

● 一般演題

異なった抗不整脈薬剤の心拍変動指標に及ぼす影響

防衛医科大学校防衛医学研究センター

医療工学研究部門

防衛医科大学校第一内科

三愛病院

高瀬 凡平・野上弥志郎・服部 秀美
石原 雅之浜部 晃・原 幹・荒川 宏
楠原 正俊・大鈴 文孝

栗田 明

はじめに

心拍変動(HRV)指標の低下は心疾患の予後に関与すると報告されている^{1,2)}。抗不整脈薬は一般にHRV指標を低下させるものが多く、催不整脈性や予後の悪化に関与する可能性が報告されている^{3,4)}。しかし、抗不整脈薬の非線形指標を含めたHRV指標に及ぼす影響に関する詳細な検討は少ない。また、抗不整脈薬のなかでも、HRV指標に影響を及ぼさないか、またはHRV指標を増加させる薬剤があることが報告されている⁵⁾。そこで、I群に属するNa channel抑制薬のうち、活動電位に及ぼす影響が異なるdisopyramideとaprindineを選択し、非線形指標を含むHRV指標に及ぼす影響を比較検討した。

1 方法

病歴、一般生化学、心臓超音波検査および運動負荷試験を含めた生理検査により器質的心疾患や基礎疾患が除外された特発性心室性期外収縮症例14症例(男性9例,女性5例)を対象とした。対象例を無作為にdisopyramide投与群7症例(平均59±8歳)とaprindine投与群7症例(平均61±4歳)の2群に分けた。

disopyramide投与群ではdisopyramide用量(300 mg/日)、aprindine投与群ではaprindine用量(60 mg/日)を4週間投与し、投与前後で24時間ホルター心電図を装着し、HRVを測定

した。24時間ホルター心電図はMarquette社製レコーダーと解析器を用いた(Marquette 8500 recorder, 8000T analyzer, Milwaukee, Wisc., USA)。HRVの解析は、MemCalc/Pro (version 2.5, Suwa Trust, GMS Inc., Tokyo, Japan)により解析し、HRV時系列解析指標として、mean 間隔 (ms), SDANN(ms), SD index(ms), rMSSD (ms), pNN50(%)を求め、HRV周波数解析指標としてtotal power(0.01~1.00 Hz), low frequency spectra(LF, 0.04~0.15 Hz), high frequency spectra(HF, 0.15~0.40 Hz), およびLF/HFを求めた。

非線形HRV指標として、fractal component (β)(フラクタル成分)を測定することとし、log powerとlog frequencyをx-y軸に展開し、**図1**のごとく、 10^{-4} ~ 10^{-2} 間のpower spectrumの値を直線近似し、slope β を求めた。得られた成績は平均±標準偏差で表し、群間の比較にはStudent-t検定を、薬剤の投与前後の比較にはpaired Student-t検定を用いた。 $p < 0.05$ をもって有意とした。

2 結果

表1にdisopyramide投与群およびaprindine投与群における各薬剤の心室性期外収縮およびHRVに及ぼす影響のまとめを示した。disopyramide, aprindineの両薬剤ともに心室性期外収縮頻度を有意に低下させた。また、

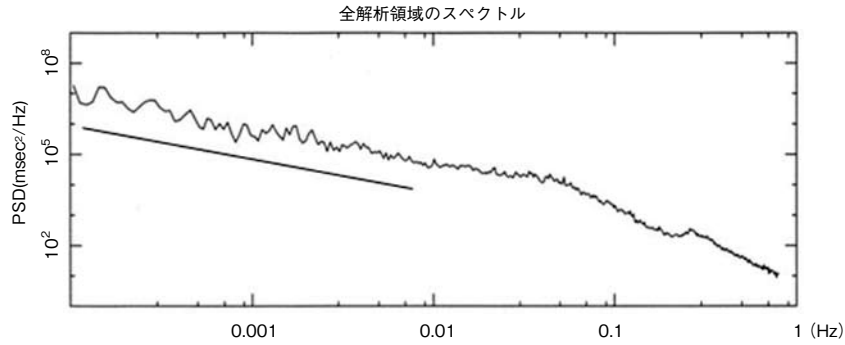


図1 fractal component (β) (フラクタル成分)測定法

表1 特発性心室期外収縮例の心拍変動に対する抗不整脈薬の影響

指標	Disopyramide 投与群		Aprindine 投与群	
	投与前	投与後	投与前	投与後
PVC(回/日)	4098±1684	2239 ± 1267 *	3998 ± 1660	2237 ± 1360 *
NN間隔(msec)	995±97	1008 ± 173	879 ± 98	868 ± 120
SDANN(msec)	153±54	159 ± 71	125 ± 26	133 ± 27
SD index(msec)	63±12	57 ± 13	44 ± 10	50 ± 13 *
rMSSD(msec)	36±12	31 ± 9	28 ± 13	34 ± 23
pNN50(%)	11±7	9 ± 5	6 ± 6	10 ± 13
Total power(msec²/Hz)	8516 ± 3513	8953 ± 4714	5450 ± 2303	6607 ± 2486 *
LF(msec²/Hz)	421 ± 142	352 ± 190	222 ± 134	312 ± 193 *
HF(msec²/Hz)	170 ± 113	149 ± 80	150 ± 193	343 ± 627
LF/HF	3.5 ± 2.3	2.4 ± 0.5	2.1 ± 0.7	2.1 ± 1.0
フラクタル成分 [Fractal component(β)]	-1.13 ± 0.24	-1.18 ± 0.21 *	-1.28 ± 0.12	-1.33 ± 0.20

mean ± SD. * $p < 0.05$ 対投与前

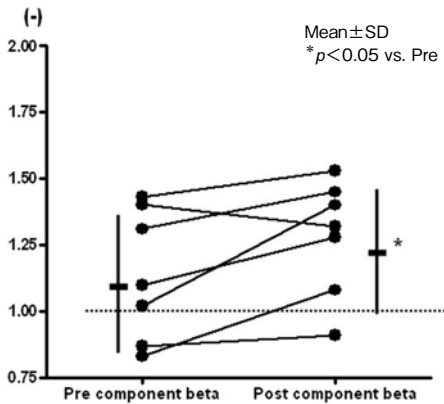


図2 disopyramideのfractal component (β) (フラクタル成分)に及ぼす影響

disopyramideはHRV時系列解析指標およびHRV周波数解析指標に有意な影響は認められなかったものの、非線形HRV指標であるfractal component(β)(フラクタル成分)は有意に減少した(図2)。

一方, aprindineはHRV時系列解析指標のうちSD indexを有意に増加させ、他のHRV時系列解析指標も増加させる傾向が認められた。また、HRV周波数解析指標のうちtotal power, LFを有意に増加させ、他のHRV周波数解析指標も増加させる傾向が認められた。aprindineのフラクタル成分への有意の影響は認められなかった(図3)。

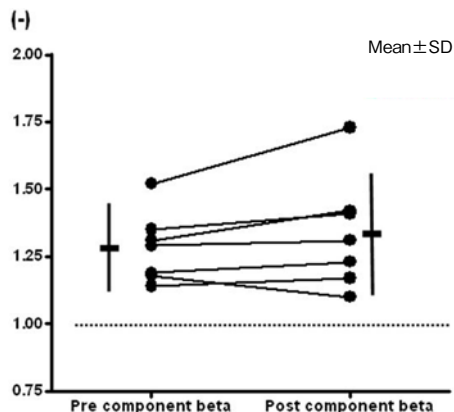


図3 aprindineのfractal component (β) (フラクタル成分)に及ぼす影響

3 考 察

本研究成績から、特発性心室性期外収縮症例においては、aprindine投与はHRV指標に対し改善傾向を来たし、一方でdisopyramide投与はHRV指標に悪化傾向を示すことが示唆された。HRVは、HRV時系列解析指標およびHRV周波数解析指標も含めて、その値が低値であればあるほど心疾患の予後が不良であることが報告されており^{1,2)}、非線形HRV指標であるfractal component (β) (フラクタル成分)は、値が-1.00に近似するほど、循環制御系の安定性が保たれると報告されている⁶⁾。そのなかで、HRV指標を低下させたり、フラクタル成分を-1.00から隔絶する薬剤は、心疾患の予後や循環制御の面からは不利であり、逆にHRV指標の増加やフラクタル成分を-1.00に近似させる薬剤は有益であると考えられる。

本研究で認められたaprindineの非線形HRV指標を含めたHRV指標に及ぼす影響は、これまで報告されている成績と一致する^{7~9)}。また、disopyramideは代表的かつ臨床現場で汎用されているI群に属するNa channel抑制薬である。したがって、特発性心室性期外収縮症例においては、他の抗不整脈薬に比べaprindineは、HRV指標への影響を通じて、予後改善や循環制御安定化により有用である可能性が示唆される。

文 献

- 1) Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:434-9.
- 2) Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-97.
- 3) Zuanetti G, Latini R, Neilson JM, Schwartz PJ, Ewing DJ. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG)*. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:604-12.
- 4) Bigger JT Jr, Rolnitzky LM, Steinman RC, Fleiss JL. Predicting mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:733-40.
- 5) 中西正, 高橋伯夫, 西村真人, 吉村学. 心拍変動に及ぼすaprindine hydrochlorideの効果. *薬理と治療* 1993;21:121-6.
- 6) Lin LY, Lin JL, Du CC, Lai LP, Tseng YZ, Huang SK. Reversal of deteriorated fractal behavior of heart rate variability by beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:26-32.
- 7) 大塚邦明, 山中崇, 鈴木真由美, 中島茂子, 久保豊, 豊島孝道ほか. 「1/fゆらぎ」からみたaprindineの抗不整脈作用. *Ther Res* 1993;14:3169-74.
- 8) Takase B, Uehata A, Nishioka T, Arakawa K, Satomura K, Ohsuzu F, Kurita A. Effect of aprindine on heart rate variability indices in patients with ischemic heart disease. *Clin Cardiol* 1999;22:107-12.
- 9) Nogami Y, Takase B, Matsui T, Hattori H, Hamabe A, Fujita M, et al. Effect of antiarrhythmic agents on heart rate variability indices after myocardial infarction: comparative experimental study of aprindine and procainamide. *Biomed Pharmacother* 2005;59 Suppl 1:S169-73.