

リドカイン抵抗性を示した難治性
頻拍性心室不整脈に対するニフェ
カラントの有効性：院外心肺停止
例における検討

**Efficacy of Nifekalant Hydrochloride
for Life-Threatening Ventricular
Tachyarrhythmias in Patients With
Resistance to Lidocaine: A Study of
Patients With Out-of-Hospital
Cardiac Arrest**

網野 真理
吉岡公一郎
岩田 理
藤倉 寿則
出口 喜昭
伴 和信
椎名 豊
後藤 信哉
半田俊之介
田辺 晃久
中川 儀英^{*1}
守田 誠司^{*1}
岩瀬 弘忠^{*1}
山本五十年^{*1}
猪口 貞樹^{*1}
丸谷 喜紀^{*2}

Mari AMINO, MD
Koichiro YOSHIOKA, MD
Osamu IWATA, MD
Hisanori FUJIKURA, MD
Yoshiaki DEGUCHI, MD
Kazunobu BAN, MD
Yutaka SHIINA, MD, FJCC
Shinya GOTO, MD, FJCC
Shunnosuke HANDA, MD, FJCC
Teruhisa TANABE, MD,
Yoshihide NAKAGAWA, MD^{*1}
Seiji MORITA, MD^{*1}
Hirotada IWASE, MD^{*1}
Isotoshi YAMAMOTO, MD^{*1}
Sadaki INOKUCHI, MD^{*1}

FJCC

Abstract

Objectives. Class antiarrhythmic agents are not always effective in the treatment of life-threatening ventricular tachycardia/ventricular fibrillation(VT/VF)especially in patients with cardiopulmonary arrest. Nifekalant hydrochloride(NIF)is a novel class antiarrhythmic agent for malignant VT/VF. This study prospectively evaluated NIF efficacy for life-threatening VT/VF observed after cardiopulmonary arrest.

Methods. Thirty-two of 145 patients who were transferred to the emergency room in Tokai University Hospital showed VT/VF after resuscitation from cardiopulmonary arrest from June 2000 to March 2001. These 32 patients were treated with 12 mg(mean)epinephrine and 1.0 - 2.0 mg/kg lidocaine following direct current application(200 to 360J) and then classified into two groups. Eleven patients received intravenous 0.15 to 0.3 mg/kg NIF followed by intravenous infusion of 0.3 to 0.4 mg/kg/hr NIF(NIF group). The other 21 patients received 1.0 to 2.0 mg/kg of lidocaine(non-NIF group).

Results. Sinus rhythm was restored in the nine patients(82%)in the NIF group but only four patients (19%)in the non-NIF group. QTc was not prolonged(0.45 ± 0.04 sec, $n = 9$)and no torsades de pointes was observed in the NIF group. Two patients survived but the remaining nine patients died in the NIF group. Five patients died of cardiac standstill following sinus bradycardia and repeated sinus arrest within 2 to 27 hr after admission, two patients died of sudden cardiac arrest from sinus rhythm, and two patients

東海大学医学部 循環器内科, ^{*1}総合診療科, ^{*2}薬剤部薬剤科: 〒259 - 1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143

Departments of Cardiology, ^{*1}Emergency and Critical Care Medicine, ^{*2}Pharmacy, Tokai University School of Medicine, Kanagawa

Address for correspondence: AMINO M, MD, Department of Cardiology, Tokai University School of Medicine, Shimokasuya 143, Isehara, Kanagawa 259 - 1193

Manuscript received August 26, 2002; revised November 14, 2002 and January 6, 2003; accepted January 6, 2003

died of persistent VT/VF. In contrast, all 21 patients in the non-NIF group died. Seventeen patients died of persistent VT/VF before hospitalization, one patient died of recurrent VT/VF, and three patients died of cardiac standstill following sinus bradycardia.

Conclusions. NIF effectively suppresses VT/VF which is refractory to direct current shock in patients with cardiopulmonary arrest. However, NIF may rather worsen electrophysiological function in the sinus node after administration of high doses of epinephrine, and may induce sinus bradycardia and/or sinus arrest. Careful observation, such as monitoring of electrocardiography and blood pressure and temporary cardiac pacemaker use, is needed to prevent death in patients surviving after cardiopulmonary arrest if NIF is administered following high dose epinephrine infusion.

J Cardiol 2003 Mar; 41(3): 127-134

Key Words

■Antiarrhythmia agents (nifekalant hydrochloride) ■Cardiopulmonary resuscitation
 ■Cardiac arrest ■Ventricular fibrillation ■Bradycardia (sinus)

はじめに

院外心肺停止症例の救命が困難である一因に、難治性の頻拍性心室不整脈の治療として 群抗不整脈薬では不十分であることが挙げられる。ニフェカラントは我が国初の 群静注薬(Kチャネル遮断薬)であるが、その抗不整脈作用は十分に検討されていない。本研究では、心肺停止の心肺蘇生中に出現した心室頻拍/心室細動に対するニフェカラントの有用性を前向き試験により検討した。

対象と方法

1. 対 象

2000年6月-2001年3月の間に、東海大学病院救命救急センターに搬送された院外心肺停止例連続145例中、心肺蘇生中にリドカイン静注および直流通電(200-360J)に抵抗性の心室頻拍/心室細動が出現した32例である。ニフェカラント投与群11例と非投与群21例の2群に分類して検討した。2群の分類方法は、3の倍数に当たる日にニフェカラント投与を行い、それ以外の日にリドカイン投与を行った。その内訳は、投与群11例中男性9例、女性2例、平均年齢62.2歳、心肺蘇生に平均19mgのエピネフリンが投与され、また10例(90.9%)では心疾患の関与が示唆された。投与群ではリドカイン静注(1.0-2.0mg/kg)後、ニフェカラント静注(0.15-0.3mg/kg)および持続点滴投与(0.3-0.4mg/kg/hr)を行った。非投与群は21例中男性13例、女性8例、平均年齢62.7歳、心肺蘇生に平均11.1mgのエピネフリンが投与され、また15例(71.4%)では心疾患の関与が示唆された。非投与群では1.0-2.0

mg/kgのリドカイン静注に抵抗性を示した心室頻拍/心室細動に対して経皮的体外心肺補助循環、アミサリン静注、リドカイン静注追加投与を施行し、ニフェカラント投与は行わなかった。

2. 方 法

アルゴリズムに準じて心肺蘇生を施行した(Fig. 1)。心室細動および脈拍触知不能な心室頻拍に対して、直流通電施行後も心室頻拍/心室細動が持続した場合、エピネフリンおよびリドカインを投与し、直流通電を施行した。これが無効な場合、ニフェカラントの静注(0.15-0.3mg/kg)後、直流通電を施行し、ニフェカラントの持続点滴投与(0.3-0.4mg/kg/hr)を行った。アルゴリズムにおいて直流通電、リドカイン抵抗性の心室頻拍/心室細動に対してニフェカラントを投与した群を投与群とした。一方、直流通電、リドカイン抵抗性の心室頻拍/心室細動に対して経皮的体外心肺補助循環、アミサリン静注、リドカイン静注追加を施行した群を非投与群とした。

統計解析は、各計測値は平均±標準偏差で表し、2群間の平均値の検定には²検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

Table 1にニフェカラント投与群、Table 2に非投与群の患者背景を示す。投与群では11例中10例に原疾患が存在しており、心肺停止時間は15分-1時間(平均39分)で、心室頻拍/心室細動持続時間は4分-2時間(平均45分)に及んだ。血清K値は2.8-5.9mEq/lであった。リドカインは平均105mg(50-200mg)、エピ

VF or pulseless VT

CPR : intubation, cardiac massage

DC shock 200J



360J



Persistent or recurrent VF/VT

Epinephrine 1mg iv every 3-5min

Lidocaine 1- 2 mg/kg iv

DC shock 200J



360J



Persistent or recurrent VF/VT



Nifekalant 0.15 - 0.3mg/kg/ 5min iv

DC shock 200J



360J



Nifekalant 0.3-0.4mg/kg/h div

Fig. 1 Protocol for treatment of patients with cardiopulmonary arrest

VT = ventricular tachycardia; VF = ventricular fibrillation; CPR = cardiopulmonary resuscitation; DC shock = direct current shock; iv = intravenous injection; div = drip intravenous injection.

Table 1 Patient characteristics of the NIF group

Patient No.	Age (yr)	Sex	Primary disease	DC shock (time)	Nifekalant	Epinephrine (mg)	Potassium (mEq/l)	Lidocaine (mg)	Conversion to sinus rhythm	Bradycardia	VT/VF recurrence	Survival time	In-hospital death
1	72	Male	IHD	6	iv	10	3.6	50	+	-	-	Alive	Alive
2	61	Female	IHD	1	iv	4	5.2	50	+	-	+	Alive	Alive
3	34	Male	Drowning	3	iv + div	10	N/A	50	+	+	-	1hr24min	Death
4	49	Male	AMI	4	iv + div	31	N/A	100	+	+	-	1hr36min	Death
5	57	Male	IHD	2	iv + div	20	5.8	50	+	+	-	1hr	Death
6	64	Female	AMI	15	iv + div	19	4.7	200	+	+	-	27hr25min	Death
7	70	Male	IHD	3	iv + div	28	4.5	100	+	+	-	1hr5min	Death
8	70	Male	AMI	12	iv + div	30	4.3	100	+	+	-	64hr	Death
9	76	Female	AMI	7	iv + div	17	2.8	150	+	-	+	4hr5min	Death
10	62	Male	HT	5	iv + div	15	3.9	100	-	N/A	N/A	N/A	Death
11	69	Male	HT	4	iv + div	12	5.9	100	-	N/A	N/A	N/A	Death

NIF = nifekalant; VT/VF recurrence = sustained VT/VF; IHD = ischemic heart disease; AMI = acute myocardial infarction; HT = hypertension; N/A = not available. Other abbreviations as in Fig. 1.

ネフリンは平均 19mg (10 - 31 mg), 直流通電は 200 - 360J を平均 6 回 (1 - 15 回) 施行した。リドカイン静注および直流通電抵抗性の心室頻拍/心室細動に対して、全 11 症例においてニフェカラント静注を、9 例に持続点滴投与を施行した。

洞調律への改善は投与群 9 例 (82%), 非投与群 4 例 (19%) と投与群で高率であった ($p < 0.01$)。投与群 9 例中 7 例は直流通電の併用により洞調律となり、2 例は直流通電を使用せずニフェカラントのみで洞調律に回復した。ニフェカラント投与後の QTc 時間は 0.45 ± 0.04 sec (9 例) と延長せず、torsades de pointes も呈さなかった。投与群の 11 例中 2 例 (18%) は洞調律を維持し生存した。5 例 (45%) は 2 - 27 時間の入院期間中、洞性徐脈および洞停止を繰り返しながら最終的に

心静止をきたして死亡した。2 例 (18%) は洞調律からの突然の心停止 (Fig. 2) により死亡し、2 例 (18%) は心室頻拍/心室細動を停止できず死亡した。

一方、非投与群の 21 例中 17 例 (81%) はリドカインによる停止効果がなく、心室頻拍/心室細動が持続したため心拍再開は認められなかった。4 例 (19%) のみが洞調律へ一時的に改善したが、1 例は心室頻拍/心室細動が再発し、3 例は洞性徐脈からの心静止をきたした。生存時間は 23 分 - 16 時間であった。したがって、非投与群に除細動成功例および長期生存例はなく、全例が死亡した (Table 2)。

生存退院可能例は投与群が 11 例中 2 例 (18%), 非投与群が 21 例中 0 例 (0%) であった。

投与群で一次的生存を認めた 1 例について報告す

Table 2 Patient characteristics of the non-NIF group

Patient No.	Age (yr)	Sex	Primary disease	DC shock (time)	Epinephrine (mg)	Potassium (mEq/l)	Lidocaine (mg)	Conversion to sinus rhythm	VT/VF recurrence	In-hospital death
1	68	Male	IHD	10	20	5.7	250	+	-	Death
2	72	Male	Asthma	5	23	5.4	100	+	-	Death
3	76	Female	IHD	1	15	6.2	100	+	-	Death
4	93	Female	IHD	4	3	4.8	100	+	+	Death
5	22	Male	HCM	2	18	6.3	50	-	N/A	Death
6	24	Female	Suffocation	3	23	5.2	50	-	N/A	Death
7	26	Male	Traffic	1	15	3.7	100	-	N/A	Death
8	53	Male	HCM	2	10	4.6	50	-	N/A	Death
9	58	Female	Traffic	1	6	N/A	50	-	N/A	Death
10	59	Male	AMI	1	6	5.9	50	-	N/A	Death
11	60	Male	IHD	1	10	4.8	100	-	N/A	Death
12	64	Female	IHD	6	4	5.9	100	-	N/A	Death
13	65	Male	IHD	3	5	N/A	100	-	N/A	Death
14	66	Male	AV block	2	20	N/A	50	-	N/A	Death
15	67	Female	Traffic	1	7	N/A	50	-	N/A	Death
16	70	Male	DAA	3	17	5.6	100	-	N/A	Death
17	70	Male	IHD	3	7	3.4	50	-	N/A	Death
18	71	Male	IHD	1	6	5.8	100	-	N/A	Death
19	76	Female	Drowning	1	5	4.8	50	-	N/A	Death
20	77	Male	AMI	9	4	6.6	100	-	N/A	Death
21	79	Female	Valsalva	6	10	N/A	200	-	N/A	Death

HCM = hypertrophic cardiomyopathy; DAA = dissecting aortic aneurysm. Other abbreviations as in Fig. 1, Table 1.

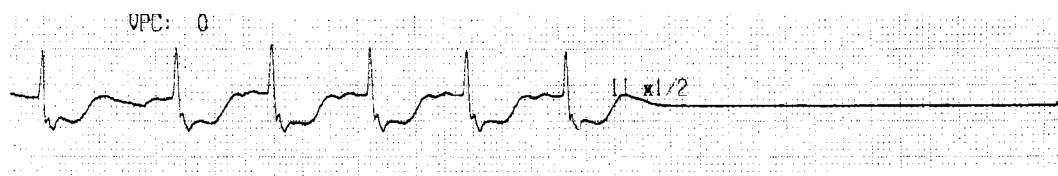


Fig. 2 Electrocardiographic monitoring of a patient with sudden cardiac arrest after converted sinus rhythm

る。

症例1 72歳，男性 (Table 1)

主 訴: 心肺停止。

現病歴: 陳旧性心筋梗塞により外来通院中であつた。2000年11月19日午前6時頃，自宅玄関前で正座の状態であつて倒れているところを隣人が発見し，救急車を要請した。到着時心肺停止状態で，救急車内でモニター上心室細動を呈していたため，直流通電200Jを2回施行したところ心静止となり，心臓マッサージを行いつつ救命救急センター搬入となつた。

既往歴: 1996年に前壁中隔梗塞。

来院時所見: 意識レベルJCS 300。脈拍触知せず。自発呼吸なし。瞳孔両側6mm，対光反射なし。

来院時検査所見: WBC $5.9 \times 10^3/\mu l$ ，Hb 13.0g/dl，Ht 40.3%，Plt $1.8 \times 10^4/\mu l$ ，CK 114U/l，GOT 21U/l，GPT 19U/l，Glu 120mg/dl，Amy 94，Cr 1.2U/l，BUN 17mg/dl，Na 144mEq/l，K 3.6mEq/l，Cl 105mEq/l，CRP 0.09mg/dl。

血液ガス結果: O_2 10l flash，pH 7.025， P_{CO_2} 34.7， P_{O_2} 201.8，BE - 21.1，AB 8.91，lactate 28.3。

胸部X線写真所見: 心胸郭比60%，心拡大および軽度肺うっ血所見を示した。

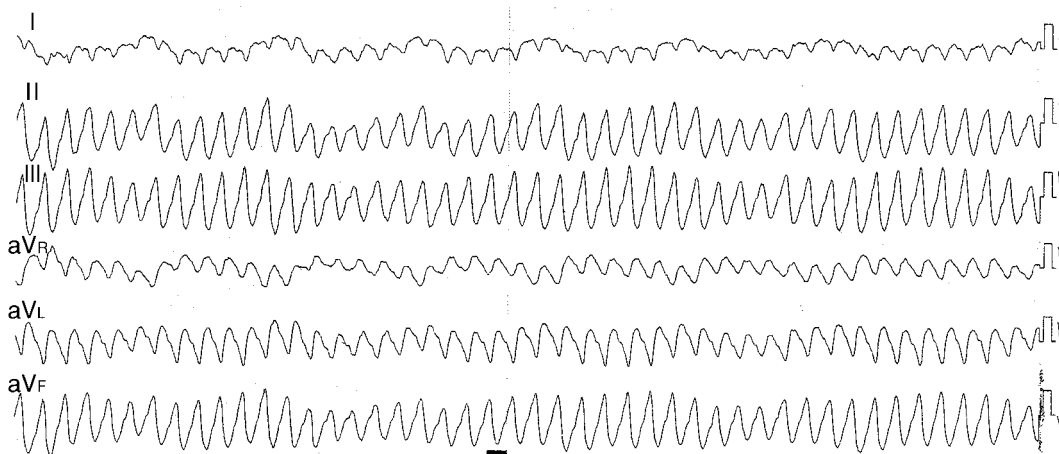


Fig. 3 Case 1 in Table 1. Electrocardiogram taken 15 min after nifekalant hydrochloride injection and direct current shock treatment showing polymorphic ventricular tachycardia

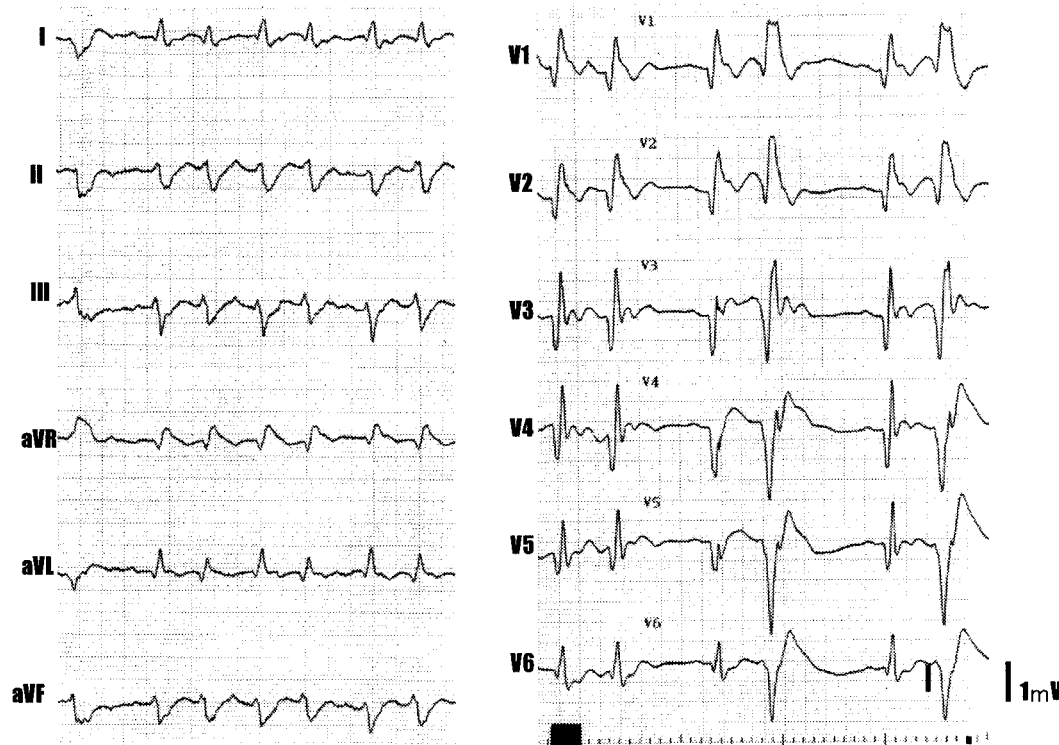


Fig. 4 Case 1 in Table 1. Electrocardiogram taken 50 min later showing sinus rhythm, supraventricular premature beat, ventricular premature beat, complete right bundle branch block, left hemi block, and abnormal Q waves in the 2 - 5 leads

来院後経過: 気管内挿管後, 直流通電200Jを2回施行し心拍再開したが, 頻回に心室細動へ移行した。エピネフリン計10mg, リドカイン50mg 静注後, 直流通電200Jを2回施行したが改善せず, 難治性心室頻拍/心室細動と判断した。ニフェカラント20mg 静注投与

後, 直流通電200J(1回)の併用により心室頻拍へ移行した(Fig. 3)。のちに心室調律となり, 50分後に洞調律へ復帰し, 血圧が140/92mmHgと改善した(Fig. 4)。90分後の心電図でも洞調律は維持され, 1-3 QSパターン, 4-5異常Q, 1-4 ST上昇を示した(Fig.

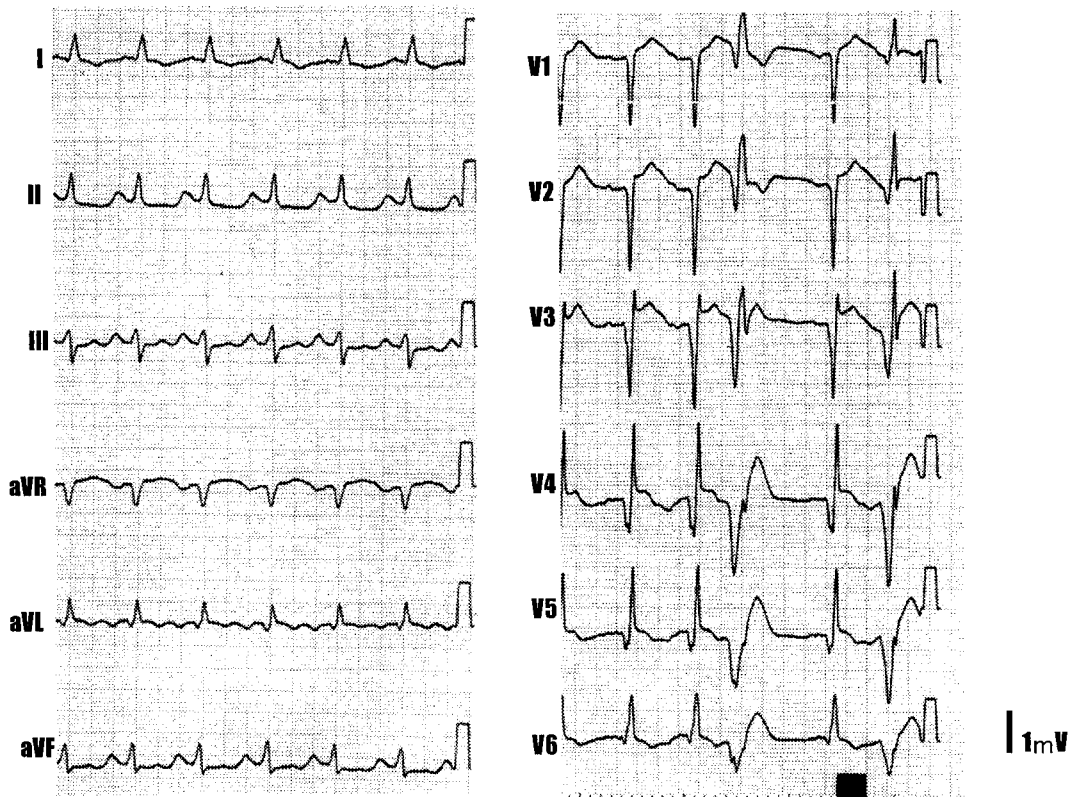


Fig. 5 Case 1 in Table 1. Electrocardiogram taken 90 min later showing sinus rhythm, QS pattern in the 1-3 leads, abnormal Q waves in the 4-5 leads, ST elevation in the 1-4 leads, and ventricular premature beat with QT 0.48 and QTc 0.62

5). 入院後はカテコラミン持続投与により血圧が保持され、病日3日目に10連発の非持続性心室頻拍の再発が認められたのみで、インセサント型心室頻拍などの出現もなかったため、ニフェカラント持続投与は施行しなかった。その後、意識レベルは挿管下でJCS30に改善しリハビリテーションを施行中である。本症例は心筋梗塞の既往があり、心肺停止時の心室細動に対してリドカインと電氣的除細動が無効であった。ニフェカラントおよび直流通電の併用により心室細動からの離脱と長期生存が可能であった。

考 察

アミオダロンは欧米での突然死予防薬としてその地位をほぼ確立^{1,2)}しており、American Heart Association/American College of Cardiologyのガイドライン³⁾により心肺停止における心室頻拍/心室細動の第一選択薬に挙げられている。しかし、日本では静注アミオダロンは市販されていないため、ニフェカラントの有効性を

検討することは急務と考えられる。とくに、純粋な遅延整流K電流の速い成分遮断作用を有するため、カテコラミン併用下でニフェカラントを使用すると、相対的にQT延長作用の減弱をきたす⁴⁾。今回、我々の症例において洞調律回復後、徐拍化からの洞停止をきたし、その一因として併用薬としてのエピネフリン投与量およびニフェカラント持続投与量の関与が示唆された。

エピネフリン投与によりニフェカラントのQT延長効果は抑制され、エピネフリン濃度の低下に伴いQT延長が増強する。これまでの報告^{5,7)}ではニフェカラント有効濃度はQT時間に反映されるとされているが、心肺停止症例ではQT時間はニフェカラント血中濃度を過小評価する可能性が示唆された。

心肺停止にニフェカラントを使用する際の問題点は、徐拍化の増悪であり、5例の死亡例からペースメーカー療法の併用などが必要と思われた。徐拍化の原因は明らかではないが、1) 心肺停止による代謝性アシ

ドーシスの進行によりカテコラミンの効果が減弱し刺激作用が低下したこと、および2) 心房、心室からの補充調律も発現しないことより洞結節、房室結節、プルキンエ線維を含めた広範な興奮伝導抑制作用、3) カテコラミンの洞結節にする抑制(ニフェカラントの遅延整流K電流の遅い成分活性化による相対的な洞結節の内向き整流K電流抑制)、4) リドカインとの相互作用による抗不整脈作用の増強などが考えられる。

薬剤相互作用を最小限度に抑えるためカテコラミン投与は最少量とし、ニフェカラント持続点滴は洞徐脈や洞停止が出現する可能性を考慮して、嚴重なモニター監視が必要と思われた。

我々はニフェカラントを心肺停止における難治性頻拍性心室不整脈に使用し、その停止効果を確認した。結果は洞調律への改善は投与群9例(82%)、非投与群4例(19%)と投与群で高率であった($p < 0.01$)。従来、ニフェカラントは除細動閾値を下げるといわれてきたが、投与群9例中7例は直流通電の併用により洞調律となり、2例は直流通電を使用せずニフェカラントのみで洞調律に復した。高山⁸⁾は他剤抵抗性で、心機能が低下しているためにNaチャンネル遮断薬の使用が困難な心室頻拍に対してニフェカラントが適応と述べている。

難治性心室頻拍例では基礎に心機能低下が存在することが少なくなく、陰性変力作用を持たない⁹⁾ニフェカラントは、救急の場において第一選択薬として理想的と考えられる。今回の我々の検討では、投与群において11例中2例(18%)は洞調律を維持して生存し、5例(45%)は除細動後2-27時間の生存期間を有した。一方、非投与群では21例中17例(81%)は心室頻拍/心室細動が持続したため死亡し、4例(19%)のみ洞調律

へ一時的に改善したが、生存時間は23分-16時間と投与群より短かった。よって非投与群に除細動成功例および長期生存例は認められなかった。心室頻拍/心室細動に対するニフェカラントの効果は直流通電の除細動率のみならず、救命率にも優れた効果があると考えられた。

リドカインの心肺停止における有効性は疑問視されており、心肺停止における心室頻拍/心室細動症例へのリドカイン投与は収縮停止を増加させるとされている¹⁰⁾。リドカインの投与による心室頻拍/心室細動の停止効果がない場合、投与量が極量を超えることも少なくなく、催不整脈作用を起こしやすい。加藤ら¹¹⁾は9例の症例報告から、緊急現場でのニフェカラント投与までの時間経過が結果として蘇生に時間を要し、高度脳機能障害を伴うとしている。これは早期にニフェカラントが投与されることで、蘇生後の脳症を回避または軽度障害にする可能性を有する。第一選択薬としてリドカインよりも先にニフェカラントを使用することが現在の日本の状況では困難であるが、今後はニフェカラント単独作用およびリドカインとの併用による有効性と問題点を早急に明確にする必要がある。

結 論

ニフェカラントは心肺停止における直流通電抵抗性の難治性心室頻拍/心室細動から洞調律への改善および救命に有効であった。しかし大量のカテコラミンが投与されている心肺停止では、ニフェカラントにより洞徐脈や洞停止が出現する可能性があり、嚴重なモニター監視とペースング療法の併用などが必要と思われた。

要 約

目的: 院外心肺停止症例の救命が困難である一因に致死性の頻拍性心室不整脈の治療として群抗不整脈薬では不十分であることが挙げられる。ニフェカラントは、難治性の心室頻拍/心室細動に対する我が国初の群静注薬(Kチャンネル遮断薬)である。本研究では、院外心肺停止症の心肺蘇生中に認められた心室頻拍/心室細動に対するニフェカラントの有効性を前向き試験により検討した。

方 法: 当院に2000年6月-2001年3月に搬送された院外心肺停止症連続145例中、エピネフリン12mg、リドカイン1.0-2.0mg/kg静注および直流通電(200-360J)に抵抗性の心室頻拍/心室細動が確認された32例を対象とした。ニフェカラント投与群11例と非投与群21例の2群に分類し、投

与群ではニフェカレント静注0.15 - 0.3 mg/kgおよび持続点滴投与0.3 - 0.4 mg/kg/hrを行った．非投与群には1.0 - 2.0 mg/kgのリドカインを静注した．

結 果：洞調律への改善効果は投与群11例中9例(82%)，非投与群21例中4例(19%)と投与群で有用であった($p < 0.01$)．ニフェカレント投与後のQTc時間は 0.45 ± 0.04 sec(9例)と延長せず，torsades de pointesも認められなかった．投与群において11例中2例は洞調律を維持して生存し，5例は2 - 27時間の入院期間中，洞性徐脈および洞停止を繰り返しながら最終的に心静止をきたし死亡した．2例は洞調律からの突然の心停止により死亡し，2例は心室頻拍/心室細動の持続で死亡した．一方，非投与群では21例中17例は心室頻拍/心室細動の持続で死亡し，1例は心室頻拍/心室細動の再発により死亡し，3例は洞性徐脈からの心静止をきたし死亡した．

結 論：ニフェカレントは心肺停止における直流通電抵抗性の難治性心室頻拍/心室細動から洞調律への改善に有効であった．しかし，大量のカテコラミンが投与されている心肺停止では，ニフェカレントにより洞徐脈や洞停止が出現する可能性があり，嚴重なモニター監視とペースング療法の併用を考慮するべきと思われた．

J Cardiol 2003 Mar; 41(3): 127 - 134

文 献

- 1) Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A: Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; **346**: 884 - 890
- 2) Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Murray WA, Olsufka M, Walsh T: Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; **341**: 871 - 878
- 3) American Heart Association Emergency Cardiac Care Committee: Guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECG). *JAMA* 1992; **268**: 2171 - 2183
- 4) 網野真理，吉岡公一郎，田辺晃久，半田俊之介，中川儀英，加藤洋隆，馬上喜裕，本多ゆみえ，山本五十年，猪口貞樹：CPA例におけるニフェカレントの有効性の検討．*心臓* 2001; **33**: 84 - 89
- 5) 松田直樹，笠貫 宏：致死的心室性不整脈治療における3群静注薬の位置づけ．*in* 第16回日本心電学会学術集会ランチョンセミナー．ライフサイエンス出版，東京，2000; pp 2 - 10
- 6) 遠藤康弘，松田直樹，志賀 剛，庄田守男，大西 哲，笠貫 宏：ニフェカレントの適応と使用上の注意．*集中治療* 2000; **12**: 503 - 508
- 7) 笠貫 宏：塩酸ニフェカレント．*カレントセラピー別冊*．1999; **17**: 2145 - 2148
- 8) 高山英男：不整脈治療薬塩酸ニフェカレント(シンビット[®]注)の使用経験．*in* 第28回日本集中治療医学会総会ランチョンセミナー15：集中治療における致死的不整脈に対する治療戦略．ライフサイエンス出版，東京，2001; pp 1759 - 1771
- 9) 大西 哲，笠貫 宏，庄田守男，松田直樹，梶本克也，梅村 純，細田瑳一：難治性心室頻拍に対するMS-551注射剤の臨床的有用性の検討．*臨床医薬* 1997; **13**: 1759 - 1771
- 10) Weaver WD, Fahrenbruch CE, Johnson DD, Hallstrom AP, Cobb LA, Copass MK: Effect of epinephrine and lidocaine therapy on outcome after cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Circulation* 1990; **82**: 2027 - 2034
- 11) 加藤林也，山田高資，山本春光，高田泰夫，富田保志，北野知基，渡辺俊也：致死性心室性不整脈に対する塩酸ニフェカレント(シンビット)の抑制効果．*心臓* 2001; **33**: 79 - 83