

# 不整脈および心不全予防・管理としての不整脈治療

## —アミオダロン低用量長期投与の安全性・有用性—

徳島赤十字病院 循環器内科

細川 忍  
日浅 芳一

### はじめに

生命に危険のある心室細動および心室頻拍，肥大型心筋症に伴う心房細動に対し，アミオダロンは極めて有用な薬剤である。近年，心不全（低心機能）に伴う心房細動にも適応が拡大され，心不全予防にも有用とされている。一方，アミオダロンはいくつかの重大な副作用を有している。アミオダロンの副作用を招く危険因子として，「年齢」「維持量」「血中濃度」が挙げられることから<sup>1)</sup>，アミオダロンの安全な使用においては，定期的な血中濃度の測定と，それを指標とし維持投与量を極力減量することが重要となる。

本稿では，当院で1年以上アミオダロン低用量を維持量とし得た心房細動例と心室頻拍例について安全性および有効性について比較検討したので報告する。

### 対象

患者背景を Table 1 に示す。平均年齢は 70.7 ± 11.5 歳，性別は男性が 9 例，循環器基礎疾患としては，心不全 9 例，心室頻拍 7 例，心房細動 4 例，平均左室駆出率 33.6 ± 15.4% であった。

#### 当院における低用量アミオダロン投与症例

##### 1) アミオダロン減量のイメージ

まず図 1 に，心房細動に対するアミオダロン投与例の処方内容について経過図を示した。〔症例 1〕は 88 歳，男性。低心機能によるうっ血性心不全に

て入院，心房細動に対しアミオダロンを投与され，その後減量している。1年以上アミオダロン 50 mg/日投与により洞調律を維持している症例である。心房細動発作および心不全入院なく経過している。

図 2 に心室細動例を示す〔症例 2〕。79 歳，男性で，僧帽弁閉鎖不全によるうっ血性心不全にて弁形成術を施行されたが，人工心肺離脱時より心室頻拍を認め，コントロールに難渋した。アミオダロンにより発作のコントロールと血中濃度を見ながら減量し少量維持で不整脈発作および心不全入院なく経過できている。

Table 2 に心室頻拍例と心房細動例で患者背景，心エコーでの指標，アミオダロン投与量，期間，血中濃度など比較しているが，心室頻拍群で心不全が多く含まれる以外は両群間に有意差はなかった。

この患者群の平均の観察期間は 72.4 カ月だが，現在のところ，死亡例はなく，間質性肺炎などの重篤な合併症も発症していない。

Table 1 患者背景

n	11
平均年齢 (歳)	70.7 ± 11.5
男性 (%)	9
心室頻拍	7
心房細動	4
心不全 (虚血性 / 非虚血性 / 弁膜症手術後)	9 (5/2/4)
ICD/CRTD	2
アミオダロン投与期間 (月)	72.4
アブレーション / maze	3

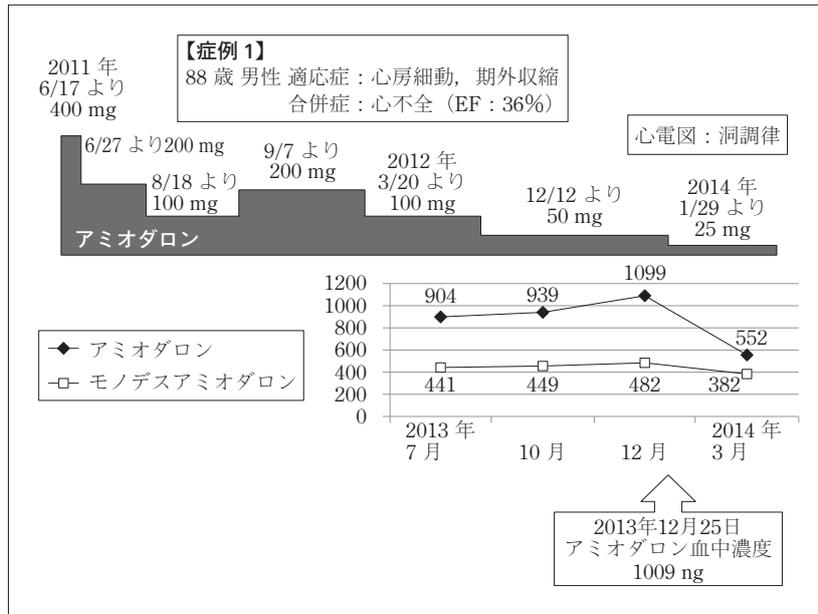


図1 心房細動例

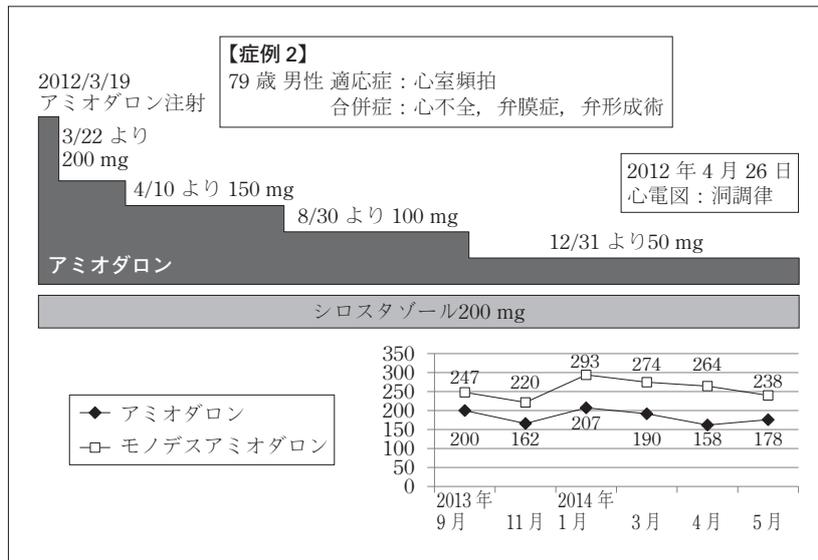


図2 心室頻拍例

考 察

心不全患者における死亡原因としては、心不全の増悪とともに心臓突然死が多くを占める。突然死をもたらすベースの疾患は心室頻拍および心室細動といった心室性不整脈であり、それを回避し得る薬剤としてβ遮断薬とアミオダロンが挙げられる。心不全患者では心房の拡大、線維化などにより心房細動が成立しやすくなり、心房細動患者では、心拍出量が減少し、とくに心室レートが速くなることで血圧低下や心不全を招来する。すなわち、心不全管理

において不整脈は重要な治療ターゲットであり、心房細動の治療は、心房細動がもたらす心原性脳梗塞予防や患者QOLの向上とともに、心不全予防の観点からもなされる必要がある。心房細動において、アミオダロンは器質的心疾患（肥大型心筋症・心不全）を合併する心房細動のリズムコントロール、あるいは心不全合併心房細動例のレートコントロールの、双方の観点から有用性が期待できることから、心不全ないし心房細動の診療上、常に念頭に置かれるべき薬剤である。

しかしながら、アミオダロンには肺毒性（間質性

Table 2

背景	心室頻拍 (n = 7)	心房細動 (n = 4)
年齢	74.4 ± 8.0	64.2 ± 7.4
性別 (男性)	5 ( 71%)	4 (100%)
心不全	7 (100%) <sup>#</sup>	2 ( 50%)
冠動脈疾患	3 ( 43%)	2 ( 50%)
拡張型心筋症	2 ( 29%)	0 ( 0%)
肺高血圧	3 ( 43%)	1 ( 25%)
CKD (≧2)	5 ( 71%)	2 ( 50%)

心エコー	心室頻拍 (n = 7)	心房細動 (n = 4)
左室拡張末期径 (mm)	69.5 ± 8.8	64.3 ± 16.2
左室収縮末期径 (mm)	59.6 ± 10.6	50.7 ± 20.7
左室駆出率 (%)	30.0 ± 9.7	42.0 ± 25.4
アミオダロン維持量 (mg)	46.4 ± 9.4	50.0
維持量までの期間 (月)	15.8 ± 7.0	10.5 ± 5.9
導入時アミオダロン量 (mg)	171.4 ± 46.1	162.5 ± 37.5
減量時アミオダロン濃度	806.6 ± 157	1461.0 ± 146.0

<sup>#</sup> : p < 0.05

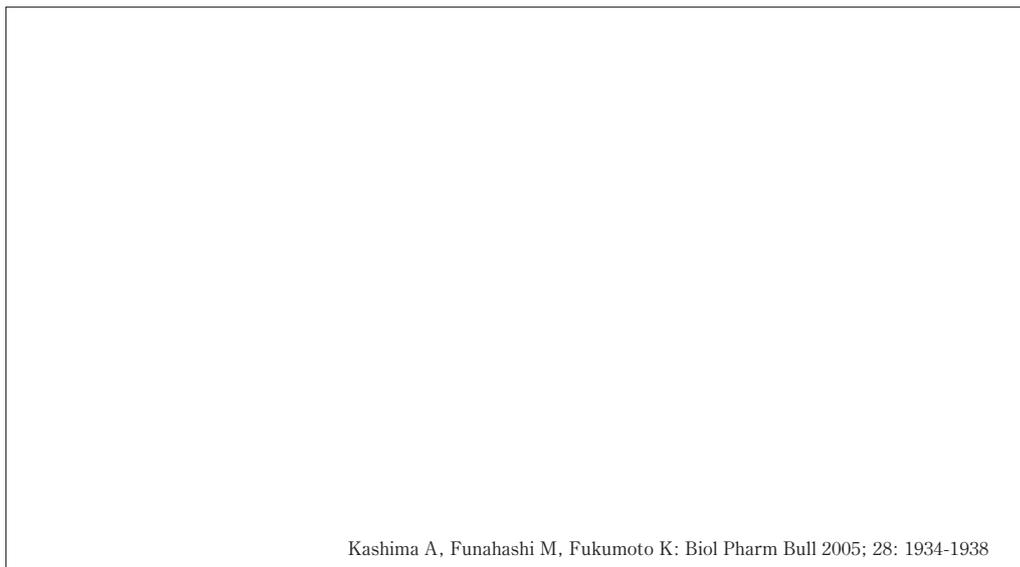


図3 アミオダロン (未変化体・活性代謝物) 血中濃度と投与期間の関係

肺炎など), 甲状腺機能障害といった重篤な副作用が危惧される。また, 眼科領域においても副作用が認められ, 当院の眼科からもアミオダロン角膜症に関する症例報告がある<sup>2)</sup>。これらアミオダロンの種々の副作用とそれを回避する対策の詳細については他報に譲るが, 比較的発症頻度が高い肺毒性については, アミオダロン維持量とアミオダロンの主活性代謝物である N-モノデスエチルアミオダロン (以下, モノデスアミオダロン) の濃度が副作用発現の危険因子とされている<sup>1)</sup>。したがって, アミオ

ダロン継続投与例ではその定期的な測定が副作用予防において重要である。

アミオダロンは脂肪に高濃度に蓄積し, 半年程度の投与で血漿中濃度と十分な平衡関係 (定常状態) に達することが知られている。つまり, 一定の維持量であっても, それを長期に継続することで, 投与期間に従って未変化体, 活性代謝物ともに血中濃度は上昇し続けることになる (図3)<sup>3)</sup>。したがって, 副作用回避のためには漫然と投与を継続するのではなく, 常にアミオダロンの減量を意識した血中濃度

のモニタリングが必須の項目となる。

本稿では、当院での、1年以上アミオダロン 50 mg/日にて維持されている心房細動・心室頻拍例を紹介した。多くの場合、アミオダロンは 200～400 mg/日にて導入し、心室頻拍コントロールや心房細動の除細動がなされれば早期に 100～200 mg/日に減量、以降は 1～2年以内に 50 mg/日（場合によっては 25 mg/日）まで減量することで、不整脈の管理が可能となっている。

当該の疾患患者は高齢者も多く、投与期間中に体重が大きく変化（減少）することも少なくない。アミオダロンの脂肪組織への蓄積性を考えると、比較的急峻な血中濃度の上昇がみられることも経験する。当院での血中濃度の測定は、おおむね 2～3カ月に 1回の頻度とし、血中アミオダロン濃度として「1000 ng/mL」を危険域と考え、700～800 ng/mLでは減量を“強く”意識するというのが目安である。今回呈示した症例では、アミオダロン 50 mg/日（以下）の維持量であれば、血中濃度はおおむね 300 ng/mL程度で推移しており、かつ症状の安定が得られている。50 mg/日以下の低用量投与にて症状がコントロールできれば、アミオダロンは極めて安全な薬剤であると考えられ、例えば超高齢者の心不全患者を管理する場合でも、決してその使用を躊躇する必要はないと考える。

心房細動と心不全とは切っても切れない関係にあるが、実臨床において心不全症状ととらえられた症状が、実は心房細動によるものであることは少なく、心不全患者では潜在的な心房細動（合併）例が含まれているケースは多い。心不全診療においては、常に心房細動を意識した診療と治療の選択を念頭に置きたい。心不全の基礎治療薬として、 $\beta$ 遮断薬を筆頭に、ACEIやARBあるいは利尿薬（抗

アルドステロン薬）、経口強心薬等があるが、それらと同様にアミオダロンも「心不全治療薬」の範疇としてとらえてよい薬剤である。アミオダロンの心不全の長期予後に対するエビデンスは、疾患の性格上現時点では乏しいものの、アミオダロンは陰性変力作用を有さないことから、とくに低血圧を呈する心不全例など $\beta$ 遮断薬の適応が難しい症例では、その代替としての役割も果たし得るであろう。

## ま と め

それ自体が致死的な疾患ではない心房細動の治療目的は、まず心原性脳梗塞予防があるが、心房細動が招来する心不全に対する予防も、超高齢化社会においては大きな治療ターゲットであると考えられる。洞調律が維持できればそのいずれも予防が可能であることから、まずリズムコントロールを図り、抗塞栓療法を行って、かつ心不全を予防する。こうした観点からの心房細動診療においてアミオダロンは必須の薬剤であるが、その安全な運用にあたっては、定期的に血中アミオダロン濃度（および血中モノデスアミオダロン濃度）を測定し、50 mg/日（以下）の低用量を維持量とすることを心がけたい。

## 文 献

- 1) Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, et al: Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ J* 2007; **71**: 1610-6.
- 2) 田近弘子, 岩田明子, 矢野雅彦: アミオダロン角膜症の1例. *Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal* 2002; **7**: 88-90.
- 3) Kashima A, Funahashi M, Fukumoto K, et al: Pharmacokinetic characteristics of amiodarone in long-term oral therapy in Japanese population. *Biol Pharm Bull* 2005; **28**: 1934-8.