心房粗動の誘発に及ぼすジソピラミドの影響

小田倉弘典* 伊藤明一* 滑川明男* 八木哲夫*
尾形和則* 大友 淳* 石田明彦*

心房粗動 (AF) の誘発に及ぼす抗不整脈薬の影響について検討した。対象はジソピラミド (DP) 2 mg/kg 投与前後で、右房高位刺激により通常型 AF の誘発予防効果が検討できた 15 例。投与後誘発不能となったのは 5 例で誘発帯縮小は 2 例であり、これら 7 例を E 群、投与後のみ誘発された 2 例と誘発帯拡大例 6 例を N 群とした。E 群は N 群に比し、右房有効不応期 (ERP) の延長比は有意に大で ($p < 0.01$)、周期 300 msec での心房間伝導時間 (IACT) の延長比は有意に小であった ($p < 0.005$)。IACT の延長比に対する ERP の延長比の割合は、N 群 (0.74 ± 0.11) は全例 1 以下で E 群 (0.96 ± 0.19) に比し有意に小 ($P < 0.05$) であった。DP 投与による AF の誘発抑制には不応期延長が大きく関与した。DP により不応期延長を上まわる伝導遅延が生じれば、興奮間隙の拡大により AF は誘発されやすくなることが臨床例でも示された。

(心電図 15 : No. 3, 216~222, 1995)

抗不整脈薬は、本来の不整脈抑制作用とは反対に、新たな不整脈を誘発したり、既存の不整脈を増悪させたりする作用（催不整脈作用）を持つことが知られている。特に近年、心室性不整脈における催不整脈作用に関しては多数の検討^{1)~3)} がなされている。一方ヒトの通常型心房粗動 (以下 AF) の多くは、興奮旋回によるものであることが示されてい

る^{4),5)} が、AF における催不整脈作用に関する検討⁶⁾ はほとんどない。

また抗不整脈薬の AF に対する停止効果については、動物実験^{7)~11)} あるいはヒト¹²⁾ において多数の報告があり、その機序としては抗不整脈薬による伝導抑制や不応期延長であるといわれている。しかし抗不整脈薬が AF の誘発に及ぼす影響に関する検討^{6),13)} は少ない。電気生理学的検査 (以下 EPS) においては、抗不整脈薬投与により、AF の誘発が促進される場合と抑制される場合があり、両者の抗不整脈薬に対する反応の相違が不応期延長と伝導抑制の 2 つの作用とどう関係するのかは依然として不明である。

我々は AF を有する例に対して、ジソピラ

Key Words ●心房粗動
●ジソピラミド
●興奮間隙
●有効不応期
●心房間伝導時間

* 仙台市立病院循環器科
(〒980 宮城県仙台市若林区清水小路 3-1)

Effect of disopyramide on initiation of common type of atrial flutter.
Hironori Odakura, Meiichi Ito, Akio Namekawa, Tetsuo Yagi, Kazunori Ogata, Jun Otomo, Akihiko Ishida

1994 年 6 月 9 日 原稿受領 / 1994 年 12 月 15 日 掲載承認

ミド投与前後で誘発を試み、この両作用と AF の誘発との関連および、抗不整脈薬の AF における催不整脈作用について検討したので報告する。

I. 対象および方法

通常型の発作性 AF を有し、EPS 時、薬剤投与前後で誘発予防効果が検討できた 15 例を対象とした。年齢は 14~80 歳、平均年齢 54±標準偏差 19 歳、男 11 例、女 4 例であった。基礎心疾患は肥大型心筋症 1 例、心房中隔欠損症術後 1 例で、他の 13 例には特に認め

なかった。体表面心電図上、II, III, aV_F で陰性の鋸歯状波を認める場合を通常型と定義した。

EPS は以前述べた方法^{14),15)}で行なった。電極間距離 5 mm の 4 極カテーテル 3 本を大腿静脈より経皮的に挿入し、透視下に心腔内へ進め、それぞれ右房高位、ヒス束領域、右室心尖部に留置した。また電極間距離 10 mm の 4 極カテーテルを鎖骨下あるいは内頸静脈より経皮的に挿入し、冠静脈洞内に留置し、その近位と遠位の電位を記録した。これらの電位を心電図 3~5 誘導とともに紙送り速度 100 mm/sec で記録した。

全例にジソピラミド 2 mg/kg を 5 分間で静注し、前後で AF の誘発を試みた。AF の誘発は、プログラマブル刺激装置により基本周期 600 msec での右房高位からの早期刺激法を用いた。コントロールで誘発された場合は高位右房あるいは冠静脈洞での高頻度刺激で AF を停止させ、その後右房高位の有効不応期 (ERP) まで早期刺激を行なった後、ジソピラミドを投与し再び AF の誘発を試みた。高頻度刺激で停止しない場合には、ジソピラミドを投与し再度高頻度刺激を施行して停止させた。

以上の症例に対し、ジソピラミド投与前後で ERP、および左右の心房間伝導時間 (IACT) を検討した。ERP は基本周期 600 msec における値を用いた。IACT は周期 300 msec で高頻度右房刺激をしたときの刺激スパイクから遠位冠静脈洞電位までの伝導時間

図1 心房粗動の誘発におけるジソピラミドの影響

表1 N群とE群の比較

	N 群 (n=8)	E 群 (n=7)	
年齢(歳)	55±21	52±19	NS
性(男:女)	7:1	4:3	NS
器質的心疾患(%)	1(13)	1(14)	NS
合併不整脈			
心房細動(%)	5(63)	2(29)	NS
洞不全症候群(%)	3(38)	2(29)	NS
WPW 症候群(%)	0	1(14)	NS

で表わした。ジソピラミド投与前後のERPをそれぞれERPc, ERPd, IACTをIACTc, IACTdで表わした。またIACTの延長比に対するERPの延長比の割合($\frac{ERPd/ERPc}{IACTd/IACTc}$)を求め、比較検討した。また基本周期600 msecにおける右房早期刺激時、AFが誘発される最大の心房興奮間隔 A_1A_2 を上限側、最小の A_1A_2 を下限側とし、この間を頻拍誘発帯と定義した。上限側または下限側の変化により誘発帯が10 msec以上広がった場合を誘発帯の拡大、狭まった場合を縮小と定義した。

本文中の統計学的検討はStudent's *t*-検定および χ^2 検定を用い、*p*値が0.05未満を有意とした。

II. 結 果

1. ジソピラミドに対する反応

コントロール時まったく誘発されず、ジソピラミド投与後にのみAFが誘発されたのが2例13%、AFの誘発帯が拡大したのが6例40%であった。これらは全例誘発帯の上限側が拡大し、より長い連結期でAFが誘発されるようになった。一方コントロール時に誘発され、投与後に誘発不能となったのが5例33%、誘発帯が縮小したのが2例13%であった。前2者計8例を無効(N)群、後2者計7例を有効(E)群とした(図1)。

2. N群とE群の比較

(1) 患者背景

年齢、性別、基礎心疾患の有無については両群間で有意差を認めなかった(表1)。

また合併不整脈に関しても、心房細動や洞不全症候群は両群ともにみられ、有意差は認められなかった。洞結節回復時間はN群 $1,447 \pm 309$ msec、E群 $1,677 \pm 1,198$ msecで、両群間で有意差はみられなかった。

(2) ERP

ERPは、N群で 239 ± 37 msecから 256 ± 41 msec、E群で 223 ± 58 msecから 269 ± 57 msecへとそれぞれジソピラミド投与後に延長した(図2)。ジソピラミド投与前のERP

に対する、投与後のERPの比は、N群(1.07 ± 0.06)に比しE群(1.23 ± 0.12)は有意に大($P < 0.01$)であった(図2)。

(3) IACT

IACTは、N群で 101 ± 16 msecから 133 ± 15 msec、E群で 94 ± 22 msecから 111 ± 27 msecへと、それぞれジソピラミド投与後に延長した(図3)。投与前のIACTに対する投与後のIACTの比は、E群(1.18 ± 0.07)に比しN群(1.32 ± 0.08)で有意に大($P < 0.005$)であった(図3)。

(4) ERPとIACTの変化

ジソピラミド投与前後のERPの比をIACTの比で割った値($\frac{ERPd/ERPc}{IACTd/IACTc}$)を比較した。この値はN群(0.74 ± 0.11)よりE群(0.96 ± 0.19)で有意に大($P < 0.05$)であった(図4)。

III. 考 案

抗不整脈薬には不応期延長と伝導抑制の2つの作用を有することは良く知られている。AFを停止させる際に、この2つの作用のどちらがより強く働くかについては、いくつかの検討がなされており、不応期延長が重要であるとするもの^{7),11)~13)}、伝導抑制の方が重要であるとするもの^{8),10)}、薬剤により両作用の働き方が違うとする検討^{6),9)}がある。一方、AFの予防効果発現の際にどちらがより強く関与しているかについては、ほとんど報告されておらず、薬剤に対する反応群、非反応群別にこれらを検討した報告はみあたらない。Itoら¹⁵⁾は心房細動の予防においては、心房筋における伝導抑制よりも、有効不応期延長のほうがより強く関与していることを示した。Davisら¹¹⁾も、AFを有する例にプロカインアミドを投与し、11例中9例で誘発が不可能となったが、これらの例では右房有効不応期は有意に延長したが、心房内伝導時間は延長を認めなかったとしている。

井上ら⁶⁾は、イヌAF例に対してジソピラミド、フレカイニド、プロパフェノン、E-4031

を投与し、停止効果をみたのちに再誘発を試み、フレカイニド、プロパフェノンにおいて再誘発率が高かったことを指摘し、不応期延長に比べて、伝導抑制効果が大きい場合、興奮旋回路内の興奮間隙が増大し、AFが誘発

されやすくなることを報告した。興奮旋回路内では、不応期×伝導時間で表わされる wave length が短縮した場合¹⁶⁾、興奮間隙が増大して早期刺激が旋回路内に侵入しやすくなり誘発されやすくなると考えられるが、不

図2 ジソピラミド投与による右房有効不応期の変化
両群ともに延長しているが、投与前に対する投与後の比率はE群で有意に大きい。

図3 ジソピラミド投与による心房間伝導時間の変化
両群ともに延長しているが、投与前に対する投与後の比率はN群で有意に大きい。
IACT: interatrial conduction time

応期延長に比べ伝導時間の方がより著明に延長した場合、巡回周期自体が長くなるため興奮間隙は増大する。Ia 群抗不整脈薬は不応期、伝導時間の両者を延長させるが、その程度の差が興奮間隙を広げるか狭めるかを決定し、これが予防効果の相違となって現われると考えられる。

我々の検討において、ジソピラミド投与により不応期の延長および伝導時間の延長は E 群 N 群を問わず対象例ほぼ全例で認められたが、不応期においては E 群でより延長が大きく、伝導時間においては反対に N 群の方が大きかった。つまり予防効果の発現は、ど

らかの作用に強く支配されるというより、両作用の兼ねあいで決定されると考えられる。そこで我々は、両作用の関与の程度の差異を表わす指標として、ERP の延長比を IACT のそれで除した値を求めた。これは E 群のほうが N 群に比し有意に大で、ERP の延長比が IACT を上まわれれば、AF は誘発されにくくなり、反対に IACT の延長比が ERP にくらべて大きければ、誘発されやすくなることが示唆された。

I 群抗不整脈薬は Na チャネル遮断作用による伝導抑制のほかに、K チャネル抑制による不応期延長作用を有するため¹⁷⁾、症例ごとに両作用の関与の程度に差が生じ、誘発予防効果に相違が現われてくると考えられるが、この差がどこから生じるかに関して検討する必要がある。今回の検討では両群間で年齢や器質的心疾患、合併不整脈の有無に関しては差がなかった。心房細動や洞不全症候群を合併する例は、N 群でやや多かったものの有意差はなかった。何らかの心房筋の電気生理学的異常を有する例では不応期延長にくらべ伝導抑制が強く発現し、誘発が促進されてしまうことが推察されるが、この点に関しては今後症例を積み重ねて検討していく必要があるであろう。

通常型 AF の機序はマクロリエントリーであり^{4),5)}、緩徐伝導部位は冠静脈洞近傍に存在することが知られている^{18),19)}。今回我々が示した ERP および IACT は、あくまで右房高位における有効不応期および右房高位と左房間の伝導時間であり、リエントリー回路内の不応期や伝導時間を表現しているものではない。リエントリー回路内の各部位間で不応期にかなりのばらつきのあることは心室頻拍例において検討されており²⁰⁾、また我々の示した IACT は、緩徐伝導部位を含むリエントリー回路上の伝導時間とはかなり異なるものと考えられる。本来リエントリー回路そのものの不応期と伝導時間を検討すべきであり、興奮間隙の長さを直接測定した検討もある²¹⁾。し

図4 心房間伝導時間の変化に対する右房有効不応期の変化の比
E 群の方が有意に大である。

かし我々の扱った対象のように、薬剤投与後まったく誘発されなくなってしまう例についてはこれらを直接測定することは不可能である。今回の検討では、従来の右房の有効不応期や心房間の伝導時間を指標としても予防効果の是非は検討可能であった。これは誘発が促進される例では健常部位と思われるところでも何らかの病変があり、リエントリー回路そのものの各指標と、我々が示したERP、IACTとがよく関連したからかもしれない。

また今回基本周期600 msecで測定された右房のERPは、粗動中のERPとは異なるものと考えられ、粗動周期に近い速い周期での測定がより旋回路の不応期を反映すると思われる。IACTについても同様で300/分で測定した例もあったが、全例に施行してはいない。今後はより粗動周期に近い頻度での検討が必要と思われた。

今回誘発が促進されたと定義したN群は誘発帯が広がった例が含まれている。これらのほぼ全例が、誘発帯が連結期のより長い方へ広がっており、これは長い連結期でも十分な伝導遅延を生じ得るようになったためであると考えられた。

【文 献】

- 1) Velebit V, Podrid P, Lown B, Cohen BH, Graboyes TB: Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. *Circulation* 65 : 886, 1982
- 2) Stanton MS, Prystowsky EN, Finberg NS, Miles WM, Zipes DP, Heger JJ: Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs: a study of 506 patients treated for ventricular tachycardia or fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 14 : 209, 1989
- 3) Kennedy HL: Late proarrhythmia and understanding the time of occurrence of proarrhythmia. *Am J Cardiol* 66 : 1139, 1990
- 4) Disertori M, Inama G, Vergara G, Guarnerio M, Defabvero A, Furlanello F: Evidence of reentry circuit in the common type atrial flutter in man. *Circulation* 57 : 434, 1983
- 5) Klein GJ, Guiraudon GM, Sharma AD, Mil-

stein S: Demonstration of macroreentry and feasibility of operative therapy in the common type of atrial flutter. *Am J Cardiol* 57 : 587, 1986

- 6) 井上 博, 山下武志, 杉本恒明: 興奮旋回性頻拍に及ぼす各種抗不整脈薬の効果. *心臓* 24 : 447, 1992
- 7) Fujimoto T, Inoue T, Ogawa H, Miwa S, Ohnishi Y, Yoneda N, Kaneda S, Itho S, Fukuzaki H: The effects of class Ia antiarrhythmic drugs on the common type of atrial flutter in combination with pacing therapy. *Jpn Circ J* 53 : 237, 1989
- 8) Spinelli W, Hoffman BF: Mechanism of termination of reentrant arrhythmias by class I and class III antiarrhythmic agents. *Circ Res* 65 : 1565, 1989
- 9) 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
- 10) Schoels W, Yang H, Gough WB, El-Sherif N: Circus movement atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. Differential effects of procainamide on the components of the reentrant pathway. *Circ Res* 68 : 1117, 1991
- 11) Davis WR, Schaal SF: Pharmacologic suppression of atrial flutter induced by atrial stimulation. *Am Heart J* 123 : 681, 1992
- 12) Feld GK, Venkatesh N, Singh BN: Pharmacologic conversion and suppression of experimental canine atrial flutter: differing effects of d-sotalol, quinidine, and lidocaine and significance of changes in refractoriness and conduction. *Circulation* 74 : 197, 1986
- 13) Okumura K, Waldo AL: Effects of N-acetylprocainamide on experimental atrial flutter and electrophysiologic properties in conscious dogs with sterile pericarditis: comparison with the effects of quinidine. *J Am Coll Cardiol* 9 : 1332, 1987
- 14) 小田倉弘典, 伊藤明一, 小野寺正輝, 安田 聡, 八木哲夫, 酒井寿郎, 滑川明男, 鈴木彦之: WPW症候群におけるdouble ventricular responseの検討. *心臓ペーシング* 8 : 25, 1992
- 15) Ito M, Onodera S, Hashimoto J, Noshiro H, Shinoda S, Nagashima M, Suzuki H: Effect of disopyramide on initiation of atrial fibrillation and relation to effective refractory period. *Am J Cardiol* 63 : 561, 1989

- 16) Rensa PL, Aiiessie MA, Lammer WJEP : Length of excitaion wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Cir Res* 62 : 395, 1988
- 17) Colatsky TJ : Mechanism of action of lidocaine and quinidine on action potential duration in rabbit cardiac Purkinje fibers. An effect on steady state sodium currents? *Circ Res* 50 : 17, 1982
- 18) Olshansky B, Okumura K, Hess PG, Waldo AL : Demonstration of an area of slow conduction in human atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 16 : 1639, 1990
- 19) Saoudi N, Kirkorian AG, Touboul P : Catheter ablation of the atrial myocardium in human type I atrial flutter. *Circulation* 81 : 762, 1990
- 20) 大西 哲, 笠貫 宏, 庄田守男, 梅村 純, 細田 瑳一 : 心室頻拍の slow conduction zone における excitable gap と不応期に関する検討. *心電図* 10 : 682, 1990
- 21) Bela PD, Marenzi G, Tondo C, Cardinale D, Giraldi F, Lauri G, Guazzi M : Usefulness of excitable gap and pattern of resetting in atrial flutter for determining reentry circuit location. *Am J Cardiol* 68 : 492, 1991