

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 大槻 総
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 888 号
学位授与の日付 令和元年 9 月 20 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 The effects of pure potassium channel blocker nifekalant and sodium channel blocker mexiletine on malignant ventricular tachyarrhythmias
(難治性心室性不整脈に対するニフェカラント(Kチャンネル遮断薬)・メキシレチン(Naチャンネル遮断薬)の効果)
論文審査委員 主査 教授 日比野 浩
副査 准教授 尾崎 和幸
副査 准教授 白石 修一

博士論文の要旨

1.背景

再発性心室性不整脈(electrical storm)の多くは抗不整脈薬による治療が必要となり、アミオダロンが多用されているものの、無効である症例が散見され、副作用の可能性も憂慮される。Kチャンネル遮断薬であるニフェカラントは electrical storm に対して有効であることが知られているが、その効果は限定的であり、一つの代替治療として位置付けられている。

2.目的

申請者らはニフェカラントだけでは抑制できなかった electrical storm に対し、メキシレチン(Naチャンネル遮断薬)を加えるステップワイズ療法の効果を検討した。

3.方法

2006年から2013年、当院において electrical storm(24H内に3回以上の持続性心室性不整脈)を来し、ニフェカラントによる治療を受けた患者を後向きに抽出した。ニフェカラント使用下でも心室性不整脈の再発を認めた場合、担当医の判断でメキシレチンの追加投与またはニフェカラントの中止が選択されていた。24H内の持続性心室性不整脈の消失を electrical storm の抑制と定義し、ニフェカラント・メキシレチンによるステップワイズ療法の有効性を検討した。

4.結果

44人の患者が electrical storm に対してニフェカラントによる治療を受けていた。34人の患者において心室性不整脈が完全に抑制され、うち28人は再発なく経過した(ニフェカラント有効群)。残りの6人には心室性不整脈の再発が認められ、導入時よりニフェカラントが無効であった10人を合わせた16人をニフェカラント無効群とした。ニフェカラント有効群・無効群の間で患者背景に差は認められなかった。16人のニフェカラント無効群のうち、9人にメキシレチンが追加投与され、うち5人に心室性不整脈の抑制効果を認めた。メキシレチン有効群と無効群の間に患者背景の差は認められなかった。

ステップワイズ療法により 44 人中 33 人(75%)で心室性不整脈抑制に成功した。ニフェカラントは副作用による中止例を認めなかったが、メキシレチンは意識障害による中止を 1 例みとめた。退院後、electrical storm の再発により 8 人が再入院となったが、うち 6 人は同様のステップワイズ療法により抑制された。

5. 考察

ニフェカラント・メキシレチンの stepwise 療法は electrical storm に対して有効であることが示された。ニフェカラント有効群のうち 5 人はアミオダロン内服による治療を受けており、アミオダロン内服下においても有効である可能性が示唆された。アミオダロン・ソタロールといった K チャネル遮断薬は心室性不整脈に対する第一選択薬とされているが、これらの薬は陰性変力作用を有するため心不全増悪リスクを伴う。アミオダロンの静注療法は 26%の患者において洞徐脈・心不全増悪を認めたとの報告もされているが、ニフェカラントにおいてはその報告はなく、重症心不全患者においては特に有効な代替治療であると考えられる。

Na チャネル遮断薬単剤による electrical storm の抑制効果は限定的であり、33%の患者にしか有効でなかったとの報告もされている。一方で K チャネル遮断薬との併用は有効性が知られており、アミオダロンとメキシレチンの併用療法が ICD 患者における心室性不整脈の抑制に有効であったとも報告されている。他の Na チャネル遮断薬として、フレカイニドの有効性を検討した報告もされているが、有効だった 10 人のうち 2 人において明らかな QRS の延長を認めたとされている。本研究ではメキシレチン投与による QRS 延長は確認されなかった。

アミオダロンは 59%の electrical storm の抑制効果を示したとの報告がされているが、これは本研究のニフェカラント単剤と同等の効果である。本研究ではメキシレチン追加により 75%の患者において electrical storm を完全に抑制しており、副作用を避ける目的も踏まえると、有効な代替案であると考えられる。

6. 結論

ニフェカラント・メキシレチンのステップワイズ療法は electrical storm の抑制に有効であることが示された。

審査結果の要旨

再発性心室性不整脈(electrical storm)には、K チャネル遮断薬であるニフェカラントが有効であるが、その効果は限定的である。本研究は、ニフェカラントだけでは抑制できなかった不整脈に対し、Na チャネル遮断薬であるメキシレチンを加えるステップワイズ療法の効果を検討した。

44 人の electrical storm の患者が、ニフェカラントにより治療されていた。34 人では心室性不整脈が完全に抑制され、うち 28 人は再発なく経過した(ニフェカラント有効群)。残りの 6 人には心室性不整脈が再発し、導入時よりニフェカラントが無効であった 10 人を合わせた 16 人をニフェカラント無効群とした。16 人のニフェカラント無効群のうち、9 人にメキシレチンが追加投与され、うち 5 人に不整脈の抑制効果を認めた。ステップワイズ療法により、44 人中 33 人(75%)で不整脈が抑制された。ニフェカラントは副作用による中止例を認めなかったが、メキシレチンは意識障害による中止を 1 例みとめた。退院後、electrical storm の再発により 8 人が再入院となったが、うち 6 人は同様の療法により症状が改善した。以上より、ニフェカラント・メキシレチンのステップワイズ療法は electrical storm の抑制に有効であることが示された。

本研究は、難治性不整脈を標的とした薬物治療の確立に資するデータを明確に示した点で、臨床医学的意義は高く、学位論文としての価値を認める。