

# 「心房細動：私はこう治療する」

## —レートコントロールの立場から—

池田 隆徳

Takanori IKEDA, MD, FJCC

杏林大学医学部第二内科

**症 例**：69歳，男性。

**主 訴**：動悸，息切れ。

**既往歴**：拡張型心筋症および高血圧症（薬物治療中）。

**嗜好品**：タバコ10本/日。

**現病歴**：64歳時（5年前）に歩行時の息切れと下肢の浮腫を自覚したため，総合病院を受診した。精査の結果，特発性拡張型心筋症と診断された。高血圧を伴っていたことから，利尿薬（フロセミド40 mg/日）とアンジオテンシン受容体拮抗薬（ロサルタン50 mg/日）が開始され，その後は外来で定期的に薬物治療が行われていた。2年前から発作性心房細動を認めるようになり，抗凝固薬（ワルファリン3 mg/日）に加えて，抗不整脈薬（ピルジカイニド100 mg/日）が投与された。しかし，心房細動は抑制されず，心房細動の停止時にめまいを自覚するようになった。めまいの原因は，心房細動停止時の数秒間のポーズによるものと診断され，VVIモードのペースメーカー手術が行われた。その後，一時順調に経過していたが，3カ月前から動悸と息切れを自覚するようになった。心電図で心拍数110-130/分の持続性の頻脈性心房細動が認められ，今回，この頻脈性心房細動の治療目的で入院となった。

**入院時現症**：身長169 cm，体重61 kg，体温36.3℃，血圧136/70 mmHg，（日中）脈拍数120/分 不整，胸骨左縁第4肋間でLevine 3の全収縮期雑音を聴取，両下肺野で湿性ラ音を聴取（Killip II），腹部に異常なし，下肢に浮腫あり，神経学的異常所見はなし。

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 21 - 25

### 検査所見

- 胸部X線写真（図1）**：心胸郭比62%と著明な心拡大が認められる。また，両側肺野に胸水の貯留が認められる。VVIモードのペースメーカーが左胸部に植込まれている。
- 12誘導心電図（図2）**：心拍数118/分の頻脈性の心房細動を呈している。QRS波，ST部分，T波には明らかな異常は認められない。
- 心エコー（図3）**：左室拡張末期径62 mm，左室収縮末期径54 mm，左室区駆出率35%であり，中等度の左室拡大と心機能の低下が認められる。壁運動は全周性に低下しており，特発性拡張型心筋症の診断に矛盾しない。左房径は46 mmと中等度に拡大していた。
- ホルター心電図（図4）**：心房細動の平均心拍数は120/分

前後であったが，日中には130-140/分までレートが上昇していた。

- ペースメーカーの設定**：心房細動停止時の洞停止による心停止のバックアップ目的で，セットレートは50/分に設定されていた。

### 入院後の経過

持続性心房細動と心不全に対する治療が行われた。拡張型心筋症による心不全を来した持続性心房細動であり，左房脳径が拡大していたため，抗不整脈薬を用いたリズムコントロールは難しいと判断され，レートコントロールを行う方針となった。加えて，心不全の改善目的で利尿薬が増量された。

レートコントロール薬としては， $\beta$ 遮断薬，ジギタリス製剤，非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬（ベラパミルなど）があるが，本症例ではジギタリス製剤（ジゴキシン2.5 mg/日）が投与

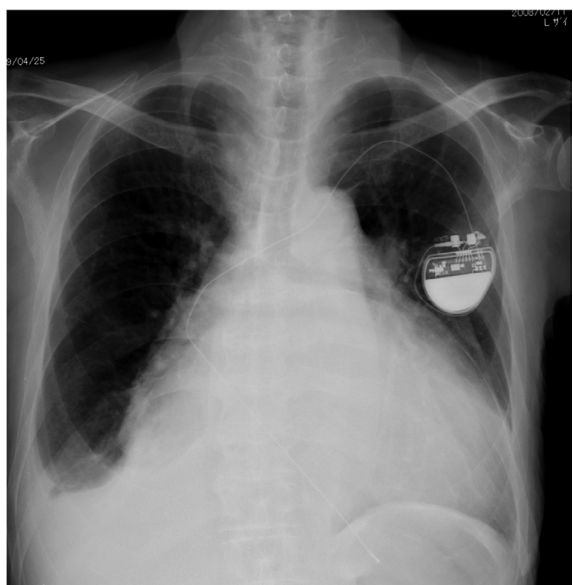


図1 胸部X線写真。  
 著明な心拡大と両側肺野に胸水貯留を認める。

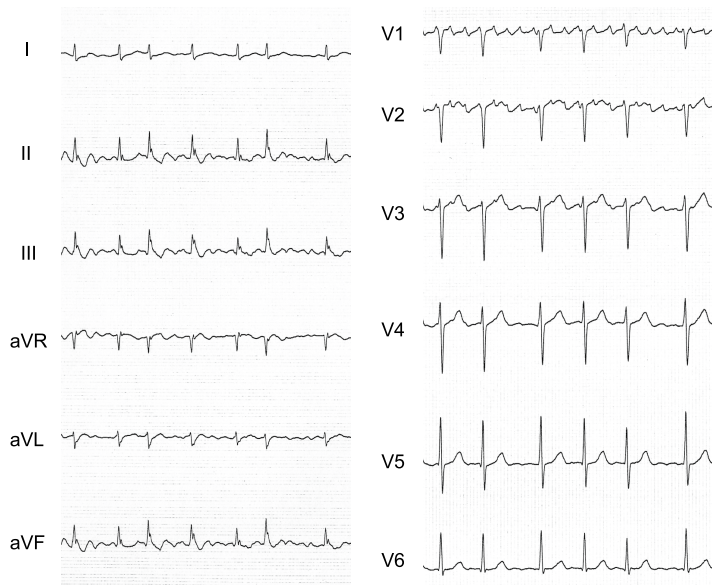


図2 12誘導心電図。  
 持続性の頻脈性心房細動が認められる。

拡張期

収縮期

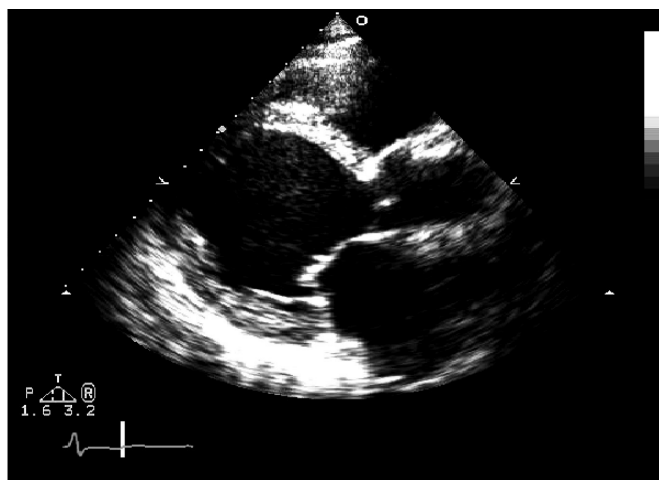
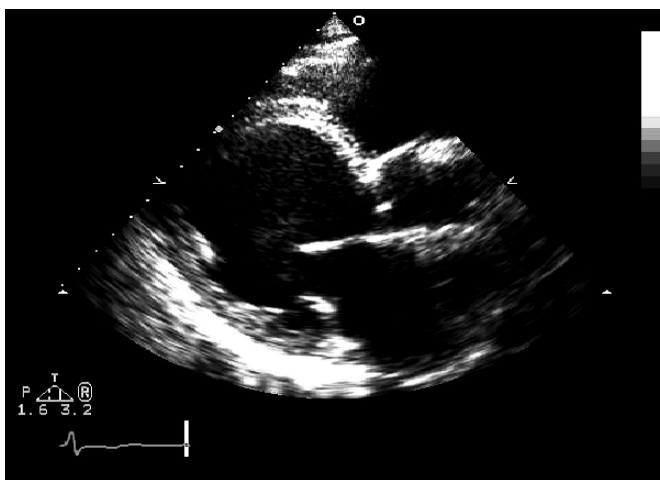


図3 心エコー（左室長軸断層像）。  
 中等度の左室拡大と心機能の低下および軽度の左房の拡大が認められる。

された。一時上昇した心房細動の心拍数も100/分前後とやや低下した。しかし、心拍数をさらに減少させる必要があり、ジギタリス製剤の長期投与は低心機能患者の予後を改善させないことから、β遮断薬であるカルベジロールを少量(2.5 mg/日)から投与し、徐々に増量して、最終的にはジギ

タリスを中止する方針となった。しかし、カルベジロールは心拍数の減少効果に乏しかったため、同じβ遮断薬であるビソプロロール(1.25 mg/日)に変更された。その結果、心拍数が70-100/分にコントロールされ、自覚症状も消失したことから退院となった。

記録時間: 14:50

平均心拍数: 134/分



図4 24時間ホルター心電図の記録.

心房細動のレートは130-140/分まで上昇することもあった.

## 考 察

本症例では、リズムコントロールも選択肢の1つに入る。抗不整脈薬で心房細動を抑制し洞調律を維持したほうが、心機能および生命予後においても有利に思えるかもしれない。しかし、近年出されたAFFIRM試験、RACE試験、J-RHYTHM試験、および(心不全を合併した心房細動患者を対象にした)AF-CHF試験の結果をみてわかるように、リズムコントロールを行おうが、レートコントロールを行おうが、患者の生命予後や心血管イベントの発生には変わりはない。本症例のように、器質的心疾患(拡張型心筋症)による心不全を合併した頻脈性心房細動であり、しかも左房径が拡大している患者に対して、積極的にリズムコントロールを行う理由が見当たらない。

頻脈性心房細動の患者でレートコントロールを行う場合、以前はジギタリス製剤や非ジドロピリジン系Ca拮抗薬(ベラパミルなど)を使用することが多かったが、近年では欧米および日本においてもβ遮断薬を選択することが多くなっている<sup>1,2)</sup>。特に、心機能の低下した患者で生じた頻脈性心房細動では、ガイドラインもβ遮断薬の使用を推奨している<sup>2,3)</sup>。

ベラパミルは、発作性上室頻拍の停止あるいは心房細動のレートコントロール目的で頻用されているものの、陰性変力作用を有することが知られており、わが国および欧米のガイドラインでも心機能が悪化した症例では使用すべきでないと述べている<sup>2,4)</sup>。本症例は、拡張型心筋症が基礎にあり、左室駆出率35%と心機能が中等度に低下していた。このような症例でベラパミルを使用すると、急速に心不全症状が悪化させてしまうことが多い。心不全を合併した患者のレートコントロールに使用する薬剤としては、まずはジギタリス製剤である。ジギタリス製剤は強心作用を有するため、心機能の低下した頻脈性心房細動のレートコントロールには使用しやすい。しかし、ジギタリス製剤は予後改善効果を示さない

ため、長期使用には適さない<sup>5)</sup>。予後改善効果において多くのエビデンスが出されているβ遮断薬への変更が望まれる。しかし、β遮断薬も陰性変力作用を有する。そのため、最初は少量で開始し、徐々に増やしていくことが使用する場合の重要なポイントになる。そうすれば、心不全症状を悪化させずに心房細動のレートをコントロールすることができる。

心不全を合併した心房細動患者に対してβ遮断薬を用いる場合、第一選択薬はカルベジロールである。わが国では、低心機能(心不全)患者に対して保険適応となっているβ遮断薬は、カルベジロールのみである。ピソプロロールやメトプロロールも海外では心不全に対して使用されているが、わが国では残念ながら保険適応になっていない。まず、カルベジロールを使用し、レートコントロールが不十分な場合には(心拍数減少効果が強い)ピソプロロールに変更することになる。

## 心房細動治療におけるβ遮断薬の役割

心房細動の薬物治療には、主としてNaあるいはKチャンネル遮断作用を有する抗不整脈薬が使用されている。これら狭義の抗不整脈薬は、強力な不整脈抑制作用を有する反面、重篤な副作用が出現することもある。β遮断薬は、抗不整脈作用は弱いものの、交感神経活動の緊張緩和や頻拍時の心拍数減少などの二次的な効果があり、使い方によっては抗不整脈薬に代わる薬物として位置付けることができる。

周知のとおり、β遮断薬は、交感神経活動の抑制(心拍数の減少)と心収縮の抑制による降圧作用を主たる薬理作用とした薬剤である。交感神経緊張で生じる不整脈に対しては、不整脈自体を抑制することも可能である(図5)<sup>6)</sup>。また、近年、心筋の保護効果、生命予後の改善、心臓突然死の予防などの付加価値を有することが報告され、現在ではこれらの目的で使用されることも多い。心筋梗塞後あるいは心不全患者においては、長期予後のみならず、急性期死亡も

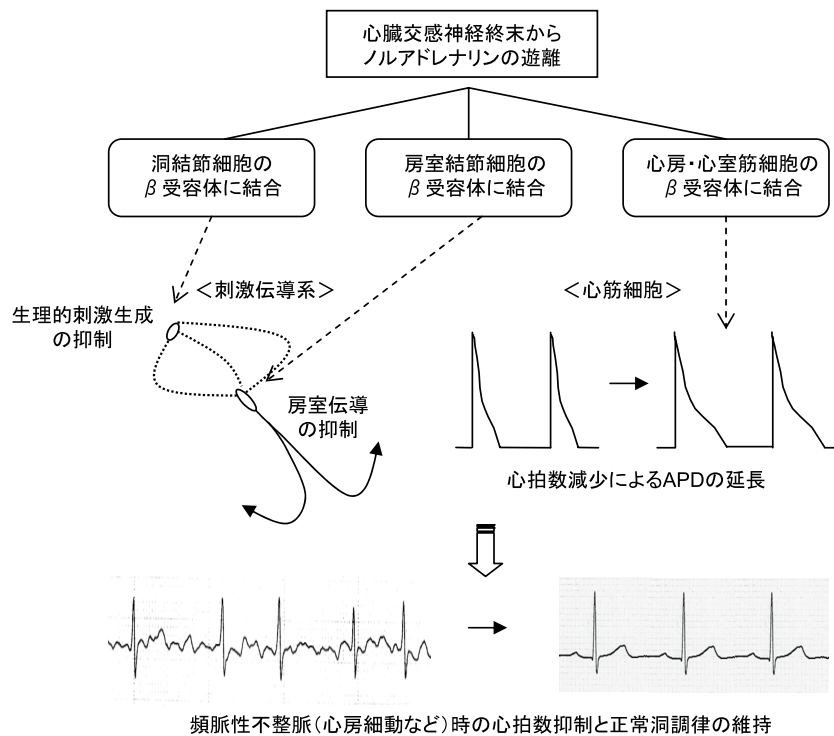


図5 心房細動治療薬としてのβ遮断薬の作用機転(文献6より改変引用).  
APD: 活動電位持続時間.

表 β遮断薬の不整脈治療において重要とされる薬理作用の違い(文献6より改変引用).

β遮断薬	β遮断力 (プロプラノロール = 1.0)	β <sub>1</sub> 選択性	ISA	脂溶性	作用時間 (時)	付加的作用
アロチノロール(アルマル®)	< 0.1	—	—	?	9-11	α遮断
アセプトロール(アセタノール®)	0.3	○	◎	○	6-7	
ラベタロール(トランデート®)	0.3	—	—	—	3-4	α遮断
ソタロール(ソタコール®)	0.3	—	—	—	8-10	Kチャンネル遮断
プロプラノロール(インデラル®)	1.0	—	—	◎	3-4	
ナドロール(ナディック®)	1.0	—	—	—	12-24	
アテノロール(テノーミン®)	1.0	○	—	—	8-10	
メトプロロール(セロケン®)	1.0	○	—	○	3-4	
チモロール(プロカドレン®)	6.0	—	—	—	4-5	
ピンドロール(カルビスケン®)	6.0	—	◎	○	3-4	
セリプロロール(セレクトール®)	9.4	○	○	?	4-6	
カルテオロール(ミケラン®)	10.0	—	○	?	4-6	
カルベジロール(アーチスト®)	10.0	—	—	◎	7-9	α遮断+多数
ビソプロロール(メインテート®)	10.3	◎	—	○	8-10	

◎: きわめて強い, ○: 強い, —: 弱い, もしくはない.



減少させることが示されている。

抗不整脈効果を期待して $\beta$ 遮断薬を用いる場合、① $\beta$ 受容体に対する遮断力、②心臓( $\beta_1$ )選択性、③内因性交感神経刺激作用(intrinsic sympathomimetic activity: ISA)、④脂溶性、⑤作用時間、が考慮される(表)<sup>6)</sup>。以前、重要視されたNaあるいはKチャンネル遮断による膜安定化作用(membrane stabilizing activity: MSA)は、通常の用量では発現しないため、現在では考慮されなくなっている。理想的には、 $\beta$ 受容体に対する遮断力が強く、 $\beta_1$ 選択性が高く、ISAがなく、脂溶性の高い薬剤が不整脈治療には適する。作用時間については、病状により使い分けの必要がある。

$\beta$ 遮断薬には多くの種類があるが、これらのなかで不整脈治療に用いられることが多いのは、ピソプロロール、カルベジロール、メトプロロール、プロプラノロールである。特に、ピソプロロールとカルベジロールの使用頻度が高い。ピソプロロールとカルベジロールの薬理作用は両極端である。ピソプロロールは心臓に対する $\beta$ 遮断作用のみを有しているため‘ピュア $\beta_1$ 遮断薬’、カルベジロールは心臓( $\beta_1$ )以外にも $\beta_2$ や $\alpha$ 受容体に対する作用、弱いながらもイオンチャンネルに対する作用、さらには多くの付随的な作用を有するため‘マルチ $\beta$ 遮断薬’と名付けると、両薬剤の違いを容易に理解することができる<sup>7)</sup>。

近年、 $\beta$ 遮断薬は心保護(予後改善)効果や危険な心室性不整脈の抑制効果のある薬剤と位置付けられているが、これはすべての $\beta$ 遮断薬において共通する効果(クラスエフェクト)ではない。脂溶性の $\beta$ 遮断薬(カルベジロール、メトプロロール、ピソプロロールなど)では心保護効果は認められるものの、水溶性の高い $\beta$ 遮断薬(アテノロールなど)ではその効果は期待できないことが示されている<sup>8)</sup>。

## 文 献

1) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H; J-RHYTHM Investigators. Optimal treatment strate-

gy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009; 73: 242-248.

2) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: 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 Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-354.

3) Benjamin EJ, Chen PS, Bild DE, Mascette AM, Albert CM, Alonso A, Calkins H, Connolly SJ, Curtis AB, Darbar D, Ellinor PT, Go AS, Goldschlager NF, Heckbert SR, Jalife J, Kerr CR, Levy D, Lloyd-Jones DM, Massie BM, Nattel S, Olgin JE, Packer DL, Po SS, Tsang TS, Van Wagoner DR, Waldo AL, Wyse DG. Prevention of atrial fibrillation: Report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation* 2009; 119: 606-618.

4) 日本循環器学会. 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). *Circ J* 2009; 72 (Suppl. IV): 1581-1638.

5) Fauchier L, Grimard C, Pierre B, Nonin E, Gorin L, Rauzy B, Cosnay P, Babuty D, Charbonnier B. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103: 248-254.

6) 池田隆徳. 不整脈治療薬としての $\beta$ 遮断薬の作用機転と選択基準. 萩原俊男, 築山久一郎, 松崎益徳, 島田和幸 編,  $\beta$ 遮断薬のすべて, 第3版., 東京: 先端医学社; 2009. p. 278-283.

7) 池田隆徳. これでわかる危険な不整脈の診かたと治療. 心臓突然死を予防するノウハウを知る. 東京: 南江堂; 2008.

8) Singh BN. In: Zipes DP and Jalife J, editors, Beta-blockers and calcium channel blockers as antiarrhythmic drugs. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*, 2nd ed., Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 1317-1330.