

基礎疾患のない心室性期外収縮に対する β_1 受容体拮抗薬 (bisoprolol) の抑制効果

伊澤 弘 塚本哲也 高井博之
唐崎専也 石川欽司

近畿大学医学部第1内科学教室

抄 録

心室性期外収縮は、基礎疾患を有する症例に出現することが多いが、明らかな基礎疾患のない症例にも認められる。近年、抗不整脈剤の催不整脈作用が問題となっており、心室性期外収縮に対する薬剤の選択が重要となってきた。そこで、24時間ホルター心電図を用いて triggered activity を主たる機序とすると考えられる症例に対する β_1 受容体拮抗薬である bisoprolol の有効性を検討した。対象は24時間ホルター心電図を施行し、単形性の心室性期外収縮が3000個/日以上認められ、明らかな基礎疾患を有しない31例に対して Lorenz-Plot 法、日内変動を用いて、本薬剤の有効性の解析を行った。全症例において有効率は51.6%であった。Lorenz-Plot 法における分類においては Fixed type : 37.5%, Dependent type : 80.0%, Mixed type : 52.8%, Scattered type : 40.0%の有効率を示し、bisoprolol は Dependent type を示す症例に最も有効であった。また、日内変動における分類においては、全日型 : 46.2%, 昼間型 : 64.3%, 夜間型 : 25.0%の有効率を示し、昼間型を示す症例に最も有効であった。以上より triggered activity を主たる機序とすると考えられる Lorenz-Plot 法による Dependent type を示す症例に bisoprolol が最も有効であることが示唆された。

Key words : premature ventricular contractions, bisoprolol, antiarrhythmic drugs, Lorenz-Plot method

緒 言

基礎疾患のない心室性期外収縮も動悸や倦怠感等を訴える症例が多く、抗不整脈剤の投与も行われているが、長期予後は明らかでなく抗不整脈剤の選択も経験的に行われているのが現状である。しかし1989年に CAST 報告¹が発表され、心筋虚血残存例に Ic 群抗不整脈剤を投与すると、その催不整脈作用によって生命予後が悪化することが明らかにされた。したがって、近年では不整脈の発生機序を明らかにした上での薬剤選択が重要となってきた。心室性期外収縮の電気的生理学的発生機序²として reentry³, triggered activity⁴, enhanced automaticity⁵が考えられている。これらのうち triggered activity の機序としては、まず交感神経緊張が起こればノルアドレナリンが放出されて心筋 β_1 受容体の刺激増大をもたらすことによって生理的自動能の亢進が起これば、その結果心拍数が増加して心

筋細胞内の Ca^{2+} が過負荷となり遅延後脱分極 (delayed after-depolarization : DAD) が発現され triggered activity が誘発されると考えられている⁶。単一症例においても、多形性心室性期外収縮の見られるものでは、その出現様式や発生機序が混在している可能性があり⁷、一概には評価しにくい。triggered activity を主たる機序とする症例には β_1 受容体拮抗薬が奏効すると期待される。最近では24時間ホルター心電図を用いて心室性期外収縮の分類および発生機序を推定し抗不整脈薬の選択基準に利用する研究が行われており臨床の場で生かされつつある^{7,8}。Bisoprolol ((±)1-(4-[2-isopropoxyethoxy)-methyl]-phenoxy)-3-isopropyl-amino-2-propanol-hemifumarate) は β_1 選択性を有する β 受容体拮抗薬であり、消失半減期が約11時間と長いことより1日1回投与が可能な薬剤である。 β_1 選択性は非常に優れており従来の β 受容体拮抗薬に比べ気管支喘息の誘発、血清脂質の上昇、血糖への影

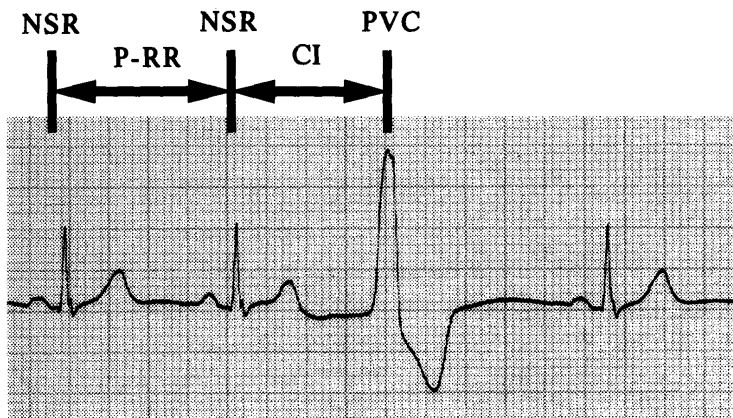
響が少ないものと考えられ、安全性にも優れている。よって、本研究では β_1 受容体拮抗薬として bisoprolol を用いた。明らかな基礎疾患を有しない心室性期外収縮症例に対して、投与前後で24時間ホルター心電図を記録し、猪岡ら⁸の方法に従い Lorenz-Plot 法による解析を行うことによって triggered activity を主たる機序とする症例に対する bisoprolol の有効性を検討した。

方 法

平成7年11月1日から平成8年10月31日までに近畿大学医学部附属病院の外来を受診した患者で、24時間ホルター心電図を施行し、単形性の心室性期外収縮が3000個/日以上認められ、標準12誘導心電図、心エコー、マスター負荷心電図またはトレッドミル負荷心電図において異常所見がなく、明らかな基礎疾患を認めない症例のうち、本研究の内容を十分説明し同意を得た31例（男性10例、女性21例、平均年齢： 51.9 ± 15.1 歳）に対して bisoprolol (5 mg) を1日1回、朝食後に経口投与し4週間後に再度24時間ホルター心電図を記録し解析した。フクダ電子社

製ホルター心電計にて NASA および CM5 誘導を記録した。その後同社製 DMW-7000H に転送し、用手的に正常 QRS 波形認識コード (N) と心室性期外収縮の波形認識コード (V) の確認、補正を行った後、24時間の全 R-R 間隔および QRS 波形認識コードをパーソナルコンピュータ (NEC 社製 PC-9821Ap) に再度転送して、フクダ電子社製解析ソフト (ローレンツプロット解析プログラム Ver. 2.01) を用いて解析した。

心室性期外収縮に先行する洞周期先行 R-R 間隔 (preceding RR interval : P-RR) を X 座標に、後続する心室性期外収縮の連結期時間 (coupling interval : CI) を Y 座標にプロットし二次元表示による散布図を作成した。これをもとに最小二乗法を用いて心室性期外収縮の先行洞周期間隔と連結時間とを直線回帰させ、その勾配 (a) と心室性期外収縮連結時間の標準偏差 (SD) を求め分類を行った (図1)。猪岡ら⁸の報告に準じ Fixed type ($a \leq 0.1, SD \leq 40$ msec), Dependent type ($a > 0.1, SD \leq 40$ msec), Mixed type ($a > 0.1, SD > 40$ msec), Scattered type ($a \leq 0.1, SD > 40$ msec) の4つに分類し (図2),



CI (連結期) ; sec.

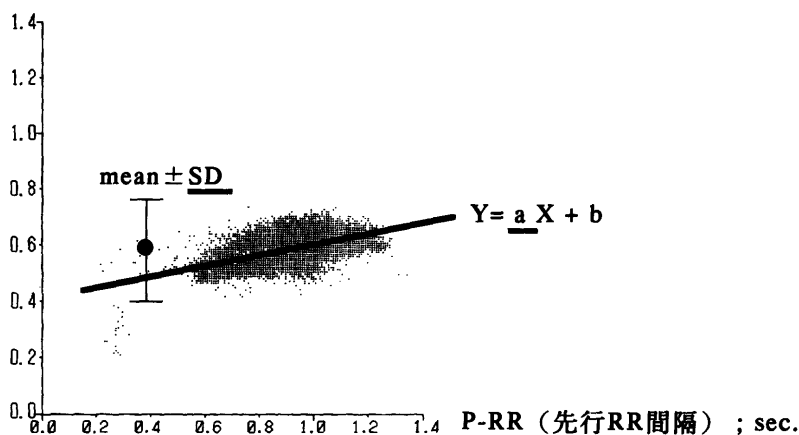


図1 心室性期外収縮の先行 R-R 間隔と連結期による分類方法 (Lorenz-Plot 法)

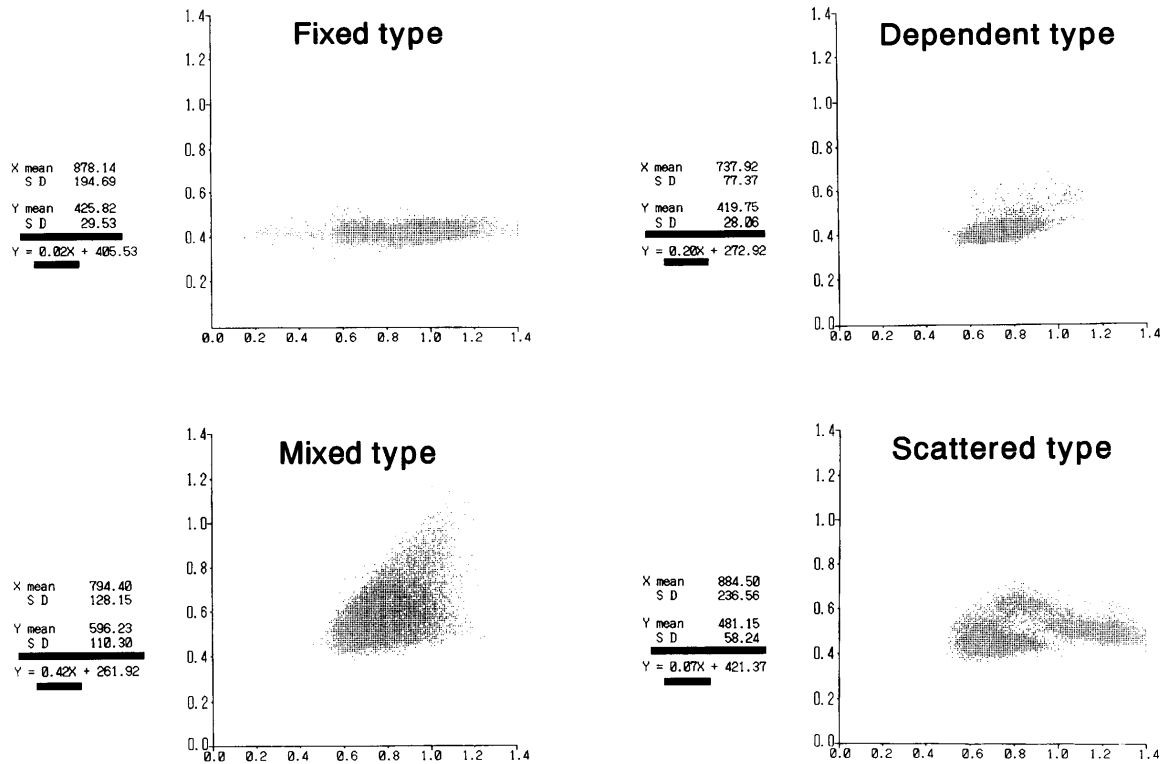


図2 典型的な Lorenz-Plot 法による分類

それぞれの心室性期外収縮に対する抑制効果を検討した。

Lown ら⁹ と Tanabe ら¹⁰ の報告に準じ、全日型(睡眠時と覚醒時の心室性期外収縮数が2.5倍未満の変動で発現したもの)、昼間型(覚醒時の心室性期外収縮数が睡眠時の心室性期外収縮数の2.5倍以上を示すもの)、夜間型(睡眠時の心室性期外収縮数が覚醒時の心室性期外収縮数の2.5倍以上を示すもの)とに分類し(図3)、それぞれの心室性期外収縮に対する抑制効果を検討した。

Bisoprolol の心室性期外収縮に対する効果は、投与前後のホルター心電図における心室性期外収縮総数を比較し、その変化から改善度(%) = (本剤投与前の24時間心室性期外収縮総数 - 本剤投与後の24時間心室性期外収縮総数) / 本剤投与前の24時間心室性期外収縮総数 × 100 を求め判定した。心室性期外収縮総数には日差変動があることが知られているが、それについては、1週から3週間隔で記録したホルター心電図における心室性期外収縮数の日差変動の検討についての報告がある^{10,11}。それによると心室性期外収縮の自然変動率の95%信頼限界は57%から63%であったことが示されている。この成績を参考として本研究では本剤によって改善したとの判定を、

心室性期外収縮が60%以上の減少を示した場合とした。

各症例ごとに改善率を計算し上記に従い60%以上を有効と判定、各分類ごとに有効率(%) = 各分類における有効症例数 / 各分類における総症例数 × 100 を計算した。

結果は、特記しない限り平均値 ± 標準誤差 (SE) で表示し、統計処理は paired Student' t-test と χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって統計的に有意とした。

成 績

Bisoprolol 投与前の心拍数は76 ± 5.8回/分、投与後の心拍数は64 ± 5.4回/分であり、bisoprolol は心拍数を有意に低下させた ($P < 0.05$)。収縮期血圧は投与前132 ± 20 mmHg から投与後125 ± 19 mmHg、拡張期血圧は投与前79 ± 13 mmHg から投与後74 ± 12 mmHg と有意な変化は認めなかった(表1)。

観察期における24時間の心室性期外収縮総数は3353~44531個/日に分布し、平均値は13472 ± 1857個/日であった。bisoprolol 投与前後における心室性期外収縮総数は7444 ± 1344個/日と有意に減少し ($P < 0.05$) (図4)、有効率は51.6%であった。

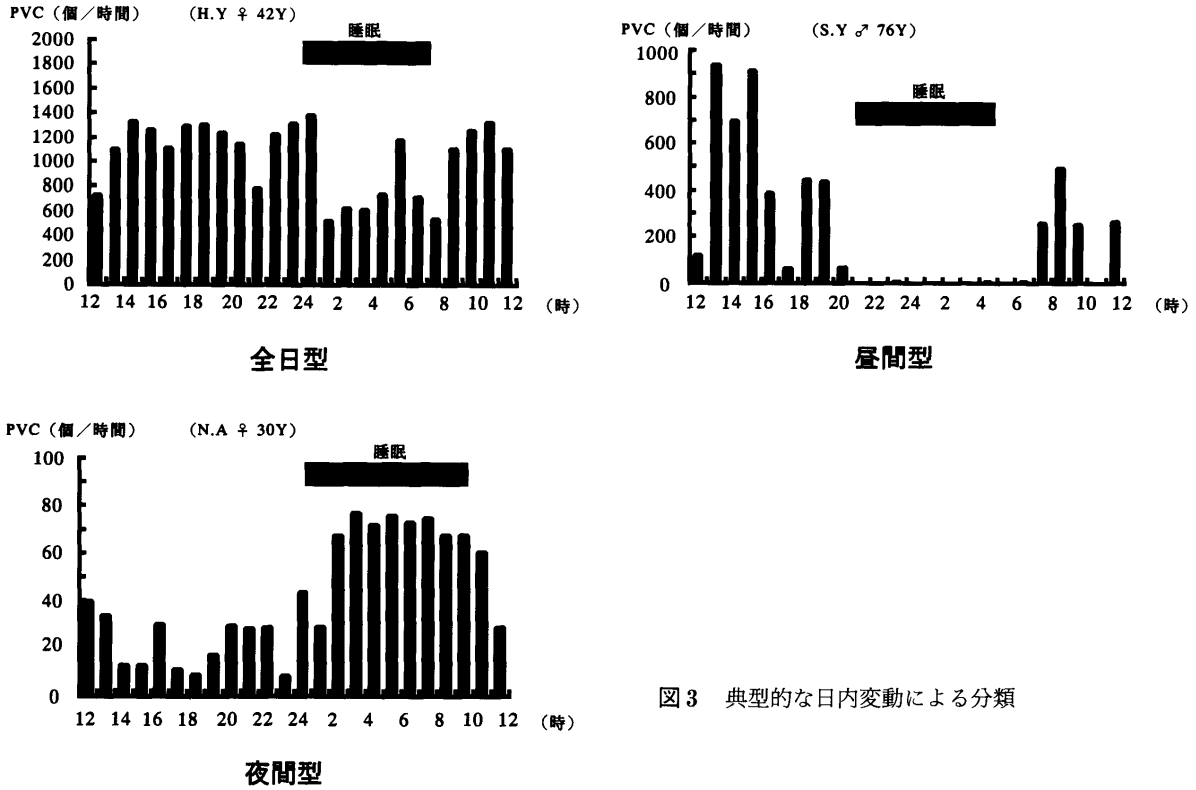


図3 典型的な日内変動による分類

表1 Bisoprolol 内服前後での心拍数と血圧の変化

| | 投与前 (平均値±SE) | 投与後 (平均値±SE) | |
|-------|--------------|--------------|--------|
| 心拍数 | 76±5.8回/分 | 64±5.4回/分 | P<0.05 |
| 収縮期血圧 | 132±20 mmHg | 125±19 mmHg | NS |
| 拡張期血圧 | 79±13 mmHg | 74±12 mmHg | NS |

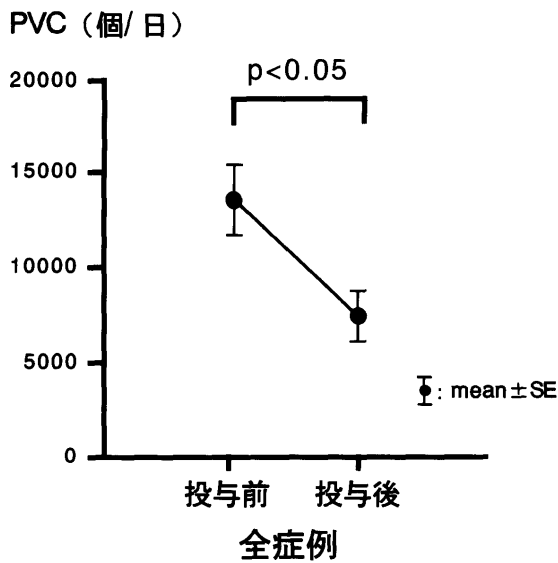


図4 全症例における bisoprolol 投与前後での心室性期外収縮総数の変化

Dependent type (N=5) は投与前11399±2423個/日から投与後2036±866個/日と有意に心室性期外収縮総数は減少したが (P<0.05), Fixed type (N=8), Mixed type (N=13), Scattered type (N=5) は投与前16380±4261個/日から投与後12176±3460個/日, 投与前11874±3097個/日から投与後6615±1855個/日, 投与前15050±4699個/日から投与後7434±2491個/日と各々有意な変化はなかった (図5). また, それぞれの有効率は Fixed type : 37.5%, Dependent type : 80.0%, Mixed type : 53.8%, Scattered type : 40.0%であった.

全日型は13例, 昼間型は14例, 夜間型は4例であり, それぞれの bisoprolol 投与前後における心室性期外収縮総数の変化は, 全日型で投与前17937±3738個/日から投与後10829±2393個/日, 昼間型で投与前11110±2182個/日から投与後5210±1778個/日, 夜間型で投与前10839±2087個/日から投与後6885±2731個/日と, 昼間型のみ有意に心室性期外収縮総数を減

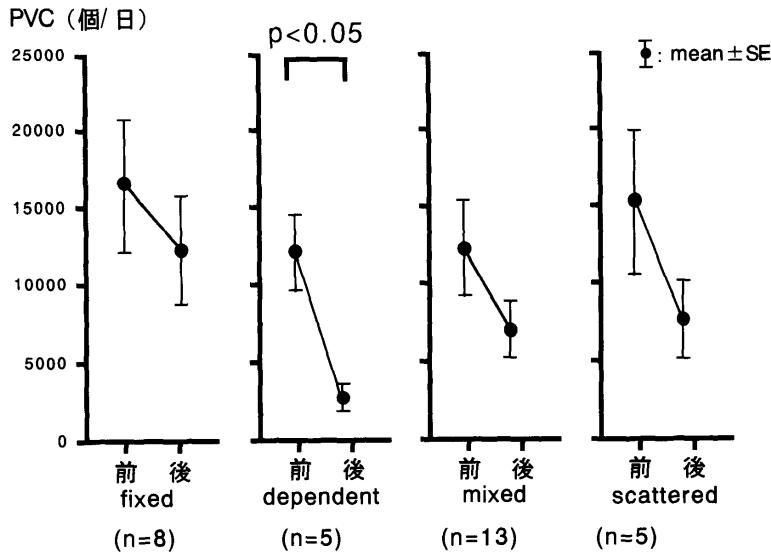


図5 Lorenz-Plot法における bisoprolol 内服前後での心室性期外収縮総数の変化

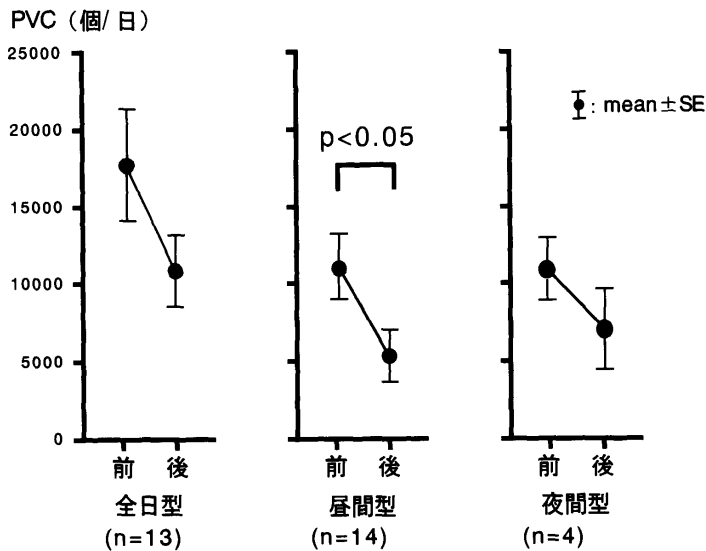


図6 日内変動による分類における bisoprolol 投与前後での心室性期外収縮総数の変化

小させたが ($P < 0.05$), 他は有意差は認められなかった(図6). そして有効率は, 全日型: 46.2%, 昼間型: 64.3%, 夜間型: 25%であった.

有効率による比較では, 全症例で51.6%, Lorenz-Plot法による Dependent typeで80.0%, 日内変動による昼間型で64.3%であり Dependent typeを示す症例が bisoprolol による有効性が最も高い傾向を示した.

考 察

本研究において, triggered activity を主たる機序とすると考えられている Lorenz-Plot法による Dependent type⁸において, β_1 受容体拮抗薬である bisoprolol の有効性が高いことが推測された.

近年 Vaughan Williams 分類¹³ の I 群に属する強力な抗不整脈剤が多数開発され効果を上げていく。

一方で CAST 報告¹ において Ic 群抗不整脈剤は心室性期外収縮を減少せしめたにもかかわらず, 死亡率を高めることが明らかにされた。抗不整脈剤による催不整脈作用はカテコラミンが増加したときに増強されることが証明されており^{14,15} このため近年, β_1 受容体拮抗薬が抗不整脈剤として再評価されつつある。しかし一般にその有効率が低い¹⁶ ことから, 第二選択薬的な扱いを受けてきた。心室性期外収縮の電氣的生理学的発生機序² としては reentry³, triggered activity⁴, enhanced automaticity⁵ が考えられているが, これらのうち

triggered activity を主たる機序とする症例を選択できれば、より β_1 受容体拮抗薬の有効性が高まると期待される。今回その方法として猪岡ら⁸による Lorenz-Plot 法および Lown ら⁹による日内変動による分類を用いた。Triggered activity は実験的に刺激間隔と連結期との間に正相関がみられることが証明されている^{5,17}。すなわち刺激間隔の短いものほど連結期も短く、刺激間隔の長いものほど連結期も長い。したがって、Lorenz-Plot 法における直線回帰線の勾配 a の高い群 (Dependent type) は機序として triggered activity が関与している可能性が高いと考えられている⁸。一方連結期がほとんど変化しない群 (Fixed type) は reentry の関与が大きいとされている¹⁸。その理由として心室性期外収縮の発生に一方方向性ブロックを伴った slow conduction 部位が関与しているとするれば、洞周期間隔の短縮に伴って slow conduction 部位で両方向性ブロックを生じやすく心室性期外収縮は消失する。その結果一部の連結期のものだけが残ることとなり連結期がほとんど変化しないとされている¹⁸。今回の研究において Dependent type は bisoprolol 投与後に心室性期外収縮総数が増加した症例はなく、平均すると心室性期外収縮総数を投与前 11399 ± 2423 個/日から投与後 2036 ± 866 個/日と有意に減少させ ($P < 0.05$)、有効率も 80.0% と著効を示した。

一方、Fixed type は 8 症例中、4 例は投与後の心室性期外収縮総数が増加しており、平均すると心室性期外収縮総数は投与前 16380 ± 4261 個/日から投与後 12176 ± 3460 個/日と有意な変化はなく、有効率も 37.5% と低値であった。Mixed type, Scattered type については先行 R-R 間隔に対する連結期のばらつきの大きいものであり、ノイズの混入や発生機序の混在している可能性も考えられ評価困難であった。

以上より本研究において triggered activity を主たる発生機序と考えられる Dependent type を示す心室性期外収縮に対しては bisoprolol が有効であると推測された。さらに以前より一般的に行われている日内変動による分類を行い比較を試みた。昼間型は覚醒時における交感神経の緊張によりノルアドレナリンが増加し、その結果心臓 β_1 受容体が刺激されることで心室性期外収縮が増加すると考えられている。したがって、 β_1 受容体拮抗薬が抑制的に働くことが予想されている¹²。本研究でも、昼間型は投与前 11110 ± 2182 個/日から投与後 5210 ± 1778 個/日と有意に心室性期外収縮総数は減少した ($P < 0.05$)。しかし、その有効率を比較すると全症例で 51.6%、Lorenz-Plot 法による Dependent type で 80.0%、日内変動による昼間型で 64.3% であり、

Dependent type を示す症例を選択する場合が最も bisoprolol による心室性期外収縮抑制効果が高い傾向を示した。

以上より triggered activity を主たる機序として考えられる Lorenz-Plot 法による Dependent type を示す症例に bisoprolol が最も有効であることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究を遂行するにあたり御協力いただいた第一内科教室の諸先生方に心から感謝致します。

本論分の要旨は、第14回日本心電図学会学術集会(1997年10月 東京)において発表した。

文 献

1. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) (1989) Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321: 406-412
2. Binah O, Rosen MR (1992) Mechanisms of ventricular arrhythmias. *Circulation* 85 (suppl I): I-25-I-31
3. Gough WB, Mehra R, Restivo M, Zeiler RH, El-Sherif N (1985) Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period in the dog: 13. correlation of activation and refractory maps. *Circ Res* 57: 432-442
4. Fish FA, Prakash C, Roden DM (1990) Suppression of repolarization-related arrhythmias in vitro and in vivo by low-dose potassium channel activators. *Circulation* 82: 1362-1369
5. Kimura S, Bassett AL, Kohya T, Kozlovskis PL, Myerburg RJ (1987) Automaticity, triggered activity, and responses to adrenergic stimulation in cat subendocardial Purkinje fibers after healing of myocardial infarction. *Circulation* 75: 651-660
6. Kass RS, Lederer WJ, Tsien RW, Weingart R (1978) Role of calcium ions in transient inward currents and aftercontractions induced by strophanthidin in cardiac Purkinje fibres. *J Physiol* 281: 187-208
7. 大賀雅信 (1993) 心室性期外収縮の心拍依存性に関する新しい分類とその有用性。久留米医学会雑誌 56: 819-829
8. 猪岡英二, 清水芳雄 (1988) 先行 RR 間隔/連結期関係からみた心室性期外収縮の臨床的評価法。心電図 8: 145-150
9. Lown B, Tykocinski M, Garfein A, Brooks P (1973) Sleep and ventricular premature beats. *Circulation* 48: 691-701
10. Tanabe T, Yoshikawa H, Tagawa R, Furuya H, Ide M, Goto Y (1985) Evaluation of antiarrhythmic drug efficacy using Holter electrocardiographic technique. *Jpn Circ J* 49: 337-344
11. Sami M, Kraemer H, Harrison DC, Houston N, Shimasaki C, DeBusk RF (1980) A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. *Circulation* 62: 1172-1179

12. 浅野喜代治, 伊藤裕康, 八木安生, 平川千里, 森 矩尉, 岩砂和雄, 加藤俊彦, 渡辺郁雄, 渡辺佐知郎, 日江井邦彦, 平野高弘, 杉下総吉, 麻生哲郎, 堀江和子, 山口正人, 大角幸男, 石黒源之, 今井直幸, 長野俊彦, 塚本達夫, 皆川太郎, 森田則彦, 瀬川 孝, 佐橋照親, 森也寸史, 西田佳雄, 永井洋史 (1993) β_1 遮断薬 (bisoprolol) の心室性期外収縮に対する効果: 日内変動における解析を中心に. *Prog Med* 13: 1873-1885
13. Vaughan Williams EM (1984) A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 24: 129-147
14. Korte DWJr, Nash CB (1976) Ventricular electrophysiology of quinidine-propranolol combinations in the dog heart. *J Pharmacol Exp Ther* 197: 452-457
15. Myerburg RJ, Kessler KM, Cox MM, Huikuri H, Terracall E, Interian AJr, Fernandez P, Castellanos A (1989) Reversal of proarrhythmic effects of flecainide acetate and encainide hydrochloride by propranolol. *Circulation* 80: 1571-1579
16. Atarashi H, Kawaguchi N, Gotoh M, Hayakawa H (1988) Clinical and electrocardiographic characteristics of responders and nonresponders to class IA antiarrhythmic drugs. *Jpn Circ J* 52: 289-297
17. Rosen MR, Fisch C, Hoffman BF, Danilo PJr, Lovelace DE, Knoebel SB (1980) Can accelerated atrioventricular junctional escape rhythms be explained by delayed afterdepolarizations?. *Am J Cardiol* 45: 1272-1284
18. Kinoshita S, Konishi G, Kinoshita Y (1990) Mechanism of ventricular extrasystoles with fixed coupling: a theoretical model derived from the concept of longitudinal dissociation in the reentrant pathway of extrasystoles. *J Electrocardiol* 23: 249-254