重症心室不整脈に対するリドカイン、ニフェカラン、アミオダロン静注薬の位置づけ

1. 日本におけるリドカインと静注Ⅲ群薬の臨床試験成績 (overview)

加藤貴雄*

心室頻拍・心室細動(VT/VF)例の長期予後は、初期薬物治療の成否に依存する。我が国の救急臨床の現場では、VT/VF薬物治療の第一選択薬として多くの場合リドカインが用いられてきたが、近年のニフェカラン静注法の普及に加え、アミオダロン静注薬が市販されたことを受けて治療戦略が大きく変わりつつある。

従来中心的に用いられてきたリドカインに関しては、最近の欧米における大規模無作為試験の結果、その有効性に疑問符がつけられている。実際の臨床現場では、リドカインが著効して救命しえた症例は枚挙にいとまがないが、客観的評価としてⅢ群薬に優るといふ成績はない。ニフェカランは我が国でのみ承認されている薬剤で、アミオダロンに匹敵する有効性を示す。ただし、QT延長やtorsades de pointesの発生頻度が高いことが指摘されており、厳密な心電図モニターを必要とするなど使い方にやや熟練を要する。一方、アミオダロンは一昨年我が国でも静注薬が製造承認を受け市販されているが、まだ臨床経験が多くない。欧米とは多少承認用法・用量が異なるほか、心肺蘇生における投与法が確立していないなど、その使用にあたっては症例ごとに十分な注意を払い、使い方に慣れる必要がある。

現在我が国では、VT/VFに対する静注薬としてリドカイン、ニフェカラン、アミオダロンの3剤が主として用いられており、いずれも高い有効性を示すが、3者を厳密に比較した研究は行われていない。これらの薬剤をより安全にかつ効果的に使い分けるためには、それぞれの薬物に関する十分な基礎知識と臨床経験をもって、投与中も慎重に経過を観察する必要がある。

(心電図, 2009 ; 29 : 3~9)

I. はじめに

静注用抗不整脈薬を用いた薬物治療は、心室頻拍・心室細動(VT/VF)など重症心室不整脈を停止させ、さらにその再発を防ぐという一連の初期治療のなかで、きわめて重要な位置づけにある。もちろん、循環動態が破綻する心室不整脈が持続していれば、真っ先に心臓マッサージによる循環の確保と電氣的除細動による不整脈の停止を図るのは当然である。しかし、電氣的除細動によって停止させること

Keywords

- 心室頻拍
- 心室細動
- リドカイン
- ニフェカラン
- アミオダロン

*日本医科大学内科学 (循環器・肝臓・老年・総合病態部門)
(〒113-8602 東京都文京区千駄木1-1-5)

Clinical use of intravenous lidocaine, nifekalant and amiodarone for management of lethal arrhythmias

Overview of intravenous lidocaine, nifekalant and amiodarone in Japan

Takao Katoh

図1 AHA/ACC/ESC心肺蘇生ガイドラインの概要

ができない場合や、いったん停止してもすぐにVT/VFが再発する場合の次のステップとして、AHA/ACC/ESCによる最新の心肺蘇生ガイドライン(図1)では、第一選択薬としてアミオダロンを静注したうえで再度除細動を試みることを推奨している¹⁾。

我が国においてはアミオダロン静注薬の開発が遅れたため、従来このような状況下においては主にリドカイン静注が行われてきたが、2000年にニフェカラント静注が保険適応になってからは、一部の施設で第一選択薬としてニフェカラントが用いられるようになっていた。加えて一昨年、我が国においてもようやくアミオダロン静注薬が上市されたことを受け、重症心室不整脈に対する初期薬物治療として、リドカイン、ニフェカラント、アミオダロンの3者が、主治医の経験や考え方、患者の状況などに応じて使い分けられているのが現状である。

本稿では、我が国における上記3剤の有効性、安全性に関する臨床試験成績を中心にoverviewする。

Ⅱ. 重症心室不整脈に対する静注薬物治療の変遷

不整脈治療に用いられる薬剤は図2に示すように

図2 重症心室不整脈に対して用いられる薬剤(太字)

数多くあるが、現在我が国において重症心室不整脈に対して実際に用いられている静注用抗不整脈薬は、図中太字で示す7剤である。このうちベラパミルは一部の特発性VTに対して有効性を発揮することが知られており、専門医の間では現在でもしばしば投与されている。またプロカインアミド、メキシレチン、アプリンジンもリドカインが無効な場合に用いられることがあるが、使用頻度は高くない。我が国での最近の正確な統計はないが、おそらく90%以上のVT/VF症例ではリドカイン、ニフェカラント、アミオダロンのいずれかが用いられているものと推測される。

この3剤の使用状況・使用頻度に関しては、施設の事情や主治医の考え方によって大幅に異なる可能性がある。しかし大きな潮流として、VT/VF治療の世界的なスタンダードとされているAHA/ACC/ESC心肺蘇生ガイドラインの改訂を受けて、我が国におけるこれらの薬剤の使用実態も大きく変化しつつあると考えられる。

すなわち、以前のAHA/ACC/ESCガイドライン2000では、アミオダロンとリドカインがほぼ同等に扱われており、アミオダロンの静注薬がない我が国においては、必然的に従来から使い慣れているリドカインが第一選択薬として使用されてきた経緯がある。しかし、1999年のARREST試験²⁾によってアミ

表1 心筋梗塞急性期の心室頻拍・心室細動に対するリドカインの効果

TABLE V EFFECTIVENESS FOR THE TERMINATION OF VT		
<i>Treatment</i>	<i>No, of effective cases</i>	<i>No, of effective episodes</i>
<i>Thump version</i>	8/19 (42.1%)	23/36 (63.9%)
<i>Lidocaine</i>	8/12 (66.7%)	8/13 (61.5%)
<i>Disopyramide</i>	3/4 (75.0%)	4/6 (66.7%)
<i>Mexiletine</i>	2/2 (100%)	2/2 (100%)
<i>DC shock</i>	17/17 (100%)	34/34 (100%)

TABLE VI PROPHYLACTIC EFFECT OF ANTI ARRHYTHMICS FOR VT		
<i>Antiarrhythmics</i>	<i>No, of cases</i>	<i>Effectiveness (%)</i>
<i>Class Ia</i>	15	11 (73.3)
<i>Disopyramide</i>	14	10 (71.4)
<i>Procainamide</i>	1	1 (100)
<i>Class Ib</i>	48	26 (54.2)
<i>Lidocaine</i>	40	21 (52.5)
<i>Mexiletine</i>	5	4 (80.0)
<i>Aprindine</i>	1	0 (0)
<i>Diphenyl hydantion</i>	2	1 (50.0)
<i>Class II</i>	1	0 (0)
<i>propranolol</i>	1	0 (0)
<i>Class IV</i>	4	2 (50.0)
<i>Verapamil</i>	2	1 (50.0)
<i>Diltiazem</i>	2	1 (50.0)
<i>Total</i>	68	39 (57.4)

〔文献4〕より引用改変〕

オダロンの有用性が確認されたことに加え、2002年のALIVE試験³⁾においてリドカインよりも有意に優れていることが客観的に証明されたため、我が国でもⅠ群薬のリドカインのみに頼るのではなく、さらに有効性の高い作用機序の異なる薬剤の使用が求められるようになった。

そこでアミオダロンに代わる薬剤として、我が国でのみ使用可能な静注用Ⅲ群薬のニフェカレントが専門医の間で俄然注目を集めるようになったといつてよい。特に2005年のAHA/ACC/ESCガイドライン改訂以降、ニフェカレントの使用頻度は飛躍的に増している。もちろんⅢ群薬の特性であるQT延長やそれに続くtorsades de pointes (TdP)がある一定の頻度で出現するリスクは皆無ではないが、多くの施設で経験が積まれることによって、副作用の出にくい日本人における適正な用法・用量が確立しつつある。

さらに2007年には、我が国でもようやくアミオダロン静注薬が製造承認を受け市販された。市販直後からVT/VFに対する第一選択薬として急速に広まっているが、先行しているニフェカレントとの違いやどのように使い分けるのかに関しては各施設で試

行錯誤の状態である。この点に関してはまだきちんとした両者の客観的比較試験は行われておらず、明確な指針は示されていない。市販後のアミオダロンの使用頻度に関してもまだ正確な数字が公表されるには至っていないが、感触としてはアミオダロンの登場によってニフェカレント使用が大きく減少することはなく、むしろその分リドカインの使用が減っている印象がある。

Ⅲ. リドカイン静注薬の効果

ニフェカレントやアミオダロンなどの静注用Ⅲ群薬が登場するまでは、VT/VFの治療といえばリドカインの独壇場であったといつてよい。実際、リドカインの抗不整脈効果が実験的に証明され、臨床に用いられるようになって40年以上が経過するが、この間あまり重篤な副作用は報告されず、ある程度の有効性が期待される貴重な薬剤として位置づけられてきた。

しかし、古くから経験的に用いられてきたため、その有用性を客観的に他剤と比較するような大規模臨床試験は行われてこなかった。表1に、筆者が四半世紀以上前にCCUに在籍していたころ調査した、

図3 ニフェカラントの心室頻拍・心室細動発作停止効果

心筋梗塞急性期に合併したVTに関する古い成績の一部を示す⁴⁾。当時は急性心筋梗塞における早期の再還流療法がまだ広く普及しておらず、現在とはVT/VFに対する治療の考え方もかなり異なっていた。VT治療の中心はリドカインで、前向き二重盲検比較試験ではないため客観的な数字ではないが、停止効果、予防効果とも50%を超えるという高い有効性が確認された。

IV. ニフェカラント静注薬の効果と安全性

ニフェカラントは我が国でのみ臨床使用が承認されている薬剤で、静注薬に限り製造・市販されている。欧米ではほとんど使用実績がなく、そのため公表されている臨床試験成績^{5)~7)}はすべて日本で行われたものである。多くの報告があるが、本稿では最も症例数の多い市販後使用成績調査の結果を示す⁸⁾。

1999年9月の発売から2005年3月までの5年6ヵ月間に、全国301施設から集積された1,402例を解析した成績で、図3にVT/VF停止効果を、図4にVT/VF再発抑制効果を示す。投与は、添付文書に記載されている標準的な方法に準拠し、大部分の例で0.3 mg/kg/5分間の単回静注の後0.4 mg/kg/時間で持続静注するというプロトコルで行われた。

VT/VF発作停止効果を解析しえた620例の成績を図3に示す。他剤の前投与がなく直流通電を行わず

図4 ニフェカラントの心室頻拍・心室細動再発抑制効果

にまずニフェカラントを投与した26例では、18例(69.2%)でVT/VFが停止した。他剤前投与(ほとんどはリドカイン)が無効で次にニフェカラントを投与した119例でも、76例(63.9%)でVT/VFの停止が可能であった。また右端に示すように、直流通電が無効でVT/VFが持続した除細動抵抗例179例において、ニフェカラント投与後には107例(59.8%)で直流通電が有効になり、VT/VFを停止させることが可能であったのも特筆できる。

一方VT/VF再発抑制効果に関しては、図4に示すように964例で解析された。第一選択薬としてニフェカラントを用いて再発の予防を図った184例中156例(84.8%)、他剤無効例に対してニフェカラントを用いた721例中592例(82.1%)においてVT/VFの再発抑制が可能で、きわめて高い再発抑制効果が示された。

この間の副作用を表2に示す。310例721件のさまざまな副作用が報告されているが、なかでも、ピュアな I_{Kr} 遮断薬であるニフェカラントの薬理学的特性を反映して、QT/QTc延長が35件(2.5%)、TdPの発生が54件(3.9%)にみられた点が特徴的である。実際の使用に際しても、厳密な心電図モニターを行うなど十分な注意が必要である。

表2 ニフェカレント投与中の副作用

310例 (22.16%), 721件発現

有害現象	件数	(率)			
TdP	54	(3.86%)	心原性ショック	1	(0.07%)
VT	48	(3.43%)	低血圧	1	(0.07%)
VF	36	(2.57%)	血管炎	1	(0.07%)
心室期外収縮	5	(0.36%)	血管障害	2	(0.14%)
心房細動	4	(0.29%)	静脈炎	1	(0.07%)
心房粗動	2	(0.14%)	肝機能異常	9	(0.64%)
洞性徐脈	9	(0.64%)	肝障害	4	(0.29%)
徐脈	7	(0.50%)	腎機能障害	7	(0.50%)
洞停止	6	(0.43%)	ALT増加	36	(2.57%)
AVブロック	5	(0.36%)	ビリルビン増加	26	(1.86%)
心停止	4	(0.29%)	γ-GTP増加	32	(2.29%)
QT延長	34	(2.43%)	血中Cr増加	19	(1.36%)
QTc延長	1	(0.07%)	BUN増加	29	(2.07%)
			その他	338	—

図5 アミオダロンの心室頻拍・心室細動再発抑制効果

V. アミオダロン静注薬の効果と安全性

静注用Ⅲ群薬として全世界で最も標準的に用いられているのがアミオダロンである。ARREST試験、ALIVE試験による客観的評価を経て、AHAガイドライン改訂版では第一選択薬として位置づけられ、VT/VF治療や心肺蘇生に際して欠かせない薬剤になったといつてよい。

我が国ではアミオダロン静注薬の開発が遅れ、ようやく一昨年臨床使用可能になったばかりのため、大規模な臨床研究は行われていない。少数例での検

1ヵ月予後		
	有効性解析対象 (n=41)	安全性解析対象 (n=47)
死亡	7 (17.1)	8 (17.8)
生存	34 (82.9)	37 (82.2)
生存例における不整脈コントロール		
	有効性解析対象 (n=41)	安全性解析対象 (n=47)
不良	6 (17.6)	6 (16.2)
良好	28 (82.4)	31 (83.8)

図6 アミオダロン投与例の長期予後

討であるが、我が国で製造承認前に行われた唯一の前向き研究の成績⁹⁾を以下に示す。

血行動態が破綻し、リドカインが無効の再発性VT/VF47例を対象とした試験で、アミオダロンの投与量は日本人の体格を考慮して欧米の6分の5に設定された。125 mg/10分間の初期投与に続き、50 mg/時で6時間、さらに25 mg/時で42時間持続静注を行うというプロトコルで行われたが、この間アミオダロンの血中濃度を測定しえた例では、いずれも48時間にわたって良好な治療域を維持することができていた。

図5にアミオダロンによるVT/VF再発抑制率の推移を示す。統一プロトコルによる多施設前向き試験として、24時間後に56.6%、48時間後には53.9%の症例でVT/VF再発を抑制できており、欧米の成績(40~50%)を凌駕する良好な結果であった。また、図6に示すように対象症例の80%以上で1ヵ月後の生存が確認され、かつその際VT/VFも良好にコントロールされていた。このことから、アミオダロン投与による予後改善効果も期待できると判断された。

この試験中に見られた有害事象を表3に示す。47例中35例(74.5%)と高頻度に何らかの有害事象が見

られたが、多くは基礎病態に伴うもので、アミオダロン投与との因果関係が否定できないものは少数にとどまった。特に、ほかのⅢ群薬で特徴的なQT/QTcの延長は2件のみでいずれも軽度であったが、血圧低下や徐脈などには十分な注意が必要と考えられた。

VI. リドカイン、ニフェカラン、アミオダロンの使い分けと最近の使用実態

臨床の現場において遭遇する重症心室不整脈に対

表3 アミオダロン投与中の有害事象

35例(74.5%)に発現

高頻度の事象

因果関係が否定できない事象

有害事象	件数	率(%)	有害事象	件数	率(%)
血圧低下	7	14.9	QTc延長	2	4.3
TSH増加	5	10.6	VT	2	4.3
QT延長	5	10.6	VF	1	2.1
不眠症	4	8.5	徐脈	2	4.3
血中Bil増加	3	6.4	低心拍出	1	2.1
心不全	3	6.4	低血圧	1	2.1
徐脈	3	6.4	肝機能障害	1	2.1

して、リドカイン、ニフェカラン、アミオダロンの3剤をどのように使い分けるか、明確なエビデンスをもってその指針を示すことがわれわれの今後の課題である。上に述べたように、それぞれ単独のランダム化されていない小規模の非二重盲検試験では、いずれも50%を超える有効率が示されているが、厳密なプロトコルを用いた客観的な相互の比較試験は行われていない。欧米で行われたALIVE試験において、心肺蘇生を要する患者の生存入院率がアミオダロンでリドカインよりも優れていることが証明され、これを根拠にガイドラインが改訂された。しかし、ALIVE試験においては我が国とは用法・用量が異なる点、VT/VFの停止効果や再発抑制効果を見たのではない点などから、そのまま敷衍して考えてよいかは疑問が残る。またニフェカランとリドカインあるいはニフェカランとアミオダロンを直接比較した大規模臨床試験はこれまで行われていない。

現状我が国ではこの3剤は実際にどのような使われ方をしているのか、おそらくはそれぞれの施設や医師の間で考え方が大きく異なるであろう。また特に、一昨年アミオダロン静注薬が上市されたのを契機に、使用実態が変化してきた可能性も高い。そこ

図7

日本医科大学CCUにおける心室頻拍・心室細動に対するアミオダロン静注薬発売前後での使用薬剤の変化

で、われわれの日本医科大学CCUにおけるVT/VFに対する静注抗不整脈薬の使用実態を調査した。

アミオダロン上市前17ヵ月と上市後16ヵ月を比較した成績を図7に示す。対象とした心室不整脈を非持続性VT, 持続性VT, VF, electrical stormの四つに分けてグラフで示したが, アミオダロン上市後にはリドカインに代わってアミオダロンが用いられるようになり, ニフェカラントの使用頻度はあまり変わっていないか, かえって増加していることが分かる。なおelectrical stormの際には, アミオダロンが多く用いられていた。

Ⅶ. おわりに

我が国で重症心室不整脈に対して静注で用いられる薬剤のうち, 代表的なリドカイン, ニフェカラント, アミオダロンの3剤を取り上げ, その臨床成績, 安全性, 使用実態などについてoverviewした。今後はそれぞれの薬剤の薬理学的特性, 臨床効果, 副作用などを考慮した, よりよい使い分けが必要である。そのためには, 多くの症例を蓄積するとともに, 日本人における臨床成績をより深く掘り下げ, それを基に適切なプロトコルを立案して, 客観的な比較試験を行うことが不可欠である。その成績を踏まえた, 我が国独自のガイドライン策定が求められている。

〔文 献〕

- 1) Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force ; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines ; European Heart Rhythm Association ; Heart Rhythm Society : ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation*, 2006 ; 114 : e385 ~ e484
- 2) Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Murray WA, Olsufka M, Walsh T : Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med*, 1999 ; 341 : 871 ~ 878
- 3) Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A : Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 884 ~ 890
- 4) Hayakawa H, Katoh T, Nejima J, Iida K, Tanaka K, Takano T : Ventricular tachycardia associated with acute myocardial infarction. Features, therapeutic effect and prognosis. *Jpn Circ J*, 1985 ; 49 : 362 ~ 369
- 5) Katoh T, Mitamura H, Matsuda N, Takano T, Ogawa S, Kasanuki H : 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 ~ 1243
- 6) Yoshioka K, Amino M, Morita S, Nakagawa Y, Usui K, Sugimoto A, Matsuzaki A, Deguchi Y, Yamamoto I, Inokuchi S, Ikari Y, Kodama I, Tanabe T : 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 ~ 27
- 7) Tahara Y, Kimura K, Kosuge M, Ebina T, Sumita S, Hibi K, Toyama H, Kosuge T, Moriwaki Y, Suzuki N, Sugiyama M, Umemura S : Comparison of nifekalant and lidocaine for the treatment of shock-refractory ventricular fibrillation. *Circ J*, 2006 ; 70 : 442 ~ 446
- 8) 加藤貴雄 : 特別報告. ニフェカラントの有効性と安全性—使用成績調査を中心として. 第5回ニフェカラント研究会. 2006東京
- 9) Katoh T, Ogawa S, Yamaguchi I, Kasanuki H, Hayakawa H : Efficacy and safety of intravenous amiodarone infusion in Japanese patients with hemodynamically compromised ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *J Arrhythmia*, 2007 ; 23 : 131 ~ 139