

循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2002 - 2003年度合同研究班報告)

# 不整脈薬物治療に関するガイドライン

Guidelines for Drug Treatment of Arrhythmias (JCS 2004)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本心電学会，日本心臓ペースング・電気生理学学会，  
日本小児循環器学会

班 長	児 玉 逸 雄	名古屋大学環境医学研究所循環器分野	班 員	中 谷 晴 昭	千葉大学大学院医学研究院薬理学
班 員	相 澤 義 房	新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器学分野		長 嶋 正 實	あいち小児保健医療総合センター
	井 上 博	富山医科薬科大学第二内科		橋 本 敬 太 郎	山梨大学大学院医学工学総合研究部薬理学
	大 江 透	岡山大学大学院医歯学総合研究科循環器内科		平 岡 昌 和	厚生労働省労働保険審査会
	小 川 聡	慶應義塾大学呼吸循環器内科		三 田 村 秀 雄	東京都済生会中央病院循環器科
	奥 村 謙	弘前大学第二内科	協 力 員	小 原 俊 彦	日本医科大学附属病院第一内科
	笠 貫 宏	東京女子医科大学循環器内科		杉 薫	東邦大学医学部付属大橋病院循環器内科
	加 藤 貴 雄	日本医科大学内科学第一		高 橋 尚 彦	大分大学生体分子構造機能制御講座
	神 谷 香 一 郎	名古屋大学環境医学研究所液性調節分野			
	犀 川 哲 典	大分大学循環病態制御講座			

## 外部評価委員

有 田 眞	湯布院厚生年金病院	早 川 弘 一	社会福祉法人康和会久我山病院
杉 本 恒 明	公立学校共済組合関東中央病院	藤 原 久 義	岐阜大学大学院医学研究科再生医学科学循環病態学
外 山 淳 治	愛知県病院事業庁		

## 目 次

. 序 文	6. 持続性心室頻拍
. 総 論	7. 多形性心室頻拍・心室細動
1. Sicilian Gambit の意義	8. 徐脈性不整脈
2. J-GAMBIT	9. 小児の不整脈
3. 薬剤選択に影響を及ぼす病態：心機能，腎機能，肝機能， 妊娠	. 解 説
. 各 論	1. 用語解説：基礎
1. 上室性期外収縮	2. 用語解説：臨床
2. 心房細動	3. 主な抗不整脈薬の文献的考証
3. 心房粗動	4. 抗不整脈薬の適応，用法・用量：成人
4. 発作性上室性頻拍	5. 抗不整脈薬の適応，用法・用量：小児
5. 心室期外収縮	

(無断転載を禁ずる)

## 序 文

不整脈に対する薬物治療は、20 世紀の終盤から大きな混乱期に突入した。その直接のきっかけは CAST である。それまで、治療の現場で最も広く用いられてきた Na チャネル遮断を主作用とする薬物 (Vaughan Williams 分類の 群薬) を心筋梗塞後の不整脈患者に使用すると、予想に反して生命予後が悪化することが大規模臨床試験の結果として報告された。これを契機として、不整脈の薬物治療を根本から見直そうとする試みが欧州心臓病学会と米国心臓病学会を中心に始まった。その中心となる活動のひとつが Sicilian Gambit であり、従来の経験的な不整脈治療から、科学的な情報と知識にもとづいた病態生理学的なアプローチへの脱皮を目指している。1990 年から 2000 年までに計 4 回の会議が開催された。1996 年からは、Sicilian Gambit の理念に基づいた新しい不整脈治療のあり方を、我が国でも検討するための「抗不整脈薬ガイドライン委員会」が日本心電学会の小委員会として発足した。そして、1997 年から始まった日本循環器学会診療基準委員会「Sicilian Gambit に基づく抗不整脈薬選択のガイドライン作成」研究班と合同して作業をすすめ、2000 年 3 月には CD-ROM 版「抗不整脈薬選択のガイドライン」が発表された。

今回の 2002 - 2003 年度合同研究班「不整脈薬物治療に関するガイドライン」は、この流れを受けついで発足したものであり、2 年間の調査研究を行った。この調査研究の中で、CD-ROM 版の実用性を計 490 症例 (20 施設) を対象として検証した (J-GAMBIT)。

不整脈治療に関する最近 (2000 年以降) の世界的な動向は、大きく三つに分けて考えることができる。ひとつは心房細動や心室頻拍・細動治療に関する大規模臨床試験の結果が、つぎつぎと報告され、基礎研究のデータに基づいた理論的な考え方や、経験だけでは得られない重要な事実が示されるようになったことである。個々の患者に対して、最も適切な治療を行うためには、論理と経験に加えて、それを実証する証拠 (エビデンス) を必要とする時代に入った。これらのエビデンスは、今のところ大部分が欧米の臨床試験で得られたものであり、不整脈発生の原因となる疾患の違いや、医療環境の違い、人種差などを考慮すると、それらの報告をそのまま日本人にあてはめることは問題がある。このような背景の中で、わが国における心房細動治療のエビデンスを求めて、

2003 年 1 月から J-RHYTHM 試験がスタートした。ふたつめは、カテーテルアブレーションと、植込み型ペースメーカー、植込み型除細動器 (ICD) に代表される非薬物療法のめざましい進歩である。上室性の頻脈性不整脈性については、まずカテーテルアブレーションによる根治の可能性を考える時代に入っており、その適用範囲は心房細動にまで広がってきている。心室性不整脈による突然死に対しては、生命予後改善の点で ICD の優位性が確立された。しかし、非薬物療法には侵襲にともなう事故のリスクや、生活の質 (QOL) にたいする不安、医療経済への大きな負担などの問題があり、一般医療の現場では、今後もやはり薬物が不整脈治療戦略の中心となると考えられる。第三は、不整脈の発生のメカニズムに関する基礎研究の進歩である。とくに不整脈発生基質の成立に関わる部分 (メカニズムの上流, upstream) の研究が進歩し、イオンチャネルの遺伝子異常に基づく重症不整脈の実態や、心房細動、心肥大、心不全などの病態に伴う心筋の電気的リモデリングの概念が整備されてきた。これらの上流 (upstream) を標的とした薬物治療の試みも、すでに始まっている。

### ガイドライン作成の基本方針

1. Sicilian Gambit の概念を基盤とした CD-ROM 版「抗不整脈薬ガイドライン」(2000 年) を出発点とし、それ以後に報告された臨床試験のエビデンスや、非薬物治療の進歩、基礎研究の進歩を踏まえて、現時点における最善の指針を作ることを目指した。本ガイドラインは科学的情報と知識にもとづいた論理的な薬剤選択を重視して作成したため、わが国の医療現場における使用頻度の実態とは必ずしも一致しない部分がある。
2. 薬物選択方針に関して CD-ROM 版から大きく変更する部分については、それを明示するとともに、変更理由を記載した。
3. このガイドラインは、薬物療法を積極的に奨めるものではなく、あくまで主治医が治療適応ありと判断した場合に、安全かつ有効な薬剤を選ぶ情報を提供することを意図したものである。
4. 第一選択薬、第二選択薬として挙げた薬剤は、不整脈発生のメカニズムと薬物の薬理作用から、薬効が期待できることを優先した。このため一部、保険適用が認められていない薬物も含まれている。それらの薬物に関しては、そのつど明示するようつとめたが、最終的には添付文書を確認の上処方していただきたい。

5. はじめに，不整脈の種類ごとに薬物選択の実際をフローチャートで表示しながら記載した．これらは全て成人を対象としたガイドラインである．フローチャートの同一枠内における薬剤はわが国における発売順を重視して列挙した（優先順位ではない）．
6. 小児の不整脈薬物治療ガイドラインに関しては，独立した章として記載した．
7. 解説は以下の5項目を記載した．
  - 1) 用語解説（基礎）
  - 2) 用語解説（臨床）
  - 3) 主な抗不整脈薬の文献的考証
  - 4) 抗不整脈薬の適応，用法・用量：成人
  - 5) 抗不整脈薬の適応，用法・用量：小児

## 総論

### 1 Sicilian Gambit の意義

#### 1 はじめに

抗不整脈薬に関わる多くの大規模臨床試験の成績に基づいたガイドライン作りが欧米で進められてきた。一方，エビデンスに基づくガイドライン作成とは異なるものの，欧米の心臓電気生理学領域の著名な研究者を集めて過去4回開催された Sicilian Gambit 会議からの提言は Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) 以後の抗不整脈薬療法を大きく変えたといつて過言でない。1996年10月に開催された第3回 Sicilian Gambit 会議に，日本からも初めて委員（平岡昌和，小川聡）の参加が認め

られたことを契機に，わが国でも Sicilian Gambit に基づいた独自のガイドライン作成を目的に財団法人日本心臓財団研究助成による「抗不整脈薬ガイドライン委員会 Sicilian Gambit 日本部会」が組織され1996年4月から活動を開始した。この委員会は，新規抗不整脈薬を含めて現在わが国で使用可能な全ての薬剤について，Sicilian Gambit の概念に則り，基礎的ならびに臨床電気生理学的作用，薬物動態，心血管系への作用，副作用等について独自に調査し，そのデータベースを基に適正な抗不整脈薬の使用を進めるための実践的ガイドライン作成を目的とした。本委員会は1996年10月には日本心電学会の小委員会として承認され（～1999年9月），さらに1997年4月には日本循環器学会診療基準委員会「Sicilian Gambit に基づく抗不整脈薬選択のガイドライン作成」研究班が発足し（～1999年3月），両委員会が共同してガイドライン作りを進めた。その研究成果として，2000年3月にCD-ROM版「抗不整脈薬選択のガイドライン」が発表された<sup>1)</sup>。

Sicilian Gambit は不整脈の発生機序に基づく論理的薬剤使用を推奨するもので，エビデンスに基づいたガイドラインとは根本的に異なるが，発表後3年を経た今日に至るまでCD-ROM版「抗不整脈薬選択のガイドライン」による不整脈治療の有効性と安全性は実地診療で証明されつつあり，また J-GAMBIT 調査によって評価されるはずである。その意味で不整脈診療上の Sicilian Gambit の意義は高く，今回のガイドライン改定にあたってもその根幹となる概念であると言える。

#### 2 Vaughan Williams 分類

Vaughan Williams と Singh が抗不整脈薬をその作用に基づいて4群に分類したのは1970年代前半である（表1<sup>2),3)</sup>。以来，Vaughan Williams 分類として抗不整脈薬

表1 Vaughan Williams による抗不整脈薬分類

	群 薬	群 薬	群 薬	群 薬
la	キニジン プロカインアミド ジソピラミド アジマリン シベンゾリン ビルメノール	プロプラノロール ナドロール	アミオダロン ソタロール ニフェカラン	ベラパミル ジルチアゼム ベプリジル
lb	リドカイン メキシレチン アプリンジン フェニトイン			
lc	プロパフェノン フレカイニド ピルジカイニド			

の分類法の標準として用いられてきた。この分類法は各種薬剤の薬理学的作用の特徴を簡潔に表現している点で優れており、多くの臨床家により利用されてきた。しかし本分類法が提唱されたのは現在ほど多くの薬剤がなかった時代であり、また電気生理学的知識も今ほど豊富ではなかった。その後、新しい抗不整脈薬を分類するにあたって必ずしもこの枠組にあてはめられないことがあることが指摘され、いくつかの修正も行われてきた。

本分類法では、抗不整脈薬を群から群までに大別した。

群に分類される抗不整脈薬は Na チャネル遮断を主たる作用とする薬剤で、心房筋、心室筋、Purkinje 線維に対して活動電位第 0 相脱分極の最大立ち上がり速度を減少させ、伝導速度を低下させる。活動電位持続時間 (APD) に対しては、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド等は延長、リドカイン、メキシレチン等は短縮させる作用を有する。Singh は前者を a 群、後者を b 群とした<sup>3)</sup>。その後、APD に対しては一定の作用を持たないが、強い伝導抑制作用を持つ薬剤が開発され c 群として新たにつけ加えられた。プロパフェノン、フレカイニド、ピルジカイニド等がこれに属する。但し、こうした APD に対する作用は主として K チャネルに対する遮断作用に関係するもので、本来の Na チャネル遮断薬の細分類法としては適当ではない。また、APD に対する作用は心房筋、心室筋、Purkinje 線維で各々異なっており、実験条件でも差が見られること等、問題がないわけではない。例えば、プロパフェノンはわが国では当初 Ia 群薬として発売が開始されたが、欧米では前述の通り c 群薬と位置づけられており、現在ではわが国でも c 群とされるようになった。

群薬の特徴として、Na チャネル遮断に伴い細胞内 Na が減少するため、Na-Ca 交換機構が働き細胞内 Ca が減少して心筋収縮力の低下が生じることである。Na チャネル遮断作用による伝導抑制作用に直接関連する催不整脈作用と並んで、重大な副作用の一つである。

群に分類される抗不整脈薬は 受容体遮断を主たる作用とする薬剤である。カテコラミンによる心筋細胞の (1) 受容体刺激は、アデニール酸シクラーゼを活性化し、cAMP 産生を増大させ、内向き Ca 電流を増加させる。その結果、洞結節をはじめとする生理的自動能や病的な心筋での異常自動能を亢進させる。また、再分極に関与する種々のイオンチャネル ( $I_{to}$ ,  $I_k$ ,  $I_{Cl}$  等) を活性化することにより APD を短縮させる。これによる不応期の短縮はリエントリー性不整脈を促す。群抗不整脈薬はこうしたカテコラミン作用に拮抗することによ

り、頻脈性不整脈を抑制する。遮断薬の中にはプロプラノロール等、高用量では群の Na チャネル遮断作用を示すものが多い。但し通常の用量では純粋な遮断薬と考えて良い。

群に分類される抗不整脈薬は再分極を遅らせ、APD の延長を主たる作用とする薬剤と定義される。APD を延長させて不応期をのばすことによりリエントリー性不整脈を治療する。アミオダロン、ソタロール等がこれに含まれる。近年の研究成果により、こうした薬剤の主たる作用が K チャネル遮断作用によるものであることが判明し、現在では K チャネル遮断薬と群薬が同義語として使用されるようになっている。アミオダロン、ソタロール等は心筋に存在する数種類の K チャネルのいくつかを非特異的に遮断する薬剤である。我が国で開発されたニフェカランは  $I_{Kr}$  のみを遮断する薬剤として知られる。

群薬は群薬や他の抗不整脈薬と異なり、心筋収縮力の抑制作用がない利点をもっている。アミオダロンには心機能低下例での収縮力改善効果があることが示されている。一方、群薬に共通する重大な副作用として QT 時間延長に伴う多形性心室頻拍 (torsade de pointes, TdP) がある。各群薬によってこの催不整脈作用の発現率には差があり、K チャネル選択性や合わせ持つ他の作用によるものと想像されている。中でも遮断作用を有するアミオダロンとソタロールで TdP の合併率が低いのが特徴である。群薬のこの他の問題点として有名なものが遅い心拍時ほど APD 延長作用が強く出る、いわゆる逆頻度依存性特性を持つ薬剤が多いことである。このため、洞調律時に著明な QT 延長が出現し TdP を合併する危険が高くなるだけでなく、本来抗不整脈作用を発揮してほしい頻拍発作時に薬剤作用が減弱する欠点につながる。アミオダロンにはこの特性は少ない。さらに、カテコラミン刺激などの外向き再分極電流が活性化される状態で作用が減弱する事も欠点の一つである。突然死の発生とカテコラミン刺激との関連性が知られている中で、群薬を突然死の予防に使用する際の問題点であり、ここでも遮断作用を有するアミオダロン、ソタロールの有効性が確認されていることと一致する。

群に分類される抗不整脈薬は Ca チャネル遮断を主たる作用とする薬剤と定義される。これにはベラパミル、ジルチアゼム等の一般的 Ca 拮抗薬に加えて、ベプリジルも含まれる。前者は Ca チャネルが主体の房室接合部が関与する頻拍症、すなわち発作性上室性頻拍の治療に用いられるが、後者は群作用も有しており、その他の組織の関与するリエントリー性頻拍への効果も期待でき

る。通常の薬効はL型Caチャンネル遮断作用によるものが主体であるが、ベプリジルはT型Caチャンネル遮断作用も有することが知られ、心房細動時の電気的リモデリングの予防あるいはその回復に効果があることが注目されている。

### 3 Vaughan Williams 分類の問題点

前述のごとく、Vaughan Williams 分類にはいくつかの問題点が指摘されている。第一には、各群の分類基準に整合性がない点が挙げられる。群と群がイオンチャンネル遮断作用、群が受容体遮断作用、群が活動電位に対する電気生理学的作用（APD）に基づいているという点である。第二は、複数の作用を併せ持つ薬剤をどこに分類したらよいかという問題である。便宜上その薬剤の主たる作用で分類することになるが、実際にどの作用が抗不整脈的に働いているかを個々の例で立証することは難しい。アミオダロンが代表的なもので、群薬とはされているものの群から群までの全ての作用を有しており、前述のごとく遮断作用の意義も高いことが

推測されており、あるいは全ての総合作用として有効性が高い可能性もあろう。また群に分類されてはいるもののベプリジルにも群、群作用が認められる。こうしたことから、同一群に属していても異質の薬剤が含まれていることは明白である。同じc群薬のプロパフェノンとフレカイニドでも、前者には遮断作用があり、一方、フレカイニドにはKチャンネル遮断作用がある点などの相違点がある。

### 4 Sicilian Gambit による抗不整脈薬の新しい分類枠組み

こうしたことが、古典的な薬剤分類法から脱し、抗不整脈薬の研究、開発、治療に関わる様々な領域での知識を従来以上にうまくまとめることの出来る新しい分類体系への展開を模索する動きを加速させることとなり、Sicilian Gambit へとつながったことは前述の通りである。Sicilian Gambit では、スプレッドシート方式で全ての薬剤のチャンネルや受容体への作用を詳細に記載している（表2）。但し、特別なグループ分けをしてあるわけではなく、Vaughan Williams 分類に慣れた臨床医にとって

表2 Sicilian Gambit が提唱する薬剤分類枠組（日本版）（文献1より引用）

薬 剤	イオンチャンネル						受 容 体			ポンプ			臨床効果			心電図所見		
	Na			Ca	K	I <sub>r</sub>	M <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>	Na-K ATPase	左室 機能	洞調律	心外性	PR	QRS	JT			
	Fast	Med	Slow															
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																
アプリンジン		I																
シベンゾリン			A															
ビルメノール			A															
フレカイニド			A															
ビルジカイニド			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																		
ニフェカラン																		
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  
 A = 活性化チャンネルブロッカー I = 不活性化チャンネルブロッカー  
 = 作動薬

この表だけを見て、患者を前にしてにどの薬剤を選択したらよいのかを一見して読み取れないという危惧がある。しかし、この表によれば Vaughan Williams 分類に則って選別からもれてしまう薬剤や、あるいは逆に禁忌とされる薬剤群の中にも使用可能な薬剤があることなども明確になり、臨床的には Sicilian Gambit の新分類法の価値は高い。

この表では、一番左の列に薬剤名が記載され、次いでチャンネル、受容体、ポンプに対する作用を示す欄がならば、右半分には左室機能、洞調律への影響、心外性の副作用の有無、さらには PQ, QRS, QT 等の心電図上の指標に対する効果を示す欄が設けてある。Na チャンネルに対する作用が一番左で、これをさらに Na チャンネルへの結合解離動態の差から fast, intermediate, slow に分けている。次いで Ca チャンネル, K チャンネルへの作用と続き、さらに洞結節でのペースメーカー電流 ( $I_r$ ) への作用を挙げているのが特徴である。受容体に対する作用では、Vaughan Williams 分類で挙げられていなかった受容体、ムスカリン受容体、プリン受容体への作用も含まれている。最後に Na/K ポンプへの作用を載せることにより、ジゴシンをこの表に含めることが出来ている。各作用の強弱は3色の色分けで示されている。

薬剤名が左端に縦に並べてあるが、この順は Na チャンネルに対する作用を主作用とし、その結合解離動態の fast のものを最初に、以下順に intermediate, slow のものへ、次いで Ca チャンネル, K チャンネルへの作用を主とする薬剤が並んでいる。

## 5 | Sicilian Gambit の基本概念

1989 年の CAST 以来、抗不整脈薬の使用そのものについての懸念が世界中を駆けめぐったが、その混乱期にあってその後の抗不整脈薬療法のあるべき道を探るため 1990 年に開かれたのが第 1 回 Sicilian Gambit 会議であった。その基本概念は不整脈診療における従来の経験的アプローチを改め、より論理的かつ病態生理学的な抗不整脈薬療法を推奨したものである。すなわち、1)「不整脈の機序」の決定、2) 治療に最も反応しうる電気生理学的指標である「受攻性因子」の同定、3) 治療の「標的」としての細胞膜レベルのチャンネルや受容体の決定を行い、最終的に、4) この標的に作用する「薬剤」を抗不整脈薬一覧表から選択するという論理過程である。例えば、心房細動や心室細動の機序はリエントリーであることが知られている。リエントリーを維持する電気生理学的因子の中で、特に治療しやすい因子(受攻性因子)は伝導性か不応期の二つである。伝導性、特に異常心筋

での遅い伝導がリエントリーに関与している際には、伝導を遮断すれば不整脈は停止する。そのための標的分子は一般的には Na チャンネルであり、Na チャンネル遮断作用を有する薬剤を選択すればよい。CAST では、突然死をもたらすリエントリー性不整脈を予防するために強力な Na チャンネル遮断薬を用いて梗塞心での遅い伝導を抑制したわけで、Sicilian Gambit の論理通りとも言える。しかし、一方で Na チャンネル遮断薬の伝導抑制が催不整脈作用を惹起することが明らかにされた。そこで、第 1 回 Sicilian Gambit 会議では、致死的不整脈予防には第二の受攻性因子である「不応期」を攻撃目標として、再分極過程を遅延する K チャンネル遮断薬へ大きな期待をかけた<sup>4)</sup>。その結果、多くの K チャンネル遮断薬の開発が進められるようになった。その頃、K チャンネル遮断作用を主体としたアミオダロンの有効性がすでに臨床的に評価されていたことも、アミオダロンの持つ重篤な副作用のない純粋な K チャンネル遮断薬への期待に拍車をかけることになった。

しかし、この K チャンネル遮断薬についても、洞調律時に著明な QT 間隔の延長が生じ torsade de pointes (TdP) 型心室頻拍を合併することが明らかとなった。これは純粋な K チャンネル遮断薬、特に遅延整流 K チャンネルの速い成分 ( $I_{Kr}$ ) を主として遮断する薬剤の問題であることがその後明らかにされたが、これによる死亡例や失神例が報告された。1994 年に発表された SWORD 試験が純粋な  $I_{Kr}$  遮断薬 d-ソタロールによる突然死増加を明らかにしたことを受けて、実質的に殆ど全ての K チャンネル遮断薬の治験は中止に追い込まれた<sup>5)</sup>。ところがその後心筋 K チャンネルの研究が進み、色々な病態で生じるリエントリー性不整脈の発生に関与する特異的 K チャンネル等も明らかにされてきた。特に、遅延整流 K チャンネルの遅い成分 ( $I_{Ks}$ ) は、アミオダロンもこれへの遮断作用を有しており、新しい薬剤の標的分子として注目されている。さらに電気的リモデリングの概念が導入され、心房細動時の治療の標的として  $I_{Kr}$  の意義が再認識されるようになり、現在は K チャンネル遮断薬に再度関心が高まりつつある。

1996 年に開かれた第 3 回会議では、特定の方向への薬物開発を推奨はしていないが、心房細動を中心に最近研究が進展している電気的リモデリングの概念を治療に活かすことが議論された。すなわち、電気的リモデリングの過程では薬剤の標的となりうるチャンネルの機能や蛋白発現に変化が生じ、例えば心房細動慢性期になると Na チャンネルの発現が減少してくることも判ってきた。その状況では、いくら Na チャンネルを標的とした薬剤を

投与しても不応期の延長効果は見られない。従って、現段階では不整脈そのもの、あるいはその背景にある病態の進行につれておきてくる分子レベルの変化の解明が必須であると結論された。それにより、各状況に応じて最適な薬剤を決めることができ、開発が必要な薬剤のプロフィールも自ずから明らかになる。

この第3回会議はもうひとつ重要な新しい提案をした。それは、現状ではリモデリングの過程で的確な薬剤選択が出来ないことを踏まえ、不整脈の発生をもたらす病態そのものの進行を抑える治療戦略の提案である。前述の4段階の論理過程での薬剤選択を「downstreamアプローチ」として捉え、これが実際に不整脈が起こるようになってしまった場合の治療法であるのに対して、病態に対する心臓の適応過程が破綻する事を防ぐことによって不整脈の発生を予防しようとする「upstreamアプローチ」、すなわちより上流での治療の意義を強調している<sup>6)</sup>。心筋梗塞例であれば不整脈の基質になる梗塞巣の拡大を抑え、線維組織の増生や心室拡張を抑制することが慢性期の致死的心室性不整脈の発生を予防する近道だとする考え方である。この目的には、早期の血行再建術や遮断薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン(A-)受容体拮抗薬が使用される。

2000年に開催された第4回会議では、遺伝子レベル、分子レベルでの新しい不整脈の治療戦略を提唱している。

## 6 Sicilian Gambit の臨床応用

Sicilian Gambit が提案した薬剤一覧表には従来のVaughan Williams分類と比較して臨床的に有用な様々な情報が含まれている。例えば、Naチャンネル遮断薬についてみても、薬剤の結合・解離動態の差異(活性化チャンネルに結合するか不活性化チャンネルに結合するか、チャンネルからの解離が速いか遅いか、中間的か)が明示されており、薬効ならびに副作用(陰性変力作用、催不整脈作用)の判断材料となる。一般的には、解離の速い薬剤(fast drugs)はこれらの副作用が少ない代わりに、切れ味が劣り、解離の遅い薬剤(slow drugs)はその逆と考えて良く、症例に応じた選択が可能となる。「標的」となるチャンネル、受容体さえ明確に出来れば薬剤選択は比較的容易である。

ここで問題になるのが前述したKチャンネルサブタイプ選択性である。最近の知見では、発作性心房細動例の多くで迷走神経がその発生に関与しているとされ、迷走神経の興奮はアセチルコリン感受性Kチャンネル( $I_{K_{ACh}}$ )の活性化によって心房筋の活動電位を短縮させ、不応期を短くして心房細動を発生させる。心筋虚血の際

にはATP感受性Kチャンネル( $I_{K_{ATP}}$ )の活性化を介して心室筋活動電位が短縮し心室細動を発生させる。なお、Naチャンネル遮断薬の中には、 $I_{K_{ATP}}$ 遮断作用を有するもの(キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン)があることが知られている。さらには交感神経活性の亢進は $I_{K_s}$ 活性化を介してこの変化を増強する。従って各病態で不応期を延長させる治療にはKチャンネルサブタイプ選択性に関する知識が必要となる。Vaughan Williams分類のa群に属する薬剤のKチャンネルサブタイプ選択性にかなりの多様性があり、各病態毎の使い分けが可能となる。例えば、迷走神経緊張が関与しているような心房細動症例には、 $I_{K_{ACh}}$ を抑制できる薬剤が有用となる。しかもムスカリン受容体( $M_2$ )を介した抑制ではなく、直接チャンネルを遮断する作用のあるキニジン、シベンゾリンの有効性も期待できるが、臨床的にどこまで差があるかは今後の検討課題である。アミオダロンが心房細動の予防にも有効なことは良く知られており、アミオダロンと類似したKチャンネル抑制作用を有するペブリジールも現在注目されている。

## 7 おわりに

以上、Sicilian Gambitの概念に基づく不整脈の論理的治療法は、基礎的な電気生理学の知識を要求されるなど難解な点も多いが、これに基づいた我が国のガイドラインが広く臨床家に利用されることが望まれる。そのためには、このガイドラインを利用して治療した際の有効率や副作用発生率の検討が必要であり、J-GAMBITの成果、さらには現在進行中の心房細動を対象としたJ-RHYTHM試験の結果が待たれるところである。

## 2 J-GAMBIT

### 1 背景

日本循環器学会学術委員会「不整脈薬物治療に関するガイドライン」作成班の活動の一環として、2000年3月に発表したCD-ROM版「抗不整脈薬選択のガイドライン」<sup>1)</sup>の臨床評価に関する多施設大規模調査研究Japanese Guideline for Arrhythmia Management By Individual Therapy (J-GAMBIT)を行った。現在までに解析の終了した一部の成績をここに報告する。

### 2 目的

Sicilian Gambitに基づく抗不整脈薬ガイドラインCD-ROMを用いた治療法選択の妥当性、ならびにそれによ

って選択された治療法の有効性, 安全性, 有用性を評価することを目的とし, 多施設大規模後ろ向き調査研究を行う。

### 3 対象と方法

- 1) **対象不整脈:** 発作性心房細動 (PAF)  
心室期外収縮 (非持続性単形性心室頻拍を含む) (PVC)
- 2) **対象患者:** ガイドライン委員会委員の関連施設にて薬物治療を行った上記不整脈患者のうち, 1998 年以降の初診患者で, 2 年間以上の経過観察を行い有効性, 安全性の評価が可能な症例を対象とした。
- 3) **調査症例の抽出と登録:** 対象患者をできるだけ無作為に抽出し (1998 年 1 月 1 日以降の連続症例を抽出するなど), インターネットを用いて必要事項を登録する。なお初めにアブレーション等非薬物治療を行った症例, 治験や臨床研究などで意図的に薬剤を選択した症例は除外した。
- 4) **解析:** 各担当医によって登録された初診時の各種臨床情報を, 日本医科大学内科学第一教室におかれた解析センターにおいて一括して CD-ROM に入力した。CD-ROM による選択薬剤名と, 実際に担当医が選択した薬剤名との一致率に関して下記の評価項目につき検討した。
  - 《一次評価項目》 PAF 群, PVC 群それぞれ, ガイドライン CD-ROM により選択された薬剤名と実際に主治医が選択した薬剤名との一致率
  - 《二次評価項目》 治療有効群と無効群での上記一致率の違い, 副作用発現群と非発現群での上記一致率の違い, 心房細動慢性化群と非慢性化群での上記一致率の違い, その他

## 4 結果

### 1) 参加施設

表 3 に示す 20 施設から症例の登録があった。

表 3. J-GAMBIT 参加施設 (計 20 施設)

慶應大学医学部内科	千葉大学医学部内科
東京医科歯科大学医学部内科	横浜南共済病院内科
新潟大学医学部第一内科	東片端診療所
岡山大学医学部循環器内科	弘前大学医学部第二内科
藤田保健衛生大学循環器内科	都立広尾病院循環器内科
富山医科薬科大学第二内科	織部消化器科
印西病院内科	大分医科大学医学部内科
名古屋大学医学部内科	大分共立病院
東京女子医科大学日本心臓血圧研究所内科	緒方町立国保総合病院
日本医科大学第一内科	宇佐胃腸病院

### 2) 解析可能登録症例数

登録期間中の全登録例数は 544 例であったが, このうち解析に必要な情報の得られなかった症例を除いて, 表 4 に示す PAF 274 例, PVC 214 例の計 488 例について以下の解析を行った。性別, 平均年齢を表 4 に示す。

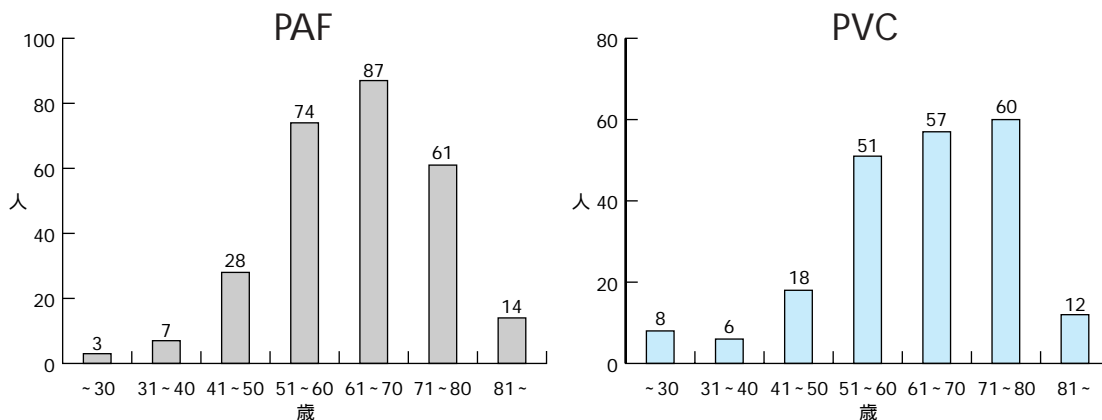
表 4. 解析可能症例の内訳

発作性心房細動 (PAF)		心室期外収縮 (PVC)	
解析可能症例	274 例	解析可能症例	216 例
男性	182 例, 女性 92 例	男性	143 例, 女性 73 例
平均年齢	62.4 ± 11.3 歳	平均年齢	62.9 ± 14.2 歳

### 3) 年齢分布

図 1 に PAF 例, PVC 例それぞれの年齢分布を示す。ともに 50 歳代から 70 歳代が全体の 80% 前後を占め,

図 1 解析症例の年齢分布





PAFでは60歳代、PVCでは70歳代にピークがあった。

#### 4) 選択薬剤の一致

日本医科大学解析センターにおいて、ガイドラインCD-ROMを起動し、各症例の臨床情報から必要事項を入力して最終選択薬剤名をえた。それぞれ第一選択薬および第二選択薬として抽出された薬剤と、個々の症例で主治医が実際に処方した薬剤とが一致したか否かを検討した。

PAF全体では、274例中216例(79%)でCD-ROMと主治医の選択薬剤が一致したが、うち168例(61%)はCD-ROMの第一選択薬との一致、残りの48例(18%)は第二選択薬との一致であった。両者が一致しなかった58例(21%)を分析すると、薬剤名が全く一致しなかったのが42例(15%)、どちらかが薬物治療不要と判断したのが16例(6%)であった。

PVC全体では216例中154例(71%)の一致率であり、第一選択薬との一致が106例(49%)、第二選択薬との一致が48例(22%)であった。両者の不一致は62例(29%)あり、うち53例(25%)は選択した薬剤名が全く一致しなかったもの、残りの9例(4%)はどちらかが薬物治療不要としたものであった。

#### 5) 一致例と非一致例の患者背景の比較

PAFにおける薬剤選択一致例と非一致例の臨床背景を比較した成績を表5に示す。年齢、性別にはほとんど差がないが、非一致例では一致例に比して、基礎心疾患を有し、心機能低下、肝・腎機能異常など合併症を有する例が多い傾向がみられた。

一方、PVCにおける成績を表6に示すが、基礎心疾患や合併症の頻度に差はみられなかった。

表5. PAFにおける選択薬一致例と非一致例の患者背景

	一致例	非一致例
症例数	216	58
年齢	62.1 ± 11.3	63.7 ± 13.8
男女比	151 : 65	32 : 26
基礎疾患あり	63 (29.2%)	25 (43.1%)
心機能低下あり	12 (5.6%)	12 (20.7%)
心電図異常あり	46 (21.3%)	18 (31.0%)
肝機能異常あり	16 (7.3%)	5 (8.6%)
腎機能異常あり	11 (5.1%)	7 (12.1%)
合併症あり	85 (39.4%)	30 (51.7%)

表6. PVCにおける選択薬一致例と非一致例の患者背景

	一致例	非一致例
症例数	154	62
年齢	63.5 ± 13.8	61.5 ± 15.2
男女比	104 : 50	39 : 23
基礎疾患あり	90 (57.8%)	38 (61.2%)
心機能低下あり	39 (25.3%)	12 (19.4%)
心電図異常あり	89 (57.8%)	31 (50.0%)
肝機能異常あり	21 (13.6%)	8 (12.9%)
腎機能異常あり	25 (16.2%)	6 (9.7%)
合併症あり	59 (38.3%)	26 (41.9%)

## 5 考察

日本循環器学会、日本心電学会合同の抗不整脈薬ガイドライン委員会によって作成された「抗不整脈薬選択のためのガイドライン “The Sicilian Gambit Guideline on CD”」<sup>1)</sup>を用いた薬剤選択の妥当性を検証することを目的に上記の検討を行った結果、CD-ROMによって選択された薬剤と主治医が実際に選択した薬剤との一致率は、PAFで79%、PVCで71%であった。CD-ROMによる選択の場合、選択薬剤は第一選択、第二選択とも同種同効薬が複数選択されるので、その中に主治医の選択した薬剤名があれば「一致した」と判断したが、第一選択薬との一致はPAFでは約6割、PVCでは約5割に止まった。

CD-ROMによる薬剤の選択は、基本的にSicilian Gambitの考え方にに基づき、それぞれの不整脈の発生機序を考慮した病態生理学的アプローチによって決定されている。一方、主治医の薬剤選択は多くの場合経験的な要素が強いと考えられる。両者の不一致が何によってもたらされているのかが問題であるが、一致例と不一致例の患者背景を検討した成績で、PAFの非一致例において基礎心疾患を有し、心機能低下、肝・腎機能異常など合併症を有する例が多い傾向がみられた点は興味深い。実際のPAF臨床例においては、基礎心疾患の有無、その種類と重症度、心機能低下の程度、代謝や排泄の問題などを総合的に考慮した薬剤選択が必要になるが、それらの因子の重み付けが主治医によって大きく異なることが、CD-ROMとの不一致に結びつく要因の一つと考えられた。

一方、PVCに関しては一致例と不一致例でこのような違いはみられなかった。この理由の説明は単純にはできないが、右脚ブロック・左軸偏位(RBBB+LAD)型や左脚ブロック・右軸偏位(LBBB+RAD)型QRS波形の特発性PVCを除いては、一般的にPVCでは発生機

序を特定することが困難で、病態生理学的アプローチによる理論的薬剤選択が難しいことから、そもそも的一致率が PAF に比べて低いのもかもしれない。

今後、実際に選択した薬剤が有効であった群と無効であった群の比較や副作用出現例での比較など、有効性や安全性に関連した一致率の検討を進め、ガイドライン CD-ROM の臨床的有用性を検証する予定である。

### 3 薬剤選択に影響を及ぼす病態 心機能、腎機能、肝機能、妊娠

心機能低下例や、肝あるいは腎機能低下例、または妊娠中の症例に対して抗不整脈薬治療を行う際には、不整脈の治療適応を制限すべきであり、自覚症状が著しく強い、血行動態に悪影響を及ぼす頻脈性不整脈が治療対象となる。

#### 1 心機能低下例における抗不整脈薬の選択

抗不整脈薬の種類により心機能への影響が異なり、一般に slow kinetics の Na チャネル遮断作用をもつ抗不整脈薬は心機能抑制が強い (表 2)。そこで心機能低下例に抗不整脈薬治療を行う際に、fast kinetics の Na チャネル遮断薬か K チャネル遮断薬を選択する。K チャネル遮断薬は不応期延長作用により抗不整脈作用を示すの

で、心機能にはほとんど影響を及ぼさない。K チャネル遮断薬はむしろ活動電位の 2 相 ~ 3 相を延長させるので、プラトー相における細胞内への Ca 流入が増加して収縮力が増大すると考えられている。心筋梗塞後で心機能が低下している患者に対する抗不整脈薬の有用性について、それまでに報告された試験の成績をもとにメタ解析を行った結果では、Na チャネル遮断薬は予後を悪化させ、Ca チャネル遮断薬も有用性が認められなかった。しかし、遮断薬と K チャネル遮断薬は予後を改善する可能性が示唆されている<sup>7)</sup>。このような観点から心機能低下例には心機能抑制の少ないリドカイン、メキシレチン、アプリンジン、アミオダロン、ペプリジル、ニフェカラント、あるいは遮断作用をもつソタロールが選択できる。心機能低下の程度として、左室駆出率 (LVEF) が 40 ~ 50 % で心胸郭比 (CTR) が 50 ~ 60 % の範囲にあって NYHA 分類の ないし 度を軽度心機能低下とし、LVEF が 40 % 未満で CTR は 60 % より大きく NYHA ないし 度を中等度以下の心機能低下とする。急性心不全に対しては利尿薬、ACE 阻害薬、カテコラミン等を投与し、上室性頻拍があれば心拍数調節のためにジギタリス投与を行う。慢性心不全に対しては継続的に ACE 阻害薬、遮断薬、利尿薬投与を行うが、ループ利尿薬は低 K 血症を生じやすいので、腎障害がなければ抗アルドステロン製剤が薦められる。

表 7 抗不整脈薬の種類と特徴

抗不整脈薬	左室への影響	排泄経路 (%)	催不整脈要因	心臓外の副作用
リドカイン		肝	(QRS 幅拡大)	ショック、嘔吐、痙攣、興奮
メキシレチン		肝	(QRS 幅拡大)	消化器症状、幻覚、紅皮症
プロカインアミド		腎 (60), 肝 (40)	QT 延長, QRS 幅拡大	SLE 様症状、顆粒球減少、肝障害
ジソピラミド		腎 (70)	QT 延長, QRS 幅拡大	口渇、尿閉、排尿困難、低血糖
キニジン		肝 (80), 腎 (20)	QT 延長, QRS 幅拡大	Cinchonism (眩暈など)、消化器症状
プロパフェノン		肝	QRS 幅拡大	筋肉痛、熱感、頭痛、悪心、肝障害
アプリンジン		肝	QRS 幅拡大 (QT 延長)	しびれ、振顫、肝障害、白血球減少
シベンゾリン		腎 (80)	QRS 幅拡大	頭痛、眩暈、口渇、尿閉、低血糖
ビルメノール		腎 (70)	QT 延長, QRS 幅拡大	頭痛、口渇、尿閉
フレカイニド		腎 (85)	QRS 幅拡大	眩暈、耳鳴、羞明、霧視、下痢
ビルジカイニド		腎	QRS 幅拡大	消化器症状、神経症状(ともに少ない)
ペプリジル		腎 (50)	QT 延長, 徐脈	眩暈、頭痛、便秘、肝障害、倦怠感
ベラパミル		肝 (80), 腎 (20)	徐脈	便秘、頭痛、顔面のほてり
ジルチアゼム		肝 (60), 腎 (35)	徐脈	消化器症状、ほてり
ソタロール		腎 (75)	QT 延長, 徐脈	気管支喘息、頭痛、倦怠感
アミオダロン		肝	QT 延長, 徐脈	肺線維症、甲状腺機能異常、角膜色素沈着
ニフェカラント		腎 (50), 肝 (50)	QT 延長	口渇、ほてり、頭重感
-遮断薬		肝, 腎	徐脈	気管支喘息、血糖値低下、脱力感、レイノー現象
アトロピン		腎	頻脈	口渇、排尿障害、緑内障悪化
ATP		腎	徐脈	頭痛、顔面紅潮、悪心、嘔吐
ジゴキシン		腎	ジギタリス中毒	食欲不振、嘔吐

## 2 肝・腎機能障害例への抗不整脈薬投与

抗不整脈薬の薬物動態は、薬物の吸収、体内分布、薬物除去から成っており、それぞれの区分で肝臓あるいは腎臓の働きにより影響を受ける。抗不整脈薬の薬物動態の特徴としては、有効血中濃度の幅が狭い、容易に中毒濃度に達する、半減期が短い、遊離型薬剤の血中濃度が臨床効果とよく相関することがあげられる<sup>8)</sup>。治療濃度と中毒濃度が近いことから腎障害時あるいは肝障害時には容易に抗不整脈薬の副作用(表7)が出現しやすい。肝障害あるいは腎障害のある場合には抗不整脈薬の使用も制限されることになる。腎障害時や肝障害時の抗不整脈薬の血中濃度推移の把握は難しく、経験的に投与量を減量するか、使用を控えているのが現状である。しかし、抗不整脈薬の有効性には個人差があり、腎障害あるいは肝障害のある症例でも不整脈を抑制するために腎排泄あるいは肝代謝の抗不整脈薬を使用しなければならないときもある。そのためには、血中濃度モニターは最低限必要であるが、臨床薬物動態<sup>9)</sup>を詳細に把握しなければならない。肝代謝の抗不整脈薬と腎排泄の抗不整脈薬(表7)を知ることにより、肝・腎障害時に使用する抗不整脈薬を選択することができる。

### 1) 腎機能障害の指標と投与量の目安

腎障害のある例では肝代謝の抗不整脈薬を使用することが勧められる。しかし、抗不整脈薬には腎排泄の薬物も多く、症例によっては腎排泄の抗不整脈薬しか有効でない場合もある。そのような症例では腎機能障害の程度によって投与量と投与間隔を調節しなければならない。腎機能障害の程度はクレアチンクリアランス(Ccr)によって表されるが、Ccrがおおよそ50 ml/min以上であれば常用量を投与しても良く、Ccrが50~20 ml/minの間であれば中等度腎機能障害として通常投与量の2/3~1/2量を投与するか、投与間隔を少しあけて投与すべきである。また、Ccrが20 ml/min以下であれば高度腎機能障害として常用量の1/3量以下を注意深く投与するか、隔日に投与すべきである<sup>8,9)</sup>。

外来診療でCcrを測定する余裕がないときには、これまでの経験から、血清クレアチニン(Scr)が1.3 mg/dl以下であればCcrは50 ml/min以上(軽度腎機能障害)であると考えてよく、Scrが1.3~2.0 mg/dlであればCcrは20~50 ml/min(中等度腎機能障害)にあるものと考えられる。Scrが2.0 mg/dl以上であればCcrは20 ml/min以下(高度腎機能障害)と考えてよい(表8)。

さらに慢性腎不全になって血液透析や腹膜透析を受け

ている例で抗不整脈薬治療をしなければならない場合もある。透析で除去されない抗不整脈薬であれば、少量にして投与間隔をあけて投与することになるが、透析である程度除去されてしまう抗不整脈薬では、透析と不整脈の出現しやすい時間との兼ね合いで投与量と投与間隔を調節することになる。血液透析では使用されるダイアライザーの種類により除去率は異なると考えられるが、いずれにしても随時抗不整脈薬の血中濃度を測定して投与量を調節することが必要である。過剰投与を避けるために、その抗不整脈薬の副作用に精通していることが、有効で副作用のない抗不整脈薬治療を進める上で重要である。

### 2) 肝機能障害の指標と投与量の目安

肝機能障害のある症例ではできるだけ腎排泄の抗不整脈薬を選択することが望ましいが、不整脈の種類や抗不整脈薬の薬効によっては肝代謝のものを使用せざるを得ないこともある。そのようなときの抗不整脈薬投与の目安は肝疾患の種類と門脈圧亢進の程度に左右される。

肝臓疾患の種類により肝障害の指標は異なる。急性ウイルス性肝炎では抗不整脈薬投与量設定のために役立つ指標はないようであるが、慢性肝炎の場合と同様に血清アルブミン値が肝臓の薬物代謝能力を表す指標となる。AST、ALTなどの肝酵素値の変動は肝代謝能力の指標にはなりにくい。肝硬変の場合にも肝酵素値より血清アルブミン、ビリルビン値、プロトロンビン値などが肝機能障害の指標となる。薬物代謝能力の指標として門脈圧が亢進しているときの肝機能障害の程度を表すChildの分類<sup>10)</sup>が用いられている。肝機能障害があるときにはアプリンジン、アミオダロンなどの肝機能障害が生じやすい抗不整脈薬は特別の配慮を要する(表8)。肝代謝の抗不整脈薬を使用しなければならないときには血清ビリルビン値を指標にして投与量を慎重に調節する。Child分類のA(軽度肝機能障害)ではビリルビン値が1~2 mg/dlであり、肝機能障害はあるので通常量の2/3量から抗不整脈薬を投与するのが無難である。Child分類のB(中等度肝機能障害)ではビリルビン値が2~3 mg/dlであり、通常投与量の1/2~1/3にしたほうがよい。Child分類のC(高度肝機能障害)ではビリルビン値が3 mg/dlより高値となり、ソタロールとニフェカレント以外の抗不整脈薬の投与は禁忌で、生命の危険があるか、血行動態を著しく障害する頻脈性不整脈があるときには、カテーテルアブレーションなどの非薬物療法を選択すべきである<sup>8,9)</sup>。

表 8 腎機能・肝機能障害別の薬剤選択 (文献 1 より引用)

	腎機能障害			肝機能障害		
	透 析	クレアチニン > 2.0 mg/dl	クレアチニン 1.3 ~ 2.0 mg/dl	高 度 ビリルビン > 3 mg/dl	中 等 度 ビリルビン 2 ~ 3mg/dl	軽 度 ビリルビン1 ~ 2mg/dl
リドカイン				×		
メキシレチン				×		
プロカインアミド		×		×		
ジソピラミド				×		
キニジン				×		
プロパフェノン				×		
アプリンジン				×	×	×
シベンゾリン	×	×		×		
ビルメノール		×		×		
フレカイニド	×	×		×		
ビルジカイニド		×		×		
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						
-遮断薬		×		×		
アトロピン						
ATP						
ジゴキシ		×				

使用可能      慎重投与：投与量の設定に注意      × 禁忌

### 3 妊婦に対する不整脈治療

妊娠により血管内容量は増加し、腎血流量は増加して抗不整脈薬の腎排泄は促進される。また、プロゲステロンにより肝代謝が亢進して薬剤のクリアランスは促進される。さらに血漿蛋白濃度の低下により薬剤の蛋白結合は減少し、組織と血漿中の薬物分布は変化する。薬物代謝が促進する結果、薬物血中濃度は低下する。しかし、原則として、すべての抗不整脈薬は妊婦と胎児に対して毒性をもつと考えなければならない。したがって、可能ならば薬物治療を避けるべきで、不整脈を助長する生活習慣の改善を優先させる。それにもかかわらず、症状が著しく強く、不整脈が妊娠継続の支障になる場合に抗不整脈薬が使用される。使用できる抗不整脈薬の条件として半減期が短く、妊婦に対する使用経験が集積されていることがあげられる。米国FDAの薬剤安全性に関する分類<sup>12), 278)</sup>では、妊婦へのリスクが報告されていないのはリドカインと一部の遮断薬、ソタロールであるが、ジゴキシも安全といわれている。一方、フレカイニド、ベプリジル、ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェカラン

トは禁忌と考えられる。一般に胎児の器官形成に関与する妊娠初期の 10 週までの期間に催奇性のある抗不整脈薬の使用を避ける。妊娠後期には抗不整脈薬の使用も可能となる。

## 各 論

### 1 上室性期外収縮

#### 1 はじめに

心房（肺静脈や上大静脈を含む）、及び房室接合部を起源とし、リエントリー、トリガードアクティビティ、異常自動能等による早期収縮を上室性期外収縮と呼ぶ。最近の発作性心房細動に対する臨床電気生理学的検討から、肺静脈や上大静脈などの大血管が上室性期外収縮の起源になる場合が多いことがわかってきた<sup>13)</sup>。上室性期

外収縮は心室性期外収縮と並んで臨床上多くみられる不整脈である。

上室性期外収縮は加齢とともに頻度が増加する。

## 2 病態・臨床的意義

基礎心疾患を有さない症例にみられる単発性の期外収縮は、自覚症状が強い場合を除けば通常臨床的意義は少ない。しかし自覚症状が非常に強い場合や、頻度が高く血行動態や心機能に悪影響をおよぼす場合、発作性心房細動/粗動のトリガーとなる場合は治療の対象となる<sup>14)</sup>。特に僧帽弁狭窄症など心房に負荷がかかる基礎心疾患を有する患者の上室性期外収縮は心房細動に移行しやすい。いったん心房細動が生じると心房筋にリモデリングが生じ、これが心房細動をより発生・持続しやすくさせる<sup>15)</sup>。このような観点からも心房期外収縮から心房細動への移行を予防することは臨床的に重要である。

表 9 に心房期外収縮の原因となる病態および誘因をあげた。これらの患者においては誘因の除去および病態に対する治療が優先されるべきである。

上室性期外収縮の発生には自律神経機能も関与する。ホルター心電図を用いた日内変動の解析では、夜間に比し昼間に頻発する患者が多く、その発生に交感神経緊張が関与していることが多いことが示唆される<sup>16)</sup>。その一方で、夜間に生じやすい発作性心房細動の発症には迷走神経の緊張が関与することが報告されている<sup>17)</sup>。

表 9 心房期外収縮の原因となる病態・誘因

心臓弁膜症 - 僧帽弁狭窄症など
先天性心疾患 - 心房中隔欠損症など
虚血性心疾患
陳旧性心筋梗塞
狭心症
高血圧
心筋症
特発性
二次性
心筋炎, 心膜炎
心臓手術後
慢性閉塞性肺疾患
甲状腺機能亢進症
電解質異常
疲労, ストレス, 喫煙, 飲酒, カフェイン飲料など

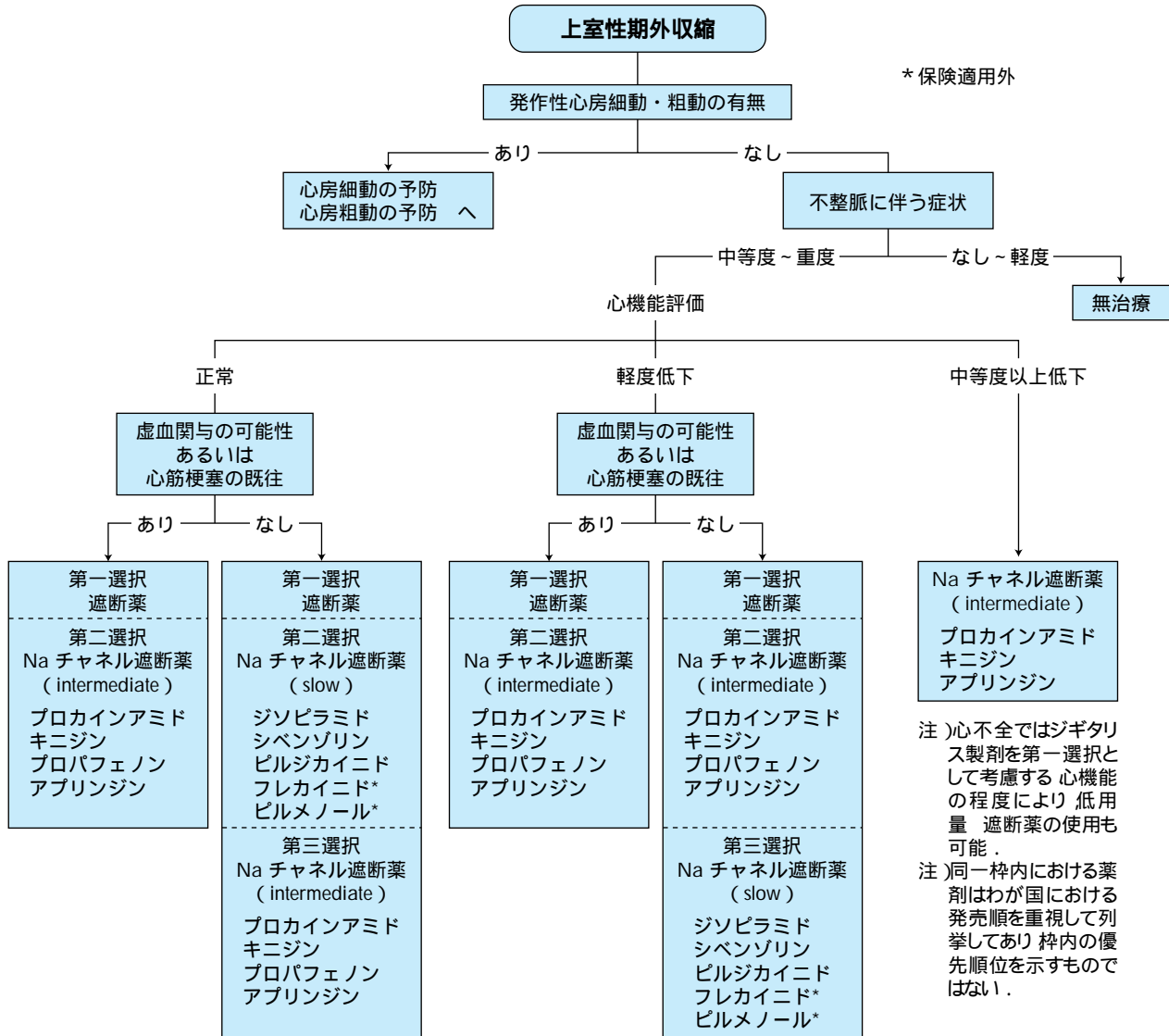
## 3 薬物治療の実際

図 2 に上室性期外収縮治療の治療方針を示す<sup>1)</sup>。虚血関与の可能性あるいは心筋梗塞の既往を重視している。このような場合は、治療対象がたとえ上室性期外収縮で

あっても、CAST の結果に鑑みて解離速度の遅い Na チャネル遮断薬 (slow drug) の使用は避けるべきである。虚血がない場合の薬物療法の適応および薬剤選択のポイントは、まず不整脈に伴う症状の程度と共存する基礎心疾患の有無および種類であり、次が心電図所見および心機能、そして発作性心房細動/粗動の有無である。基礎心疾患がなく発作性心房細動/粗動の合併がない場合は基本的には無治療でよい。しかし自覚症状が強い場合は第一選択薬として遮断薬が、第二選択薬としてジソピラミド、シベンゾリン、ピルジカイニドなどの slow drug が、第三選択薬としてプロパフェノンやアプリンジンなどの intermediate drug が推奨される。これに対して、基礎心疾患のある場合は自覚症状の有無にかかわらず薬物治療を考慮する必要がある。発作性心房細動/粗動の合併の有無は心房期外収縮の治療の適応を考える上で極めて重要なポイントであり、発作の頻度、持続、発作時の心室レートなどを十分考慮して薬物治療の適応があるかを判断し、投与に際しては、年齢、性、肝・腎機能を加味して最終的な投与薬を決める。ジギタリスは経験的に上室性不整脈に多く用いられてきた。しかし、最近の臨床研究の結果を見ると、ジギタリスが発作性心房細動/粗動への移行を阻止する効果は他の抗不整脈薬に比し優位なものではなく、積極的には推奨しがたいと思われる<sup>18)</sup>。ただし、心不全例ではジギタリスを第一選択とする場合もありえる。また、心筋保護の観点から低用量の遮断薬の使用も考慮する。

注) 本ガイドラインでは Sicilian Gambit の概念をふまえた病態生理学的薬剤選択を重視している。このため、プロカインアミドとキニジンは、わが国における使用頻度は低いですが、前回の CD-ROM 版と同様、選択薬の中に加えた。

図2 上室性期外収縮の治療方針 (文献1より引用)



注) 単剤で無効の場合は、第一選択薬と第二/第三選択薬の併用も考慮する。

## 2 心房細動

### 1 はじめに

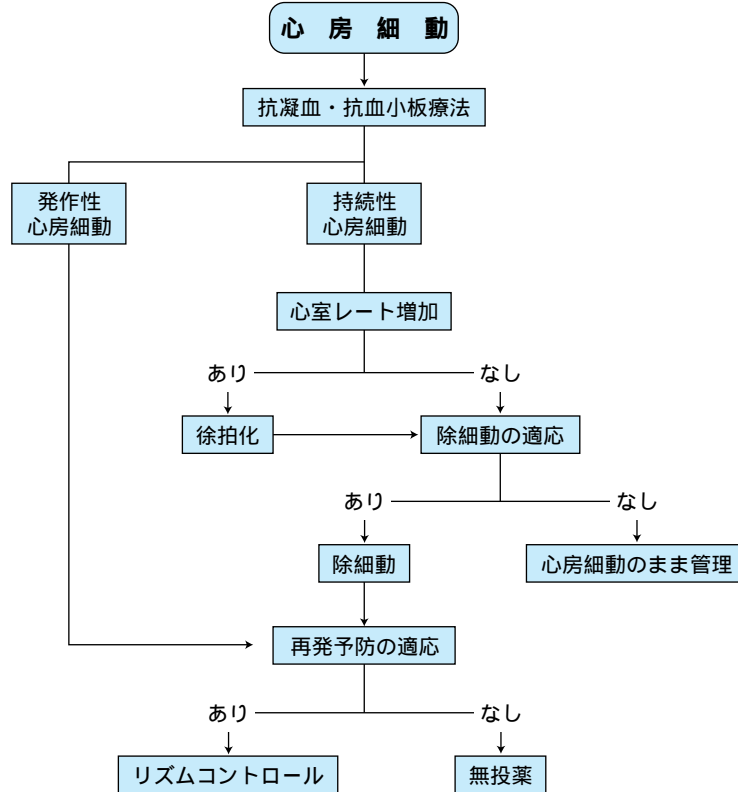
心房細動は心房が高頻度に、しかも同期せずに興奮する状態である。その結果、心房は心室に血液を送るための律動的な収縮を行えなくなる。心電図上はP波が消失し、心房の電氣的興奮は不規則で細かなフレとして記録される(細動波、f波)。心室興奮は不規則性となりRR間隔も(房室解離がない限り)不規則となる。心房細動はその持続性によって細分類され、自然停止するも

のを発作性心房細動、停止に薬物などを必要とするものを持続性心房細動、停止しないものを永続性心房細動とよぶ。また基礎心疾患を認めず、高血圧もない症例に出現した心房細動を孤立性心房細動とよぶ。

### 2 病態・臨床的意義

心室興奮が不規則になる上、しばしば著しい頻脈を起こすこともある。その結果、動悸のみならず、ときに心不全や虚血を誘発する。また心房の有効収縮が消失するために心房内で血液のうっ滞を招き、血栓形成を促す。左房内の血栓が遊離すると動脈血栓を引き起こすが、なかでも脳梗塞は最も憂慮すべき心房細動の合併症である。

図3 心房細動の治療方針



### 3 薬物治療の実際

心房細動を完全に抑制することは決して容易でない。心房細動は様々な原因で生じ、それが時間と共に変化するとともに、種々の凝固系因子や神経体液性因子を活性化する症候群である。個々の症例に応じて発生した心房細動の特徴と標的となるチャンネルを理解した上で、レートコントロール、リズムコントロール、抗凝血療法などを組み立てる必要がある（図3）。しかもそれが最終的に患者のQOL改善につながる治療でなければならない。最近の大規模試験の結果は、いずれも、洞調律維持にこだわるリズムコントロールアプローチが、洞調律維持にこだわらないレートコントロールアプローチよりも優れているとはいえないことを証明した<sup>19-21, 276</sup>。

#### 1) 心房細動のレートコントロール

ショックや急性肺水腫など緊急治療が必要な場合には、電氣的除細動（DCショック）を行うが、抗凝血療法が不十分な状況ではなるべく徐拍化を優先させる。

もしデルタ波があればジギタリス、Ca拮抗薬などは禁忌となり、Kチャンネル遮断薬あるいはNaチャンネル遮断薬による副伝導路不応期の延長や伝導途絶の達成がレ

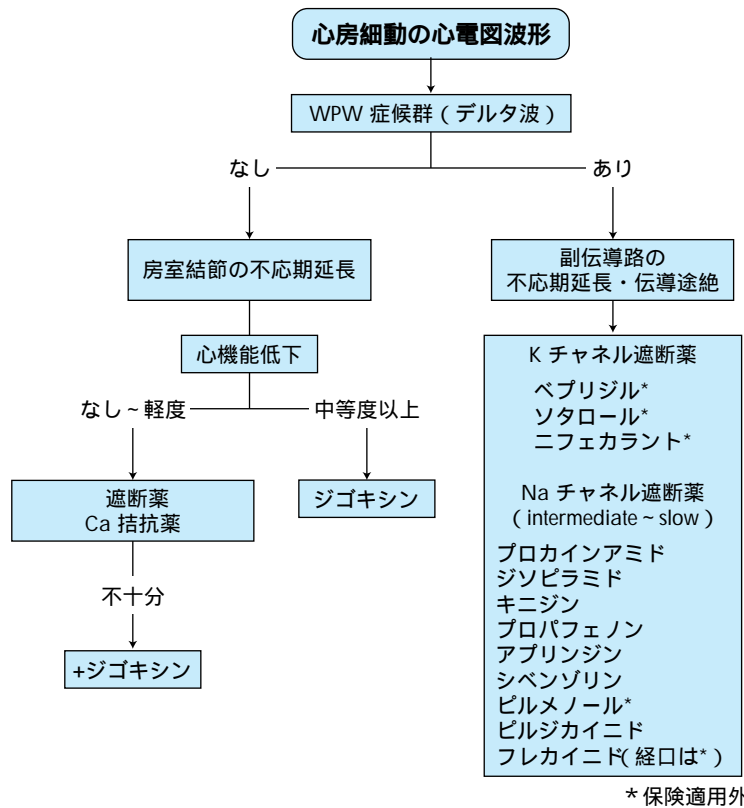
ートコントロールにつながる（図4）。但し抗凝血療法が不十分な状態でNaチャンネル遮断薬を使用すると、心房細動が停止して血栓塞栓症を生じる危険がある。またKチャンネル遮断薬を頻脈時に使用するとQT延長を確認できないことが多く、徐拍後にQTが著明に延長してtorsade de pointes（TdP）を来す可能性に注意しなければならない。

デルタ波がなければ房室結節がレートコントロールのターゲットとなり、それには内向きCa電流を減少させればよい。Caチャンネルに直接作用する薬剤としてはベラパミルやジルチアゼムなどのCaチャンネル遮断薬があるが、cAMPの減少を促して間接的にCa電流を低下させることも可能である。その場合に心機能が良好であれば受容体を遮断する薬剤が選ばれるが、心機能が中等度以上低下した例では、迷走神経を介してムスカリン（M<sub>2</sub>）受容体を刺激するジゴキシンが選択される（図4）。

遮断薬は日中、運動など交感神経刺激に伴う頻脈化を抑制するのに対し、ジゴキシンは迷走神経の緊張を高めることにより、夜間、安静時の徐拍化を増強するものの、日中のとくに発作開始時など交感神経賦活時には十分な徐拍化をもたらさない<sup>22</sup>。

一般に心機能の低下が中等度以上であればジゴキシン

図4 心房細動のレートコントロール(文献1より改変)



が選択されるが、心機能にそれほど問題がなければ Ca チャンネル遮断薬や遮断薬が選択され、必要に応じてジゴキシンが併用される(図4)。AHA ガイドラインでは、ジゴキシンの単独使用は class b とされ、併用は a に分類されている<sup>23)</sup>。なお日本ではジゴキシンやプロプラノロールは徐拍化の目的で保険適用が認められているが、ピソプロロール、カルベジロールなどは認められていない。またベラパミルやジルチアゼムは静注薬のみがレートコントロール用として承認されていて、経口薬は認められていない。

薬理的レートコントロールにより9割の症例で安静時心拍数100/分未満が得られるが、QOLの改善を得るにはそれだけでは不十分で、AFFIRMでは徐拍化の目標を、安静時80/分以下、6分間歩行時110/分以下としている<sup>20)</sup>。1999~2000年度ガイドラインでは心拍数99/分以下をレートコントロールの目標としたが、心房細動急性期で、早期除細動を目指す場合には妥当と考えられるものの、より慢性期のレートコントロールの目標としては不十分なため、AHAガイドラインに従って<sup>23)</sup>、安静時の心室レート80/分以下、中等度の運動時の心室レート115/分以下を目標とすることが勧められる。上記薬剤の組み合わせによっても十分なレートコントロールが

得られないときには、貧血、甲状腺機能亢進症、感染症、気管支拡張用刺激薬など頻脈を促進する因子の関与を検索する必要がある。それでも治療抵抗性であれば、頻脈のまま除細動を試みるか、あるいは房室接合部アブレーションを検討する。後者ではペースメーカ依存状態になることと、右室ペースングに伴う収縮能低下の可能性に注意が必要で、元々心機能低下のある症例では両室ペースングの適応も検討する必要がある。

## 2) レートコントロール達成後の治療方針

レートがコントロールされたら、次に除細動すべきかどうかを検討する(図3)。飲酒を契機に出現した心房細動や、夜間発症型の心房細動は日中に自然停止することが多い。反対に心房細動が1年以上持続している例や、左房径が5cm以上に拡大した例、あるいは過去に電氣的除細動を2回以上試みられたが再発を繰り返す例、もしくは患者が除細動を希望しない場合には除細動をせずに、そのままレート管理を続けることが多い。これらの指標は除細動がたとえ一時的に成功しても、再発率が高いというあくまで経験的な基準でしかなく、患者の希望や医師の判断、使用する薬剤(とくにアミオダロン、ベプリジルなど)によっては数年間持続している心房細動



に除細動を試みることがある。しかし一般に慢性心房細動患者では心房細動に伴う症状の訴えが比較的少ないため、洞調律に復したとしても、それが QOL の改善に結びつくかどうかは不明である。

リズムコントロールかレートコントロールか、というこの重要な問題に答えるために行われた PIAF, RACE, AFFIRM, STAF などの大規模試験は、いずれも生命予後や QOL に差を認めなかった。むしろリズムコントロールの方が、無症候性心房細動の再発に気づかずワルファリンを減量・中止して脳塞栓を招いたり、抗不整脈薬による催不整脈作用などが生じうる分だけ、安全性が低い可能性が示唆された<sup>19-21</sup>。その意味では除細動を積極的にすべき、とはいえないことになるが、比較的若年で発作時の症状が強く、また発作時のレートコントロールが困難な発作性心房細動や、ワルファリンが禁忌、あるいは服用困難な症例などでは、洞調律維持が求められる可能性があり、現在日本でもこの問題を解決するために J-RHYTHM が進行中である。

### 3) 抗凝血療法の実際

ワルファリンを投与するか否かは、心房細動が慢性か発作性かによって決まるわけではなく、塞栓症を起こしやすい危険因子を持っているかどうかで判断する。危険因子には、一過性脳虚血発作や脳梗塞の既往、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、心不全、弁膜症、加齢（75 歳以上）などがある<sup>24, 25</sup>。いずれかのリスクに該当する場合は抗凝血療法を考慮する。これらが一つでもあれば、原則としてワルファリンを投与する。その場合、通常プロトロンビン時間で INR 2.0~3.0 を目標とするが、機械弁

の症例では 2.5~3.5 に、また 70 歳以上の症例では 1.6~2.6 に設定を修正する。アスピリン、チクロピジンなどの単独の有効性や、ワルファリンとの併用については未だ議論があるが、これらについては 1999~2000 年度合同研究班報告の心房細動治療（薬物）のガイドラインを参照されたい<sup>26</sup>。

一方、48 時間以上持続した心房細動の除細動を行う際には、血栓塞栓症の危険因子の有無にかかわらず、事前に十分な抗凝血療法が必要となる<sup>27</sup>。48 時間未満であればそのリスクは 0.8% とされるが<sup>28</sup>、48 時間を越える例では最低 3 週間の十分なワルファリン療法後に除細動を行うか、あるいは経食道心エコー検査で左心耳内血栓の存在を否定した後に、直ちにヘパリン投与を開始してなるべく早期に除細動を行う<sup>29</sup>（図 5）。いずれの方法にせよ、除細動後には新たに心房内血栓が形成される可能性があることから<sup>30</sup>、ワルファリンを除細動後も最低 4 週間は投与する<sup>31</sup>。

ワルファリン投与には常に煩雑性、不安定性などが避けられないため、近年、抗トロンピン薬である、キシメラガトランが注目を集めている。この薬剤の有用性は既に SPORTIF と呼ばれる大規模試験によって確認されており、ワルファリンに取って代わる存在になる可能性が高い。

### 4) 除細動の実際

#### a. 電氣的除細動か、薬理的除細動か

電氣的除細動（DC ショック）の利点は、その即効性と 9 割近い洞調律復帰率が期待できることである。しかしたとえ洞調律が得られても、その 1, 2 分後に再び心

図 5 抗凝血療法と除細動（文献 1 より改変）

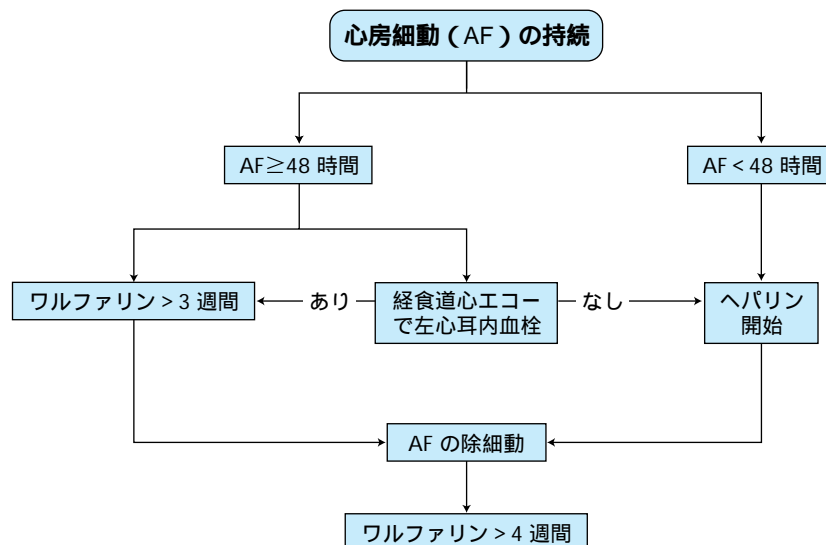
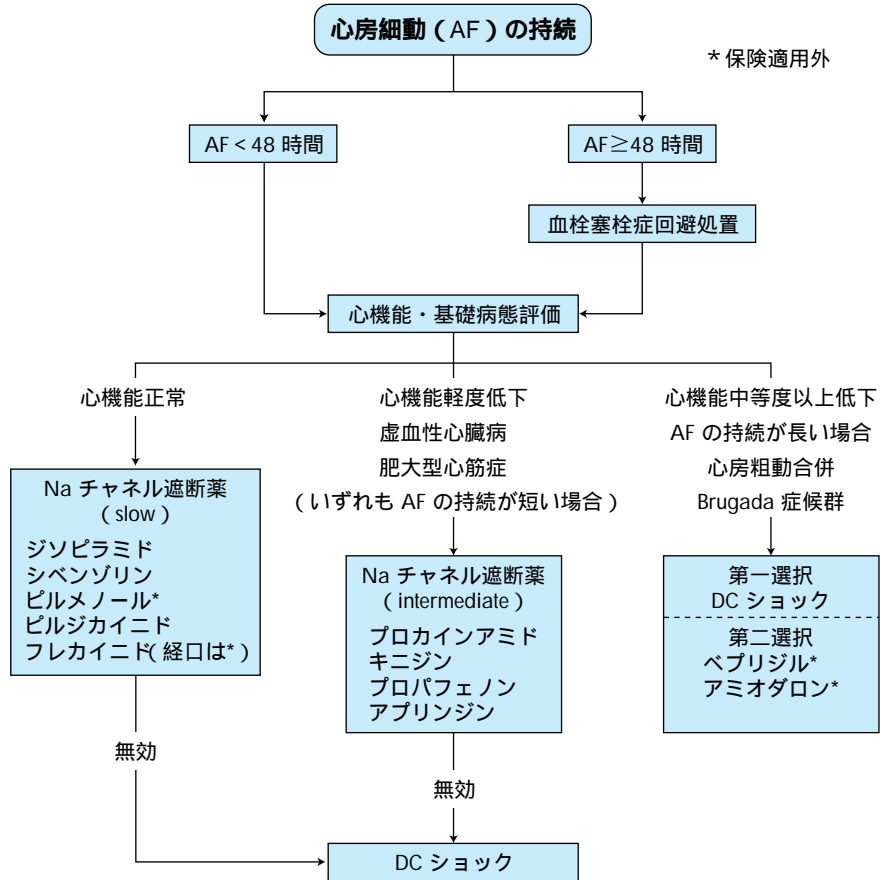


図6 薬理的除細動の進め方 (文献1より改変)



房細動に戻ってしまう例が存在するため、実際に成功したと言えるのは 75% 程度に留まる。このほか施行前に絶食や麻酔が必要で、ときに皮膚火傷跡を残すという問題がある。稀に R 波同期が不完全な場合に心室細動を来すリスクもある。それに対して薬理学的方法は簡便ではあるが、1 週間以上経過した心房細動には効果が低いこと、心機能低下例では副作用を示しやすいこと、稀に催不整脈作用を示すこと、などの問題点がある。しかしもし薬理学的除細動に成功すれば、その薬を予防にも使用できる可能性がある。いずれの場合も高齢者の場合はとくに、除細動直後の洞停止の可能性に注意する。今回のガイドラインでは心機能が中程度以上低下した例において早期に停止を求める場合、あるいは長期間持続する心房細動を停止に導きたいときには、電気的除細動を第一選択とした (図 6)。AHA ガイドラインにおいても再発の可能性が少ない持続性心房細動に対しては、薬理的除細動を class IIb とし、電気的除細動を class IIa としている<sup>23)</sup>。

b. 薬理的除細動の進め方

薬理的除細動では持続が比較的短い (通常 7 日以内) 心房細動に対しては、Na チャネル遮断薬が第一選択となる (図 6)。医師の目の前で停止を図るには静注が適しているが、副作用の心配がなければ単回内服投与 (頓服: 投与量は維持量の 1.5~2 倍とする) が試みられることもある<sup>32)</sup>。また血栓塞栓症の心配がなければ経口薬の連日投与によって停止に導くことも可能である。一般に同じ Na チャネル遮断薬でも、イオンチャネルからの解離速度の遅いものほど作用が強力で、除細動効果も高いが、これは発作開始後間もない、比較的若年者で心機能も正常な孤立性心房細動に対して勧められる。ジソピラミド、シベンゾリン、ピルジカイニド、フレカイニド、ピルメノールなどがこれに相当するが、ピルメノール、フレカイニドの経口投与には現時点でこの目的に対する保険適用が認められていない。心機能軽度低下例や虚血性心疾患例、肥大型心筋症例などでは、解離の遅い Na チャネル遮断薬は避け、解離が中間の薬剤であるプロカインアミド、キニジン、プロパフェノン、アプリンジンなどを選択する。

今回のガイドラインでは心機能が中等度以上低下した例では陰性変力作用や催不整脈作用の危険性の高い Na チャネル遮断薬は原則として使用せず、前述したように電気的除細動を第一選択とした(図 6)。また心房細動の持続が比較的長い例や心房粗動の合併例(1:1 の房室伝導を招来)、あるいは Brugada 症候群(ST 上昇の増強と心室細動誘発)などの例においても電気的除細動を第一選択とした。心房細動の持続が比較的長い場合には、電気的リモデリングの影響で Na チャネルの発現低下(downregulation)が生じ、その結果、心房筋に対する Na チャネル遮断薬の遮断効果が減弱することが知られている<sup>33-35</sup>。電気的除細動を行わない場合の第二選択として、今回のガイドラインでは、K チャネル遮断作用を示し、かつ陰性変力作用の少ないベプリジルとアミオダロンを新たに加えた(図 6)。これらの薬剤は即効性がないことと、心房細動に対する保険適用が(肥大型心筋症におけるアミオダロンを除けば)とれていないことから第一選択とはしなかった。心不全例ではしばしば線維化した部分を避けるように興奮が伝播して、興奮周期の比較的長いマクロリエンターが形成され、そこから不規則伝導によって心房細動心電図を示すことがある。このような特殊な基質においては K チャネル遮断薬が、停止効果を発揮する可能性がある。実際、慢性心不全例を対象とした大規模試験の CHF-STAT では、アミオダロンによる除細動効果が報告されている<sup>36</sup>。また心房の K チャネルは心房細動が持続しても downregulation を受けないため、K チャネル遮断薬によってある程度の不応期延長効果は保持される。とくにベプリジルとアミオダロンには電気的リモデリングを改善する作用も示唆されており、長期持続する心房細動を停止に導くことができる可能性が注目されている(図 6)<sup>19, 37, 38</sup>。

## 5) 再発予防の実際

### a. 予防の必要性

無事に除細動が成功した例、あるいは自然に洞調律に復した例では再発予防を積極的に行うべきかが次の問題となる(図 3)。初回の心房細動発作や、飲酒、あるいは検査に伴う迷走神経刺激など、誘因が明らかで一過性の場合には、あわてて予防を試みずに様子を見るだけでよい。また運動誘発性、心臓手術後、甲状腺機能亢進症のような特異な環境で出現する心房細動に対してはときに受容体遮断薬が奏功する。ただし持続性心房細動に対する電気ショック後に無投薬のまま4年間洞調律を維持できるのは1割以下とされ<sup>277</sup>、大多数の心房細動例に対しては再発予防のための抗不整脈薬が必要となる。

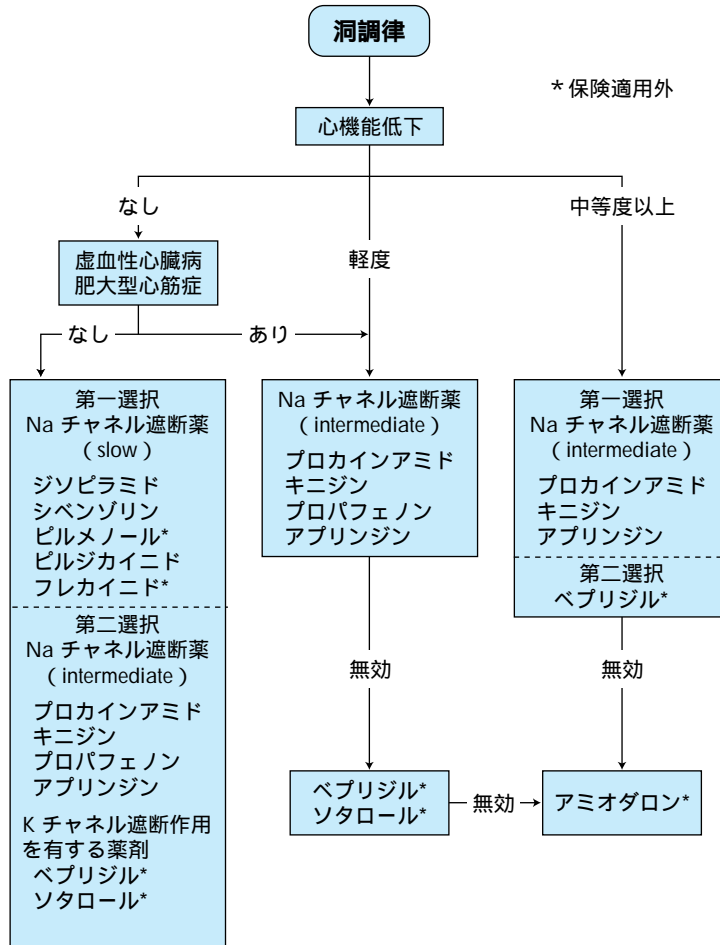
### b. 再発予防のチャンネルターゲット

前回のガイドラインにおいては、K チャネル遮断の不応期延長作用が洞調律時のような徐拍時により増強されることと、K チャネルが電気的リモデリングの影響を受けにくいことを考慮して、心房細動の再発予防には K チャネル遮断作用のある薬剤を推奨したが、CTAF や AFFIRM などの大規模試験の結果、K チャネル遮断薬が Na チャネル遮断薬よりも予防効果が高い、という推測は否定された<sup>39, 40</sup>。むしろ様々な作用を併せ持つアミオダロンの予防効果が優れていることが、これらの試験により証明された。しかしながら本邦ではアミオダロンは肥大型心筋症においてしか心房細動に対する保険適用が認められていないため、同薬を第一選択にすることはできない。そこで今回のガイドラインでは基礎病態に応じて、副作用の発現が最小となるような選択を推奨することとした(図 7)。

### c. 抗不整脈薬の選択

Na チャネル遮断薬によって心房細動の停止が得られた例では、その同じ薬剤で予防もできる可能性が高い。心機能が良好な孤立性心房細動では解離速度の遅い、Na チャネル遮断薬(slow drugs)を第一選択とし、中間型の Na チャネル遮断薬(inter-mediate drugs)あるいは K チャネル遮断作用を有する薬剤(ベプリジル、ソタロール)を第二選択とした(図 7)。Na チャネル遮断薬無効例や、心房細動が比較的長期間持続した例では、リモデリングに伴って Na チャネルが減少している可能性があり、K チャネル遮断薬の有用性が期待できる(これらの薬剤の選択順位については、J-RHYTHM により各薬剤の有効性評価が行われたあとで変更することもありうる)。また夜間発症型の心房細動に対しては、M<sub>2</sub> 受容体拮抗作用もあるジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノールなどが奏功する可能性がある。心機能軽度低下例や虚血性心臓病例、肥大型心筋症例などでは、停止の場合と同様、解離の遅い Na チャネル遮断薬は避け、解離が中間の薬剤であるプロカインアミド、キニジン、プロパフェノン、アブリンジンなどを選択する。ソタロールやベプリジルも選択可能であるが、保険適用外の使用となる。心機能が中等度以上低下した例では解離速度が中間で陰性変力作用の比較的少ないプロカインアミド、キニジン、アブリンジンなどの薬剤、あるいはベプリジルを選択し、それが無効であればアミオダロンの使用を検討する。なお Brugada 症候群では Na チャネル遮断薬や遮断作用のある薬剤は使用しないことが勧められる。このほか心不全に伴う心房細動では ACE 阻害薬や A- 受

図7 心房細動の再発予防 (文献1より改変)



容体拮抗薬などの併用が線維化抑制につながり、心房細動予防に付加効果を与える<sup>41, 42)</sup>。

#### 4 アブレーション

治療抵抗性なおかつ症状が顕著な例では非薬物療法も考慮される。基礎疾患を有さない例で数秒から数時間の単位で繰り返し心房細動発作を繰り返す例、とくに早期P波が直前の心拍のT波に重なって出現する(P on T)例では、肺静脈入口部あるいは左房のアブレーションを試みることによって劇的な改善を得ることがある<sup>13, 43)</sup>。しかしこの治療には特殊な設備、高度な専門技術を要するほか、合併症への十分な配慮が欠かせない。

### 3 心房粗動

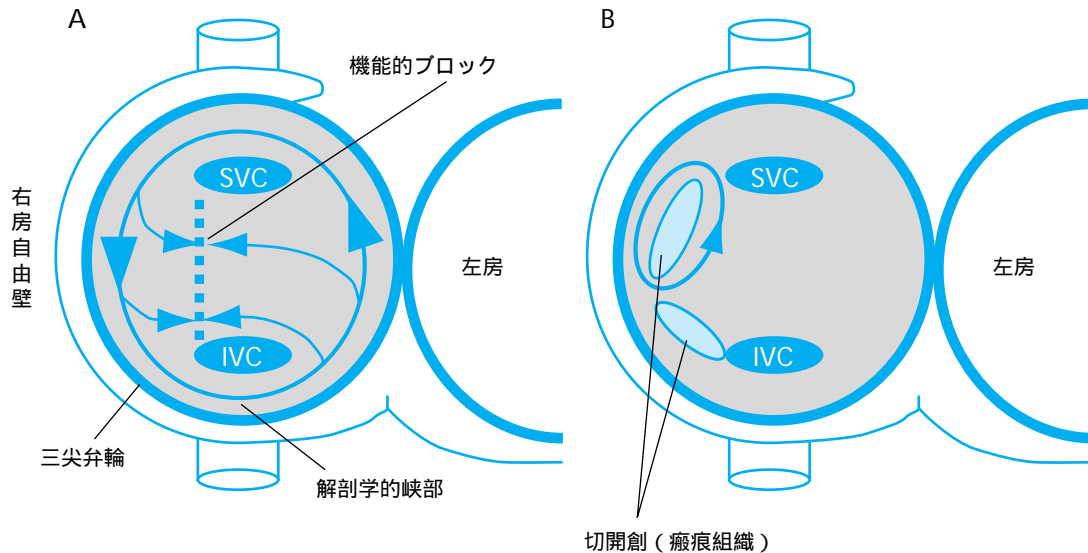
#### 1 はじめに

心房粗動は心房レ - トが 240 ~ 440/分の規則正しい上室頻拍と定義される。心電図上は、心房レートが 240 ~

340/分と比較的に遅い Type 1 粗動と、340 ~ 440/分と速い Type 2 粗動に分類され<sup>44)</sup>、Type 1 粗動はさらに下壁誘導にて典型的な陰性鋸歯状の粗動波を呈する通常型粗動と、陽性の粗動波や通常型以外の粗動波を呈する非通常型粗動に分類される。Type 1 粗動の多くは、下大静脈と三尖弁輪間の解剖学的峡部〔cavotricuspid isthmus (CTI)〕を含む三尖弁輪を興奮が周回する右房内リエントリーを機序とするため<sup>45 ~ 47)</sup>、峡部依存性心房粗動 (CTI-dependent atrial flutter)とも呼ばれる (図 8A)<sup>48)</sup>。右房内の興奮旋回が反時計方向であれば陰性鋸歯状の粗動波を (通常型心房粗動)、時計方向であれば陽性の粗動波を呈する (非通常型粗動)。なお非通常型心房粗動には右房上部 (upper loop reentry) や右房自由壁、左房におけるリエントリーを機序とするものもある<sup>49)</sup>。Type 2 粗動は心房細動に近い頻拍で、その機序は個々の例で異なる。

一方、開心術の既往を有する患者に心房粗動や心房頻拍を認めることがある。その多くは右房壁の切開創を周回するリエントリーを機序とする (incisional reentrant

図8 心房粗動の発症機序



右室より三尖弁を通してみた右房の心内膜面を模式的に示す。  
 A: 峡部依存性心房粗動(半時計方向旋回型)の興奮伝播様式。  
 B: 右房切開創を周回するリエントリー。

tachycardia<sup>274)</sup>(図8B)。

## 2 病態・臨床的意義

心房粗動の症候は粗動時の房室伝導に依存する。2:1房室伝導を示すと心室レートは約150/分となり、動悸や呼吸困難、胸痛、心不全、血圧低下などをきたす。運動時や房室伝導が良好な場合は1:1伝導のために心室レートが300/分にも達し、血圧低下や失神など危険な状態に陥る場合がある。一方、4:1伝導で心室レートが100/分以下になると無症候の場合が多い。心房細動に比較すると発生頻度は低いものの血栓塞栓症の原因となりうる<sup>48)</sup>。

発症年齢は心房細動と同様に60歳以上に多く、基礎心疾患や開心術の既往を有する例を認めることが多いが、孤立性の場合も少なくない。心房細動に合併する場合も多く、またI群抗不整脈薬、とくにIc群薬投与後に粗動化する場合も認められる。

## 3 薬物治療の実際

### 1) 受攻性因子と抗不整脈薬の効果

峡部依存性心房粗動では粗動周期の約20%に相当する興奮間隙を認める<sup>50)</sup>。さらにCTIを含む右房下部の伝導は他の部位に比して遅い(相対的伝導遅延部位)<sup>45, 51)</sup>。以上より、受攻性因子は心房筋の不応期と右房下部の緩徐伝導で、前者をターゲットとしてKチャンネル遮断薬が、

後者をターゲットとして解離速度の遅いNaチャンネル遮断薬(intermediate~slow drugs)が選択される。不応期に対する効果としては、Kチャンネル遮断薬のイブチリドやドフェチリドの有効性を示す報告がある<sup>52, 53)</sup>(いずれも本邦では使用不可)。一方、緩徐伝導に対する効果としては、強力なNaチャンネル遮断薬を用いても伝導ブロックをきたすことは容易でなく、フレカイニド静注の有効性は10~28%にすぎない<sup>54)</sup>。

### 2) 治療の進め方(図9)

心房細動と同様に、頻脈かどうか、血行動態が安定しているかどうか、合併する疾患は何か、そして血栓塞栓症のリスクはどうか、などを考慮し治療方針を決定する<sup>48)</sup>。洞調律復帰後は、再発予防のための治療や抗凝血療法が必要かどうか個々の症例で検討する。

#### a. 血行動態が不安定な心房粗動の治療方針

心室レートの過度の増加(100/分以上)のために心不全やショックとなった場合、あるいは急性心筋梗塞に合併した場合など、不安定な症例ではDCショックにより粗動を速やかに停止させる。静脈麻酔後、心電図R波に同期して50Jで通電する。

#### b. 血行動態が安定している心房粗動の治療方針

心室レートが100/分以上の場合は、まず心室レートコントロールを目的とし、房室結節を抑制する薬物を投

図9 心房粗動治療の進め方 (文献48より引用)

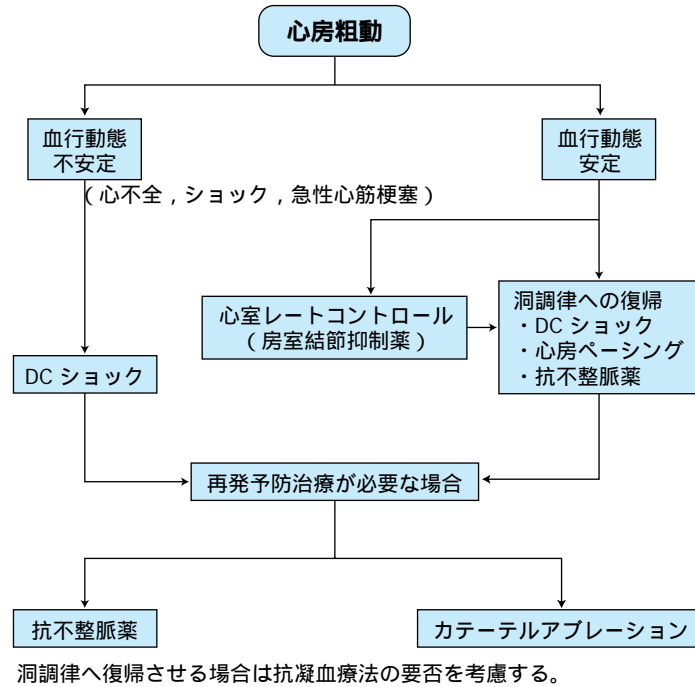
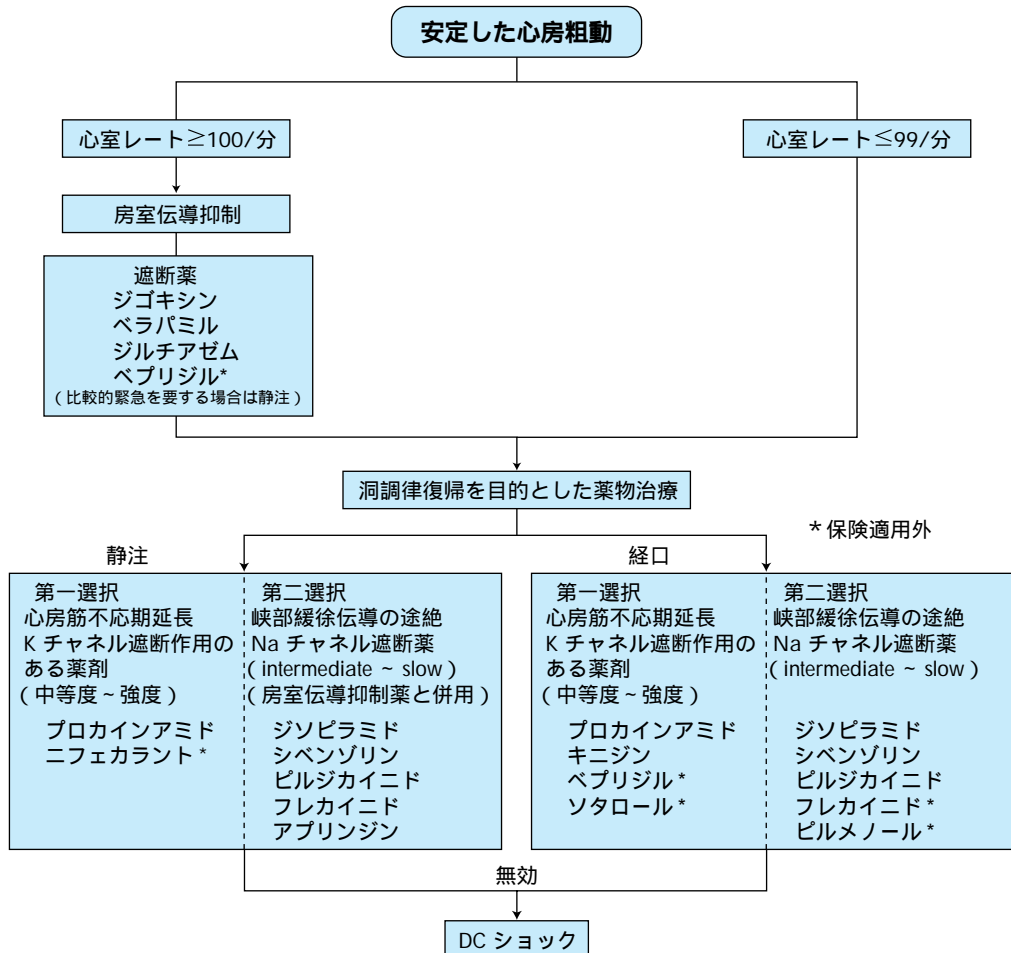


図10 安定した心房粗動に対する洞調律復帰を目的とした薬物治療



与する（図 10）. 症状から比較的緊急を要する場合は静注薬を用いる. WPW 症候群に合併した心房粗動の治療は後述する.

心室レートが 99/分以下の場合には, 以下に述べる抗不整脈薬投与, DC ショック, ペーシングのいずれかの方法により洞調律に復帰させる. なお発症後 48 時間以上経過していると思われる場合は左房内血栓の存在を疑い, 心房細動に準じて抗凝血療法を行う<sup>26, 48</sup>).

### c. 洞調律復帰を目的とした薬物治療（図 10）

まず心房筋の不応期延長を目的とし, 中等度以上の K チャネル遮断作用を有する薬剤を選択する. 静脈内投与が可能な製剤はプロカインアミドとニフェカラントであるが, ニフェカラントは保険適用となっていない. 第二選択薬としては, 緩徐伝導の抑制を目的とし, 解離速度が比較的遅い Na チャネル遮断薬 (intermediate ~ slow drug) を用いる.

抗不整脈薬の投与に際しては, 投与後の粗動周期の延長と抗コリン作用を有する薬剤の影響により心室レートが増加し, 時に 1:1 房室伝導をきたす可能性があるこ

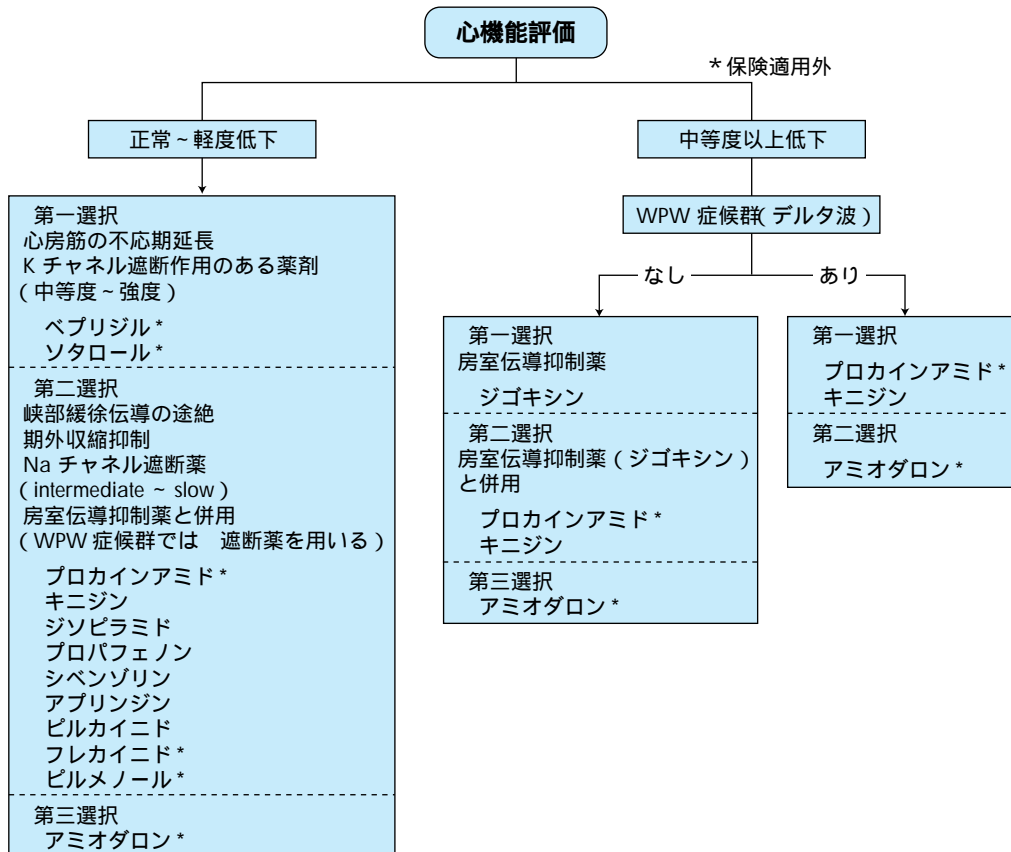
とに注意する. これを避けるために予め房室結節抑制薬を投与し, 房室伝導を抑制しておく.

以上の薬剤が無効な場合には, DC ショックか高頻度心房ペーシングにより粗動を停止させる. ペーシング療法においても, 抗不整脈薬 (プロカインアミドまたはジソピラミド) を前投与すると粗動が停止しやすくなる<sup>55</sup>).

### d. 再発予防を目的とした治療（図 11）

心房粗動を助長する全身的要因があればこれを治療する. 抗不整脈薬療法としては, 心機能に応じて薬剤を選択する. 心機能正常例および軽度低下例では, 心房筋の不応期を延長させる目的で, K チャネル遮断作用が中等度以上で, かつ房室結節伝導を抑制するベプリジル, ソタロールが第一選択薬として挙げられる (両剤とも上室性不整脈には保険適用となっていない). 第二選択薬としては, 緩徐伝導を抑制し, 心房粗動の引き金となる心房期外収縮抑制を目的とし, Na チャネル遮断薬が挙げられる. プロカインアミド以下 8 種類の Na チャネル遮断薬が示されているが, 前述の理由により房室結節抑制薬との併用が必要である. 第三選択薬としてのアミオダ

図 11 再発予防のための薬物治療（文献 1 より改変）



ロンは肥大型心筋症に合併した場合に限られる。

心機能が中等度以上低下している例では、WPW 症候群（デルタ波）がなければ第一選択は房室結節抑制薬としてジゴキシンが挙げられる。これと併用する形で心機能抑制作用が比較的弱いプロカインアミドかキニジンが第二選択となる。

非薬物療法：峡部依存性心房粗動は CTI に対するカテーテルアブレーションにより根治可能である。成功率は 90 % 以上で、合併症もほとんど認められないため、現在は抗不整脈薬療法よりカテーテルアブレーションが第一選択の治療法となっている<sup>48)</sup>。抗不整脈薬療法とカテーテルアブレーションの再発予防効果を前向きに比較した臨床試験においても、カテーテルアブレーションの有用性が示されている<sup>56)</sup>。

#### e. WPW 症候群に伴う心房粗動の治療

副伝導路を介する伝導のために心室レートが過度に速くなることが多く、緊急の治療を要する。薬剤による心室レートコントロール目的では、WPW 症候群に伴う心房細動の治療と同様にジゴキシン、ベラパミルは避け、

遮断薬を投与する。再発抑制のための治療は WPW 症候群を伴わない場合とほぼ同様であるが（図 11）、心機能低下が中等度以上の場合の第一選択、第二選択のジゴキシンは避ける。なお WPW 症候群はほとんどの例でカテーテルアブレーションにより根治可能で、また峡部依存性心房粗動も根治可能であるため、とくに合併例に対してはアブレーション治療による根治が望ましい。

#### f. 抗凝血療法の要否

心房粗動に伴う血栓塞栓症のリスクは 1.7~7.0 % とされ、とくに 48 時間以上持続した粗動で高くなる<sup>57)</sup>。心房粗動に対する DC ショック後の血栓塞栓症の発生頻度は、十分な抗凝血療法を受けていない場合、2.2 % と報告されている。心房細動に比較すると発生頻度は低いものの治療に際しては心房細動に準じた抗凝血療法の適用が必要となるであろう。

## 4 発作性上室性頻拍

### 1 はじめに

発作性上室性頻拍は、頻拍発作の維持に心房が不可欠なものの総称である。房室結節リエントリー、房室回帰、心房内リエントリー、異所性自動能亢進が機序となる。発作性上室性頻拍の約 90 % は房室結節リエントリー性頻

拍（AVNRT）あるいは WPW 症候群に伴う房室回帰性頻拍（AVRT）である。

### 2 病態・臨床的意義

発作性上室性頻拍では心拍数が 150~200/分となり、動悸、胸部不快感などの症状を生じる。発作時、一般的に血圧は低下するが、ときに血行動態の悪化（収縮期血圧 80 mmHg で、肺水腫など）や狭心症発作などを引き起こし、緊急的な対策が必要となることがある。

### 3 薬物治療の実際

約 90 % の例で房室結節リエントリーあるいは房室回帰が原因である。従って、これらの例では房室結節の伝導を抑制することで発作は停止可能であり、房室結節活動電位が「受攻性因子」となり Ca チャネルが「標的分子」となる。WPW 症候群による房室回帰性頻拍では副伝導路も頻拍発生の「不可欠な要素」である。従って、副伝導路の不応期延長あるいは伝導抑制も頻拍抑制に有効で、K チャネル遮断薬や Na チャネル遮断薬の効果も期待できる。

薬物治療は発作の停止と発作間欠期（慢性期）の再発予防に分けて考える。ほとんどの発作性上室性頻拍はカテーテルアブレーションで根治できるので、薬物治療の意義は発作の停止にほぼ限られてきた。まれにアブレーションが不成功に終わる例やアブレーションを希望しない例では、抗不整脈薬による発作の予防が行われる。発作の頻度が低く、短時間で停止して自覚症状が軽微な例では発作間欠期の治療は必要ではない。

#### 1) 発作の停止（図 12）<sup>1)</sup>

上室性頻拍の発作を停止するに当たり、緊急的な対策の必要性の有無（上述）をまず見極める。発作の停止を急ぐ必要がある場合には、DC ショックや高頻度ペーシングにより発作を停止させる。

緊急的な発作停止の必要がない場合には、薬物治療に先立ち反射性の迷走神経緊張を試みる。頸動脈洞マッサージ（頸動脈の血管雑音のないことを確認し、まず右側から試みる。無効なら左側を試みる）、息こらえ（Valsalva 手技）、顔面を冷水に浸す（顔面浸水）、嘔吐反射、深呼吸などが有効なことがある。眼球圧迫は、網膜剥離の危険があることや疼痛を来たすので、勧められない。これらの手技の有効性はそれほど高いものではない（Valsalva 手技 54 %、右頸動脈洞マッサージ 15 %、顔面浸水 15 % など<sup>58)</sup>）。

迷走神経緊張が無効な場合には、Ca 拮抗薬（ベラパ



図 12 発作性上室性頻拍の停止 (文献 1 より改変)

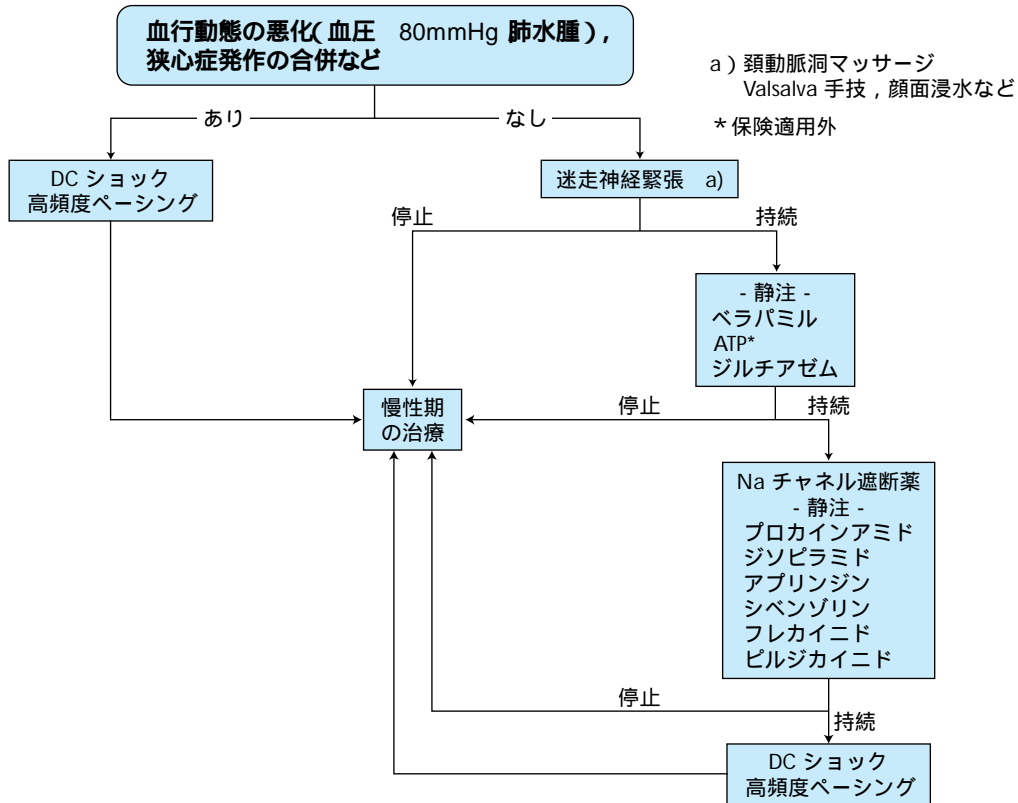
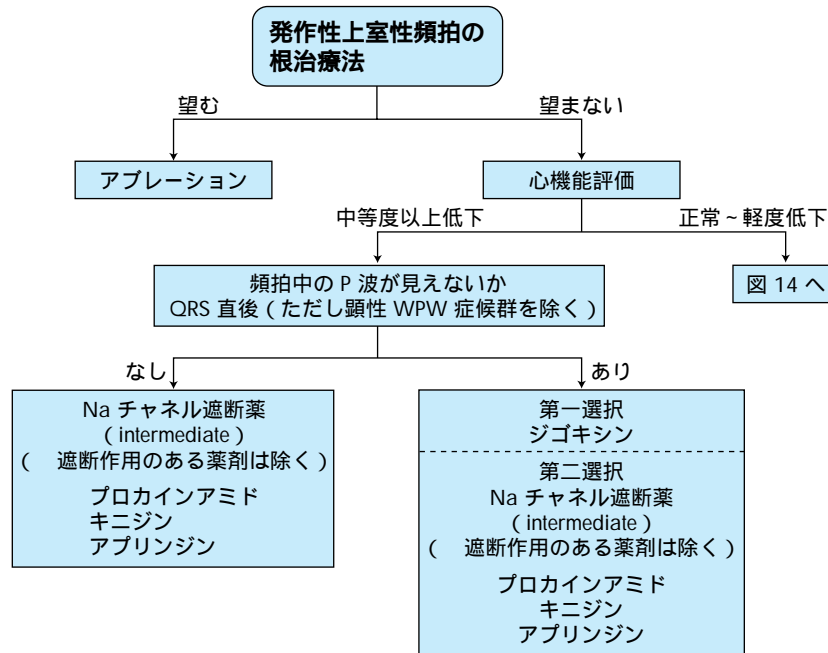


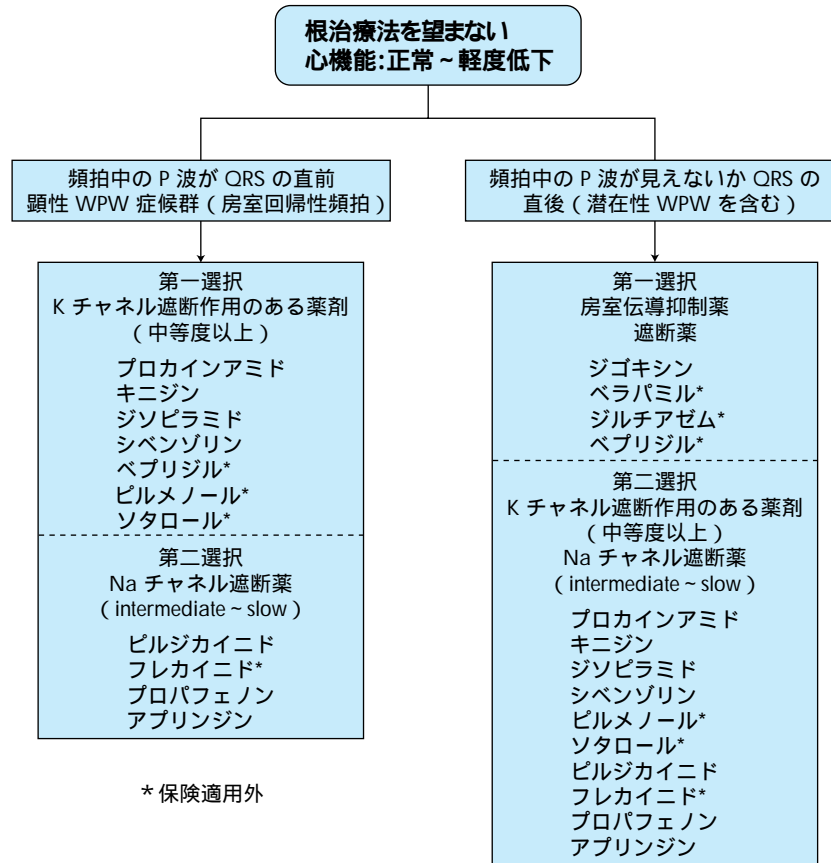
図 13 発作性上室性頻拍の予防 (文献 1 より改変)



ミル, ジルチアゼム)あるいは ATP 静注を試みる。これらにより 90~95%以上の例の発作を停止できる<sup>59)</sup>。ジゴキシンは静注しても効果が発現するまでに 30~60

分を要するので, 使用される機会はほとんどなくなった (CD-ROM 版から改変)。房室回帰性頻拍の停止には ATP (100%)とベラパミル (94%)の有効性が高く,

図 14 発作性上室性頻拍の予防 (図 13 からの続き . 文献 1 より改変)



Na チャネル遮断薬の効果はそれほど高くはない (40 ~ 60% )<sup>9)</sup> .

以上の治療で発作が停止できない場合には、房室結節リエントリー性頻拍あるいは房室回帰性頻拍以外の頻拍の可能性が高く、Na チャネル遮断薬の効果が期待できる。

以上の治療にもかかわらず発作が停止しない場合には DC ショックあるいは高頻度ペーシングによる停止を行う。

停止後は再発の予防の必要性を検討して、慢性期の治療方針を立てる (CD-ROM 版から改変)。

## 2) 慢性期の治療 (発作再発の予防 . 図 13 ,14)<sup>9)</sup>

高い有効性と安全性を持ってカテーテルアブレーションによる根治療法が可能であるので、アブレーションを勧める。積極的な再発予防が必要でない例を除き、アブレーションを希望しない例やアブレーションが不成功に終わった例では抗不整脈薬による再発予防を行う。

### a . 心機能が中等度以上に低下している場合

陰性変力作用の少ない Na チャネル遮断薬が第一選択となる (図 13 , CD-ROM 版を改変) . ただし房室結節リエントリー性頻拍の場合には第一選択薬はジゴキシン

となり、Na チャネル遮断薬は第二選択薬とする (図 13) .

### b . 心機能が正常~軽度低下の場合 (図 14)

頻拍中の P 波が見えないか QRS 波直後に出現する場合 房室結節リエントリー性頻拍 (通常型) がこのタイプの頻拍の代表である。潜在性 WPW 症候群の房室回帰性頻拍もここに含めて対応する。

房室結節の伝導を抑制する 遮断薬、Ca 拮抗薬、ジゴキシンが第一選択となり、K チャネル遮断作用が中等度以上の薬剤あるいは Na チャネル遮断薬 (intermediate ~ slow drugs) が第二選択薬となる。

WPW 症候群 (顕在性) および頻拍中の P 波が QRS 波の直前に出現する場合

WPW 症候群では上室頻拍発作から心房細動への移行が起こりうるため、その様な場合に心室レートを増す可能性のあるジゴキシンや Ca 拮抗薬の予防的投与は行わない。副伝導路の不応期を延長するために K チャネル遮断作用のある薬剤が第一選択薬となり、Na チャネル遮断薬 (intermediate ~ slow drugs) を第二選択薬とする。頻拍中の P 波が QRS 波直前にある頻拍には心房内リ

エントリー，洞房結節リエントリー，稀有型房室結節リエントリー性頻拍が含まれるが，稀有型房室結節リエントリー性頻拍は前項と同様に扱う．心房内リエントリー，洞房結節リエントリーでは心房筋の不応期延長が再発予防に有効であり，WPW 症候群と同様の薬剤が選択される．洞房結節リエントリーでは Ca 拮抗薬や 遮断薬の効果も期待できる．

### 3) 抗不整脈薬による再発予防効果

抗不整脈薬の経口投与による再発予防効果は欧米の成績では 60~75% 以上とされている (表 10)<sup>61)</sup>．電気生理検査で有効性の認められた抗不整脈薬を投与した場合の再発予防効果は高いことが予想されるが，松川の成績<sup>62)</sup>では 群薬，Ca 拮抗薬による再発予防効果は，平均 39 ヶ月の追跡期間で 68 例中 34 例 (50%) であった．しかし，3 分以内の自然停止と再発なしを有効とした伊東らの検討<sup>63)</sup>では， 群薬，Ca 拮抗薬は平均 28 ヶ月の追跡で 108 例中 91 例 (84%) に有効であった．

欧米の 1995 年以降の成績<sup>64-66)</sup>では，フレカイニドとプロパフェノンは 80% を超す有効性が報告されている．心疾患のない例の場合，有効性を重視すれば図 14 の薬剤選択順位は変わってくる．

発作性上室頻拍はカテーテルアブレーションにより大部分の例で根治が期待できるので，抗不整脈薬による再発予防は例外的な治療方針となっている．

表 10 抗不整脈薬による発作性上室頻拍の予防 (長期効果)

薬剤	用量 ( / 日)	予防効果
ベラパミル	240 ~ 480mg	> 70%
ジルチアゼム	90 ~ 270mg	60%
ナドロール	80 ~ 160mg	> 60%
プロカインアミド	1,000 ~ 2,000mg	> 60%
フレカイニド	200 ~ 400mg	> 65%
プロパフェノン	450 ~ 900mg	> 75%

(文献60より引用)

【注】各薬剤の用量は日本人には多すぎることに注意．

## 5 心室期外収縮

### 1 はじめに

心室期外収縮・単形性非持続性心室頻拍の治療に関しては，自覚症状の強さに加えて，基礎心疾患の有無，種類，重症度，時期などによって治療適応の有無，考えられる発生機序，それに基づく治療法が大幅に異なるのが特徴である．また，Sicilian Gambit の概念を当てはめて病態生理学的にかつ理論的に治療法を選択するには，発

生機序を明確にする必要がある<sup>4,5)</sup>．したがって発生機序の明らかでない多くの心室期外収縮・単形性非持続性心室頻拍に関しては，経験的な治療法選択に頼らざるを得ないのが現状である．

## 2 病態・臨床的意義

心室期外収縮とともにここに挙げた非持続性心室頻拍は，6 連発程度までの単形性心室頻拍で心室期外収縮と同一形態を示し，頻拍中の心拍数が極端に多くなく (150/分を超えない程度) QRS の変形を伴わない場合で，この範疇に入るものは心室期外収縮と同じストラテジーで対処することとした．それ以外の非持続性心室頻拍に関しては，最近の欧米における大規模試験のエビデンス<sup>67-69)</sup>を考慮すれば，非薬物治療を含めた別の治療戦略を考えるべきである．

## 3 薬物治療の実際

### 1) 特発性心室期外収縮・特発性単形性非持続性心室頻拍 (図 15)

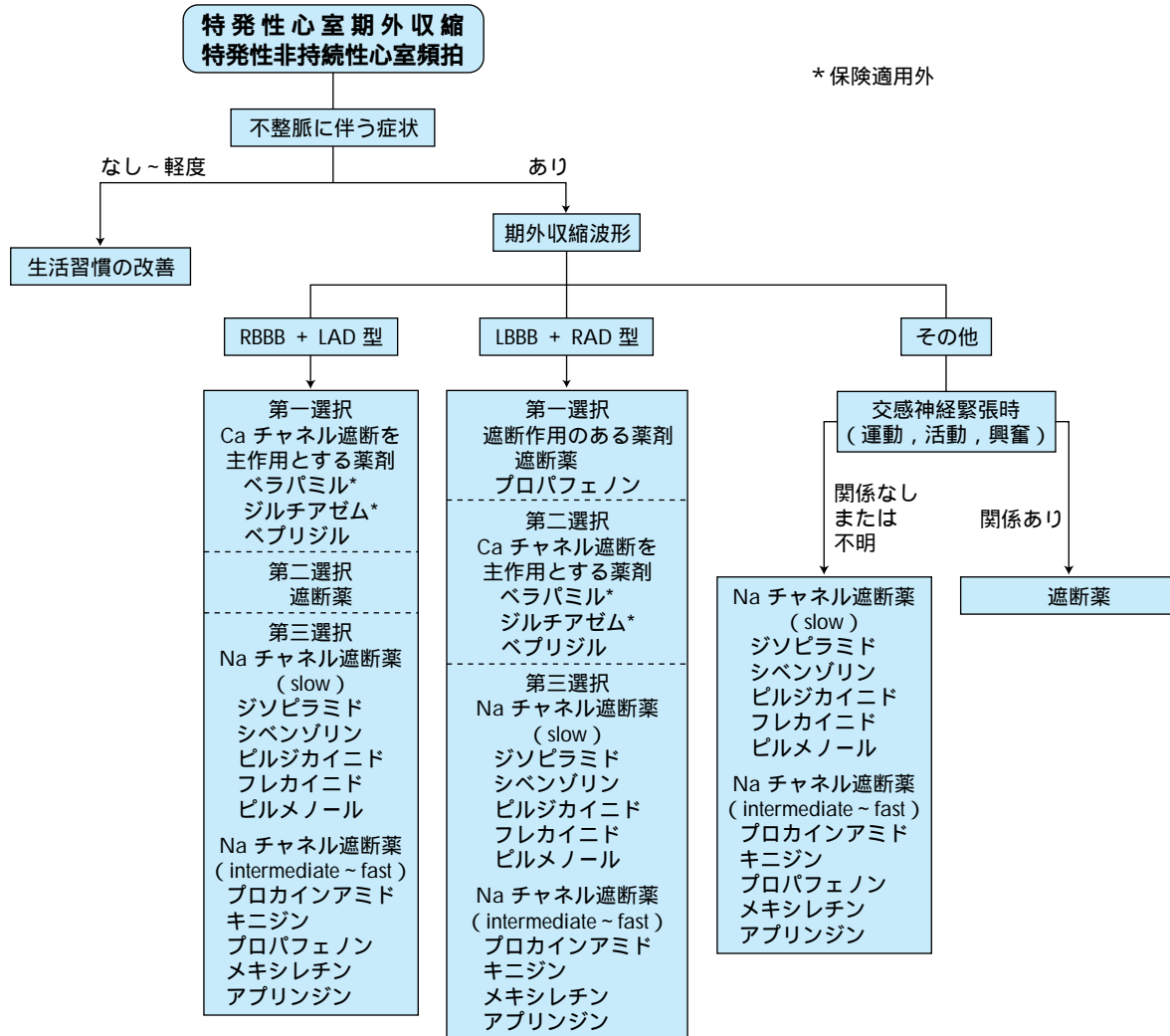
基礎心疾患がない例における心室期外収縮・単形性非持続性心室頻拍は，特発性で一般に予後はよいと考えられている．したがって，自覚症状がないか軽度の場合はあえて薬物投与を行う必要はない．むしろ，睡眠不足や喫煙など不整脈を悪化させる生活習慣の改善を指導すべきである．動悸などの症状が中等度または高度の場合，不整脈の存在によって QOL が低下し患者がその治療を強く要求する場合などには，以下の手順に従って用いる薬剤を選択する．

特発性心室期外収縮・特発性単形性非持続性心室頻拍に関しては，その期外収縮ないし心室頻拍の QRS 波形を分析することによって発生機序をある程度推測することが可能であるので，それにしたがって病態生理学的アプローチで選択すべき薬剤を特定することができる．

#### a. 右脚ブロック・左軸偏位 (RBBB + LAD) 型 QRS 波形の場合

発生機序は左脚後枝領域の Ca 電流依存性組織におけるリエントリーと考えられる．病態生理学的に考えれば，受攻性因子は Ca 電流依存性組織における伝導性であり，治療の標的分子は Ca チャネルということになる．したがって，第一選択薬としては Ca チャネル遮断を主作用とするベラパミル，ジルチアゼム，ペプリジルが挙げられる．続いて，Ca電流を抑制する 遮断薬が第二選択として用いられる．これらが無効の場合には経験的

図 15 基礎心疾患を伴わない (特発性) 心室期外収縮・単形性非持続性心室頻拍 (文献 1 より改変)



に Na チャンネル遮断薬が用いられるが、病態生理学的理論に基づく選択ではない。

**b. 左脚ブロック・右軸偏位 (LBBB + RAD) 型 QRS 波形の場合**

多くはカテコラミン依存性であるので、第一に 遮断薬または 遮断作用を有するプロパフェノンを選択する。また遅延後脱分極 (DAD) によるトリガードアクティビティを機序とすることも多いので、第二選択としては DAD に関与する Ca 電流を抑制することを目的に Ca チャンネル遮断を主作用とするベラパミル、ジルチアゼム、ベプリジルが選ばれる。これらが無効の場合には Na チャンネル遮断薬が用いられるが、やはり病態生理学的理論に基づく選択ではない。

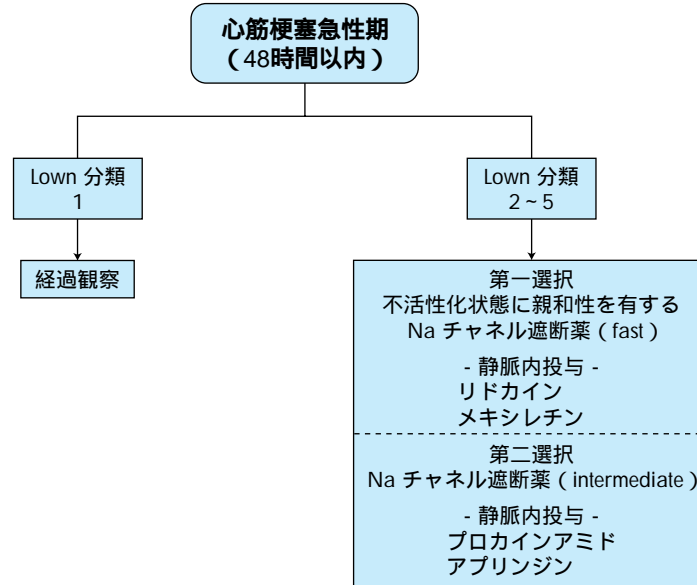
**c. その他の QRS 波形の場合**

期外収縮波形が上記 a, b のいずれにも分類できない場合には、その発生機序を推定することが困難である。したがって、運動時、興奮時などに期外収縮が多く発生することが分かっている例では 遮断薬を優先的に用いるが、その他では理論に基づく選択ではないものの第一選択として Na チャンネル遮断薬を用いてよい。

**2) 虚血性心疾患に伴う心室期外収縮**

虚血性心疾患を基礎に有する例における心室期外収縮は、ほとんどがリエントリーをその発生機序とすると考えられるが、異常自動能やトリガードアクティビティによるものも鑑別は困難である。薬剤の選択に当たっては、虚血状態にあるか否かすなわち期外収縮の発生に虚血が関与しているか否かの判断と、心機能低下の有無を正確に評価することが重要である。

図 16 心筋梗塞急性期の心室期外収縮・単形性非持続性心室頻拍（文献 1 より引用）



心筋梗塞あるいは狭心症で、虚血発作に伴って期外収縮が発生するような場合には、まず虚血の改善が先決である。虚血の関与が不明な場合にも、あわてて抗不整脈薬を投与するのではなく各種検査を行って評価するとともに、必要に応じて冠動脈造影を行って虚血があれば積極的に血行再建を図る。

#### a. 心筋梗塞急性期（発症 48 時間以内）(図 16)

心筋梗塞急性期に発生する心室期外収縮に関しては、従来同様 Lown 分類の重症度を参考にして治療方針を決定する。この時期には、重症度の高い心室期外収縮が致死性不整脈の心室頻拍や心室細動の引き金になることがあるので、Grade 1 では経過観察、Grade 2-5 で抗不整脈薬投与を考慮する。

虚血に陥った心筋では膜電位が浅く、Na チャネルが不活性化状態にある心筋細胞が多いと考えられるので、これに親和性の高いリドカインとメキシレチンが第一選択になる。またこの両薬剤は陰性変力作用が小さく、心機能抑制を来す危険性が少ないことも第一選択の理由になる。非持続性心室頻拍が多発し、Na チャネル遮断薬が無効で、持続性心室頻拍・心室細動の発生が危惧される場合には、ニフェカランの適応も考慮する。なお、虚血に対する再灌流療法後に発生する不整脈に対しては、ATP 感受性 K チャネル開口薬のニコランジルの併用が奏功することがある。

#### b. 心筋梗塞亜急性期（発症 48 時間～1 ヶ月）(図 17)

虚血の関与、心機能を再評価し、現病の治療を進める

のと並行して突然死のリスク評価を定期的に行い、治療方針を決定する。通常は 3 連発未満の期外収縮のみであれば経過観察でよいが、非持続性心室頻拍（心室期外収縮 3 連発以上）を認める場合には治療適応を考慮する。

不整脈に伴う自覚症状が中等度以上の場合、あるいは非持続性心室頻拍が重症型（頻拍レートが 120～200/分では 5 連発以上、200/分以上では 3 連発以上を重症型とする）の場合には、積極的に治療を行う。実際の治療法選択に当たっては、図 17 に示すように心機能の状態を重視し、心機能低下の有無とその程度を勘案して選択順位を決定する。なお、CAST その他の大規模試験のエビデンスから<sup>70-72)</sup>、slow kinetic の Na チャネル遮断薬は禁忌と考えるべきである。

症状が中等度以上で特にめまい・失神を伴う例では、心臓電気生理学的検査等を行って突然死のリスクを詳細に評価し、致死性不整脈が誘発されるなど高リスクと判断された場合は、アミオダロン、ソタロールを第一選択として用いる。効果が不十分の場合は ICD を考慮する。

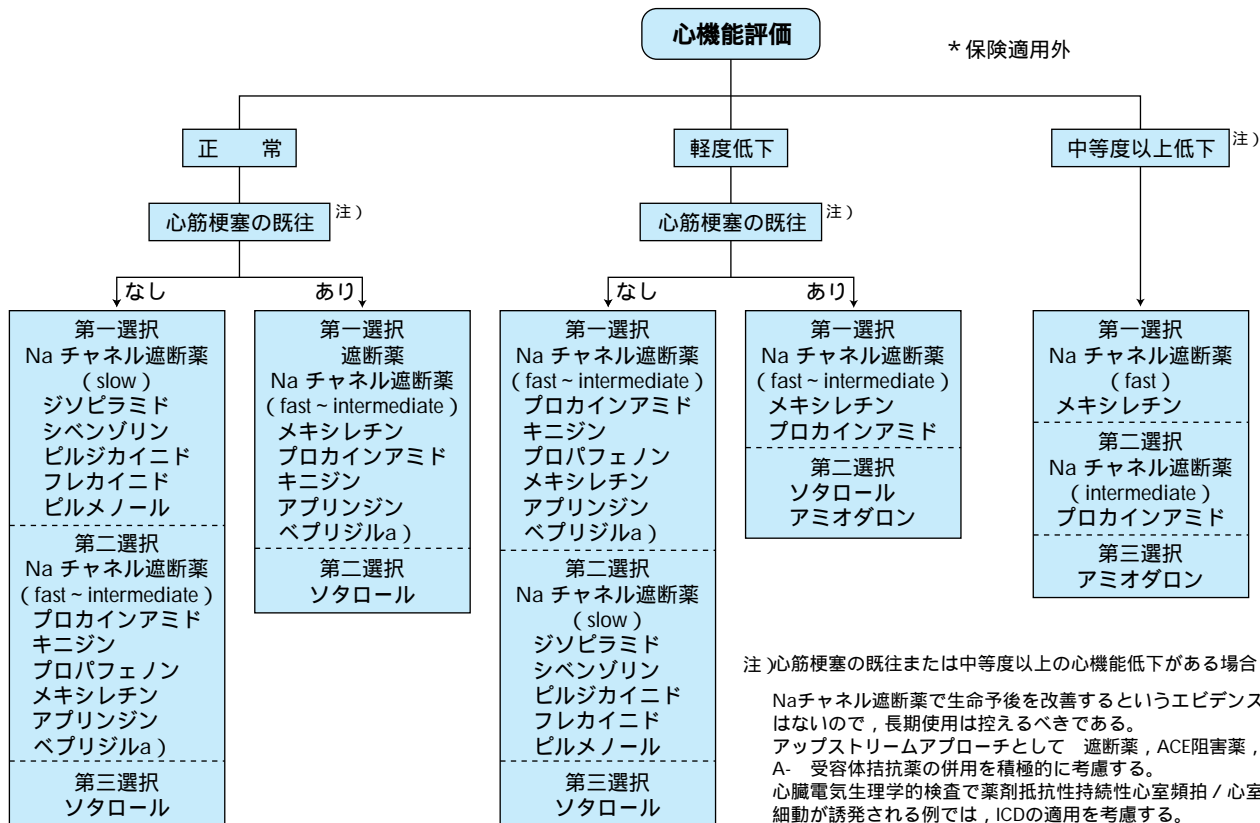
##### 心機能正常例

心機能が正常に保たれていれば、遮断薬あるいは fast～intermediate kinetic の Na チャネル遮断薬を第一選択として用いることができる。第二選択としては強い遮断作用を持った K チャネル遮断薬のソタロールが挙げられる。

##### 心機能軽度低下例

心機能が多少なりとも低下している例では、陰性変力作用の強い薬剤により心不全を引き起こす危険性がある。Fast kinetic drug など心機能抑制作用の少ないものを

図 17 基礎心疾患を有する心室期外収縮・単形性非持続性心室頻拍 (心筋梗塞亜急性期を含む) (文献 1 より改変)



a) ペブリジルはCaチャネルおよびKチャネル遮断作用も合わせ持つ

用いることは可能であるが、心機能に注意し長期使用は控えるべきである。なお原疾患に対する治療として、低用量の 遮断薬, ACE 阻害薬, A- 受容体拮抗薬の併用を積極的に考慮する。

心機能中等度以上低下例

心機能が中等度以上に低下している例では、Na チャネル遮断薬で生命予後を改善するというエビデンスはないが、期外収縮に伴う自覚症状が強く治療が必要と判断された場合には、陰性変力作用の少ない一部の薬剤は使用可能である。メキシレチンなどが考慮されるが、長期使用は避けるべきである。非持続性心室頻拍ではむしろ第三選択に挙げたアミオダロンが保険適応もあり推奨される<sup>73, 74)</sup>。電気生理学的検査等でリスクが高いと判断された場合には、最近の MADIT- の成績を踏まえて ICD 植え込みを考慮する<sup>69)</sup>。

c. 心筋梗塞慢性期 (発症 1 ヶ月以降)

この時期に心室期外収縮や非持続性心室頻拍を見た場合にも、やはりそれらの不整脈に虚血が関与していないかどうか、心機能の低下がないかどうかの評価が重要で

ある。治療適応があると判断したら、ほぼ前項の心筋梗塞亜急性期の治療方針に準じて考えればよい。

3) その他の心疾患に伴う心室期外収縮

基本的には、前述の心筋梗塞亜急性期における心室期外収縮の治療方針に準じて判断するが、特に心筋症など重篤な基礎心疾患を有する例においては、心機能を十分に考慮に入れた薬剤選択が必要である。また、低用量の 遮断薬, ACE 阻害薬, A- 受容体拮抗薬の併用も積極的に考慮する必要がある。

6 持続性心室頻拍

1 はじめに

ヒス束の分岐部以下を起源とする頻拍で、30 秒以上持続するか、それ以内でも停止処置を必要とする単一波形の頻拍と定義される。wide QRS を示し、上室性頻拍に脚ブロックや副伝導路を伴った場合と鑑別が必要である。鑑別ができない場合には心室頻拍として扱う方が無

難である。特発性心室頻拍では停止に特異的な薬剤があるのでその診断は重要である。

## 2 病態・臨床的意義

心筋梗塞や拡張型心筋症など基礎心疾患に伴うものでは頻拍の機序は殆どリエントリーであり、電気生理検査で証明できる<sup>75)</sup>。心筋が島状または索状に線維組織に囲まれた伝導遅延部位を回路の一部に持つ。左室起源の特発性心室頻拍もリエントリーを機序とするが、Ca チャネル遮断薬で抑制される病的なプルキンエ組織が関与する<sup>76, 77)</sup>。右室流出路起源の特発性心室頻拍は運動やカテコラミンで誘発され、トリガードアクティビティを機序とすると想定される<sup>78, 79)</sup>。

発作性に出現し、頻拍レートが 200/分を越えるものでは高率に失神をきたす。基礎心疾患があり心機能の低下した例では、より低い頻拍レートでも重症となる。持続性心室頻拍は不整脈死の多くを占める。

## 3 薬物治療の実際

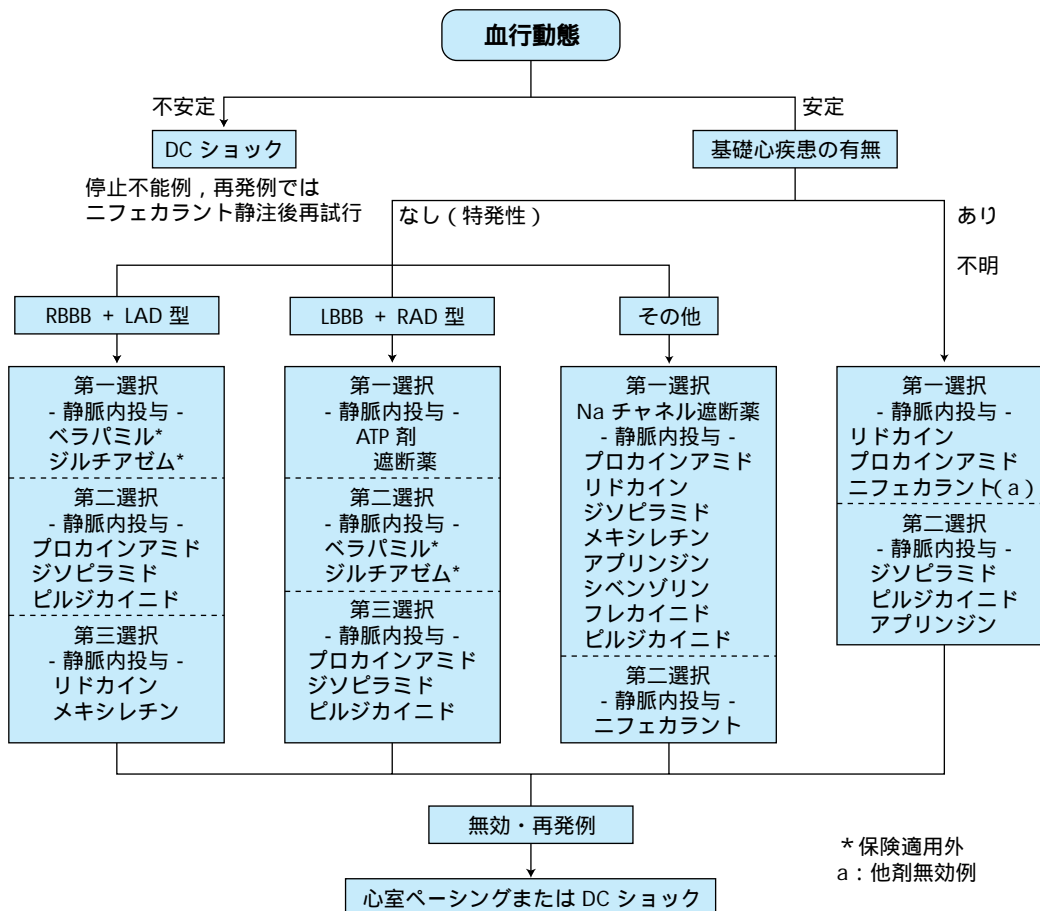
持続性心室頻拍は院外で突然発症し、救急外来に到着時に診断されるものが殆どを占めるので先ず停止処置が重要である。意識障害のある例や血行動態の不安定な例では直流通電 (DC ショック) を行う (図 18)。血行動態がある程度安定している場合、基礎心疾患の有無を診断し、薬剤を投与する。血圧と心電図のモニターを行いながら静脈内投与し、投与中は停止に至るまで血圧、徐拍効果および QRS 幅の延長などに注意する。停止の後には再発予防および予後改善に向けて治療法を選択する。

### 1) 頻拍の停止

#### a. 基礎心疾患が無い場合

右脚ブロック・左軸偏位 (RBBB + LAD) 型心室頻拍は左脚後枝領域 (心室中隔心尖部より) を起源とし、Ca 電流依存性組織がリエントリー回路の一部になると考えられる。第一選択薬は静注可能な Ca 拮抗作用であ

図 18 持続性心室頻拍の停止法 (文献 1 より改変)



るベラパミルかジルチアゼムとする。第二選択にはアプリンジン、シベンゾリン (いずれも弱いながら Ca チャネル遮断を有する; 表 2 参照) が用いられる。無効な例には他の Na チャネル遮断薬 (プロカインアミドなど) で徐拍化または停止を試みる。

左脚ブロック・右軸偏位 (LBBB + RAD) 型心室頻拍は、右室流出路起源で遅延後脱分極によるトリガードアクティビティによるものが多く、頻発する非持続性心室頻拍としても認められる。しばしばカテコラミン依存性が証明される。アデノシンが奏効する例があることから、第一選択薬として ATP または 遮断薬、第二選択薬はベラパミルかジルチアゼムとする。第三選択薬には Na チャネル遮断薬を用いる。いずれも静脈内投与する。これらのいずれにも分類できない心室頻拍の停止に

は、Na チャネル遮断薬を用いる。心疾患が無く心機能への影響を心配する必要がないので、slow kinetic の Na チャネル遮断薬を含めて用いることができる。

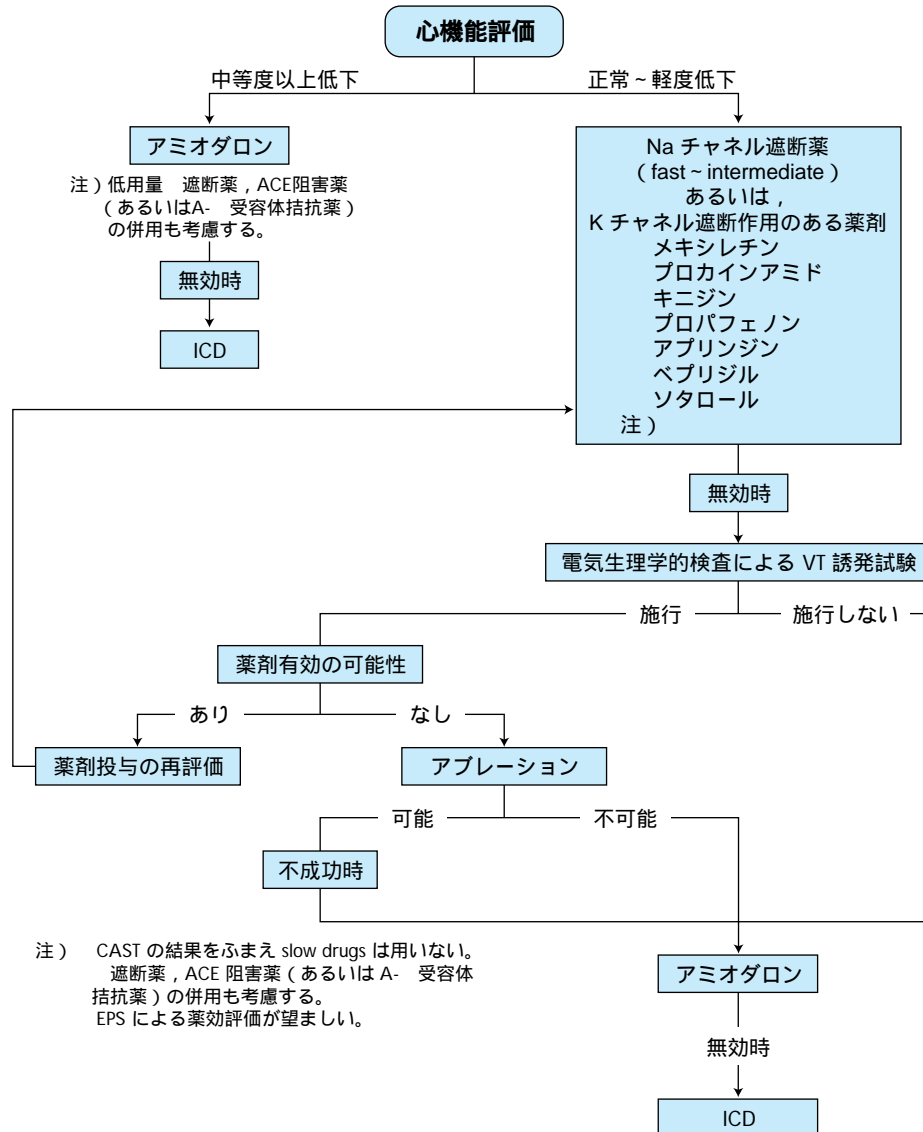
**b. 基礎心疾患がある場合 (不明の場合を含む)**

虚血性 陳旧性心筋梗塞 や心筋症など基礎心疾患がある場合 心機能の悪化を防ぐ意味からリドカインが第一選択となる。リドカイン無効例やレート増悪例またはその危険のある例では、プロカインアミドなどを用いる<sup>80, 81)</sup>。

血行動態の不安定な例や意識障害を伴う例では、早期に DC ショックに移行する。抗不整脈薬が無効である場合や、薬剤投与で血行動態が悪化した場合も同様である。

持続性心室頻拍はリエントリーを機序とすることから、頻発する例では心室からのプログラム電気刺激でし

図 19 持続性心室頻拍の再発予防 (文献 1 より引用)





しばしば停止させることができる<sup>75)</sup>。植込み型除細動器 (ICD) の植込み後に心室頻拍が頻発する例があるが、この場合入院の上、全身麻酔を導入し抗不整脈薬の副作用を除外する。急性期にはニフェカランの静注も有用例がある<sup>82)</sup>。

## 2) 再発予防

心室頻拍が虚血、電解質異常、薬剤などの可逆性因子によるかどうかは十分評価し、持続性心室頻拍はやがて再発するものとして予防を考慮する。基礎心疾患の有無で治療法が異なる。長期投与の必要性から、副作用の少ない薬剤選択が要求される (図 19)。

### a. 基礎心疾患が無い場合

左室起源または右室流出路起源の心室頻拍では、停止薬を経口投与して予防に用いることができるが、これらの心室頻拍はアブレーションで根治できる率が高いことから、アブレーションを勧める<sup>83)</sup>。

### b. 基礎心疾患がある場合 (不明の場合も含む)

心室頻拍中に失神やめまいを伴う例、血行動態が不安定な例では、まず ICD かアミオダロンが選択される<sup>83-86)</sup>。心機能が比較的良好な例にはソタロールも使用できる<sup>84)</sup>。

上記の症状や所見のない例では、心機能別に図 19 に従って選択を進める。中等度以上に心機能が低下している例では、アミオダロンから用いて、無効例には ICD を勧める。心機能が正常ないし軽度低下の例では、fast-intermediate kinetic の Na チャネル遮断薬か K チャネル遮断作用のある薬剤を選択するが、しばしば無効であるので再発を繰り返す例では、抗不整脈薬を変更して試みる。

できれば抗不整脈薬の選択には電気生理学的検査を行うことが望ましい<sup>86)</sup>。通常の抗不整脈薬が無効と評価されればアミオダロン、さらには ICD による抗頻拍ペースング治療 (および心室細動に対するバックアップ) となる。

マッピング可能な心室頻拍では、アブレーションの適応があるので電気生理検査で評価する。基礎心筋病変の悪化を防ぐ努力も忘れてはならない<sup>83)</sup>。

### c. ICD 植込み例

ICD の植込み例で抗不整脈薬を併用するかどうかは症例毎に、また施設の考えによって異なる。ICD 例では心室頻拍の頻発を回避することがぞまれるが<sup>87)</sup>、まだ確実な手段はない。ソタロール<sup>88)</sup>またはアミオダロン<sup>85)</sup>が

作動回数を減少させることが報告されている。

## 3) 突然死予防

心筋梗塞後や肥大型心筋症では、心室不整脈が突然死の危険因子とされる。拡張型心筋症ではその意義については意見が分かれる。

アミオダロンは非虚血性疾患で予後改善を示す可能性が指摘されているが、議論がある<sup>89)</sup>。重症心不全では遮断薬は突然死を含めて予後を改善する<sup>90, 91)</sup>。しかし、アミオダロンや遮断薬の効果が、持続性心室頻拍を抑制したためかどうかは確かめられていない。

心筋梗塞後の心機能低下例 (駆出率が 0.35 以下) で非持続性心室頻拍を伴い、かつ電気生理検査で持続性心室頻拍が誘発される例では ICD はアミオダロンよりも予後改善効果が大きい<sup>67)</sup>。同様に駆出率が 0.30 以下の例では ICD が予後を改善するとされる<sup>69)</sup>。拡張型心筋症では ICD による突然死予防の効果は証明されていない<sup>92, 93)</sup>。



## 7 多形性心室頻拍・心室細動

### 1 はじめに

今回のガイドラインでは心室細動と多形性心室頻拍を一緒に扱った。これに伴い発作時の病態としては、発作が自然停止しない場合、自然停止するが反復する場合、に大別した。大まかには、が心室細動、が多形性心室頻拍、に対応している。の場合は、さらに、虚血の有無と QT 間隔の延長の有無に分けて、各々における至適治療を選択した。発作の再発予防としては、まず器質的心疾患の有無で大別し、次に QT 延長の有無に分け、各々における至適治療を選択した。

### 2 病態・臨床的意義

心室細動は最も重篤な不整脈で、発生後直ちに脈が触れなくなり意識が消失する。虚血、心不全などに伴って発生することが多いが、明らかな心疾患を伴わないでおこる場合 (特発性) がある<sup>94)</sup>。

多形性心室頻拍は頻拍中の QRS 波形が刻々変化し、QRS 波型が基線を中心にしてねじれているように見える。非持続性で自然停止することが多いが、時に心室細動に移行する。多形性心室頻拍は QT 延長を伴っている場合と伴っていない場合に分けられる。この区別は、両者の治療法が異なるので重要である<sup>95)</sup>。

QT 延長を伴って起こす多形性心室頻拍は torsade de pointes (TdP) と呼ばれ、二次的原因が明らかな後天性

表 11 後天性QT 延長症候群の原因

1. 抗不整脈薬:	IA 群, III 群薬
2. 著明な徐脈:	完全房室ブロック, 洞機能不全
3. 電解質異常:	低 K 血症, 低 Mg 血症, 低 Ca 血症
4. 向精神薬:	抗精神病薬 フェノチアジン系 (クロールプロマジンなど) ブチロフェノン系 (ハロペリドールなど), 抗うつ薬 (トリプタノールなど)
5. 抗生剤:	エリスロマイシン, アジスロマイシン, クラリスロマイシン, ペンタミジン
6. その他の薬剤:	テルフェナジン, シメチジン, プロブコール, シサプリド
7. 心疾患:	心筋炎, 心筋梗塞, 心腫瘍
8. 内分泌疾患:	甲状腺機能低下症, 副甲状腺機能低下症, 褐色細胞腫
9. 脳血管障害:	クモ膜下出血, 脳内出血, 頭部外傷
10. 栄養障害:	神経性食欲不振, 飢餓
11. 感染症:	HIV

QT 延長症候群と二次的原因を認めない先天性 QT 延長症候群に分類される。後天性の原因としては薬剤による場合が最も多い (表 11)。先天性の場合は、遺伝の様式と聾啞の有無から Jervell, Lange-Nielsen 症候群と Romano-Ward 症候群に分類される。Romano-Ward 症候群は LQT1 から LQT6 までの 6 型に分類される<sup>96)</sup>。

QT 延長を伴わない多形性心室頻拍は、虚血、心不全、ショックなどの心機能低下に伴って起こる場合が多いが、この場合は心室細動への前駆的不整脈の一つである。明らかな心疾患を伴わないでおこる多形性心室頻拍 (特発性) の代表的なものに、Brugada 症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍がある。Brugada 症候群は右胸部誘導の ST 上昇を特徴とする疾患で、若い男性の突然死の原因として注目されている<sup>97)</sup>。カテコラミン感受性多源性心室頻拍は、感情の高まり、運動、イソプロテレ

ノールで発作が誘発される (用語解説; 5- )<sup>98)</sup>。その他に、誘因や心電図の特徴が認められない特発性多形性心室頻拍・心室細動がある。

### 3 薬物治療の実際

#### 1) 発作時の治療 (図 20)

##### a. 自然停止しない場合<sup>80, 99, 100)</sup>

直ちに直流通電 (DC ショック) を行う<sup>99)</sup>。3 回の DC ショックでも停止しない場合は、ACLS (二次救命処置) を開始しつつ、エピネフリンまたはバゾプレッシンを静注する<sup>100)</sup>。その後再度 DC ショックする。それでも停止しない場合は、ニフェカレント、アミオダロン (静注薬は本邦では市販されていない) またはリドカインを静注し、再度 DC ショックを試みる<sup>80)</sup>。

図 20 多形性心室頻拍・心室細動：発作時の治療

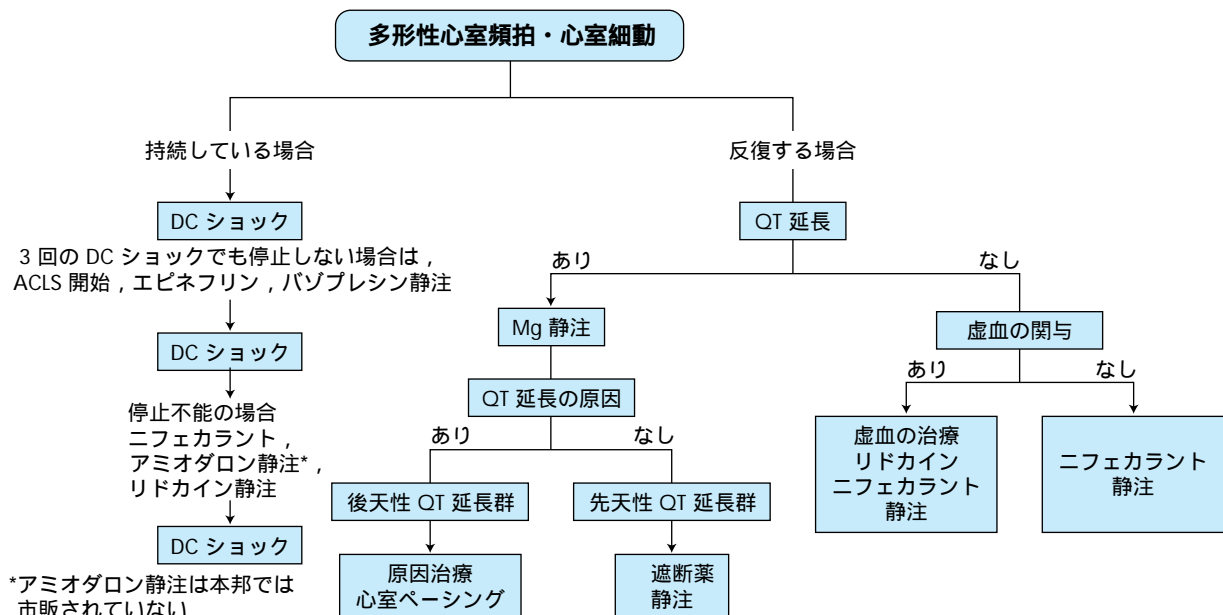
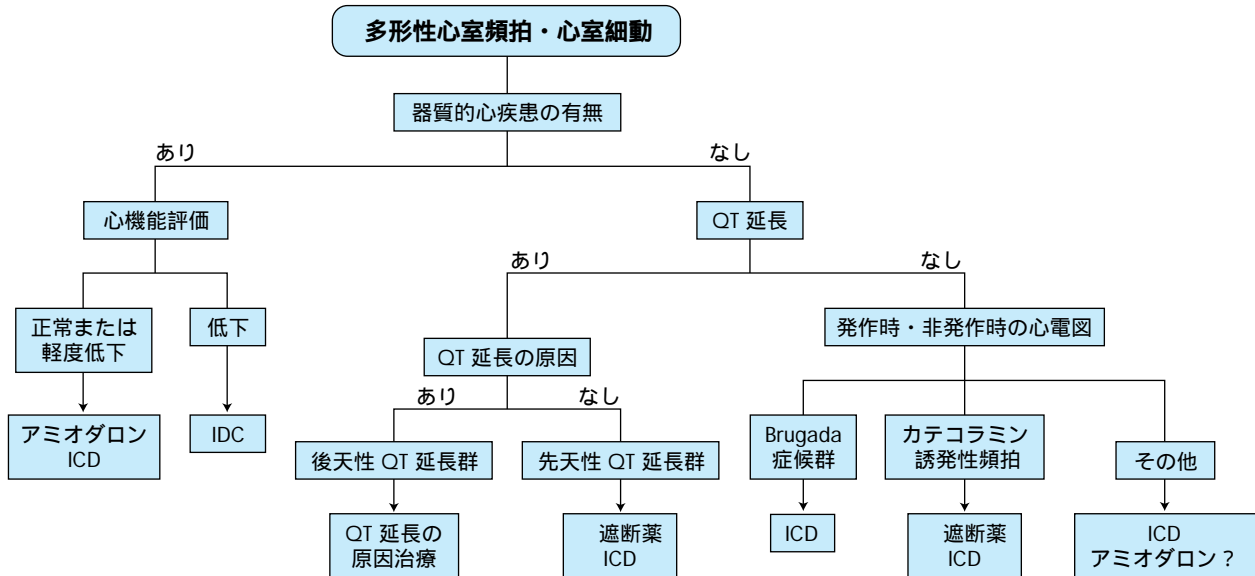


図 21 多形性心室頻拍・心室細動の予防



#### b. 自然停止するが再発を繰り返す場合（反復性の場合）

洞調律時の心電図（発作前または発作の合間に記録される心電図）において QT 延長の有無を診断する。QT 延長を認める場合は QT 延長を起こしている原因治療が基本であるが、いずれの原因でもマグネシウム（Mg）の静注が有効である<sup>101）</sup>。また、低カリウム血症を認めれば補正することが重要である。QT 延長を起こす原因が徐脈の場合は心室ペースングが最も有効であるが、心拍数が比較的保たれている場合でも心室ペースングで心拍数を上昇させると発作が消失することが多い<sup>102）</sup>。二次的原因を認めない先天性 QT 延長症候群の場合は、理論的には責任遺伝子の違いで有効薬剤が異なる可能性があるが、現時点では 遮断薬の投与が基本となっている<sup>96）</sup>。QT 延長を認めない場合は、虚血の関与が最も重要なのでその有無を診断する。虚血が関与している場合は虚血の改善が最も有効な手段であるが、改善するまでの間リドカインを投与する。虚血の関与がない場合は心機能改善の治療と併に、ニフェカランを投与する。QT 延長が明らかでない場合もマグネシウムの静注が有効の場合があるので、虚血や心不全の治療と併に併用薬として投与することができる。

#### 2) 再発予防に対する治療（図 21）<sup>93, 103）</sup>

器質的心疾患を有し心機能が低下している場合の長期的治療は、植込み型徐細動器（ICD）が第一選択である<sup>96）</sup>。器質的心疾患を有するが心機能が正常または軽度低下の場合は、ICD に代わる治療としてアミオダロン投与がある。両者のいずれを選択するかは、発作の重症度

で決めているのが現実である。明らかな器質的心疾患を認めない場合は QT 延長の有無を診断する。QT 延長を認めその原因が明らかな場合は、原因治療のみで発作は再発しない。二次的原因を認めない先天性 QT 延長症候群の場合は 遮断薬を投与する<sup>96）</sup>。遮断薬の投与後も再発する場合は ICD の適応となる。QT 延長を認めない場合は、心電図と臨床所見から Brugada 症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍などの特殊な疾患を診断する。Brugada 症候群における再発予防の薬剤は不明なので、ICD の植込みが必要である。カテコラミン誘発性多形性心室頻拍の再発予防には 遮断薬が有効な場合があるが、重篤な発作が起こる場合は ICD の植込みが最も確実である。その他の特発性多形性心室頻拍・心室細動の場合の治療薬は確立しておらず、経験的にアミオダロンを投与する施設が多いが、重篤な発作が起こる場合は ICD の植込みが最も確実である<sup>104）</sup>。

## 8 徐脈性不整脈

### 1 はじめに

徐脈性不整脈として、洞性徐脈性不整脈（持続する洞徐脈，洞停止，洞房ブロック），2～3 度房室ブロック，徐脈性心房細動をここでは対象にする。

### 2 病態・臨床的意義

徐脈により十分な心拍出量を維持できないと失神，めまい，心不全などの様々な症状が引き起こされる。しか

し、徐脈の程度の軽いものは健康人にも見られ、症状を伴わず治療を必要としないものが多い。例えば1度房室ブロック、運動選手や夜間睡眠中にみられる洞徐脈や房室ブロック（Wenckebach型）は治療の対象とはならない。

### 3 薬物治療の実際

上記の症状が徐脈によることが確認された場合には、薬物治療ではなくペースメーカ植込みの適応となる（表12～14）<sup>83)</sup>。

徐脈を来す可逆性の原因・誘因がある例では、これらの原因・誘因の除去を行うが、その効果が出るまでの間、薬物治療あるいは一時的ペーシングを行うことがある。

ペースメーカ植込みの絶対的適応であっても、患者の拒否や全身状態（寝たきり、悪性腫瘍の末期など）によっては薬物治療を行うことがあり、ペースメーカ植込みまでの橋渡しとして薬物治療あるいは一時的ペーシングが行われることもある。

交感神経系の刺激あるいは副交感神経系の抑制によって徐脈の改善を図る。ペースメーカ治療と比較して薬物治療に共通する問題点は、微妙な心拍数のコントロールが困難であること、経口投与された場合には効果が一定ではないこと、イソプロテレノールや類似薬では陽性変力作用のため、動悸が問題となること、心臓外臓器に対する副作用、などである。

図 22 洞性徐脈性不整脈，徐脈性心房細動の治療方針

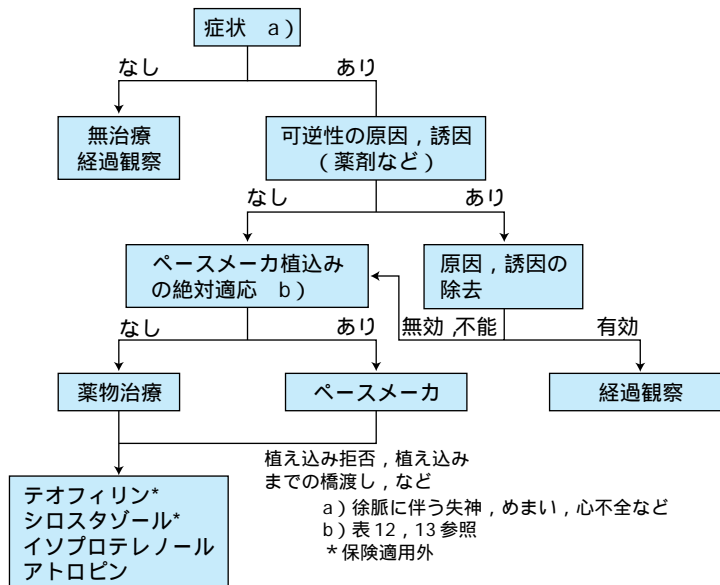


表 12 洞性徐脈性不整脈のペースメーカ植込みの適応（日本循環器学会ガイドライン，文献 83 より引用）

<p>Class I</p> <p>1. 失神，痙攣，眼前暗黒感，めまい，息切れ，易疲労感などの症状あるいは心不全があり，それが洞結節機能低下に基づく徐脈，洞房ブロック，洞停止あるいは運動時の心拍応答不全によるものであることが確認された場合．それが長期間の必要不可欠な薬剤投与による場合も含む．</p> <p>Class IIa</p> <p>1. 上記の症状があるが，徐脈や心室停止との関連が明確でない場合．</p> <p>2. 徐脈頻脈症候群で，頻脈に対して必要不可欠な薬剤により徐脈を来たす場合．</p> <p>Class IIb</p> <p>1. 症状のない洞房ブロックや洞停止．</p> <p>Class III</p> <p>1. 症状のない洞徐脈．</p>
--

【注】

- Class I： 有益であるという根拠があり，適応であることが一般に同意されている．
- Class IIa： 有益であるという意見が多いもの．
- Class IIb： 有益であるという意見が少ないもの．
- Class III： 有益でないまたは有害であり，適応でないことで意見が一致している．

## 1) 洞性徐脈性不整脈の治療 (図 22)

持続性の洞徐脈, 洞停止, 洞房ブロックが対象となる。日本循環器学会のペースメーカ植込みのガイドラインを表 12<sup>83)</sup> に示す。徐脈による症状があって, 可逆性の原因・誘因がなく, 植込みの絶対的適応がある場合に, ペースメーカ植込みを行う。

徐脈による(と思われる)症状があっても, ペースメーカ植込みの絶対的適応のない場合に薬物治療が行われることがある。

### a. アトロピン

迷走神経緊張が関与した例で効果が期待できる。緊急時には 0.02~0.04 mg/kg を静注する。経口では 1.5~3.0 mg/日を投与する。アトロピンの半減期は 4 時間ほどであり, 安定した効果を得ることは困難である。効果の持続時間を延長するためにロートエキス (60~90 mg/日, 分 3) を用いることがあるが, 抗コリン作用による副作用は避けられず, 経口投与することはほとんど行われない。

### b. イソプロテレノールおよび交感神経作動薬

イソプロテレノール 0.01~0.03 μg/kg/分の持続点滴は, 緊急時やペースメーカ植込みまでの橋渡しとして使用される。経口投与としては, イソプロテレノール 45~60 mg/日 (分 3~4) やオルシブレナリン 30~60 mg/日 (分 3~4) を用いる。いずれの場合も心臓の酸素需要を増すので, 虚血性心疾患のある場合には慎重に投与する。

### c. テオフィリン

アデノシンは A1 プリン受容体を介してアセチルコリン感受性 K チャネルを活性化して, 洞房結節の自動能を抑制したり房室結節の伝導能を抑制する。従って, アデノシン A1 受容体遮断薬であるテオフィリンは, 洞結節の自動能を亢進し洞性徐脈性不整脈に効果が期待される<sup>105, 106, 273)</sup>。

斉藤ら<sup>107)</sup> は, 症状のある Rubenstein 型の洞不全症候群 (洞停止 > 2.5 秒) の 17 例にテオフィリン 200~400 mg/日を 1 ヶ月間投与し, 平均心拍数の増加 (51/分 61/分, ただし 2 例では効果なし), 最長 RR 間隔の短縮 (4.7 秒 2.2 秒), 自覚症状の消失を認めた。8~37 ヶ月投与を継続した 11 例中 9 例で症状は改善した。

その他の研究者<sup>106, 273)</sup> もテオフィリンの有効性を報告しているが, 消化器症状のために投与の継続が困難な例も少なからず存在する。徐脈性不整脈に対する保険適用は得られていない。

### d. シロスタゾール

シロスタゾールはフォスホジエステラーゼの阻害薬で, 細胞内の cyclic-AMP を増加させて, 血管拡張や抗血小板作用を発揮する。洞房結節に対する陽性変時作用の機序には不明な点があるが, 臨床例において徐脈性不整脈の治療に効果を発揮する。

新ら<sup>108)</sup> は 8 例の洞不全症候群に対してシロスタゾール 200 mg/日を 2 週間投与して, 平均心拍数の増加 (54/分 79/分), 最大 RR 間隔の短縮 (2.68 秒 1.96 秒) を認めた。投与早期に頭痛が認められた以外に, 副作用は見られなかった。テオフィリン同様, 徐脈性不整脈に対する保険適用は得られていない。

## 2) 徐脈性心房細動の治療 (表 13<sup>83)</sup>)

房室結節の伝導性を高めることにより, 心房細動例の心室レートを増加させることが出来る。その基本的な治療方針は洞性徐脈性不整脈と同様に立てる (図 22)。洞性徐脈性不整脈との違いは, ペースメーカ機能の選択 (徐脈性心房細動には VVIR を選択) くらいである。

新ら<sup>108)</sup> は 8 例の徐脈性心房細動にシロスタゾールを 200 mg/日投与し, 2 週間後に平均心拍数の増加 (52/分 71/分), 最大 RR 間隔の短縮 (3.89 秒 2.22 秒) を認めた。同様の報告が他の研究者<sup>109, 110)</sup> によっても報告されている。

表 13 徐脈性心房細動のペースメーカ植込みの適応 (日本循環器学会ガイドライン・文献 83 より引用)

#### Class I

1. 失神, 痙攣, 眼前暗黒感, めまい, 息切れ, 易疲労感などの症状あるいは心不全があり, それが徐脈や心室停止によるものであることが確認された場合。それが長期間の必要不可欠な薬剤投与による場合も含む。

#### Class IIa

1. 上記の症状があり, 徐脈や心室停止を認めるが, 両者の関連が明確でない場合。

#### Class III

1. 症状のない徐脈性心房細動。

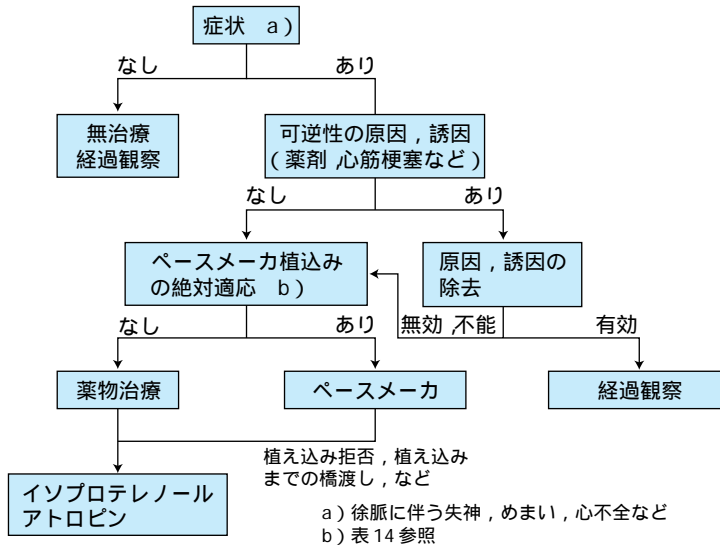
【注】 Class I~III の定義は表 12 と同様。

表 14 房室ブロックのペースメーカー植込みの適応 (日本循環器学会ガイドライン・文献 83 より引用)

<p>Class I</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ブロック部位に関わらず、徐脈による明らかな臨床症状を有する第 2 度、高度または第 3 度房室ブロック。</li> <li>2. ブロック部位に関わらず、高度または第 3 度房室ブロックで以下のいずれかを伴う場合。                     <ul style="list-style-type: none"> <li>投与不可欠な薬剤によるもの</li> <li>改善の予測が不可能な術後房室ブロック</li> <li>房室接合部のカテーテルアブレーション後</li> <li>進行性の神経筋疾患に伴う房室ブロック</li> <li>覚醒時に著明な徐脈や長時間の心室停止を示すもの</li> </ul> </li> </ol> <p>Class IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 症状のない高度または第 3 度房室ブロックで、以下のいずれかを伴う場合。                     <ul style="list-style-type: none"> <li>ブロック部位が His 束内または His 束下のもの</li> <li>徐脈による進行性の心拡大を伴うもの</li> <li>運動または硫酸アトロピン負荷で伝導が不変もしくは悪化するもの</li> </ul> </li> <li>2. 徐脈によると思われる症状があり、他に原因のない第 1 度房室ブロックで、ブロック部位が His 束内または His 束下のもの、</li> </ol> <p>Class IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 症状のない高度または第 3 度房室結節内ブロックで、覚醒時に著明な徐脈や長時間の心室停止がない場合。</li> <li>2. 至適房室間隔設定により血行動態の改善が期待できる心不全を伴う第 1 度房室ブロック。</li> </ol> <p>Class III</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 症状のない第 1 度房室ブロック (脚ブロックを有するものを含む)。</li> <li>2. 症状のない Wenckebach 型第 2 度房室ブロック。</li> <li>3. 一過性で、原因を取り除くことにより改善し、かつ再発もしないと思われる房室ブロック (薬剤性など)。</li> </ol>
--

【注】Class I ~ III の定義は表 12 と同様。

図 23 房室ブロック (2~3 度) の治療方針



### 3) 房室ブロックの治療

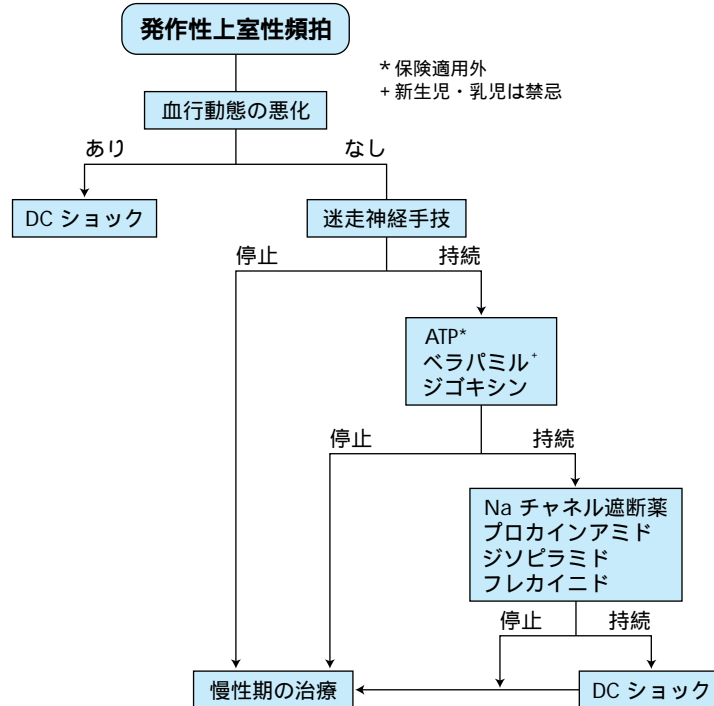
表 14 に示すペースメーカー植込みの適応の有無により治療方針を決めるが、徐脈による自覚症状の存在が重要である (図 23)。洞性徐脈性不整脈の場合との違いは、一過性の誘因として下壁梗塞急性期がしばしば関係する、ペースメーカーは原則として DDD (R) あるいは VDD (R) を選択する、ブロック部位によって薬剤の効果に差がある (アトロピンは His 束以下のブロックには効果は期待できない)、テオフィリンやシロスタゾ

ールの房室伝導能の改善効果は弱いこと<sup>108)</sup> などである。いずれのタイプの徐脈性不整脈であっても薬物治療の長期的な有効性、安全性については不明な点が残されているので、投与中は慎重な経過観察が必要である。

## 9 小児の不整脈

一般に抗不整脈薬の効能、適応、用法、容量はもっぱら成人を対象に考えられ、小児に対しては「有効性や安全性は確立されていない (使用経験が少ない)」として

図 24 発作性上室性頻拍の停止（小児）



投与を制限されているものがほとんどである。小児の不整脈は成人に比較して症例数が少なく、まとまった治験が少ない。本ガイドラインでは、日本小児循環器学会が作成した抗不整脈薬ガイドライン<sup>111)</sup>に準じた提案を行う。なお、ここでいう小児とは15歳前後までをいう。

## 1 発作性上室性頻拍

### 1) 不整脈の機序

発作性上室性頻拍には洞房結節リエントリー性頻拍、心房内リエントリー性頻拍、房室結節リエントリー性頻拍 (AVNRT)、房室回帰性頻拍 (AVRT) などがあるが、小児期にはほとんど後二者である。そのうちでも WPW 症候群を伴う房室回帰性頻拍の頻度が高い。

### 2) 治療の適応

#### a. 急性期の治療<sup>112, 113)</sup>

頻拍が持続すれば心不全になる可能性が高いのでなるべく早期に頻拍を停止させる。特に新生児、乳児期の症例は治療を急ぐ必要がある。

#### b. 頻拍発作の予防

繰り返す頻拍発作や長時間続く頻拍発作。

新生児期に発作があった場合、新生児・乳児期は早期に心不全になったり、発見が遅れる可能性があるの

で、頻拍発作予防のため数ヶ月間抗不整脈薬を投与することが望ましい。

## 3) 治療

### a. 急性期治療 (図 24)

迷走神経手技 (息こらえ, Ice bag, 顔面浸水, 頸動脈洞マッサージなど) をまず行い効果が無い場合に薬物療法を行う。

#### 薬物療法

房室結節伝導抑制のためにまず ATP を急速静注する<sup>114, 115)</sup>。

房室結節伝導抑制のために Ca 拮抗薬 (ベラパミルなど) をゆっくり静注<sup>116-118)</sup> またはジゴキシシンを静注する。副伝導路の不応期の延長や伝導を抑制する Na チャンネル遮断薬 (プロカインアミド, ジソピラミド, フレカイニドなど) をゆっくり静注する。

### b. 発作の予防 (図 25)

年長児で頻回に頻拍発作がある場合や薬剤抵抗性の場合にはカテーテルアブレーションが優先されることが多いが、薬物療法としては WPW 症候群があるときには遮断薬や Na チャンネル遮断薬 (プロカインアミド, ジソピラミド, プロパフェノン<sup>119)</sup>, フレカイニド<sup>120, 121)</sup>などを投与する。房室伝導抑制作用のある薬 (ジギタリス, Ca 拮抗薬など) は副伝導路の有効不応期を短縮させる

図 25 発作性上室性頻拍の発作予防 (小児)

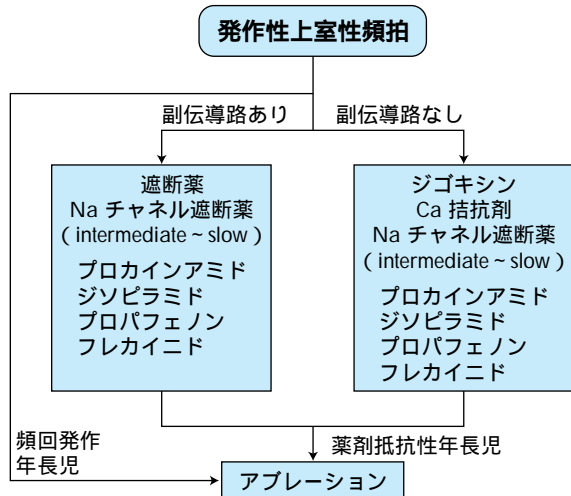
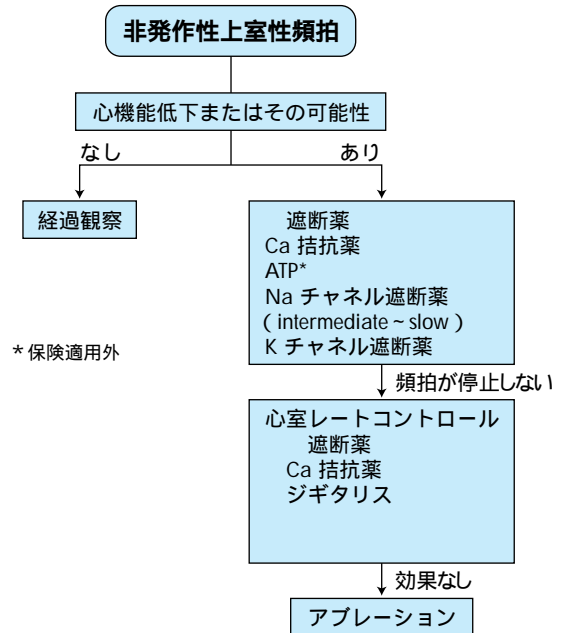


図 26 非発作性上室性頻拍の治療 (小児)



ので慎重に投与する<sup>122)</sup>。

WPW 症候群ではないときにはジギタリス, Ca 拮抗薬, Na チャネル遮断薬などを使用する。

**[注意]**

全身状態不良で心不全を伴う場合, DC ショック (0.5 ~ 2.0 J/kg) を最初に行う。

新生児, 乳児期では, Ca 拮抗薬の感受性が高く, 徐脈, 心停止となりやすいので禁忌である<sup>116, 117)</sup>。

ATP はジピリダモール投与下で作用が増強し, キサンチン誘導体投与下で作用が低下する。また, 喘息の誘発には注意する。ATP は半減期が短いため, 原液のまま急速静注し, 引き続いて 5% 糖や生理食塩水で後押しする。

**2 非発作性上室性頻拍 (心房頻拍)**

**1) 不整脈の機序**

心房筋の異常自動能, トリガードアクティビティーによると考えられている。

**2) 治療の適応**

自然に頻拍が消失することも報告されているが, 慢性化し治療が必要となる場合がある。

特に心機能低下を認める場合 (頻拍誘発性心筋症) には治療が必要である。

**3) 治療 (図 26)**

薬剤抵抗性の症例や心機能低下の場合にはカテーテルアブレーションを考慮する。

**a. 心房頻拍の停止, 予防**

異常自動能には, 交感神経 遮断薬 (プロプラノロールなど) が有効<sup>123, 124)</sup> とされ, トリガードアクティビティーには 遮断薬の他, Ca 拮抗薬, ATP にも停止効果が認められる事がある。その他 Na チャネル遮断薬 (ジソピラミド, フレカイニド<sup>120)</sup>, プロパフェノン<sup>119)</sup>, K チャネル遮断薬 (ソタロール<sup>25)</sup>, アミオダロン<sup>126)</sup> による停止効果が期待される。

**b. 心室レートのコントロール**

頻拍の出現や持続を抑制できないときには, 房室結節伝導を適度に抑制し心室レートをコントロールすることが行われる。この目的のために, 遮断薬, Ca 拮抗薬 (ベラパミル), ジギタリスの単独または併用が用いられる<sup>127)</sup>。

**[注意]**

心機能低下例に陰性変力作用のある薬剤は適さない。心室レートのコントロール目的では, ジギタリスが適当であり, 難治例にはアミオダロンも考慮すべき薬剤である。

ATP が有効な場合, トリガードアクティビティーの他, 洞房リエントリー性頻拍, 心房内リエントリー性頻拍なども考えられる。



### 3 特異性非持続性心室頻拍

非持続性心室頻拍の定義は心室レート 100~120/分以上の心室期外収縮の 3 連発以上または 30 秒以上連続しない心室期外収縮の連発をいう。

比較的予後良好な症例も多いが、動悸、失神などの症状を訴える例や、長期間心室頻拍が持続すると心不全になる例もある。また、運動誘発性多形性心室頻拍<sup>98, 128, 129</sup>や QT 延長を伴わない torsade de pointes (TdP) 型の心室頻拍<sup>130</sup>も非持続性のことが多いが、予後の悪いものも少なくないので、厳重な管理、治療が必要である。

#### 1) 不整脈の機序

頻拍の機序としては、異所性自動能亢進、トリガードアクティビティー、リエントリー性のもも含まれる。

心室頻拍の QRS 波形が左脚ブロック・右軸偏位 (LBBB + RAD) 型の場合は右室 (まれに左室) 流出路起源で遅延後脱分極 (DAD) によるトリガードアクティビティーも考えられているが、この形の心室頻拍は運動により誘発されるものもある。右脚ブロック・左軸偏位 (RBBB + LAD) 型の心室頻拍では左室心尖部付近のリエントリーが考えられるものもある。

#### 2) 治療の適応

- 失神、めまい、心停止、心不全、頻拍誘発性心筋症など、症状のあるもの。
- 運動負荷で再現性をもって、心室レート 200 以上の

心室頻拍が誘発されるもの。または多形性心室頻拍が誘発されるもの。

- 運動とは無関係に心室レート 200 以上の非持続性心室頻拍が繰り返しおこるもの。
- 多形性心室頻拍が頻回に見られるもの

#### 3) 治療

##### a. 頻拍停止 (図 27)

右脚ブロック・左軸偏位 (RBBB + LAD) 型では Ca 拮抗薬静注、効果がなければ 遮断薬や解離の遅い Na チャネル遮断薬 (ジソピラミド<sup>131</sup>)、フレカイニド<sup>120, 121</sup>) を静注する。

左脚ブロック・右軸偏位 (LBBB + RAD) では 遮断薬、効果がなければ Ca 拮抗薬や、解離速度の遅い Na チャネル遮断薬を静注する。

それ以外の心室頻拍には解離速度の速い Na チャネル遮断薬 (リドカイン、メキシレチンなど) を静注する。通常の抗不整脈薬が無効の場合にはアミオダロンやソタロールが適応になる。

##### b. 頻拍予防 (図 28)

右脚ブロック・左軸偏位 (RBBB + LAD) 型

Ca 拮抗薬や 遮断薬の投与を優先して行う。有効でなければ Na チャネル遮断薬 (メキシレチン<sup>132-134</sup>)、ジソピラミド、フレカイニドなどを投与する。

左脚ブロック・右軸偏位 (LBBB + RAD) 型

遮断薬、Na チャネル遮断薬を投与

図 27 非持続性心室頻拍の停止 (小児)

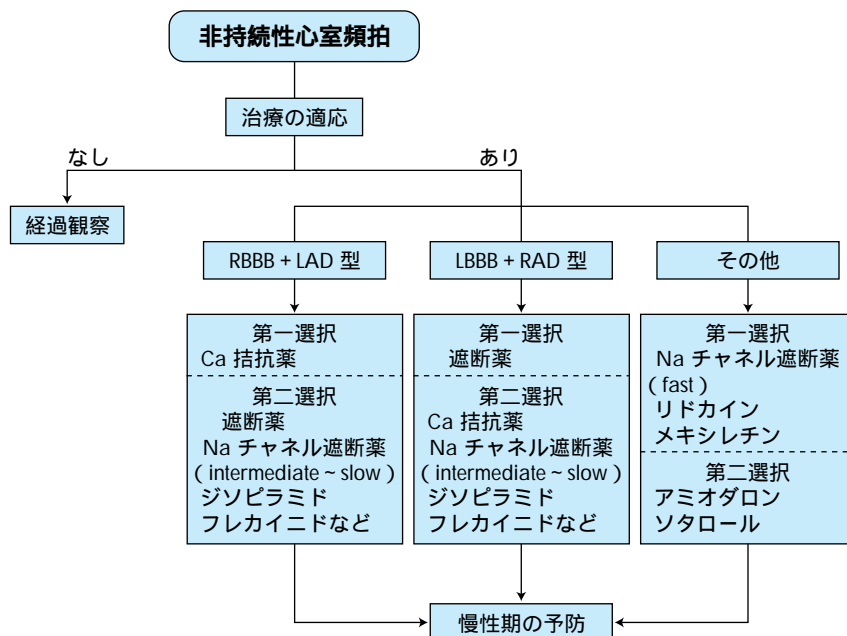
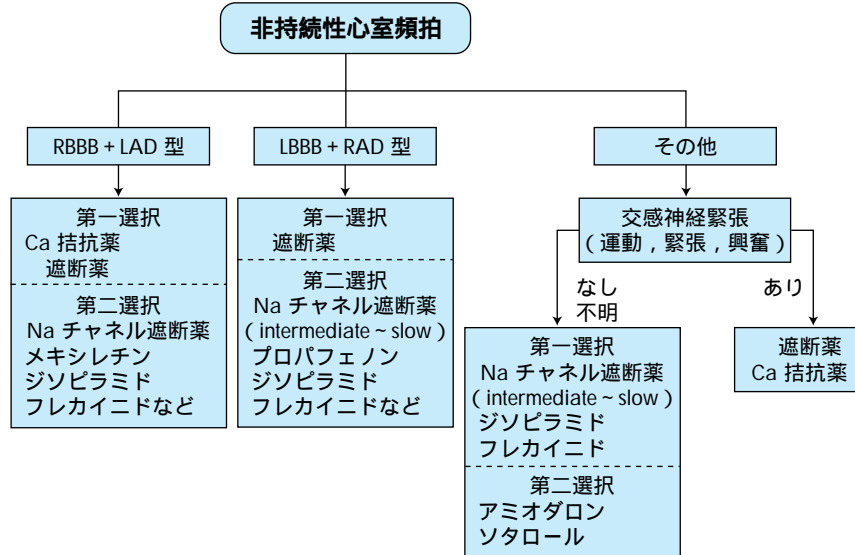


図 28 非持続性心室頻拍の予防（小児）



運動誘発性のものや交感神経緊張時に出現するもの  
遮断薬<sup>128, 129)</sup>, Ca 拮抗薬など

交感神経緊張とは無関係もしくははっきりしない場合  
結合解離速度の遅い Na チャネル遮断薬 (ジソピラミド, フレカイニドなど). 通常の抗不整脈薬が無効の場合にはアミオダロンやソタロールが適応になる.

#### c. 非薬物治療

カテーテルアブレーションは個々の例について適応を考慮する.

### 4 特発性持続性心室頻拍

持続性心室頻拍は心室レートが 100~120/分以上の心室頻拍が 30 秒以上持続するものをいい, 若年者では QRS 波形が右脚ブロック・左軸偏位 (RBBB + LAD) 型のものが多い.

#### 1) 不整脈の機序

リエントリー, トリガードアクティビティー, 自動能亢進などが考えられる. 右脚ブロック・左軸偏位 (RBBB + LAD) 型心室頻拍は左脚後枝付近のリエントリーと考えられている. また左脚ブロック・右軸偏位 (LBBB + RAD) 型は右室 (まれに左室) 流出路付近のトリガードアクティビティーが原因のものが多い.

#### 2) 治療の適応

頻拍が原因の症状または心不全を有するものや心機能低下を認めるもの.

運動誘発性で心拍数の速いもの

心室レートが 120/分以下<sup>135)</sup> または洞調律ほぼ類似の心拍数で基礎心疾患がなく, 心機能障害がなければ原則として治療適応にはならない.

### 3) 治療

#### a. 急性期治療 (図 29)

血行動態が不安定な場合には緊急に DC ショックを行う.

血行動態が不安定でなければ解離速度の速い Na チャネル遮断薬 (リドカインやメキシレチンなど) を静注する. 有効であれば点滴静注を持続する.

QRS 波形が右脚ブロック・左軸偏位 (RBBB + LAD) 型の心室頻拍には Ca 拮抗薬 (ベラパミル) を静注し, 左脚ブロック・右軸偏位型の心室頻拍には ATP を静注する. 効果なければ 遮断薬の静注, さらに効果がなければ Na チャネル遮断薬を静注する.

その他の場合には中間型の解離速度を持つ Na チャネル遮断薬 (プロカインアミドなど) や他の Na チャネル遮断薬を静注する.

薬剤抵抗性の場合には DC ショックまたは心室ペースング.

#### b. 頻拍予防 (図 30)

右脚ブロック・左軸偏位 (RBBB + LAD) 型の心室頻拍には Ca 拮抗薬を投与するが, 効果がなければ 遮断薬や Na チャネル遮断薬 (ジソピラミド<sup>131)</sup>, プロカインアミド, メキシレチン<sup>132-134)</sup>, フレカイニド<sup>120, 121)</sup>

図 29 持続性心室頻拍の停止（小児）

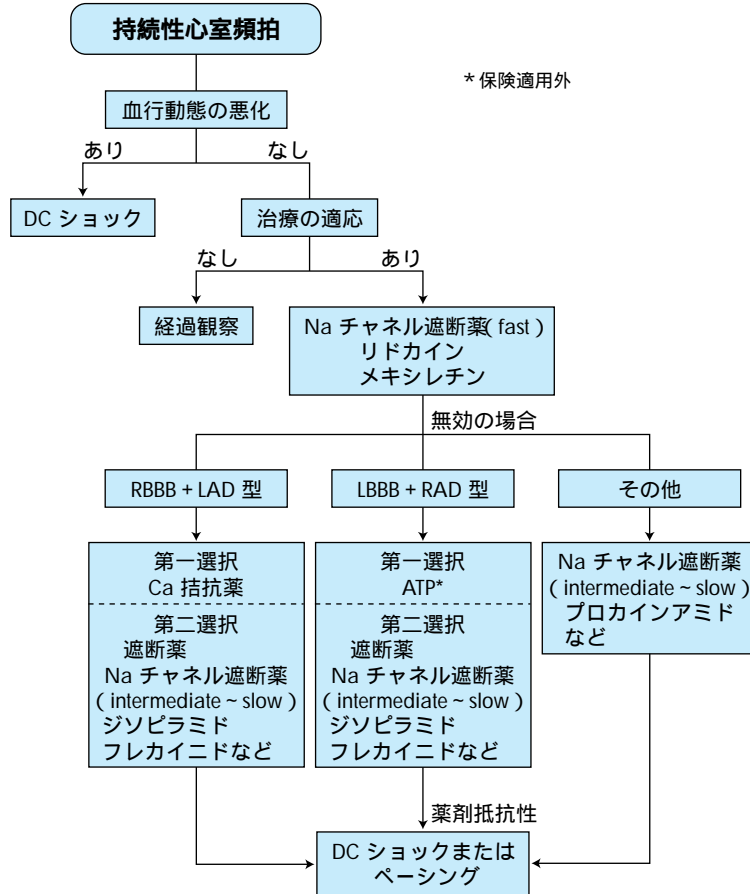
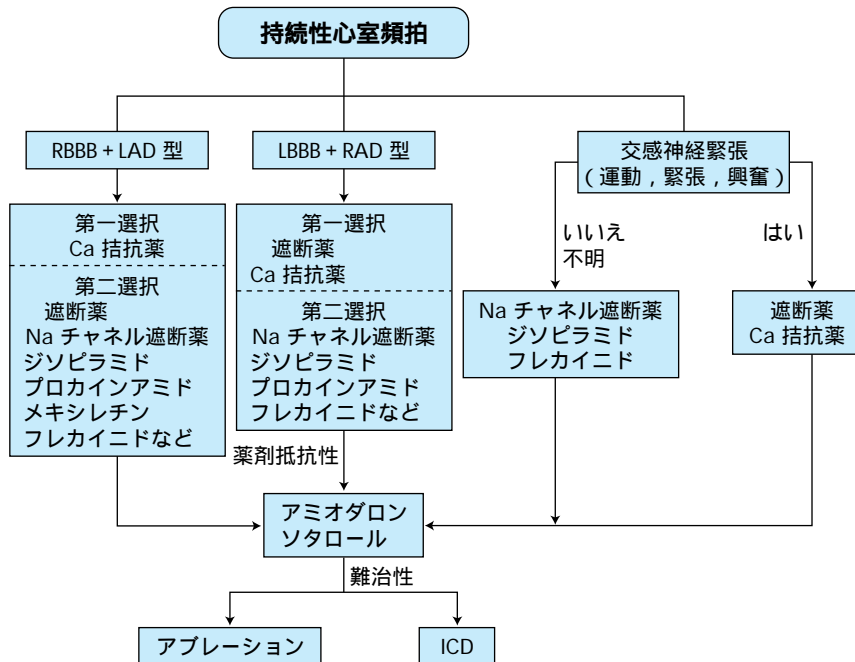


図 30 持続性心室頻拍の予防（小児）



など）も有効な事が多い。

左脚ブロック・右軸偏位（LBBB + RAD）型の心室頻拍には 遮断薬や Ca 拮抗薬を投与するが、Na チャネル遮断薬（ジソピラミド<sup>131</sup>）、プロカインアミド、フレカイニド<sup>120, 121</sup> など）も有効な事が多い。

運動時や交感神経緊張時に出現するものは 遮断薬<sup>123, 133</sup> や Ca 拮抗薬を投与する。

難治性の場合には K チャネル遮断薬（ソタロール<sup>125</sup> など）やアミオダロン<sup>136 - 138</sup> を投与する。

### c. 非薬物治療

カテーテルアブレーションは個々の症例について適応を考慮し、難治例には植込み型除細動器（ICD）を考える

#### 【注意】

頻拍発作の予防をどこまで行い、何を目標とするか考える。失神や心不全があれば積極的な治療が必要であるが、症状が軽い場合や心室レートが少なければ心室不整脈をすべて消失させる必要のない場合も少なくない。

## 5 | 先天性 QT 延長症候群

### 1) 不整脈の機序

遺伝子異常に基づく K チャネルまたは Na チャネル異常などにより、活動電位の再分極時間を延長し QT 間隔の延長をきたし、早期後脱分極（EAD）により torsade de pointes（TdP）型の心室頻拍が発現する。

### 2) 治療の適応

心臓性の失神や突然死・失神の家族歴があり、かつ心電図上 QT 時間や QTc 間隔の延長のあるもの。または、明らかな交代性 T 波が存在する症例。

### 3) torsade de pointes（TdP）の予防

遮断薬（プロプラノロール）が一般的に用いられる<sup>139</sup>。

メキシレチンは、安静時失神の既往のある症例に対して QT 時間を短縮する効果が期待できる場合もある<sup>140</sup>。

遮断薬と併用することもある。

徐脈時に torsade de pointes を起こしやすい QT 延長症候群に対しては、ペースメーカー植込みが有効なこともある<sup>141</sup>。

### 4) torsade de pointes（TdP）の治療

遮断薬（プロプラノロール）、リドカイン、メキシ

レチンなどを静注する。

Ca 拮抗薬（ベラパミル）を静注する<sup>142</sup>。硫酸マグネシウムの静注が有効な場合がある<sup>275</sup>。

心室細動出現時は DC ショック（2 J/kg）を行う。

### 5) 一時的ペーシング

最低心拍数を 70/分以上に維持する（年齢により最低ペーシング拍数は異なる）。

#### 【注意】

QTc > 0.46 秒を QT 延長の基準とするが Bazett による QTc は心拍数が早くなると延長する傾向があるので QTc の測定には注意すること。

## 解説

### 1 用語解説：基礎

#### 1 | 不整脈発生機序の上流・下流と電気的リモデリング

不整脈は種々の心疾患を（心不全、陳旧性心筋梗塞など）を基盤として起ることが多い。これらの病態では、イオンチャネルの量的・質的变化が起こり、最終的に不整脈の発生につながる。これを「イオンチャネルのリモデリング」あるいは「電気的リモデリング」と呼ぶ。心房細動においても、イオンチャネルおよび活動電位変化が起り、その結果心房細動を停止させても再発しやすくなる現象がある。これも「電気的リモデリング」と呼ばれ、その背景にはいくつかのイオンチャネルのダウンレギュレーションあるいはアップレギュレーションがあると考えられている。元来「リモデリング」という言葉は、心筋梗塞などの疾患に対する適応現象として心筋組織が形態学的な変化をきたすことを意味していたが、ここではイオンチャネルの変化に基づく機能的変化を指すものである。

心不全などの病態においては、交感神経系、レニン-アンジオテンシン系といった神経液性因子が活性化し、その結果病態が進行するとともにイオンチャネルのリモデリングが生じて、不整脈の発生の場となる基質が形成される。例えば、心不全では活動電位再分極に関するいくつかの K 電流、具体的には一過性外向き電流（ $I_{to}$ ）、遅延整流 K 電流の速い成分（ $I_{Kr}$ ）や遅い成分（ $I_{Ks}$ ）、そ

図 31 心疾患に伴うイオンチャネルリモデリングと不整脈発生

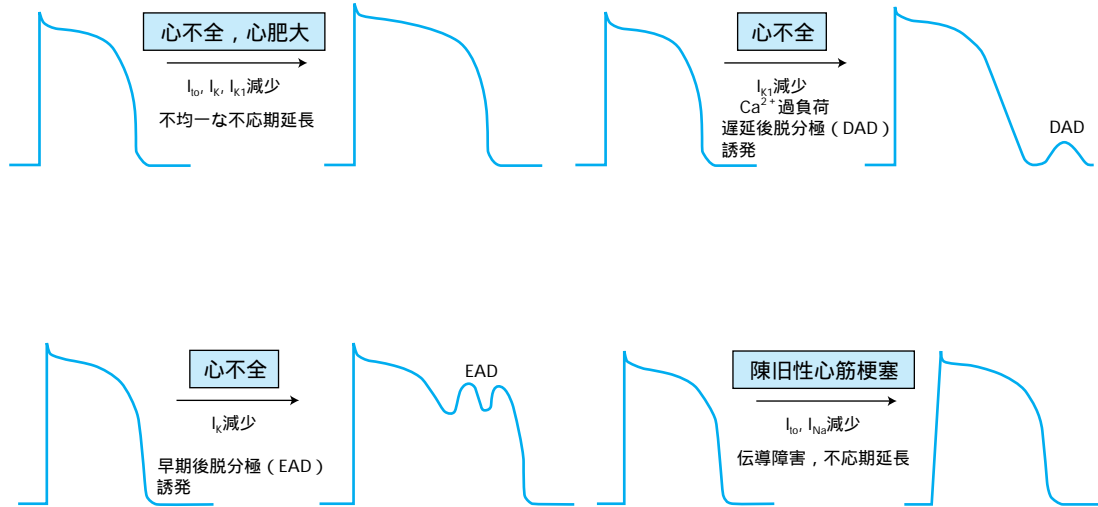
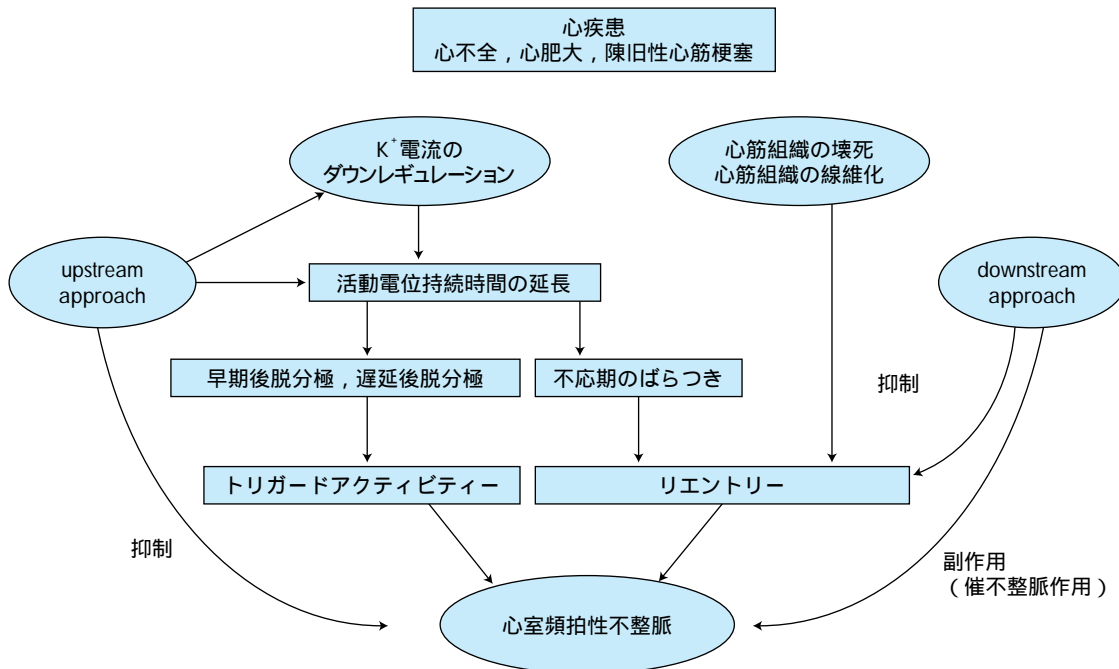


図 32 心疾患に伴う不整脈発生機構と上流 (upstream) および下流 (downstream) からのアプローチ



して内向き整流K電流 ( $I_{K1}$ ) といった K 電流の密度がすべて減少し、不均一な活動電位持続時間 (APD) および不応期の延長が生じ、その結果リエントリー性不整脈が発生しやすくなる。また、これらのK電流密度の低下は早期後脱分極 (EAD) の発生や遅延後脱分極 (DAD) といった異常自動能の発生にもつながる (図 31)。このように病態における神経液性因子の活性化からイオンチャネルの変化にいたるまでの部分を不整脈発生機序の上流 (upstream) と呼ぶ。

不整脈発生機序の上流を制御する事により、不整脈の

発生を未然に防ごうとするのが upstream アプローチ (上流療法) と呼ばれるものである。具体的には心不全や心肥大でおきる心室性不整脈に対して、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) やアンジオテンシン II (A-II) 受容体拮抗薬 (ARB) の長期投与を行い、心不全や心肥大の進行を抑制するとともに K 電流密度の減少などを抑制して、不整脈を抑制する事が知られている。

心房細動においても、発作性心房細動として発症し、徐々にその発生頻度、持続時間が増加し、最終的に慢性

心房細動に移行する例が多い。このように心房細動の持続自体が心房細動の誘発・持続を容易にするという現象がある事が知られ, “Atrial fibrillation begets atrial fibrillation (心房細動が心房細動を生む)” と表現されている。この現象の成立にも電気的リモデリングが関与し, 主に L 型 Ca 電流 ( $I_{CaL}$ ) の減少によって APD および不応期が短縮して, 心房細動がおきやすい状態となっている。心房細動が慢性的に持続すると心房の拡大, 間質線維化などの器質的リモデリングもおき, 心房細動が固定化する。心房細動に伴う電気的リモデリングにおいても A-II 受容体拮抗薬等の投与による upstream アプローチが心房細動の再発を防ぐということも知られている。

不整脈発生機序の上流 (upstream) に対して, イオンチャネルの量的・質的变化によって電気生理学的異常がおき, リエントリーあるいは自動能の異常によって不整脈が起きている場合, これを不整脈発生機序の下流 (downstream) と呼ぶ。従来から用いられてきた, I 群を中心とする抗不整脈薬はこの下流にあるイオンチャネルそのものを標的とするものであり downstream アプローチ (下流療法) と呼ばれる。例えば, 発作性心房細動が発現した時ピルジカイニドで薬理的除細動を行う場合や, 急性心筋梗塞の発病に伴い心室細動がおきた時に新群抗不整脈薬のニフェカランを点滴静注するのは, この downstream アプローチに分類される。

図 32 に, 様々な心疾患に伴う心室性不整脈の発生機構とそれに対する upstream アプローチおよび downstream アプローチの作用点を示してある。一般的にイオンチャネル遮断薬を用いる downstream アプローチは即効性であり, 直接的に対象とする不整脈を治療することは可能であるが, 催不整脈作用などの副作用も多く, 使用する場合は注意しなければならない場合も多い。これに対して upstream アプローチはすぐに抗不整脈作用に結びつくことはないが, 長期にわたる治療によって不整脈発生基質の生成を抑制し安全に不整脈発現を抑制することが可能である。

## 2 機能的リエントリー

心筋細胞はいったん興奮した後は, 100-500 ms の不応期に入る。このため, 心臓の興奮伝導は一心周期毎に完結し, そこで消失する。しかし, 特別な条件が揃うと, 興奮が一心周期の間に消失せずに, 再びもとの部分に戻ってきて, 心臓を再興奮させることがある。この現象を興奮の再侵入 (リエントリー) と呼ぶ。リエントリーが成立するための条件としては, 「一方向ブロック」, 「遅い伝導」, 「不応期の短縮」などがある。これらの諸条件

は心臓の複雑な解剖学的構造や, 部位毎の機能的特性とその変化によって成立する。

興奮旋回が特定の構造を基盤とするものを「解剖学的リエントリー」と呼ぶ。この代表は WPW (Wolff-Parkinson-White) 症候群である。上大静脈と下大静脈の開口部を旋回経路とする心房粗動や, 心房と房室結節を結ぶ fast pathway と slow pathway を旋回する房室接合部リエントリー頻拍, 脚枝間の興奮旋回による心室頻拍などもこれに属する。解剖学的リエントリーでは, 旋回経路が固定しており, 頻拍の一心周期の間に, 経路の一部が不応期を脱した「興奮間隙 (excitable gap)」と呼ばれる時期があり, この時期に外から刺激を加えると, それに応じてリエントリーがリセットされ, 頻拍のレートが変化する (entrainment)。

「機能的リエントリー」は, 特定の解剖学的構造を必要としない興奮旋回であり, 条件が揃えば心臓のどの部分でも発生する。局所の心筋伝導性の低下や不応期の不均一性増大は, 心房や心室内での機能的リエントリー発生を促し, 頻拍や細動の原因となる。機能的リエントリーでは一拍毎にリエントリー経路が変わるため, 頻拍のレートは不安定であり, excitable gap や entrainment 現象もわかりにくくなる。機能的リエントリーがなぜ起きるかについては, これまでに三つの考え方が提唱されている。「リーディング・サークル説」と, 「異方性リエントリー説」, そして「スパイラル興奮説」である。

### 1) リーディング・サークル説

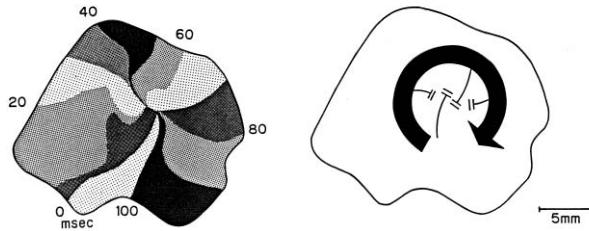
1970 年代の中頃に提唱された考え方である (図 33A)。組織の一部に, 周囲より不応期の長い部分があると, 連結期の短い早期刺激を加えた時に, その領域で一方向ブロックが生じ, 興奮の旋回が始まる。この主要な興奮波から多くの小さな興奮波が中心に向かって派生し, それらの衝突による電気緊張効果により, 中心部では静止電位が減少して興奮性が失われ, 不活性中心 (inactive core) が形成される。リーディング・サークルでは興奮波の前面 (頭部) がその終末 (尾部) を最短の経路で追いかける形となる。このためリエントリー経路の長さが不応期と伝導速度の積である興奮波長 (wave length) とほぼ一致し, 経路の中に不応期を脱した部分 (excitable gap) が殆ど存在しないことになる。

### 2) 異方性リエントリー

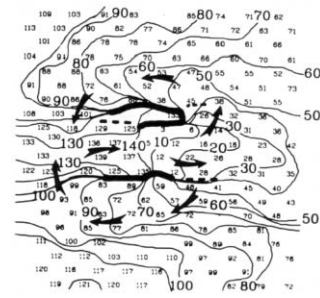
1980 年頃に提唱されたメカニズムである。心臓では, 個々の心筋細胞がギャップ接合 (gap junction) を介して隣り合う細胞と電気的に結合しているが, それには方向

図 33 機能的リエントリー

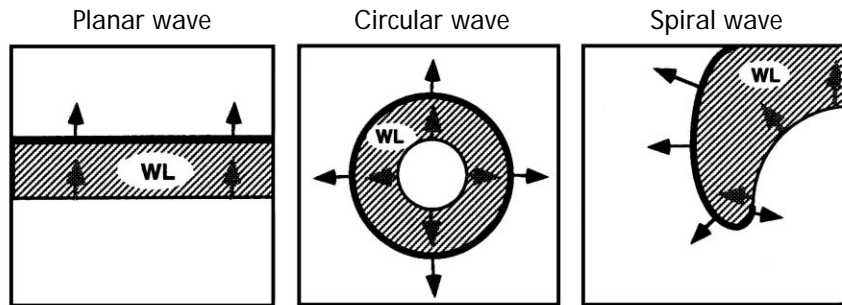
## A.リーディングサークル説



## B.異方性リエントリー



## C.スパイラル・リエントリー



## A：リーディングサークル説

ウサギ心房筋標本に早期刺激を加えて誘発したリーディングサークルタイプのリエントリー頻拍（標本周囲の数字は興奮到達時間，ms）時計回りの太い矢印（主たる興奮波）から多くの小さい興奮波が中心に向かっており，そこで衝突して不活性中心（inactive core）を形成している（Alessie MA, et al. *Circ Res* 41:9-18, 1977）

## B：異方性リエントリー（anisotropic reentry）

梗塞作成数日後のイヌお心外膜下残存心筋にバースト刺激で誘発した持続性心室頻拍（VT）発生時の興奮伝播課程．マッピング領域の左側は左冠動脈前下行枝（LAD），右側は左室側面（LL），上方は心基部，下方は心尖部（心筋線維はほぼ水平に走行している）．二つのリエントリー回路が8字型のループを描いて形成されている．（Dillon SM, et al. *Circ Res* 63: 182-206, 1988）

## C：スパイラル型興奮波

左は直線的な興奮波（planar wave），中央は中心から周辺へと広がる円形の興奮波（circular wave），右はスパイラル型興奮波（spiral wave）を示す．太い実線は興奮前面，斜線は興奮波長（wave length, WL）に相当する脱分極領域を示す．Spiral wave では興奮前面が再分極終末に衝突する特異点（q）を形成する．（Pertsov AM, et al. *Circ Res* 72:631-650, 1993）

性がある．Gap junction は細胞長軸端の介在板部分に集中的に分布することが多く，細胞側面には疎らである．加齢が進むと，細胞の束と束の間の結合組織が増えて，短軸方向の連絡はさらに悪くなる．心筋梗塞後の残存心筋や，心筋炎，心筋症に伴う細胞配列の乱れや，線維組織の増加などがあると，さらに複雑な異方性（anisotropy）が発生する．このような心筋では興奮伝導の速度や安全性がミクロの心筋構築によって大きな影響を受けることになり，リエントリーが生じやすくなる（図 33B）．

## 3) スパイラル・リエントリー

スパイラル・リエントリーは，コンピュータ・シミュレーションから提唱された概念であり，1990 年頃から

膜電位感受性色素を用いた活動電位の光学マッピング実験で，その実態が解析できるようになってきた．スパイラル・リエントリーの成立には，興奮波の端が途切れる現象（wave break）と，興奮前面の彎曲（curvature）が伝導に及ぼす影響を考える必要がある．心臓の中を進む興奮波が，先行興奮の不応期がまだ残っている領域や，梗塞巣，瘢痕などといった障害物にぶつかると，興奮波の端が途切れて，興奮前面に彎曲ができる．

図 33C はスパイラル興奮の特殊性をあらわす模式図である．直線的な興奮波（planar wave）や，一点から周囲へと広がる興奮波（circular wave）では，興奮波の前面（wave front）と，その終末部（wave tail）の距離（興奮波長，wave length）は一定である．スパイラル興奮では，興奮前面の彎曲が，端に向かうにつれて大きくなる．

このため、興奮の下流（未興奮部位）に対する上流（既興奮部位）の比率がしだいに小さくなり、局所電流の刺激効率が減少して、伝導速度が低下する。興奮波の端では、興奮前面が再分極終末とぶつかって、伝導速度が0となる特異点が形成される。そして、興奮波は、この特異点を中心として螺旋を描いて旋回しつづけることになる。スパイラル中心の位置は不安定なことが多く、容易にさまよい運動（meandering）を起こす。スパイラルが多数に分裂して、全体の統制が完全に失われたように見えることもある。スパイラル・リエントリーは興奮前面のダイナミックな特性を基盤としており、リーディング・サークルや、異方性リエントリーとは、不応期、伝導性、興奮性の恒常的な不均一を前提としない点で異なっている。しかし、これらの不均一性があれば、スパイラルのきっかけとなる興奮波の断端（wave break）や彎曲（curvature）が発生しやすくなる。

3

**Na チャンネル遮断薬の多様性  
(チャンネルの状態親和性, 結合解離)**

現在、不整脈治療薬として用いられている薬物の多くは、イオンチャンネル遮断薬である。それらの薬物は、イオンチャンネル蛋白の一部（薬物受容体）に結合することで、イオンの通過を妨げる。この薬物反応（チャンネルブロック）はチャンネルの状態（静止、活性、不活性）に大きく依存している。このチャンネルブロックの特性の違い

が、Na チャンネル遮断薬の薬理作用の多様性の原因となっている。

**1) チャンネルの状態と薬物結合**

心房筋や心室筋を繰り返し興奮させると、活動電位の発生に伴って Na チャンネルの状態が、静止（resting : R）、活性（activated : A）、不活性（inactivated : I）、そして再び静止（R）と変化する。A と I の部分、すなわち活動電位の立ち上がり相とプラトー相では、受容体の薬物に対する親和性が高まって、薬物結合が生じ、ブロックされたチャンネルが増える。一方、再分極後の静止状態（R）では、親和性が低下して、薬物が受容体から離れるため、ブロックされたチャンネルが減る。ブロックされたチャンネルが増えることは、興奮に際して Na を通すことができるチャンネルが減ることを意味しており、その結果細胞全体の Na 電流（ $I_{Na}$ ）が減少して、活動電位の立ち上がり速度（ $V_{max}$ ）が低下する（図 34）。

**2) 使用依存性チャンネル抑制**

連続する興奮の間隔が短く、R の時期の薬物解離が十分完了しないうちに、次々と活動電位が発生すると、ブロックされたチャンネルが蓄積的に増えることになり、使用依存性の Na チャンネル抑制（use-dependent block）が起こる。心筋の刺激頻度と薬物による use-dependent block の関係は、主として再分極後の拡張期（diastolic interval）

図 34 Na チャンネル遮断薬作用下で心筋に反復性興奮を起こしたときの Na チャンネルブロックの進行の様子

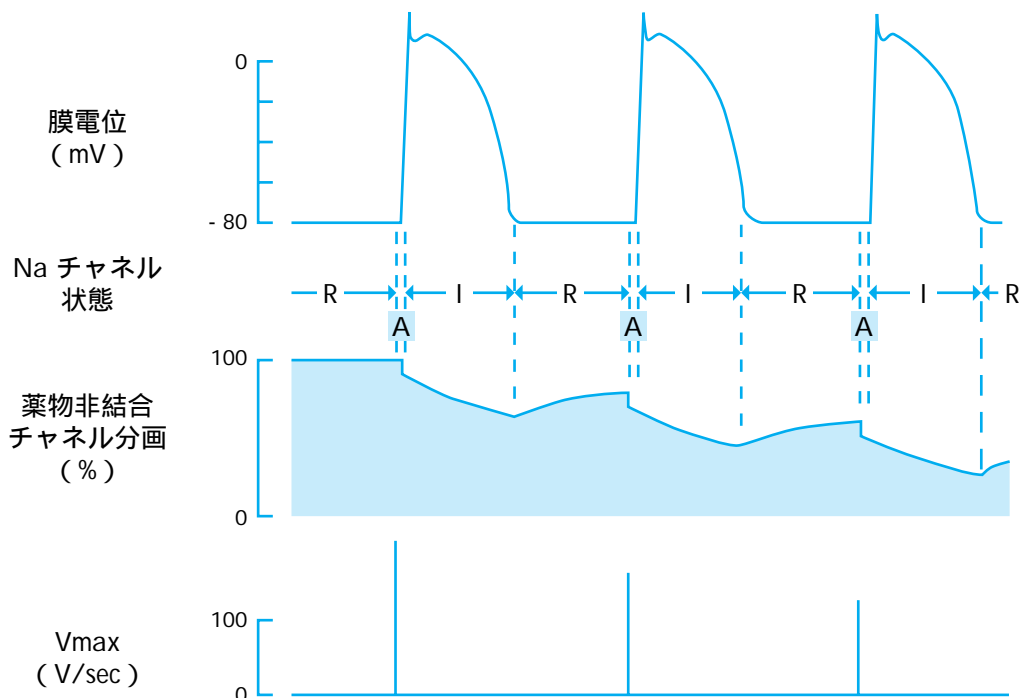




表 15 Na チャネル遮断薬の多様化

使用依存性抑制 (use-dependent block)	活動電位持続時間 (APD)		
	短縮 (b)	不変 (c)	延長 (a)
fast	リドカイン (I) メキシレチン (I)		
intermediate	アブリンジン (I)	プロパフェノン (A, I)	キニジン (A) プロカインファミド (A)
slow		フレカイニド (A) シベンゾリン (A) ビルジカイニド (A)	ジソピラミド (A) ピルメノール (A)

I: 不活性化チャネルブロック, A: 活性化チャネルブロック

におけるチャネルからの薬物解離速度によって規定される。解離速度の速い薬物は刺激頻度が高いときだけ use-dependent block が生ずる。一方、解離速度の遅い薬物は、低い刺激頻度でも use-dependent block が起こる。

リドカインやメキシレチンは、薬物の結合・解離速度が速く、fast drug と呼ばれる。キニジン、プロカインアミド、アブリンジン、プロパフェノンは結合・解離が比較的遅く(中等度)、intermediate drug と呼ばれる。フレカイニド、ビルジカイニド、シベンゾリン、ジソピラミド\* は結合・解離が最も遅く、slow drug と呼ばれる(表 15)。\*ジソピラミドは intermediate drug に分類されることもあるが、日本心電学会の「抗不整脈薬ガイドライン委員会」では、多くの文献データを検討した結果、slow drug とみなすことにした(2000年版 CD-ROM ガイドライン)。

### 3) 結合・解離動態と薬物の効果

リドカインをはじめとする fast drug の場合は、正常洞調律の拡張期に、薬物が Na チャネルからほぼ完全に解離する。このため、連結期の短い期外収縮やレートの速い頻拍に対する選択的な抑制効果は期待できるが、連結期の長い期外収縮や、比較的レートの遅い頻拍には抑制作用を発揮しにくい。一方、キニジンに代表される intermediate drug や、フレカイニドをはじめとする slow drug の場合は、拡張期における薬物解離が遅いため、比較的レートの遅い頻拍や、連結期の長い期外収縮にも効果が期待できる。ただし、低頻度から use-dependent block が起こるため、正常洞調律時の興奮伝導にも抑制効果があらわれ、心電図の QRS 延長や伝導障害を起こす可能性も高い。

### 4) 活性化チャネルブロックと不活性化チャネルブロック

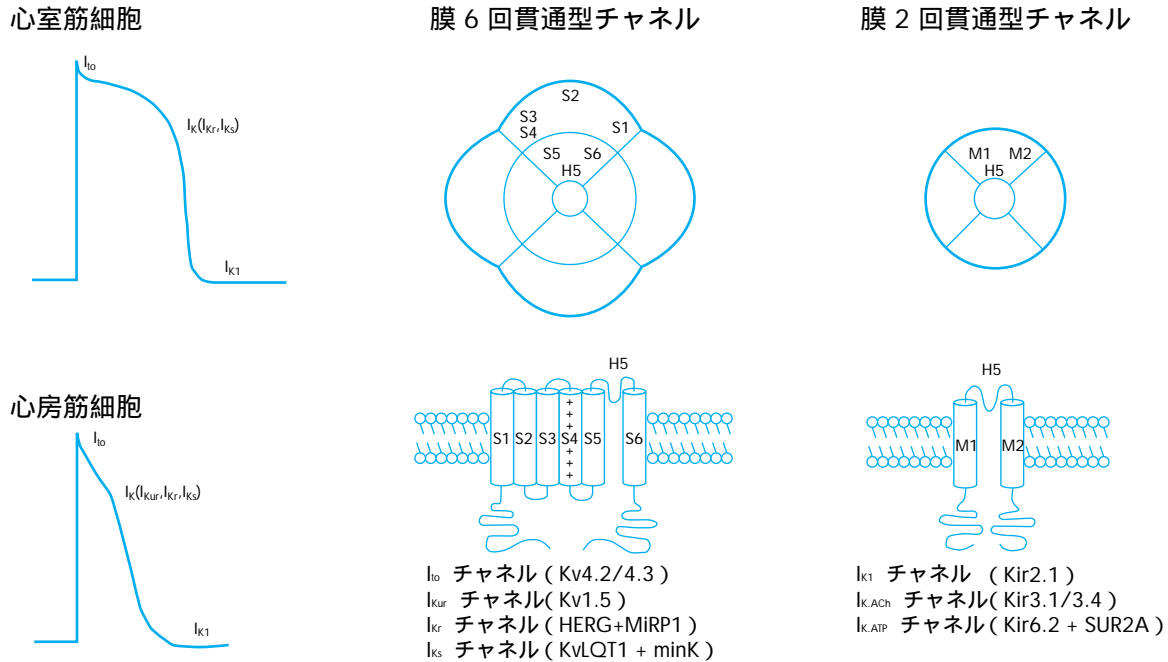
Na チャネル遮断薬には、チャネルの活性化状態に高

い親和性を示すものと、不活性化状態に高い親和性を示すものがある(表 15)。活性化チャネルブロッカーは、活動電位の立ち上がり相で薬物結合が起こるため、活動電位持続時間 (APD) が長くても、短くても同じようにブロックされるはずである。不活性化チャネルブロッカーは活動電位のプラトー相で薬物結合が生ずるため、APD の長い心筋細胞ほど、チャネルブロックが生じやすい。虚血などで、静止電位が浅くなった心筋では、不活性化状態の Na チャネルが増加している。不活性化チャネルブロックが主体の薬物は、このような傷害心筋に対して、正常心筋よりもはるかに著しい Na チャネル抑制効果を発揮する。

## 4 | 心筋 K チャネルのサブタイプと薬物の作用

心室筋細胞および心房筋細胞には多くの K チャネルが存在し、活動電位再分極に関与することが知られている。心室筋細胞の活動電位では、第 0 相は Na 電流の流入によって形成され、その直後の第 1 相では一過性外向き電流 ( $I_{to}$ ) が流れノッチを形成して、その後  $I_{Ca,L}$  が流れ、第 2 相のプラトー相が形成される。時間と共に遅延整流 K 電流の速い成分 ( $I_{Kr}$ ) と遅い成分 ( $I_{Ks}$ ) が流れ、第 3 相に移行する。第 3 相後半には内向き整流 K 電流 ( $I_{K1}$ ) が流れ、静止膜電位に戻る(図 35)。心房筋細胞の活動電位も心室筋細胞とほぼ同様の膜電流系によって形成されているが、これに加えて非常に速い活性化過程を示す遅延整流 K 電流 ( $I_{Kur}$ ) が再分極に関与する。活動電位波形は基本的にはこれらの膜電流で形成されるが、様々な病態、自律神経などによりこれ以外の膜電流が活性化され、その波形が修飾される。例えば、虚血時には細胞内 ATP が減少して ATP 感受性 K 電流 ( $I_{K_{ATP}}$ ) が活性化し、活動電位持続時間 (APD) が短縮する。また、心房筋細胞では副交感神経活性化時にアセチルコリン感受性 K 電流 ( $I_{K_{ACh}}$ ) が活性化して、APD の短縮がおこる。

図 35 主な心筋Kチャンネルの分子構造と心室筋細胞および心房筋細胞活動電位再分極への寄与



1990年代に多くのKチャンネルの分子構造が明らかとなった。多くのKチャンネルは膜6回貫通型か膜2回貫通型に属し、それらのサブユニットが4つ集まりチャンネルポアを形成する(図35)。膜6回貫通型のKチャンネルは電位センサーとして機能する部分を持つ電位依存性Kチャンネルである。膜2回貫通型Kチャンネルは内向き整流Kチャンネルと呼ばれるKチャンネル群である。

多くの抗不整脈薬がKチャンネルに抑制作用を持つ。表16に主な抗不整脈薬のK電流に対する作用をまとめてある。これらのK電流の中で最も重要なものは遅延整流K電流である。特にその速い成分の $I_{Kr}$ に対してはほとんどの抗不整脈薬が抑制作用を示す。新群抗不整脈薬であるソタロール、ニフェカランは $I_{Kr}$ 抑制作用

が主作用である。一般的に $I_{Kr}$ を通過させるHERGチャンネルを薬物が抑制すると、そのKチャンネルからの薬物の解離は非常に遅いので興奮頻度が遅い徐脈においても $I_{Kr}$ を強力に抑制する。一方、興奮頻度が高い頻脈の状況では活動電位再分極への $I_{Ks}$ の寄与が大きくなるので、 $I_{Kr}$ 遮断作用を持つ薬物のAPD延長作用は減弱する。この結果、 $I_{Kr}$ 遮断薬のAPD延長作用は「逆頻度依存性」となり頻脈ではその作用が減弱し、徐脈ではその作用が強く発現してtorsade de pointes(TdP)を惹起しやすい。 $I_{Kr}$ ばかりでなく $I_{Ks}$ をも抑制するシベンゾリン、ペプリジル、プロパフェノンはAPD延長作用の逆頻度依存性が軽度となることが期待できる。アミオダロンは急性作用として $I_{Kr}$ を抑制し、慢性作用として $I_{Ks}$ の電流密度を

表 16 心筋Kチャンネルに対する各種抗不整脈薬の抑制作用

群		$I_{Kr}$	$I_{Ks}$	$I_{Kur}$	$I_{to}$	$I_{K1}$	$I_{K,ACh}$	$I_{K,ATP}$	
群	アミオダロン急性(慢性)	+	(+)	(+?)	(+)	+	+	+	
	ソタロール	+	-	-	-	-	-	-	
	ニフェカラン	+	-	-	-	-	-	-	
群	Ia	キニジン	+	+	+	+	+	+	
		ジソピラミド	+	-	-	+	-	+	
		シベンゾリン	+	+	+	-	-	+	
	Ib	アプリンジン	+	-	+	-	-	+	
		Ic	フレカイニド	+	-	-	+	-	-
			プロパフェノン	+	+	+	+	-	+
ビルジカイニド	-		-	-	-	-	-		
群	ペプリジル	+	+	+	+	+	+		

低下させる。

$I_{Kur}$  は心房筋細胞に比し心筋細胞における密度が高いので、この K 電流に対する抑制作用を示すベプリジル、キニジンは心房細動の予防効果が期待できる。プロパフェノン、アプリンジン、シベンゾリンなどもその作用が強力ではないが抑制作用を持つ。 $I_{to}$  に対してもいくつかの抗不整脈薬は抑制作用を示し、心房筋細胞で APD を延長させることが期待できるので心房細動に予防的に働くと思われる。

リガンド作動性 K チャネルに対しても抗不整脈薬は抑制作用を示す。多くの抗不整脈薬はムスカリン受容体を遮断するか、あるいは K チャネルを直接的に遮断して  $I_{K_{ACh}}$  を抑制する (表 16)。その作用は心房筋細胞で副交感神経刺激時の APD 短縮に拮抗し、心房細動の発生を予防する。また、ATP 感受性 K 電流 ( $I_{K_{ATP}}$ ) に対して抑制作用を示す薬物は虚血心筋における APD 短縮を抑制し抗不整脈的に働く可能性もあるが、膵細胞においても ATP 感受性 K チャネルを抑制してインスリン分泌を増強することから副作用として低血糖をおこす可能性がある。シベンゾリン、キニジンなどが低血糖をおこすことが報告されている。一方、ATP 感受性 K チャネルの活性化は心筋保護的に作用する可能性があり、本邦で開発されたニコランジルは虚血性心疾患治療薬として広く利用されている。抗不整脈薬のメキシレチンは弱いながらも ATP 感受性 K チャネル活性化作用を持つ薬物である。

## 5 イオンチャネルの遺伝子異常と不整脈

### 1) QT 延長症候群

イオンチャネルの遺伝子異常が重大な不整脈をもたらす代表的な疾患は、家族性 QT 延長症候群 (LQTS) である。それらは、常染色体優性遺伝を示す Romano-Ward (RW) 症候群と、劣性遺伝を示す Jervell, Lange-Nielsen (JNL) 症候群に分けられる。JNL は RW に比べて発生頻度が低く、聴力障害を伴うことが特徴である (内耳の K チャネル機能障害)。両者とも、心電図では QT 時間が延長し、QRS 軸がリボンを捻るように連続的に変化する torsade de pointes (TdP) タイプの多形性心室頻拍や心室細動による失神発作や突然死を起こす危険性がある。

1990 年代の中頃から、この疾患群の病因が心筋イオンチャネルの遺伝子異常であることが次々と明らかにされてきた。RW 症候群は LQT1 から LQT6 までの 6 型に、JNL 症候群は JNL1, JNL2 の 2 型に分類される (表 17)。

表 17 家族性 QT 延長症候群 (LQTS) の遺伝子異常

RW症候群	染色体	遺伝子	チャネル
LQT1	11p15.5	KCNQ1 (KvLQT1)	$I_{Ks}$
LQT2	7q35-36	KCNH2 (HERG)	$I_{Kr}$
LQT3	3p21-24	SCN5A	$I_{Na}$
LQT4	4q25-27	ANK2 (ankyrin-B)	-
LQT5	21q22	KCNE1 (minK)	$I_{Ks}$
LQT6	21q22	KCNE2 (MIRP1)	$I_{Kr}$
JLN症候群			
JNL1	11p15.5	KCNQ1 (KvLQT1)	$I_{Ks}$
JNL2	21q22	KCNE1 (minK)	$I_{Ks}$

LQT1 (KvLQT1 の遺伝子異常) は、もっとも頻度の高い LQTS である。心筋細胞では、膜 6 回貫通型の subunit である KvLQT1 (KCNQ1) と、膜 1 回貫通型の subunit である minK (KCNE1) が会合して、遅延整流型 K 電流の遅い活性化成分である  $I_{Ks}$  チャネルを構成している。 $I_{Ks}$  は、交感神経受容体刺激時に増加し、活動電位の短縮 (心電図では QT 短縮) をもたらす。LQT1 では  $I_{Ks}$  チャネルの発現低下や機能異常があつて、このような状況下でも K 電流が十分増加しないため、心室の再分極が遅れて、その不均一性が増したり、L 型 Ca 電流 ( $I_{CaL}$ ) が増加して過度の APD 延長から、早期後脱分極 (EAD) が発生し、TdP タイプの多形性心室頻拍が発生しやすくなる。

LQT2 は遅延整流 K 電流の速い活性化成分である  $I_{Kr}$  チャネルの subunit である HERG (または KCNH2) の異常が原因で発症する。このチャネルを特異的に抑制する薬物 (抗不整脈薬、抗ヒスタミン薬、あるいは抗生物質の一部) によっても LQT2 に類似した病態が生ずることがある。LQT2 でも、運動や精神的興奮、驚愕が引き金となって、TdP タイプの多形性心室頻拍や失神発作などが起こりやすい傾向がある。HERG チャネルは細胞外 K 濃度に対する感受性が高いため、LQT2 では低 K 血症で症状が悪化し、高 K 血症で軽減する。

LQT3 は Na チャネルの subunit をコードする遺伝子 (SCN5A) の異常が原因です。正常の Na チャネルは、活動電位の立ち上がりの部分で速やかに活性化されたあと、直ちに不活性化される。LQT3 の Na チャネルでは、不活性化が不十分なため、活動電位のプラトー相でも内向き電流が流れ続け、APD が延長する。その結果、LQT1 や LQT2 と同様、EAD や、心室再分極の不均一性増大が生じ、TdP タイプの多形性心室頻拍が起こりやすくなる。LQT3 では、LQT1 や LQT2 と異なり、徐脈時に QT が延長しやすく、TdP や失神発作が夜間の睡眠中や安静時に起こりやすいことが特徴である。

LQT4, LQT5, LQT6 の病態については, 発生頻度が低く, まだ十分に解明されていないのが現状である。

## 2) 特発性心室細動

特発性心室細動とは, 明らかな基礎心疾患を持たず, 一見健康と思われる人に突然出現する心室細動である (電解質異常, QT 延長などを伴わない)。Brugada らは 1992 年に, 非発作時の心電図に特徴的な所見 (右胸ブロックと, V1-V3 の ST 上昇) を認める一群の特発性心室細動症例を報告した。その後, 同様な症例がつぎつぎに発表され, Brugada 症候群と呼ばれるようになった。患者は働き盛りの男性に多く, 20~30% に突然死の家族歴がある。心室細動発作は夜間睡眠中や食後などの安静時 (副交感神経優位の状態) に多く, Na チャネル抑制薬の投与は本症候群の心電図変化を増強させ, 心室細動の発生を促す傾向がある。Brugada 症候群の家系の一部には Na チャネルの subunit をコードする遺伝子 (SCN5A) に変異があることが確かめられている。ただし, これらの変異 Na チャネルの機能異常と心電図異常, 心室細動発作の因果関係については, まだ十分な説明が行えない部分もあり, Na チャネル以外の遺伝子異常の可能性も否定できない。

## 3) リアノジン受容体遺伝子異常とストレス誘発突然死

交感神経緊張時に致命的な心室不整脈が発生する症例の一部には, 筋小胞体 (SR) の Ca 放出チャネルであるリアノジン受容体 (RyR) の遺伝子異常を伴うものがある。これまでに, 二つのカテゴリーが報告されている。ひとつはカテコラミン誘発多形性心室頻拍 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT) または家族性多形性心室頻拍 (familial polymorphic ventricular tachycardia, FPVT) と呼ばれる疾患であり, もうひとつは, 不整脈源性右室異形成 (arrhythmogenic right ventricular dysplasia) のタイプ 2 (ARVD2) である。これらの遺伝子異常では, RyR の正常な機能を保つ上で重要な役割を果たすタンパク (FKBP) との結合が阻害されて, SR からの Ca 漏出が起こりやすくなるために, トリガードアクティビティーによる異常興奮が発生しやすくなっている可能性がある。

## 6 抗不整脈薬の新たな標的分子

心筋に存在する多くのイオンチャネルや機能分子の分子構造が明らかにされ, それらの不整脈発生機構への関与およびそれらに作用する薬物も明らかにされている。それらのいくつか分子は将来的に薬物の標的となり 抗不

整脈作用が期待される可能性もある。ここでは抗不整脈薬の標的となりうるいくつかの機能分子について述べる。

### 1) I<sub>f</sub> チャネル

1990 年代の後半, cAMP などのヌクレオチドによって直接的に制御され, 過分極によって活性化して Na や K という一価陽イオンを通過させる HCN チャネル (hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide-gated cation channel) がクローニングされた。心筋においては洞房結節のみならず心房, 心室組織にも存在する。心房と肺静脈境界部にも存在するので異所性自動能による心房細動の原因となる可能性もある。また, 心肥大などでも心室組織における第 4 相緩徐脱分極が増強することも知られているので, 心室性不整脈のトリガーとなる可能性もある。以前, 徐脈薬として I<sub>f</sub> チャネル遮断薬の開発が試みられたが心外性副作用で開発が中断された。アミオダロンを含めいくつかの抗不整脈薬がそのチャネルに対して抑制作用を示す。これらの薬物は異所性自動能の発生を抑制する可能性もあるが, 洞房結節自動能をも抑制する可能性がある。

### 2) I<sub>Ca,T</sub> チャネル

T 型 Ca チャネルは心筋に存在するがその病態生理学的役割は十分明らかとなっていない。以前より洞房結節細胞の活動電位において第 4 相緩徐脱分極の後半の部分で I<sub>Ca,T</sub> が内向き電流として流れ, 自動能の発生に関与することが知られているが, その寄与はあまり大きくない。その病態生理学的意義は明らかとなっていないが, 心肥大などで I<sub>Ca,T</sub> の電流密度が増加することが知られている。最近, この T 型 Ca チャネルに抑制作用を示す抗不整脈薬もあることがわかっているが, それがどのような臨床的意義をもつかは不明である。

### 3) Ca ハンドリング蛋白

最近, 多形性心室頻拍の一部に筋小胞体のリアノジン受容体 (RyR) の遺伝的異常によるものが明らかとなっている。カテコラミンによって心筋細胞の受容体が刺激されると細胞内 cAMP が上昇し, I<sub>Ca,L</sub> の増強によって異常リアノジン受容体を介して筋小胞体から大量の Ca 流出が起こり, その結果一過性内向き電流 (I<sub>TI</sub>) が流れて遅延後脱分極および撃発活動が誘発される。また, 心不全においてもこの Ca 放出チャネルが異常化し, 心不全の悪化や不整脈の誘発につながると考えられている。この筋小胞体からの Ca 遊離を調節する薬物はこの多形性心室頻拍の抑制薬となり得る可能性がある。

#### 4) イオントランスポーター

心筋には多くのイオントランスポーターが存在する事が知られている。心筋細胞膜には Na-K ATPase (Na-K pump) が存在し、このトランスポーターを抑制するのがジギタリスであり、治療量では強心作用を示すが高用量では中毒を起こし、催不整脈作用を示す事が古くから知られている。一方、Na-H 交換系も存在し、細胞内 pH の調節に重要な役割を果たす事が知られている。カリボライドなどの Na-H 交換系抑制薬は虚血・再灌流時の心筋障害や不整脈の発生を軽減する事が報告されている。また、Na-Ca 交換系は細胞内 Ca の処理機構として重要であるが、この抑制も虚血・再灌流による心筋障害を軽減し、抗不整脈的に働く可能性がある。アミオダロンも治療域の濃度で Na-Ca 交換系を抑制する事が報告されている。

#### 5) その他のイオンチャネル

心筋細胞には今まで注目されているもの以外に、多くのものが存在する事が知られている。例えば、細胞内 Na の増加によって活性化する Na 活性化 K チャネル、ストレッチ刺激で活性化するガドリニウム (Gd) 感受性の陽イオンチャネル、数種類 (cAMP 依存性、膨化誘発性、Ca 感受性など) の Cl チャネル、背景 K 電流を通過させ膜 4 回貫通型の基本構造を持つ K チャネルなどである。Na 活性化 K チャネルはジギタリス中毒や心筋虚血時に観察される活動電位幅短縮に部分的に関与すると考えられている。これらがヒト心筋細胞においてどのような病態生理的役割を持つかが明らかにされれば、抗不整脈薬の標的となりうる可能性も残されている。

#### 6) その他の標的分子

既に述べたように upstream アプローチとして、神経液性因子を調節して不整脈の発生を制御する方法もある。具体的にはアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬)、アンジオテンシン (A<sub>1</sub>) 受容体拮抗薬 (ARB)、遮断薬 (カルベジロールなど) が実際に臨床において用いられている。この他にエンドセリン受容体 (ETA) 拮抗薬なども心不全に伴う不整脈の治療に有効である可能性もある。その他に、サイトカインに対して抑制的な薬物、フリーラジカルを消去する薬物なども抗不整脈的に作用する可能性がある。実際、アミオダロンやカルベジロールがこのような作用を持つことも示唆されている。

## 2 用語解説：臨床

### 1 CTAF (Canadian Trial of Atrial Fibrillation)<sup>9)</sup>

#### 1) 試験の目的

3 種類の抗不整脈薬による心房細動再発予防効果の比較。

#### 2) 対象例

過去 6 ヶ月以内に症候性の心房細動があり、少なくとも 1 回は持続が 10 分を超え、また心電図記録が存在。6 ヶ月以上持続する心房細動は除外。

#### 3) 方法

カナダの 19 施設による多施設無作為化オープンラベル前向き試験

まず 2 群に分け

アミオダロン群：201 例 10 mg/kg 14 日間 + 300 mg 4 週間 + 200 mg

残りをさらに以下の 2 群に分け、最初の薬剤が無効のときに 2 番目の薬に変更

ソタロール群：101 例 320 mg (性、年齢、Cr、体重により減量)

プロパフェノン群：101 例 600 mg (年齢、体重により減量)

無作為化後、投与開始 21 日以内に洞調律に戻らなければ、電氣的除細動。

#### 4) 一次エンドポイント

追跡開始日 (21 日目) から、心電図で確認された心房細動発作 (> 10 分) までの期間

#### 5) 結果

平均追跡期間 16 ヶ月	心房細動再発率	投薬中止
アミオダロン群	35 %	18 %
プロパフェノンあるいはソタロール群	63 %	11 %
p	< 0.001	0.06

#### 6) 解説

本試験では Na チャネル遮断薬 (プロパフェノン) と、K チャネル遮断薬 (ソタロール) が、共に同等の再発予防効果を示し、1 年後の洞調律維持率が 39 % であったのに対し、アミオダロンでは 69 % と遙かに高い効果を示した。このアミオダロンの優越性が I<sub>Na</sub> 遮断や I<sub>Kr</sub> 遮断

のいずれの作用でもない、特有のものによることが示唆されたことは重要である。また海外の試験としては珍しく 200 mg という低用量をアミオダロンで使用したが、催不整脈作用は見られず、肺の非致命的合併症は 2 % に見られただけであった。

## 2

### PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation)<sup>9)</sup>

#### 1) 試験の目的

持続性心房細動例に対するリズムコントロールとレートコントロールの比較。

#### 2) 対象例

7 日以上 360 日以内持続する症候性心房細動例 (孤立性は 2 割未満)。

#### 3) 方法

ドイツの 21 施設による多施設無作為化オープンラベル前向き試験

レートコントロール群 ジルチアゼム: 125 例 90 mg bid/tid

リズムコントロール群 アミオダロン: 127 例 600 mg 3 週間 + 200 mg

無作為化後、投与開始 21 日以内に洞調律に戻らなければ、電氣的除細動。

#### 4) 一次エンドポイント

心房細動に伴う自覚症状の改善

#### 5) 結果

アミオダロン投与開始 3 週間で 23 % が洞調律に復帰。

追跡期間 1 年	洞調律	症状改善	入院	治療変更
レートコントロール群	10 %	76 例	24 %	14 %
リズムコントロール群	56 %	70 例	69 %	25 %
	p < 0.001	ns	0.001	0.036

6 分間歩行距離はリズムコントロール群の方が有意に延長 (およそ 50 m の差)。

#### 6) 解説

本試験はリズムコントロールとレートコントロールの二つのアプローチを比較した最初の試験である。対象例はすでに 1 週間以上を経過した心房細動であるため、7 割以上の例がジゴキシンを服用しており、心房細動中の心拍数も無作為化の段階でそれぞれ 88、86 と既にコン

トロールされていた。ジルチアゼムでは 1 年後に 81、アミオダロンでは 3 ヶ月後に 78 と、両群ともにレートコントロールが行われていたために症状に差が出なかった可能性がある。アミオダロンによるリズムコントロールでは歩行距離が伸びる可能性があるものの、自覚症状に反映されるほどではなく、むしろ電氣的除細動に関わる入院費や副作用のための薬剤変更などの問題点の存在することが浮き彫りにされた。

## 3

### AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)<sup>10)</sup>

#### 1) 試験の目的

心房細動例に対するリズムコントロールとレートコントロールの予後比較。

#### 2) 対象例

6 時間以上 6 ヶ月未満持続する心房細動例で、血栓塞栓症の危険因子を有する。

#### 3) 方法

米国とカナダの 213 施設 4060 例の多施設無作為化前向き試験

レートコントロール群 ジゴキシン (49 %), 遮断薬 (47 %), Ca 拮抗薬 (39 %)

リズムコントロール群 アミオダロン (38 % 終了時 6 割以上), ソタロール (31 % 2000 年末で中止), プロパフェノン (9 % 1998 年末で中止)

レートは安静時 80 以下, 6 分間歩行時 110 以下を目標。薬剤選択は自由。振り分け後に電氣的除細動可。

#### 4) 一次エンドポイント

総死亡率

#### 5) 結果

平均追跡期間 3.5 年	5 年後洞調律	5 年死亡率	TdP	徐脈性心停止
リズムコントロール群	62.6 %	23.8 %	0.8 %	0.6 %
レートコントロール群	34.6 %	21.3 %	0.2 %	< 0.1 %
	p	0.08	0.007	0.01

#### 6) 解説

本試験はリズムコントロールとレートコントロールの二つのアプローチを比較した最大規模の試験で、どちらかというレートコントロールを支持する結果を示した。しかしながら対象例が平均 70 歳という高齢者で、しかも左室機能低下例が 26 % を占めるなど、群薬に

不利な例を扱っている。一方、心房細動初発例の例が 36% 含まれ、レートコントロール群でも高率に洞調律が維持される点は同群に有利に働いている。すなわちこの試験は洞調律群と心房細動群とを比較したものではない。なお脳梗塞は同率に見られたが、リズムコントロール群の半数以上はワルファリン中止後に発生しており、無症候性の心房細動が再発する可能性と、抗凝固療法を安易に中止すべきでないことが示唆された。

## 4 CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg)<sup>43)</sup>

### 1) 試験の目的

心室性不整脈による心停止蘇生例に対する ICD と抗不整脈薬による治療の比較。

### 2) 対象例

心停止例で持続性の心室性頻脈性不整脈が確認され、蘇生に成功した 293 例。  
急性心筋梗塞発症から 72 時間以内のエピソードは除く。VF 84%、VT 16%。平均左室駆出率 46%。73% が冠動脈疾患。10% が特異性。

### 3) 方法

ドイツ・ハンブルグ市における多施設無作為化前向き試験

当初、プロパフェノンを含めた 4 群比較であったが、同群の死亡率が高く中止

ICD 群：99 例

アミオダロン群：92 例 1000 mg 7 日間 + 200 mg ~ 600 mg

メトプロロール群：97 例 12.5-25 mg 1,2 週間で 200 mg まで増量

無作為化後、投与開始 21 日以内に洞調律に戻らなければ、電氣的除細動 (DC ショック)。

### 4) 一次エンドポイント

総死亡

### 5) 結果

平均追跡期間 57 ヶ月	総死亡	突然死
ICD 群	36.4%	13.0%
アミオダロン群	43.5%	29.5%
メトプロロール群	45.4%	35.1%
ICD vs 抗不整脈薬	p 0.081	0.005
アミオダロン vs メトプロロール	ns	ns

## 6) 解説

本試験では ICD 群において 23% の死亡率減少と 61% の突然死減少が認められたが、前者は有意ではなかった。対象を心停止蘇生例に限定しているために AVID の対象群よりも心機能が良好であり、それを反映した結果と推察される。蘇生例において 遮断薬がアミオダロンと同等の効果を示した点は興味深い。

## 5 MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II)<sup>69)</sup>

### 1) 試験の目的

致死性不整脈を未経験の心筋梗塞後左室機能低下例の予後を ICD が改善するか。

### 2) 対象例

1 ヶ月以上前に心筋梗塞を発症し、左室駆出率が 30% 以下に低下した 1232 例。

CABG の既往	58%	PTCA の既往	45%
陳旧性 MI > 6mo	88%	平均 EF	23%
AF	9%	QRS 0.12sec	50%

### 3) 方法

米国・欧州の計 76 施設による無作為化前向き試験

ICD 群：742 例

従来治療群：490 例

アミオダロン 10% ACEI 72% 遮断薬 70%

### 4) 一次エンドポイント

総死亡

### 5) 結果

平均追跡期間 20 ヶ月	総死亡	心不全で入院
ICD 群	14.2%	19.9%
従来治療群	19.8%	14.9%
p	0.016	0.09

## 6) 解説

本試験は致死性不整脈を未経験していないハイリスク症例に対する突然死の一次予防に ICD が有用であることを示した貴重なものである。しかしこの結果が同様に心機能の低下した非虚血性心疾患でも通用するかは疑問である。本試験で従来治療群との差が顕著になったのは主に追跡 1 年後以降のことであり、致死性不整脈の発

生に急性虚血の関与があった可能性は否定できない。ICD 群に心不全による入院が多かったことは問題であるが、突然死を回避して長く生きた結果の可能性と、右室の backup pacing が左室機能を低下させた可能性などがその背景として考えられる。

### 3 主な抗不整脈薬の文献的考証

#### 1 リドカイン

リドカインは心室性不整脈の停止および予防を目的に使用される。肝臓で速やかに代謝され半減期は2時間以下と短い。通常 1~1.5 mg/kg を 1~2 分かけて静注し必要に応じて 1~2 mg/kg/時を持続点滴静注する。即効性があり心筋収縮力低下作用や血圧下降作用が少ないため、低心機能症例でも使用しやすい。血行動態の安定した心室頻拍の停止・予防に第一選択となる。

急性心筋梗塞 (AMI) や心臓手術後の心室性不整脈の治療に使用されることが多い。しかし AMI 発症時の一次性心室細動 (primary VF) に対するリドカイン予防投与については、その発症を抑制するが死亡率は抑制しないかむしろ増加させることが判明した<sup>144-148</sup>。この原因は明らかでないが、少なくとも電気的除細動可能な高度医療施設 (CCU) に収容された後のリドカインの予防投与は有益性に乏しいと思われる。この考え方は再灌流療法が主流になった現在でも適用され、1996 年の ACC/AHA のガイドラインでは、AMI 発症後、リドカインを含めた抗不整脈薬の予防的投与は控えるべきで、リドカインは、プロカインアミド、アミオダロンとともに、狭心痛、肺うっ血および低血圧を伴わない持続性単形性心室頻拍 (VT) に対しては適応がある、と記されている (1999 年の改訂版でも同様)<sup>49</sup>。一方、冠動脈バイパス術の大動脈クランプ解除後には VF が高頻度に出現するが、クランプ解除直前のリドカイン静注は VF 発生を抑制し術後の心機能回復を促す<sup>150</sup>。

副作用としては、房室ブロックや洞性徐脈など刺激伝導系の抑制作用と中枢神経作用 (せん妄、めまい、眠気、嘔吐など) に注意が必要である。特に高齢者では、血中濃度の上昇にともない意識障害、振戦、痙攣など中枢神経中毒症状が生じやすい。

#### 2 メキシレチン

リドカインの類似体で、頻脈性心室性不整脈が適応となり、上室性不整脈への適応はない。これは本剤が Na チャネルに不活性化状態で結合し静止状態で解離するた

め、活動電位持続時間 (APD) の短い心房筋に対しては効果が軽微となるためである。Na チャネルへの結合・解離速度は非常に速く、遅い興奮 (洞調律など) にはほとんど作用しないが、連結期の短い早期興奮や高頻度の興奮に対して使用依存性に作用する<sup>151</sup>。心抑制作用は弱い<sup>152</sup>。K チャネルには作用せず、正常の洞結節、房室結節に対する抑制作用は認めない。正常心筋に比してリエントリー回路内の病的な心筋に対して強い伝導抑制作用を示す<sup>153</sup>。経口薬と静注薬が発売されているが、経口薬は「糖尿病性神経障害に伴う自覚症状 (自発痛、しびれ感) の改善」にも保険適応となっている。

心室性期外収縮および心室頻拍に対する静注薬の効果としては、それぞれ 73%、75% の例において有効とされている。経口薬の心室性不整脈 (期外収縮および心室頻拍) に対する効果としては、71% の例において有効とされている。心機能抑制作用は比較的弱い<sup>152</sup>ため、心機能低下が軽度であれば器質的心疾患に伴う心室性不整脈にも投与される<sup>154</sup>。心筋梗塞既往例の心室性不整脈の抑制効果予測に加算平均心電図の spectrotemporal 解析が有用と報告されている<sup>155</sup>。他の抗不整脈薬 (ジソピラミド、プロパフェノンなど) との併用療法も報告されているが<sup>154</sup>、投与量に注意する必要がある。最近、Ia 群薬、Ic 群薬が無効で、リドカインに感受性を示す再発性心房頻拍が報告されているが、メキシレチンの経口薬が再発抑制に有効な可能性がある<sup>156</sup>。

メキシレチンは Na チャネル遅延電流を抑制し、遺伝性 QT 延長症候群 (LQT3, Na チャネル サブユニット遺伝子 (SCN5A) 変異に起因する) の QT 間隔を短縮することが示されている<sup>157, 158</sup>。一方、K チャネル ( $I_{Kr}$ ) をコードする HERG 遺伝子変異に起因する LQT2 には効果がない<sup>140, 157</sup>。但し LQT3 におけるメキシレチンの QT 間隔改善作用が心事故の予防効果につながるとは限らず、長期効果については未だ明らかでない。エリスロマイシンにより誘発された QT 延長と早期後脱分極に対しメキシレチンが抑制効果を示すことが報告されている<sup>159</sup>。

#### 3 ジソピラミド

ジソピラミドの頻脈性不整脈に対する有効性の検討は、上室性頻脈性不整脈に関しては本邦からの報告が多く、心室性頻脈性不整脈に関しては欧米からの報告が多い。

心房細動の停止に関しては、50~150 mg 静注による停止法が多く用いられ、30~120 分の観察期間では洞調律への復帰率は 56~98% (平均 70%) であった。症例の多くは、発作性、年齢は比較的若い (平均 58 才)、



心機能は良好（器質的心疾患を有さない），であった<sup>160, 161</sup>。

心房細動の再発予防に関しては，一日 450 mg の経口が用いられ，12 ヶ月の観察期間では洞調律維持率は 54～67 % であった<sup>162, 163</sup>。症例の多くは，発作性または持続性（DC ショックで洞調律に戻している症例が多い），心機能が比較的良好，であった。

発作性上室性頻拍に関しては，600～1500 mg/分 3～5 を一日投与した後に誘発試験を施行した結果では，50 % 前後が有効であった<sup>164</sup>。

心室期外収縮に関しては，600 mg/日の投与で 30～60 % が有効（>70～80 % 減少）であった<sup>165, 166</sup>。持続性心室頻拍に関しては，600 mg/日投与中での誘発試験の結果，50 % で心室頻拍・心室細動の誘発が抑制された<sup>167, 168</sup>。

副作用は約 20 % で起こり，多くは抗コリン作用によるものであるが，心機能の悪化（10～20 % の減少），心電図変化（QRS 幅，QT 延長など）が報告されている<sup>169</sup>。

## 4 | プロパフェノン

プロパフェノンの頻脈性不整脈に対する有効性の検討は，心房細動を対象とした調査が多く心室性不整脈を対象とした試験は少ない。

心房細動の停止に関しては，心房細動発症後の経過が短い症例（心房細動発症後 3 日～7 日以内），450～600 mg 経口による停止法，投与後 4～8 時間の観察期間，の条件で多くの調査が施行された。この場合の洞調律への復帰率は 45～57 % であった<sup>170-172</sup>。一方，静注（2 mg/Kg）による洞調律への復帰率は 91 %（プラセボ群 32 %）であった<sup>173</sup>。心房細動の再発予防に関しては，プロパフェノン投与群（450～600 mg/日）では再発するまでの期間は平均 35～42 日（プラセボ群の 9 日）と延長していた<sup>174</sup>。また，投与 100 日後の洞調律維持率は 70 %（プラセボ群 10 %），1 年後の洞調律の維持率は 65 %（プラセボ群 35 %）であった<sup>175</sup>。発作性上室性頻拍の再発予防に関しては，プロパフェノン投与群（600 mg/日）では投与 100 日目で再発を認めなかったのは 75 % でプラセボ群（10 %）に比べて有意に多かった<sup>175</sup>。

心室期外収縮に対する有効性の調査では，プロパフェノン（多くは 450 mg 投与）で著明改善が 50 % に認められた<sup>176</sup>。持続性心室頻拍に対する誘発試験を用いた検討では，投与後 25 % が誘発されなくなり，32 % が誘発された心室頻拍のレートが低下し，4 % が非持続性になったと報告されている<sup>177</sup>。一方，心停止患者を対象とした長期有効性の検討では，植込み型除細動器（ICD），

アミオダロン，メプロロールに比べて有効性が低かったと報告されている（CASH 試験）<sup>143</sup>。

副作用は 15～20 % で起こり，消化器系，中枢神経系，循環器系に関する副作用が多い<sup>175, 176</sup>。循環系の副作用としては，心機能低下，刺激伝導系の異常，催不整脈が報告されているが，

器質的心疾患を有する場合や低心機能の患者に多く発生していた<sup>176, 178</sup>。

## 5 | アプリンジン

アプリンジンは半減期が長く，1 日 1～2 回投与で維持可能なことと，腎不全患者，心不全患者，呼吸不全患者などでも比較的安全に投与できる点が特筆される。しかしその一方で肝機能障害（5 %）や振戦などの中枢神経症状（1.4 %）などを来すことがあり，副作用出現に注意が必要である。不活性化状態の Na チャネルに親和性を有しながら，解離時定数が比較的長いために心室筋のみならず心房筋の伝導も抑制する<sup>179</sup>。また  $I_{Kr}$ ， $I_{K}$ ， $I_{ACh}$ ， $I_{Kur}$  などの抑制によって心房不応期延長作用を示す<sup>180, 181</sup>。

心室性不整脈に関する報告は古いものが多いが，心筋梗塞 143 例にアプリンジン 100 mg/日かプラセボを投与した Gottlieb らの報告では，本剤が心室性不整脈の重症度（Lown 分類）を改善したものの，1 年後の予後には差がなかった<sup>182</sup>。

心房細動の停止に関しては，アプリンジン 2 mg/kg 静注が，発症 1 ヶ月以内の心房細動 50 例中 22 例（44 %）を停止させている<sup>183</sup>。特殊な使用方法として，3 ヶ月以上持続した心房細動でアプリンジン 2 mg/kg 静注が無効であった 32 例にベプリジル 200 mg/日を投与し，4 週後にまだ心房細動が持続していた 16 例にアプリンジン 40～60 mg/日を経口投与したところ 11 例が洞調律に復したとの報告や<sup>37</sup>，電氣的除細動抵抗例に 100 mg のアプリンジン点滴後に再度直流除細動を試みたところ 9 例中 8 例で除細動に成功したとの報告もある<sup>184</sup>。

一方，心房細動の再発予防に関しては，アプリンジン 40 mg/日，ジゴキシン，プラセボを各 47 例ずつに投与し，6 ヶ月追跡した SMART 試験（Sinus Rhythm Maintenance in Atrial Fibrillation Randomized Trial）があるが，3 群とも同様の再発率が観察され，本剤に有意な予防効果は認められなかった<sup>185</sup>。

## 6 | シベンゾリン

シベンゾリンは  $I_{Na}$  を強力に抑制するほか， $I_{Kr}$ ， $I_{Ks}$ ， $I_{K ACh}$ ， $I_{K ATP}$ ， $I_{Ca}$  や， $M_2$  受容体など多くの標的に抑制作用を示すことが知られている<sup>179, 186</sup>。その臨床報告は，

大部分が日本とフランスからのもので、一部ドイツからも散見されるが、大規模といえる臨床試験は行われていない。

心房細動の停止効果に関しては、小松らの発作性心房細動 44 例における検討では、シベンゾリン 70 mg 静注によって 52 % の例で洞調律が得られているが、この数字はジソピラミドの 29 %、アプリンジンの 22 % と比して有意に高い<sup>187)</sup>。

一方、心房細動の再発予防に関しては、やはり小松らがシベンゾリン静注が停止を導いた症例に限れば、同剤 300 mg/日の内服が平均 28.4 ヶ月の追跡期間中、65 % の例で洞調律を維持したと報告している<sup>187)</sup>。なお無作為化二重盲検試験では予防効果にフレカイニドと有意差が無いとされている<sup>188)</sup>。

発作性上室性頻拍に関しては、藤木らによるとシベンゾリンは心房筋や心室筋の不応期を変えること無しに伝導抑制作用を発揮して、房室回帰性頻拍 (AVRT) 8 例中 3 例、房室結節リエントリー性頻拍 (AVNRT) 5 例中 4 例を誘発不能に導いている<sup>189)</sup>。

期外収縮に対するシベンゾリン 300 mg/日の効果は 75 % 以上の抑制率でみると、上室性では 33 % と少ないが<sup>190)</sup>、心室性では 52 % と高く、とくに後者はジソピラミドの 33 % を上回っている<sup>191)</sup>。

しかし 12 例と少数例ながら持続性心室頻拍に対するシベンゾリンの効果をソタロールと交差させて比較した Hoffman らの報告によると、シベンゾリンにより心室頻拍の誘発を防止できた症例は 8 % と、ソタロールの 33 % よりも低く、しかも心室頻拍の自然発生を促す催不整脈作用が観察されている<sup>192)</sup>。

## 7 | ビルメノール

Vaughan Williams 分類の Ia 群に分類され、活性化 Na チャネルに親和性を持ち、静止チャネルにはほとんど親和性がない。Na チャネルへの結合・解離速度は遅い (slow kinetic drug<sup>179)</sup>)。軽度ではあるが Ca 電流、遅延外向き K 電流および一過性外向き電流も抑制する<sup>200)</sup>。本剤は抗コリン作用を有するが、M<sub>2</sub> 受容体 (心臓) への親和性が高く、M<sub>3</sub> 受容体 (分泌腺、平滑筋) への親和性は弱い<sup>179)</sup>。このため口渇や尿閉の発現は少ないとされる。

各不整脈に対する効果としては、心室性期外収縮に対しては 55~71 %、上室性期外収縮に対しては 52 %、発作性上室性頻拍に対しては 71 %、発作性心房細動・粗動に対しては 60 % の例で有効であったとされている<sup>193~197)</sup>。心室性期外収縮の抑制効果について見ると、期外収縮数を減少させるのみならず、多形性や 2 連発、3 連発以上

など期外収縮の重症度も軽減することが示されている。Na チャネル遮断作用と M<sub>2</sub> 受容体選択性抗コリン作用を有しているため、とくに副交感神経依存性の夜間発症型の発作性心房細動に対する効果が期待される。なお、本邦では現在、頻脈性心室性不整脈のみが保険適応となっている。

高齢者や器質的心疾患を有する例には少量から投与を開始し、心電図や血清電解質検査等を行い、効果を見ながら増量する<sup>198, 199)</sup>。器質的心疾患合併例では増量により効果の増大よりも副作用発現のリスクが大きい<sup>201)</sup>。

## 8 | フレカイニド

本剤は Vaughan Williams 分類の Ic 群に分類され、強力な Na チャネル遮断作用と弱い K チャネル遮断作用を併せ持つ。心室性、上室性不整脈の双方に有効であるが、本邦では経口薬は心室性不整脈のみに、静注薬は心室性不整脈、上室性不整脈の双方に保険適応となっている。心筋梗塞既往例に対しては禁忌であるが、とくに心筋虚血を有する例において生命予後を悪化させる<sup>202)</sup>。

心室性期外収縮に対する予防効果は、200 mg/日の経口薬投与で 63 % の例において 75 % 以上の不整脈減少率が得られた。非持続性心室頻拍に対しては 40 % で有効であった。

上室性頻拍に対する静注薬の停止効果としては、発作性上室性頻拍の 81~88 % の例で、心房頻拍の 100 % で頻拍が停止した。単回経口投与 (3 mg/kg) も 80 % の例で有効であった<sup>203)</sup>。予防効果に関しては、上室性期外収縮に対しては 50 % で有効で、発作性上室性頻拍に対しては 74~81 % で、心房頻拍に対しては 83 % で再発が抑制された<sup>204)</sup>。1 歳以下の小児の再発性上室性頻拍に対し、フレカイニドは有効かつ安全であった<sup>205)</sup>。

発作性心房細動に対する停止効果は、静脈内投与により 2 時間以内に 57~92 % の例で<sup>206)</sup>、300 mg の単回経口投与により 3 時間の時点で 59 % の例で洞調律に復した<sup>207)</sup>。なお心房粗動に対して静注薬を使用する場合は、心室レートが過剰に増加する可能性があるため、予め房室結節を抑制しておく必要がある。心房細動の予防効果としては、1 年間で 49~66 % の例で再発が抑制された<sup>208)</sup>。フレカイニド静注により心房細動から粗動へと変換することがあるが (Ic 粗動と呼ばれる)、心房粗動に対するカテーテルアブレーションとフレカイニド経口薬の併用が心房細動の再発予防に有効である (Hybrid 療法<sup>209)</sup>)。

最近、Na チャネル サブユニットをコードする遺伝子 (SCN5A) に変異を有する遺伝性 QT 延長症候群

(LQT3) に対し、フレカイニドが QT 間隔を正常化したとの報告がある<sup>210</sup>。フレカイニドは Brugada 症候群の心電図変化を顕性化/増悪させるが、LQT3 の約半数がフレカイニドにより Brugada 症候群の心電図異常に移行したと報告されている<sup>211</sup>。

## 9 | ピルジカイニド

ピルジカイニドの頻脈性不整脈に対する有用性の検討は、主に本邦で行われた。

心房細動の停止に関しては、心房細動発症後の経過が短い症例(2~7日以内)、100~150 mg 経口単回投与、投与後 90~120 分の観察期間、の条件で施行された調査では、洞調律への復帰率は 45%~73% であった<sup>22, 161</sup>。再発予防(心房細動・心房粗動・心房頻拍)に関しては、ピルジカイニド 75~200 mg/日(平均 286.9 mg/日)経口投与前後で、発作回数、発作持続時間、自覚症状を比較検討し、各主治医がその有効性を評価した。4 週間後の有効率は 52%、12 週間後の有効率は 86% であった<sup>212</sup>。

発作性上室性頻拍の停止効果は、塩酸ピルジカイニド(1 mg/kg 静脈)投与で 89% が停止している<sup>213</sup>。また、100~200 mg 単回経口投与と下での誘発試験では、69~71% で誘発が抑制されている<sup>214</sup>。

心室期外収縮に関しては、ピルジカイニド 150 mg/日投与前後の心室期外収縮の数と重症度(Lown 分類)の変化から判定した結果では、心室不整脈の著明改善:35%、中等度改善:18%、軽度改善:13% であった<sup>215</sup>。心室頻拍の誘発抑制作用を検討した 9 例の報告(静注 0.5~1.0 mg/kg)では、著効(誘発不可)2 例、有効(非持続性、または誘発されにくくなる)5 例、無効 3 例であった<sup>216</sup>。

副作用は、経口投与では 22% に認められ静注では 4% に認められた。排尿障害、徐脈、房室ブロックが主な副作用で、催不整脈と考えられる持続性心室頻拍も報告されている<sup>32</sup>。投与後の電気生理学的検査では、AH 時間、HV 時間、および右室有効不応期が延長していた<sup>217</sup>。静注による QRS 幅の延長はほぼ全例に認められ、0.03 秒以上の延長は 56% に認められた<sup>213, 216</sup>。

## 10 | ベプリジル

ベプリジルの報告は限られている。本剤は Na チャネル、Ca チャネル、および K チャネルなど、複数の心筋細胞のチャネルを抑制する。特に K チャネルについては、 $I_{Kur}$ 、 $I_{Ks}$ 、 $I_{K1}$ 、 $I_{to}$ 、 $I_{K ACh}$ 、 $I_{K ATP}$ 、 $I_{K Na}$  とほぼ全てを抑制することが知られている。本剤の投与により、洞レートの

減少、心房および心室の不応期の延長、QT の延長、房室伝導の抑制がみられる。 $I_{Kur}$  は心房に多く発現しているため、心房細動時の電気的リモデリングへの拮抗作用も期待される。発作性心房細動または持続性心房細動例では、高率(69~71%)に洞調律化がみられることが本邦から報告されており<sup>37, 218</sup>、今後より大規模な検討が待たれる。発作性上室頻拍に対しては、頻拍の停止可能例がある。ATP 剤やベラパミルで頻拍停止時に一過性の心停止や心室不整脈をみとめることがあるが、ベプリジルでは頻拍の停止時にこれらの不整脈を伴わないとされる<sup>219, 220</sup>、より多数例での検討が必要である。

ベプリジルにより、心室不応期の延長がみられる。心電図では QT、QTc の延長に加え<sup>221</sup>、QT の空間的不均一性(dispersion)の増大をもたらす。QT 延長とそのばらつき(dispersion)の増大から催不整脈性が危惧される<sup>222</sup>。これらのベプリジルによる QT や dispersion の増大は、遮断薬で軽減することも報告されている<sup>223</sup>。

ベプリジルは心室期外収縮を減少させ、70% 以上の減少は 48% に見られている。持続性心室頻拍に対しては、頻拍の停止効果は 50% に認める。コントロールで誘発可能な持続性心室頻拍に対して、誘発阻止効果は 30~66% に見られ<sup>224~228</sup>、これは他の群薬に比べて高く、アミオダロンやソタロールに匹敵する値である。誘発阻止有効例での長期治療成績は良好とされる。しかし対象例数は全体でも 60 数例と少なく<sup>228</sup>、今後の検討が待たれる。他の群薬同様にベプリジルにも QT 延長に基づく TdP の報告がある。

## 11 | ベラパミル

抗不整脈薬としてのベラパミルは主として発作性上室性頻拍症の停止目的、頻脈性心房細動に対する心室レートコントロール目的、およびベラパミル感受性特発性心室頻拍に対して用いられる。

ベラパミルは発作性上室性頻拍症に対する停止効果が高いため頻拍時の第一選択薬のひとつである。通常 5~10 mg 静脈内投与が選択され、その停止効果は 80~98% である<sup>66, 229</sup>。長期投与による発作性上室性頻拍症予防薬としても用いられ、頻拍を抑制できない症例においても一部頻拍の徐拍化や誘発領域の縮小効果が観察されている。

心房細動に対する作用は心室レート減少が主であり、電気的除細動(DC ショック)後の洞調律維持効果はない<sup>230</sup>。DC ショック後に群や群薬にベラパミルを併用すると心房細動の再発抑制作用が増強することが報告されているが、確立されたとはいえない状況である<sup>231</sup>。

さらに心房細動の持続に L 型 Ca チャンネルの関与が指摘されているが<sup>232, 233</sup>), この L 型 Ca チャンネル阻害作用を介したベラパミルによる心房細動発生の予防および停止に関する臨床効果は未だ証明されていない。

心室性不整脈に対しては, 一般的な心室性期外収縮に対して使用されることは少ないが, 基礎心疾患を有さない症例で右脚ブロック・左軸偏位(RBBB + LAD)型の心室頻拍, いわゆる左室起源特発性心室頻拍に対してベラパミルは特異的にその停止効果が認められている<sup>234 - 236</sup>。現時点では保険適用となっていないが, 発作性上室性頻拍症と同様の静脈内投与により頻拍の停止および経口投与により頻拍発生の抑制が可能である。また少数例であるが先天性 QT 延長症候群患者に対して, 直接 L 型 Ca チャンネルや早期後脱分極 (EAD) を抑制することにより心室性期外収縮や多形性心室頻拍を改善させることが報告されており, 臨床上的有効性を示唆している<sup>142</sup>。

副作用は L 型 Ca チャンネル抑制による, 主として洞房結節自動能及び房室伝導の抑制作用 (高度徐脈, 房室ブロック) 及び心機能抑制である。

## 12 | ジルチアゼム

ジルチアゼムは一般的に冠攣縮性狭心症や高血圧に対して使用される頻度が高いが, 一部では抗不整脈薬としても使用されている。

発作性上室性頻拍症に対して, ジルチアゼムはベラパミルと同程度の有効性をもって頻拍を停止させることが可能である<sup>229</sup>。投与方法は心電図モニター観察下に 2.5 mg/min の速度で静注し, 最大 10 mg まで投与できる。頻拍停止を確認して投与を中止する。単回内服でも, 群抗不整脈薬を併用することで頻拍を停止できる症例もある<sup>203</sup>。しかし頻拍予防効果は認められない。

頻脈性心房細動や心房粗動に対して, ジギタリス, 遮断薬およびベラパミルと同様に心室レートコントロール目的として使用される<sup>237</sup>。ジルチアゼムによる心房細動の心室レートコントロールは運動耐容能を改善する<sup>238</sup>。心房細動に対する心室レートコントロールはジルチアゼム単独で投与するよりジギタリスとの併用でさらに効果が認められ, その変動も少なくなる<sup>239</sup>。しかしジルチアゼムには 群抗不整脈薬のような除細動効果はないとされている。

心室性不整脈に関しては保険適用には記載されておらず, 心室性期外収縮に対して第一選択薬となることはない。しかし冠攣縮性狭心症症例における心筋虚血に伴う致死的不整脈に対して, 冠攣縮を予防することにより不整脈を抑制する可能性がある<sup>240, 241</sup>。またジルチアゼム

は高血圧患者における心室性期外収縮出現数を減少させたとの報告もある<sup>242</sup>。このほかベラパミル感受性特発性心室頻拍に対しても, ベラパミルと同様に頻拍抑制効果があるため, 副作用等でベラパミルが使用できない場合の代替薬として用いられる<sup>243</sup>。

副作用は主として L 型 Ca チャンネル抑制による洞房結節自動能および房室結節伝導抑制作用 (高度徐脈, 房室ブロック) と心機能抑制であり, 特に 遮断薬との併用で増悪する可能性が高くなるため注意が必要である<sup>244</sup>。

## 13 | ソタロール

ソタロールの頻脈性不整脈に対する有効性の検討は, 主に心室性不整脈を対象に行われている。上室性頻脈性不整脈に関しては, 心房細動を対象とした調査が散見されるが, 発作性上室性頻拍を対象とした調査は少ない。

心房細動の再発予防を検討した調査では, 洞調律復帰 (DC 又は薬剤による) 1 年後の洞調律の維持率は, ソタロール (160 ~ 640 mg/日) 投与患者で 40 % であった<sup>245</sup>。他の調査 (ソタロール投与量 320 mg/日) でも, 6 ヶ月後の洞調律の維持率は 52 % であった<sup>246</sup>。心房細動が再発した投薬患者の心房細動時の心室レートは  $88 \pm 23$ /分で, 無投薬患者 ( $133 \pm 33$ /分) に比べて低かった<sup>247</sup>。

心室性不整脈に関しては, 虚血性心疾患に伴う持続性心室頻拍を対象にした検討が主である。ESVEM 試験では, ソタロールは 39 % (EPS 評価: 36 %, ホルター評価: 41 %) で急性効果を認めた<sup>195</sup>。急性効果を認めた患者におけるソタロール (320 ~ 780 mg/日) 長期投与の検討では, 観察期間 2 年での死亡率: 13 %, 心室頻拍の再発率: 38 % で, 他の薬剤 (プロカインアミド, キニジン, メキシレチン, プロパフェノン, イミプラミン, ピルメノール) に比べて有効性が高かった<sup>195</sup>。単形性持続性心室頻拍を対象とした他の調査 (240 ~ 640 mg/日) でもほぼ同様の結果が報告されている (3 年間の観察期間における死亡率 14 %, 再発率 23 %) <sup>248, 249</sup>。心室期外収縮に対する検討では, ソタロール (320 ~ 640 mg/日) 投与により 59 % の患者で有意の減少 (75 % 以上) を認めた<sup>250</sup>。

本邦で行われた調査では, ソタロール (80 ~ 320 mg/日) 投与による持続性心室頻拍の著明改善 (心室頻拍の消失) は 15 %, 改善 (出現頻度が 50 % 以上減少, または頻拍時の心室レートの 25 % 以上の減少) は 51 % であった。非持続性心室頻拍の著明改善は 16 % で, 改善は 44 % であった<sup>251</sup>。

副作用に関しては<sup>251, 252</sup>, RR 間隔と QTc 間隔の延長の報告が最も多い。催不整脈は 3 % に出現し, torsade

de pointes (TdP) は 2% に発生した。一方、メタアナリシスの結果では、TdP は男性 2%、女性 4% に発生したと報告されている<sup>252</sup>。心不全の増悪は 1% に認められ、全身倦怠感を伴う低血圧や徐脈は 1% に出現した。

## 14 アミオダロン

心室頻拍・心室細動 (VT/VF) の 2 次予防では、アミオダロンは生存率、非突然死生存率、VF の発生など有意に減少させ、ソタロールと同等である<sup>85, 253</sup>。アミオダロンの電気生理検査での誘発阻止率は 30~40% であるが、誘発阻止の意義には異論がある。AVID 研究では<sup>86</sup>、主にアミオダロンで治療された薬剤治療群に比べ ICD 群は 3 年までの観察で死亡率が低下した。同様の結果がいくつかの研究でも確認された<sup>143, 254</sup>。しかし ICD とアミオダロンによる治療成績の差異は低駆出率ほど明らかで、0.35 以上では差異はなくなる<sup>86</sup>。

非持続性心室頻拍および期外収縮を有する心筋梗塞後例では、対照群に比較してアミオダロンで全死亡率と突然死は改善またはその傾向を示し、オッズ比は 0.87 とされる (しかし 0.45 から 1.94 と分布)<sup>73, 255, 256</sup>。心不全群でも全死亡率と突然死は減少するが (オッズ比は 0.14~1.93 に分布)、非虚血性の心不全で有用性が指摘されている<sup>74, 257</sup>。

心筋梗塞後の心機能低下例 (駆出率が 0.35 以下または 0.30 以下) で、非持続性心室頻拍を有し、電気生理検査で心室頻拍が誘発されかつプロカインアミドで抑制されない例を主としてアミオダロンで治療した MADIT 試験では、ICD が予後改善に優れていた<sup>67</sup>。しかし心筋症では ICD とアミオダロン群で予後に差異は認められない<sup>92</sup>。突然死の 1 次予防における ICD の有効性は虚血性の心不全に限られる。

発作性心房細動の洞調律化では、アミオダロンは、群に比べ劣るとする報告が多いが<sup>258, 259</sup>、心機能の低下例では有用と考えられる。最近では静脈投与例の報告が多い。アミオダロンの洞調律の維持率は他の薬剤よりも高率である (1 年での洞調律維持率は 60%、CTAF では 600 日の観察で 60% で維持)<sup>89</sup>。

心臓手術後に心房細動は 10~35% に発生するとされ、アミオダロンは手術前から手術後 7 日間程度まで投与することで心房細動の発生率を抑制する<sup>260</sup>。術前のアミオダロンの投与が 4 週間以上の例では合併症が増加する危険があるとの指摘もある。

現在、維持量は 200~400 mg/日を毎日または週 5 日と低用量が用いられる。副作用のための中止率はアミオダロン群とプロパフェノンまたはソタロール群間に有意

差はみられていない。アミオダロンは保険適用の問題はある。

アミオダロン治療を行ううえで、心外性を含めた副作用の問題がある。欧米での報告によると 80% になんらかの副作用を呈するが、中止例は 10~15% といわれている。このうち最も重篤な副作用である肺毒性の発生頻度は 6~8% とされているが、15% に上るとい報告もある。他に甲状腺障害が 30%、肝機能障害が 25%、心血管系障害が 3~5% に発現し、皮膚、神経系や眼に関する副作用も認められている<sup>261</sup>。13 の無作為割付け試験のメタアナリシス (ATMA) によるとアミオダロンによる肺毒性のプラセボに対する相対発現頻度は 1%/年であった<sup>262</sup>。一方、日本では毒薬指定され、6 年間の全症例登録が義務づけられ、そのうち 1248 例の分析を行ったところ副作用の発現頻度は 45% で、内分泌障害 (甲状腺機能低下および亢進を含む) が 16%、呼吸器障害が 12% と高く、そのうち肺機能障害が 9%、間質性肺炎ないし肺線維症が 3% という結果であった<sup>263</sup>。東京女子医大による報告ではアミオダロン治療中の副作用発現は肺毒性 (肺炎、肺線維症) が 6% と高く、甲状腺機能亢進症 11%、甲状腺機能低下症 10% であり、肝機能障害、皮膚や神経に関する副作用は 1% 未満であった。また、80% に角膜沈着を認めるも視力障害はなく、中止例のほとんどは肺毒性による結果だった<sup>264</sup>。

## 15 ニフェカラン

ニフェカランは Ⅲ 群の抗不整脈薬で、 $I_{Kr}$  を抑制する。心室有効不応期の延長や QT 間隔の延長をきたす<sup>265, 266</sup>。徐拍時に QT 延長効果が増強する逆頻度依存性も確認されており<sup>267-269</sup>、QT 延長と torsade de pointes (TdP) の発生には注意を要する。持続性心室頻拍における誘発阻止作用はアミオダロンやソタロールに劣るが<sup>270</sup>、最近では難治性の心室頻拍/心室細動 (VT/VF) への効果が報告されている。

心筋梗塞急性期の難治性心室頻脈に関しては、直流通電で停止できなかった VT/VF がニフェカランの静脈投与後に停止することが報告されている<sup>271, 272</sup>。投与量は、初期には 0.3 mg/Kg を用い、0.05~0.15 mg/Kg/時間での点滴が多い。QT 延長は静脈投与例では全例にみられるが、モニターを行いつつ、難治性の VT/VF の抑制を優先して用いられる。1 例で無効例が報告されている。1 例で TdP も報告されている。VT/VF に対してニフェカランの投与前に用いられた薬剤は、リドカインを中心に、プロカインアミド、Mg 剤などが試みられて

いる。

また、心停止例で 20 例の報告が集積されつつあり、難治性 VF がニフェカレントにより停止できるようになった有用例は 13 例報告されている。実際すでに救急医療の現場やベッドサイドでは多くの施設は本剤の有用を経験していると思われる。今後救急医療において、アミ

オダロンと同様にその意義が多数例において検討され、適応と限界が明らかにされる必要のある薬剤である。ICD 植込み後に時にみられる頻発する VT/VF (electrical storm) をニフェカレントで抑制できた例が報告されてきている<sup>87)</sup>。ちなみに、電気生理検査によるニフェカレントの VT 誘発阻止効果は 2 篇で扱われ、50 % に誘発

#### 4 抗不整脈薬の適応，用法・用量：成人

	不整脈に対する保険上の適応	組成・剤形・容量
リドカイン	上室性および心室性の期外収縮および発作性頻拍，急性心筋梗塞および手術に伴う心室性不整脈の予防	静注用：100 mg (5 ml) 点滴用：1000 mg (10 ml)
メキシレチン	頻脈性不整脈	カプセル：50 mg, 100 mg 注：125 mg (5 ml)
ジソピラミド	上室性および心室性期外収縮および頻拍，心房細動・粗動	カプセル：50 mg, 100 mg R錠：150 mg 注：50 mg (5 ml)
プロパフェノン	頻脈性不整脈	錠：100 mg, 150 mg
アプリンジン	頻脈性不整脈	カプセル：10 mg, 20 mg 注：100 mg (10 ml)
シベンゾリン	頻脈性不整脈	錠：50 mg, 100 mg 注：70 mg (5 ml)
ビルメノール	頻脈性不整脈 (心室性)	カプセル：50 mg, 100 mg
フレカイニド	頻脈性不整脈 (心室性)	錠：50 mg, 100 mg 注：50 mg (5 ml)
ピルジカイニド	頻脈性不整脈	カプセル：25 mg, 50 mg 注：50 mg (5 ml)
ベプリジル	頻脈性不整脈 (心室性)	錠：50 mg, 100 mg
ベラパミル	注射：頻脈性不整脈	錠：40 mg 注：5 mg (2 ml)
ジルチアゼム	注射：頻脈性不整脈 (上室性)，手術時異常高血圧の救急処置，高血圧緊急症，不安定狭心症。	錠：30 mg, 60 mg Rカプセル：100 mg, 200 mg 注：10 mg, 50 mg, 250 mg
ソタロール	生命に危険のある心室頻拍，心室細動	錠：40 mg, 80 mg
アミオダロン	生命に危険のある心室頻拍，心室細動，肥大型心筋症に伴う心房細動	錠：100 mg
ニフェカレント	心室頻拍，心室細動 (生命に危険のある)	注：50 mg
プロプラノロール	錠：期外収縮，発作性頻拍の予防，頻拍性心房細動，洞性頻脈，新鮮心房細動，発作性心房細動の予防，*徐放錠は狭心症，本態性高血圧症のみの適応 注射：期外収縮，発作性頻拍，頻拍性心房細動，麻酔に伴う不整脈，洞性頻脈，新鮮心房細動	錠：10 mg, 20 mg LAカプセル：60 mg 注：2 mg (2 ml)
アトロピン	迷走神経性徐脈，迷走神経性房室伝導障害，その他の徐脈・房室伝導障害	末：98 % 以上 注：0.5 mg (1 ml)
ATP	不整脈に対する保険上の適応はない。 但し，発作性上室性頻拍に有効	顆粒：10 % 腸溶剤：20 mg, 60 mg 注：10 mg, 20 mg, 40 mg
マグネシウム	不整脈に対する保険上の適応はない。ただし Torsade des Pointes 型心室頻拍に有効とされる	注：2 g (20 ml)
ジゴキシン	心房細動・粗動による頻脈，発作性上室性頻拍，手術・急性熱性疾患・出産・ショック・急性中毒における心不全および各種頻脈の予防と治療	錠：0.125 mg, 0.25 mg
プロカインアミド	錠：期外収縮，発作性頻拍の治療・予防，新鮮心房細動，発作性心房細動，陳旧性心房細動，急性心筋梗塞における心室性不整脈，手術・麻酔に伴う不整脈予防。注射：期外収縮，発作性頻拍，手術および麻酔に伴う不整脈，心房細動，心房粗動	錠：125 mg, 250 mg 注：10 %，1 ml, 2 ml
キニジン	期外収縮，発作性頻拍，発作性心房細動の予防，新鮮心房細動，陳旧性心房細動，心房粗動，電気ショック療法との併用およびその後の洞調律の維持，急性心筋梗塞時における心室不整脈の予防	錠：100 mg

が阻止されている。

上室性不整脈では、心房細動また粗動の停止および予防効果が報告されている。心不全に伴う心房細動でも停止できたとの報告もある。いずれも症例数は数例に留まっている。

用 法
注射：1回 50～100 mg (1～2 mg/Kg) を1～2分間で緩徐に静注，点滴用：1～2 mg/分 (最高 4 mg まで)
内服：1日 300～450 mg，3回に分服，注射：1回 125 mg (2～3 mg/Kg) を5～10分かけて静注又は 0.4～0.6 mg/kg/時で点滴
内服：100 mg を1日 3回，R錠は 150 mg を1日 2回
1回 150 mg を1日 3回，100 mg 錠は高齢者等への初期用量
内服：1日 40 mg から開始し 60 mg まで増量可，1日 2～3回に分服，注射：5% ブドウ糖液で 10倍希釈し 1回 1.5～2 ml/kg (1.5～2 mg/kg) を5～10 ml/分静注，注入総量は 100 mg まで。
内服：1日 300 mg から開始し 450 mg まで増量可，注射：1回 1.4 mg/kg を生食又はブドウ糖液で希釈，2～5分かけて注
内服：1回 100 mg を1日 2回
内服：1日 100 mg から開始し 200 mg まで増量可能。1日 2回に分服 注射：1回 0.1～0.2 ml/Kg (1～2 mg/Kg) 血圧・心電図監視下で 10分かけて静注 総投与量は 1回 150 mg まで
内服：1日 150 mg を3回に分服 1日 225 mg まで増量可 注：期外収縮 1回 0.75 mg/Kg まで 頻脈 1回 1 mg/Kg までいずれも 10分かけて静注
内服：1回 100 mg を1日 2回
静注：1回 5 mg を徐々に。内服：1回 40～80 mg を1日 3回，ただし保険上の不整脈適用はない。
不整脈には，静注 1回 10 mg 約 3分間のみが適応。
1日 80 mg から開始し，320 mg まで漸増可。1日 2回に分服。
導入期は 400 mg/日，維持期：200 mg/日を 1～2回分服
生食又はブドウ糖液で溶解，心電図監視下で単回静注 1回 0.3 mg/kg を5分間，維持点滴 0.4 mg/kg/時を等速度で。
内服：1日 30 mg から開始し 90 mg まで増量可 一日 3回に分服。不整脈以外は添付文書を参照のこと
内服：1日 1.5 mg を3回に分服 注：一回 0.5 mg 皮下，筋注，静注
内服：1回 40～60 mg を一日 3回 注射：1回 5～40 mg 一日 1～2回 皮下，筋注，静注
注：1回 1～2 g を徐々に静注
内服：急速飽和療法 (飽和量 1 から 4 mg) 初回 0.5～1 mg 以後 0.5 mg を 6～8時間毎
内服：1回 250～500 mg，3～6時間毎 静注：1回 200～1000 mg，50～100 mg/分の速度，筋注：1回 500 mg，4～6時間毎
漸増法：1回 200 mg，1日 3回投与し漸増する。6日間で無効なら中止 維持：1日 200～600 mg，1～3回分服，大量投与は 3日間で無効なら中止

## 5 抗不整脈薬の適応，用法・用量：小児

### 小児の抗不整脈薬投与量

抗不整脈薬	不整脈に関する保険適応	投与法	投 与 量
リドカイン	心室頻拍	静注	1 mg/kg，を希釈静注 有効ならば 0.025 ~ 0.05 mg/kg/分を持続点滴
メキシレチン	頻脈性不整脈	静注 経口	2 ~ 3 mg/kg を 5 ~ 10 分で希釈静注 . 効果あれば 0.4 ~ 0.6 mg/kg/時間で持続点滴静注 5 ~ 15 mg/kg 分 3 ~ 4
ジソピラミド	上室性頻拍，心室頻拍，	静注 経口	1 ~ 2 mg/kg を 5 分以上で希釈静注 5 ~ 15 mg/kg を分 3
プロパフェノン	頻脈性不整脈	経口	5 ~ 10 mg/kg，分 3
フレカイニド	頻脈性不整脈	静注 経口	1 ~ 2 mg/kg 10 分間で希釈静注 1 ~ 4mg/kg，分 2
ベラパミル	頻脈性不整脈	静注 経口	0.1 mg/kg 5 分以上で希釈静注 3 ~ 6 mg/kg，分 3
ソタロール	心室頻拍	経口	1 ~ 2 mg/kg から始め，8mg/kg まで増量 分 2
アミオダロン	生命に危険のある心室頻拍，心室細動	経口	初期投与量は 10 mg/kg，分 1 ~ 2，1 ~ 2 週間 維持量は 5 mg/kg，分 1 ~ 2
プロプラノロール	頻脈性不整脈，QT 延長症候群	静注 経口	0.05 ~ 0.1 mg/kg をゆっくり静注 1 ~ 3 mg/kg，分 3 ~ 4
アトロピン	迷走神経性徐脈，迷走神経性房室伝導障害	静注	0.01 ~ 0.02 mg/kg
ATP	保険上の適応なし 但し，発作性上室性頻拍に有効とされる	静注	0.1 ~ 0.3 mg/kg を原液のまま急速静注
マグネシウム	保険上の適応なし 但し，Torsade de pointes 型心室頻拍に有効 とされる	静注	10 ~ 20 mg/kg を 1 ~ 2 分で静注 維持量は 0.05 ~ 0.3 mg/kg/分を持続静注
ジゴキシシン	発作性上室性頻拍	静注 経口	乳幼児 0.04 mg/kg を急速飽和 学童 0.03 mg/kg の急速飽和 乳幼児 0.01 mg/kg（維持量） 学童 0.0075 mg/kg（維持量）
プロカインアミド	頻脈性不整脈	静注 経口	5 ~ 15 mg/kg を希釈して 5 分以上でゆっくり静注 頻拍が停止すれば中止 10 ~ 30 mg/kg，分 3 ~ 4



## 文 献

1. 抗不整脈薬ガイドライン委員会編集. 抗不整脈薬ガイドライン CD-ROM版ガイドラインの解説とシシリアンガンビットの概念. ライフメデイコム, 東京, 2000
2. Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic drugs. In: Symposium on Cardiac Arrhythmias. Sweden: Astra 1970; p449-472
3. Singh BN, Hauswirth O. Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 1974; 86: 367-378
4. Task force of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian Gambit; A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their action on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991; 84: 1831-1851
5. Antiarrhythmic Therapy: A Pathophysiological Approach. by Members of the Sicilian Gambit. Futura Publishing Company, Inc. 1994 (抗不整脈療法. Sicilian Gambitによる新しい病態生理学的アプローチ. 小川 聡訳. 東京, 医学書院1995)
6. The search for novel antiarrhythmic strategies. Sicilian Gambit. *Jpn Circ J* 1998; 62: 633-648
7. Yusuf S, Teo KK. Approaches and prevention of sudden death: Need for fundamental reevaluation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 5233-5239
8. 杉 薫: 肝腎機能障害患者における薬物療法の注意点と実際. *Medical Practice* 1992; 9: 1193-1197
9. 酒井 毅, 杉 薫: 肝・腎疾患の不整脈 (透析患者を含む). 「抗不整脈薬のすべて (第2版)」, 編集: 小川 聡, 大江 透, 井上 博. 東京, 先端医学社 2003; p267-275
10. Child CG. The liver and portal hypertension. WB Saunders, Philadelphia, 1964; p50
11. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649
12. Cox JL, Gardner MJ: Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. *Prog Cardiovasc Disease* 1993; 36: 137-178
13. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666
14. 高橋尚彦, 犀川哲典: 心房期外収縮. 「抗不整脈薬のすべて (第2版)」, 編集: 小川 聡, 大江 透, 井上 博. 東京, 先端医学社 2003; p129-132
15. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968
16. 古屋秀夫, 田辺晃久: ホルター心電図法による上室不整脈の日内変動・日差変動に関する検討 薬効評価の試みを含めて. *心電図* 1986; 6: 253-259
17. Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1537-1541
18. Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, et al. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 2765-2770
19. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J, et al. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-1794
20. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833
21. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-1696
22. Rawles JM, Metcalfe MJ, Jennings K. Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: the effect of digoxin. *Br Heart J* 1990; 63: 225-227
23. The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and policy conferences. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation* 2001; 104: 2118-2150
24. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870
25. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community. The Framingham Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 1049-1056
26. 1999-2000年度合同研究班報告: 心房細動治療 (薬物) ガイドライン. *Jpn Circ J* 2001; 65(suppl V): 931-978
27. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 851-855
28. Weigner MJ, Caufield TA, Danias PG, et al. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126: 615-620
29. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, et al. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995; 92: 160-163
30. Oltrona L, Broccolino M, Merlini PA, et al. Activation of the hemostatic mechanism after pharmacologic cardioversion of acute nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 95: 2003-2006
31. Manning WJ, Leeman DE, Gotoh PJ, et al. Pulsed doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 617-623
32. Atarashi H, Inoue H, Hiejima K, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral dose of pilsicainide (Pilsicainide Suppression Trial on Atrial Fibrillation). *Am J Cardiol* 1996; 78: 694-697
33. Reisinger J, Gatterer E, Heinze H, et al. Prospective

- comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1450-1454
- 34 . Slavik RS, Tsdale JE, Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 44: 121-152
  - 35 . Sato T, Mitamura H, Kurita Y, et al. Electropharmacologic effects of pilsicainide, a pure sodium channel blocker, on the remodeled atrium subjected to chronic rapid pacing. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 812-820
  - 36 . Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation. Observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). *Circulation* 1998; 98: 2574-2579
  - 37 . Fujiki A, Tsuneda T, Sugao M, et al. Usefulness and safety of bepridil in converting persistent atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2003; 92: 472-475
  - 38 . Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, et al. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium. Insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone. *Circulation* 2003; 107: 1440-1446
  - 39 . Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. for the Canadian trial of atrial fibrillation investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2000; 342: 913-920
  - 40 . The AFFIRM first antiarrhythmic drug substudy investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 20-29
  - 41 . Pedersen OD, Bagger H, Kober L, et al. Trandorapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-380
  - 42 . Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2608-2614
  - 43 . Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 185-197
  - 44 . Wells JL Jr, MacLean WA, James TN, et al. Characterization of atrial flutter. Studies in man after open heart surgery using fixed atrial electrodes. *Circulation* 1979; 60: 665-673
  - 45 . Olshansky B, Okumura K, Hess PG, et al. Demonstration of an area of slow conduction in human atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1639-1648
  - 46 . Kalman JM, Olgin JE, Saxon LA, et al. Activation and entrainment mapping defines the tricuspid annulus as the anterior barrier in typical atrial flutter. *Circulation* 1996; 94: 398-406
  - 47 . Nakagawa H, Lazzara R, Khastgir T, et al. Role of the tricuspid annulus and the eustachian valve/ridge on atrial flutter. Relevance to catheter ablation of the septal isthmus and a new technique for rapid identification of ablation success. *Circulation* 1996; 94: 407-424
  - 48 . Blomstrom LC, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation* 2003; 108: 1871-1909
  - 49 . Kall JG, Rubenstein DS, Kopp DE, et al. Atypical atrial flutter originating in the right atrial free wall. *Circulation* 2000; 101: 270-279
  - 50 . Tsuchiya T, Okumura K, Tabuchi T, et al. The upper turnover site in the reentry circuit of common atrial flutter. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1439-1442
  - 51 . Shah DC, Jais P, Haissaguerre M, et al. Three-dimensional mapping of the common atrial flutter circuit in the right atrium. *Circulation* 1997; 96: 3904-3912
  - 52 . Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. Antiarrhythmic actions of intravenous ibutilide compared with procainamide during human atrial flutter and fibrillation: electrophysiological determinants of enhanced conversion efficacy. *Circulation* 1997; 96: 4298-4306
  - 53 . Crijns HJ, Van Gelder IC, Kingma JH, et al. Atrial flutter can be terminated by a class III antiarrhythmic drug but not by a class IC drug. *Eur Heart J* 1994; 15: 1403-1408
  - 54 . Hohnloser SH, Zabel M. Short- and long-term efficacy and safety of flecainide acetate for supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992; 70: A3-A10
  - 55 . Olshansky B, Okumura K, Hess PG, et al. Use of procainamide with rapid atrial pacing for successful conversion of atrial flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 359-364
  - 56 . Natale A, Newby KH, Pisano E, et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1898-1904
  - 57 . Dunn MI. Thrombolism with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998; 82: 638
  - 58 . Mehta D, Wafa S, Ward DE, et al. Relative efficacy of various physical maneuvers in the termination of junctional tachycardia. *Lancet* 1988; 1: 1181-1185
  - 59 . 小林洋一: 上室頻拍。「不整脈薬物治療のゴール」, 編集: 井上 博. メディカルレビュー社 1998; p.127-150
  - 60 . DiMarco JP, Miles W, Akhtar M, et al. Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: Dose ranging and comparison with verapamil: Assessment in placebo-controlled, multicenter trials. *Ann Intern Med* 1990; 113: 104-110
  - 61 . Mannino MM, Mehta D, Gomes JA. Current treatment options for paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1994; 127: 475-480
  - 62 . 松川星四郎, 杉 薫, 円城寺由久, 他. 電気生理学的検査で決定された発作性上室性頻拍症に対する有効薬剤の長期的評価. *循環器科* 1995; 38: 88-91
  - 63 . 伊東敏弘, 佐藤 実, 四倉昭彦, 他. 発作性上室頻拍に対する治療薬選定における電気生理学的検査の有用性の検討. *循環器科* 1995; 38: 84-87
  - 64 . Chimienti M, Cullen MT Jr, Casadei G, et al. Safety of

- flecainide versus propafenone for the long-term management of symptomatic paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. Report from the Flecainide and Propafenone Italian (FAPIS) Group. *Eur Heart J* 1995; 16: 1943-1951
- 65 . Hellestrand KJ. Efficacy and safety of long-term oral flecainide acetate in patients with responsive supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996; 77: 83A-88A
  - 66 . Dorian P, Naccarelli GV, Coumel P, et al. A randomized comparison of flecainide versus verapamil in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996; 77: 89A-95A
  - 67 . Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1993-1940
  - 68 . Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 341: 1882-1890
  - 69 . Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883
  - 70 . The CAST Investigators. Effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412
  - 71 . The CAST-II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233
  - 72 . Mason JW, Marcus FI, Bigger JT, et al. A summary and assessment of the findings and conclusions of the ESVEM trial. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 38: 347-358
  - 73 . Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675-682
  - 74 . Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82
  - 75 . Aizawa Y, Niwano S, Chinushi M, et al. Incidence and mechanism of interruption of ventricular tachycardia with rapid ventricular pacings. *Circulation* 1992; 82: 589-595
  - 76 . Belhassen B, Shapira I, Pellego A, et al. Idiopathic recurrent sustained ventricular tachycardia responsive to verapamil: An ECG-electrophysiologic entity. *Am Heart J* 1984; 109: 1034-1037
  - 77 . Ohe T, Shimomura K, Aihara N, et al. Idiopathic left ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiologic characterization. *Circulation* 1988; 77: 560-568
  - 78 . Lerman BB, Belardinelli L, West GA, et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. *Circulation* 1986; 74: 270-280
  - 79 . Kobayashi Y, Kikushima S, Tanno K, et al. Sustained left ventricular tachycardia terminated by dipyridamole: cyclic AMP-mediated triggered activity as a possible mechanism. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 377-385
  - 80 . Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 346: 884-890
  - 81 . Gorgels AP, van de Pool A, Hofs A, et al. Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996; 78: 43-46
  - 82 . 高山英男, 加藤貴雄: 新しい静脈不整脈治療薬ニフェカラントの致死性不整脈に対する急性効果. *Prog Med* 2001; 21: 1425-1430
  - 83 . 笠貫 宏, 相澤義房, 大江 透, 他. 不整脈の非薬物治療のガイドライン. *Jpn Circ J* 2001; 65 (Suppl V): 1127-1175
  - 84 . Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, et al. ACC/AHA Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmic Devices: Executive Summary. A report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 1998; 97: 1325-1335
  - 85 . The CASCADE investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest(the CASCADE study). *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-287
  - 86 . The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators(AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583
  - 87 . Washizuka T, Chinushi M, Tagawa M, et al. Inappropriate discharges by fourth generation implantable cardioverter defibrillators in patients with ventricular arrhythmias. *Jpn Circ J* 2001; 65: 927-930
  - 88 . Pacifico A, Hohloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *N Engl J Med* 1999; 340: 1855-1862
  - 89 . Trial Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424
  - 90 . MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/KL randomized intervention trial in congestive heart failure(MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007
  - 91 . CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II. *Lancet* 1999; 353: 9-13
  - 92 . Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter defibrillator; Ronadomize trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1707-1712
  - 93 . Baensch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy. The cardiomyopathy trial(CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453-1468
  - 94 . 井上 博: 心室細動。「頻拍症」監修: 杉本恒明, 編集: 相澤義房, 井上 博. 新潟, 西村書店 1996; p.353-373
  - 95 . 大江 透, 相原直彦, 栗田孝志, 他. 特発性心室細動の臨床的および電気生理学的特徴. *心臓* 1995; 27: 343-352
  - 96 . Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The long QT syndrome. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. Third edition.(Editors: Zipes/Jalife)/ Saunders. 2000. p597-615
  - 97 . Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct

- clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391
- 98 . Leenhardt A, Lucerty V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512-1519
- 99 . Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 3: adult basic life support. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102: I-22 I-59
- 100 . Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004; 350: 105-113
- 101 . Tzivoni D, Keren A, Cohen AM, et al. Magnesium Therapy for Torsades de Pointes. *Am J Cardiol* 1984; 53: 528-530
- 102 . Disegni E, Klein HO, David D, et al. Overdrive pacing in quinidine syncope and other long QT interval syndromes. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1036-1040
- 103 . ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *Circulation* 2002; 106: 2145-2161
- 104 . Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-1450
- 105 . Benditt DG, Benson DW Jr, Kreitt J, et al. Electrophysiologic effects of theophylline in young patients with recurrent symptomatic bradyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1223-1229
- 106 . Alboni P, Ratto B, Cappato R, et al. Clinical effects of oral theophylline in sick sinus syndrome. *Am Heart J* 1991; 122: 1361-1367
- 107 . Saito D, Matsubara K, Yamanari H, et al. Effects of oral theophylline on sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1199-1204
- 108 . Atarashi H, Endoh Y, Saitoh H, et al. Chronic effects of cilostazol, a new antithrombotic agent, in patients with bradyarrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 534-539
- 109 . Toyonaga S, Nakatsu T, Murakami T, et al. Effects of cilostazol on heart rate and its variation in patients with atrial fibrillation associated with bradycardia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000; 5: 183-191
- 110 . 岸田正人, 渡邊浩毅, 鶴岡高志, 他. 徐脈性心房細動患者に対するシロスタゾール投与の有効性についての検討. *J Cardiol* 2001; 37: 27-33
- 111 . 長嶋正實, 相羽 純, 牛ノ濱大也, 他. 小児不整脈治療のガイドライン 薬物治療を中心に 日本小児循環器学会雑誌 2000; 16: 967-972
- 112 . Winslow AT, Papagiannis J, Kanter RJ. Acute management of arrhythmias. in Gillette PC and Garson A (ed): *Clinical Pediatric Arrhythmias*, ed 2. W. B. Saunders Company, 1999, p149-163
- 113 . Kertesz N, Friedman RA, Fenrich AL, et al. Current management of the infant and child with supraventricular tachycardia. *Cardiology in review* 1998; 221-230
- 114 . Losek JD, Endom E, Dietrich A, et al. Adenosine and pediatric supraventricular tachycardia in the emergency department: Multicenter study and review. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 185-189
- 115 . Sherwood MC, Lau KC, Sholler GF. Adenosine in the management of supraventricular tachycardia in children. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 53-56
- 116 . 安井 清, 瀧間浄宏, 佐近琢磨, 他. 小児期における発作性上室性頻拍に対する verapamil の効果 電気生理学的検査法による検討と長期経口投与における効果 . 日本小児循環器学会雑誌1995; 11: 659-666
- 117 . 清水秀二, 荻原嘉洋, 星加忠孝, 他. 乳幼児上室頻拍症に対する Verapamil 療法. 投与量・適応・副作用について. *小児科診療* 1987; 50: 1077-1082
- 118 . Porter CJ, Gillette PC, Garson A, et al. Effects of verapamil in supraventricular tachycardia in children. *Am J Cardiol* 1981; 48: 487-491
- 119 . Janousek J, Paul T for the working group on pediatric arrhythmias and electrophysiology of the association of European pediatric cardiologists: Safety of oral propafenone in the treatment of arrhythmias in infants and children (European retrospective multicenter study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 1121-1124
- 120 . Fish FA, Gillette PC, Benson DW Jr for the pediatric electrophysiology group: Proarrhythmia, cardiac arrest and death in young patients receiving encainide and flecainide. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 356-365
- 121 . Perry JC, Garson A. Flecainide acetate for treatment of tachyarrhythmias in children: Review of world literature on efficacy, safety, and dosing. *Am Heart J* 1992; 124: 1614-1621
- 122 . Perry JC. Medical antiarrhythmic therapy. in Gillette PC and Garson A (ed) *Clinical Pediatric Arrhythmias*, ed 2. W. B. Saunders Company. 1999, p231-248
- 123 . 新村一郎, 原口寿夫, 宮沢要一郎, 他. 小児頻拍性不整脈に対する Propranolol 経口療法, *小児科診療* 1980; 43: 2455-2463
- 124 . Gillette P, Garson A, Eterovic E, et al. Oral propranolol treatment in infants and children. *J Pediatr* 1978; 92: 141-144
- 125 . Maagnes P, Tipple M, Fournier A. Effectiveness of oral sotalol for treatment of pediatric arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992; 69: 751-754
- 126 . Weiner I, Lyson H. Amiodarone for refractory ectopic atrial tachycardia: observations on the electrophysiological actions of amiodarone. *Pace* 1984; 7: 707-714
- 127 . Gillette PC, Garson A. Electrophysiological and pharmacologic characteristics of automatic ectopic tachycardia. *Circulation* 1977; 56: 571-578
- 128 . Fisher JD, Krikler D, Hallidie-Smith KA. Familial polymorphic ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2015-2022
- 129 . Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003; 89: 66-70
- 130 . Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, et al. Short-coupled variant of torsade de pointes, A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 89: 206-215
- 131 . Hordof A, Moak J, Steeg C, et al. Treatment of cardiac arrhythmias with disopyramide (Norpace). *Pediatr Res* 1981; 15: 465

- 132 . Moak JP, Smith RT, Garson A. Mexiletine: an effective antiarrhythmic drug for treatment of ventricular arrhythmias in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 824-829
- 133 . 簡 瑞祥, 星野健司, 小川 潔, 他. 小児期の頻拍性不整脈に対するメキシレチンの有効性について. *埼玉県医学会雑誌* 1987; 22: 763-768
- 134 . 小川昭正, 奥村直哉, 松島正氣, 他. メキシレチン1回経口投与による薬物動態の検討. *日本小児循環器学会雑誌* 1988; 4: 250-254
- 135 . Gaum WE, Biancaniello T, Kaplan S. Accelerated ventricular rhythm in childhood. *Am J Cardiol* 1979; 43: 162-164
- 136 . Guccione P, Paul T, Garson A Jr. Long term follow-up of amiodarone therapy in the young. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1118-1124
- 137 . Garson A Jr, Gillette PC, McVey P, et al. Amiodarone treatment of critical arrhythmias in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 749-755
- 138 . Coumel P, Fidelle J. Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias in children. One hundred thirty-five cases. *Am Heart J* 1980; 100: 1063-1069
- 139 . Moss AJ, Zareba W, Schwartz PJ, et al. Effectiveness and limitation of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616-623
- 140 . Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92: 3381-3386
- 141 . Viskin S, Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: Classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 17-34
- 142 . Shimizu W, Ohe T, Kurita T, et al. Effects of verapamil and propranolol on early afterdepolarizations and ventricular arrhythmias induced by epinephrine in congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1299-1309
- 143 . Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The cardiac arrest study hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-754
- 144 . Sadowski ZP, Alexander JH, Skrabucha B, et al. Multicenter randomized trial and a systematic overview of lidocaine in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 792-798
- 145 . Alexander JH, Granger CB, Sadowski Z, et al. for the GUSTO-I and GUSTO-IIb Investigators. Prophylactic lidocaine use in acute myocardial infarction: incidence and outcomes from two international trials. *Am Heart J* 1999; 137: 799-805
- 146 . Tan HL, Lie KI. Prophylactic lidocaine use in acute myocardial infarction revisited in the thrombolytic era. *Am Heart J* 1999; 137: 770-773
- 147 . Spencer F, Scleparis G, Goldberg RJ, et al. Decade-long trends (1986 to 1997) in the medical treatment of patients with acute myocardial infarction: A community-wide perspective. *Am Heart J* 2001; 142: 594-603
- 148 . Al-Khatib SM, Stebbins AL, Califf RM, et al. GUSTO-III trial. Sustained ventricular arrhythmias and mortality among patients with acute myocardial infarction: results from the GUSTO-III trial. *Am Heart J* 2003; 145: 515-521
- 149 . Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-1428
- 150 . Baraka A, Kawkabani N, Dabbous A, et al. Lidocaine for prevention of reperfusion ventricular fibrillation after release of aortic cross-clamping. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 531-533
- 151 . Sadanaga T, Ogawa S, Okada Y, et al. Clinical evaluation of the use-dependent QRS prolongation and the reverse use-dependent QT prolongation of class I and class III antiarrhythmic agents and their value in predicting efficacy. *Am Heart J* 1993; 126: 114-121
- 152 . Morita H, Hirabayashi K, Nozaki S, et al. Chronic effect of oral mexiletine administration on left ventricular contractility in patients with congestive heart failure: A study based on mitral regurgitant flow velocity measured by continuous-wave Doppler echocardiography. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 478-483
- 153 . Abe A, Aizawa Y, Ma M. Does mexiletine have a preferential action (versus healthy myocardium) on the reentrant circuit of ventricular tachycardia? *Heart Vessels* 1997; Suppl 12: 235-239
- 154 . 飯沼宏之, 春見建一, 杉本恒明, 他. 日本における不整脈薬物療法の現況. *JALT 1 調査報告・その1. 日本医事新報* 1994; 3654: 47-51
- 155 . Zaliunas R, Zabiela P, Slapikas R, et al. Signal-averaged ECG in prediction of the short-term suppression of ventricular premature beats by mexiletine. *Int J Cardiol* 1994; 46: 243-254
- 156 . Chiale PA, Franco DA, Selva HO, et al. Lidocaine-sensitive atrial tachycardia: lidocaine-sensitive, rate-related, repetitive atrial tachycardia: a new arrhythmogenic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1637-1645
- 157 . Priori SG, Napolitano C, Paganini V, et al. Molecular biology of the long QT syndrome: impact on management. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2052-2057
- 158 . Wang DW, Yazawa K, Makita N, et al. Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels. *J Clin Invest* 1997; 99: 1714-1720
- 159 . Fazekas T, Krassoi I, Lengyel C, et al. Suppression of erythromycin-induced early afterdepolarizations and torsade de pointes ventricular tachycardia by mexiletine. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 147-150
- 160 . 齋藤寛和, 新 博次, 八島正明, 他. Disopyramide phosphate 静注による発作性心房細動の停止. *循環器科* 1994; 35: 406-409
- 161 . Kumagai K, Abe H, Hiraki T, et al. Single Oral Administration of Pilsicainide Versus Infusion of Disopyramide for Termination of Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Multicenter Trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1880-1882
- 162 . 小松 隆, 中村 紳, 蓮田邦彦, 他. 発作性心房細動に対する抗不整脈薬の長期予防効果. *呼吸と循環* 1998; 46: 1025-1029
- 163 . 菊入 剛, 村上 匡, 小林祥彦, 他. Disopyramideによる心房細動患者の治療 直流電気除細動後の再発防止効果

- . 医学と薬学1981; 6: 1293-1297
- 164 . Swiryn S, Bauernfeind RA, Wyndham CR, et al. Effects of oral disopyramide phosphate on induction of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1981; 64: 164-175
- 165 . Naccarella F, Bracchetti D, Palmieri M, et al. Comparison of propafenone and disopyramide for treatment of chronic ventricular arrhythmias: placebo-controlled, double-blind, randomized crossover study. *Am Heart J* 1985; 109: 833-840
- 166 . Caron JF, Libersa CC, Kher AR, et al. Comparative study of encainide and disopyramide in chronic ventricular arrhythmias: a double-blind placebo-controlled crossover study. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1457-1463
- 167 . Wyse DG, Mitchell LB, Duff HJ. Procainamide, disopyramide and quinidine: discordant antiarrhythmic effects during crossover comparison in patients with inducible ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 882-889
- 168 . Breithardt G, Seipel L, Abendroth RR. Comparison of the antiarrhythmic efficacy of disopyramide and mexiletine against stimulus-induced ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3: 1026-1037
- 169 . 加藤和三. 心室期外収縮に対するflecainide注射剤の臨床効果 Disopyramideを対照薬とした多施設二重盲検群間比較法による検討 . *臨床と研究* 1995; 72: 459-477
- 170 . Khan IA. Single Oral Loading Dose of Propafenone for Pharmacological Cardioversion of Recent-Onset Atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 542-547
- 171 . Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral loading with propafenone: a placebo-controlled study in elderly and nonelderly patients with recent onset atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 2465-2469
- 172 . Botto GL, Broffoni T, Molteni S, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation with single loading oral dose of propafenone: Is in hospital admission absolutely necessary? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1939-1943
- 173 . Bellandi F, Dabizzi RP, Cantini F, et al. Intravenous Propafenone: Efficacy and safety in the conversion to sinus rhythm of recent onset atrial fibrillation -a single-blind-placebo-controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 153-157
- 174 . Meinertz T, Lip GY, Lombardi F, et al. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The european rhythm/rytmonorm atrial fibrillation trial (ERAFT) Study. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1300-1306
- 175 . UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92: 2550-2557
- 176 . 田辺章弘: プロノン錠長期使用成績調査研究報告. *Therapeutic Research* 1994; 15: 283-295
- 177 . Hernandez M, Reder RF, Marinchak RA, et al. Propafenone for malignant ventricular arrhythmias; An analysis of the literature. *Am Heart J* 1991; 121: 1178-1184
- 178 . Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M, et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 640-645
- 179 . Kodama I, Ogawa S, Inoue H, et al. Profiles of aprindine, cibenzoline, pilsicainide and pirmenol in the framework of the Sicilian Gambit. The Guideline Committee for Clinical Use of Antiarrhythmic Drugs in Japan (Working Group of Arrhythmias of the Japanese Society of Electrocardiology). *Jpn Circ J* 1999; 63: 1-12
- 180 . Ohmoto-Sekine Y, Uemura H, Tamagawa M, et al. Inhibitory effects of aprindine on the delayed rectifier K current and the muscarinic acetylcholine receptor-operated K current in guinea-pig atrial cells. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 751-761
- 181 . 中谷晴昭, 小倉武彦, 古沢良恵, 他. 抗不整脈薬のKチャネル遮断作用とその電気生理学的意義. *Jpn J Electrocardiol* 2000; 20: 195-201
- 182 . Gottlieb SH, Achuff SC, Mellits ED, et al. Prophylactic antiarrhythmic therapy of high-risk survivors of myocardial infarction: lower mortality at 1 month but not at 1 year. *Circulation* 1987; 75: 792-799
- 183 . 山崎恭平, 佐々木康之, 古田精市: 発作性心房細動に対するアプリンジン静注療法の効果. *Therapeutic Res* 1993; 14: 589-595
- 184 . 円城寺由久, 杉 薫, 笠尾昌史, 他. 発作性心房細動への直流通電除細動に対する塩酸アプリンジンの効果. *呼吸と循環* 1996; 44: 1287-1291
- 185 . Atarashi H, Inoue H, Fukunami M, et al. Double-blind placebo-controlled trial of aprindine and digoxin for the prevention of symptomatic atrial fibrillation. *Circ J* 2002; 66: 553-556
- 186 . Yamamoto N, Ozaki T, Keida Y, et al. A comparison of the binding characteristics of class I antiarrhythmic agents for human muscarinic M1-M3 receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 53-59
- 187 . 小松 隆, 蓬田邦彦, 中村 紳, 他. 抗不整脈薬による発作性心房細動の停止および予防効果: Disopyramide, aprindine, cibenzolineの比較検討. *心臓* 1998; 30: 137-144
- 188 . Babuty D, D'Hautefeuille B, Scheck F, et al. Cibenzoline versus flecainide in the prevention of paroxysmal atrial arrhythmias: a double-blind randomized study. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 471-477
- 189 . Fujiki A, Mizumaki K, Tani M, et al. Electrophysiologic effects and efficacy of cibenzoline in patients with supraventricular tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 375-379
- 190 . 加藤和三, 飯沼宏之, 細田瑳一, 他. 上室性期外収縮に対する cibenzoline の用量検索二重盲検試験. *臨床評価* 1992; 20: 513-533
- 191 . 加藤和三, 飯沼宏之, 細田瑳一, 他. 心室性期外収縮に対する cibenzoline の臨床効果と安全性: disopyramideを対照とした多施設二重盲検群間比較法による検討. *臨床評価* 1989; 17: 11-34
- 192 . Hoffman E, Matke S, Haberl R, et al. Randomized crossover comparison of the electrophysiologic and antiarrhythmic efficacy of oral cibenzoline and sotalol for sustained ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 95-100
- 193 . 加藤和三, 飯沼宏之, 笠貫 宏, 他. Pirmenolの心室性期外収縮に対する臨床評価. 多施設二重盲検群間比較による至適用量の検討. *臨床評価* 1992; 20: 131-159
- 194 . 加藤和三, 飯沼宏之, 杉本恒明, 他. 上室性不整脈に対するPirmenolの臨床効果と安全性ならびに至適用量の検討.

- 臨床医薬 1992; 8: 1569-1596
- 195 . Mason JW. for the Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993; 329: 452-458
- 196 . Atarashi H, Kuruma A, Ino T, et al. Clinical effects and pharmacokinetics of a single oral dose of pirlmenol hydrochloride. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 556-562
- 197 . Janiczek N, Smith DE, Chang T, et al. Pharmacokinetics of pirlmenol enantiomers and pharmacodynamics of pirlmenol racemate in patients with premature ventricular contractions. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 502-513
- 198 . 新 博次, 浜本 紘, 八木 洋, 他. 高齢者における塩酸 pirlmenol 至適用量の検討. *診断と治療* 1997; 85: 143-152
- 199 . Kasai H, Ueno K, Kusumoto M, et al. Population pharmacokinetic analysis of pirlmenol in healthy volunteers and patients with arrhythmia. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 77-78
- 200 . Nakajima T, Iwasawa K, Hazama H, et al. Effects of pirlmenol on action potentials and membrane currents in single atrial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1998; 344: 287-297
- 201 . 加藤林也, 外畑 巖, 都築實紀, 他. 基礎心疾患を有する不整脈患者における塩酸ピルメノールの安全性および至適用量の検討. *薬理と治療*. 1999; 27: 201-221
- 202 . Anderson JL, Platia EV, Hallstrom A, et al. Interaction of baseline characteristics with the hazard of encainide, flecainide, and moricizine therapy in patients with myocardial infarction. A possible explanation for increased mortality in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *Circulation* 1994; 90: 2843-2852
- 203 . Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 548-553
- 204 . Hopson JR, Buxton AE, Rinkenberger RL, et al. Safety and utility of flecainide acetate in the routine care of patients with supraventricular tachyarrhythmias: Results of a multicenter trial. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 77: 72A-82A
- 205 . O'Sullivan JJ, Gardiner HM, Wren C. Digoxin or flecainide for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 991-994
- 206 . Madrid AH, Moro C, Marin-Huerta E, et al. Comparison of flecainide and procainamide in cardioversion of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1993; 14: 1127-1131
- 207 . Capucci A, Boriani G, Botto GL, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol* 1994; 74: 503-505
- 208 . Naccarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH, et al. Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter. The Flecainide Multicenter Atrial Fibrillation Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 77: 53A-59A
- 209 . Stabile G, De Simone A, Turco P, et al. Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1639-1644
- 210 . Benhorin J, Taub R, Goldmit M, et al. Effects of flecainide in patients with new SCN5A mutation. Mutation-specific therapy for long-QT syndrome? *Circulation* 2000; 101: 1698-1706
- 211 . Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome. The role of flecainide challenge. *Circulation* 2000; 102: 945-947
- 212 . 池田信男, 外山淳治, 山田和生, 他. 発作性心房細動, 発作性心房粗動および発作性心房頻拍に対するピルジカイニドとジソピラミドの有効性と安全性の比較検討 封筒法を用いた多施設共同研究による検討 *Jpn J Electrocardiol* 1999; 19: 332-343
- 213 . 加藤和三, 佐久間昭, 新 博次, 他. 塩酸ピルジカイニド注射剤 (SUN1165) の発作性上室性頻拍停止効果 プラセボを対照薬とした多施設二重盲検比較試験 *臨床医薬* 1998; 17: 747-768
- 214 . 寺沢哲朗, 鈴木正之, 後藤 直, 他. SUN1165の電気生理学的作用と上室頻拍予防効果. *心臓* 1990; 22: 918-926
- 215 . 新谷博一, 加藤和三, 杉本恒明, 他. SUN1165の心室性期外収縮に対する臨床評価. *循環器科* 1998; 26: 216-232
- 216 . 庄田守男, 大西 哲, 梅村 純, 他. SUN1165注射剤の発作性上室性頻拍, 心室頻拍に対する電気生理学的作用, 頻拍誘発抑制作用, 心行動態に及ぼす影響の検討. *臨床医薬* 1998; 14: 75-88
- 217 . 井野 威, 新 博次, 齋藤寛和, 他. SUN 1165単回経口投与の電気生理学的効果ならびに心行動態に及ぼす影響 発作性上室性頻拍例に於ける検討 . *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 1989; 20: 677-685
- 218 . Yoshida T, Niwano S, Inoue K, et al. Evaluation of the effect of bepridil on paroxysmal atrial fibrillation: relationship between efficacy and the f-f interval in surface ECG recordings. *Circ J* 2003; 67: 11-15
- 219 . Medvedowsky JL, Barnay C, Arnaud C, et al. Bepridil in the treatment of supraventricular paroxysmal tachycardias. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1985; 78: 67-74
- 220 . Fauchier JP, Cosnay P, Neel C, et al. Treatment of supraventricular and paroxysmal ventricular tachycardia with bepridil. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1988; 78: 612-619
- 221 . Hill JA, Pepine CJ. Effects of bepridil on the resting electrocardiogram. *Int J Cardiol* 1984; 6: 319-323
- 222 . Coumel P, Leclercq JF, Naditch L, et al. Evaluation of drug-induced QT interval modification in dynamic electrocardiography: the case of bepridil. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7: 61-68
- 223 . Yoshiga Y, Shimizu A, Yamagata T, et al. Beta-blocker decreases the increase in QT dispersion and transmural dispersion of repolarization induced by bepridil. *Circ J* 2002; 66: 1024-1028
- 224 . Brembilla-Perrot B, Aliot E, Clementy J, et al. Evaluation of bepridil efficacy by electrophysiologic testing in patients with recurrent ventricular tachycardia: comparison of two regimens. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 187-193
- 225 . Nestico PF, Morganroth J, Horowitz LN, et al. Bepridil hydrochloride for treatment of benign or potentially lethal ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1001-1004
- 226 . Manouvrier J, Sagot M, Caron C, et al. Nine cases of torsade de pointes with bepridil administration. *Am Heart J*. 1986; 111: 1005-1007

- 227 . Levy S, Metge M, Cointe R, et al. Oral and intravenous bepridil in the treatment of recurrent sustained ventricular tachycardias. *Electropharmacological study Arch Mal Coeur Vaiss.* 1985; 78: 63-66
- 228 . Levy S, Cointe R, Metge M, et al. Bepridil for recurrent sustained ventricular tachycardias: assessment using electrophysiological testing. *Am J Cardiol* 1984; 54: 579-581
- 229 . Lim SH, Anantharaman V, Teo WS. Slow-infusion of calcium channel blockers in the emergency management of supraventricular tachycardia. *Resuscitation* 2002; 52: 167-174
- 230 . Noord TV, Gelder ICV, Tieleman RG, et al. VERDICT: The verapamil versus digoxin cardioversion trial: A randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 766-769
- 231 . De Simone A, De Pasquale M, De Matteis C, et al. Verapamil plus antiarrhythmic drugs reduce atrial fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (VEPARAF study). *Eur Heart J* 2003; 24: 1425-1429
- 232 . Hassan SA, Oral H, Scharf C, et al. Rate-dependent effect of verapamil on atrial refractoriness. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 446-451
- 233 . Yu WC, Chen SA, Lee SH, et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs. *Circulation* 1998; 97: 2331-2337
- 234 . Daoud EG, Knight BP, Weiss R, et al. Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation* 1997; 96: 1542-1550
- 235 . Tsuchiya T, Okumura K, Honda T, et al. Significance of late diastolic potential preceding Purkinje potential in verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. *Circulation* 1999; 99: 2408-2413
- 236 . Ohe T, Aihara N, Kamakura S, et al. Long-term outcome of verapamil-sensitive sustained left ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 54-58
- 237 . Wang HE, O'connor RE, Megargel RE, et al. The use of diltiazem for treating rapid atrial fibrillation in the out-of-hospital setting. *Ann Emergency Med* 2001; 37: 38-45
- 238 . Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 304-310
- 239 . Wattanasuwan N, Khan IA, Mehta NJ, et al. Acute ventricular rate control in atrial fibrillation: IV combination of diltiazem and digoxin vs. IV diltiazem alone. *Chest* 2001; 119: 502-506
- 240 . Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. *New Engl J Med* 1992; 326: 1451-1455
- 241 . Chevalier P, Dacosta A, Defaye P, et al. Arrhythmic cardiac arrest due to isolated coronary artery spasm: long-term outcome of seven resuscitated patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 57-61
- 242 . Papademetriou V, Narayan P, Kokkinos P. Effects of diltiazem, metoprolol, enalapril and hydrochlorothiazide on frequency of ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1994; 73: 242-246
- 243 . Gill JS, Ward DE, Camm AJ. Comparison of verapamil and diltiazem in the suppression of idiopathic ventricular tachycardia. *PACE* 1992, 15(Pt 2): 2122-2126
- 244 . Edoute Y, Nagachandran P, Svirski B, et al. Cardiovascular adverse drug reaction associated with combined beta-adrenergic and calcium entry-blocking agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 556-559
- 245 . Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou MI, et al. Low-Dose Amiodarone Versus Sotalol for Suppression of Recurrent Symptomatic Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 995-998
- 246 . Juul-Moller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol Versus Quinidine for the Maintenance of Sinus Rhythm after Direct Current Conversion of Atrial Fibrillation. *Circulation* 1990; 82: 1932-1939
- 247 . Gallik DM, Kim SG, Ferrick KJ, et al. Efficacy and safety of sotalol in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am Heart J* 1997; 134: 155-160
- 248 . Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C, et al. Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 487-495
- 249 . Kooroor P, Eipper V, Buth K, et al. Comparison of sotalol with amiodarone for long-term treatment of spontaneous sustained ventricular tachyarrhythmia based on coronary artery disease. *Eur Heart J* 1999; 20: 364-374
- 250 . Anderson JL, Askins JC, Gilbert EM, et al. Multicenter trial of sotalol for suppression of frequent, complex ventricular arrhythmias: a double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of two doses. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 752-762
- 251 . 加藤和三, 飯沼広之, 井上 博, 他. 生命に危険のある再発性の心室性頻脈性不整脈に対するSotalolの臨床効果 他施設共同研究による用量設定試験及び用量設定試験 . *臨床医薬* 1998; 14: 2603-2636
- 252 . Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with d, l-sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2535-2541
- 253 . Kasanuki H, Inaba T, Ohnisi S, et al. Long-term results of amiodarone therapy in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation for prevention of cardiac sudden death. *Jpn Circ J* 1994; 58: 1309-1312
- 254 . Connolly S J, Gent M, Roberts R S, et al. Canadian implantable defibrillator study(CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302
- 255 . Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, et al. Effects of antiarrhythmic therapy on mortality of survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *JACC* 1990; 16: 1711-1717
- 256 . Julian D G, Gamm A J, Frangin G, et al. for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIA. *Lancet* 1997; 349: 667-674
- 257 . Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of



- low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 44: 493-498
- 258 . Cotter G, Blatt A, Kaluski E, et al. Conversion of recent onset paroxysmal atrial fibrillation to normal sinus rhythm: the effect of no treatment and high-dose amiodarone. A randomized, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 1999; 20: 1833-1842
- 259 . Kochiadakis G E, Igoumenidis N E, Parthenakis F I, et al. Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am College Cardiol* 1999; 33: 966-971
- 260 . Wurdeman R L, Moss A N, Mohiuddin Syed M, et al. Amiodarone vs. sotalol as prophylaxis against atrial fibrillation/flutter after heart surgery: a meta-analysis. *Chest* 2002; 121: 1203-1210
- 261 . Podrid P.J. Amiodarone: Reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995; 122: 689-700
- 262 . Amiodarone trial Meta-Analysis investigators: Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424
- 263 . 笠貫 宏: アンカロン市販後調査 *Prog Med* 1999; 19 (Suppl 1): 798-804
- 264 . 滋賀 剛, 笠貫 宏: アミオダロンの臨床使用と注意点 *心電図* 2002; 22: 77-83
- 265 . Naitoh N, Tagawa M, Yamaur M, et al. Electrophysiologic effects of intravenous MS-551, a novel class III antiarrhythmic agent, on human atrium and ventricle. *Jpn Heart J* 1998; 33: 297-305
- 266 . Naitoh N, Washizuka T, Takahashi K, et al. Effects of class I and II antiarrhythmic drugs on ventricular tachycardia-interrupting critical paced cycle length with rapid pacing. *Jpn Circ J* 1998; 62: 267-273
- 267 . Okada Y, Ogawa S, Sadanaga T, et al. Assessment of reverse use-dependent blocking actions of class III antiarrhythmic drugs by 24-hour Holter electrocardiography. *JACC* 1996; 27: 84-89
- 268 . Naitoh N, Washizuka T, Takahashi K, et al. Electrophysiological effects of MS-551 in humans. A class III antiarrhythmic agent. *PACE* 1995; 18: 2022-2027
- 269 . Watanabe H, Watanabe I, Nakai T, et al. Frequency-dependent electrophysiological effects of flecainide, nifekalant and dl-sotalol on human atrium. *Jpn Circ J* 2001; 65: 1-6
- 270 . Naitoh N, Washizuka T, Takahashi K, et al. Comparative electrophysiologic findings between responders and non-responders to class III antiarrhythmic drugs among patients with ventricular tachyarrhythmias. *Jpn Heart J* 1998; 39: 307-319
- 271 . Koizumi T, Komiyama N, Komuro I, et al. Efficacy of nifekalant hydrochloride on the treatment of life-threatening ventricular tachyarrhythmias during reperfusion for acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drug Ther* 2001; 15: 363-365
- 272 . Shiga T, Matsuda N, Fuda Y, et al. Antiarrhythmic effect of nifekalant on atrial tachyarrhythmia in four patients with severe heart failure. *J Cardiol* 2002; 39: 159-164
- 273 . Alboni P, Rossi P, Ratto B, et al. Electrophysiologic effects of oral theophylline in sinus bradycardia. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1037-1039
- 274 . Kalman JM, VanHare GF, Olgin JE, et al. Ablation of 'incisional' reentrant atrial tachycardia complicating surgery for congenital heart disease. *Circulation* 1996; 93: 502-512
- 275 . Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988; 77: 392-397
- 276 . van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840
- 277 . van Gelder, Crijns HGM, Tielman RG, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2585-2592
- 278 . Chow T, Galvin J, McGovern B: Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 58 I-62 I