Na チャンネル抑制薬と K チャンネル抑制薬の除細動閾値に及ぼす影響

関口昭子* 飯沼宏之* 相良耕一* 加藤和三*

電氣的除細動を行なう際の除細動閾値 (DFT) に対する抗不整脈薬の影響はまだ十分には分かっていない。我々は麻酔開胸犬 23 頭を用い、I 群薬 (flecainide (F)) 及び III 群薬 (dofetilide (D)) の DFT に及ぼす効果について検討した。チタニウム製プレート電極を左右心室上の心膜 (心のう膜) に縫着し、交流通電で心室細動を誘発、10 秒後にショックパルスを与えることをくり返しつつ、Jones 法にならない DFT を決定した。F (n=7) は総エネルギー (DFTe) を 5.3 ± 1.8 J から 7.8 ± 2.7 J へ、ピーク電流 (DFTc) を 3.5 ± 0.8 A から 4.6 ± 1.5 A へ上昇させた。一方 D (n=12) は DFTe を 7.4 ± 1.8 J から 4.1 ± 1.8 J へ、DFTc を 4.2 ± 0.9 A から 3.0 ± 0.9 A へ低下させた。即ち I 群薬には DFT 上昇作用、III 群薬には下降作用が認められた。従って ICD と併用して抗不整脈薬を使用する場合には、その不整脈抑制作用だけでなく、このような DFT に対する作用も勘案して薬剤選択を行なう必要があると思われる。

(心電図 16 : No. 3, 272~277, 1996)

最近、本邦でも難治性心室性不整脈に対する植え込み型除細動器 (ICD) の臨床応用が増加しつつある¹⁾。これに伴い、抗不整脈薬の電氣的除細動効率に及ぼす影響が注目されだした。即ち、本来 ICD には不整脈発生予防能力はないので、心室頻拍 (VT)、心室細動 (VF) を抑え ICD の作動回数を減らすため

に、ICD と併用して抗不整脈薬投与が必要となる場合や、合併する上室性不整脈を抑制する目的で、抗不整脈薬の使用を余儀なくされる場合があり^{2)~4)}、このような抗不整脈薬の併用により ICD の除細動効率にどのような変化を生じるかは ICD を用いる上で重大関心事となる^{5),6)}。もし薬剤使用により、除細動閾値 (Defibrillation Threshold, DFT) の上昇を招くとすると^{3)~14)}、除細動不能となる可能性や通電による心筋障害¹⁵⁾ 及び電池消耗が問題となり、それを考慮した薬剤選択が必要となるからである。そこで今回、電氣的除細動の際の DFT に及ぼす薬剤

Key Words ● 除細動閾値
● フレカイニド
● ドフェチライド

* 心臓血管研究所
(〒106 東京都港区六本木 7-3-10)

Comparative effects of class I and class III antiarrhythmic drugs on defibrillation threshold
Akiko Sekiguchi, Hiroyuki Inuma, Kouichi Sagara, Kazuo Kato

1994 年 11 月 25 日 原稿受領 / 1996 年 1 月 5 日 掲載承認

効果をⅠ群薬の代表として flecainide (F), Ⅲ群薬の代表として現在臨床試験が進行中の dofetilide (D) を選び比較してみた。

I. 方 法

体重 10~16 kg の雑種成犬 23 頭を用い, pento-barbital (20 mg/kg) 静注後, 人工呼吸下正中開胸を行ない, 左右心室に面する心臓のう膜 (pericardium) に面積 2.25~9.0 cm² の方形チタニウム製除細動プレート電極を縫着した。交流電気刺激により VF を誘発し 10 秒後にプレート電極を介してショックパルスを与え除細動することを繰り返しつつ, Jones 法¹⁶⁾ にならい, DFT を測定した。即ち最初のエネルギー設定を 5 J より開始し, 出力を 1 J ごとに増減しつつ除細動を行ない, 除細動に成功した最小のエネルギー (J) を 3 回測定し, その平均値を DFT とした。(連続して 2 回失敗した場合は, 原則として出力の十分なレスキューショックを用いた。) 除細動には 1 J ずつ出力を増減できる特殊除細動装

置 (日本光電社製ポータブルデフィブリレーター, Cardiolife TEC 8251 を改造) を用いた。DFT は①総エネルギー (出力設定値とプレート電極間の抵抗値から実際の値が計算され, 機械表示される) (DFTe) と②ピーク電流 (電極間の抵抗値, 真の出力値より計算にて算出) (DFTc) の二つで表示した。除細動から次の VF 誘発までの間隔は最低 5 分とした。なお, 本実験中は左頸動脈圧, 体表面心電図を常にモニターし, VF 誘発の時間を決める参考とした。次に 11 頭の犬に flecainide (F) 3 mg/kg, 12 頭に dofetilide (D) 30 μg/kg を投与し, 投与後 5~20 分以内に同様にして DFT を求め, 前後の変化について検討した。同時に一部の実験 (F 7 頭, D 7 頭) では心電図 QRS, QT の変化を薬剤投与前後で比較し, 薬剤効果の目安とし, また実験終了時には, 有効血中濃度に達していることを確認する意味で, 採血を行ない薬剤の濃度を測定した。測定値は平均±標準偏差で表示し, また有意差は paired t 検定によって評価し, 5 %未満を有意とした。また

図1 除細動閾値におよぼす flecainide の効果
cont : control, fle : flecainide

QRS, QT の変化率と DFTe の変化率との相関を直線回帰により検討した。

II. 結 果

1. flecainide の効果

11 頭で DFTe, DFTc に及ぼす F の影響を検討した。11 頭中 2 頭の犬では F 投与後除細動不能となった。即ち VF はショックパルス後 sinewave 型 VT に変化し、その後はいかなるショックを加えても洞調律化しなかった。又、他の 2 頭では F 投与後のショックパルスにより洞調律に戻ったものの、著しい血圧下降が生じ（通電前は F 投与後も正常血圧）実験継続不能となった。従ってこの 4 頭では投薬後の DFT は計測できなかった。残りの 7 頭では F 投与後、DFTe は 5.3 ± 1.8 J から 7.8 ± 2.7 J ($p < 0.01$) に、DFTc は 3.5 ± 0.8 A から 4.6 ± 1.5 A ($p < 0.01$) と有意に上昇した (図 1)。

2. dofetilide の効果

12 頭の犬で DFTe および DFTc に及ぼす D の効果をみた。D 後、DFTe は 7.4 ± 1.8 J から 4.1 ± 1.8 J ($p < 0.0001$)、DFTc は 4.2 ± 0.9 A から 3.0 ± 0.9

A ($p < 0.0001$) へ有意に下降した (図 2)。

3. 両薬剤による心電図パラメーターの変化と DFT 変化との関係

各薬剤投与前後で心電図パラメーターの変化をみると表 1 に示す通りで、洞調律時 QRS 幅は F により 42.9 ± 8.3 msec から、 51.1 ± 10.3 msec ($n = 7$, $p < 0.01$) へ有意に延長したが、D では不変であった。また QTc 間隔は F では有意な変化を生じなかったが、D では 316.4 ± 52.5 msec から 339.4 ± 46.1 msec ($n = 7$, $p < 0.05$) に有意に延長した。これら F による QRS 幅延長度 (Δ QRS) 及び D による QTc 延長度 (Δ QTc) と DFTe 変化度 (Δ DFTe) の関係をみると、いずれも $r = 0.61$ ($p < 0.20$) 及び 0.55 ($p < 0.15$) と相関関係 (Δ DFTe = 1.35Δ QRS + 5.7 , Δ DFTe = -1.25Δ QTc - 33.3) が示唆されたが統計的には有意でなかった (図 3 A, B)。

なお二剤とも有効血中濃度 (F = 200 ng/ml 以上, D = 2 ng/ml 以上) に到達していることが、確認された。

図 2 除細動閾値におよぼす dofetilide の効果
cont : control, dof : dofetilide

III. 考 案

1. 抗不整脈薬と DFT

DFT に対する抗不整脈薬の効果については、これまで Na チャンネルの抑制薬 (I 群薬) は DFT を上昇させ^{3),12),17),20),26)}, K チャンネル抑制薬 (III 群薬) は低下させるとされているが^{7),17),19),23)~25),27)}, 異論が

ないわけではない。例えば, Jung ら¹⁸⁾, その他の研究では, I 群薬の mexiletine¹⁸⁾, lidocaine²¹⁾, flecainide^{21),22)}, quinidine²⁵⁾ では DFT は不変であり, III 群薬の amiodarone¹⁸⁾ では DFT 上昇がみられたという。今回の我々の研究では, Echt¹⁷⁾ ら, その他の報告通り I 群薬により DFT 上昇^{3),12),20),26)}, III 群薬により下降の結果であった^{7),19),23)~25),27)}。除細動

表 1 各薬剤投与前後での心電図パラメーターの変化

	前	後	
QRS 幅 (msec)	flecainide (n=7) 42.9 ± 8.3	51.1 ± 10.3	P<0.01
	dofetilide (n=7) 40.9 ± 13.7	42.6 ± 13.9	N.S
QTc 間隔 (msec)	flecainide (n=7) 350.7 ± 41.0	364.6 ± 46.9	N.S
	dofetilide (n=7) 316.4 ± 52.5	339.4 ± 46.1	P<0.05
血中濃度 (ng/ml)	flecainide (n=11)	634.7 ± 399.7	
	dofetilide (n=8)	5.16 ± 1.61

図 3 各薬剤投与前後での、心電図パラメーター変化と除細動閾値 (DFT) の関係

成功あるいは失敗の機序は現在未解明であるが、限界量説による場合でも、また再細動説による場合でも^{28)~30)}、除細動不成功の際は、通電領域周辺部に小さな細動域が存続ないし再開始すると言われているので^{28)~30)}、これが心臓全体に拡大するのをⅢ群薬は抑制し、Ⅰ群薬は促進するものと想像されるが³¹⁾、今回の我々の実験から、その作用機序までは言及できない。なおF投与下でのQRSとDFTe、D投与下でのQTcとDFTeの間には、統計学的には有意でないものの、各々相関関係が示唆されたので、各薬剤によるDFT変化は溶媒や麻酔薬の影響或は、投薬後の自律神経緊張の変化によるものでなく、それぞれの薬効が直接関与していると推定された。

2. flecainide 投与後の DC ショック

flecainide 投与により、DC ショック直後 incessant VT、もしくは心原性ショックが発症し死亡する犬がみられた。flecainide による伝導抑制作用あるいは陰性変力作用が DC ショックにより予想より強度に作用した結果と思われる。VT、VF の発生予防の目的で ICD と併用して抗不整脈薬を使用する場合には、それらの DFT に対する作用、および有害反応（DC ショックと重なると強烈になる場合がある）を考慮して、薬剤を選択する必要がある。

IV. 結 語

flecainide は DFT を上昇させ、dofetilide は下降させた。flecainide では DC ショック後 incessant VT、あるいは心原性ショックが一部に生じた。従って ICD 治療と併用して抗不整脈薬を投与する際には、不整脈抑制作用のみならず DFT に対する作用にも配慮した薬剤選択が必要であろう。

最後に、dofetilide の提供、血中濃度測定で御協力頂いたファイザー製薬株式会社、flecainide の血中濃度測定で御協力頂いたエーザイ株式会社に深謝します。

【文 献】

- 1) 田中茂夫：植込み型除細動器，小川聡編循環器 NOW 8，不整脈，南江堂，東京，1995，266
- 2) Echt DS, Armstrong K, Schmidt P, Oyer PE, Sinston EB, Winkle RA : Clinical experience, complications, and survival in 70 patients with the automatic implantable cardioverter/ defibrillator. *Circulation* 71 : 289, 1985
- 3) Peters W, Gang ES, Okazaki H, Solingen S, Kobayashi Y, Karaguenzian HS, Mandel WJ : Acute effects of intravenous propafenone on internal ventricular defibrillation threshold in the anesthetized dog. *Am Heart J* 122 : 1355, 1991
- 4) Epstein AE, Ellenbogen KA, Kirk KA, Kay GA, Dailey SM, Plumb VJ : Clinical characteristics and outcome of patients with high defibrillation thresholds. *Circulation* 86 : 1206, 1992
- 5) Naccarelli GV, Dougherty AH, Wolbrette D : Antiarrhythmic drug-implantable cardioverter-defibrillator interactions. *Cardiac Electrophysiology : From cell to bedside* (eds. Zipes and Jalife, 1995, WB Saunders Company) 1426
- 6) Farre J, Asso A, Romero J, Cabrera J, Zayas R, Negerete A, Fidalgo M : Antiarrhythmic drugs in patients with an automatic implantable defibrillator. *PACE* 18 : 579, 1995
- 7) 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
- 8) Fain ES, Dorian R, Davy JM, Kates RE, Winkle RA : Effects of encainide and its metabolites on energy requirement for defibrillation. *Circulation* 73 : 1334, 1986
- 9) Hernandez R, Mann DE, Breckinridge S, Williams GR, Reiter MJ : Effects of flecainide on defibrillation thresholds in the anesthetized dog. *J Am Coll Cardiol* 14 : 777, 1989
- 10) Marinchak RA, Friehling TD, Kline RA, Stohler J, Kowey PR : Effect of antiarrhythmic drugs on defibrillation threshold : case report of an advance effect of mexiletine and review of the literature. *PACE* 11 : 7, 1988
- 11) Manz M, Jung W, Luderitz B : Interactions between drugs and devices : experimental and clinical studies. *Am Heart J* 127 : 978, 1994
- 12) Avitall B, Hare J, Zander G, Lessila C, Dhala A, Deshpande S, Jazayeri M, Sra J, Akhtar M : Cardioversion, defibrillation, and overdrive pacing of ventricular arrhythmias : the effect of moricizine in

- dogs with sustained monomorphic ventricular tachycardia. *PACE* 16 : 2092, 1993
- 13) Jung W, Manz M, Pfeiffer D, Tebbenjohanns J, Pizzulli L, Luderitz B : Effects of antiarrhythmic drugs on epicardial defibrillation energy requirements and the rate of defibrillator discharges. *PACE* 16 : 198, 1993
 - 14) Jones DL, Klein GJ, Guiradon GM, Yee R, Brown JE, Sharma AD : Effects of lidocaine and verapamil on defibrillation in humans. *Journal of Electrocardiology* 24 : 299, 1991
 - 15) Resnekov L, McDonald L : Complications in 220 patients with cardiac dysrhythmias treated by phased direct current shock, and indications for electroconversion. *Br Heart J* 29 : 926, 1967
 - 16) Jones DL, Irish WP, Klein GJ : Defibrillation efficacy. Comparison of defibrillation threshold versus dose-response curve determination. *Circulation Research* 69 : 45, 1991
 - 17) Echt DS, Black JN, Barbey JT, Cox DR, Cato E : Evaluation of antiarrhythmic drugs on defibrillation energy requirements in dogs. Sodium channel block and action potential prolongation. *Circulation* 79 : 1106, 1989
 - 18) Jung W, Manz M, Pizzulli L, Pfeiffer D, Luderitz B : Effects of chronic amiodarone therapy on defibrillation threshold. *Am J Cardiol* 70 : 1023, 1992
 - 19) 村川裕二, 郭崇徳, 井上博 : 除細動閾値に対する抗不整脈の影響, *心電図* 13 : 10, 1993
 - 20) Dorian P, Fain ES, Davy JM, Winkle RA : Lidocaine causes a reversible, concentration-dependent increase in defibrillation energy requirements. *J Am Coll Cardiol* : 327, 1986
 - 21) Natale A, Jones DL, Kleinstiver PW, Fujimura O, Kim YH, Klein GJ : Lidocaine and flecainide do not alter defibrillation requirements in pigs (Abstract). *PACE* 13 : 532, 1990
 - 22) Szabo TS, Jones DL, Klein GJ : Flecainide acetate dose not alter the energy requirements for direct ventricular defibrillation using sequential pulse defibrillation in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 12 : 377, 1987
 - 23) Dorian P, Fain ES, Davy JM, Winkle RA : Effect of quinidine and bretylium on defibrillation energy requirements. *Am Heart J* 112 : 19, 1986
 - 24) Tacker WA, Niebauer MJ, Babbs CF, Combs WJ, Hahn BM, Barker MA, Seipel JF, Bourland JD, Geddes LA : The effect of newer antiarrhythmic drugs on defibrillation threshold. *Crit Care Med* 8 : 177, 1980
 - 25) Dawson AK, Steinberg MI, Shapland JE : Effects of class I and class III drugs on current and energy required for internal defibrillation (Abstract). *Circulation* 72 (suppl III) : III-384, 1985
 - 26) Babbs C. F, Yim G. K. W, Whistler S. J, Tacker W. A, Geddes L. A : Evaluation of ventricular defibrillation threshold in dogs by antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 98 : 345, 1979
 - 27) Wang M, Dorian P : D1 and d sotalol decrease defibrillation energy requirements. *PACE* 12 : 1522, 1989
 - 28) Shibata N, Chen P-S, Dixon EG, et al : Influence of shock strength and timing induction of ventricular arrhythmias in dogs. *Am J Physiol* 255 : H891, 1988
 - 29) Chen P-S, Shibata N, Dixon EG, et al : Activation during ventricular defibrillation in open-chest dogs. *J Clin Invest* 77 : 810, 1985
 - 30) 柴田仁太郎 : 除細動の原理, 杉本恒明編不整脈 91, メディカルレビュー社, 大阪 1991, 197
 - 31) 飯沼宏之, 相良耕一, 澤田準, 関口昭子, 加藤和三 : 累積 VF 誘発率曲線による抗不整脈薬の VF 誘発阻止効果の評価, 第 59 回日本循環器学会学術集会抄録集 : 491, 1995