

2. 抗不整脈薬の薬効評価

b. 臨床側からのコメント

山 崎 昇*

「抗不整脈の臨床評価方法に関するガイドライン」は、昨年、主として頻脈性不整脈に対する経口、非経口治療剤の臨床的有用性を検討するためにまとめられたものであり、現在、広く新しい抗不整脈薬の臨床評価に用いられている¹⁾。

著者らは、ここ数年来、Holter心電図による抗不整脈薬の薬効評価について検討してきたので²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾、主とし、抗不整脈薬の薬効評価に際して、Holter心電図を使用する際の問題点について述べる。

Holter心電図法による抗不整脈薬の薬効評価における問題点：本ガイドラインの第2相前期試験においては、「抗不整脈薬作用の発現時間および持続時間などを知るために長期間心電図記録装置または不整脈監視装置を用い、適当な期間にわたり詳細な観察を行う」、第2相後期試験においては、「長時間心電図記録装置により、適当な期間にわたり詳細な観察を行うことが望ましい。」となっており、また、第3相試験においては、「長時間連続心電図記録（Holter心電図法など）が必要であり、短時間記録の心電図で判断する場合は、結果が不明確になる場合があるので、試験計画および結果の分析には、例えば、記録を頻回に行うなど充分留意する必要がある。」と記されている¹⁾。

最近、Holter心電図が抗不整脈薬の有効性の評価に用いられ、その有用性が指摘されているが、期外収縮出現頻度の日内変動（日差変動）が少な

からず存在するので、抗不整脈薬の薬効評価をする場合に必要な記録時間の長さや、薬剤の有効性を判定する場合の期外収縮数の減少率に一定の基準がないのが現状である。

次に、Holter心電図法による抗不整脈薬の薬効評価における問題点のいくつかについて述べる。

(1)対象の選択について：対象をHolter心電図で1日の期外収縮数が何個以上のものを選択するかが問題となる。ガイドラインでは「対象に重症な不整脈はできる限り避けるという意味で、主として上室性および心室性の期外収縮を中心に将来、治験薬の適応となる不整脈を有する患者を対象とする」となっており¹⁾、期外収縮数の規定はなされていない。現在我が国の治験では、Holter心電図を用いる場合、観察期で1日1,000以上とするものから、5,000以上とするものまであり、一定していない。期外収縮が1,000個/日以下のあまり少ない症例を対象にすると、それほど頻度の少ない期外収縮は治療する必要があるのか、ということになるし、また日差変動も大きく再現性が悪くなる。逆に5,000個/日以上症例を対象にすると、再現性はよくなるが観察期にてかなりの症例が脱落し、なかなか症例がそろわないことになる。著者らは、薬効評価の信頼性の検討（既報）から、連続2日で評価する場合には1日1,000個以上、1～2週間で評価する場合には1日3,000個以上の期外収縮を有するものを対象にするのが適当と考えている。

(2)Holter心電図記録の回数について：1978年Morganrothらは、Holter心電図を観察期1回、

* 浜松医科大学第三内科
〒431-310 浜松市半田町 3600

治験期1回の記録で比較する場合には、83%以上の減少を認めなければ有意の減少といえないとしており⁹⁾、また、Samiらは回帰分析法と区間推定法を用いて、自然変動率の95%信頼限界を求め、65%以上の減少が必要であると述べている⁷⁾。しかし、Samiらの報告では19例中9例が期外収縮が1日1,000個以下の症例が含まれているため、このように高い値を示したものと考えられる。

著者らの1日、1,000個以上の症例を対象として検討した成績では、後述するように記録が正しくなされているという条件下では、観察期1回、治療期1回24hrの記録で充分と考える²⁴⁾。Holter心電図の撮影の回数は多ければ多い方がよいと考えられるが、治験を担当する方として、Holter心電図を観察期に2回、治験期にまた2回撮ることは、至難なことである。

(3)Holter心電図における期外収縮減少率による有効性の判定基準について：Holter心電図による薬効の判定基準については、最近、我が国においても多くの研究者により論ぜられているが、まだ一定の判定基準はできていない。著者らも数年前より、Holter心電図による薬効評価の際の判定基準について検討してきたが、その結論として、薬効が早い薬剤で、薬効評価が連日2日間の短期間で可能な薬効で、1日1,000個以上の心室性期外収縮を有する患者を対象として、薬剤投与前および投与後の各1回ずつの24時間を記録し、50%以上の期外収縮の減少したものを有効と判定してよい¹²⁾。次に薬効がやや遅い薬剤で薬効評価に1~2週間の投与期間を要する薬剤では、1日3,000個以上の心室性期外収縮を有する患者を対象として、薬剤投与前および投与後1~2週後に各1回の24時間心電図を記録し、60%以上の期外収縮の減少したものを有効と判定してよいと考える。

(4)心室性期外収縮の重症度による抗不整脈薬の有用性の評価について：心室性期外収縮に対する有用性を評価する場合、出現頻度の減少率のみでは充分でなく、不整脈の質、すなわち重症度の改善を評価する必要がある。

著者らはLownの分類でⅣ度、すなわち連続性心室性期外収縮を有し、抗不整脈薬の投与を受けていない29例について、1回目と2回目の記録における2連発の出現頻度との間には $Y=0.915x+0.144$ で現され、 $r=0.876$ と良好な相関が認められた。これより区間推定法により算出される最大自然減少率は88%であった。

次に、3連発以上の連続性心室性期外収縮について同様、1回目と2回目の記録の相関をみると、 $Y=0.707x+0.611$ なる回帰直線が得られ、 $r=0.697$ で最大自然減少率は99%であった。

この成績から抗不整脈薬の有用性を心室性期外収縮の重症度によって判定する場合、1日100個以上の2連発を有する患者(Lownの重症度分類4a)を対象とし薬剤投与前後各1回の24時間心電図記録にて88%以上の減少が、3連発以上の連続性期外収縮については、99%の減少が必要と考えられる。これらの成績はいずれも少数例による検討であり、今後、より多数症例について検討することを必要とする。

(5)抗不整脈薬の多施設二重盲検試験におけるHolter心電図記録の信憑性について：Holter心電図による判定規準を議論する場合、Holter心電図による24時間心電図における期外収縮数が自動解析装置により、正確に検出されているとの前提にたっている。もし、検出結果そのものに不正確が存在するとすれば、それより先の議論は全く無意味といわざるを得ない。

今は市販されているHolter心電図自動解析装置の心室性期外収縮の検出精度は、良好な記録においてはいずれも信頼すべき結果が得られるようになってきている。

不整脈の検出精度を悪くしている最大の原因は、電極の装着不備による基線の動揺やノイズのartifactの混入である。

最近、著者らがある抗不整脈薬の多施設二重盲検試験における24時間心電図記録を実時間の圧縮心電図として書き出させ、記録の優劣の実態について検討した。Holter心電図の記録の優劣をFig.1のごとく4段階に分けて評価した。

Holter 心電図記録の優劣を総計 182 回の Holter 記録についてみると、a が 125 回 (68.7%)、b が 26 回 (14.3%) と自動解析結果をほぼ信用してよいと考えられる記録は a、b 合わせて、全体の 83% を占めた。これに対し c と判定とされたものが、15 回 (8.2%)、d と判定されたものが 16 回 (8.8%) であり、両者合わせて 31 回 (17%) はそのまま自動解析することは問題であり、自動解析装置による結果を一部修正して用いる必要があると考えられた。抗不整脈薬の臨床試験で Holter 心電図を解析する場合には、自動解析器にて解析する前に、面倒ではあるが、全例、圧縮心電図にて記録の良否を予め検討した上で自動解析器にて解析すべきであり、自動解析結果が全く信頼できないと判定された不良な記録の症例は、集計から除外すべきである。

基線の動揺やノイズなどの artifact のため、それが出現した時間帯の自動解析結果が信用できない症例では、その時間帯をその前後の時間帯 (各 1 hr) における期外収縮の平均値として計算し修正し採用してもよいと考える。ただし修正個所の合計が 24 hr 中 4 hr を越えないものとし、それ以上のは除外する方がよいと考える。

(6) 上室性期外収縮の解析結果の信頼性について：上室性期外収縮の Holter 心電図による自動解析については、現在その検出精度もかなり向上しているが、今のところ、心室性期外収縮の場合のように正確に計測できない。従って、上室性期外収縮については、多くの場合 3 分間のみによる判定がなされてきた。しかしこれは、心室性期外収縮における 3 分間心電図の再現性の検討からも明らかのように 3 分間心電図の比較によっては信頼できる評価は困難である。そこで最近、上室性期外収縮の薬効評価にも Holter 心電計が用いられるようになったが、その場合、1 日の上室性期外収縮の出現頻度を算出するために、すべて実時間心電図を書かせて、上室性期外収縮をマニュアルで 1 個、1 個数える必要がある。上室性期外収縮についても数の評価のほかにも重症度、(2 および 3 連発による評価、short run による計画およ

び心房細動または粗動による評価) すなわち質の評価も加味した評価法が試みられているが、上室性期外収縮の重症度に Lown の心室期外収縮についての重症度分類をそのまま利用することには問題があり、その評価法の妥当性についてはなお今後の検討を要する。

(7) 静注用の抗不整脈薬の臨床評価：本ガイドラインの序論に「頻脈性不整脈に対する経口、非経口治療薬の臨床的有用性を検討するための臨床試験の進め方について、現段階での概要を述べたものである」と記されている⁹⁾が、本ガイドラインには非経口治療剤についての試験の進め方については書かれていない。

静注用の抗不整脈薬を臨床評価する場合の対象患者の選択をする場合に、「心室性または心房性期外収縮が原則として、心電図モニターによる何分間の観察で試験薬静注直前の何分間に何個以上ある」とするのが妥当であるかが問題となる。最近のある試験において「心電図モニターによる 30 min 間の観察で、試験薬静注直前の 5 min 間に 25 個以上あること」を選択の条件としたが、これらの数の妥当性については多数例による inactive placebo 静注投与前後 30 min~1 hr における心室性期外収縮の出現頻度の再現性を、経口治療薬における場合と同様、検討したうえで、心室性期外収縮の時間による自然変動率の 95% および 99% 信頼限界を算出する必要がある。その場合の臨床効果判定の基準についても多くの問題がある。抗不整脈効果が最大に達したと考えられる時点の状態を静注前と比較して判定するとしても、期外収縮数の減少のみでなく不整脈の重症度の変化についても総合的に判断する必要がある。

期外収縮改善度判定の基準の目安としても従来より、(1) 著明改善：期外収縮が 75% 以上減少、(2) 中等度改善：期外収縮が 50% 以上減少、(3) 軽度改善：期外収縮が 25% 以上、50% 未満の減少、(4) 不変：期外収縮が $\pm 25%$ 未満の変動、(5) 悪化：期外収縮が 25% 以上の増加としているが、この判定基準の妥当性についても、前述のごとく、期外収縮の 30 min~1 hr における短時間での自然

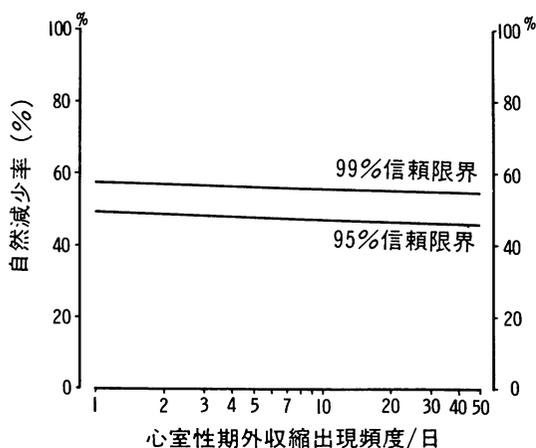


Fig. 1 心室性期外収縮の自然変動率の信頼限界 (連続2日で評価する場合).

Tab. 1 Holter 心電図記録の判定基準

- a: 24時間の全記録が自動解析に適した良好な記録で自動解析結果をそのまま信用してもよいと考えられるもの。
- b: 基線の動揺やnoiseなどのartifactがところどころ認められるものの、その程度は軽度で、自動解析結果をそのまま信用してもよいと考えられるもの。
- c: 基線や動揺やnoiseなどのartifactのため、それらが出現した時間帯の自動解析は信用できず、したがってその前後の時間帯における期外収縮数の平均値として修正し、採用可能と考えられるもの。(但し、修正個所の合計が24時間中4時間を越えないもの)
- d: 基線の動揺やnoiseなどのartifactが多く、自動解析結果が信用出来ないと考えられるもの。

Tab. 2 24時間心電図記録の判定

判定	記録数
a	125 (68.7%)
b	26 (14.3%)
c	15 (8.2%)
d	16 (8.8%)
計	182 (100.0%)

変動の詳細な検討が必要であるが、現在までのところこれに関した報告はなされていない。早急に検討すべき問題と考えられる。

静注用抗不整脈薬投与直前15min間の期外収縮数の各5min間平均と、投与開始後60min間の各5min間毎の期外収縮数を比較し、効果が最大に達したと考えられる時点における期外収縮数

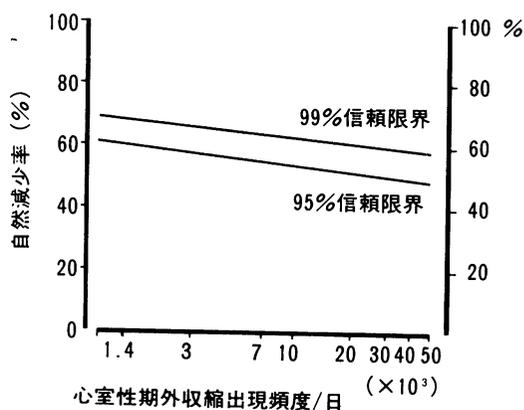


Fig. 2 心室性期外収縮の自然変動率の信頼限界 (1~4週間の間隔で評価する場合).

の減少率を比較するとともに、期外収縮の重症度の変化、例えば、

① 多源性 (Lown分類Ⅲ) から単源性への変化, (Lown分類Ⅰ~Ⅱ). 逆に単源性から多源性への変化.

② 2連発 (Lown分類Ⅳa) の増減率. また2連発から3連発以上 (Lown分類Ⅳb) への変化, 逆に3連発以上から2連発または単発への変化.

①, ②に該当する症例は期外収縮の減少率から判定した効果判定を1~2ランク修正し最終判定を行う必要がある.

期外収縮の減少が連続せず、ごく一過性 (例えば1つの5min分割においてのみ明らかな減少を認める) のものは効果の判定を1ランク下げるべきである.

結語

長時間連続心電図記録 (Holter心電図法) による抗不整脈薬の臨床評価の問題点として、①いかなる症例を対象として選択するか (期外収縮数1日何個以上とするか), ②観察期, 治療期における記録回数・時間, ③期外収縮の減少率と有効性の判定基準, ④重症度に対する有用性の評価, ⑤Holter心電図記録の信憑性, ⑥上室性期外収縮に対する評価の問題点, ⑦静注用の抗不整脈薬の臨床評価等について述べた.

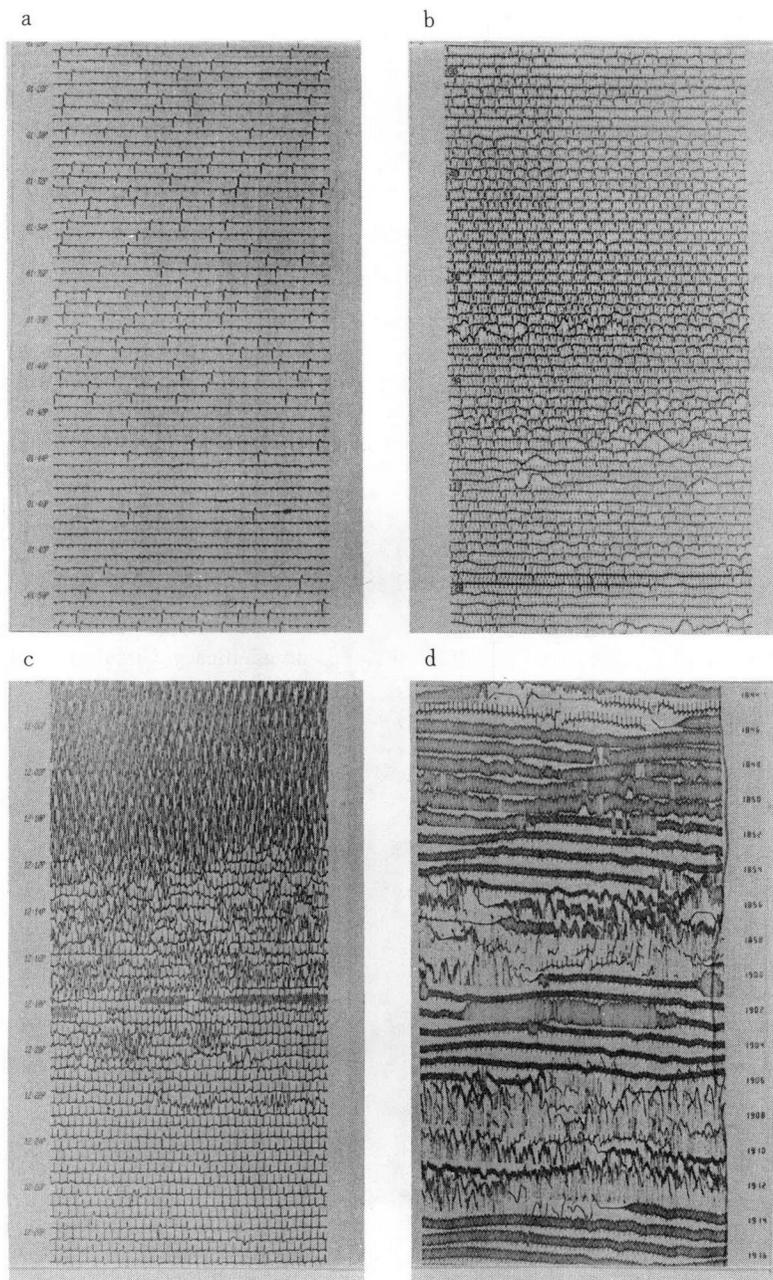


Fig. 3 Holter 心電図記録の優劣 (a, b, c, d 例).

抗不整脈薬の薬効評価を Holter 心電図で判定する場合の判定基準として、1) 薬効評価が連日 2 日間の短期間で可能な薬剤では、1 日 1,000 個以上の心室性期外収縮を有する患者を対象とし

て、薬剤投与前および投与後の各 1 回ずつの 24 時間心電図を記録し、50%以上の期外収縮の減少が必要である。

2) 薬効評価に 1~2 週間の投与期間を要する

薬剤では、1日3,000個以上の心室性期外収縮を有する患者を対象として、薬剤投与前および投与後1~2週後に各1回ずつの24時間心電図を記録し、60%以上の期外収縮の減少が必要である。

3) 抗不整脈薬の有用性を心室性期外収縮の重症度によって判定する場合、1日100個以上の2連発を有する患者を対象として、薬剤投与前後各1回ずつの24時間心電図記録にて88%以上の減少が必要であり、3連発以上の連続性心室性期外収縮では、99%以上の減少が必要である。

4) 抗不整脈薬の薬効をHolter心電図法で評価する場合には、自動解析器にて解析する前に全例、圧縮心電図にて記録の良否を検討する必要がある。

文 献

- 1) 春見健一, 早川弘一, 佐久間昭ほか: 抗不整脈剤の臨床評価方法に関するガイドライン. 医薬品研究, 15: 497-503 (1984).
- 2) 鈴木与志和, 石坂恭一, 山崎昇ほか: ホルター心電図法による抗不整脈薬の効果判定に関する研究. 日内会誌, 71: 421 (1982).
- 3) 鈴木与志和: 抗不整脈剤の薬効評価, 長時間心電図の臨床—その原理と判読の実際—, 南山堂, 185 (1985).
- 4) 山崎 昇: 抗不整脈薬の臨床評価—ホルター心電図法による抗不整脈薬の薬効評価. 抗不整脈薬の基礎と臨床, スズケンセンター出版部, 155 (1985).
- 5) Suzuki, Y., Yamazaki, N., et al.: Assessment of antiarrhythmic drug efficacy by holter electrocardiography. *Electrocardiology*, 81: 575 (1981).
- 6) Morganroth, J., Michelson, E. L., Horowitz, L. N., et al.: Limitation of routine longterm electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation*, 58: 408 (1978).
- 7) Sami, M., Vivaemer, H., Harrison, D. C., et al.: A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. *Circulation*, 62: 1172 (1980).