

抗不整脈薬治療の難しさ

杉 薫

東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野（大橋）教授

不整脈治療は徐脈性不整脈と頻脈性不整脈では用いる治療手段が全く異なる。めまいや失神を生じる徐脈性不整脈に対してはペースメーカー治療が中心となる。症状のない伝導障害や刺激生成障害については、心電図がおかしくても治療の対象にならない。一方、頻脈性不整脈治療に関して選択する治療法は多彩である。基本的には抗不整脈薬治療であるが、高周波カテーテルアブレーション、植込み型除細動器、心臓再同期療法などの非薬物治療も盛んだ。

わが国においては使用できる抗不整脈薬の種類も多彩である。Naチャンネル遮断薬を取り上げてもキニジン、プロカインアミド(アミサリン)、ジソピラミド(リスモダン)、ピルメノール(ピメノール)、アプリンジン(アスペノン)、メキシレチン(メキシチール)、リドカイン、ピルジカイニド(サンリズム)、フレカイニド(タンボコール)、プロパフェノン(プロノン)、シベンゾリン(シベノール)と11種類も使用できる。私が研究生になったかならないかの頃(1977年頃)にはアジマリン(ギルリトマール)、フェニトインもNaチャンネル遮断薬として使用されていた。特にキニジンは私が医師になって初めて使用した抗不整脈薬で、現在では日本で使用されている最も古い抗不整脈薬になっている。その頃はプロカインアミドが局所麻酔薬でなく抗不整脈薬として使われるようになった時代である。当時は僧帽弁狭窄症の心房細動にキニジンがよく使われていた。しかし外来で待っている間にも患者さんがたびたび失神する。「キニジン失神」といわれた。原因はよくわからないけれどもキニジンは失神するからと、敬遠されるようになった。何のことはない。QT延長に伴うtorsades de pointes(トルサードポアン)による失神である。その後、ジソピラミドでも同様のことが起きた。Vaughan Williams分類のIa群に分類されるこのキニジンとジソピラミドはNaチャンネル遮断作用のほかにKチャンネル遮断作用も併せ持っている。Kチャンネル遮断作用により心筋細胞の活動電位持続時間が延長し、QT間隔の延長が生じてtorsades de pointesが生じる。

ではKチャンネル遮断薬が悪いかとなるとそうでもない。Naチャンネル遮断薬は活動電位の立ち上がりを抑制するので、興奮の伝導を抑制する。心筋の収縮力を低下させ、心機能を低下させる。だから心不全状態や心機能の低下した症例にNaチャンネル遮断薬は使用しにくい。特にNaチャンネル遮断薬にチャンネルとの結合・解離がゆっくりと行われる性質があると心機能抑制は強くなる。さらにCardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) 研究の結果から虚血に陥った心筋にNaチャンネル遮断薬が投与されると心室細動を生じやすいと考えられるようになった。それに比べてKチャンネル遮断薬は不応期を延長させて不整脈を抑制するので、心機能は低下させない。だからKチャンネル遮断薬は虚血心筋にも、肥大心筋にも、心不全状態でも使用できる。したがって、CAST研究が報告された1990年以降には、Naチャンネル遮断薬は悪者、Kチャンネル遮断薬は良者として扱われるようになった。とはいえ、純粋なKチャンネル遮断薬(現在はニフェカランのみ)はQT間隔を延長させ、torsades de pointesあるいは心室細動を生じることがあるのでやはり敬遠される。このようにして抗不整脈薬は一般臨床医が使用しにくい薬剤と位置付けられ、開業の先生の間では“鬼っ子”になった。すなわち開業の先生が使用したくない薬剤のトップである。

Caチャンネル遮断薬に分類されているベプリジルはすべてのKチャンネル遮断作用を併せ持っており、臨床的にはKチャンネル遮断薬として扱われている。患者さんによっては容易にQT間隔を延長させ、torsades de pointesあるいは心室細動を起こすことがある。患者さんによってはといったのは、誰もがQT延長を示すわけではなく、ある特定の患者さんがQT延長を生じるのである。実は「キニジン失神」のときもある特定の患者さんがQT延長を生じていたのである。臨床医がそれを見分けるには心電図を頻回に記録することしかない。

抗不整脈薬だけでなく、一般に使用されている薬物にもわずかにKチャンネル遮断作用がある。胃薬のスルピリド

(ドグマチール)が torsades de pointes を生じることを薬理学講座の杉山 篤教授が最初に報告したと東邦医学会の特別講演でお話しされていた。すなわち、torsades de pointes を生じるのは抗不整脈薬だけではないのである。

発作性心房細動と反復性心房頻拍には純粋な Na チャネル遮断薬のピルジカイニドがよく効く。これで効かない場合にキニジンを使用すると非常によく効くことがある。現在でも複数の患者さんに長期にキニジンを使用している。10年以上使用しているけれども事故はない。抗不整脈薬ガイドライン作成班の中で議論していて、キニジンをいまさら使用している先生もいないだろうという話になった。少し恥ずかしかったけれども、別の観点から反論してガイドラインに残してもらった。欧米ではキニジンが Brugada 症候群の心室細動予防にきわめて有効として使用されているのだ。このことを強調した。

私は多くの持続性心房細動の患者さんにベプリジルを使用して洞調律に戻し、そのまま継続投与して洞調律を維持させている。10年近く投与しているけれども事故は少ない。Torsades de pointes を生じたのは普段 QT 間隔がそれほど延長していなかった患者さんである。器質的心疾患の存在、若くない女性がキーワードで、これに低 K 血症が生じるような状態になったときに torsades de pointes

が生じる。

キニジンとベプリジル。多くの臨床医が使いたくない抗不整脈薬を私は多用している。その理由は、患者さんが喜んでくれるからである。「もう他にはやりようがありません」、「カテーテルアブレーションをしましょう」等の言葉から逃げてきた患者さんがベプリジルによって洞調律になって、こんなに楽だったのかと感じて、遠くからでも外来に通ってきてくれる。私も患者さんには心房細動のカテーテルアブレーションをよく勧めるし、カテーテルアブレーション推進派でもある。しかしカテーテルアブレーションを拒否した患者さんには行き場所がない。その時の私の武器がキニジンとベプリジルである。QT 間隔には神経を使うので毎回心電図を記録する。心室性不整脈にはアミオダロンを投与しておけばよいので、問題は心房性不整脈である。

前述の杉山 篤教授のもとには数多くの薬剤試験が持ち込まれていると聞く。潜在的な K チャネル遮断作用がないかどうか、動物実験で試してもらうためである。その中には新しい抗不整脈薬も入っている。副作用のない、開業の先生が使用したくなるような効きの良い抗不整脈薬が現れないかなあーと切望している毎日である。