クラス I 群薬無効の心房細動および心房粗動に対する ベプリジルの有用性

安田正之*¹ 中里祐二*¹ 山下晴世*¹ 河野安伸*¹
飯田洋司*¹ 中里 馨*¹ 戸叶隆司*¹ 代田浩之*¹
佐々木玲聡*² 峰田自章*² 住吉正孝*² 中田八洲郎*²

クラス I 群薬無効の心房細動(AF)78例・心房粗動(AFL)23例, 計101例(平均年齢61歳, 男性78例)に対するベプリジルの効果, 心電図変化および副作用を retrospective に検討した。持続性AFでは37例中17例(45.9%)で, ベプリジル開始平均2.4ヵ月後に洞調律に復し, そのうち16例で洞調律が維持された(平均観察期間8.5ヵ月)。発作性AFでは38例中32例(84.2%)で平均観察期間8.2ヵ月間, 洞調律が維持された。持続性AFLでは7例全例でベプリジル開始平均2.1ヵ月後, 洞調律へ復帰し, その全例で平均観察期間22.6ヵ月間, 洞調律が維持された。発作性AFLでは, 15例中12例(80%)で洞調律が維持された(平均観察期間17.1ヵ月)。また, 電氣的除細・粗動で洞調律に復した持続性AF 9例中6例(67.6%)で洞調律が維持された(観察期間平均10.5ヵ月)。2度以上の房室ブロックの出現はなく, P拍数は 68.2 ± 10.9 から 60.0 ± 9.0 /分($p < 0.01$)へと低下, QT時間は 0.38 ± 0.03 から 0.42 ± 0.05 秒($p < 0.01$)へと延長したが, QRS幅は不変であり, 心室頻拍など重篤な副作用はみられなかった。I群薬無効のAF・AFLに対するベプリジルの効果は良好で, 重篤な副作用もみられないことから, 難治性AF・AFLに対し有用であると考えられた。

(心電図, 2003; 23: 53~60)

*1 順天堂大学循環器内科
(〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1)
*2 順天堂伊豆長岡病院循環器科

Keywords

- ベプリジル
- 心房細動
- 心房粗動
- QT時間延長

The clinical usefulness of oral bepridil in the treatment of atrial flutter and fibrillation refractory to class I antiarrhythmic drugs
Masayuki Yasuda, Yuji Nakazato, Haruyo Yamashita, Yasunobu Kawano, Youji Iida, Kaoru Nakazato, Takashi Tokano, Hiroyuki Daida, Akitoshi Sasaki, Yoriaki Mineda, Masataka Sumiyoshi, Yasuro Nakata

2002年4月9日 原稿受領 / 2002年9月20日 掲載承認

I. はじめに

近年、様々な抗不整脈薬が開発されているが、心房細動(AF)および心房粗動(AFL)に対する効果は必ずしも十分ではない。その中で、クラスⅢ群抗不整脈薬(Ⅲ群薬)のアミオダロンは Na^+ 、 K^+ チャネルおよび β 受容体抑制作用を有し、比較的良好なAF予防効果を呈するとされるが^{1)~4)}、肺線維症をはじめとする重篤な副作用発現が問題である。一方、ベプリジル(Bpd)は Ca^{2+} チャネル抑制作用を有する薬剤として位置づけられるが、 Na^+ 、 K^+ チャネル抑制作用も有するアミオダロン類似の抗不整脈薬である。これらの特性から、BpdではAF・AFLに対するアミオダロン同様の効果が期待され、しかも、重篤な心外副作用は少ないとされている^{5)~9)}。本研究では、当施設におけるⅠ群薬無効のAF・AFLに対するBpdの効果を検討した。

II. 対象と方法

発作性および持続性AF・AFLの定義は、Gallagherら¹⁰⁾の分類に従い、前者はAF・AFLと洞調律を繰り返し、原則として発作が自然停止する場合とした。また、後者は発作が48時間以上、もしくは除細・粗動が成功するまで持続する場合とした。Ⅰ群薬による発作予防無効の判定は、自覚症状や心電図、ホルター心電図で発作回数や持続時間の50%以上の改善を認めない場合とした。対象は、Ⅰ群薬による持続性AF・AFLの停止が不能、もしくは停止後の洞調律維持が困難な例および、発作性AF・AFLにおける洞調律維持が困難であったAF 78例(発作性38例、持続性40例)、AFL 23例(発作性15例、持続性8例)の計101例である。なお、対象となったAFL 23例は高周波カテテルアブレーション術が困難であるか、もしくは同手術を拒否した例である。年齢は32~86(平均61)歳、男性78例で、基礎疾患の内訳は、高血圧症35例、僧帽弁膜症11例、虚血性心疾患11例、洞不全症候群14例(ペースメーカー植込み後)、肥大型心筋症4例、房室ブロック2例

(ペースメーカー植込み後)、心筋炎3例、拡張型心筋症2例、心房中隔欠損症術後1例、甲状腺機能亢進症1例などである。Bpd投与前の心エコー検査上の左室駆出分画は平均0.64(0.20~0.87, 0.50未満:11例)、左房径(長軸像)は平均40.2mm(26~66mm, 36mm以上:77例)であった。なお、併用抗不整脈薬には β 遮断薬(21例)、ジギタリス製剤(48例)、ベラパミル(10例)、シベンゾリン(2例)があった。

外来もしくは入院中に経口Bpd 100~200mg/日を投与し、発作性AF・AFLでは発作予防効果、持続性AF・AFLでは除細・粗動効果およびその後の洞調律維持効果を、また、電氣的除細・粗動術(DC)施行例についてはDC施行後の洞調律維持効果を検討した。さらに、Bpd投与前後で心電図変化(P拍数、房室伝導、QRS幅、QT時間、QTc)、副作用について検討した。効果判定は、Bpd開始後1週間後、その後は2週ないし1ヵ月間隔、6ヵ月以降は1~3ヵ月間隔で自覚症状や心電図の確認により、またホルター心電図をBpd開始後1~2ヵ月以内(以後2~4ヵ月ごと)に施行し(入院例ではモニター心電図も併用)、発作の消失、もしくは発作回数や持続時間の50%以上の改善を確認し得た場合を予防効果ありと定義した。なお、QT時間は、各例で12誘導中、測定可能な最長のQT時間とし、AFではその10心拍を平均して算出した。

III. 結 果

Bpd使用前のⅠ群薬は1~7剤、平均2剤(ジソピラミド25例、シベンゾリン31例、アブリンジン17例、プロカインアミド2例、ピルメノール6例、フレカイニド51例、ピルジカイニド51例、プロパフェノン6例)であった。持続性AF・AFL例のうち、27例ではⅠ群薬使用中に発作性から持続性に移行(Ⅰc群薬19例、Ⅰa群薬8例。Ⅰc群薬使用の4例では発作性AFから持続性AFLに移行)、他の21例は当科受診時より持続性で、AF・AFLの停止目的でⅠ群薬を使用した例であり、AF・AFLの持続期間は平均4.4ヵ月(0.1~15ヵ月)であった。

図1 持続性心房細動(AF)および粗動(AFL)に対するベプリジルの効果

図2 持続性心房細動(AF)、心房粗動(AFL)に対する停止および洞調律維持効果とその期間
(A) 持続性心房細動例。(B) 持続性心房粗動例。(C) 電氣的除細・粗動(DC)例。

図3 発作性心房細動(AF)および粗動(AFL)に対する洞調律維持効果

* : 発作の頻度もしくは持続時間の50%以上の改善を認めない例

1. 持続性AF・AFLに対する効果(図1, 2)

持続性AFでは37例中17例(45.9%)がBpd開始0.5~6ヵ月後(平均2.4ヵ月後, 12例は1ヵ月以降)に除細動され, このうちの16例(94.1%)で, 観察期間0.25~32ヵ月(平均8.5ヵ月)中, 洞調律が維持された。また, DCで除細動された9例のうち, 観察期間0.5~29ヵ月間(平均9.3ヵ月)中, 洞調律が維持されたのは, DC前(平均3週間前)よりBpdを開始した6例中5例(83.3%), DC後より開始した3例中1例(33.3%)の計6例であった。一方, 持続性AFLでは, 7例全例でBpdを開始した0.7~9ヵ月後(平均2.3ヵ月後, 3例は1ヵ月以降)に除粗動され, これら全例で, 観察期間4.3~64.5ヵ月間(平均22.6ヵ月間), 洞調律が維持された。また, DC後にBpdを開始した持続性AFLの1例では, 誘因は明確ではなかったが, 29ヵ月後にAFLに移行した。

2. 発作性AF・AFLに対する効果(図3)

発作性AFでは, 38例中32例(84.2%)で, 観察期間0.13~27ヵ月間(平均8.2ヵ月), 洞調律が維持された。一方, 発作性AFLでは, 15例中12例(80%)で, 観察期間0.8~67ヵ月間(平均17.1ヵ月), 洞調律が維持された。

なお, 有効例(停止もしくは予防効果あり)のうち, 2例ではBpdの増量(150から200mg/日へ増量)により効果が認められたが, 一方, 経過中にBpdを減量(200から150mg/日)した2例および自己中止した1例(いずれもBpdにより除細動された持続性AF例)ではAFが再発した。Bpdを減量した2例では投与量を減量前に戻すことにより, また, 中止した1例ではBpd再開により, 約1~2ヵ月後に除細動され, その後, 洞調律が維持されている。

3. 心電図変化と副作用

投与前後の心電図変化(表1)については, P拍数

表1 ベプリジル投与前後のECG変化

	前	後	p 値
P拍数 (/分)	68.2±10.9 (n=48)	60.0±9.0 (n=48)	<0.01
QRS幅 (秒)	0.08±0.01 (n=92)	0.08±0.01 (n=92)	N.S.
QT時間 (秒)	0.38±0.03 (n=92)	0.42±0.05 (n=92)	<0.01
QTc	0.42±0.03 (n=92)	0.43±0.03 (n=92)	N.S.

図4 著明なQT時間の延長を呈した1例

56歳，男性．基礎疾患なし．発作性心房細動例．

左：フレカイニド (Fle) 150mg/日使用時 (洞調律)．フレカイニドでは発作の抑制は困難であった (QT時間0.44秒)．右：ベプリジル (Bpd) 200mg/日に変更後，発作は消失したが，QT時間は0.70秒へと延長した．

は 68.2 ± 10.9 から 60.0 ± 9.0 /分 ($p < 0.01$) と低下したが，QRS幅は 0.08 ± 0.01 から 0.08 ± 0.01 秒と不変であった．また，QT時間は 0.38 ± 0.03 から 0.42 ± 0.05 秒 ($p < 0.01$) と明らかな延長を認めたが，QTcは 0.42 ± 0.03 から 0.43 ± 0.03 (N.S.) とわずかな延長にとどまった．3例でQT時間の顕著な延長 (平均0.39～0.55秒) を認め，2例ではBpdの中止を要し，他の1

例ではBpdの減量によりQT時間の延長は改善した．図4にQT延長のため，Bpdを中止した例の心電図を示す．なお，房室伝導については，2度以上のブロックの出現はみられなかった．AFL例ではBpd開始後，粗動周期長が延長する傾向があり，2例では除粗動される直前にAFに移行する所見がみられた．また，AFでは全例で心室拍数が低下した．

表2 Bpdの有効性に関する各因子

	発作性心房細動・粗動			持続性心房細動・粗動					
	洞調律維持効果			停止効果			洞調律維持効果		
	有効例(44例)	無効例(7例)		有効例(24例)	無効例(20例)		有効例(24例)	無効例(20例)	
年齢	60±11	64±10	n.s.	61±7	53±10	n.s.	53±10	61±7	n.s.
平均持続期間(ヶ月)				4.1	5.1		4.4	5.1	
使用 I 群薬数(平均)	2剤	1.9剤		2剤	2.4剤		2.1剤	1.8剤	
Bpd用量 (mg/日)	178±39	159±37	n.s.	156±37	173±30	n.s.	173±30	156±37	n.s.
左室駆出分画	0.68±0.07	0.66±0.11	n.s.	0.64±0.12	0.60±0.12	n.s.	0.60±0.13	0.64±0.11	n.s.
左房径 (mm)	37±6	39±7	n.s.	41±7	43±5	n.s.	43±5	41±7	n.s.
ECG変化									
QRS幅(Bpd前)	0.08±0.01	0.08±0.01	n.s.	0.08±0.01	0.08±0.01	n.s.	0.08±0.01	0.08±0.01	n.s.
QRS幅(Bpd後)	0.08±0.01	0.08±0.01	n.s.	0.08±0.01	0.08±0.01	n.s.	0.08±0.01	0.08±0.01	n.s.
QT時間(Bpd前)	0.4±0.04	0.38±0.02	n.s.	0.39±0.03	0.39±0.03	n.s.	0.39±0.03	0.39±0.03	n.s.
QT時間(Bpd後)	0.42±0.04	0.42±0.03	n.s.	0.43±0.07	0.40±0.05	n.s.	0.40±0.05	0.44±0.07	n.s.
QTc(Bpd前)	0.42±0.03	0.43±0.02	n.s.	0.43±0.04	0.42±0.02	n.s.	0.42±0.02	0.43±0.04	n.s.
QTc(Bpd後)	0.43±0.03	0.45±0.05	n.s.	0.44±0.03	0.44±0.03	n.s.	0.44±0.03	0.44±0.03	n.s.
併用薬									
ジギタリス製剤	23例	2例		12例	7例		11例	9例	
β遮断薬	9例	2例		3例	5例		3例	5例	
ACE阻害薬・A-II 遮断薬	7例	2例		4例	5例		5例	4例	
verapamil	6例	2例		1例	0例		1例	0例	
cibenzoline	1例	1例		0例	0例		0例	0例	

副作用は、めまい、全身倦怠感、肝機能障害が各1例に認められ、Bpdを中止したが、torsade de pointesなどの重篤な副作用は認められなかった。また、Bpd開始後、洞徐脈(心拍数<40/分)をきたした3例のうち、1例では併用していたジギタリス製剤の中止により改善したが、2例ではBpdの中止を要した。

4. Bpd有効例と無効例の差異について(表2)

持続性および発作性AF・AFLに対するBpd有効例と無効例間に、明らかな臨床背景の違いはみられなかったが、持続性AF・AFLの無効例では有効例に比し、AF・AFLの持続期間が長い傾向がみられた。

IV. 考 按

本研究では、I群薬無効のAF・AFLに対して、Bpdは発作の停止および予防に有効であった。特に興味ある結果としては、持続性AF・AFLにおいて、除細・粗動効果が内服開始1ヵ月から数ヵ月後を経過した時期にみられる例が多いこと(24例中15例)、また、症例は少ないものの、DCにより除細動された例で、DC前よりBpdを投与された例における洞調律維持効果がDC後に投与された例に比し良好であったことである。これらの所見は、I群薬とは異

なるBpdの薬理作用にもとづくものと考えられる。

一般に、AFでは比較的早期に心房筋の電氣的リモデリングが生じ、電気生理学的に心房不応期が短縮するといわれている¹¹⁾。その一因と考えられているのが細胞内Ca²⁺イオン過負荷であり、それに対し、ベラパミルの前投与が不応期短縮を抑制すると報告されている^{12), 13)}。しかし、長期のリモデリングに対しては、ベラパミルの抑制効果はないとされる¹³⁾。一方、Yamashitaら¹⁴⁾は、ラットを使用した実験で、遺伝子発現を介したKv1.5チャネル電流の増加が中期心房リモデリングの一因であることを報告している。すなわち、30分から数時間の心房高頻度刺激により、外向き遅延整流K⁺電流の1つであるKv1.5チャネル電流が一過性に増加し、それに伴い心房不応期が短縮することを示した。BpdやI群薬に属するキニジン、プロパフェノン、シベンゾリンは、このKv1.5チャネル電流を抑制する^{12), 14)}とされることから、これらの薬剤では、初期から中期リモデリングを抑制・改善する効果が期待される。

Bpdは、Ca²⁺チャネル抑制作用による初期の心房筋リモデリングの改善・抑制効果に加え、Na⁺チャネル抑制による心房筋脱分極速度の抑制と不応期延長作用、K⁺チャネル抑制による不応期延長作用^{5)~7), 9)}

などを有しており、それらの作用が、ある程度進行した心筋の電氣的リモデリングを改善する効果をもたらした可能性が考えられる。これらの作用が中心となり、持続性AF・AFLに対する比較的良好な除細・粗動効果と、その後の洞調律維持効果を呈したものと考えられる。しかし、長期的リモデリングについては、電氣的リモデリングに加え、解剖学的リモデリングも考慮する必要がある¹⁶⁾、不明な点も多いことから、今後の研究課題と考えられる。

Bpdの重篤な副作用として、QT時間延長作用によるtorsade de pointesがあり、低K血症を契機とし高齢者に多いと報告されている^{5), 7), 9), 17)}。Prystowskyら⁹⁾は、臨床背景や投与量に違いはあるものの、心室細動合併例では、投与前QTcが0.47程度と有意に長かったと報告している。これらの報告から、QT時間延長例ではBpdの使用を避けることや、低K血症に留意し、年齢や体格に応じて投与量を調整すること、定期的な心電図検査を行うことなどにより、副作用の予防と早期発見に努める必要があると思われる。

本検討では、発作性AF・AFL例における予防効果および持続性AF・AFLにおける停止と洞調律維持効果について、有効と無効例間には基礎疾患、Bpd使用量、心機能や左房径などの臨床背景に差はみられなかったが、持続性AF・AFL例の無効例では、有効例に比しAF・AFLの持続期間が若干長い傾向がみられた。しかし、持続期間や罹病期間については明確でない例もあることから、全例についての比較は困難であった。すなわち、Bpdの使用にあたり、その効果判定を事前に予測しうる要因を明確にすることは、今回の検討からは困難であった。

なお、効果判定には自覚症状と複数回の心電図およびホルター心電図を使用した。自覚症状の明確でない例やAF・AFLにおいて心室拍数の低下に伴い自覚症状が軽快・消失する例を経験することから、その評価には一部客観性に乏しい例が含まれた可能性も否定できない。また、本検討での経過観察期間は、平均11.2(最長72)ヵ月と短く、1年以上の

長期の洞調律維持効果については、今後、さらに症例を増やして検討する必要があると考えられる。

今回の検討では、持続性AF・AFLでBpd開始後、比較的短期間(1~2週間)で除細・粗動効果なしと判断した例があること、洞調律維持効果がBpdの増量によりみられた例があることから、Bpdの使用期間延長や用量の増加により、さらに有効が増す可能性も考えられる。このように、Bpdの緩徐ではあるが、高い有効性を考慮した場合、持続性AF・AFLでは、DCを視野に入れ、抗凝固療法を併用しつつ、3ヵ月程度を上限としてBpdを使用し、停止効果を見ることも一つの方法と考えられる。

V. 結 語

BpdはI群薬無効のAFおよびAFLに対し良好な停止および予防効果を示した。また、経過が比較的長い持続性AFおよびAFL例に対する停止効果も認められたことから、難治性AFおよびAFLに対し有用であると考えられた。ただし、副作用としてのQT時間延長には常に注意しつつ使用する必要があると思われた。

〔文 献〕

- 1) Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN : Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation of flutter. *Am J Cardiol*, 1995 ; 76 : 47~50
- 2) Zarembski DG, Nolan PE, Slack MK, Caruso AC : Treatment of resistant atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 1995 ; 155 : 1885~1891
- 3) Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B : For the Canadian trial of atrial fibrillation investigators : Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2000 ; 342 : 913~920
- 4) 小松 隆, 中村 紳, 木村正雄, 大和田真玄, 斎藤栄太, 小林孝男, 蓬田邦彦, 奥村 謙 : I群抗不整脈薬治療抵抗性発作性心房細動におけるアミオダロンの長期予防効果. *心電図*, 2001 ; 21 : 316~323
- 5) Perelman MS, McKenna WJ, Rowland E, Krikler DM :

- A comparison of bepridil with amiodarone in the treatment of established atrial fibrillation. *Br Heart J*, 1987 ; 58 : 339 ~ 344
- 6) Flammang D, Waynberger M, Jansen FH, Paillet R, Coumel P : Electrophysiological profile of bepridil, a new anti-anginal drug with calcium blocking properties. *Eur Heart J*, 1983 ; 4 : 647 ~ 654
 - 7) Prystowsky EN : Electrophysiologic and antiarrhythmic properties of bepridil. *Am J Cardiol*, 1985 ; 55 : 59C ~ 62C
 - 8) 馬場隆男, 小林洋一 : 難治性心房細動におけるベプリジルの有用性. *Therapeutic Research*, 1998 ; 19 : 1741 ~ 1746
 - 9) Prystowsky EN : Effects of bepridil on cardiac electrophysiologic properties. *Am J Cardiol*, 1992 ; 69 : 63D ~ 67D
 - 10) Gallagher MM, Camm AJ : Classification of atrial fibrillation. *PACE*, 1997 ; 20 : 1603 ~ 1605
 - 11) Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA : Atrial fibrillation begets atrial fibrillation : a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 1995 ; 92 : 1954 ~ 1968
 - 12) Daoud E, Knight BP, Weiss R, Bahu M, Paladino W, Goyal R, Man C, Strickberger SA, Morady F : Effect of verapamil and procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. *Circulation*, 1997 ; 96 : 1542 ~ 1550
 - 13) 山下武志 : 心房細動による電氣的リモデリング予防をめざして. *Pharma Medica*, 2001 ; 19 : 219 ~ 225
 - 14) Yamashita T, Murakawa Y, Hayami N, Fukui E, Kasaoka Y, Inoue M, Omata M : Short-term effects of rapid pacing on mRNA level of voltage-dependent K⁺ channels in rat atrium. Electrical remodeling in paroxysmal atrial tachycardia. *Circulation*, 2000 ; 101 : 2007 ~ 2014
 - 15) Kobayashi S, Reien Y, Ogura T, Saito T, Masuda Y, Nakaya H : Inhibitory effect of bepridil on hKv1.5 channel current : comparison with amiodarone and E-4031. *Eur J Pharmacology*, 2001 ; 430 : 149 ~ 157
 - 16) Thijssen VLJL, Ausma J, Borgers M : Structural remodeling during chronic atrial fibrillation : act of programmed cell survival. *Cardiovasc Res*, 2001 ; 52 : 14 ~ 24
 - 17) Manouvrier J, Sagot M, Caron C, Vaskmann G, Leroy R, Reade R, Ducloux G : Nine cases of Torsade de pointes with bepridil administration. *Am Heart J*, 1986 ; 111 : 1005 ~ 1007