症 例 報 告

III群抗不整脈薬による心房粗動の治療が有効と
思われた肥大型心筋症拡張相による心不全の1例

山 内 正 博*¹ 松 本 直 樹*² 土 屋 勝 彦*¹
宮 城 司*¹ 塩 田 邦 朗*¹ 長 田 圭 三*¹
龍 祥 之 助*¹ 明 石 嘉 浩*¹ 長 嶋 淳 三*¹
榊 原 雅 義*¹ 中 沢 潔*¹ 三 宅 良 彦*¹
小 林 真 一*²

(受付：2000年12月11日)

A Case of Refractory Atrial Flutter with Congestive Heart Failure
Caused by Hypertrophic Cardiomyopathy Dilated Phase Successfully
Treated by Class III Antiarrhythmic Agents

Masahiro YAMAUCHI*¹ Naoki MATSUMOTO*² Katsuhiko TSUCHIYA*¹
Tsukasa MIYAGI*¹ Kunio SHIOTA*¹ Keizo OSADA*¹
Syounosuke RYU*¹ Yoshihiro AKASHI*¹ Jyunzo NAGASHIMA*¹
Masayoshi SAKAKIBARA*¹ Kiyoshi NAKAZAWA*¹ Fumihiko MIYAKE*¹
and Shinichi KOBAYASHI*²

*¹ Department of Cardiology, St. Marianna University School of Medicine
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki city, Kanagawa 216-8511, Japan

*² Department of Pharmacology, St. Marianna University School of Medicine

緒 言

不応期延長作用を有する Vaughan Williams 分類のIII群抗不整脈薬（III群薬）である静注用 nifekalant（Shinbit®）および内服用 sotalol（Sotacor®）が心房粗動（AFL）の停止・予防に有効であった症例を経験した。III群薬の心房頻脈性不整脈への適応の可能性について文献的考察を加え報告する。

症 例

73歳、男性。2000年2月24日午前3時より呼吸困難が突発し、他院を受診した。受診時、意識は混濁、心拍数180/分の幅広いQRSの頻脈を認め、血圧は測定不能。Killip分類IV度の心不全であった。電気的除細動（DC）にて頻拍を停止。洞調律に復したが、標準12誘導心電図（Fig. 1-a）では左脚ブロックを呈した。頻拍は再発性であっ

*¹ 聖マリアンナ医科大学循環器内科 〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1

*² 聖マリアンナ医科大学薬理学

Fig. 1 Standard 12 leads ECG

たため、気管内挿管、人工呼吸器管理、大動脈内バルーンパンピング、dopamine 5 γ の点滴を開始した。結果、洞調律に回復し血圧も安定した。胸部レントゲンで両全肺野のうっ血、心胸郭比の拡大 (60%)、心臓超音波検査では左室全周性の肥厚、左室駆出分画 (EF) 30% で収縮障害を認めた。心臓カテーテル検査では冠動脈に有意狭窄は認めず、肥大型心筋症拡張相と診断した。精査・加療目的で当院へ転送となった。

当院来院時、血圧 108/76 mmHg、心拍数 110/分で洞調律。血液検査では心筋逸脱酵素の上昇、電解質異常はなく、人工呼吸器管理により低酸素血症も認めなかった。心不全は順調に軽快し、第4病日には人工呼吸器離脱、dopamine の点滴は中止としたが、遷延性意識障害が残存した。また前医と同様な心拍数 180/分、収縮期血圧 60 mmHg の頻拍が頻発するようになった (Fig. 1-b)。頻拍は心電図所見から AFL と診断した。AFL 発作時に propranolol (Inderal®) 2 mg, propranolol 2 mg + disopyramide (Rythmodan®) 50 mg + verapamil (Vasolan®) 5 mg, propranolol 2 mg + flecainide (Tambocor®) 100 mg, cibenzoline (Cibenol®) 140 mg を投与したが全て無効であり、DC にて停止した (Fig. 2)。

AFL は多剤抵抗性でかつ血行動態悪化の原因であり、DC の際の麻酔薬により意識障害の増悪の可能性もあり、脳神経系へのリスクを考慮し薬物による除細動・予防をし、また緊急的な AFL に対する高周波心筋焼灼術も検討したが意識障害による検査中の危険性を考慮して、適応外使用ではあるが K channel blocker である nifekalant を使用した。なお患者家族へは、使用前に本薬剤が AFL の適応外であることを説明、文書による承諾を得た。2 分間で 20 mg を静注した時点で AFL は速やかに停止したため、以後心室頻拍/細動に対する常用量 (0.4/mg/kg/hr) を持続点滴投与した。著明な QT 延長はなく、AFL 再発も認めなかった。2 日目より sotalol 40 mg 朝夕食後の内服に移行、3 日目より 80 mg 朝夕食後に増量した。7 日目に AFL が再発したが、sotalol を 120 mg 朝夕食後への増量にて再発はなく、また軽度の QT 延長と一過性の房室ブロック以外は見られなかった。約 1 カ月後、患者の意識状態は完全に回復し、心臓カテーテル治療に協力が得られると判断し、第 58 病日に AFL に対する高周波心筋焼灼術を施行した。Sotalol 中止後も AFL 再発は認めず、根治されたと考えた。なお、同時に心筋生検を施行し、肥大型心筋症の診断を確定した。

Fig. 2 Clinical course

考 察

本症例の AFL 発作は頻繁で、基礎心疾患として EF が 30% 前後の拡張相肥大型心筋症があり、上室性ではあるが頻脈性不整脈による循環動態の悪化が生じたため、緊急に停止および予防する必要があった。AFL は多剤抵抗性であり、DC による除細動を必要とした。致死的心室性不整脈に適応のある III 群薬は、上室性不整脈に対しても有用^{1,2)}との報告がある。とくに心房細動ではなく、AFL 停止に対しては有効性が高いとの意見もあるため、本症例に適応した。しかし、従来は amiodarone (Ancaron®) 内服のみが日本では臨床使用可能であり、それは作用発現時間が遅い内服のみということや、また肺線維症や甲状腺機能異常、角膜沈着などの重篤な副作用を認めることが、速やかに不整脈を停止したい状況での III 群薬使用および適応拡大を難しくしていた³⁾。そこで本症例には最近市販された国内唯一の静注用 III 群薬である nifekalant を使用した。

本症例では nifekalant によって AFL は速やかに停止し、また今回の有効投与量が過度の QT 延長を生じないことも確認でき、その有用性が確認

できたが、これは従来 nifekalant が心房性頻拍停止にはあまり有効ではないとの知見⁴⁾と異なる。Nifekalant は K チャネルの中でも遅延整流 K チャネル、とくに速い成分を流れる電流 I_{kr} を遮断する。また、刺激頻度が遅いほど活動電位持続時間延長効果が著しく、刺激頻度が早くなるにつれ、その効果が減弱する逆頻度刺激依存性を有することが知られ⁵⁻⁷⁾、頻拍時には作用が減弱するとされている。この性質は AFL 停止には不利に働くはずであるが、本症例には有効であったことは意義深い。すなわち、amiodarone や sotalol が multi-channel blocker であり、それらの有効性が単純に K チャネル遮断作用の心房性頻拍に対する効果と断定しにくいのに対して、本症例は nifekalant、すなわち I_{kr} 遮断が少なくとも AFL 停止には有効である可能性を示唆している。従来⁴⁾の知見でその有用性が示されなかったのは、その検討が AFL と心房細動を同時に扱ったことが原因であった可能性も否定はできない。本来、逆頻度刺激依存性を示すはずの I_{kr} 遮断が AFL 停止には有効で、心房細動停止にはあまり有効ではないとすると、心拍数 300/分程度までの遅い心房頻拍性不整脈には、 I_{kr} 遮断が有効である可能性が

ある。このことは比較的類似の作用メカニズムを有する sotalol^{8,9)}がやはり有効であった事実からも支持される。なお、AFL 停止時の nifekalant の血中濃度測定は行っていないため、従来の知見から推定¹⁰⁾となるが、少なくとも 1,000 ng/ml 以上、通常より高速度で投与されていることから、分布容積などから計算して、おそらく 2,500～5,000 ng/ml 程度と高めであった可能性は否定しない。ただし、その際の QT 延長などはみられず、安全性に問題はなかった。

また本症例より、臨床的にも静注薬の nifekalant と内服薬の sotalol は互いに補完的な使用が可能であることも示された。心房不応期延長の心電図上での評価は不可能であることから、III 群薬の心房性不整脈に対する薬効評価や適正な投与量の予測は、停止効果などから推定する以外にはない。また、副作用の問題などから III 群薬の適応外使用には慎重さが求められるが、今回の症例のように、まず nifekalant の AFL に対する有効性を確認することにより適応外使用ではあっても sotalol など、ほかの III 群薬に安全に移行しうることが示唆された。

結 語

Nifekalant および sotalol によって AFL の停止・予防することができた拡張相肥大型心筋症の症例を経験した。Ikr 遮断が AFL に対して有効である可能性があり、III 群薬の今後の適応拡大の可能性が示唆された。

文 献

- 1) Guarnieri, T., Nolan, S., Gottlieb, S. O., et al.: Intravenous amiodarone for the prevention of

- atrial fibrillation after open heart surgery: The Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **34**: 343-347 (1999).
- 2) Chun, S. H., Sager, P. T., Stevenson, W. G., et al.: Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am. J. Cardiol.*, **76**: 47-50 (1995).
- 3) 若海美智, 志賀 剛, 松田直樹ほか: アミオダロン経口投与導入時の初期投与量の検討—初期投与量 800 mg/日の試み—. *臨床薬理*, **30**: 311-312 (1999).
- 4) 加藤和三, 井上 博, 飯沼弘之ほか: 発作性上室性頻拍, 発作性心房細動・粗動に対する MS-551 注射剤の臨床効果—多施設共同による第 II 相試験—. *臨床医薬*, **13**: 1745-1758 (1997).
- 5) Kamiya, J., Ishii, M. and Katakami, T.: Antiarrhythmic effects of MS-551, a new class III antiarrhythmic agent, on canine models of ventricular arrhythmia. *Jpn. J. Pharmacol.*, **58**: 107-115 (1992).
- 6) 大西 哲, 笠貫 宏, 庄田守男ほか: 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).
- 7) Nakaya, H., Tohse, N., Takeda, Y., et al.: Effects of MS-551, a new class III antiarrhythmic drug, on action potential and membrane currents in rabbit ventricular myocytes. *Br. J. Pharmacol.*, **109**: 157-163 (1993).
- 8) Gomes, J. A., Ip, J., Santoni-Rugiu, F., et al.: Oral d, l sotalol reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **34**: 334-339 (1999).
- 9) Julian, D. G., Jackson, F. S., Prescott, R. J., et al.: Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet*, **1**: 1142-1146 (1982).
- 10) 加藤貴雄, 角尾道夫, 平田 宏ほか: MS-551 注射剤の第 I 相試験 (第 1 報) 単回投与試験. *臨床医薬*, **13**: 1659-1674 (1997).