Ic群抗不整脈薬の心室細動閾値および除細動閾値に及ぼす効果

郭 宗徳*

新しいIc群抗不整脈薬の心室細動予防効果および電氣的除細動に及ぼす影響を明らかにするため、麻酔開胸犬51頭で、① flecainide, propafenone, pilsicainideの心室細動閾値(VFT)に及ぼす効果を3種類のVFT測定法で検討し、② flecainideの除細動閾値(DFT)に及ぼす効果を検討した。右室有効不応期は各薬剤により用量依存的に延長したが、その空間的不均一性は変化しなかった。右室内伝導時間も用量依存的に延長したが、その程度は短い基本周期で大きかった。持続刺激法, train刺激法, 期外刺激法によるVFTは用量依存的に上昇し、期外刺激法による反復性心室興奮閾値(RET)は上昇傾向を示した。DFTについては、低用量のflecainideはこれを上昇させなかったが、高用量では上昇させた。Ic群薬は強力な心室細動予防効果をもつが、高用量では除細動を困難にする方向に作用するので、除細動器を植え込まれた例では注意が必要である。(心電図13: No. 1, 61~75, 1993)

I. はじめに

不整脈治療の最大の目標は重篤な不整脈、ことに心室細動(VF)による突然死を予防することにある。抗細動効果は実験的に心室細動閾値(VFT)で定量的に評価できる。VFT

測定法には、単一期外刺激法¹⁾, train刺激法²⁾, 持続刺激法^{3),4)}, 連続期外刺激法⁵⁾などがあり、これらの方法が評価するVFの発生過程は異なると考えられている⁶⁾。事実III群抗不整脈薬では、用いる測定法によってVFTに及ぼす効果が異なる⁷⁾。Ia, Ib群薬のVFTに及ぼす効果については多くの報告があるが^{3),5),8)~12)}, 最近臨床に導入され始めたIc群薬のVF予防効果に関する検討は少ない^{13)~15)}。

抗不整脈薬に抵抗性の頻脈性心室性不整脈に対して近年植え込み型除細動器が導入され、効果をあげつつある^{16),17)}。抗不整脈薬は除細動に影響することが知られているが^{18)~20)},

Key Words	<ul style="list-style-type: none"> ● flecainide ● propafenone ● pilsicainide ● ventricular fibrillation threshold ● defibrillation threshold
-----------	---

* 東京大学医学部第2内科
(〒113 東京都文京区本郷7-3-1)

Effects of class Ic antiarrhythmic drugs on ventricular fibrillation threshold and defibrillation threshold
Tsong-Teh Kuo

1992年2月18日 原稿受理/1992年10月13日 掲載承認

VFT と除細動閾値(DET)の関係については不明な点が多い。そこで本研究では、1) Ic 群不整脈薬である flecainide, propafenone, pilsicainide の VFT に及ぼす効果, 2) flecainide の DFT に及ぼす効果を麻酔開胸犬を用いて検討した。

II. 方 法

1. 実験プロトコール

雑種成犬44頭(体重 7~13kg)を sodium pentobarbital(30mg/kg)で静脈麻酔し、麻酔深度を保つため pentobarbital を適宜追加した。追加投与後20分間待って電気生理学的指標の測定を再開した。薬剤投与のために大腿静脈に、血圧測定のために大腿動脈にそれぞれカニューレを挿入し、血圧測定用のトランスデューサーは、Gould, P231D を用いた。気管内挿管後人工呼吸下に正中開胸し、心嚢を切開して心臓を露出した。洞結節を機械的に挫滅し、右心耳に双極電極を装着して、一定頻度の心房ペーシング下に実験を行った。心室電位記録用に右室前壁に双極電極を装着した。第II誘導心電図、右室電位(50~300Hz)、

刺激信号、動脈圧をインクジェット式記録装置(日本光電 RIJ-1108-4 S)を用い、紙送り速度10~250mm/sec で記録した。

VFT は3種類の測定法、すなわち持続刺激法、連続期外刺激法、train 刺激法を用いて測定した。持続刺激法は VFT が通常 2 mA 以下と低いため³⁾健常心を用いた。Train 刺激法では健常心の VFT が30mA 以上となることがあり、刺激局所の心筋傷害を起こす可能性がある²¹⁾。そのため左室前壁に protease 100単位/kg 局注し心筋壊死を作成して、VFT を低下させた後薬効を評価した⁷⁾。連続期外刺激法も低出力の場合健常心では VF を起こすことがむずかしいため、protease による心筋壊死作成犬を用いた⁵⁾。

実験 1：持続刺激法

50Hz 持続刺激法³⁾による VFT を21頭の犬で測定した。この21頭では拡張期興奮閾値(DET)、右室内伝導時間(CT)、有効不応期(ERP)も測定した。右室流入路と心尖部、左室前壁基部と心尖部の4ヵ所に単極電極を装着し、VFT 測定用に直径 3 mm の銀塩化銀電極を右室前壁に縫着して陰極とした(図1)。

図1 実験1の模式図

洞結節を圧碎し、右心耳ペーシングを行った。右室(RV)流入路と心尖部、左室(LV)の前壁の基部と心尖部の4ヵ所に単極電極を装着し、不応期を測定した。右室前壁中央に縫着した電極より持続刺激を加えて VFT を測定した。

Ao=大動脈, PA=肺動脈

陽極電極は胸壁皮下に埋没した銀板(19×28 mm)とした。刺激装置はフクダ電子 BC-02 A, 日本光電 SEN-7203, 定電流アイソレータ

ーは日本光電 SS-1048を用いた。ERP, CT 測定は 2 msec 幅の陰極矩形波パルスを用い, DET の 2 倍の出力とした。

図2 持続刺激法による心室細動閾値(VFT)測定の一例

無投薬下(control, 上段左)では50Hz 持続刺激の電流量を0.21mA に上げると連続した心室興奮が出現し, 心室頻拍となった(心室頻拍閾値: VTT=0.21mA)。電流量をさらに増すと心室頻拍の周期は短縮し, 0.36mA で心室細動となった(上段右, VFT=0.36mA)。Pilsicainide 2 mg/kg, 4 mg/kg 投与後, VTT は0.25mA(中段左), 0.31mA(下段左)と上昇し, VFT も0.66mA(中段右), 0.90mA(下段右)と用量依存的に上昇した。

図3

実験2, 3の模式図を図1に準じて示した。Protease(100単位/kg)を左室(LV)前壁に局所注入して出血性壊死を作成し, 右室(RV)に縫着した電極より連続期外刺激, train 刺激を加えて心室細動閾値(VFT)を測定した。

ERPは周期500msecの基本心室刺激8拍ごとに単一期外刺激を加え、連結期を2msecずつ短縮していき、心室を捕捉しない最長の期外刺激の連結期とした。4ヵ所(右室流入路および心尖部、左室前壁基部と心尖部)で測定したERPの平均をその犬の代表値とし、最大値と最小値の差をERPの空間的不均一性(dispersion)の指標とした。心室ペーシング中(周期500msec, 300msec)の右室流入路から心尖部までの伝導時間をCTとした。

持続電気刺激は右房ペーシング(基本周期

500msec)下、16心拍ごとに50Hz、幅2msecの刺激をQRS波開始より100msec後から2秒間加えた。電流量を0.02mAずつ増し、刺激中のみ連続した心室興奮(すなわち心室頻拍)が得られる最少の電流量を心室頻拍閾値(VTT)、VFが誘発される最少の電流量をVFTとした(図2)。電流量は最大2mAとし³⁾、2mAでもVFが誘発できない場合、VFTは統計処理上2.02mAとした。VFは誘発後15秒以内に直流通電(10~20J)により除細動した。除細動後15分以上おいて次の測定に

図4 連続期外刺激法による心室細動閾値(VFT)測定の一例
無投薬下では、6個の連続期外刺激で心室細動が誘発された[上段左、反復性心室興奮閾値(RET)=VFT=6]。Protease局注後、3連続期外刺激で心室細動が誘発された(上段右、RET=VFT=3)。Pilsicanide 2mg/kgの投与後(中段)、RET=4、VFT=6となった。4mg/kg投与後(下段)、RETは7であるが、心室細動は10個の連続期外刺激でも誘発されなかった(VFT=11)。

移った²²⁾。

実験2：連続期外刺激法

23頭の犬で連続期外刺激法⁵⁾により VFT を検討した。左室前壁に protease 100単位/kg を局注して心筋壊死を作成し VFT を低下させた⁵⁾。VFT 測定用の単極電極(直径0.2 mm)は右室前壁に装着した(図3)。

周期500msec の右房ペーシングの16心拍ごとに2 msec 幅, DET の3 倍の出力の期外刺激を連続的に加えた。2 個以上の反復性心室興奮, VF を誘発した期外刺激の数で反復性心室興奮閾値(RET), VFT を表わした(図4)。第1の期外刺激はERP よりも10msec 長い連結期とし, 第2の期外刺激を加えた。第2の期外刺激も10msec ごとに短縮し, VF が誘発されない場合は心室を捕捉する最短の連結期とし, さらに第3の期外刺激を加えた。この第3の刺激も第2の刺激同様に連結期を短縮し, VF が誘発されない場合, 漸次刺激数を増した。第4の期外刺激以降は, 刺激装置の機能上その連結期を第3の刺激と同一とした。10個の期外刺激で VF が誘発されない場

合, VFT は解析上11とした。反復性心室興奮の先行なしに VF が誘発された場合, RET は VFT と同値とした(図4)。

実験3：Train 刺激法

実験2 で用いた犬で, train 刺激法による VFT を検討した。連続期外刺激法と train 刺激法の順序は無作為とした。刺激電極(直径3 mm の銀塩化銀電極)は右室前壁に装着した(図2)。Train 刺激は周期500msec の右房ペーシング16心拍ごとに, 100Hz, 幅4 msec の刺激をQRS 波の開始100msec 後からT 波の終わりまで加えた。刺激の強さを1 mA ずつ漸増し, VF を誘発した最小電流量を VFT とした(図5)。最大電流量は50mA とし, それでも VF が誘発されない場合, VFT は51mA とした。

実験4：DFT

6 頭の犬で train 刺激法による RET と VFT の測定を実験3 に準じて行った。洞周期が³400msec を越えるときは周期400msec の右房ペーシングを行い, 洞周期が³400msec 未満のときは洞調律下に測定を行った。DFT

図5 Train 刺激法による心室細動閾値(VFT)測定の一例

VFT は無投薬下では13mA(上段左)で, protease を局注後11mA(下段左)にやや低下した。Pilsicanide 2 mg/kg 投与後, VFT は13mA(上段右), 4 mg/kg 投与後は16mA(下段右)となった。

測定用に左室側壁と右室前壁を覆う心嚢にチタニウム電極(2 cm×2 cm もしくは1 cm×1 cm の平板)を縫着した²³⁾。VF は交流を約1 秒間与えて誘発した。通常の除細動器(日本光電 TEC-7300A)を改造し、蓄積エネルギー量を1 J から10J までは1 J 間隔とし、予備用の20J, 30J の計12段階の設定とした。除細動パルスは non-truncated exponential pulse として VF 誘発後10秒の時点で与えた。まず5 J のエネルギーを試みた。除細動が不成功のときは直ちにテストショックの2 倍以上のエネルギーで除細動した。5 J のショックの成否によりエネルギー値を1 J ずつ増減し、除細動に成功した最小エネルギーを DFT とした²⁴⁾。DFT は3 回測定し、その平均をその個体の代表値とした。各テストショックの最大電圧、最大電流がエネルギー設定量と相関することを、digital storage oscilloscope(Kikusui DSS5020A)を用いて確認した。細動誘発、除細動は3 分の間隔で繰り返した²⁵⁾。

2. 薬剤投与量

Flecainide, propafenone, pilsicainide の投与量は、実験1 では0.5mg/kg 静注後その1/20量を20分間持続静注(合計1 mg/kg)し、ついでその2 倍量(合計2 mg/kg)、4 倍量(合

計4 mg/kg)の3 用量とした。実験2, 3 では1 mg/kg 静注後その1/20量に20分間持続静注(合計2 mg/kg)し、ついでその2 倍量(合計4 mg/kg)を用いた。静注終了10分後より電気生理学的指標の測定を開始し、VFT 測定後に動脈血を採取し、試験薬剤の血中濃度を測定した。ただし、flecainide については実験1 でのみ測定した。各薬剤の用量は漸増し、除細動5 分待つて次の用量に移った。実験4 では、flecainide の投与量は1 mg/kg および1.5mg/kg の静注とした。Flecainide の投与後15分から測定を開始し、DFT 測定終了10分後より flecainide を増量し、測定を反復した。DFT 測定後に薬剤の血中濃度測定用の動脈血を採取した。

3. 統計処理

結果は平均値±標準偏差で示し、薬剤投与による各測定値の変化はF 検定で検定した。薬剤によっては犬が途中で死亡し各用量間で個体数が一致しない場合は、対応のないF 検定を行い、各用量で個体数に欠損のない場合は対応のあるF 検定を行った。対応のないF 検定の場合、対応のあるF 検定より厳しい検定法であるので、これにより有意差が認められれば判定上問題は生じない。多重比較が必

図6 各抗不整脈薬による拡張期興奮閾値(DET)の変化

横軸は薬剤の投与量、縦軸はDET の変化を、平均値±標準偏差(m±SD)で表した。C=対照。

要な場合は Bonferroni の方法²⁶⁾を用いた。Protease 局注による VFT 低下に関しては、その前後の値を対応のある t 検定で比較した。p<0.05 を有意水準とした。

III. 結 果

Flecainide, propafenone 投与群では、2～4 mg/kg 投与後に死亡した犬がそれぞれ 6

頭と 5 頭認められた。死因は除細動不能が 2 頭(flecainide), 血圧低下から心室静止にいたったものが 9 頭(flecainide 4 頭, propafenone 5 頭)であった。

実験 1：持続刺激法

図 6～図 9 に各抗不整脈薬による電気生理学的指標の変化を示す。

図 7 各抗不整脈薬による不応期(ERP), 不応期の不均一性(dispersion)の変化
横軸は薬剤の投与量を、縦軸はERP, dispersion を平均値±標準偏差(m±SD)で示した。Flecainide 群, propafenone 群では、死亡した犬が出たため、4 mg/kg の投与はそれぞれ 5 頭, 4 頭で検討した。C=対照。

図 8 各抗不整脈薬投与による右室内伝導時間(CT)の変化
薬剤の投与量を横軸に、基本周期500ms(●)と300ms(○)で測定したCTを縦軸に、平均値±標準偏差(m±SD)で表わした。C=対照。

図9 持続刺激法による心室頻拍閾値(VTT, ○), 心室細動閾値(VFT, ●)の変化
横軸は薬剤の投与量, 縦軸はVTT, VFTの変化を, 平均値±標準偏差(m±SD)で表わした. C=対照.

(1) Flecainide 投与群(n=7)

DETは用量依存的に上昇し, 4 mg/kg 投与後に対照値に比べて有意に上昇した(図6). ERPは用量依存的に延長したが, その不均一性は変化しなかった(図7). CT(図8)は基本周期500msec, 300msecともに用量依存的に延長した. 2~4 mg/kgの投与量では, 基本周期が短い方がCTの延長の度合いが大きかった. VTT(図9)は用量が増すにつれ上昇し, 4 mg/kgの投与量で対照値と比べて有意に上昇した. VFT(図9)は用量依存的に上昇した.

(2) Propafenone 投与群(n=7)

DETは4 mg/kg投与後上昇の傾向を示したが, 対照値との間に有意差はなかった(図6). ERPは用量依存的に延長し, その不均一性は変化しなかった(図7). CT(図8)についても flecainide 群と同様の変化を示した. VTT(図9)も用量が増すに従い上昇傾向を

示したが, その程度は flecainide 群に比べて大きい傾向にあった. VFT(図9)は用量依存的に上昇した.

(3) Pilsicainide 投与群(n=7)

DET, ERP, CT, VTT, VFTの変化は flecainide 群と基本的に同じであった(図6~図9). 各薬剤の血中濃度を表1にまとめた. 臨床上的治療域にあると考えられるものは, flecainide, propafenone, pilsicainide 1 mg/kg投与後のものであった^{27)~30)}. 2 mg/kgの投与量は propafenone, pilsicainideでは治療域上限にあたり, 4 mg/kgは臨床上の治療域をはるかに越えた血中濃度となった.

実験2: 連続期外刺激法(図10)

心筋壊死作成後, VFT, RETは各薬剤群でいずれも有意に低下した. 各薬剤はいずれもVFTを用量依存的に上昇した. RETは用量依存的に上昇傾向を示したが, いずれの薬剤

表1 実験1の各薬剤の血中濃度(μg/ml)

投与量	flecainide (n=7)	propafenone (n=7)	pilsicainide (n=7)
1 mg/kg	0.63±1.53	0.87±0.31	0.67±0.14
2 mg/kg	1.77±1.07	1.98±1.14	1.62±1.04
4 mg/kg	3.68±2.02	3.26±1.70	3.30±1.33

図10 連続期外刺激法の反復性心室興奮閾値 (RET, ○), 心室細動閾値 (VFT, ●) の変化
横軸は薬剤の投与量, 縦軸は RET, VFT の変化を平均値±標準偏差 (m±SD) で表わした。持続刺激法と同様, flecainide と propafenone 投与後死亡した個体があったため, 4 mg/kg 投与時は5頭ずつで検討した。C=対照, N=protease による心筋壊死作成後。

図11 Train 刺激法の心室細動閾値 (VFT) の変化
横軸は薬剤の投与量, 縦軸に VFT の変化を平均値±標準偏差 (m±SD) で表した。
C=対照, N=protease による心筋壊死作成後。

においても統計的に有意とはならなかった。

実験3：Train 刺激法(図11)

期外刺激法同様, 心筋壊死作成後に VFT は低下したが, pilsicainide 群では統計的に有意な低下とはならなかった。薬剤投与後 VFT は用量依存的に上昇したが, 統計的に有意な差が生じたのは, 各薬剤とも 4 mg/kg の投与量においてであった。

実験 2, 3 の propafenone と pilsicainide の血中濃度を表 2 にまとめた。いずれの薬剤も 2 mg/kg の投与量で臨床上の治療域に相当する血中濃度となり, 4 mg/kg 投与後に治療域を越える濃度となった^{28)~30)}。

実験4：除細動閾値

DFT は flecainide 投与前は 3.6 ± 1.3 J であった。Flecainide 1 mg/kg 投与後 RET と

表2 実験2, 3の各薬剤の血中濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$)

投与量	propafenone	pilsicainide
2 mg/kg	1.27 $\pm$ 0.60 (n = 7)	1.22 $\pm$ 0.46 (n = 8)
4 mg/kg	2.83 $\pm$ 1.03 (n = 5)	2.68 $\pm$ 1.41 (n = 8)

図12 上段：Flecainide 投与による train 刺激法の反復性心室興奮閾値(RET, ○), 心室細動閾値(VFT, ●)の変化
横軸は薬剤の投与量, 縦軸は RET, VFT の変化を平均値 $\pm$ 標準偏差($m \pm SD$)で表わした。
下段：Flecainide 投与による除細動閾値(DFT)の変化の縦軸に表わした。C=対照。

VFT は上昇したが(図12, 上段), DFT は $3.6 \pm 1.1\text{J}$ とは変化しなかった。1.5mg/kg 投与後, DFT は $4.3 \pm 1.3\text{J}$ と軽度であるが有意に上昇した(図12, 下段)。

IV. 考 察

Ic 群抗不整脈薬は Ia, Ib 群より遅れて近年臨床に導入された薬剤で, Na チャネルの抑制効果が強いが, 活動電位持続時間に与える作用は弱い^{13),31)}。すなわち不応期延長効果よりも伝導抑制効果が強い薬剤で, 頻脈性

心室性不整脈に有効であることが示されている^{13),27)~30),32)~34)}。本研究の結果, 3 種類の測定法による VFT は flecainide, propafenone, pilsicainide の投与によりいずれも上昇した。連続期外刺激法による RET は, 従来の成績⁵⁾によると Ia 群薬では不変ないし低下で, Ib 群薬では上昇するが, 今回用いた Ic 群薬では上昇傾向を示した。DFT は flecainide 投与後軽度上昇し, 除細動を多少困難にすることが示された。

1. VFT に対する効果

VFT 測定法として種々の方法がある⁶⁾が, 本研究では train 刺激法, 持続刺激法, 連続期外刺激法を用いて VFT を測定した。Train 刺激法では, 100Hz の train 刺激を受攻期をおおように与え VF を誘発するが²⁾, 刺激部近傍から放出される norepinephrine が VFT に影響する³⁵⁾。持続刺激法は 50 ないし 60 Hz の刺激を数秒間加える方法で, 低電流での VF 誘発が可能である^{3),4)}。連続期外刺激法は拡張期閾値の 2~3 倍の期外刺激を連続的に加える方法で, 臨床電気生理学的検査とにている⁵⁾。

臨床例の VF は, R on T 型の心室期外収縮から発生する場合と連発性心室期外収縮または心室頻拍から発生する場合がある。単一刺激法や train 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と考えられる。すなわち VF 発生過程はさまざまであり⁶⁾, 抗不整脈薬の抗細動効果は, VFT 測定法によって異なって評価される可能性がある⁷⁾。しかし今回用いた Ic 群薬はいずれの測定法においても VFT を上昇させた。VF の発生過程を局所に興奮が生じ, これが全体の興奮を引き起こし, 反復性心室興奮を経て VF に移行すると仮定すると, Ic 群薬の VF 予防効果は次のように考えられる。Ic 群薬の拡張期閾値上昇作用, 伝導抑制作用により局所の興奮の発生から反復性心室興奮発生までの過程が抑制され, 不応期延長作用により反復性心室興奮から VF への移

行過程が抑制されると考えられる。したがって I c 群薬は臨床においても 1 個の期外収縮から VF となる場合と心室頻拍から VF となる場合の両方に抗細動効果を発揮する可能性がある。

既存の抗不整脈薬 (I a, I b, II 群薬), および試験段階の III 群薬も, 各種測定法による VFT を上昇させる^{3),5),7)~11),27),28),36),37)}。III 群薬については測定法により VFT に若干の差がある⁷⁾。VFT には種々の電気生理学的指標が影響するが³⁸⁾, 持続刺激法や連続期外刺激法では拡張期閾値上昇および不応期延長が VFT 上昇に関係する^{3),7)}。これらの方法では, VF が発生するには反復性心室興奮の周期がある程度以上短縮することが不可欠であり, 拡張期閾値上昇および不応期延長は, 刺激による反復性心室興奮周期の短縮に拮抗して VFT を上昇させると考えられる。

Train 刺激法では強い電流を用いるため, 刺激部位近傍の交感神経末端から norepinephrine が放出され, VFT が単一期外刺激法より低くなると考えられている³⁵⁾。事実 β 遮断薬は本法による VFT 低下を抑制するのに有効であり^{35),36)}, III 群薬の中でも交感神経節遮断作用をもつ bretylium, β 遮断作用をもつ d-sotalol は本法による VFT を上昇させるが, β 遮断作用をもたない E-4031 は上昇させないことが示されている⁷⁾。しかし, β 遮断作用をもたない I a, I b 群の薬剤も train 刺激法による VFT を上昇させる^{3),5),8)~12)}ので, β 遮断作用の有無のみが本法の VFT を修飾する要因とはいえない。

高電流の train 刺激は, 刺激局所の不応期を単一刺激に比べて短縮することが動物実験で認められている^{39),40)}。したがって train 刺激法では, 刺激部位とその周囲との間の不応期の不均一性が増加し, microentry が生じやすくなると考えられる。今回用いた I c 群薬は不応期を中程度延長したが, 同程度に不応期を延長する III 群薬の E-4031 は本法による VFT に影響しなかった⁷⁾。本実験での

ERP の測定点は 4 ヶ所と少なく, 心室全体の不均一性を反映しているとはいいがたいが, I c 群薬は不均一性に影響しなかったこと, 不応期の実測値に対する不均一性の相対的割合を減少した。これは E-4031⁷⁾と異なる点であり, このため microentry の発生を抑制し VFT を上昇させた可能性がある。I c 群薬の主作用である興奮伝導の抑制は基本心周期に大きく影響を受け, 基本心周期の短縮に伴い伝導速度の抑制が大きくなる^{41),42)}。短い周期の反復性心室興奮が発生しても伝導が著しく抑制されれば興奮旋回は途絶しやすくなるので, これも VFT 上昇に関与している可能性がある。この機序は持続刺激法や連続期外刺激法の VFT 上昇にも関与している可能性がある。

連続期外刺激法で VF 予防効果を表わす薬剤は, 反復性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。I a 群薬は RET に影響しないかこれを低下させ, I b 群薬はこれを上昇させるが⁵⁾, I c 群薬では RET は有意ではないが上昇傾向を示した。すなわち I a 群薬は反復性心室興奮を抑制しないが VF への移行を抑制し, I b 群薬が反復性心室興奮を抑制するのに対して, I c 群薬は反復性心室興奮と VF への移行の両方を抑制して抗細動効果を示すと考えられる。これは I c 群薬が持続刺激法による VTT を上昇させ, さらに VFT を上昇させた結果と一致する。

高用量の flecainide および propafenone 投与後に死亡した犬が認められた。Flecainide により VF の除細動が時に不可能となり, また心室頻拍の停止が困難になることが報告されている⁴³⁾。これは, 不応期延長効果に比べ伝導抑制効果が強い場合, macroentry を機序とする心室頻拍では re-entry 回路が比較的一定しているため, 興奮間隙 (excitable gap) が拡大して安定した興奮旋回が維持されやすくなる⁴⁴⁾と考えられる。Flecainide は陰性変力作用が強⁴⁵⁾, 高用量

ではその作用のため死亡した犬が出たと考えられる。Propafenoneの結果も、このflecainideの結果に準じたものであると推測される。Pilsicainide投与群で死亡した犬がなかったのは、本剤の陰性変力作用が弱いためかもしれないが、本研究ではこの点に関する検討は行わなかった。

2. DFT に対する効果

抗不整脈薬のDFTへの影響は、植え込み型除細動器の臨床応用がされつつある現在^{16),17)}重要な情報である。イオンチャネルへの作用により抗不整脈薬のDFTへの影響は規定されると推測されている。Naチャネルを抑制するものはDFTを上昇させ、活動電位持続時間を延長するものは低下する傾向がある¹⁹⁾。その細かい機序は不明であるが、実際flecainideがDFTを上昇させたとの報告がある²⁰⁾。本研究では、flecainide合計2.5mg/kgの投与でDFTは軽度上昇した。しかし本剤1mg/kgの投与ではDFTの変化はみられなかったが、RETとVFTは上昇した。このことは、臨床的にはDFTに影響しないでVFTを上昇するflecainideの用量があることを示している。

3. 問題点と臨床的意義

VFT測定法の最も大きな問題点は、VFTに与える効果が必ずしも臨床におけるVF予防効果と一致しないことである。単一期外刺激法によるVFTを上昇する薬剤が必ずしも虚血時のVF発生を予防せず、逆にVFTに影響しない薬剤が虚血時のVF発生を予防するという成績がある^{10),11)}。これは一つには麻酔開胸犬を用いているためであり、pentobarbital麻酔下では覚醒時に比べてVFTやRETが高くなる⁴⁶⁾。第2は、非生理的な強い電気刺激で誘発したVFが、自然に発生するVFと同一とみなせないことである¹⁰⁾。第3に、VFの発生過程は同一ではなく、用いるVFT測定法によって評価できる過程が異なる⁶⁾ことに注意しなくてはならない。本研究の試験薬剤は、いずれの測定法によっても

VFTを上昇したので、発生過程の異なるVFにも予防効果があると考えられる。第4に、抗不整脈薬はVFTを上昇するが、陳旧性心筋梗塞例の頻脈性心室性不整脈によると考えられる突然死を予防しない^{47),48)}ことである。

心筋梗塞後の心室期外収縮を抗不整脈薬により治療することが予後改善に結びつくか否かを検討した報告(CAST報告)⁴⁷⁾では、Ic群のflecainideとencainideはプラセボ群に比べて死亡率を有意に高めた。Flecainideは本研究の結果によれば、VFTを上昇しVF予防効果をもつと考えられる。CAST報告でflecainide投与群の死亡率が高かったことは、1)flecainideの陰性変力作用、2)不応期延長作用より伝導抑制作用が強い薬はmacro-reentryを生じやすいこと、3)虚血時にその効果が強く現われることなどが原因と考えられる。臨床例の長期投与の結果は、本研究のような急性実験で得られた結果と一致しないことは十分起こりうることで、動物実験の結果を臨床例にあてはめるには慎重でなくてはならない。

DFTの場合もVFTと同様、麻酔薬の影響が報告されている⁴⁹⁾。頻回VF誘発と除細動を繰り返すことにより得られるエネルギーと除細動成功率の関係はS状曲線となる⁵⁰⁾。そのためDFTはその信頼性、再現性において限界はあるが、除細動に必要な電気量を一つの値で表わせる点で簡便な指標である⁵¹⁾。Flecainideは本研究の結果ではDFTを軽度上昇させたが、臨床例でも除細動を困難にしたことが報告されている²⁰⁾。これは今後植え込み型除細動器が本邦においても臨床に導入される際に注意すべき点である。

謝 辞

御指導、御校閲を賜った杉本恒明教授に深謝し、本研究を直接御指導くださり多大な御教示を頂いた井上博講師はじめ心電図グループの諸先生に感謝の意を表します。

〔文 献〕

- 1) 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
- 2) Han J : Ventricular vulnerability during acute coronary occlusion. *Am J Cardiol* 24 : 857, 1969
- 3) 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
- 4) Sugimoto T, Schall F, Wallace G : Factors determining vulnerability to ventricular fibrillation induced by 60-CPS alternating current. *Circ Res* 21 : 601, 1967
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 碓井雅博 : 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——. *心電図* 12 : 336, 1992
- 8) 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
- 9) Gerstenblith 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
- 10) Moore EN, Spear JF : Ventricular fibrillation threshold. Its physiological and pharmacological importance. *Arch Intern Med* 135 : 446, 1975
- 11) Euler DE, Scanlon PJ : Comparative effects of antiarrhythmic drugs on the ventricular fibrillation threshold. *J Cardiovasc Pharmacol* 11 : 291, 1988
- 12) Harumi K, Tsutsumi T, Sato T, Sekiya S : Classification of antiarrhythmic drugs based on ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 64 : 10, 1989
- 13) 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
- 14) Heuer H, Gulker H, Thale J, Bender F : Effects of flecainide on atrial and ventricular stimulation thresholds to repetitive extrasystoles and fibrillation and on 2nd phase ventricular arrhythmias in dogs. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 33 : 1651, 1983
- 15) Hidaka T, Ishihara T : Effects of N-(2, 6-Dimethylphenyl) - 8 -pyrrolizidinylacetamide hydrochloride hemihydrate (SUN 1165) on ventricular fibrillation threshold and on coronary occlusion and reperfusion arrhythmias in anesthetized dogs. *Oyo Yakuri/Pharmacometrics* 36 : 439, 1988
- 16) Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, Vincent A : Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 13 : 1353, 1989
- 17) Mercando AD, Furman S, Johnson D : Survival of patients with the automatic implantable cardioverter defibrillator. *PACE* 11 : 2059, 1988
- 18) Dorian P, Fain ES, Davy JM, Winkle RA : Lidocaine causes a reversible, concentration-dependent increase in defibrillation energy requirements. *J Am Coll Cardiol* 8 : 327, 1986
- 19) Echt DS, Black JN, Barbey JT, Cox DR, Cato E : Evaluation of antiarrhythmic drugs on defibrillation energy requirements in dogs. *Circulation* 79 : 1106, 1989
- 20) Hernandez R, Mann DE, Breckinridge S, Williams GR, Reiter MJ : Effects of flecainide on defibrillation thresholds in the anesthetized dog. *J Am Coll Cardiol* 12 : 1522, 1989
- 21) Gaum WE, Elharrar V, Walker PD, Zipes DP : Influence of excitability on the ventricular fibrillation threshold in dogs. *Am J Cardiol* 40 : 929, 1977
- 22) Shinohara Y : Ventricular fibrillation threshold (VFRT) in experimental coronary occlusion : comparative studies on the effect of G-I-K solution and some new antiarrhythmic agents. *Jpn Circ J* 32 : 1269, 1968
- 23) Chen PS, Shibata N, Dixon EG, Martin RO, Ideker RE : Comparison of the defibrillation threshold and the upper limit of ventricular vulnerability. *Circulation* 73(5) : 1028, 1986
- 24) Bourland JD, Tacker WA Jr, Geddes LA : Strength-duration curves for trapezoidal waveforms of various tilts for transchest defibrillation in animals. *Med Instrum* 12 : 38, 1978
- 25) Murakawa Y, Gliner BE, Shankar B, Thakor NV : The effect of an unsuccessful subthreshold shock on the energy requirement for the subsequent defibrillation. *Am Heart J* 117 : 1065, 1989

- 26) Wallenstein S, Zucker C, Fleiss J : Some statistical methods useful in circulation research. *Circ Res* 47 : 1, 1980
- 27) Duff HJ, Roden DM, Maffucci RJ : Suppression of resistant ventricular arrhythmias by twice daily dosing with flecainide. *Am J Cardiol* 48 : 1133, 1981
- 28) Siddoway LA, Reden DM, Woosley RL : Clinical pharmacology of propafenone : pharmacokinetics metabolism and concentration response relations. *Am J Cardiol* 54 : 9 D, 1984
- 29) Naccarella F, Bracchetti D, Palmieri M, Marchesini B, Ambrosioni E : Propafenone for refractory ventricular arrhythmias : correlation with drug plasma levels during long-term treatment. *Am J Cardiol* 54 : 1008, 1984
- 30) Terazawa T, Suzuki M, Goto T, Kato R, Hayashi H, Ito A, Isikawa S, Sotobata I : Suppressive effect of SUN1165 on supra-ventricular tachycardia. *Am Heart J* 121 : 1437, 1991
- 31) Zeiler RH, Gough WB, El-Sherif N : Electrophysiologic effects of propafenone on canine ischemic cardiac cells. *Am J Cardiol* 54 : 424, 1984
- 32) Hellestrand KJ, Bexton RS, Nathan AW, Spurrell RAJ, Camm AJ : Acute electro-physiological effects of flecainide acetate on cardiac conduction and refractoriness in man. *Br Heart J* 48 : 140, 1982
- 33) Flecainide - Quinidine Research Group : Flecainide versus quinidine for treatment of chronic ventricular arrhythmias. A multicenter clinical trial. *Circulation* 67 : 1117, 1983
- 34) Commoly SJ, Kates RE, Lebsack CS, Echt DS, Mason JW, Winkle RA : Clinical efficacy and electrophysiology of oral propafenone for ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 52 : 1208, 1983
- 35) Euler DE : Norepinephrine release by ventricular stimulation : effect on fibrillation threshold. *Am J Physiol* 238 : H406, 1980
- 36) Anderson JL, Rodier HE, Green SL : Comparative effect of beta-adrenergic blocking drugs on experimental ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 51 : 1196, 1983
- 37) Nanas JN, Kralios AC : Relative effects of propranolol and timolol on ventricular fibrillation threshold and hemodynamic in the dog. *Am Heart J* 111 : 1094, 1986
- 38) 井上 博, 杉本恒明 : 心室細動閾値. *心臓ペースニング* 6 : 480, 1990
- 39) Swerdlow CD, Leim LB, Franz MR : Summation and inhibition by ultrarapid train pacing in the human ventricle. *Circulation* 76 : 1101, 1987
- 40) 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
- 41) Wangs Z, Pelletier C, Talajac M, Nattel S : Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials : role of rate-dependence and quinidine on human atrial action potentials : role of rate-dependence and quinidine on human atrial action potentials : role of rate-dependence and comparison with guinea-pig, rabbit, and dog tissues. *Circulation* 82 : 274, 1990
- 42) Campbell TJ, Vaughan Williams ME : Voltage- and time-dependent depression of maximum rate of depolarization of guinea-pig ventricular action potentials by two new antiarrhythmic drugs, flecainide and lorcainide. *Cardiovasc Res* 17 : 251, 1983
- 43) Morganroth J, Anderson JL, Gentzkow GD : Classification by the type of ventricular arrhythmia predicts frequency of adverse cardiac events from flecainide. *J Am Coll Cardiol* 8 : 607, 1986
- 44) Inoue H, Yamashita T, Nozaki A, Sugimoto T : Effects of anti-arrhythmic drugs on canine atrial flutter due to reentry : Relation of prolongation of refractory period and depression of conduction to excitable gap. *J Am Coll Cardiol* 18 : 1098, 1991
- 45) De Paola AAV, Horowitz LN, Morganroth J, Senior S, Spielman SR, Greenspan AM, Kay HR : Influence of left ventricular dysfunction flecainide therapy. *J Am Coll Cardiol* 9 : 163, 1987
- 46) Dawson AK, Leon AS, Taylor HL : Effect of pentobarbital anesthesia on vulnerability to ventricular fibrillation. *Am J Physiol* 239 : H427, 1980
- 47) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators : Preliminary report : effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321 : 406, 1989
- 48) Anderson JL : Antifibrillatory versus antiectopic therapy. *Am J Cardiol* 54 : 7 A, 1984

- 49) Wang M, Dorian P : Defibrillation energy requirements differ between anesthetic agents. PACE 10 : 446, 1987
- 50) Davy JM, Fain ES, Dorian P, Winkle RA : The relationship between successful defibrillation and delivered energy in open-chest dogs : Reappraisal of the "Defibrillation threshold" concept. Am Heart J 113 : 77, 1987
- 51) Murakawa Y, Gliner BE, Thankor NV : The success rate versus defibrillation energy : temporal profile and the most efficient defibrillation threshold. Am Heart J 118 : 451, 1989