

下剤の投与

- ☐ 便秘になると患者のみならず、ケアする側も困る。

▶ 酸化マグネシウム® 3 g/日 分3(1回1g)

- ☐ どの下剤を使ってもよい。

Memo

心筋梗塞後の硝酸薬

- ☐ 大規模臨床試験の GISSI-3 でも、急性心筋梗塞後の死亡率を硝酸薬は下げなかった。フォローアップでの死亡率のことで、発症1日での死亡率は硝酸薬を使っているほうが低く、急性期に使うことまでは否定されてはいない。
- ☐ 国内でも陳旧性心筋梗塞での硝酸薬の意義について検討され (Ishikawa et al. Circ J 1996; 60: 779), 1年半の心血管イベントは、硝酸薬投与群で6.5%と非投与群の3.1%よりも高かった。
- ☐ JACSS も日本で行われた臨床試験(2007)であり、「臨床像を厳密にマッチング」させると、硝酸薬があってもなくてもイベントは同じ頻度になった。こうした解析から、心筋梗塞後に長期に積極的に硝酸薬を使うという発想にはならない。
- ☐ 海外での GRACE 試験(2010年)は52,693人もの急性冠症候群症例の治療を解析しており、このうち10,555人つまり1/5に硝酸薬を投与されていた。
- ☐ どのタイプの急性冠症候群だったかという点、典型的なST上昇型心筋梗塞は、
 - 硝酸薬投与群 vs. 非投与群 = 16% vs. 39%
 と、硝酸薬が使われていない患者に多かった。一方、不安定狭心症は硝酸薬群に多かった。
- ☐ この観察には「硝酸薬は心筋虚血のイベントを大幅に回避させ得ないとしても、ST上昇型心筋梗塞のような重症な病態への進行を阻止する可能性はある」という解釈がある。
- ☐ 心筋梗塞後に硝酸薬を長期に投与することのメリットが症例ごとにまちまちであるとしても、「どっちかというを使う」より「基本的に使わない」という専門家が多い。さらに、「すでに処方されていれば、あえて中止はしない」という傾向もある。「よくわからないこと」は「とりあえずどちらにも動かない」というのも、一つの「臨床的判断」である。

● カテーテルアブレーション

……を考慮。

- ☐ カテーテルアブレーションは薬物治療が有効な心房粗動でも適応となる。しばしばレートコントロール以外の薬物治療を行わずに、カテーテルアブレーションを行うほうが望ましい選択である。

だめもとで経口薬による予防的治療を試すなら

- ☐ Ic 群は避けて、Ia 群か、Ib 群のアスペノンのみ。単剤は禁じ手。

Key Point：心房粗動には I 群薬の単独投与は避ける。

- ☐ 長い粗動周期で房室伝導比が高まるかもしれない。I 群薬の単独投与は危険。
- ▶ β 遮断薬〔メインテート[®](ビソプロロール, 2.5 mg), テノミン[®](アテノロール, 25 mg/日)のいずれか〕またはワソラン[®](3 錠/日)
 + I 群薬〔リスモダン R[®](ジソピラミド, 300 mg/日), シベノール[®](シベンゾリン, 300 mg/日), ピメノール[®](ピルメノール, 200 mg/日), アスペノン[®](アプリンジン, 40 mg/日)などのいずれか]
- ☐ β 遮断薬とワソランは 1 : 1 房室伝導の予防。前述のようなレートコントロールを目的とするときより少なめでもよい。インデラルは 1 日 3~4 回も服用するので面倒だが、最初に短時間作用型を使うのは慎重でよい。
- ☐ I 群薬も上記の 1.5 倍くらい服用すれば有効な症例も増えるかもしれないが、粗動が悪化するかもしれないので無理はしない。

* * *

■ なぜ抗不整脈薬の効きが悪いのか？

- ☐ 心房粗動を形成しているマクロリントリーを止めるには、
- 1) 興奮波の終末に興奮波の先端がぶつかるか、
 - 2) 伝導性が低下しやすいところで伝導途絶を生じればよい。
- ☐ 素直に考えれば、活動電位持続時間(action potential duration: APD)の延長は 1) で、 Na^+ チャネル遮断作用は 2) のかたちで作用しそうだが、実際はそうとも言えない。
- ☐ 解剖学的峡部を含むリントリー回路が成り立つためには、回路で囲まれて機能的に伝導できない領域が必要。
- ☐ Na^+ チャネル遮断作用は心筋の伝導性を低下させ、機能的伝導不能領域をしっかりと安定したものにして、粗動回路の出現と維持に働くと思われる。

	CHADS2	CHA2DS2-VASc
スコア 0	1.67	0.78
スコア 1	4.75	2.01

……と、CHA2DS2-VASc でスコアがゼロならば、真の低リスク群を高い精度で抽出できることが明らかとなった。

- しかし、CHA2DS2-VASc のスコア 0 は本当に少ない。男性で若く器質的背景がなければ、本物の lone AF。昔から低リスク群に入ることは知られている。

■ 抗凝固療法の発想

- 「発作性でも慢性と同じくらいの頻度で血栓塞栓症が起きているようにみえる」ことが ACTIVE-W 試験のサブ解析で示された。「発作性」でも積極的に抗凝固療法を検討すべきであるというメッセージなら正しい。純粹に心原性塞栓症の頻度、および脳梗塞発症後の予後が同等という意味ではない。
- CHA2DS2-VASc score には女性であることがリスクとしてカウントされるが、国内の報告では確認できていない。ESC のガイドライン 2012 でも、女性という項目のみの 1 点では抗凝固治療の対象とはしていない。現在は、
 - 女性という項目以外に 1 点で、「今どこかから大量に出血している」というレベルの禁忌がなければ、抗凝固薬を積極的に使う
 - 機械弁では、新規抗凝固薬はワルファリンほどには「確立された治療」ではない。
 という 2 点が基本となる。
- このほかに、肥大型心筋症、明らかな拡張不全、左房内モヤモヤエコーなど CHA2DS2-VASc スコアでチェックできない要素も心原性塞栓症のリスクとして挙げられている。そのリスクをどう定量化すればいいのかわからないが、経験に基づいて CHA2DS2-VASc スコアがゼロでも抗凝固薬を投与するという選択は残る。
- 最近、CHA2DS2-VASc スコアがゼロであるにもかかわらず血栓塞栓症を生じた 2 症例を経験した。エビデンスや国内外の指針として確立されていないものをすべて排除するのでは、「人間味のない診療」になる。多少のロジックがあるなら、「洞察力や勘」も尊重したい。

■ 洞調律の維持を選ぶという意味

- かつては「親が教育熱心→子供はいい学校に入る→立派な人間になる」と

- 変行伝導(頻脈のため生じた機能的な脚ブロック)
- 旋回路が特殊→WPW 症候群で副伝導路が2本存在し、それらの副伝導路を旋回路に用いていたたり、副伝導路は1本でも房室間の順伝導に副伝導路を使用している場合など
- そのほかにも、心房頻拍や心房粗動の興奮がバイスタンダーの副伝導路を降りて行くとき

- 最初の2つはよくみるが、うしろの2つは稀。臨床電気生理のプロ以外は診断できなくてよい。
- wide QRS tachycardia を前にしたときは、特発性 VT の2つのタイプをまず頭に思い浮かべる。

Key Point : 特発性 VT は、

- 1) 右脚ブロック+左軸偏位(左室中隔下位に起源)
- 2) 左脚ブロック+右軸偏位(右室流出路かその近傍に起源。左室流出路も含む)

- なぜ、特発性 VT を知っていたほうがよいのか？

- 有効な薬剤がある。
 - 右脚ブロック+左軸偏位型には、ワソラン® が効く(このため、“ベラパミル感受性 VT” と呼ばれる)。
 - 左脚ブロック+右軸偏位型には、β遮断薬とワソランが効きやすい。

- どちらもカテーテルアブレーションが有用。

- 特発性が否かは問わず、VTらしいと判断するには、

- A. P波をさがす

- P と QRS の解離がある→VT
- P と QRS の解離がよくわからない→？
- P と QRS が 1 : 1 に対応している→？

- B. 融合収縮(fusion beat)を探す……一部に心房からの興奮があれば、VT を疑う。テキストには簡単そうに書いてあるが、実は難しい。

- 融合収縮あり→VT
- 融合収縮なし→？

- C. 胸部誘導に RS 波形がまったくみられない→VT

- D. 胸部誘導で QRS の開始から S 波の先端までが 100 ms 以上→VT

- E. 右脚ブロックパターンのとき、

- V_1 誘導が単相性か二相性+ V_6 で $R < S$ →VT

- F. 左脚ブロックパターンのとき、

- V_1 、 V_2 にノッチ(notch)がある→VT

- ドアを乱暴に開け閉めしては、留め金が壊れる。 Ca^{2+} ハンドリングが悪くなれば、心筋の機械的活動も低下し、筋小胞体から Ca^{2+} リーク (Ca^{2+} leak) が生じて不整脈が生じやすくなる。
- β 遮断薬がこの悪循環を断ち切ると考えれば、心不全や重篤な不整脈に抑制的に働くのもわかる。人を働かせるのに鞭を使っても、長期的な効果は生みにくい。
- RAS 抑制薬も β 遮断薬と似て、リアノジン受容体や SERCA の機能の回復や維持に有効であると報告されている。
- また、最近の ivabradine についての SHIFT 試験 (ESC 2010) では、心拍数の低下が心不全の予後を改善することが示されており、心拍数低下そのものにも意味がある。
- 筋小胞体からリークした Ca^{2+} を細胞外に排泄する際、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体は Na^+ 3 個と Ca^{2+} 1 個を交換する。プラス分が余って脱分極に振れる。
- 筋小胞体からの Ca^{2+} リークを抑える能力はアーチストが一番だという論文が最近出た (Zhou Q et al. Nat Med 2011)。臨床で観察されたことは、それなりに理由があると感心した。その一方で、なぜメインテートはこの実験で同じレベルの効果がなかったのかという疑問もある。

1) 誰に? いつ? いつまで?

- NYHA II 以上で β 遮断薬に耐受性のあるすべての患者が、 β 遮断薬の治療対象となる。
- CIBIS I (1994) で、陳旧性心筋梗塞のある患者群では生存率の改善がみられなかったことから、虚血群と非虚血群で β 遮断薬の有用性に差があるのではと思われた。しかし、症例数が増すにつれて、虚血群でも死亡率や突然死率が減少することが確認された (CIBIS II, 1999)。
- 虚血性心疾患か非虚血性心疾患かは問わないが、弁膜症など外科的な対処が優先されるべきものは除かれる。
- より軽症の心不全におけるメリットは明らかではないが、早く始めて不都合があるとは思えない。
- β 遮断薬は利尿薬、RAS 抑制薬、ジギタリスなど心不全によく用いられる薬剤をフルに投与している状態から開始されることが多いが、CIBIS III (2005) では ACE 阻害薬と β 遮断薬のどちらを先に投与したほうがいいのかを検討され、どちらが先でもいいことになった。
- ただし、 β 遮断薬を先に使うと心不全が増悪する頻度が高いので、長期的な効果をねらった薬剤であることを考えれば、あせった使い方をしなくてもよい。
- 心不全による入院の回復期に β 遮断薬が導入される症例が多く、以前は外

- 抗凝固療法が適切に行われれば予後は良いが、不十分な治療では血行動態が落ち着いていても再発する。抗凝固療法なしでは33%に再発死を認めたと報告されている(Ota M. Circ J 2003)。
- 日本循環器学会のガイドライン*(2009)では……
 - (1) 正常血圧で右心機能障害も有さない場合は、抗凝固療法を第一選択とする
 - (2) 正常血圧であるが右心機能障害を有する場合には、効果と出血のリスクを慎重に評価して、血栓溶解療法も選択肢に入れる
 - (3) ショックや低血圧が遷延する場合には、禁忌例を除いて、血栓溶解療法を第一選択とする
 ……となっている。
- これに、深部静脈血栓症のカテーテルによる血栓吸引や下大静脈フィルターなど非薬物治療が追加される。下大静脈フィルターは肺塞栓を減らす、その後の静脈血栓は増やすという報告がある。海外より日本で多く用いられている。

薬物治療の実際とポイント

ヘパリンの投与量

- 「絶対にこの量で」というルールはない。「状況の切羽詰まり度」により加減する。
 - ▶ 80 U/kg をワンショットで静注+維持量 18 U/kg/hr, あるいは
 - ▶ 5,000 U をワンショットで静注+維持量 1,300 U/hr
- 治療開始6時間後に活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を測定する。投与量を変更したら6時間後にaPTTを測定する。投与量の調節は304ページを参照。
- ヘパリンの投与期間にルールはない。5日間と10日間でどう違うかの検討では、再発率は7.1%と7.0%と差はなかった(Hull RD et al. N Engl J Med 1990)
- この試験で、5日間コースはワルファリンを最初の日から開始し、10日間コースでは5日目から開始されている。
- 経口の抗凝固療法にきちんとつながっていれば、ヘパリン治療の期間は予後に大きな影響をもたないことがわかる。
- そのほか、整形外科手術後の予防がおもな適応だが、有効と思われるのは……
 - 低分子ヘパリン：フラグミン®(ダルテパリン)、クレキサン®(エノキサ

18

水利尿薬

一選択的バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬

トルバプタン(サムスカ[®])

A プロフィール/トルバプタン(サムスカ[®])

- ☐ 作用：ADH に拮抗した水利尿
- ☐ 適応：ループ利尿薬などが効果不十分な心不全における体液貯留(急性/慢性)
- ☐ 投与量：15 mg/日，7.5 mg/日 (7.5 mg 錠は 2013 年発売開始)

B 作用機序

- ☐ まず，バソプレシン (vasopressin/抗利尿ホルモン antidiuretic hormone：ADH) の復習。
- ☐ バソプレシンは9個のアミノ酸でできたペプチド。浸透圧は前視床下部で感知され，視床下部の AVP 産生細胞に伝えられて，バソプレシンの産生が増す。視床下部から伸びた軸索が下に降りて下垂体後葉に入り，そこから分泌。
- ☐ バソプレシンは腎臓の集合管にある AVP-V₂ 受容体に作用する。AVP の A はアルギニンのこと。動物種によって別なバソプレシンもあり，区別するため A がついている。
- ☐ バソプレシン受容体には V₁ と V₂ があり，血管平滑筋の収縮は V₁ 受容体で，腎臓は V₂。サムスカは V₂ に拮抗する。
- ☐ 1989 年，世界初の経口非ペプチド性バソプレシン受容体拮抗薬としてモザバプタン(フィズリン[®])が合成され，2006 年に SIADH(バソプレシン分泌過剰症または抗利尿ホルモン分泌異常症候群)への適応で販売が開始されている。吸収効率や代謝産物の関係で心不全治療には不向きだったので，サムスカが開発された。

り分がある。消化器系の副作用が少ないならありがたい。しかし、プラザキサは心房細動の血栓塞栓予防薬として先に世に出ている。その時間差をどのくらい有意義に使えるか。

- エドキサバンは整形外科領域の深部静脈血栓の予防に使えることになった。
- リバーロキサバン(イグザレルト[®])とアピキサバン(エリキュース[®])が処方できるようになり、NOAC(新規抗凝固薬)の使い分けについて、話題が広がっている。
- また、長い期間お世話になったワルファリンである。NOACが出たからといって、手のひらを返すようにワルファリンの欠点を強調するのはエレガントではない。ワルファリンの顔を立てつつ、NOACの使い勝手の良さを静かに享受するのが人の道を外さない臨床医である。最近の症例はほぼすべてNOACで治療を始めている。
- リバーロキサバン(イグザレルト)は2012年1月承認されている。「非弁膜症性心房細動患者の虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制」という適応だが、海外では急性冠症候群の二次予防への適応も申請されている。
- アピキサバンは2013年に発売開始され、エドキサバンも2014年には心房細動に承認される見込み。