

不整脈の発生機序と抗不整脈薬選択に関する研究

1. 目的

突然死の主な原因となっている致死的不整脈がどのような不整脈から発展するか、またその不整脈の発生機序については、未だ十分に解明されていない。心筋細胞の Na、K、Ca、イオンチャンネルの活動のメカニズムは次第に解明されつつあるが、どの抗不整脈薬が、どのようにイオンチャンネルと結合し、不整脈治療に有効かも分かっていない。

適切な不整脈の治療と予防のために、抗不整脈薬の薬理作用と不整脈の発生機序との対応を明確にし、臨床的に如何に致死的不整脈を予知し、適切な治療が行えるかを検討する。

2. 組織

水野 康を班長として、別表の 6 人の研究者が夫々の研究を分担、全体として臨床的に致死的不整脈の予知法と治療法の確立を目指して研究する。また現在全国第一線で治療にあたっている不整脈専門家にアンケートによって、どのような不整脈が危険で、その治療はどのように行われているかを調査する。

不整脈の発生機序と抗不整脈薬選択に関する研究

1) 総括 水野 康

2) 不整脈の発生機序 (動物実験)

小川 聡 (慶應義塾大学 医学部内科教授)

3) 臨床における致死的不整脈の発生機序と予知

岡島光治 (藤田保健衛生大学 医学部医用電子処理学教授)

菱田 仁 (藤田保健衛生大学 医学部内科教授)

水野 康 (藤田保健衛生大学 医学部内科教授)

4) 抗不整脈薬の作用機序と臨床効果の感知方法

外山淳治 (名古屋大学 環境医学研究所教授)

5) 抗不整脈薬物療法の指針確立のための動物実験

井上 博 東京大学 第 2 内科講師

(現 富山医科薬科大学第 2 内科教授)

6) ホルター心電図による抗不整脈薬の効果の検討

菱田 仁

水野 康

7) 心室性不整脈の薬物療法における抗不整脈薬の二次選択の検討

新 博次 (日本医科大学 第 2 内科講師)

8) アンケートによる不整脈治療の実態調査

水野 康

菱田 仁

3. 計画及び方法

1) 不整脈の発生機序 (動物実験)

小川 聡

犬心筋梗塞モデルを用いて、初年度、2年度には致死的心室頻拍、細動発生を促進する主要な因子と考えられている交感神経過緊張がもたらす電気生理学的変化を解明し、さらに最終年度には治療に用いられる抗不整脈薬の本モデルでの作用機転を明らかにすることを試みた。

2) 臨床における致死的不整脈の発生機序と予知

岡島光治

心筋疾患患者及び健常者の体表面から高精度に記録した加算平均心電図に対し、パーソナル・コンピュータを使用したフーリエ変換応用の狭帯域濾波を繰り返し行い、QRS群の区間内における数十から数百 Hz の範囲の高周波信号成分の時間的分布を検討した。心筋疾患患者については、各種治療の前後による変化も検討した。

3) 抗不整脈薬の作用機序と臨床的効果の感知方法

外山淳治

抗不整脈薬とくに I 群薬は不整脈の治療に汎用されているにもかかわらず、その選択、併用に関しては試行錯誤による臨床医の経験に頼らざるを得ぬのが現状である。本研究はこの現状を打破すべく、I 群抗不整脈の併用がこれらの薬物の主作用である Na チャネル抑制を如何に修飾するかについて検討した。モルモット心臓の乳頭筋標本あるいは単離心筋を用いて微細電極法により膜活動電とその一時微分の最下値 (\dot{V}_{max}) を計測し、これに対するメキシレチン (Ib 群) と、アプリンジン (Ib 群)、ジソピラミド (Ia 群) とフレカイニド (Ic 群) の併用効果を検討した。

4) 加算平均心電図 (SAE) による致死性不整脈の予知

菱田 仁、水野 康

加算平均心電図 (SAE) の致死性不整脈予知に対する有用性は、従来より多く報告されている。しかし対象例に対する制約は多く、抗不整脈薬の効果判定に対しても、一定の見解は得られていない。そこで我々は体表面の可及的多数の誘導点より SAE を記録しコンピューター処理し、得られた微小電位信号を元に、不整脈の発生に係わる心電情報を見出すことを目的として以下の検討を行った。

当院外来、入院患者及び健常例を対象として、SAE を胸背部より単極誘導にて記録し、コンピューター処理し独自の体表面電位図や、パラメーターを算出した。

陳旧性及び急性心筋梗塞患者を対象に SAE の体表面分布様式を調べた。さらにその発症後からの経時的変化を追跡し、不整脈発生基盤の成立に関する検討を加えた。

基礎心疾患や伝導障害の有無に依存しない SAE のパラメーターを見出すため、各種心疾患を対象に対象症例の体表面 SAE の隣接誘導波形の差のばらつきを求め、不整脈の既往別に検討した。

5) 抗不整脈薬物法の指針確立のための動物実験

井上 博 (村川裕二、碓井雅博、山下武志、郭宗徳)

方法：麻酔開胸犬を用いた。心室細動閾値については連続期外刺激法、持続刺激法、トレイン刺激法を用いて、薬剤の効果を比較した。心室細動を電氣的に除細動するのに

必要な最低の電流量を除細動閾値として薬剤の効果を検討した。興奮旋回性不整脈は右房に解剖学的障害を作成し電気刺激により心房粗動を誘発し、興奮旋回を停止するために不応期延長と伝導抑制のいずれが重要かを、作用の異なった抗不整脈薬を用いて検討した。

6) ホルター心電図による抗不整脈薬の効果の検討

菱田 仁、水野 康

計画及び方法：①一日 3,000 以上心室性期外収縮が出現した 12 例を対象とし、未治療期、治療期計 5 回のホルター心電図記録を行い、心室性不整脈に対する disopyramide と mexiletine の併用療法の効果を各々の単独療法と比較検討した。②ホルター心電図記録をパーソナルコンピュータで解析し、基礎心疾患の有無、致死性不整脈を引き起こすとされる心室遅延電位 (LP) 陽性の有無で、心室性期外収縮の出現様式がどのように異なるか、すなわち心室性期外収縮の連結器 (CI) と先行 (RR) 間隔の関係が如何に異なるかを検討した。

7) 心室性不整脈の薬物療法における抗不整脈薬の二次選択薬の検討

新 博次

各種抗不整脈薬の効果を Holter 心電図法にて判定した症例を集計し、第一選択薬無効例では如何なる薬剤が効果を示すかを検討した。

8) アンケートによる不整脈治療の実態調査

水野 康、菱田 仁、(近松 均、安井 直)

我国における不整脈治療の現状を調査するために、日本循環器学会及び日本心臓病学会評議員を中心として不整脈学のエキスパートに不整脈治療に関するアンケート (総設問数 55) を郵送し返答を回収した。

4. 成果

2) 不整脈の発生機序

小川 聡

梗塞心筋での異方向伝導特性に対して、交感神経過緊張は特異的な変化をもたらし、局所的興奮旋回による不整脈発生を促すことが明らかとされた。すなわち心筋線維と平行な早い伝導を途絶させ、線維方向を横切る遅い伝導を顕性化された。I 群抗不整脈薬が心室頻拍、細動発生を抑制する際にも異方向伝導特性に対する作用が重要であることが明らかとなったと同時に、この作用が一方ではいわゆる催不整脈作用をもたらす可能性のあることも示された。

3) 臨床における致死性不整脈の発生機序と予知

岡島光治

コンピュータによるデジタル濾波処理を駆使することによって、QRS 群区画内の強大な低周波成分を除去して高周波成分を分離することに成功した。QRS 群区画内の高周波成分の時間的分布は、健常者では各周波数とも時相が一致して QRS 群の中心付近で最大となり均一な分布を示したが、心室性不整脈が頻発する症例では周波数毎に時相が異なり乱れた分布を呈した。また、治療によって不整脈が減少した症例では、この高周波成分の乱れが減少して健常者の形態に近づいた。

4) 抗不整脈薬の作用機序と臨床効果の感知方法

外山 淳治

メキシレチン (Ib 群) とアプリンジン (Ib 群) の併用ではアプリンジンの Na チャネル抑制作用とメキシレチンが競合的に阻害することが判明した。

メキシレチンとジソピラミド (Ia 群) の併用では両者による Na チャネル抑制が相加的に作用した。

メキシレチンとフレカイニド (Ic 群) の併用では両者の Na チャネル抑制が相乗的に作用した。

したがって I 群抗不整脈薬を併用投与する際にはそれぞれの薬物の電気薬理的作用を充分考察して用いることが必要である。

5) 抗不整脈薬治療の指針確立のための動物実験

井上 博

① III 群抗不整脈薬の bretylium、d-sotalol、E-4031 の心室細動閾値に及ぼす効果は、測定方法によって異なって評価されることが明らかになった。連続期外刺激によるものは不応期延長作用の大きな d-sotalol、E-4031 で有意に上昇し、トレイン刺激によるものは交感神経抑制作用を持つ bretylium、d-sotalol で上昇した。

② 興奮旋回による心房粗動を disopyramide、flecainide、propafenone、E-4031 のいずれも停止した。E-4031 は興奮旋回路内の不応期を延長して興奮間隙を消失することにより興奮旋回途絶した。残りの 3 薬剤では、不応期延長効果に比べて伝導抑制効果が大きく、興奮旋回の停止は伝導抑制によった。薬剤投与後に心房粗動の再誘発を試みたところ、伝導抑制作用の著しい flecainide、propafenone で再誘発率が高かった。

③ 心室細動除細動閾値は、不応期を延長する E-4031 により低下し、伝導抑制作用の強い flecainide により有意に上昇した。Disopyramide は不応期延長作用と伝導抑制作用の均衡が取れていて除細動閾値に有意な変化は生じなかった。

6) ホルター心電図による抗不整脈薬の効果の検討

菱田 仁、水野 康

① Disopyramide と mexiletine の併用療法は心室性期外収縮数を 50% 以上減少させたのは 60% で単独療法の 40% に比し多かった。Lown の重症度に関しても、単独療法に比しより多くの症例で改善させた。また、disopyramide により QTc が有意に延長したが、mexiletine を併用することにより QTc は短縮した。

② 心疾患を有さない、いわゆる特発例では CI と RR は一定の fixed (F) 型の症例が 60% と多く、心疾患がある症例では一定の関係がなかった。平均 CI は特発例で短く、陳旧性心筋梗塞例 (OMI) に比し有意に短かった (0.5 vs 0.56 ; $p < 0.05$)。また、1 分毎の心室性期外収縮の出現頻度と心拍数から心拍依存性に関しても検討すると、その 80% が特発例であった。LP 陽性 26 例では、F 型と CI が RR と正相関する dependent (D) 型の混在する mixed (M) 型あるいは規則的な関係のない scattered (S) 型がそれぞれ 35%、38% と大半を占めた。陰性例では特発例が多いこともあり、F 型が多かった。また LP 陽性例では Lown 分類の IVa、IVb がそれぞれ 31%、42% と大半を示し、LP 陰性例に比し有意に多かった。しかし、心筋梗塞例に限って比較検討してみると、LP 陽性例は陰性例に比し、心室性期外収縮数、重症不整脈を有するものが多いものの、CI と RR の

関係ならびに平均 CI 値は差がなかった。

7) 心室性不整脈の薬物療法における抗不整脈薬の二次選択薬の検討

新 博次

本邦では class Ia 抗不整脈薬が最も頻般第一選択薬として使用されており、Ia 無効例には Ic、また Ib 無効に対しても Ic の効果が最も期待されることが判明さらに Ic は β -blocker 無効例にも著効することが示された。一方 Ic 無効例については逆に β -blocker の効果が優れていた。

8) アンケートによる我国不整脈治療の実態

水野 康、菱田 仁

全国の専門施設 430 施設を対象として、「不整脈治療の実態」についてアンケート調査を行った。多くの施設において、所謂良性不整脈には必ずしも、抗不整脈薬は用いない。心室性期外収縮には Vaughan Williams の Ib 群が、多く用いられ、2 剤併用では Ia + Ib が 30.8%、次いで Ib + β ブロッカー (23.2%) が用いられていた。心室頻拍では、リドカインが 82.5%、その発生予防にはメキシレチンが 67.5% の施設で用いられていた。また、薬剤抵抗性、心室瘤の合併した心室頻拍には、手術療法を行っている施設も多数みられた。

(詳細は別表に示す)

考案

1. 不整脈の発生機序

小川 聡

CAST の研究で示された心筋梗塞例での突然死発生のメカニズム、及び抗不整脈薬の投与が逆に突然死発生を増加させた臨床的事実を、本研究により実験的に検証しえた点が大きな成果と考えられた。

2. 臨床における致死的不整脈の発生機序と予知

岡島光治

心電図に含まれている高周波成分は、これまであまり関心を持たれなかったが、不整脈の発生に関する重要な情報が含まれていることが判明した。この情報は、不整脈の発生や治療の効果とも良く相関し、心筋の電氣的組織性状を反映するものと考えられ、治療の効果判定にも応用可能なことが示唆された。

菱田 仁、水野 康

SAE の検討により、SAE の致死性不整脈予知能を向上させ、適応症例率を増加させ得た点は、臨床上極めて有用であった。一方、抗不整脈薬効果判定に対する有用性は、現時点では確認し得なかった。今後さらに検討を重ね、薬効評価に有用な情報を見つけ出すよう詳細な検討が必須であると考えられる。

3. 抗不整脈薬の作用機序

外山淳治

メキシレチン（Ib 群）とアプリンジン（Ib 群）の併用からそれぞれの Na チャネル抑制作用は競合的に阻害し、Ia と Ib の併用では相加的に阻害し、Ib と Ic の併用では Na チャネル抑制に相乗的に作用する。

したがって I 群抗不整脈薬を併用するときはそれぞれの薬物の電気薬理作用を十分に充案して用いる必要がある。

4. 抗不整脈薬物療法の指針確立

井上 博

抗不整脈薬治療の最大の目的は不整脈による突然死を防ぐことにあるが、抗不整脈薬の抗細動効果は測定に用いる細動閾値測定法によって異なって評価されることが明らかになった。このことは今後の新薬開発に際して充分考慮されなくてはならない。難治性の心室細動頻発には植え込み型除細動器が使用されることが今後本邦でも増えていくが、その際に抗不整脈薬がしばしば併用されることと推測される。抗不整脈薬は除細動閾値に影響し、除細動器の電池寿命、除細動効率に影響するので、除細動器と薬剤を併用するに当っては十分な注意が必要である。興奮旋回性不整脈は、伝導抑制によっても不応期延長によっても停止することは可能である。しかし伝導抑制作用の強い薬剤では興奮旋回の誘発が容易になることが示され、催不整脈作用に結び付くことが示唆された。

5) ホルター心電図による抗不整脈薬の効果の検討

菱田 仁、水野 康

①ホルター心電図による Disopyramide と mexiletine の併用療法の検討

Disopyramide と mexiletine の併用療法は単独療法に比しより効果を高め、また心電図上の副作用も改善させることから、不整脈治療においても、単独療法で効果不十分な場合には用いるべき療法であると思われた。

6) コンピュータ解析を用いたホルター心電図法による心室性期外収縮の出現様式の検討

菱田 仁、水野 康

心疾患を有するか有しないかで CI と RR の関係は異なり、また特発例では心拍依存性に出現するものも多く含まれ、心室性期外収縮の発生機序は異なる可能性が示唆された。さらに LP 陽性例では、重症不整脈を有する頻度が高く、その CI は長く、また一定しないことが多く、心室性期外収縮のリエントリー回路の不安定性を示唆するものと思われた。

7) 心室性不整脈の薬物療法における抗不整脈薬の二次選択薬の検討

新 博次

抗不整脈薬が使用された際第一選択薬単剤の効果は約 40～60%と考えられ約半数が二次選択薬を必要とする。その際の選択に参考となりうる成績を示せたと考える。

8. アンケートによる全国調査

1980年代後半から90年代にかけ新しい抗不整脈薬が次から次へと開発・市販されたが、その一方で1989年のCASTの報告にもある様に抗不整脈薬の催不整脈作用が注目される様になった。それゆえ、抗不整脈薬の使用にあたっては個々の症例毎に適応の有無を慎重に考慮し、使用薬剤の選択は安全性をより重視して行うのが現在の趨勢と思われる。また、

catheter ablation などの非薬物療法の発達により抗不整脈薬の使い方が今後さらに変遷してゆくものとする。

総合的考案

不整脈に関する研究は世界的にも数多くなされているが、その発生機序も複雑で未だ十分な解明は出来ていない。抗不整脈薬もここ 10 年間に数多く出現したが、その作用すらも未だ十分に分かっていない。アンケート調査にも見られる通り多くの専門家は一致した意見の下に不整脈の治療を行っているが、薬理的には十分な理解はなく、どちらかといえば経験的な治療法に頼っているといえよう。この 3 年間車輛財団の支援の下に微力ながら多くの成果を得たものとするが、結論を導き出すには未だ道遠しの感がある。今後ともに我国の専門分野の研究者、臨床家と力を合せて、よりよい不整脈治療法確立のために努力したい。

発表

小川 聡 ほか

「段階的心臓交感神経電気刺激による左室局所有効不応期の変化」

心電図 11:89-95, 1991

「梗塞犬における交感神経緊張昂進時の心室細動発生機序」

心電図 11:200-208, 1991

「梗塞心の異方向性伝導特性に対する塩酸ピルジカイニドの作用」基礎との臨床 26 : 455-461, 1992

岡島光治

1) 川口卓也、菱田 仁：QRS 波の中の高周波成分、不整脈学、1992.

PP287-289; ; 東京：南江堂

2) 川口卓也、鈴木卓哉、鈴木茂孝、岡島光治：QRS “区間内” 微小電位分析のためのデジタル帯域フィルタと信号の基準化、心臓

第 23 巻 特別号 4 1991/12/20, P.71-76.

3) 川口卓也：QRS 区間内微小電位分析による心筋の病態の把握、臨床検査 第 36 巻 第 2 号 1992/2/15, P.189.

外山淳治

K.Kamiya, J.Toyama, H.Honjo, I.Kodama: A model analysis for competitive binding of mexiletine and aprindine to the cardiac sodium channel.

Pharmacology 44: 260-268, 1992.

K.Kamiya, I.Kodama, J.Toyama: A combination of inactivated sodium channel blockers causes competitive interaction on dV/dt_{max} of single ventricular myocytes. Cardiovascular Research 25: 516-522, 1991.

J. Toyama, T. Kawamura, I. Kodama: Effects of combined use of class I antiarrhythmic agents on Vmax of guinea-pig ventricular muscles.

Cardiovascular drugs and therapy 5: 801-804, 1991.

T. Kawamura, I. Kodama, J. Toyama, H. Hayashi, H. Saito, K. Yamada: Combined application of class I antiarrhythmic drugs causes "additive", "reductive", or "synergistic" sodium channel block in cardiac muscles.

Cardiovascular Research 24, 925-931, 1990.

水野 康、菱田 仁

1) 加藤千雄、菱田 仁、近松 均、嶋地 健、可児 篤、野場万司、安井 直、松山裕宇、石黒良明、渡辺佳彦、水野 康；

心室遅延電位の体表面分布 —加算平均心電図のマッピングによる検討—

(I) 陳旧性心筋梗塞症について：心電図 12：pp96-107, 1992

2) 加藤千雄、菱田 仁、嶋地 健、可児 篤、野場万司、松山裕宇、安井 直、近松 均、渡辺佳彦、水野 康；

加算平均心電図の空間的均一性 —伝導障害例を対象として—

心臓 24：pp102-106, 1992

3) Kato, K., Hishida, H., Chikamatsu, H., Yasui, T., Matsuyama, H, Ishiguro Y., Noba, M., Kani, A., Watanabe, Y., and Mizuno, Y.

Body surface mapping of ventricular activation time using the signal-averaged ECG in patients with previous myocardial infarction.

Circulation 82. (Suppl. III). 237, 1990.

4) Kato, K., Hishida, H., Chikamatsu, H., Yasui, T., Matsuyama H., Ishiguro, Y., Noba, M., Kani, A., Watanabe, Y., and Mizuno, Y.

Body surface mapping of ventricular activation time using the signal-averaged ECG during the first month after acute myocardial infarction.

Circulation 82. (Suppl. III). 238, 1990.

5) Kato, K., Hishida, H., Chikamatsu, H., Yasui, T., MatsuyamaH., Noba, M., Kani, A., Shimaji T., and Mizuno, Y.

Development of electrophysiologic substrate of sustained ventricular tachycardias in patients with acute myocardial infarction. -Estimation by the serial signal averaged ECG mapping-Circulation 86.

(Suppl. I). 526, 1992.

6) 野場万司、菱田 仁、近松 均、松山裕宇、石黒良明、加藤千雄、水野 康

心室性期外収縮に対する disopyramide と mexiletine の単独療法ならびに併用療法の臨床効果に関する検討

心電図 10 (suppl. 1) pp70、1990

- 7) 安井 直、野場万司、可児 篤、加藤千雄、石黒良明、近松 均、松山裕宇、菱田 仁、水野 康

基礎疾患の有無による心室性期外収縮の出現様式の検討ー連結時間および心拍依存性についてー

心電図 11 (suppl. 1) pp14、1991

- 8) 野場万司、安井 直、嶋地 健、可児 篤、加藤千雄、松山裕宇、近松 均、菱田 仁、水野 康

心室遅延電位陽性例における心室性期外収縮の連結期と先行 RR 時間の関係に関する検討

心電図 12 (suppl. 1) pp23、1992

井上 博

郭 宗徳、村川裕二、井上 博：除細動閾値に対する抗不整脈薬の影響。心電図（投稿中）

新 博次

新 博次、平山悦之、井野威、大村和子、斎藤寛和、早川弘一：心室性不整脈に対する抗不整脈薬の選択ーclassIc あるいは β -blocker 無効例における第二選択薬に関する検討ー
心電図 13 巻 1 号、1993。投稿予定