

自律神経調整薬トフィソパムが発作性上室頻拍に著効した一症例

加藤隆児,^{*,a} 大井一弥,^a 上野和行^b

A Case in which Tofisopam was Effective for Treatment of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia

Ryuji KATO,^{*,a} Kazuya OOI,^a and Kazuyuki UENO^b

Department of Pharmacy, Yokkaichi Social Insurance Hospital,^a 10-8 Hazuyama-cho, Yokkaichi City 510-0016, Japan and Department of Pharmacy, National Cardiovascular Center,^b 5-7-1 Fujishirodai, Suita City 565-8565, Japan

(Received December 26, 2002; Accepted February 17, 2003)

Paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT) is a reentrant tachycardia, and the autonomic nervous system influences the paroxysms of PSVT. Tofisopam (Grandaxin[®]) is a derivative of benzodiazepines. It is reported that heart rate variability (HRV) reveals the function of the autonomic nervous system and is used as an index of the effects of the autonomic nervous system on the heart rhythm. In previous studies, it was reported that tofisopam improved HRV. In this case report, the frequency of PSVT was significantly decreased and subjective symptoms of arrhythmia were eliminated after the administration of tofisopam. R-R interval variability and high-frequency power (HF; 0.15—0.40 Hz) were increased, and {low-frequency power (LF; 0.04—0.15 Hz)}/HF was decreased after administration of tofisopam. These results suggest that tofisopam overcame the existing imbalance of the sympathetic and vagus nervous system. In this case report, it is suggested that tofisopam is effective for the treatment of PSVT.

Key words—tofisopam; PSVT; heart rate variability; autonomic nervous system

緒 言

発作性上室頻拍 (paroxysmal supraventricular tachycardia; PSVT) は日常突然に発生し、最大で毎分 160—180 前後の速いレートを示す、頻拍発作を呈する不整脈である。PSVT は 2 本以上の房室間伝導路が存在し、双方間で不応期と伝導速度に違いがある場合に発生するリエントリー性の頻拍である。^{1,2)} 通常、PSVT の発作時には、患者が生命の危機を感じるほど自覚症状が強く出現し、患者の Quality of life (QOL) が著しく低下することが特徴的である。したがって、診断上循環器疾患がない場合は、病態への不安を除去するために抗不安薬の投与がなされることが多い。一方、興奮伝導異常により出現する PSVT の場合、カテーテルアブレーションが施行される場合があるが、アブレーションが無効である場合や患者がアブレーションを希望し

ない場合には、Vaughan Williams 分類によるクラス Ia 群の抗不整脈薬であるジソピラミドやシベンゾリンなどの投与が行われる。³⁾

一方、PSVT の原因と考えられる複数の房室伝導路のうち 1 本は、多くの場合房室結節であり、自律神経の不均衡により不応期及び伝導速度は大きく変化し得るため、PSVT の発作は自律神経の影響を大きく受けていることが考えられる。^{1,2)} トフィソパム (グランダキシン[®]) は、ハンガリーで開発され、本邦において 1986 年 3 月に発売された benzodiazepine 系化合物である。作用機序は自律神経系の中樞である視床下部に作用し、自律神経系の緊張不均衡を是正する効果があり、^{4,5)} 薬物治療の上では頭痛、過敏性腸症候群、更年期障害など不定愁訴的要因の強い病態改善を目的として使用される。一方、不整脈治療における治療ガイドラインでは自律神経系の関与を考慮したものはなく、トフィソパムを治療に用いる認知性は極めて低い。一般的に、生理的な心周期のゆらぎは洞結節を支配する自律神経活動のゆらぎに起因している。このゆらぎは心拍変動

^{a)} 四日市社会保険病院薬剤部, ^{b)} 国立循環器病センター薬剤部

e-mail: ryujikato@mua.biglobe.ne.jp

Table 1. Characteristics of Patient

| | | | |
|-------|---|---------------------|-----------------------------------|
| 年 齢 | 39 歳 | 性別 | 男性 |
| 身 長 | 168 cm | 体 重 | 65 kg |
| 診 断 名 | 発作性上室頻拍 (paroxysmal supraventricular tachycardia; PSVT) | | |
| 主 訴 | 心臓が痙攣するような動悸 | | |
| 既 往 歴 | 腎臓結石 (21 歳) | | |
| 副 作 用 | なし | アレルギー歴 | なし |
| タ バ コ | なし | アルコール | 1 カ月に 1~2 回程度 |
| そ の 他 | 著しい PSVT 上昇前にストレス過多など生活上問題となるようなことはなし | | |
| 臨床検査値 | AST 23 IU/l | ALT 25 IU/l | γ GTP 24 IU/l ALP 219 IU/l |
| | 総ビリルビン 0.6 mg/dl | 血清クレアチニン | 0.8 mg/dl |
| | C 反応性蛋白 0.4 mg/dl | (2002 年 2 月 25 日施行) | |

(heart rate variability; HRV) と呼ばれ、自律神経機能評価に用いられている。⁶⁾既にトフィソパムは、HRV を有意に改善することが報告されているため、⁷⁾PSVT に対して効果があると推察されるが、有効であるという報告は全くない。

今回我々は、トフィソパムが PSVT に著効した一例を経験したので報告する。

方 法

1. 症例 本患者の概要及び生化学検査値は Table 1 に示した。現病歴及び治療の経過：1993 年 11 月、動悸と脈の乱れを感じ、それが持続したため当院を受診し、ホルター心電図検査を施行したが、異常なしと診断され経過観察となった。1996 年 1 月、再び同様の自覚症状を強く認めたため当院を受診した。その際、脈拍 (Heart rate; HR) 192 beats/min、心房性頻拍が 10 回/day 認められたが、他の心機能の異常所見は認められなかった。2002 年 2 月 24 日、13 時頃より 3 分に 1 回程度、心臓が痙攣するような自覚症状を認め、翌日再度受診までその症状は持続した。血圧は 138/94 mmHg、HR は 71 beats/min であり、心電図上異常は認められなかった。翌々日、24 時間ホルター心電図検査を行った結果、PSVT は 47 回/day 認められた。薬物療法も施行されることなく推移したが、その後も 1 日に数回同じような自覚症状を認める不整脈が続いた。3 月 12 日、突然早朝より脈の乱れが顕著となり、翌日再受診し、24 時間ホルター心電図検査を行った。その結果、PSVT が 792 回/day であり、本年 2 月に測定した際の 47 回/day に比して約 17 倍の増加が認められた。患者にとって今回は過

去に経験のない高頻度の PSVT の出現であり、QOL の低下が見られたため、抗不整脈薬の投与の可能性があることが医師より説明された。しかし、患者自身が薬剤師であり抗不整脈薬治療における催不整脈作用の出現を懸念し、本治療へは極力依存しないことを希望した。その上でトフィソパムが自律神経系の緊張不均衡を是正する効果があることを認知していたことから、トフィソパムでの治療を提言し、3 月 18 日より投与が開始された。服用開始 5 日目において自覚症状が著しく減少し、その後約 10 日ほど 1 日 1 回程度の自覚症状があったが、それ以降は消失した。

2. 心電図記録 24 時間ホルター心電図は、トフィソパム服用前に 2 回及びトフィソパム (150 mg/day) 服用 8 週間後に行った。HRV の解析は MemCalc/CHIRAM (株式会社ジー・エム・エス) を用いて心電図記録に基づき行い、24 時間 R-R 間隔の標準偏差を示す standard deviation of the NN intervals (SDNN)、24 時間中 288 測定値の 5 分毎平均 R-R 間隔の標準偏差を示す standard deviation of the average NN intervals (SDANN) を用いた。また、60 分毎の low frequency power (LF; 0.04—0.15 Hz) high frequency power (HF; 0.15—0.40 Hz)、LF/HF を求め、各時間の平均値を交感神経活動、副交感神経活動の指標として用いた。HR は各時間の平均値を用いた。

結果及び考察

トフィソパム服用前に認められた自覚症状を伴った不整脈は、服用 5 日目以降著しく減少した。トフィソパム服用前後における PSVT の回数、HR、

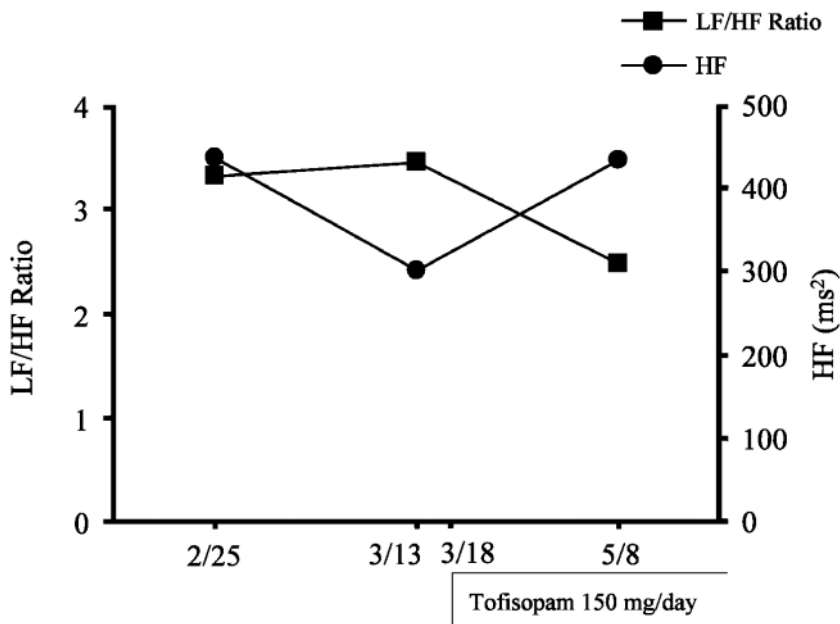


Fig. 1. The Effect of Tofisopam on Heart Rate Variability
LF: high frequency power, HF: low frequency power.

Table 2. Parameters before and after Administration of Tofisopam

| Date | 2/25 | 3/13 | 5/8 |
|-----------------------|------|------|------|
| HR | 72.1 | 76.9 | 71.4 |
| Frequency of PSVT | 47 | 792 | 3 |
| SDNN (ms) | 186 | 170 | 176 |
| SDANN (ms) | 177 | 157 | 163 |
| HF (ms ²) | 436 | 303 | 435 |
| LF/HF | 3.31 | 3.45 | 2.48 |

HR: heart rate, PSVT: paroxysmal supraventricular tachycardia, SDNN: standard deviation of the NN intervals, SDANN: standard deviation of the average NN intervals, HF: high frequency power, LF: low frequency power.

SDNN, SDANN, LF, HF 及び LF/HF を Fig. 1 及び Table 2 に示した。また、本患者の概要は Table 1 に示した。生化学検査において、肝機能及び腎機能は正常範囲内にあり、トフィソパム服用上問題はなかった。Figure 1 及び Table 2 に示すように、トフィソパム服用前に比べトフィソパム服用 8 週間後の PSVT の回数は 47 及び 792 回/day から 3 回/day へと明らかに減少し、自覚症状を伴った不整脈も服用 5 日目以降著しく減少した。また、自律神経系の機能を反映する HRV の SDNN, SDANN 及び HF は、PSVT の回数が 792 回/day の時に比べトフィソパム服用後は増大した。一方、LF/HF は 3.31 及び

3.45 から 2.48 へと減少した。HRV には時間領域及び周波数領域の分析法がある。⁸⁾ 時間領域の分析法に関しては SDNN 及び SDANN がよく知られており、SDNN が 50 msec 以下では正常例に比べ 4 倍の死亡率を示したとする報告や、SDANN は自律神経に障害をきたす様々な疾患において低値を示すことが報告されている。⁹⁾ また、周波数領域の分析法に関しては、HF 及び LF/HF がよく知られており、HF は心臓迷走神経機能を反映する指標、また LF/HF は sympathobagal balance を反映する指標とされている。¹⁰⁻¹²⁾ つまり、HF の増大は副交感神経活動の亢進を、LF/HF の減少は副交感神経活動の優位性を反映すると考えられる。トフィソパムは自律神経系の高位中枢である視床下部に作用し、交感、副交感神経間の緊張不均衡を改善する作用を持つことが報告されている。^{4,5)} したがって、本症例でのトフィソパム服用後における不整脈の著しい減少は、PSVT の回数が減少した結果と相関するものであり、トフィソパムが PSVT に効果を示した一因であると考えられる。その機序は、PSVT の回数が 792 回/day の時に比して、トフィソパム服用後 SDNN 及び SDANN の増大による自律神経機能の改善及び、LF/HF が減少したことから自律神経系の不均衡状態から副交感神経が有意になったものと

考えられる。したがって、トフィソパムは自律神経系の高位中枢である視床下部に作用し、交感、副交感神経間の緊張不均衡を改善したことが示唆された。

近年、自律神経系のインバランスにより種々の疾患を引き起こすことが知られ、安部らは交感神経が優位であると顆粒球が増大し、引いては胃潰瘍を誘発することを報告している。^{13,14)} 従来胃潰瘍は、成因として Shay のバランス説やストレス説が代表的であり、近年 *Helicobacter pylori* 菌が原因であるなど、新しい概念が生み出されている。自律神経系の分野においても研究が数多くなされているが、本症例から自律神経系の緊張不均衡が原因と考えられる不整脈に対してトフィソパムが有効であることが示唆された。現在、PSVT の治療ガイドラインにおいては、トフィソパムはその選択薬に組み込まれていない。したがって、トフィソパムは抗不整脈薬の使用には至らない場合の治療薬の1つの選択肢として熟考されるべきものと考えられる。

REFERENCES

- 1) Brownstein S. L., Hopson R. C., Martins J. B., Aschoff A. M., Olshansky B., Constantin L., Kienzle M. G., *Am. J. Cardiol.*, **61**, 1037-1041 (1988).
- 2) Wu D., Denes P., Bauernfeind R., Dhingra R. C., Wyndham C., Rosen K.M., *Circulation*, **59**, 779-788 (1979).
- 3) Jackman W. M., Wang X., Friday K. J., Roman C. A., Moulton K. P., Beckman K. J., McClelland J. H., Twidale N., Hazlitt H. A., Prior M. I., Margolis P.D., Calame J. D., Overholt E. D., Lazzara R., *N. Engl. J. Med.*, **324**, 1605-1611 (1991).
- 4) Yamaguchi K., Suzuki K., Niho T., Shimora M., Ito C., Ohnishi H., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **61**, 619-625 (1983).
- 5) Sato M., Kitagawa H., Fujiwara M., *Folia Pharmacol. Japon.*, **79**, 307-315 (1982).
- 6) Berger R. D., Saul J. P., Cohen R. J., *Am. J. Physiol.*, **256**, H142-H152 (1989).
- 7) Nakanishi T., Nishimura M., Takahashi H., Yoshimura M., *Curr. Ther. Res.*, **53**, 450-454 (1993).
- 8) Task Force, *Circulation*, **93**, 1043-1065 (1996).
- 9) Kleiger R. E., Miller J. P., Bigger Jr. J. T., Moss A. J., Multicenter Post-Infarction Research Group, *Am. J. Cardiol.*, **59**, 256-262 (1987).
- 10) Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S., Rimoldi O., Furlan R., Pizzinelli P., Sandrone G., Malfatto G., Dell'Orto S., Piccaluga E., Turiel M., Baselli G., Cerutti S., Malliani A., *Circ. Res.*, **59**, 178-193 (1986).
- 11) Grasso R., Schena F., Gulli G., Cevese A., *J. Auton. Nerve. Syst.*, **63**, 30-38 (1997).
- 12) Furlan R., Dell'Orto S., Crivellaro W., Pizzinelli P., Cerutti S., Lombardi F., Pagani M., Malliani A., *J. Hypertension*, **5**, S423-S425 (1987).
- 13) Moroda T., Iiai T., Tsukahara A., Fukuda M., Suzuki S., Tada T., Hatakeyama K., Abo T., *Biomed. Res.*, **18**, 423-437 (1997).
- 14) Kawamura T., Miyaji C., Toyabe S., Fukuda M., Watanabe H., Abo T., *Dig. Dis. Sci.*, **45**, 1786-1791 (2000).