

不整脈への対策

— 持続性心室頻拍・心室細動に対するⅢ群薬 (nifekalant) の意義 —

大西 哲*, 松田直樹**, 志賀 剛**, 庄田守男**
 梶本克也**, 上部一彦***, 西田 博***
 遠藤真弘***, 小柳 仁***, 笠貫 宏**

はじめに

体外循環 (CPB) 使用症例では不整脈を誘発あるいは増悪させる多くの因子が存在し、出現する不整脈の発生機序も様々である。心機能低下例では抗不整脈薬の有効性が低く、内因性および外因性的のカテコラミンなどの影響や電解質異常により催不整脈が出現しやすい。特に持続性心室頻拍 (VT) や心室細動 (VF) 症例では催不整脈の頻度が高い¹⁾。さらに、腎血流や肝血流の低下のためクリアランスが低下し、容易に中毒域に達する²⁾。また、多くの抗不整脈薬は陰性変力作用を有するため、心機能を抑制して不整脈を悪化させる³⁾。従って、心機能低下に伴う心室性不整脈に対する抗不整脈薬の使い方の原則は、有効性のみならず催不整脈作用および心機能に及ぼす影響の観点から個々の症例・病態毎に選択することが不可欠である。抗不整脈薬が絶対に必要とする場合以外には、使用を差し控え、心室期外収縮はモニター監視のみとし、抗不整脈薬の使用は持続性 VT/VF の停止と再発予防に限るべきと考えられる。その場合にも嚴重な副作用モニターが不可欠である。

CPB 離脱困難を生じる不整脈には直流通電無効の VF とインセサント型 VT (DC), 再発性持続性 VT/VF がある。これらに対する I 群抗不整脈薬は、有効性が低く、特に心機能低下例では催

不整脈作用の頻度が高く、陰性変力作用の問題があり、Ⅲ群抗不整脈薬の有用性が期待されている。現在、日本で使用可能なⅢ群抗不整脈薬は、amiodarone (アンカロン®), d-l sotalol (ソタコール®), nifekalant (シンビット®) があるが、amiodarone, d-l sotalol は内服薬のみである。nifekalant は、遅延整流 K 電流 (I_{Kr}) を選択的にブロックするⅢ群抗不整脈薬であり、日本で開発・認可された唯一の純粋なカリウムチャネル遮断薬 (pure K⁺ channel blocker) の注射剤であり難治性 VT/VF の緊急治療薬として注目されている^{4,5)}。ここでは、難治性 VT/VF に対する nifekalant の使用経験から、VT/VF により CPB 離脱が困難な症例に対する nifekalant の意義を検討する。

抗不整脈薬の心機能に対する影響

心機能低下に伴う心室性不整脈の治療において、最も問題となるのが抗不整脈薬の陰性変力作用である。心機能低下例に対する I 群薬は、例えそれが lidocaine でも心機能を抑制し心拍出量を低下させる³⁾。一方、nifekalant は、活動電位持続時間延長による細胞内の Ca の流入増大により心収縮力を増大し、急性心不全に伴う VT/VF の治療には、心機能の観点からは適した薬剤と言える。図 1 は、心機能低下例に対する disopiramide (n=21) と nifekalant (n=18) 投与前後の心係数を示す。disopiramide は心係数を低下させ、肺血管抵抗および体血管抵抗を上昇させたが、nifekalant は心係数を増大し体血管抵抗を低下させた。

d-l sotalol は、K チャネルブロッカーとしての

* N T T 東日本関東病院循環器内科

** 東京女子医科大学日本心臓血圧研究所循環器内科

*** 同 循環器外科

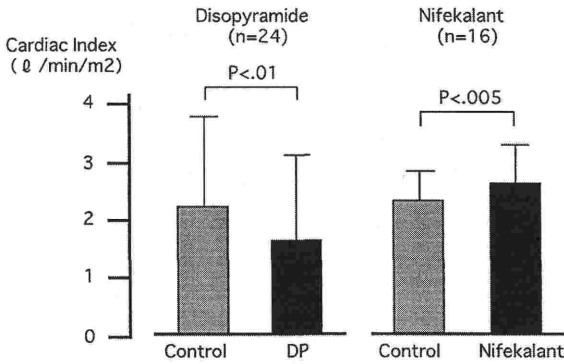


図1 I群薬と nifekalant の血行動態に対する効果
心係数は disopyramide により有意に低下したが、nifekalant により有意に増加した。

不応期延長による陽性変力作用でβブロッカーの陰性変力作用はある程度相殺されるが、心機能低下症例では陰性変力作用が前面に出るため使用しにくい。

amiodarone の慢性経口投与では、心不全症例の心機能を有意に改善するが⁶⁾、心機能低下例では、静注による急性期の反応は抑制的に作用する。経口投与でも、初期付加量が多いと、陰性変力作用と徐脈による作用のために血行動態の悪化を来すので注意が必要である⁷⁾。

心機能低下を有するリエントリー性 VT に対する pure K⁺ channel blocker の電気生理学的薬効評価の成績

CPB 離脱困難にする VT/VF では、不整脈の機序を明らかにし抗不整脈薬の薬効評価を行うことはしばしば困難である。そこで、ここでは I 群薬が無効ないし低心機能のため使用困難な基礎心疾患を有する難治性持続性単形性 VT の 22 例に対する pure K⁺ channel blocker (nifekalant など) の電気生理学的薬効評価の成績を示す。pure K⁺ channel blocker により VT レートは 191±37/分から 174±32/分に低下し (n=14, P<0.0001), 10/分以上の徐拍化は 71% に認められた。VT の停止は 12 例中 4 例 (33%) にみられ、誘発不能 (著効) は 22 例中 13 例 (59%), 誘発刺激数の増大 (有効) は 2 例で、68% に予防効果を認め、予防効果の増悪例はなかった。torsades de pointes (Tdp) が 1 例にみられた。表 1 は、同一症例 (n=12) に対する pure K⁺ channel blocker と I 群薬の VT 予防

表 1 同一症例に対する純粋なカリウムチャンネル遮断薬 (nifekalant) と I 群薬の VT 予防効果の比較

case	I a	I b	I c	pure III
1 DCM	増悪	増悪	増悪	著効
2 VHD	増悪	増悪	増悪	著効
3 DCM	著効	増悪	—	著効
4 DCM	—	増悪	—	著効
5 DCM	—	増悪	—	有効
6 DCM	増悪	—	増悪	無効
7 CHD	無効	—	—	著効
8 CHD	無効	—	無効	有効
9 OMI	無効	無効	—	無効
10 DCM	—	無効	—	無効
11 OMI	—	無効	無効	無効
12 DCM	—	—	無効	無効

DCM: 拡張型心筋症, VHD: 弁膜症, CHD: 先天性心疾患, OMI: 陳旧性心筋梗塞

効果の比較を示す。I 群薬で予防効果が無効の 6 例では、pure K⁺ channel blocker では 1 例が著効、1 例が有効であり、I 群薬で予防効果が増悪した 6 例では、pure K⁺ channel blocker で 4 例が著効、1 例が有効であった (表 1)。すなわち、I 群薬無効または使用困難な基礎心疾患を有するリエントリー性 VT に対し、pure K⁺ channel blocker は有効であり、特に I 群薬で増悪する持続性 VT に対して高い有効性が認められた⁸⁾。従って、CPB 離脱困難を生じるリエントリー性 VT に対しても nifekalant の有用性が期待できる。

I b 群薬により生じたインセサント VT に対する nifekalant の有用性

左室駆出率 30% 以下の低心機能に伴う I 群薬投与後に出現したインセサント VT の 5 例に、nifekalant の静注を行い、全例で VT の予防に成功し救命した。5 例中 VT の停止効果は 3 例、徐拍効果は全例に認められた。Tdp の発生は 2 例のみであった (表 2, 図 2)。

除細動無効の VF に対する nifekalant の有用性

肥大型心筋症および拡張型心筋症の 2 例に発生した除細動無効の心室細動に対して、nifekalant の静注は除細動を可能とし救命し得た。DCM の症例では PCPS を併用した。表 3 は抗不整脈薬の

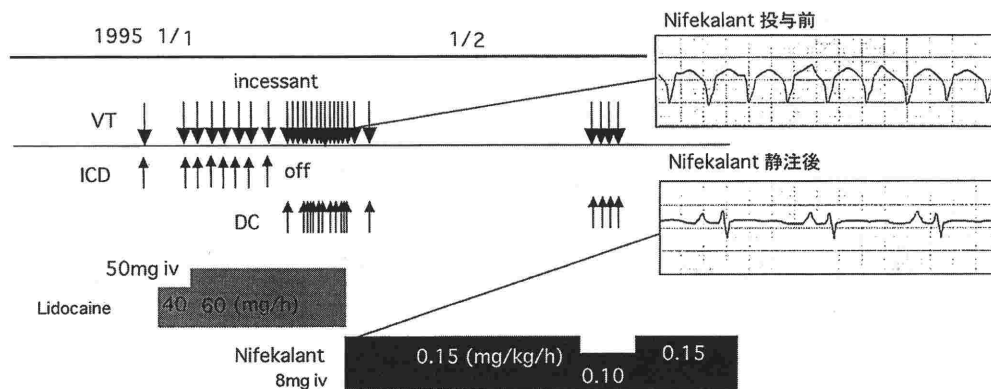


図2 I群薬投与中に出現した incessant VT に対する nifekalant の有用性

植え込み型除細動器 (ICD) 植込み後の持続性 VT を有する陳旧性心筋梗塞の60歳男性。表2の症例5。左室駆出率は29%。頻回の ICD 作動に対して lidocaine を投与したところインセサント VT となり DC にも停止せず。nifekalant 静注後には徐拍化し DC により停止し、VT 再発が予防できた。

表2 I群薬投与中に出現した incessant VT に対する nifekalant 静注の効果

症例	基礎心疾患	LVEF (%)	Class I AAD	停止効果	徐拍効果	予防効果	Tdp
1	43F DCM	30	mexiletine	+	+	+	-
2	48M Post AVR	16	mexiletine	+	+	+	-
3	60M AMI	26	phenytoin	-	+	+	-
4	70M OMI	31	lidocaine	+	+	+	+
5	60M OMI	29	lidocaine	-	+	+	+

DCM：拡張型心筋症，post AVR：大動脈弁置換術後，AMI：急性心筋梗塞，OMI：陳旧性心筋梗塞

表3 抗不整脈薬の除細動域値に対する影響

悪化	不定	改善
lidocaine	procainamide	sotalol
phenytoine	bretylilium*	NAPA
mexiletine	propafenone	(N-acetyl procainamide)
encainide*		nifekalant?
flecainide		
propranolol		
verapamil		
quinidine		
disopyramide		
morizine*		
amiodarone		

*：本邦では市販されていない。アンダーラインはⅢ群薬。

除細動域値に及ぼす影響を示す。多くの I 群薬は除細動域値を悪化するが、nifekalant は除細動域値を改善する可能性があり、CPB 離脱困難を生じる除細動無効の VF 例に有用性が期待できる。一方、amiodarone の除細動域値に対する影響は悪

化させるという報告が多い⁹⁾。

難治性 VT/VF による CPB 離脱困難例に対する nifekalant の有用性

開心術中に発生した難治性 VT/VF の2例に対して nifekalant を使用し、CPB からの離脱を可能とした¹⁰⁾。

《症例1》

陳旧性前壁中隔梗塞，不安定狭心症の76歳男性。冠動脈造影では，#1:100%，#6:90%，#7:100%，#13:100%の3枝病変を有し，LVEF 24%と高度の左室機能低下を認めた。IABP 挿入下に左内胸動脈 (LITA) および大伏在静脈で4枝バイパスを施行した。大動脈遮断時間133分，人工心肺 (CPB) 時間179分であった (図3)。CPB 終了54分後より lidocaine 投与下に持続性単形性 VT/VF が頻回に出現し，計20回の DC を要した。

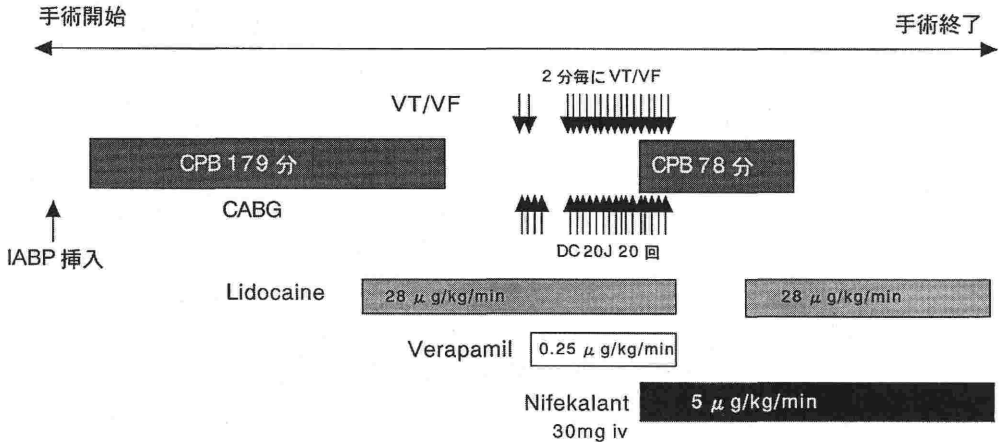


図3 開心術中に発生した難治性VT/VF (症例1の手術経過)

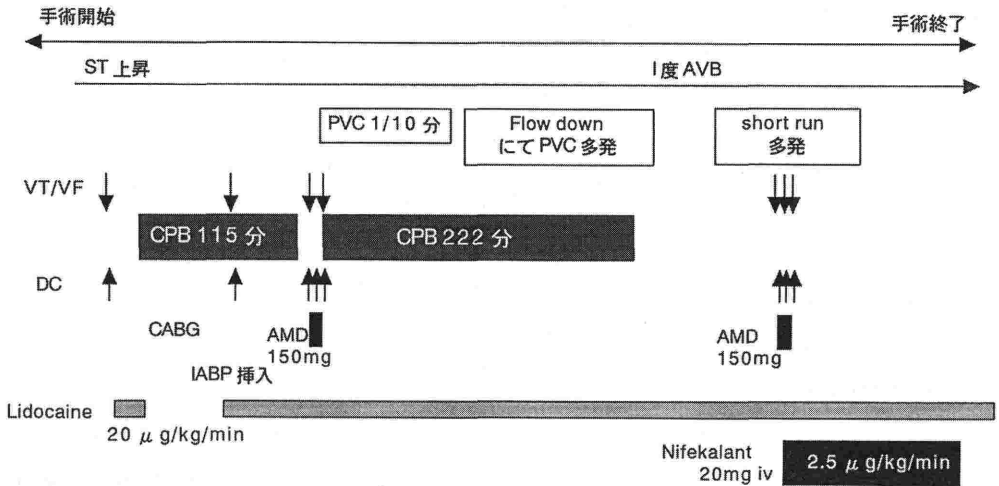


図4 開心術中に発生した難治性VT/VF (症例2の手術経過)

120分後にCPBを再開したが、VT/VFのためにCPB離脱困難となった。nifekalant 30mgをCPB内に投与したところVTの再発が予防され、PCBの離脱が可能となった(図5)。グラフト流量はいずれも良好で、術後のmaxCKは476 IU/lであった。nifekalantは術後7日目に中止した。Tdpの発生はなかった。心不全のコントロールに時間を要したが独歩退院した。

《症例2》

陳旧性下壁梗塞、不安定狭心症の60歳男性。冠動脈造影では、#3: 99%, #7: 90%, #12: 99% (ungraftable) でLVEF: 51%であった。これに対

しLITAおよび右胃大網動脈(RGEA)を用いた2枝バイパスを予定した(図4)。RGEA採取中にII, III, aVFでST上昇しニトロールを静注したが改善せず、その40分後VTとなりDCを施行した。洞調律に復帰したが、その後もST上昇は持続した。CPBを開始し2枝バイパスを施行した(大動脈遮断時間68分)。遮断解除後自己心拍が始まったが再びVTとなりDCを施行、洞調律に戻ったがST上昇したままCPBを離脱した(CPB時間115分)。リドカインの持続静注をしていたが、CPB終了30分後よりVT/VFを繰り返すため32分後CPBを再開した。マグネシウムをCPB内にとamiodarone 150mgを胃管内に投与し

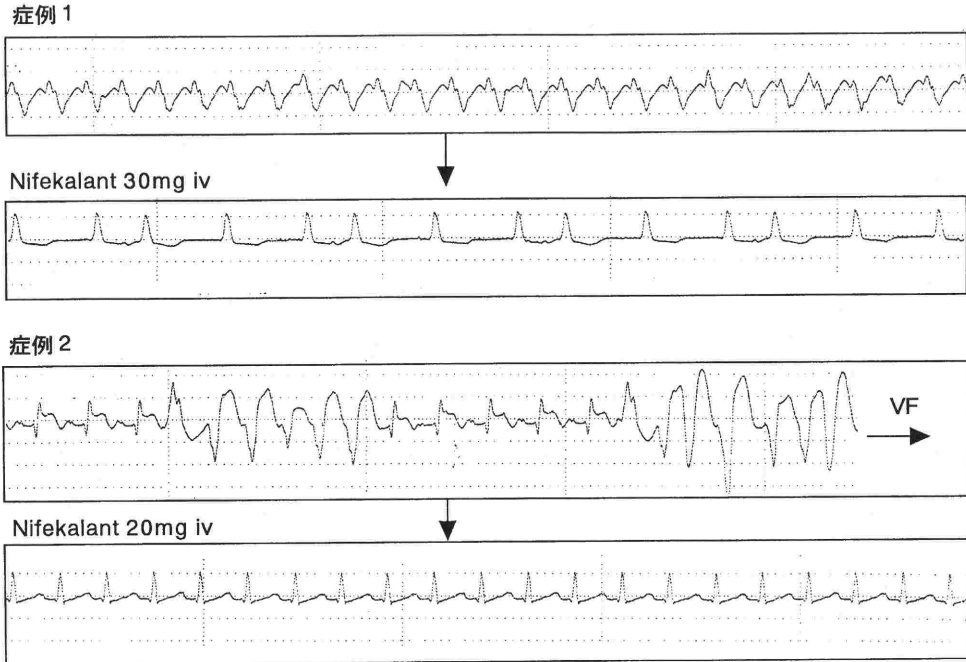


図5 症例1と症例2のnifekalant投与前後の心電図

た。CPB再開118分後に大動脈送血流量を減らすと心室期外収縮が頻発したためさらに補助循環を続け、222分の補助循環で慎重にCPBから離脱した。その後もリドカンを持続静注していたが、2度目のCPB停止105分後再び持続性VT/VFとなった。マグネシウム製剤の静注と胃管内にamiodarone 150 mgを注入したが効果なく持続性VT/VFが再発した。nifekalant 20 mgの静注および点滴静注後にはVT/VFの再発は予防され手術を終了した(図5)。nifekalantは術後5日々に中止した。Tdpの発生はなかった。術後のmaxCKは13,339 IU/lであった。術後の造影検査でグラフトはいずれも開存していた。術後Holter ECGではcouplet (RonT)を少数認めたがトレッドミル運動負荷試験、Late Potentialは陰性で抗不整脈薬の投与は行っていない。

nifekalantの副作用

nifekalantはTdpの副作用が多いのが大きな問題点である⁵⁾。臨床治験ではTdpは3.1%にみられた。nifekalantは、逆頻度依存性(reverse use dependent block)作用が強く、徐脈時にQT延長が増強し、QT dispersionを増大させるためと考え

られている。従って、nifekalant使用時には低K血症や低Mg血症の補正が不可欠であり、QT延長症候群の患者には禁忌である。QT延長作用を有する薬物を併用する場合には、QT延長作用を増強しTdpを惹起する可能性があるため注意が必要である。また、nifekalantは有効血中濃度と中毒域が接近し治療域が狭い難点がある。さらに、交感神経緊張下では抗不整脈効果が減弱するcatecholamine reversalの作用も有する。また、不応期延長作用により細胞内Ca濃度が上昇し、陽性変力作用を示す反面、長期的にはCa過負荷の状態を惹起し長期予後を悪化させる可能性を有する。nifekalantのこれらの作用が両刃の刃を形成するが、緊急使用時の有用性が高いことより、モニター下に慎重に投与すれば有用な薬物と考えられる。

おわりに

nifekalantは、インセサントVTや頻発するVT/VFに対して優れた予防効果を示す症例や、除細動無効のVFに対して著効を示す症例が存在すること、および陽性変力作用を有し著明な心機能低下例にも使用可能なことより、CPB離脱困

難を生じる VT/VF の緊急治療薬として有用性が期待される。しかし、本剤の最大の落とし穴は、Tdp の副作用であり、慎重な投与が必要である。

文 献

- 1) Stanton MS, Prystowsky EN, Fineberg NS, et al : Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs : a study of 506 patients treated for ventricular tachycardia or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 14 : 209-214, 1989
- 2) Woosley RL : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic agents in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 114 : 1280-1290, 1987
- 3) Packer M : Hemodynamic consequences of antiarrhythmic drug therapy in patients with chronic congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 25 : 240-247, 1991
- 4) 大西 哲, 松田直樹, 志賀 剛ら : 急性心不全に伴う心室性不整脈の薬物療法に何を選ぶか? : III群薬『集中治療における controversy』集中治療 11 (11) : 1118-1126, 1999
- 5) 大西 哲, 松田直樹 : 「不整脈治療薬」塩酸ニフェカラント『臨床医のための新薬の知識2000』臨床と薬物治療 19 (4) : 279-281, 2000
- 6) Massie BM, Fisher SG, Deedwania PC, et al : Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation* 93 : 2128-2134, 1996
- 7) Gottlieb SS, Riggio DW, Lauria S, et al : High dose oral amiodarone loading exerts important hemodynamic actions in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 23 : 560-564, 1994
- 8) 大西 哲, 笠貫 宏, 庄田守男ら : 難治性心室頻拍に対する MS-551注射剤の臨床的有用性の検討. *臨床医薬* 13 : 1759-1771, 1997
- 9) Jung W, Manz M, Pizzuli L, et al : Effects of chronic amiodarone therapy on defibrillation threshold. *Am J Cardiol* 70 : 1023-1027, 1992
- 10) 上部一彦, 遠藤真弘, 西田 博ら : III群治療薬 MS-551が著効した致死的不整脈 (VT, Vf) による人工心肺離脱困難例の経験. *胸部外科* 51 : 108-111, 1998