

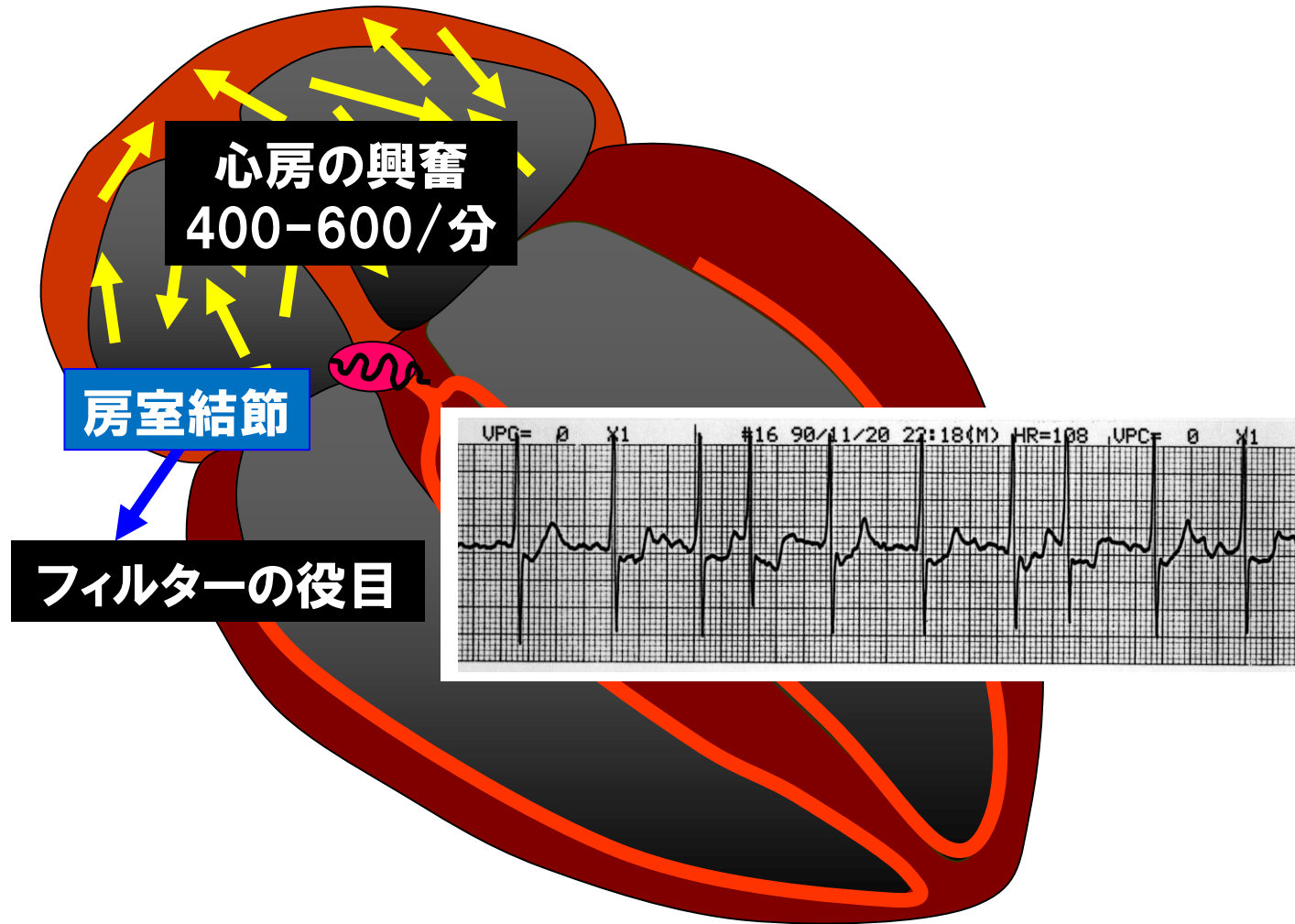
第5回東京East救急医療研究会
2019年 5月14日 (火): 東日暮里

頻脈性心房細動の病態と治療
- 急性期から慢性期まで -

日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学分野
大学院教授

清水 渉

心房細動と病態



心房細動の徴候および症状

- AF患者の50%以上が無症候性
- 動悸のように不整脈自体を反映して出現する症状と、不整脈による血行動態の変化を反映した疲労、めまい、失神、狭心症などがある



動悸

速く不規則な鼓動



呼吸困難

労作時の息切れ



疲労

身体の疲れ



めまい

頭部のふらつき



失神

気絶, 眼前暗黒感



狭心症

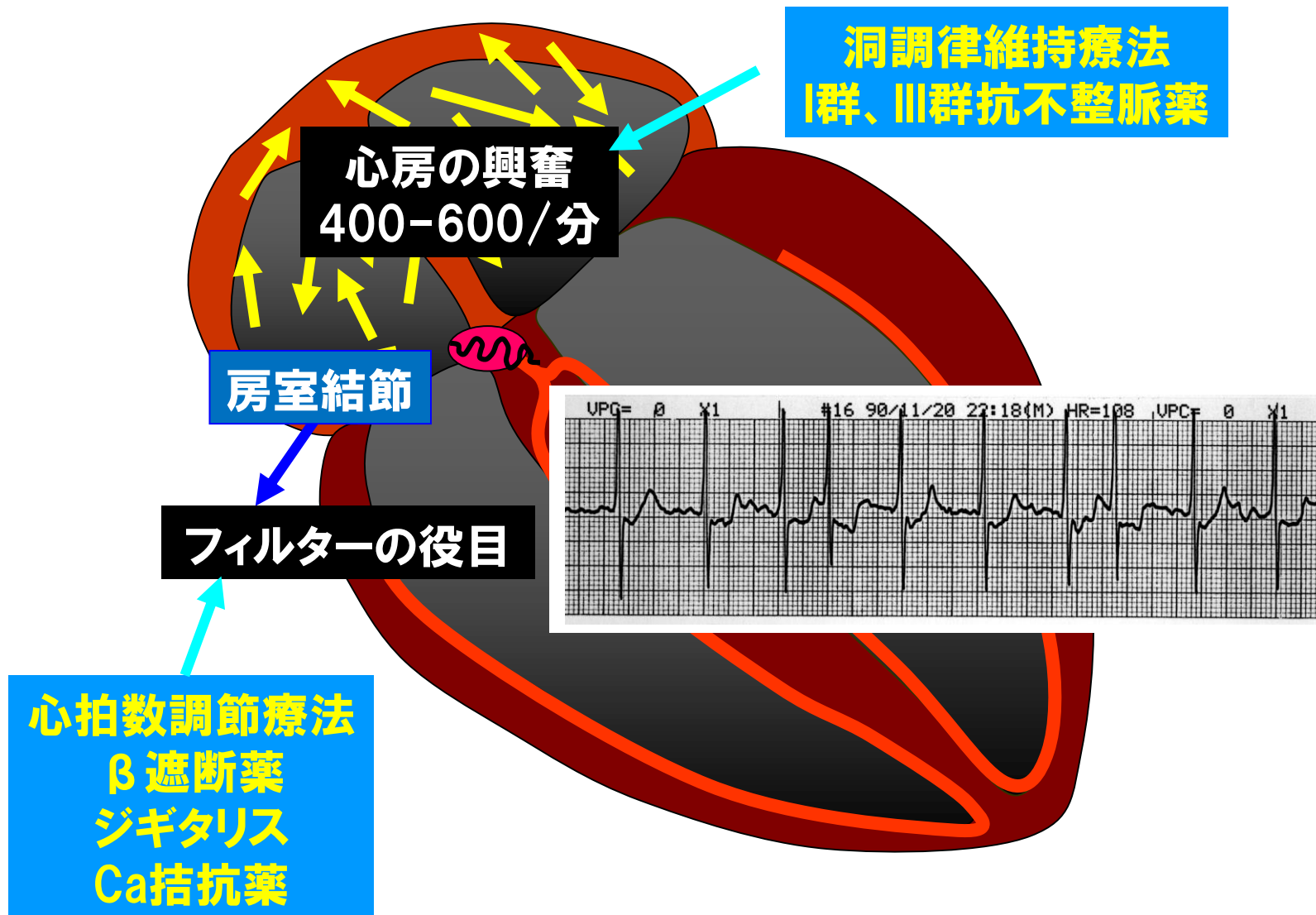
胸痛・胸部不快感

AFの確定診断

- AFの確定診断には、症状の有無にかかわらず不整脈が発現している間に心電図を記録すること
- AFの心電図記録は、どのような記録でも有効
 - 12誘導心電図
 - 24時間ホルター心電図
 - 携帯心電計



心房細動の薬物治療



洞調律維持療法
I群、III群抗不整脈薬

心房の興奮
400-600/分

房室結節

フィルターの役目

心拍数調節療法
β遮断薬
ジギタリス
Ca拮抗薬



心房細動のタイプと薬物治療

(1) 発作性心房細動

自然停止するもの

洞調律維持療法 > 心拍数調節療法

(2) 持続性心房細動

停止に薬物や電氣的除細動を
必要とするもの

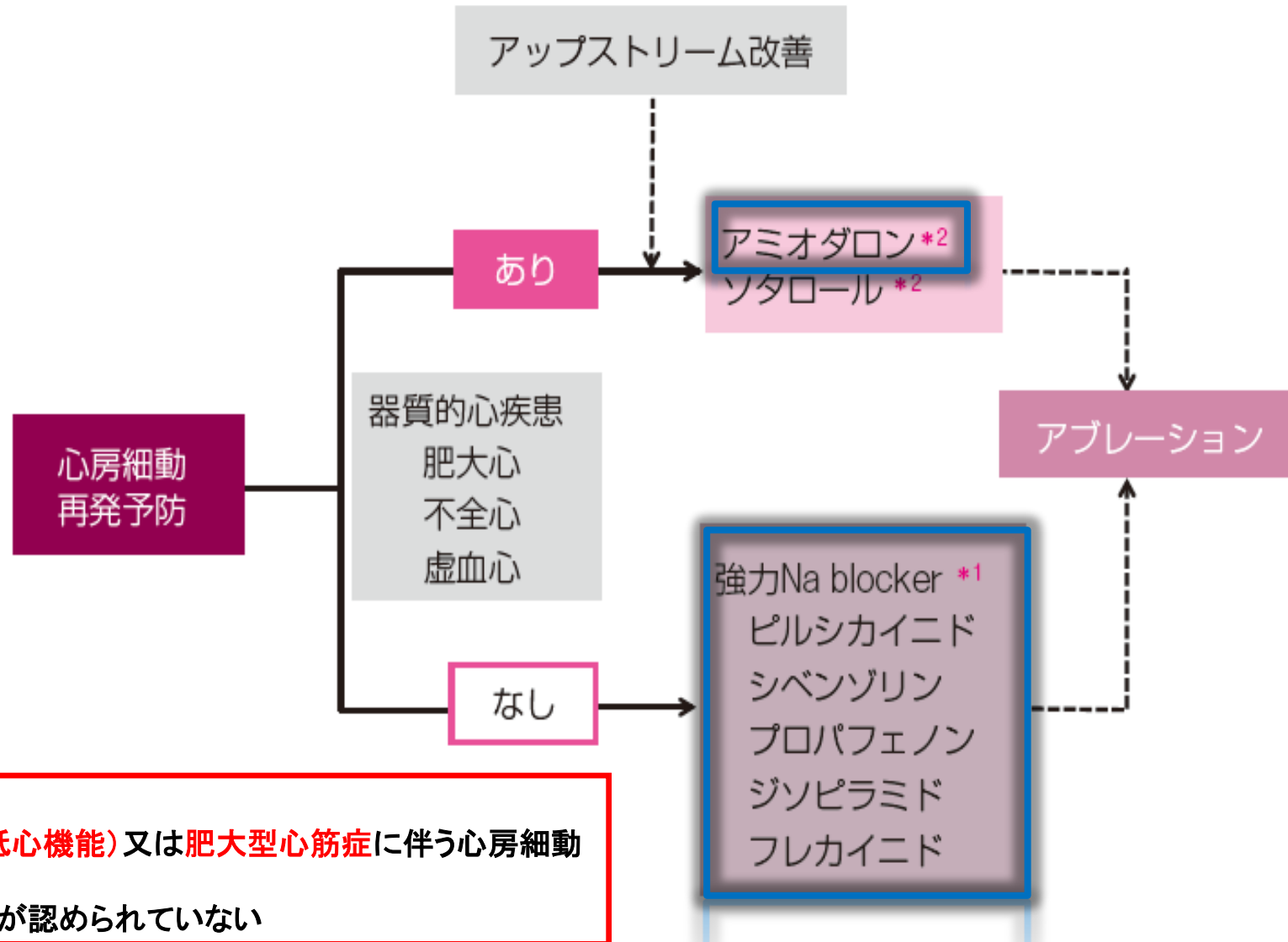
洞調律維持療法 < 心拍数調節療法

(3) 永続性(慢性)心房細動

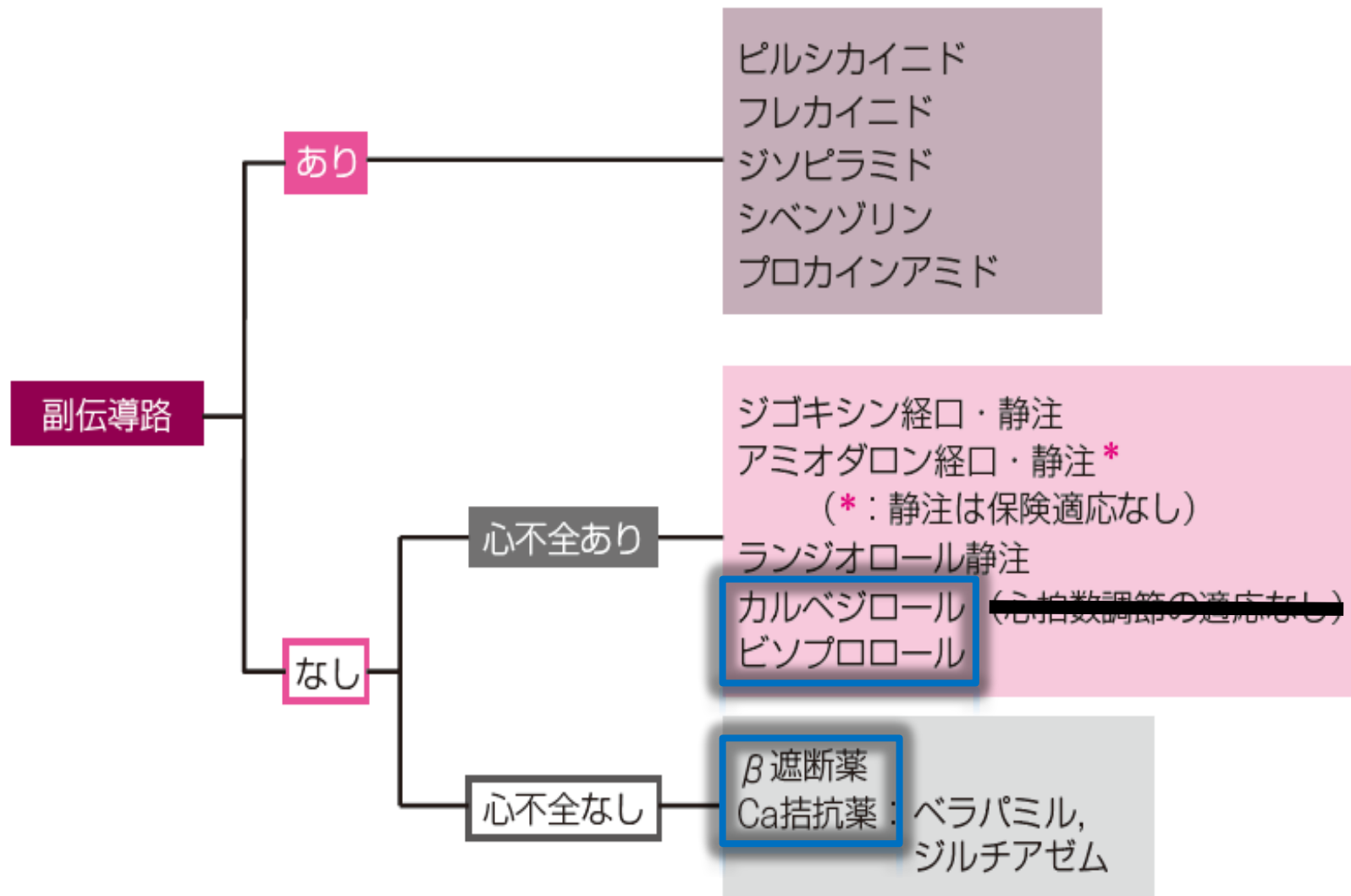
停止しないもの

心拍数調節療法

心房細動の再発予防 - 洞調律維持療法 -



心拍数調節療法（レートコントロール）



まとめ 心房細動の慢性期経口薬物治療

洞調律維持療法 (リズムコントロール)

器質的心疾患なし I 群抗不整脈薬・ベプリジル
器質的心疾患あり アミオダロン

心拍数調節療法 (レートコントロール)

心不全なし β 遮断薬・Ca拮抗薬
心不全あり カルベジロール (保険適応あり)
ビソプロロール (保険適応あり)

β 1選択性の高い β 遮断薬

高いβ1選択性と超短時間の半減期 を併せ持ったランジオロール



陰性変力作用が少なく、術中術後の頻脈性不整脈（洞性頻脈・心房細動・心房粗動）症例への使用経験から循環器内科領域での有用性が報告されるようになってきた

※洞性頻脈は適応なし

2002.7

手術時の頻脈性不整脈に対する緊急処置

2006.10

手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置

2011.7

冠動脈CTにおける冠動脈描出能の改善

2013.11

心機能低下例における頻脈性不整脈

2019.3

生命に危険のある難治性かつ緊急不整脈（心室細動、血行動態不安定な心室頻拍）

**Emergency management of
Atrial Fibrillation and Atrial Flutter
in Left ventricular dysfunction:
Japan landi^olol versus digoxin **study****



*Ryozo Nagai, Koichiro Kinugawa, Hiroshi Inoue, **Hirotsugu Atarashi,**
Yoshihiko Seino, Takeshi Yamashita, **Wataru Shimizu,** Takeshi Aiba,
Masafumi Kitakaze, **Atsuhiko Sakamoto,** Takanori Ikeda, Yasushi Imai,
Takashi Daimon, Katsuhiko Fujino, Tetsuji Nagano, Tatsuaki Okamura,
Masatsugu Hori, the J-Land Investigators*

ランジオロール塩酸塩

	ランジオロール	プロプラノロール
半減期 (ヒト血中)	4分 ¹⁾	2時間 ²⁾
β_1 選択性* (モルモット)	251 ³⁾	0.83 ³⁾

* : β_2/β_1 was calculated by changes in isolated right atrium (heart rate) and airway lateral pressure of guinea pig.

Pulse rate (β_1) :

automatic increment of beating rate induced by isoproterenol

Airway lateral pressure (β_2) :

blocking activity for tracheal relaxing effect induced by isoproterenol

1) Journal of Clinical Therapeutics and Medicine 2000;16:1531

2) INDERAL label information

3) Kiso To Rinsho 1997; 31: 2913

左室収縮障害に伴う心房細動・粗動患者における ランジオロールを用いた急性期心拍数調節の臨床的意義

短期的な臨床的意義

- ジゴキシンと同程度に症状を改善した
- ジゴキシンと同程度に左室駆出率を改善した
ランジオロール群：36.4%(投与直前)⇒43.1%(投与終了48時間後)
ジゴキシン群：36.7%(投与直前)⇒44.2%(投与終了48時間後)
- ジゴキシンよりも早期に心拍数を減少させた

中長期的な臨床的意義

- 今後の検討課題である

➤ 結論:

- ランジオロールは、左室収縮障害に伴う心房細動・粗動患者の心拍数調節治療において、新たな治療選択肢となり得る

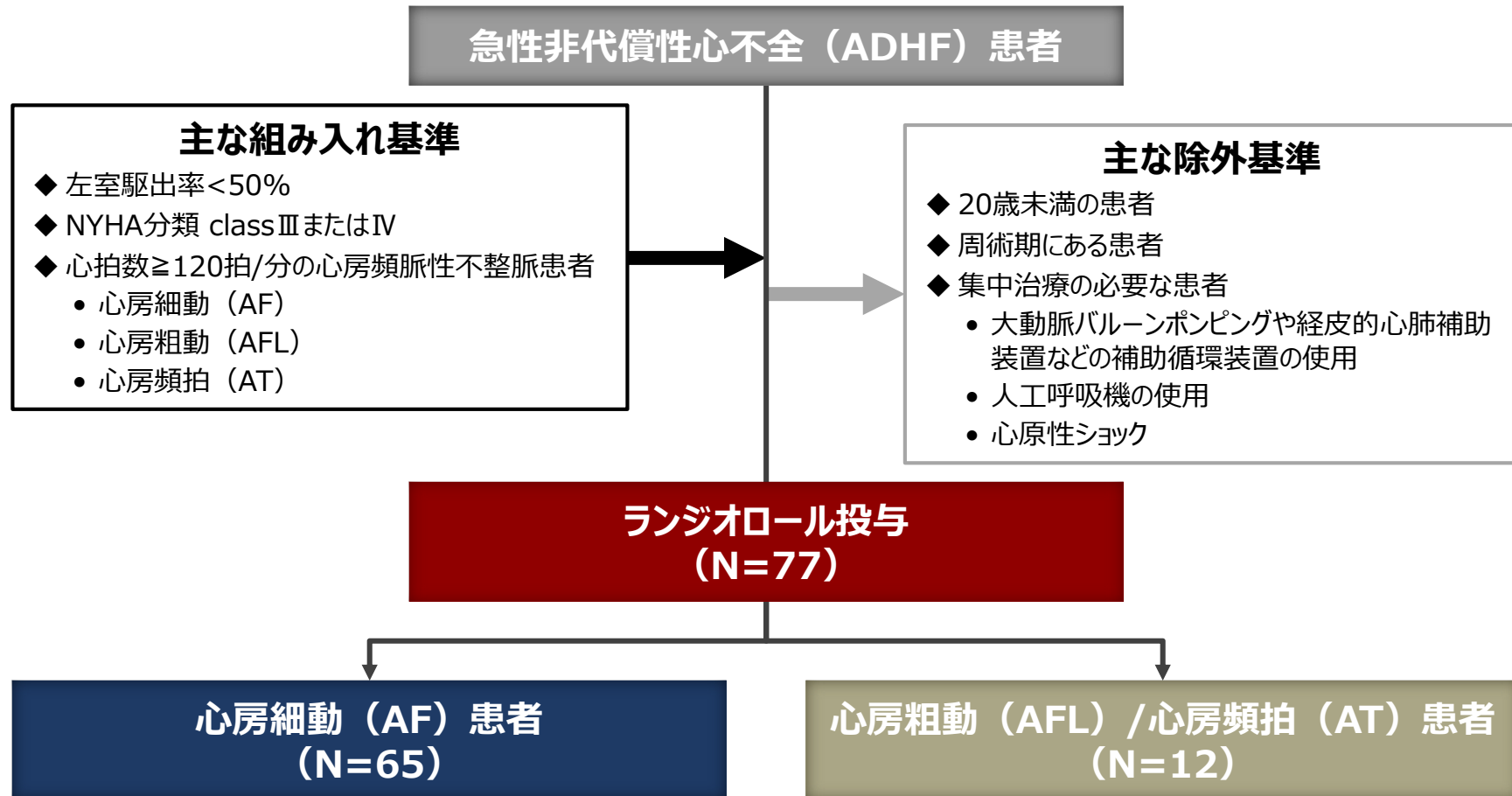
左室機能不全患者における 心房細動または心房粗動/心房頻拍に対する ランジオロールの有効性の違い

Differential Effectiveness of Landiolol Between Atrial Fibrillation and Atrial Flutter/Atrial Tachycardia Patients With Left Ventricular Dysfunction

Oka E, Iwasaki Y, Shimizu W, et al.: Circ J. 2019 Mar 25;83(4):793-800

本試験に関して開示すべきCOI：なし

組み入れ基準と除外基準

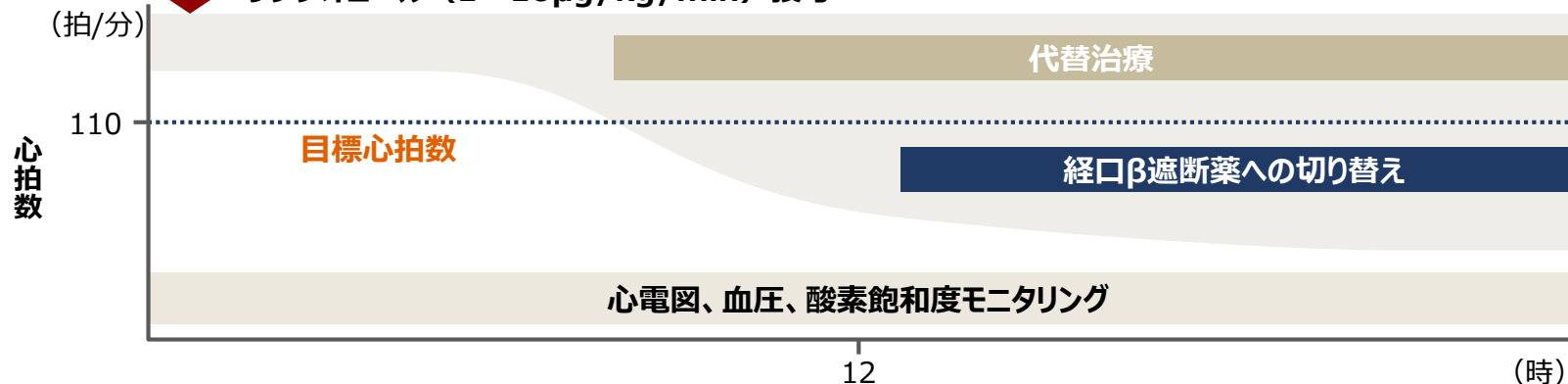


試験プロトコル

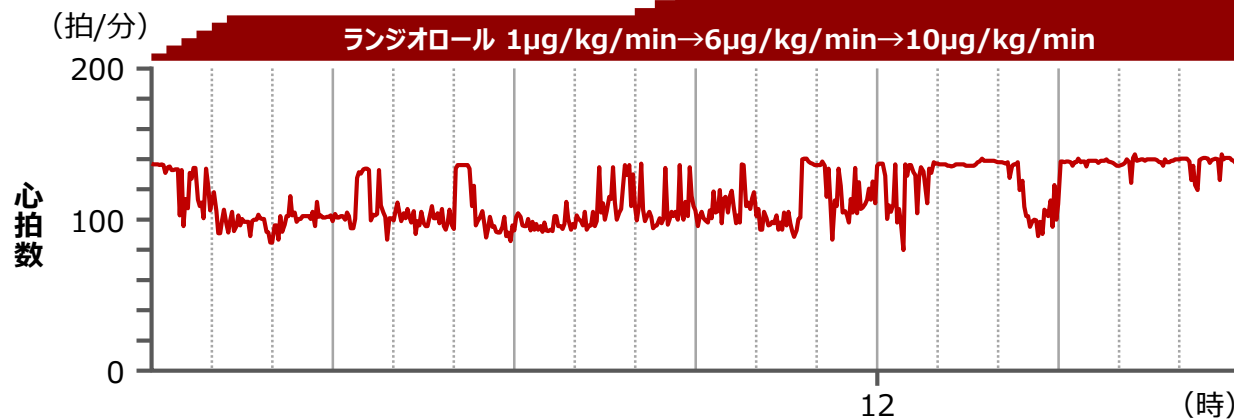
ランジオロールを $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度で投与開始し、目標心拍数である110拍/分未満に到達するまで、 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を上限に、 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ増量した。

■治療レジメン

ランジオロール ($1\sim 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 投与



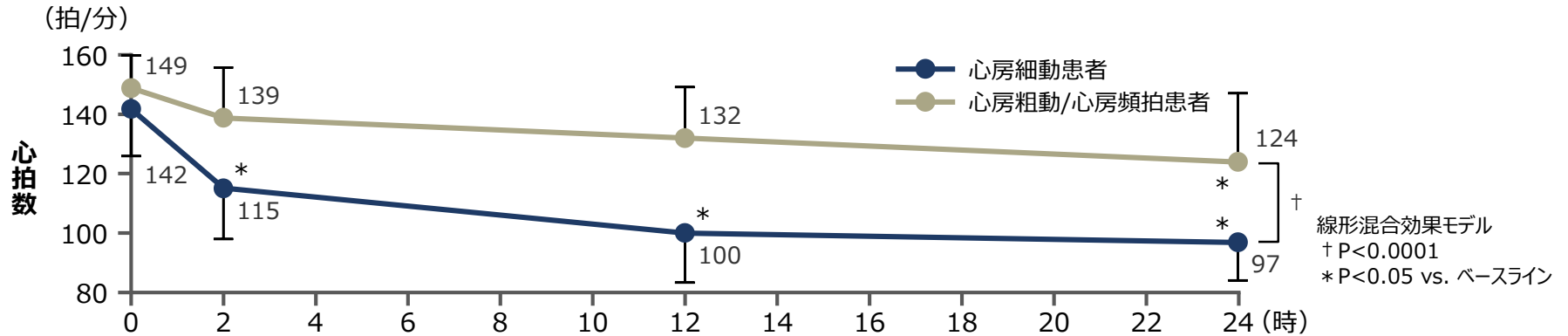
■ランジオロール用量調整の一例



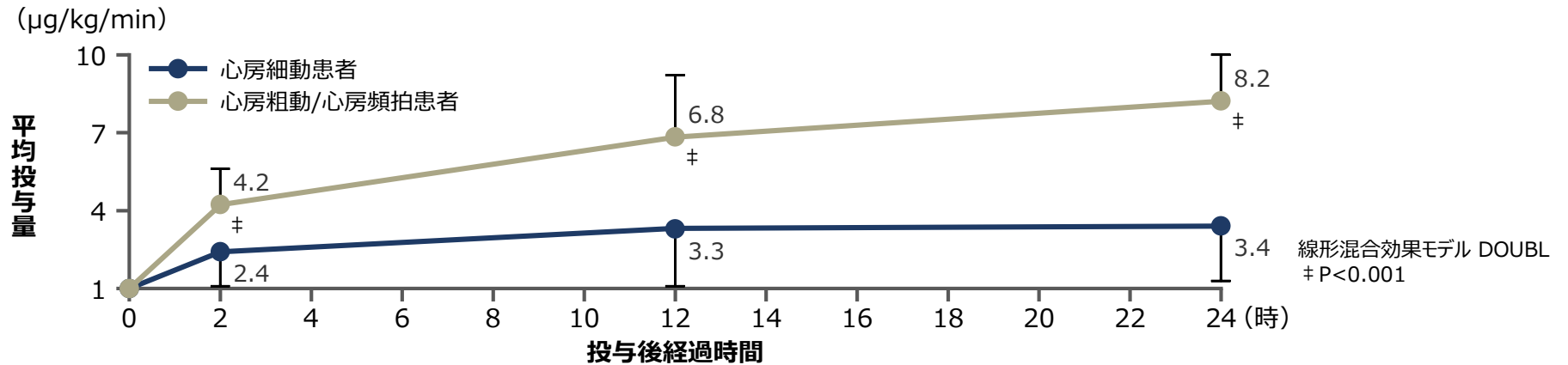
心拍数と投与量 (AF群 vs. AFL/AT群)

心房細動患者グループでは、心房粗動/心房頻拍患者グループと比較して有意に心拍数が低下したが、ランジオロール平均投与量は有意に少なかった。

■ランジオロール投与開始後の心拍数の経時的変化

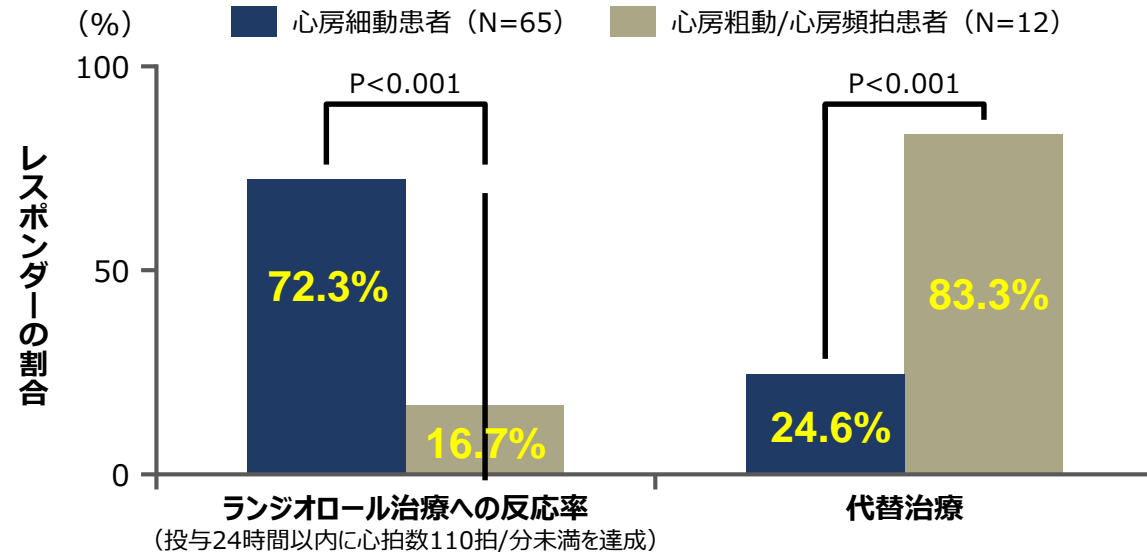


■ランジオロール平均投与量の変化



レスポnderと代替治療の割合 (AF群 vs. AFL/AT群)

主要評価項目であるランジオロール治療に対するレスポnderの割合は心房細動患者で72.3%、心房粗動/心房頻拍患者では16.7%であり、心房細動患者グループで有意に高かった。

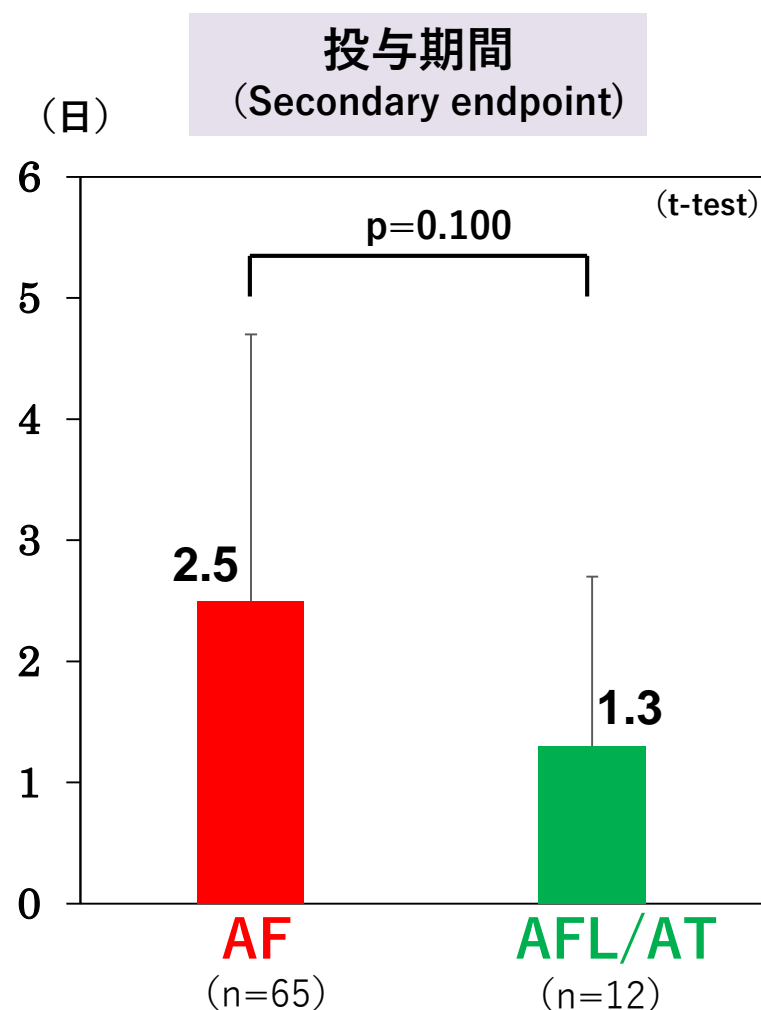
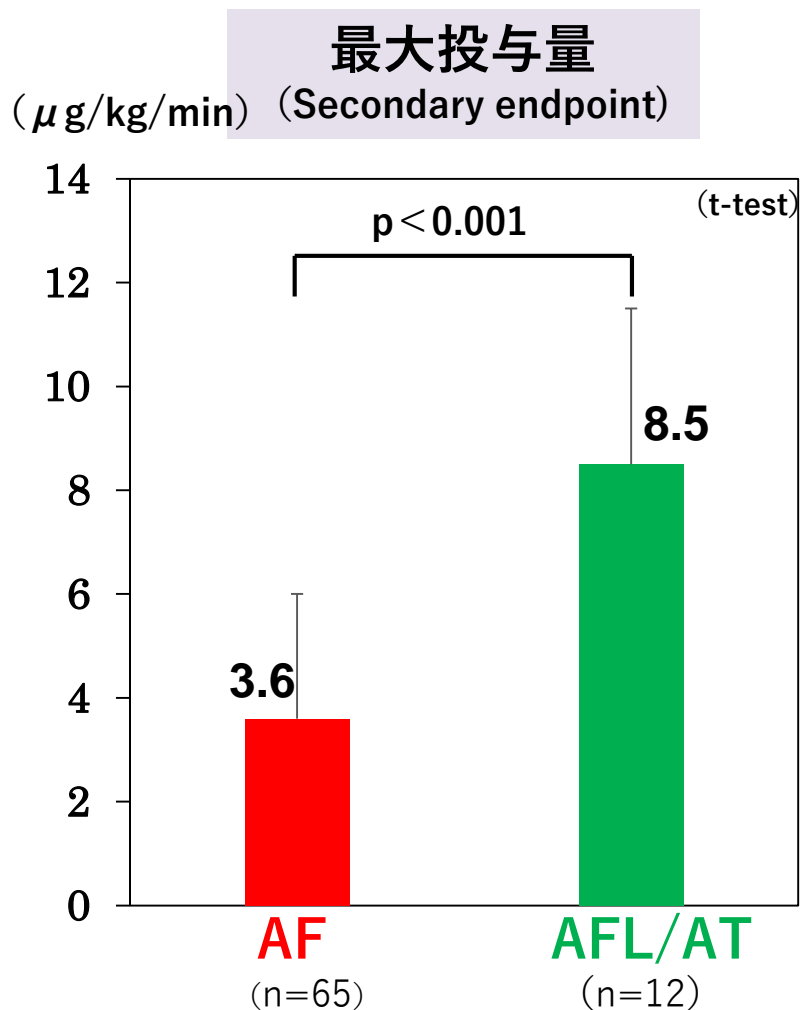


		心房細動患者 (N=65)	心房粗動/心房頻拍患者 (N=12)	P値
主要評価項目	ランジオロール治療への反応率 (投与24時間以内に心拍数110拍/分未満を達成)	47 (72.3)	2 (16.7)	<0.001
	代替治療	16 (24.6)	10 (83.3)	<0.001
	アミオダロン静注*	6	5	
	電氣的除細動	10	4	
	ジルチアゼム静注	2	1	

連続変数についてはStudent's t-test、カテゴリー変数については χ^2 testまたはFisher's testを行った。

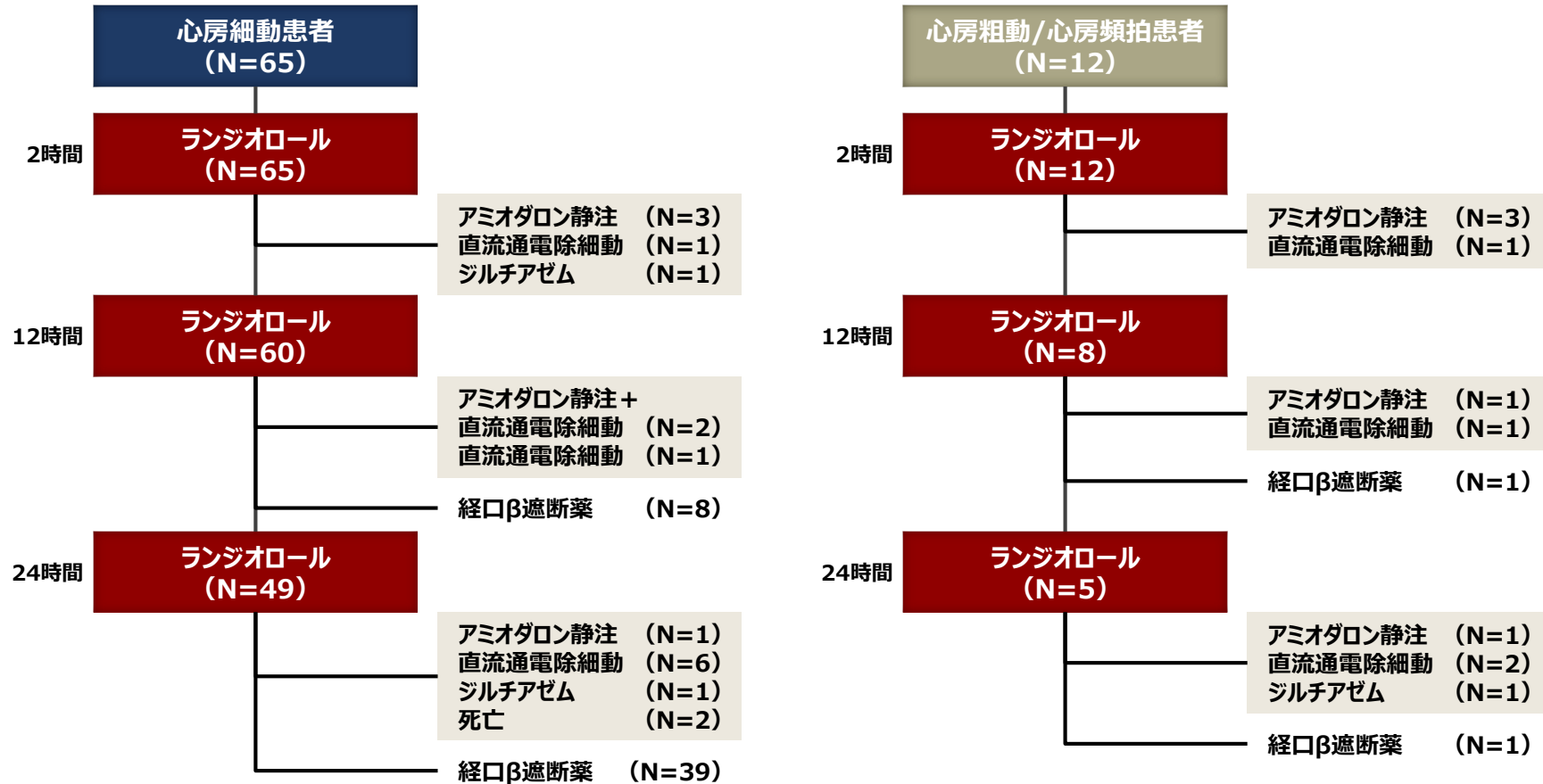
*アミオダロン静注は、心房細動および心房粗動/心房頻拍は保険適用外。

最大投与量・投与期間 (AF群 vs. AFL/AT群)



治療のフローチャート

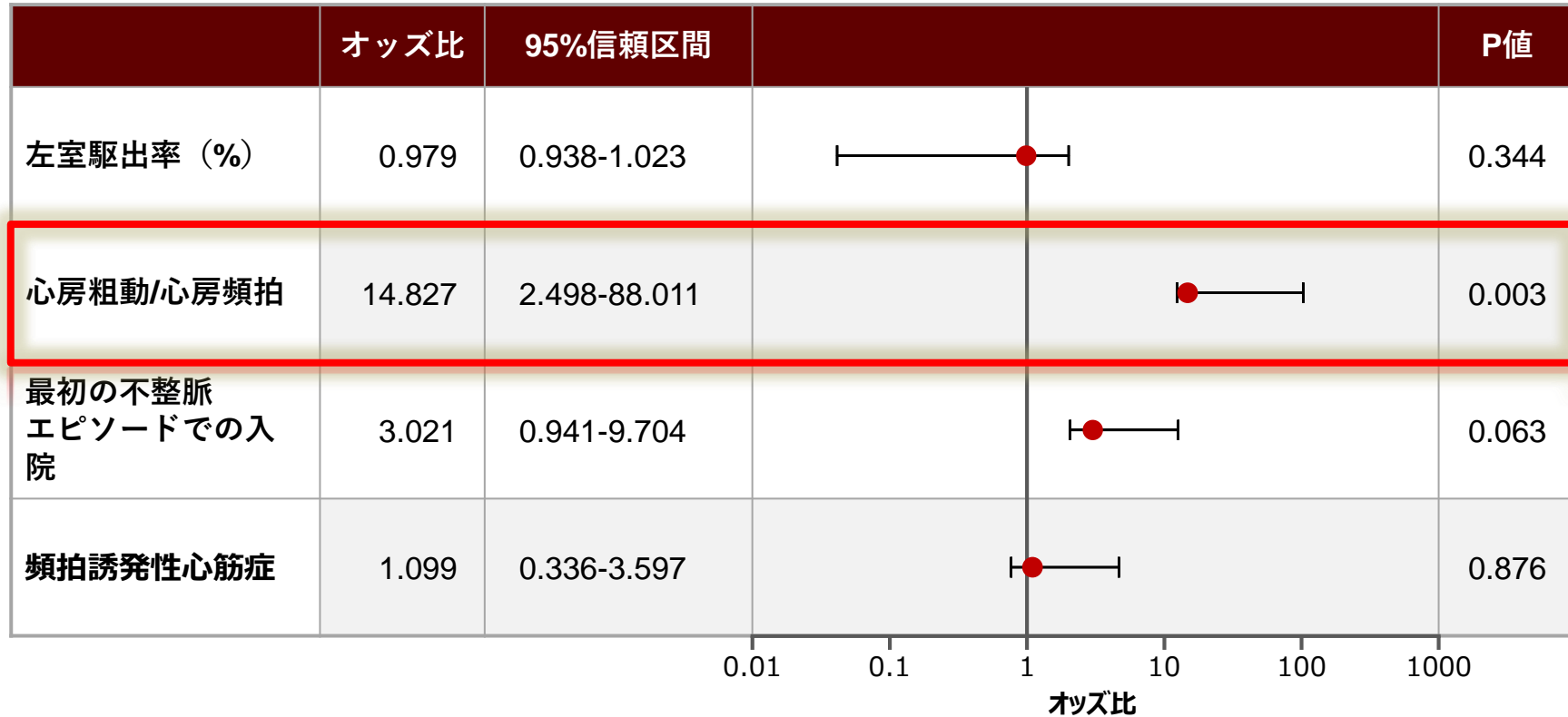
心房粗動/心房頻拍患者グループの半数以上が、ランジオロール投与24時間以内に代替治療が必要となった。



経口薬への切り替えは、ランジオロール治療により心拍数110拍/分未満を達成した患者に対して医師の判断により行われ、代替治療を行った者に対する切り替えは行っていない。

ランジオロール不応の予測因子

心房粗動/心房頻拍は、ランジオロール不応の独立した予測因子であった。



多変量解析
ロジスティック回帰モデル

まとめ

- ランジオロール治療開始12時間後におけるベースラインからの**心拍数**の低下率

心房細動患者グループ	心房粗動/心房頻拍患者グループ
-28.3 ± 13.2%	-10.2 ± 12.7% <small>(ランジオロール投与量が心房細動患者グループよりも多かったにもかかわらず)</small>

P<0.001

- ランジオロール治療に対する**レスポナー**（治療開始24時間以内に心拍数110拍/分未満を達成）の割合

心房細動患者グループ	心房粗動/心房頻拍患者グループ
72.3% (47例)	16.7% (2例)

P<0.001

- **代替治療**（アミオダロン静注、電氣的除細動など）を必要とした割合

心房細動患者グループ	心房粗動/心房頻拍患者グループ
24.6% (16例)	83.3% (10例)

P<0.001

結論

ランジオロールの有効性 (AF群 vs. AFL/AT群)

- ランジオロールは、左室機能不全を有する心房細動患者の心拍数のコントロールに有用である。
- 左室機能不全を有する心房粗動/心房頻拍患者の多くでは、心不全を悪化させないためにランジオロール以外の代替治療を考慮する必要がある。

一般病棟におけるLandiolol使用の注意点

1. 初期投与量は1γで開始し30分～60分間は心拍数と血圧を**注意深く観察**する
(開始後30分までは心拍数低下傾向にあれば90mmHgまでは我慢)
2. 20～30分で血圧・心拍数の評価を行い血圧低下がなく、心拍数の低下(**110bpm**)が得られなければ**5γ**(～10γ)まで1γずつ増量する
3. 心拍数が**110bpm**未満に低下したら、それ以上の増量は行わない
4. 目標心拍数に低下せず血圧低下を来す場合は投与中止し、**代替療法を検討**
5. 非代償性心不全症例やEF25%以下の症例は、集中治療室のバックアップを確保し、病状を勘案して慎重に適応を検討する

J-LANDはLandiolol群で93例と少数での検討である
以下の症例に関するLandiololの有用性はJ-LANDからは明らかでない

- EF 25%以下
- 収縮期血圧90mmHg以下
- 人工呼吸器使用
- 72時間以上の使用



**Do no
harm**

国内心不全ガイドライン

心不全の併存症としての心房細動管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨	Minds エビデンス
急性心不全に合併する頻脈性心房細動				
緊急的な電氣的除細動を必要とする頻脈性心房細動				
ランジオロール 心拍数調節を目的	IIa	B	B	II
ジゴキシン 心拍数調節を目的	IIa	C	B	II
経口・静注非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 心拍数調節を目的	III	C	D	II
ナトリウム利尿薬 (遮断薬) 洞調律維持				

急性期(非代償性心不全)ではランジオロールはLVEFの値を問わずクラスIIaで推奨

急性期(非代償性心不全)ではジルチアゼム・ベラパミルはLVEFの値を問わずクラスIII(有害)

Case1.

50歳男性，動悸主訴に受診しAFが同定された。
CHADS2 0点，今後アブレーション予定の患者が
夜間頻拍発作で救急受診

Verapamil


Case2.

60歳男性，基礎心疾患なし。
外科で開腹術翌日に
初めて頻脈性AFとなり
コンサルト

Diltiazem

Landiolol

A Fib

An ECG tracing is visible in the background, showing a regular rhythm with narrow QRS complexes and a regular PR interval, likely representing a sinus rhythm or a controlled atrial fibrillation.

Case3.

70歳男性，呼吸困難主訴に初診。受診時HR150bpm
台の頻脈性AF合併。
初発のうっ血性心不全で
入院予定。

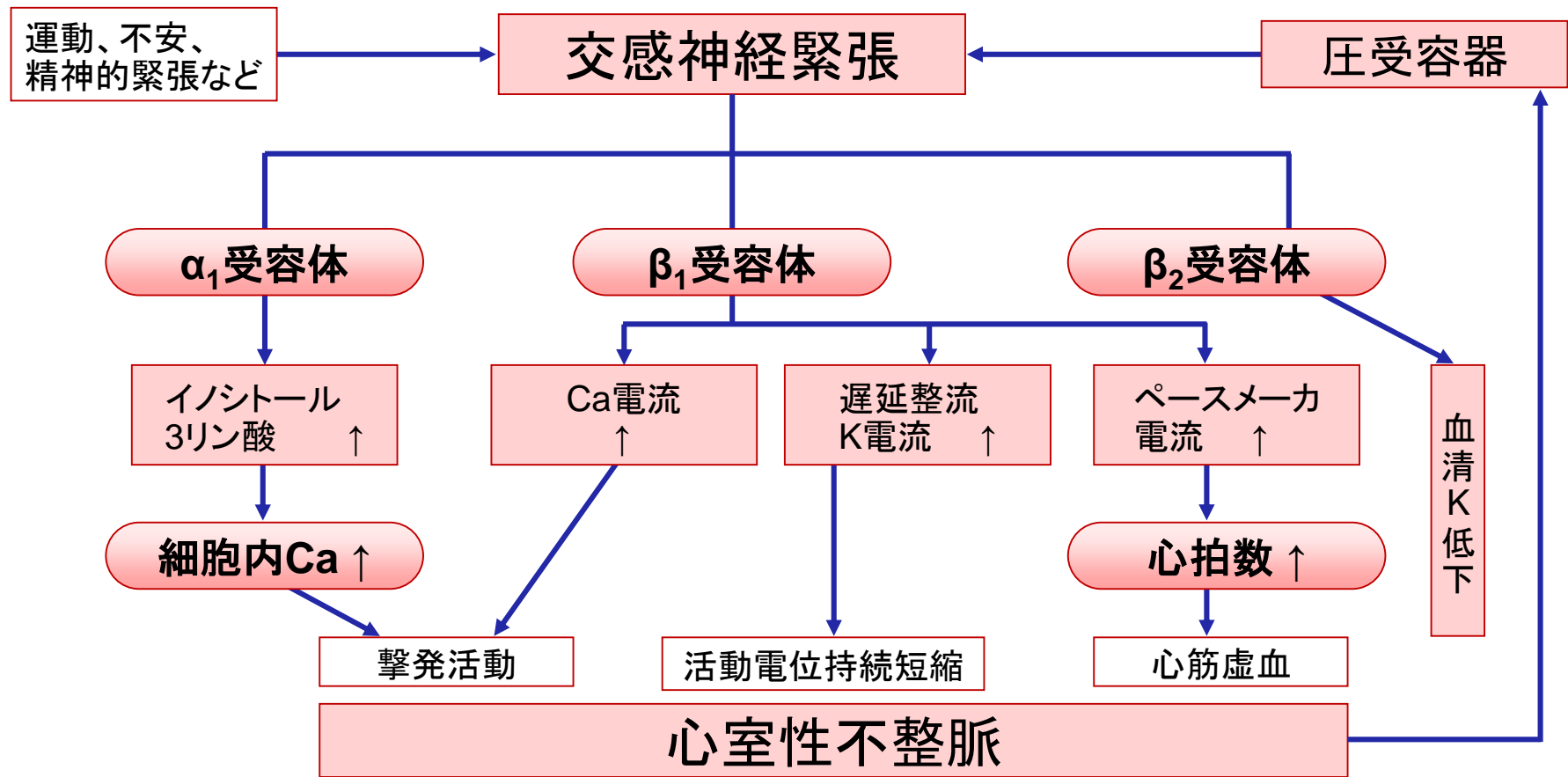
Landiolol

Digoxin

Case4.

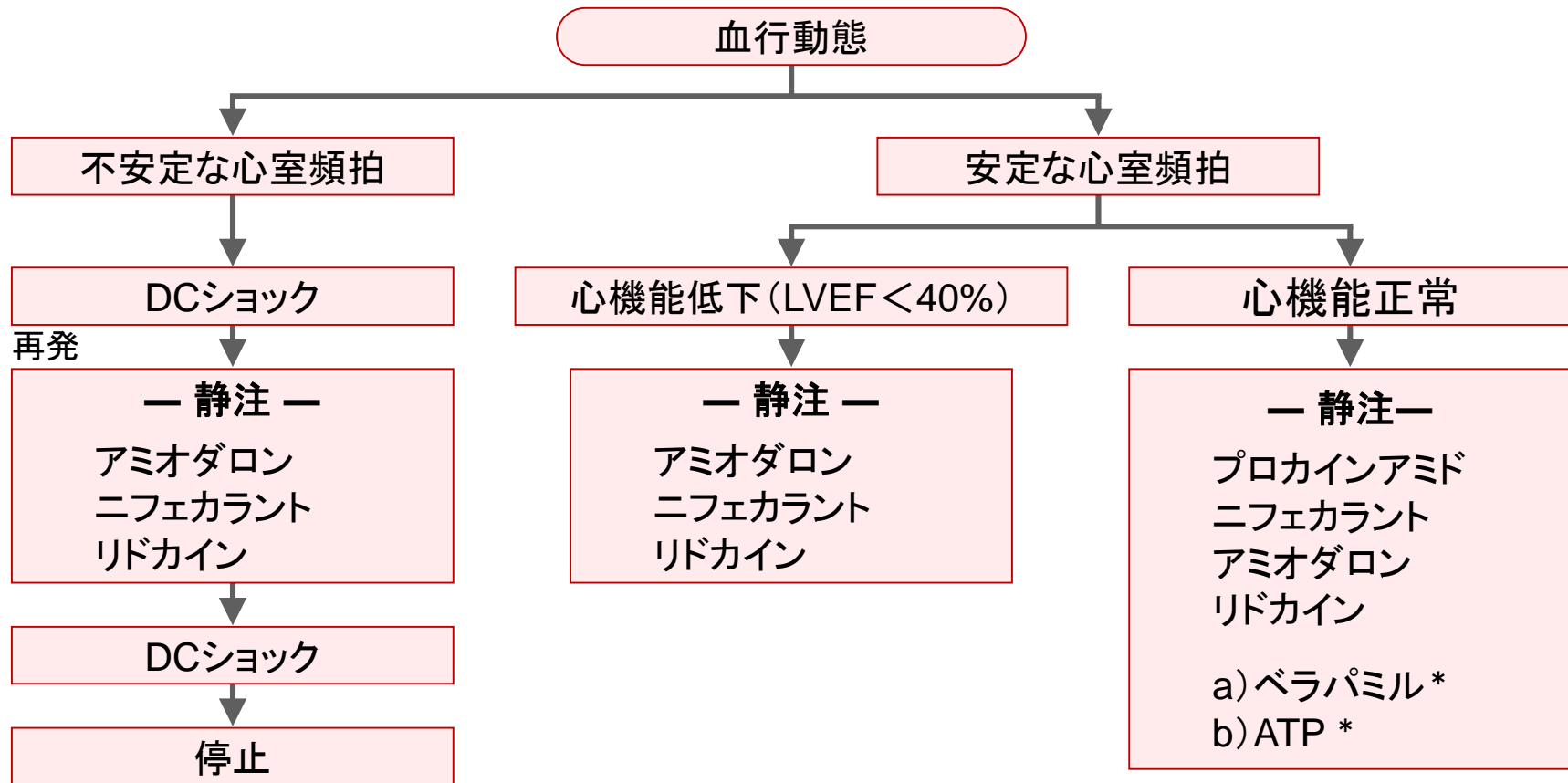
80歳男性，OMIを基礎心疾患とするEF30%台の低心機能症例。心不全増悪で入院中に新規に頻脈性AFを合併

交感神経と心室性不整脈発生の機序



運動、精神的緊張により交感神経が緊張すると、 β_1 、 β_2 、 α 受容体を介して不整脈を発現する。主たる経路は、 β_1 受容体を介するもので、遅延整流K電流が増加して活動電位持続時間を短縮し興奮旋回が発生しやすくなる。

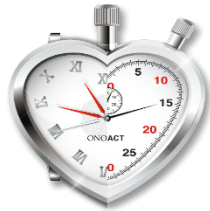
不整脈薬物治療に関するガイドライン(2009年版)における 持続性心室頻拍の停止法



* 保険適用外

a) RBBB+LAD型の特発性心室頻拍
b) LBBB+RAD型の特発性心室頻拍

後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験 心室性不整脈に対する 多施設共同非盲検非対照試験



劇薬
処方箋医薬品[※] 短時間作用型 β_1 選択的遮断剤 薬価基準収載

オノアクト[®] 点滴静注用
50mg, 150mg
ONOACT[®]

注射用ランジオロール塩酸塩

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

〈共通〉

- (1) 心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕
- (3) 房室ブロック(Ⅱ度以上)、洞不全症候群など徐脈性不整脈患者〔刺激伝導系に対し抑制的に作用し、悪化させるおそれがある。〕
- (4) 肺高血圧症による右心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕

(5) 未治療の褐色細胞腫の患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

(6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置〉

うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕

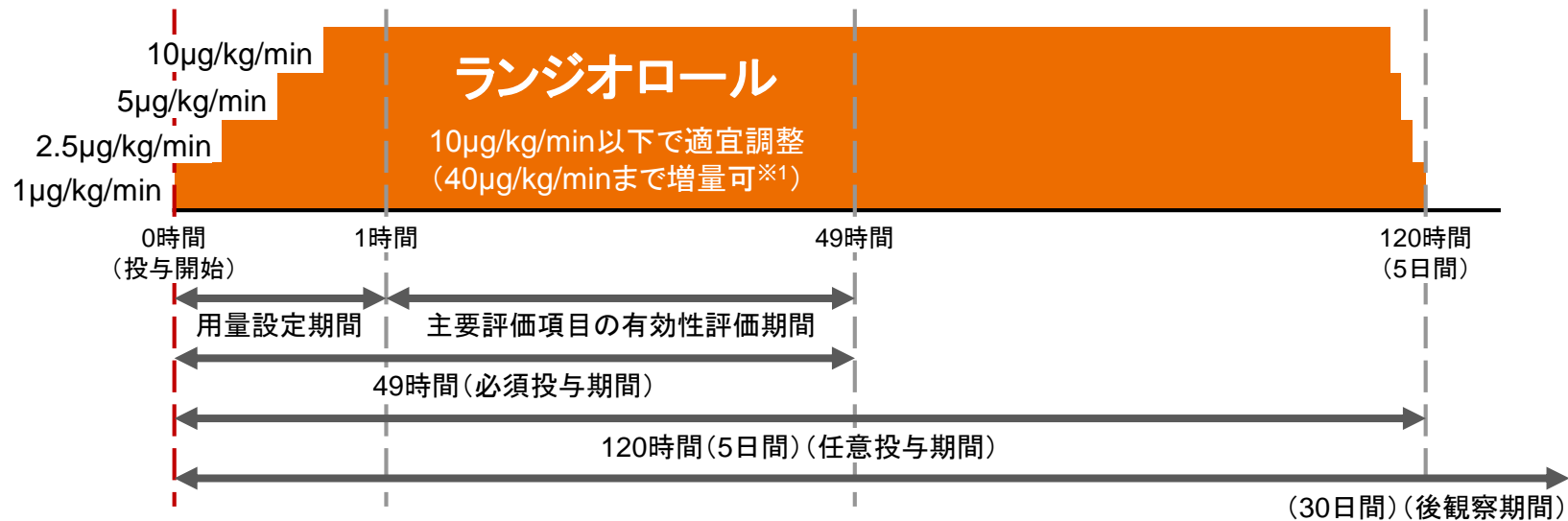


試験概要①

治験の標題	心室性不整脈に対する多施設共同非盲検非対照試験
開発フェーズ	後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験
目的	ランジオロールの再発性の心室性不整脈に対する有効性および安全性について、多施設共同非盲検非対照試験により検討する。
対象	Ⅲ群抗不整脈薬を使用しているにもかかわらず生命に危険のある不整脈(心室細動、血行動態不安定な心室頻拍)を再発した患者
選択基準	<p>下記のすべてを満たす患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢:20歳以上(同意取得時) 2. 性別:不問 3. 入院・外来の別(治験薬投与時) 4. アミオダロン塩酸塩、ニフェカレント塩酸塩、ソタロール塩酸塩のいずれかの抗不整脈薬(静注・経口)が投与されているにもかかわらず、同意取得前24 時間以内に血行動態不安定な心室頻拍※あるいは心室細動の再発が確認されている患者 <p>ただし経口剤の抗不整脈薬に関しては、各薬剤の添付文書に従った最大維持用量あるいは最大忍容用量を同一用法・用量で1ヵ月以上投与している患者に限る</p> <p>※【血行動態不安定な心室頻拍】 「収縮期血圧が80mmHg未満」もしくは「不整脈の停止に非薬物治療が必要と判断するショック様な臨床的兆候を有する」</p>

試験概要②

有効性の 評価項目	<ul style="list-style-type: none">▪ 主要評価項目 有効性評価期間(48時間)における血行動態不安定な心室頻拍※あるいは心室細動の発作非発現率▪ 副次評価項目<ol style="list-style-type: none">1. 血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作回数2. 治験薬投与開始30日後の被験者の転帰 <p>※ 血行動態不安定な心室頻拍 「収縮期血圧が80mmHg未満」もしくは「不整脈の停止に非薬物治療が必要と判断するショック様な臨床的兆候を有する」</p>
安全性の 評価項目	<ol style="list-style-type: none">1. 有害事象および副作用(投与終了(中止)48 時間後)2. 一般臨床検査3. 心拍数、血圧4. 12誘導心電図



投与開始基準:

ランジオロール150mgにつき生理食塩液50mLに溶解し、静脈内持続投与した。血行動態不安定な心室頻拍または心室細動再発後24時間以内に同意を取得し、諸検査後に速やかに本剤の投与を開始した。

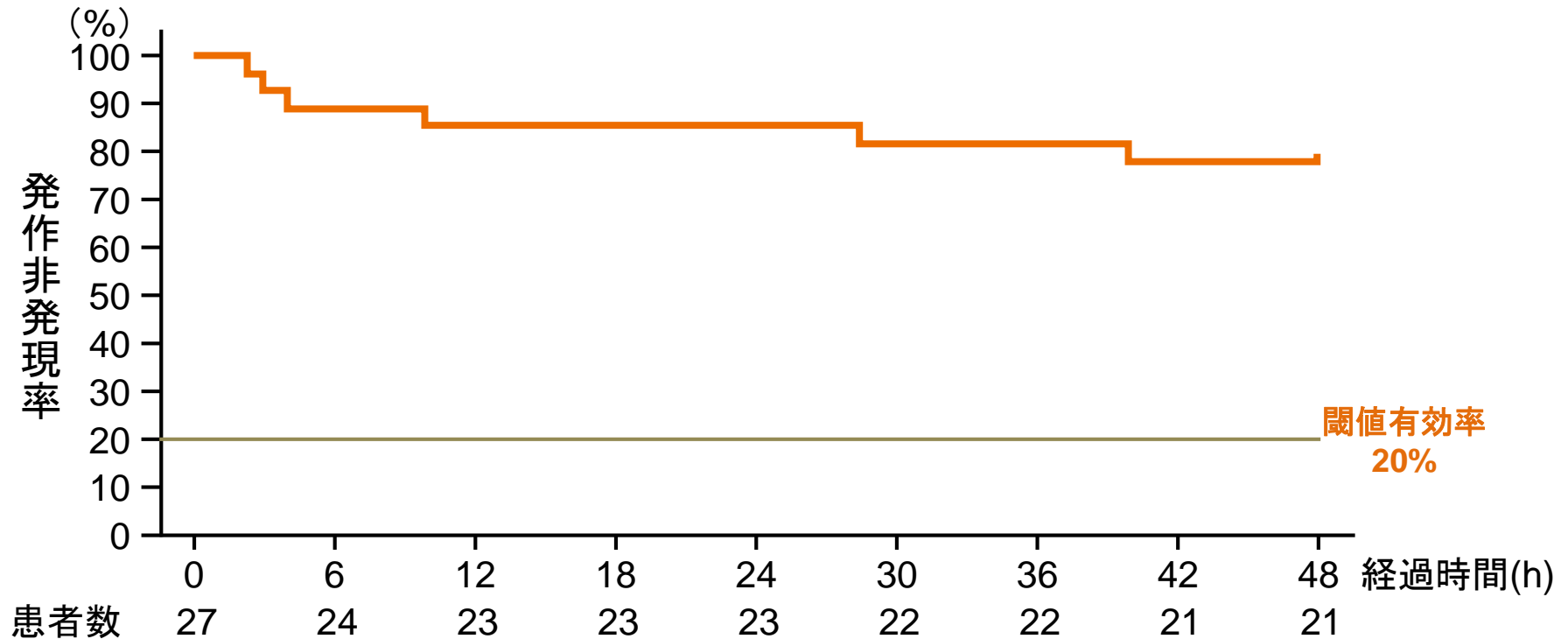
本剤投与前に血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動が発現した場合は、原則として直ちに電氣的除細動などを行い、洞調律復帰後に本剤の投与を開始した。

※1 心室細動又は血行動態不安定な心室頻拍が再発した場合は、公比2倍を超えない幅で最大40µg/kg/minまで増量可とした。

主要評価項目：

有効性評価期間(48時間)における血行動態不安定な心室頻拍あるいは心室細動の発作非発現率

有効性評価期間(48時間)における血行動態不安定な心室頻拍/心室細動の発作非発現率は**77.78%(21/27名)**であり、95%信頼区間の下限は閾値有効率20%※を上回りました[95%信頼区間(57.09-89.34)]。



※閾値有効率20%の根拠: アミオダロン塩酸塩の国内の臨床試験成績を参考にすると、本対象疾患に本剤を投与しなかった場合、他の治療薬の選択肢がないため有効率は0%に近いと推定された。一方、アミオダロン塩酸塩の海外臨床試験成績を参考にすると、有効率の群間差8~16%が臨床的に意義のある差と考えられた。本治験で閾値有効率を20%と設定し、既存のⅢ群抗不整脈薬の無効例に対する本剤の有効性を検討することで、本剤の臨床的意義が確認できると考えた。

参考としたアミオダロンの海外試験
Scheinman MM et al: Circulation. 1995; 92: 3264-3272.
Kowey PR et al: Circulation. 1995; 92: 3255-3263.

投与開始30日後の被験者の転帰は、生存96.3%(26/27名)、死亡3.7%(1/27名)でした。

■ 投与開始30日後の被験者の転帰

生存	96.3% (26/27)
死亡	3.7% (1/27)
転帰不明	0 (0.0)

(n=27)

- 1. 手術時の下記の高脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
- 2. 手術後の循環動態監視下の高脈性不整脈に対する緊急処置：
心房細動、心房粗動、洞性頻脈
- 3. 心機能低下例における下記の高脈性不整脈：
心房細動、心房粗動
- 4. 生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：
心室細動、血行動態不安定な心室頻拍



議員立法の「脳卒中・循環器病対策基本法」
が2018年12月10日の衆院本会議において、
全会一致で可決・成立。

**「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病
その他の循環器病に係る対策に関する基本法案」**