発作性心房細動の管理と予後 ——発作性心房細動の停止と慢性化例 の臨床的特徴——

新 博次* 野村敦宣* 遠藤康実* 小野寺威夫*
斎藤寛和* 井野 威* 早川弘一*

発作性心房細動の停止効果ならびにその臨床像と慢性化につき検討した。Disopyramide 静注により発作性心房細動81例中55例(68%)が静注終了後30分以内に停止し、発作持続時間7日以内のものは66例中52例(78.8%)であったのに対し、8日以上のは15例中3例(20%)のみであり、発作持続時間の短い例では高い停止効果をみた。また、抗不整脈薬(pilsicainide, pirmenol)単回経口投与による発作停止効果を検討した結果、pilsicainideで10例中6例、pirmenol 9例中6例で薬剤服用後90分以内に発作は停止した。

発作性心房細動115例の調査の結果、19例(16.5%)が平均観察期間33±27カ月で慢性化した。発作頻度1回/週以上のものは慢性化するものが少なく(odds 比0.215)、弁膜疾患を有する場合慢性化するものが多い(odds 比8.779)ことが示された。

(心電図14: No. 2, 93~99, 1994)

I. はじめに

発作性心房細動は日常診療上しばしば遭遇する不整脈である。頻回に発作をきたし自覚症状が明らかでないものもあるが、一般に自覚症状が強く、発作持続が長時間に及ぶと心房内血栓の発生や、心不全の助長などの臨床的問題があり、可能であれば早期に停止させることが望まれる。

Key Words ●発作性心房細動
●抗不整脈薬
●単回経口投与
●慢性化

* 日本医科大学第1内科
(〒112 東京都文京区千駄木1-1-15)

発作性心房細動の経過を診るにあたり、発生要因となる心不全や過労、睡眠不足、飲酒、喫煙などのストレスを除去することが重要となるが、発作時の対応として最も重要なことは適切な処置による早期停止である。そこで抗不整脈薬による発作性心房細動停止、ならびに臨床像から慢性化を示唆する所見が得られるならば、患者管理上有用な情報となる。

II. 対象と方法

1. 抗不整脈薬による発作性心房細動の停止

(1) Disopyramide phosphate 静注による発作停止効果
発作性心房細動停止を目的とし、disopyra-

Pharmacological treatment and clinical characteristics of paroxysmal atrial fibrillation
Hirotsugu Atarashi, Atsunobu Nomura, Yasumi Endoh, Takeo Onodera, Hirokazu Saitoh, Takeshi Ino, Hirokazu Hayakawa

mid phosphate (DP) を静注し、かつ自覚症状から発作発症時期が判明した81例(男60例、女21例、年齢 57 ± 14 歳)につき発作停止効果と、投与量、発作持続時間につき検討した。効果判定は、静注終了後30分以内に洞調律に復した場合有効と判定した。なお、明らかな基礎心疾患を有するものは陳旧性心筋梗塞7例、高血圧性心疾患8例、弁膜疾患7例、心筋症2例、甲状腺機能亢進2例、WPW 症候群6例であった。

(2) Pilsicainide, pirmenol 単回経口投与による発作停止効果

抗不整脈薬単回経口投与による発作停止効果につき Vaughan Williams 分類 Class Ic の pilsicainide, Class Ia の pirmenol で検討した。対象は発作性心房細動発作にて外来を受診した19例(男12例、女7例、年齢 56 ± 12 歳)。心電図にて発作の持続を確認した後、pilsicainide 150ないし200mg, pirmenol 200mg のいずれかを単回経口投与した。効果判定はいずれの薬剤も投与後2時間以内に洞調律を回復したものを有効とした。

2. 発作性心房細動の臨床像と慢性化との関係

平成4年1月から平成5年8月までに日本医科大学第1内科、北村山公立病院、都立駒込病院を発作性心房細動で受診したものを、ないし過去に発作性心房細動であったことが確認された慢性心房細動の計115例につき年齢、性別、基礎心疾患、罹病期間として発作性心房細動初発からの期間(問診による)、発作頻度、digitalis 使用の有無、抗不整脈薬使用の有無を調べ、慢性化例では初発から慢性化したとみなされた診察日までの期間についても調査した。

発作頻度は平均発作発現頻度で1回/日以上(H群)、1回/日未満・1回/週以上(D群)、1回/週未満・1回/月以上(W群)、1回/月未満・1回/年以上(M群)、1回/年未満(Y群)に分類した。

基礎心疾患については理学的所見、胸部X

線写真、超音波検査にて総合的に判定した。

統計学的有意差の検定は Student's T test により行ない、慢性化に関する臨床的指標の評価は相対危険度(odds 比)とその95%信頼区間を求め、 $p < 0.05$ のとき有意差ありとした。

III. 成 績

1. 発作性心房細動停止効果

(1) DP 静注による停止効果

DP 静注により81例中55例(68%)が静注終了後30分以内に洞調律を回復し有効と判定された。有効例の平均静注量は 1.81 ± 0.31 mg/kg であり、無効例の 1.84 ± 0.45 mg/kg と有意差を認めなかった。

心房細動持続時間は7日以内が66例、8日以上が15例であり、有効率は7日以内のものが66例中52例(78.8%)であったのに対し、8日以上のは15例中3例(20%)のみであった($p < 0.001$)。心房細動持続が7日以内で無効であった14例の静注量は平均 1.63 mg/kg であり、有効であった52例の 1.80 ± 0.30 mg/kg に比し有意に少量であった($p < 0.05$)。なお、心房細動の持続が22日以上のは6例はいずれも無効であった。

(2) Pilsicainide, pirmenol 単回投与による停止効果(図1)

Pilsicainide 単回経口投与により10例中6例で経口投与60分以内に心房細動が停止し洞調律を回復した。停止時の血漿中薬剤濃度は $0.55 \sim 1.42 \mu\text{g/ml}$ であり、非停止例の120分後の血漿中濃度はいずれも $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

Pirmenol では9例中4例で90分以内に洞調律に復した。心房細動停止時の血漿中濃度は $0.53 \sim 2.36 \mu\text{g/ml}$ であり、非停止例の120分後の血漿中濃度はいずれも $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

なお、発作開始から薬剤服用までの時間は最長120時間であり、停止効果と発作持続時間の関係は明らかでなかった。

図1 Pilsicainide, pirmenol 単回経口投与による発作性心房細動の停止効果

左欄の数値は薬剤服用までの発作時間を示し、横軸に薬剤服用後、心房細動停止までの時間を示す。数値は発作停止時の薬剤血漿中濃度(非停止例は服用後90分の血漿中濃度を示す)。*、**印は抗不整脈薬服用中の症例。

表1 発作性心房細動115例の年齢分布

年齢	症例数	男	女	慢性化例数	男	女	(%)
≤39	7	3	4	1	0	1	
40～49	16	12	4	1	1	0	8/46(17.4)
50～59	23	21	2	6	5	1	
60～69	33	21	12	5	3	2	5/33(15.2)
70～79	29	19	10	6	3	3	
≥80	7	4	3	0	0	0	6/36(16.7)
合計	115	80	35	19	12	7	
(%)		(69.6)	(30.4)	(16.5)	(15)	(20)	

2. 発作性心房細動の臨床像と慢性化
発作性心房細動115例の年齢(表1)をみる

と28～93歳、平均61±13歳(男80例、女35例)であり、このうち19例(男12例、女7例、年齢

表 2 発作性心房細動慢性化の相対危険度と95%信頼区間

	odds 比	95%信頼区間 下限	95%信頼区間 上限
女/男	1.417	0.505	3.971
基礎心疾患			
CHD/非 CHD	1.012	0.203	5.036
HHD/非 HHD	1.015	0.352	2.929
VHD/非 VHD	8.779	2.975	25.908*
COPD/非 COPD	0.833	0.095	7.347
DCM/非 DCM	5.529	0.728	41.971
HCM/非 HCM	—	—	—
発作頻度			
H/DWMY	—	—	—
D/HWMY	0.588	0.124	2.800*
W/HDMY	2.857	1.035	7.884*
M/HDMY	1.766	0.642	4.857
Y/HDWM	—	—	—
HD/WMY	0.215	0.047	0.985*
DW/HMY	2.010	0.741	5.450
WM/HDY	7.500	1.642	34.258*
MY/HDW	1.063	0.392	2.883
YH/DWM	—	—	—

* $p < 0.05$

CHD：冠動脈疾患，HHD 高血圧性心疾患，VHD 弁膜疾患

COPD：慢性閉塞性肺疾患，DCM：拡張型心筋症，HCM：肥大型心筋症

図 2 発作性心房細動の発作頻度と慢性化

67±8歳)が平均観察期間33±27カ月で慢性化した。表1に示すごとく年齢群別に慢性化率に差はなく、59歳以下でも、80歳以上でも有意差はみられなかった。

表2に性差、基礎心疾患、発作頻度、薬剤の使用による odds 比とその95%信頼区間を

示す。

性差でみると女性で慢性化の odds 比は1.417と高値であったが、有意差は認められなかった。基礎心疾患でみると弁膜疾患(VHD)を有するものは有意に慢性化(odds 比8.779)することが示された。

図3 発作性心房細動罹病期間と慢性化

発作頻度では図2に示すごとく1回/日以上, 1回/年未満では慢性化したものはなく, また1回/日未満1回/週以上でも慢性化したものはわずかであった。発作頻度別でみるとH群, H群+D群で有意に慢性化の頻度が低いことが示された(odds比: 0.588, 0.215)。

一方, 発作性心房細動の罹病期間と慢性化例の関係では図3に示すごとく, 罹病期間1年未満のものでは慢性化例が少なく, 1年以上3年未満で多くなっているが, 5年以上で慢性化しているものもあり, 明らかな傾向は認められなかった。なお, 慢性化した19例で慢性化の時期をみると, 19例中14例(74%)は経過観察期間3年以内であった。

使用薬剤をみるとdigitalisは115例中51例(44.3%)に使用され, 慢性化例では19例中14例(73.3%)で使用されていた。なお, digitalis使用例51例中14例が慢性化した。抗不整脈薬ではClass Iを使用していたのは115例中61例(53.0%), β 遮断薬が13例, Class IVは5例(4.3%)であり, 複数の抗不整脈薬が併用されていたものが15例(13.5%)であった。

慢性化と薬剤の関係をみるとdigitalis使用群で非使用群と比し有意に慢性化の危険度が高く(odds比4.465), 抗不整脈薬使用群で有意に慢性化の危険度が低い(odds比0.292)結果であった。

IV. 考 案

1. 発作性心房細動の停止

発作性心房細動は早期に停止させることが望まれる。その理由として発作性心房細動は, 自覚症状を有するものは一般に不快感が強いこと, また, 数日以上持続することにより心不全を助長したり, 心房内血栓の形成による塞栓症のリスクを高めることがあげられる。この発作停止には, 抗不整脈薬の静注がよく行なわれているが, 各薬剤の適切な用法・用量についての検討は十分に行なわれているとはいえない。

従来, 心房細動の薬理的除細動には, 静注薬ではprocainamide, 経口薬ではquinidineがよく使用されている。Fensterら¹⁾はprocainamide静注の心房細動停止効

果を検討した結果、発作持続時間が短いもので停止しやすいことを示し、洞調律を回復し得た例の平均発作持続時間は 6 ± 7 日であり、心房細動非停止例と比し有意に短期間であったとしている。一般に、心房細動持続が1週間を越えると抗不整脈薬による除細動がされにくいことが知れ、我々の成績でも心房細動発作の持続が7日以内では78.8%の高率で停止可能であったが、それ以上持続したものは停止効果は20%まで低下したことが示された。

心房細動発作停止目的にてDP静注を行なう際、その効果を得るための必要かつ十分な投与量を設定することは、臨床薬物療法を効率よく行なう上で重要である。DP静注については斎藤、筆者ら²⁾により50例を対象とした成績が報告されており、1.9mg/kgの投与により心房細動停止効果を高めることができると考えられ、その値は今回の81例の検討でも同様であった。すなわち、心房細動停止を目的としてDP静注を施行する場合、その持続時間が約1週間以内である症例に、1.9mg/kgの投与量が必要であると考えられた。本研究で対象とした例の多くは明らかな心疾患を有しないものであり、心機能低下例での検討はしていないが、DPは比較的強力な陰性変力作用を有することから、基礎心疾患を有する心機能低下例では、静注に際し十分な注意が必要となる。

心房細動発作を停止させる方法として、一般には速効性の静注薬を使用するが、この方法は患者自身で行なうことはできない。もし経口薬を単回で使用し、発作停止が可能となれば、患者管理上きわめて好都合である³⁾。そこで経口投与にて消化管からの吸収がよく、血漿中濃度の立ち上がりが早い(最高血漿中濃度到達時間が短い)薬剤を使用し、発作停止効果につき検討した。その結果 pilsicainide, pirmenol とともにその効果が確認された。ことに Class Ic の pilsicainide は60%の例で60分以内に発作を停止させた。発作性心房細動

は自然停止するものも多く、Capucci ら⁴⁾によればプラセボ投与で8時間以内に心房細動が停止したものは48%であった。また、Donovan ら⁵⁾の報告ではジギタリス+プラセボ投与(静注)による効果は60分以内で14%のみであり、6時間後までの観察でも35%であった。いずれの報告も薬剤投与後長時間の観察期間をおいており、発作性心房細動に対する薬剤の効果を判定するには不適當である。すなわち、発作停止を目的とした場合、患者の自覚症状を早期に消失させることが必要であり、そのためには長くても2時間以内の効果でみるのが適當と考える。我々の成績では2時間以内に pilsicainide で60%、pirmenol で44%であり、今回使用した2剤の効果により発作が停止したことはプラセボ効果をはるかに上回るのは明らかと考えられる。Pilsicainide, pirmenol の2剤は単回経口によっても発作性心房細動停止させ、患者自身で使用し得る点で臨床的に有用性が高いといえる。

2. 発作性心房細動慢性化の臨床的指標

発作性心房細動の予後についての検討は少なく、Takahashi ら⁶⁾によれば約25%が1年以上の経過観察で慢性化し、慢性化例で非慢性例に比して発作の回数が多かったことを報告している。また、女性、冠動脈疾患、肺疾患、弁膜疾患では発作再発のリスクが高いことが示されている⁷⁾。本研究の結果、発作性心房細動で受診し慢性化したものは115例中16.5%であり、慢性化までの観察期間は平均32.6カ月であった。慢性化のodds比は基礎心疾患、ことに弁膜疾患を有する例で高く、発作頻度で週1回以上発作をきたす例では低いことが示された。基礎疾患に関しては弁膜疾患のごとき器質的心疾患による心房負荷の結果、引き起こされる心房筋の病理学的変化によるものと理解できる。一方、発作頻度が高い群では発作持続時間も短いと考えられ、これらの症例では心房細動発作の誘因に自律神経系の関与が、病理学的変化より強く影響

している可能性があり、そのため慢性化例がわずかであったと推察される。

使用薬剤についてはジギタリス使用例でのodds比が高く、抗不整脈薬使用例で低いことが示された。ジギタリスは心不全傾向のある例、発作時高心拍例で使用された可能性が高く、そのような例で慢性化例が多くみられたとも解釈できる。一方、抗不整脈薬については、直接、発作性心房細動例の慢性化を抑制したかについては不明であるが、薬剤によっては発作再発抑制効果⁸⁾が示されており、心機能正常例では慢性化防止効果がある可能性もあり、今後さらに検討する必要があるだろう。

〔文 献〕

- 1) Fenster PE, Comess KA, Marsh R, Katzenberg C, Hager WD: Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. *Am Heart J* 106: 501, 1983
- 2) 斎藤寛和, 新 博次, 小林義典, 早川弘一: Disopyramide phosphate 静注による発作性心房細動停止効果とその適応についての検討. *心電図* 6: 51, 1986
- 3) 井野 威, 新 博次, 早川弘一: Pirmenol, pilsicainide 単回経口投与による pharmacological cardioversion—発作性心房細動, 発作性上室性頻拍に対する効果—. *心電図* 13: 39, 1993
- 4) Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, Fontana G, Magnani B: Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 70: 69, 1992
- 5) Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, Lee KY, Weeks JN, Murdock CJ, Clarke GM: Reversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous flecainide. *Am J Cardiol* 67: 137, 1991
- 6) Takahashi N, Seki A, Imataka K, Fujii J: Clinical features of paroxysmal atrial fibrillation. An observation of 94 patients. *Jpn Heart J* 22: 143, 1981
- 7) Suttrop MJ, Kingma JH, Koomen EM, von't Hof A, Tijssen JGP, Lie KI: Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 71: 710, 1993
- 8) Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Howkinson RW, Pritchett ELC and the Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group: Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. *Circulation* 80: 1557, 1989