

術後房室接合部異所性頻拍の機序と再分極延長作用を示す抗不整脈薬

あいち小児保健医療総合センター循環器科
安田東始哲

1. 術後房室接合部異所性頻拍(junctional ectopic tachycardia: JET)の機序

JETの機序に関しては、著者らも考察で述べているように、解剖学的基質として、乳児期早期の開心術後、ファロー四徴症、房室中隔欠損に多いことから、手術操作に伴う房室結節近傍の機械的牽引や出血が考えられている。また電気生理学的機序として、warm-up, cool-down現象を認めること、カテコラミンで増悪することが多いことから、異常自動能亢進が関係していると考えられている。従来の治療として、体温コントロール、カテコラミンの中止、Naチャンネル遮断薬であるフレカイニドやプロカインアミドの静注、心房心室順次ペーシング、硫酸マグネシウムの投与、国外では多チャンネル遮断薬であるアミオダロン静注が経験的に行われている。しかし、JETがどのような病理学的・電気生理学的機序により発症・抑制されるのかは、十分解明されていない。

2. アミオダロンとニフェカラン(NIF)の作用と術後心筋

アミオダロンは、短期的作用として、Kチャンネル(I_{K} , I_{to} , I_{Kr})抑制作用およびIII群以外の作用(I_{Na} , I_{Ca} , および β 遮断作用)を有する多チャンネル遮断薬であり、心室筋の活動電位持続時間を延長し不応期を延長する。一方、NIFは純粋な I_{Kr} 遮断薬であり、他のチャンネルへの作用は認められない。さらに、アミオダロンが逆頻度依存性を示さない(頻度 = 心拍数に関係なく活動電位持続時間の延長を示す)のに対し、NIFは、逆頻度依存性(高頻度 = 頻拍時には活動電位持続時間の延長を来しにくく、逆に徐脈時にはより延長する)を示すため、頻拍時には抗不整脈作用が弱いとされている。このように両者は異なった電気生理学的特徴を示すが、いずれも、主として心室頻拍のようなりエンタリ性不整脈に対して、活動電位持続時間の延長によりリエントリ回路内の興奮間隙を縮小させ、抗不整脈効果を発現すると考えられている。

心内修復術により障害された心筋では、JETのように異常自動能亢進型の不整脈を引き起こしやすい。その機序は、一般的に浅い静止膜電位が原因であると考えられる。治療としては、静止膜電位を深い膜電位に維持させる、あるいは活動電位のきっかけとなるCa電流を抑制することが効果的と考えられている。しかし、一般的にJETに対してリドカインやベラパミルなどは無効のことが多く難治である。最近JETに対してアミオダロンの静注が有効と報告されているが、 I_{Na} , I_{Ca} , および交感神経に対する複合的な遮断作用が効果を示しているのかもしれない。本症例では、NIFによる再分極過程の延長により、JETの心拍数減少を認めている。通常、再分極過程が延長すると、浅い膜電位が維持される。このような場合、Purkinje細胞では異常自動能が生じやすく、不整脈が出現しやすいと考えられるが、本症例では頻脈の減少という逆の結果を認めており、JETの電気生理学的機序および治療方法を考えるうえで興味深い。

3. NIFとQT間隔

NIFの使用に際しては、torsades de pointesを起こすことがあり、QT間隔に十分注意を払う必要がある。著者らも指摘している通り、ファロー四徴症術後にNIFを使用した場合に認められるQT延長については、さまざまな要因を考慮しなければならない。この要因として、ファロー四徴症術前後における急激な血行動態の変化や手術侵襲による電気解剖学的基質の変化によるものと、NIFによる活動電位持続時間の延長によるものとが考えられる。さらに前者では、血行動態の変化や外科的侵襲による急性期のQT延長と、長期間の低酸素血症や手術に伴う心筋障害部位の癒痕(低電位)化、そして肺動脈弁閉鎖不全などによる右室容量負荷に起因する遠隔期のQT延長とがある。ファロー四徴症術後のQT間隔に関する報告の多くは、Vogelらの報告¹⁾を含め遠隔期のQT間隔についてであり、血行動態の変化や外科的侵襲が主体となって生じる急性期のQT延長についての報告は少ない。幸い著者らは、術後急性期のQT間隔について検討した結果、本例のQT間隔が対照群と差がなかったとしている。

NIFは、逆頻度依存性があるため、頻拍時には I_{Kr} の遮断作用が相対的に弱い。NIF投与後に心房ペーシングを行った場合のQT間隔を検討した報告²⁾では、心拍数140bpmにおけるQT間隔の延長率は10%以下であるのに対し、120bpm

では約20%、60bpmでは約30%まで延長を示したという。したがって、頻拍時にQT延長が軽度であっても、頻拍の停止あるいは脈拍数の減少時に I_{Kr} 遮断作用が増強され、急にQT間隔が延長する可能性があり注意を要する。すなわち、NIFの投与により、心拍数が強く抑制された場合や突然洞調律になった場合には、QT延長からtorsades de pointesの危険性が高まる可能性があると考えられる。したがって、QT間隔の評価は、洞調律復帰時あるいは比較的徐脈時にも検討する必要がある。さらに、NIFの効果を増強する因子として、細胞外 K^+ 濃度にも注意しなければならない。 K^+ の血中濃度が低いと I_{Kr} 遮断効果が増強するため、 K^+ 電流の総和がQT間隔に反映されることを念頭に置いておく必要がある。逆に、カテコラミンは I_{Ks} を増強するため、NIFの効果は減弱する。また、腎不全で透析を行っている時には、NIFの蛋白結合率も考慮する必要があるだろう。

以上述べたように、JETに対するNIFの効果とQT間隔の評価には、対象心疾患の電気解剖学的基質、心拍数、血中濃度、カテコラミン投与量、 K^+ 濃度、腎機能など多くの要因を考慮に入れる必要があり、著者らが述べているように、その適切な投与方法を明らかにするためには、相当の臨床エビデンスの積み重ねが必要であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Vogel M, Sponring J, Cullen S, et al: Regional wall motion and abnormalities of electrical depolarization and repolarization in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001; 103: 1669-1673
- 2) 松田直樹: ニフェカラント. *心電図* 2004; 24: 58-66