

## 徐脈性不整脈の内服薬とは？

先日、私より高齢の男性と話をしていた際に自分は脈拍数が少なく、睡眠時に呼吸が止まる時があると妻からの指摘があるという話題がでました。そんな状態を息子さんが心配して脈拍数などを記録できる腕時計を渡し、異常があれば息子さんに連絡が届くようにしているようです。そのような便利なデバイスがあるのかとそちらにもビックリした私ですがデータを見せてもらおうと40拍/分を切っている状態が多く明らかな徐脈性の不整脈でした。かつては息切れもあったようですが今は大丈夫とか。しかし睡眠時無呼吸もあり徐脈もあると本当は軽い心不全症状もあったのではないかと心配になります。現在、脂質異常症の薬を処方されているので腕時計のデータをその内科主治医に是非見せてくださいと伝えました。私も血圧測定の際には脈拍も測定するのですが50前後と少なめが多いです。つい血圧ばかりに注目が集まり脈拍には気をとられていない傾向があります。

### 1) 睡眠時無呼吸症候群(今回はほぼ取り上げません)

睡眠時無呼吸症候群の原因には様々な要因が考えられていますが、その一つに不整脈があります。どちらがどちらの原因なのか不明なケースもあるかもしれません。

### 2) 徐脈性不整脈について

徐脈は1分間の心拍数が一般には60未満と定義されていますが、50未満とする場合もあるようです。しかし頻脈性不整脈と異なり保険適用のある内服薬はなく、ペースメーカー植込みが基本的な治療法となります。そして植込みの目安は心拍数40以下になります。

### 3) 徐脈性不整脈に用いられる薬剤(2020年改訂版にみる不整脈治療ガイドラインから)

実は徐脈性不整脈に利用される内服薬はないわけではなく不整脈治療ガイドライン2020年改訂版では下記の4種類の徐脈性不整脈に用いられる注射薬と内服薬が紹介されています。

- ① **アトロピン(抗コリン薬)**：緊急時の**静脈注射**での利用(保険適応あり)。迷走神経(副交感神経)依存性の徐脈を疑う場合に使用。
- ② **イソプレナリン(交感神経作動薬)**：緊急時やペースメーカー植込みまでの一時的治療で**持続点滴**での利用(保険適応あり)。**アドレナリン**や**ドパミン**等の交感神経作動薬の注射も利用。
- ③ **テオフィリン**：洞不全徐脈や房室ブロックの徐脈に静脈注射や**経口投与**での利用が有効と考えられている。日本での内服治療投与量は200～400mg/日である。

■保険適用は認められていない。

#### 【テオフィリンの作用機序】

本来の気管支拡張剤での機序は添付文書では複数紹介されており、明確な機序については今でも不明な点が多いとされています。

徐脈に利用される際の機序としては不整脈治療ガイドラインによると気管支拡張の機序と重複するのですが下記の2つが紹介されています。

#### 1. ホスホジエステラーゼ(PDE)の阻害作用(シロスタゾールの項でもう少し詳しく説明)

心筋細胞内のPDEを阻害すると心筋細胞内のcAMP量が増加します。すると心筋の収縮が起こり徐脈を軽減し頻脈方向に作用します。

## 2. アデノシン A 1 受容体の阻害作用

体内には ATP, ADP, アデノシンなどのプリン体に対する各受容体が存在しておりそれぞれに機能を果たしています。心臓にはアデノシン A 1 受容体が存在しており、そこにアデノシンが結合すると電気伝導抑制に作用し徐脈を引き起こす方向に作用します。テオフィリンはアデノシン A 1 受容体を遮断するため、**アデノシンが関与する徐脈性不整脈**に効果が期待されるとしています。

### 【テオフィリンの副作用】

心拍数増加に関する「重大な副作用」はありませんが、「その他の副作用」に動悸、頻脈などの気管支拡張作用にとっては副次的な薬理作用の副作用があります。テオフィリンの徐脈への利用は副作用となる副次的な薬理作用を逆手にとった治療と言えます。

- ④ **シロスタゾール**：徐脈性心房細動の心拍数を上昇させる。洞不全、房室ブロック症例で効果が見られている。シロスタゾール 200 mg / 日で有効な効果をもたらすとされている。

☛ テオフィリンと同様に**保険適用は認められていない**。

### 【シロスタゾールの作用機序】

本来は抗血小板剤としての適応症をもっており機序の一つは血小板細胞のセロトニン放出の抑制とされています。もう一つの機序としては血小板細胞内と血管平滑筋細胞内に存在しているホスホジエステラーゼ 3 (PDE 3) を阻害して、それぞれの細胞内にある **cAMP を増加** する作用があります。その結果、血小板凝集抑制作用と血管拡張作用というシロスタゾール本来の作用が期待できます。では、なぜ徐脈に有効かという点でテオフィリンの項で記載したのですが、PDE 3 は心筋細胞内にも存在しており (プレタール® のインビュフォームより)、シロスタゾールの PDE 3 への阻害作用が **心筋内での cAMP の増加** となり、そして **心筋の収縮** となって現れ (ラング・デール薬理学より)、徐脈を改善する方向に作用するからといえます。

### 【シロスタゾールの副作用】

シロスタゾールはテオフィリンと異なり「警告」に脈拍数増加や狭心症があり、「**重大な副作用**」に心室頻拍や狭心症などもあり、利用にあたっては十分な心機能への注意が必要ですがテオフィリンと同様にシロスタゾールの副作用を逆手にとった治療になります。

ちなみにシロスタゾールに関して PubMed 利用で「徐脈 (bradycardia) とシロスタゾール (cilostazol)」で文献検索をしたところ複数がヒットしてきましたので下記に PMID も併記して示します。ただ各症例数は決して多くはなくエビデンス的にはまだまだかなという印象です。

**PMID30982679 (2019 年)**：シロスタゾールは徐脈の**心拍数を増加**させ洞性徐脈患者のペースメーカー装着率を低下させた。

**PMID11150407 (2000 年)**：シロスタゾールが慢性心房細動患者で起こる**徐脈を改善**させた。

**PMID23524500 (2013 年)**：シロスタゾールは頸動脈ステント留置における術内、術後に発生する**徐脈を有意に低下**させた。さらに同様の報告 **PMID23834853 (2013 年)**。

## 4) テオフィリンとシロスタゾールの徐脈への臨床応用

2020 年の不整脈治療ガイドラインにも両薬が記載されている位ですから適応外とは言え、実際に院外処方箋で利用されている可能性があります。処方されている患者さんはおそらくペースメーカー植込みに抵抗のある患者さんだと思いますが、代替療法になるほどのエビデンスがあるのかは私には分かりませんでした。実際にこれら二つの薬が徐脈に利用されている例を経験されている薬局薬剤師の皆さんはどれだけいるのでしょうか？

(終わり)