ベプリジルの基礎と臨床

8. 催不整脈作用とその他の副作用について

栗田隆志^{*1} 安田正之^{*2} 中里祐二^{*2} 高橋直之^{*3}
山下武志^{*4} 安田 聡^{*1} 清水 渉^{*1} 鎌倉史郎^{*1}

ベプリジルは Ca^{2+} チャネル抑制作用のみならず、ほとんどの K^{+} チャネルの抑制効果を有している。特に I_{Ks} と I_{Kr} の双方を同時に抑制することは心室筋の再分極相を過剰に延長させ、QT延長に伴うtorsades de pointes (TdP)を招来する危険性がある。ベプリジルによるTdPの頻度は1%程度であると報告されており、Ia群薬によるTdPと同等か若干高いものと考えられる。ベプリジルを内服中にTdPを発生した患者の多くは200 mg/日の量を内服し、血中濃度は500 ng/mLを超えていた。つまり、ベプリジルは血中濃度依存性にQTを延長させる可能性がある。一方、この血中濃度を超えてもQTの延長が軽微な症例も多く、ベプリジルに過剰に反応する患者が存在することも示唆された。またTdPの発生を予見するQTcの上限値はIa群薬と同様に550 msecと考えられた。 I_{Ks} と I_{Kr} の双方の抑制は心外膜側の活動電位を顕著に延長させ、T波の逆転を誘発することが動物実験により示されている。今回はこの結果を基に、ベプリジルによるTdPを発生した患者のT波形態を検討した。比較対照群として純粋な I_{Kr} チャネル抑制薬であるニフェカラントによるTdP症例を選択した。ベプリジルによるTdP患者では、ニフェカラントのそれと比較して、 V_5 誘導におけるT波が有意に平定化または陰転化していた。ベプリジルは動物実験で示されたように心外膜側の活動電位を延長させ、再分極相における電気ベクトルを外膜側から内膜側方向へ転じることによりT波極性の変化を招来するものと考えられた。

(心電図, 2007 ; 27 : 61 ~ 73)

Keywords

- ベプリジル
- 後天性QT延長症候群
- torsades de pointes
- 催不整脈作用

I. はじめに

ベプリジルの薬理作用は Ca^{2+} チャネル抑制のみならず、遅延整流 K^{+} 電流の遅い成分(I_{Ks})、遅延整流 K^{+} 電流の速い成分(I_{Kr})、非常に速い活性化過程を示す遅延整流 K^{+} 電流(I_{Kur})、アセチルコリン感受性 K^{+}

*1 国立循環器病センター心臓血管内科
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)

*2 順天堂大学医学部循環器内科

*3 大分大学医学部第一内科

*4 心臓血管研究所

From bench to bedside of bepridil

Proarrhythmia of bepridil

Takashi Kurita, Masayuki Yasuda, Yuji Nakazato, Naoyuki Takahashi, Takeshi Yamashita, Satoru Yasuda, Wataru Shimizu, Shirou Kamakura

電流 ($I_{K_{Ach}}$) などほとんどの K^+ チャンネルの抑制効果を有している。心房筋に存在する I_{Kur} , $I_{K_{Ach}}$ の抑制は心室に大きな影響を与えないが, I_{K_s} と I_{K_r} の双方を同時に抑制することは心室筋の再分極相を過剰に延長させる可能性がある。したがってベプリジルの重要な副作用はQT延長とそれに伴う torsades de pointes (TdP) に集約される。

TdP は主に抗不整脈薬によって誘発されうる多形性心室頻拍で, ときに心室細動へ移行し, 致死的イベントに発展する危険性の高い合併症である。ベプリジルが属するⅢ群やIa群の抗不整脈薬を安全に使用するためにはTdPの発生を予知し, 予防することが重要である。

本稿ではベプリジルによって生じたTdP患者の臨床的特徴や病態を詳細に検討し, この重篤な催不整脈作用を避けるべく, 同薬剤のより安全な使用法について考察したい。

Ⅱ. ベプリジルによるTdPの頻度

ベプリジルはその薬理作用から考えて, 通常のIa

群薬やⅢ群薬よりもQTの過剰な延長やTdPをもたらす危険性が高いと予想される。表1にこれまで発表された各Ia群薬, Ⅲ群薬のTdPの発生頻度とベプリジルのそれを比較した。

Yasudaらはベプリジルに関して最も多くの症例を報告しており, 459例のベプリジル投与患者のうち, 4例 (0.9%) にTdPの発生を経験したと述べている¹⁾。

1. Ia群薬との比較

国立循環器病センターの報告によると, 入院中にIa群薬を投与された患者587例のうち, 3例 (0.5%) にTdPが発生したことが示されている²⁾。また, ESVEM試験では424例中の3例 (0.7%) にTdPが発生したと報告している³⁾。これらの結果に比べると, ベプリジルによるTdP発生頻度0.9%という数字は他のIa群薬にかかわる報告よりも若干高く, 同薬剤の薬理作用の特徴を反映している可能性がある。ただし, Yasudaらの研究¹⁾ は他科や外来など広い範疇の患者を含んだ頻度を報告したものであり, 薬剤が投与された環境を考慮しなければならない。いずれにせよ, TdPの発生率は管理する側の要因にも大き

表1

ベプリジルによるTdPの頻度	
Yasudaら(順天堂大) 心房性不整脈を有する患者(459例)に対してベプリジルを投与し, 4例 (0.9%) にTdPが発生	
Ia群、Ⅲ群薬剤によるTdPの頻度	
Ia群	
栗田ら:入院中にIa群 (disopyramide, procainamide, quinidine) を投与した患者 587 例の 3例 (0.5%)	
ESVEM: 3 / 424 (0.7%: Pimanolol 2 / 109, Quinidine 1 / 157)	
Ⅲ群	
Amiodarone	
SCDHeFT: 0 / 845 (0%)	EMIAT: 0 / 743 (0%)
AVID: 1 / 496 (0.2%)	
d,l-Sotalol	
ESVEM: 4 / 234 (1.7%)	
Pacifico: 1 / 151 (0.7%)	

く左右されることを忘れてはならない。

2. III群薬との比較

表1に示すごとく、 I_{Ks} の抑制を主な作用機序とするアミオダロンではTdPの発生頻度はきわめて低く、0～0.2%である^{4)～6)}。一方、 I_{Kr} の抑制を主な作用機序とするd,l-ソタロール(ソタロール)での発生率は0.7～1.7%と報告されており、ベプリジルよりもTdPのリスクが高い可能性がある^{3), 7)}。

アミオダロンはベプリジルに比してTdPの合併率が明らかに低いと考えてよい。この理由についてShimizuらは以下のように説明している。 I_{Ks} は活動電位持続時間(action potential duration: APD)が長いM細胞において生理的に発現が少ない(これがM細胞のAPDを延ばしている一因とされる)ため、 I_{Ks} の抑制薬(アミオダロン)は I_{Ks} チャネルの発現の多い心外膜側や心内膜側において強く作用する⁸⁾。つまりAPDが短い心筋のAPDを延長させるため、

QTが延長しても再分極のバラツキは増大しない。一方、 I_{Kr} を抑制すると、外向きK電流が I_{Ks} チャネルに大きく依存しているM細胞を極端に延長させることになる。つまり、もともとAPDが長い細胞のAPDを一層延長させるため、再分極のバラツキが拡大し、TdPのリスクが高くなる。

ベプリジルにより I_{Ks} と I_{Kr} の双方を抑制すると、さらにTdPのリスクが高まると予想されるが、実際の頻度はソタロールほどではないと考えられる。この理由についてはベプリジルの有する Ca^{2+} チャネル抑制作用と関連があるかもしれない(後述)。

III. ベプリジルの血中濃度とQT延長・TdPとの関係

これまでの報告によるとIa群薬誘発性のTdPは薬剤の濃度が治療域またはそれ以下で発症するといわれてきた²⁾。図1は国立循環器病センターが報告し

図1 TdP発生時のIa群薬の血中濃度

プロカインアミドの代謝産物であるN-acetyl procainamide (NAPA)を除いてほとんどの症例で血中濃度は治療域またはそれ以下である(図中←→で示す範囲)。つまり、薬物の血中濃度レベルからTdPの発生を予測することは困難である。

DP: disopyramide, NAPA: N-acetyl procainamide, PA: procainamide, Q: quinidine
〔文献2)より引用〕

図2 ベプリジルの血中濃度とQT時間の関係

ベプリジルは濃度依存性にQT時間を延長させることが示されている。他のI群薬とは異なり、投与量や血中濃度測定がTdPを予防するうえで有効な手段となる可能性が示唆される。
〔文献9〕より引用〕

たTdP発生時のIa群薬の血中濃度である²⁾。プロカイナミドの代謝産物であるN-acetyl procainamide (NAPA)を除いてほとんどの症例で血中濃度は治療域またはそれ以下である。つまり、薬物の血中濃度を測定してもTdPの発生を予測することは困難である。

一方、吉川らはベプリジルに関しては濃度依存性のQT延長作用を報告しており(図2)、血中濃度測定がTdPを予防するうえで有効な手段となる可能性が示唆される⁹⁾。そこで、今回、ベプリジル内服中にTdPを発症した症例について血中濃度を検討することとした。

1. 方法

三共株式会社は全国の各医療施設からの依頼に応じて1996年6月から2005年8月の間に合計244例のベプリジル血中濃度測定を行っており、今回は同社よりその資料をご提供頂いた。このデータ上に記載されている患者背景からTdPを発生した8例を抽出した。さらに対照群として、①十分な臨床効果が確認されている、②副作用がない、③QT時間が500 msec未満、の3つの条件がすべて明記されてい

る34例を選択し、これらにおける血中濃度をTdP発生患者のそれと比較した。血中濃度は高速液体クロマトグラフィー法を用いて行った¹⁰⁾。

2. 結果

採血は内服後平均8.1時間(2.0～22.0時間)で行われ、TdP群と非TdP群との間にこれらの値に明らかな差はなかった。また1日の平均投与量はTdP群が 181 ± 37 mg/日(150～200 mg/日)、非TdP群が 130 ± 48 mg/日(50～200 mg/日)であり、TdP群で有意に多かった($p < 0.01$)。

図3に血中濃度の比較を示す。TdP発生患者のベプリジル血中濃度は非TdP患者に比べて有意に高かった(827 ± 421 ng/mL vs 486 ± 363 ng/mL, $p = 0.02$)。また、TdP発生患者の血中濃度は全例で500 ng/mLを超えていた。しかし、非TdP群でも11/34例(32%)の患者で血中濃度が500 ng/mL以上であり、両群間において、かなりの患者で血中濃度が重複していた。

3. 考察

今回の検討ではTdP発生患者のベプリジル投与量

図3 ベプリジル投与患者における血中濃度

TdP群のベプリジル血中濃度は非TdP群に比べて有意に高かった。また、TdP発生患者の血中濃度は全例で500 ng/mLを超えていた。しかし、非TdP群でも11/34例(32%)の患者で血中濃度が500 ng/mL以上であり、両群間において、かなりの患者で血中濃度が重複していた。

と平均血中濃度は非TdP群に比して高く、ベプリジルは投与量と濃度依存性にTdPを誘発している可能性が示唆された。TdPの予防という観点から考察するとベプリジルの初期投与量は最大で150 mg/日、血中濃度は500 ng/mLを超えないように調節することが推奨される。しかしながら、QTの延長を認めない非TdP群でも11/34例(32%)の患者で血中濃度が500 ng/mLを超えており、Ia群薬と同様にベプリジルに対して過剰反応を示す一群が存在するようである。Ia群薬に対するQT延長の過剰反応が生じる原因については、異常遺伝子発現の不全や遺伝子の多様性で説明されている^{11)~13)}。例えば心電図上、明らかなQT延長として現れない程度に I_{Kr} が減少した症例において(Rodenはこれをrepolarization reserveの減少と表現している¹⁴⁾)、後天的な要因として例えばIa群薬などによる I_{Kr} チャネルの抑制が加わると一気に K^+ 電流が減少し、過剰なQT延長が生じると考えられている。

ベプリジル200 mg/日を投与された成人男子の平均血中濃度は430 ng/mLと報告されており、本研究

で示されたTdP発生患者における下限値(500ng/mL)と大きな差がない。また500 ng/mLを超えても軽度のQT時間にとどまる症例や、さらにはこれ以上の濃度を維持しないと臨床的効果が得られない症例も存在しうる。つまり、この値(500 ng/mL)はあくまで参考とすべきものであり、薬剤の用量はその有効性、心電図上のQT時間などを加味して個別に適量を決定する必要がある。

また、今回は検討できなかったが、低K血症が後天性QT延長症候群(A-LQTS)のTdP発生に付加的要因として関与していることが以前より指摘されている^{1), 2)}。ベプリジルによるTdPも例外ではなく、外来で管理する場合は血清K値が4.0 mEq/L以下にならないよう配慮すべきである。

IV. TdPとT波の形態

Ia群薬に関連したA-LQTSとTdP発生時には大きな陰性T波を伴うことがしばしば経験される。この特徴的なT波の逆転現象は再分極相において電気ベクトルが心電図記録部位から遠ざかる方向(心外膜

から心内膜方向)に向いていること, すなわち, 心内膜側に比べて心外膜側のAPDが大きく延長している病態を示唆する。

Shimizuらの報告によると心外膜側のAPDは生理的に最も短いとされ, 彼らの先天性QT延長症候群(C-LQTS)を模した実験(単一のチャネルを標的にした実験)でも常に心外膜側のAPDは最短であり, T波形態との関連性は常に陽性のT波を基本に考察されている^{8), 15)}。

一方, A-LQTSにおけるT波陰転化の機序についてはいくつかの動物実験において検討されている^{16)~18)}。これらでは共通して I_{Ks} と I_{Kr} の双方を薬理的に抑制する方法が用いられており, 興味深いことに生理的には最も短い心外膜側のAPDが極端に延長してT波が逆転することが報告されている。 I_{Ks} と I_{Kr} の強力な抑制作用を有するベプリジルでは同様の電気生理学的異常(T波の逆転現象)が生じる可能性がある。今回はこの仮説を証明するため, ベプリジルと, 純粋な I_{Kr} チャネル抑制薬であるニフェカラントによって発生したTdP時のT波形態を比較した。

1. 対象と方法

ベプリジルによるTdP症例は国立循環器病センターを除く筆者らの3施設からの7症例(順天堂大学から4例, 大分大学から2例, 心臓血管研究所より1例)¹⁾とTdP発生前後の12誘導心電図が掲載されている1例報告¹⁹⁾の合計8症例をベプリジルTdP群(Bep-TdP群)とした(順天堂大学の4症例は文献1にすでに掲載されているものと共通している)。平均年齢は 73 ± 8 歳, 6名が男性であった。ベプリジルの投与量は平均 150 ± 46 mg/日であった。

また, ニフェカラントによるTdPについては国立循環器病センターで経験された4例にTdP発生前後の12誘導心電図が掲載されている2つの症例報告^{20), 21)}を加え, 合計6例をニフェカラントTdP群(Nif-TdP群)とした。平均年齢は 68 ± 14 歳で, 半数の3名が男性であった。

12誘導心電図については薬剤投与前(Bep-TdP群の症例8のみ薬剤中止後)とTdP発生時のものを解

析対象とした。TdP発生時の心電図は可能な限りTdP発生の時間に近いものを用いた。投薬(TdP発生)前後の12誘導心電図がすべての症例において記録されているわけではなかったため, 今回は最も多くの症例で共通して入手可能であった V_1 と V_5 誘導において以下の指標, ①心拍数, ②QT時間, ③心拍数補正したQTc時間($QTc = QT / \sqrt{RR}$ sec), ④T波高について検討を行った。心房細動時の心電図では最も平均的なR-R間隔後のQTを計測し, 心拍数補正はそれに先行するR-R時間を用いた。心房細動波の振幅が0.1 mV以上の誘導ではT波高の計測は行わなかった。T波高はT-P線を基線とし, T波振幅が基線から最も大きく偏位する点の電位を計測した。2相性のT波ではピークの絶対値が大きいほうを用いた。

薬剤投与前後での比較については投与前の心電図が入手できなかったBep-TdP群の症例8を, また, 投薬前の V_1 誘導での心房細動波が大きかったBep-TdP群の症例2を該当する検討から除いた。

2. 結果

表2と表3に両群での薬剤投与前後のQTとT波高に関する結果を示す。

①QTcの比較

Bep-TdP群, Nif-TdP群ともに投与前後で V_1 , V_5 誘導において有意にQTcが延長していた。ベプリジル投与前後のQTcは V_1 誘導で 0.44 ± 0.04 secから 0.54 ± 0.07 sec, V_5 誘導で 0.48 ± 0.06 secから 0.60 ± 0.04 secに延長した。ニフェカラント投与前後のQTcは V_1 誘導で 0.47 ± 0.04 secから 0.65 ± 0.06 sec, V_5 誘導で 0.51 ± 0.02 secから 0.66 ± 0.06 secに延長した。図4左に両群における V_5 誘導のQTc(TdP発生時)を示す。国立循環器病センターで経験されたIa群薬によるTdP発生時のQT延長(図4右)と同様にQTcはBep-TdP群の全例で0.55sec以上であった。また, Nif-TdP群のQTcはBep-TdP群のそれに比して有意に延長していた(0.60 ± 0.04 sec vs 0.66 ± 0.06 sec, $p < 0.05$)。

②T波極性の比較

表2 ペプリジルによるTdP症例

症例	年齢	性	QTc V1 (sec)		T amp V1 (mV)		QTc V5 (sec)		T amp V5 (mV)	
			pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
1	78	M	0.48	0.55	+0.15	+0.2	0.41	0.60	+0.1	-0.24
2	64	M	-	-	-	-	0.5	0.61	+0.3	+0.4
3	79	F	0.42	0.58	+0.3	+0.2	0.49	0.60	+0.4	-0.25
4	64	F	0.37	0.59	+0.1	+0.35	0.41	0.59	+0.5	-2.2
5	76	M	0.45	0.56	+0.1	+0.1	0.56	0.69	+0.05	-0.45
6	85	M	0.46	0.61	+0.1	+0.1	0.51	0.57	+0.1	-0.6
7	64	M	0.49	0.47	+0.6	+0.3	0.51	0.60	+0.25	+0.1
8	74	M	-	0.43	-	0.0	-	0.57	-	-0.3
平均			0.44	0.54	+0.23	+0.21	0.48	0.60	+0.24	-0.46
±SD			0.04	0.07	0.20	0.10	0.06	0.04	0.17	0.84

表3 ニフェカランによるTdP症例

症例	年齢	性	QTc V1 (sec)		T amp V1 (mV)		QTc V5 (sec)		T amp V5 (mV)	
			pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
1	77	M	0.50	0.58	+0.4	-0.15	0.51	0.61	-0.8	+0.15
2	69	M	0.49	0.69	+0.1	+0.15	0.51	0.65	-0.2	-0.2
3	87	M	0.46	0.74	+0.2	+0.25	0.49	0.78	-0.1	+0.25
4	71	F	0.48	0.63	+0.4	-0.3	0.54	0.65	-0.3	-0.3
5	57	F	0.39	0.58	-0.4	-0.25	0.54	0.63	-0.4	-0.7
6	48	F	0.50	0.67	+0.2	+0.3	0.48	0.64	-0.1	-0.05
平均			0.47	0.65	+0.16	0	0.51	0.66	-0.32	-0.13
±SD			0.04	0.06	0.30	0.26	0.02	0.06	0.26	0.35

図5にペプリジル非投与時と同薬剤によるTdP発生時の代表的な心電図(症例3)を示す。V₁、V₅ともにQTcが明らかに延長している(V₁: 0.42 sec→0.58 sec, V₅: 0.49 sec→0.60 sec)。また、V₁でのT波高は+0.3 mVから+0.2 mVに減高し、V₅でのT波高は+0.4 mVから-0.25 mVに陰転化した。

図6にニフェカラン非投与時と同薬剤によるTdP発生時の代表的な心電図(症例3)を示す。V₁、V₅ともにQTcが明らかに延長している(V₁: 0.46 sec→0.74 sec, V₅: 0.54 sec→0.78 sec)。また、V₁でのT波高は+0.2 mVから+0.25 mVに変化し、V₅でのT波高は-0.1 mVから+0.25 mVに増高

図4 QT時間の延長

左：ベプリジル群，ニフェカレント群のTdP発生時のV₅誘導におけるQTcを示す．両群において薬剤投与後，全例でQTcが0.55 sec以上に延長していた．また，ニフェカレント群のQTcはベプリジル群のそれに比して有意に延長していた．

右：筆者らが経験したIa群薬によるTdP発生時のQTcを示す．図左と同様にQTcはほぼ全例で0.55 sec以上であった．〔文献2)より引用〕

図5 ベプリジルによるTdP患者の心電図変化

ベプリジル非投与時と同薬剤によるTdP発生時の心電図(症例3)を示す．V₁，V₅ともにQTcが明らかに延長している(V₁：0.42 sec→0.58 sec，V₅：0.49 sec→0.60 sec)．また，V₁でのT波高は+0.3 mVから+0.2 mVに減高し，V₅でのT波高は+0.4 mVから-0.25 mVに陰転化した．

図6 ニフェカランによるTdP患者の心電図変化

ニフェカラン非投与時と同薬剤によるTdP発生時の代表的な心電図(症例3)を示す。V₁、V₅ともにQTcが明らかに延長している(V₁: 0.46 sec→0.74 sec, V₅: 0.54 sec→0.78 sec)。また、V₁でのT波高は+0.2 mVから+0.25 mVに変化し、V₅でのT波高は-0.1 mVから+0.25 mVに増高した。

図7 V₁誘導におけるT波高の変化

全体でみたV₁におけるT波高の変化を示す。Bep-TdP群の投与前後のT波高は0.23 ± 0.20 mVと0.21 ± 0.10 mV, Nif-TdP群の投与前後のT波高は0.15 ± 0.30 mVと0 ± 0.26 mVであり、有意な変化は観察されなかった。

図8 V_5 誘導におけるT波高の変化

全体でみた V_5 におけるT波高の変化を示す。T波高はベプリジル群において 0.24 ± 0.17 mVから -0.46 ± 0.83 mVに有意に減高した。ベプリジル群の非投与時は症例8を除く7例全例でT波は陽性であり、そのうち5例においてTdP発生時にT波が陰転化した。また、ニフェカルアント群における V_5 での変化は -0.32 ± 0.26 mVから -0.13 ± 0.35 mVに変化したが有意差はなかった。

した。

全体でみた V_1 におけるT波高の変化を図7に示す。Bep-TdP群の投与前後のT波高は 0.23 ± 0.20 mVと 0.21 ± 0.10 mV、Nif-TdP群の投与前後のT波高は 0.15 ± 0.30 mVと 0 ± 0.26 mVであり、有意な変化は観察されなかった。一方、図8に示すごとく、 V_5 におけるT波高はBep-TdP群において 0.24 ± 0.17 mVから -0.46 ± 0.83 mVに有意に減高した。Bep-TdP群の非投与時は症例8を除く7例全例でT波は陽性であり、そのうち5例においてTdP発生時にT波が陰転化した。また、Nif-TdP群における V_5 での変化は -0.32 ± 0.26 mVから -0.13 ± 0.35 mVに変化したが有意差はなかった。Bep-TdP群の V_5 において予想されたT波変化が認められたため、同誘導におけるT波高の変化(TdP時T波高-非投与時T波高、単位はmV)を2群間で比較した(図9)。Bep-TdP群においてT波高の変化は $-0.69 \pm$

0.93 mVであり、Nif-TdP群の投与前後のT波高の変化($+0.19 \pm 0.42$ mV)に比して有意に低値を示した。Bep-TdP群では7例中6例においてT波は減高(あるいは陰転化)し、Nif-TdP群では6例中3例で増高、2例で不変、1例で減高した。

3. 考察

今回の検討において、ベプリジルによるTdP患者の多くで V_5 誘導におけるT波の陰転化が認められた。一方、ニフェカルアントによるTdP患者ではT波の陰転化例は少なく、 K^+ チャネルに対する抑制作用の違いがT波形態の変化に寄与している可能性が示唆された。

①T波逆転のメカニズム

いくつかの動物実験によると I_{ks} と I_{kr} の双方のブロックによるT波の逆転は心外膜側の顕著なAPD延長が原因であるといわれている。Aibaらは生理的には最も短いAPDを有する心外膜側心筋が極端に

図9 ベプリジル投与患者の V_5 誘導におけるT波高の変化
 V_5 誘導におけるT波高の変化(TdP時T波高－非投与時T波高, mV)の比較を示す．ベプリジル群においてT波高の変化は -0.69 ± 0.93 mVであり，ニフェカレント群の投与前後のT波高の変化($+0.19 \pm 0.42$ mV)に比して有意に低値を示した．ベプリジル群では7例中6例においてT波は減高(あるいは陰転化)し，ニフェカレント群では6例中3例で増高，2例で不変，1例で減高した．

延長する原因として，Lタイプ Ca^{2+} チャネルを介した Ca^{2+} の過剰な流入を挙げている¹⁸⁾．心外膜側心筋はもともと一過性外向き電流(I_{to})が豊富で， Ca^{2+} 電流(I_{ca})はこれに連動して再活性化するという実験結果が示されている¹⁹⁾． I_{ks} と I_{kr} の双方のブロックにより心外膜側心筋が他の心筋と同等に延長した条件下で， I_{to} によって I_{ca} が再活性化されると，さらにAPDが延長し，T波が逆転する．この状況では容易に早期後脱分極(early afterdepolarization: EAD)が誘発され，TdPが出現するものと考えられる．Aibaらの実験¹⁸⁾ではベラパミルによるEADの抑制とAPDの短縮が確認されており，ベプリジルの有するCa拮抗作用は幸いにも I_{ks} と I_{kr} の双方のブロックによる過剰なQT延長を緩和している可能性がある．

今回の検討で認められた V_5 誘導におけるT波の逆転(または減高)はこれらの実験で示された心外膜側

心筋のAPD延長を表すものと考えられる．また，今回はⅡ，Ⅲ， aV_F 誘導での検討は行わなかったが，12誘導心電図が得られた多くの症例で V_5 と同様にⅡ，Ⅲ， aV_F でもT波の逆転を認めている．一方， V_1 誘導ではT波振幅の明らかな変化は認めず，心外膜側のAPD延長は左室側壁や下壁が中心であり，右室や中隔領域では顕著でない可能性が示唆された．

Ia群薬は主に I_{kr} チャネルを抑制するが，同薬剤によって誘発されるTdP患者でもときに著明なT波の逆転が観察される．これはsubclinicalなレベルで I_{ks} が低下した，いわゆる不全型の先天性QT延長症候群の存在を考えると説明しやすい^{11)～14)}，¹⁹⁾． I_{ks} 低下により遺伝的レベルでrepolarization reserveが減少している状態で，後天的に I_{kr} の抑制が加わるとベプリジルによるTdPと同様に心外膜側のAPDが大きく延長する可能性がある．また，Ia群薬によるTdP

の多くが低い血中濃度で生じていること、つまり薬剤に対して過剰に反応するという事実もこれによって説明可能である。

②QT時間延長の違い

今回の検討ではNif-TdP群のQTcはBep-TdP群に比して有意に延長していた。これはおそらくニフェカラント投与が必要とされる臨床的背景に関連している²²⁾。ニフェカラントは多くの場合、他剤抵抗性の重症心室性不整脈に対して使用される。つまり、極めて重篤な不整脈を抑制するためには危険水域を超えたQT延長が要求されることも少なくない。このような切迫した状況がNif-TdP群においてより大きくQTを延長させる要因となったものと考えられる。また、本試験の限界にも関連することであるが、ニフェカラントが投与された患者にはすべて基礎心疾患(主に急性冠症候群)が存在し、心機能が不良な症例も多かった。心不全、低酸素血症、虚血、自律神経活動の変動、腎機能低下などにより患者の状態が不安定であったこともニフェカラントに対する過剰な反応を惹起した一因であったかもしれない。

4. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第1はBep-TdP群とNif-TdP群の患者背景の違いである。ベプリジルはほとんどの症例で心房細動の治療目的で使用されているが、ニフェカラントはすべての症例において心室頻拍に対して投与されている。図8に示すごとく、V_sのT波振幅は薬剤投与前からNif-TdP群において有意に低く、虚血などがT波の形態異常に影響していた可能性がある。また、ニフェカラント投与患者の治療目的はすべてが心室頻拍であり、同薬剤の投与後に生じた多形性心室頻拍については、本来患者が有していた頻拍が薬剤の影響によって変性した可能性を否定できない。しかし、投与前後での心室頻拍(VT)の特徴(単形性か多形性か、頻拍レートの違い)やVT発生前の状況(先行RRの変動や先行PVC発生の有無)には明らかな違いがあり、TdPは元来のVTが変化したというよりは、QT延長に起因する新たなVTと判断した。第2に、ベプ

リジルは経口投与、ニフェカラントは静注投与であり、薬剤投与経路の違いが心筋の反応に影響を与えた可能性を否定できない。この点からいえばベプリジルの対照群としてd,l-ソタロールを選択すべきであったかも知れない。しかし、d,l-ソタロールによるTdPについては自験例がなく、文献などでも十分なデータが揃った症例を収集することが不可能であったため、今回はニフェカラントをpure I_{Kr} blockerとして選択した。

謝辞

ベプリジルやその血中濃度についての情報をご提供頂いた志村武彦氏(三共株式会社)に心より感謝申し上げます。

【文 献】

- 1) Yasuda M, Nakazato Y, Sasaki A, Kawano Y, Nakazato K, Tokano T, Daida H : Clinical evaluation of adverse effects during bepridil administration for atrial fibrillation and flutter. *Circ. J.* 2006 ; 70 : 662 ~ 666
- 2) 栗田隆志, 大江 透, 片桐有一, 瀧 晋一, 新城哲治, 清水 渉, 高木 洋, 相原直彦, 鎌倉史郎, 下村克朗 : 抗不整脈薬の催不整脈作用に関する検討-その発生頻度と発生機序. *心電図*, 1993 ; 13 : 48 ~ 55
- 3) Mason JW : A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. N Engl J Med*, 1993 ; 329 : 452 ~ 458,
- 4) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators : Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 225 ~ 237
- 5) A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N Engl J Med*, 1997 ; 337 : 1576 ~ 1583
- 6) Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A,

- Schwartz PJ, Simon P : Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction : EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet*, 1997 ; 349 : 667 ~ 674
- 7) Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, Prystowsky EN : Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med*, 1999 ; 340 : 1855 ~ 1862
 - 8) Shimizu W, Antzelevitch C : Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome : effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation*, 1998 ; 98 : 2314 ~ 2322
 - 9) 吉川俊治, 鈴木 誠, 一原直昭, 永堀 恒, 佐藤俊一, 荒川鉄雄, 大原貴裕, 松村昭彦, 橋本裕二 : 持続性心房細動におけるベプリジル血中濃度モニタリングの有用性. 不整脈, 2005(抄録) ; 26 : 301
 - 10) 山崎泰志, 森本奈々子, 伊東康男 : 高速液体クロマトグラフィーによるヒト血清中ベプリジル濃度測定. 臨床医薬, 1998 ; 14 : 139 ~ 145
 - 11) Yang P, Kanki H, Drolet B, Yang T, Wei J, Viswanathan PC, Hohnloser SH, Shimizu W, Schwartz PJ, Stanton M, Murray KT, Norris K, George AL Jr, Roden DM : Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation*, 2002 ; 105 : 1943 ~ 1948
 - 12) Donger C, Denjoy I, Berthet M, Neyroud N, Cruaud C, Bennaceur M, Chivoret G, Schwartz K, Coumel P, Guicheney P : KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation*, 1997 ; 96 : 2778 ~ 2781
 - 13) Kubota T, Shimizu W, Kamakura S, Horie M : Hypokalemia-induced long QT syndrome with an underlying novel missense mutation in S4-S5 linker of KCNQ1. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000 ; 11 : 1048 ~ 1054
 - 14) Roden DM : Taking the “idio” out of “idiosyncratic” : predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998 ; 21 : 1029 ~ 1034
 - 15) Shimizu W, Antzelevitch C : Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 35 : 778 ~ 786
 - 16) Emori T, Antzelevitch C : Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I (Kr) and I (Ks) block. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 1369 ~ 1378
 - 17) Yan GX, Wu Y, Liu T, Wang J, Marinchak RA, Kowey PR : Phase 2 early afterdepolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome : direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall. *Circulation*, 2001 ; 103 : 2851 ~ 2856
 - 18) Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Noda T, Miyoshi S, Ding WG, Zankov DP, Toyoda F, Matsuura H, Horie M, Sunagawa K : Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 45 : 300 ~ 307
 - 19) 佐伯知昭, 加藤正子, 岡田雅美, 大手信之, 木村玄次郎 : Bepridil hydrochloride により著明な QT 延長から torsades de pointes を起こした 1 例. 内科, 2003 ; 91 : 961 ~ 963
 - 20) 古嶋博司, 池主雅臣, 鷺塚 隆, 田川 実, 杉浦広隆, 相澤義房 : 初回に有効性の確認された塩酸ニフェカランの使用で著明な QT 延長を伴う多形性心室頻拍を生じた心サルコイドーシスの 1 例. 呼吸と循環, 2002 ; 50 : 535 ~ 540
 - 21) 高山英男, 加藤貴雄 : 新しい静注不整脈治療薬ニフェカランの致死的不整脈に対する急性効果. *Progress in Medicine*, 2001 ; 21 : 1425 ~ 1430
 - 22) 栗田隆志, 岡村英夫, 安田 聡, 鎌倉史郎, 坂東 興, 由谷親夫, 植田初江, 池田喜彦, 上野和行 : ニフェカランとソタロールニフェカランの副作用一. 心電図, 2004 ; 24 (suppl) : S-3-67-78