冠拡張薬 Nicorandil のヒト心刺激伝導系に 及ぼす影響並びに抗不整脈効果に関する検討

加 納 裕* 菱 田 仁* 近 松 均*
安 井 直* 松 山 裕 宇* 水 野 康*

(受付: 1986 年 7 月 29 日)

Electrophysiologic Effects of Nicorandil on the Human Cardiac Conduction System and its Antiarrhythmic Action

Hiroshi KANOU* Hitoshi HISHIDA*

Hitoshi CHIKAMATSU* Tadashi YASUI*

Hiroyuki MATSUYAMA* and Yasushi MIZUNO*

* Department of Internal Medicine, Fujita-Gakuen Health University,
School of Medicine

1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho Toyoake-city, Aichi, Japan

Recently, nicorandil, an anti anginal drug, has been shown to increase membrane potassium conductance in cardiac fibers. Therefore, electrophysiologic effects of nicoandil 4 mg iv were studied in 20 patients (pat.) with sick sinus syndrome (8 pat.), AV block (5 pat.), and paroxysmal supraventricular tachycardia (7 pat.). The plasma level of nicorandil was also estimated.

Nicorandil did not change sino-atrial conduction time, AH interval, HV interval, AV nodal effective refractory period (ERP), ventricular ERP, or ERP of the accessory pathway. The sinus cycle length and sinus recovery time were shortened from 914.8 ± 51.7 to 819.8 ± 44.0 msec (mean $\pm$ SE, $P < 0.01$) and from $1,375.1 \pm 111$ to $1,284.3 \pm 101$ msec ($P < 0.05$), respectively. The minimum atrial pacing rate resulting in Wenckebach AV block was increased from 152.5 ± 12.0 to 158.3 ± 10.9 /min ($P < 0.05$). The atrial ERP was shortened from 267.2 ± 10.7 to 250.6 ± 9.6 msec ($P < 0.01$).

* 藤田学園保健衛生大学内科

〒470-11 豊明市沓掛町楽ヶ窪 1-98

Intraatrial reentrant tachycardia could not be initiated by electrical stimuli after nicorandil in one case. However, these changes might have been attributable to anatomic nervous reflexes caused by vasodilating action, rather than any direct effect of nicorandil. In conclusion, nicorandil can be used safely even for cases of coronary artery disease associated with sick sinus syndrome or AV block, because nicorandil has no negative chronotropic effect on human hearts. Additionally, nicorandil may be effective for intraatrial reentrant tachycardia.

Key words : nicorandil, electrophysiologic study, antiarrhythmic effect, paroxysmal supraventricular tachycardia

緒 論

従来より、狭心症治療薬として広く用いられている β 遮断薬や Ca^{++} 拮抗薬は、刺激伝導系に抑制的に働き、時に著明な徐脈や房室ブロックを生じ、使用上問題となることがある。Nicorandil は、これらの問題点を補う目的で 1971 年本邦で合成された新しいタイプの狭心症治療薬である¹⁾。

加えて nicorandil は、電気生理学的には K^+

conductance (gK^+) 増加作用が注目されており、抗不整脈的に働く可能性が推定されている²⁾³⁾。

本研究は、nicorandil のヒト心刺激伝導系に及ぼす効果を検討し、ひいては抗不整脈作用につき検討することを目的とした。

方 法

対象は、洞不全症候群 8 例、房室ブロック 5 例、発作性上室性頻拍症 7 例の合計 20 例（男 13 例、

Tab.1 The Subject

Case	Age	Sex	Diagnosis	Complications
1 Y.T.	21	M	SSS	-
2 K.U.	66	M	PSVT(IART)	Angina pectoris
3 T.K.	68	F	SSS	-
4 Y.Y.	62	M	PSVT(concealed WPW)	Hypertension, Angina pectoris
5 M.K.	67	M	SSS	Old anteroseptal MI
6 K.S.	30	M	WPW, PSVT	-
7 Y.T.	57	F	SSS	-
8 M.N.	74	F	AV block III ^o (AH block)	-
9 T.I.	68	M	SSS	-
10 H.H.	69	M	SSS	Angina pectoris, VT
11 M.Y.	26	F	AV block III ^o (HV block)	-
12 Y.K.	73	M	AV block I ^o (AH $\uparrow$)	Myocarditis, CRBBB, LAD
13 H.I.	51	F	WPW, PSVT	Gout
14 N.H.	91	M	AV block II ^o (AH block)	-
15 H.I.	49	M	AV block I ^o (AH $\uparrow$)	Sinus bradyarrhythmia
16 K.I.	29	M	PSVT(AVNRT)	-
17 T.K.	65	F	WPW, PSVT	-
18 I.I.	75	F	PSVT(IART)	-
19 S.S.	56	M	SSS	-
20 N.O.	74	F	SSS	Hypertension

SSS : sick sinus syndrome, PSVT : paroxysmal supraventricular tachycardia, IART : intraatrial reentrant tachycardia, AVNRT : atrioventricular nodal reentrant tachycardia, MI : myocardial infarction, VT : ventricular tachycardia, LAD : leftaxis deviation

女7例, 平均年齢58.6歳)であった(Tab. 1). 洞不全症候群例は, 8例中4例がRubenstein分類⁹⁾の第Ⅰ群, 3例が第Ⅱ群, 残りの1例が第Ⅲ群に属するものであった. 房室ブロック例のうち, 2例がⅠ度(いずれもAH時間の延長によるものであり, うち1例は完全右脚ブロックと左脚前枝ブロックを合併), 1例がⅡ度(Wenckebach AHブロック), 残りの2例がⅢ度房室ブロック(AHブロックとHVブロックが1例ずつ)であった. 発作性上室性頻拍症例は, 房室結節内回帰性リエントリーが1例, 心房リエントリーが2例, WPW症候群が3例, concealed WPWが1例であった. また, 全20例中4例に労作性狭心症あるいは陳旧性心筋梗塞の合併が認められた.

電気生理学的検査は, 既報の方法⁵⁾⁶⁾のように大腿静脈より経皮的に電極カテーテルを挿入して行った. 記録は, 体表面心電図(Ⅱ誘導とV₁誘導), 高位右房, 三尖弁輪付近(His束電位), 右室心尖部で行い, 左房の電位は冠静脈洞あるいは食道電位を記録することで代用した. また, 症例によっては左室心尖部電位も記録した. 紙送り速度は, 100 mm/secとした. 刺激は, 日本光電工業株式会社製カーディアックスティムレータSEC-2102を用い, 2 msec幅の矩形波を閾値の2倍の強さで与え, 高位右房, 右室心尖部の期外刺激法および頻回刺激法を行った.

電気生理学的検査として, 心周期, QRS幅, AH時間, HV時間, 洞自動能回復時間, 修正洞自動能回復時間, 洞房伝導時間, 房室結節の有効不応期(順行伝導, 逆伝導とも), 心房筋と心室筋の有効不応期, 高位右房頻回刺激によりWenckebach型房室ブロックが生じる最少刺激頻度, すなわちWenckebach point(Wenckebach block開始点の pacing rate)を求めた. 可能なものでは, 副伝導路の有効不応期(順行伝導, 逆伝導とも), 右脚の有効不応期を求めた. また, 発作性上室性頻拍症例では, 心房エコーや頻拍発作を誘発し得る心房期外刺激の連結期の幅(echo zone, tachycardia zone)を測定した. なお, 洞房伝導時間は, Narula法⁷⁾を用い計測した.

右脚の有効不応期は, 心房期外刺激によりQRSが右脚ブロックパターンを呈した場合, その時点のH₁H₂時間を測定し求めた.

Nicorandilは, 狭心症治療に十分な量と報告されている⁸⁾2 mgの2倍の4 mgを3 min間かけて静脈内投与し, 投与開始5, 10, 15, 30 min後に血中濃度を測定した. 同時に, カフ法にて臥位の左上腕血圧を測定した.

電気生理学的検査は, nicorandil投与前および投与後5~30 minに1回ずつ行いその結果を比較検討した. Josephsonら⁹⁾は本検査法は, 患者が定常状態であれば, 1回ずつの検査でもほぼ再現性ありとしている. 有意差検定にはpaired t-testを用いた.

成 績

1) Nicorandilの血中濃度および血圧, 洞周期の経時的变化

血中濃度は, 静注開始から5 min後に 124 ± 10.9 ng/ml(平均値±標準誤差, 以下同様)と最高値を示し, 30 min後にも 54 ± 6.4 ng/mlと比較的よく保たれた. 平均血圧(=拡張期圧+(収縮期圧-拡張期圧)/3)は, 静注前の 99.8 ± 3.1 mmHgから, 5 min後には 93.2 ± 3.0 mmHgへと有意に低下($P < 0.001$)し, 以後回復傾向にはあるものの30 min後も 97.9 ± 3.0 mmHgと有意に低下($P < 0.05$)していた. Nicorandil静注後, 血圧の上昇した例は1例だけであり, 不変のものも2例のみであった. 洞周期は, 静注前の 914.8 ± 51.7 msecから, 5 min後に 819.8 ± 44.0 msecへと有意に短縮($P < 0.01$)したが, 15 min後にはほぼ前値に近い値にまで回復した(Fig. 1).

2) 洞機能評価のパラメーターの変化

洞自動能回復時間は17例中12例で短縮, 1例で不変, 4例で延長し, 平均すると 1375.1 ± 111 msecから 1284.3 ± 101 msecへと有意に短縮($P < 0.05$)した. しかし, 洞周期で補正した修正洞自動能回復時間を比較すると, 17例中7例で短縮, 10例で延長し, 平均すると静注前が 433.2 ± 63 msecで静注後が 430.4 ± 101 msecであり, 有

Fig. 1 Nicorandil の血中濃度, 平均血圧および洞周期の経時的変化.
SCL : sinus cycle length
SE : standard error

Tab. 2-a 洞機能評価のパラメーターの変化.

SRT : sinus recovery time
 CSRT : collected sinus recovery time
 SACT : sinoatrial conduction time

意な変化を示さなかった。

洞房伝導時間は、15 例中 6 例で短縮、3 例で不変、6 例で延長し、平均すると静注前が 210.3 ± 27.3 msec で静注後が 205.0 ± 26.3 msec であり、有意な変化を示さなかった (Fig. 2-a)。

3) 房室結節機能評価のパラメーターの変化

AH 時間は、17 例中 8 例で短縮、残りは不変であり、平均すると静注前が 90.6 ± 11.8 msec で静注後が 86.5 ± 10.2 msec であり、有意な変化を示さなかった。Wenckebach point は、12 例中 8 例で上昇、2 例で不変、2 例で低下し、平均すると静注前が 152.5 ± 12.0 /min で静注後は 158.3 ± 10.9 /min と有意に上昇 ($P < 0.05$) した。房室

結節の順行性有効不応期は、8 例中 4 例で短縮、1 例で不変、3 例でわずかながら延長した。逆行性有効不応期は、5 例中 2 例で短縮、2 例で不変、1 例で延長した。平均すると房室結節の順行性有効不応期と逆行性有効不応期は、静注前がそれぞれ 370.0 ± 52.0 msec, 350.0 ± 39.6 msec であり、静注後がそれぞれ 356.3 ± 57.9 msec, 340.0 ± 45.0 msec であった。いずれも有意な変化を示さなかった。房室ブロック例において、nicorandil 静注後ブロックが明らかに悪化したものではなく、またⅢ度房室ブロックにおける補充調律の周期も変化しなかった。(Fig. 2-b)。

Fig. 2-b 房室結節機能のパラメーターの変化.
WBP : Wenckebach point
AVNERP : effective refractory period of atrioventricular node

Fig. 2-c 心房筋, 心室筋の有効不応期, および His Purkinje 系への影響.

AERP : effective refractory period of atrium

VERP : effective refractory period of ventricle

RBBERP : effective refractory period of right bundle branch

Case 1. Y.T. 21yo M.

Before nicorandil

After nicorandil

Case 10. H.H. 69yo M.

HRA extrastimulation

BCL 1000

a

b

Fig. 3 Nicorandil 後 His-Purkinje 系以下の伝導障害を来した症例。

HRA : high right atrium, Eso : esophagus, HBE : His bundle electrogram,

RV : right ventricular apex, LV : left ventricular apex, CS : coronary sinus

4) 心房筋の有効不応期の変化

18 例中 12 例で短縮, 3 例で不変, 3 例で延長し, 平均すると静注前が 267.2 ± 10.7 msec で静注後は 250.6 ± 9.6 msec であり, 有意に短縮 ($P < 0.01$) した (Fig. 2-c).

5) 心室筋の有効不応期の変化

15 例中 4 例で短縮, 10 例で不変, 1 例で延長し, 平均すると静注前が 257.3 ± 10.9 msec で静注後が 256.3 ± 10.7 msec であり, 有意な変化を示さなかった (Fig. 2-c).

6) His-Purkinje 系への影響

HV 時間は, 14 例中 3 例で短縮, 1 例で延長, 10 例で不変であり, 平均すると静注前が 50.7 ± 2.6 msec で, 静注後が 50.9 ± 2.2 msec であり, 有意な変化を示さなかった. 右脚の有効不応期は, 4 例中 3 例でわずかながら短縮, 1 例で延長し, 平均すると静注前が 382.5 ± 27.5 msec で静注後が 370.0 ± 29.6 msec であり, 有意な変化を示さなかった (Fig. 2-c).

しかし, nicorandil 静注後, 約 30 min 間にわ

Fig. 4 a: 副伝導路 (Kent 束) の有効不応期の変化.

b: Echo zone あるいは tachycardia zone の幅の変化.

AVNRT: atrioventricular nodal reentrant tachycardia

IART: intraatrial reentrant tachycardia

Case 2. K.U. 66yo M.

HRA extrastimulation BCL 650 msec S_1-S_2 450 msec

Fig. 5 Nicorandil 静注後発作が誘発できなかった心房内リエントリー性頻拍症例.

HRA : high right atrium, Eso : esophagus, HBE : His bundle electrogram,
RV : right ventricular apex

たり QRS 幅が広がり、一過性の右脚ブロックパターンを呈した症例が、全 20 例中 2 例認められた (Tab. 1 : Y. T. 21 歳男, Y. Y. 62 歳男). そのうちの 1 例 (Y.T.) を Fig. 3 a に呈示した.

また、高位右房期外刺激法により、期外刺激の連結期短縮に伴う HV 時間の延長が認められた 1 症例 (Tab. 1 : H. H. 69 歳男) において、nicorandil 静注後 HV 時間の延長の程度が高度とな

り、HV 間の伝導途絶が観察された (Fig. 3 b).

7) Kent 束の有効不応期の変化

Kent 束の順行性有効不応期は、3 例中 2 例でわずかに短縮、1 例で不変であり、逆行性有効不応期は、3 例中 1 例でわずかに短縮、2 例で不変であった。順行性有効不応期、逆行性有効不応期とも軽微な変化にとどまり、平均すると、静注前がそれぞれ 326.7 ± 20.5 msec, 320.0 ± 31.0 msec であり、静注後がそれぞれ 306.7 ± 20.5 msec, 300.0 ± 29.4 msec と有意な変化を示さなかった (Fig. 4 a).

8) 発作性上室性頻拍症に対する効果

心房リエンタリー 2 例のうち 1 例で、nicorandil 静注後、期外刺激による頻拍発作の誘発が不可能となったことが注目された (Fig. 4 b).

他の 6 例においては、echo zone あるいは tachycardia zone の幅に若干の変化が生じるものの、nicorandil 静注後も、静注前と同様に、頻拍発作が誘発された。心房リエンタリーの症例 (Tab. 1: K. U. 66 歳男) を、Fig. 5 に呈示した。基本心周期 650 msec で、高位右房期外刺激法を施行したところ、連結期 450 msec から 380 msec の間で再現性をもって、房室ブロックを伴った持続の短い頻拍発作が誘発された。Nicorandil 静注後は、同様刺激を加えても、発作の誘発は不可能であった。

9) 副作用

Nicorandil 静注後、頭痛の訴えが 1 例 (Tab. 1: K. S. 30 歳男) あったが、他に副作用を認めた例はなかった。

考 察

Nicorandil は、ニコチン酸アミド誘導体であり (Fig. 6), adenosine 増強作用は認められず¹⁰⁾¹¹⁾, phosphodiesterase 阻害作用、冠動脈平滑筋内 cAMP, cGMP に対する作用もない¹²⁾¹³⁾。また、 Ca^{++} 拮抗作用も nitroglycerin の 1/50 と弱い¹⁴⁾¹⁵⁾。しかしながら、冠動脈平滑筋の過分極作用を有し、また貯蔵 Ca^{++} の移動を抑制する作用を有しており、nicorandil の冠血流増加作用は、これらの作

Fig. 6 Nicorandil の化学構造式.

化学名: N-(2-hyoloroxyethyl)

nicotinamide

分子式: $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$

分子量: 211.18

用によることが推定されている¹⁶⁾。冠動脈造影による検討では、太い動脈の拡張作用と強い抗スバスム作用が報告されており⁸⁾、各種狭心症に対する有効性については数多くの報告がみられる¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。また、血管拡張薬として血行動態に与える影響についての報告もいくつかみられ²⁰⁾²¹⁾、前負荷、後負荷とも軽減するとされている。

一方、電気生理学的には、心房、心室筋ならびに Purkinje 線維の膜活動電位の持続時間および不応期を短縮させ²²⁾、また、膜の K^+ に対する conductance (gK^+) を増加させることが注目されている²³⁾。 gK^+ が増加すると、膜電位の過分極が起こり、異所性自動能の亢進が抑制されることが実験的に証明されている²⁾。さらに、病的に浅くなっている静止膜電位が正常化し、 V_{max} すなわち伝導性が改善され、その結果リエンタリーが成立し難くなるという推定もされている³⁾。しかしながら、これらの作用が、ヒトの刺激伝導系に対して及ぼす影響についての臨床報告やさらに実験的に言われているような抗不整脈作用を、臨床的に検討した報告は極めて少ない²⁴⁾。

ヒト心に対する今回の検討では、nicorandil 静注後、洞周期の短縮すなわち心拍数の増加が認められた。しかし、この変化は一過性のものであり、nicorandil の血中濃度が十分に保たれているにもかかわらず、15 min 後にはほぼ前値に復した。これは、血圧の変動とも併行した変化であり、nicorandil の血管拡張効果に対する自律神経反射の影響が強いと考えられた。

Nicorandil 静注後、洞自動能回復時間はやや

短縮したものの、修正洞自動能回復時間、洞房伝導時間は有意な変化を示さず、洞不全症候群においてもこれらのパラメーターが明らかに悪化した例はなかった。

以上により、nicorandil は洞周期をやや短縮させるが、自律神経反射も考慮すると洞結節に対する直接作用は少ないものと考えられた。

Nicorandil 静注後、房室結節の機能を評価するパラメーターのうち、Wenckebach point のみ上昇し、房室結節の有効不応期が不変であった。これには、Wenckebach point の測定が、nicorandil 静注開始から 5～15 min 後という、血圧低下による自律神経反射の最も顕著と思われる時間帯に行われ、一方、不応期の測定が、それを過ぎてから行われたことも考慮する必要がある。事実、nicorandil 静注後、一過性の血圧低下および洞周期の短縮が著明であった例において、Wenckebach point は明らかに上昇したが、同一症例における房室結節の有効不応期は不変であった。房室ブロックで、nicorandil 静注後、明らかにブロックが悪化した例はなかった。以上により、nicorandil の房室結節機能に対する作用は少ないものと考えられた。

Nicorandil 静注後、心房筋の有効不応期は有意に短縮した。この変化に関しては、やはり自律神経反射の影響も否定出来ないが、不応期の測定が nicorandil 静注開始から 15 min 以後に行われたこと、および血圧が不変ないしは上昇した例においても不応期の短縮がみられたことを考慮すれば、nicorandil の直接作用による可能性が高いと考えられた。心室筋の有効不応期に対しては、nicorandil は影響を及ぼさなかった。以上の成績は、秋山ら²⁰⁾の報告と同様の傾向を示した。

Nicorandil 静注後、HV 時間、右脚の有効不応期はともに不変であったが、全 20 例中 2 例で QRS 幅が 25% 以上広がり、また、他の 1 例においては HV ブロックが悪化した。このことは、症例によっては nicorandil が His-Purkinje 系以下の伝導障害を来すことを示唆しているものと考えられた。

発作性上室性頻拍症のうち、房室結節や Kent 束を介するリエントリーによる例では、nicorandil 静注後も静注前と同様に頻拍発作が誘発され、tachycardia zone はほぼ不変であった。房室結節や Kent 束の伝導性ならびに不応期が、nicorandil 静注前後で殆ど不変であったことから妥当な結果と思われた。

心房内リエントリー 2 例中 1 例において、nicorandil 静注後、頻拍発作の誘発が不可能となった。また、有意な変化として評価できるか否か難しいところではあるが、もう 1 例では tachycardia zone が 50 msec 狭くなった。これらの原因は不明であるが、nicorandil の gK^+ 増加作用が、病的に浅くなっている静止膜電位を深くすることにより、伝導遅延が改善され、リエントリーに対し抑制的に働くという実験的推定との関連性が推定された。そしてこれらの症例の心房の有効不応期は発作の誘発が不可能となった症例では 240 から 220 msec へ、tachycardia zone が狭くなった症例では 210 から 200 msec へと、共に短縮した。また、心房筋の不応期短縮効果により、nicorandil 静注前に存在した心房内の不応期の不均一性が是正されたという機序も考えられた。しかし、一般に、発作性上室性頻拍症の多くは、房室結節内回帰性リエントリーあるいは副伝導路の関与したものであり²⁰⁾、特殊な例を除き、nicorandil は発作性上室性頻拍症には、効果を期待できないと思われた。

結 論

洞不全症候群、房室ブロック、発作性上室性頻拍症に対し、nicorandil 4 mg 静注前後で電気生理学的検査を行い、以下の結論を得た。

Nicorandil は、

1) 陰性変時効果はなく、陽性変時効果も少ない狭心症治療薬として、洞不全および房室ブロック合併例に対し、安全に使用できると思われた。

2) 症例によっては、His-Purkinje 系以下の伝導障害を来す可能性のあることが示唆された。

3) 心房の有効不応期を有意に短縮し、本薬剤の直接効果と考えられた。

4) 抗不整脈薬として、発作性上室性頻拍症に対して殆どの例で無効であるが、心房の有効不応期短縮効果により、心房筋がリエントリー回路の主体となるものに関しては有効である可能性が推定された。

本論文の要旨の一部は第6回日本臨床薬理学会にて発表した。

文 献

- 1) 永野洋幸, 松永 功, 内田康美: 新規物質, 虚血性心疾患治療剤 (SG-75) の合成と生理活性. 日本薬学会第98年会講演要旨集, 232 (1978).
- 2) 今西 愿, 有田 真: 電気生理学的にみる抗不整脈剤の効果. 臨床科学, 21: 908-915 (1985).
- 3) 有田 真, 今西 愿, 清水達人: Kイオン透過性の異常と不整脈. Pharma Medica, 2: 107-118 (1984).
- 4) Rubenstein, J. J., Schulman, C. L., Yurchak, P. M. et al.: Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. Circulation, 46: 5-13 (1972).
- 5) Scherlag, B. J., Lau, S. H., Helfant, P. H. et al.: Catheter technique for recording His bundle activity in man. Circulation, 39: 13-18 (1969).
- 6) 大城康彦: 心臓ペースング試験における一側大腿静脈経皮多重穿刺法の有用性. 呼吸と循環, 28: 1143-1146 (1980).
- 7) Narula, O. S.: A new technique for measurement of sinoatrial conduction time. In The Sinus Node, edited by Bonke, F. Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague, p. 65 (1975).
- 8) 和田寿郎, 遠藤真弘: 冠動脈造影の立場からみた狭心症治療薬. 治療, 60: 69-80 (1978).
- 9) Josephson, M. E.: Evaluation of therapeutic modalities. Antiarrhythmic agents and pacing. Josephson, M. E. and Seides, S. F. (Eds.): Clinical Cardiac Electrophysiology. Techniques and Interpretations. Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 291-310 (1979).
- 10) Sakanashi, M., Yoshikawa, Y., Iwasaki, K. et al.: Effects of SG-75 on cardiac function and myocardial metabolism of dog. 応用薬理, 15: 385-389 (1978). (in Japanese)
- 11) Sakai, K., Shiraki, Y. and Nabata, H.: Cardiovascular effects of a new coronary vasodilator N-(2-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (SG-75): Comparison with nitroglycerin and diltiazem. J. Cardiovasc. Pharmacol., 3: 139-150 (1981).
- 12) Kobayashi, A., Oagawa, K. and Yamazaki, N.: The effects of dilazep and SG-75 on cyclic nucleotides in the coronary artery. Jpn. Heart J., 21: 85-94 (1980). (in Japanese)
- 13) Endoh, M., Yanagisawa, T. and Taira, N.: Effect of 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75), a new antianginal drug, on the cyclic AMP phosphodiesterase activity. Tohoku J. Exp. Med., 130: 199-201 (1980). (in Japanese)
- 14) Uchida, Y., Yoshimoto, N. and Murao, S.: Effect of SG-75 on coronary circulation. Jpn. Heart J., 19: 112-124 (1978). (in Japanese)
- 15) Nakagawa, Y., Takeda, K., Katano Y. et al.: Effect of 2-nicotinamidoethyl nitrate on the cardiovascular system. Jpn. Heart J., 20: 881-895 (1979). (in Japanese)
- 16) Furukawa, K., Itoh, T., Kajiwarra, M. et al.: Vasodilating actions of 2-nicotinamidoethyl nitrate on porcine and guinea pig coronary arteries. J. Pharmacol. Exp. Ther., 218: 248-259 (1980).
- 17) 内田康美: 2-Nicotinamidoethyl nitrate の抗狭心症作用. 最新医学, 33: 1629-1635 (1978).
- 18) 水野 康, 菱田 仁, 岡島智志ほか: 虚血性心疾患に対する nicorandil の臨床使用経験. 新薬と臨床, 31: 37-43 (1982).
- 19) 村尾 寛, 木村栄一: Nicorandil (SG-75) の狭心症に対する臨床的検討—多施設二重盲検比較試験. 臨床薬理, 13: 311-326 (1982).
- 20) 中谷昭昭, 神田孝一, 尾山洋太郎ほか: SG75 (2-Nicotinamidoethyl nitrate) の薬物体内動態と血行動態に対する影響. 臨床薬理, 10: 116-118 (1978).
- 21) 伊東春樹, 伊藤 宏, 中村 滋ほか: 急性心筋梗塞症の血行動態に対する SG-75 の効果—NTG との比較—. 臨床薬理, 13: 43-44 (1982).
- 22) Yanagisawa, T. and Taira, N.: Effect of 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-45) on the membrane potential of left atrial muscle fibers of the dog. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 312: 69-76 (1980).
- 23) Imanishi, S., Arita, M., Kiyosue, T. et al.: Effect of SG-75 (nicorandil) on electrical activity of canine cardiac Purkinje fibers: Possible increase in potassium conductance. The J. Pharmacol. Exp. Ther., 225: 198-205

- (1983).
- 24) 秋山 真, 杉本恒明, 浦岡忠夫ほか: Nicorandil のヒトに対する電気生理学的作用. 心電図, 4: 453-458 (1984).
- 25) Josephson, M. E. and Kastor, J. A. : Supraventricular tachycardia : Mechanisms and management. Ann Intern. Med., 87 : 346-358(1977).