

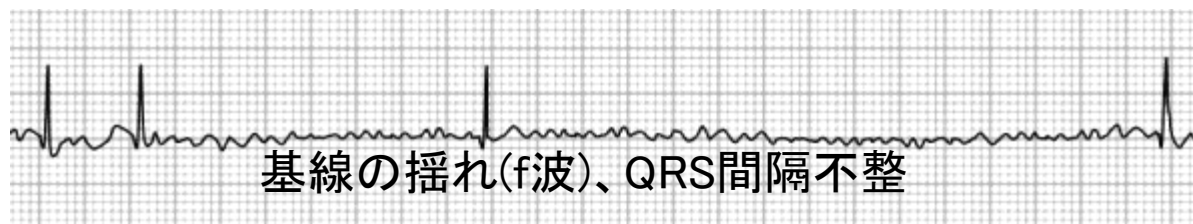
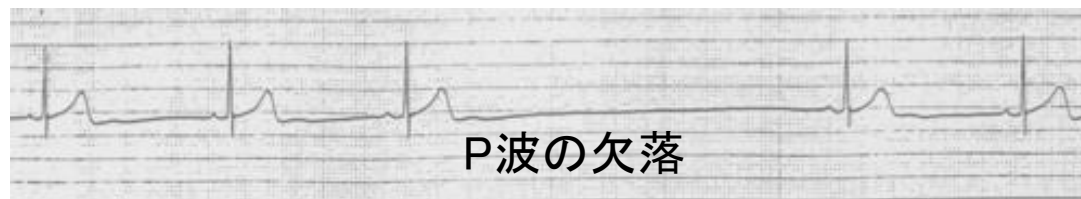
循環器疾患の治療学 不整脈の薬物療法

名古屋市立大学医学部附属東部医療センター 循環器内科

吉田孝幸

徐脈性不整脈に対する治療

治療対象となるのは主に洞不全症候群、徐脈性心房細動、房室ブロック(II度、高度、III度房室ブロック)



洞不全症候群

徐脈性心房細動

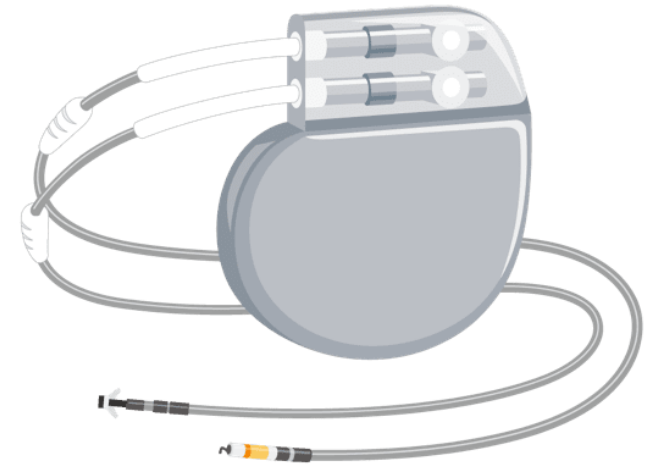
完全房室ブロック

有症候性のものが
治療対象

有症候性:失神、痙攣、眼前暗黒感、眩暈、息切れ、易疲労感、心不全等

徐脈性不整脈に対する治療は基本的にはペースメーカー植込みが第一選択。

薬物治療はペースメーカー植込みまでのつなぎや本来はペースメーカー植込みの適応があるが患者の状態により薬物治療で代替する時に用いられる。



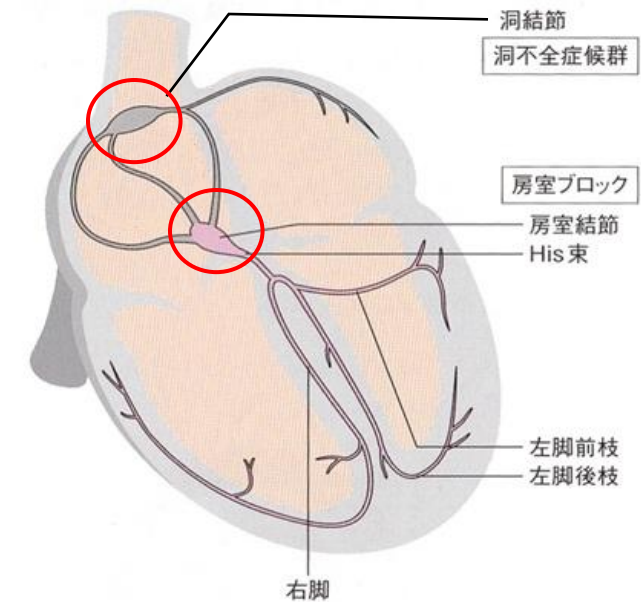
徐脈性不整脈に対する薬物治療

・アトロピン

アセチルコリン受容体(ムスカリン受容体)拮抗薬。副交感神経遮断効果で洞結節の興奮頻度を増加させることと房室結節の伝導性を改善させる。

・イソプロテレノール

非選択制アドレナリン β 受容体作動薬。cAMP産生から細胞内 Ca^{2+} を増やし、洞結節の興奮頻度と房室結節の伝導性を増加させる(陽性変時作用)。心筋収縮増強作用(陽性変力作用)も持つ。



- ・テオフィリン(喘息の薬)

アセチルコリン感受性 K^+ チャネルを活性化して洞結節や房室結節の働きを抑制するアデノシン受容体を遮断する作用とホスホジエステラーゼの阻害作用を持つ。

- ・シロスタゾール(抗血小板剤)

ホスホジエステラーゼIIIの阻害作用でcAMP分解抑制から細胞内 Ca^{2+} を増やし、陽性変時作用と陽性変力作用を持つ。

頻脈性不整脈に対する治療

- ・薬物治療(抗不整脈治療(内服・注射))

不整脈停止作用、再発予防作用を期待して使用される(救急でも行われる)。奏功率はあまり高くない。不整脈を抑えるためには継続服用しなければならない。副作用として陰性変力作用や催不整脈作用がある。



- ・電氣的除細動(カルディオバージョン)

不整脈を停止させるために使用される(救急でも行われる)。即効性があり、不整脈停止率は高い。侵襲的であり鎮静が必要。不整脈の再発は抑制できない。



- ・カテーテルアブレーション

不整脈に対する根治術である(基本的に待機的治療)。不整脈の種類によって成功率は異なる。侵襲的治療で重篤な合併症も少ないが認められる。



- ・植込み型除細動器(ICD)

致死的頻脈性不整脈に対して抗頻拍ペーシングや除細動を行い心臓突然死を予防し、生命予後を改善する器械を植込む。



頻脈性不整脈に対する薬物治療

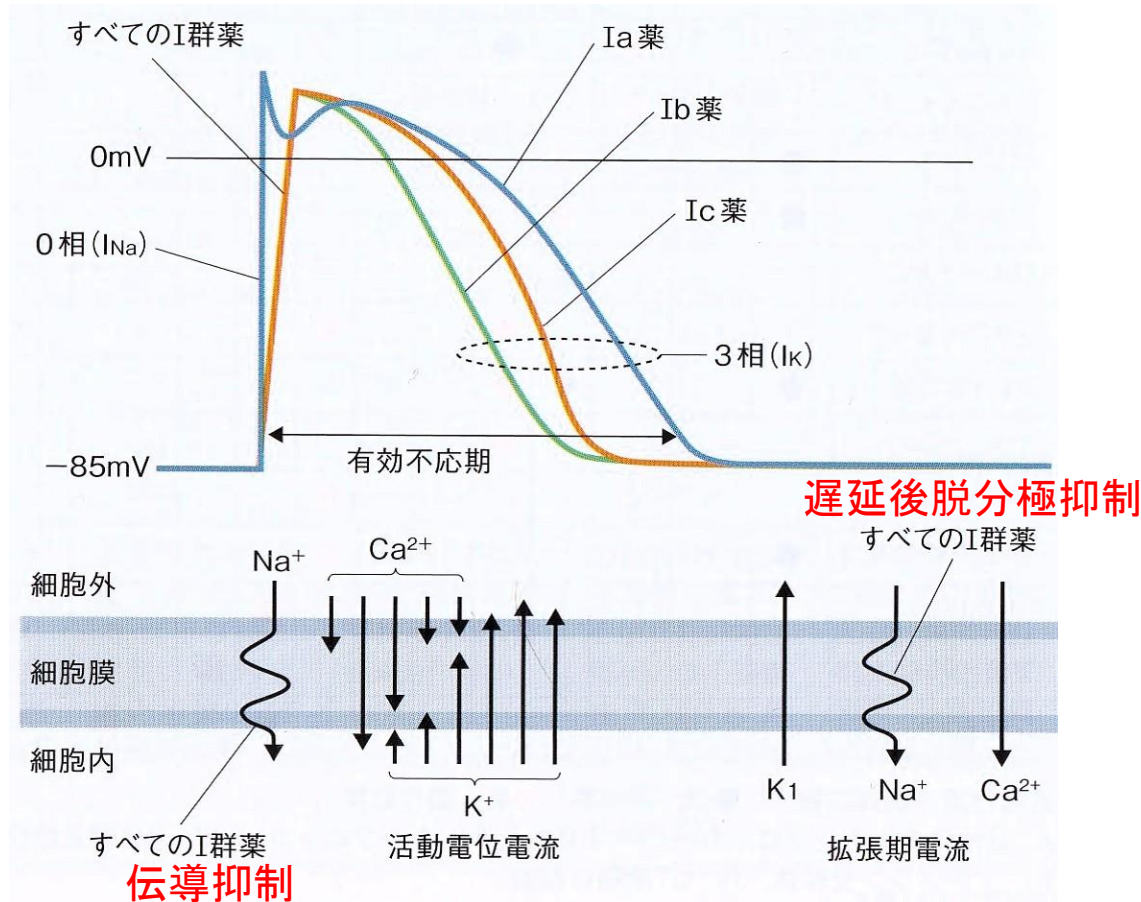
抗不整脈薬の分類と作用機序

Vaughan Williams分類

			一般名	商品名(®)
Ⅰ 群薬 Naチャンネルブロッカー	Ⅰ a群薬 Naチャンネルブロッカー	活動電位持続時間延長 心室、心房	キニジン	キニジン®
			プロカインアミド	アミサリン®
			ジソピラミド	リスモダン®
			シベンゾリン	シベノール®
	Ⅰ b群薬 Naチャンネルブロッカー	活動電位持続時間短縮 心室	リドカイン	キシロカイン®
			メキシレチン	メキシチール®
			アプリンジン	アスベノン®
	Ⅰ c群薬 Naチャンネルブロッカー	活動電位持続時間不変 心室、心房	フレカイニド	タンボコール®
			プロパフェノン	プロノン®
			ピルシカイニド	サンリズム®
Ⅱ 群薬	β blocker	洞結節、房室結節	プロプラノロール	インデラル®
			ナドロール	ナディック®
Ⅲ 群薬	Kチャンネルブロッカー	活動電位持続時間延長 心房、心室	アミオダロン	アンカロン®
			ソタロール	ソタコール®
			ニフェカラント	シンビット®
Ⅳ 群薬	Caチャンネルブロッカー	洞結節、房室結節	ベラパミル	ワソラン®
			ベプリジル	ベプリコール®

I群薬(ナトリウムチャネル遮断薬):

主に Na^+ チャネルを遮断することにより活動電位の立ち上がりを抑制し伝導速度を遅くする。また、 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交換系を介して Ca^{2+} 過負荷による遅延後脱分極を抑制する。電気生理学的作用により3群に細分される。

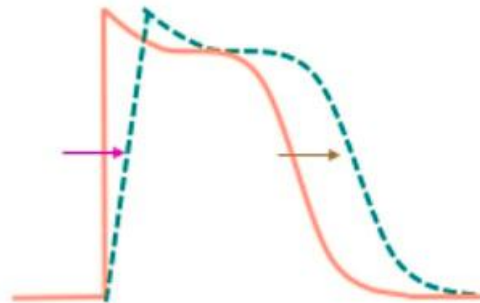


Ia群:活動電位持続時間延長

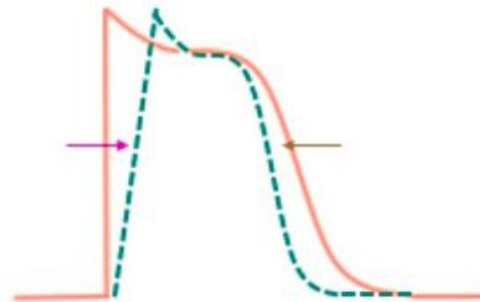
Ib群:活動電位持続時間短縮

Ic群:活動電位持続時間不変

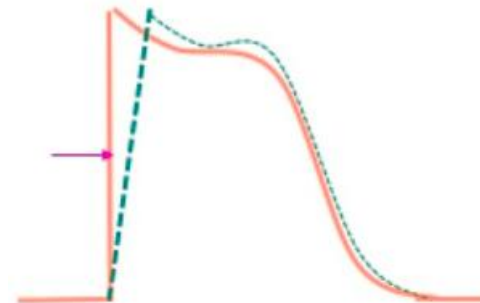
Ia群



Ib群



Ic群

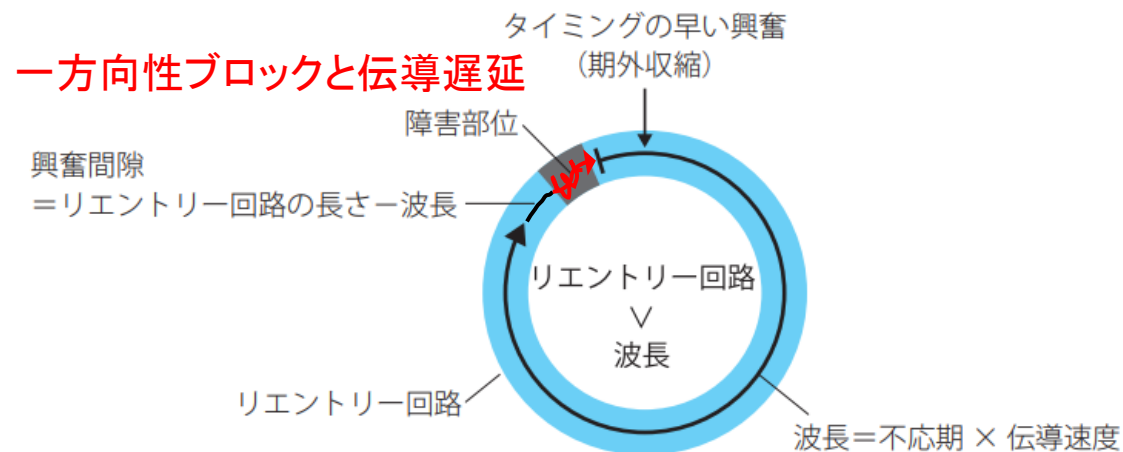


Ia群:比較的強い K^+ チャネル遮断作用を併せ持つため活動電位幅は延長(不応期延長)。心房・心室に作用。陰性変力作用やQT延長による催不整脈作用に注意が必要。
薬剤:プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリンなど。

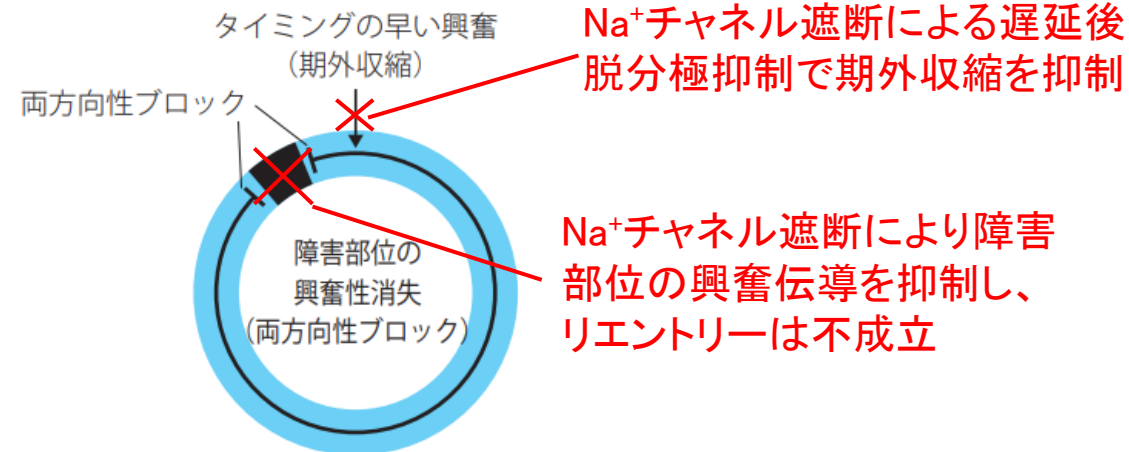
Ib群: K^+ 電流増加作用あり活動電位幅はやや短縮。主に心室に作用。
薬剤:リドカイン、メキシレチン、アプリジン。

Ic群:最も強力な Na^+ チャネル遮断作用を有する。心房・心室に作用。3群の中で陰性変力作用が最も強い。
薬剤:プロパフェノン、ピルシカイニド、フレカイニド。

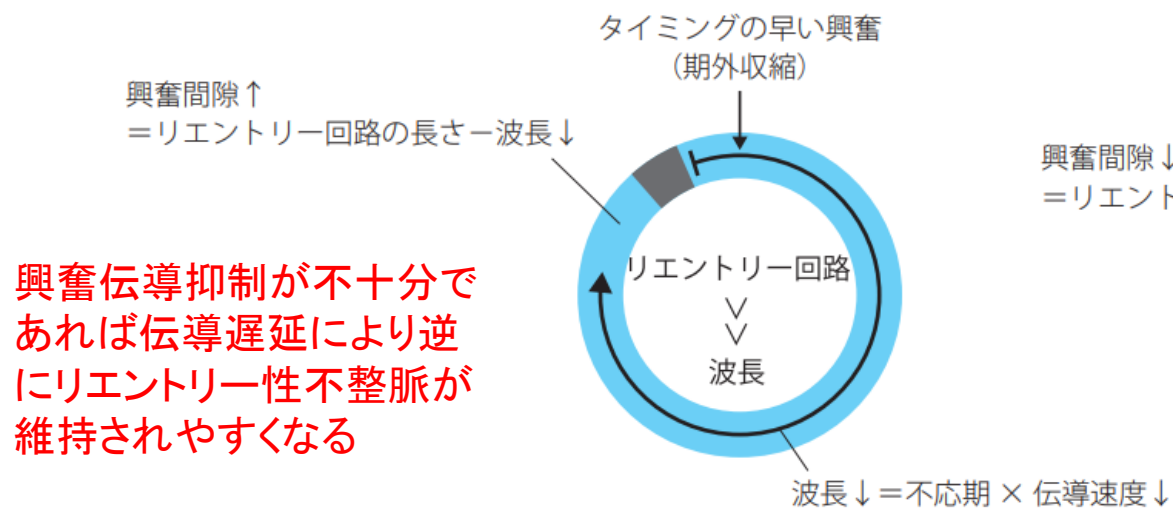
A: リエントリー成立



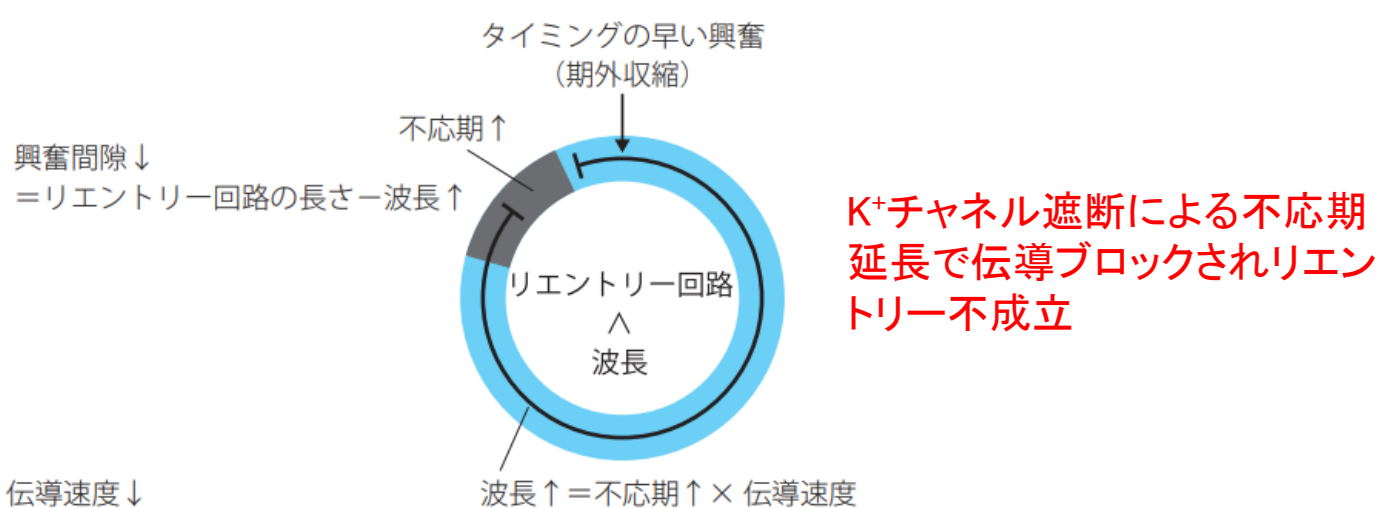
B: 興奮性低下



C: 伝導遅延



D: 不応期延長



II群薬(交感神経 β 受容体遮断薬):

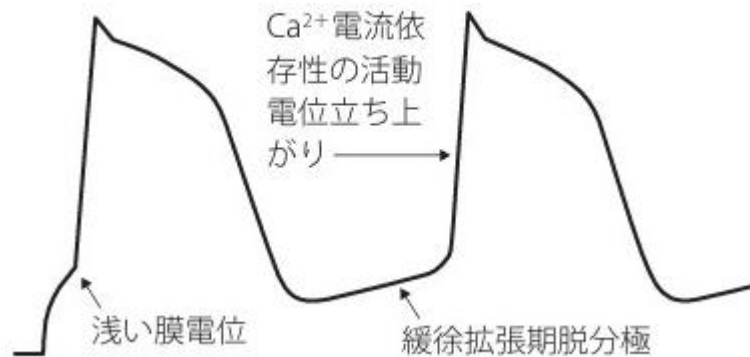
過剰な交感神経活動は正常自動能のみならず異常自動能を亢進させ、triggered activityの発生を惹起し、伝導障害部位の緩徐伝導を促進しリエントリーを成立させやすくする。 β 遮断薬はこれらに拮抗し、心拍数低下と抗不整脈作用を示す。

過剰な交感神経活動が関係する不整脈を除き不整脈減少作用は強くはないが、基礎心疾患を持つ患者の致死的不整脈を抑え、突然死を減少させることは多くの大規模臨床試験で証明されている。

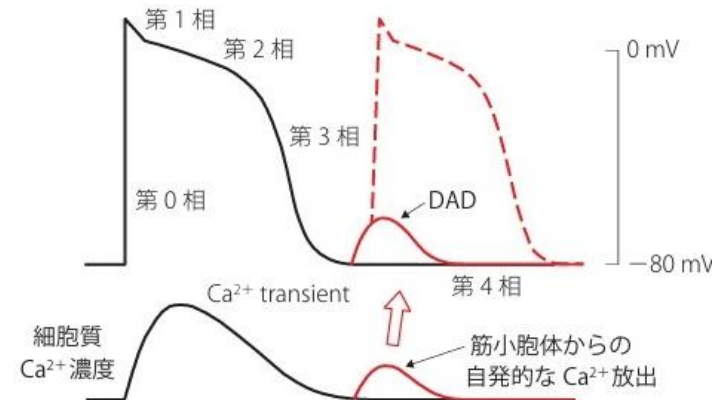
陰性変力作用を持つため、心機能の低下した患者へは注意が必要。

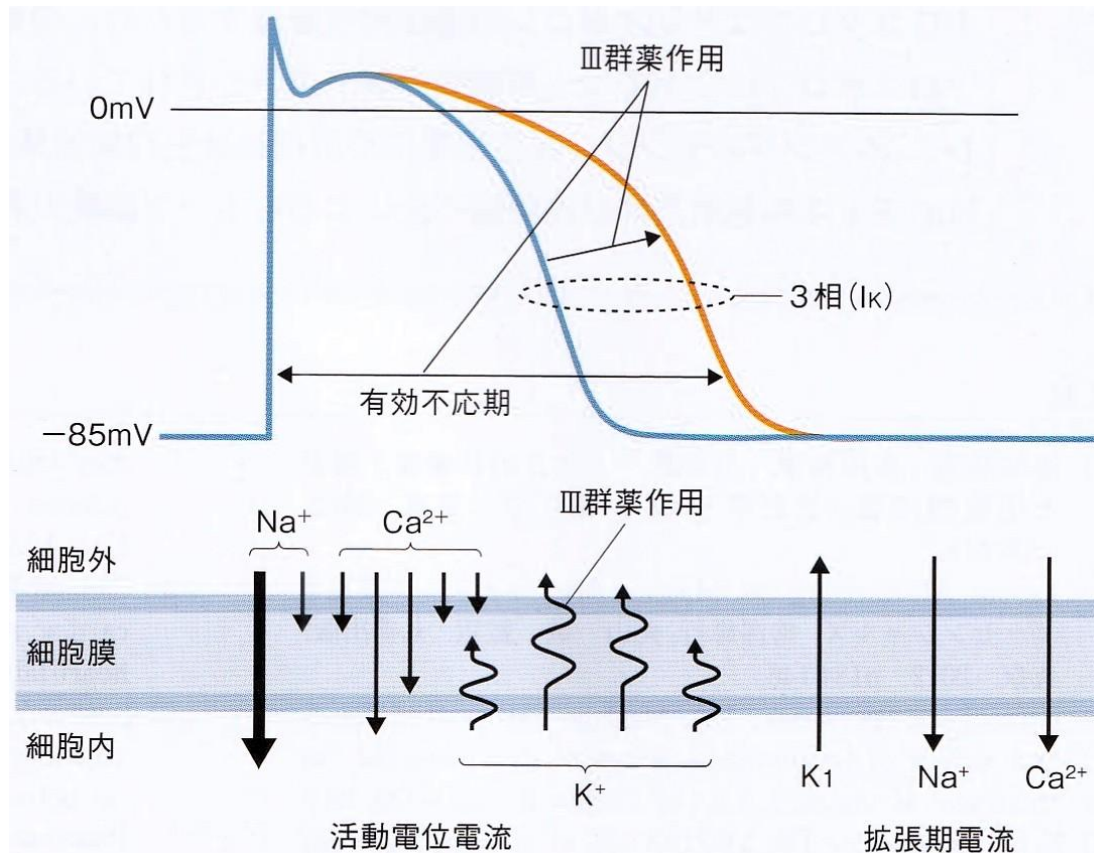
薬剤: ビソプロロール、カルベジロール、ランジオロールなど。

異常自動能 (心室筋)



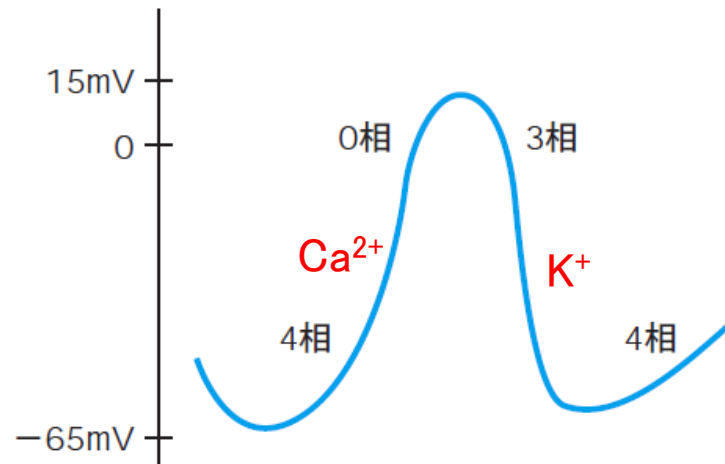
DAD による撃発活動





Ⅲ群薬(カリウムチャネル遮断薬):
主にK⁺チャネルを遮断することにより活動電位持続時間(不応期)を延長させる。リエントリーを機序とする心室性不整脈に主に用いられる。陰性変力作用少ない。QT延長による催不整脈作用に注意。
薬剤: アミオダロン、ソタロール、ニフェカレント。

洞結節



IV群薬(カルシウムチャネル遮断薬):

Ca^{2+} 電流依存性活動電位を示す洞結節、房室結節などの刺激伝導系に作用し、自動能や伝導速度を抑える。 Ca^{2+} チャネルが関与する triggered activity に対しても有効性が見られる。陰性変力作用を持つ。

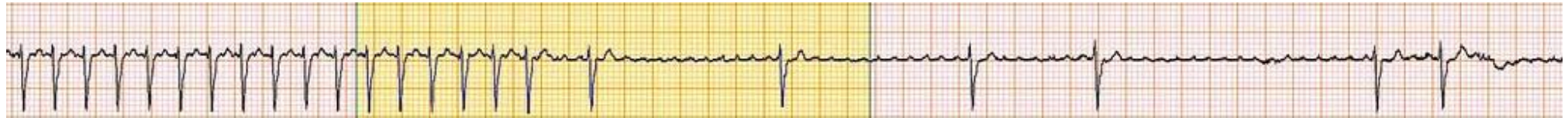
薬剤: ベラパミル、ジルチアゼム、ベプリジル。

Vaughan Williams分類外の薬剤

ATP(アデノシン三リン酸):

洞結節と房室結節のアデノシンA1受容体に作用し、洞結節の自動能と房室伝導を強力に抑制する。作用発現は早く、消失も早いため、頻拍の鑑別のためにも使われる。

気管支攣縮作用あり喘息既往には使えない。



マグネシウム:

Ca^{2+} イオンの細胞内流入を阻害し、活動電位持続時間を短縮させ、triggered activityを抑制する。多形性心室頻拍に対して用いられる。

ジゴキシン:

副交感神経刺激による心拍数減少や房室結節の伝導抑制作用がある。 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ を阻害することにより細胞内 Ca^{2+} 濃度を高め心筋収縮力を増大する(強心作用)。有効域と中毒域の間が狭く、過剰となると高度徐脈やtriggered activityによる不整脈が発生しやすくなる。最近はあまり使われない。

表 6 Sicilian Gambit の提唱する薬剤分類の枠組

薬剤	イオンチャネル						受容体				イオンポンプ	臨床効果			心電図所見		
	Na ⁺			Ca ²⁺	K ⁺	I _f	α	β	M ₂	A ₁	Na ⁺ -K ⁺ ATPase	左室 機能	洞調律	心外性	PR	QRS	JT
	速い	中間	遅い														
リドカイン	○											→	→	●			↓
メキシレチン	○											→	→	●			↓
プロカインアミド		●A			●							↓	→	●	↑	↑	↑
ジソピラミド			●A		●				○			↓	→	●	↑↓	↑	↑
キニジン		●A			●		○		○			→	↑	●	↑↓	↑	↑
プロパフェノン		●A						●				↓	↓	○	↑	↑	
アブリンジン		●I		○	○	○						→	→	●	↑	↑	→
シベンゾリン			●A	○	●				○			↓	→	○	↑	↑	→
ビルメノール			●A		●				○			↓	↑	○	↑	↑	↑→
フレカイニド			●A		○							↓	→	○	↑	↑	
ビルシカイニド			●A									↓→	→	○	↑	↑	
ベプリジル	○			●	●							?	↓	○			↑
ベラパミル	○			●			●					↓	↓	○	↑		
ジルチアゼム				●								↓	↓	○	↑		
ソタロール					●			●				↓	↓	○	↑		↑
アミオダロン	○			○	●		●	●				→	↓	●	↑		↑
ニフェカルント					●							→	→	○			↑
ナドロール								●				↓	↓	○	↑		
プロプラノロール	○							●				↓	↓	○	↑		
アトロピン									●			→	↑	●	↓		
ATP										■		?	↓	○	↑		
ジゴキシン									■		●	↑	↓	●	↑		↓

遮断作用の相対的強さ：○低、●中等、●高

■：作動薬

臨床効果と心電図変化の方向：↑増大、↓減少、→不変

A：活性化チャネルブロッカー（活性化状態イオンチャネルをブロックする薬物）。

I：不活性化チャネルブロッカー（不活性化状態イオンチャネルをブロックする薬物）

速い・中間・遅い：チャネルに対する結合 / 解離速度

イオンチャネルや受容体など分子標的への作用に基づいた分類。

Vaughan Williams分類で記載のなかったATP、アトロピン、ジゴキシンも組み込まれている。複数のイオンチャネルに作用する薬剤が多いことが分かる。

複雑で臨床での不整脈に対する作用が分かりにくく最新のガイドラインでは取り上げられていない。

抗不整脈薬による副作用


心臓性副作用		
陰性変力作用		I群薬、II群薬、IV群薬
催不整脈作用	突然死	陳旧性心筋梗塞ではIC群薬で突然死増加
	心房粗動	IC群薬で心房細動が心房粗動に移行。抗コリン作用を持つI群薬（シベンゾリン、ジソピラミドなど）で1：1伝導の心房粗動誘発
	ブルガダ症候群	I群薬でブルガダ症候群の顕在化と心室細動誘発
	ペースメーカー不全	I群薬
	除細動閾値上昇	I群薬、アミオダロン（高用量）
	除細動閾値低下	III群薬
	QT延長（TdP）	IA群薬、III群薬、ベプリジル
	徐脈性不整脈	II群薬、III群薬（アミオダロンとソタロール）、IV群薬
	ジギタリス中毒	徐脈性不整脈、頻脈性不整脈誘発
心外性副作用		
	前立腺肥大症	抗コリン作用を持つI群薬で悪化（尿閉）
	緑内障	閉塞隅角緑内障では抗コリン作用を持つI群薬で緑内障発作
	気管支喘息	アデノシン製剤（ATP）、非選択性β受容体遮断作用薬
	下肢浮腫	IV群薬
	全身倦怠、睡眠障害、うつ傾向、間欠性跛行	II群薬
	低血糖	ジソピラミド、シベンゾリン
	甲状腺機能障害	アミオダロン
	肺合併症	アミオダロン、ベプリジル
	肝障害	アミオダロン
	眼合併症（視神経炎）	アミオダロン
	皮膚合併症（日光過敏症）	アミオダロン
	消化器症状	キニジン

- ・陰性変力作用による心不全
I群薬、IV群薬は心機能低下例では基本的に使用しない。
- ・催不整脈作用
過剰作用により徐脈や頻脈を来たす。
I群薬は心機能低下例で突然死を増やす。
- ・アミオダロンは様々な心外副作用のriskがある。



薬剤使用中は副作用予防に必要な検査を定期的に行い注意する必要がある。

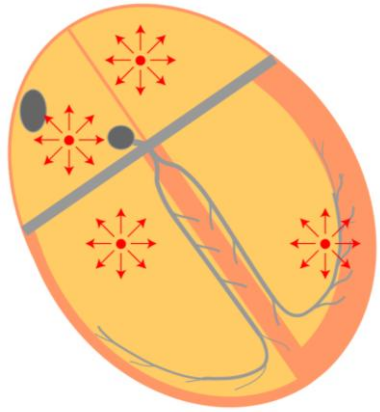
頻脈性不整脈に対する薬物治療

- 
- ・頻脈性不整脈が起きている時
 - 頻脈を抑える治療(心拍数コントロール)
 - 不整脈自体を停止する治療
 - ・頻脈性不整脈発作の予防
-
- ・心機能低下があるかないかで薬剤選択が変わる

不整脈各論

上室性期外収縮:

通常、治療の必要はない。症状が強ければ β 遮断薬を使用する。



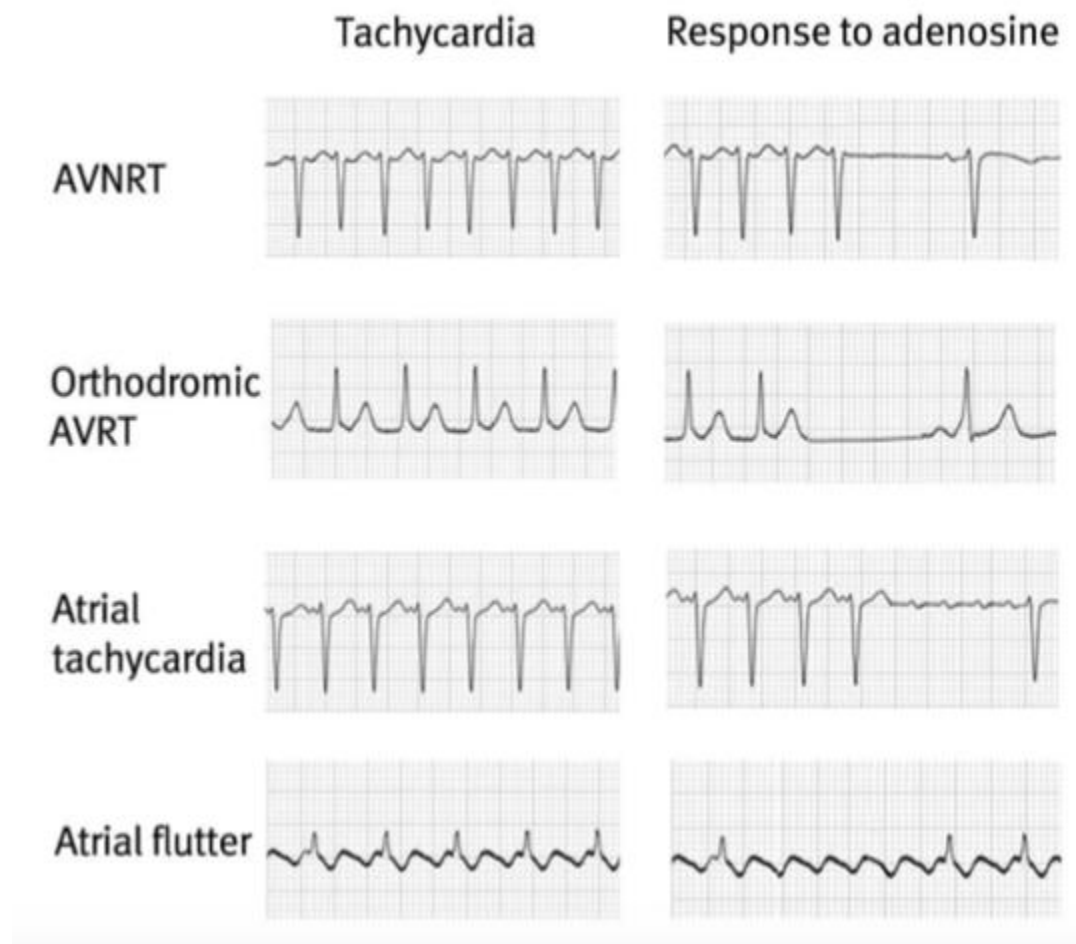
心室性期外収縮:

器質的心疾患を伴わない心室性期外収縮は投薬しない。症状が強ければ β 遮断薬を使用する。

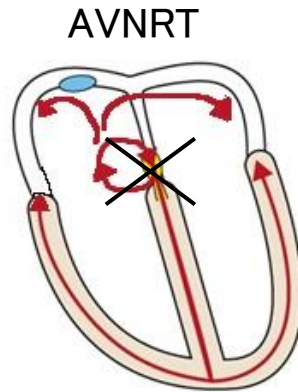
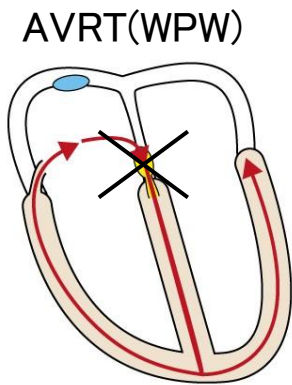
器質的心疾患に伴う心室性期外収縮が多発するものは期外収縮誘発性心筋症のriskがあり、 β 遮断薬やアミオダロンを使用する。

発作性上室性頻拍

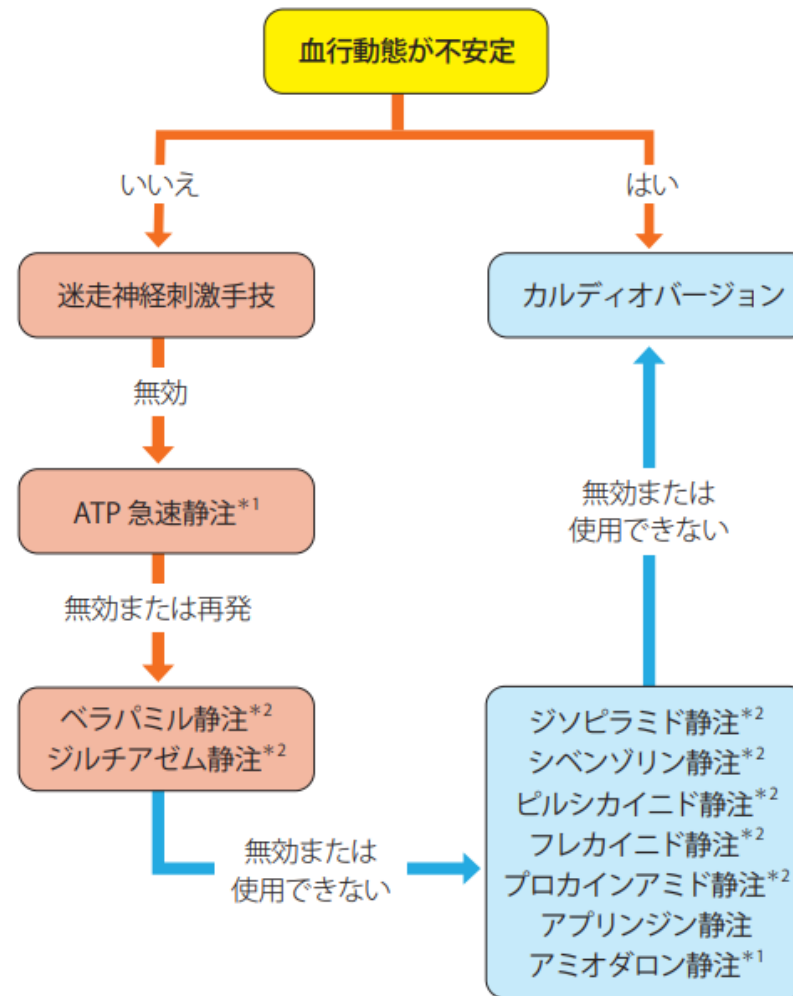
- 心房頻拍や洞性頻脈との鑑別のためにATPを使用する。
(AVNRTやAVRT(WPW症候群)では頻拍停止する)



発作性上室性頻拍の停止



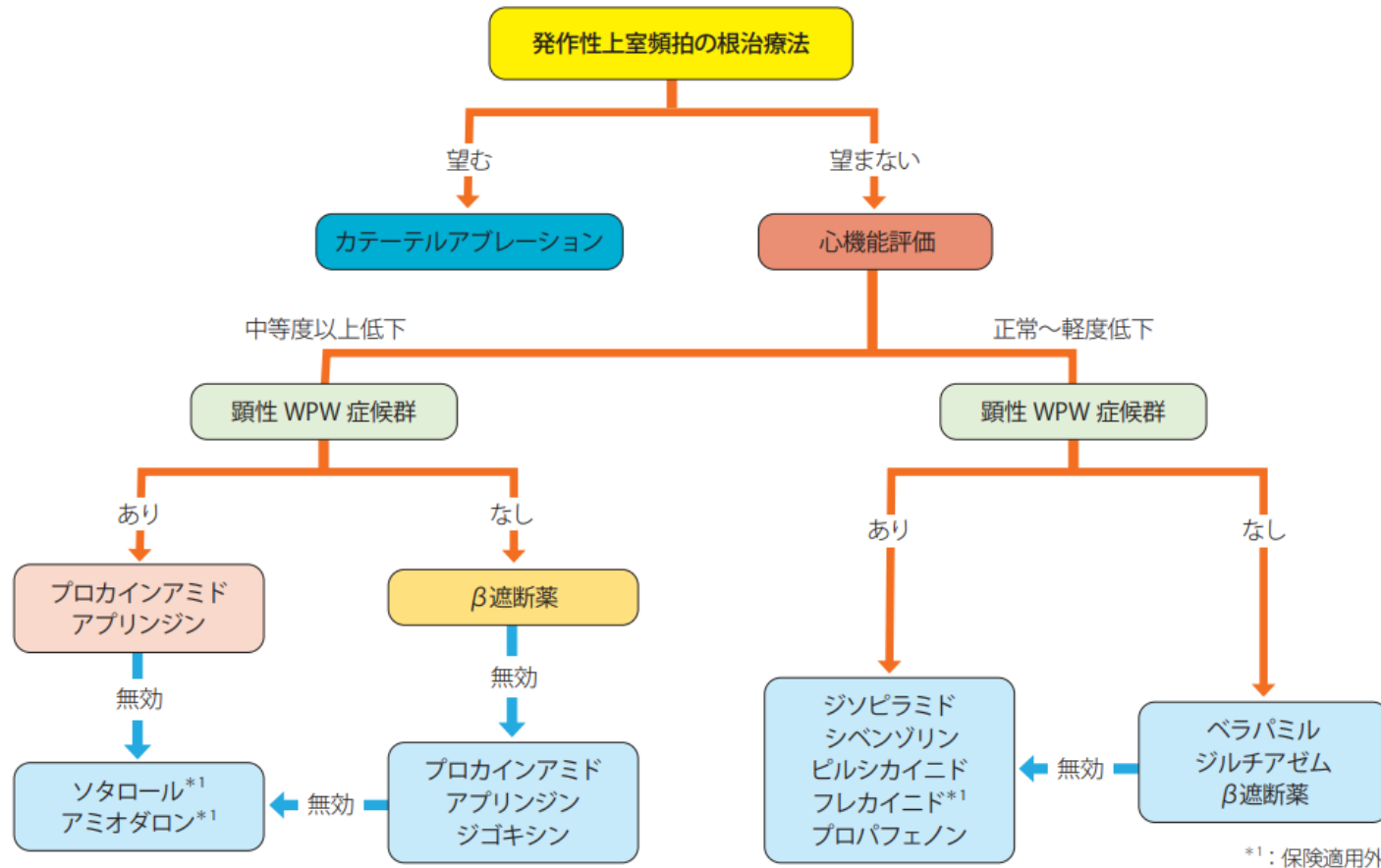
ATPが使えない時(喘息)や停止してもすぐに再発するときは薬の作用時間の長いIV群薬を使用



心不全の時は心不全増悪riskのため使用できる薬剤が少ない

^{*1}: 保険適用外
^{*2}: 心不全例を除く

発作性上室性頻拍の予防



顕性WPW症候群では房室結節の伝導を抑制するとKent束の伝導が促進され、心房細動発生時の早期興奮 (Pre-excited AF)による心室細動発生riskが高まる恐れがあるため、II/IV群薬は勧められない

偽性心室頻拍



心房頻拍・心房粗動の急性期治療

- ・心房粗動に対する抗凝固療法
血栓塞栓症予防のため→心房細動の1/3程度の血栓塞栓症リスクあり
- ・ β 遮断薬やCa拮抗薬静注投与
心血行動態が安定している頻拍の停止あるいは心拍数調節療法
- ・I群抗不整脈薬静注投与
心血行動態が安定している基礎心疾患がない頻拍の停止



心血行動態が不安定あるいは薬物治療抵抗性の場合は
緊急的なR波同期の電氣的除細動を考慮

心房頻拍・心房粗動の再発予防

- ・心房粗動に対する抗凝固療法
- ・ β 遮断薬あるいはCa拮抗薬経口投与
頻拍の予防あるいは心拍数調節療法
- ・I群抗不整脈薬経口投与
基礎心疾患がない頻拍の予防
- ・III群抗不整脈(アミオダロン)経口投与
I群抗不整脈治療抵抗性あるいは低心機能の頻拍



発作時の症状が強い例, インセサント型心房頻拍や薬物治療抵抗性, 薬物治療での副作用出現例ではカテーテルアブレーションの適応を考慮する

心房細動

- ・血栓塞栓症予防のための抗血栓療法
- ・頻拍に対する心拍数調節治療(rate control)
- ・洞調律維持治療(rhythm control)

薬物治療によるrate controlとrhythm controlの比較で大規模臨床試験では生命予後に差はなかった。rhythm controlに用いる抗不整脈薬による副作用の影響が考えられている。QOLでは差が出た試験もあり安全性に留意しながらの使用が求められる。



カテーテルアブレーションによる洞調律化は予後改善効果が認められてきており症例によってはアブレーションが第一選択となってきた。

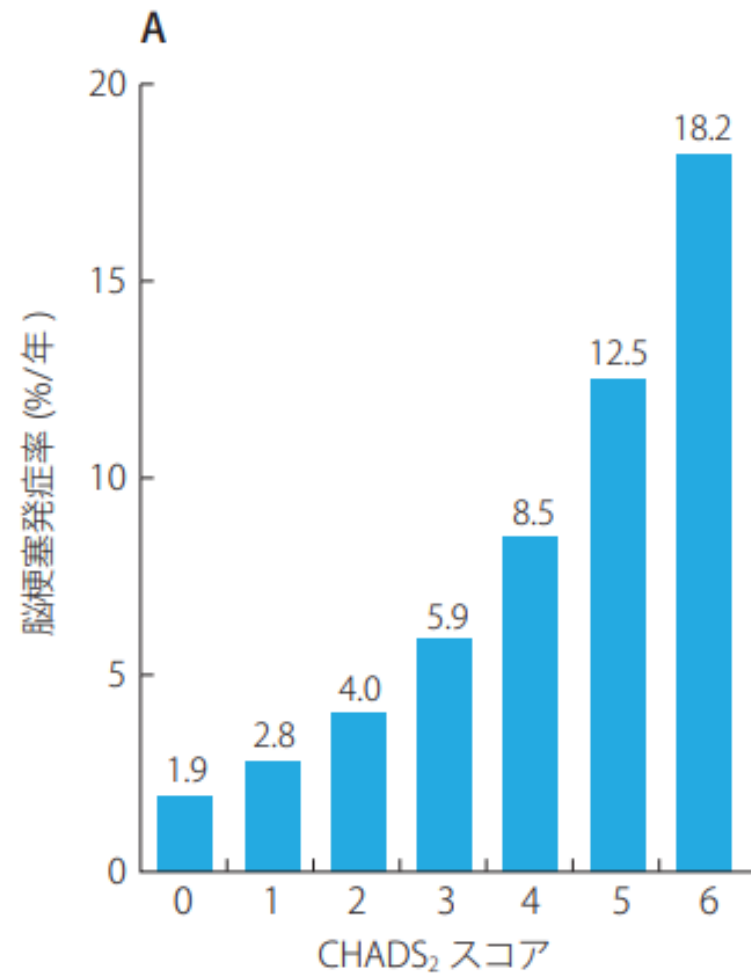
血栓塞栓症予防のための抗血栓療法

心房細動の合併症として心房内血栓形成からの血栓塞栓症がある。脳塞栓症の発症を患者の予後を規定する大きな因子となる。

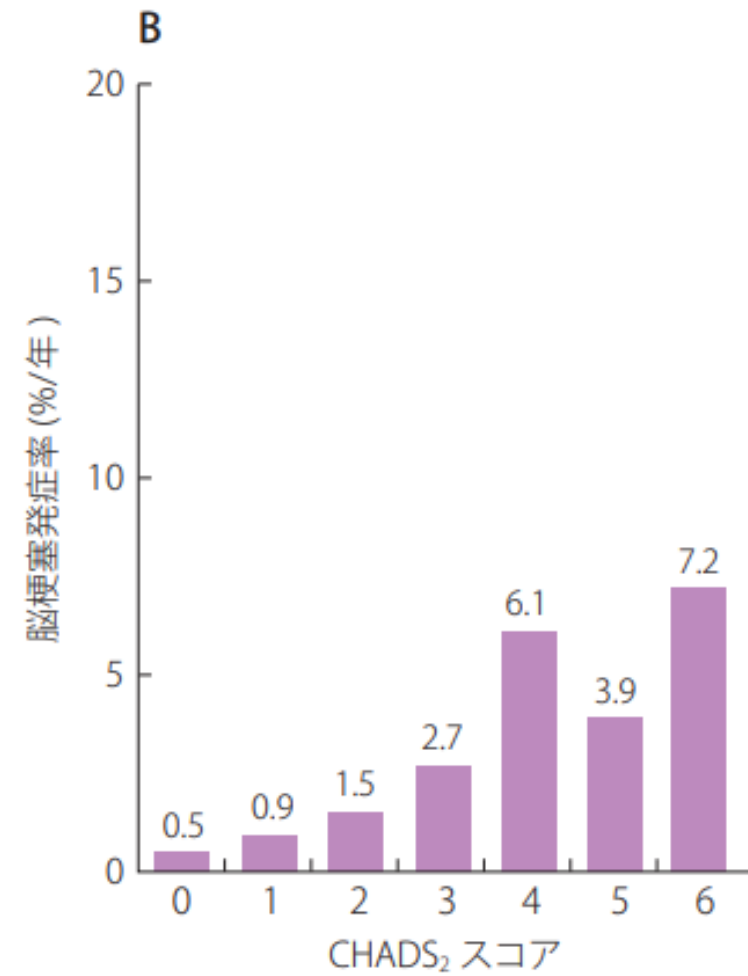
血栓塞栓症のrisk評価としてCHADS₂スコアがある。

頭文字	危険因子		点数
C	Congestive heart failure	心不全	1
H	Hypertension	高血圧（治療中も含む）	1
A	Age	年齢（75 歳以上）	1
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S ₂	Stroke/TIA	脳卒中 /TIA の既往	2

CHADS₂スコア別脳梗塞発症率

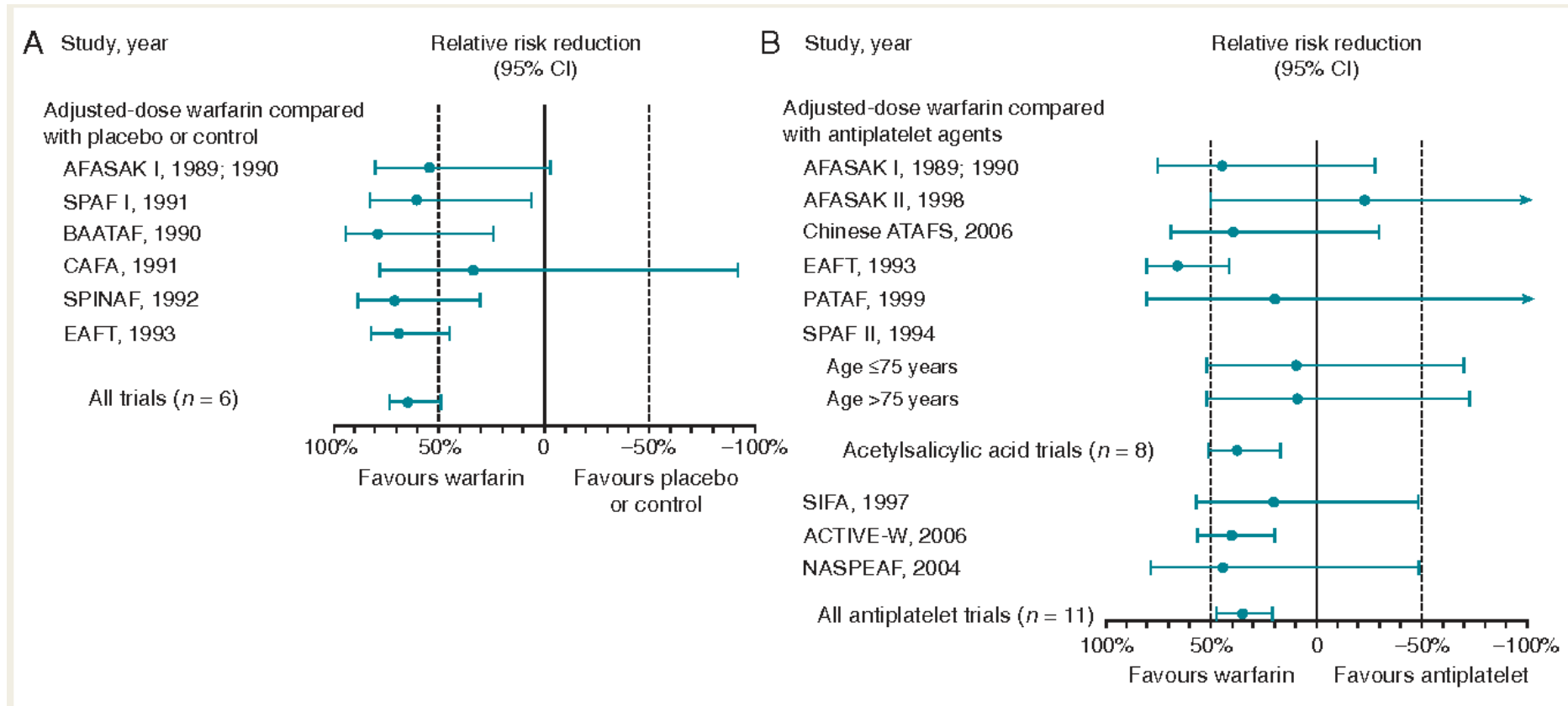


アメリカのdata



日本のdata

心房細動に対する抗血栓療法と比較



心房細動患者を対象に抗血小板薬とワルファリン(抗凝固薬)による脳卒中予防効果を比較した試験のメタ解析

抗凝固薬の有用性が示されている

抗凝固薬の選択

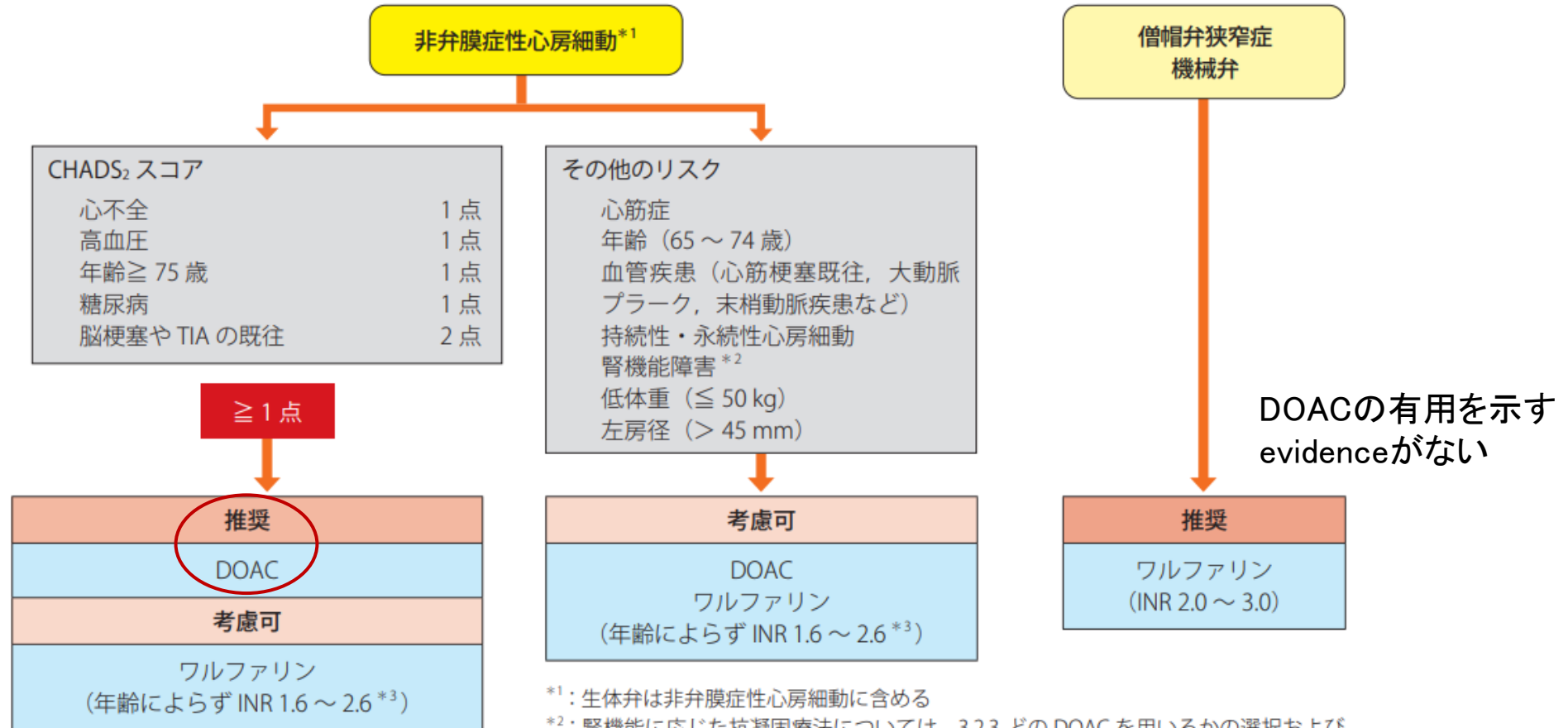
- ワルファリン
ビタミンK依存性凝固因子の活性を阻害
- DOAC(直接作用型経口抗凝固薬)
直接トロンビン阻害(ダビガトラン)と活性化第X因子阻害(アピキサバン、エドキサバン、リバーロキサバン)

DOACはワルファリンと比較して同等以上の有効性と安全性が複数のデータで示されている。
ワルファリンはPTINR(プロトロンビン時間国際標準比)を測定して容量調節が必要で煩雑。

		正常腎機能～中等度 腎機能障害 ($\text{CCr} \geq 30 \text{ mL/分}$)	重度腎機能障害 ($\text{CCr} < 30 \text{ mL/分}$)		維持透析導入後
			($15 \leq \text{CCr} < 30$)	($\text{CCr} < 15$)	
DOAC	ダビガトラン	投与可能	禁忌	禁忌	禁忌
	リバーロキサバン	投与可能	投与可能	禁忌	禁忌
	アピキサバン	投与可能	投与可能	禁忌	禁忌
	エドキサバン	投与可能	投与可能	禁忌	禁忌
ワルファリン		投与可能	投与可能	投与可能	原則禁忌

DOACは高度腎機能障害には
使用できない。

心房細動に対する抗凝固療法の選択

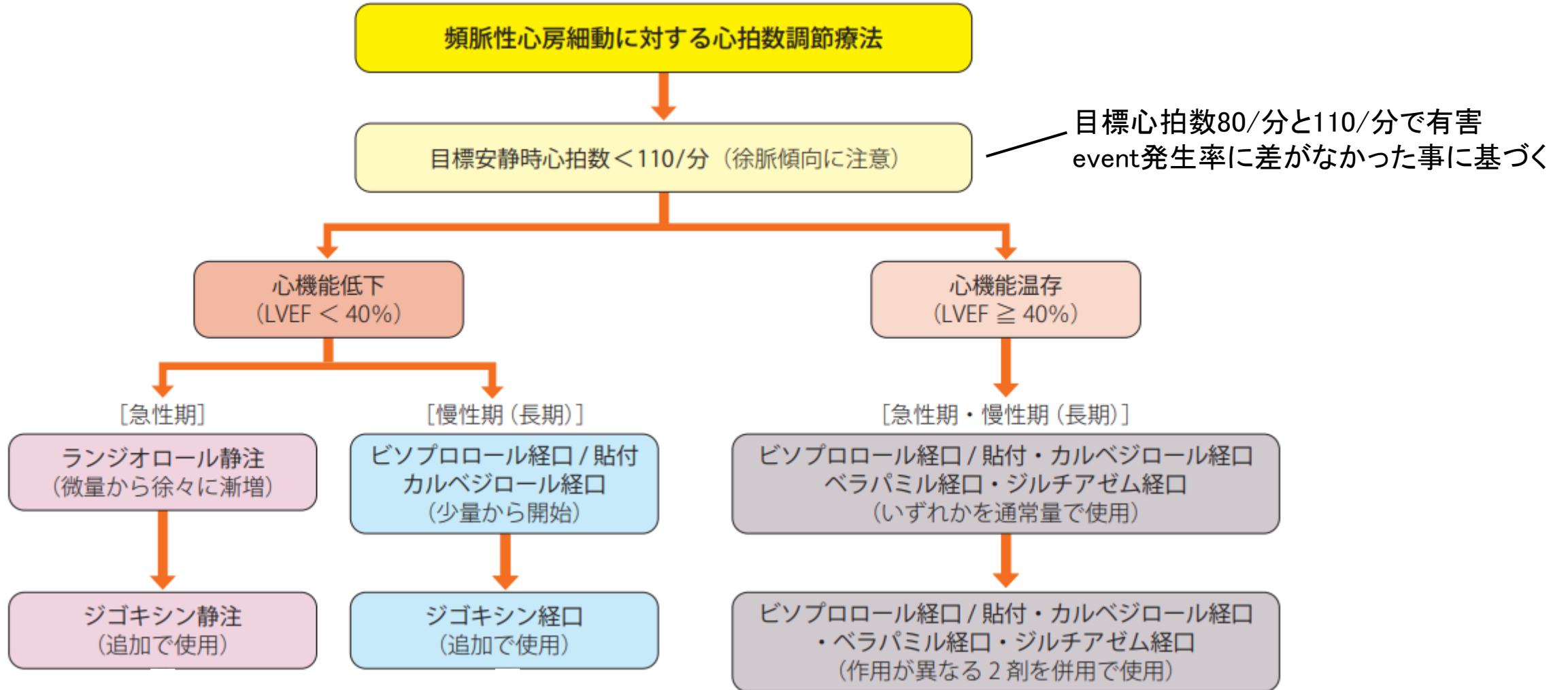


^{*1}: 生体弁は非弁膜症性心房細動に含める

^{*2}: 腎機能に応じた抗凝固療法については, 3.2.3 どの DOAC を用いるかの選択および表 36 を参照

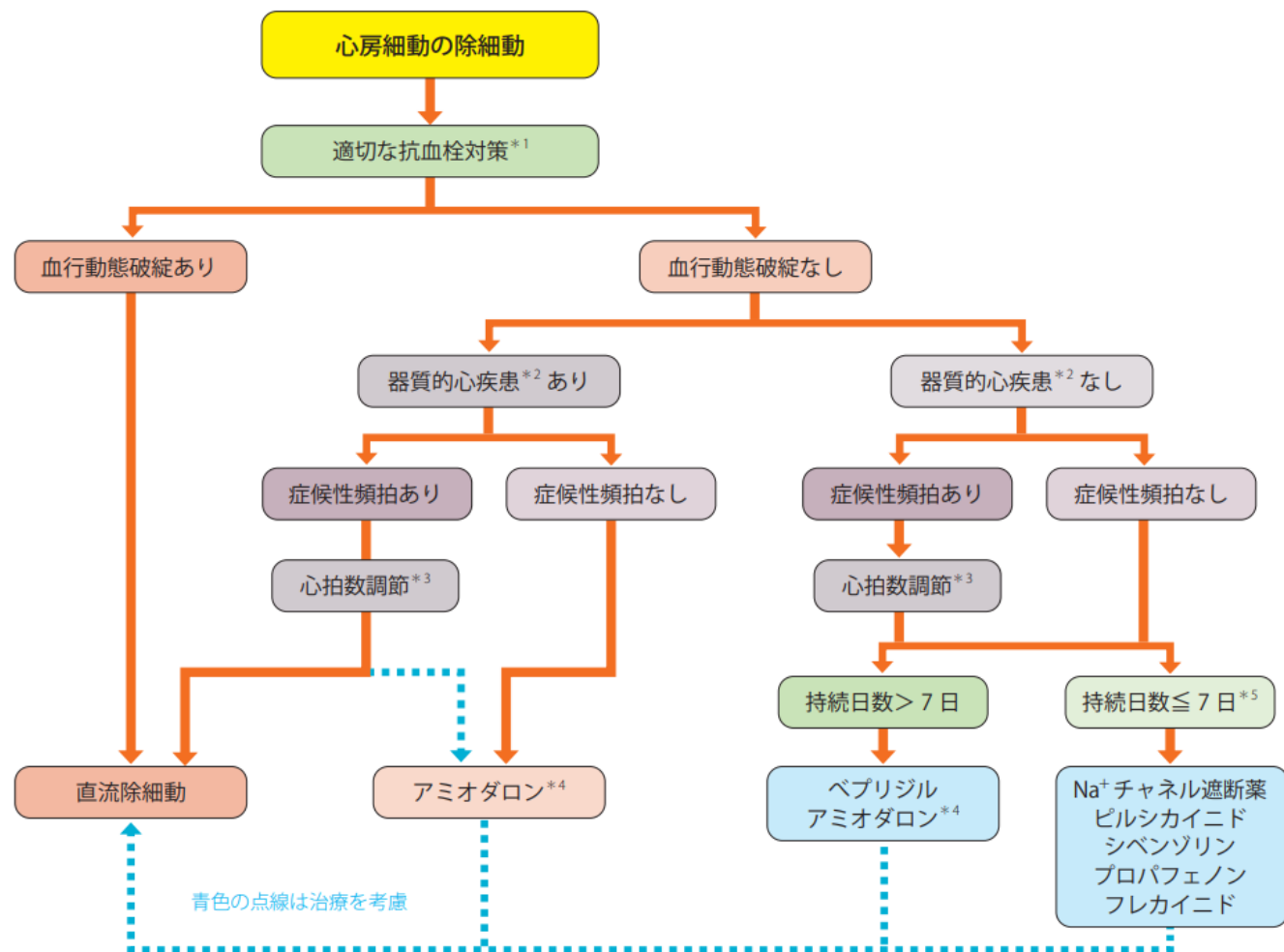
^{*3}: 非弁膜症性心房細動に対するワルファリンの INR 1.6 ~ 2.6 の管理目標については, なるべく 2 に近づけるようにする. 脳梗塞既往を有する二次予防の患者や高リスク (CHADS₂ スコア 3 点以上) の患者に対するワルファリン療法では, 年齢 70 歳未満では INR 2.0 ~ 3.0 を考慮

心拍数コントロール



※顕性WPW症候群に伴う心房細動には β 遮断薬、Ca拮抗薬は推奨されない

除細動治療(洞調律化)



^{*1}: 48 時間以内の発症を確認できない症例では、経食道エコーで心内血栓を否定するか、3 週間以上の適切かつ十分な抗凝固療法を行う。

造影CT

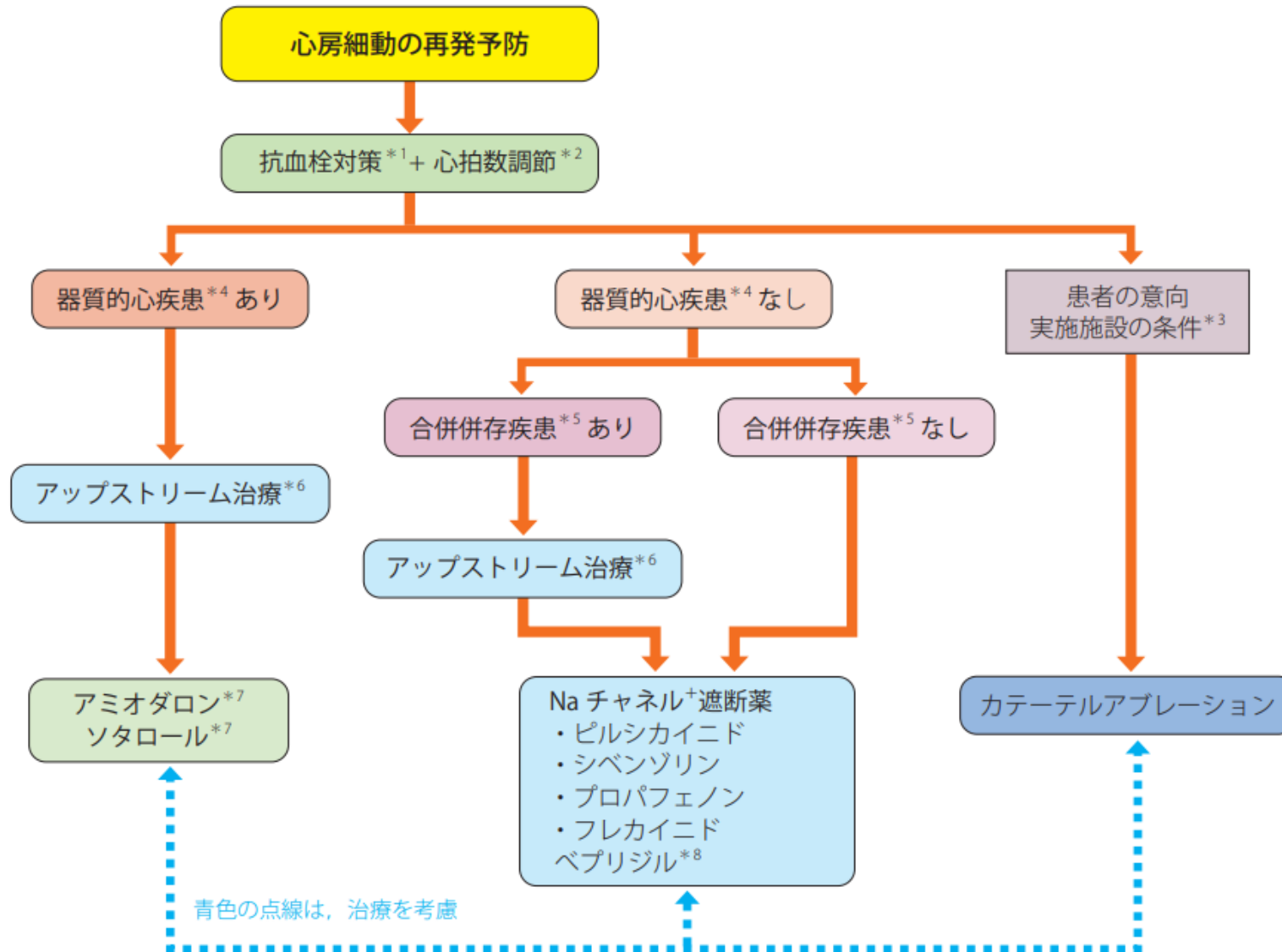
^{*2}: 肥大心、不全心、虚血心

^{*3}: 血行動態が破綻しなくとも症候性の頻拍をきたしている症例では、適切な心拍数調節を併用する。

^{*4}: アミオダロンの使用は、肥大型心筋症や心不全に合併した心房細動以外では保険適用外

^{*5}: 有効性と血栓塞栓合併症を減らす観点からは、48 時間以内に実施することが望ましい

洞調律維持治療

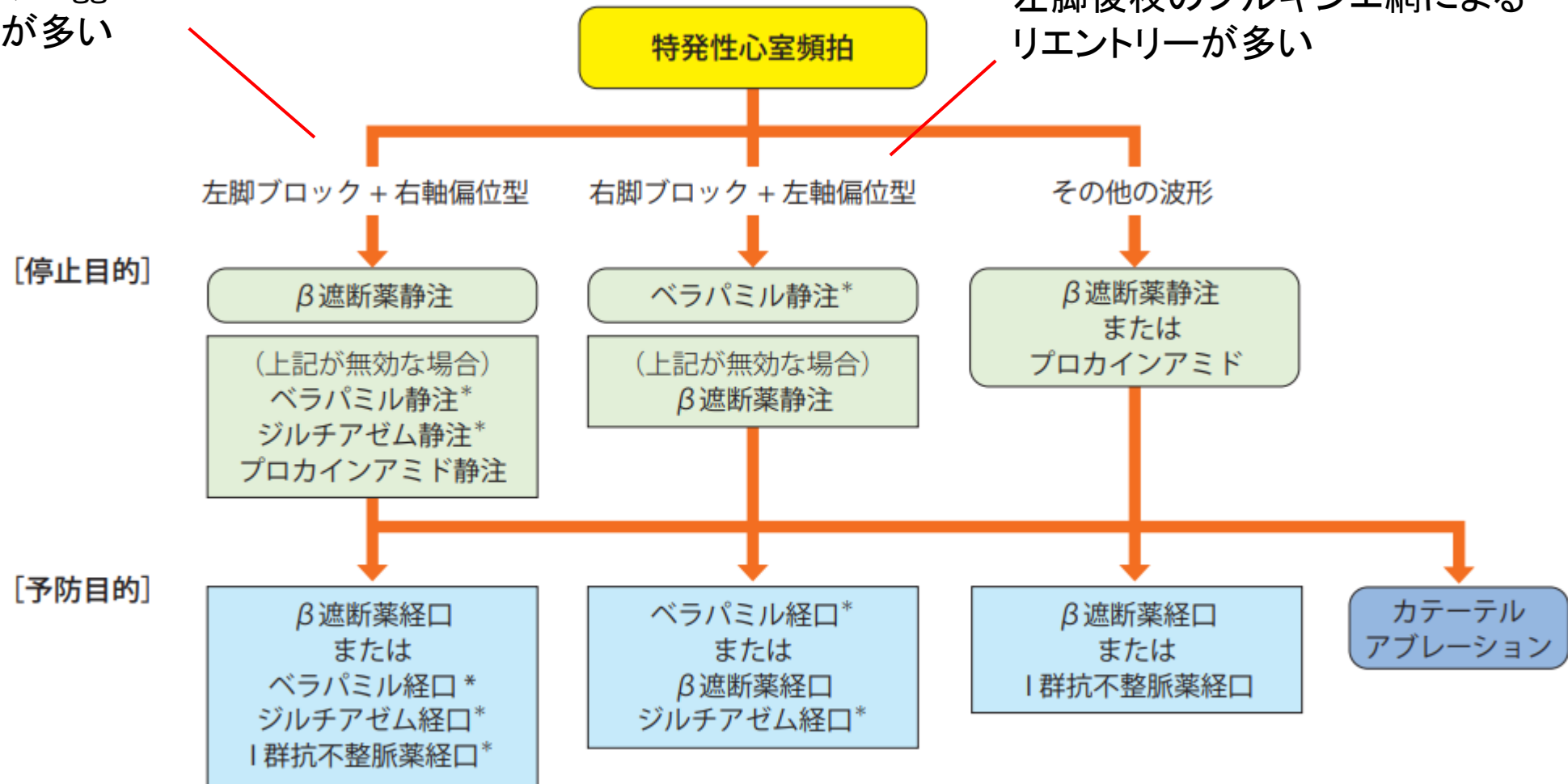


アップストリーム治療:
心房細動の発症や維持
に関与する基礎心疾患や
高血圧などの生活習慣病
に対する治療

心室頻拍(基礎心疾患なし)の治療

流出路起源:異常
自動能やtriggered
activityが多い

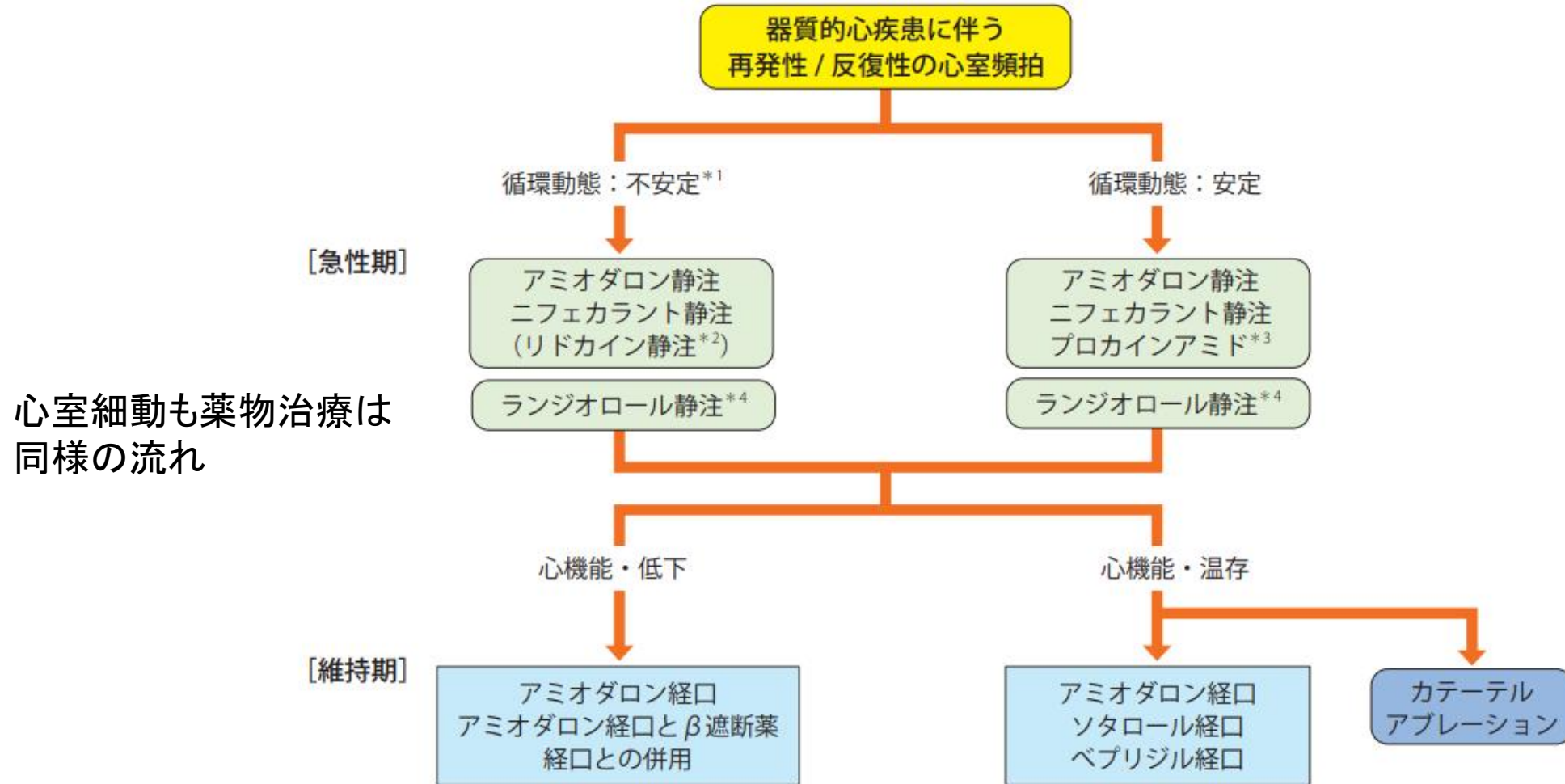
左脚後枝のプルキンエ網による
リエントリーが多い



静注薬は緩徐に投与する。経口薬は少量から漸増する。

*：保険適用外

心室頻拍(基礎心疾患あり)の治療



*1: 血行動態が不安定の場合は、すみやかに電氣的除細動を施行できる環境下で薬剤を使用

*2: 他の抗不整脈薬が使用できない場合の代替薬

*3: 持続性単形性心室頻拍の場合に限る

*4: 少量から漸増して使用する

QT延長症候群(多形性心室頻拍:TdP)の急性期治療

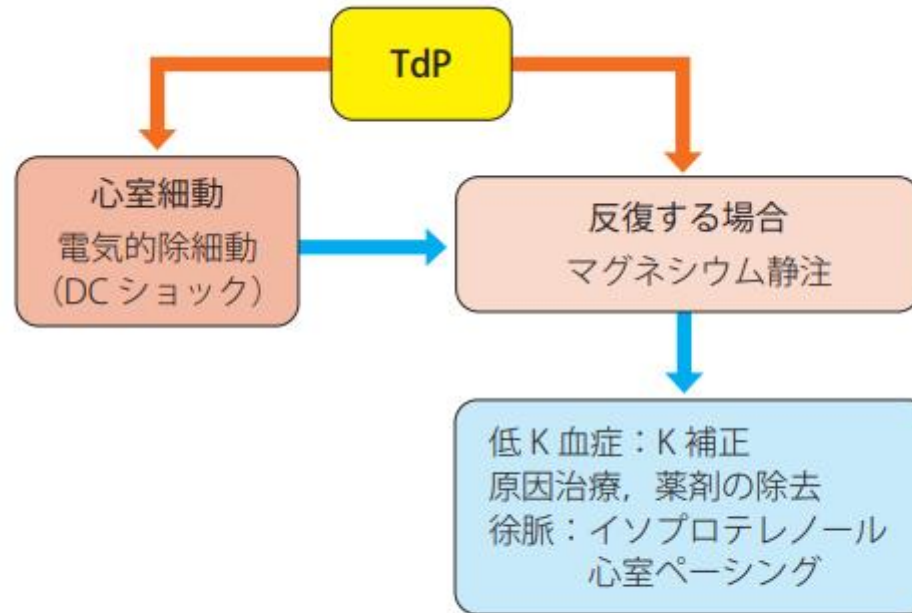
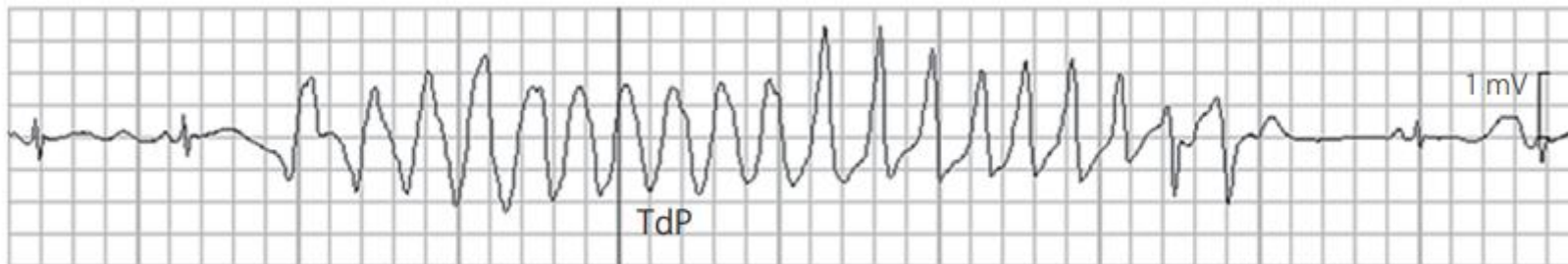
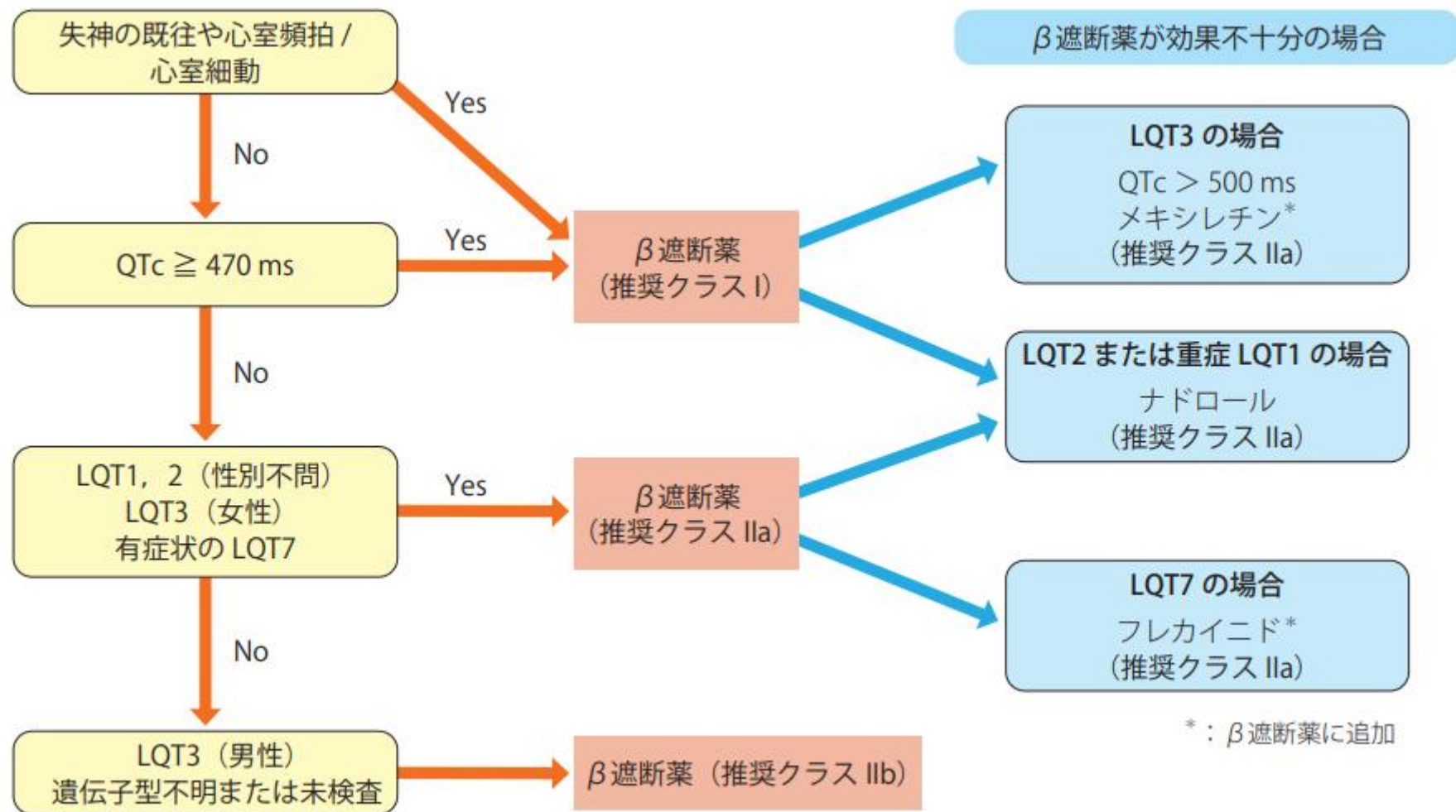


図 29 先天性または二次性 QT 延長症候群による TdP 急性期の薬物治療



QT延長症候群の非急性期治療



ブルガダ症候群に対する薬物治療

ブルガダ症候群に対する心室細動再発予防のための薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心室細動ストームに対するイソプロテレノール静注（保険適用外）による急性期治療	IIa	C	B	IVb
頻回の心室細動発作に対するキニジン内服	IIa	C	B	IVb
ICD 適応症例であるが、植込み拒否あるいは禁忌例におけるキニジン内服	IIb	C	B	III
頻回の心室細動発作に対するペブリジルあるいはシロスタゾール（保険適用外）の内服	IIb	C	B	V

	薬物の分類	効果機序	投与方法	投与量
イソプロテレノール（保険適用外）	β 刺激薬	$I_{Ca} \uparrow$ 心拍数増加による $I_{to} \downarrow$	静脈投与	1～2 μ g 投与後 0.15 μ g/分または 0.003～0.006 μ g/kg/分
キニジン	IA 群抗不整脈薬	$I_{to} \downarrow$	内服	300～600 mg/日
シロスタゾール（保険適用外）	PDE III 阻害薬	細胞内 cAMP \uparrow による $I_{Ca} \uparrow$	内服	200 mg/日
ペブリジル	IV 群抗不整脈薬	$I_{Na} \uparrow$, $I_{to} \downarrow$	内服	100～200 mg/日

参考：推奨クラス分類

クラス I	手技・治療などが有効、有用であるという多くのエビデンスがあるか、またはそのような見解が広く一致している。
クラス II	手技・治療などが有効、有用であることについて、エビデンスまたは見解が一致していない。
クラス IIa	エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い。
クラス IIb	エビデンス、見解から有用性、有効性がそれほど確立されていない。
クラス III	手技・治療などが有効、有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがあるか、またはそのような否定的見解が広く一致している。

エビデンスレベル

レベル A	複数のランダム化試験、またはメタ解析の結果による。
レベル B	単一のランダム化試験、または多施設大規模レジストリー研究の結果による。
レベル C	専門家の間の一致した意見、または小規模臨床試験、サブ解析の結果などによる。

ブルガダ症候群に対する薬物治療はエビデンスレベルが高くなく、突然死予防には植込み型除細動器が第一選択で薬物治療はあくまで補助的な治療。