研 究

心室性期外収縮に対する Mexiletine カプセルの治療効果 — Pindolol 錠を対照薬とする二重盲検群間比較試験 —

山田和生^{1)***} 外山淳治^{1)***} 渡辺 務²⁾ 村上暎二³⁾ 元田 憲⁴⁾
伊藤裕康⁵⁾ 下村克朗⁶⁾ 杉本恒明⁷⁾ 藤浪隆夫⁸⁾ 外畑 巖^{9)***}
小川宏一^{10)***} 神戸 忠¹¹⁾ 水野 康¹²⁾ 山崎 昇¹³⁾ 竹沢英郎¹⁴⁾

3 分間に30拍以上発生する心室性期外収縮を有する患者145例を対象として、mexiletine カプセルの抗不整脈効果ならびに有用性を pindolol 錠を対照薬として二重盲検群間比較法にて検討した。

心電図（3 分間記録）を参考とした主治医の判定による mexiletine の期外収縮に対する効果、最終全般改善度および有用度は、いずれも pindolol のそれに比べ有意に（ $P < 0.01$ ）優れた成績を示した。対象患者の一部（51例）に施行した Holter 心電図の解析結果でも mexiletine は明らかに期外収縮数を抑制した（ $P < 0.05$ ）が pindolol では有意な抑制効果を示さなかった（ $P > 0.5$ ）。発現した副作用（両群ともに16例）は、両群ともに食欲不振、悪心など消化器症状が主であり、そのほか振戦、眠気など以外に認むべき重大な副作用は発現しなかった。

以上の結果より、mexiletine は心室性期外収縮に対して pindolol に比べ有用性の高い抗不整脈薬と考えられる。

The Effect of Mexiletine capsule on Ventricular Premature Contractions—Double Blind Test Comparing to Pindolol— Kazuo Yamada¹⁾, Junji Toyama¹⁾, Tsutomu Watanabe²⁾, Eiji Murakami³⁾, Akira Genda⁴⁾, Hiroyasu Ito⁵⁾, Katsuro Shimomura⁶⁾, Tsuneki Sugimoto⁷⁾, Takao Fujinami⁸⁾, Iwao Sotobata⁹⁾, Koichi Ogawa¹⁰⁾, Tadashi Kanbe¹¹⁾, Yasushi Mizuno¹²⁾, Noboru Yamazaki¹³⁾, Hideo Takezawa¹⁴⁾. ¹⁾Cardiopulmonary Division, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, ²⁾The 3rd Department of Internal Medicine, Aichi Medical University, ³⁾Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University, ⁴⁾The 2nd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, ⁵⁾The 2nd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Gifu University, ⁶⁾Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, ⁷⁾The 2nd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, ⁸⁾The 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University, ⁹⁾The 1st Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University, ¹⁰⁾The 2nd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University, ¹¹⁾The 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University, ¹²⁾Department of Internal Medicine, Fujita-Gakuen University, School of Medicine, ¹³⁾The 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatsu University, ¹⁴⁾The 1st Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mie University.

抗不整脈剤は、局所麻酔剤、 β -受容体遮断剤、カルシウム拮抗剤などに大別される。

Procainamide, disopyramide, lidocaine などの強力な抗不整脈作用を示す薬物はすべて局所麻酔薬あるいはその類似薬物である。Vaughan

-Williams らは、これらの薬剤を class I 薬として分類しているが、この群はさらに class Ia (quini-

Keywords

二重盲検試験
心室性期外収縮
Mexiletine
Pindolol
Holter ECG

（1983年2月18日 原稿受領）

所属は末尾に記載

表1 研究機関および医師名

研究機関名	医 師 名					
愛知医科大学第3内科	渡辺 務	小林 正	山本 茂			
金沢医科大学循環器内科	村上 暎二	竹越 襄	藤田 静	松井 忍		
金沢大学第2内科	元田 憲	多賀 邦章	太田 茂			
岐阜大学第2内科	伊藤 裕康	柴崎 享				
国立循環器病センター内科	下村 克朗	平田 幸夫*	佐藤 磐男			
富山医科薬科大学第2内科	杉本 恒明	浦岡 忠夫	松本三千夫			
名古屋市立大学第3内科	藤浪 隆夫	千田 勝二				
名古屋大学環境医学研究所	山田 和生	外山 淳治				
名古屋大学第1内科	外畑 巖	横田 充弘	林 博史	加藤 林也		
名古屋大学第2内科	小川 宏一	渡辺 淳				
名古屋大学第3内科	神戸 忠	日比 範文				
名古屋保健衛生大学内科	水野 康	和田 正敏	岡島 智志			
浜松医科大学第3内科	山崎 昇	鈴木与志和	神川 正			
三重大学第1内科	竹沢 英郎	中野 赳	浜田 正行	中井久太夫		

* 現 名古屋大学第1内科

(施設五十音順)

dine系)とclass Ib(lidocaine系)に分けられる。中でもlidocaineは急性心筋梗塞に合併する重篤な心室性期外収縮の治療に極めて有効であることが確められている。しかしながらlidocaineは静脈内投与のみ可能で、経口投与では効果が期待できないため、lidocaine様作用をもつ経口剤の開発が望まれてきた。

最近欧米ですぐれた抗不整脈効果が報告されている mexiletine は、電気生理学的作用からみて lidocaine 様の特徴を有し、経口投与可能な薬である。

今回我々は、携帯型心電計を用いた24時間心電図並びに通常の3分間ECGの両者を用い mexiletine カプセルの心室性期外収縮に対する有用性について β -blockerのうち、安全性が高く、抗不整脈薬としても使用頻度の高いpindolol錠を対照薬として二重盲検群間比較法にて検討したので報告する。

I. 参加施設

本試験に参加した研究機関は表1の14施設である。

II. 対象

対象患者は、上記の施設に入院または外来通院中の患者で原則として以下に掲げる条件を満足す

るものとした。

- 1) 前観察期終了時に、3分間に30拍以上の心室性期外収縮を有するもの。
- 2) 年齢は70歳以下のもの。
- 3) 入院・外来の別は問わないが、全試験期間を通じて入院または外来のもの。

ただし、次に該当する患者は選択より除外した。

- 1)低血圧症、2)末梢血管障害、3)糖尿病性ケトアシドーシス、4)代謝性ケトアシドーシス、5)著しい洞性徐脈、6)房室ブロック(II, III度)、または洞房ブロック、7)心原性ショック、8)肺高血圧症による右心不全、9)うっ血性心不全、10)気管支喘息、11)薬物アレルギー、12)パーキンソン症候群、13)重篤な肝・腎機能障害、14)妊婦または妊娠の疑われる女性、15)その他、主治医が不适当と認める患者。

なお、試験の対象となる患者には、試験内容、試験薬の作用、副作用などを説明の上、事前に試験参加への同意を得た。

III. 方法

1. 試験薬剤

試験薬剤は、1)Mexiletine・HCl(以下Mex)50mgカプセル、2)Mex100mgカプセル、3)Pindolol(以下Pin)5mg錠、4)前観察期用placebo錠(白色裸錠)ならびに1)~3)の薬剤と同一の外

観・味を有する placebo を用意し、double dummy 法を用いた。

両実薬とそれぞれ対応する placebo の識別不能性の保証、試験薬剤の無作為割付け、ならびに key code の保管は、コントローラー 2 名(帝京大学内科 清水直容、東京大学精神神経科 佐藤倚男)が行い、無作為に抽出した薬剤について中立機関で含量ならびに製剤規格が適合していることを確認した。

なお、対照薬 pindolol 錠は、サンド薬品株式会社より提供されたものを使用した。

2. 併用薬剤

原則として試験薬以外の投与を禁止したが不整脈に影響をおよぼさない合併症治療薬は全試験期間を通じて用法・用量の変更を行わないこと、ならびに新たな薬剤を使用し始めないことを条件として許可した。ただし次の薬剤は全試験期間を通じて投与しないこととした。

1)いわゆる不整脈治療薬、2) β -blocker、3)カルシウム拮抗薬、4)レセルピン、5)その他の抗不整脈作用を有すると考えられる薬物、6)未発売の医薬品。

3. 投薬方法

1) 前観察期 (1 週間)

抗不整脈作用を有すると考えられる薬剤を中止し、前観察期用 placebo 錠を 1 回 2 錠、1 日 3 回 7 日間投与した。

2) 試験薬投与期 (3 週間)

試験薬投与期は、3 期(各 1 週間)に区分した。第 I 期 (fixed dose) には Mex 群では Mex 1 回 100 mg 1 日 3 回(300 mg/日)。Pin 群では Pin 1 回 5 mg 1 日 3 回(15 mg/日)を 7 日間投与した(以下 Mex 300 mg/日、または Pin 15 mg/日を初期量と称す)。第 II 期 (flexible dose) には担当医の判断で第 I 期最終日の ECG にて心室性期外収縮数が前観察期に比し十分減少していた場合には同じく初期量を、十分減少していない場合には、Mex 群は 1 回 150 mg 1 日 3 回(450 mg/日)。Pin 群は 1 回 10 mg 1 日 3 回(30 mg/日)に増量投与することとした(以下 Mex 450 mg/日、または Pin 30 mg/日を高用量と称す)。第 III 期 (flexible dose) は原則として第 II 期と同じ用量を投与することとしたが、第 II 期に初期量を投与した患者において心室性期外収縮抑制効果が不十分な患者で

は高用量を投与し、また第 II 期に高用量を投与した患者で副作用が発生した患者では必要に応じて初期量に減量し投与することとした。

4. 調査項目と時期

1) 心電図

心電図は、通常用いられる心電計により 3 分間連続記録した心電図(以下 3 分間 ECG)を全症例で、また可能な症例では携帯型 24 時間連続記録心電図(以下 Holter ECG)を記録することとした。

i) 3 分間 ECG

前観察期開始日および終了日、試験薬投与期の各最終日に 3 分間連続で記録し、心室性期外収縮数、心拍数、心電図波形、心電図所見の観察に用いた。記録は十分な安静を保ったのちに行い、記録時期は各期ともできるだけ同一時刻となるようにした。

ii) Holter ECG

前観察期開始日ならびに終了日、試験薬投与期の各最終日の前日から当日にかけて 24 時間連続記録した。得られた記録より、1 時間当たりの心室性期外収縮数と心電図所見を判読した。

2) 血圧、脈拍数

3 分間 ECG 記録とほぼ同時刻に十分な安静を保ったのち、血圧は坐位もしくは臥位の一定の体位で、脈拍数は 1 分間連続で測定した。

3) 自覚症状

不整脈感、動悸、息切れなど、不整脈に起因すると考えられる自覚症状を診察時に詳細に問診した。各症状の程度は $\pm$: 強度、+ : 中等度、 $\pm$: 軽度、- : 症状なし、の 4 段階に分けて記録した。

4) 副作用

試験薬に起因すると考えられる副作用は、 $\pm$: 重篤、+ : 軽度、- : なしの 3 段階に分けて記録した。発現した副作用は、発現日、種類、程度、持続性、転帰などを詳細に聴取し、回復するまで経過を追跡調査することとした。

5) 臨床検査

前観察期終了日と試験薬投与期の最終日に血液一般検査(RBC, WBC, Hb, Ht, 血小板数)、電解質検査(Na, K, Cl, Ca)、酵素・肝機能検査(GOT, GPT, Al-p, CPK, 総ビリルビン、総コレステロール)、尿一般検査、胸部 X 線検査(CTR)を施行した。試験薬による異常が認められた場合には、回復するまで追跡調査した。

表 2 中央委員会の判定基準

判	定	基	準
著	効	VPC 数が 75%以上減少	
有	効	VPC 数が 50%以上減少	
やや	有効	VPC 数が 25%以上減少	
どちらとも	いえない	VPC 数が 25%未満で増減	
悪	化	VPC 数が 25%以上増加	

5. 効果判定

1) 担当医による判定

担当医師は、各症例ごとに試験薬が有効かつ安全に使用できたと思われる投与量の週を「最適週」と定め、前観察期に比較して以下のごとく判定した。

(1) 不整脈に対する効果

3 分間 ECG による心室性期外収縮数ならびに発生パターンを比較し、1)著効、2)有効、3)やや有効、4)どちらともいえない、5)悪化の 5 段階に分けて評価判定した。

(2) 自覚症状改善度

心室性期外収縮に起因すると考えられる症状の変化を総合的に比較し、1)著明改善、2)中等度改善、3)軽度改善、4)不変、5)悪化の 5 段階に分けて評価判定した。なお、全試験期間を通じて症状を有さない症例は、「症状なし」として分析より除いた。

(3) 最終全般改善度

心室性期外収縮数ならびに心室性期外収縮発生パターンの変化と自覚症状の変化を総合的に判断し、1)著明改善、2)中等度改善、3)軽度改善、4)不変、5)悪化の 5 段階に評価した。

(4) 概括安全度

副作用の有無、程度、経過、処置等に臨床検査所見を加味し、総合的に、1)副作用なし、2)軽度、3)投薬中止、4)投薬中止かつ要治療の 4 段階に判定した。

(5) 有用度

心室性期外収縮の変化、自覚症状の変化、副作用、臨床検査所見に過去の治療成績、患者の背景などの所見を総合的に加味し、使用した薬剤のその患者にとっての有用性を、1)きわめて有用、2)有用、3)やや有用、4)どちらともいえない、5)有用性なしの 5 段階で評価判定した。

2) 中央判定

担当医による判定とは別個に、下記のごとく全試験期間の Holter ECG 記録による心室性期外収縮の変化に基づき、不整脈に対する効果を判定した。

基準値としての心室性期外収縮数は、前観察期開始直前に抗不整脈剤が投与されていない症例では前観察期開始日と終了日の心室性期外収縮数の平均値を採用し、抗不整脈剤の投与されていた症例では前観察期終了日のみの心室性期外収縮数を採用した。一方、比較値となる心室性期外収縮数は投薬第 I ～ III 期ともに初期量投与の症例の場合は 3 時点の心室性期外収縮数の平均値を、第 II 期もしくは第 III 期に高用量が投与された症例の場合は、高用量投与時の心室性期外収縮数の平均値を採用した。

なお、判定基準は表 2 に示す通りである。

6. 脱落・除外例

開票に先立ち、中央委員会委員がコントローラーの了解のもとに、脱落・除外例を決定した。

7. データの解析方針

集積された調査表をもとに中央委員会委員およびコントローラーが全データを固定した後に開票した。効果判定、実測値の解析は、コントローラー委員会薬効評価システムにより行った。すなわち、データの尺度および性質に応じ、Mann-whitney の U-test, Sign test, Wilcoxon の順位和検定, χ^2 -test, Fisher の直接確率法を用いた。有意水準は両側 5% とし 10% の場合は参考として付記した。なお表示は *** $P < 0.001$ ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, + $P < 0.1$, NS 有意差なし、とした。また、文中の実測値の表現は平均値 ± 標準偏差とした。

IV. 成績

1. 解析対象

表3 除外例、脱落・中止例とその理由

区分	理由		症例数		効果判定の取扱い				
			Mex	Pin	不整脈に効果	自覚症状善状度	最終安全善度	概括安全度	有用度
除外例	1) 3分間 ECG, Holter ECG ともに記録せず, 不整脈患者か否か不明		1		×	×	×	×	×
	2) 投薬第Ⅰ期薬剤を持ち帰ったまま再来院せず, 呼出しにも応じない(生存確認する)		1		×	×	×	×	×
	3) 投薬第Ⅰ期3日目に心室性期外収縮多発, 心室性頻拍の発作を来したために, リドカインを投与し, さらにペースメーカー植込みを行い, データがとれなかった		1		×	×	×	×	×
	小計		3	0					
脱落・中止例	1) 副作用のために投与中止	試験薬投与時の ECG を記録せず	1	4	△	△	△	○	○
		試験薬投与時の ECG を記録した	5	3	○	○	○	○	○
	2) 投薬第Ⅲ期に来院せず, 呼出しにも応じない(生存確認する)		3	2	○	○	○	○	○
	3) 有効と判断し, 投薬第Ⅱ期にて投与を中止する		1	0	○	○	○	○	○
	4) 投薬第Ⅰ期終了時より2週間中断, 以後再開し, 試験期間を完了する		1	0	○	○	○	○	○
	小計		11	9					

× 不採用, 集計より除く △ 判定不能例として集計対象とする ○ 採用, 集計対象

本試験を実施した145例(Mex 群72例, Pin 群73例)のうち, 開票前の協議により除外と決定されたものは, 表3に示すように不整脈患者か否か不明の1例, 再来院しない1例ならびに投薬第Ⅰ期3日目にペースメーカー植込み手術を施行したために薬効評価に値するデータのえられなかった1例の計3例(いずれも Mex 群)であった。従って, 解析対象例は Mex 群69例, Pin 群73例の合計142例である。

なお, これらの症例のうち20例は脱落, 中止例であったが, すべての効果判定は採用された(表3)。その他, 規約違反例として前観察期終了日の3分間 ECG による期外収縮数が規定以下の症例が18例あったが, 前観察期開始日の期外収縮数が十分な症例または期外収縮が安定して発生している症例などであり, また Holter ECG 記録もあり, 効果判定が可能と判断し, 採用した。また試

験薬以外の薬剤を試験期間途中から併用した症例が3例あったが, そのうち2例は抗不整脈作用を有さない薬剤であることから, また残る1例は投薬第Ⅲ期に disopyramide を併用したが, 悪化のために止むなく併用しており, 効果判定結果(悪化)に問題はないと考え採用した。

2. 背景因子の比較

解析対象例の性, 年齢, 基礎疾患, 合併症, 前観察期の心室性期外収縮数など, いずれも両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった(表4)。

3. 3分間 ECG による心室性期外収縮数の変化

試験薬投与期の心室性期外収縮数(Mex 群 46 → 33 → 34, Pin 群 40 → 39 → 34)は, 前観察期終了日のそれ(Mex 群 61, Pin 群 51)に比して, Mex 群, Pin 群ともに統計学的に有意な減少を認めた($P < 0.01$, Wilcoxon test)。全体的には Mex 群

表4-1 背景の分布(1)

因	子	Mexiletine 群	Pindolol 群	合 計	χ^2 -検 定
総	数	69 (49)	73 (51)	142(100)	
性	男 女	31 (45) 38 (55)	38 (52) 35 (48)	69 (49) 73 (51)	NS
年 齢 (歳)	～ 19 20 ～ 29 30 ～ 39 40 ～ 49 50 ～ 59 60 ～ 69 70 ～	1 (1) 9 (13) 9 (13) 12 (17) 18 (26) 11 (16) 9 (13)	2 (3) 2 (3) 10 (14) 11 (15) 26 (36) 12 (16) 10 (14)	3 (2) 11 (8) 19 (13) 23 (16) 44 (31) 23 (16) 19 (13)	NS
入院・外来	入 院 外 来	13 (19) 56 (81)	23 (32) 50 (68)	36 (25) 106 (75)	NS
体 重 (kg)	～ <40 40 ～ <50 50 ～ <60 60 ～ <70 70 ～	1 (1) 19 (28) 28 (41) 17 (25) 4 (6)	3 (4) 15 (21) 27 (37) 22 (30) 6 (8)	4 (3) 34 (24) 55 (39) 39 (27) 10 (7)	NS
診 断 名 ^(注1)	VPC VT VPC+VT VPC+SVPC	68 (99) 0 (0) 0 (0) 1 (1)	69 (95) 1 (1) 3 (4) 0 (0)	137 (96) 1 (1) 3 (2) 1 (1)	NS

(注1) VPC：心室性期外収縮, VT：心室性頻拍, SVPC：上室性期外収縮 ()：%

表4-2 背景の分布(2)

因	子	Mexiletine 群	Pindolol 群	合 計	χ^2 -検 定
主 訴	な し 不 整 脈 感 動 悸 息 切 れ 胸部圧迫感 め ま い そ の 他	20 (29) 13 (19) 25 (36) 0 (0) 5 (7) 2 (3) 4 (6)	14 (19) 13 (18) 22 (30) 2 (3) 8 (11) 3 (4) 11 (15)	34 (24) 26 (18) 47 (33) 2 (1) 13 (9) 5 (4) 15 (11)	NS
基 礎 疾 患	な し あ り	36 (52) 33 (48)	36 (49) 37 (51)	72 (51) 70 (49)	NS
合 併 症	な し あ り	45 (65) 24 (35)	41 (56) 32 (44)	86 (61) 56 (39)	NS
既 往 症	な し あ り	44 (64) 25 (36)	47 (64) 26 (36)	91 (64) 51 (36)	NS
発 生 時 期 I	早朝 ～ 昼間 夕方 ～ 夜間 不 定 不 明 そ の 他	1 (1) 3 (4) 54 (78) 9 (13) 2 (3)	4 (5) 2 (3) 54 (74) 12 (16) 1 (1)	5 (4) 5 (4) 108 (76) 21 (15) 3 (2)	NS
発 生 時 期 II	安 静 時 労 作 時 不 定 不 明 そ の 他	1 (1) 5 (7) 53 (77) 8 (12) 2 (3)	6 (8) 8 (11) 48 (66) 11 (15) 0 (0)	7 (5) 13 (9) 101 (71) 19 (13) 2 (1)	NS

()：%

表4-3 背景の分布(3)

因	子	Mexiletine 群	Pindolol 群	合 計	χ^2 -検 定
罹 病 期 間	～ 1ヵ月	3 (4)	0 (0)	3 (2)	NS
	1ヵ月< ～ 1年	20 (29)	23 (32)	43 (30)	
	1年< ～ 3年	16 (23)	13 (18)	29 (20)	
	3年< ～	13 (19)	21 (29)	34 (24)	
	不 明	17 (25)	16 (22)	33 (23)	
タ バ コ	吸 わ ない	54 (78)	53 (73)	107 (75)	NS
	吸 う	10 (14)	14 (19)	24 (17)	
	不 明	5 (7)	6 (8)	11 (8)	
嗜 好 アルコール	飲 ま ない	53 (77)	47 (64)	100 (70)	NS
	飲 む	10 (14)	18 (25)	28 (20)	
	不 明	6 (9)	8 (11)	14 (10)	
コ ー ヒ ー	飲 ま ない	28 (41)	34 (47)	62 (44)	NS
	飲 む	28 (41)	27 (37)	55 (39)	
	不 明	13 (19)	12 (16)	25 (18)	
併 用 薬	な し	24 (35)	24 (33)	48 (34)	NS
	あ り	45 (65)	49 (67)	94 (66)	
3分間 ECG に よる前観察期終 了時の VPC 数 (/ 3分)	0 ～ 29	6 (9)	12 (16)	18 (13)	NS
	30 ～ 99	49 (71)	52 (71)	101 (71)	
	100 ～	9 (13)	6 (8)	15 (11)	
	不 明	5 (7)	3 (4)	8 (5)	
Holter ECG に よる前観察期終 了時の VPC 数 (/hr)	0 ～ 299	2 (3)	4 (5)	6 (4)	NS
	300 ～ 599	9 (13)	7 (10)	16 (11)	
	600 ～ 1199	6 (9)	7 (10)	13 (9)	
	1200 ～	3 (4)	1 (1)	4 (3)	
	不 明	49 (71)	54 (74)	103 (73)	
Lown の分類 I (3分間 ECG による)	Grade 1	0 (0)	1 (1)	1 (1)	NS
	Grade 2	46 (67)	54 (74)	100 (70)	
	Grade 3	6 (9)	5 (7)	11 (8)	
	Grade 4A	8 (12)	8 (11)	16 (11)	
	Grade 4B	3 (4)	2 (3)	5 (4)	
	Grade 5	0 (0)	2 (3)	2 (1)	
	不 明	6 (9)	1 (1)	7 (5)	
Lown の分類 II (Holter ECG による)	Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
	Grade 2	11 (16)	7 (10)	18 (13)	
	Grade 3	0 (0)	1 (1)	1 (1)	
	Grade 4A	5 (7)	7 (10)	12 (8)	
	Grade 4B	4 (6)	10 (14)	14 (10)	
	Grade 5	2 (3)	2 (3)	4 (3)	
	不 明	47 (68)	46 (63)	93 (65)	
投 与 量 ^(a2)	定 量	23 (33)	17 (23)	40 (28)	NS
	増 量	35 (51)	47 (64)	82 (58)	
	中 止	11 (16)	9 (12)	20 (14)	

(注2) 定量：投薬第Ⅰ期～第Ⅲ期終了時まで初期量を投与し，試験を完了した症例 ()：％
 増量：投薬第Ⅱ期または第Ⅲ期に高用量を投与し，試験を完了した症例
 中止：投薬を途中で中止した症例

図1 3分間 ECG による心室性期外収縮数

の減少の度合が Pin 群よりやや大きかったが、両薬剤群間には有意差が認められなかった (図1)。

4. 不整脈に対する効果 (主治医)

担当医による効果判定結果では、有効以上の症例が Mex 群では44/69例(64%), Pin 群では29/73例(40%)と、Mex 群が Pin 群よりも多く、両薬剤群間には統計学的に有意な差が認められた ($P<0.01$, U-test, χ^2 -test, Fisher の直接確率法)。一方、悪化例は Pin 群のみの5例であった (表5-1)。

5. Holter ECG による心室性期外収縮数の変化

Mex 群では wash out により期外収縮数が増加し(555 → 723/hr), 投薬第 I 期より徐々に減少し(545 → 473 → 357/hr), 第III期には統計学的に有意な減少が認められた ($P<0.05$, Wilcoxon test)。一方, Pin 群では wash out による期外収縮数の変動はほとんどなく(598 → 568/hr), 試験薬投与期でもほとんど減少を認めなかった (568 → 589 → 577/hr)。両薬剤群間の比較では Mex 群の

表5 効果判定成績

1) 不整脈に対する効果

判定 薬剤	著効 (卍)	有効 (十)	やや 有効 (+)	どちら ともい えない (-)	悪化 (×)	判定 不能	計	U-test	++>		+>	
									χ^2 -test	Fisher- test	χ^2 -test	Fisher- test
Mex	25 (36)	19 (64)	11 (80)	13 (99)	0 (99)	1 (100)	69	Mex>Pin P<0.01	Mex>Pin P<0.01	Mex>Pin	Mex>Pin P<0.01	Mex>Pin
Pin	14 (19)	15 (40)	9 (52)	26 (88)	5 (95)	4 (100)	73	Z=3.254	χ^2 =7.27	P=0.007	χ^2 =10.81	P=0.001

2) 中央判定 (Holter ECG に基づく判定)

判定 薬剤	著効 (卍)	有効 (十)	やや 有効 (+)	どちら ともい えない (-)	悪化 (×)	判定 不能	計	U-test	++>		+>	
									χ^2 -test	Fisher- test	χ^2 -test	Fisher- test
Mex	7 (29)	7 (58)	3 (71)	3 (83)	4 (100)	0 (100)	24	Mex>Pin P<0.05	Mex>Pin P<0.01	Mex>Pin	Mex>Pin P<0.001	Mex>Pin
Pin	1 (4)	4 (19)	3 (30)	9 (63)	6 (85)	4 (100)	27	Z=2.494	χ^2 =7.00	P=0.008	χ^2 =7.06	P=0.007

3) 自覚症状改善度

判定 薬剤	著明 改善 (卍)	中等度 改 善 (十)	軽度 改 善 (+)	不変 (-)	悪化 (×)	判定 不能	計	U-test	++>		+>	
									χ^2 -test	Fisher- test	χ^2 -test	Fisher- test
Mex	12 (26)	8 (43)	11 (67)	13 (96)	1 (98)	1 (100)	46	Mex>Pin P<0.05	Mex>Pin P<0.05	Mex>Pin	Mex>Pin P<0.05	Mex>Pin
Pin	6 (11)	6 (21)	14 (46)	25 (89)	2 (93)	4 (100)	57	Z=2.406	χ^2 =4.98	P=0.026	χ^2 =4.04	P=0.044

4) 最終全般改善度

判定 薬剤	著明 改善 (卍)	中等度 改 善 (十)	軽度 改 善 (+)	不変 (-)	悪化 (×)	判定 不能	計	U-test	++>		+>	
									χ^2 -test	Fisher- test	χ^2 -test	Fisher- test
Mex	23 (33)	20 (62)	9 (75)	15 (97)	1 (99)	1 (100)	69	Mex>Pin P<0.01	Mex>Pin P<0.01	Mex>Pin	Mex>Pin P<0.01	Mex>Pin
Pin	11 (15)	16 (37)	11 (52)	27 (89)	4 (95)	4 (100)	73	Z=3.150	χ^2 =8.12	P=0.004	χ^2 =7.33	P=0.004

5) 概 括 安 全 度

判定 薬剤	副作用なし (-)	軽 度 (×)	投薬中止 (××)	投薬中止 かつ要治療 (×××)	計	U-test	->		×>	
							χ^2 -test	Fisher- test	χ^2 -test	Fisher- test
Mex	53	11 (16)	5 (23)	0 (23)	69	NS	NS	NS	NS	NS
Pin	55	12 (16)	6 (25)	0 (25)	73					

6) 有 用 度

判定 薬剤	きわめ て有用 (卍)	有 用 (十)	やや有用 (+)	どちら ともい えない (-)	有用性 なし (×)	計	U-test	++>		+>	
								χ^2 -test	Fisher- test	χ^2 -test	Fisher- test
Mex	21 (30)	21 (61)	10 (75)	10 (90)	7 (100)	69	Mex>Pin P<0.001	Mex>Pin P<0.05	Mex>Pin	Mex>Pin P<0.01	Mex>Pin
Pin	10 (14)	18 (38)	9 (51)	17 (74)	19 (100)	73	Z=3.302	χ^2 =6.32	P=0.012	χ^2 =8.21	P=0.004

() 内は累積%

図2 Holter ECG による心室性期外収縮数

投薬第III期の期外収縮数がPin 群のそれよりも有意に少なかった ($P<0.05$, U-test, 図2)。

6. 期外収縮に対する効果 (中央判定)

Holter ECG は Mex 群24例, Pin 群27例にて記

録された。その内 Pin 群の4例は投薬第I期の副作用による中止 (1例) もしくは technical trouble のために記録 ECG の解析が不能 (3例) で期外収縮数の算定ができないために効果判定が不能

図3 自覚症状の変化

であり、判定不能例として集計対象となった。

表2の基準に従い、中央委員会にて行った中央判定における有効例は、Mex群24例中14例(58%)、Pin群27例中5例(19%)と前者の有効例が多く、両薬剤群間には統計学的に有意な差が認められた($P<0.05$, U-test, $P<0.01$, χ^2 -test, Fisherの直接確率法, 表5-2)。

7. 自覚症状の変化

不整脈感、動悸、息切れ、胸部圧迫感について症状別の改善度合を図3に示した。いずれの症状もMex群の改善率がPin群に比してやや改善率が高かったが、両薬剤群間には統計学的に有意な差のみられた症状はなかった。

8. 自覚症状改善度

全試験期間を通じ症状を有さない39例(Mex群23例, Pin群16例)を除く103例のうち、中等度改善以上はMex群46例中20例(43%) Pin群57例中12例(21%)であった。Mex群の改善度はPin群のそれに比し、統計学的に有意に優れる結果が得

られた($P<0.05$, U-test, χ^2 -test, Fisherの直接確率法, 表5-3)。

9. 最終全般改善度

不整脈に対する効果と自覚症状改善度を併せた最終全般改善度において、中等度改善以上の症例は、Mex群では69例中43例(62%)、Pin群では73例中27例(37%)とMex群の改善例が多かった。両薬剤群間には統計学的に有意な差を認めた($P<0.01$, U-test, χ^2 -test, Fisherの直接確率法, 表5-4)。

10. 各種検査値の変化ならびに副作用

1) 心電図波形

PQ, QRS, QTc, RR時間について検討したところ、Pin群においてQTc時間の短縮化傾向を(投与前 0.42 ± 0.04 秒→第Ⅰ期 0.41 ± 0.04 秒, $N=42$, $P<0.1$, Wilcoxon test), またRR時間の延長を認めた(投与前 0.84 ± 0.14 秒→第Ⅰ期 0.88 ± 0.13 秒, $N=42$ →第Ⅱ期 0.86 ± 0.12 秒, $N=38$ →第Ⅲ期 0.87 ± 0.13 秒, $N=38$, $P<0.05$, Wil-

図4 血圧および脈拍数

(BPs: 収縮期血圧, BPd: 拡張期血圧, PR: 脈拍数, +: $P < 0.1$, *: $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

表 6 症状別副作用

症	状	Mex 群	Pin 群	計
消 化 器 系	胃 部 不 快 感	3	4	7
	上 腹 部 痛	4	2	6
	悪 心	3	2	5
	胸 や け	2	2	4
	口 渇	1	1	2
	食 欲 不 振	1	1	2
	下 痢	0	2	2
精 神 神 経 系	便 秘	1	0	1
	頭 痛	1	3	4
	眠 気	2	1	3
	不 眠	2	1	3
	め ま い	0	3	3
そ の 他	振 戦	2	0	2
	し び れ 感	1	0	1
	脱 力 感	2	2	4
	咽 頭 異 和 感	1	0	1
計		26	24	50
発 現 症 例 数	計	16	16	32

coxon test) が、平均値からみてもその程度は僅かであった。両薬剤群間には統計学的な有意差は認められなかった。

2) 脈拍数および血圧

脈拍数は、Mex 群ではいずれもほぼ不変であった。一方 Pin 群では投薬第 I, II 期に僅かに低下する傾向がみられたが、有意なものではなかった。また両薬剤群間にも有意な差は認められなかった。

収縮期血圧は、Pin 群では投薬第 I 期より徐々に低下し、第 III 期には統計学的に有意な降下が認められた ($P < 0.01$, Wilcoxon test)。Mex 群ではほとんど不変であり、統計学的に有意な変動は認められなかった。両薬剤群間で比較すると、投薬第 III 期における Pin 群の血圧が Mex 群より低いとの結果であった。

一方、拡張期血圧は Mex 群において第 II, III 期に有意な上昇が認められたが、Pin 群では有意な変動が認められなかった。しかしながら両薬剤群間には有意な差は認められなかった (図 4)。

3) 副作用

副作用は、Mex 群 16 例 (23%) 26 件、Pin 群 16 例 (22%) 24 件発現した。症状は表 6 に示すように消化器系のものが多く、Mex 群 15 件、Pin 群 14 件、精神神経系症状は Mex 群 8 件、Pin 群 8 件、その他の症状として Mex 群 3 件、Pin 群 2 件であった。その内中止例は Mex 群 6 例、Pin 群 7 例であった。いずれの症状も試験終了後に消失している。

4) 臨床検査値

測定した個々の症例のうち、正常値から異常値に転じた症例と担当医師のコメントを表 7 に示した。CTR 異常の 3 例 (症例 1, 2, 4) は、中央委員会にて異常と判断された (CTR 5% 以上増大) ものである。薬剤との因果関係はいずれも不明確である。担当医により異常と判断された 4 例はいずれも Pin 群であった。薬剤に起因すると判断されたものは症例 6 の 1 例のみであった。本症例の CPK は投与前 79 U が 100 U (第 I 期終了時) → 624 U (投与終了時) と急激に上昇したが投与終了後は、246 U (終了後 2 日目) → 152 U (同, 4 日目) と回復した。なお、本症例は自覚的異常は訴

表7 臨床検査値異常例

症例	薬剤	検査項目	正常値	測定値 (投与前→投与後)	担当医師のコメント
1	Mex	CTR (%)	50%以下	52.2*→58.0*	薬剤との因果関係は不明
2	Pin	CTR (%)	50%以下	48→54*	軽度の心拡大を認める。薬剤との因果関係は不明
3	Pin	WBC (/mm ³)	4500~9000	8600→11700*	試験薬によるものとは考えられない プレドニンを併用したためと思われる
		CPK (IU)	80以下	48→86*	
		総コレステロール (mg/dl)	133~255	242→259*	
4	Pin	CTR (%)	50%以下	46→53*	CTR 増大は薬剤によるかも知れない
5	Pin	GPT (U)	7~30	20→37*	薬剤との因果関係は不明であるが、追跡値は正常であった
		CPK (IU)	0~120	101→133*	
6	Pin	CPK (IU)	40~160	79→624*	試験薬によると思われる。自覚症状はなし

* 異常値

えなかった。

11. 概括安全度

安全度で「軽度」以上と何らかの問題が生じた例は、Mex 群16例 (23%) Pin 群18例 (25%) で、両薬剤群間に有意差は認められなかった (表5-5)。

なお、Pin 群18例のうち2例は、臨床検査値の異常により判定された症例である。

12. 有用度

効果と安全性を加味した有用度において有用以上の症例は、Mex 群42例 (61%)、Pin 群28例 (38%) と Mex 群が Pin 群に比し有意に優れる結果が得られた ($P < 0.001$, U-test, $P < 0.05$, χ^2 -test, Fisher の直接確率法, 表5-6)。

V. 考 案

抗不整脈薬は Vaughan-Williams らにより Class I ~IV に分類されている。Class I は心筋細胞の活動電位立ち上がり速度を抑制する群である。この群には mexiletine を含め quinidine, procainamide, lidocaine などが属する。Class II 薬は β -blocker で、今回対照薬とした pindolol のほか、propranolol など繁用されている多数の薬がある。Class III は、心筋細胞の再分極速度と不応期を延長する薬物で amiodarone などが、Class IV はカルシウム拮抗剤で verapamil などがこれに該当する。

Mexiletine は Class I 薬の中でも活動電位持

続時間を短縮する Class Ib 薬で、lidocaine, diphenylhydantoin と同じ群に分類される。本薬は、実験的に誘発した不整脈 (Halothan-adrenaline 誘発¹⁾, Ouabain 誘発²⁾, 冠動脈結紮による誘発³⁾) を抑制し、Purkinje 線維の自動能を抑制し⁴⁾, 心室細動閾値を上昇させる^{3), 5)}ことが報告されている。また本薬は、Purkinje 線維や心室筋の刺激伝導を抑制する⁴⁾が、洞結節の刺激生成能にはほとんど影響を与えず、房室結節間の伝導の抑制も少ない⁶⁾。しかもこの薬剤の血行動態に及ぼす影響は disopyramide, lidocaine などよりも少ないと言われている⁷⁾。

臨床報告では、欧州を中心に mexiletine 600~750 mg/日 で procainamide または β -blocker の tolamolol よりも優れた成績が得られており^{8), 9)}, lidocaine を含め他剤無効例にも有効であったとの報告^{10), 11)}も見受けられる。また、我々は日本人の心室性期外収縮に対して本剤が 300~450 mg/日 で有効かつ安全に用いられることを既に報告した^{12), 13)}。一方 pindolol は、内因性交感神経刺激作用を有し、心収縮力低下作用が少ない β -blocker である。抗不整脈作用は pindolol の 0.02 mg/kg と propranolol 0.1 mg/kg がほぼ同等の効果を示すとの報告がある¹⁴⁾。臨床的には、洞性頻脈、上室性不整脈、心室性不整脈に有効であるとの報告がある^{15)~17)}。また麻酔時に発生する不整脈にも有効との報告が数多くなされている^{18)~20)}。

我々は、種々の心疾患にともなう心室性期外収縮の頻発例を対象として治療効果および副作用を検討することを目的としたことから、 β -blockerのうち強力な抗不整脈作用を有し、心収縮力低下作用が弱いことから安全に用いる薬剤であること、また臨床的にも頻用されていることから pindolol を対照薬として選択した。

抗不整脈薬の薬効評価法については、未だ一定の見解が得られていないが、諸家の報告では、心電図記録を1分、2分、3分で行うなど、必ずしも一定していない^{21)~23)}。近年開発され、信頼性の高い Holter ECG は、解析の煩雑性などの点から抗不整脈薬の二重盲検法による評価には、国内ではあまり用いられていない。我々は mexiletine の臨床効果について Holter ECG と3分間 ECG の双方を用いて既に検討を重ねてきた^{12),13)}。そこで今回も Holter ECG と3分間 ECG の双方を用いて二重盲検試験を実施した。

対象患者の心室性期外収縮数については、我々が以前実施した試験成績¹³⁾において、30拍/3分以上の症例で抗不整脈効果を捕えやすいことが判明し、他家も同様に10拍/分以上の症例を対象に検討がなされるべきであるとの見解を述べている²⁴⁾。このことから、今回の対象を30拍/3分以上と規定して実施した。

心室性期外収縮数は3分間 ECG では Mex 群が Pin 群に比しやや勝るものの両群ともに有意な減少を認めたが、Holter ECG では Mex 群で有意な減少を認めたのみで、Pin 群では有意な減少を認めなかった。従って、3分間 ECG にて不整脈の薬効評価を行うことには問題が残ることが示唆されるが、患者の自覚症状や主治医の印象を含んだ薬剤の評価を参考にすればその信頼性が高まることが期待されたとの結果を得た。

今回の治験による Mex 群の有効率64%は我々が既に報告した open study¹³⁾の450 mg/日以下の症例のそれ(64%)とほぼ一致したが、Pin 群の有効率40%は他家の open study の成績^{15)~17)}(80~100%)よりも明らかに低かった。これらの open study では心室性不整脈のみならず上室性不整脈患者も対象としており、この成績の不一致は恐らく対象あるいは治験方法の差によるものと思われる。一方、Holter ECG での Mex 群の有効率58%は外国の二重盲検試験の成績^{8),9)}とほぼ一

致した成績(50~68%)であった。

自覚症状は全体の約4%の症例で認められ、症状は不整脈感と動悸が主なものであった。改善率は Mex 群がやや勝る傾向があり、胸部圧迫感、息切れ、動悸、不整脈感の順で改善度合が高かった。いずれの症状もほぼ投薬期の経過とともに改善した。

心電図波形は、Pin 群で QTc と RR 時間に若干の変動がみられたのみで、Mex 群では全く有意な変動はみられなかった。Class I 薬の中には quinidine, disopyramide などのように QRS, QTc 時間を延長させるものもあるが、同じ Class I の mexiletine ではそれらの延長がみられなかった点からも、この薬剤が lidocaine 様であると言える。

血圧では Mex 群でその変動は僅かであったが、Pin 群では投与経過とともに収縮期血圧が低下した。Pindolol が強力な降圧効果を有することは衆知のごとくであり、この試験においてもその作用は明らかとなった。一方、脈拍数は両薬剤群ともに有意な変動を認めず、双方の陰性変時作用は弱いことが示唆された。

副作用は、Mex 群、Pin 群ともに同程度の発現率であり、症状としては両群とも消化器系のものが多かった。Mex 群の副作用発現率は23%と、既に報告した open study¹³⁾のそれ(14.3%)より高値であり、また外国における報告(5~16%)^{8),9)}と比べると同等ないしやや多めであった。症状の内容としては、open study ないし他家の報告とほぼ一致していると言え、disopyramide などにみられる排尿障害、眼調節障害などの抗コリン作用等に起因するものは全くみられなかった。一方、Pin 群の副作用発現率は22%であった。他家の報告では15~30mg/日投与時の副作用発現率は open study では7~14%^{15,16,25)}、二重盲検試験では16~33%^{26~28)}であり、我々の成績とおおむね一致している。発現した症状は、他家の報告とほとんど差は認められなかった。

臨床検査値は、Mex 群1例、Pin 群6例に異常値がみられた。Pin 群では今鷹らの報告²⁹⁾にもみられるが CPK 値が著明に上昇した1症例があった。

最終全般改善度、概括安全度、有用度について患者背景により層別し、検討した(附表)。最終全

般改善度と有用度は、Mex 群が Pin 群に比し有意に優れる結果が多かったが、概括安全度はほぼ同等であった。

以上のごとく、mexiletine の心室性期外収縮に対する臨床効果は pindolol に比して有意に優れ、安全性は両薬剤ともに同等であることから、mexiletine は心室性期外収縮患者に対しては pindolol よりも有用性の高い優れた薬剤であるとの結果を得た。

謝辞：Holter ECG の分析に多大なご努力を賜りました名古屋保健衛生大学医用電子処理学、岡島光治教授ならびに教室員の方々に深謝致します。また下記の研究者につきましても研究実施について御協力をいただきましたことを併せ感謝致します。

〔文 献〕

- 1) Allen JD, Kofi Ekue JM; Shanks RG, Zaidi SA: The effect of Kö 1173, a new anticonvulsant agent on experimental cardiac arrhythmias. *Brit J Pharmacol* 45: 561-573, 1972
- 2) Singh BN, Vaughan Williams EM: Investigations of the mode of action of a new antiarrhythmic drug, Kö 1173. *Brit J Pharmacol* 44: 1-9, 1972
- 3) Allen JD, James RGG, Kelly JG, Shanks RG, Zaidi SA: Comparison of the effects of lignocaine and mexiletine on experimental ventricular arrhythmias. *Postgrad Med J* 53 (suppl 1): 35-45, 1977
- 4) Iwamura N, Shimizu T, Toyoshima H, Toyama J, Yamada K: Electrophysiological actions of a new anti-arrhythmic agent on isolated preparations of the canine Purkinje fiber and ventricular muscle. *Cardiology* 61: 329-340, 1976
- 5) Henning B, Merx W, De Bakker JMT, Effert S: The antifibrillatory effect of Mexitil (Kö 1173) in experimentally induced myocardial infarction. *Verh dtsch Ges Inn Med* 82: 1232-1233, 1976
- 6) Okuma K, Sugiyama S, Wada M, Sugeno Y, Niimi N, Oguri H, Toyama J, Yamada K: Experimental studies on the antiarrhythmic action of a lidocaine analog. *Cardiology* 61: 289-297, 1976
- 7) 宇高義夫, 古川洋一郎, 佐藤千代子, 富谷久雄, 出口不二夫, 水野毅, 中山章, 斉藤俊弘, 小川道一, 稲垣義明: Mexiletine 静注の血行動態への影響. *臨床薬理* 13: 49, 1982
- 8) Campbell RWF, Talbot RG, Dolder MA, Murray A, Prescott LF, Julian DG: Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction treated with procainamide or mexiletine. *Postgrad Med J* 53 (Suppl 1): 150-153, 1977
- 9) Jewitt DE, McComish M, Jackson G: Controlled comparison of mexiletine, procainamide and tolamolol in ventricular arrhythmias complicating coronary artery disease. *Circulation* 51/52 (Suppl II): 199, 1975
- 10) Campbell NPS, Kelly J, Pantridge JF, Shanks RG, Strong JE: The evaluation of Kö 1173 in patients with cardiac arrhythmias. *Brit J Pharmacol* 47: 654, 1973
- 11) 山田和生, 外山淳治, 水野康, 野村雅則, 外畑巖, 沢田健, 林博史, 横田充弘他: Mexiletine の不整脈に対する効果. 心室性期外収縮に対する有効投与量とその血漿中濃度, 薬理と治療投稿中
- 12) 山田和生, 外山淳治, 小川宏一, 神戸忠, 元田憲, 下村克朗, 杉本恒明, 外畑巖, 竹沢英郎他: 不整脈治療薬 mexiletine の効果と安全性の検討—多施設 open study—: 薬理と治療投稿中
- 13) 吉田剛, 高野光子, 田村昭子, 久保田宏宗, 鈴木公雄, 古川幸道: 新しい β -遮断剤 LB-46 の心機能に及ぼす影響ならびに抗不整脈作用について. *麻酔* 19: 515, 1970
- 14) 太田重二郎: 各種不整脈, 頻脈, 心房細動に対する LB-46 の使用経験および高血圧症に使用した LB-46 の降圧効果. *新薬と臨床* 23: 1549, 1974
- 15) 比江嶋一昌, 坂本保己: 抗不整脈剤としての pindolol, *新薬と臨床* 22: 2025, 1973
- 16) 相坂正夫: β -遮断剤 LB-46 の抗不整脈作用, *新薬と臨床* 20: 207, 1971
- 17) 新井豊久, 瓜田雅子, 神谷浩二, 山本敏江, 竹島登, 難波芳道, 松浦正司, 楊啓三, 鈴木朝勝: 新 β -遮断剤 LB-46 の臨床的使用経験について. *新薬と臨床* 21: 1417, 1972
- 18) 戸崎洋子, 吉矢生人, 吉川清, 恩地裕: 新抗不整脈剤 LB-46 の全身麻酔中に発生した不整脈に対する使用経験. *麻酔* xx: 74, 1971
- 19) 久保田宗宏, 鈴木公雄, 北条康, 安田耕一郎, 武谷敬之, 後藤康之, 吉田剛, 古川幸道: 新しい β -遮断剤 LB-46 の抗不整脈作用について. *麻酔* xx: 829, 1970
- 20) 吉利和, 太田怜, 山崎昇, 戸山靖一, 高橋政夫, 小笠原道夫, 宮下英夫, 山根至二, 稲垣義明他: カルテオロールとプロプラノロールの期外収縮に対する二重盲検試験. *医学のあゆみ*, 113: 508, 1980
- 21) 木下安弘, 徳政義和, 小川道一, 渡辺伸宏, 山口

- 昇一，太田重二郎他：心室性期外収縮に対する
oxprenolol の治療効果—二重盲検法による比較
試験—。新薬と臨床23：983，1974
- 23) 木村栄一，真島三郎，田中恒男：Disopyramide，
その抗不整脈効果の多施設二重盲検試験による判
定。心臓10：570，1978
- 24) 木村栄一，斧田太公望，宮原光夫，金沢知博，新
谷博一，水野康，早瀬正二他：不整脈，特に期外
収縮，発作性心房細動および発作性頻拍に対する
prajmaline bitartrate の効果。心臓6：347，1974
- 25) 橋田昌晴，伴野祥一，塩野雄二郎，田島郁文，村
田和彦他：高血圧症における Pindolol (Carvis-
ken) の使用経験。新薬と臨床14：95，1977
- 26) 荒川規矩男，広木忠行，小川暢也，亀井洋子，河
野恒文，水野裕雄他：本態性高血圧症に対するブ
ニトロロールの降圧効果—ピンドロールを対照と
した二重盲検群間比較—。臨床と研究59，1611，
1982
- 27) 岸本道太，花岡和一郎，太田怜，本間紀久雄，柴
田淳一他：狭心症に対する pindolol と propran-
olol の効果と有用性についての検討（二重盲検
法による）。医学のあゆみ114：481，1980
- 28) 村上元孝，池田正男，石原国，大池弥三郎，荻野
耕一，金子好宏他：本態性高血圧に対するピンド
ロールの降圧効果ならびにその有用性についての
検討。医学のあゆみ114：395，1980

- 29) 今鷹耕二，関 顕，高橋伸夫，藤井潤：Pindolol 投
与中の高血圧患者にみられた血清 CPK 上昇，医
学のあゆみ115：116，1980

*世話人代表

**執筆者

***中央委員

- 1) 名古屋大学環境医学研究所呼吸循環部門
2) 愛知医科大学第3内科
3) 金沢医科大学循環器内科
4) 金沢大学医学部第2内科
5) 岐阜大学医学部第2内科
6) 国立循環器病センター内科
7) 富山医科薬科大学医学部第2内科
8) 名古屋市立大学医学部第3内科
9) 名古屋大学医学部第1内科
10) 名古屋大学医学部第2内科
11) 名古屋大学医学部第3内科
12) 名古屋保健衛生大学内科
13) 浜松医科大学第3内科
14) 三重大学医学部第1内科

〈協同研究施設および研究者〉

浅の川病院	内 科	茶 谷 隆
安城更生病院	内 科	長 屋 昭 夫
石川県立中央病院	内 科	金 谷 法 忍
石川県立中央病院	内 科	森 清 男
岐阜市民病院	内 科	森 矩 尉
県立岐阜病院	内 科	安 江 隆 夫
県立岐阜病院	内 科	石 黒 源 之
県立総合塩浜病院	第2内科	渡 辺 一 美
県立総合塩浜病院	第2内科	藤 田 公 明
県立総合塩浜病院	第2内科	加 藤 重 毅
国立名古屋病院	循環器科	渡 辺 俊 也
済生会松阪病院	内 科	井 阪 直 樹
昭和病院	内 科	宮 垣 仁 實
大同病院	内 科	都 築 実 紀
中勢病院	内 科	小 寺 崇
中京病院	循環器科	大 石 洋
東海中央病院	内 科	谷 村 英 彦
東海病院	内 科	近 藤 隆
陶生病院	内 科	若 松 良 隆

東濃病院	内 科	沢 田 健
豊橋市民病院	内 科	高 沢 昭 典
名古屋掖済会病院	内 科	棚 橋 淑 文
名古屋第Ⅰ赤十字病院循環器科		堀 場 希 次
名古屋第Ⅰ赤十字病院循環器科		堀 一 彦
名古屋第Ⅰ赤十字病院循環器科		相 原 信 夫
名古屋第Ⅱ赤十字病院循環器科		伊 藤 昭 男
名古屋東市民病院	内 科	土 田 哲 男
鳴和総合病院	内 科	川 崎 英
半田市民病院	内 科	土 屋 整 也
福井県立病院	内 科	嵯 峨 孝
福井循環器病センター	内 科	三 船 順 一郎
三菱名古屋病院	内 科	市 江 良 康
名城病院	内 科	水 谷 恵 次
名城病院	内 科	加 藤 忠 之
名城病院	内 科	今 井 康 博
名城病院	内 科	服 部 正 樹
山本総合病院	内 科	野 尻 秋 彦
八千代病院	内 科	渡 辺 穎 介

附表 層 別 成 績 (1)

		薬剤	最終全般改善度		概 括 安 全 度		有 用 度	
			≧ (%)	Statistical Analysis	< (%)	Statistical Analysis	≧ (%)	Statistical Analysis
性	男	Mex	22/31 (71)	Mex>Pin**	7/31 (23)	NS	22/31 (71)	Mex>Pin**
		Pin	14/38 (37)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{U-test} \\ x^2\text{-test} \\ \text{Fisher} \end{array} \right\}$	8/38 (21)		15/38 (39)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{U-test} \\ \text{Mex>Pin}^* \\ x^2\text{-test} \\ \text{Fisher} \end{array} \right\}$
	女	Mex	21/38 (55)	NS	9/38 (24)	NS	20/38 (53)	Mex>Pin+
		Pin	13/35 (37)		10/35 (29)		13/35 (37)	(U-test)
年 齢 (歳)	～29	Mex	7/10 (70)	Mex>Pin* (U-test)	3/10 (30)	NS	8/10 (80)	Mex>Pin+
		Pin	0/4 (0)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Mex>Pin}^+ \\ x^2\text{-test} \\ \text{Fisher} \end{array} \right\}$	0/4 (0)		1/4 (25)	(U-test)
	30～49	Mex	14/21 (67)	Mex>Pin*	4/21 (19)	NS	14/21 (67)	Mex>Pin*
		Pin	8/21 (38)	(U-test)	8/21 (38)		8/21 (38)	(U-test)
	50～69	Mex	16/29 (55)	NS	5/29 (17)	NS	15/29 (52)	Mex>Pin+
		Pin	15/38 (39)		8/38 (21)		15/38 (39)	(U-test)
	70～	Mex	6/9 (67)	NS	4/9 (44)	NS	5/9 (56)	NS
		Pin	4/10 (40)		2/10 (20)		4/10 (40)	
体 重 (kg)	～<50	Mex	14/20 (70)	Mex>Pin+	5/20 (25)	NS	12/20 (60)	Mex>Pin+
		Pin	7/18 (39)	(U-test)	5/18 (28)		7/18 (39)	(U-test)
	50～<70	Mex	26/45 (58)	Mex>Pin+	11/45 (24)	NS	27/45 (60)	Mex>Pin* (U-test)
		Pin	18/49 (37)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{U-test} \\ x^2\text{-test} \\ \text{Fisher} \end{array} \right\}$	11/49 (22)		19/49 (39)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Mex>Pin}^+ \\ x^2\text{-test} \\ \text{Fisher} \end{array} \right\}$
	70～	Mex	3/4 (75)	NS	0/4 (0)	NS	3/4 (75)	NS
		Pin	2/6 (33)		2/6 (33)		2/6 (33)	
入 院 ・ 外 来 の 別	入 院	Mex	7/13 (54)	NS	2/13 (15)	NS	7/13 (54)	NS
		Pin	11/23 (48)		5/23 (22)		10/23 (43)	
	外 来	Mex	36/56 (64)	Mex>Pin** (U-test)	14/56 (25)	NS	35/56 (63)	Mex>Pin** (U-test)
		Pin	16/50 (32)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Mex>Pin}^* \\ x^2\text{-test} \\ \text{Fisher} \end{array} \right\}$	13/50 (26)		18/50 (36)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Mex>Pin}^* \\ x^2\text{-test} \\ \text{Fisher} \end{array} \right\}$
基 礎 疾 患	な し	Mex	23/36 (64)	Mex>Pin**	9/36 (25)	NS	22/36 (61)	Mex>Pin**
		Pin	11/36 (31)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{U-test} \\ \text{Fisher} \\ \text{Mex>Pin}^* \\ (x^2\text{-test}) \end{array} \right\}$	10/36 (28)		12/36 (33)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{U-test} \\ \text{Fisher} \\ x^2\text{-test} \end{array} \right\}$
	あ り	Mex	20/33 (61)	NS	7/33 (21)	NS	20/33 (61)	Mex>Pin+
		Pin	16/37 (43)		8/37 (22)		16/37 (43)	(U-test)

Mex: Mexiletine, Pin: Pindolol, ***: P<0.001, **: P<0.01, *: P<0.05, +: P<0.10, NS: not significant

附表 層 別 成 績 (2)

		薬剤	最終全般改善度		概 括 安 全 度		有 用 度	
			≧ (%)	Statistical Analysis	< (%)	Statistical Analysis	≧ (%)	Statistical Analysis
合 併	な し	Mex	31/45 (69)	Mex>Pin*** (U-test)	9/45 (20)	NS	30/45 (67)	Mex>Pin*** (U-test)
		Pin	12/41 (29)	Mex>Pin** (χ^2 -test)	15/41 (37)		13/41 (32)	Mex>Pin** (χ^2 -test)
症	あ り	Mex	12/24 (50)	NS	7/24 (29)	NS	12/24 (50)	NS
		Pin	15/32 (47)		3/32 (9)		15/32 (47)	
罹 病 期 間	～ 1 カ 月	Mex	1/3 (33)	NS	1/3 (33)	NS	0/3 (0)	NS
		Pin	0/0 (0)		0/0 (0)		0/0 (0)	
病 期	1 カ 月 ～ 1 年	Mex	16/20 (80)	Mex>Pin*** (U-test)	1/20 (5)	NS	16/20 (80)	Mex>Pin*** (U-test)
		Pin	5/23 (22)	(χ^2 -test)	3/23 (13)		6/23 (26)	Mex>Pin** (Fisher)
期	1 年～ 3 年	Mex	8/16 (50)	Mex>Pin* (U-test)	8/16 (50)	NS	10/16 (63)	Mex>Pin* (U-test)
		Pin	3/13 (23)	(U-test)	5/13 (38)		3/13 (23)	Mex>Pin+ (χ^2 -test)
間	3 年以上	Mex	7/13 (54)	NS	1/13 (8)	NS	6/13 (46)	NS
		Pin	10/21 (48)		6/21 (29)		10/21 (48)	
	不 明	Mex	11/17 (65)	NS	5/17 (29)	NS	10/17 (59)	NS
		Pin	9/16 (56)		4/16 (25)		9/16 (56)	
併 用 薬	な し	Mex	17/24 (71)	Mex>Pin** (χ^2 -test)	8/24 (33)	NS	17/24 (71)	Mex>Pin** (χ^2 -test)
		Pin	6/24 (25)	Mex>Pin* (U-test)	4/24 (17)		7/24 (29)	Mex>Pin* (U-test)
	あ り	Mex	26/45 (58)	Mex>Pin* (U-test)	8/45 (18)	NS	25/45 (56)	Mex>Pin* (U-test)
		Pin	21/49 (43)	(U-test)	14/49 (29)		21/49 (43)	(U-test)
前 観 察 期 外 終 了 縮 時 数 の (3 分)	～ 29	Mex	5/6 (83)	Mex>Pin** (χ^2 -test)	5/6 (83)	NS	4/6 (67)	Mex>Pin* (U-test)
		Pin	1/12 (8)	Mex>Pin+ (U-test)	4/12 (33)		1/12 (8)	(χ^2 -test)
	30～99	Mex	29/49 (59)	Mex>Pin* (U-test)	8/49 (16)	NS	30/49 (61)	Mex>Pin** (U-test)
		Pin	21/52 (40)	(U-test)	14/52 (27)		21/52 (40)	Mex>Pin+ (Fisher)
	100～	Mex	5/9 (56)	NS	2/9 (22)	NS	5/9 (56)	NS
		Pin	3/6 (50)		0/6 (0)		4/6 (67)	
	不 明	Mex	4/5 (80)	NS	1/5 (20)	NS	3/5 (60)	NS
		Pin	2/3 (67)		0/3 (0)		2/3 (67)	

Mex : Mexiletine, Pin : Pindolol, ***: P<0.001, **: P<0.01, *: P<0.05, +: P<0.10, NS: not significant

附表 層 別 成 績 (3)

		薬剤	最終全般改善度		概 括 安 全 度		有 用 度		
			≧ (%)	Statistical Analysis	< × (%)	Statistical Analysis	≧ (%)	Statistical Analysis	
Lown 分類 (3 による E C G	Grade	Mex	31/46 (67)	Mex>Pin**	10/36 (22)	NS	29/46 (63)	Mex>Pin** (U-test)	
	2 以下	Pin	20/55 (36)	$\left[\begin{array}{l} \text{U-test} \\ x^2\text{-test} \\ \text{Fisher} \end{array} \right]$	16/55 (29)		21/55 (38)	Mex>Pin* $\left[\begin{array}{l} x^2\text{-test} \\ \text{Fisher} \end{array} \right]$	
	Grade	Mex	7/17 (41)	NS	4/17 (24)	NS	8/17 (47)	NS	
	3 以上	Pin	7/17 (41)		2/17 (12)		7/17 (41)		
	不 明	Mex	5/6 (83)	NS	2/6 (33)	NS	5/6 (83)	NS	
		Pin	0/1 (0)		0/1 (0)		0/1 (0)		
CTR (%)	~<50	Mex	18/24 (75)	Mex>Pin*	7/24 (29)	NS	17/24 (71)	Mex>Pin* $\left[\begin{array}{l} \text{U-test} \\ \text{Fisher} \end{array} \right]$	
		Pin	8/23 (35)	$\left[\begin{array}{l} \text{U-test} \\ x^2\text{-test} \\ \text{Fisher} \end{array} \right]$	5/23 (22)		9/23 (39)	Mex>Pin+ ($x^2\text{-test}$)	
	50~<55	Mex	17/26 (65)	Mex>Pin+	2/26 (8)	$\left[\begin{array}{l} \text{U-test} \\ \text{Fisher} \end{array} \right]$ Mex>Pin+ ($x^2\text{-test}$)	17/26 (65)	Mex>Pin*	
		Pin	12/28 (43)	(U-test)	9/28 (32)		12/28 (43)	(U-test)	
	55~<60	Mex	4/12 (33)	NS	5/12 (42)	NS	4/12 (33)	NS	
		Pin	3/9 (33)		1/9 (11)		4/9 (44)		
	60~	Mex	1/2 (50)	NS	0/2 (0)	NS	1/2 (50)	NS	
		Pin	2/3 (67)		0/3 (0)		1/3 (33)		
	不 明	Mex	3/5 (60)	Mex>Pin+	2/5 (40)	NS	3/5 (60)	Mex>Pin*	
		Pin	2/10 (20)	(U-test)	3/10 (30)		2/10 (20)	(U-test)	
	投 与 量	定 量	Mex	18/23 (78)	NS	4/23 (17)	NS	18/23 (78)	NS
			Pin	10/17 (59)		0/17 (0)		9/17 (53)	
増 量		Mex	16/35 (46)	Mex>Pin*	4/35 (11)	NS	18/35 (51)	Mex>Pin*	
		Pin	16/47 (34)	(U-test)	11/47 (23)		17/47 (36)	(U-test)	
中 止		Mex	9/11 (82)	NS	8/11 (73)	NS	6/11 (55)	NS	
		Pin	1/9 (11)		7/9 (78)		1/9 (11)		

Mex : Mexiletine, Pin : Pindolol, ***: P<0.001, **: P<0.01, *: P<0.05, +: P<0.10, NS: not significant