コハク酸シベンゾリン単回経口投与による 発作性心房細動停止効果

島田 恵^{*1} 横塚 仁^{*2} 井上宗信^{*3} 小山卓史^{*4}
小玉博明^{*5} 鈴木喜之^{*6} 大木貴博^{*7} 木村謙介^{*8}
真鍋知宏^{*9} 大橋成孝^{*10} 赤石 誠^{*1} 三田村秀雄^{*11, *12}
小川 聡^{*10, *12}

コハク酸シベンゾリン単回経口投与による発作性心房細動停止効果を検討した。
【方法】心房細動発作後48時間以内の32例を対象とし、シベンゾリン200 mg単回
経口投与後の心電図変化を検討した。【結果】32例中24例(75%)で除細動効果を得
た。経時的には30分後1例(累積3.1%)、60分後6例(累積21.9%)、90分後9
例(累積50%)、120分後8例(累積75%)であった。QRS幅とQT間隔を有意に延
長させたが、いずれも正常範囲内の変動であった。QTc間隔は変化がなかった。副
作用は認めなかった。【総括】シベンゾリン単回経口投与は優れた除細動効果を示し、
安全性も高いため、あらかじめ医師の監視下に本剤の効果と安全性を確認しておけ
ば、発作時に患者が頓服すること(pill-in-the-pocket approach)により、医療機関を
受診せずとも発作を停止できると考えられた。(心電図, 2006; 26: 710~719)

- *1 北里研究所病院循環器科
(〒108-8642 東京都港区白金5-9-1)
- *2 足利赤十字病院循環器科
- *3 日野市立病院循環器科
- *4 永寿総合病院内科
- *5 東京電力病院内科
- *6 静岡赤十字病院循環器科
- *7 東京歯科大学市川総合病院循環器科
- *8 済生会宇都宮病院循環器科
- *9 静岡市立清水病院循環器科
- *10 慶應義塾大学医学部内科学
- *11 東京都済生会中央病院循環器科
- *12 中央委員

Keywords	<ul style="list-style-type: none"> ● 発作性心房細動 ● シベンゾリン ● 単回経口投与 ● 除細動効果 ● pill-in-the-pocket approach
-----------------	---

I. はじめに

心房細動は臨床的に最も頻繁に遭遇する不整脈の一つであり、近年、社会の高齢化に伴い、ますます

Pill-in-the-pocket approach for paroxysmal atrial fibrillation by cibenzoline succinate

Megumi Shimada, Hitoshi Yokozuka, Soushin Inoue, Takushi Koyama, Hiroaki Kodama, Yoshiyuki Suzuki, Takahiro Ohki, Kensuke Kimura, Tomohiro Manabe, Narutaka Ohashi, Makoto Akaishi, Hideo Mitamura, Satoshi Ogawa

2006年4月25日 原稿受領 / 2006年7月10日 掲載承認

表1 実施施設一覧

施設名	科名
北里研究所病院	循環器科
足利赤十字病院	循環器科
日野市立病院	循環器科
永寿総合病院	内科
東京電力病院	内科
静岡赤十字病院	循環器科
東京歯科大学市川総合病院	循環器科
済生会宇都宮病院	循環器科
静岡市立清水病院	循環器科
慶應義塾大学医学部	内科学

増加している¹⁾。心房細動それ自体では死に至ることは少ないが、WPW症候群など他の不整脈との合併、発作中の心行動態の悪化、患者にとって耐えがたい自覚症状を伴う場合には治療が重要であり、抗不整脈薬投与が有効な治療方法の一つである。

抗不整脈薬治療は心房細動の発作停止と発作予防に使用されるが、Naチャンネル遮断薬、特にslow kinetic drugの有効性は高い。また、投与方法を考えると静注法のほうが経口法よりも停止効果が高いと考えられる。しかし静注法の場合、患者は発作の度に医療機関を受診する必要があり、さらに発作は予測困難で患者の行動は制約を受けるため、患者のquality of lifeの低下を招くこととなる。

最近、発作性心房細動患者に対して、通常の一日投与量程度の抗不整脈薬を単回経口投与する報告があり、その除細動効果は45～73%^{2)～6)}と静注法とほぼ同等の効果が得られている。

コハク酸シベンゾリン(以下シベンゾリン)はVaughan Williams分類ではIa群とされているが、強力なNaチャンネル遮断作用(slow drugs)⁷⁾に加え、Caチャンネル⁸⁾、Kチャンネル^{7), 9)}およびM₂(ムスカリ

ン2)受容体の抑制作用¹⁰⁾などを有し、その作用点は多彩でありいわば「マルチチャンネルブロッカー」ともよべる特徴を有する。本薬剤は心房細動の停止あるいは予防に効果が期待され、我が国で広く用いられている抗不整脈薬であるが、これまで単回経口投与時の除細動効果の報告は少ない。

今回、我々は発作性心房細動患者の発作停止効果を目的に、シベンゾリン単回経口投与の有用性について検討した。

Ⅱ. 対象と方法

1. 対象

2002年2月から2004年12月に表1に示す10施設にて、入院あるいは外来患者で、下記の条件を満たす発作性心房細動患者を対象とした。

1) 発作開始後48時間以内の患者

ただし、ワルファリンカリウムを服用して3週間以上良好なコントロールに維持されている場合、および経食道心エコー図法にて左房内血栓が否定されている場合は発作開始後7日以内とした。

2) 発作が安定して5分以上持続している患者

ただし、①うっ血性心不全($EF < 40\%$)、②刺激伝導障害(QRS幅 > 0.10 秒)、③狭心症・心筋梗塞、④Brugada症候群の疑い、⑤著明な洞性徐脈、⑥高度の房室ブロック、高度の洞房ブロック、⑦WPW症候群、発作性上室性頻拍、心房粗動、⑧心拍数が150拍/分を超える、⑨透析中の患者、⑩緑内障、尿貯留傾向のある患者、⑪重症筋無力症を有する患者、⑫インスリン治療を受けている患者、⑬人工ペースメーカーを植込んでいる患者、⑭重篤な肝障害を有する患者、⑮血清クレアチニン値が 1.3 mg/dl を超える患者、⑯血清カリウム 3.0 mEq/l 以下の患者、⑰妊娠または妊娠している可能性のある婦人、授乳期の女性、⑱過去に抗不整脈薬(静注)にて、発作が停止しなかったり、粗動になった患者、⑲脳塞栓の既往がある患者、⑳ジギタリスあるいは抗不整脈薬を使用している患者、および㉑担当医が本調査の対象として不適当と判断した患者は除外した。

なお、本調査開始に先立ち、中央委員会にてプロトコルを作成し、患者に対しては調査の目的、内容、期待される効果、予想される副作用ならびにいつでも調査中止の申し出が可能であることを説明し、文書もしくは口頭で同意を得た。

2. 投与方法

投与開始前に5分間以上、患者を安静・臥位にて観察し、発作が安定して持続していることを確認した後、シベンゾリン 200 mg を単回経口投与した。

3. 使用禁止薬剤

ジギタリスおよび他の抗不整脈薬の併用は禁止とした。

4. 検討項目

シベンゾリン投与前、投与後30分、60分、90分、120分に以下の項目を検討した。

1) 除細動の有無

2) 血圧

3) 心電図(心拍数、QRS幅、QT間隔)

補正式としてBazettの式を使ってQTc間隔を求めた。

なお、発作停止が認められなかった場合は投与後

120分まで検討した。

5. 統計解析

すべての統計解析はSAS/STAT® BASE/SAS® (Ver.8.02 SAS Institute Inc., CARY, NC, USA)を用いて実施した。計数値のデータについては度数および割合を用いて、また計量値のデータについては平均および標準偏差を用いて要約した。

累積除細動率の算出には、Kaplan-Meier法を用いた。心電図検査に関する薬剤投与前後の比較検定については、Wilcoxon's signed-ranks testを、また血圧の薬剤投与前後の比較検定については、paired-t testを用いた。検定はすべて両側検定とし、統計学的有意水準は 5% ($\alpha = 0.05$)とした。

Ⅲ. 結 果

1. 患者背景

対象患者32例の臨床背景を表2に示した。男性25例、女性7例で平均年齢は 57.0 ± 14.7 歳であった。21例(全体の65.6%)で合併疾患が認められ、そのうち高血圧が11件(合併症の52.4%)と多かった。

シベンゾリン投与前に心エコー検査を実施した例では、EFが40%未満や左房径が 50 mm を超える症例はなかった。

また、初発と再発がほぼ同数であった。

2. 除細動効果

32例中24例(75%)で除細動効果を得た。

経時的には30分後1例(累積3.1%)、60分後6例(累積21.9%)、90分後9例(累積50%)、120分後8例(累積75%)の除細動効果であった(図1)。また、除細動効果があった典型的な1例を図2に示した。本例は投与60分後に除細動され、経時的にQRS幅が延長し、QT間隔も延長したがQTc間隔に補正すると変化がなかった。心拍数は経時的に低下した。

3. 心電図

QRS幅は正常範囲内の変動であるが、投与60分後、90分後で有意な延長がみられた。またQT間隔も正常範囲内の変動であるが投与30分後、60分後、90分後、120分後で有意な延長がみられた。一方、

表2 患者背景

項目		症例数(%)
性別	男	25 (78.0)
	女	7 (22.0)
年齢 (歳)	20～40	5 (15.6)
	41～60	11 (34.4)
	61～64	5 (15.6)
	65～	10 (31.3)
	平均±標準偏差 (最低～最高)	57.0 ± 14.7 (25.2 ～ 75.0)
合併症	なし	10 (31.3)
	あり*	21 (65.6)
	高血圧	11 (52.4)
	糖尿病	3 (14.3)
	狭心症	1 (4.8)
	心膜炎 その他	1 (4.8) 13 (61.9)
心エコー検査 (直前の洞調律時)	EF (%) (n=14)	40%≥ 40%< 平均±標準偏差 (最低～最高)
	左房径 (mm) (n=17)	50 mm≤ 50 mm> 平均±標準偏差 (最低～最高)
		14 0 72.2 ± 10.6 (52.0 ～ 89.2)
		17 0 36.4 ± 5.1 (27.1 ～ 44.0)
発作背景	初発	15 (46.9)
	再発	15 (46.9)
	不明	2 (6.3)
発作開始時刻 (n=28)	AM 7:00 ～ PM 5:00 (日中発症型)	14 (50)
	PM 5:00 ～ AM 7:00 (夜間発症型)	14 (50)
併用薬剤	あり	7

*: 重複回答あり

QTc間隔はシベンゾリン投与前後で有意な変化はみられなかった。心拍数は投与30分後から有意に低下し、その効果は120分後まで持続した(図3)。

4. 除細動の有無による心電図変化

除細動の有無による心電図変化を図4に示す。QRS幅では成功例においては60分後、90分後に有意な延長がみられたが、不成功例ではみられなかった。

QT間隔では成功例においては30分後、60分後、90分後に有意な延長がみられたが、不成功例ではみられなかった。

一方、QTc間隔は成功例では30分後に有意な短縮がみられたが、その他の成功例、不成功例とも有

意な変化がなかった。

5. 発作時間帯による除細動効果

発作時間帯による除細動効果を検討したところ、日中発症型(発作の開始が午前7時から午後5時までに発症)では71.4%(14例中10例)で、夜間発症型(午後5時から翌朝午前7時までに発症)では78.6%(14例中11例)であった(図5)。

6. 血漿中シベンゾリン濃度

血漿中シベンゾリン濃度を測定した4例について、血漿中濃度と除細動効果を検討したところ、除細動成功例3例は、シベンゾリン投与後の血漿中濃度が有効血漿濃度に達していた。一方、除細動不成功例

(n): 累積除細動例数

図1 シベンゾリン投与による除細動効果

図2 除細動効果があった典型的な1例

* : $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ (Wilcoxon's signed-ranks test)

図3 シベンゾリン投与前後での心電図変化

の1例は、有効血漿中濃度に達していなかった(表3)。

7. 血圧

シベンゾリン投与前後で収縮期血圧および拡張期血圧に有意な変動はなかった(表4)。

8. 副作用

副作用は1例も認めなかった。

IV. 考 察

今回の検討では、発作性心房細動に対してシベンゾリンは75%に除細動効果を示した。経時的な除細動効果については、30分後3.1%, 60分後21.9%, 90分後50%, 120分後75%と60分以降の効果が高

かった。30分後の除細動効果が低く、一方、60分以降の除細動効果が高い理由として、シベンゾリンの血漿中濃度依存性の効果発現が考えられ、30分後で停止した症例では、自然停止の可能性も否定できない。シベンゾリンの発作性心房細動に対する200 mg単回投与時での臨床的検討は国内外でも安部らの報告¹⁰⁾が一報あるのみである。その報告の除細動効果は38%であり、我々の成績より低率であった。この成績の違いは、安部らは除細動効果を90分以内としているのに対し、今回の検討では120分まで効果を検討したためと考えられた。安部らによると、血漿中シベンゾリン濃度推移をみると、シベンゾリンの血

(): 症例数、* : $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ (Wilcoxon's signed-ranks test)

図4 除細動効果による心電図変化

図5 シベンゾリン投与による発症時間帯別の除細動効果

漿中濃度は60分以降より有効血漿中濃度に達するが、90分後においても有効血漿中濃度に到達しない症例もあると報告している。したがって、これら血

漿中シベンゾリン濃度の個体間のバラツキが影響したことが考えられる。今回の検討にて血漿中シベンゾリン濃度を測定している4例では、有効血漿中濃

表3 シベンゾリン血漿中濃度

症例番号	シベンゾリン投与後測定時間 (hr)	血漿中シベンゾリン濃度* (ng/ml)	除細動効果
1	5.3	540.0	成功
2	2.5	446.7	成功
3	2.4	331.4	成功
4	2.1	64.3	不成功

*〈参考〉推定有効治療濃度範囲：ピーク値(投薬2時間後採血)200ng/ml～800ng/ml

表4 血圧の変化

	投与開始時	発作停止後または120分後	検定*
SBP (mmHg)	120.7±18.6 (30)	120.4±15.3 (30)	N.S.
DBP (mmHg)	77.5±12.7 (30)	77.6±13.3 (30)	N.S.

SBP：収縮期血圧，DBP：拡張期血圧(n)：平均±標準偏差 *：paired-t test

度が得られた3例で除細動効果が得られ、有効血漿中濃度が得られなかった1例で不成功に終わった。このことから、シベンゾリンの十分な血漿中濃度が得られれば除細動効果は高いと考えられた。

これまで抗不整脈薬の単回経口投与による発作性心房細動除細動の試みは、ピルジカイニド^{2), 3)}、フレカイニド⁴⁾、ピルメノール⁵⁾、プロパフェノン⁶⁾などにより報告されている。

これら薬剤の発作性心房細動に対する単回経口投与時の除細動効果は、ピルジカイニドは投与後90分までに45%²⁾、投与後120分までに73%³⁾、またフレカイニドでは3時間で59～69%⁴⁾、プロパフェノンでは3時間で51%⁶⁾で、シベンゾリンの効果はピルジカイニドに匹敵し、きわめて高いと考えられ、単回経口投与に適した薬剤と考えられた。ただし、PSTAF試験²⁾ではプラセボ群を設定しているのに対し本試験ではプラセボを使用しておらず、単純に有効率を比較するのは問題があると考えられる。

単回経口投与に適する抗不整脈薬の条件として、消化管からの吸収が良好で、肝での初回通過効果を受けにくく、最高血漿中濃度(有効血漿中濃度)到達

時間が短いことがあげられる¹²⁾。また、投与量と最高血漿中濃度が直線相関を示すこと、血漿中濃度と抗不整脈効果が比例することなども重要な条件である。

シベンゾリンの薬物動態は健常人において経口投与後ほとんど初回通過効果を受けず、その生体内利用率は92%であると報告されている¹³⁾。本邦での第I相試験¹⁴⁾では、健常人にシベンゾリンを200 mg単回経口投与した際の最高血漿中濃度到達時間は1～2時間であった。健常者¹⁵⁾、不整脈患者¹⁶⁾での投与量と最高血漿中濃度との直線相関も認められており、また血漿中濃度と抗不整脈効果との比例関係はBrazzell¹⁷⁾らが報告している。

以上より、シベンゾリンは単回経口投与にふさわしい薬物動態学的特徴を有していると考えられた。

本検討でのシベンゾリンの投与量は200 mgとした。200 mg単回投与時のCmaxは、第I相試験において464±104 ng/mlと報告¹³⁾されている。200 mgを超える単回投与については、Khooらの報告¹⁵⁾があるが、シベンゾリン330 mgおよび370 mg投与で各々753±156, 929±217 ng/mlであった。Cmaxが800 ng/mlを超える場合で低血糖症状が出現した症

例が我が国で報告されており¹⁸⁾, 200 mg投与が安全性の面からも妥当と考えられた。

今回の検討では, QT間隔は投与30分後から有意に延長し, その効果は120分後まで持続した。一方, シベンゾリン投与後QTc間隔には変化はみられなかった。ただし, QTc間隔はBazettの補正式を用いているので, 心拍数>100拍での補正は適しないとされているため, この結果をもってQTc間隔に影響がないと結論することは限界があると考ええる。さらに除細動効果の有無により層別解析を行ったところ, QT間隔は除細動成功例では30分後, 60分後, 90分後に有意な延長がみられたがQTc間隔ではその延長が消失した。このことは, 心房細動時のQT間隔と洞調律時のQT間隔を比較することに限界があると考えられる。QRS幅は60分後, 90分後に有意な延長がみられた。さらに, 除細動効果の有無により層別解析を行ったところ, 除細動成功例では60分後, 90分後に有意な延長がみられたが, 不成功例では有意な延長がみられなかった。

Touboulら¹⁹⁾は, シベンゾリンの電気生理学的効果を検討し, HV間隔, QRS幅, QT間隔の延長を認め, なかでもQRS幅の延長は血漿中シベンゾリン濃度と最も良好な相関がみられたとしている。今回の検討では除細動成功例で有意なQRS幅の延長がみられたことから, 血漿中濃度が十分上昇した症例において, 除細動効果が高かったと考えられる。また, QRS幅の延長はシベンゾリンの有効性を示す指標と考えられる。

また, 発作時間帯による除細動効果を検討したところ日中発症型71.4%, 夜間発症型78.6%と両型とも高い除細動効果を認めた。シベンゾリンは他のI群抗不整脈薬には認められないIKs(遅延整流K電流の遅い成分)チャネル遮断作用⁷⁾をもち, 交感神経緊張時にも活動電位維持時間の延長が期待できる。

一方, シベンゾリンは直接的なIK_{ACh}(アセチルコリン感受性K電流)チャネル遮断作用²⁰⁾に加え, 心房筋に多く分布するムスカリン受容体(主にM2受容体)を介したIK_{ACh}チャネル遮断作用¹⁰⁾も有して

おり, 迷走神経緊張に伴って出現する発作性心房細動に対しても有効性が期待できる。これらの薬理学的作用から, 発症時間帯よりみたシベンゾリンの停止効果では, 交感神経優位とされる日中発症型と, 副交感神経優位とされる夜間発症型の両者に好影響を及ぼしたと考えられた。

今回の検討では, 臨床上問題となるような副作用は生じなかったが, I群抗不整脈薬投与による心房粗動, 心室頻拍等の催不整脈作用の報告もあり¹⁸⁾, 本法を施行する際には, 今回のように, あらかじめ医師の監視下に本薬剤の効果と安全性を確認することが望ましいと考えられる。

以上のように, 発作性心房細動に対するシベンゾリン単回経口投与は薬物的除細動による有効性が高く, 安全性も比較的高いことが認められた。

V. ま と め

発作性心房細動の除細動を目的にシベンゾリン200 mg単回経口投与を行った。

本研究によりシベンゾリン単回経口投与は有効性が高く, 安全性も比較的高いため, あらかじめ医師の監視下に本薬剤の効果と安全性を確認しておけば, 心房細動の発作時に患者が頓服すること(pill-in-the-pocket approach)により, 医療機関を受診せずとも発作を停止できると考えられた。

〔文 献〕

- 1) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE : Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults : national implications for rhythm management and stroke prevention : the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA, 2001 ; 285 : 2370 ~ 2375
- 2) 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). The PSTAF Investigators. Am J Cardiol, 1996 ; 78 : 694 ~ 697
- 3) Kumagai K, Abe H, Hiraki T, Nakashima H, Oginosawa Y, Ikeda H, Nakashima Y, Imaizumi T, Saku K : Single

- oral administration of pilsicainide versus infusion of disopyramide for termination of paroxysmal atrial fibrillation : a multicenter trial. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000 ; 23 : 1880 ~ 1882
- 4) Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, Fontana G, Magnani B : Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 1992 ; 70 : 69 ~ 72
 - 5) Atarashi H, Kuruma A, Ino T, Hirayama Y, Saitoh H, Hayakawa H : Clinical effects and pharmacokinetics of a single oral dose of pirmenol hydrochloride. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1996 ; 27 : 556 ~ 562
 - 6) Capucci A, Boriani G, Botto GL, Lenzi T, Rubino I, Falcone C, Trisolino G, Della Casa S, Binetti N, Cavazza M, Sanguinetti M, Magnani B : Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol*, 1994 ; 74 : 503 ~ 505
 - 7) Sato T, Wu B, Kiyosue T, Arita M : Effects of cibenzoline, a new class Ia antiarrhythmic drug, on various membrane ionic currents and action potentials of guinea-pig ventricular cells. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 1994 ; 350 : 167 ~ 173
 - 8) Holck M, Osterrieder W : Inhibition of the myocardial Ca^{2+} inward current by the class I antiarrhythmic agent, cibenzoline. *Br J Pharmacol*, 1986 ; 87 : 705 ~ 711
 - 9) Satoh H : Comparative actions of cibenzoline and disopyramide on I_{K_r} and I_{K_s} currents in rat sino-atrial nodal cells. *Eur J Pharmacol*, 2000 ; 407 : 123 ~ 129
 - 10) Yamamoto N, Ozaki T, Keida Y, Ohtsuka M, Goto T : A comparison of the binding characteristics of class I antiarrhythmic agents for human muscarinic m1-m3 receptors. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999 ; 34 : 53 ~ 59
 - 11) 安部行弘, 小坂田宗倫, 佐野一成, 小松原一正, 武田光, 田中泰代, 川見洋史, 菊地 茂 : 発作性心房細動におけるシベンゾリン単回経口投与の有用性の検討. *循環器科*, 1994 ; 36 : 55 ~ 59
 - 12) 宮内靖史, 新 博次 : 抗不整脈薬の選択と薬物療法の実際 ; 静注ならびに経口抗不整脈薬による除細動. *Prog Med*, 1995 ; 15 : 2029 ~ 2033
 - 13) Canal M, Flouvat B, Tremblay D, Dufour A : Pharmacokinetics in man of a new antiarrhythmic drug, cibenzoline. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983 ; 24 : 509 ~ 515
 - 14) 中島光好, 金丸光隆, 寺川雅人, 桑原徳康, 野田耕世, 野口英世 : Cibenzoline Succinate の第 I 相試験 (1) — 単回経口投与試験 —. *薬理と治療*, 1988 ; 16 : 3259 ~ 3277
 - 15) Khoo KC, Szuna AJ, Colburn WA, Aogaichi K, Morganroth J, Brazzell RK : Single-dose pharmacokinetics and dose proportionality of oral cibenzoline. *J Clin Pharmacol*, 1984 ; 24 : 283 ~ 288
 - 16) Brazzell RK, Colburn WA, Aogaichi K, Szuna AJ, Somberg JC, Carliner N, Heger J, Morganroth J, Winkle RA, Block P : Pharmacokinetics of oral cibenzoline in arrhythmia patients. *Clin Pharmacokinet*, 1985 ; 10 : 178 ~ 186
 - 17) Brazzell RK, Aogaichi K, Heger JJ Jr., Somberg JC, Carliner NH, Morganroth J : Cibenzoline plasma concentration and antiarrhythmic effect. *Clin Pharmacol Ther*, 1984 ; 35 : 307 ~ 316
 - 18) 丹羽俊朗, 濱本季子, 杉岡紀博, 清遠純夫, 大塚 実, 高木 明, 川村郁夫 : 不整脈治療剤シベンゾリンの副作用発現と血漿中濃度. *Ther Res*, 2004 ; 25 : 2085 ~ 2092
 - 19) Touboul P, Atallah G, Kirkorian G, de Zuloaga C, Dufour A, Aymard MF, Lavaud P, Moleur P : Electrophysiologic effects of cibenzoline in humans related to dose and plasma concentration. *Am Heart J*, 1986 ; 112 : 333 ~ 339
 - 20) Wu SN, Nakajima T, Yamashita T, Hamada E, Hazama H, Iwasawa K, Omata M, Kurachi Y : Molecular mechanism of cibenzoline-induced anticholinergic action in single atrial myocytes, comparison with effect of disopyramide. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994 ; 23 : 618 ~ 623