イソプロテレノールが I b 群抗不整脈薬による心室頻拍誘発性を抑制したと考えられる 1 例

内藤直木* 相沢義房* 鷲塚 隆* 高橋和義*
内山博英* 北沢 仁* 草野頼子* 宮島武文*
池主雅臣* 田村 真* 柴田 昭*

動悸を主訴とする58歳の男性に電気生理学的検査を施行した。イソプロテレノール(以下 ISP)単独時および ISP 下のプロカインアミド投与後、左室からの2連早期刺激により右脚ブロック様 QRS 波形の心室頻拍(以下 VT)が誘発され、VT 周期はおのの235 msec と310msec であった。メキシレチン内服下で薬効判定を行なったが、右室からの2連早期刺激で同一 QRS 波形の非持続性 VT が誘発された。しかし ISP 負荷後は逆に VT は誘発されなくなった。VT の機序にはリエントリーが考えられた。リエントリーが成立するのは VT 周期が235msec から310msec に相当するリエントリー回路内の伝導速度のときで、メキシレチン投与下に誘発された VT が ISP により誘発されなくなったのは、ISP がリエントリー回路内の伝導速度を亢進させて、リエントリーの成立を妨げたためと推定された。

(心電図14: No. 4, 270~276, 1994)

I. はじめに

単形性持続性心室頻拍(以下 VT)の治療において、抗不整脈薬が目的とする抗不整脈作用とは逆に、不整脈を惹起あるいは増悪させる作用をもつことが知られている^{1)~3)}。催不整脈作用の主な原因としては、抗不整脈薬による興奮伝導の遅延、再分極相の不均一な延

長、および QT 延長に伴う早期後脱分極による不整脈の発生が考えられており、特に前2者はリエントリー性頻拍の成立を促すと考えられている^{4),5)}。

ここでは電気生理学的検査を行なった VT 例において、VT の誘発の可否を、I 群不整脈薬のイソプロテレノール(以下 ISP)の心筋不応期および伝導遅延への作用から検討し、興味ある知見を得たので報告する。

Key Words ● I 群抗不整脈薬
● イソプロテレノール
● 心室頻拍

* 新潟大学医学部第1内科
(〒951 新潟市旭町通り一番町)

II. 症 例

症 例: 58歳の男性。

主 訴: 動悸と眼前暗黒感。

The suppression of ventricular tachycardia due to Class Ib antiarrhythmic agents by isoproterenol
Naoki Naitoh, Yoshifusa Aizawa, Takashi Washizuka, Kazuyoshi Takahashi, Hirohide Uchiyama, Hitoshi Kitazawa, Yoriko Kusano Takehumi Miyazima, Masaomi Chinushi, Makoto Tamura, Akira Shibata

1993年6月22日 原稿受領/1994年6月10日 掲載承認

既往歴：家族歴に特記事項はない。

現病歴：昭和50年5月、前壁中隔梗塞が発症し、以後某病院外来において経過を観察されていた。平成2年9月体動時に動悸に続いて眼前暗黒感を自覚し、ホルター心電図検査にて、3～10連発の右脚ブロック様の非持続性VTが認められた。平成3年1月に精査・治療方針の決定のため当科へ入院した。

入院時現症：身長157cm、体重41kg、血圧140/80mmHg、脈拍74/整。貧血、浮腫、黄疸は認められず、胸部で心音は正常、両側下肺野に湿性ラ音を聴取した。腹部触診では腫瘤および肝脾腫を認めず、神経学的所見にも異常を認められなかった。

入院時一般検査所見：一般検血、生化学検査および血清電解質は正常であった。胸部X線写真では心胸郭比が42%で、両側胸膜胸水を認めた。心電図は心拍数72拍/分の正常洞調律。I・aV_L誘導でT波の平低化、II・III・aV_F・V₁₋₃で陰性T波、V₁₋₄で異常Q波を認めた。心エコーでは前壁から前側壁、中隔側にかけて壁運動の著明な低下と壁厚の非薄化を認め、駆出率32%、短縮率16%であった。左室は軽度拡張し、拡張末期径および収縮末期径はおおの5.8/4.9cmであった。

電気生理学的検査(以下EPS)：本人および家族の同意を得た後に、頻拍の誘発と薬物評価を目的として既報のごとく行なった⁶⁾。

EPS 所見の成績：

(1) VT 誘発の可否と VT 周期

ISP 負荷前後の右室2カ所からのプログラム刺激ではVTが誘発されなかった。左室からの基本刺激周期長600msecで2連早期刺激(S₁S₂：260msec、S₂S₃：190msec)を加えたところ、右脚ブロック様で周期長235msecのVTが誘発された。VTを停止させた後にプロカインアミドを計1,000mgまで静注し、左室より同様のプロトコルを繰り返した。基本刺激600msecで2連早期刺激(S₁S₂：270msec、S₂S₃：270msec)を加えたところ、同一QRS波形で周期長310msecのVTが誘

発され、27連発で停止した。2発目の早期刺激の連結期をさらに10msec短縮すると、49連発のVTが誘発された。刺激から頻拍の第1拍目までの連結期(V₂V_e)は、最後の早期刺激と逆相関関係を示していた。

2回目のEPSはメキシレチン300mg/日の経口投与2週間後に行なわれた。右室心尖部から基本刺激周期長400msecで2連早期刺激(S₁S₂：280msec、S₂S₃：240msec)を加えると、4連のVTが誘発され、そのときのプログラム刺激による最後の早期刺激(S₃)と、誘発されたVTの第1拍目の始まりまでの間隔(S₃V_e)は360msecであった(図1A)。次にS₂S₃を240msecから230msecへ短縮させると、S₃V_e間隔は360msecから365msecへと延長し、14連発で平均周期長285msecのVTが誘発された(図1B)。S₂S₃の短縮に伴いS₃V_e間隔はわずかに延長した(図1B)。

誘発された非持続性VTに対し、ISPの持続投与下に同様のプロトコルを繰り返したが、両心室からのプログラム刺激でVTは逆に誘発されなくなった(図2A、B)。

(2) 有効不応期(ERP)の変化

ISPの単独負荷時に左室ERPは基本刺激600msecのとき220msecであって、プロカインアミド静注後は230msecに延長した(表1A)。基本刺激周期長400msecのときにはプロカインアミド静注後で不変であった。

メキシレチン投与後の基本刺激周期長600msecのときの右室心尖部の有効不応期は250msecで、ISP負荷後の有効不応期は基本刺激周期長500msecで260msec(表1B)、400msecのとき230msecとメキシレチン単独時と比べ延長していたが、VTは誘発されなかった。

(3) 心室内伝導時間の変化

心室内伝導時間の指標には、刺激からQRS終点までのSt-QRS時間を用いた。ISP単独負荷時に右脚ブロック様QRS波形のVTが誘発されたときの、左室で与えた2発目の早期刺激の刺激からQRS終点までのSt-QRS

図1 電気生理学的所見(平成3年2月)

メキシレチンの薬効評価が行われた。

右室心尖部から基本刺激周期長400msecで2連早期刺激(S_1S_2 , S_2S_3)を加え、 S_2S_3 を10msecずつ短縮していった。A: S_2S_3 が240msecのとき心室頻拍が誘発された。St-QRS時間は200msecで、最後の早期刺激(S_3)から誘発された心室頻拍の第1拍(S_3V_6)までの間隔は360msecであった。

B: S_2S_3 をさらに10msec短縮させると、St-QRS時間は210msecと延長し、同一波形の心室頻拍が14連発誘発された。このとき S_3V_6 間隔は365msecで、Aに比し延長していた。

RVA: 右室心尖部, HBE: ヒス束電位記録部位, LV: 左室, mVTCL: 平均心室頻拍周期長, Mex: メキシレチン, p.o.: 経口

時間は210msecであった。

プロカインアミド静注後にVTが誘発されたとき、早期刺激間隔が270msecのときのSt-QRS時間は220msecと延長していた。 S_2S_3 を10msec短縮してもSt-QRS時間は一定で、49連発のVTが誘発された。

メキシレチン経口投与下での右室心尖部からの刺激で、VTが誘発されたときの2発目の早期刺激間隔が240msecのときのSt-QRS時間は200msecで(図1A)、早期刺激間隔を10msec短縮したときのSt-QRS時間は210

msecと延長していた(図1B)。

メキシレチン投与下にISP負荷前後での同一間隔の2連早期刺激を加えると、 S_2S_3 が240msecのときのSt-QRS時間は185msec(8%の短縮)、 S_2S_3 が230msecのときには190msec(9%の短縮)とおおの短縮した(図2A, B)。

右室心尖部から基本刺激周期長600msecで単発早期刺激を加えたときのSt-QRS時間を、コントロールとISP単独負荷(図3A)およびメキシレチン投与時のISP負荷前後

図2 電気生理学的所見

イソプロテレノールを加えながら図1と同一の2連早期刺激を加えたが、心室頻拍は誘発されなかった。S₂S₃が240 msecのときのSt-QRS時間は185msecで、S₂S₃が230msecに短縮すると190msecであった。ISP負荷前に比較し、St-QRS時間は短縮していた。

div：持続点滴静注，その他の略記号は表1および図1に同様。

表1 電気生理学的所見

	VT誘発時 刺激部位	基本刺激間隔 (msec)	刺激数	期外刺激間隔 (S ₂ S ₃ ; msec)	VTCL (msec)	ERP (msec)	ERP/VTCL
A. Cont.							
+ISP	LV	600	2	260/190	235	220	0.89
+P.	LV	600	2	270/270~260	310	230	0.68
B. Mex.	RVA	600	2	280/260~230	285	250	0.81
+ISP						260(500)	
C. Mex.	RVA	400	2	270/220	260	220	0.85

A：初回EPS所見(平成3年1月)

B：メキシレチン内服下で施行されたEPS所見(平成3年2月)

C：メキシレチン内服下で施行されたEPS所見(平成5年3月)

Cont：コントロール，ISP：イソプロテレノール，Mex：メキシレチン，P：プロカインアミド，RVA：右室心尖部，LV：左室，ERP：有効不応期，VTCL：心室頻拍周期長，S₂S₃：2連早期刺激の最後の連結期

(図3B)で検討した。コントロールのSt-QRS時間は、ISPを加えてもほぼ一定であった(図3A)。メキシレチンによりSt-QRS時間はコントロールに比べ10~20%延長し、その後ISPにより6~13%短縮してコントロール時のSt-QRS時間近づいた(図3)。

(4) 経過

メキシレチン内服下で最長14連発までのVTが誘発されたが、メキシレチン300mg/日の経口投与で経過観察とした。平成5年3月、同一QRS波形を呈した持続性心室頻拍が認

められ、メキシレチン300mg内服下のEPSにより、同一波形で周期長260msecの持続性VTが誘発された。

III. 考 案

陳旧性心筋梗塞を基礎心疾患とする単形性VTの機序はほとんどの場合リエントリーである^{7)~10)}。本例のVTは非持続性であることからエントレインメント現象を確認することができなかったが、プログラム刺激で再現性をもって誘発可能であり、プログラム刺激に

図3 右室心尖部刺激における St-QRS 時間

基本刺激600msec で RVA より単発早期刺激を加え、A:コントロールおよび ISP 負荷後、B:メキシレチン内服下での ISP 負荷前後の St-QRS 時間を示した。横軸は早期刺激間隔 (S_1-S_2) を、縦軸は St-QRS 時間を示した。図中下段の数値は A, B における ISP 負荷後 St-QRS 時間の短縮率 (%) を示す。

よる最後の連結期 (S_2-S_3) と、誘発された VT の第 1 拍の連結期の間に逆相関関係が認められたことから、その機序がリエントリーであることが示唆された。

本例で VT が誘発されたのは、(1) ISP 負荷中の左室から、(2) ISP 負荷中にプロカインアミドを加えたとき、および(3)メキシレチン内服下、である。興味ある所見はメキシレチン投与下に ISP を加えることで VT は逆に誘発されなくなったことである。ISP は心室有効不応期を短縮し、伝導速度を亢進させる

ことで VT の誘発を促進すること^{11)~13)}や、非持続性 VT を持続性 VT に変化させることが知られている¹³⁾。このような ISP の作用は抗不整脈薬の伝導遅延作用に対して拮抗することにより催不整脈的に働いたものである^{11)~13)}。しかし本例での ISP の反応は通常と異なるもので、メキシレチン投与下で誘発された VT は ISP 負荷後には誘発されなくなった。

ISP は正常心筋よりも虚血あるいは脱分極した心筋に特異的に作用して伝導速度を亢進

させると考えられている^{14),15)}。また、 -60mV 前後に脱分極している心筋では、ISPが I_{Na} を抑制することから興奮伝導速度はISPにより逆に低下するという可能性もある¹⁶⁾。本例の場合メキシレチン内服下でISPを加えたときにVTは誘発されなくなったが、このときのSt-QRS時間でみた伝導時間は短縮しており、ISPが興奮伝導速度の抑制をもたらしたとは考えにくい。しかし、このような所見は、いわば正常心筋でのISPに対する反応であり、虚血条件で生じるリエントリー回路に対するISPの作用はまだ不明である。

一方、ISP単独時とプロカインアミドの追加後にも誘発されたVTの周期はおおの235msecと310msecで、この範囲のVT周期(したがって伝導速度)のときにリエントリーが成立すると考えられる^{17),18)}。メキシレチン投与下で誘発されたVTの周期は285msecで、もしISPにより回路内での伝導速度がさらに抑制されるということであれば¹⁶⁾、VT周期は延長するであろうし、周期長310msec程度の延長であればVTが誘発されてもよいと思われる。おそらくメキシレチン投与下で誘発されたVTに対してISPは伝導速度を亢進させ、むしろ、このことが波長(wave length)を延長させて^{19),20)}、リエントリーの成立を妨げたかと思われ^{2),4),19),20)}。

以上、メキシレチンで誘発されたVTがISPにより誘発されなくなった、興味ある症例を報告した。

〔文 献〕

- 1) Horowitz LN: Drugs and proarrhythmias. In: Zipes DP, Rowlands DJ, eds. Progress in Cardiology 1/1. Philadelphia: Lea & Febiger, 109, 1988
- 2) Rosen MR, Wit AL: Arrhythmogenic actions of antiarrhythmic drugs. Am J Cardiol 59: 10E 1987

- 3) Chinushi M, Aizawa Y, Miyazima S, Funazaki T, Tamura M, Shibata A: Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs assessed electrophysiologic study in recurrent sustained ventricular tachycardia. Jpn Circ J 55: 133, 1991
- 4) Patterson E, Gibson JK, Lucchesi BR: Electrophysiologic actions of lidocaine in a canine model of chronic myocardial ischemic damage: Arrhythmogenic actions of lidocaine. J Cardiovascular Pharmacol 4: 925, 1982
- 5) Inoue H, Yamashita T, Nozaki A, Sugimoto T: Effects of antiarrhythmic 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
- 6) Aizawa Y, Satoh M, Suzuki K, Niwano S, Aizawa M, Shibata A, Josephson ME: Early experience of the endocardial catheter mapping of the left ventricle in patients with sustained ventricular tachycardia: efficacy, safety and complications. Jpn Circ J 51: 1283, 1987
- 7) Stevenson WG, Weiss JN, Wiener I, Wolzter D, Yeatman L: Resetting of ventricular tachycardia: Implications for localizing the area of slow conduction. J Am Coll Cardiol 11: 522, 1988
- 8) Almendral JM, Gottlieb CD, Rosenthal ME, Stamato NJ, Buxton AE, Marchlinski FE, Miller JM, Josephson ME: Entrainment of ventricular tachycardia: explanation of surface electrocardiographic phenomena by a use of electrogram recorded within the reentrant circuit. Circulation 77: 569, 1988
- 9) Kay GN, Epstein AE, Plumb VJ: Incidence of reentry with an excitable gap in ventricular tachycardia: a prospective evaluation utilizing transient entrainment. J Am Coll Cardiol 11: 530, 1988
- 10) Okumura K, Olshansky B, Henthorn RW, Epstein AE, Plumb VJ, Waldo AL: Demonstration of the presence of slow conduction during sustained ventricular tachycardia in man: use of entrainment of the tachycardia. Circulation 75: 369 1987
- 11) Jazayeri MR, VanWyne G, Avitall B, McKinnie J, Tchou P, Akhtar M: Isoproterenol reversal of antiarrhythmic effects in patients with inducible sustained ventricular tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 14: 705, 1990

- 12) Morady F, Kou WH, Kadish AH, Nelson SD, Toivonen LK, Kushner JA, Schmaltz S, DeBuitler M : Antagonism of quinidine's electrophysiologic effects by epinephrine in patients with ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 12 : 38, 1988
- 13) Satoh M : The use of isoproterenol in electrophysiologic drug testing in patients with sustained ventricular tachycardia : The mechanism and clinical significance of isoproterenol. *Acta Medica et Biologica* 40 : 35, 1992
- 14) Wit AL, Hoffman BF, Rosen MR : Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias IX. Cardiac electrophysiologic effects of beta-adrenergic receptors stimulation and blockade. *Am Heart J* 90 : 521, 1975
- 15) Gilmour RF, Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP : Cellular electrophysiologic abnormalities of diseased human ventricular myocardium. *Am J Cardiol* 51 : 137, 1989
- 16) Arita M, Kiyosue T, Aomine M, Imanishi S : Nature of "residual fast channel" dependent action potential and slow conduction in guinea pig ventricular muscle and its modification by isoproterenol. *Am J Cardiol* 51 : 1433, 1983
- 17) Kay GN, Epstein AE, Plumb VJ : Incidence of reentry with an excitable gap in ventricular tachycardia : A prospective evaluation utilizing transient entrainment. *J Am Coll Cardiol* 11 : 530, 1988
- 18) 相沢義房, 船崎俊一, 江部克也, 庭野慎一, 田村真, 相沢雅美, 池主雅臣, 内藤直木, 草野頼子, 柴田 昭 : 心室頻拍におけるリエントリー回路への抗不整脈薬作用の定量的評価. *心電図* 11 : 249, 1991
- 19) Smeets JLRM, Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J : The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium : The role of heart rate, automatic transmitter, temperature, and potassium. *Circ Res* 58 : 96, 1986
- 20) Rensma PL, Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Schalji MJ : Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res* 62 : 395, 1988