

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)

【ダイジェスト版】

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 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
井 上 博 富山医科薬科大学第二内科
大 江 透 岡山大学大学院医歯学総合研究科循環器内科
小 川 聡 慶應義塾大学呼吸循環器内科
奥 村 謙 弘前大学第二内科
笠 貫 宏 東京女子医科大学循環器内科
加 藤 貴 雄 日本医科大学内科学第一
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

班 員 中 谷 晴 昭 千葉大学大学院医学研究院薬理学
長 嶋 正 實 あいち小児保健医療総合センター
橋 本 敬太郎 山梨大学大学院医学工学総合研究部薬理学
平 岡 昌 和 厚生労働省労働保険審査会
三田村 秀 雄 東京都済生会中央病院循環器科
協力員 小 原 俊 彦 日本医科大学附属病院第一内科
杉 薫 東邦大学医学部付属大橋病院循環器内科
高 橋 尚 彦 大分大学生体分子構造機能制御講座

外部評価委員

有 田 眞 湯布院厚生年金病院
杉 本 恒 明 公立学校共済組合関東中央病院
外 山 淳 治 愛知県病院事業庁

早 川 弘 一 社会福祉法人康和会久我山病院
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

目 次

- . 序 文
- . 総 論
- 1. Sicilian Gambit の意義
- 2. J-GAMBIT
- 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
- . 各 論
- 1. 上室性期外収縮
- 2. 心房細動
- 3. 心房粗動
- 4. 発作性上室性頻拍
- 5. 心室期外収縮
- 6. 持続性心室頻拍
- 7. 多形性心室頻拍・心室細動
- 8. 徐脈性不整脈
- 9. 小児の不整脈
- . おわりに

(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。1996 年からは、我が国でも Sicilian Gambit の理念に基づいた新しい不整脈治療のあり方を検討する試みが始まり、日本心電学会と日本循環器学会が共同で作業をすすめ、2000 年 3 月に CD-ROM 版「抗不整脈薬選択のガイドライン」¹⁾ 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 2 年間の調査研究を行った。この調査研究の中で、CD-ROM 版の実用性を検証した (J-GAMBIT)。

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「抗不整脈薬選択のガイドライン」(2000 年)¹⁾ 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. 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。
3. 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。

4. はじめに、不整脈の種類ごとに成人を対象とした薬物選択の実際を記載し、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。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)。

総 論

1 Sicilian Gambit の意義

1 はじめに

欧米の心臓電気生理学領域の著名な研究者を集めて 3 年毎に過去 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。第 1 回 Sicilian Gambit 会議は 1990 年に開かれ、その基本概念として不整脈診療における従来の経験的なアプローチを改め、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²⁾。すなわち、「不整脈の機序」の決定、治療に最も反応しうる電気生理学的指標である「受容性因子」の同定、治療の「標的」としての細胞膜レベルのチャネルや受容体の決定を行い、最終的に、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。1996 年の第 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、わが国で使用可能な全ての薬剤について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意図し、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¹⁾。

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、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その根幹となる概念である。

2 Vaughan Williams 分類とその問題点

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)^{3,4)}。以来、Vaughan Williams 分類として抗不整脈薬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、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で、群と群がイオンチャネル遮断作用、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(持続時間の延長)に基づいている。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。

3 Sicilian Gambit による抗不整脈薬の新しい分類枠組み

Sicilian Gambit では、スプレッドシート方式で全ての薬剤のチャネルや受容体への作用を詳細に記載している(表2)。この表では、一番左の列に薬剤名が記載され、次いでチャネル、受容体、ポンプに対する作用を示す欄が並び、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チャネルに対する作用が一番左で、これをさらにNaチャネルへの結合解離動態の差からfast, intermediate, slowに分けている。この分類は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 drug)は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 drug)はその逆で、症例に応じた選択が可能となる。次いでCaチャネル、Kチャネルへの作用と続き、さらにペースメーカー電流(I_f)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、ジゴキ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段階に表示されている。

このように、Sicilian Gambit が提案した薬剤一覧表には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が、Kチャネルへの作用に関しては最近10年間の研究の進歩から各種Kチャネルサブタイプが明かとなり、各々に対する選択性も考慮に入れた薬剤選択が推奨されてきている。

4 おわりに

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。

表1 Vaughan Williams による抗不整脈薬分類

	群 薬	群 薬	群 薬	群 薬
1a	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
1b	リドカイン メキシレチン アブリンジン フェニトイン			
1c	プロパフェノン フレカイニド ピルジカイニド			

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 _f	M ₂	A ₁	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													
ピルメノール			A													
フレカイニド			A													
ビルジカイニド			A													
ベプリジル											?					
ベラバミル																
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

2 J-GAMBIT

1 目 的

「Sicilian Gambit に基づく抗不整脈薬ガイドライン CD-ROM (2000 年)」¹⁾ 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に、多施設大規模後ろ向き調査研究 Japanese Guideline for Arrhythmia Management By Individual Therapy (J-GAMBIT) を行った。

2 対象と方法

- 1) 対象：2 年間以上の経過観察を行った 発作性心房細動 (PAF) および 心室期外収縮 (非持続性心室頻拍を含む) (PVC) 患者を対象とした。
- 2) 症例抽出と登録：対象患者を無作為に抽出しインターネットで必要事項を登録した。
- 3) 解析：初診時の各種臨床情報を解析センターにおい

て CD-ROM に一括入力し、CD-ROM による選択薬剤と担当医が選択した薬剤との一致率を調べた。

3 結 果

- 1) 解析可能登録症例数：PAF 274 例、PVC 214 例、計 488 例。
- 2) 選択薬剤の一致：PAF では 274 例中 216 例 (79%) で CD-ROM と担当医の選択薬剤が一致し、うち 168 例は CD-ROM の第一選択薬と一致、残りの 48 例は第二選択薬と一致した。58 例が一致せず、薬剤名が全く異なったのが 42 例、どちらかが薬物治療不要としたのが 16 例であった。PVC では 216 例中 154 例 (71%) で一致し、第一選択薬との一致が 106 例、第二選択薬との一致が 48 例であった。不一致は 62 例で、うち 53 例は薬剤名が全く一致せず、残り 9 例ではどちらかが薬物治療不要とした。
- 3) 一致例と非一致例の患者背景の比較：PAF の非一致例で、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かった。PVC では一致

例と不一致例の間に基礎心疾患や合併症の頻度の差がなかった。

4 考察

抗不整脈薬ガイドライン CD-ROM による選択薬剤と担当医の選択薬剤との一致率は、PAF で 79 %、PVC で 71 % であった。CD-ROM では第一選択、第二選択とも同種同効薬が複数選択されるので、その中に担当医が実際に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 で約 6 割、PVC で約 5 割に止まった。

CD-ROM による薬剤選択は基本的に Sicilian Gambit の考えに基づき、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²⁾。一方、担当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 の不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 との不一致に結び付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。特発性 PVC を除いて、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を反映している可能性がある。

今後、有効群と無効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 の臨床的有用性をさらに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厳しくすべきで、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の対象となる。

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。心機能低下例に抗不整脈薬治療を行う際には、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。心筋梗塞後で心機能が低下している患者では、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ず、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⁵⁾。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、ベプリジル、ニフェカラント、あるいは遮断作用をもつソタロールを選択する。

2 腎機能障害の指標と投与量の目安

腎機能障害のある例では肝代謝の抗不整脈薬を使用する。しかし、腎排泄の抗不整脈薬しか有効でない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する。クレアチンクリアランス (Ccr) がおおよそ 50 ml/min 以上あるいは血清クレアチニン値 (Scr) が 1.3 mg/dl 以下であれば常用量を投与しても良く、Ccr が 50 ~ 20 ml/min の間あるいは Scr が 1.3 ~ 2.0 mg/dl 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る。Ccr が 20 ml/min 以下あるいは Scr が 2.0 mg/dl 以上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、隔日に投与する^{6,7)}。血液透析例では、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し、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。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が異なるので、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。

3 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腎排泄の抗不整脈薬を選択する。肝代謝の抗不整脈薬を使用する場合の肝代謝能力の指標として、血清アルブミン、ビリルビン値、プロトロンビン値を参考にする。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。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。ビリルビン値が 1 ~ 2 mg/dl の軽度肝機能障害では、通常量の 2/3 量が

ら抗不整脈薬を投与する。ビリルビン値が 2~3 mg/dl の中等度肝機能障害では、通常投与量の 1/2~1/3 にする。ビリルビン値が 3 mg/dl より高値の高度肝機能障害では、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^{6,7)}。

4 妊婦に対する不整脈治療

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られるので、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。米国 FDA の薬剤安全性に関する分類^{8,9)}で、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。フレカイニド、ペプリジル、ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェカレントは禁忌である。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 定 義

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。

2 病態・臨床的意義

基礎疾患、誘因がある場合は、その治療および誘因の除去が優先される。基礎心疾患のない単発性期外収縮は臨床的意義に乏しいが、自覚症状が非常に強い場合や、血行動態や心機能に悪影響がある場合、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¹⁰⁾。

3 薬物治療の実際

虚血が関与している可能性や心筋梗塞の既往がある場合、解離速度の遅い Na チャネル遮断薬 (slow drug) の使用は避ける¹⁾。基礎心疾患がなく自覚症状が強い症例では、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ブリン

ジンなど中等度解離速度を示す Na チャネル遮断薬 (intermediate drug) が推奨される。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 (特に発作性心房細動/粗動を合併している場合)。心機能が正常の場合、第一選択薬は遮断薬、第二選択薬は slow drug、第三選択薬が intermediate drug となる。軽度の心機能低下がある場合も遮断薬が第一選択薬となるが、第二選択薬は intermediate drug であり slow drug は第三選択薬となる。中等度以上の心機能低下がある場合 intermediate drug の中から選択せざるをえないが、心不全合併症例ではジギタリスや少量の遮断薬も考慮する。

2 心房細動

1 定 義

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り、また心室の興奮も不規則となる。心房細動のうち、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、停止しないものを持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、房室伝導性によっては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塞栓を引き起こすが、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。

3 薬物療法の実際

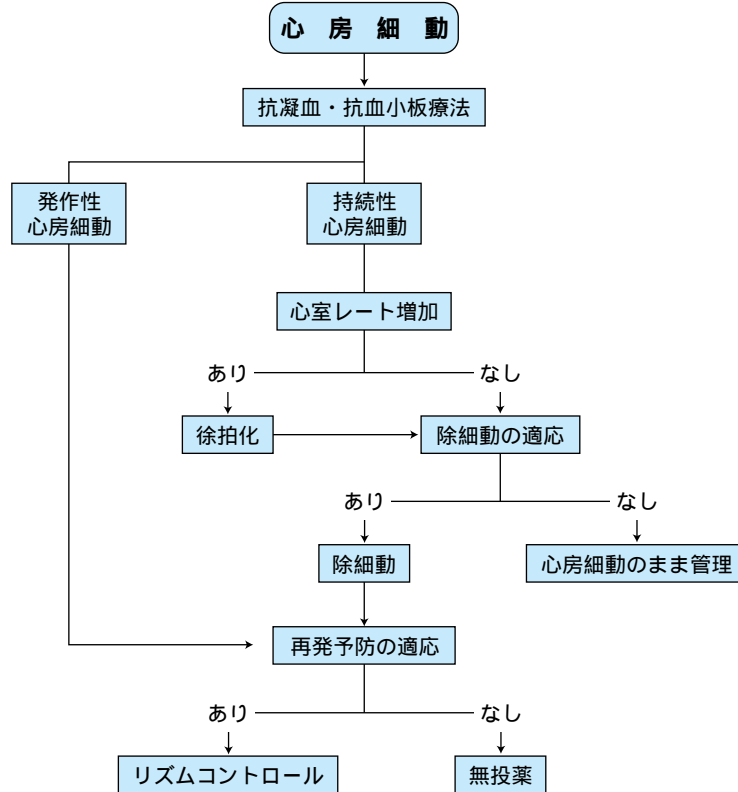
個々の症例に応じて、発生した心房細動の特徴とチャネル標的を理解した上で、レートコントロール、リズムコントロール、抗凝血療法などを組み立てる (図 1)。

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、電気的除細動 (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 チャネル遮断薬あるいは Na チャネル遮

図1 心房細動の治療方針



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。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。一般に心機能の低下が中等度以上であればジゴキシンが選択されるが、心機能にそれほど問題がなければ Ca 拮抗薬や 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。レートコントロールは AHA ガイドラインに従って、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¹¹⁾。

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1)。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5 cm以上に拡大した例、あるいは過去に電気的除細動を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。リズムコントロールかレートコントロールか、という問題に答えるために行われたいくつかの大規模試験は、いずれも生

命予後や QOL に差を認めなかった¹²⁾。

3) 抗凝血療法の実際

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)のいずれかを有する例には原則としてワルファリンを投与する。プロトロンビン時間で INR 2.0~3.0 を目標とするが、症例により補正が必要で、その点については 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」を参照されたい¹³⁾。

48 時間以上持続した心房細動の除細動を行う際には、上記危険因子の有無にかかわらず、事前に十分な抗凝固療法が必要となる。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。いずれの方法にせよ、除細動後も最低4週間はワルファリンを投与する。

4) 除細動の実際

a. 電気的除細動か、薬理的除細動か

心機能が中等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、電氣的除細動を第一選択とする。

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チャンネル遮断薬が第一選択となる。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¹⁴⁾。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チャンネル遮断薬でも、イオンチャン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。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チャンネル遮断薬は避け、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。

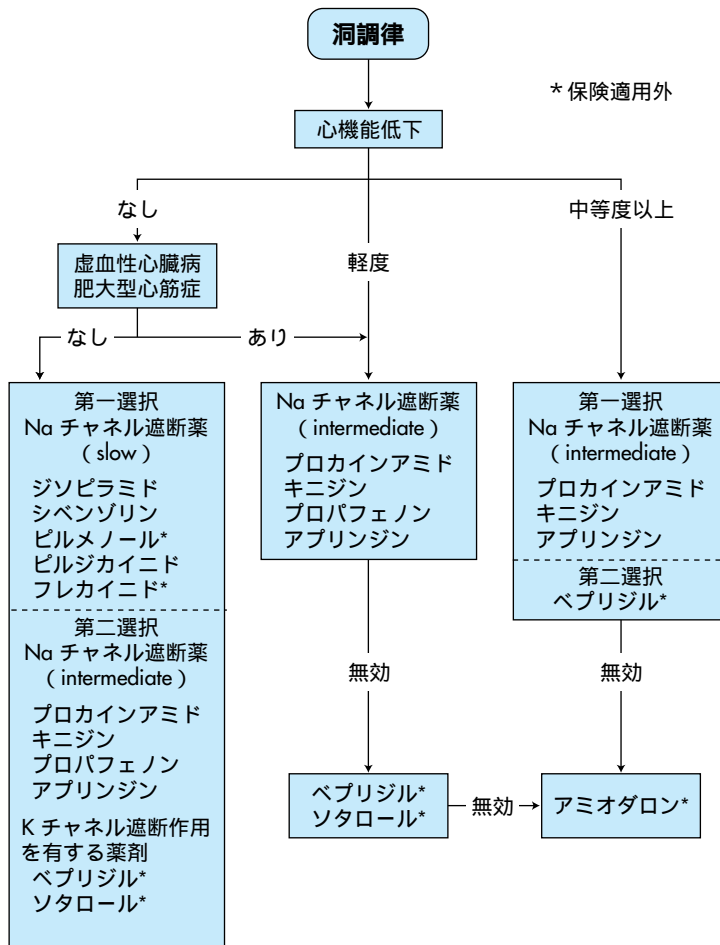
心機能が中等度以上低下した例では陰性変力作用や催不整脈作用の危険性の高いNaチャンネル遮断薬は原則として使用せず、電氣的除細動を第一選択とする。また心房細動の持続が比較的長い例や心房粗動の合併例(1:1の房室伝導を招来)、あるいはBrugada症候群(ST上昇の増強と心室細動誘発)などの例においても電氣的除細動を第一選択とする。電氣的除細動を行わない場合の第二選択として、Kチャンネル遮断作用を示し、かつ陰性変力作用の少ないベプリジルとアミオダロンを新たに加えた。これらの薬剤には電氣的リモデリングを改善する作用も示唆されており、長期持続する心房細動を停止に導く可能性が注目されている^{15), 16)}。

5) 再発予防の実際

a. 予防の必要性

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

図2 心房細動の再発予防 (文献1より改変)



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遮断薬が奏功する。しかし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

CTAF や AFFIRM などの大規模試験の結果、Na チャンネル遮断薬と K チャンネル遮断薬の再発予防効果に有意差がないことが示された^{17, 18)}。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おらず、ここ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した(図2)。

c. 抗不整脈薬の選択

Na チャン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 チャンネル遮断薬を第一選択とし、中間型の Na チャンネル遮断薬あるいは K チャンネル遮断作用を有する薬剤を第二選択とした(図2)。なお夜間発症型の心房細動に対しては、M₂ 受容体遮断作用もあるジソピラミド、ピルメノール、シベンゾリン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疾患例、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 チャンネル遮断薬は避け、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。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、アプ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 チャンネル遮断薬や遮断作用のある薬剤は使用しない。

3 心房粗動

1 定義

心房レートが 240~440/分の規則正しい頻拍で、340/分以下の Type 1 粗動と、340/分以上の Type 2 粗動に分類される¹⁹⁾。Type 1 粗動は下大静脈と三尖弁輪間の解剖

学的峡部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、峡部依存性心房粗動とも呼ばれる²⁰⁾。Type 1 粗動は下壁誘導で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が、通常型では興奮は三尖弁輪を反時計方向に旋回し、非通常型では時計方向に旋回することが多い。非通常型粗動には右房自由壁や左房内のリエントリーを機序とするものも認められる²¹⁾。Type 2 粗動は心房細動に近い頻拍で、機序は個々の例で異なる。開心術の既往を有する患者に見られる心房粗動の多くは心房切開創を周回するリエントリーを機序とする²²⁾。

2 病態・臨床的意義

心房粗動の症候は房室伝導に依存する。2:1 伝導を示すと心室レートは約 150/分となり、動悸や呼吸困難などをきたすが、1:1 伝導を示すと心室レートが 300/分にも達し、失神など危険な状態に陥る。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。発症年齢は 60 歳以上に多く、基礎心疾患や開心術の既往を有する例も多いが、孤立性の場合も少なくない。心房細動に対する群抗不整脈薬投与後に粗動が出現することもある。心房細動に比べ、発生頻度は低いものの血栓塞栓症の原因となりうる。

3 薬物治療の実際

頻脈かどうか、血行動態は安定しているか、合併する疾患は何か、血栓塞栓症のリスクはどうか、などを考慮して治療方針を決定する(図3)²⁰⁾。

1) 血行動態が不安定な場合

心不全やショック、あるいは急性心筋梗塞に合併した場合などでは DC ショックにより速やかに停止させる。静脈麻酔後、心電図 R 波に同期させて 50 J で通電する。

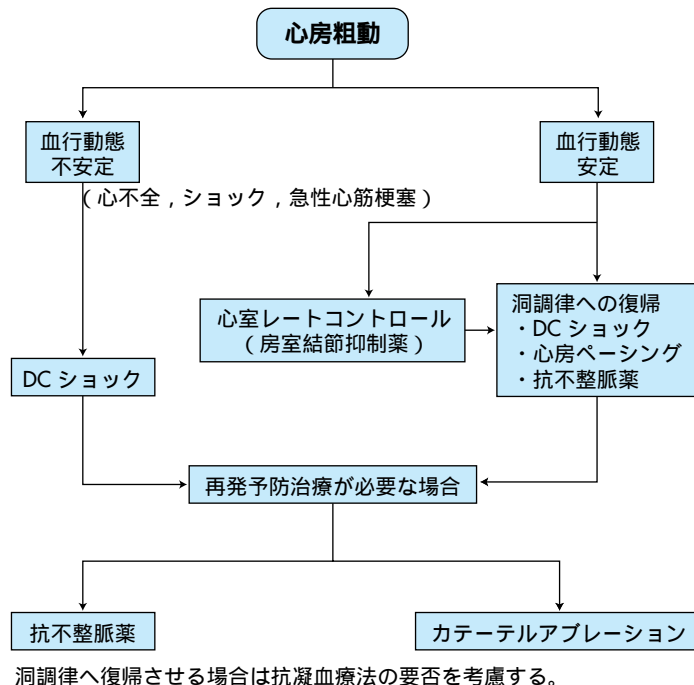
2) 血行動態が安定している場合

心室レートが 100/分以上の場合は、まず房室結節抑制薬を投与し、99/分以下の場合は、抗不整脈薬、DC ショック、ペーシングにより洞調律に復帰させる。発症後 48 時間以上経過している場合は抗凝血療法を行う。

3) 洞調律復帰のための治療

不応期延長を目的とし、中等度以上の K チャンネル遮断作用を有する薬剤〔プロカインアミド、ニフェカルン(保険適応外)〕を投与する。第二選択薬としては、

図3 心房粗動治療の進め方（文献20より引用）



緩徐伝導の抑制を目的とし、解離速度の遅い Na チャネル遮断薬（intermediate～slow drug）を投与する。薬剤投与後に粗動周期の延長などにより心室レートが増加する可能性があるため、房室結節抑制薬を併用する。

薬剤が無効な場合は、DC ショックかペーシングにより停止させる。ペーシング療法においても、抗不整脈薬を前投与すると粗動が停止しやすくなる。

4) 再発予防のための治療

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、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薬剤〔ベプリジル、ソタロール（両剤とも保険適応外）〕を投与する。第二選択薬としては、緩徐伝導を抑制し、期外収縮を抑制する目的で Na チャネル遮断薬（intermediate～slow drug）を投与する。この場合も房室結節抑制薬との併用が必要である。

心機能が中等度以上低下している例にはジゴキシンを投与する。これと併用する形で心機能抑制作用が弱いプロカインアミドやキニジンは第二選択となる。

峡部依存性心房粗動は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、現在は第一選択の治療法となっている²⁰⁾。

5) WPW 症候群に伴う心房粗動

心室レートが過度に速くなるため、緊急の治療を要する。心室レートコントロール目的で遮断薬を投与し、ジゴキシンやベラパミルは禁忌である。WPW 症候群も峡部依存性心房粗動もカテーテルアブレーションにより根治可能である。

6) 抗凝血療法

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い²³⁾。発生頻度は低いものの心房細動に準じた抗凝血療法の適用が必要である。

4 発作性上室性頻拍

1 定義

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、房室結節リエントリー、房室回帰、心房内リエントリー、洞房結節リエントリー、異所性自動能亢進が機序となる。

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。

3 薬物治療の実際

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る。アブレーション不成功例やアブレーションを希望しない例では、抗不整脈薬で発作を予防する。発作頻度が低く、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ない。

1) 発作の停止

発作の停止を急ぐ場合には、DC ショックや高頻度ペーシングを行う。緊急的な発作停止の必要がない場合、反射性の迷走神経緊張を試みる。頸動脈洞マッサージ、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が、有効率は高くはない²⁴⁾。

Ca 拮抗薬（ベラパミル 5 mg、ジルチアゼム 10 mg、いずれも 5 分間で）あるいは ATP（10 mg を 1~2 秒で。ただし保険適用外）静注により 90~95% 以上の例の発作を停止できる²⁵⁾。Na チャネル遮断薬の効果はそれほど高くはない（40~60%）²⁶⁾。

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。

2) 慢性期の治療（発作再発の予防）

積極的な再発予防が必要でない例を除き、アブレーションを第一選択とする。アブレーションを希望しない例や不成功例では以下の方針で抗不整脈薬を選択する。

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 チャネル遮断薬を第一選択とする。房室結節リエントリー性頻拍ではジゴキシンを第一選択とする。

b. 心機能が正常~軽度低下の場合

房室結節リエントリー性頻拍には 遮断薬、Ca 拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）、ジゴキシンを第一選択とする。WPW 症候群（顕在性）では K チャネル遮断作用のある薬剤を第一選択薬とする。

5 心室期外収縮

1 定義

心室に起源を有し、リエントリー、トリガードアクティビティー、異所性自動能亢進などを機序とする早期収縮を心室期外収縮と定義する。ここでは、心室期外収縮が 3 連発以上 6 連発程度までの単形性心室頻拍で、頻拍中の心拍数が極端に多くなく QRS の変形を伴わない場合を単形性非持続性心室頻拍と定義し、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。

2 病態・臨床的意義

基礎疾患の種類、自覚症状の強さ、および発生機序により臨床的意義が異なるので、これらを考慮して治療適応ならびに治療法を決定する。理論的に治療法を決定するには発生機序を明確にする必要があるが、機序の明らかでない多くの期外収縮では経験的な治療法選択に頼らざるを得ない。また上記の定義以外の非持続性心室頻拍に関しては、最近の大規模試験のエビデンス²⁷⁻²⁹⁾を考慮し、非薬物療法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 4）

一般に予後がよいので、自覚症状がないか軽度の場合には不整脈を悪化させる生活習慣の改善を指導するに止める。症状が強い場合、患者が治療を強く要求する場合には、以下の手順に従って薬剤を選択する。

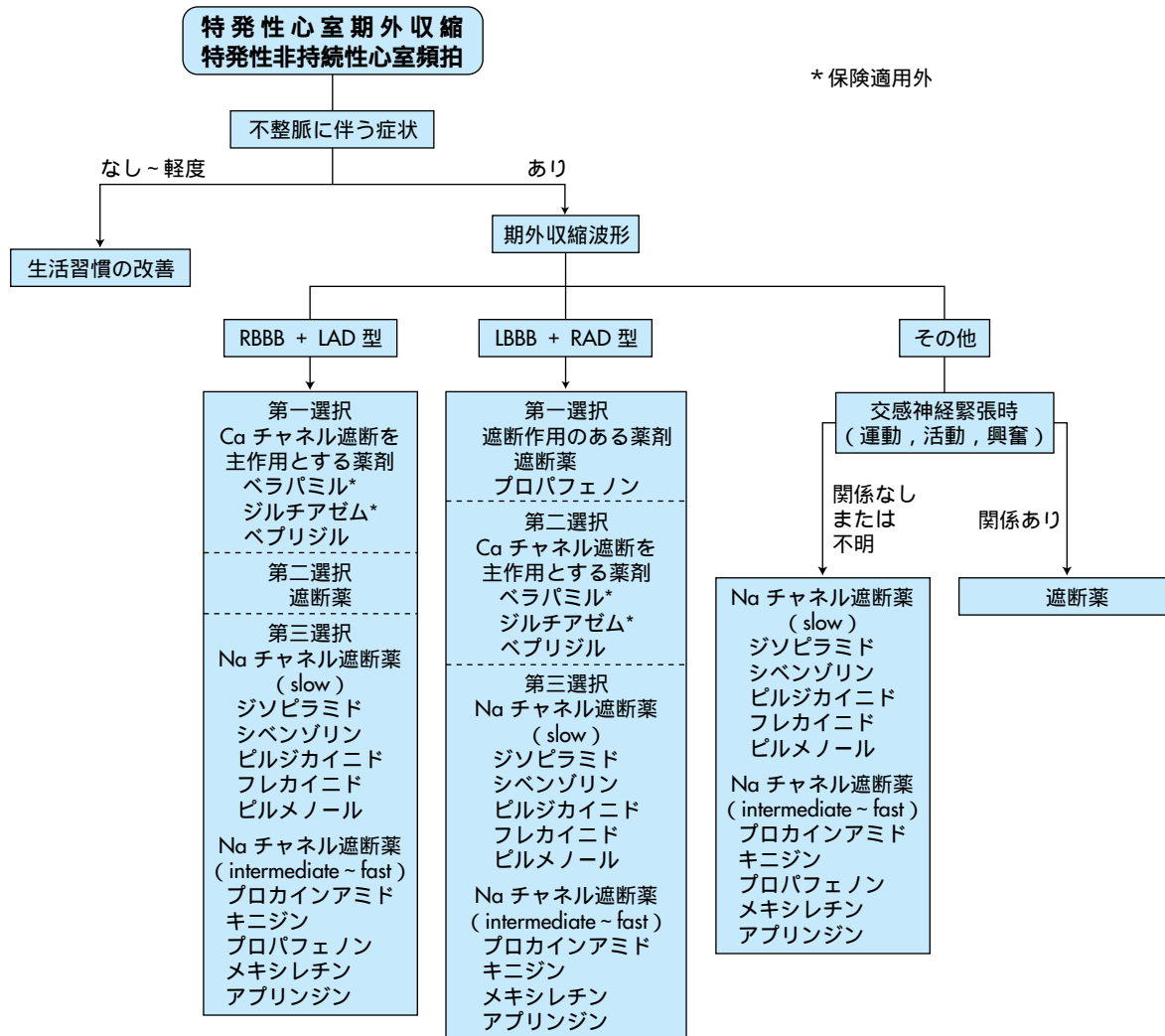
a. 右脚ブロック・左軸偏位（RBBB + LAD）型 QRS 波形の場合

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。受攻性因子はその組織における伝導性、治療の標的分子は Ca チャネルとなる。第一選択薬として Ca 拮抗作用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。

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、まず 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。遅延後脱

図4 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)



分極 (DAD) によるトリガードアクティビティーによることも多いので、第二選択として DAD 発生を抑制するベラパミル、ジルチアゼム、ベプリジルが選ばれる。

c. その他の QRS 波形の場合

発生機序を推定することが困難である。運動時、興奮時に期外収縮が発生する例では 遮断薬を優先的に用いるが、その他では第一選択として Na チャ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

ほとんどがリエントリーによると考えられる。虚血の関与の判断と心機能の評価が重要で、虚血に伴って期外収縮が発生する場合には、まず虚血の改善が先決である。

a. 心筋梗塞急性期 (発症 48 時間以内)

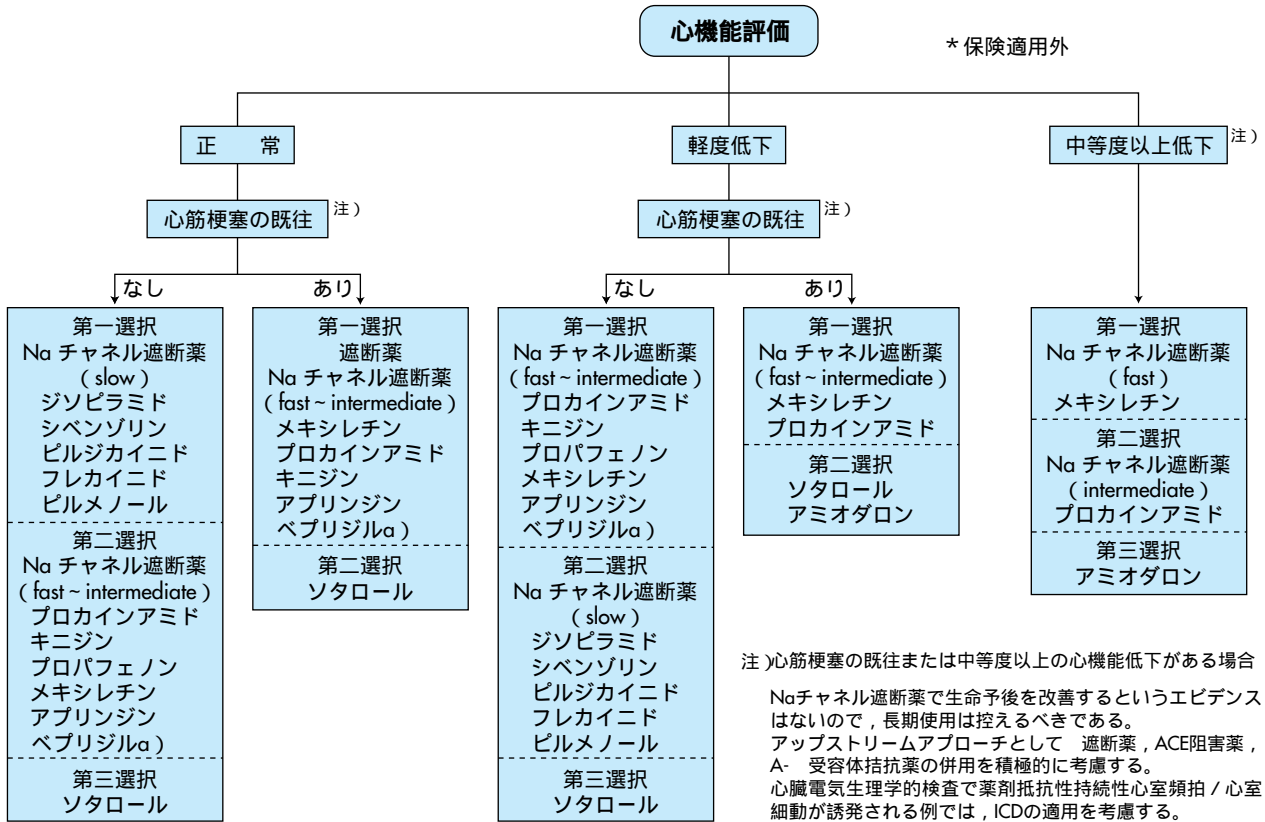
Lown 分類 Grade 1 では経過観察, Grade 2-5 で抗不整脈薬投与を考慮する。虚血心筋では Na チャネルが不活性化状態にある心筋細胞が多いと考えられるので、これに親和性の高いリドカインとメキシレチンが第一選択になる。非持続性心室頻拍が多発し、持続性心室頻拍・心室細動の発生が危惧される場合には、ニフェカラントの使用も考慮する。

b. 心筋梗塞亜急性期 (発症 48 時間~1 ヶ月)(図 5)

虚血、心機能の再評価と並行して突然死のリスク評価を行い、非持続性心室頻拍を認める場合には治療適応を考慮する。

症状が中等度以上かあるいは重症型の非持続性心室頻拍 (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

図5 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)ベプリジルはCaチャンネルおよびKチャンネル遮断作用も合わせ持つ

に治療を行うが、治療法選択に当たっては心機能低下の程度を勘案して決定する。なお大規模試験のエビデンスから^{30, 31)}, slow kinetic の Na チャンネル遮断薬は禁忌と考えるべきである。めまい・失神を伴う高リスク例では、アミオダロン、ソタロールを第一選択とし、効果不十分の場合はICDを考慮する。

心機能正常例：遮断薬あるいは fast~intermediate kinetic の Na チャンネル遮断薬を第一選択とする。第二選択にはソタロールが挙げられる。

心機能軽度低下例：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 など心機能抑制の少ないものを用いることは可能であるが、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：陰性変力作用の少ない一部の Na チャンネル遮断薬は使用可能であるが、生命予後を改善するというエビデンスはなく、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のアミオダロンが推奨される³²⁾。電気生理学的検査で高リスク

と判断された場合には、MADIT- の成績を踏まえてICD 植込みを考慮する²⁹⁾。

c. 心筋梗塞慢性期（発症1ヶ月以降）

虚血の関与、心機能低下の有無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る。

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 定義

ヒス束の分岐部以下を起源とする頻拍で、レート

100/分以上, 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心室頻拍をいう。

2 病態と臨床的意義

基礎心疾患に伴うものでは機序は殆どリエントリーである。左室起源の特発性心室頻拍では病的なプルキンエ組織がリエントリー回路に關与する。右室流出路起源の特発性心室頻拍はトリガードアクティビティーによると想定される。発作性に出現し, 頻拍レートが 200 拍/分を越えるものでは高率に失神をきたす。また不整脈死の原因となる。

3 薬物治療の実際

殆どは院外で発症し来院するので先ず停止処置をする。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 6)。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選択する。血圧と心電図をモニターする。

1) 頻拍の停止

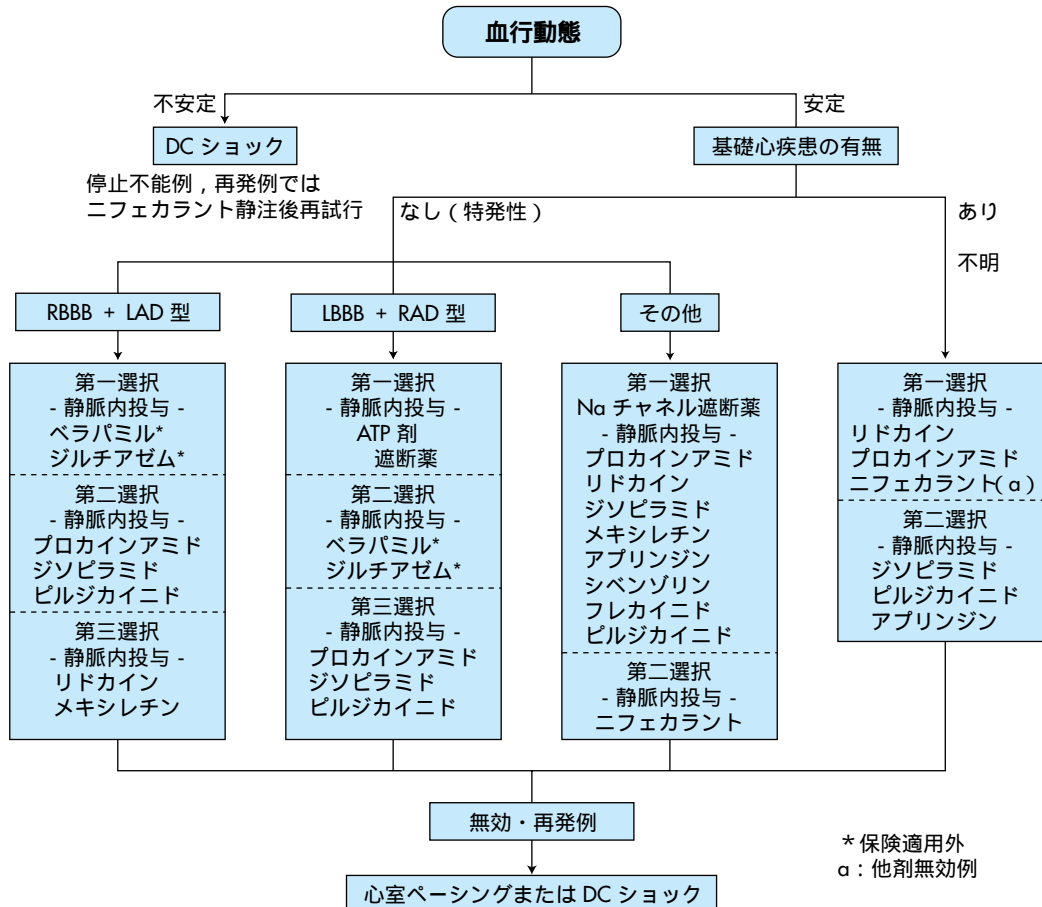
a. 基礎疾患の無い場合

右脚ブロック・左軸偏位 (RBBB + LAD) 型心室頻拍の第一選択薬は, ベラパミルかジルチアゼム, 第二選択はアプリンジン, シベンゾリンを用い, 無効例では他の Na チャネル遮断薬 (プロカインアミドなど) を試みる。左脚ブロック・右軸偏位 (LBBB + RAD) 型心室頻拍の第一選択薬は 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, 第三選択薬には Na チャネル遮断薬を用いる。他の基礎疾患のない心室頻拍の停止には, Na チャネル遮断薬から選択する。

b. 基礎疾患のある場合 (不明の場合も含む)。

心機能の悪化を防ぐ意味からリドカインを第一選択とし, 無効例やリドカインでレートが増悪する例では, プロカインアミドなどを用いる³³⁾。難治例でニフェカラント静注の有用例がある。

図 6 持続性心室頻拍の停止法 (文献 1 より改変)



2) 再発予防

持続性心室頻拍の再発予防は、基礎心疾患を考慮し、副作用の少ない薬剤を選択する(図7)。

a. 基礎心疾患の無い場合

特発性心室頻拍で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。

b. 基礎心疾患のある場合

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ICDかアミオダロンを選択する^{34, 35)}。心機能が比較的良好な例にはソタロールも使用できる³⁶⁾。

上記の症状や所見のない例では、心機能別に図7に

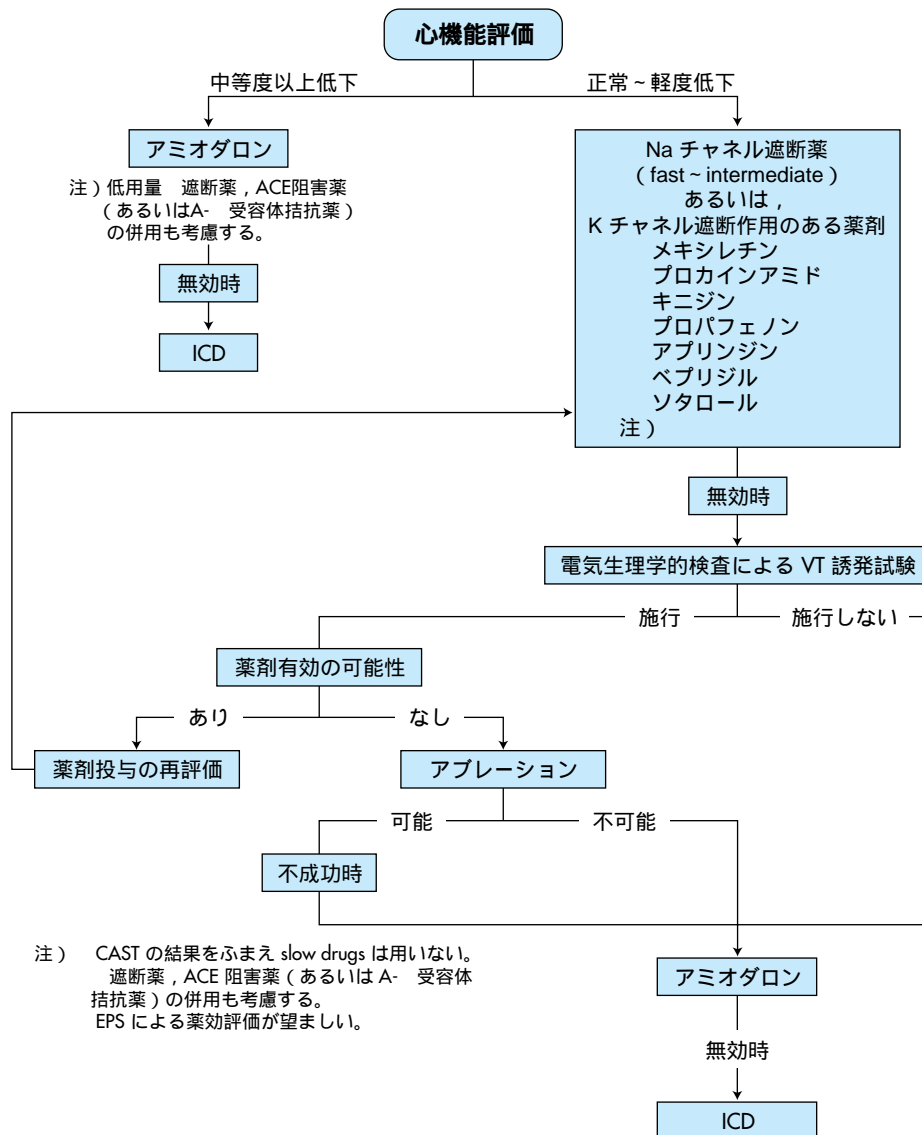
従って選択を進める。中等度以上に心機能が低下している例では、アミオダロンから用いて、無効例にはICDを勧める。

心機能が正常ないし軽度低下例では、fast-intermediate kineticのNaチャンネル遮断薬かKチャンネル遮断作用のある薬剤を選択する。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³⁷⁾。電気生理学的検査で無効と評価されればアミオダロンやICDの適応とする。マッピング可能な心室頻拍では、アブレーションの適応もある。

c. ICD 植込み例

ICDの植込み後は心室頻拍の頻発化の回避が望まれる。ソタロール³⁷⁾またはアミオダロン³⁴⁾が作動回数を減

図7 持続性心室頻拍の再発予防(文献1より引用)



小ささせる。

3) 突然死予防

アミオダロンは非虚血性心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。重症心不全では遮断薬は突然死を減少させる。心筋梗塞後の心機能低下例では ICD は予後を改善するが、拡張型心筋症では証明されていない。

7 多形性心室頻拍・心室細動

1 定義

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、心室細動、多形性心室頻拍、に対応している。この場合は、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 延長の有無に分けて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³⁸⁾。

多形性心室頻拍は頻拍中の QRS 波形が刻々変化し、QRS 波形が等電位線を中心にしてねじれているように見える。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。QT 延長を伴って起こる多形性心室頻拍は torsade de pointes (TdP) と呼ばれ、二次の原因が明らかな後天性 QT 延長症候群と二次の原因を認めない先天性 QT 延長症候群に分類される³⁹⁾。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。

3 薬物治療の実際

1) 発作時の治療 (図 8)

a. 自然停止しない場合⁴⁰⁾

直ちに DC ショックを行う。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。その後再度 DC ショックを行う。それでも停止しない場合は、ニフェカラン、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。

b. 自然停止するが再発を繰り返す場合 (反復性の場合)

後天性 QT 延長は原因治療が基本であるが、マグネシウムの静注も一時的に有効である。先天性 QT 延長症候

図 8 多形性心室頻拍・心室細動：発作時の治療

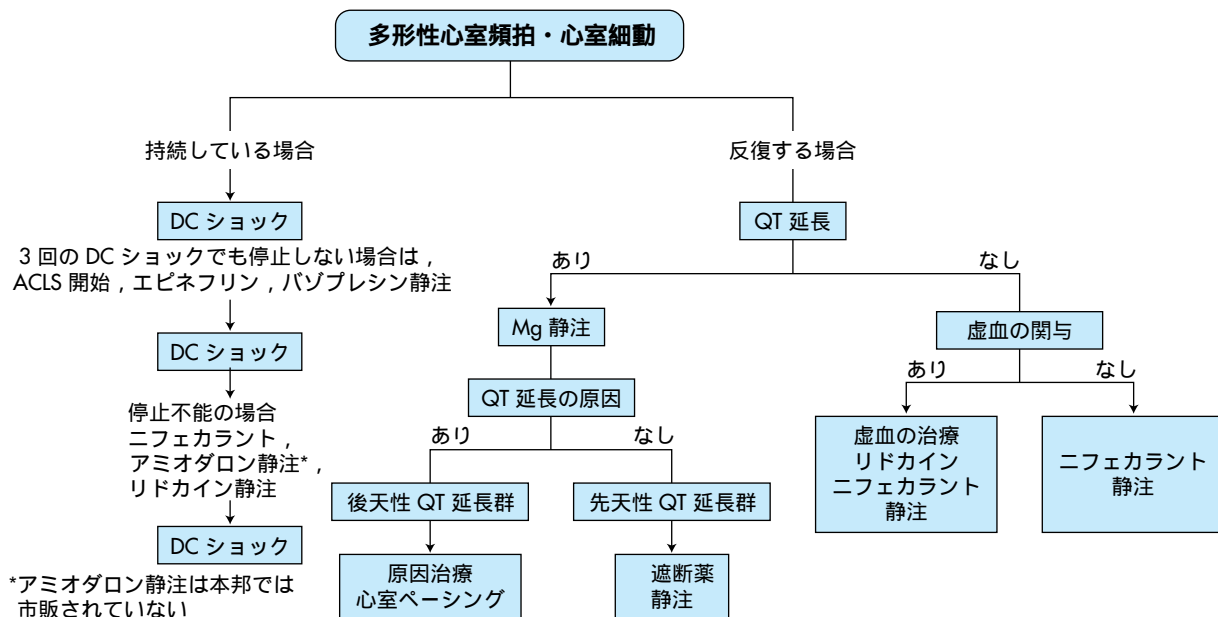
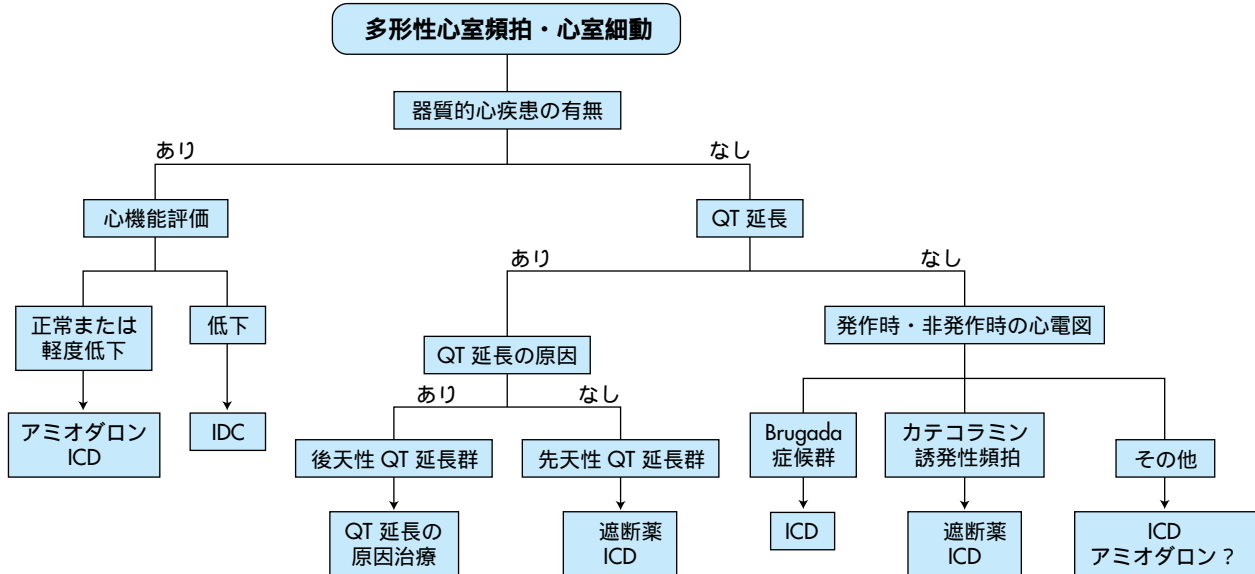


図9 多形性心室頻拍・心室細動の予防



群の場合は、遮断薬が第一選択となっている⁴⁰⁾。虚血が関与している場合は虚血が改善するまでの間リドカインを投与する。

2) 再発予防に対する治療 (図9)

器質的心疾患を有し心機能が低下している場合は、植込み型除細動器 (ICD) が第一選択である⁴¹⁾。後天性 QT 延長症候群の場合は、原因治療のみで発作は再発しない。先天性 QT 延長症候群の場合は遮断薬を投与する。Brugada 症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍、及びその他の特発性多形性心室頻拍・心室細動に対する治療薬は確立しておらず、再発予防には ICD の植込みが最も確実である⁴²⁾。

8 徐脈性不整脈

1 定義

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。徐脈の程度の軽いものは健康人にも見られ, 症状を伴わず治療の必要のないものが多い。

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⁴³⁾。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が行われることもある。

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。

1) 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。

2) イソプロテレノール

0.01~0.03 mg/Kg/分の持続点滴を、緊急時やペースメーカ植込みまでの橋渡しとして行う。

3) テオフィリン

アデノシン A₁ 受容体を遮断して洞結節自動能を亢進し洞性徐脈性不整脈に効果が期待される^{44), 45)}。消化器症状が比較的多い。徐脈性不整脈に対する保険適応はない。

4) シロスタゾール⁴⁶⁾

フォスホジエステラーゼの阻害薬であるが、洞房結節や房室結節に対する作用機序には不明な点がある。徐脈性不整脈に対する保険適応はない。

徐脈性不整脈に対する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多く、投与中は慎重な経過観察が必要である。

9 小児の不整脈

小児の不整脈は成人に比して症例数が少なく、まとまった試験が少ないので、小児循環器医の経験も含め、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⁴⁷⁾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) 治療の適応

心不全になる可能性が高いので全例、早期に頻拍を停止させる（特に新生児、乳児期症例）。

2) 治療

a. 急性期治療（図10）

迷走神経手技を行い、無効の場合に薬物療法・薬物療法

ATPの急速静注⁴⁸⁾またはCa拮抗薬（ベラパミルなど）の緩徐な静注⁴⁹⁾、ジゴキシンの静注。または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）の緩徐な静注。

b. 発作の予防

WPW症候群には遮断薬や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⁵⁰⁾、フレカイニド⁵¹⁾）を投与。

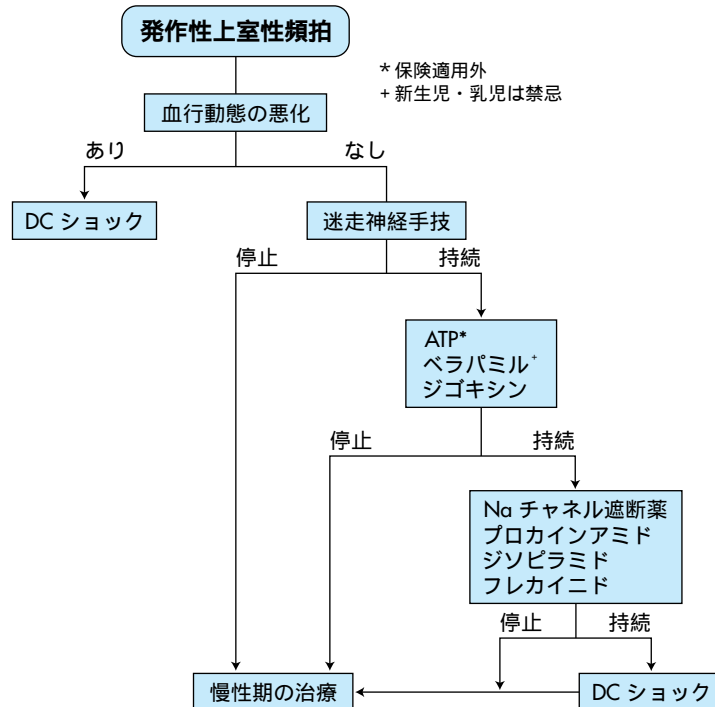
WPW症候群ではない場合にはジギタリス、Ca拮抗薬、Naチャンネル遮断薬など。

新生児・乳児期は早期には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。年長児で頻回の発作や薬剤抵抗性のある場合にはカテーテルアブレーションも考慮。

【注意】

全身状態不良で心不全を伴う場合、DCショック（0.5～2.0J/kg）。

図10 発作性上室性頻拍の停止（小児）



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⁴⁹⁾。

2 非発作性上室性頻拍（心房頻拍）

1) 治療の適応

自然に頻拍が消失することもあるが，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。

2) 治療

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も考慮。

a. 心房頻拍の停止，予防

異常自動能には，遮断薬（プロプラノロールなど）が有効，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。その他Na チャネル遮断薬（ジソピラミド，フレカイニド⁵¹⁾，プロパフェノン⁵⁰⁾，K チャネル遮断薬（ソタロール²⁾，アミオダロンに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，房室結節伝導能を抑制し心室レートをコントロールする。このために，遮断薬，Ca 拮抗薬，ジギタリスの単独または併用投与。

3 特発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とする。

予後良好な症例も多いが，症状を訴える例や心不全例もある。また，運動誘発性多形性心室頻拍^{53, 54)}や QT 延長を伴わない torsade de pointes (Tdp) 型の心室頻拍など，予後の悪いものもある。

1) 治療の適応

a. 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。

b. 運動負荷で再現性をもって，心室レート 200/分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。

c. 運動とは無関係に心室レート 200/分以上の非持続性

心室頻拍が繰り返しおこるもの。

d. 多形性心室頻拍が頻回に見られるもの

2) 治療

a. 頻拍停止

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，フレカイニド⁵¹⁾）などの静注。

左脚ブロック・右軸偏位（LBBB + RAD）型では遮断薬。効果がなければプロパフェノン⁵⁰⁾や Ca 拮抗薬，解離速度の遅い Na チャネル遮断薬の静注。

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など。

b. 頻拍予防

RBBB + LAD 型

Ca 拮抗薬や遮断薬の投与。有効でなければ Na チャネル遮断薬（メキシレチン，ジソピラミド，フレカイニドなど）を投与。

LBBB + RAD 型

遮断薬，Na チャネル遮断薬を投与。

運動誘発性のもや交感神経緊張時に出現するもの

遮断薬⁵⁴⁾，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など。

4 特発性持続性心室頻拍

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持続性心室頻拍と定義する。

1) 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。

基礎心疾患がなく，心室レートが 120/分以下または洞調律ほぼ類似の心拍数で心機能障害がなければ原則として治療適応なし。

2) 治療

a. 急性期治療 (図 11)

緊急な場合には DC ショック .
 血行動態が不安定でなければ解離速度の速い Na チャネル遮断薬を静注 . 有効であれば点滴静注を継続 .
 QRS 波形が RBBB + LAD 型には Ca 拮抗薬 (ベラパミル) の静注 . LBBB + RAD 型には ATP を静注 . 効果が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 .
 その他の場合には中間型の解離速度を持つ Na チャネル遮断薬や他の Na チャネル遮断薬を静注 .
 薬剤抵抗性の場合には DC ショックまたは心室ペーシング .

b. 頻拍予防

RBBB + LAD 型には 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 , プロカインアミド , メキシレチン , フレカイニド⁵¹⁾ など) .

LBBB + RAD 型には 遮断薬や Ca 拮抗薬を投与 . または Na チャネル遮断薬 (ジソピラミド , プロカインアミド , フレカイニド⁵¹⁾ など) .

運動時や交感神経緊張時に出現するものは 遮断薬や Ca 拮抗薬を投与 .

難治性の場合には K チャネル遮断薬 (ソタロール⁵²⁾ など) やアミオダロン⁵⁵⁾ を投与 .

c. 非薬物治療

カテーテルアブレーションや , 難治例には植込み型除細動器 .

5 | 先天性 QT 延長症候群

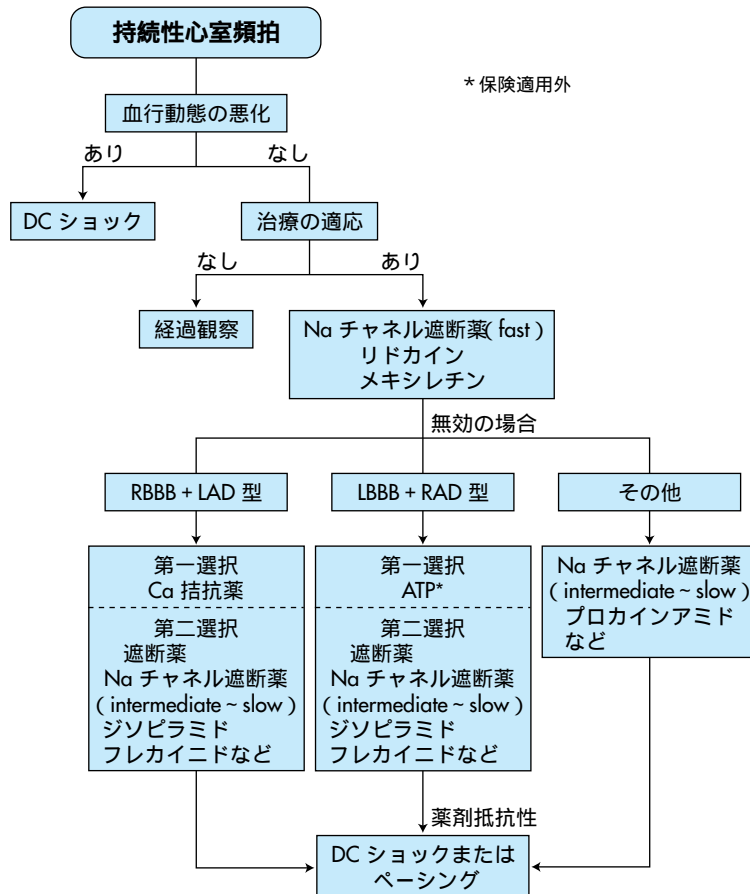
1) 治療の適応

心臓性の失神や突然死・失神の家族歴があるもの . または , 明らかな交代性 T 波が存在する症例 .

2) 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⁵⁶⁾ .

図 11 持続性心室頻拍の停止 (小児)



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時間を短縮する場合もあるが、遮断薬と併用。徐脈時にTdpを起こしやすいQT延長症候群に対しては、ペースメーカーの植込み。

3) Tdp の治療

遮断薬、リドカイン、メキシレチンなどを静注。またはCa拮抗薬を静注。硫酸マグネシウムの静注が有効な場合がある。

心室細動出現時はDCショック(2J/kg)。

4) 一時的ペースング

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

おわりに

不整脈の薬物治療に関しては、2000年以降になって心房細動や心室頻拍・細動治療の大規模臨床試験の結果がつつぎと報告され、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。個々の患者に対して、最も適切な治療を行なうためには、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。今回のガイドラインは、Sicilian Gambitが提唱する論理的思考と経験を基本としたものであり、今のところは裏づけとなるエビデンスが得られていない。このような背景のなかで、我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。本ガイドラインは、それらの新しいエビデンスが得られた段階で、基本的な見直しが必要となる。

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. 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
3. Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic drugs. In: Symposium on Cardiac Arrhythmias. Sweden: Astra 1970; p449-472
4. Singh BN, Hauswirth O. Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 1974; 86: 367-378
5. Yusuf S, Teo KK. Approaches and prevention of sudden death: Need for fundamental reevaluation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 5233-5239
6. 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
7. 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
8. Cox JL, Gardner MJ: Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. *Prog Cardiovasc Disease* 1993; 36: 137-178
9. Chow T, Galvin J, McGovern B. Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 58 I-62 I
10. 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) 小川 聡, 大江 透, 井上博編, 東京, 先端医学社, 2003, p129-132
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. for the Canadian trial of atrial fibrillation investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-920
18. The AFFIRM first antiarrhythmic drug substudy investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 20-29
19. 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
20. 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
21. Kall JG, Rubenstein DS, Kopp DE, et al. Atypical atrial flutter originating in the right atrial free wall. *Circulation* 2000; 101: 270-279
22. 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
23. Dunn MI. Thrombolism with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998; 82: 638
24. 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
25. 小林洋一: 上室頻拍. 井上 博編集, 不整脈薬物治療のゴール, メディカルレビュー社, 1998; p.127-150
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. The CAST-II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233
32. 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
- 33 . 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
 - 34 . The CASCADE investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study) . *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-287
 - 35 . 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
 - 36 . 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
 - 37 . 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
 - 38 . 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
 - 39 . 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
 - 40 . 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
 - 41 . 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): 1142-1146
 - 42 . 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
 - 43 . 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): 1127-1160
 - 44 . 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
 - 45 . Alboni P, Ratto B, Cappato R, et al. Clinical effects of oral theophylline in sick sinus syndrome. *Am Heart J* 1991; 122: 1361-1367
 - 46 . 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
 - 47 . 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
 - 48 . 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
 - 49 . 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
 - 50 . 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
 - 51 . 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
 - 52 . Maagnes P, Tipple M, Fournier A. Effectiveness of oral sotalol for treatment of pediatric arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992; 69: 751-754
 - 53 . 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
 - 54 . 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
 - 55 . 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
 - 56 . 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