

< Editorial comment >

胎児期・新生児期の頻拍性不整脈の治療について

新潟大学小児科 佐藤 誠一

はじめに

胎児期・新生児期における不整脈は、時々遭遇する疾患ではあるが、治療に難渋することも少なくない。本論文では、胎児期の不整脈にまず digoxin を経母体的に投与し、無効であったため塩酸ソタロール(dl ソタロール)投与に変更して良好な経過を得た症例が報告されている。薬剤抵抗性胎児不整脈の症例報告は国内では意外に少なく、特に胎児期・新生児期に dl ソタロールを投与した報告はほとんどない。その意味で本論文の意義があると考ええる。

ここでは、①いわゆる発作性上室性頻拍(PSVT)の診断、②WPW 症候群における房室回帰性頻拍(AVRT)に対する薬物療法のポイント、③ソタロール投与に関する注意点、の3点について述べたい。

いわゆる発作性上室頻拍(PSVT)の診断

本来“上室性”という心電図用語は、頻拍を維持するために His 束分岐部より上位の組織のみが関与する場合に用いられていた。つまり頻拍中の QRS が体表面心電図上で正常幅を呈しているか、あるいは心室内変行伝導を示していると考えられる場合に PSVT と診断された。ところが、電気生理学的検査(EPS)の導入により Kent 束や心室までもリエントリー回路に含まれる場合でも前述の心電図所見を呈することが明らかとなった¹⁾。PSVT の機序としては、リエントリー、異所性自動能亢進、および誘発活動(triggered activity)が考えられる。リエントリーには心房粗動(AF)、WPW 症候群に合併した房室回帰性頻拍(AVRT)、房室結節回帰性頻拍(AVNRT)などが含まれる。異所性自動能亢進には paroxysmal atrial tachycardia (PAT) などが含まれる。

体表面心電図から上記の機序を解明することは必ずしも容易ではない。むしろ、機序解明ができていない場合に“PSVT”と総称していると考えてほしい。したがって、本論文の症例では、生後の心電図で波が見つかり、頻拍時の心電図は narrow QRS であることから、His 束を順行し Kent 束を逆行する AVRT (orthodromic reciprocating tachycardia) と診断できる。

次に、本論文中の胎児エコーで心房と心室が 1:1 とあるが、PSVT の確定診断にはならない点に注意してほしい。心室頻拍(VT)で室房伝導がある場合には 1:1 になり得るし、反対に AVNRT でもいわゆる upper common pathway が decremental conduction (減衰伝導) する場合には 1:1 にはならない場合がある。

WPW 症候群における房室回帰性頻拍(AVRT)に対する薬物療法のポイント

リエントリー性の頻脈の場合“切れやすいところを切る”が薬物療法の基本と考えている。本論文にある AVRT は間歇的に出現している。自然停止しているところを細かく観察し、最後の P 波の有無を確認してほしい。P 波がなければ Kent 束側で切れて停止しており、P 波があれば His 束側で切れていることが分かる。Kent 束側で停止する薬剤には Vaughan Williams 分類の I 群抗不整脈薬(procainamide など)があり、His 束側で停止する薬剤には II 群(β遮断薬)や digoxin、ATP などが含まれる²⁾。いわゆる教科書的には“digoxin は Kent 束の不応期を短縮させるので WPW 症候群では使用禁忌”となっているが、His 束側で切れやすい症例では β 遮断薬と併用することで頻拍を停止できることもある。Ca 拮抗薬は胎児期・新生児期には心停止をきたすことがあるので使用を控えたい。

本論文では自然停止の様式が明らかではないが、上記の理由から、AVRT と診断した時点での“digoxin+procainamide”の 2 剤併用には疑問が残る。dl ソタロールの β 遮断薬効果(次項参照)は比較的速やかに効果が発現することから、His 束側で停止した可能性が考えられる。このことから、あくまで推測に過ぎないが“digoxin + β 遮断薬”の選択も有効であった可能性が考えられる。

なお蛇足ではあるが、本論文の症例は最終的に波が消失しているが、潜在性 WPW 症候群に移行している可能性が高く、AVRT の危険が消失してはいないことに注意してほしい。

dl ソタロール投与に関する注意点

不整脈に対する治療法は従来より薬物療法が first choice であり、カテーテル焼灼術の有効性が認められている今日でも、特に小児期では first choice は薬物療法と考える。

これまで特に難治性心室性不整脈では、I 群抗不整脈薬が多く用いられてきた。しかし I 群抗不整脈薬は、① Na チャンネル遮断作用のため陰性変力作用を有すること、② CAST study³⁾で心筋梗塞後の心室性不整脈を抑制するにも関わらず生存率を低下させることが明らかになったこと、から器質的心疾患を有する症例では使用に疑問が投げかけられた。そこで注目されたのが III 群薬剤である。III 群薬は K 電流抑制により心筋活動電位持続時間を延長させ、心筋の有効不応期を延長させることでリエントリー不整脈を抑制する。陰性変力作用を有しないため心機能が低下した症例に対しても使用可能である(同様の目的でアミオダロンが注目されているが、心外副作用も多く半減期も非常に長い)。

dl ソタロールは、欧米では元々 β 遮断薬として高血圧治療などに用いられてきた。1980 年代に III 群薬剤の抗不整脈作用を有することが分かり注目され、さらに米国では ESSEM 試験⁴⁾により III 群の有効性が I 群に優ることが示された。国内では心室頻拍・心室細動を対象とし 1993 年 11 月から有効性・安全性が検討され⁵⁾、1999 年 1 月に多剤抵抗性の難治性心室性不整脈を適応症として発売された。

dl ソタロールの心筋活動電位持続時間延長作用は、徐脈時に過度に延長させ(これを逆頻度依存性ブロックと呼んでいる)、Torsades de Pointes の発生を助長する。3.5% に Torsades de Pointes が発生したという報告⁴⁾がある。特に、純粋な光学異性体 d ソタロールはこの作用のみが強いことが確認されており、 β 遮断作用を有する dl ソタロール(ラセミ体)が使用されている。

投与に際しては、QT 時間のチェックと催不整脈作用に十分留意する必要がある。また β 遮断薬作用から徐脈、心機能低下、血圧低下などにも注意を要する。排泄は主に腎臓で行われるため、排尿が十分ではない新生児期や腎不全患児の場合には投与量の調節が難しい。

国外では胎児期から小児期における dl ソタロールの使用報告も多く、注目すべき点は上室性不整脈も多く含まれている点である。しかし国内での適応は、他に有用な薬物療法がない心室細動あるいは心室頻拍の患者のうち・・・”となっている。このことを十分に心得た上で、家族・本人に病態を理解していただき、必要性を十分に認識していただくことが重要である。さらに胎児への経母体投与の場合には、母体の QT 時間や不整脈発生など、副作用の出現には十分な注意を払う必要がある。

おわりに

今後さらに本論文のような症例経験を重ねることで、dl - ソタロールのみならず各種の抗不整脈薬における有用性・安全性等を確認する必要性を感じている。

文 献

- 1) 伊藤明一, 篠田 晋, 長島道夫: 発作性上室性頻拍, 循環器講座 2, 不整脈発生機構と臨床(橋場邦武, 森 博愛編), 丸善, 東京, 1985
- 2) Hiejima K, Suzuki F, Takahashi M, et al: Electrophysiologic Evaluation of Antiarrhythmic Drugs on Supraventricular Tachycardia. Jpn Circ J. 1983; 47: 98-104
- 3) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: N Engl J Med 1989; 321: 406-412
- 4) Mason JW, et al: A Comparison of seven Antiarrhythmic Drugs in Patients with Ventricular Tachycardias. N Engl J Med 1993 329: 452-458
- 5) 加藤和三, 他: 生命に危険のある再発性の心室性不整脈に対する Sotalol の臨床効果 多施設共同研究による用量設定試験及び長期投与試験. 臨床医薬 1998; 14: 2603-2636