研 究

Aprindine(MS-5075)カプセルの期外収縮に対する臨床効果 —多施設二重盲検比較試験による検討—

加藤和三^{①****} 早川弘一^{②*} 上田慶二^③ 田辺晃久^④
飯沼宏之^{①***} 津谷喜一郎^⑤ 佐久間昭^{⑤**}

Aprindine (AP) の心室性期外収縮 (VPC) および上室性期外収縮 (SVPC) に対する臨床効果を disopyramide (DP) を対照薬とする多施設二重盲検群間比較試験により検討した。

AP は 1 回 20mg, DP は 1 回 100mg をおのおの 1 日 3 回, 2 週間経口投与し, VPC ではホルター心電図を, SVPC では 3 分間心電図を中心に評価した。対象は VPC 200 例 (AP 群 100 例, DP 群 100 例), SVPC 75 例 (AP 群 39 例, DP 群 36 例) であった。VPC については, 全般改善度, 有用度ともに AP 群の方が DP 群より有意に優れており, 安全度では両群間に差がなかった。一方, SVPC では, 全般改善度, 安全度, 有用度に関し両群間に有意差はなく同等と考えられた。副作用ならびに臨床検査値の異常変動の発生率は, 両群間ほぼ同様であり重篤なものはみられなかった。

以上より, aprindine は心室性期外収縮に対し disopyramide より優れた有用性を有し, 上室性期外収縮にもそれとほぼ同等に有用であると結論された。

The clinical evaluation of aprindine (MS-5075) capsules on premature contractions — multi-center double blind study— Kazuzo Kato^{①****}, Hirokazu Hayakawa^{②*}, Keiji Ueda^③, Teruhisa Tanabe^④, Hiroyuki Iinuma^{①***}, Kiichiro Tsutani^⑤, Akira Sakuma^{⑤**} ① Dept. of Internal Medicine Cardiovascular Institute Hospital ② 1st Dept. of Internal Medicine Nippon Medical School ③ Dept. of Cardiology Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital ④ 1st Dept. of Internal Medicine Tokai University ⑤ Dept. of Clinical Pharmacology Medical Research Institute Tokyo Medical and Dental University

結 言

Aprindine はベルギーで開発された局所麻酔作用を有する新しい抗不整脈薬であり, Vaughan

Williams の分類では Na チャネルを抑制する class I に属する¹⁾²⁾。本剤は経口並びに静脈内投与にて心室性および上室性不整脈に優れた有用性を有することが認められており^{3)~18)}, すでにヨーロッパを中心にベルギー他 9 カ国で発売を許可され, 臨床的に広く使用されている。

著者らはさきに全国 37 施設の協同研究により本剤の有効性および安全性を確認するとともに, その日本人における至適用量を検索した¹⁹⁾。今回は, その成績にもとづいて, 本剤の心室性期外収縮 (VPC) および上室性期外収縮 (SVPC) に対す

(1985 年 7 月 9 日 原稿受領)

- ①心臓血管研究所内科
(〒106 東京都港区六本木 7-3-10)
- ②日本医科大学第 1 内科
(〒113 東京都文京区千駄木 1-1-5)
- ③東京都養育院付属病院診療第 1 部
(〒173 東京都板橋区栄町 35-2)
- ④東海大学第 1 内科
(〒259-11 伊勢原市望星台)
- ⑤東京医科歯科大学難治疾患研究所
(〒101 東京都千代田区神田駿河台 2-3-10)

*代表世話人

**コントローラー

***論文執筆者

Keywords

aprindine
多施設二重盲検比較試験
心室性期外収縮
上室性期外収縮

る有用性を、現在わが国で広く使用されている disopyramide カプセル (Rythmodan®カプセル) を対照薬とし、多施設二重盲検群間比較試験により検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対 象

昭和58年7月から59年6月の1年間に表1に示す47施設に入院あるいは外来受診した患者中、原則として観察期の異った日における2回の3分間心電図でいずれも15拍/3分以上の期外収縮(心室性または上室性)、あるいは24時間連続心電図(ホルター心電図: DCG)で5,000拍/24時間以上の心室性期外収縮を有し、かつ試験参加に同意の得られたものを対象とした。

ただし、①うっ血性心不全、②心不全はなくても著明な心拡大、③房室ブロック、心室内伝導障害、洞不全症候群、④発症4週間以内の急性心筋梗塞、⑤肝・腎機能障害、⑥排尿障害ないしその出現の恐れ、⑦白血球減少症、⑧パーキンソン症候群、⑨てんかん発作、⑩緑内障、⑪薬物アレルギー、を有するもの、⑫妊婦および授乳中の女性、および⑬その他主治医が不適当と認めたものは対象から除外することとした。

なお、年齢は15~76歳を原則とし、試験期間中は入院・外来の変更を行わないこととした。

2. 試験薬剤

試験薬剤には、① aprindine (AP) を 20mg 含有するカプセルおよびそれと識別不可能な placebo カプセル、② disopyramide (DP) を 100mg 含有するカプセルおよびそれと識別不可能な placebo カプセルを用いた。

これらの薬剤は、AP 群用 (AP20mg と DP placebo 各1カプセル) または DP 群用 (AP placebo と DP100mg 各1カプセル) の組合せとして分包し、各42包を1例分として小箱に収めた。VPC 用は6例分、SVPC 用は4例分を1組とし、1組の中に AP 群と DP 群が同数となるようコントローラーにより割り付けられた。

なお、コントローラーはこの割り付けに先立ち各試験薬剤中から無作為にサンプルを抜き取り、星薬科大学薬剤学教室永井恒司教授に品質試験を依頼した。試験開始時および終了後の2回にわたり placebo との識別不能性、両薬剤の含有量、崩

壊性などの規格適合性を試験した結果、両薬剤とも規格に合致していることが確認された。

3. 投与方法

原則として2~7日間の観察期につづき、割り付けにしたがって1回2カプセルずつ1日3回、14日間投与することとした。

試験薬剤の投与量は AP 群は aprindine 60mg/日、DP 群は disopyramide 300mg/日である。

なお、観察期以前に他の抗不整脈薬を用いていた患者では、1週間以上の wash out 期間をおいた。

4. 併用薬剤

試験期間中は他の抗不整脈薬の使用は禁止したが、VPC を対象とする試験においては以前から継続中のジギタリス製剤の併用は用量を変えないことを条件に可とした。

なお、不整脈に影響をおよぼさないとみられる合併症治療薬は継続して差しつかえないこととしたが、その用法・用量の変更は避けた。

5. 観察項目および時期

VPC 群では観察期に日を変えて2回および治療期終了近くに1回3分間心電図ならびに12誘導心電図、観察期および治療期(服薬開始後11~14日目)に各1回24時間連続心電図(ホルター心電図: DCG)を記録した。SVPC 群では3分間および12誘導心電図を同様に記録したが、DCG は省いた。

DCG からは各1時間毎および1日の VPC 数を測定し、さらに Lown ら²⁰⁾の基準に従って重症度分類(1, 2, 3, 4a, 4b, 5)を行った。3分間心電図では3分間における期外収縮数(心室性または上室性)、12誘導心電図では RR 間隔、PQ 時間、QRS 幅、QTc を測定した。

また、主治医は観察期および治療期中不整脈にもとづく自覚症状(どろき、胸部不快感、めまい等)ならびに治療期に発現した副作用について問診し、おのおのの程度を強度、中等度、軽度またはなしに分けて記録した。なお、副作用については発現日時、症状の種類、処置、経過、試験薬剤との関連性などを記録した。

さらに、各期の終りに心拍数、血圧、心胸廓比をなるべく同一条件で測定すると同時に、血液一般検査(赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画)、血液生化

表1 試験実施施設と協同研究者

施 設 名			研 究 者 名		
北海道大学	循環器内科	安田 寿一	桜井 正之		
札幌医科大学	第2内科	飯村 攻	東海林哲郎		
斗南病院	循環器内科	尾山洋太郎			
秋田大学	第2内科	金沢 知博	三浦 傳		
山形大学	第1内科	安井 昭二	久保田 功	池田こずえ	
東北大学	第1内科	滝島 任	猪岡 英二		
自治医科大学	循環器内科	細田 磋一	野田 敏剛		
筑波大学	臨床医学系内科	伊藤 巖	山口 巖		
防衛医科大学校	第1内科	細野 清士	栗田 明	荒川 宏	渋谷 利雄
埼玉医科大学	第2内科	土肥 豊	沖本 孝雄		
千葉大学	第3内科	稲垣 義明	斉藤 俊弘	中山 章	
日本医科大学	第1内科	早川 弘一	斉藤 勉		
東京大学	第2内科	杉本 恒明	松尾 博司		
東京医科歯科大学	第1内科	比江嶋一昌	鈴木 文男	平尾 見三	久保 一郎
駿河台日本大学病院	循環器科	梶原 長雄	八木 洋		
心臓血管研究所附属病院	内 科	加藤 和三	飯沼 宏之		
東京警察病院	循環器センター	井上 清	桑木 桐一	白井 徹郎	
東京女子医科大学	心研内科	広沢弘七郎	笠貫 宏	大西 哲	
東京都養育院附属病院	診療第1部	上田 慶二			
東邦大学大橋病院	第3内科	町井 潔	二宮 健次		
榊原記念病院	循環器内科	阿部 光樹	浜本 紘	田中 寿英	小船井良夫
国立東京第二病院	循環器科	本田 正節	内藤 政人		
杏林大学	第2内科	石川 恭三	岡田 道雄		
昭和大学	第3内科	新谷 博一	片桐 敬	小林 洋一	
昭和大学藤が丘病院	内 科	長田 洋文	堤 健	橋本 通	
聖マリアンナ医科大学	第2内科	須階 二郎	三宅 良彦	渡辺 尚彦	
東海大学	第1内科	五島雄一郎	田辺 晃久	古屋 秀夫	吉川 広
浜松医科大学	第3内科	山崎 昇	小林 明	神川 正	林 秀晴
金沢大学	第1内科	服部 信	池田 孝之	久保田幸次	
富山医科薬科大学	第2内科	篠山 重威	余川 茂		
京都大学	第3内科	河合 忠一	小西 興承	池口 滋	
大阪大学	第1内科	阿部 裕	福島 正勝		
国立循環器病センター	内 科	下村 克朗	佐藤 磐男		
大阪府立成人病センター	内 科	戸山 靖一	山上 徹	鈴木 恵子	小山 正雄
近畿大学	第1内科	香取 瞭	小田 明夫		
神戸大学	第1内科	福崎 恒	小林 克也	井上 智夫	
国立姫路病院	内 科	松山 栄一	門屋 誠	中原由紀子	
鳥取大学	第1内科	真柴 裕人	古瀬 俱之	秦 正	小竹 寛
徳島大学	第2内科	森 博愛	坂東 重信		
九州大学	循環器内科	中村 元臣	荒木 春夫		
九州大学生防医研	気候内科	矢永 尚士	上野 照紀		
福岡大学	第2内科	荒川規矩男	河野 知記		
産業医科大学	第2内科	黒岩 昭夫	永元 康夫		
小倉記念病院	循環器科	延吉 正清	三岡 相啓		
久留米大学	第3内科	戸嶋 裕徳	古田陽一郎		
宮崎医科大学	第1内科	田仲謙次郎	小岩屋 靖	近藤 裕行	
長崎大学	第3内科	橋場 邦武	木谷 文博		

学検査 (GOT, GPT, Al-P, LDH, 総ビリルビン, BUN, クレアチニン, CPK, 総コレステロール, 総蛋白, Na, K, Cl, Ca), 尿検査 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン) などを実施した。

6. 評価

評価は VPC 群, SVPC 群それぞれにつき, 主治医による (1) 自覚症状改善度, (2) 全般改善度, (3) 安全度, (4) 有用度と, 中央委員会による期外収縮改善度の 5 項目について行った。各項目の判定基準をつぎに示す。

(1) 自覚症状改善度

不整脈にもとづく自覚症状があった症例につき, 観察期と治療期とを比較して, ① 著明改善, ② 改善, ③ やや改善, ④ 不変, ⑤ 悪化, の 5 段階に評価した。

(2) 全般改善度

期外収縮および自覚症状に対する試験薬剤の効果を総合して, ① 著明改善, ② 改善, ③ やや改善, ④ 不変, ⑤ 悪化, の 5 段階に評価した。

(3) 安全度

副作用の程度および臨床検査成績の経過から, ① 安全性に問題なし, ② 安全性にやや問題あり, ③ 安全性に問題あり, ④ 安全性に重大な問題あり, の 4 段階に評価した。

(4) 有用度

全般改善度および安全度を総合して, ① きわめて有用, ② 有用, ③ やや有用, ④ 有用性なし, ⑤ 好ましくない, の 5 段階に評価した。

(5) 期外収縮改善度

中央委員会において VPC では DCG による 1 日の期外収縮数および 3 分間心電図における期外収縮数, SVPC では 3 分間心電図の期外収縮数の推移にもとづき期外収縮数減少率の評価を行った。また, VPC については期外収縮日内変動および重症度の改善度も併せて評価した。

7. 問題症例の取り扱い

試験中やむを得ないときは主治医の判断により試験を中止してよいが, その場合はその理由, 処置, 経過を記録し, 可能な限り評価を行うこととした。また, 対象の選択, 試験薬剤の服用, 観察項目・時期などに関し問題のあった症例の取り扱いは開鍵前に中央委員およびコントローラーの協議により決定した。

8. Key code の保管・開鍵

試験薬剤割り付けの key code はコントローラーが保管し, 試験終了後中央委員会により全調査結果の確認・固定がすべて完了した後, 中央委員立ち合いの下に開鍵した。

なお, 本試験中に緊急事態が発生した時は試験薬剤との関係が完全に否定できる場合を除き, ただちにコントローラーへ連絡し対処することとした。試験中に緊急事態のため開鍵したものは, DP 群の 1 例 (No.129-6) のみであり, AP 群にはなかった。

9. 統計解析

自覚症状改善度, 全般改善度, 安全度, 有用度, 全般改善度および有用度の層別評価, 期外収縮改善度についての両薬剤群の比較および患者背景因子の同等性は, U-検定法および分割表 χ^2 -検定法により検討した。また, 心拍数, 血圧, 心胸廓比, 心電図所見の薬剤投与前後の比較には paired t-検定を行った。なお, 有意水準は両側 5% とした。

II. 結果

1. 心室性期外収縮 (VPC)

1) 対象例と背景因子

試験薬剤の投与をうけたのは計 225 例であったが, 開鍵前中央委員会における協議により全般改善度, 期外収縮改善度については 67 例, 安全度については 25 例, 有用度については 68 例が解析から除外されることになった。

この解析除外例の内訳は附表に示すごとくであり, その主な理由は, (1) 全般改善度, 期外収縮改善度: ① 観察期 DCG 欠測, ② 観察期 DCG 測定日が試験薬剤投与開始より 16 日以上前, ③ 観察期 DCG による期外収縮数が 2,000 拍未満, など, (2) 安全度: ① 治療期臨床検査欠測, ② 治療期に来院せず, など, (3) 有用度: ① 全般改善度もしくは安全度不採用, であった。なお, 副作用が発現し投与を中止せざるを得なかった症例は, 安全度および有用度の判定に加えた。

その結果, 評価対象例数は, (1) 全般改善度, 期外収縮改善度: 158 例 (AP 群 82 例, DP 群 76 例), (2) 安全度: 200 例 (AP 群 100 例, DP 群 100 例), (3) 有用度: 157 例 (AP 群 81 例, DP 群 76 例) となった。表 2 に以上のうち有用度解析の対象とした 157 例の背景因子を示す。性, 年齢, 基礎疾患, 観察期 DCG による期外収縮数など, いずれについても

表 2 背景因子 (VPC)

項 目	例 数	A P	D P	計	χ^2 -検定	U-検定
症 例	数	81	76	157		
性	男 性 女 性	35(43) 46(57)	34(45) 42(55)	69(44) 88(56)	$\chi^2=0.037$ P=0.8472	
年 齢	15 歳 未 満 15 ～ 29 30 ～ 39 40 ～ 49 50 ～ 59 60 ～ 76 77 歳 以 上	0(0) 11(14) 8(10) 15(19) 21(26) 23(28) 3(4)	0(0) 8(11) 10(13) 12(16) 24(32) 19(25) 3(4)	0(0) 19(12) 18(11) 27(17) 45(29) 42(27) 6(4)	$\chi^2=0.726$ P=0.9939 (2×7)	Z=0.014 P=0.9885
体 重	40kg 未 満 40 ～ 49 50 ～ 59 60 ～ 69 70kg 以 上 測 定 な し	1(1) 14(17) 34(42) 22(27) 8(10) 2(2)	2(3) 20(26) 25(33) 20(26) 7(9) 2(3)	3(2) 34(22) 59(38) 42(27) 15(10) 4(3)	$\chi^2=1.937$ P=0.8578 (2×6)	Z=0.907 P=0.3644
区 分	入 院 外 来	29(36) 52(64)	28(37) 48(63)	57(36) 100(64)	$\chi^2=0.018$ P=0.8923	
基 礎 疾 患	あ り な し	35(43) 46(57)	37(49) 39(51)	72(46) 85(54)	$\chi^2=0.473$ P=0.4915	
前 治 療 薬	あ り な し	25(31) 56(69)	29(38) 47(62)	54(34) 103(66)	$\chi^2=0.924$ P=0.3363	
併 用 薬	あ り な し	23(28) 58(72)	28(37) 48(63)	51(32) 106(68)	$\chi^2=1.276$ P=0.2587	
他の不整脈 合 併	あ り な し	14(17) 67(83)	8(11) 68(89)	22(14) 135(86)	$\chi^2=1.486$ P=0.2228	
罹 病 期 間	3 カ月未満 3 ～ 11 12 ～ 23 24 ～ 35 36カ月以上 不 明	3(4) 11(14) 6(7) 8(10) 25(31) 28(35)	2(3) 10(13) 15(20) 4(5) 20(26) 25(33)	5(3) 21(13) 21(13) 12(8) 45(29) 53(34)	$\chi^2=4.329$ P=0.5031 (2×6)	Z=0.702 P=0.4826
期外収縮数 (拍/24時間)	2,000 未 満 2,000～ 4,999 5,000～ 9,999 10,000～14,999 15,000～19,999 20,000 以 上	0(0) 7(9) 24(30) 13(16) 8(10) 29(36)	1(1) 6(8) 20(26) 10(13) 14(18) 25(33)	1(1) 13(8) 44(28) 23(15) 22(14) 54(34)	$\chi^2=1.651$ P=0.8950 (2×6)	Z=0.118 P=0.9058

〔有用度解析対象例〕 () : %

AP 群, DP 群の両群間に有意な差は認められなかった。

なお, 解析除外例中主治医による評価のなされ

たものについてはそれらを含めた評価も併せて実施することとした。

2) 全般的評価

(1) 自覚症状改善度

全般改善度解析対象例中観察期においてどうき、胸部不快感などの不整脈にもとづく自覚症状を訴えたのは、AP 群38例、DP 群39例であった。試験薬剤投与により AP 群の47%、DP 群の46%が著明改善ないし改善を示し、両群間に有意差はなかった(表3)。

(2) 全般改善度

改善以上と判定されたのは、AP 群では82例中51例(62%)、DP 群では76例中31例(41%)であり、両群間に有意な差が認められた(表3)。

また、解析除外例中主治医評価のなされていた AP 群23例、DP 群27例を加えた場合も、改善以上とされたものは AP 群105例中65例(62%)、DP 群103例中38例(37%)と同様に有意差を認めた。

(3) 安全度

安全度評価の対象とされた症例のうち、安全性に何らかの問題ありとされたのは AP 群100例中16例(16%)、DP 群100例中19例(19%)であり、重大な問題ありと判定されたのはともに2例(2%)であった(表3)。

また、中央委員会で解析から除外した症例中主治医評価のあった症例を加えた場合も、問題ありと判定されたのは AP 群107例中16例(15%)、DP 群105例中19例(18%)と両薬剤群間に差はなかった。

(4) 有用度

有用以上と判定されたものは AP 群81例中44例(54%)、DP 群76例中28例(37%)であり、AP 群が DP 群に比し有意に優っていた(表3)。

なお、中央委員会で解析から除外した症例中主治医により有用度評価がなされていた症例を加えた場合も検討したが、有用以上とされたものは AP 群107例中61例(57%)、DP 群105例中36例(34%)と両群間に有意の差を認めた。

3) 全般改善度および有用度の層別評価

上述したごとく全般改善度ならびに有用度において AP 群が DP 群より有意に優れていることが認められたが、さらにそれらについて両群間の層別解析を行った。その結果は附表に示すごとくであり、全般改善度および有用度ともに男性群、基礎疾患・合併症を有する群、前治療を受けなかつ

た群、50歳以上の高齢群において AP 群は DP 群より有意に優れていた。ただし、検定の有意水準は比較あたりでの値である。

4) 心室性期外収縮改善度

(1) 心室性期外収縮数減少率

全般改善度評価の対象とした計158例について DCG による24時間総期外収縮数(DCG 記録の観察期、治療期における対応時間が24時間未満のものは24時間値に換算)の減少率を検討したところ、AP 群では投与前 17729 ± 1311 (Mean $\pm$ S.E.) から投与後 8160 ± 1164 に、DP 群では 17489 ± 1430 から 10478 ± 1130 に、ともに有意な減少を示した。減少率はおおの54%、40%であった。

表4に示すごとく、減少率により症例を6段階に区分すると、75%以上の減少を認めたものは AP 群で82例中37例(45%)、DP 群で76例中20例(26%)、50%以上の減少を示したものはそれぞれ46例(56%)、34例(45%)となり、両群間に有意な差が認められた。同様の傾向は3分間心電図による減少率についてもうかがわれたものの、この場合は両群間に有意な差は認められなかった。

(2) 心室性期外収縮日内変動

全般改善度の評価対象とした158例中観察期および治療期における DCG が24時間完全に記録されていた AP 群、DP 群ともに64例について、1時間毎の VPC 数日内変動を検討しその推移を図1に示した。

観察期においては両薬剤群とも午前9時頃より VPC 数は増加し、午後11時以降減少する傾向を認め、両群ほぼ同等のレベルでの推移を示した。この1時間毎の VPC 数の薬剤投与前後の変化を paired t-検定により検討したところ、AP 群はいずれの時間帯においても明らかな減少を示したが DP 群は深夜から早朝にかけて減少率の低下することが知られた。

(3) 心室性期外収縮重症度

Lown らの分類による VPC 重症度の推移を表5に示した。Grade-3 以上を認めたものの症例数は AP 群では投与前41例から投与後26例に、DP 群では37例から24例に減少した。また、grade-4 以上のものは AP 群では投与前32例、投与後16例、DP 群では各33例、22例であった。

表3 全般的評価 (VPC)

	判定 薬剤名	自覚症状		著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	検 定
		なし	あり							
自 覚 症 状 改 善 度	AP	44 (54)	38 (46)	8 (21)	10 (26)	9 (24)	10 (26)	1 (3)	82	U-検定 Z=0.380 P=0.7040 χ^2 -検定 $\chi^2=0.011$ P=0.9150
	DP	37 (49)	39 (51)	8 (21)	10 (26)	6 (15)	15 (38)	0 (0)	76	
	計	81 (51)	77 (49)	16 (21)	20 (26)	15 (19)	25 (32)	1 (1)	158	
全般改善度	判定 薬剤名	著 明 改 善	改 善	や や 改 善			不 変	悪 化	計	検 定
	AP	32 (39)	19 (23)	12 (15)			15 (18)	4 (5)	82	U-検定 Z=2.831 P=0.0046 χ^2 -検定 $\chi^2=7.240$ P=0.0071
	DP	16 (21)	15 (20)	15 (20)			24 (32)	6 (8)	76	
	計	48 (30)	34 (22)	27 (17)			39 (25)	10 (6)	158	
安 全 度	判定 薬剤名	問題 なし	やや問題あり	問題あり	重大な問題 あり			計	検 定	
	AP	84 (84)	10 (10)	4 (4)	2 (,2)			100	U-検定 Z=0.547 P=0.5844 χ^2 -検定 $\chi^2=0.312$ P=0.5766	
	DP	81 (81)	12 (12)	5 (5)	2 (2)			100		
	計	165 (83)	22 (11)	9 (5)	4 (2)			200		
有 用 度	判定 薬剤名	きわめて 有用	有 用	やや有用	有用性 なし	好ましく ない		計	検 定	
	AP	28 (35)	16 (20)	11 (14)	18 (22)	8 (10)		81	U-検定 Z=2.478 P=0.0132 χ^2 -検定 $\chi^2=4.825$ P=0.0281	
	DP	13 (17)	15 (20)	11 (14)	27 (36)	10 (13)		76		
	計	41 (26)	31 (20)	22 (14)	45 (29)	18 (11)		157		

※ 百分率(%)は四捨五入により小数点以上を表示したため、集計欄の百分率(%)について構成成分の百分率(%)の和と差を示す場合がある (表3, 4, 7, 8)。

表4 期外収縮数減少率 (VPC)

記録方法	薬剤名	例数	90% 以上	75~ 89%	50~ 74%	25~ 49%	99~ 24%	100% 以下	検 定
24時間連続心電図	AP	82	32 (39)	5 (6) └45%┐	9 (11)	16 (20)	19 (23)	1 (1)	U-検定 Z=2.452 P=0.0142 χ^2 -検定 $\chi^2=6.049$ P=0.0139
	DP	76	12 (16)	8 (11) └26%┐	14 (18)	16 (21)	23 (30)	3 (4)	
	計	158	44 (28)	13 (8) └36%┐	23 (15)	32 (20)	42 (27)	4 (3)	
3分間心電図	AP	58	26 (45)	1 (2) └47%┐	6 (10)	9 (16)	14 (24)	2 (3)	U-検定 Z=1.578 P=0.1147 χ^2 -検定 $\chi^2=0.424$ P=0.5150
	DP	52	17 (33)	4 (8) └40%┐	3 (6)	6 (12)	17 (33)	5 (10)	
	計	110	43 (39)	5 (5) └44%┐	9 (8)	15 (14)	31 (28)	7 (6)	

() : %

図1 心室性期外収縮日内変動

観察期に grade-3 以上を示したもののうち、治療期に1ランク以上の改善を認めたものはAP群24例(59%), DP群17例(46%)であり, grade-4 以上のものではAP群22例(69%), DP群15例(45%)が改善したことになった。一方, 悪化をみたのは全症例中AP群3例, DP群7例であり, 観察期に認められなかったR on TがAP群1例, DP群2例に出現した。

2. 上室性期外収縮 (SVPC)

1) 対象例と背景因子

計96例が試験薬剤の投与をうけたが, 中央委員会で検討した結果, 44例が全般改善度および期外収縮改善度, 21例が安全度, 42例が有用度の評価から除外され, 評価の対象となったのは全般改善度および期外収縮改善度52例, 安全度75例, 有用度54例である。附表に解析除外例の内訳を示す。

表 5 期外収縮重症度 (VPC)

1. AP 群

時期	投 与 前								
投 与 後	基準	0	1	2	3	4 a	4 b	5	合 計
	0			2					2
	1			14	1	5			20
	2			25	1	4	4		34
	3				7	1	2		10
	4a					5	6		11
	4b					2	2		4
	5					1			1
	合計			41	9	18	14		82

2. DP 群

時期	投 与 前								
投 与 後	基準	0	1	2	3	4 a	4 b	5	合 計
	0					2			2
	1			4	1	1	1		7
	2			32	1	5	5		43
	3			1	1				2
	4a			1	1	11	1		14
	4b			1		1	4		6
	5					1	1		2
	合計			39	4	21	12		76

その主な理由は VPC におけるとほぼ同様なものであった。

表 6 に有用度の評価対象となった 54 例の背景因子を示す。両薬剤群間に有意差がみられたのは前治療薬、罹病期間の 2 項目であり、AP 群の方が DP 群に比べて前治療を受けた症例が多くまた罹病期間の長いものが多かった。その他の項目には大きな偏りはなかった。

2) 全般的評価

(1) 自覚症状改善度

全般改善度解析対象例 52 例のうち、観察期に

何らかの自覚症状を訴えた症例は AP 群 31 例中 19 例 (61%)、DP 群 21 例中 8 例 (38%) であった。治療期に著明改善ないし改善を示したものは、AP 群 10 例 (53%)、DP 群 5 例 (63%) で、両群間に有意差はみられなかった (表 7)。

(2) 全般改善度

AP 群では 31 例中 18 例 (58%)、DP 群では 21 例中 12 例 (57%) が改善以上と判定され、両群の成績はほぼ同等であった (表 7)。

同様に、中央委員会で解析から除外された症例中主治医評価のあった症例を加えた場合も、

表6 背景因子 (SVPC)

項 目 \ 例 数		A P	D P	計	χ^2 -検定	U-検定
症 例 数		30	24	54		
性	男 性	16(53)	15(63)	31(57)	$\chi^2=0.458$ P=0.4985	
	女 性	14(47)	9(38)	23(43)		
年 齢	15 歳 未 満	0(0)	0(0)	0(0)	$\chi^2=2.203$ P=0.9001 (2×7)	Z=0.630 P=0.5290
	15 ～ 29	0(0)	2(8)	2(4)		
	30 ～ 39	1(3)	1(4)	2(4)		
	40 ～ 49	6(20)	2(8)	8(15)		
	50 ～ 59	8(27)	5(21)	13(24)		
	60 ～ 76	14(47)	11(46)	25(46)		
	77 歳 以 上	1(3)	3(13)	4(7)		
体 重	40kg 未 満	2(7)	2(8)	4(7)	$\chi^2=0.608$ P=0.9876 (2×6)	Z=0.782 P=0.4341
	40 ～ 49	9(30)	5(21)	14(26)		
	50 ～ 59	10(33)	7(29)	17(31)		
	60 ～ 69	6(20)	6(25)	12(22)		
	70kg 以 上	2(7)	3(13)	5(9)		
	測 定 な し	1(3)	1(4)	2(4)		
区 分	入 院 来	9(30)	6(25)	15(28)	$\chi^2=0.166$ P=0.6836	
	外 来	21(70)	18(75)	39(72)		
基 礎 疾 患	あ り	15(50)	14(58)	29(54)	$\chi^2=0.372$ P=0.5417	
	な し	15(50)	10(42)	25(46)		
前 治 療 薬	あ り	10(33)	1(4)	11(20)	(Fisher) P=0.0162	
	な し	20(67)	23(96)	43(80)		
併 用 薬	あ り	7(23)	10(42)	17(31)	$\chi^2=2.078$ P=0.1495	
	な し	23(77)	14(58)	37(69)		
他 の 不 整 脈 合 併	あ り	6(20)	9(38)	15(28)	$\chi^2=2.035$ P=0.1537	
	な し	24(80)	15(63)	39(72)		
罹 病 期 間	3 ヲ月未満	6(20)	5(21)	11(20)	$\chi^2=6.774$ P=0.2380 (2×6)	Z=2.250 P=0.0245
	3 ～ 11	2(7)	6(25)	8(15)		
	12 ～ 23	6(20)	2(8)	8(15)		
	24 ～ 35	3(10)	0(0)	3(6)		
	36 ヲ月以上	5(17)	0(0)	5(9)		
	不 明	8(27)	11(46)	19(35)		
期外収縮数 (拍/3分間)	15 未 満	2(7)	1(4)	3(6)	$\chi^2=0.682$ P=0.9839 (2×6)	Z=0.603 P=0.5462
	15 ～ 29	9(30)	7(29)	16(30)		
	30 ～ 59	11(37)	7(29)	18(33)		
	60 ～ 89	3(10)	3(13)	6(11)		
	90 ～ 119	2(7)	4(17)	6(11)		
	120 以 上	3(10)	2(8)	5(9)		

〔有用度解析対象例〕(): %

改善以上を示したものは AP 群45例中27例 (60 %), DP 群39例中20例 (51%) で, 両群間に有

意差を認めなかった。

(3) 安 全 度

表 7 全般の評価 (SVPC)

	判定 薬剤名	自覚症状		著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	計	検 定
		なし	あり							
自覚症状 改善度	AP	12 (39)	19 (61)	6 (32)	4 (21)	4 (21)	4 (21)	1 (5)	31	U-検定 Z=1.166 P=0.2436 Fisher P=0.9681
	DP	13 (62)	8 (38)	5 (63)	0 (0)	2 (25)	1 (13)	0 (0)	21	
	計	25 (48)	27 (52)	11 (41)	4 (15)	6 (22)	5 (19)	1 (4)	52	
				└53%┐						
全般改善度	AP	11 (35)	7 (23)			4 (13)	8 (26)	1 (3)	31	U-検定 Z=0.117 P=0.9069 χ^2 -検定 $\chi^2=0.004$ P=0.9474
	DP	9 (43)	3 (14)			2 (10)	6 (29)	1 (5)	21	
	計	20 (38)	10 (19)			6 (12)	14 (27)	2 (4)	52	
				└58%┐						
安 全 度	判定 薬剤名	問題 なし	やや問題あり		問題あり	重大な問題 あり			計	検 定
	AP	30 (77)	5 (13)		4 (10)		0 (0)		39	U-検定 Z=0.487 P=0.6261 χ^2 -検定 $\chi^2=0.219$ P=0.6400
	DP	26 (72)	6 (17)		2 (6)		2 (6)		36	
	計	56 (75)	11 (15)		6 (8)		2 (3)		75	
			└23%┐			└28%┐				
有 用 度	判定 薬剤名	きわめて 有用	有 用		やや有用	有用性 なし	好ましく ない		計	検 定
	AP	9 (30)	4 (13)		4 (13)	9 (30)	4 (13)		30	U-検定 Z=0.027 P=0.9786 χ^2 -検定 $\chi^2=0.034$ P=0.8542
	DP	7 (29)	4 (17)		3 (13)	6 (25)	4 (17)		24	
	計	16 (30)	8 (15)		7 (13)	15 (28)	8 (15)		54	
			└43%┐							

() : %

表 8 期外収縮数減少率 (SVPC)

薬剤名	例数	90% 以上	75～ 89%	50～ 74%	25～ 49%	－99～ 24%	－100% 以下	検 定
AP	31	15 (48)	1 (3) └52%┐	4 (13)	0 (0)	10 (32)	1 (3)	U-検定 Z=0.644 P=0.5193 χ ² -検定 χ ² =0.003 P=0.9566
DP	21	11 (52)	0 (0) └52%┐	2 (10)	5 (24)	3 (14)	0 (0)	
計	52	26 (50)	1 (2) └52%┐	6 (12)	5 (10)	13 (25)	1 (2)	

() : %

安全性に何らかの問題ありとされたのは AP 群39例中9例(23%), DP 群36例中10例(28%)で, 両群間に差はなかった(表7)。

また, 解析除外例中主治医評価のなされていた症例を加えた場合も, 何らかの問題ありと判定された例数に変動はなく, 両群間に差は認められなかった。

(4) 有 用 度

AP 群では30例中13例(43%), DP 群では24例中11例(46%)が有用以上とされ, 両群ほぼ同等であった(表7)。

また, 中央委員会で解析から除外された症例中主治医評価のあった症例を加えた場合も検討したが, 有用以上と判定されたものは AP 群45例中24例(53%), DP 群41例中19例(46%)と両群間に差はなかった。

3) 全般改善度および有用度の層別評価

全般改善度, 有用度において, AP 群と DP 群の両群間に差は認められなかったが, さらに両者について層別解析を行った結果を附表に示す。このくり返し検定において, 両群間に有意差の認められたものはなかった。

4) 上室性期外収縮数減少率

全般改善度評価対象例について3分間心電図における期外収縮数の減少率を検討した。AP 群では投与前 61.5 ± 11.5 (Mean $\pm$ S.E.) から投与後 38.2 ± 12.3 に, DP 群では 62.5 ± 8.1 から 26.4 ± 10.3 にとも有意な減少を示し, DP 群の減少率(58%)が AP 群のそれ(38%)よりやや高かった。

また, 減少率によって症例を表8に示すごとく6段階に区分したところ, 75%以上の減少を認めたものは AP 群で31例中16例(52%), DP 群で21例中11例(52%)と両群はほぼ同等であった。

3. 心拍数・血圧・心胸廓比の変化

全般改善度評価対象例における試験薬剤投与前後の心拍数, 血圧, 心胸廓比の変化を図2に示す。AP 群で心拍数の軽度減少, DP 群で拡張期血圧の軽度上昇を認めたほかは不変であった。同様の傾向は VPC, SVPC 群のおのおのにおいてもみられた。なお, SVPC の DP 群2例に軽度から中等度の心拡大を認めたが薬剤は継続投与可能であった。

4. 心電図所見

全般改善度評価対象例について試験薬剤の投与前後の RR 間隔, PQ 時間, QRS 幅, QTc を測定した結果を図3に示す。AP 群では各項目とも有意な延長を認めたのに対し, DP 群では PQ 時間および QTc のみが延長し, RR 間隔, QRS 幅は不変であった。かかる両薬剤群間の差は VPC 群と SVPC 群に分けてみても変わらなかった。なお, これらの変化のうち各症例について主治医により薬剤による副作用と判定されたものは AP 群1例, DP 群3例の計4例における QTc の延長のみであった。

5. 副作用, 臨床検査値の異常変動

安全度評価対象例において AP および DP 両薬剤により発現した副作用は, 表9に示すごとく, AP 群で139例中27例(19%)に43件(VPC:100例中18例に30件, SVPC:39例中9例に13件), DP 群

図2 心拍数、血圧、心胸廓比の変化

で136例中29例(21%)に39件(VPC:100例中20例に26件, SVPC:36例中9例に13件)みられ, そのうち各8例(VPC 4例, SVPC 4例)(6%)および9例(VPC 6例, SVPC 3例)(7%)で薬剤の投与が中止された。

症状別にみると, AP群で多かったものは消化器系の悪心・嘔吐他(8件), 口渇(6件), 肝機能障害・胆道系酵素の上昇(4件), 発疹・痒痒感(4件), 中枢神経系的手指振戦(3件)であり,

一方DP群では排尿障害(10件), 口渇(7件)であった。これらのうち, AP群では消化器症状(2例), 舌または上肢のしびれ感(2例), 発疹(1例), 排尿障害(1例), 胸苦しさ(1例), 頭痛(1例)が, DP群では排尿障害(4例), 消化器症状(2例), 心不全(1例), 頭痛(1例), 視力障害(1例)が主な薬剤投与中止の原因となった。

以上から, 本試験中両薬剤群においてそれぞれの特성에応じて特徴的な副作用がみられたものの, 全体としての副作用発現率, ならびにそれによる中止率については両群間に有意な差のないことが知られた。なお, 副作用が発現し安全度において「重大な問題あり」と判定されたものは, AP群ではGOT・GPT・Al-Pの上昇したものと手指振戦, 肝機能障害, 発疹, 発熱を合併したものの2例であり, DP群では排尿障害・口渇の3例および心不全増悪の1例であった。各症例とも試験薬剤の投与中止や適切な薬剤処置により全例回復している。

また, 臨床検査において薬剤によるまたは薬剤との関連性を明確に否定できない異常変動をみたのはAP群7例, DP群4例であった。その内訳は表10に示すごとくであり, 重篤なものはなかった。なお, これらのうちAP群4例, DP群1例は薬剤投与中止後4週間以内に正常に復したことが確かめられている。

III. 考 案

AprindineはVaughan Williams分類のclass Iに属し¹⁾²⁾, lidocaineに類似した作用を示す薬剤であるが, lidocaineと異り洞結節, 心房筋, 房室結節, 心室筋のすべてに働いて刺激生成および伝導を抑制, 不応期を延長するとともに^{21)~26)}, 経口投与が可能であり, しかも半減期が非常に長いという特徴を有する⁹⁾¹⁶⁾。心機能に対しては, 臨床用量ではほとんど影響しないという¹⁴⁾¹⁵⁾²⁷⁾。

このaprindineが臨床上各種心室性ならびに上室性不整脈の治療にきわめて有用であることは, 欧米においてはすでに広く認められている^{3)~13)17)}。すなわち, Van Durmeら⁵⁾をはじめとする多数の報告によって心室性期外収縮, 心室性頻拍, 心房性期外収縮, 上室性頻拍(WPW症候群), 新鮮心房細動などに対するすぐれた効果と安全性が示され, ベルギー他9カ国で市販を許可さ

図3 心電図所見

れている。わが国においても数年来の検討により欧米におけるほぼ同様の成績が得られていることは周知のごとくである^{14)~16)18)19)}。

今回、著者らは本剤の抗不整脈薬としての有用性を確認する目的で、心室性期外収縮(VPC)および上室性期外収縮(SVPC)を対象とし、disopyramideを対照薬とする二重盲検比較試験を実施したが、わが国では欧米におけるより少い用量が適当と考えられたため、aprimidineはさきに行った用量比較試験の結果¹⁹⁾にもとづき1日60mg, disopyramideはそのわが国における常用量である1日300mgを用いた。また薬剤効果の判定はVPCではホルター心電計による24時間連続心電図記録を中心に行い、一方SVPCでは主に従来から行われている3分間心電図によって検討した。しばしば議論されているように、VPCを対象とする試験におけるホルター心電図の使用については、なお2, 3の問題点があるものの、その有用性、方法ともにすでにほぼ確立された観がある。本試験では1日2,000拍以上のVPCを有する症例を対象に観察期、治療期各1回ずつホルター心電図を記録することとしたが、対照薬との比較を主目的としたことを考慮すれば問題はないものと考えられる。SVPCを対象とする試験でホルター心電図を用いなかったのはもっぱらその自動解析の信頼性がまだ十分確認されていないことによる。

上述したごとく、今回の検討により、aprimidine(60mg/日)はVPCにおいては主治医による全

般改善度および有用度判定、期外収縮減少率のいずれについてもdisopyramide(300mg/日)より有意に優れ、一方SVPCでは各項目ともdisopyramideとはほぼ同等であることが示された。また安全度評価に関しては、VPC例、SVPC例のどちらにおいてもaprimidine群とdisopyramide群の間に差を認めなかった。この結果はaprimidineが期外収縮に対しdisopyramideと同等以上の有用性をもつことを示したものと注目されるが、上記のうち心室性期外収縮についての成績に関しては、とくにdisopyramideのそれにつき多少の問題があるごときと思われる。すなわち、今回の試験でdisopyramideの有効率が全般改善度からみてもまた期外収縮改善度からみても従来の諸報告や著者らがさきに行った二重盲検試験²⁰⁾の結果に比し著しく低かったことについて考察を加える必要があると考えられる。

本試験において薬剤投与前後の心室性期外収縮数の日内変動をみると、aprimidineでは24時間のすべてで期外収縮の有意な減少をみたのに対し、disopyramideでは深夜から早朝にかけての減少が不十分であった。このことはdisopyramideの効果持続の不足、逆にいえばaprimidineの効果持続の長さを反映すると解され、それが1日の期外収縮減少度ならびに全般改善度評価に大きく影響したようにみえるが、ここで注目されたのはその観察期における出現パターンである。というのは図1に示したごとく両薬剤群とも午前9時から午

表9 副作用症状別一覧表

症 状		A P			D P		
		VPC	SVPC	計	VPC	SVPC	計
精神・ 神経系	手指の振戦	3(0)		3(0)			
	舌のしびれ感	1(1)		1(1)			
	両手・口唇のしびれ感				1(0)		1(0)
	左上肢のしびれ感		1(1)	1(1)			
	頭痛		1(1)	1(1)	1(1)		1(1)
	頭重感	1(0)		1(0)			
	頭がボーとする	1(0)		1(0)			
	倦怠感				1(1)		1(1)
消化器系	悪心、嘔気、嘔吐、気分不快	6(3)	2(1)	8(4)	2(0)		2(0)
	下痢、腹痛	1(1)	1(1)	2(2)	1(0)	1(0)	2(0)
	軟便				1(0)		1(0)
	便秘	1(0)		1(0)			
	食欲不振	1(1)	1(1)	2(2)			
	胃部、上腹部不快感				1(1)	1(1)	2(2)
	胸やけ				1(0)		1(0)
循環器系	心不全					1(1)	1(1)
	心拡大					2(0)	2(0)
	胸痛、前胸部痛	1(0)	1(1)	2(1)			
	呼吸困難		1(1)	1(1)			
その他	QTc延長	1(0)		1(0)	2(0)	1(0)	3(0)
	排尿障害、尿閉感、排尿困難他	1(0)	1(1)	2(1)	7(3)	3(1)	10(4)
	口渇	3(0)	3(0)	6(0)	4(0)	3(1)	7(1)
	肝機能障害、胆道系酵素の上昇	3(0)	1(0)	4(0)	1(0)		1(0)
	発疹、掻痒感	4(1)		4(1)			
	抗核抗体				2(0)		2(0)
	赤血球数・白血球数の減少					1(0)	1(0)
	発熱	1(0)		1(0)			
発 現 件 数		30(7)	13(8)	43(15)	26(7)	13(4)	39(11)
発 現 例 数		18(4)	9(4)	27(8)	20(6)	9(3)	29(9)
発 現 率 (%)		18(4)	23(10)	19(6)	20(6)	25(8)	21(7)
症 例 数		100	39	139	100	36	136

〔安全度評価対象例〕（ ）：中止したもの

後10時の間に多く、夜間から朝にかけて減少する傾向を認めたことが効果の持続と別に disopyramide にとって不利に働いたかもしれないと推測される故である。著者らが以前に行った mexiletine と disopyramide の比較試験²⁹⁾で disopyramide の有効率が今回と似て低かった場合もその対象例の期外収縮出現パターンは今回とほぼ同

様であり、一方 disopyramide 徐放錠との比較試験²⁸⁾で60%を越える中等度以上改善率を得、深夜～早朝にも有意の期外収縮減少を認めたときのパターンは全日型であった。これらの期外収縮出現パターンはいずれも対象例全体における平均であり、それぞれの試験の対象例における昼型、夜型、全日型の患者の分布は不明であるが、おそらくそ

表10 臨床検査異常変動一覧表

1. AP 群

No.	症例 No.	性別	年齢	検 査 項 目	コ メ ン ト
1	103-5	男	59	GOT16→95, GPT9→108, AI-P75→395	治験終了約1ヵ月後に肝機能の改善, 正常化をみた。肝疾患の既往なく一過性の障害である点から本剤との関連は確実である。(副作用)
2	117-2	男	27	WBC5,300→3,600, 好酸球3→8	白血球減少と本剤との関係は明らかでない。
3	143-5	女	38	好中球71→89, LDH105→252, Na143→137, GOT8→140, GPT1→144	Naの137mEq/lはほぼ正常下限のため本剤と関連性あるとは思われない。肝機能障害は本剤との関係あり。(副作用)
4	147-2	女	50	WBC4,300→3,600	投薬後に若干の白血球減少を認めているが, 本剤との関連性は不明。
5	205-1	女	43	GOT20→71, GPT13→49	治療期終了日 GOT, GPT が上昇し, 終了後2週間目の検査で正常化した。本剤との関連性は強いと考えられる。(副作用)
6	206-2	男	75	GOT25→47, GPT25→56	GOT, GPT の一過性変動のみが気になる。
7	232-1	男	29	総ビリルビン0.8→1.4	総ビリルビンが1.4まで上昇しているが, 薬剤投与との因果関係があるか否かの判定はむずかしい。

2. DP 群

No.	症例 No.	性別	年齢	検 査 項 目	コ メ ン ト
1	112-4	女	59	抗核抗体-→+	抗核抗体の陽性化については本剤との因果関係が認められると思う。(副作用)
2	136-2	男	43	好中球55→75, リンパ球36→21, 抗核抗体-→+	本薬剤投与後, 抗核抗体が陰性→陽性となったが本剤との関連は不明。血小板数が12.4万→9.0万となったが, 投与前より低い傾向があり, 本剤との関連は低いと考える。(副作用)
3	202-1	女	58	WBC5,500→2,900, Hb13.0→10.7, Ht37.9→32.0	治療終了日の検査にて白血球数, Hb, Ht の減少が見られ, 自然変動も考えられるが, 本剤による直接効果か否かは明らかとはいえないとしても注意すべき項目としては考えるべきであろう。(副作用)
4	232-2	女	60	GPT12→66	投与後 GPT 上昇が認められた。

の構成比率の違いを反映するものと思われる。かかる期外収縮の出現様式と薬剤に対する反応性の間にどのような関係があるかまたそれが薬剤により異なるかどうかはなお分かっておらず, また薬剤間の比較という立場では同じパターンであれば問題にならないと思われるものの, 少なくとも disopyramide の有効率に対して何らかの影響をおよぼした可能性は否定できない。今後その点に注目して検討してみる必要があるであろう。

これに対して, かかる期外収縮出現パターン以

上に重要と考えられた期外収縮数の関与は, 観察期の24時間総数が以前の試験におけるとほぼ同様であったことから不明というほかなかった。また全般改善度および有用度に関し層別解析を行った結果では, とともに男性, 基礎疾患・合併症を有するもの, 前治療を受けなかったもの, 50歳以上のものにおいて aprindine が disopyramide より優れていたが, それらの背景因子の分布はいずれに関しても両群間に差を認めず, その偏りが disopyramide の効果, 有用度を異常に低下させたとは思

われなかった。なお、そのほか本試験に入る前に disopyramide を使用されたことのある症例でのその効果も検討したが、aprimidine 群では15例中12例、disopyramide 群では13例中6例で無効とされており、前治療での disopyramide 無効例はむしろ aprimidine 群に多く含まれていた。そのような症例の影響はないと考えられた。

以上のごとく本試験において disopyramide の心室性期外収縮に対する有効率が一般に考えられているより低かったことの原因は不明というほかなく、その点に多少の問題は残るものの、aprimidine が心室性期外収縮に対しては disopyramide 以上、上室性期外収縮にはそれとほぼ同等の効果を有することは確かと思われる。

また、副作用に関しても、前述したごとくその発現率ならびにそのための中止率ともに aprimidine 群と disopyramide 群の間に有意な差は認められず、安全性に重大な問題ありと判定されたものはそれぞれ2例および4例にすぎなかった。副作用の種類も両薬剤について以前から報告されているものが主であったが、今回の主対象である aprimidine についてみると、消化器症状や口渴などが多くみられ、中枢神経症状はむしろ少なかったことが注目される。おそらく用量が比較的低かったことによると思われる。なお従来より aprimidine の長期投与による副作用として白血球減少症^{30)~32)}と肝機能障害³³⁾が報告されているが、今回の2週間投与では軽度の肝機能障害が4例にみられたのみで、白血球減少を認めたものはなかった。

以上の結果と考察にもとづき、aprimidine は心室性ならびに上室性期外収縮に対し、すぐれた有用性を有すると結論した。

結 語

Aprimidine (AP) (60mg/日) の心室性期外収縮および上室性期外収縮に対する臨床効果を disopyramide (DP) (300mg/日) を対照薬とする多施設二重盲検群間比較試験により検討し、以下の結果を得た。

- 1) 評価の対象としたのは、心室性期外収縮では AP 群、DP 群各100例の計200例、上室性期外収縮では AP 群39例、DP 群36例の計75例であった。これらのうち有用度解析の対象とした心室性期外収縮157例 (AP 群81例、DP 群76例)、上

室性期外収縮54例 (AP 群30例、DP 群24例) の背景因子に関しては上室性期外収縮例の前治療薬、罹病期間を除き、両薬剤群間に有意差を認めなかった。

- 2) 心室性期外収縮については、全般改善度、有用度ともに AP 群の方が DP 群より有意に優れていた。安全度および自覚症状改善度は両群間に差がなかった。
- 3) ホルター心電図による24時間期外収縮減少率により比較しても AP 群は DP 群より有意に優っていた。
- 4) AP 群では24時間のすべてにおいて心室性期外収縮の十分な減少を認めたのに対し、DP 群では深夜から早朝にかけての減少が不十分であった。
- 5) 上室性期外収縮では、全般改善度、安全度、有用度に関し、両薬剤群間に有意の差はなく両者同等と考えられた。
- 6) 3分間心電図における上室性期外収縮数の減少率も両群間に差がなかった。
- 7) 副作用ならびに臨床検査値の異常変動の発生率は心室性期外収縮例、上室性期外収縮例のどちらにおいても両薬剤群はほぼ同様であり、重篤なものはみられなかった。

ただし、心電図上 AP 群では RR 間隔、PQ 時間、QRS 幅、QTc すべての延長を認めたのに対し、DP 群では PQ 時間および QTc のみが延長した。

以上から、aprimidine (60mg/日) は心室性期外収縮に対し disopyramide (300mg/日) より優れた有用性を有し、上室性期外収縮にもそれとほぼ同等に有用であると結論された。

なお、本試験において使用した aprimidine カプセルは三井製薬工業株式会社、disopyramide カプセルは日本ルセル株式会社より提供を受けたものである。終りに臨み両社の御厚意に対し深甚の謝意を表する。

〔文 献〕

- 1) Singh BN, Collett JT, Chew CYC: New Perspectives in the pharmacologic therapy of cardiac arrhythmias. Progr Cardiovasc Dis 22: 243, 1980
- 2) Stoel I, Hagemeyer F: Aprimidine: a review. Eur Heart J 1: 147, 1980
- 3) Kesteloot H, Van Mieghem W, De Geest H:

- Aprindine (AC 1802), a new antiarrhythmic drug. *Acta Cardiol* 28:145, 1973
- 4) Kesteloot H: General aspects of antiarrhythmic treatment with aprindine. *Acta Cardiol* (Brux) 18 (suppl): 303, 1974
 - 5) Van Durme JP, Rousseau M, Mbuyamba P: Treatment of chronic ventricular dysrhythmias with new drug aprindine (AC 1802). *Acta Cardiol* (Brux) 18 (suppl): 335, 1974
 - 6) Breithardt G, Gleichmann U, Seipel L: Long term oral antiarrhythmic therapy with aprindine. *Acta Cardiol* (Brux) 18 (suppl): 341, 1974
 - 7) Fasola AF, Noble RJ, Zipes DP: Treatment of recurrent ventricular tachycardia and fibrillation with aprindine. *Am J Cardiol* 39: 903, 1977
 - 8) Lown B, Graboyes FTB: Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 39: 910, 1977
 - 9) Fasola AF, Carmichael R: The pharmacology and clinical evaluation of aprindine, a new antiarrhythmic agent. *Acta Cardiol* (Brux) 18 (suppl): 317, 1974
 - 10) Van Durme JP, Bogaert MG, Rossel MT: Comparison of the therapeutic effectiveness of aprindine, procainamide and quinidine in chronic ventricular dysrhythmias. *Br J clin Pharmacol* 1: 461, 1974
 - 11) Wei JY, Bulky BH, Schaeffer AH, Greene HL, Reid PR: Mitral valve prolapse syndrome and recurrent ventricular tachyarrhythmias. *Ann Intern Med* 89: 6, 1978
 - 12) Troup PJ, Zipes DP: Aprindine treatment of recurrent ventricular tachycardia in patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J* 97: 322, 1979
 - 13) Strasberg B, Palileo E, Prechel D, Bauernfeind R, Swiryn S, Wydham CR, Dhingra RC, Kehoe R, Rosen KM: Ventricular tachycardia: Prediction of response of oral aprindine with intravenous aprindine. *Am J Cardiol* 47: 676, 1981
 - 14) Rihei Shimada, Haruo Araki, Yasuhiko Orita, Osamu Nakagaki, Motoomi Nakamura: Cardiac effects of aprindine in patients with or without cardiac dysfunction: Echocardiographic and clinical evaluation. *Clin Therapeutics* 5: 348, 1983
 - 15) Hiroyuki Tsutsui, Haruo Araki, Yoshiyuki Nagata, Motoomi Nakamura: Long-term oral antiarrhythmic therapy with aprindine: Effects on cardiac function and adverse effects. *Clin Therapeutics* 6: 770, 1984
 - 16) 菊池洋, 本田俊弘, 釘宮博志, 松田宏史, 松永光史, 竹宮秀一, 早崎和也: 新しい抗不整脈薬 Aprindine 内服による血中濃度と抗不整脈効果, 呼吸と循環 33: 433, 1985
 - 17) Zipes DP, Gavin WE, Foster PR: Aprindine for treatment of supraventricular tachycardias with particular application to Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 40: 586, 1977
 - 18) 平尾見三, 諸井幸夫, 鈴木文男, 佐竹修太郎, 比江嶋一昌: Aprindine の WPW 症候群における房室リエントリー性頻拍に対する効果, 心電図 4: 43, 1984
 - 19) 加藤和三, 早川弘一, 上田慶二, 田辺晃久, 飯沼宏之, 津谷喜一郎, 佐久間昭: Aprindine (MS-5075) カプセルの期外収縮に対する臨床効果—2 用量比較試験による検討—*Ther Res* 3 (掲載予定).
 - 20) Lown B, Wolf M: Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44: 130, 1971
 - 21) Carmeliet E, Verdonck F: Effects of aprindine and lidocaine on transmembrane potentials and radioactive K efflux in different cardiac tissues. *Acta Cardiol* (Brux) 18 (suppl): 73, 1974
 - 22) Verdonck F, Vereecke J, Vleugels A: Electrophysiological effects of aprindine on isolated heart preparations. *Eur J Pharmacol* 26: 338, 1974
 - 23) Steinberg MI, Greenspan K: Intracellular electrophysiological alterations in canine cardiac conducting tissue induced by aprindine and lignocaine. *Cardiovasc Res* 10: 236, 1976
 - 24) Seipel L, Both A, Breithardt G, Gleichmann U, Loogen F: Action of antiarrhythmic drugs on His bundle electrogram and sinus node function. *Acta Cardiol* (Brux) 18 (suppl): 251, 1974
 - 25) Schlepper M, Neuss H: Changes of refractory periods in the AV conduction system induced by antiarrhythmic drugs. A study using His bundle recordings. *Acta Cardiol* (Brux) 18 (suppl): 269, 1974
 - 26) 久保田幸次, 池田孝之, 高田重男, 松沼恭一, 村上哲夫, 杉本尚樹, 東野朗, 中村暁, 広正修一, 森下大樹, 寺川俊典, 広瀬龍吉, 服部信: Aprindine (MS-5075) のヒト心における刺激伝導系におよぼす影響, 心臓 16: 1009, 1984
 - 27) Piessens J, Willems J, Kesteloot H, De Geest H: Effects of aprindine on left ventricular contractility in man. *Acta Cardiol* (Brux) 18 (suppl): 203, 1974

- 28) 加藤和三, 藤井諄一, 上田慶二, 早川弘一, 笠貫宏, 田辺晃久, 二宮健次, 津谷喜一郎, 佐久間昭: Disopyramide phosphate 徐放錠 (RU18850) の各種不整脈に対する臨床効果—多施設二重盲検比較試験— 心電図 5 : 215, 1985
- 29) 加藤和三, 早川弘一, 長田洋文, 松尾博司, 笠貫宏, 木村栄一, 小川暢也: 心室性期外収縮に対する Mexiletine カプセルの臨床効果—多施設二重盲検比較試験による検討— 臨牀と研究 61 : 2693, 1984
- 30) Vanholder R, Van Durme JP, Van Hove W: Agranulocytose na aprindine (Fiboran). Tijdschr voor Geneskunde 16 : 921, 1977
- 31) Van Leeuwen R, Meyboom RHB: Agranulocytosis and aprindine. Lancet 2 : 1137, 1976
- 32) Opie LH: Aprindine and agranulocytosis. Lancet 2 : 689, 1980
- 33) Herlong HF, Reid PR, Boitnott JK, Maddrey WC: Aprindine hepatitis. Ann Intern Med 89 : 359, 1978

附表 解析除外例内訳 (VPC)

全 般 改善度	安全度	有用度	症例数	除 外 理 由	
○	○	○	149 例		
○	×	×	9 例	治療期臨床検査欠測のもの	9 例
×	○	○	8 例	① 治療期 6 日以内に副作用のため中止したもの ② 副作用のため中止し, 治療期 DCG 欠測のもの	7 例 1 例
×	○	×	43 例	① 観察期 DCG 欠測のもの ② 観察期 DCG 測定日が服薬開始前日より16日以上前のもの ③ 観察期 VPC 数2,000拍/日未満のもの ④ 観察期 DCG 測定時にのみ他の抗不整脈剤を服用したもの ⑤ 治療期 DCG 欠測のもの ⑥ 治療期 DCG 測定日が服薬終了後のもの ⑦ DCG 対応時間数16時間未満のもの ⑧ 服薬違反	15 例 9 例 8 例 3 例 3 例 3 例 1 例 1 例
×	×	×	16 例	① 来院せず ② 観察期 DCG 測定日が服薬開始前日より16日以上前で治療期臨床検査欠測のもの ③ 服薬違反 ④ 同一患者に使用したもの ⑤ 治療期 DCG 測定日が服薬終了後で, 治療期臨床検査欠測のもの ⑥ 服薬日数が6日以内のもの ⑦ 選択基準違反	5 例 4 例 2 例 2 例 1 例 1 例 1 例

× : 解析除外, ○ : 解析対象

附表 解析除外例内訳 (SVPC)

全 般 改善度	安全度	有用度	症例数	除 外 理 由
○	○	○	50 例	
○	×	×	2 例	治療期臨床検査欠測のもの 2 例
×	○	○	4 例	治療期 6 日以内に副作用のため中止したもの 4 例
×	○	×	21 例	① 観察期 SVPC 数(2 回ともに 9 拍以上/3 分間)不足のもの 6 例 ② 観察期 ECG 測定日が服薬開始前日より 16 日以上前のもの 6 例 ③ 観察期 ECG 欠測のもの 4 例 ④ 観察期 ECG を同一日に 2 回測定したもの 2 例 ⑤ 観察期にジギタリス剤を服用したもの 1 例 ⑥ 治療期 ECG 欠測のもの 1 例 ⑦ 治療期 ECG 測定日が服薬終了後のもの 1 例
×	×	×	19 例	① ジギタリス剤を服用したもの 4 例 ② 服薬日数が 6 日以内のもの 3 例 ③ 観察期 ECG 測定日が服薬開始前日より 16 日以上前で治療期臨床検査欠測のもの 3 例 ④ 治療期 ECG, 臨床検査ともに欠測のもの 3 例 ⑤ 服薬違反 2 例 ⑥ 来院せず 2 例 ⑦ 観察期 ECG および治療期臨床検査欠測のもの 1 例 ⑧ 対象外疾患 (PSVT, Af) で, 治療期臨床検査欠測のもの 1 例

×：解析除外，○：解析対象

附表 全般改善度層別成績 (VPC)

項 目		薬剤名	卅	卅	+	±	-	≥卅	改 善 率 (≥卅) (%)	χ^2 -検定 (2×2)	U-検定
									20 40 60 80		
性	男 性	AP	17	8	3	5	3	25/36		*	*
		DP	8	6	7	10	5	14/36			
	女 性	AP	15	11	9	10	1	26/46		N.S	N.S
		DP	8	9	8	14	1	17/40			
区 分	入 院	AP	14	4	7	2	2	18/29		N.S	N.S
		DP	9	4	2	11	1	13/27			
	外 来	AP	18	15	5	13	2	33/53		*	*
		DP	7	11	13	13	5	18/49			
基 礎 疾 患 合 併 症	あ り	AP	16	8	6	3	2	24/35		*	*
		DP	7	8	7	13	2	15/37			
	な し	AP	16	11	6	12	2	27/47		N.S	N.S
		DP	9	7	8	11	4	16/39			
前 治 療 薬	あ り	AP	6	5	6	8	2	11/27		N.S	N.S
		DP	8	5	5	9	1	13/28			
	な し	AP	26	14	6	7	2	40/55		*	*
		DP	8	10	10	15	5	18/48			
年 齢	～49歳	AP	13	6	7	8	2	19/36		N.S	N.S
		DP	8	4	7	8	4	12/31			
	50歳～	AP	19	13	5	7	2	32/46		*	*
		DP	8	11	8	16	2	19/45			
体 重	～54kg	AP	11	9	3	8	1	20/32		N.S	N.S
		DP	8	6	6	11	3	14/34			
	55kg～	AP	20	10	9	7	3	30/49		N.S	*
		DP	8	9	9	12	2	17/40			
罹 病 期 間	～11ヵ月	AP	1	8	1	0	2	9/12		N.S	N.S
		DP	2	4	1	4	1	6/12			
	12ヵ月～	AP	6	3	3	1	0	9/13		N.S	N.S
		DP	7	4	4	4	1	11/20			
	36ヵ月～	AP	11	2	3	9	0	13/25		N.S	*
		DP	2	2	5	7	3	4/19			
観 察 期 期外収縮数 (拍/24時間)	～9,999	AP	9	9	5	5	1	18/29		N.S	*
		DP	6	4	4	8	5	10/27			
	10,000～	AP	10	5	3	2	3	15/23		N.S	N.S
		DP	4	5	5	9	0	9/23			
	20,000～	AP	13	5	4	8	0	18/30		N.S	N.S
		DP	6	6	6	7	1	12/26			

卅：著明改善，卅：改善，+：やや改善，±：不変，-：悪化

□：AP，■：DP

附表 全般改善度層別成績 (SVPC)

項 目		薬剤名	卅	卅	+	±	-	≥卅	改 善 率 (≥卅) (%)	χ^2 -検定 (2×2)	U-検定
									20 40 60 80		
性	男 性	AP	6	4	3	4	1	10/18		N.S	N.S
		DP	4	2	2	5	0	6/13			
	女 性	AP	5	3	1	4	0	8/13		N.S	N.S
		DP	5	1	0	1	1	6/8			
区 分	入 院	AP	0	1	2	5	1	1/9		N.S	N.S
		DP	2	1	0	2	1	3/6			
	外 来	AP	11	6	2	3	0	17/22		N.S	N.S
		DP	7	2	2	4	0	9/15			
基 礎 疾 患 合 併 症	あ り	AP	5	3	1	5	1	8/15		N.S	N.S
		DP	6	1	2	2	0	7/11			
	な し	AP	6	4	3	3	0	10/16		N.S	N.S
		DP	3	2	0	4	1	5/10			
前 治 療 薬 ※背景因子 に偏りあり	あ り	AP	2	4	2	2	0	6/10		N.S	N.S
		DP	1	0	0	0	0	1/1			
	な し	AP	9	3	2	6	1	12/21		N.S	N.S
		DP	8	3	2	6	1	11/20			
年 齢	～49歳	AP	5	1	2	0	0	6/8		N.S	*
		DP	1	0	1	2	1	1/5			
	50歳～	AP	6	6	2	8	1	12/23		N.S	N.S
		DP	8	3	1	4	0	11/16			
体 重	～54kg	AP	6	2	3	3	1	8/15		N.S	N.S
		DP	6	2	0	1	1	8/10			
	55kg～	AP	5	5	1	5	0	10/16		N.S	N.S
		DP	3	0	2	5	0	3/10			
罹 病 期 間 ※背景因子 に偏りあり	～11ヵ月	AP	5	3	1	0	0	8/9		N.S	N.S
		DP	5	0	1	4	0	5/10			
	12ヵ月～	AP	3	3	3	5	0	6/14		N.S	N.S
		DP	1	0	0	1	0	1/2			
観 察 期 期外収縮数 (拍/3分間)	～ 49	AP	6	6	2	4	1	12/19		N.S	N.S
		DP	3	2	1	3	0	5/9			
	50 ～	AP	5	1	2	4	0	6/12		N.S	N.S
		DP	6	1	1	3	1	7/12			

卅：著明改善，卅：改善，+：やや改善，±：不変，-：悪化

□：AP，■：DP

附表 有用度層別成績 (VPC)

項 目		薬剤名	冊	冊	+	±	-	≥冊	改 善 率 (≥冊) (%)	χ^2 -検定 (2×2)	U-検定
									20 40 60 80		
性	男 性	AP	14	7	3	7	4	21/35		*	*
		DP	6	5	6	10	7	11/34			
	女 性	AP	14	9	8	11	4	23/46		N.S	N.S
		DP	7	10	5	17	3	17/42			
区 分	入 院	AP	12	5	7	3	2	17/29		N.S	N.S
		DP	9	4	2	9	4	13/28			
	外 来	AP	16	11	4	15	6	27/52		*	N.S
		DP	4	11	9	18	6	15/48			
基 礎 疾 患 合 併 症	あ り	AP	14	8	5	6	2	22/35		*	*
		DP	6	8	5	12	6	14/37			
	な し	AP	14	8	6	12	6	22/46		N.S	N.S
		DP	7	7	6	15	4	14/39			
前 治 療 薬	あ り	AP	5	4	4	9	3	9/25		N.S	N.S
		DP	8	5	3	9	4	13/29			
	な し	AP	23	12	7	9	5	35/56		*	*
		DP	5	10	8	18	6	15/47			
年 齢	～49歳	AP	11	5	7	9	2	16/34		N.S	N.S
		DP	7	4	6	10	3	11/30			
	50歳～	AP	17	11	4	9	6	28/47		*	*
		DP	6	11	5	17	7	17/46			
体 重	～54kg	AP	9	8	4	9	2	17/32		N.S	N.S
		DP	7	7	4	11	4	14/33			
	55kg～	AP	18	8	7	9	5	26/47		*	*
		DP	6	8	7	15	5	14/41			
罹 病 期 間	～11ヵ月	AP	1	6	2	1	4	7/14		N.S	N.S
		DP	2	4	1	5	0	6/12			
	12ヵ月～	AP	6	2	3	2	1	8/14		N.S	N.S
		DP	5	4	2	6	2	9/19			
	36ヵ月～	AP	10	3	3	8	1	13/25		N.S	*
		DP	2	2	4	7	5	4/20			
観 察 期 期外収縮数 (拍/24時間)	～9,999	AP	8	6	6	7	4	14/31		N.S	N.S
		DP	3	4	4	9	7	7/27			
	10,000～	AP	10	3	3	2	3	13/21		N.S	N.S
		DP	4	5	3	10	2	9/24			
	20,000～	AP	10	7	2	9	1	17/29		N.S	N.S
		DP	6	6	4	8	1	12/25			

冊：きわめて有用，冊：有用，+：やや有用，±：有用性なし，-：好ましくない

□：AP，■：DP

附表 有用度層別成績 (SVPC)

項 目		薬剤名	冊	冊	+	±	-	≥冊	改 善 率 (≥冊) (%)	χ^2 -検定 (2×2)	U-検定
									20 40 60 80		
性	男 性	AP	5	2	3	5	1	7/16		N.S	N.S
		DP	3	2	3	5	2	5/15			
	女 性	AP	4	2	1	4	3	6/14		N.S	N.S
		DP	4	2	0	1	2	6/9			
区 分	入 院	AP	0	0	2	6	1	0/9		N.S	N.S
		DP	1	2	0	2	1	3/6			
	外 来	AP	9	4	2	3	3	13/21		N.S	N.S
		DP	6	2	3	4	3	8/18			
基 礎 疾 患 合 併 症	あ り	AP	4	2	1	6	2	6/15		N.S	N.S
		DP	4	2	3	2	3	6/14			
	な し	AP	5	2	3	3	2	7/15		N.S	N.S
		DP	3	2	0	4	1	5/10			
前 治 療 薬 ※背景因子 に偏りあり	あ り	AP	1	2	2	3	2	3/10		N.S	N.S
		DP	1	0	0	0	0	1/1			
	な し	AP	8	2	2	6	2	10/20		N.S	N.S
		DP	6	4	3	6	4	10/23			
年 齢	～49歳	AP	4	0	2	0	1	4/7		N.S	N.S
		DP	1	0	1	2	1	1/5			
	50歳～	AP	5	4	2	9	3	9/23		N.S	N.S
		DP	6	4	2	4	3	10/19			
体 重	～54kg	AP	5	2	3	3	2	7/15		N.S	N.S
		DP	4	3	1	1	3	7/12			
	55kg～	AP	4	2	1	6	1	6/14		N.S	N.S
		DP	3	0	2	5	1	3/11			
罹 病 期 間 ※背景因子 に偏りあり	～11ヵ月	AP	4	3	1	0	0	7/8		N.S	N.S
		DP	4	0	2	4	1	4/11			
	12ヵ月～	AP	2	1	3	6	2	3/14		N.S	N.S
		DP	1	0	0	1	0	1/2			
観 察 期 期外収縮数 (拍/3分間)	～ 49	AP	5	3	2	5	3	8/18		N.S	N.S
		DP	3	2	1	3	3	5/12			
	50 ～	AP	4	1	2	4	1	5/12		N.S	N.S
		DP	4	2	2	3	1	6/12			

冊：きわめて有用，冊：有用，+：やや有用，±：有用性なし，-：好ましくない

□：AP，■：DP