発作性心房細動，発作性心房粗動および発作性心房頻拍に対するピルジカイニドとジソピラミドの有効性と安全性の比較検討

—封筒法を用いた多施設共同研究による検討—

池田信男*¹ 外山淳治*² 山田和生*³ 横田充弘*⁴
加藤林也*⁵ 大野三良*⁶ 中島光好*⁷

発作性心房細動 (PAf)，発作性心房粗動 (PAF)，および発作性心房頻拍 (PAT) に対する，ピルジカイニド (PLS) とジソピラミド (DIS) の有効性および安全性について多施設共同で比較検討を行った。92 例の患者を封筒法を用いて，PLS 群 (n = 46) と DIS 群 (n = 46) の 2 群に分類し，発作持続時間，発作回数および自覚症状を考慮し，有効性を判定した。

4 週後において PLS 群の有効率は 52.2%，DIS 群のそれは 32.6%であった。12 週後においては，PLS 群の有効率は 85.7%，DIS 群は 47.6%と有意 (p = 0.009) をもって PLS 群が高い有効性を示した。安全性に関する検討では，4 週後においては PLS 群の安全性は DIS 群に比し有意に (p = 0.043) 高かったが，12 週後では両群に差は見られなかった。抗コリン作用による考えられる副作用の頻度は PLS 群で 4%であったのに対し，DIS 群では 24%と有意 (p = 0.007) をもって高かった。以上の結果より，PLS はこれら不整脈を示す患者に対して DIS より有意に高い有効性と，抗コリン作用による副作用が有意に少ない特徴を有することが明らかとなった。

(心電図 19 : No.4, 332 ~ 343, 1999)

Key Words

- 発作性心房細動
- 発作性心房粗動
- 発作性心房頻拍
- ピルジカイニド
- ジソピラミド

I. はじめに

発作性心房細動 (PAf)，発作性心房粗動 (PAF) および発作性心房頻拍 (PAT) は日常臨床で頻繁に認められる不整脈であり，動悸や呼吸困難などの症状を伴うだけでなく，心不全を誘発する可能性もあるので，これらに対する有効な治療が求められている。その治療法には，I 群抗不整脈薬，ジギタリス

*1 中日病院循環器内科

(〒460-0001 名古屋市中区丸ノ内3-6-38)

*2 名古屋大学環境医学研究所循環器部門 (現 愛知県立尾張病院) *3 名鉄病院

*4 名古屋大学医学部臨床検査医学 *5 国立名古屋病院循環器科

*6 名古屋第一赤十字病院循環器科 *7 浜松医科大学臨床薬理学

Comparative study on the efficacy and safety of pilsicainide with disopyramide on paroxysmal atrial fibrillation, paroxysmal atrial flutter and paroxysmal atrial tachycardia — Open randomized multicenter study —

Nobuo Ikeda, Junji Toyama, Kazuo Yamada, Mitsuhiro Yokota, Rinya Katoh, Miyoshi Ohno, Mitsuyoshi Nakajima

1998年2月27日 原稿受領 / 1999年4月17日 掲載承認

剤、 β 遮断薬、Ca拮抗薬、アミオダロン、ATP製剤などの投与などがあげられるが、その有効性に関しては議論の一致をみていない。

これらの中でピルジカイニド (PLS) は、我が国において開発されたIc群に属する薬剤で、心筋のNaチャンネルに対する結合解離の時定数が非常に大きい薬剤である¹⁾。また臨床的には、心室性の頻脈性不整脈のみならず、上室性の頻脈性不整脈、特にPAf, PAFに対する有効性が高いことが報告されている²⁾。このPLSは経口投与にて高い生体利用率を示すことが知られており³⁾、AtarashiらはPLSの単回経口投与によるPAfの発作停止効果が高いことを報告している⁴⁾。しかし、これらの不整脈の抑制効果に関してのPLSと他のI群抗不整脈薬との比較検討はいまだ十分には行われていない。

今回の検討においては封筒法を用いて、従来よりこれらの不整脈の治療に多く使用されてきたI群抗不整脈薬の代表的薬剤であるジソピラミド (DIS) を対照薬として、PLSのPAf, PAFおよびPATに対する抑制効果と安全性について比較検討を行った。

II. 対象および方法

30施設 (表1) においてPAf, PAFおよびPATを

示す患者のうち、これらの不整脈に基づく自覚症状を原則として1ヵ月に2回以上有する92名の患者を対象とした。また、これらの不整脈の確認は4週間の観察期間中に、通常の12誘導心電図、ホルター心電図、またはモニター心電図を用いて行った。動悸、呼吸困難、息切れなどの自覚症状とこれらの不整脈の一致についても確認を行い、自覚症状とこれらの不整脈の出現が一致した症例のみを採用とした。本研究は抗不整脈薬による治療が必要と臨床的に診断された症例を対象としたため、入院、外来、年齢等には特に制限を設けなかった。ただし、以下の症例は試験対象から除外した。1) 洞不全症候群、房室ブロック、心室内伝導障害、2) うっ血性心不全、3) 発症4週間以内の急性心筋梗塞、4) 重症の肝・腎機能障害、5) 重症高血圧、6) 重症糖尿病、7) 薬物アレルギー、8) その他主治医が不適当と認めた症例。なお、本研究の開始に先立ち、患者に試験の目的、方法、予想される効果および副作用などについて説明し、本研究への参加に対する自由意志による同意を得た。

患者の年齢は31歳から86歳で、平均年齢は 61.3 ± 11.8 歳 (mean $\pm$ SD)、性別は男性62例、女性30例であった。これらの患者は封筒法によって、

表1 参加施設一覧

名古屋大学第二内科*	名古屋市立守山病院	公立陶生病院
名古屋大学第三内科*	名鉄病院**	愛知県立尾張病院
名古屋大学環境医学研究所**	総合大雄会病院	厚生連愛北病院
名古屋大学臨床検査医学*	春日井市民病院	厚生連尾西病院
名古屋市立大学第一内科*	藤田保健衛生大学循環器内科*	厚生連昭和病院
名古屋市立大学第三内科*	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院	中日病院**
愛知医科大学第三内科*	岡崎市立岡崎病院	名古屋通信病院
国立名古屋病院*	豊川市民病院	NTT東海総合病院
名古屋第一赤十字病院*	厚生連海南病院	豊田地域医療センター
名古屋第二赤十字病院*	厚生連更生病院	旭労災病院

**代表世話人施設

* 中央委員施設

PLS群(n=46)とDIS群(n=46)の2群に割り付けられた。表2に示すごとく、この2群間においては、男女比や患者背景、器質的心疾患等の点から検討を加えたが、すべてにおいて有意差は認められなかった。

PLSおよびDISは経口投与を行い、PLSの投与量は75～200mg/日(平均140.8mg/日)であり、DISの投与量は150～300mg/日(平均286.9mg/日)であった。各薬剤の投与量は上記の範囲内で患者の年齢・症状等を参考に主治医の判断で調整した。

投与期間は4週間としたが、各薬剤が有効と判定された場合には継続投与とし、12週後に再度評価を行った。なお、4週後の評価で無効と判定された症例、および副作用が発現した症例については、他のI群抗不整脈薬に変更することとした。

各薬剤のPAf, PAFおよびPATの発作回数、発作

の持続時間に対する効果の検討は、可能な症例ではホルター心電図またはモニター心電図を用いて行い、さらに自覚症状の改善の評価は、必要に応じて「症状日誌」を用いて、投与開始から4週および12週後に判定した。

各薬剤の有効性の評価はこれらの不整脈の発作回数、発作の持続時間を参考に、主に不整脈に基づく自覚症状に対する効果を各主治医が判定し、効果を著効、有効、やや有効、無効、および悪化の5段階に分類した。さらに、これらの主治医判定を基に、中央委員会において以下の効果判定基準に基づき、有効性の評価に対する最終判定が行われた。

中央委員会効果判定基準

「著効」：不整脈の消失

「有効」：発作回数、持続時間、自覚症状の軽減を認め、不整脈が気にならない

表2 ピルジカイニド群とジソピラミド群の患者背景の比較

	PLS群	DIS群	p
症例数	46	46	N.S.
年齢	62.1 ± 12.1 (31～86)	60.5 ± 11.5 (35～80)	N.S.
性別(男：女)	31:15	31:15	N.S.
対象不整脈	PAf 36 PAT 8 PAF 2	PAf 35 PAT 7 PAF 4	N.S.
基礎心疾患	AP 3, HCM 2, AR 1	OMI 3, AP 3, ASD 1, WPW 1	N.S.
合併症	HT 7, DM 6, 肝疾患 2, 腎疾患 1, 甲状腺機能亢進症 2	HT 12, DM 2, 肝疾患 7, 甲状腺機能亢進症 1	N.S.
不整脈治療歴	20/46	18/46	N.S.
併用薬	15/46	16/46	N.S.
罹病期間	3.7 ± 4.1年	4.6 ± 5.2年	N.S.

PLS：Pilsicainide DIS：Disopyramide

AP：狭心症, AR：大動脈弁閉鎖不全症, OMI：陳旧性心筋梗塞,

HCM：肥大型心筋症, ASD：心房中隔欠損症, WPW：WPW症候群,

HT：高血圧症, DM：糖尿病

「やや有効」：発作回数，持続時間，自覚症状の軽減を認めるが，不整脈が気になる

「不変」：不整脈の改善を認めない

「悪化」：不整脈の悪化あるいは新たな不整脈の出現
なお，安全性についても以下の基準を用いて，中央委員会で最終判定された。

中央委員会安全性評価基準

「全く問題なし」：臨床上の問題が全くない

「ほぼ安全」：軽度な異常所見はあるが，投与継続が可能

「やや問題あり」：軽度な異常所見あり

「問題あり」：異常所見があり，投与継続が困難

「極めて問題あり」：重大な異常所見あり

有効性は「著効」および「有効」に分類された症例の百分率で示した。また，各薬剤の安全性は，「全く問題なし」症例，および「ほぼ安全」に分類された症例の百分率をその指標とした。これらの結果の統計処理は χ^2 検定を用いて2群間の比較を行った。

Ⅲ. 結 果

1. 患者数の推移

投与開始4週および12週における患者数の推移を表3に示す。投与開始4週後においては両薬剤群の合計92例全例において効果の判定が行われた。

PLS群においては，46例中36例が4週以降も継続投与されたが，残りの10例中9例が4週未満で無効2例，および副作用7例（不整脈の悪化2例を含む）のために他のI群抗不整脈薬に変更された。また，他の1例には試験薬投与前から見られていた洞停止のためにペースメーカーの植え込みが行われた。さらに4週以降も継続投与された36例では，表3に示す理由により15例が脱落，中止となり，最終的に21例が12週まで継続投与され効果判定された。

DIS群においては，46例中27例が4週以降も継続投与されたが，残りの19例中18例が4週未満で，PLSと同様な理由により他のI群抗不整脈薬に変更され，他の1例が症状改善により投与中止され，経過観察となった。4週以降さらに6例が脱落，中止

表3 患者数の推移

となり、12週の効果判定は21例にて行われた。

2. 有効性に関する検討

主に自覚症状に対する効果による主治医判定に、中央委員会判定を加味した各薬剤の有効性の最終判定結果を図1に示す。ここに示すように、投与開始4週間においては、DIS群の有効率は32.6%であった

のに対し、PLS群の有効率は52.2%と高かった。しかし、統計的な有意差は認められなかった。

一方、投与開始12週間においてはDIS群の有効率は47.6%に対し、PLS群の有効率は85.7%と有意 ($p = 0.009$) をもって高い値を示した。

しかし、本研究では4週後の評価で無効と判定さ

図1 ピルジカイニドとジソピラミドの4週間および12週後の有効性の比較

各コラムの数字は著効および有効であった症例の百分率を示す。

図2 ピルジカイニドとジソピラミドの累積有効率と安全率の比較

れた症例に対しては、他のI群抗不整脈薬に変更することになっており、当然12週後の有効性の判定では高い有効率が出るのが予想される。そこで4週後において評価可能であった症例数を母数として、それぞれの症例での最終判定時の評価を累積有効率として、図2に示した。この評価においても、PLS群の累積有効率は54.3%であり、DIS群の30.4%に対して有意 ($p = 0.020$) に高い値を示した。

さらに、PAf, PAFおよびPATに対する累積有効率について検討したところ、PAf, PAFの有効率はPLS群で52.6% (20/38例), DIS群で28.2% (11/39例)であった。一方PATの有効率はPLS群で62.5% (5/8例), DIS群で42.9% (3/7例)と全体の傾向と同様に、いずれの不整脈においてもPLS群で高い値が示されたが症例が少なく有意差はなかった。

3. 発作回数に対する効果

投与開始後4週および12週において、ホルター心電図またはモニター心電図にて発作回数が評価できたのは、PLS群で4週後19例、12週後9例、DIS群で4週後21例、12週後11例であった。これらの不整脈の発作回数には0.5回から450回/週と症例ごと

の格差が大きいため、標準偏差が大きく、有意差の検定が困難であった。このため図3の下段に示すように、発作回数をgrade1からgrade5までの5段階に分類し、これによる発作回数に対する効果の判定を試みた。ただしこの分類は、発作回数の傾向を検討するために独自に試みた方法であり、統計的な判定は行わなかった。

図3に示すように、PLS群においては投与開始4週後には19例中1例の悪化および4例の不変を除き、14例の症例 (73.7%) でgradeの改善傾向が認められた。さらに、投与開始4週から12週後には9例中4例 (44.4%) でgradeが改善し、4例では不変であり、悪化は1例に認められた。この悪化の1例は投与前1ヵ月で6回の発作がPLSにより全く消失したため、患者の判断で1ヵ月間PLSの服用を中止したところ、月3回の発作が再発したため、PLSの服用を再開し、月2回まで発作が減少した症例である。

一方、DIS群では、投与開始4週後には21例中12例 (57.1%) の改善および9例の不変を認めたが、投与開始4週から12週後には11例中1例が改善した以外ではgradeの変化は認められなかった。

図3 PAF, PAF および PAT の発作回数に及ぼすピルジカイニドとジソピラミドの効果の比較

4. 発作持続時間に対する効果

不整脈の発作回数に対する効果を判定したのと同様の方法により、発作持続時間の評価ができたのは、PLS群で4週後18例、12週後8例、DIS群で4週後15例、12週後5例であった。これについても発作回数と同様に0.5hrから1,080hr／回と症例ごとの格差が大きいため、標準偏差が大きく、有意差の検定が困難であった。このため図4の下段に示すように持続時間の変化をgrade1からgrade5までの5段階に分類し、これを用いて発作の持続時間に対する効果の検討を試みた。ただしこの分類についても発作持続時間の傾向を検討するために独自に試みた方法であり、統計的な検討は行わなかった。

図4に示すように、PLS群では投与開始4週後には、18例中10例（55.6％）においてgradeの改善傾向を認めたが、8例については不変であった。投与開始4週から12週後までの変化としては、8例中2例（25.0％）の改善、5例の不変、1例の悪化を認めた。なお、この群の1例において、4週以降に発作持続時間に再延長が認められたが、その後の経緯が不明であり、最終的に無効と判定された。

一方、DIS群では投与開始4週後では15例中5例（33.3％）の改善、10例の不変、そして投与開始4週から12週後までの5例の変化としては、2例（40.0％）の改善、3例の不変という結果であった。

5. 安全性に関する検討

表3に示すように、PLS群では4週後において、副作用により7例が他のI群抗不整脈薬に切り替わっている。しかしながら本試験では、4週後の評価で副作用が見られた症例は他のI群抗不整脈薬に切り替えることとなっており、そのためプロトコルに従って切り替えられた症例全てが問題症例ではない可能性がある。

PLS群で他のI群抗不整脈薬に切り替えられた7例について、中央委員会で評価した結果、蕁麻疹、食欲低下、めまいの3症例は「ほぼ安全」と評価され、残りの4症例中持続性VT症例が「極めて問題あり」、QT延長、洞停止の各1例が「問題あり」、徐脈症例が「やや問題あり」と評価された。また、12週時点ではI度A-V blockを示した1例が「やや問題あり」と評価された。

一方、DIS群では副作用のため他のI群薬に切り

図4 PAF, PAF,およびPATの発作持続時間に及ぼすピルジカイニドとジソピラミドの効果の比較

替えられた10例全例が「やや問題あり」,「問題あり」に評価された。すなわち排尿障害の2例, 非持続性VT1例の計3例が「問題あり」に, 排尿障害の3例, 排尿障害, 口渴の1例, ねむけ, ふらつきの1例, 耳鳴り, 頭痛, 尿閉の1例, 胃部不快感の1例の計7例が「やや問題あり」に評価された。また, 12週後ではQT延長, 排尿障害の各1例が「問題あり」に, 口渴, 残尿感の1例が「やや問題あり」に, 食欲不振の1例が「ほぼ安全」に評価された。

安全性に関する検討の結果について, 表4に副作

用の内容と頻度を示し, 図5に経時的な安全性の比較を示す。これらに示すように, 副作用発現頻度に関しては両群間に統計的な有意差は認められなかった。一方, 経時的な安全性の比較においては, 投与開始4週後ではPLS群の安全性は91.3%とDIS群の78.3%より有意 ($p = 0.043$) をもって高値を示した。しかし, 投与開始12週後においては各々95.2%と85.7%となり, 統計的な有意差は認められなかった。

本研究では, 安全性に問題のなかった症例のみが4週以降継続されており, 12週後の評価では4週後

表4 副作用発現頻度とその内容

PLS群	10/46例 (22%)	N.S.	DIS群	14/46例 (30%)
1) 排尿障害	2		1) 排尿障害	7
2) QT延長	1		2) 口渴	2
3) 持続性VT	1		3) 尿閉	1
4) I° AV block	1		4) 残尿感	1
5) CRBBB	1		5) QT延長	1
6) 徐脈	1		6) 非持続性VT	1
7) 洞停止	1		7) 耳鳴	1
8) 蕁麻疹	1		8) 頭痛	1
9) 食欲低下	1		9) 胃部不快感	1
10) めまい	1		10) 食欲不振	1
VT : ventricular tachycardia			11) ねむけ	1
CRBBB : complete right bundle branch block			12) ふらつき	1

図5 ピルジカイニドとジソピラミドの4週後および12週後の安全性の比較
各コラムの数字は安全性に問題なしおよびほぼ安全と分類された症例の百分率を示す。

に比べて安全性が当然高くなることが考えられる。このため、有効性の評価と同様に、4週での評価が可能であった症例数を母数として、各症例の最終評価時の安全性を累積安全率として図2に示した。この累積安全率においては、PLS群が89.1%，DIS群が71.7%と有意（ $p = 0.036$ ）をもってPLS群が高値を示した。

自覚症状を伴う副作用のうち、抗コリン作用によると考えられる尿閉、排尿障害、および口渴などの症例についてさらに検討を加えた。この結果を表5に示す。ここに示すように、抗コリン作用によると考えられる副作用の頻度はPLS群で4%であったのに対し、DIS群では24%と有意（ $p = 0.007$ ）に高かった。なおPLS群の2例において、排尿障害が見ら

れたが、1例は本研究以前にDISにより排尿障害が認められた症例で、他の1例は前立腺肥大を有する患者であった。

副作用のうちで、催不整脈作用と考えられるものは両剤によって、それぞれ1例ずつ認められた。PLS群では肥大型心筋症の症例において、投与開始7日後に持続性心室頻拍（SVT）を認め、カウンター・ショックにて回復し、「極めて問題あり」と判定された。この症例においてはPLS投与によるSVT発作前に、12誘導心電図のQRS幅が0.11秒から0.14秒に延長していた。また、DIS群では特に器質的心疾患の認められない症例に、非持続性心室頻拍（VPC4連発の多発）を認めた。

心電図上のQTcの延長は両群において各1例ずつ

表5 抗コリン作用による副作用

PLS群	2/46例 (4%)		DIS群	11/46例 (24%)
		$p = 0.007$		
1) 排尿障害	2		1) 排尿障害	7
			2) 口渴	2
			3) 尿閉	1
			4) 残尿感	1

図6 心電図の各パラメーターにおよぼすピルジカイニドとジソピラミドの効果

認められた。PLS群の症例では、投与前に0.40であったQTcが4週後に0.42と軽度に延長した。DIS群の症例では投与前0.44であったQTcが4週後に0.46、12週後に0.50と明らかな延長を示した。また、PLS群の1例で最大6.5秒の洞停止を認めたが、投与中止により消失した。

なお、ペースメーカーが植え込まれた1例は、PLS投与前よりPAfから洞調律へ回復する際に洞停止がみられていた症例で、PLSが無効で投与が中止された後にも洞停止を認めたため、ペースメーカーが植え込まれた。本症例では、PLS投与中には洞停止の増悪はみられておらず、PLSの副作用とは判断されなかった。

6. 心電図の各パラメーターに対する作用

PLSおよびDISの両剤が12誘導心電図のPQ、QRS、およびQTcの各パラメーターに及ぼす効果についても検討を加えたが、その結果を図6に示す。ここに示されるように、PQおよび、QTcについては、PLSおよびDISの両群において、薬剤の投与前後に有意な変化を認めなかったが、QRSに関してはPLS群のみにおいて投与後の有意 ($p = 0.0033$) な延長を認めた。

さらに一部の症例においては、各薬剤の投与前後においてトレッドミルによる運動負荷試験中に25心

拍ごとの加算平均心電図を測定し、P波の持続時間(Pd)について検討を加えた。図7にその代表例を示す。ここに示す症例は両剤とも有効と判定された症例である。PLS投与例においては、Pdが投与前に比較して投与後は延長する傾向を示した。しかし、図には示していないが、PLS無効例ではPdの延長作用は認められなかった。一方、DIS群においては有効例、無効例の両者において、投与前後においてPdの明らかな延長は認められなかった。しかし、本研究ではPdが完全に測定できた症例が少なく、両剤のPdに対する効果については、今後症例を増やして詳細に検討すべきと考えられる。

IV. 考 察

今回封筒法を用いた多施設共同研究によって、PAf, PAF, およびPATを示す患者に対するPLSとDISの有効性および安全性を比較検討した。この結果、有効性では投与開始4週後においてはPLS群が52.5%に対しDIS群は32.6%であり、両剤の有効性には有意差がなかったが、12週後においてはPLS群が85.7%とDIS群の47.6%に比して有意に高い有効性を示した。また4週後に評価可能であった症例数を母数として、それぞれの症例での最終判定時の評価を累積有効率としたが、この評価においても、

図7 ピルジカイニドおよびジソピラミド投与前後のPdの変化

Pd：加算平均心電図におけるP波持続時間

PLS群の累積有効率は54.3%であり、DIS群の30.4%に対して有意 ($p = 0.020$) に高い値を示した。

さらに、両剤の不整脈の発作回数に対する効果を4週および12週後に検討した結果より、DIS群においては明らかではなかったが、PLS群においては、4週以降においても、これらの発作回数に対する抑制効果がさらに増強される傾向を示した。

これらの理由としては、以下の機序が考えられる。Wijffelsらの報告⁵⁾にあるように、心房細動はそれ自体が心房細動を誘発し易くするという傾向を示すが、この電気生理学的な機序としては、心房細動が発生すると心房筋にelectrical remodelingが生じ⁶⁾、活動電位持続時間が短縮し、その結果、有効不応期が短縮するために、さらに心房細動が容易に惹起されることが考えられる。この逆に心房細動を長期間にわたって抑制することは、心房筋細胞のelectrical remodelingによる活動電位持続時間の短縮を抑制し、その結果、心房筋の有効不応期の短縮も防止できることが考えられる⁷⁾。したがって、PLSがDISより心房細動をより有効に抑制すること自体が、心房細動の抑制を容易にするという傾向につながり、今回の有効性に関する結果になって現れたと考えられる。

また今回の研究において加算平均心電図を記録し、これにおけるP波の持続時間(Pd)を薬剤の投与前後に検討した。PLS群では、有効例においてPdが延長する傾向を認めたが、無効例においてはPdの延長傾向は認められなかった。これはPLSによる心房内の興奮伝導の抑制とその有効性との関連を示唆する結果とも考えられるが、今後さらに症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

また、両剤の副作用についても投与開始4週および12週後に検討した。この結果、安全性では投与開始4週後にPLS群において有意に高い安全性が示された。しかし、投与開始12週後では両剤間に有意差は認められなかった。この理由は明らかではないが、その一つに12週後の副作用の検討時に症例数が減少したことが考えられる。

さらに、副作用のうち抗コリン作用によると考えられる口渴、尿閉などの症状について検討したところ、PLS群がDIS群と比し有意をもってこれら副作用の発現が少なかった。これはHirotsu⁸⁾らの報告に認められるように、PLSがリドカインやメキシレチンに類似した構造上の特徴を有しており、このためDISとは異なり、抗コリン作用に基づく副作用が少なかったと推察された。

副作用のうちで、重篤なものとしてはPLS群において、1例に持続性心室頻拍(SVT)の誘発が認められたが、カウンター・ショックにて正常洞調律に回復した。この症例は肥大型心筋症で心機能が低下していた症例であった。またDIS群においては、特に器質的心疾患の認められなかった1例において、非持続性心室頻拍の多発を認めた。今回、心電図パラメーターの変化において認められたように、PLSは心房内伝導のみならず、心室内伝導も抑制する作用を有しているため、QRS時間を延長させる傾向がある⁹⁾。したがって、このように肥大型心筋症を有する症例では、PLSは心室内伝導も強く抑制し、その結果リエントリーによる心室頻拍を誘発する可能性があるため、これらの症例に対するPLSの投与は極めて慎重に行うべきと考えられる。

なお、I群薬を心房細動に使用した場合、時として粗動化し1:1伝導をきたし、頻拍となるケースのあることが言われているが、本研究に於いてはこのような症例は見られなかった。

以上の結果より、PLSはPAf、PAFおよびPATを示す患者に対して、DISより有意に高い抑制効果を有することが明らかとなった。さらに、副作用の点でも抗コリン作用に基づく口渴、排尿障害、尿閉などが有意に少なかった。しかし、器質的心疾患を有する症例では、心室頻拍等の不整脈を誘発する可能性があるため、投与の際には十分な注意が必要と考えられた。

〔文 献〕

- 1) Toyama J, Kodama I, Kusunoki T, Ishihara T, Hattori Y, Yamada K: Use-dependent blocking action of newly developed lidocaine-analogus on maximum rate of rise of action potentials in guinea pig papillary muscle. Japanese Heart Journal 28:273, 1987
- 2) 小川 聡: 塩酸ピルジカイニド (SUN 1165) の発作性上室性頻拍, 発作性心房粗・細動に対する臨床効果と安全性の検討. 薬理と治療 20:465, 1992
- 3) 中島光好, 金丸光隆, 植松俊彦: 新抗不整脈薬 SUN1165の第一相臨床試験—第1報; 単回経口投与試験. 臨床薬理 5:661, 1989
- 4) Atarashi H, Inoue H, Hiejima K, Hayakawa H: Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral dose of pilsicainide (Pilsicainide suppression trial on atrial fibrillation). American Journal of Cardiology 78:694, 1996
- 5) Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allesie MA: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. Circulation 92:1954, 1995
- 6) Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ: Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. Circulation 94:2968, 1996
- 7) Zipes DP: Electrophysiological remodeling of the heart owing to rate. Circulation 95:1745, 1997
- 8) Hirotsu I, Kihara T, Hattori Y: General pharmacological studies on N-(2,6-dimethylphenyl)-8-pyrrolizidinylacetamide hydrochloride hemihydrate. 2nd communication; Effect on the peripheral nervous system and peripheral organs. Arzneim-Forsch/Drug Res 38:1410, 1988
- 9) Ino T, Atarashi H, Hayakawa H: Electrophysiologic and hemodynamic effects of SUN 1165, a new antiarrhythmic agent. In Current Topics in Antiarrhythmic Agents, ed by Toyama J, and Hondeghem LM. Excerpta Medica, Tokyo, 219, 1989