

徐脈性心房細動患者に対するシロスタゾール投与の有効性についての検討

Effects of Cilostazol in Patients With Bradycardiac Atrial Fibrillation

岸田 正人
渡邊 浩毅^{*1}
鶴岡 高志^{*2}

Masato KISHIDA, MD
Kouki WATANABE, MD*

Abstract

Objectives. Cilostazol, an antithrombotic agent, directly and indirectly increases the heart rate. This study investigated whether cilostazol increases the heart rate, and whether it has chronotropic effects on cardiac failure in patients with bradycardiac atrial fibrillation.

Methods. Twelve patients (6 males and 6 females) with bradycardiac atrial fibrillation underwent Holter monitoring (24-hour total heartbeat counts and frequency of pause), echocardiography (left ventricular end-diastolic diameter, percentage fractional shortening), chest roentgenography (cardiothoracic ratio), and measurements of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide before and 6 months after daily oral administration of 100 - 200 mg cilostazol.

Results. Cilostazol administration increased the 24-hour total heartbeat counts from $69,685 \pm 1,690$ (mean \pm SE; mean heart rate: 48 beats/min) to $87,352 \pm 3,123$ (60), and decreased the frequency of pause from 362.3 ± 72.9 to 112.3 ± 41.0 . Cardiothoracic ratio decreased from $55.8 \pm 1.1\%$ to $52.5 \pm 1.1\%$, left ventricular end-diastolic diameter from 56.1 ± 0.9 to 52.9 ± 0.8 mm, but percentage fractional shortening was not significantly changed (from $33.0 \pm 2.2\%$ to $33.7 \pm 2.1\%$). Brain natriuretic peptide decreased from 97.9 ± 20.5 to 33.5 ± 4.8 pg/ml, and atrial natriuretic peptide from 69.5 ± 12.1 to 46.7 ± 8.3 pg/ml.

Conclusions. Cilostazol has beneficial effects in patients with bradycardiac atrial fibrillation. The increase of heart rate may be mediated by improvement of conductivity in the atrioventricular node and increase of coronary blood supply caused by dilation of vessels.

J Cardiol 2001; 37(1): 27 - 33

Key Words

Bradycardia
Heart failure

Atrial fibrillation
Elderly

Platelet inhibitors (cilostazol)

はじめに

近年、社会の高齢化が進むに従い、徐脈性の不整脈とそれに起因する心不全発症の症例が増加してきている。これまでは、このような症例に対する治療のストラテジーには統一的なものはなく、一般には内科的治療（刺激薬、硫酸アトロピンなど）が行われてきたが、最終的にはペースメーカー治療に頼らざるをえないのが現状であった。一方、抗血小板薬であるシロスタ

ゾールには、直接的あるいは二次的な脈拍増加作用が報告されており¹⁾、本来の抗血栓作用に加えた治療効果が期待できる。

そこで今回我々は、徐脈性心房細動を有する症例に対して、シロスタゾールの投与が、脈拍増加作用を有しているか否か、さらに、慢性心不全に対する長期投与が有効であるか否かを検討した。

愛媛県立中央病院 内科: 〒790-0024 愛媛県松山市春日町83; ^{*1}済生会西条病院 循環器科: 〒793-0027 愛媛県西条市朔日市269-1; ^{*2}愛媛県立南宇和病院 内科, 愛媛

Department of Internal Medicine, Ehime Prefectural Central Hospital, Ehime; ^{*1}Department of Cardiology, Saiseikai Saijo Hospital, Ehime; ^{*2}Department of Cardiology, Ehime Prefectural Minamiuwa Hospital, Ehime

Address for reprints: WATANABE K, MD, Department of Cardiology, Saiseikai Saijo Hospital, Tsuitachi 269-1, Saijo, Ehime 793-0027

Manuscript received October 18, 1999; revised June 16 and September 20, 2000; accepted October 4, 2000

Table 1 Clinical characteristics of all patients

No.	Sex	Age (yr)	NYHA	CTR (%)	LVDd (mm)	THB (min/max)	Pause	BNP (pg/ml)	ANP (pg/ml)	Complications	Prior medications
1	M	67		53.3	59	69,477(39/89)	477	160.3	46.5		DU, ACEI, BF
2	F	55		51.2	52	77,737(42/117)	-	52.6	23.8		-
3	F	67		60.9	58	64,477(39/90)	239	106.9	125.6	Mitral stenosis	DU, BF
4	M	67		52.9	56	80,477(33/98)	771	35.9	50.2		-
5	F	55		51.4	52	69,737(40/91)	389	23.3	16.9	Essential hypertension	DU, ACEI, BF
6	M	62		56.6	56	70,257(43/102)	-	96.5	61.3	Angina pectoris	DU, BF, CV
7	M	76		53.8	55	63,287(39/74)	58	52.6	34.8		DU
8	F	58		60.1	59	60,857(36/94)	193	196.8	96.6		DU, BF
9	F	77		57.7	57	71,497(31/110)	647	88.2	106.8		DU, ACEI, BF
10	M	75		62.0	62	64,157(37/85)	294	253.3	150.3	Angina pectoris, OMI	DU, ACEI, BF, CV
11	M	69		55.8	55	70,857(39/93)	103	69.4	76.5		DU
12	F	72		54.3	52	73,417(33/100)	452	39.5	45.3	Essential hypertension	DU, ACEI, BF
Mean		66.7	1.8	55.8	56.1	69,685	362.3	97.9	69.5		
±SE		±2.2	±0.2	±1.1	±0.9	±1,690	±72.9	±20.5	±12.1		

NYHA = New York Heart Association functional class; CTR = cardiothoracic ratio; LVDd = left ventricular end-diastolic diameter; THB = 24-hour total heartbeat counts; min/max = minimum and maximum of heart beats per min; pause = ≥ 2 sec R-R interval; BNP = brain natriuretic peptide; ANP = atrial natriuretic peptide; M = male; F = female; OMI = old myocardial infarction; DU = diuretics; ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; BF = bufferin child; CV = coronary vasodilator.

対象と方法

対象は徐脈性心房細動(平均心拍数が50/min以下か、あるいは平均心拍数が60/min以下で、かつ2秒以上の心室停止数が1日200回以上)を有し、心拡大あるいは軽度の心不全症状を有する12症例(うち男性6例)で、平均年齢は 66.7 ± 2.2 歳である(Table 1)。

シロスタゾールは1日100-200mgの投与量を6ヵ月間投与し、本研究の観察期間内には他の内服薬の追加・変更を行わなかった。なお、シロスタゾールの左心機能に及ぼす長期的な影響を検討するため、観察期間は6ヵ月とした。

投与前と投与4週間後および6ヵ月後に、1)New York Heart Association(NYHA)心機能分類に基づく自覚症状の変化、2)胸部X線写真による心胸郭比、3)ホルター心電図による1日平均総心拍数(心拍)、平均心拍数(心拍/min)および2秒以上の心停止回数、4)心エコー図法による左室拡張末期径、左室内径短縮率を測定した。また、投与前と投与6ヵ月後に、5)体液性因子として脳性Na利尿ペプチドおよび心房性Na利尿ペプチドを測定した。

統計処理は治療前と治療後の比較に分散解析法(多

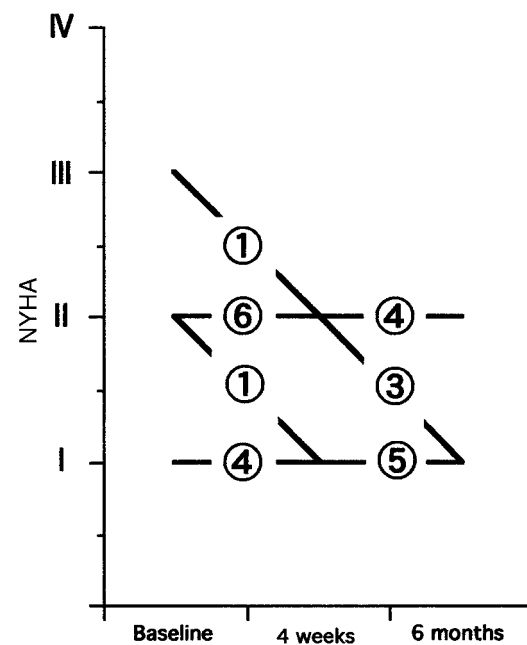


Fig. 1 Changes in NYHA class before and after treatment

Numerals in circles indicate the number of patients. Abbreviation as in Table 1.

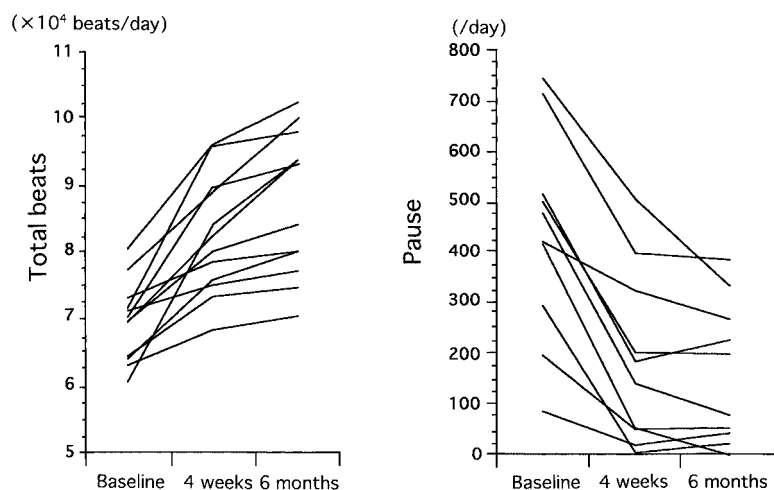


Fig. 2 Changes in 24-hour total heart beat counts and the frequency of pause before and after treatment

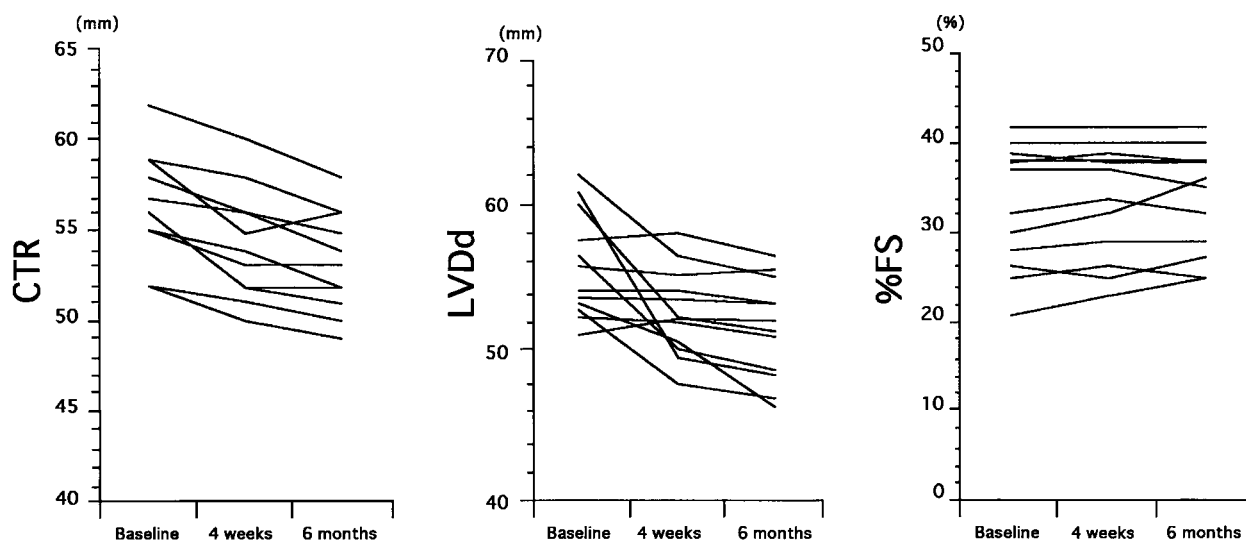


Fig. 3 Changes in chest radiographical and echocardiographical measurements before and after treatment

%FS = % fractional shortening. Other abbreviations as in Table 1.

重比較はScheffe検定)あるいはpaired *t*検定を用いて行った。数値は平均 \pm 標準誤差で表した。

結 果

自覚症状はNYHA心機能分類で 1.8 ± 0.2 から4週間後 1.6 ± 0.1 、6カ月後 1.3 ± 0.1 へと改善した(Fig. 1)。1日平均総心拍数は、 $69,685 \pm 1,690$ (最小60,854,最大80,477,平均48/min)から、4週間後 $82,505 \pm 2,585$ (最小68,217,最大93,382,平均57/min)、6カ月後 $87,352 \pm 3,123$ (最小68,689,最大102,033,平均60/min)へと有意に増加し、2秒以上の心停止回数も $362.3 \pm$

72.9 から4週間後 157.6 ± 49.6 、6カ月後 112.3 ± 41.0 回へと有意に減少した(Fig. 2)。

心胸郭比は投与前の $55.8 \pm 1.1\%$ から投与4週間後 $53.7 \pm 1.0\%$ 、6カ月後には $52.5 \pm 1.1\%$ へと有意に縮小した。左室拡張末期径は投与前の 56.1 ± 0.9 から投与4週間後 53.9 ± 0.9 、6カ月後 52.9 ± 0.8 mmへと有意に減少したが、左室内径短縮率は $33.0 \pm 2.2\%$ から投与4週間後 $33.3 \pm 2.1\%$ 、6カ月後 $33.7 \pm 2.1\%$ と変化しなかった(Fig. 3)。

体液性因子では、脳性Na利尿ペプチドは 97.9 ± 20.5 から 33.5 ± 4.8 pg/mlへ、心房性Na利尿ペプチド

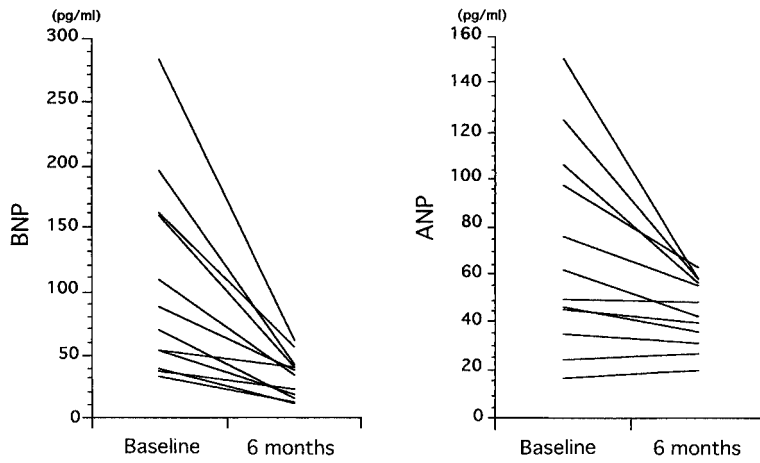


Fig. 4 Changes in brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide levels before and after treatment
Abbreviations as in Table 1.

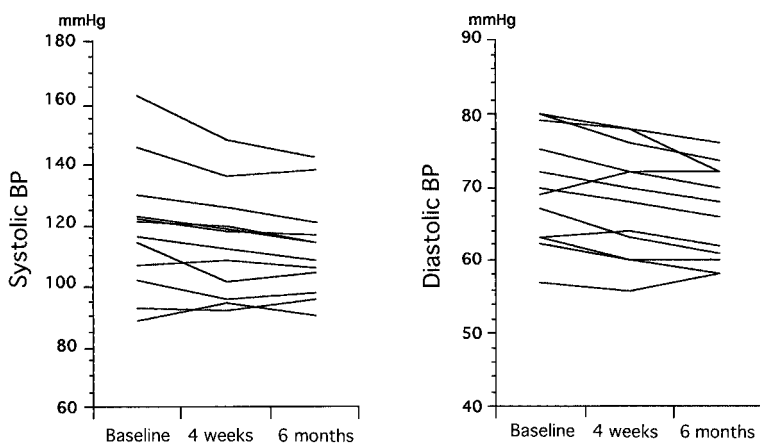


Fig. 5 Changes in systolic and diastolic blood pressures before and after treatment
BP = blood pressure.

は 69.5 ± 12.1 から 46.7 ± 8.3 pg/ml へと有意に減少していた (Fig. 4)。

収縮期血圧は投与前 117.8 ± 5.5 から 4 週間後 115.3 ± 5.1 ，6 カ月後 114.6 ± 4.7 mmHg へ，拡張期血圧は投与前 69.8 ± 2.2 から 4 週間後 68.9 ± 2.1 ，6 カ月後 68.3 ± 1.9 mmHg へと減少傾向はあったが，統計的有意差は認められなかった (Fig. 5)。

また，今回の症例の中で，3 例に治療前と治療 6 カ月後にアデノシン三リン酸負荷 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィ²⁾ を施行できたが，3 例ともに心/縦隔比の改善 (早期像で 2.59 から 2.67 へ，後期像で 2.41 から 2.50 へ) と洗い出し率の改善 (35% から 40% へ) が認められた。

症例提示 (Fig. 6)

症 例 67 歳，男性 (Table 1 の症例 No.1)

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 1994 年 8 月より心房細動と慢性心不全の診断で通院治療していた。心エコー図上では，心機能は保たれていた (短縮率 68%) が，易疲労感と夜間の徐脈および心胸郭比の拡大が認められたため，1997 年 5 月 28 日からシロスタゾールを 200 mg/day で投与開始した。

結 果: 投与前後において，総心拍数は 69,477 から 98,045 に，平均心拍数は 48 から 68/min に増加した。2 秒以上の心停止数も 477 (最大 3.0 秒) から 79 (最大 2.5 秒) へと減少した。心胸郭比は 53.3% より 46.3% へと改善し，脳性 Na 利尿ペプチドは 160.3 から 56.8 pg/ml へ，心房性 Na 利尿ペプチドも 46.5 から 35.8 pg/ml へと減少した。

考 察

シロスタゾールは血管平滑筋細胞での，ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase- : PDE-) の阻害作

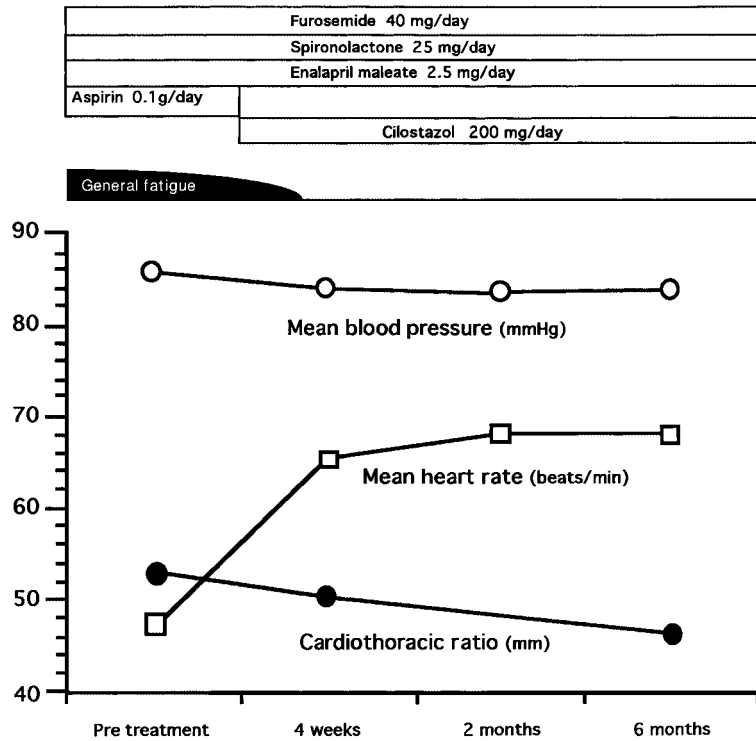


Fig. 6 Clinical course of a representative patient (Patient No. 1 in Table 1)

用により細胞内サイクリック adenosine 3',5'-monophosphate(AMP)を増加させ、血管平滑筋の弛緩作用を介して血管を拡張させる。また、血小板でもPDE-阻害作用によりサイクリックAMPを増加させ、細胞内Caイオンを顆粒内に貯留させて血小板凝集抑制作用を発現し、主に慢性動脈閉塞症の患者に用いられている³⁾。

心房細動は最も頻度の高い不整脈の一つで、加齢とともに増加し、80歳代での合併率は約8.8%と報告されている⁴⁾。基礎疾患としては、従来は弁膜性心疾患が多かったが、最近では高血圧性心疾患や冠動脈疾患などの非弁膜症性心房細動が50 - 84%⁴⁾と高率で、とくに老年者の心房細動の大部分は非弁膜症性心房細動であるため、それに伴う脳塞栓症の予防が、生命予後の改善やquality of lifeの維持の観点から重要な課題となっている。65歳以下の非弁膜症性心房細動で、塞栓症の危険因子(うっ血性心不全、体循環系塞栓症の既往歴、高血圧、糖尿病、左房拡大、左室機能不全)のない症例には、アスピリンなどの抗血小板薬の投与が推奨されており、また65 - 75歳で塞栓症の危険因子のある症例や、75歳以上の症例ではワルファリンかアスピリンのいずれかの投与が推奨されている⁵⁾。

Ikedaら⁶⁾は、アスピリンならびにチクロピジンに比較して*ex vivo*の血小板凝集抑制作用(adenosine 5 - diphosphate, コラーゲン, アラキドン酸)はシロスタゾールのほうが優れていると報告している。

従来、徐脈性心房細動に対しては、主に 刺激薬や硫酸アトロピンなどの自律神経を介し心拍増加作用を持つ薬剤が用いられてきた。それらの持つ副作用や効果の持続時間の短さなどから長期の適切な心拍数のコントロールは難しく、またジギタリスなどの薬剤は徐脈を助長させることから薬物での治療は困難で、最終的にはペースメーカー治療に頼らざるをえない状況であった。徐脈性心房細動の徐脈は房室結節の伝導障害が原因と考えられており、Chidaら⁷⁾によれば、失神などを伴い、ペースメーカー植え込みを必要とし、かつ刺激伝導系を検索しえた徐脈性心房細動患者4例中3例において、房室結節アプローチ部および房室結節自体の病変が、心房細動時の心房から心室への伝導障害に関連していたと報告している。

本研究では、シロスタゾールの投与により心拍数の増加を認めたが、血圧の有意な低下は認められず、血管拡張作用による反応性交感神経緊張による二次的な頻脈は考えにくく、房室結節の伝導性が改善したもの

と考えられた。その機序として、心筋シンチグラフィにより心/縦隔比や洗い出し率の改善の認められた例があることから、冠血流が増加し、房室結節動脈の血流が増加したこと⁸⁾や、シロスタゾールの房室結節に対する直接作用が考えられた。房室結節の活動電位では、内向きのNa⁺電流が無視できるほど小さく、活動電位は緩徐内向き電流(Ca²⁺電流)によって、開始・維持されている。シロスタゾールの投与により、房室結節内のサイクリックAMP濃度が増加し、結節内のCa²⁺濃度が上昇すると考えられ、それによる緩徐内向き電流の増加が徐脈の改善に関与していると推測されるが、詳しい検討はなされていない。

また、シロスタゾールは心筋細胞内においてもPDE-の阻害作用によりサイクリックAMPを増加させ⁹⁾、陽性変時作用や陽性変力作用を介した心不全症状の改善が期待される。今回の症例においても心エコー図法、胸部X線写真、体液性因子の改善が認められた。しかしながら、PDE-阻害薬の心機能に及ぼす長期的な影響に関しては議論のあるところである。PDE-阻害薬は、サイクリックAMPを介して強心作用を発揮するとともに血管平滑筋を弛緩させるので、血管拡張性の強心薬として期待され、重症心不全の急性期治療に関して劇的な効果をもたらした¹⁰⁾。その後、長期投与で基礎疾患の進行を加速するという副作用が問題となり、心筋虚血の増悪、致死的不整脈の誘発などの副作用の出現から、PDE-阻害薬のアムリノン¹¹⁾は慢性心不全の臨床試験から脱落した。同様にミルリノンやピロキシモン(piroximone)の長期投与は不満足な結果に終わったが^{12,13)}、一方、経口強心薬のピモベンダンには、PDE-阻害作用に加えて、心筋収縮蛋白のCaイオンに対する感受性を増強させるという作用があり、6ヵ月間の長期投与において患者の身体活動指数を有意に改善したという報告もある¹⁴⁾。強心薬が心不全を増悪させる原因として、心拍数の増加による収縮性の低下も考えられており、ピモベンダンには心拍増加作用がみられないとの特長があり、長期投与の有効性はこの点によるところが大きいと考えられる。シロスタゾールもPDE-阻害薬であり、長期予後が問題となるが、今回の報告では6ヵ月の期間においては、心機能が低下したり体液性因子の増加した症例は認められず、また効果の減弱もみられていない。今回の対象例は徐脈による症状が主なので、PDE-阻害薬も対象を選べば、長期的にも有効なことが示唆された。また、経過中シロスタゾールの副作用によると思われる脱落例も認めず、出血傾向なども認めなかったことから、徐脈性心房細動の治療に対する新しい戦略となる可能性が示唆された。

結 論

シロスタゾールは徐脈性心房細動患者に対して長期投与が有効であった。その機序としては、房室結節の伝導性の改善による直接的な脈拍増加作用が考えられた。リスクファクターの少ない心房細動患者には抗血小板薬が用いられるケースが多いが、徐脈傾向のある患者には、抗血小板作用と脈拍増加作用を期待して、シロスタゾールが良い適応になると考えられた。

要 約

目 的: これまで、徐脈性心房細動患者に対する治療の戦略には統一的なものがなかった。一方、抗血小板薬であるシロスタゾールには、直接的あるいは二次的な脈拍増加作用が報告されている。そこで今回、シロスタゾールが脈拍増加効果を有しているか、また慢性心不全に対する長期投与が可能であるか否かを検討した。

方 法: 徐脈性心房細動患者12例(男性6例)に対して、シロスタゾールの投与前と6ヵ月後で、ホルター心電図(総心拍数、心停止回数)、心エコー図法(左室拡張末期径、左室内径短縮率)、胸部X線写真(心胸郭比)、体液性因子(脳性・心房性Na利尿ペプチド)を測定した。

結 果: 1日平均総心拍数は $69,685 \pm 1,690$ (平均 \pm 標準誤差; 48/min)から $87,352 \pm 3,123$ (60/min)へと増加し、2秒以上の心停止の数は 362.3 ± 72.9 から 112.3 ± 41.0 回へと減少した。心胸郭比は $55.8 \pm 1.1\%$ から $52.5 \pm 1.1\%$ へ、左室拡張末期径は 56.1 ± 0.9 から 52.9 ± 0.8 mmへと減少したが、左室内径短縮率は $33.0 \pm 2.2\%$ から $33.7 \pm 2.1\%$ と変化を認めなかった。脳性Na利尿ペプチドは

97.9 ± 20.5 から 33.5 ± 4.8 pg/ml へ，心房性 Na 利尿ペプチドは 69.5 ± 12.1 から 46.7 ± 8.3 pg/ml へと改善した。

結論：以上の結果，シロスタゾールの投与は徐脈性心房細動患者に対して有用で，その機序としては房室結節の伝導性の改善作用と，血管拡張作用に基づいた冠血流改善作用が考えられた。

J Cardiol 2001; 37(1): 27 - 33

文 献

- 1) 池谷敏郎, 武田和大, 櫻木辰次, 佐藤信也, 飯田信之, 芦矢浩章, 豊田 徹, 竹内 徹, 伊吹山千晴: Cilostazol の狭心症に対する薬効評価. *Coronary* 1991; **8**: 421 - 425
- 2) Miyagawa M, Kumano S, Sekiya M, Watanabe K, Akutsu H, Imachi T, Tanada S, Hamamoto K: Thallium-201 myocardial tomography with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 1196 - 1201
- 3) 金森正志, 遠藤登代志, 木村征夫, 日高弘義: 血小板凝集阻害薬(OPC-13013)の血管平滑筋弛緩作用. *脈管学* 1981; **21**: 549
- 4) 青崎正彦: 心房細動・人工弁. *in* 抗血栓薬の基礎と臨床: 最近の進歩(青藤英彦編). 医薬ジャーナル社, 東京, 1995; pp 146 - 164
- 5) Cairns JA: Preventing systemic embolization in patients with atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 1994; **12**: 495 - 504
- 6) Ikeda Y, Kikuchi M, Murakami H, Satoh K, Murata M, Watanabe K, Ando Y: Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet functions ex vivo: Randomized, double-blind cross-over study. *Arzneimittelforschung* 1987; **37**: 563 - 566
- 7) Chida K, Ohkawa S, Toku A, Sugiura M: Histologic features of the conduction system of atrial fibrillation with slow ventricular response. *Jpn Heart J* 1994; **35**: 203 - 204
- 8) 斎藤寛和, 大野則彦, 小野卓哉, 野村敦宣, 遠藤康実, 新 博次, 早川弘一, 落 雅美, 田中茂夫: 洞不全症候群に対する Cilostazol の有用性. *Jpn Pharmacol Ther* 1995; **23**: 209 - 214
- 9) Con J, Wang S, Tandon N, Fong M, Sun B, Sakurai K, Yoshitake M, Kambayashi J, Liu Y: Comparison of the effects of cilostazol and milrinone on intracellular cAMP levels and cellular function in platelets and cardiac cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; **34**: 497 - 504
- 10) Benotti JR, Grossman W, Brawnwald E, Davolos DD, Alousi AA: Hemodynamic assessment of amrinone: A new inotropic agent. *N Engl J Med* 1978; **299**: 1373 - 1377
- 11) Packer M, Leier CV: Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotropic actions. *Circulation* 1987; **75**(Suppl): -55 - -63
- 12) Packer M, Carver JR, Rodenheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, for the Promise Study Research Group: Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1468 - 1475
- 13) Petein M, Levine B, Cohn JN: Persistent hemodynamic effects without long-term clinical benefits in response to oral piroximone(MDL 19,205) in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986; **73**(Suppl): -230 - -236
- 14) 篠山重威, 麻野井英次, 木原康樹, 余川 茂, 寺田康人, 辻 博, 吉田繁樹, 亀山智樹, 江尻倫昭, 堀越勇: 慢性心不全に対する pimobendan(UD-CG 115BS)の長期投与における臨床評価. *臨床と研究* 1992; **69**: 247 - 269