慢性及び発作性心房細動の電氣的除細動における アプリンジン前投与の有用性

平松幹男* 田中茂博* 岡由紀子*
俵 穆子* 定 利勝* 吉良有二*

目的：慢性心房細動（Caf）および発作性心房細動（Paf）の電氣的除細動（DC）時に、アプリンジン（AD）前投与が DC 効果を高めるかどうかを検討した。方法：Caf 患者 28 例および Paf 患者 10 例を対象として、除細動時に AD を前投与する群：AD（+）群と前投与しない群：AD（-）群とに分けて除細動効果を比較検討した。結果：Caf 例では、AD（+）群 18 例と AD（-）群 10 例間で患者背景に差を認めず、DC による洞調律（SR）復帰は 16/18 例、1/10 例と AD 前投与による Caf 停止促進効果を認めた（ $p < 0.001$ ）。Paf 例では、AD（+）群 3 例と AD（-）群 7 例の全例が SR に復帰し、除細動エネルギーは 66.7 J、150 J と AD（+）群が AD（-）群より低い傾向にあった。また、AD 投与による合併症は認めなかった。総括：心房細動の DC 時に AD を前投与することで、Caf では SR 復帰を容易にし、Paf では除細動閾値を低下させる可能性が示唆された。
(心電図 18：No.6, 842~848, 1998)

I. はじめに

心房細動の洞調律復帰、維持は塞栓症予防の点から重要と考えられる¹⁾。しかし、慢性心房細動の電気

的除細動では、除細動が不成功に終わる例も稀ではなく、また比較的高い除細動エネルギーを要することが多い。

いくつかの研究において、心房細動の電氣的除細動時に抗不整脈薬の前投与が試みられているが、除細動効果を高めるかどうかについてはいまだ議論の余地が多い^{2),3)}。

最近、Vaughan Williams 分類で I b 群に分類されるアプリンジンは心抑制作用が少なく、心房細動の停止・予防において有効であることが報告されている^{4)~8)}。

Key Words ● 電氣的除細動
● 慢性心房細動
● 発作性心房細動
● 除細動閾値

* 公立昭和病院 循環器科
(〒 187-8510 東京都小平市天神町 2-450)

The usefulness of aprindine administration before electrical cardioversion of chronic and paroxysmal atrial fibrillation.
Mikio Hiramatsu, Takahiro Tanaka, Yukiko Oka, Ineko Tawara, Toshikatsu Sada, Yuji Kira

1998 年 2 月 25 日 原稿受領 / 1998 年 6 月 9 日 掲載承認

そこで我々は、慢性及び発作性心房細動の電氣的除細動時にアプリンジン前投与が電氣的除細動効果を高めるかどうかを検討した。

II. 対象と方法

1. 慢性心房細動

心房細動が2週間以上持続している慢性心房細動患者28例(男性23例, 女性5例, 平均年齢 61 ± 6.6 歳)を対象とし, 電氣的除細動時にアプリンジンを前投与する群(AD(+))群)18例と前投与しない群(AD(-))群)10例とに分け, 除細動効果を比較検討した。アプリンジン投与については電氣的除細動が困難と予想された心房細動長期持続例に多く使用した。2群の患者背景(年齢, 左房径, 左室駆出率, 心房細動持続期間, 基礎心疾患, 併用薬)についても比較検討した(表1)。3週間以上前からワーファリン内服を開始し, トロンボテストにて10~20%に

表1 慢性心房細動患者背景

	AD(+) 群 n=18	AD(-) 群 n=10	P Value
年齢	60.2 ± 5.5 歳	61 ± 8.2 歳	N.S.
M/F	15/3	8/2	N.S.
左房径	42 ± 6.1 mm	39.7 ± 4.6 mm	N.S.
左室駆出率	$53.3 \pm 9.3\%$	$60.8 \pm 4.6\%$	N.S.
持続期間	4.3 ± 3.2 年	1.7 ± 1.3 年	P<0.05
基礎心疾患			
高血圧性心疾患	6例	4例	
弁膜症	7例	3例	
Lone af	4例	2例	
甲状腺機能亢進症	1例	肥大型心筋症 1例	
併用薬			
ジギタリス	6例	4例	
Ca-blocker	5例	1例	
β -blocker	2例	1例	
なし	7例	6例	
		(mean $\pm$ SD)	

コントロールした後, チオペンタールにて静脈麻酔し, R波同期にて, 洞調律に戻るまで50, 100, 200

表2 発作性心房細動患者背景

	AD(+) 群 n=3	AD(-) 群 n=7	P Value
年齢	51 ± 12.8 歳	61.3 ± 5.6 歳	N.S.
M/F	1/2	5/2	
左房径	37 ± 2.2 mm	41.1 ± 7.6 mm	N.S.
左室駆出率	$59.7 \pm 13.9\%$	$66.6 \pm 15.3\%$	N.S.
基礎心疾患			
高血圧性心疾患	1例	3例	
弁膜症	1例	1例	
Lone af	1例	2例	
甲状腺機能亢進症		1例	
併用薬			
ジギタリス	0例	1例	
Ca-blocker	1例	1例	
β -blocker	0例	2例	
ジソピラミド	0例	3例	
プロパフェノン	0例	1例	
なし	2例	2例	
		(mean $\pm$ SD)

図1 心房細動の電氣的除細動の方法

AD(+): アプリンジン投与群

AD(-): アプリンジン非投与群

J とエネルギーを順次上げて経胸壁的除細動を施行した (図 1)。200 J 以下で洞調律に復帰し、以後 12 時間以上洞調律を維持できたものを除細動成功とした。アプリンジン投与は、100 mg を 20 分かけて点滴静注し、静注終了 5 分後に除細動を施行した。

2. 発作性心房細動

発症より 3 日以内の発作性心房細動患者 10 例 (男性 6 例, 女性 4 例, 平均年齢 58 ± 9.7 歳) を対象として, AD (+) 群 3 例と AD (-) 群 7 例とに分け (表 2), 除細動効果を比較検討した。除細動方法およびアプリンジン投与方法は慢性心房細動と同様に行った。

統計学的比較は Student's unpaired t-test 及び χ^2 検定を用い, 結果は平均値 $\pm$ 標準偏差 (SD) で示した。また $P < 0.05$ をもって有意差ありとした。

III. 結 果

1. 慢性心房細動

心エコー法による評価では両群間に左房径, 左室駆出率に有意差を認めず, 基礎疾患に明らかな差は

認めなかった。併用薬に関しては AD (+) 群で Ca ブロッカーが多い傾向があった。心房細動持続期間については, AD (+) 群は 4.3 ± 3.2 年, AD (-) 群は 1.7 ± 1.3 年と AD (+) 群の方が有意に長かった ($P < 0.05$) (表 1)。

アプリンジン投与のみで洞調律に復帰した例はなく, 投与中および電氣的除細動前も全例心房細動のままであった。

洞調律への復帰は AD (+) 群では 18 例中 16 例 (88.9%), AD (-) 群では 10 例中 1 例 (10%) と AD (+) 群の方が洞調律復帰率は有意に高かった ($P < 0.001$) (図 2 A)。

除細動エネルギーについては, AD (+) 群では 6 例が 100 J で, 10 例が 200 J で洞調律に復帰し, 残りの 2 例は 200 J での通電後も心房細動のままであった。洞調律復帰時の平均エネルギーは 162.5 ± 48.4 J であった。一方, AD (-) 群では 1 例が 100 J にて洞調律に復帰し, 残りの 9 例は 200 J での通電後も心房細動のままであった。2 群間の総投与エネルギーは, AD (+) 群で 283 ± 94.3 J, AD (-) 群で $330 \pm$

図 2 A 慢性心房細動における除細動率

AD (+) 群: 16/18 例 (88.9%), AD (-) 群: 1/10 例 (10%)

B 慢性心房細動における累積除細動率

AD (-) 群に比し, AD (+) 群で洞調律復帰に必要な総エネルギーは有意に低かった。

60 J であり AD (+) 群の方が有意に低かった ($P < 0.05$) (図 2 B)。また, AD (-) 群の不成功に終わった 9 例のうち 3 例に対して同様の方法でアプリンジン投与後に除細動を試みたところ, 3 例とも 200 J にて洞調律に復帰した。

併用薬と洞調律復帰については, AD (+) 群で洞調律した 16 例のうちジギタリスのみが 3 例 (平均除細動エネルギー: 200 J), Ca ブロッカーのみが 4 例 (175 ± 43.3 J), β ブロッカーのみが 1 例 (100 J), ジギタリスと β ブロッカーの併用が 1 例 (100 J), 併用薬なしが 7 例 (157 ± 49.4 J) であった。何らかの併用薬がある 9 例の平均除細動エネルギーは, 166.7 ± 47.1 J であり, 併用薬なしの 7 例とは有意差を認めなかった。不成功に終わった 2 例のいう薬は, ジギタリスのみとジギタリスと Ca ブロッカーの併用であった。AD (-) 群で洞調律に復帰し 1 例の併用薬はジギタリスのみ (100 J) であった。

2. 発作性心房細動

発作性心房細動例ではアプリンジン投与のみで洞調律に復帰した例はなかったが, 電気的除細動にて全例, 洞調律に復帰した。AD (+) 群は 50 J で 2 例, 100 J で 1 例, AD (-) 群は 50 J で 1 例, 100 J で 2 例, 200 J で 4 例洞調律に復帰した。洞調律復帰時のエネルギーの平均は AD (+) 群で 66.7 ± 23.6 J, AD (-) 群で 150 ± 59.8 J (図 3 A), また総投与エネルギーはそれぞれ 83.3 ± 47.1 J, 250 ± 119.5 J で, 両方とも AD (+) 群で低い傾向にあったが, 有意差は認めなかった (図 3 B)。

併用薬と除細動エネルギーについては, AD (+) 群では Ca ブロッカーのみが 1 例 (50 J), 併用薬なしが 2 例 (50, 100 J) であった。AD (-) 群ではジソピラミドのみが 1 例 (200 J), プロパフェノンのみが 1 例 (100 J), ジギタリスと Ca ブロッカーの併用が 1 例 (100 J), ジソピラミドと β ブロッカーの併用が 2 例 (200, 200 J), 併用薬なしが 2 例 (50, 200 J)

図 3 A 発作性心房細動における停止エネルギー

AD (+) 群: 66.7 ± 23.6 J AD (-) 群: 150 ± 59.8 J

AD (+) 群と AD (-) 群で有意差は認めなかった。

B 発作性心房細動における累積除細動率

AD (+) 群と AD (-) で洞調律復帰に必要な総エネルギーに有意差は認めなかった。

表3 副作用

	慢性心房細動	発作性心房細動
心電図異常 (DC後) QTc延長	3例	0例
心室性 不整脈 (期外収縮)	1例	0例

であった。

3. 副作用・合併症 (表3)

アプリンジン投与による精神神経系の副作用の報告^{9,10)}があるが、本研究では認められなかった。アプリンジン投与が血行動態に与える影響については、アプリンジン投与前と、除細動後の収縮期血圧でみると、慢性心房細動例では 138.6 ± 14.3 mmHg, 130.7 ± 17.4 mmHg, 発作性心房細動例で 118 ± 24.1 mmHg, 126 ± 19.5 mmHg と有意な血圧の変動は認めなかった。また除細動後の心電図異常は、慢性心房細動例で QTc 延長を 3 例、除細動直後に心室性期外収縮を 1 例認めた。洞停止、房室ブロックは認めなかった。

IV. 考 察

心房細動の電氣的除細動前に抗不整脈薬を投与することは、除細動後の心房細動の早期再発を予防するという利点を有する¹¹⁾。しかしながら、抗不整脈薬の心抑制作用¹²⁾および催不整脈作用¹³⁾、除細動閾値を上昇させる場合もあること^{14),15)}を考慮すると電氣的除細動時の抗不整脈薬の前投与の有用性については、いまだ議論の余地がある。

本研究では、アプリンジン前投与が慢性心房細動の除細動閾値を下げ、除細動効果を高めることが明らかになった。

慢性心房細動除細動の可否に関わる因子として、心房細動の持続期間²⁾があげられるが、AD (+) 群において洞調律に復帰した 16 例と復帰しなかった 2 例の心房細動の持続期間はそれぞれ 4.4 ± 3.4 年、

3.5 ± 0.5 年と有意差は認めなかった。また、AD (+) 群は 4.3 ± 3.2 年、AD (-) 群は 1.7 ± 1.3 年とむしろ AD (+) 群の方が有意に長く ($P < 0.05$)、アプリンジンの有効性が示唆される結果となった。

慢性心房細動においては、プロパフェノン¹¹⁾、キニジン^{16),17)}、ソタロール¹⁸⁾は除細動閾値に対しては影響を与えず、フレカイニド^{14),15)}では上昇させる方向に働くと報告されている。

本研究においてアプリンジン前投与は心房細動除細動閾値を低下させた。他の抗不整脈薬の除細動閾値に与える影響を考慮すると、Vaughan Williams 分類の I 群薬の心房筋の伝導を抑制するという主作用だけで除細動閾値の低下作用を説明するのは困難である。一方、アプリンジンには活動電位持続時間を短縮させる作用があり、この点が他の抗不整脈薬と異なっており、これが除細動閾値の低下作用に関係している可能性は否定できない。いずれにしろ、アプリンジンの心房細動除細動閾値の低下の機序、および除細動後の洞調律維持効果については不明であり、今後検討する必要がある。

本研究においては併用薬の影響を考慮する必要がある。慢性心房細動例の場合、AD (+) 群の併用薬なしの 7 例は全例洞調律に復帰し、AD (-) 群の併用薬なしの 6 例は全例不成功に終わったことから、アプリンジン単独投与下での電氣的除細動は有効であると考えられる。

また、ジゴキシンの前投与は心房細動の電氣的除細動の成功あるいは低エネルギーでの除細動成功の因子となる可能性があるが、ベラパミルや β ブロッカーの前投与はそのような因子にはならないとの報告がある²⁾。洞調律に復帰した AD (+) 群の 16 例のうち併用薬のある 9 例と併用薬のない 7 例の洞調律復帰時の平均エネルギーはそれぞれ 166.7 ± 47.1 J, 157.1 ± 49.4 J であり有意差を認めなかった。併用薬がジゴキシンのみの 3 例および Ca ブロッカーのみの 4 例の洞調律復帰時の平均エネルギーはそれぞれ 200 J, 175 ± 43.3 J であり、併用薬のない例とはそれぞれ有意差を認めなかった。このことから、本研究

においては併用薬の除細動エネルギーに与えた影響は少ないものと考えられたが、除細動後の洞調律維持への影響については不明である。

心房細動除細動前にアプリンジン 100 mg を 20 分で点滴静注すると静注終了直後に血中濃度が最高となり¹⁹⁾、投与終了後から 20 分以内でも有効血中濃度が得られ、さらにはこの投与方法による副作用、心機能等へ与える影響は少ないとされている²⁰⁾。本研究でもこの投与方法を採用したが、臨床上重篤な合併症・副作用は認めず有効な方法と考えられた。しかし、アプリンジンの異なった用量での有効性については今後検討する必要がある。

また、アプリンジンは経口薬もあることから、他の抗不整脈薬での報告^{11),15)~17)}と同様に除細動数日～数週間前より経口投与による除細動効果も今後検討する必要がある。

本研究の限界としては、対象を振り分ける際、無作為化していない点、また、症例数が少ない点があげられる。

発作性心房細動において、本研究ではアプリンジン前投与により、停止エネルギーは低下傾向を示したが、有意差を認めずアプリンジン前投与の有効性については証明できなかった。しかし、発作性心房細動ではソタロール¹⁸⁾、アプリンジン²¹⁾は除細動閾値を下げる方向に働くとの報告があり、今後症例を増やして検討する必要がある。

本研究から、慢性心房細動除細動時のアプリンジン前投与は、その除細動閾値を低下させ、洞調律復帰を容易にし、発作性心房細動においてもその有効性が示唆された。しかも副作用がなく比較的安全に使用しうるものと考えられた。

〔文 献〕

- 1) Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB : Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke. The Framingham Study. *Neurology* 28 : 973, 1978
- 2) Dalzell GWN, Anderson J, Adgey AAJ : Factors determining success and energy requirements for cardioversion of atrial fibrillation. *QJ Med* 76 : 903, 1990
- 3) Guarnieri T, Tomaselli G, Griffith LSC, Brinker J : The interaction of antiarrhythmic drugs and the energy for cardioversion of chronic atrial fibrillation. *PACE* 14 : 1007, 1991
- 4) 大草知子, 岡田幾太郎, 中原保治, 門屋誠, 松山榮一 : 発作性心房細動に対する Aprindine 注射薬の効果. *薬理と治療* 16 : 633, 1998
- 5) 中西正, 高橋伯夫, 西村真人, 吉村學 : Aprindine hydrochloride の心房除細動効果に関する検討. *臨床と研究* 69 : 275, 1992
- 6) 新博次, 遠藤康実, 野村敦宣, 小林義典, 斉藤寛和, 井野威, 早川弘一, 小野寺威夫, 高野仁司, 洪基哲, 大村和子 : 高用量 Aprindine 静注による発作性心房細動停止効果. *Ther Res* 17 : 399, 1996
- 7) Shimada R, Araki H, Orita Y, Nakagaki O, Nakamura M : Cardiac effects of aprindine in patients with or without cardiac dysfunction : Echocardiographic and clinical evaluation. *Clinical Therapeutics* 5 : 348, 1983
- 8) 松本直行, 早崎和也 : 抗不整脈薬 Aprindine 注射剤の検討—心機能低下例に対する血行動態への影響および PVC 抑制効果と血中濃度—. *呼吸と循環* 38 : 383, 1990
- 9) Van Durme JP, Bogaert MG, Rosseel MT : Therapeutic effectiveness and plasma levels of aprindine, a new antidysrhythmic drug. *Eur J Clin Pharmacol* 17 : 343, 1974
- 10) Breithardt G, Gleichmann U, Seipel L, Loogen F : Long-term oral antiarrhythmic therapy with Aprindine (AC1802). *Acta Cardiologica (Supple X VIII)* : 341, 1974
- 11) Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M : Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation : A placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 28 : 700, 1996
- 12) De Paola AAV, Horowitz LN, Morganroth J, Senior S, Spielman SR, Greenspan AM, Kay HR : Influence of left ventricular dysfunction flecainide therapy. *J Am Coll Cardiol* 9 : 163, 1987
- 13) Maisel WH, Kuntz KM, Reimold SC, Lee TH, Antman EM, Friedman PL, Stevenson WG : Risk of initiating antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients admitted to a university hospital. *Ann Intern Med* 127 : 281, 1997
- 14) Van Gelder IC, Crijns H JGM, Van Gilst WH, De

- Langen CDJ, Van Wijk LM, Lie KI : Effects of flecainide on the atrial defibrillation threshold. *Am J Cardiol* 63 : 112, 1989
- 15) Leclercq JF, Bizot J, Attuel P, Coumel P : Direct-current cardioversion of atrial tachyarrhythmias under oral flecainide therapy. *Am J Cardiol* 80 : 645, 1997
- 16) Hillestad L, Dale J, Storstein O : Quinidine before direct current countershock : A, controlled study. *Br Heart J* 34 : 139, 1972
- 17) Sodermark T, Jonsson B, Olson A, Oro L, Wallin H, Edhag O, Sjogren AM, Danielsson M, Rosenhamer G : Effect of quinidine on maintaining sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation or flutter ; A multicentre study from Stockholm. *Br Heart J* 37 : 486, 1975
- 18) Lau CP, Lok NS : A comparison of transvenous atrial defibrillation of acute and chronic atrial fibrillation and the effect of intravenous sotalol on human atrial defibrillation threshold. *PACE* 20 [Pt. I] : 2442, 1997
- 19) 外畑巖, 横田充弘, 加藤林也, 都築雅人, 伊藤厚士, 宮垣仁実, 近藤照夫, 稲垣春夫, 恒川純, 棚橋淑文, 伊藤昭男 : 抗不整脈薬 Aprindine 単回静脈内投与の薬物動態と心室期外収縮抑制効果. *薬理と治療* 16 : 625, 1988
- 20) 岡田充弘, 棚橋淑文, 近藤一正, 岡城孝志, 坂行雄, 佐藤昭彦, 宮口和彦, 都築実紀, 加納浩一, 外畑巖 : Class I 抗不整脈薬 Aprindine 静脈内単回投与の左室機能に及ぼす影響—Tc-99 m 心電図同期心プール法による検討—. *薬理と治療* 16 : 639, 1998
- 21) 円城寺由久, 杉薫, 笠尾昌史, 池田隆徳, 野呂眞人, 坂田隆夫, 矢吹壮, 山口徹 : 発作性心房細動への直流通電除細動に対する塩酸アプリンジンの効果. *呼吸と循環* 44 : 1287, 1996