

Amiodarone の難治性心室頻拍に対する長期薬効予測：電気生理検査とHolter 心電図による薬効評価の意義

Prediction of Long-Term Efficacy of Amiodarone for Refractory Ventricular Tachycardia : Clinical Significance of Electrophysiologic Study and Holter Monitoring

土屋 素子
笠 貫 宏
大 西 哲
細田 瑳一

Motoko TSUCHIYA, MD
Hiroshi KASANUKI, MD, FJCC
Satoshi OHNISHI, MD
Saichi HOSODA, MD, FJCC

Abstract

The usefulness of electrophysiologic study and Holter monitoring for predicting the long-term efficacy of amiodarone was investigated in 31 patients with sustained ventricular tachycardia (VT) and organic heart disease. Patients underwent both electrophysiologic study and Holter monitoring before and during oral administration of amiodarone. These patients were followed up and the difference in the prognosis according to the results of these two tests was examined. During a follow-up period of 887 ± 678 days, sustained VT recurred in 13 patients and sudden cardiac death in 3. Sustained VT recurred in only one of 11 patients in whom amiodarone was determined effective by electrophysiologic study whereas recurrent VT and/or sudden death occurred in 15 of 20 patients in whom amiodarone was determined ineffective ($p < 0.01$). Eight of 18 patients in whom amiodarone was determined effective by Holter monitoring, and 8 of 13 in whom it was determined ineffective, suffered recurrent VT and/or sudden cardiac death. Amiodarone was judged effective in 7 patients by both tests (group I) and in 15 by either electrophysiologic study or Holter monitoring (group II). In the remaining nine patients, amiodarone was ineffective by both tests (group III). Recurrent VT or sudden death occurred in none of the patients in group I (0%), in nine in group II (60%) and seven in group III (78%). The prognoses of the three groups were significantly different : group I vs II; $p < 0.05$, group II vs III : $p < 0.05$, and group I vs III; $p < 0.005$.

The combination of the two drug tests, electrophysiologic study and Holter monitoring, is a useful method for the prediction of the long-term efficacy of amiodarone in patients with sustained VT and underlying heart disease. Patients in whom amiodarone was determined ineffective in both tests, are at high risk for VT recurrence and sudden death, and interventional therapy is recommended.

Key Words

Amiodarone, Ventricular tachycardia, Ventricular fibrillation, Electrophysiology, Monitoring (Holter)

はじめに

基礎心疾患を有する難治性持続性心室頻拍 (ventricular tachycardia : VT) 症例の VT 再発や突然死の頻度は

30-40% と高い¹⁾。心室性不整脈に対する抗不整脈療法としては、Na チャネル抑制作用を有する Vaughan Williams 分類 I 群薬が中心であったが、CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) 報告以来²⁾、I 群薬は催不

東京女子医科大学附属日本心臓血管研究所 循環器内科：〒162 東京都新宿区河田町 8-1

Department of Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College, Tokyo

Address for reprints : TSUCHIYA M, MD, Department of Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College, Kawada-cho 8-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162

Manuscript received July 29, 1996; accepted August 23, 1996

整脈作用や陰性変力作用のため、VT 再発あるいは突然死の予防効果および生命予後の改善に限界があることが明らかにされている。そして III 群薬である amiodarone の難治性 VT や心室細動 (ventricular fibrillation: VF) に対する突然死予防効果が注目されている³⁻⁶⁾。しかし本剤は重篤な心外性副作用を有し、また半減期が長いなど、特殊な薬物動態を示す。したがって慎重な適応の検討のみならず、長期投与時の有効性を正確に予測することは非常に重要である。

VT に対する抗不整脈薬の薬効評価法として電気生理検査および Holter 心電図があり、両者の有用性の優劣を論じた諸報告がある⁷⁻¹⁶⁾。しかし amiodarone に関する両者の意義はいまだ確立されておらず、電気生理検査にも Holter 心電図にもよらずに、経験的投与を推奨する報告もある¹⁷⁾。Amiodarone は我が国では 1992 年に毒薬指定で認可されたが、欧米と比較しその常用量は少なく、有効性および安全性も異なる可能性が指摘されており^{5,18)}、我が国における有効かつ安全な投与方法を確立することが急務と考えられる。

本研究の目的は、本剤の適応を有する症例のうち、電気生理検査および Holter 心電図の両検査により薬効評価可能な VT 症例に対して amiodarone を長期投与し、持続性 VT、突然死の再発予測における両検査の意義を検討することである。

対 象

対象は基礎心疾患に伴う血行動態の増悪をきたす持続性 VT 31 症例 (2 例では VF の既往を有す) であった。I 群薬が無効ないし副作用のため使用不能なため amiodarone の適応と判断され、本剤の有効性と安全性を十分に説明して長期投与の同意を得た症例のうち、薬剤投与前後で電気生理検査と Holter 心電図の両検査による薬効評価が可能であった症例を対象とした (Table 1)。すなわち全例で投与前の電気生理検査で VT 誘発が可能であり、かつ投与前の Holter 心電図で 1 日 240 個以上の心室性期外収縮を認めた^{6,19)}。

性別は男 21 例、女 10 例で、年齢は 17-77 歳、平均年齢 54±15 歳であった。

基礎心疾患は拡張型心筋症 13 例、陳旧性心筋梗塞 10 例、心サルコイドーシス 3 例、不整脈性右室異形成 2 例、弁置換術後 1 例、心筋炎後 1 例、心室中隔欠損 1 例であった。

Selected abbreviations and acronyms

VF=ventricular fibrillation
VT=ventricular tachycardia

抗不整脈薬治療歴は平均 4.2±2.5 剤 (1-11 剤) であり、内訳は mexiletine 23 例、procainamide 19 例、lidocaine 18 例、disopyramide 17 例、flecainide 9 例、aprimidine 9 例であった。左室駆出率は 16-62%、平均 40±12% であった。

方 法

難治性持続性 VT 患者に、原則として抗不整脈薬中止後薬剤半減期の 5 倍以上経た状態で、amiodarone 投与前の電気生理検査および Holter 心電図検査を施行した。両検査後 amiodarone の経口投与を開始し、電気生理検査は 27.3±9.6 日後、Holter 心電図検査は 33.8±14.3 日後に行い、その有効性を判定した。

電気生理検査は右室心尖部と右室流出路で、頻回刺激と基本周期刺激 400 および 600 ms で 1-3 連続早期刺激を加えた。薬効評価基準^{16,20)} は、電気生理検査では薬剤投与後 VT や VF が誘発不可ないし 15 連発以下の VT に抑制された場合を有効とし、これ以外を無効とした。

Holter 心電図では、amiodarone 投与後心室性期外収縮が 70% 以上抑制、2 連発が 80% 以上抑制、16 連発以上の VT が 100% 抑制、かつ 16 連発未満の VT が 90% 以上抑制の全てを満たす場合を有効とし¹⁶⁾、満たさない場合を無効とした。

薬効評価の結果のいかんにかかわらず、amiodarone 経口長期投与を開始し、その投与量は初期負荷期 2 週間は 1 日 400 mg、維持期は 1 日 200 mg とした。長期投与時には症状、12 誘導心電図、Holter 心電図、胸部 X 線、肺拡散能 (%DLco)、甲状腺機能、眼科検査 (細隙灯)、amiodarone および desethyl amiodarone 血中濃度などの定期検査を 3-4 ヶ月ごとに行い、薬剤投与量を適宜減量した。

Amiodarone 投与下で長期観察し、持続性 VT 再発、突然死、他の心事故 (心筋梗塞発症、心不全)、非心臓死、副作用による中止を終了点とした。

電気生理検査と Holter 心電図による薬効評価と VT 再発あるいは突然死からの累積生存率を比較し、両検

Table 1 Clinical characteristics of the patients : Long-term follow-up of amiodarone

	Total cases (n=31)	Recurrence (n=16)	No recurrence (n=15)	p value
Gender (male/female)	21/10	12/4	9/6	NS
Age (yr)	17-77 (54±15)	17-77 (53±18)	27-69 (55±12)	NS
Organic heart disease				
Dilated cardiomyopathy	13 (42%)	8	5	
Old myocardial infarction	10 (32%)	4	6	
Cardiac sarcoidosis	3 (10%)	1	2	
Arrhythmogenic right ventricular dysplasia	2 (6%)	1	1	NS
Post valve replacement	1 (3%)	1	0	
Post myocarditis	1 (3%)	1	0	
Ventricular septal defect	1 (3%)	0	1	
Ejection fraction (%)	16-62 (40±12)	16-57 (37±12)	27-62 (43±9)	NS
Prior antiarrhythmic drug failures (drugs)	1-11 (4.2±2.5)	2-10 ((3.9±3.0)	1-11 (4.6±1.9)	NS
Last AMD dose (mg/day)	124±40	134±47	113±30	NS
Last concentration of AMD (µg/ml)	457±210	468±246	440±145	NS
DEAMD (µg/ml)	420±174	385±147	478±208	NS

Recurrence : recurrence of sustained ventricular tachycardia or sudden cardiac death.
AMD=amiodarone; DEAMD=desethyl amiodarone; NS=not significant.

査有効群 (I 群), いずれかの検査のみ有効群 (II 群), 両検査無効群 (III 群) についても検討し, 全症例 (IV 群) の累積生存率と比較した。

電気生理検査, Holter 心電図のおおのこの検査において, 検査無効で再発を認めた場合を陽性 (true positive: TP), 検査有効で再発を認めない場合を陰性 (true negative: TN), 検査無効で再発を認めない場合を偽陽性 (false positive: FP), 検査有効で再発を認めた場合を偽陰性 (false negative: FN) とし, 感度 (sensitivity: TP/TP+FN), 特異度 (specificity: TN/TN+FP), 陽性適中率 (positive predictive value: TP/TP+FP), 陰性適中率 (negative predictive value: TN/TN+FN), 適中精度 (predictive accuracy: TP+TN/total population) を算出した。長期成績は持続性 VT 再発, または突然死からの累積生存率を, Kaplan-Meier 法, log-rank 検定による生存曲線で比較検討した。

結 果

1. Amiodarone 長期投与による難治性持続性心室頻拍の再発または突然死

長期観察期間は平均 887±678 日 (46-2,488 日) であり, 最終投与量は平均 124±40 mg (50-200 mg) であった。VT 再発は 13 例, 突然死は 3 例であった。VT 再

発あるいは突然死の 16 例とそれ以外の 15 例の間で年齢, 性別, 左室駆出率, 最終 amiodarone 投与量, 最終および desethyl amiodarone 血中濃度に有意差は認めなかった (Table 1)。VT 再発あるいは突然死からの累積生存率は 1 年目 73%, 2 年目 60%, 3 年目 56% であった (Fig. 1)。

再発患者 13 例のその後の治療は, 植え込み型除細動器 3 例, カテーテルアブレーション 2 例, 他の III 群薬への変更 (MS551) 2 例, amiodarone 増量 3 例, 直達手術, amiodarone の自己中断, 心不全死それぞれ 1 例であった。

2. 電気生理検査による薬効評価と長期成績

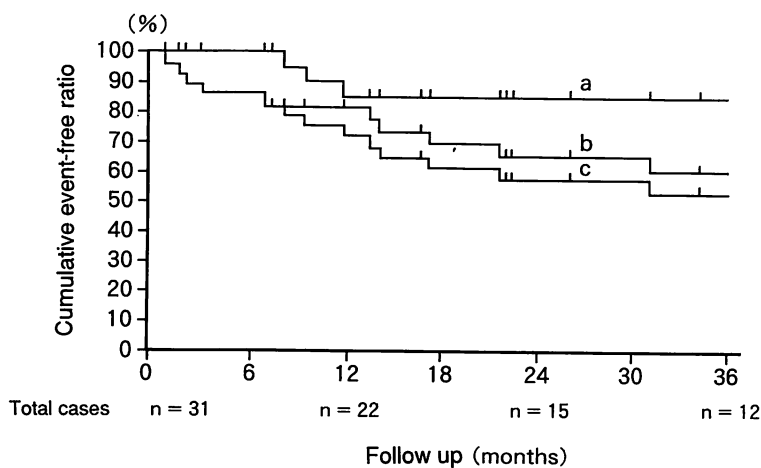
電気生理検査による薬効評価では有効 11 例, 無効 20 例であり, 電気生理検査による本剤の有効例検出率は 35% であった。有効例と無効例では年齢, 性別, 左室駆出率, amiodarone および desethyl amiodarone の血中濃度および基礎心疾患の種類に有意差は認めなかった (Table 2)。

電気生理検査による薬効評価で有効と判定された有効群 11 例では突然死はなく, 再発は 1 例 (9%) であり, 無効群 20 例では再発 12 例, 突然死 3 例 (計 15 例, 75%) であった。電気生理検査における有効群と

Table 2 Effects of amiodarone determined by electrophysiologic study or Holter monitoring

	Electrophysiologic study			Holter monitoring		
	Effective (n=11)	Ineffective (n=20)	p value	Effective (n=18)	Ineffective (n=13)	p value
Gender (male/female)	5/6	16/4	NS	14/4	7/6	NS
Age (yr)	53±13	55±16	NS	53±14	55±17	NS
Ejection fraction (%)	43±11	38±11	NS	42±8	37±14	NS
Concentration of AMD (μg/ml)	571±230	638±334	NS	563±213	650±328	NS
DEAMD (μg/ml)	426±136	433±183	NS	439±131	425±172	NS
Organic heart disease						
Dilated cardiomyopathy	6	7		8	5	
Old myocardial infarction	3	7		7	3	
Cardiac sarcoidosis	1	2		0	3	
Arrhythmogenic right ventricular dysplasia	0	2	NS	1	1	NS
Post valve replacement	0	1		1	0	
Post myocarditis	0	1		0	1	
Ventricular septal defect	1	0		1	0	

Abbreviations as in Table 1.

**Fig. 1** Survival curve for all the 31 patients

Cumulative rate, free from sudden cardiac death (a), free from recurrent sustained VT (b), free from sudden cardiac death and sustained VT (c). Event-free ratios were; a: 88%, 88%, 88%, b: 83%, 68%, 63%, and c: 73%, 60%, 56% after 1, 2 and 3 years, respectively.

無効群における VT 再発あるいは突然死からの累積生存率はおおの 1 年目 100%, 60%, 2 年目 91%, 45%, 3 年目 91%, 40% で, 電気生理検査有効群は無効群に比較して, 1 年, 2 年および 3 年後において VT 再発あるいは突然死からの生存率は有意に高かった (それぞれ $p=0.026$, $p=0.016$, $p=0.009$; **Fig. 2**). 電気生理検査による VT 再発あるいは突然死の予測は感度 94%, 特異度 67%, 陽性適中率 75%, 陰性適中率 91%, 適中精度 81% であった.

3. Holter 心電図による薬効評価と長期成績

Holter 心電図による薬効評価では有効 18 例, 無効

13 例で, Holter 心電図による本剤の有効例検出率は 58% であった. 有効例と無効例では年齢, 性別, 左室駆出率, 薬剤血中濃度および基礎心疾患の種類に有意差は認めなかった (**Table 2**).

Holter 心電図による薬効評価で有効と判定された有効群 18 例では, 再発 7 例, 突然死 1 例 (計 8 例, 44%) であり, 無効群 13 例では, 再発 6 例, 突然死 2 例 (計 8 例, 62%) であった. これら有効群と無効群における VT 再発あるいは突然死からの累積生存率はおおの 1 年目 83%, 61%, 2 年目 72%, 46%, 3 年目 67%, 46% で, 有効群は無効群に比較し 2 年後には有意に生存率は高く ($p=0.032$), 1 年後, 3 年後では高い傾向が

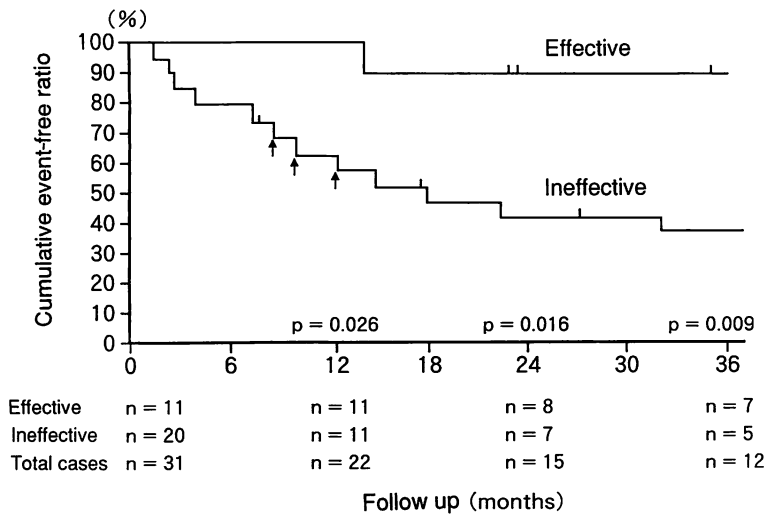


Fig. 2 Survival curve classified according to electrophysiologic study

Cumulative rate, free from recurrent VT or sudden cardiac death. Life-table curves are classified according to the results of electrophysiologic study. The numbers below the panel indicate the number of patients who remained in the study after 1, 2 and 3 years.
 ↑ = sudden cardiac death.

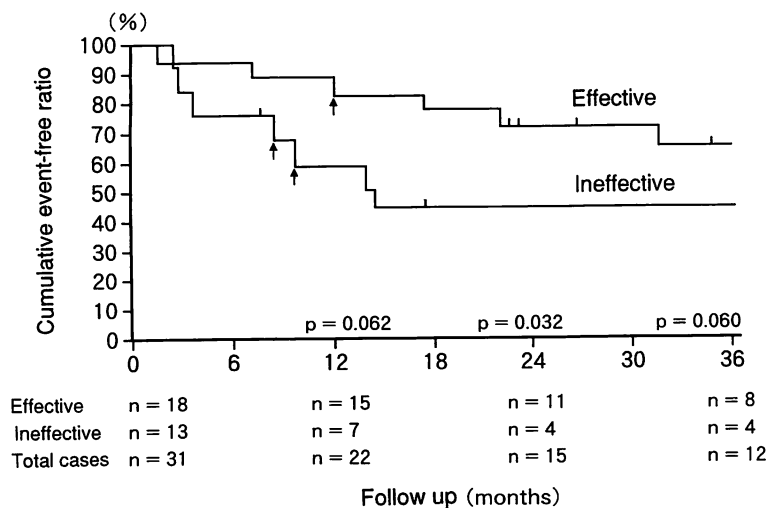


Fig. 3 Survival curve classified according to the results of Holter monitoring

Cumulative rate, free from recurrent VT or sudden cardiac death. Life-table curves are classified according to the results of Holter monitoring. The numbers below the panel indicate the number of patients who remained in the study after 1, 2 and 3 years.
 ↑ = sudden cardiac death.

認められた (おのおの $p=0.062$, 0.060 ; **Fig. 3**). Holter 心電図による VT 再発あるいは突然死の予測は、感度 50%, 特異度 67%, 陽性適中率 62%, 陰性適中率 56%, 適中精度は 58% であった。

4. 電気生理検査と Holter 心電図の薬効評価比較

電気生理検査による amiodarone 有効例検出率は 35%, Holter 心電図によるそれは 58% で、両者に有意差は認められなかった ($p=0.127$). 一方, VT 再発あるいは突然死の予測については電気生理検査は Holter 心電図よりも有意に感度に優れ ($p=0.018$), 適中精度が高い傾向が認められた ($p=0.098$).

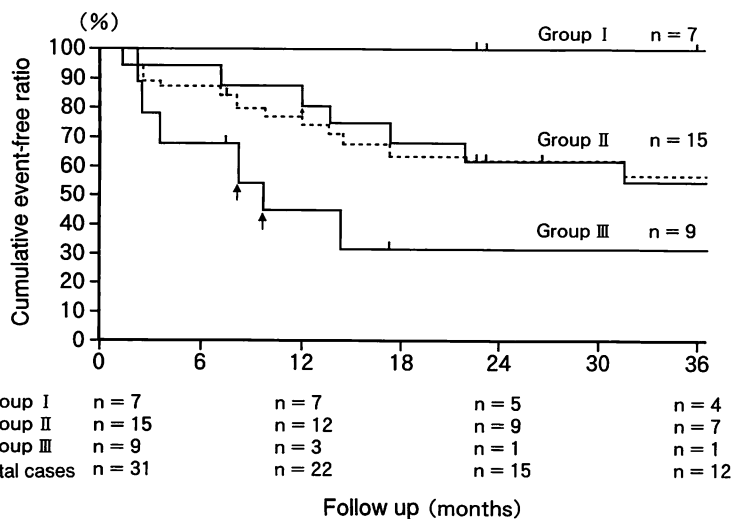
5. 両検査併用と長期成績

電気生理検査と Holter 心電図の両検査併用では, I 群 (両検査有効群) 7 例に再発はなく (0%), II 群 (一方の検査のみ有効群) 15 例は VT 再発 8 例, 突然死 1 例 (計 9 例, 60%) で, 突然死例は Holter 心電図で有効, 電気生理検査で無効の症例であった. III 群 (両検査無効群) 9 例では VT 再発 5 例, 突然死 2 例 (計 7 例, 78%) を認めた. I, II, III 群間で年齢, 性別, 左室駆出率, 薬剤血中濃度および基礎心疾患の種類に有意差を認めなかった (**Table 3**). I, II, III 群間の VT 再発あるいは突然死からの累積生存率は, おのおの 1 年目 100%, 75%, 44%, 2 年目 100%, 60%, 33%, 3 年目 100%, 53%, 33% であり, II 群は I 群より ($p=0.024$), III 群は I 群, II 群より (おのおの $p=0.002$, $p=0.042$) 有意

Table 3 Effects of amiodarone determined by both electrophysiologic study and Holter monitoring

	Group I (n=7)	Group II (n=15)	Group III (n=9)	p value
Gender (male/female)	4/3	11/4	6/3	NS
Age (yr)	48±11	57±15	53±18	NS
Ejection fraction (%)	44±7	40±11	36±14	NS
Concentration of AMD at electrophysiologic study (μg/ml)	628±267	605±248	401±142	NS
DEAMD at electrophysiologic study (μg/ml)	389±86	417±160	364±167	NS
Concentration of AMD at Holter monitoring (μg/ml)	567±185	628±213	528±307	NS
DEAMD at Holter monitoring (μg/ml)	388±70	427±138	384±182	NS
Organic heart disease				
Dilated cardiomyopathy	4	6	3	
Old myocardial infarction	2	6	2	
Cardiac sarcoidosis	0	1	2	
Arrhythmogenic right ventricular dysplasia	0	1	1	NS
Post valve replacement	0	1	0	
Post myocarditis	0	0	1	
Ventricular septal defect	1	0	0	

Group I: patients in which amiodarone was determined effective by both electrophysiologic study and Holter monitoring. Group II: patients in which AMD was determined effective by either electrophysiologic study or Holter monitoring alone. Group III: patients in which amiodarone was determined ineffective by both electrophysiologic study and Holter monitoring. Abbreviations as in Table 1.

**Fig. 4** Survival curve classified according to the results of both electrophysiologic study and Holter monitoring

Cumulative rate, free from recurrent VT or sudden cardiac death. Life-table curves are classified according to the results of electrophysiologic study and Holter monitoring.

↑ = sudden cardiac death; - - - - = all cases. The explanation of groups as in Table 3.

に再発あるいは突然死が多く認められた (Fig. 4). IV群 (全症例, Fig. 4の破線部分) における生存率と比較すると, I群では有意に再発は少なく ($p=0.030$), III群では有意に再発が多く ($p=0.032$), II群との有意差は認めなかった ($p=0.941$).

考 案

基礎疾患を有する持続性VTに対して, I群薬の電気

生理検査およびHolter心電図による薬効評価の意義については多くの報告があるが⁷⁻¹⁶, amiodaroneについてはその報告は少なく, 経験的投与さえ推奨されている¹⁷. したがって電気生理検査およびHolter心電図によりamiodaroneのVT再発あるいは突然死予防効果を正確に予測できるか否かを検討することは, 臨床的意義が高いと考えられる. しかしamiodaroneの適応となる患者は, 突然死のハイリスク症例であるという疾病

の特異性および薬剤の特殊性などの問題から、ESVEM¹⁶⁾のような電気生理検査とHolter心電図の2群間における無作為割付試験の実施は困難と考えられた。そこで我々は、以下のプロトコールによりこの2つの検査法の意義について検討した。

1. 本研究のプロトコールの特徴

我々の研究のプロトコールの特徴とその意義は以下のごとくである。

1) I群薬が無効ないし副作用のため使用困難なため amiodarone の適応と判断された症例を対象とし、経験的投与が妥当であるという考え方にに基づき、電気生理検査、Holter心電図所見のいかにかわらず、本剤の長期投与を行うことに対する同意を得た症例を対象とした。

2) 電気生理検査により持続性VTが再現性をもって誘発され、Holter心電図で心室性期外収縮を1日240回以上認め、両者により本剤の薬効評価が可能な症例を対象とした¹⁹⁾。

3) 投与量は初期負荷期では1日400mgを2週間、維持量は1日200mgとし、その後漸減した。我々は、我が国における本剤有効量は低く、有効血中濃度も低く、かつ心外性副作用も少なくないことを報告している^{4,18)}。

4) 薬効評価時期を薬剤投与後2-4週間とした。電気生理検査、Holter心電図とも、投与開始後2週間で予後と相関するとの報告があるが^{11,12)}、電気生理検査のVT抑制率は4週目に入る前に更に上昇するとの報告もある²¹⁾。我々は電気生理検査において2週間と4週間との比較をしたが、ほぼ同様の結果が得られており²²⁾、amiodarone投与後2-4週間で薬効評価を行った。

5) 電気生理検査によるVT誘発プロトコールでは、単一、連続刺激と2連早期刺激によりVTが誘発されない場合には、3連早期刺激まで行った^{23,24)}。

6) 電気生理検査およびHolter心電図による薬効評価基準はESVEM¹⁶⁾の基準に準じて判定した。

7) 長期投与時の薬効の評価項目をVT再発および突然死とした。突然死以外の心臓死、および全死亡を評価項目としなかったのは、amiodaroneによるVTあるいはVFの予防という狭義の薬効を明らかにするためである。

8) 本研究は無作為割付試験ではなく、また症例数は

少なく限界があるが、上記1), 2)に述べたように、全症例は経験的投与とみなすことができ、電気生理検査とHolter心電図の薬効評価との比較が可能と考えられる。

2. 電気生理検査の有用性について

Amiodarone薬効評価における電気生理検査の意義については、電気生理検査で本剤の投与が無効と評価されても臨床的には再発しない症例が多く、電気生理検査による薬効評価には限界があるとする報告⁹⁾、電気生理検査有効症例は無効症例と比較して有意に再発が少なく、無効症例では再発が多い(感度が高い)ことから、電気生理検査は有用であるとする報告がある^{10,11)}。諸報告の結果が異なるのは、報告ごとに対象症例の基礎心疾患、薬剤投与量、電気生理検査の施行時期、電気生理検査のVT誘発プロトコール、電気生理検査の判定基準、再発の定義などが異なるためと考えられる。

今回我々の検討では、VT再発あるいは突然死した症例の多くは電気生理検査で無効と判定され(感度94%)、有効と判定された症例では再発は少ないと考えられた(陰性適中率91%)。Veltri¹³⁾は本剤投与下のVTに対する電気生理検査での薬効評価の報告を集計し、総計333人の患者で感度95%、特異度37%、陽性適中率39%、陰性適中率95%、適中精度54%とし、有効群は再発は少ないが(陰性適中率が高い)、無効と判定されても再発は少ない(陽性適中率が低い)と報告した。我々の結果も感度と陰性適中率はこれと同様であったが、陽性適中率が高く、電気生理検査無効群の75%が再発し、電気生理検査による薬効評価は有用と考えられた。また電気生理検査によるamiodarone有効例検出率は35%であり、これは従来の報告と同様であった^{10,11,14)}。

3. Holter心電図の有用性について

Holter心電図による薬効評価についても、有効群と無効群では長期予後に有意差が認められるとする報告と^{7,12,14,21)}、逆に両群の再発率に差がなく、この方法による薬効評価には限界があるとの報告がある^{8,15)}。今回の我々の研究では、有効群は無効群と比較して長期予後が良好という傾向を認めた。これらの結果の相違は、電気生理検査と同じく、対象症例、対象症例数、薬剤投与量、心電図検査時期、判定基準、再発の定義、経過

観察期間などの要因によって生じるものと考えられる。

Kimらは、本法によるVT症例のamiodarone薬効評価は感度42%、特異度86%、陽性適中率63%、陰性適中率73%、適中精度71%であり、感度が高く、本法で無効と判定された症例では再発が多いが、感度は低く、Holter心電図で有効と判定されても再発が認められ、本法により長期薬効予測を行うことは困難であると述べている¹⁴⁾。我々の結果では感度は同様に50%と低い、特異度は67%と必ずしも高くなく、このテスト単独による薬効評価には限界があると考えられた。また薬剤有効例検出率は58%であり、従来の報告と同様であった^{7,15)}。

4. 電気生理検査とHolter心電図との比較

Kimらは同一症例に電気生理検査とHolter心電図検査を施行し、感度はおのおの92%、42%、特異度はおのおの17%、86%と報告している¹⁴⁾。すなわち電気生理検査では感度は高いが特異度は著しく低く、Holter心電図では感度は低いの特異度は高かった。電気生理検査で有効と判定された場合にはVT再発あるいは突然死は少なく、Holter心電図で無効と判定された場合にはVT再発あるいは突然死が多いという結果であった。電気生理検査では、無効と判定されてもVT再発あるいは突然死しない予後良好な症例を除外できない難点を有し、Holter心電図では、有効と判定されてもVT再発あるいは突然死する予後不良症例を除外できない難点を有し、かつ多くの症例でHolter心電図で有効でも電気生理検査では無効であり、両者による予後判定に限界があると述べている。

今回の我々の研究では、両者の感度はおのおの94%、50%と、Kimらの報告と同様であったが、特異度はおのおの67%、67%で、Kimらの報告に比較し、電気生理検査の特異度は比較的高く、また2つのテストの比較では、電気生理検査は有意に感度に優れ($p=0.018$)、適中精度が高い傾向が認められ($p=0.098$)、電気生理検査のほうが長期予後予測により有用と考えられた。一方、Holter心電図では感度、特異度はいずれも高くはないが、2年目のVT再発ないし突然死に有意差がみられ、予後推定の指標になりうると考えられる。

5. 両検査併用の有用性

電気生理検査は主にVTないしVFの基盤(substrate)に対する評価法であり、Holter心電図はそれらのトリガーとしての期外収縮に対する評価法と考えられる。両者はVTあるいはVF成立の異なる機序を評価する方法であり、両者を組み合わせることにより、より精度の高い予後の予測が可能と推測される。従来よりこの両者の比較は行われているが、両者を併用した評価は行われていない。Amiodaroneの薬効評価についても、Kimらは両方法の有用性は検討しているが、両者併用での検討は行っていない。そこで我々は両検査併用の有用性を検討した。

前述のように、本プロトコールではIV群(全症例)は経験的投与群とみなすことが可能と考え、IV群とI、II、III群の比較を行った。I群ではVT再発あるいは突然死がなく、電気生理検査、Holter心電図の両者有効な場合には、良好な長期予後が期待できる。III群ではVT再発あるいは突然死は78%の症例にみられ、II群の予後よりも悪く、両試験いずれも無効の場合はVT再発ないし突然死のハイリスク群と考えられる。I群はIV群に比較し有意にVT再発あるいは突然死が少なく、III群はIV群に比較し有意にVT再発あるいは突然死が多いことより、amiodarone継続投与の適応検討にあたっては、経験的投与ではなく、両検査を用いた検討が必要と考えられた。特にVT再発ないし突然死のハイリスク群である両者無効のIII群は全体の約30%と多数例を占めることより、その同定の意義は大きく、この群においては植え込み型除細動器などの非薬物療法を積極的に考慮する必要がある。両者で有効と判定されたI群の場合にはamiodaroneによる長期治療が可能と考えられ、また一方のみで有効と判定されたII群の場合、特にHolter心電図のみ有効と判定された症例では、植え込み型除細動器の適応を考慮した上で本剤の適応を慎重に検討し、かつ長期投与時には注意深い経過観察が必要と考えられる。

なお、今回の研究では対象症例が少なく、今後更に症例を増やして長期的な検討が必要と考えられた。

要 約

基礎心疾患を有する難治性持続性心室頻拍症例 (VT) における VT 再発や突然死の頻度は高い。近年、I 群抗不整脈薬に代わって III 群薬である amiodarone の効果が期待されている。本剤の経験的投与を推奨する報告もあるが、突然死予防を目的とすることを考慮すれば、長期投与時の有効性を正確に予測することが求められる。今回我々は電気生理検査と Holter 心電図により本剤の長期薬効評価を行い、持続性 VT 再発および突然死予測における両検査の有用性を検討した。

対象は基礎心疾患を有する持続性 VT 症例で、amiodarone 投与前後で電気生理検査、Holter 心電図を施行し、その所見のいかにかわらず、本剤の長期投与を行った 31 例についての VT 再発あるいは突然死を終了点とし、予後を比較した。

観察期間は 887 ± 678 日で、再発群は 16 例 (持続性 VT 再発 13 例, 突然死 3 例), 非再発群は 15 例であった。両群間に性別, 年齢, 基礎心疾患, 左室駆出率に有意差は認めなかった。電気生理検査有効群 (11 例) は無効群 (20 例) に比較し有意に VT 再発あるいは突然死は少なく ($p < 0.01$), Holter 心電図有効群 (18 例) は無効群 (13 例) よりそれらが少ない傾向を認めた ($p = 0.060$)。両検査併用では両検査有効 (I 群) 7 例, いずれかの検査有効 (II 群) 15 例, 両検査無効 (III 群) 9 例であり, 再発はおのおの 0 例 (0%), 9 例 (60%), 7 例 (78%) で, この順に有意差をもって VT 再発あるいは突然死は少なかった (I: II $p < 0.05$, II: III $p < 0.05$, I: III $p < 0.005$)。

基礎心疾患を有する持続性 VT 症例における amiodarone 投与の長期予後予測にあたっては、電気生理検査、Holter 心電図両検査による薬効評価が有用である。両検査有効症例では、VT 再発ないし突然死は認められなかったが、両検査無効症例は VT 再発ないし突然死が高率であり、同症例は非薬物療法を積極的に考慮することが必要と考えられる。

J Cardiol 1996; 28: 267-276

文 献

- Anderson JL: Clinical implications of new studies in the treatment of benign, potentially malignant and malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 36B-42B
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary report: Effect of encainide, flecaunide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; **321**: 406-412
- Nademane K, Singh BN, Stevenson WG, Weiss JN: Amiodarone and post-MI patients. *Circulation* 1993; **88**: 764-774
- 笠貫 宏, 稲葉貴子, 大西 哲, 庄田守男, 松田直樹, 細田 瑳一: 心臓突然死予防薬としてのアミオダロン長期治療の評価とその問題点. *Jpn Circ J* 1994; **58** (Suppl IV): IV-1309-IV-1312
- 笠貫 宏: わが国におけるアミオダロンの意義と展望. *心臓* 1991; **23**: 1361-1366
- The CASCADE Investigators: The Cardiac Arrest in Seattle: Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation (The CASCADE Study). *Am J Cardiol* 1991; **67**: 578-584
- Marchlinski FE, Buxton AE, Flores BT, Doherty JU, Waxman HL, Josephson ME: Value of Holter monitoring in identifying risk for sustained ventricular arrhythmia recurrence on amiodarone. *Am J Cardiol* 1985; **55**: 709-712
- Michell LB, Duff HJ, Manyari DE, Wyse DG: A randomized clinical trial of the noninvasive and invasive approaches to drug therapy of ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1987; **317**: 1681-1987
- Heger JJ, Prystowsky EN, Jackman WM, Naccarelli GV, Warfel KA, Rinkenberger RL: Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1981; **305**: 539-545
- McGovern B, Garan H, Malacoff RF, DiMarco JP, Grant G, Sellers TD, Ruskin JN: Long-term clinical outcome of ventricular tachycardia or fibrillation treated with amiodarone. *Am J Cardiol* 1984; **53**: 1558-1563
- Horowitz LN, Greenspan AM, Spielman SR, Webb CR, Morganroth J, Rotmensch H, Sokoloff NM, Rae AP, Segal BL: Usefulness of electrophysiologic testing in evaluation of amiodarone therapy for sustained ventricular tachyarrhythmias associated with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1985; **55**: 367-371
- Veltri EP, Reid PR, Platia EV, Griffith LS: Amiodarone in the treatment of life-threatening ventricular tachycardia: Role of Holter monitoring in predicting long-term clinical efficacy. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6**: 806-813
- Veltri EP: Programmed electrical stimulation in predicting clinical

- cal efficacy of amiodarone in ventricular tachyarrhythmias. *Clin Prog Electrophysiol Pacing* 1986; **4** : 442-448
- 14) 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* 1987; **9** : 398-404
 - 15) Sokoloff NM, Spielman SR, Greenspan AM, Rae AP, Brady PM, Kay HR, Horowitz LN : Utility of ambulatory electrocardiographic monitoring for patients recurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias in patients receiving amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1986; **7** : 938-941
 - 16) The ESVEM Investigators : Determinants of predicted efficacy of antiarrhythmic drugs in the Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring Trial. *Circulation* 1993; **87** : 323-329
 - 17) Heger JJ, Prystowsky EN, Miles WN, Zipew DP : Clinical use and pharmacology of amiodarone. *Med Clin North Am* 1984; **68** : 1339-1366
 - 18) 加藤和三, 笠貫 宏, 杉本恒明, 早川弘一, 比江嶋一昌, 山口 巖, 河合忠一, 戸嶋裕徳, 橋場邦武 : 再発性の心室細動 : 心室頻拍に対するアミオダロンの臨床効果と安全性の検討. *臨医薬* 1990; **6** : 2311-2338
 - 19) Bigger JH Jr : Definition of benign versus malignant ventricular arrhythmias : Targets for treatment. *Am J Cardiol* 1983; **52** : 47C-54C
 - 20) Swerdlow CD, Winkle RA, Mason JW : Prognostic significance of the number of induced ventricular complexes during assessment of therapy for ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1983; **68** : 400-405
 - 21) Lavery D, Saksena S : Management of refractory sustained ventricular tachycardia with amiodarone : A reappraisal. *Am Heart J* 1987; **113** : 49-56
 - 22) 内海素子, 笠貫 宏, 大西 哲, 仁禮 隆, 庄田守男, 細田瑛一 : 難治性持続性心室頻拍に対するアミオダロンの初期負荷期及び維持期における電気生理学的検査の意義. *心臓ペースング* 1992; **8** : 243
 - 23) Swerdlow CD, Blum J, Winkle RA, Griffin JC, Ross DL, Mason JW : Decreased incidence of antiarrhythmic drug efficacy at electrophysiologic study associated with the use of a third extrastimulus. *Am Heart J* 1982; **104** : 1004-1011
 - 24) Mason JW, Anderson KP, Freedman RA : Techniques and criteria in electrophysiologic study of ventricular tachycardia. *Circulation* 1987; **75** (Suppl III) : III-125-III-130