原 著

心室期外収縮治療経口薬の簡便な薬効評価法

白井徹郎* 井上 清*

心室期外収縮 (VPC) 治療時の簡便な薬効評価法の開発を目的とし、VPC 患者を対象とした短期および長期治療時の治療効果を対比検討した。対象は VPC を 3000/日以上認める 17 例で、disopyramide (d), aprindine (a), propranolol (p), verapamil (v) の単独 2 日間と 2 週間投与時の治療効果をそれぞれ Holter 心電図法を用い検討した。結果：1) 2 日間投与時 VPC 数が 50% 以上減少した例は、(d) 9 / 17 例 (53%), (a) 2 / 15 例 (13%), (p) 5 / 17 例 (29%), (v) 5 / 17 例 (29%) に認められた。2) これらの例を中心とした 2 週間投与を (d) 10 例, (a) 5 例, (p) 6 例, (v) 3 例につき施行し、各薬剤の VPC 数減少率の 2 日間と 2 週間投与時の相関を検討した結果、両者の相関は $r = 0.702 (P < 0.01)$ と良好であった。結論：2 日間の経口投与にても VPC に対する薬効は判定可能で、かつその結果が長期投与時の効果を概ね反映すると考えられた。2 日間投与法は、臨床処方上簡便な方法として応用可能である。

心室期外収縮 (VPC) の発生には、心筋細胞の電気生理学的特性に従い第一に triggered activity¹⁾を含む刺激生成の異常、第二に刺激伝導の異常、第三に心筋興奮性の異常の大きく分けて三つの要素が関与していると考えられる^{2),3),4)}。従って理想的な VPC の治療を行なうには、各例での VPC の発生機序を熟知し、それに対し有効な抗不整脈薬を使用するのが望ましいが、実際の臨床例では困難である。

現在、臨床で使用されている抗不整脈薬には種々のものがあり、その電気生理学的特徴に従い Vaughan Williams⁵⁾ の class 1 から class 4 に分類されることが多い。しかし VPC の治療上有効と思われる薬剤を選択する際には、本分類法は無力で、実際には試行錯誤の連続で有効薬を決定し

ているのが現状である。しかも経口投与での有効薬決定には、通常 2 ～ 4 週間の薬剤投与を行ない、その前後での VPC 数の比較が必要と考えられている。従ってかかる方法で現在繁用されている数種類の抗不整脈薬の中から、個々の VPC 患者に対し有効性を有する薬剤を決定するには、相当の長期間を要する場合もあり、患者に与える負担が大きいと考えられる。

今回我々は、VPC 治療経口薬の有効性を臨床的に簡便に評価しうる方法を考案する上で短期間での薬効評価が長期間投与時の薬効を予測し得ないかという観点から、VPC 患者を対象に 2 日間投与時の薬効評価と 2 週間連続投与時の薬効評価との間の関連性につき Holter 心電図法を用い検討した。

(1985年11月28日 原稿受領)

(1986年5月1日 掲載承認)

* 東京警察病院循環センター
(〒102 東京都千代田区富士見2-10-41)

Keywords

心室期外収縮
抗不整脈薬
薬効評価法

図1 プロトコール

Holter 心電図は、非治療時(HOLTER ECG ①, ②, ⑦), 各薬剤の2日間投与時(HOLTER ECG ③, ④, ⑤, ⑥)および2週間投与時(HOLTER ECG ⑧)の計8回施行した。各薬剤の血中濃度は投与2日目の服用後約2時間目に測定した。各薬剤投与間には3日間の休薬期間を設けてあり, verapamil 投与後は1週間の休薬期間を置き2週間の monotherapy を開始した。

I. 方 法

対象は VPC を3000/日以上認め、治療目的で入院した男11例、女6例の計17例である。年齢27～66歳、平均53±11歳で、基礎疾患は高血圧6例、虚血性心疾患5例、肥大型心筋症1例、およびVPC以外に疾患を認めないもの5例である。本研究のプロトコールは図1にある様に治療開始前に48時間連続 Holter 心電図記録を施行(control ①, control ②), 非治療時のVPCの出現態度を観察した。次いでVPCに有効とされ、互いに薬理学的特性の異なる代表的な経口治療薬、即ちdisopyramide (300mg/日), aprindine (60mg/日), propranolol (80mg/日), verapamil (320mg/日)の単独2日間投与による治療(短期間治療)を3日間の休薬期間を挟みながら順次施行した。各薬剤による治療2日目には各々24時間 Holter 心電図記録を行ない、同時に各薬剤の服用後2時間目の血中濃度を測定した。かかる検討に続き、1週間の休薬期間を経た後、非治療時48時間連続記録時のVPC数との比較の意味で3回目の非治療下での24時間 Holter 心電図記録(control ③)を行なった。次に短期間治療で50%以上のVPC数の減少を示した薬剤を中心とした2週間の単独治療(長期治療)を施行した。一部の例では50%以下のVPC数の減少を示した薬剤についても2週間の単独治療を施行した。長期治療終了時に再び24時間 Holter 心電図記録を施行した。短期および長期治療による有効性は、control ①, ②, ③の中で

最も少ないVPC数を示した24時間記録を対照とし、治療後のVPC数の減少率および重症度の変化をもって判定した。但しcontrol ③を記録できなかった症例については、control ①あるいは②のいずれかのVPC数が少ない24時間記録を対照とした。この様にして得られた短期および長期治療時のVPC数の減少率と重症度の変化の相関につき検討した。

使用した装置はICR 7200型レコーダーとICR 6201 G 3型スキャナーである。

II. 結 果

1) 非治療時のVPC数およびLownの重症度⁶⁾の日差運動について：非治療時3回、即ちcontrol ①, ②, ③でのVPC数とLownの重症度の巾と平均値を表1にまとめて示した。Lownの重症度の平均は4aを4、4bを5とスコア化して求め

表1 非治療時の心室期外収縮数とLownの重症度

	No. OF VPC (mean±SE)	LOWN GRADE (mean±SE)
CONTROL ①	4246—47271 (14235±2667)	2—4b(3.7±0.3)
CONTROL ②	3505—47556 (13740±2462)	2—4b(4.0±0.2)
CONTROL ③	3840—46923 (13475±2579)	2—4b(3.9±0.3)

CONTROL ①, ②は治療開始前48時間連続記録, CONTROL ③は2週間の monotherapy 開始前の非治療時の1日総VPC数とLownの重症度を示している。Lownの重症度は4aを4、4bを5とスコア化して求めた。

図2 非治療時各 control 間の VPC 数の相関について

control ①, ②は治療開始前48時間連続記録, control ③は2週間の monotherapy 開始前の非治療時の24時間記録で, 各 control 間の1日 VPC 数の相関を示している。各 control 間の相関は良好であった。

た。VPC 数および Lown の重症度の範囲と平均値は各 control 間で有意差は認められなかった。control ①と②, ①と③, ②と③の間の VPC 数の相関は, 各々 $r=0.798$ ($P<0.01$), $r=0.644$ ($P<0.01$), $r=0.847$ ($P<0.01$) といずれも良好であった(図2)。又, 各症例毎の検討では, 各 control 間で50%以上の VPC 数の日差変動を示した例は, control ①-②間で2/17例(12%), control ①

-③間で2/16例(13%), control ②-③間で, 1/16例(6%)と少ない傾向にあった。Lown の重症度についても同様に各 control 間での日差変動を検討してみたところ, 不一致例は control ①-②間で3/17例(18%), ①-③間で4/16例(25%), ②-③間で4/16例(25%)とやはり少ない傾向にあった。

2) 短期および長期における治療効果: 表2に全例の control 時の VPC 数, および短期治療時,

表2 非治療時および治療時の VPC 数とその減少率

CASE	SEX	AGE	CONTROL		SHORT TERM TREATMENT				CONTROL	LONG TERM TREATMENT			
			1	2	DISO	APRIN	PROP	VERA		DISO	APRIN	PROP	VERA
1	M	47	47271	47556	12048 (74)	43625 (7)	425 (99)	31113 (34)	46923		34064 (27)	3 (100)	
2	M	56	28550	3505	5378 (0)	4432 (0)	36448 (0)	2 (100)	3830				1 (100)
3	M	27	26439	23877	6034 (10)	6984 (0)	15779 (0)	4330 (36)	6721		4249 (37)		191 (97)
4	F	65	18959	18503	5020 (54)	17030 (0)	13177 (0)	26802 (0)	10979	6691 (39)			
5	F	52	18308	13424	12145 (10)	7751 (42)	11170 (17)	8881 (34)	15056	11962 (11)	8677 (35)	10382 (23)	
6	M	38	16761	20808	84 (99)	5826 (65)	7614 (55)	1553 (91)	19523	8454 (50)			
7	M	56	14384	14744	4245 (70)	3696 (74)	13224 (8)	6109 (58)	23100		4358 (70)		
8	M	66	11504	14813	6517 (43)		4384 (62)	8571 (25)	13192			5422 (53)	
9	M	57	11225	11641	9069 (19)		8785 (22)	5133 (54)	15311				3738 (67)
10	F	37	8231	11713	8157 (1)	7002 (15)	13520 (0)	7115 (14)	20595	8741 (0)		6758 (18)	
11	F	52	7112	5480	534 (90)	5118 (7)	1315 (76)	1331 (76)		375 (93)			
12	F	61	7048	10613	8868 (0)	11293 (0)	3081 (56)	7193 (0)	10841	9907 (0)		10131 (0)	
13	F	62	6453	7454	5526 (14)	5924 (8)	3967 (39)	6222 (4)	7571			1664 (74)	
14	M	51	5460	3515	81 (98)	1997 (43)	2938 (16)	2746 (22)	4249	79 (98)			
15	M	54	5106	5545	2200 (57)	3557 (30)	2886 (43)	4771 (7)	6452	2870 (44)			
16	M	59	4937	9518	348 (93)	5038 (0)	2523 (49)	3962 (18)	7601	604 (88)			
17	M	62	4246	10871	292 (93)	2555 (40)	2563 (40)	4962 (0)	6874	2594 (39)	3935 (7)		

() : % REDUCTION OF VPC

全例の非治療時(CONTROL①, ②, ③), 各薬剤の2日間投与時(SHORT TERM TREATMENT)と2週間投与時(LONG TERM TREATMENT)の1日 VPC 数と減少率(カッコ内の数字: % REDUCTION OF VPC)とを示す。

DISO: disopyramide APRIN: aprindine PROP: propranolol, VERA: verapamil

長期治療時の VPC 数と VPC 数の減少率とをまとめて示した。短期治療時50%以上の VPC 数の減少を示した例は, disopyramide 9 /17例(53%), aprindine 2 /15例 (13%), propranolol 5 /17例 (29%), verapamil 5 /17例(29%)に認められた。尚, 治療開始 2 日目の服用 2 時間後の各薬剤の血中濃度は, disopyramide $2.4 \pm 0.41 \mu\text{g/ml}$, aprindine $0.18 \pm 0.57 \text{ng / ml}$, propranolol $27.0 \pm 11.5 \text{ng/ml}$, verapamil $180.4 \pm 92.8 \text{ng/ml}$ であった。一方, 短期治療にて50%以上の VPC 数の減少を示した薬剤を中心とした 2 週間の単独治療は disopyramide 10例, aprindine 5 例, propranolol 6 例, verapamil 3 例につき施行した。長期治療時 50%以上の VPC 数の減少を示した例は, disopyramide 4 /10例 (40%), aprindine 1/5例 (20%), propranolol 3/6例 (50%), verapamil 3/3例 (100%) に認められた。このうち短期治療で既に50%以上の VPC 数の減少を示していた例のみについてみると, disopyramide 4/7例(57%), aprindine 1/1例 (100%), propranolol 2/3例 (67%), verapamil 2/2例 (100%) で, 長期治療時にも50%以上の VPC 数減少を示した。逆に短期治療時50%以上の VPC 数の減少が得られなかった薬剤の長期治療成績を, disopyramide 3 例, aprindine 4 例, propranolol 3 例, verapamil 1 例の計11例につき検討した。これらの11例中 9 例 (82%) では, 長期治療時においてもやはり50%未満の VPC 数の減少しか得られなかった。しかし propranolol の 1 例 (症例13) と verapamil の 1 例 (症例3) では, 長期治療時に新たに50%以上の VPC 数の減少を示した。各薬剤全体の VPC 数減少率の短期治療時と長期治療時の対比較検討では, 図 3 に示す様に有意な相関($r=0.702$, $P<0.01$)が得られた。

Lown の重症度の変化についてみると, 表 3 に示す様に短期治療時重症度が低下した例は, disopyramide 4/17例 (24%), aprindine 2/15例 (13%), propranolol 4/17例(24%), verapamil 2 /17例 (12%) に認められた。長期治療時重症度が低下した例は, disopyramide 4/10例 (40%), aprindine 1 / 5 例 (20%), propranolol 2 / 6 例 (33%), verapamil 1 / 3 例 (33%) に認められた。このうち短期治療時既に重症度の低下を示していた例のみについてみると, disopyramide 3 / 4 例 (75%), propranolol 2 / 3 例 (67%), verapamil

図 3 短期および長期治療時の VPC 数減少率の相関について

各薬剤の 2 日間投与時 (SHORT TERM TREATMENT) と 2 週間投与時 (LONG TERM TREATMENT) の VPC 数減少率 (% REDUCTION OF VPC) の相関は良好であった。

disopyramide (○), aprindine (△), propranolol (×), verapamil (◎)

1 / 1 例 (100%) で, 長期治療時にも同様の重症度の低下を示した。逆に短期治療時重症度の低下を示さなかった16例での検討では, disopyramide および aprindine の各 1 例でのみ長期治療時に新たな重症度の低下を認めた。

III. 考 察

VPC の治療適応については, 未だ論議のあるところであるが, 今回対象となった17例は, いずれも何等かの自覚症状を有し治療を必要とした。そのような場合, 種々ある抗不整脈薬の中でどの薬剤が有効であるかを治療前に予測する事は, 一部の例外を除き困難である。一部の例外とは, VPC の発生の原因が明らかな場合で, 例えば異型狭心症発作時に出現する VPC, 運動負荷により誘発される VPC 等があげられる。前者の場合にはカルシウム拮抗薬, 後者の場合には β 遮断薬が一般に有効と考えられる。しかしこの様な例の頻度はむしろ少なく, 多くの場合は治療前後の VPC の態度を比較しながら, 試行錯誤の連続で経験的に有効薬を決定しているのが現状である^{7),8)}。従っ

表 3 非治療時および治療時の Lown 重症度

CASE	CONTROL		SHORT TERM TREATMENT				CONTROL	LONG TERM TREATMENT			
	1	2	DISO	APRIN	PROP	VERA		DISO	APRIN	PROP	VERA
1	4a	4a	4a	4a	2*	4b	4b		2*	1*	
2	4b	4b	4b	4b	4b	1*	4b				1*
3	2	2	2	2	2	2	2		2		2
4	4b	4b	4a*	4a*	4a*	4b	4b	4a*			
5	4b	4b	4b	4b	4b	4b	4b	4b	4b	4b	
6	2	2	2	2	2	2	2	2			
7	4a	4a	4b	4a	4a	4a	4a		4b		
8	4a	4b	4b		2*	2*	4b			2*	
9	4b	4b	4b		4b	4b	4b				4b
10	4a	4a	2*	4a	4a	4a	4b	4a		4a	
11	2	4a	2	4a	2	2		2			
12	4a	4a	2*	4a	2*	4a	4a	2*		4a	
13	2	2	2	2	2	4a	2			2	
14	4a	4a	2	2	2	2	2	1*			
15	4a	4a	4a	4a	2	4a	4a	4a			
16	4b	4b	4a*	4a*	4b	4b	4b	4a*			
17	2	4a	2	2	2	2	2	4a	4b		

全例の非治療時(CONTROL①, ②, ③), 各薬剤の 2 日間投与時(SHORT TERM TREATMENT)と 2 週間投与時 (LONG TERM TREATMENT) の Lown の重症度を示す。*印は薬剤投与後 Lown の重症度が低下した例を示す。

DISO: disopyramide APRIN: aprindine PROP: propranolol, VERA: verapamil

てなかなか有効薬が見つからない場合には、有効薬決定までに相当の長期間を要することが考えられる。そこで今回我々は、もっと短期間で薬効を判定し、且つその結果が長期間投与時の薬効を反映し得ないかという観点から、2 日間投与時と 2 週間投与時の治療成績につき対比検討した。

VPC 治療薬の薬効評価には大別し 2 つの方法が考えられ、VPC 数の減少率から判定する場合と重症度の変化から判定する場合とがある。いずれの場合でも、その評価には Holter 心電図法が優れている事は良く知られている^{7),9),10),11)}、今回の我々の分析では、それらの点を考慮し、Holter 心電図法を用い VPC 数の減少率および重症度の変化の両面からの検討を行なった。2 日間投与時と 2 週間投与時の VPC 数の減少率の対比では、 $r=0.702$ ($P<0.01$) と有意な相関を示し、Lown の重症度の変化についても両者間の結果が概ね一致するという良い結果が得られた。特に短期治療時 VPC 数が 90% 以上減少した例については、長期治療時にも同程度の効果が得られる事が期待された。この事実は臨床上重要な意義を有すると考え

られる。その理由として、VPC 数の 90% 以上の減少は、VPC 数の日差変動幅を考慮して提案された VPC 治療時の多くの有効基準^{9),12),13),14)}を上回っている事があげられる。逆に短期治療時充分な効果が得られなかった薬剤については、長期治療時においても大部分は有効性を示す事はなかった。従って今回我々が考案した 2 日間投与法にても VPC 治療薬の薬効評価は可能で、且つその結果が 2 週間投与時の治療成績を概ね反映しており、有効薬決定の簡便法として臨床上有用と考えられた。

しかし例外的症例も存在しており、症例 17 では disopyramide の短期治療時の VPC 数減少率が 93% であったのに対し、長期治療時の VPC 数減少率が 39% と著減していた。又、症例 3 では verapamil の短期治療時の VPC 数減少率が 36% であったのに対し、長期治療時の VPC 数減少率が 99% と大きな差が生じた。この様な例外的症例が生じる理由の 1 つとして、VPC 数の日差変動の存在があげられる。本研究では薬効評価をより厳密に行なう目的で、非治療時に 3 回の control 記録

を施行した。17例全体の各 control 記録間の VPC 数の相関は良好で、Lown の重症度の一致率も高かった事から、日差変動の薬効評価に及ぼす影響は少ないと考えられたが、症例 3 と 17 の様に非治療時に既に 50% 以上の VPC 数の日差変動率を示す例については、上記の様な例外的結果を生じさせる原因となったと考えられる。そこで 3 回の control 記録時、既に 50% 以上の VPC 数の日差変動を示した 3 例（症例 2, 3, 17）を除いた場合の VPC 数減少率の短期と長期治療時の相関をみると、 $r=0.820$ ($P<0.01$) となり、全例での検討時 $r=0.702$ より相関係数の改善が認められた。このように VPC 数の日差変動は薬効評価上の大きな障害となる事がある¹⁶⁾が、大きな日差変動を示す症例の取扱い、どのような方法での薬効評価でも問題となり、我々が考案した簡便法固有の欠点とはならないと考えられる。

本法が実際に使用される場合の条件としては、使用される薬剤の血中濃度が投薬 2 日目には十分なレベルに到達している必要がある。今回の検討では、投薬 2 日目の服用後 2 時間の血中濃度しか測定していない為、血中濃度に関する分析は充分といえないが、aprimidine の平均血中濃度は他の 3 剤に比較し低い傾向にあった。この事は短期治療時 50% 以上の VPC 数の減少を示した例が、aprimidine では 13% と 4 剤中最も低かった事と関連していると考えられた。従って本法を用いる場合には、使用する薬剤の薬理学的特性を充分に考慮する必要がある。

今回の検討では、短期間で 4 剤の効果を判定する目的があった為、各薬剤が wash out できる最短期間として 3 日間の休薬期間を選択したが、実際の臨床の場で使用する場合には、対象となる VPC の重症度および治療の緊急度に応じてその間隔は適当に調節可能と考えられる。使用した 4 剤の順序は、対象が VPC であった為、Vaughan Williams 分類の class 1 のものから使用し始めたが、薬剤の使用順序および使用薬剤数についても実際の臨床の場では、任意に変化させることが可能である。

VPC 治療薬の有効性を短期間で判定する方法としては他に静注法も考えられるが、静注法の欠点としては、1) 静注時にある程度以上の VPC の出現が無ければ有効性を判定できない、2) すべ

ての薬剤の静注薬が一般には使用できない、3) 時に危険性を有する事がある等の様々な点が考えられる。従ってこの様な多くの欠点を有する静注法を一般の臨床の場で VPC 治療時の有効薬判定に用いる事は困難なことが多いと考えられる。

今回対象とした 17 例では、短期および長期治療時とも副作用の出現は全く認められなかったが、薬剤の副作用の有無を 2 日間の服薬のみから判定する事には無理があり、その点に関する検討にはやはり従来通りの 2 週間前後の投薬期間が必要と考えられる。しかしながら、その際にも薬剤の有効性の有無を 2 日間投与法の結果から推測しておく事は、患者への負担を考慮した場合重要と思われる。

IV. 結 論

心室期外収縮治療経口薬の 2 日間投与時と 2 週間投与時の薬効を Holter 心電図法を用い対比検討した結果、各薬剤の VPC 減少率の両者間の相関は良好 ($r=0.702$, $P<0.01$) で、Lown の重症度の変化についても両者間で概ね一致していた。従って心室期外収縮に対する薬効を評価する場合、2 日間の経口投与にても判定可能で、かつその結果が 2 週間投与時の薬効を概ね反映すると考えられた。

謝辞 Holter 心電図の解析に協力して頂いた東京警察病院多摩分院生理検査室 松崎真弓、山下和子、鎌谷万倫子、児玉哲の各技師に感謝の意を表します。

〔文 献〕

- 1) Cranefield PF: Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. *Circ Res* 41: 415, 1977
- 2) Hoffman BF, Rosen MR: Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res* 49: 1, 1981
- 3) Arnsdorf MF: Membrane factors in arrhythmogenesis: Concepts and definitions. *Prog Cardiovasc Dis* 19: 413, 1977
- 4) Harumi K, Owens J, Burgess MJ, Abildskov JA: Relationship of ventricular excitability characteristics to ventricular arrhythmia in dogs. *Circ Res* 35: 464, 1974
- 5) Vaughan Williams EM: Classification of

- antidysrhythmic drugs. *Pharmac Therap* B 1 : 115, 1975
- 6) Lown B, Wolf M : Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44 : 130, 1971
 - 7) Vlay SC, Reid PR : Ventricular ectopy : Etiology, evaluation, and therapy. *Am J Med* 73 : 899, 1982
 - 8) Anderson JL, Harrison DC, Meffin PJ, Winkle RA : Antiarrhythmic Drugs : Clinical pharmacology and therapeutic uses. *Drugs* 15 : 271, 1978
 - 9) 鈴木与志和, 石坂恭一, 小林明, 神川正, 鈴秀晴, 桝村義典, 山崎昇 : ホルター心電図法による抗不整脈薬の効果判定に関する研究. *日内会誌* 71 : 421, 1982
 - 10) Crawford M, ORourke RA, Ramakrishna N, Henning H, Ross J : Comparative effectiveness of exercise testing and continuous monitoring for detecting arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Circulation* 50 : 301, 1974
 - 11) Harrison DC, Fitzgerald JW, Winkle RA : Contribution of ambulatory electrocardiographic monitoring to antiarrhythmic management. *Amer J Cardiol* 41 : 996, 1978
 - 12) Morganroth J, Michelson EL, Horowitz LN, Josephson ME, Pearlman AS, Dunkman WB : Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation* 58 : 408, 1978
 - 13) Sami M, Kraemer H, Harrison DC, Houston N, Shimasaki C, DeBusk RF : A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. *Circulation* 62 : 1172, 1980
 - 14) Shirai T, Inoue K : Spontaneous variation in the frequency of VPC. *Jap Circ J* 49 : 784, 1985
 - 15) Winkle RA : Antiarrhythmic drug effect mimicked by spontaneous variability of ventricular ectopy. *Circulation* 57 : 1116, 1978