

# CoSTR2010 年新ガイドラインにおける ニフェカラントの位置づけ

安 田 聡\*, 下 川 宏 明\*

## はじめに：2010 年国際ガイドライン改定

2010 年は、1960 年に現行の心肺蘇生法 (CPR) が確立されてから 50 年目の節目の年であった。さらに 2010 年には、国際蘇生連絡委員会 (ILCOR) による救急蘇生に関する国際的なコンセンサス改訂 (CoSTR2010) も合わせて行われた (図1)。この作業で特記すべきは、日本蘇生協議会 (JRC) として ILCOR に加盟してコンセンサス改訂作業に初めて参加し我が国からのエビデンスを発信することができたこと、同時進行で JRC ガイドライン 2010 作成が行われたことが挙げられる。本稿では、改

訂されたガイドライン<sup>1)</sup>に基づき、蘇生時における心室性不整脈の対応について解説する。

## 心室細動に対する早期除細動の重要性

救急の現場では、心室細動 (VF: ventricular fibrillation)、心静止 (asystole)、無脈性電気活動 (PEA: pulseless electrical activity) の 3 種類の電気的狀態に遭遇する。一般的には VF のまま時間が経過すると、その波高が減少し、その後心静止へと移行する (図2)<sup>2)</sup>。SOS-KANTO データ<sup>3)</sup>では、心原性院外心停止 (n=4,383) の約 60% が虚脱直後 VF であった。すなわち、早期発見と迅速な心肺蘇生が救

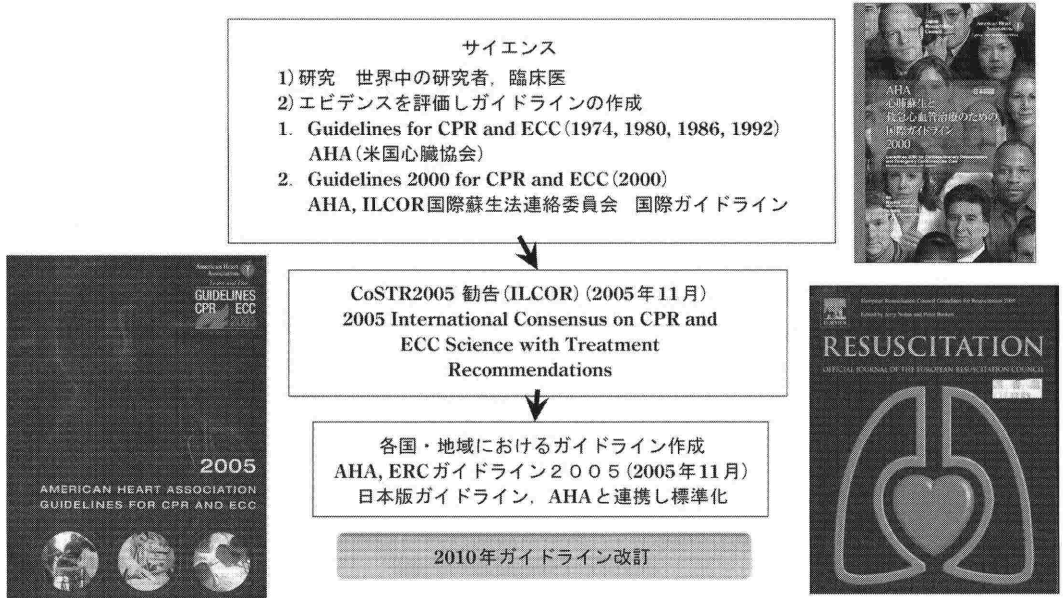


図1 心肺蘇生法国際ガイドラインの歩み

\*東北大学大学院医学系研究科循環器内科学

命のための初期リズムとして重要とされる VF の維持につながるものと推察される。また AED(自動体外式除細動)を速やかに装着することができれば、より高率に VF の状態で電気ショックによる除細動に成功し得ることが期待される。大阪ウツタインデータ<sup>4)</sup>では、目撃された心原性心停止(n=8,782)のうち VF が記録された頻度が近年増加傾向にあり、かつ初回ショックまでの時間も短縮傾向にあることが報告されている。

ショック抵抗性 VF への対策

心原性心停止からの救命率を向上させるために

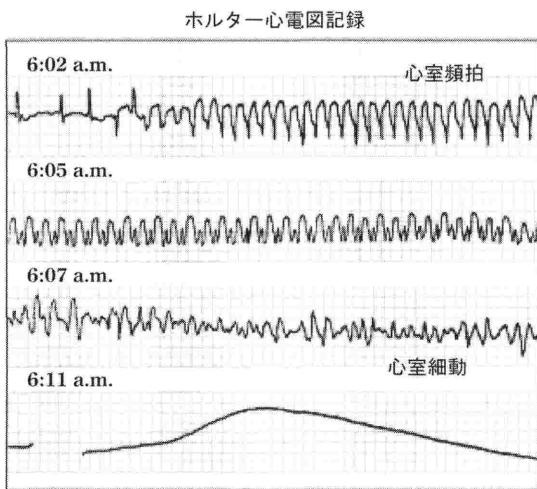


図2 心停止時間と VF 波形 (ホルター心電図記録：文献2 改編)

は前述の通り、より早期の除細動が必要条件となる。すなわち電気ショックの成功率をあげるためにショック抵抗性への VF への対策=二次救命処置(ALS: advanced life support)が重要である。昇圧薬(例：エピネフリン)とともに、抗不整脈薬の併用がポイントとなる。日本版救急蘇生ガイドライン<sup>5)</sup>における各種不整脈治療薬の位置づけは以下のように表記されている：「治療抵抗性の VF/無脈性 VT には抗不整脈薬の投与を考慮してもよい。抗不整脈薬の投与が、ROSC 率、生存率などを改善させるというエビデンスは十分ではないが、我が国ではアミオダロン、ニフェカラント、リドカインが使用されることが多い。アミオダロン(300mg 静脈内投与)もしくはニフェカラント(0.3mg/kg 静脈内投与)は電気ショックで停止しない難治性の VF/VT、あるいは VF/VT が再発する症例に考慮してもよい。リドカイン(1~1.5mg/kg 静脈内投与)についてのエビデンスはこれらに比べてさらに乏しい。」海外のガイドラインとの相違は、我が国で開発されたニフェカラントがアミオダロンとともに治療の実際的な選択肢であるという点にある。

アミオダロンのエビデンス

院外心停止例に対するアミオダロンの2つのエビデンス、ARREST 試験<sup>6)</sup>とALIVE 試験<sup>7)</sup>の結果を表1にまとめた。ARREST 試験は、アミオダロン300mg とプラセボとの比較対照試験である。アミオダロン群では電気ショックは8.9分後、試験薬

表1 アミオダロンのエビデンス

対象：	ARREST (文献6)	ALIVE (文献7)
院外心停止・DC 不応例		
都市	シアトル	トロント
アミオダロン	300mg, n=246	5(+2.5)mg/kg, n=180
対照	Placebo, n=258	LID 1.5(×2)mg/kg, n=167
Bystander CPR(%)	68	26
覚知から要した時間(分)		
初回 DC	9	8
アミオダロン投与	21	25
徐脈(%)	41(vs 25)	24(vs 23)
低血圧(%)	59(vs 48)	7(vs 4)
生存入院(%)	44 vs 34(P=0.03)	23 vs 12(P=0.009)
生存退院(%)	13.4 vs 13.2	5 vs 3

DC, 直流除細動; CPR, 心肺蘇生術; LID, リドカイン

は 21.4 分後に投与され、その結果生存入院は、アミオダロン群 44%に対してプラセボ群は 34%であった (P=0.03)。なおアミオダロン群では、投与後の血圧低下と徐脈の発現率が高かった。一方生存退院率は両群とも 13%で差異は認められなかった。ALIVE 試験はアミオダロン 5mg/kg とリドカイン 1.5mg/kg を比較した無作為対照試験である。アミオダロン群では電気ショックは 8.4 分後、試験薬は 25.2 分後に投与され、その結果生存入院は、アミオダロン群 22.8%に対してリドカイン群は 12%であった (P=0.009) (図3)。生存退院率は、アミオダロン群 5%、リドカイン群 3%で差異は認められなかった。2 試験ともにアミオダロンは生存入院率をエンドポイントにした有用性が示されたが、生存退院率には差は認められず今後の課題であると考えられた。

ニフェカラントの特徴と院外心停止例での治療成績

ニフェカラント (NIF: シンビット) は、我が国で開発された III 群の静注用抗不整脈薬である。同じカテゴリーに分類されるアミオダロンと比較していくつの特徴を有する (図4)。アミオダロンは、Na・Ca チャンネル、β 受容体に対する遮断効果がある。このような薬理学的背景から、アミオダロンを急性投与した場合には心抑制が生じ得る。一方ニフェカラントは選択的 K チャンネル遮断薬であり、心機能への悪影響は少ない。またニフェカラントは除細動閾値を改善させることも動物実験にて報告されている<sup>8)</sup>。ニフェカラントによる臓器毒性は少ないものの、催不整脈効果で Torsade de pointes (TdP) と称される多形性 VT が問題となる。

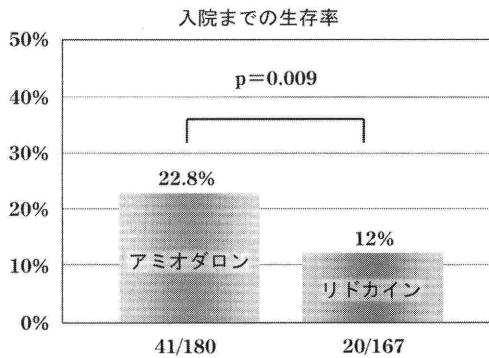
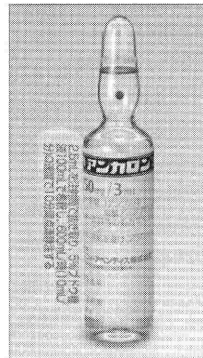


図3 ALIVE 試験—入院までの生存率比較 (文献 7 改編)



1. 純粋な K チャンネル遮断薬
2. 逆頻度依存性
3. 除細動閾値を低下
4. 陰性変力作用・陰性変時作用を有さない。



1. マルチチャンネル遮断薬
2. 頻度依存性
3. 除細動閾値に影響なし
4. 陰性変力作用・陰性変時作用を有する。

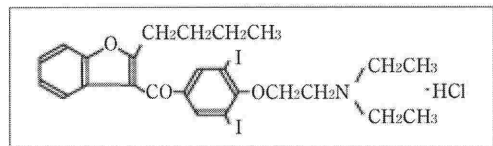
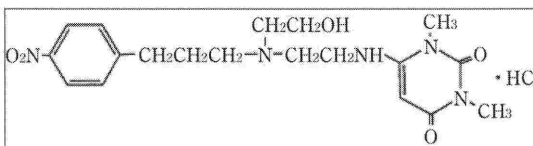


図4 ニフェカラントとアミオダロンの化学構造式と薬理作用の比較

表2 ニフェカラントのエビデンス

	東海大 (文献 10)	横浜市大 (文献 11)	J-PULSE (文献 12)
研究デザイン	単施設後ろ向き	単施設後ろ向き	多施設前向き
研究期間	2000/6~2003/6	LID: 1997~2001 前 NIF: 2001 後~2004	2006/2~2007/2
対象	院内・院外心停止	院外心停止	院外心停止
NIF 使用量	NIF 15mg (平均)	NIF 0.3mg/kg 体重	NIF 25mg (中央)
評価項目	除細動成功	生存入院	生存入院
結果	NIF 81% (n=21) vs. LID 43% (n=44)	NIF 67% (n=55) vs. LID 37% (n=65)	NIF 79% (n=14)
TdP	5% (1/21)	—	5% (1/18)

NIF, ニフェカラント; LID, リドカイン; TdP, torsade de pointes

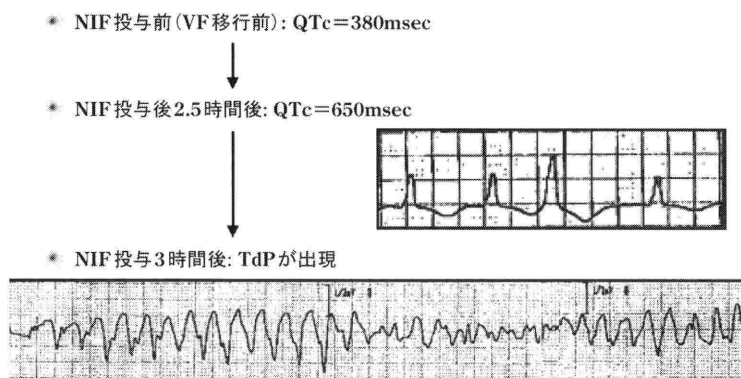


図5 TdP合併例の心電図記録(文献12改編)

市販後調査の結果では、191症例中TdPの合併は3例(1.6%)と報告されている<sup>9)</sup>。ニフェカラントの半減期(T<sub>1/2</sub>)は約1.5時間と、アミオダロン静注の15日に比べて著明に短く、より速効性が期待できる反面、仮にTdPが認められても薬剤の減量・中断により対処が可能であると考えられる。

院外心停止例に対してニフェカラントを使用した3つの観察研究の結果を表2にまとめた<sup>10~12)</sup>。いずれの試験も我が国からのデータで、生存入院率ないし除細動成功率は70~80%と高率であった。無作為割り付けではないもののリドカインの治療成績よりも優位であった。J-PULSE研究<sup>12)</sup>は、多施設共同前向きレジストリ研究(国立循環器病センター、千里救命センター、三島救命救急センター、大阪大学高度救命救急センター)である。3回のDC、エピネフリン静注およびその処置移行のDCに抵抗を示す院外心停止症例を対象として、ニフェカラントの使用実態を調査し、その有効性と安全性について検討した。2006年2月~2007年2月

にかけて23症例(男21/女2, 66±12[SD]歳)が仮登録され、うち6症例は同意が得られず、ニフェカラント投与前に経皮的心肺補助装置(PCPS)が導入された3症例を除外した。最終的に14症例(男13/女1, 年齢67±11歳)が解析対象となり、覚知から初回DCショックまでの中央値12(6~26)分、初回ショックからニフェカラント使用までの時間中央値25.5(9~264)分、ニフェカラント投与量中央値25(15~210)mgであった。覚知からニフェカラント使用までの時間は38.5分、使用量は25mg(いずれも中央値)であった。生存入院は11例(79%)で、QT延長に伴うTdPが認められたのは1例のみであった(図5)。

今回の多施設共同レジストリ研究からも、ニフェカラント投与はDCの有望な補助手段である可能性が示唆された。図6には承認用法である0.3mg/kg/5分間の単回静注法と1分間での投与方法との血中濃度シミュレーションの比較を示す。1分間のボラス投与で十分な血中濃度の上昇が見

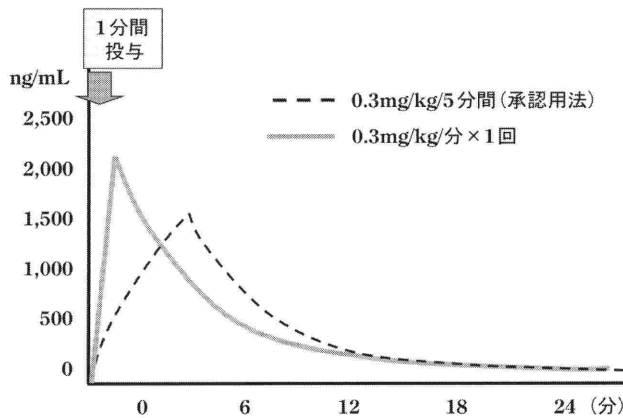


図6 単回静注法(0.3mg/kg/5分間；承認用法)と1分間投与法の血中濃度シミュレーション比較(文献12改編)

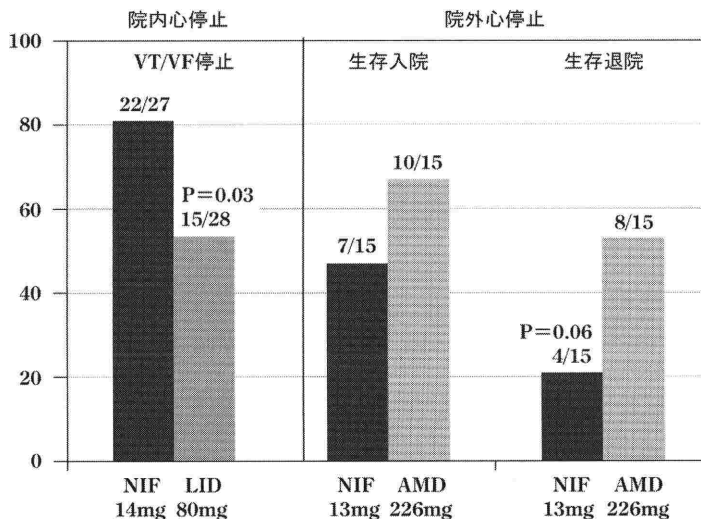


図7 ニフェカラント(NIF) vs. リドカイン(LID; 文献13改編), アミオダロン(AMD; 文献14改編)

込まれることがわかる。

ニフェカラント比較試験：我が国からのエビデンス

最近、心停止例に対するニフェカラントの比較試験が我が国の2施設から発表された(図7)。院内心停止例を対象としたニフェカラントとリドカインとの比較試験<sup>13)</sup>では、VF停止率はニフェカラント(投与量中央値14mg)群81%に対し、リドカイン(投与量中央値80mg)群54%であり有意差がみとめられた(P=0.03)。院外心停止を対象としたニフェカラントとアミオダロンとの比較試験<sup>14)</sup>でも、生存入院率はニフェカラント(投与量中央値13mg)群47%に対し、アミオダロン(投与量中央値226mg)

群67%であり同等との結果であった。今後さらなるエビデンスが我が国から発信されることが期待される。

まとめ：心停止中に使用する各種抗不整脈薬に関する位置づけ

救急蘇生ガイドライン2010<sup>5)</sup>での各種抗不整脈薬の位置づけと今後の課題をまとめた。

アミオダロンは電気ショックで停止しない難治性のVT/VF、あるいはVT/VFが再発する症例に考慮してもよいと考えられる。ニフェカラントは院内および院外心停止患者で、難治性、ショック抵抗性VT/VF症例に考慮してもよいと考えられる。

今後の課題として、検証した論文はすべて3回連

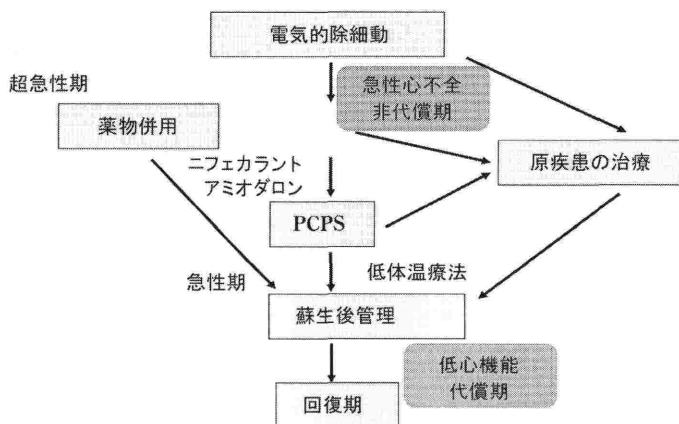


図8 我が国における院外心肺停止症例に対する治療戦略

続ショックでの研究であるため1回ショックプロトコルでのアミオダロンの効果を再評価する必要があることが挙げられるだろう。また、ショック抵抗性VFに対する、ニフェカレントとアミオダロンの優劣に関して未だ確認されておらず今後のもう一つの課題である。しかしながら、我が国においては、このニフェカレントを含め、PCPSや低体温療法など、独自の方法で救急救命の領域において国際的な役割を果たしていくことが期待される(図8)。

## 文 献

- Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, et al; Advanced Life Support Chapter Collaborators: Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010; 122 (16 Suppl 2): S345-421.
- Callans DJ: Out-of-hospital cardiac arrest—the solution is shocking. *N Engl J Med* 2004; 351: 632-4.
- SOS-KANTO Committee: Incidence of ventricular fibrillation in patients with out-of-hospital cardiac arrest in Japan: survey of survivors after out-of-hospital cardiac arrest in Kanto area (SOS-KANTO). *Circ J* 2005; 69: 1157-62.
- Iwami T, Nichol G, Hiraide A, et al: Continuous improvements in “chain of survival” increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation* 2009; 119: 728-34.
- <http://jrc.umin.ac.jp/>
- Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al: Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871-8.
- Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al: Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 346: 884-90.
- Murakawa Y, Yamashita T, Kanese Y, et al: Can a class III antiarrhythmic drug improve electrical defibrillation efficacy during ventricular fibrillation? *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 688-92.
- Katoh T, Mitamura H, Matsuda N, et al: Emergency treatment with nifekalant, a novel class III antiarrhythmic agent, for life-threatening refractory ventricular tachyarrhythmias: post-marketing special investigation. *Circ J* 2005; 69: 1237-43.
- Yoshioka K, Amino M, Morita S, et al: Can nifekalant hydrochloride be used as a first-line drug for cardiopulmonary arrest (CPA)? : comparative study of out-of-hospital CPA with acidosis and in-hospital CPA without acidosis. *Circ J* 2006; 70: 21-7.
- Tahara Y, Kimura K, Kosuge M, et al: Comparison of nifekalant and lidocaine for the treatment of shock-refractory ventricular fibrillation. *Circ J* 2006; 70: 442-6.
- Yasuda S, Sawano H, Hazui H, et al; J-PULSE Investigators: Report from J-PULSE multicenter registry of patients with shock-resistant out-of-hospital cardiac arrest treated with nifekalant hydrochloride. *Circ J* 2010; 74: 2308-13.
- Shiga T, Tanaka K, Kato R, et al; Refractory VT/VE, Prospective Evaluation to Differentiate Lidocaine Efficacy from Nifekalant (RELIEF) Study Investigators: Nifekalant versus lidocaine for in-hospital shock-resistant ventricular fibrillation or tachycardia. *Resuscitation* 2010; 81: 47-52.
- Amino M, Yoshioka K, Opthof T, 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: 391-8.