III群抗不整脈薬の心室細動予防効果 ——異なる細動閾値測定法による比較検討——

碓井雅博*

3種類の心室細動閾値測定法を用いてIc群薬のflecainide, III群薬のbretylium, d-sotalol, E-4031の抗細動効果を比較検討した。イヌの健常心において, 50Hz 持続電気刺激法による心室細動閾値(VFT)は, flecainide, d-sotalol, E-4031で上昇したが, 拡張期興奮閾値を上昇し, 伝導時間を延長したflecainideでVFTは著明に上昇した。Proteaseによる局所的出血性壊死心において, flecainideは連続期外刺激法, トレイン刺激法によるVFTをともに上昇させたが, III群薬はVFT測定法により異なる効果を示した。不応期延長の程度が大であったd-sotalolとE-4031で連続期外刺激法によるVFTが上昇し, 抗アドレナリン作用をもつbretylium, β 遮断作用をもつd-sotalolでトレイン刺激法によるVFTが上昇した。以上より50Hz 持続電気刺激法は興奮性, 伝導性, 不応期の影響を受け, 連続期外刺激法は不応期延長を, トレイン刺激法は交感神経抑制作用, 伝導抑制作用を反映することが示唆された。

(心電図12: No. 3, 336~350, 1992)

I. 目 的

心室細動(VF)への受攻性の定量的評価法として, 電気刺激を用いる心室細動閾値(ventricular fibrillation threshold: VFT)

Key Words

- flecainide
- bretylium
- d-sotalol
- E-4031
- ventricular fibrillation threshold

* 東京大学医学部第2内科
(〒113 東京都文京区本郷7-3-1)

の測定がある。VFTはVFを誘発するのに必要な電気刺激の最低の強さをいい, 刺激の個数, 持続時間, あるいは電流量で表わされる。測定法として種々の方法¹⁾が工夫されている。VFTに影響する電気生理学的要因がそれぞれの測定法によって異なり, 抗不整脈薬の抗細動効果が測定法により異なって評価される²⁾こともあり, 動物実験での成績を臨床応用するには種々の問題点があるのが現状である。

従来の抗不整脈薬は, Naチャンネル阻害薬であるI群抗不整脈薬を中心に開発され臨床で用いられているが, これらの薬剤はいずれ

Antifibrillatory effects of class III antiarrhythmic drugs: Evaluation by different methods of ventricular fibrillation threshold (VFT) determination
Masahiro Usui

1991年10月15日 原稿受領/1992年1月13日 掲載承認

れも VFT を上昇するとされている^{3)~7)}。ただし、こうした I 群抗不整脈薬は伝導抑制作用の強いものほど心機能抑制作用が強く^{8)~10)}、左室機能低下を伴う器質的疾患例では使用が限定される。それに対し近年活動電位延長作用を主作用とする III 群抗不整脈薬が開発され、致死性心室性不整脈患者の長期予後を改善するとされている^{11)~14)}。Amiodarone は III 群に属する代表的薬剤であるが、他の電気生理学的作用¹⁵⁾をあわせもっており、さまざまな副作用^{11),12)}のため使用が限られている。現在純粋な III 群特性を有する薬剤が開発されつつあるが、これらの抗不整脈作用の有用性は明らかではなく、抗細動効果を評価する従来の方法が、どれだけの信頼性をもって臨床的有用性を予測できるかについても不明である。本研究は III 群抗不整脈薬の抗細動効果の特徴および VFT に影響する電気生理学的要因を明らかにすることを目的とし、不応期延長作用を主作用とする III 群薬の bretylium, d-sotalol, E-4031 の VFT に及ぼす効果を異なる細動閾値測定法を用いて測定し、伝導抑制作用を主作用とする Ic 群薬の flecainide のそれと比較した。

II. 方 法

雑種成犬 64 頭 (7~16kg) を用い、sodium pentobarbital (30mg/kg) 静脈内投与により麻酔した。気管内挿管後人工呼吸下に薬剤投与のために大腿静脈にカニューレを挿入し、胸骨正中切開により開胸し心嚢を切開、心臓を露出した。第 II 誘導心電図、右室につけた双極電極からの右室電位 (50~300Hz)、刺激信号をインクジェット式レコーダ (RIJ-1108-4 S, Nihon Kohden) に紙送り速度 10~250 mm/sec で記録した。電気刺激は digital programmable stimulator (TAF-440A, MEC)、高出力定電流 isolator (SS-1048, Nihon Kohden) を用いた。

1. 実験 1 50Hz 持続電気刺激法

50Hz 持続電気刺激法による flecainide,

bretylium, d-sotalol, E-4031 の VFT の測定を行った。25 頭の麻酔開胸犬を用い、薬剤投与前後で、拡張期興奮閾値 (diastolic excitable threshold ; DET), 右室内伝導時間 (conduction time ; CT), 有効不応期 (effective refractory period ; ERP), 心室頻拍閾値 (ventricular tachycardia threshold ; VTT), VFT を測定した。刺激は 2 msec 幅の陰極矩形波パルスで、出力は DET の 2 倍として、胸壁皮下に埋没した 19×28mm の銀電極を陽極として基本周期 500msec で CT, ERP を測定した。右室前壁の流入路、心尖部、左室前壁の上部と心尖部の 4 ヶ所に鈎針電極を刺入し、CT は右室流入路から心尖部までの伝導時間とした。ERP は基本心室刺激 8 拍ごとに単一期外刺激を加え、連結期を 2 msec ずつ短縮していき、心室を捕捉しなくなった時点での基本刺激から期外刺激までの間隔とした。右室 2 ヶ所、左室 2 ヶ所の 4 ヶ所で ERP を測定してその平均値を求め、さらに 4 ヶ所の ERP の最大値と最小値の差を dispersion とした。DET, VTT, VFT は、右室前壁に縫着した直径 3 mm の銀塩化銀電極を陰極、胸壁皮下の銀電極を陽極として測定した。持続電気刺激は右房ペーシング (120/min) 下に、16 心拍ごとに 50Hz、幅 2 msec の刺激を QRS 波の開始より 100msec 後から 2 秒間加えた。電流量は 0.02mA ずつ増し、刺激中のみ連続した反復性心室興奮が得られる電流量を VTT, VF の誘発される電流量を VFT とした (図 1)。VTT の際の連続した反復性心室興奮の周期を心室頻拍周期 (VTC), VF 直前の反復性心室興奮の周期を VFC とした。誘発された VF は原則として 15 秒以内に電気的に除細動 (5~10J) し、VF および除細動の影響を除外するため、除細動後より次の測定までの時間は 15 分以上とした¹⁶⁾。

2. 実験 2 連続期外刺激法とトレイン刺激法

2 種類の細動閾値測定法 (連続期外刺激法、トレイン刺激法) により flecainide,

Control

E-4031 10 μ g/kg + 1 μ g/kg/min

図1 持続電気刺激法による心室細動閾値測定の一例

無投薬下では持続刺激の電流量を0.26mA とすると心室興奮が出現し、ついで連続した心室頻拍となった。このときの電流量0.28mA を心室頻拍閾値(VTT)とした。電流量をさらに増すと心室頻拍の周期は短縮し、心室細動(VF)となった。このときの電流量0.52mA を心室細動閾値(VFT)とした。E-4031投与により、VTT は0.28mA と不変であったが、VFT は0.72mA と上昇した。

bretylium, d-sotalol, E-4031の VFT に及ぼす効果を比較した。39頭の麻酔開胸犬を用い、VFT を低下させるために左室前壁に protease 100 U/kg を局注して心筋壊死を作成した³⁾。5 頭を対照群として生理食塩水投与下で、心筋壊死作成後5 時間まで1 時間ごとに連続期外刺激法による反復性心室興奮閾値(repetitive extrasystole threshold; RET), VFT, トレイン刺激法による VFT を測定した。34 頭では対照群の結果をもとに心筋壊死作成後の測定は protease 注入より2 ～3 時間後から開始し、薬剤投与前後で連続期外刺激法による RET, VFT, トレイン刺激法による VFT の測定を行った(図2)。実験1 と同様、刺激は陰極矩形波パルスを用い、胸壁皮下の銀電極を陽極として測定した。

連続期外刺激法は右房ペースング(120/min)16 心拍ごとに右室に配した釣針単極電極(直径0.2mm)に幅2 msec, 拡張期閾値の3 倍の強さの期外刺激を連続的に加え、期外

図2 実験2の模式図

洞結節を圧碎し、右心耳ペースングを行った。Protease(100 U/kg)を左心室前壁に局所注入して出血性壊死を作成し、右心室に配した電極より連続期外刺激、トレイン刺激を加えて VFT を測定した。

刺激の個数で RET, VFT を表わした(図3)。第1 期外刺激(S2)は有効不応期よりも5 ～10msec 長い連結期に加えた。S2 と第2 期外刺激(S3), S3 と第3 期外刺激(S4)の連結期も同様に定め、S4 以降の連結期は S3

図3 連続期外刺激法によるVFT測定の一例

無投薬下では、12個の連続期外刺激にてもVFは誘発されなかった (RET=VFT=13)。Proteaseによる心筋壊死作成後、3連続期外刺激でVFが誘発された (RET=VFT=3)。E-4031 10 μ g/kg + 1 μ g/kg/minの投与では、3連続期外刺激で反復性心室興奮(RE)が出現し、4連続期外刺激でVFが誘発された (RET=3, VFT=4)。50 μ g/kg + 5 μ g/kg/minの投与では、3連続期外刺激でREは出現したが、VFは12連続期外刺激で誘発された (RET=3, VFT=12)。

-S4間隔と等しくし、VFが誘発されるまで漸次刺激個数を増した。第12刺激までにVFが誘発されない場合、VFTは13とし、2個以上の反復性心室興奮(RE)がVFに先行しないときはRETはVFTと同値とした。

トレイン刺激法は右室に配した銀塩化銀電極を用い、基本調律16心拍ごとに100Hz、幅4msecのトレイン刺激をQRS波の開始より100msec後からT波の終末部まで加え、刺激の強さを1mAずつ漸増してVFを誘発できる最小の電流量をVFTとした(図4)。実験1と同様、誘発されたVFは15秒以内に電氣的に除細動(5~10J)し、除細動後より次の測定までの時間は15分以上とした。

3. 薬剤投与量

実験1、実験2ともにflecainideは0.5mg/kg、および1.0mg/kgを2分間で静注後、それぞれ0.025mg/kg/min、0.05mg/kg/min

を持続静注した。Bretyliumは心筋内濃度が静注後ゆっくりと上昇し、1時間半から6時間でピークに達するとされている¹⁷⁾ため、6mg/kgを1分間で静注し、1時間後、2時間後に測定を行った。D-sotalolは1.0mg/kgおよび2.0mg/kgを2分間で静注後、それぞれ0.05mg/kg/min、0.1mg/kg/minを持続静注し、E-4031は10 μ g/kgおよび50 μ g/kgを2分間で静注後、それぞれ1 μ g/kg/min、5 μ g/kg/minの持続静注とした。Flecainide、d-sotalol、E-4031については静注終了10分後より測定を行った。実験1において、VFT測定終了後に動脈血を採血し、flecainide、d-sotalol、E-4031の血中濃度を測定した。

4. 統計処理

結果は平均値 $\pm$ 標準偏差(mean $\pm$ SD)で示し、各群間の比較には一元配置法を、protease局注による効果の検定にはStudent's paired

図4 トレイン刺激法によるVFT測定の一例
それぞれ上段の数字はQT間隔(msec)を、下段の数字はトレイン刺激の個数を示す。VFTは無投薬下では25mAで、proteaseによる心筋壊死作成後18mAと低下した。VFTはE-4031 10µg/kg + 1µg/kg/minの投与では21mA、50µg/kg + 5µg/kg/minの投与では18mAとなった。

t testを用いた。薬剤投与による各測定値の変化の検定には二元配置法およびRyanの多重比較法を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

III. 結 果

1. 実験1

図5～図10は各抗不整脈薬投与によるDET, CT, ERP, dispersion, VTTとVFT, VTCとVFCの変化を示す。表1にはbretylumを除く各薬剤の血中濃度をまとめた。

DETはflecainide投与により有意に上昇したが、III群薬ではいずれも変化しなかった(図5)。CTもflecainide投与により延長したが、DETと同様III群薬では変化しなかった(図6)。

心表面4カ所のERPの平均値は4薬剤す

図5 各抗不整脈薬投与による拡張期興奮閾値(DET)の変化

横軸では薬剤の投与量、縦軸はDETの変化を示し、平均値±標準偏差で表わした。C=対照。* $p < 0.05$ 。

図6 各抗不整脈薬投与による右室内伝導時間(CT)の変化

横軸は薬剤の投与量、縦軸はCTの変化を示し、平均値±標準偏差で表わした。C=対照。* * $p < 0.01$ 。

図7 各抗不整脈薬投与による不応期(ERP)の変化
横軸は薬剤の投与量, 縦軸はERPの変化を示し, 平均値±標準偏差で表わした。C=対照。* p<0.05, ** p<0.01。

図8 各抗不整脈薬投与による不応期のばらつき (dispersion) の変化

横軸は薬剤の投与量, 縦軸は dispersion の変化を示し, 平均値±標準偏差で表わした。C=対照。* p<0.05, ** p<0.01。

図9 各抗不整脈薬投与による心室頻拍閾値(VTT), VFT の変化

横軸は薬剤の投与量, 縦軸は VTT(○), VFT(●) の変化を示し, 平均値±標準偏差で表わした。C=対照。* p<0.05, ** p<0.01。

べてで延長し, bretylium 以外の 3 薬剤では容量依存性に延長した(図7)。心表面 4 ヶ所の ERP の dispersion は d-sotalol と E-4031 で増加したが, flecainide と bretylium では変化しなかった(図8)。

VTT は DET, CT と同様 flecainide 投与でのみ有意に上昇したが, VFT は flecainide, d-sotalol, E-4031 で上昇し, 特に flecainide で著明に上昇した(図9)。

VTC は VFT の上昇した flecainide, d-sotalol, E-4031 で延長したが, VFC は flecainide と d-sotalol で有意に延長した(図10)。

2. 実験2

Protease による壊死の左室重量に対する割合は, 対象群では $22 \pm 5\%$, flecainide 投与群で $22 \pm 7\%$, bretylium 投与群で $22 \pm 3\%$,

図10 各抗不整脈薬投与による心室頻拍周期(VTC)、心室細動直前の心室頻拍周期(VFC)の変化
横軸は薬剤の投与量、縦軸はVTC(□), VFC(■)の変化を示し、平均値±標準偏差で表わした。C=対照。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 。

d-sotalol 投与群で $24 \pm 4\%$ 、E-4031 投与群で $28 \pm 6\%$ であり、各群間で有意差はなかった。

対照群 ($n = 5$) では、連続期外刺激法による RET, VFT は protease による心筋壊死作成後低下して 2 時間後よりほぼ一定となり、トレイン刺激法による VFT は時間経過とともに低下傾向を示した (図11)。

図12, 図13はそれぞれ各薬剤投与による連続期外刺激法による RET, VFT の変化、トレイン刺激法による VFT の変化を示す。心

筋壊死作成後、連続期外刺激法による RET, VFT, トレイン刺激法による VFT は、四つの薬剤投与群のいずれにおいてもすべて有意に低下した。

連続期外刺激法による RET は 4 薬剤のいずれにおいても有意な変化はなかったが、VFT は実験 1 の持続刺激法の VFT と同様、flecainide, d-sotalol, E-4031 で上昇した (図12)。

トレイン刺激法による VFT は、連続期外刺激法による VFT と異なり、flecainide, bretylium, d-sotalol で上昇したが、E-4031 では有意な変化はなかった (図13)。

IV. 考 案

1. 心室細動閾値測定法

VFT 測定法として種々の方法が考案されているが、代表的なものとして単一刺激法、トレイン刺激法、持続刺激法、連続期外刺激法の四つがあげられる¹⁾。

心電図の T 波の頂点付近は再分極の状態が部位によって異なり、再分極過程の不均一性が増しやすく心室筋の受攻期とされる。Wiggers ら¹⁸⁾の単一刺激法は通常、10msec 幅の矩形波パルスを用い、細動受攻期に相当する箇所をスキャンしながら VF を誘発するまで電流の強さを増していく方法である。スキャンに時間がかかる点と強大な非生理的な刺激を用いる点が問題である。

Han¹⁹⁾が考案したトレイン刺激法は、100 Hz のトレイン刺激を受攻期をおおように与え、VF を誘発するのに要した電流量で VFT を表わす。単一刺激法に比べて細動受攻期をスキャンする必要がなく、低い電流での VF 誘発が可能である。問題点としては持

表 1 Bretylium を除く各薬剤の血中濃度

Flecainide ($n = 7$)	0.5mg : 630 ± 153	1.0mg : $1,770 \pm 1,070$
D-sotalol ($n = 6$)	1.0mg : $3,633 \pm 1,152$	2.0mg : $9,370 \pm 2,797$
E-4031 ($n = 6$)	10 μ g : 42.8 ± 13.3	50 μ g : 228.3 ± 77.5

(mean $\pm$ SD, ng/ml)

normal saline (n=5)

図11 対照群での連続期外刺激法による反復性心室興奮閾値(RET), VFT, トレイン刺激法による VFT の変化

横軸は protease 局注後の時間, 縦軸は左では連続期外刺激法による RET (○), VFT (●) の変化を, 右ではトレイン刺激法による VFT の変化を示し, 平均値±標準偏差で表わした。C=対照。

図12 各抗不整脈薬投与による連続期外刺激法の RET, VFT の変化

横軸は薬剤の投与量, 縦軸は RET (○), VFT (●) の変化を示し, 平均値±標準偏差で表わした。C=対照。N=protease による心筋壊死作成後。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 。

図13 各抗不整脈薬投与によるトレイン刺激法の VFT の変化

横軸は薬剤の投与量, 縦軸は VFT の変化を示し, 平均値±標準偏差で表わした。C=対照。N=protease による心筋壊死作成後。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 。

続が長すぎると心室期外収縮のVFTを測定してしまうことがあること、単一刺激法と同様、刺激による局所の心筋損傷が発生すること、刺激部近傍から放出されるnorepinephrineが関与することがあげられる²⁰⁾。

持続刺激法は、50ないし60Hzの刺激を数秒間加える方法である^{4),21)}。刺激の強さを増すのに従い、反復性心室興奮の間隔は短くなり、心室頻拍からVFとなる。低電流での測定が可能で、刺激部位心筋の損傷が少なくてすむ利点があるが、刺激部位の興奮性、すなわち拡張期閾値の影響を強く受ける⁴⁾。

単一刺激法、トレイン刺激法、持続刺激法によって得られるVFTの違いの原因の一つには、不応期に対する効果の違いがあげられる。持続刺激法で用いた低電流のトレイン刺激は単一刺激に比べて不応期を延長する(inhibition)のに対して、トレイン刺激法で用いた高電流のトレイン刺激は単一刺激に比べて不応期を短縮する(summation)とされており、また高電流の単一刺激は低電流の単一刺激に比べて不応期を短縮する²²⁾。したがってinhibitionを生ずる刺激を用いた持続刺激法と、summationを生ずる刺激を用いた単一刺激法、トレイン刺激法とでは抗細動効果の評価が異なってくると考えられる。高電流のトレイン刺激は高電流の単一刺激に比べてもsummationの程度が強く、抗不整脈薬の不応期延長に対する効果を相殺するため、トレイン刺激法により薬物の不応期延長以外の電気生理学的作用や単一の心室興奮発生までの過程が強く評価されるかもしれない。

連続期外刺激法は、臨床の電気生理学的検査にならい、比較的弱い刺激(2 msec幅、拡張期閾値の2~3倍)を連続的に加えていくと反復性心室興奮からVFへと移行することを利用したものである。薬剤により反復性心室興奮を抑制する場合とVFへの移行過程を抑制する場合がある³⁾。連続期外刺激法ではS2, S3, S4と刺激を加えると短い連結期で刺激が入りようになる。それに対して持続刺

激法では電流量を増加させることで生じた心室頻拍の周期は短くなっていく。短い連結期の心室興奮の数を増やしていくことで細動予防効果をみるという点で両者は共通していると思われる。

単一の刺激の場合は心室筋の受攻期、すなわち絶対不応期の終わりごろに刺激が加えられると、この時期は再分極の状態が部位によって異なるため不均一を生じやすい¹⁸⁾。高頻度の刺激は、心室の部位により刺激頻度や期外刺激に対する反応が異なるため不均一性を助長する。臨床的には、前者はR on Tの心室期外収縮に相当し、後者は連発性心室期外収縮に相当する。単一刺激法やトレイン刺激法は前者の機序を、持続刺激法や連続期外刺激法は後者の機序を利用したものであると考えられる。単一刺激によりVFが誘発される過程を、まず局所に興奮が生じ、これが心室全体の興奮を引き起こし、反復性心室興奮を経てVFに移行すると考えると、単一刺激法やトレイン刺激法は全体の過程を評価し、持続刺激法は単一の心室興奮発生以降の過程を、連続期外刺激法は反復性心室興奮から細動への過程を評価すると考えられる¹⁾。したがって、抗不整脈薬の抗細動効果は、用いるVFT測定法によって異なって評価されることは十分予想される。

2. VFTに対する抗不整脈薬の効果

本研究で用いた薬剤は、本邦ではいずれも未発売であり、外国や臨床治験での投与量を参考に各薬剤の投与量を設定した。Flecainide, d-sotalol, E-4031については、通常の投与量およびそれよりもやや多い量の二つの投与量で実験を行った。

I群薬は測定法にかかわらずVFTを上昇させる^{2)~7)}。このことは、I群薬に共通する性質であるNaチャンネル阻害作用はいずれの測定法によっても反映されることを意味する。Flecainideは拡張期興奮閾値、伝導時間、不応期をいずれも上昇、延長させ、3方法によるVFTを上昇させた(表2)。1,000ng/ml以

表2 VFT に対する抗不整脈薬の効果

	Flecainide	Bretylium	D-sotalol	E-4031
持続刺激法				
VTT	↑	→	→	→
VFT	↑	→	↑	↑
連続期外刺激法				
RET	→	→	→	→
VFT	↑	→	↑	↑
トレイン刺激法				
VFT	↑	↑	↑	→

(↑：上昇，→：不変)

上の血中濃度で VFT の有意な上昇がみられたとする Hodess らの報告⁷⁾と一致している。

I a 群, I b 群の抗不整脈薬では, 持続刺激法による VFT は拡張期興奮閾値, 心室頻拍閾値とよく相関するとされている⁴⁾が, I c 群の flecainide も両者の上昇に並行して VFT を上昇させた。不応期延長作用のみを有する E-4031 と比較すると, flecainide は持続刺激法による VFT を著明に上昇させ, トレイン刺激法による VFT を上昇させたが, この結果は持続刺激法, トレイン刺激法による VFT に興奮性, 伝導性の変化が関与していることを示す。しかし持続刺激法が電流量を徐々に上げていく方法であるのに対し, トレイン刺激法が拡張期興奮閾値の数十倍の刺激を加える点で, 前者は拡張期興奮閾値の影響を受けやすく, 後者は受けにくい。Flecainide による連続期外刺激法での VFT 上昇は, 拡張期興奮閾値の 3 倍で刺激の個数を増やす方法を用いているので, 興奮閾値上昇の効果は少なく伝導抑制や不応期延長の効果が主体であろう。D-sotalol や E-4031 では VFC に比べて VTC の延長がより有意であったのに対し, flecainide では VTC より VFC の延長がより有意であった。これらの結果は III 群薬と異なり, flecainide が頻度依存性の伝導抑制効果が強く, 短い連結期で不応期延長効果を強める性質をもつ²³⁾ことと一致する。Flecainide の頻度依存性の伝導抑制効果, 不応期延長効果は連続期外刺激法の VFT を上昇させ,

持続刺激法の VFT を著明に上昇させた理由と考えられる。

本研究では III 群薬は測定法により VFT に及ぼす効果が異なった(表 2)。 β 遮断作用をもつ d-sotalol は, 3 種の測定法のいずれでも 2 mg/kg の投与で VFT を上昇させた。D-sotalol は dl-sotalol に比べてほとんど β 遮断作用がないとされているが^{24),25)}, 2 mg/kg の投与量では有意な β 遮断作用を発揮することが確認されている^{26)~28)}。交感神経節遮断作用をもつ bretylium は, トレイン刺激法による VFT を上昇させたが, 持続刺激法や連続期外刺激法による VFT を上昇させなかった。

Bretylium は単一刺激法に比べトレイン刺激法で VFT の上昇が顕著であり, adrenergic amine inhibitor である nortriptyline により bretylium のトレイン刺激法による VFT 上昇が抑制されたことから, その機序は主に交感神経遮断作用によるとされている^{29),30)}。E-4031 は d-sotalol と共通の構造をもつが, β 遮断作用のない新しい化合物であり, その不応期延長作用は d-sotalol の 100~300 倍とされている³¹⁾。E-4031 は, トレイン刺激法による VFT を上昇させず, 持続刺激法, 連続期外刺激法による VFT を上昇させ, bretylium と逆の結果を示した。III 群薬は拡張期興奮閾値や伝導時間を変化させないので, 持続刺激法と連続期外刺激法は不応期の, トレイン刺激法は交感神経系の影響を受

けやすいと考えると、これらの結果の説明が容易となる。ところが bretylium と類似構造をもつが、交感神経節遮断作用をもたない clofilium は単一刺激法による VFT を上昇させない³²⁾が、トレイン刺激法による VFT は上昇させる³³⁾と報告されており、bretylium と同じ結果となっている。不応期延長作用のみの薬剤であっても、薬剤のもつ他の性質により VFT 上昇の機序が異なる可能性がある。

トレイン刺激法による VFT を E-4031 が上昇させなかった理由として、一つには大きな電流量のトレイン刺激時にみられる summation という現象^{22),34)}が関係している可能性がある。低電流のトレイン刺激や高電流の単一刺激に比べて高電流のトレイン刺激では不応期の短縮現象が強くなり、短い連結期の刺激が心室の受攻期に入りやすくなる。そのために興奮の回復過程のばらつきは増加し、これが単一刺激法に比べてトレイン刺激法の VFT が低い理由とされている^{35),36)}。別の可能性として E-4031 のもつ催不整脈作用があげられる。Clofilium や d-sotalol の投与により虚血心筋では正常心筋に比べて低濃度で早期後脱分極を生ずることが報告されている³⁷⁾。E-4031 においても、強いトレイン刺激による早期後脱分極の発生や不応期の不均一性の増加、刺激部位近傍の交感神経末端からの norepinephrine の放出による遅延後脱分極亢進が関与してくることが考えられる。

不応期の不均一性の程度と VFT がよく相関することは種々の動物実験で示されている^{38)~42)}。不応期のばらつき (dispersion) は、flecainide や bretylium では増大しなかったのに対し、d-sotalol と E-4031 では増大した。トレイン刺激法は局所に強い刺激を加えることで刺激部位の不応期を著明に短縮し、dispersion を増大させて VF を誘発する方法であり^{34),43)}、E-4031 で VFT が上昇しなかった理由の一つと考えられる。それに対して d-sotalol で VFT が上昇したのは梗塞心では β 遮断作用により不応期の dispersion は抑

制されるためと思われる。健常心に比べて虚血心で d-sotalol が β 遮断作用を発揮しやすいとされているが⁴⁴⁾、その理由は心筋壊死により交感神経が遮断され、逆に norepinephrine に対する反応が増加する (denervation supersensitivity) ことによるのかもしれない⁴⁵⁾。またトレイン刺激法による VFT は β 遮断作用の強い dl-sotalol の方が、d-sotalol に比べて上昇の度合いが強い⁴⁶⁾ことから、トレイン刺激法の VFT が β 遮断作用に強く影響されることは明らかである。 β 遮断薬も bretylium と同様、持続刺激法の VFT を上昇させず⁴⁾、単一刺激法の VFT を上昇させ⁴⁷⁾、特にトレイン刺激法の VFT を著明に上昇させる²⁾。強い電気刺激による norepinephrine の放出とそれによる不応期のばらつきを抑えることが、トレイン刺激法での VFT に反映される。

反復性心室興奮閾値 (RET) と VFT は平行して変化するので、VFT は RET で代用できる⁴⁸⁾とする報告もあったが、抗不整脈薬の投与により RET と VFT が解離する^{3),49)}ことがあり、RET と VFT は意義が異なる。RET は Ic 群の flecainide で軽度上昇傾向、III 群薬ではいずれも不変であった (表 2) が、I 群薬では Ia 群は不変ないし低下、Ib 群は上昇と抗不整脈薬の種類によって異なる³⁾。心室頻拍閾値 (VTT) は flecainide で上昇し、III 群薬ではいずれも不変であった (表 2)。単一刺激法による VFT 測定の実験においても procainamide と sotalol は非持続型心室頻拍を出現しやすくしている³¹⁾。III 群薬が RET や VTT を変化させず VFT を上昇させたことから、不応期延長効果が心室頻拍から細動にいたる過程で抑制効果を発揮すると考えられる。この現象は、非持続型心室頻拍を抑制しない薬であっても VF への移行は予防しうることを示唆する。D-sotalol や E-4031 は冠動脈結紮時の心室期外収縮を抑制しないが VF の発生率を低下させるので^{32),50)}、III 群薬は臨床で心室期外収縮を減少させなくても長

期予後を改善する可能性がある。

心室頻拍の機序は macroreentry に、VF の機序は microreentry によるとされている。機序が異なるため、それぞれに対する薬効には違いがでてくることが予想される。Flecainide 投与により VFT はいずれの測定法によっても上昇した。催不整脈としての心室頻拍は著明な伝導抑制作用により生ずる⁵¹⁾が、この作用は VFT を上昇する方に働く。心室頻拍では reentry 回路は比較的一定しており、伝導抑制により excitable gap が増加して reentry が持続しやすくなるのに対し、VF では伝導抑制により個々の小さな reentry 回路の伝導途絶が生じやすくなる。7 日目の梗塞犬を用いた心室頻拍モデルで、E-4031 は正常領域と梗塞領域の不応期をともに延長して予防効果を示し⁵²⁾、心房粗動モデルで E-4031 が停止効果および予防効果を示す^{53), 54)}ことが報告されており、reentry 性の不整脈に対して純粋な III 群薬が特に有効となる可能性がある。III 群薬は伝導速度を変化させないので、こうした macroreentry のモデルでは、不応期延長により旋回回路の excitable gap を減少させることが抗不整脈作用の機序と思われるが、心室細動では不応期延長により一つ一つの reentry 回路を大きくして回路の数を減少させることで抗細動効果を発揮するのであろう。III 群抗不整脈薬が除細動閾値を低下させる^{55)~57)}のも同様の機序が考えられる。

3. 問題点

VFT 測定法の最も大きな問題点は、必ずしも臨床における薬効と一致しないことである。本研究は pentobarbital 麻酔下で行っているが、pentobarbital 麻酔下では覚醒時に比べて RET や VFT を上昇させるので、薬効の解釈には注意が必要である⁵⁸⁾。麻酔薬の種類により自律神経に与える影響が異なる⁵⁹⁾ことや、pentobarbital が神経末端での nor-adrenaline の放出抑制作用よりも、acetylcholine の放出抑制作用が強いという特徴をもつ⁶⁰⁾ことなどが、動物実験の結果をそのま

ま臨床に適用できない理由と考えられる。本研究の実験 1 では健常心を、実験 2 では VFT を低下させるために protease による局所的出血性壊死心を用いたが、後者では交感神経系の不均衡の程度、興奮性、伝導速度や不応期のばらつきの程度が大であると考えられる。したがって用いたモデルが臨床でのどのような病態に最も近いかを考慮し、実験結果の解釈には慎重でなくてはならない。そのほか、興奮閾値が VFT に影響するので、実際の心臓の電氣的安定性と VFT の間に解離がみられることがあるとする意見や⁶¹⁾、単一刺激法による VFT や QRS 幅や QT 間隔、ERP の変化と関係がなく、VFT は必ずしも薬剤の抗細動効果を反映しないとする意見がある²⁸⁾。しかし、それぞれの細動閾値測定法の特徴を考慮するならば臨床との溝を小さくすることはできると思われる。

突然死の原因である VF にいたる過程として、1 個の心室期外収縮から VF になる場合と心室頻拍から VF に移行する場合がある。前述のように単一刺激法やトレイン刺激法は前者の場合での、持続刺激法や連続期外刺激法は後者の場合での薬効を主に評価すると考えられる。しかしトレイン刺激法で抗細動効果がなく期外刺激法で効果ありと評価された E-4031 のような場合もあり、高電流を用いた単一刺激法やトレイン刺激法が VF への全過程を評価する方法とはかぎらない。発生経過が異なる心室細動に対する予防効果が薬剤の種類によって異なることが、動物実験の結果と臨床例での効果が一致しない一因と考えられる。臨床においては β 遮断薬が心筋梗塞後の突然死を予防し予後を改善するとされている⁶²⁾が、交感神経系に対する作用をもつ薬剤が VFT を上昇させるのは単一刺激法⁴⁷⁾やトレイン刺激法²⁾であり、こうした非生理学的な強い電流を用いた方法であっても、臨床的な薬効と関連をもつと思われる。

以上のように VFT 測定は抗不整脈薬の抗細動効果を定量的に評価する上で便利な指標

表3 VFT に影響する電気生理学的作用

	持続 刺激法	連続期外 刺激法	トレイン 刺激法
DET	○	×	×
CT	○	○	○
ERP	○	○	×
Dispersion	△	△	○
β 遮断作用	×	×	○

(○…影響あり, ×…影響なし, △…不明)

ではあるが, 測定法により VFT に影響する電気生理学的要因が異なり(表3), VF にいたるどの過程を評価するかについても異なると考えられる。薬物効果の判定に用いるには多くの問題点があり, いくつかのモデルにおいて, 異なる測定法を用いて総合的に抗細動効果を評価する必要があると思われる。

稿を終えるにあたり, ご指導ご校閲を賜った杉本恒明教授に深謝し, 本研究を直接ご指導くださり多大なご教示を頂いた井上博講師に心より感謝いたします。また種々のご協力を頂いた心電図グループの諸先生, 試験薬剤の提供および血中濃度の測定をして頂いたエーザイ株式会社開発部の方々に感謝の意を表します。

【文 献】

- 1) 杉本恒明: 電気的心室細動閾値測定法の問題点. 心臓 20 : 753, 1988
- 2) Anderson JL, Rodier HE, Green LS : Comparative effects of beta-adrenergic blocking drugs on experimental ventricular fibrillation threshold. Am J Cardiol 51 : 1196, 1983
- 3) Murakawa Y, Toda I, Nozaki A, Kawakubo K, Sugimoto T : Effect of antiarrhythmic drugs on the repetitive extrasystole threshold and the ventricular fibrillation threshold. Cardiology 76 : 58, 1989
- 4) 戸田為久: 心室細動閾値測定法としての50Hz 持続刺激法の有用性と意義の検討. 東京医学 95 : 313, 1988
- 5) Yoon MS, Han J, Goel BG, Creamer P : Effect of procainamide on fibrillation threshold of normal and ischemic ventricles. Am J Cardiol 33 : 238, 1974

- 6) Gerstblith G, Spear JF, Moore EN : Quantitative study of the effect of lidocaine on the threshold for ventricular fibrillation in the dog. Am J Cardiol 30 : 242, 1972
- 7) Hodess AB, Follansbee WP, Spear JF, Moore EN : Electrophysiological effects of a new antiarrhythmic agent, flecainide, on the intact canine heart. J Cardiovasc Pharmacol 1 : 427, 1979
- 8) Ferro G, Chiariello M, Tari MG, Vigorito C, Ungaro B, Condorelli M : Inotropic effects of several antiarrhythmic drugs. Jpn Heart J 24 : 377, 1983
- 9) Sheu S-S, Lederer WJ : Lidocaine's negative inotropic and antiarrhythmic actions. Dependence on shortening of action potential duration and reduction of intracellular sodium activity. Circ Res 57 : 578, 1985
- 10) Legend V, Vandormael M, Collignon P, Kulbertus HE : Hemodynamic effects of a new antiarrhythmic agent, flecainide(R-818), in coronary heart disease. Am J Cardiol 51 : 422, 1983
- 11) Heger JJ, Prystowsky EN, Jackman WM, Naccarelli GV, Warfel KA, Rinkenberger RL, Zipes DP : Amiodarone : clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. N Eng J Med 305 : 539, 1981
- 12) Morady F, Sauve MJ, Malone P, Shen EN, Schwarz AB, Bhandari A, Keung E, Sung RJ, Sheinman MM : Long-term efficacy and toxicity of high-dose amiodarone therapy for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. Am J Cardiol 52 : 975, 1983
- 13) Nademanee K, Feld G, Hendrickson J, Singh PN, Singh BN : Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of sotalol in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. Circulation 72 : 555, 1985
- 14) Kehoe RF, Zheutlin TA, Dunnington CS, Mattioni TA, Yu G, Spangenberg RB : Safety and efficacy of sotalol in patients with drug-refractory sustained ventricular tachyarrhythmias. Am J Cardiol 65 : 58A, 1990
- 15) Mason JW, Hondeghem LM, Katzung BG : Block of inactivated sodium channels and of depolarization-induced automaticity in guinea-pig papillary muscle by amiodarone. Circ Res 55 : 227, 1984
- 16) Shinohara Y : Ventricular fibrillation threshold(VFRT) in experimental coronary occlu-

- sion : comparative studies on the effect of G-I-K solution and some new antiarrhythmic agents. *Jpn Circ J* 32 : 1269, 1968
- 17) Anderson JL, Patterson E, Conlon M, Pasyk S, Pitt B, Lucchesi BR : Kinetics of antifibrillatory effects of bretylium : correlation with myocardial drug concentrations. *Am J Cardiol* 46 : 583, 1980
- 18) Wiggers CJ, Wegria R : Ventricular fibrillation due to single localized induction and condenser shocks applied during the vulnerable phase of ventricular systole. *Am J Physiol* 128 : 500, 1940
- 19) Han J : Ventricular vulnerability during acute coronary occlusion. *Am J Cardiol* 24 : 857, 1969
- 20) Euler DE : Norepinephrine release by ventricular stimulation : effect on fibrillation thresholds. *Am J Physiol* 238 : H406, 1980
- 21) Sugimoto T, Schaal F, Wallace G : Factors determining vulnerability to ventricular fibrillation induced by 60-cps alternating current. *Circ Res* 21 : 601, 1967
- 22) Swerdlow CD, Leim LB, Franz MR : Summation and inhibition by ultrarapid train pacing in the human ventricle. *Circulation* 76 : 1101, 1987
- 23) Wang Z, Pelletier C, Talajac M, Nattel S : Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials : role of rate-dependence and comparison with guinea pig, rabbit, and dog tissues. *Circulation* 82 : 274, 1990
- 24) Kato R, Yabek S, Ikeda N, Kannan R, Singh BN : Electrophysiologic effects of dextro- and levo-isomers of sotalol in isolated cardiac muscle and their in vivo pharmacokinetics. *J Am Coll Cardiol* 7 : 116, 1986
- 25) Gomoll AW, Bartek MJ : Comparative β -blocking activities and electrophysiologic actions of racemic sotalol and its isomers in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 132 : 123, 1986
- 26) Woosley RL, Barbey JT, Wang T, Funck-Brentano C : Concentration/response relations for the multiple antiarrhythmic actions of sotalol. *Am J Cardiol* 65 : 22A, 1990
- 27) Schwartz J, Crocker K, Wynn J, Somberg JC : The antiarrhythmic effects of d-sotalol. *Am Heart J* 114 : 539, 1987
- 28) McComb JM, McGovern B, McGowan JB, Ruskin JN, Garan H : Electrophysiologic effects of d-sotalol in humans. *J Am Coll Cardiol* 10 : 211, 1987
- 29) Euler DE, Scanlon PJ : Mechanism of the effect of bretylium on the ventricular fibrillation threshold in dogs. *Am J Cardiol* 55 : 1396, 1985
- 30) Kopia GA, Lucchesi BR : Antifibrillatory action of bretylium : role of the sympathetic nervous system. *Pharmacol* 34 : 37, 1987
- 31) Lynch JJ, Heaney LA, Wallace AA, Gehret JR, Selnick HG, Stein RB : Suppression of lethal ischemic ventricular arrhythmias by the class III agent E-4031 in a canine model of previous myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 15 : 764, 1990
- 32) Euler DE, Scanlon PJ : Comparative effects of antiarrhythmic drugs on the ventricular fibrillation threshold. *J Cardiovasc Pharmacol* 11 : 291, 1988
- 33) Kopia GA, Eller BT, Patterson E, Shea MJ, Lucchesi BR : Antiarrhythmic and electrophysiologic actions of clofilium in experimental canine models. *Eur J Pharmacol* 116 : 49, 1985
- 34) Inoue H, Saihara S, Toda I, Sugimoto T : Summation and inhibition by ultrarapid train pulses in dogs : effects of frequency and duration of trains, lidocaine, and beta blockade. *PACE* 12 : 1777, 1989
- 35) Spear JF, Moore EN, Horowitz LN : Effect of current pulses delivered during the ventricular vulnerable period upon the ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 32 : 814, 1973
- 36) Tamargo J, Moe B, Moe GK : Interaction of sequential stimuli applied during the relative refractory period in relation to determination of fibrillation threshold in the canine ventricle. *Cir Res* 37 : 534, 1975
- 37) Gough WB, El-Sherif N : The differential response of normal and ischaemic Purkinje fibres to clofilium, d-sotalol and bretylium. *Cardiovasc Res* 23 : 554, 1989
- 38) Inoue H, Matsuo H, Mashima S, Sugimoto T, Murao S : Ventricular fibrillation threshold in canine hearts with quinidine induced prolonged QT interval : effects of atrial pacing, isoproterenol, and lignocaine. *Cardiovasc Res* 20 : 349, 1986
- 39) Inoue H, Toda I, Nozaki A, Matsuo H, Sugimoto T : Effects of bretylium tosylate on inhomogeneity of refractoriness and ventricular fibrillation threshold in canine hearts with quinidine-induced long QT interval. *Cardiovasc Res* 19 : 855, 1985
- 40) Kowey PR, Friehling TD, O'Connor KM,

- Wetstein L, Kelliher GJ : The effect of bretylium and clofilium on dispersion of refractoriness and vulnerability to ventricular fibrillation in the ischemic feline heart. *Am Heart J* 110 : 363, 1985
- 41) Euler DE, Nattel S, Spear JF, Moore EN, Scanlon PJ : Effect of sympathetic tone on ventricular arrhythmias during circumflex coronary occlusion. *Am J Physiol* 249 : H1045, 1985
  - 42) Merx W, Yoon MS, Han J : The role of disparity in conduction and recovery time on ventricular vulnerability to fibrillation. *Am Heart J* 94 : 603, 1977
  - 43) Moore EN, Spear JF : Ventricular fibrillation threshold : its physiological and pharmacological importance. *Arch Int Med* 135 : 446, 1975
  - 44) Seipel L, Hoffmeister HM : Hemodynamic effects of antiarrhythmic drugs : negative inotropy versus influence on peripheral circulation. *Am J Cardiol* 64 : 37J, 1989
  - 45) Inoue H, Zipes DP : Results of sympathetic denervation in the canine heart : supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation* 75 : 877, 1987
  - 46) Kwan YW, Solca AL, Gwilt M, Kane KA, Wadsworth RM : Comparative antifibrillatory effects of d- and dl-sotalol in normal and ischemic ventricular muscle of the cat. *J Cardiovasc Pharmacol* 15 : 233, 1990
  - 47) Nanas JN, Kralios AC : Relative effects of propranolol and timolol on ventricular fibrillation threshold and hemodynamics in the dog. *Am Heart J* 111 : 1094, 1986
  - 48) Matta RJ, Verrier RL, Lown B : Repetitive extrasystole as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. *Am J Physiol* 230 : 1469, 1976
  - 49) Jailon P, Schnittger I, Griffin JC, Winkle RA : The relationship between the repetitive extrasystole threshold and the ventricular fibrillation threshold in the dog. Non-parallel changes following pharmacological intervention. *Circ Res* 46 : 599, 1980
  - 50) Lynch JJ, Coskey LA, Montgomery DG, Lucchesi BR : Prevention of ventricular fibrillation by dextrorotatory sotalol in a conscious canine model of sudden coronary death. *Am Heart J* 109 : 949, 1985
  - 51) Morganroth J, Horowitz LN : Flecainide : its proarrhythmic effect and expected changes on the surface electrocardiogram. *Am J Cardiol* 53 : 89B, 1984
  - 52) Kato H, Ogawa S, Furuno I, Sato Y, Yoh S, Saeki K, Nakamura Y : Electrophysiologic effects of E-4031, a class III antiarrhythmic agent, on reentrant ventricular arrhythmias in a canine 7-day-old myocardial infarction model. *J Pharmacol Exp Ther* 253 : 1077, 1990
  - 53) Inoue H, Yamashita T, Usui M, Nozaki A, Sugimoto T : Antiarrhythmic drugs preferentially produce conduction block at the area of slow conduction in the re-entrant circuit of canine atrial flutter : comparative study of disopyramide, flecainide, and E-4031. *Cardiovasc Res* 25 : 223, 1991
  - 54) Adaniya H, Hiraoka M : Effects of a class III antiarrhythmic agent, E-4031, on reentrant tachycardias in rabbit right atrium. *J Cardiovasc Pharmacol* 15 : 976, 1990
  - 55) Echt DS, Black JN, Barbey JT, Cox DR, Cato E : Evaluation of antiarrhythmic drugs on defibrillation energy requirements in dogs. *Circulation* 79 : 1106, 1989
  - 56) Wang M, Dorian P : DL and D sotalol decrease defibrillation energy requirements. *PACE* 12 : 1522, 1989
  - 57) Dorian P, Wang M, David I, Feindel C : Oral clofilium produces sustained lowering of defibrillation energy requirements in a canine model. *Circulation* 83 : 614, 1991
  - 58) Dawson AK, Leon AS, Taylor HL : Effect of pentobarbital anesthesia on vulnerability to ventricular fibrillation. *Am J Physiol* 239 : H427, 1980
  - 59) Ruffy R, Lovelace E, Knoebel SB, Zipes DP : Influence of secobarbital and α -chloralose, and of vagal and sympathetic interruption, on left ventricular activation after acute coronary artery occlusion in the dog. *Circ Res* 48 : 884, 1981
  - 60) Lindmar R, Loffelholz K, Weide W : Inhibition by pentobarbital of the acetylcholine release from the postganglionic parasympathetic neuron of the heart. *J Pharmacol Exp Ther* 210 : 166, 1979
  - 61) Gaum WE, Elharrar V, Walker PD, Zipes DP : Influence of excitability on the ventricular fibrillation threshold in dogs. *Am J Cardiol* 40 : 929, 1977
  - 62) Beta Blocker Heart Attack Trial Research Group : A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction : I. Mortality results. *JAMA* 247 : 1707, 1982