

不整脈治療薬の選択における電気生理学的検査の意義

Usefulness of an electrophysiological study in the management of patients with tachyarrhythmias

杉本 恒明

Tsuneaki SUGIMOTO

Summary

Supraventricular tachycardia or ventricular tachycardia can be induced by programmed electrical stimulation (PES) of the heart in patients who have the substrate for it. In supraventricular tachycardia, the nature of the substrate, which itself can identify the drug to be used to prevent tachycardia, can be determined by PES. However, the nature of the substrate for ventricular tachycardia may not be clarified by PES. Therefore, PES must be performed repeatedly until the drug which prevents the induction of tachycardia can be selected.

Whether the therapy for preventing ventricular tachycardia can be selected by Holter monitoring or PES is controversial. Holter monitoring can select a drug which can suppress ventricular extrasystoles and thus reduce the likelihood of recurrent ventricular tachycardia, and PES can select a drug which can modify the underlying susceptibility of the heart to tachycardia. Reported studies have demonstrated that, as compared with PES criteria, Holter monitoring criteria more often indicate efficacy. Thus, when a drug is effective by PES criteria, it is usually effective by Holter monitoring criteria, and therapy selected by PES prevents recurrence of ventricular tachycardia better than does that selected by Holter monitoring. Efficacy according to PES prognosticates a good outcome, but many patients without efficacy according to PES do not have recurrences. Inefficacy by Holter monitoring predicts a poor outcome but efficacy by it does not necessarily prognosticate a good outcome.

It is concluded that, in addition to the Holter monitoring method, PES can be valuable in selecting therapy and predicting the prognosis of patients.

Key words

Electrophysiological study

Programmed pacing

Antiarrhythmic drugs

Holter monitoring

はじめに

上室頻拍や心室頻拍のなかには心臓電気刺激試験 (programmed electrical stimulation: PES) により誘発しうるものがある。誘発された頻拍を薬

物を用いて停止させることにより、頻拍停止薬を選ぶことができるし、薬物投与後に頻拍が誘発できなくなったときには、その薬物を頻拍予防薬とみなすことができる。本文では、後者、すなわち頻拍予防薬の選定法としての PES 法の有用性を、

東京大学医学部 第二内科
東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113)

The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113

Received for publication March 29, 1988; accepted April 16, 1988 (Ref. No. 35-KL2)

最近の知見をもとに整理してみた¹⁻³⁾。

上室頻拍と心室頻拍における PES 法の役割りの違い

PES は、心臓に頻拍を生じるに足るだけの条件をもつ素地 (substrate) があるとき、頻拍を誘発させる要因 (trigger) となるものである (Fig. 1)。つまり、PES を用いた薬物選択法は、人工的な trigger 刺激による頻拍誘発を阻止する薬物を選ぼうとするものである。上室頻拍の場合、PES 法により頻拍の機序ないしはリエントリー路を確定することができる。上室頻拍では PES 法は substrate の存在ばかりでなく、その内容を明らかにすることができるわけである。Substrate が明らかになれば使用すべき薬物は自ずと決まってくる。

一方、心室頻拍では PES 法により substrate の存在は知りうるが、その内容を明らかにするには至っていない。心室頻拍の場合、薬物の選択はさまざまな薬物の使用の前後で、頻拍誘発試験を繰り返し行ってみることによってはじめて可能となる。

上室頻拍の場合、示された substrate の内容に対応した薬物が用いられることになり、例えば、その薬物が PES 試験時にむしろ頻拍誘発を容易にするようなことがあっても、そのことはあまり

顧慮されない。この点は PES 法の意義が心室頻拍における場合と大きく異なる点である。

心室頻拍における PES 試験の方法と判定基準

心室頻拍を誘発するための PES 法としては、PES 3 個までの連続刺激が行われる。これを洞調律と心室ペースング (周期 600 と 450 msec) の 3 通りの基本調律下に行う。PES は 2 ヶ所まで、部位を変えて試みる。これだけ試みて頻拍が誘発されないとき、はじめて誘発不可能と判定される。

心室頻拍誘発試験における第 1 の問題は、これによる薬物判定の基準である。この基準は研究者によりまちまちである。多くの場合、持続性心室頻拍が誘発可能であった症例について、薬物投与後、誘発が全くできなくなるか、できても 6 連発以上は続かないときに有効 (complete success)、6 連発以上となっても 15 連発以下ならばやや有効 (partial success) と判定されている。このほか、頻拍誘発帯の縮小や、頻拍誘発の難易度の変化、さらには誘発された頻拍の周期の延長なども参考にする向きがあるが、これらの点は考慮しない研究者が多い (Table 1)。動物実験では頻拍誘発の難易度の変化は頻拍誘発の閾値の変化と見做されるのに、ヒトでは考慮されないのは、臨床的経験に基づくことであるとはいえ、不思議なことであ

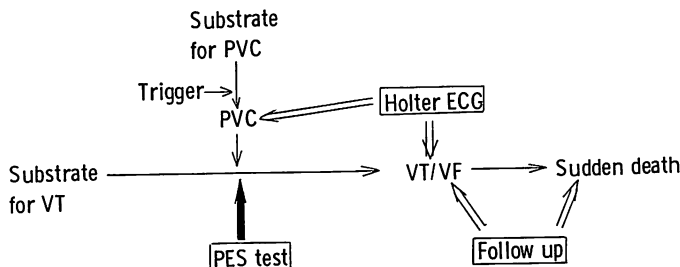


Fig. 1. Mechanisms leading to the occurrence of ventricular tachycardia / fibrillation and sudden death.

Holter monitoring assesses the anti-ectopic effect of drugs, while an electrophysiological study evaluates their anti-tachycardiac effect in the presence of premature ventricular beats.

Table 1. Criteria for the evaluation of drug therapy for ventricular tachycardia

1. Programmed electrical stimulation (PES) method			
1) Reduction in the number of repetitive ventricular responses induced by PES			
	Markedly effective	Less than 2, 6 or 10	
	Effective	Less than 15 even if more than 6	
2) Diminution of the width of the stimulation zone for the induction of ventricular tachycardia			
3) Increase in difficulty for the induction of ventricular tachycardia			
4) Prolongation of the cycle length of the induced ventricular tachycardia			
2. Holter monitoring method			
	Reduction in frequency of premature ventricular contractions (PVC)		
	Isolated PVC	Couplet	Ventricular tachycardia
Markedly effective	more than 83%	100%	100%
Effective	more than 50%	more than 90%	100%

る。薬効を判定するには薬物の投与方法も基準化する必要がある。本法により、頻拍誘発を抑制するはずの薬物が逆に頻拍を誘発させやすくすることがしばしば経験されるが、これには恐らく薬物の使用量の多寡も関係していると考えられる。

PES 法により有効薬物が選ばれる頻度

本法により有効薬物が選定される頻度は 20 ないし 45%，平均 25% である。薬物別には procainamide 21~36%，quinidine 24~35%，disopyramide 26~31%，lidocaine 19%，mexiletine 11~23%，propranolol 20%，amiodarone 14~22% などという数字がある⁴⁻¹⁰⁾。薬物使用后、頻拍誘発が却って起こりやすくなる頻度は 4~13% である。一般的には有効薬物の選ばれる方は薬物で大きな差はなく、ただ amiodarone でやや低いのが特徴といわれている。またこの頻度は基礎になる心疾患の種類によって異ならないとされる^{8,9)}が、β遮断薬が梗塞例に、Ca拮抗薬は非梗塞例に、class 1 の薬はこの双方で有効率が高いという報告もある¹¹⁾。

本法は持続性心室頻拍についての検査法であり、非持続性心室頻拍については再現性に問題があって用いられない。したがって効果判定の仕方

に若干疑問があるが、本法により薬物効果を持続性心室頻拍、非持続性心室頻拍、心室細動についてみた成績がある。これによれば、少なくとも 1 剤は有効であったという頻度はそれぞれについて 31, 52, 75% であったといい、持続性心室頻拍では有効薬物が選ばれにくいことが示されている⁹⁾。また、コントロールにおける頻拍誘発の難易度別にみたものでは、誘発に要する PES が 1, 2, 3 個であったものの、それぞれについて有効薬物は 17, 61, 71% に見出されている¹²⁾。すなわち、頻拍が誘発されやすい例ほど、これを予防する薬物はみづかりにくい。

PES 法による薬物選択の意義

PES 法の第 2 の問題は、PES 法で選んだ薬物が実際に自然に起こる頻拍を予防しうるかということである。薬物の頻拍予防効果を知るためには、Holter 法と予後調査法とがある。

Holter 法は Fig. 1 に示すように、頻拍の trigger となる心室期外収縮に対する抑制効果を見るものであり、substrate に対する効果を見る PES 法とは観察の対象が異なる。Trigger となる心室期外収縮が抑制されれば、頻拍は起こりにくくなるであろうが、PES 法により選ばれた薬は期外

収縮があっても頻拍にはなりにくくする薬であるはずである。したがって、Holter 法で選ばれた期外収縮抑制薬は、期外収縮が減少した分だけ頻拍の起こる確率を小さくするとしても、頻拍そのものの起こりやすさは変えない可能性がある。そして一方、PES 法により選ばれた頻拍抑制薬は、必ずしも期外収縮数は減少させないであろう。Holter 法による薬効評価基準を Table 1 の如くすると、Holter 法による薬物有効率は PES 法による場合よりも高く、ことに amiodarone では Holter 法での有効率が高いことが知られている。Kim らは 178 例について、PES 法での薬物有効率 12%、Holter 法では 61%、薬物の効果が両者で一致しない頻度は 59% という数字をえている³⁾。

薬効の最終的な評価は予後によってきまる。予後との関係をみたものでは、16 ヶ月の追跡調査の成績がある。これによると、PES 法により有効な薬物が選定できたものはできなかったものに比して、頻拍再発率は 10 対 43%、死亡率は 0 対 16% であったという^{8,9)}。Amiodarone は PES 法では有効率の比較的小さい薬物とされるが、amiodarone 投与中の症例の予後の検討では、予後がもっともよかったのは本薬使用の有効性が PES 法により確認できていた場合であり、ついで Holter 法で有効とみられた場合、そして PES 法では無効だったもの、Holter 法でも無効だったものの順になっている¹³⁾。

PES 法による薬物効果評価の再現性

PES 法による薬物選択の第 3 の問題は、本法の再現性である。また PES 法においては試験薬物は経静脈性に投与されることが多いが、こうして評価した薬効は、薬物の経口投与においても同様にみられると考えてよいであろうかという疑問もある。これについては、procainamide の PES 法による薬効評価を薬物の静脈内投与時と経口投与時とで試みて、血中濃度は両者で同一であるという状態で効果の一致を 75%、不一致を 25% に

みたという仕事がある¹⁵⁾。この成績でみる再現性 75% という数字のうけとり方は人により異なるものと思われる。

結 論

上室頻拍においては、PES 法は substrate の診断に用いられ、使用薬物は substrate の内容によって定められる。

心室頻拍においては、PES 法は頻拍誘発を防止する薬物を選ぶ方法として用いられる。そして、PES 法により有効薬物の得られたものは予後がよいが、得られなくても必ずしも予後は悪くはない。一方、Holter 法により有効薬物の得られなかったものは予後が悪いが、得られても予後がよいとは限らない。すなわち、PES 法は心室頻拍予防薬を選定し、薬物投与後の予後を推測する上に、Holter 法とともに参考とはなりうるものであると結論される。

要 約

上室頻拍あるいは心室頻拍はそのための素地のある患者においては心臓の電気的プログラム刺激法 (PES) によって誘発させることができる。上室頻拍にあつては PES によりその素地の内容を明らかにすることができ、これに基づいて頻拍予防薬を選ぶことができる。一方、心室頻拍の場合は頻拍の素地の内容を明確にすることはできず、したがって PES を繰り返し行うことによって、初めて頻拍予防薬を得ることが行われる。

今日、心室頻拍予防薬の選択のためには Holter 法を用いるのがよいか、PES によるのがよいか、議論のあるところである。Holter 法は心室期外収縮を抑制し、したがって心室頻拍の誘発される機会を減少させる薬物を選ぶものであり、他方、PES は心臓の頻拍へのなりやすさを抑制する薬物を選ぼうとするものである。これまでの諸成績によれば、Holter 法によって有効とされる薬物の方が PES によって選ばれる薬物よりも多いこと、PES によって有効とされた薬物は、通常、

Holter 法においても有効と判定されること、また、PES により選ばれた治療法は Holter 法によるものよりもよりよく頻拍の再発を防止することなどが示されている。つまり、PES による有効薬剤は予後をよくすることを示唆するが、PES で無効と判定された薬物でも再発をみない患者が少なくない。そして Holter 法無効のときは予後不良を意味するが、これで有効であっても予後はよいとは限らない。

以上、PES は、Holter 法に加えて、治療法を選択し、患者の予後を予測する上で意味のある方法であると結論される。

文 献

- 1) Horowitz LN: Intracardiac electrophysiologic studies for drug selection in ventricular tachycardia. *Circulation* **75**: 111-134-136, 1987
- 2) Kim SG: The management of patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias: Programmed stimulation or Holter monitoring (either or both)? *Circulation* **76**: 1-5, 1987
- 3) Kim SG, Seiden SW, Matos JA, Waspe LE, Fisher JD: Discordance between ambulatory monitoring and programmed stimulation in assessing efficacy of class IA antiarrhythmic agents in patients with ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* **6**: 538-544, 1985
- 4) Kim SG, Seiden SW, Matos JA, Waspe LE, Fisher JD: Discordance between ambulatory monitoring and programmed stimulation in assessing efficacy of mexiletine in patients with ventricular tachycardia. *Am Heart J* **112**: 14-19, 1986.
- 5) Nademanee, K, Feld G, Hendrickson JA, Singh PN, Singh BN: Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of sotalol in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* **72**: 555-564, 1985
- 6) Webb CR, Morganroth J, Senior S, Spielman SR, Greenspan AM, Horowitz LN: Flecainide: Steady state electrophysiologic effects in patients with remote myocardial infarction and inducible sustained ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* **8**: 214-220, 1986
- 7) Rothbart ST, Saksena S: Clinical electrophysiology, efficacy and safety of chronic oral cebenzoline therapy in refractory ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* **57**: 941-946, 1986
- 8) Rae AP, Greenspan AM, Spielman SR, Sokoloff NM, Webb CR, Kay HR, Horowitz LN: Antiarrhythmic drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias associated with coronary artery disease as assessed by electrophysiologic studies. *Am J Cardiol* **55**: 1494-1499, 1985
- 9) Rae AP, Spielman SR, Kutalek SP, Kay HR, Horowitz LN: Electrophysiologic assessment of antiarrhythmic drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias associated with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **59**: 291-295, 1987
- 10) Waxman HL, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME: Pharmacologic therapy of sustained ventricular tachyarrhythmias. *in* Tachycardia: Mechanism, Diagnosis, Treatment, ed by Josephson ME, Wellens HJJ, Lea and Febiger, Philadelphia, 1984, pp 339-411
- 11) Buxton AE, Marchlinski FE, Doherty JU, Cassidy DM, Vassallo JA, Flores BT, Josephson ME: Repetitive monomorphic ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiologic characteristics in patients with and patients without organic heart disease. *Am J Cardiol* **54**: 997-1002, 1984
- 12) Amann FW, Blatt CM, Podrid PJ, Lown B: Relationship between ease of inducibility of arrhythmia with electrophysiologic testing and response to antiarrhythmic therapy. *Am Heart J* **111**: 625-631, 1986
- 13) Kim SG, Felder SD, Figura I, Johnston DR, Waspe LE, Fisher JD: Comparison of programmed stimulation and Holter monitoring for predicting long-term efficacy and inefficacy of amiodarone used alone or in combination with a class IA antiarrhythmic agent in patients with ventricular tachyarrhythmia. *J Am Coll Cardiol* **9**: 398-404, 1987
- 14) Kim SG, Felder SD, Waspe LE, Fisher JD: Electrophysiologic effects and clinical efficacy of mexiletine used alone or in combination with class IA agents for refractory recurrent ventricular tachycardias or ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* **58**: 485-490, 1986
- 15) Oseran DS, Gang ES, Rosenthal ME, Mandel WJ, Peter T: Electropharmacologic testing in sustained ventricular tachycardia associated with coronary heart disease: Value of the response to intravenous procainamide in predicting the response to oral procainamide and oral quinidine treatment. *Am J Cardiol* **56**: 883-886, 1985