

薬物相互作用 (56—抗不整脈薬の薬物相互作用)

村尾卓哉, 江角 悟*, 濱野裕章, 村川公央, 座間味義人

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (56. Interaction among antiarrhythmic drugs and other drugs)

Takuya Murao, Satoru Esumi*, Hirofumi Hamano, Kiminaka Murakawa, Yoshito Zamami

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

不整脈は一般に心臓の拍動が不規則のもの、速くなるもの、遅くなるものを差し、治療を必要とする場合と必要としない場合がある状態と定義される¹⁾。

1969年に発表されたVaughan Williams分類では、抗不整脈薬は4つに分類される(表1)。I群はNa⁺チャネル遮断薬、II群は交感神経β受容体遮断薬、III群は活動電位持続時間(APD)を延長する薬物、IV群はCa²⁺チャネル遮断薬である。その後、I群薬には心電図に対する作用の異なる薬物が含まれていることが分かり、1979年HarrisonによりI群薬が3つに細分類された。IA群はPR間隔、QRS幅、QT間隔が延長する薬物、IB群はPR間隔、QRS幅には影響せず、QT間隔が短縮する薬物、IC群はPR間隔とQRS幅は顕著に延長するがQT間隔には影響しない薬物である。この違いは主に薬物のチャネルへの結合・解離の速度に依存する。IB群はチャネルへの結合・解離の速度がもっとも速く、収縮期に結合した薬物が拡張

期にはチャネルから解離してしまうため、洞調律時の心電図のPR間隔・QRS幅には影響しない。IC群はチャネルへの結合・解離の速度がもっとも遅く、拡張期が終わっても薬物がチャネルに結合しているの、洞調律時の心電図のPR間隔・QRS幅を延長する。IA群はこの中間である。また、III群薬のAPDを延長する作用は主にK⁺チャネル遮断作用によることが明らかとなった。IA群のQT間隔延長はAPD延長により、これもK⁺チャネル遮断作用による。

抗不整脈薬は多数のイオンチャネル、受容体等に結合するため様々な分類があり、使い分けが複雑であることは良く知られているが、薬物相互作用についても数多く知られている(表2)。特に、強力な抗不整脈作用を有し、突然死予防薬としての位置づけが確立しているアミオダロンについては、代謝酵素シトクロムP450(CYP)およびP糖タンパク質

(P-gp)を阻害することで、併用薬の代謝を阻害し血中濃度を増大させることが知られている。また不整脈の原因の1つとして器質的心疾患がある。器質的心疾患の既往があると併用薬が多く、それらの薬物相互作用については注意が必要である。

本稿では、抗不整脈薬のうちアミオダロンを含むVaughan Williams分類III群の薬剤に着目し、特徴および薬物相互作用について概説する。

心臓突然死

心臓突然死は、心臓病が病因と推定される急性兆候の出現から24時間以内の予期せぬ死亡と定義される²⁾。総務省消防庁のウツタイン様式にもとづく統計解析によると³⁾、2018年度に救急搬送された心停止患者は127,718人で、10歳ごとの年齢区分別発生率は加齢とともに上昇し、80～89歳が最多で全体の34%を占めた。過去10年の経過で、搬送患者数および男女比に大きな変化はないもの

表1 Vaughan Williams 分類

分類	代表薬
I a 群	キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノール
I b 群	リドカイン、メキシレチン、アブリンジン
I c 群	プロパフェノン、フレカイニド、ピルシカイニド
II 群	プロプラノロール、ビソプロロール、カルベジロール、アテノロール 等
III 群	アミオダロン、ソタロール、ニフェカラン
IV 群	ベラパミル、ベプリジル、ジルチアゼム

2023年1月10日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7650

FAX: 086-235-7650

E-mail: esumi-s@cc.okayama-u.ac.jp

表2 循環器関連薬の薬物代謝に関与する CYP と薬剤例

分子種	相互作用を受ける薬剤	血中濃度を上昇させる薬剤	血中濃度を低下させる薬剤
CYP1A2	プロプラノロール, メキシレチン, ラメルテオン	メキシレチン, フルボキサミン, シプロフロキサシン	喫煙
CYP2C9	ワルファリン, フルバスタチン	アミオダロン, ベンズプロマロン, イトラコナゾール 等	リファンピシン, フェノバルビタール, カルバマゼピン, アプレピタント
CYP2D6	フレカイニド, プロプラノロール, プロパフェノン	キニジン, パロキセチン, シメチジン	
CYP3A4	アゼルニジピン, アミオダロン, キニジン, ジソピラミド, リドカイン, ベプリジル, ジルチアゼム, ベラパミル, リバーロキサパン, シンバスタチン, トリアゾラム	アミオダロン, ジルチアゼム, クラリスロマイシン, エリスロマイシン, イトラコナゾール, ボリコナゾール, リトナビル, シメチジン, GFJ, アプレピタント	リファンピシン, フェノバルビタール, カルバマゼピン, ボセンタン, SJW

下線は抗不整脈薬。GFJ：グレープフルーツジュース。SJW：セントジョーンズワート

の、超高齢者の割合が増加している。

突然の心停止に至る要因は、心原性
と非心原性に大別されるが、わが
国における心原性疾患の内訳は、冠
動脈疾患が50～60%、心筋症が30～
35%である⁴⁾。もっとも重要な危険
因子は、心室頻拍 (VT)/心室細動
(VF) および心停止の既往、そして
突然死の家族歴である。心臓突然死
の多くは、VT や VF などの致死性
心室不整脈によって生じる。心臓突
然死を未然に防ぐには、心臓機能異
常、遺伝子異常、脱分極あるいは再
分極異常等の要因の存在を事前に察
知し、それらを有する患者では前も
って抗不整脈薬等による薬物治療や
植込み型除細動器 (ICD) 等による
非薬物治療を講じることが重要であ
る。

心室頻拍 (VT)/心室細動 (VF)

ヒス束の分岐部以下を起源とする
頻拍を VT と定義し、30秒以上持続

するか、それ以内でも停止処置を必
要とするものを持続性 VT、それよ
り短く自然停止するものを非持続性
VT と定義する。VT は器質的心疾
患を基礎として生じるものと、明ら
かな心疾患を認めない特発性 VT
に分けられる。

特発性 VT の発生部位は多彩で
あることが示されている。根治を見
据えた治療法としてはまずカテー
テルアブレーションを検討し、アブ
レーションが無効もしくは、施行でき
ない場合には、Vaughan Williams 分
類ⅡおよびⅣ群の薬剤が主に用いら
れる。

器質的心疾患に伴う持続性 VT
では、発作と同時に血行動態が不安
定となる場合も少なくはなく、優先
される治療はまず頻拍を停止させ
ることである。急性期で血行動態が不
安定な場合は、心肺蘇生の手順に従
って電氣的除細動 (DC ショック)
を行い、抗不整脈薬としてはアミオ

ダロンあるいはニフェカランの静
脈内投与を考慮する。これらの薬剤
が無効または使用できない場合は、
代替薬としてリドカインの静脈内投
与を考慮する。頻回に再発する単形
性 VT や非持続性 VT に対しては
緊急カテーテルアブレーションの適
応となる。また、持続性 VT はリエ
ントリーを機序とすることが多いこ
とから、頻発する例では心室からの
一時的ペーシング刺激でしばしば停
止させることができる。植込み型除
細動器 (ICD) の植込み後に VT が
頻発する例では、鎮静および麻酔の
導入を考慮しつつ抗不整脈薬 (我が
国では即効性のあるニフェカラン
ト) の静脈内投与を行うことがある。
血行動態がある程度安定している場
合には、薬物治療としてアミオダ
ロン、ニフェカラント、もしくはプロ
カインアミドの静脈内投与を考慮す
る。ただし、安定した単形性持続性
VT であればプロカインアミドの静

脈内投与が優先される。

VF/無脈性VTは急激な心拍出量の低下をきたし、意識消失および心停止に至るきわめて重篤な不整脈であるため、ただちに心肺蘇生を施行する。抗不整脈薬は心拍再開(return of spontaneous circulation: ROSC)、生存入院の増加と関連しているが、長期生存または良好な神経学的転機を改善させることは証明されていない。17件の既報(10件のRCT, 7件の観察研究)に基づいたシステマティックレビュー/メタ解析ではアミオダロン、リドカイン、ニフェカランは、ROSCに有益だが生存退院は改善しなかったとされている⁵⁾。しかし、ニフェカランは他の従来治療よりも除細動効果が高かった。わが国の診療報酬データベース⁶⁾および単施設前向き研究⁷⁾では、ニフェカランとアミオダロンのROSCに差はないが、ニフェカランは潜在性に入院生存を改善する可能性が示された。1つの要因として、除細動成功までの時間がアミオダロンに比して短いことがあげられる。

1. アミオダロン

アミオダロンは、注射剤はVFおよび血行動態が不安定なVTに、内服剤は注射剤の適応に加えて心不全(低心機能)または肥大型心筋症に伴う心房細動に適応のある薬剤である^{8,9)}。

作用機序としては、心筋のK⁺チャネル遮断作用により活動電位持続時間、有効不応期を延長させる。また、Na⁺チャネル遮断作用、Ca²⁺チャネル遮断作用および抗アドレナリン作用を併せ持つ。

薬物動態特性としては、消失半減期は注射剤が平均14.6日(6.8~32.8日)、内服剤が19~53日と極めて長いことが特徴的である。これは脂溶性薬物のdeep stock compartmentである体内の脂肪画分からの緩慢な

消失による。アミオダロンは脂肪の他に、肝および肺に高く分布しているが、脳への移行は低い(外国人データ)。代謝経路はCYP3A4が大きく関与しており、N-脱エチル化反応にて活性代謝物のDEA(モノ-N-デスエチルアミオダロン)へ代謝を受けると推定される。胆汁を介した糞排泄が主排泄経路と考えられる(外国人データ)。

アミオダロンとワルファリンの相互作用については良く知られている。アミオダロンがワルファリンの肝薬物代謝酵素CYP2C9を阻害することにより、併用開始4~6日後に、プロトロンビン時間が有意に延長し、重大な致死性出血が生じることがある¹⁰⁾。ワルファリンを1/3~1/2に減量し、併用開始後はプロトロンビン時間等、血液凝固能検査を頻回に実施し、厳密に観察する必要がある。また、アミオダロンは前述のように消失半減期が長いので、投与中止後も作用が4ヵ月以上持続するので注意しなければならない。アミオダロンは薬物の排出トランスポーターであるP糖タンパクの阻害作用を有し、同じ抗凝固薬の分類であるDOACについても併用に注意が必要である。なおダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、エドキサバンについては併用時には減量を考慮するよう添付文書上に記載がある。

CYP3A4阻害作用を有する抗ウイルス薬との併用は禁忌であり、同様にアゾール系抗真菌薬との併用にも注意が必要である。また、CYP3A4で代謝される薬剤と併用する場合、競合的阻害作用による相互の作用増強に注意が必要である。CYP3A4で代謝される代表的な薬物としてトリアゾラムをはじめとしたベンゾジアゼピン系薬物が知られており、循環器疾患患者では睡眠薬や抗不安薬の

使用頻度が高いため注意が必要である。

2. ソタロール

ソタロール(内服剤のみ)はVT, VFに適応のある薬剤である¹¹⁾。

作用機序としては、 β 受容体遮断作用により不整脈発生の一因である交感神経系の緊張増加を抑制し、さらにそれらが誘因となって引き起こされる心室頻拍および心室細動等のリエントリー性の致死性頻脈性不整脈を、活動電位持続時間延長に基づく不応期延長作用により抑制する。

薬物動態特性としては、消失半減期は7~11時間とされており、生体内では代謝を受けず、主として腎排泄により消失する。

副作用としてはK⁺チャネル遮断作用だけでなく β 遮断作用も強いので、II群の薬剤と同様、過度な低血圧、徐脈、心不全、高血糖に注意が必要である。相互作用としては β 遮断薬との併用時にこれらの副作用が増強、 β 刺激薬との併用時に β 作用の減弱が起こる可能性がある。

3. ニフェカラン

ニフェカラン(点滴剤のみ)はVT, VFに適応のある薬剤である¹²⁾。

作用機序としては、心筋細胞膜のK⁺電流のうち主としてI_{Kr}を抑制することにより活動電位持続時間を延長し、有効不応期を延長させることで抗不整脈作用を示す。

薬物動態特性としては、未変化体の消失半減期は単回静注時1.5時間、維持静注時1.2時間とされており、血漿中未変化体濃度は投与終了直後に最高値を示し、その後二相性に消失した。代謝は、UDP-グルクロン酸転移酵素の他にCYP3A4, 2D6, 1A1が関与している。

相互作用としては、動物実験でIA群薬(ジソピラミド)またはIII群薬(ソタロール)との併用によって心筋活動電位持続時間の延長が増強さ

れたことから、これらの薬剤との併用によってQT時間延長作用が増強する可能性が高い。これに伴って、VT等の不整脈作用が発現する可能性が増大する。またQT延長を起こす薬剤は抗不整脈薬だけでなく、モキシフロキサシンなどの抗菌薬、バルデナフィルなどのホスホジエステラーゼ5阻害薬、トレミフェンクエン酸塩、などのホルモン製剤などがあり、その種類は多岐にわたる。

おわりに

本稿では、抗不整脈薬で起こりうる相互作用に関して概説した。

昨今、ポリファーマシーについて注目されている。循環器疾患の治療では、ポリファーマシーが多い。これは循環器疾患の多くが多因子疾患であることが原因であり、それぞれの要因に対して異なる薬物を用いて管理するという治療戦略上、やむを得ない場合があることも事実である¹³⁾。さらに高齢者では多疾患罹患により必然的に薬が多くなる。しかし、併用薬が増えれば、効果だけでなく有害事象のリスクも上がることを忘れてはならない。

ポリファーマシー患者では様々な薬剤が相互作用を生じ、有害事象が起こりやすくなるため注意が必要である。また、薬剤数が多いことだけでなく、加齢による薬剤の代謝・排泄が変化することも有害事象が起こ

りやすくなる原因となる。だからと言って単に薬剤数を減らすのではなく、患者の病態や生活背景等から薬剤に優先順位をつけ、薬剤整理をゆくりと進めていくことが重要である。

私たち薬剤師は、薬学的専門知識を活用して医薬品情報の提供、重複投与や薬物相互作用のモニタリング、TDMなどを利用した患者個々の薬物投与設計・管理を行っている。ポリファーマシーを解決していくには、医師、看護師等と連携し、薬学的観点から積極的に介入していくことが重要である。

本稿が不整脈治療における薬物有害事象の評価や薬物治療の適正化につながれば幸いである。

文 献

- 1) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会：2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン。https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (2022年12月閲覧)
- 2) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会：2022年改訂版不整脈の診断とリスク評価に関するガイドライン。https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Takase.pdf (2022年12月閲覧)
- 3) 総務省消防庁：令和元年版 救急救助の現況。https://www.fdma.go.jp/publication/rescue/post-1.html (2022年12月閲覧)
- 4) Hayashi M, Shimizu W, Albert CM:

The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. Circ Res (2015) 116, 1887-1906.

- 5) Huang Y, He Q, Yang M, Zhan L: Antiarrhythmia drugs for cardiac arrest: a systemic review and meta-analysis. Crit Care (2013) 17, R173.
- 6) Tagami T, Matsui H, Ishinokami S, Oyanagi M, Kitahashi A, et al.: Amiodarone or nifekalant upon hospital arrival for refractory ventricular fibrillation after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation (2016) 109, 127-132.
- 7) Amino M, Yoshioka K, Opthof T, Morita S, Uemura S, et al.: Comparative study of nifekalant versus amiodarone for shock-resistant ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients. J Cardiovasc Pharmacol (2010) 55, 391-398.
- 8) アンカロン®錠100医薬品インタビューフォーム (第1版), サノフィ株式会社, 東京 (2022).
- 9) アンカロン®錠150医薬品インタビューフォーム (第1版), サノフィ株式会社, 東京 (2022).
- 10) Warfarin 適正使用情報 第3版 (2018年9月 更新第8版), エーザイ株式会社, 東京 (2022).
- 11) ソタコール®錠医薬品インタビューフォーム (第10版), サンドファーマ株式会社, 東京 (2021).
- 12) シンビット®静注用50mg医薬品インタビューフォーム (第13版), トーアエイヨー株式会社, 福島 (2022).
- 13) 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015, 日本老年医学会編, メジカルビュー社, 東京 (2015).