不整脈予防における ARB, ACE 阻害薬とアルドステロン拮抗薬

6. 心房細動の洞調律維持におけるカンデサルタンとベプリジルの有効性の検討

河村光晴* 伊藤啓之* 小貫龍也* 三好史人*
箕浦慶乃* 浅野 拓* 丹野 郁* 小林洋一*

今回われわれは難治性心房細動(難治性 AF)に対し高い洞調律復帰効果および洞調律維持効果を有するベプリジルとカンデサルタンおよびカルベジロールの併用が洞調律維持に有効かどうかを前向きに検討した。対象は発作性または持続性 AF の患者 133 例。男性 77 例, 女性 56 例で平均年齢は 67 ± 12 歳であり, 患者背景に有意差は認めなかった。平均観察期間はベプリジル内服後 15 カ月で 133 例中 81 例 (61%) で洞調律維持可能であった。内訳はカンデサルタン併用群では 44 例中 31 例 (70%), カルベジロール併用群では 44 例中 29 例 (66%), ベプリジル単独群では 45 例中 21 例 (47%) で洞調律維持可能でありカンデサルタン併用群とベプリジル単独群間で有意差を認め, AF の洞調律維持に有効であった ($p = 0.01$)。持続性 AF ではカンデサルタン併用群, カルベジロール併用群ともにベプリジル単独群と比べ有意に洞調律維持可能であった。経過中に torsades de pointes は認めなかった。

(心電図, 2008 ; 28 : 53 ~ 59)

I. はじめに

近年, ベプリジルには難治性心房細動(難治性 AF)

Keywords

- 心房細動
- ベプリジル
- ARB
- β 遮断薬

* 昭和大学第三内科学教室
(〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8)

に対して高い洞調律復帰効果や洞調律維持効果があるといわれている^{1), 2)}。一方, ARB や ACE 阻害薬には心筋線維化の抑制作用や抗炎症作用があり AF の新規発症を抑えると報告されており³⁾, AF の薬物療法における upstream 治療として期待がもたれている。今回われわれは, ARB とベプリジルの併用が AF の洞調律維持に有効かどうかをベプリジル単独群, ベプリジルとカンデサルタン併用群およびベプリジルとカルベジロール併用群の 3 群に分けて前向きに検討した。

Blockade of renin-angiotensin-aldosterone system : innovative pharmacologic therapy in arrhythmias

Combination therapy of bepridil and candesartan were safe and usefull in maintaining sinus rhythm among patients with atrial fibrillation

Mitsuharu Kawamura, Hiroyuki Ito, Tatsuya Onuki, Fumito Miyoshi, Yoshino Minoura, Taku Asano, Kaoru Tanno, Youichi Kobayashi

図1 本研究のプロトコール

II. 対象と方法

対象は当院において2004年5月～2007年5月の間に発作性または持続性AFで来院し、ARB、ACE阻害薬、 β 遮断薬を内服していない患者133例(男性77例、女性56例で平均年齢は 67 ± 12 歳)であった。全例より薬物投与前に書面にて同意を得た。発作性AFは48時間以上持続せず、自然停止するものと定義した。持続性AFは48時間以上持続し、自然停止せず薬物もしくは電氣的除細動により洞調律に復帰するものと定義した。永続性AFは本研究から除外した。また、急性心筋梗塞や心臓手術後3ヵ月以内の患者、気管支喘息、妊婦、甲状腺機能亢進症、洞性徐脈(50回/分以下)、洞不全症候群の患者も除外した。今回の研究のプロトコルを図1に示す。まず発作性と持続性に大別し、それを封筒法によりベプリジル単独群(45例)、カンデサルタンとベプリジルを併用するARB群(44例)、カルベジロールとベプリジルを併用するBeta群(44例)の3群に分けた。エンドポイントとしてはベプリジル内服後における洞調律維持率で評価した。評価方法は、2週間に1回

の心電図検査や動悸時の救急外来受診時で計測した心電図、ホルター心電図で評価し、自覚症状は評価に入れなかった。そのほかには内服前後における心電図変化(脈拍、PQ間隔、QT時間、QTc)、心臓超音波検査におけるejection fraction(%), 左房径、経過中の脳梗塞や心不全、虚血性心疾患などの合併症で評価した。

III. 結 果

1. 患者背景

ARB群は44例，Beta群は44例，ベプリジル単独群は45例であった(表1)．平均年齢はARB群で 66 ± 12 歳，Beta群では 67 ± 11 歳，ベプリジル単独群では 67 ± 12 歳で3群間において有意差は認めなかった．また，心臓超音波検査におけるejection fractionはARB群で $60 \pm 18\%$ ，Beta群では $62 \pm 21\%$ ，ベプリジル単独群では $62 \pm 19\%$ で3群間において有意差は認めず，左房径はARB群で $40 + 11$ mm，Beta群で $42 + 9$ mm，ベプリジル単独群は $42 + 10$ mmであり3群間において有意差は認めなかった．ベプリジル平均内服量はARB群では $154 \pm$

表1 患者背景

	ARB群(44)	Beta群(44)	ベプリジル群(45)
年齢(mean year)	66±12	67±11	67±12
性別(男性/女性)	22/20	23/19	24/19
AF罹病期間(日)	778±672	698±712	752±692
Ejection fraction (%)	60±18	62±21	62±19
左房径(mm)	40±11	42±9	42±10
ベプリジル内服量(mg)	154±49	156±48	157±49

AF：心房細動

図2 発作性および持続性心房細動の洞調律維持率
ベプリジル内服後15ヵ月の時点における洞調律維持率を示した。ARB群はベプリジル単独群と比べ有意に洞調律維持率が高かった。

図3 持続性心房細動の洞調律維持率(A)と発作性心房細動の洞調律維持率(B)

49 mg, Beta群では156 ± 48 mg, ベプリジル単独群では157 ± 49 mgとなり3群間において有意差は認めなかった。カンデサルタンの平均内服量は7.5 mg / 日でありカルベジロールの平均内服量は9.8 mg/日であった。

2. 発作性および持続性心房細動の洞調律維持率

発作性および持続性AFでは、ベプリジル内服後400日の時点において133例中81例(61%)で洞調律維持が可能であった(図2)。このうちARB群では44例中31例(70%)、Beta群では44例中29例(66%)、

ベプリジル単独群では45例中21例(47%)で洞調律維持可能であった。ARB群はベプリジル単独群に比べ有意に洞調律維持率が高く(p = 0.01)、Beta群はベプリジル単独群に比べ洞調律維持率が高い傾向にあった(p = 0.06)。図3Aに持続性AFの洞調律維持率を示した。ARB群では23例中17例(73%)、Beta群では23例中17例(73%)、ベプリジル単独群では24例中10例(42%)で洞調律維持可能であった。ARB群はベプリジル単独群に比べ有意に洞調律維持率が高く(p = 0.03)、Beta群もベプリジル単独群に

比ベ洞調律維持率が高かった($p = 0.03$)。図3Bに発作性AFの洞調律維持率を示した。ARB群では21例中14例(66%)、Beta群では21例中12例(57%)、ベプリジル単独群では21例中11例(52%)で洞調律維持可能であった。発作性AFでは3群間で有意差は認めなかった。図4に持続性AFにおける再発率のKaplan-Meier曲線を示した。ベプリジル単独群では最初の1ヵ月間と3～6ヵ月の間に再発する症例が多くその後はARB群やBeta群と平行であった。

3. 内服前後における血圧の変動

表2にベプリジル内服前と内服後3ヵ月の収縮期血圧の変化を示した。ARB群では再発群で $132 \pm 20 \sim 126 \pm 19$ mmHgまで低下し、有意差を認めた($p = 0.05$)。洞調律維持群では $134 \pm 21 \sim 130 \pm$

図4 持続性心房細動の再発率におけるKaplan-Meier曲線

20 mmHgまで低下し、有意差は認めなかったが低下傾向にあった($p = 0.07$)。Beta群およびベプリジル群で再発群、洞調律維持群ともに内服前後において有意な血圧低下は認めなかった。拡張期血圧の変化はARB群では再発群で $80 \pm 17 \sim 76 \pm 16$ mmHgまで低下し、有意差を認めた($p = 0.04$)。洞調律維持群では $79 \pm 16 \sim 75 \pm 15$ mmHgまで低下し、有意に低下させた($p = 0.02$)。Beta群およびベプリジル群で再発群、洞調律維持群ともに内服前後において有意な血圧低下は認めなかった。

4. 心電図変化と合併症

心電図におけるPQ間隔、QRS幅、QT間隔、QTcをベプリジル内服前と内服後3ヵ月で比較検討した(表3)。PQ間隔とQRS幅は内服前後において3群間で有意差を認めなかった。QT間隔はARB群で $0.389 \pm 0.044 \sim 0.405 \pm 0.047$ secまで延長した($p = 0.02$)。ベプリジル群で $0.401 \pm 0.032 \sim 0.423 \pm 0.048$ secまで延長した($p = 0.05$)。Beta群ではQT間隔の有意な延長は認めなかった。QTcはベプリジル群で $0.424 \pm 0.027 \sim 0.452 \pm 0.039$ secまで延長した($p = 0.001$)。ARB群、Beta群ではQTcの有意な延長は認めなかった。合併症はQT延長が4例で認められた。そのうちの2例はベプリジル群であり、ARB群、Beta群ではそれぞれ1例ずつであった。ベプリジルの減量もしくは一時休薬によりQT間隔は正常化し、torsades de pointesは認めなかった。脳梗塞は1例、一過性脳虚血性発作は2例、心不全は2

表2 ベプリジル内服前後の血圧変動

	収縮期血圧 (mmHg)		p	拡張期血圧 (mmHg)		p
	内服前	内服3ヵ月後		内服前	内服3ヵ月後	
ARB 群 維持群	134±21	130±20	n.s.	79±16	75±15	0.02
再発群	132±20	126±19	0.05	80±17	76±16	0.04
Beta 群 維持群	134±22	131±21	n.s.	76±16	74±14	n.s.
再発群	133±21	131±20	n.s.	78±16	75±16	n.s.
ベプリジル群 維持群	135±19	133±21	n.s.	76±18	74±13	n.s.
再発群	134±21	132±23	n.s.	79±16	77±16	n.s.

表3 ベプリジル内服前後の心電図変化

		Before	After	P value
PQ (sec)	ARB	0.163±0.03	0.164±0.03	n.s.
	Beta	0.168±0.034	0.167±0.034	n.s.
	Bepridil	0.166±0.024	0.167±0.021	n.s.
QRS (sec)	ARB	0.098±0.018	0.097±0.018	n.s.
	Beta	0.094±0.012	0.095±0.012	n.s.
	Bepridil	0.098±0.017	0.108±0.02	n.s.
QT (sec)	ARB	0.389±0.044	0.405±0.047	0.02
	Beta	0.403±0.042	0.412±0.04	n.s.
	Bepridil	0.401±0.032	0.423±0.048	0.05
QTc	ARB	0.432±0.04	0.439±0.036	n.s.
	Beta	0.426±0.037	0.427±0.04	n.s.
	Bepridil	0.424±0.027	0.452±0.039	0.001

例で認められた。そのほか喀血は2例、痔出血は1例認められたがワルファリンの投与中止により改善した。

IV. 考 察

今回の前向き試験では、カンデサルタンとベプリジルの併用はベプリジル単独群と比較し持続性AFの洞調律維持に有効であり、カルベジロールとベプリジルの併用もベプリジル単独群と比較し持続性AFの洞調律維持に有効であった。

1. 心房細動に対するARBの有効性

AFに対するARBもしくはACE阻害剤の有効性については大規模臨床試験のサブ解析により確立しつつある。われわれも後ろ向きではあるがベプリジルとレニン・アルドステロン系阻害剤の併用はAFの洞調律維持に有効であったと報告した⁴⁾。Vermesらは⁵⁾心機能低下例において、エナラプリルはAFの新規発症を有意に減少させたと報告しており(SOLVED試験)、Pedersenらは⁶⁾心筋梗塞後の心機能低下例において、トランドラプリルAFの新規発症を有意に減少させたと報告した。ACE阻害剤によるAFの洞調律維持効果のメカニズムは左房のストレッチを抑制し、左房圧を減少させることでAF発症を抑制したと報告している。ただこれらの試験は後ろ向きであり評価は難しい。LIFE試験では⁷⁾、ロサルタンとアテノロールで比較しているが、ロサルタンとアテノロールでは血圧変化には差を認めなかつ

たものの、ロサルタンの方がAFの新規発症を有意に抑制した。Val-Heft試験では⁸⁾バルサルタンがコントロール群に比べAFの新規発症を37%減少させた。大規模臨床試験のサブ解析ではあるがARBがAFに対して有効である可能性が示唆された。しかしこれらは新規発症をみており、AFの患者を対象としておらず評価は難しい。Madridらは⁹⁾AFの患者に対してアミオダロン単独群とアミオダロンとARB併用群で除細動後の洞調律維持を前向きに検討し、アミオダロンとARB併用群が有意に洞調律維持可能であったと報告した。今回のわれわれの結果もアミオダロンとベプリジルの違いはあるが同様であり、AFの患者においてARBは洞調律維持に有効であることが示唆された。ARBのAFに対するメカニズムとしては、心房リモデリングの抑制が大きく影響していると考えられる。ARBは左房ストレッチの抑制、左室拡張期圧の減少、心筋線維化の抑制や炎症、自律神経にも関与しているといわれている。われわれの試験ではARB群は収縮期血圧、拡張期血圧ともに減少させたが洞調律維持群、非維持群ともに減少させているため血圧減少はAFの洞調律維持の大きな原因ではなくいろいろな要素が絡んでいると考えられた。

2. 心房細動に対するベプリジルの有効性

ベプリジルは狭心症治療薬として開発されたが^{3,10)}、その後多くの心筋イオンチャネル(Na⁺チャネル、

Ca²⁺チャネル, K⁺チャネル)に対して抑制作用を持つことが明らかとなり, 我が国では抗狭心症薬より, 主に抗不整脈薬として臨床応用されている^{11)~13)}. ベプリジルの適応は今のところ心室性不整脈であるが, 最近の報告ではAFの洞調律維持に高い有効率を示している^{14), 15)}. 今回の研究でも, 40ヵ月の経過において61%で洞調律維持可能であり有効性が示された. ベプリジルの長期に持続したAFに対しても除細動効果があったため, ベプリジルのAFに対する保険適応を求める声が多く, 2006年医師主導型治験としてAFに対して効能追加を目的に治験が施行され, 高い除細動効果が得られた. われわれのデータを含め今後適応追加が期待される. ただQT延長によるtorsades de pointesの副作用があり, 嚴重に心電図および血液検査で経過を追い, QT延長や低K血症に気をつけなければならない.

3. 心房細動に対するカルベジロールの有効性

カルベジロールは心不全や高血圧症の患者に対しての有効性は確立されているが, AFに対しては不明である^{16), 17)}. LIFE試験ではロサルタンがアテノロールと比較し新規発症のAFを有意に減少させたことより, AFへのβ遮断薬の有効性が疑問視された. しかし最近になり, カルベジロールは術後のAF発症を抑制したとの報告が散見されるようになった^{18)~22)}. われわれの試験でも持続性AFの洞調律維持にカルベジロールは有効であったため, AFの薬物療法におけるupstream治療として期待される.

4. 研究の限界

今回の試験では症状を評価に入れていないため, 無症状のAFの評価には困難な点がある. 特に発作性AFでは2週間に1回の心電図検査では評価に限界があり, 電話転送心電図などによる評価が今後必要となるであろう. ただ持続性AFの評価は問題ないと考えられた.

V. 結 語

AFの洞調律維持にベプリジルとカンデサルタンの併用が有効であり, 心電図でQT時間と血中のカ

リウムのデータに気をつければ安全に使用できると思われた.

〔文 献〕

- 1) Fujiki A, Tsuneda T, Sugao M, Mizumaki K, Inoue H : Usefulness and safety of bepridil in converting persistent atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*, 2003 ; 92 : 472 ~ 475
- 2) Yoshida T, Niwano S, Inuo K, Saito J, Kojima J, Ikeda K, Hara H, Izumi T : Evaluation of the effect of bepridil on paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*, 2003 ; 67 : 11 ~ 15
- 3) Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ : Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 45 : 1832 ~ 1839
- 4) Kawamura M, Ito H, Onuki T, Miyosi F, Minoura Y, Asono T, Tanno K, Kobayashi Y : Combination therapy of renin angiotensin system inhibitors and bepridil is useful for maintaining sinus rhythm in the patients with atrial fibrillation. *J Cardiol*, 2007 ; 50 : 345 ~ 350
- 5) Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A : Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction : Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation*, 2003 ; 107 : 2926 ~ 2931
- 6) Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Pedersen CT : Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1999 ; 100 : 376 ~ 380
- 7) Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB : Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol : the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 45 : 712 ~ 719
- 8) Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN : Val-HeFT Investigators : Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure : results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*, 2005 ; 149 : 548 ~ 557
- 9) Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P,

- Moro C : Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation : a prospective and randomized study. *Circulation*, 2002 ; 106 : 331 ~ 336
- 10) DiBianco R, Alpert J, Katz RJ, Spann J, Chesler E, Ferri DP, Larca LJ, Costello PB, Gore JM, Eisenman MJ : Bepridil for chronic stable angina pectoris : results of a prospective multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study in 77 patients. *Am J Cardiol*, 1984 ; 53 : 35 ~ 41
 - 11) Anno T, Furuta T, Itoh M, Kodama I, Toyama J, Yamada K : Electromechanical effects of bepridil on rabbit isolated hearts. *Br J Pharmacol*, 1984 ; 81 : 41 ~ 47
 - 12) Wang JC, Kiyosue T, Kiriyaama K, Arita M : Bepridil differentially inhibits two delayed rectifier K^+ currents, I_{kr} and I_{ks} , in guinea-pig ventricular myocytes. *Br J Pharmacol*, 1999 ; 128 : 1733 ~ 1738
 - 13) Harder DR, Sperelakis N : Bepridil blockade of Ca^{2+} -dependent action potentials in vascular smooth muscle of dog coronary artery. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1981 ; 3 : 906 ~ 914
 - 14) Nakazato Y, Yasuda M, Sasaki A, Iida Y, Kawano S, Nakazato K, Tokano T, Minoda Y, Sumiyoshi M, Nakata Y, Daida H : Conversion and maintenance of sinus rhythm by bepridil in patients with persistent atrial fibrillation. *Circ J*, 2005 ; 69 : 44 ~ 48
 - 15) Yasuda M, Nakazato Y, Sasaki A, Kawano Y, Nakazato K, Tokano T, Daida H : Clinical evaluation of adverse effects during bepridil administration for atrial fibrillation and flutter. *Circ J*, 2006 ; 70 : 662 ~ 666
 - 16) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH : The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*, 1996 ; 334 : 1349 ~ 1355
 - 17) Ruffolo RR Jr, Feuerstein GZ : Pharmacology of carvedilol : rationale for use in hypertension, coronary artery disease, and congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1997 ; 11 : 247 ~ 256
 - 18) McMurray J, Kober L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J, Remme W, Sharpe DN, Ford I : Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 45 : 525 ~ 530
 - 19) Haghjoo M, Saravi M, Hashemi MJ, Hosseini S, Givtaj N, Ghafarinejad MH, Khamoushi AJ, Emkanjoo Z, Fazelifar AF, Alizadeh A, Sadr-Ameli MA : Optimal beta-blocker for prevention of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery : carvedilol versus metoprolol. *Heart Rhythm*, 2007 ; 4 : 1170 ~ 1174
 - 20) Merritt JC, Niebauer M, Tarakji K, Hammer D, Mills RM : Comparison of effectiveness of carvedilol versus metoprolol or atenolol for atrial fibrillation appearing after coronary artery bypass grafting or cardiac valve operation. *Am J Cardiol*, 2003 ; 92 : 735 ~ 736
 - 21) Katritsis DG, Panagiotakos DB, Karvouni E, Giazitzoglou E, Korovesis S, Paxinos G, Anagnostopoulos CE, Camm AJ : Comparison of effectiveness of carvedilol versus bisoprolol for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2003 ; 92 : 1116 ~ 1119
 - 22) Ohtsuka T, Hamada M, Saeki H, Ogimoto A, Hiasa G, Hara Y, Shigematsu Y, Hiwada K : Comparison of effects of carvedilol versus metoprolol on cytokine levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2002 ; 89 : 996 ~ 999