

## 論文の内容の要旨

論文題目 心房細動の抑制に関する実験的・臨床的検討

指導教官 永井良三教授

東京大学大学院医学系研究科

平成10年4月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 笠岡祐二

### 背景・目的

発作性心房細動は日常臨床において遭遇する機会の多い上室性不整脈であり、その適切な管理は大きな課題である。近年進展の著しいカテーテルアブレーション、ペーシング療法、植え込み型心房除細動器などの非薬物療法は一定の効果を挙げているものの、その適応には限界がある。したがって発作性心房細動に対する治療の主体は依然としてⅠ群抗不整脈薬を中心とした薬物療法であるが、その治療成績は現状では満足すべきものではない。一方で発作性心房細動に対する副交感神経系の関与について臨床的・実験的に多くの報告があり、Ⅰ群抗不整脈薬の有する抗コリン作用が薬剤の抗細動効果の向上に結びつく可能性が示唆される。Ⅰ群抗不整脈薬の有する抗コリン作用が実際に薬剤の抗細動効果を増強しうるか否かを知る目的で、2つの研究をおこなった。抗コリン作用強度の異なるⅠ群抗不整脈薬を用いて、(研究1)ではイヌ迷走神経刺激心房細動モデルにおける抗細動効果を、(研究2)では、器質的心疾患のない左室収縮能正常の発作性心房細動における治療成績を比較検討した。

### 研究1—方法

$\alpha$ -クロラロース麻酔開胸犬41頭(8-16 kg)を用い、迷走神経刺激として10 Hz、

2 msec のパルス刺激を右迷走神経に加えた。ジソピラミド (1、2 mg/kg)、シベンゾリン (0.75、1.5 mg/kg)、プロカインアミド (5、10 mg/kg)、硫酸アトロピン (0.005、0.01 mg/kg) の各薬剤または生理食塩水投与前後で、心房有効不応期、心房間伝導時間を測定した。また薬剤の抗コリン作用の指標として、迷走神経刺激電流を漸増して洞周期が 50%延長する電流値 (洞周期閾値) を求め、薬剤の抗細動効果の指標として高頻度刺激で心房細動を誘発した後、迷走神経刺激電流を漸減して心房細動が停止する電流値 (心房細動閾値) を求めた。

#### 研究 1—結果

各抗不整脈薬の血中濃度は高用量ではいずれも正常下限付近であった (ジソピラミド :  $1.17 \pm 0.25$  mg/L [2 mg/kg]、シベンゾリン :  $0.31 \pm 0.04$  mg/L [1.5 mg/kg]、プロカインアミド :  $5.1 \pm 0.6$  mg/L [10 mg/kg])。硫酸アトロピンにより心房有効不応期に有意な変化は見られなかったが、洞周期閾値、心房細動閾値の上昇は有意であった (洞周期閾値 :  $0.09 \pm 0.04$  mA  $\rightarrow$   $0.20 \pm 0.08$  mA [0.01 mg/kg]、 $p < 0.05$ 、心房細動閾値 :  $.08 \pm 0.05$  mA  $\rightarrow$   $0.18 \pm 0.05$  mA [0.01 mg/kg]、 $p < 0.05$ )。基本周期 150 msec と 200 msec の間では、抗不整脈薬間で心房有効不応期と心房間伝導時間から算出される興奮波長に有意差は認められなかった。洞周期閾値は抗不整脈薬の中でジソピラミドにおいてのみ有意な上昇を示した ( $0.09 \pm 0.04$  mA  $\rightarrow$   $0.35 \pm 0.08$  mA [2 mg/kg]、 $p < 0.001$ )。心房細動閾値の増加は抗不整脈薬のいずれも有意であったが、顕著な増加を示したのはジソピラミドのみであり、シベンゾリン、プロカインアミドの間では有意差は認められなかった (ジソピラミド :  $0.10 \pm 0.05$  mA  $\rightarrow$   $0.50 \pm 0.10$  mA [2 mg/kg]、 $p < 0.001$ 、シベンゾリン :  $0.09 \pm 0.04$  mA  $\rightarrow$   $0.18 \pm 0.03$  mA [1.5 mg/kg]、 $p < 0.005$ 、プロカインアミド :  $0.08 \pm 0.03$  mA  $\rightarrow$   $0.13 \pm 0.07$  mA [10 mg/kg]、 $p < 0.05$ )。

#### 研究 2—方法

東京大学医学部附属病院及びその関連病院において、1996 年以降にジソピラミド、シベンゾリン、ピルジカイニドにより発作性心房細動の治療をおこなった患者のうち、自覚症状と発作の対応が確実で、心エコー上左室駆出分画が正常で器質的心疾患のない 116 人を後ろ向きに解析した。2 年間の観察期間中に同一薬物治療が中止・変更されることなく継続される期間 (治療継続期間) を用いて Kaplan-Meier 法を適用し、log-rank 検定をおこなった。さらに自覚的な発作の好発時間帯に基づくサブグループ解析をおこなった。

## 研究 2—結果

使用薬剤により患者を 3 群に分けると、ジソピラミドは 49 人、シベンゾリンは 26 人、ピルジカイニドは 39 人となった。各群の臨床的背景は、 $\beta$  遮断薬の併用率がジソピラミドで高いことを除いて有意差を認めなかった。好発時間帯が夜型の群では、6 カ月、2 年経過時点での治療継続率はそれぞれ、ジソピラミドが 61、49%、シベンゾリンが 50、50%、ピルジカイニドが 56、24%で、ピルジカイニドの治療継続率がジソピラミド、シベンゾリンに劣る傾向がみられたが、夜型、昼型+不定型のいずれのサブグループにおいてもジソピラミドに対するシベンゾリン、ピルジカイニドの治療継続率に有意差は認められなかった（夜型：それぞれ  $p=0.80$ 、 $0.19$ 、昼型+不定型：それぞれ  $p=0.51$ 、 $0.88$ ）。 $\beta$  遮断薬併用の有無によるサブグループで解析したところ、夜型に限定すると  $\beta$  遮断薬の併用による有意な治療継続期間の延長が認められた（ $p=0.04$ ）。ジソピラミドにおける  $\beta$  遮断薬併用率の高さがバイアスとなる可能性を排除するために、 $\beta$  遮断薬非併用例での解析を追加したが、好発時間帯が夜型、昼型+不定型のいずれにおいても、ジソピラミドとシベンゾリン、ピルジカイニドの間で有意な治療効果の差は認めなかった（夜型：それぞれ  $p=0.92$ 、 $0.19$ 、昼型+不定型：それぞれ  $p=0.64$ 、 $0.66$ ）。2 年間で 78 人（67%）の薬物治療が中止、他剤に変更された。このうち抗コリン作用に基づく副作用によりジソピラミドでは 4 人（8%）の治療が中止されたが、シベンゾリンでは中止例は観察されなかった。

## 考察

心拍変動解析では、一部の心房細動において発作性心房細動の発生直前に高周波成分の増加が認められる。またホルター心電図を用いた解析からは、発作性心房細動の発生、維持、停止について、食事や睡眠との関連を示唆するサーカディアンリズムの存在が知られている。実験的にも迷走神経に対する電気刺激によって心房細動の誘発が可能となり、誘発された心房細動は迷走神経刺激の中止によって容易に停止する。こうした観察は発作性心房細動における副交感神経系の関与の重要性を支持する。

薬理的迷走神経遮断（硫酸アトロピン 0.04 mg/kg 投与）では、心房有効不応期が若干の延長を示すことが報告されているが、（研究 1）における検討（硫酸アトロピン積算 0.01 mg/kg 投与）では、有意な延長は認められなかった。このことは、コントロールの状態では迷走神経緊張が存在することと、今回用いた硫酸アトロピンの投与量ではそれに十分に拮抗できなかったことを意味する。ところが、同じ硫酸アトロピンの投与量によって心房細動閾値については増加が認められている。

これはコントロールの状態で存在する迷走神経緊張に、今回用いた投与量の硫酸アトロピンで拮抗しうる程度の迷走神経刺激を付加することで、十分に心房細動の出現が容易になることを示唆する。したがって今回の検討で用いた迷走神経刺激は、概ね生理的な範囲の強度であることが推測され、この生理的な範囲の迷走神経刺激が実際に心房細動の出現を容易にすることを示唆するものと考えられた。

(研究1)では迷走神経刺激強度を可変的とする従来にはない迷走神経刺激心房細動モデルを採用した。これにより従来より弱い迷走神経刺激強度の下で、より生理的な迷走神経活動に近似する状態での薬剤の作用の観察を可能とした。このモデルにおいてI群抗不整脈薬本来のNa、Kチャンネル遮断作用による心房細動抑制作用と協同して、I群抗不整脈薬の有する抗コリン作用が抗細動効果の向上に寄与することが明らかとなった。また、ヒトの治療域と同等のレベルの薬剤血清濃度において抗細動効果の向上に寄与するのに十分な抗コリン作用を有するのは、ジソピラミド、シベンゾリン、プロカインアミドの中ではジソピラミドのみであった。抗不整脈薬の新しい分類として世界的に用いられる Sicilian Gambit では、ジソピラミドとシベンゾリンの抗コリン作用を区別なく扱っているが、この記載の問題点が本研究により示された。さらに抗コリン作用の有無によってI群抗不整脈薬による心房細動停止の機序に差がないこと、及び従来の仮説のように心房細動停止の機序が興奮波長の延長によるものではない可能性が示唆された。

(研究2)では、器質的心疾患をもたず、心エコー上左室駆出率が正常な有症候性の発作性心房細動に対するジソピラミド、シベンゾリン、プロカインアミドの治療継続期間を比較検討した。このような自律神経活動の影響が比較的強いと考えられる発作性心房細動が対象でも、抗コリン作用の強度が異なるジソピラミドとシベンゾリン、プロカインアミドとの間で有意な治療継続期間の差が認められないことが示された。また、これらの抗不整脈薬の選択に際して、発作の好発時間帯を考慮することは有意義ではないことが明らかとなった。一方で従来を通説と異なり、 $\beta$ 遮断薬の併用は夜型の発作性心房細動に対して著明な治療継続期間の延長をもたらし、 $\beta$ 遮断薬の併用を考慮する場合、発作の好発時間帯を確認することに意義がある可能性が示唆された。

イヌの健常心臓における心房細動とは異なり、臨床的な発作性心房細動では、それを孤立性心房細動に限定しても、背景に心房筋の繊維化、変性、虚血などの異常の存在が想定され、自律神経活動の関与についても必ずしも一律ではないと考えられる。このことが、臨床的な発作性心房細動における迷走神経活動の寄与は相対的に小さくし、(研究1)と(研究2)の結果の間に解離を生じた理由と推察される。