ニフェカレントが有効な誘発性心室頻拍の電気生理学的特徴

辰本明子*¹ 櫻田春水*¹ 小宮山浩大*¹ 岡崎英隆*¹
弓場隆生*¹ 谷井博亘*¹ 小泉章子*¹ 田辺康宏*¹
深水誠二*¹ 山口博明*¹ 手島 保*¹ 西崎光弘*²
平岡昌和*³

ニフェカレントは難治性心室頻拍(VT)に用いられる薬剤であるが、どのようなVTにより有効であるかは明らかでない。そのためプログラム刺激(PES)により誘発されたVTにニフェカレントを使用し、有効性に関する因子を検討した。【方法】PESで血行動態不安定な持続性VTが誘発された14例にニフェカレントを投与(5分で0.3 mg/kg 静注後、0.4～0.8 mg/kg/hrで持続静注)し、刺激を繰り返した。【結果】10例(71.4%)でVTの誘発が抑制された。有効群と無効群でVT周期長(CL)、使用前後の右室有効不応期(ERP)、QTcを比較したところERP、QTcは両群に差を認めなかったが、VTCLは有効群で有意に短縮していた。【結論】ニフェカレントはVTCLの短い頻拍により有効であることが示された。

(心電図, 2007 ; 27 : 154～159)

I. はじめに

ニフェカレントは現在日本で使用可能な唯一の静

Keywords

- 心室頻拍
- 塩酸ニフェカレント
- 周期長

*1 東京都立広尾病院循環器科
(〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿2-34-10)
*2 横浜南共済病院循環器センター
*3 東京医科歯科大学

注用Ⅲ群抗不整脈薬である。本薬剤のもつカリウムチャンネル遮断による不応期延長効果は、従来リエントリー性不整脈に対し多用されてきたナトリウムチャンネル遮断薬のもつ伝導抑制作用とは異なる抗不整脈作用である。そのため、特に難治性心室頻拍(ventricular tachycardia: VT)に対する有効性が注目されているが、どのようなVTにより有効であるかは明らかではない^{1), 2)}。

今回われわれは、電気生理検査によるVT誘発試験を行い、ニフェカレント投与前後の電気生理学的

Electrophysiological characteristics of induced ventricular tachycardia effectively treated by Nifekalant hydrochloride
Akiko Tatsumoto, Harumizu Sakurada, Kota Komiyama, Hidetaka Okazaki, Takao Yuba, Hironobu Tanii, Akiko Koizumi,
Yasuhiro Tanabe, Seiji Fukamizu, Hiroaki Yamaguchi, Tamotsu Tejima, Mitsuhiro Nishizaki, Masayasu Hiraoka

2006年9月1日 原稿受領 / 2006年12月21日 掲載承認

特徴を検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

当院にて2004年10月からの12ヵ月間に電気生理検査を行い、プログラム刺激(programmed electrical stimulation: PES)により、収縮期血圧が60 mmHg未満に低下する持続性VTが再現性をもって誘発された、基礎心疾患を有する14症例(男性10例、女性4例、平均年齢 62.2 ± 10.5 歳)を対象とした。

電気生理検査に先立ち、本人および家族に説明を行い、文書による同意を得た。

2. 検査方法

PESに先立ち、全例で加算平均心電図検査および、左室造影を行った。加算平均心電図はCorazonics社 Predictor Unit Version6.1を使用した。

PESは以下のプロトコルで行った。

無投薬下に、まず右室心尖部(right ventricular apex: RVA)、続いて右室流出路(right ventricular outflow tract: RVOT)から1～3発の期外刺激、頻回刺激を行った。刺激出力は拡張期閾値の2倍とした。

期外刺激法は600 msec、400 msecの2種類の基本刺激周期を用いた。期外刺激の最短刺激周期は、2連期外刺激では180 msecまで、3連期外刺激では200 msecまでとし、その範囲内で心室筋を捕捉可能な最短刺激周期においては刺激を5回繰り返し行った。頻回刺激は刺激頻度200/分(周期300 msec)から開始し、10/分ずつ頻度を増加させ、250/分(周期240 msec)まで実施した。なお、各周期での刺激数は10～20拍とした。

持続性VTが誘発された場合、同一の刺激を繰り返し、少なくとも2回以上誘発されることをもって再現性ありと判定した。持続性VTとは、30秒以上持続するもの、あるいは30秒以下であっても血行動態の悪化のため早急な治療を要するものと定義した。VTが持続した場合は心室ペースングまたは直流通電により停止させた。

検査中は心電図、観血的持続動脈圧、経皮的酸素

飽和度のモニタリングを行った。

また誘発されたVTは、単形性(同一QRS波形の持続するもの)、多形性(QRS波形が連続的に変化するVTで単一のQRS波形が5拍以上持続しないもの)、複数単形性(複数の波形の単形性VTがみられ、一つの波形から他へ移行するもの)に分類した。

3. ニフェカレント投与方法

ニフェカレントは、50 mgを生理食塩水50 mLで用時溶解し、末梢静脈より投与した。0.3 mg/kgを5分間で静脈注射後、引き続き0.4 mg/kg/hrにて持続静注を開始した。持続静注開始10分後より、上述のPESを再度行った。PESによりVTが誘発された場合、ニフェカレントを最大0.8 mg/kg/hrまで増量のうえ、PESを繰り返した。なお0.8 mg/kg/hrは、本薬剤の第I相試験で安全性の確認された最大投与量である³⁾。

症例によっては、ニフェカレント投与前には、RVAからの刺激で再現性あるVTが誘発されたため、RVOTへの刺激を行っていない例もある。しかし、この場合でも、ニフェカレント投与後にRVAからVTが誘発されなかった際は、RVOTからの刺激も追加し有効性を検討した。

4. 計測項目

加算平均心電図におけるRMS40値を計測し、20 μ V未満を心室遅延電位陽性とした。

左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF)は、左室造影を用いSimpson法により計測した。

ニフェカレント投与前後での右室有効不応期(effective refractory period: ERP)、QT時間、RR間隔を計測し、QT時間、RR間隔からQTcを算出した。またニフェカレント投与前に誘発されたVT周期長(VT cycle length: VTCL)を計測した。VTCLは、誘発されたVT中の最初の10拍の平均RR間隔とした。

5. 効果判定

ニフェカレント投与によりVTがまったく誘発されなくなった場合、あるいは誘発されるものの15拍

以内に自然停止するようになった場合を有効とした。

6. 統計解析

測定値は平均±標準偏差(SD)で示した。有効群、無効群の2群間での臨床的指標、誘発されたVTの電気生理学的指標、およびニフェカレント使用前後の電気生理学的指標の比較を2標本t検定、もしくは対応のあるt検定を用いた。p<0.05をもって有意差ありと判定した。

Ⅲ. 結 果

1. 患者の臨床的背景

全14症例の患者背景を表1に示す。14例の基礎心疾患の内訳は、陳旧性心筋梗塞11例、心筋炎後遺症1例、拡張型心筋症1例、肥大型心筋症1例であった。

14症例中10症例(71.4%)で、ニフェカレント投与によりVT誘発が抑制された(有効群)。4症例(28.6%)では誘発抑制はみられなかった(無効群)。有効群10症例のうちの2症例は、ニフェカレント0.4mg/kg/hrではVT誘発が抑制されず、0.8mg/kg/hrまで増量し、有効性が認められた。また無効群のすべてで、ニフェカレントは0.8mg/kg/hrの最大投与量まで増量した。

有効群、無効群の2群間において、年齢(有効群61.3±10.7歳、無効群65.8±11.6歳、p=0.503)、LVEF(有効群52.7±19.1%、無効群32.8±9.6%、p=0.074)に有意差を認めなかった。加算平均心電図におけるRMS40は有効群18.1±13.7μV、無効群6.5±1.7μVと無効群で低値であったが、有意差を認

表1 対象の患者背景

	年齢(y.o.)	性別	基礎心疾患	左室駆出率(%)	SAECG RMS40(μV)
有効群					
①	56	M	OMI	34	25
②	65	M	OMI	44	20
③	42	F	心筋炎後	88	9
④	76	M	OMI	71	11
⑤	56	F	OMI	38	6
⑥	68	F	HCM	75	45
⑦	54	M	OMI	37	5
⑧	62	M	OMI	54	29
⑨	57	M	OMI	34	16
⑩	77	M	OMI	71	11
無効群					
⑪	63	M	DCM	31	9
⑫	51	M	OMI	42	5
⑬	71	M	OMI	38	6
⑭	78	F	OMI	20	4

有効群のうちの2例(⑤, ⑦), および無効群のすべてでニフェカレントは0.8mg/kg/hrの最大投与量まで増量した。有効群、無効群において年齢、性別、基礎心疾患の分布に差を認めなかった。

OMI: 陳旧性心筋梗塞, DCM: 拡張型心筋症, HCM: 肥大型心筋症

めなかった ($p = 0.126$)。ただし RMS40 値 20 未満の心室遅延電位陽性例は、有効群 10 例中 6 例であったが、無効群では全例であった。

2. ニフェカレント投与前 VT 波形

ニフェカレント投与前、全例で RVA からの 2 連あるいは 3 連期外刺激により VT が誘発された。投与前に誘発された VT の QRS 波形は、単形性が有効群 3 例、無効群 3 例、多形性が有効群 4 例、無効群 1 例、複数単形性が有効群 3 例、無効群 0 例であった。

3. ニフェカレント投与前後の ERP

ニフェカレント投与後、RVA における ERP は全例で延長した。有効群では投与前 250.00 ± 19.43 msec、投与後 309.00 ± 17.28 msec、無効群では投与前 260.00 ± 25.82 msec、投与後 282.50 ± 33.04 msec であり、それぞれの群で投与前後に有意差をもって ERP が延長した (図 1) が、投与前値、投与後値は 2 群間に差はなかった。

4. ニフェカレント投与前後の QTc

ニフェカレント投与後、全例で QTc が延長した。

有効群では投与前 448.70 ± 54.55 、投与後 499.60 ± 22.29 、無効群では投与前 446.00 ± 36.40 、投与後 531.00 ± 35.56 であり、それぞれの群で投与前後に有意差をもって QTc が延長した (図 2) が、投与前値、投与後値には 2 群間で差はなかった。

5. ニフェカレント投与前の VTCL

投与前に誘発された VTCL は、有効群 195 ± 23 msec (165 ~ 250 msec)、無効群 252.5 ± 41 msec (200 ~ 320 msec) で、有効群において有意に短かった ($p = 0.005$, 図 3)。

IV. 考 察

1. ニフェカレント有効例の臨床的特徴

器質的心疾患に合併する不整脈治療においては、これまでしばしばナトリウムチャンネル遮断薬が用いられてきた。しかし、その有効性は必ずしも高くなく、また患者の多くは、心収縮能が低下しているため薬剤の陰性変力作用が問題であった。

本研究では、ニフェカレントの有効性が左室収縮

図 1 ニフェカレント投与前後の RVA ERP の比較
それぞれの群で投与後に ERP の有意な延長を認めたが、両群間の差は認められなかった。

図 2 ニフェカレント投与前後の QTc 時間の比較
それぞれの群で投与後に QTc の有意な延長を認めたが、両群間の差は認められなかった。

図3 ニフェカラント投与前のVT周期長の比較
周期長は無効群に比較し、有効群で有意に短かった。

能低下症例でやや低かったが有意差はなく、LVEF 40%以下の7例でも4例(57.1%)で有効であった。本薬剤は、陰性変力作用が少ないことが知られており、低左心機能の患者においても、十分な量を用いることが可能であり、高いVT誘発抑制効果が期待できると考えられた。

多くの症例で加算平均心電図における心室遅延電位は陽性を示し、伝導遅延を基盤とした不整脈基質の存在が示唆されたが、ニフェカラントの有効性には関与しなかった。

2. ニフェカラント有効例の電気生理学的特徴

ニフェカラントは、EPSにより誘発された単形性、多形性、複数単形性いずれの波形のVTにも有用であった。また、これらのVTはいずれも再現性をもって誘発が可能である点から、すべてリエントリー性VTと考えられた。

右室ERPは、いずれの群においてもニフェカラント使用により延長した。またQTcも、いずれの群においても使用後に10～15%の有意な延長を示した。

今回ニフェカラント薬剤血中濃度は測定していないが、有効不応期や、QTcの延長度からは、いずれの群でも薬剤が十分な治療域濃度に達していたものと考えられ、誘発抑制効果が薬剤量や濃度の影響を受けた可能性は低いと考えられた。

ニフェカラントが有効なVTは有意に短い周期長をもつという特徴がみられた。症例により異なるため断定することはできないが、周期長の短い頻拍では、長い頻拍に比べ、頻拍回路内の興奮間隔が短い可能性が考えられる。このため、わずかな不応期延長によっても興奮前面が不応期に衝突し、頻拍の発生・維持が不能となるものと考えられた。したがってニフェカラントはVTCLが短いVT、すなわち、より重症度の高いVTを有する症例で高い有効性が期待できると思われた⁴⁾。

3. 本研究の問題点

ニフェカラントは静注剤のみであることから、慢性期管理のための内服薬への切り替えを目的とした電気生理学的ガイド治療としての意義は必ずしも十分ではない。また、今回われわれはニフェカラントによるVTの停止効果については検討していない。VT持続中の使用による停止効果は、過去の報告においても50～60%にとどまり、これは本薬剤のもつカリウムチャネル遮断作用(I_{Kr})の逆頻度依存性によるものであると考察されている⁵⁾。本研究の意義は、ニフェカラントによるVT誘発抑制効果を示したことにある。すなわち、electrical stormのような繰り返されるVT発作がみられた場合、ニフェカラント投与により、再発予防効果が期待されることが考えられた。

本研究においては、0.4 mg/kg/hrで有効性が得られず0.8 mg/kg/hrまでの増量をもって有効性の得られた症例が2症例存在した。このことから、本薬剤に用量依存性の効果があるとも考えられる。薬剤の使用中は高度な徐脈、QT時間の延長やT波の形状の変化、および血清カリウム値などに注意を要する⁶⁾ことを前提とすれば、短期間の使用においては、投与量の増加は試みる価値があると考えられた。

V. 結 語

誘発性心室頻拍に対して、ニフェカランは、基礎疾患、左室収縮能によらず高い誘発抑制効果を示した。

特に、ニフェカランが有効なVTは短い周期長をもつという特徴がみられ、このことから、重症度の高いVT症例において、予防効果がより期待できるものと考えられた。

〔文 献〕

- 1) Katoh T, Mitamura H, Matsuda N, Takano T, Ogawa S, Kasanuki H : Emergency treatment with nifekalant, a novel class III anti-arrhythmic agent, for life-threatening refractory ventricular tachyarrhythmias : post-marketing special investigation. *Circ J*, 2005 ; 69 : 1237 ~ 1243
- 2) Yoshioka K, Amino M, Morita S, Nakagawa Y, Usui K, Sugimoto A, Matsuzaki A, Deguchi Y, Yamamoto I,

Inokuchi S, Ikari Y, Kodama I, Tanabe T : Can nifekalant hydrochloride be used as a first-line drug for cardiopulmonary arrest (CPA)? : comparative study of out-of-hospital CPA with acidosis and in-hospital CPA without acidosis. *Circ J*, 2006 ; 70 : 21 ~ 27

- 3) 加藤貴雄, 角尾道夫, 新 博次, 黒木伸一, 金 應文, 藤森ひろみ, 国見聡宏, 小原俊彦, 宮本新次郎, 小林利行, 平田 宏 : MS-551注射剤の第I相試験(第2報)―持続静注試験―. *臨床医薬*, 1989 ; 13 : 1675 ~ 1687
- 4) 櫻田春水, 小林洋一, 杉 薫, 片桐 敬, 馬場隆男, 円城寺由久, 山口 徹, 岡崎英隆, 本宮武司 : 持続性心室頻拍に対するMS-551注射剤の電気生理学的検査による薬効評価. *臨床医薬*, 1997 ; 13 : 1773 ~ 1787
- 5) 大西 哲, 笠貫 宏, 庄田守男, 松田直樹, 梶本克也, 梅村 純, 細田瑛一 : 難治性心室頻拍に対するMS-551注射剤の臨床的有用性の検討. *臨床医薬*, 1997 ; 13 : 1759 ~ 1771
- 6) 遠田賢治, 布田有司, 東谷迪昭, 太田正人, 鶴崎哲士, 岡田尚之, 阪本宏志, 石川哲也, 武藤 誠, 今井嘉門, 堀江俊伸, 庄田守男, 笠貫 宏 : 重症虚血性心疾患に合併した致死性不整脈における塩酸ニフェカランの有効性と陽性T波の形態に関する検討. *心電図*, 2005 ; 25 : 218 ~ 226