

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床と研究 (1988.04) 65巻4号:1337～1344.

ホルター心電図によるDisopyramide (Rythmodan(R)カプセル)の心室性期外収縮に対する効果の検討 Procainamide (Amisalin(R)錠)を対照とした well controlled crossover study

川村祐一郎、丸山純一、今本哲郎、長谷部直幸、加藤淳一、羽根田俊、山下裕久、飛世克之、小野寺壮吉、藤原正文、片岡亮、田中秀一、森本英雄、大木康生、高塩哲也

ホルター心電図による Disopyramide (Rythmodan® カプセル) の心室性期外収縮に対する効果の検討

—Procainamide (Amisalin®錠) を対照とした
well controlled crossover study—

川村 祐一郎^{①**} 丸山 純一^① 今本 哲郎^①
長谷部 直幸^① 加藤 淳一^① 羽根田 俊^①
山下 裕久^① 飛世 克之^① 小野寺 壮吉^{①*}
藤原 正文^② 片岡 亮^② 田中 秀一^②
森本 英雄^③ 大木 康生^④ 高塩 哲也^⑤

緒 言

disopyramide (DP) は、1962年に Mokler と Van Arman ら¹⁾によって開発された抗不整脈薬である。その電気生理学的作用は Na チャネルの抑制にあり、活動電位最大立ち上がり速度の抑制、伝導遅延、活動電位持続時間および不応期の延長、自動能の低下をもたらす²⁾³⁾、Vaughan Williams 分類では class I a に属する。

1978年にわが国において DP (Rythmodan®カプセル) が発売されて以来、本剤は上室性、心室性の不整脈に日常臨床に広く使用されており、その有効性も高く評価されている。しかし、長時間心電図法を用いた薬効評価、あるいは他剤との有効性の比較検討についての報告は、開発の時期が早かったためあまり多くはない。

今回我々は、表1に示す教室関連5施設の協同研究により、DPの心室性期外収縮(VPC)に対する有用性お

よび安全性について、現在広く使用されており、同様に class I a に属する抗不整脈薬である procainamide (PA: Amisalin®錠) を対照薬とし、おもに24時間連続心電図(ホルター心電図: DCG)を用いた比較検討試験を行ったので、その結果を報告する。

I. 対 象 と 方 法

1. 対 象

昭和60年7月から61年6月の1年間に前記5施設に入院あるいは外来受診した患者のうち、DCGで3,000個/24時間以上のVPCが確認され、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、以下の項目に該当する患者は除外した。

- ① 第Ⅱ度以上の房室ブロック、洞不全症候群。
- ② NYHAⅢ 以上の心不全。
- ③ 著明な心拡大。
- ④ 急性心筋梗塞。
- ⑤ 肝、腎、造血器障害。
- ⑥ 緑内障。
- ⑦ 前立腺肥大。
- ⑧ 妊婦および授乳中の女性。
- ⑨ その他、主治医が不適当と認めた患者。

なお、性別は問わず、年齢は15~80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 方 法 (図1)

1) 使 用 薬 剤

すでに発売されている Rythmodan® カプセル (DP 100mg含有) および Amisalin® 錠 (PA 125mg含有) を用いた。

2) 投 与 方 法

本試験は、封筒法により主治医がいずれを先行薬剤と

表 1 協同研究施設および研究者

施設名	研究者名
旭川医科大学第一内科	小野寺 壮吉 飛世 克之 山下 裕久 羽根田 俊 加藤 淳一 長谷部 直幸 今本 哲郎 丸山 純一 川村 祐一郎
市立土別総合病院内科	藤原 正文 片岡 亮 田中 秀一
深川市立総合病院内科	森本 英雄
国立療養所道北病院内科	大木 康生
名寄市立総合病院内科	高塩 哲也

①旭川医科大学第一内科 ②市立土別総合病院内科
③深川市立総合病院内科 ④国立療養所道北病院内科
⑤名寄市立総合病院内科

*教授・代表世話人 **論文執筆者

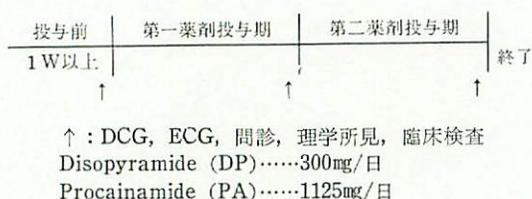


図1 試験方法

するかを知った上で治療する well controlled crossover study で行った。観察期あるいは、すでに抗不整脈薬の投与を受けている患者については7日間以上の wash out 期間を設けた後、封筒内容の記載に従い、DP 300 mg/日あるいは PA 1,125mg/日のいずれか一方の薬剤を14日間以上投与し（第一薬剤投与期）、続いてもう一方の薬剤を14日間以上投与した（第二薬剤投与期）。

3) 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。ただし、試験前から継続投与しているジギタリス製剤、利尿薬および不整脈に影響をおよぼさないとされる合併症治療薬は、その用法・用量を変更しないことを条件に可とした。

4) 観察項目および時期

観察期あるいは wash out 期間終了時、第一薬剤投与期終了時および第二薬剤投与期終了時の3時点において、以下の各項目についての検査・観察を行った。

DCG: 各1時間毎および1日の VPC 数を計測し、さらに Lown らの基準に従い重症度分類 (1, 2, 3, 4a, 4b, 5) を行った。当然のことながら、最初の時点における DCG で VPC 数が3,000個/日に満たなかった患者は本試験から除外した。

3分間 ECG: VPC 数を計測した。

12誘導 ECG: RR 間隔, PQ 時間, QRS 幅, QTc を測定した。

自覚症状: 不整脈に基づく自覚症状 (動悸, 胸部不快感, 心拍不整感, めまいなど) について聴取し, その程度を高度, 中等度, 軽度, なしの4段階に分けて記載した。

心拍数, 血圧: できるだけ同一条件で測定した。

臨床検査: 血液一般 (赤血球, 白血球, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板), 血液生化学 (GOT, GPT, Al-P, LDH, 総ビリルビン, BUN, クレアチニン, 総コレステロール), 血清電解質 (Na, K, Cl), 尿一般 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン) について検査した。

副作用: 試験薬剤の投与前にはみられず投与後に新たに出現した異常は, 試験薬との因果関係を明白に否定で

きた場合を除き副作用として取り扱った。副作用が出現した場合は, 出現日時, 症状, 程度 (軽度, 中等度, 高度), 経過, 処置, 転帰および試験薬との関係 (強い, 弱い, わからない) を記載した。

3. 評価

主治医は, 以下の5項目についてそれぞれの判定基準に従って評価を行った。

1) 自覚症状改善度

不整脈に基づく自覚症状があった場合, 投与前と各薬剤投与期を比較して, ①著明改善, ②中等度改善, ③軽度改善, ④不変, ⑤悪化の5段階で評価した。なお, 試験期間を通して自覚症状のみられなかった場合は「自覚症状なし」とした。

2) 全般改善度

VPC 数, VPC 重症度および自覚症状に対する効果を総合して, 上記1) 同様の5段階で評価した。

3) 安全度

出現した副作用および臨床検査値の経過を総合し, 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段階で評価した。

4) 有用度

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

5) 比較判定

各患者について両薬剤の有用度を比較し, ① DP が PA より有用, ② DP と PA は等しい, ③ PA が DP より有用のいずれであったかを判定した。両薬剤の有用度が同一段階であった場合でも, 主治医の意見を加味して厳密に判定した。

II. 結果

両試験薬剤の投与を受けた30例のうち, 2例を除外した28例 (DP 先行群15例, PA 先行群13例) を評価の対象とした。対象とした患者の背景は表2の通りであった。

1. 心室性期外収縮 (VPC) 改善度

1) VPC 数減少率

3分間心電図による VPC 数は, 投与前 42.6 ± 9.0 (Mean \pm S.E.) であったのに対し, DP 投与後 19.8 ± 5.9 (減少率54%), PA 投与後 19.4 ± 4.0 (54%) と, 両薬剤とも投与前に比し有意に VPC 数を減少させたが, 両薬剤による減少率の間に差はなかった (図2)。これに対し, DCG による24時間総 VPC 数は, 投与前 $12,103 \pm 1,711$, DP 投与後 $5,926 \pm 944$ (減少率51%), PA 投

表 2 患 者 背 景

	DP 先行群	PA 先行群	合 計
症 例 数	15	13	28
男 性 / 女 性	8 / 7	4 / 9	12 / 15
年 齢 (Mean ± S. D.)	51.4 ± 18.6	59.3 ± 14.8	54.6 ± 16.9
体 重 (")	53.5 ± 8.3	55.3 ± 9.6	54.4 ± 8.8
基礎疾患			
弁 膜 症	1	0	1
虚 血 性 心 疾 患	2	3	5
拡 張 型 心 筋 症	1	0	1

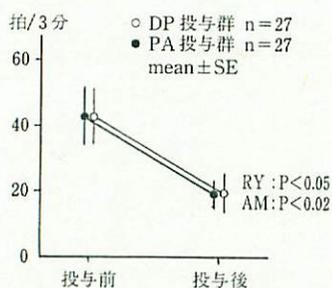


図 2 VPC 数 の 推 移 (3分間)

与後8,391±1,338 (31%)であり, DP 投与後の VPC 数は投与前, PA 投与後のいずれに比しても有意に少なかった(図3)。

減少率により患者を6段階に区分すると, 28例中, 75%以上の減少を認めたものは DP 投与後7例(25%), PA 投与後5例(18%), 50%以上の減少はそれぞれ14例(50%), 9例(32%)となり, DP 投与後の方に減少率の高い患者の割合が多い傾向にあったが有意な差を認めなかった(表3)。

2) VPC 数日内変動

投与前, VPC 数は午前7時頃より増加し, 午前0時頃より減少する傾向を認めた。各薬剤投与後の1時間毎の VPC 数を検討すると, DP は, 主として日中活動時間帯を含む午前8時から午前2時の全ての時間帯において有意に VPC 数を減少させており, 全体的にみると日内変動をほぼ消失させた。これに対し PA は, わずか

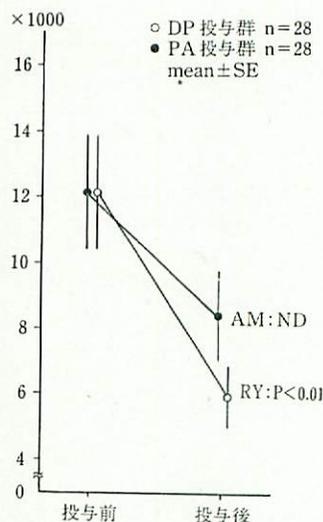


図 3 VPC 数 の 推 移 (24時間)

に午前8時から11時および午後10時台において有意に VPC 数を減少させたのに止まり, 日内変動パターンにも大きな変化をおよぼさなかった(図4)。

3) VPC 重症度

Lown らの分類による VPC 重症度の推移を図5に示した。28例中, 投与前に比し1 Grade 以上の改善を認めたものは, DP 投与後では, VPC が全く消失すなわち Grade-0 に至った2例を含む10例(36%), PA 投与後は8例(29%)であった。2 Grade 以上の改善はそれぞ

表 3 V P C 減 少 率

	~90%	89~75%	74~50%	49~25%	24~--25%	-26%~	計	
DP	4	3	7	6	4	4	28	N. S.
	14(50.0)							
PA	3	2	4	7	7	5	28	
	9(32.1)							

() は %

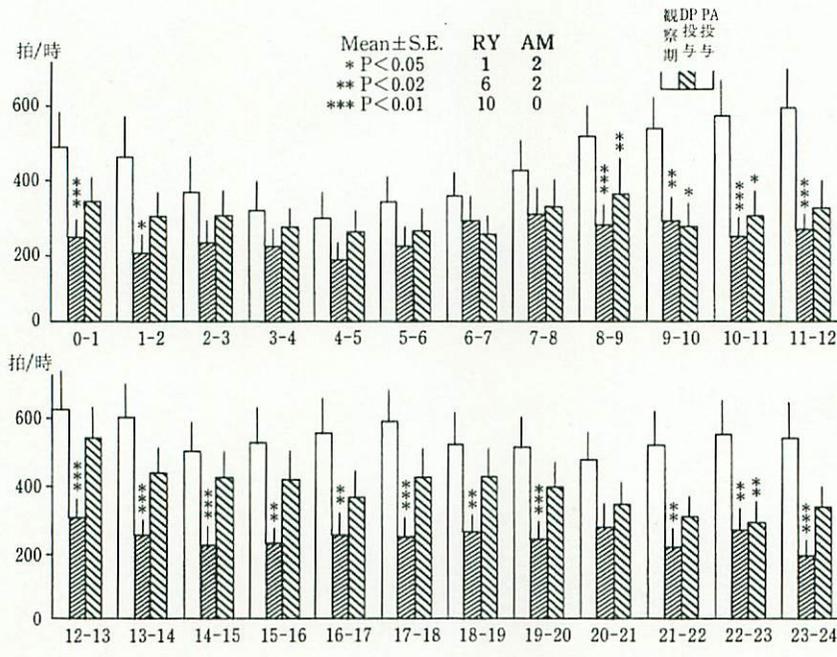


図4 VPC 数 日 内 変 動

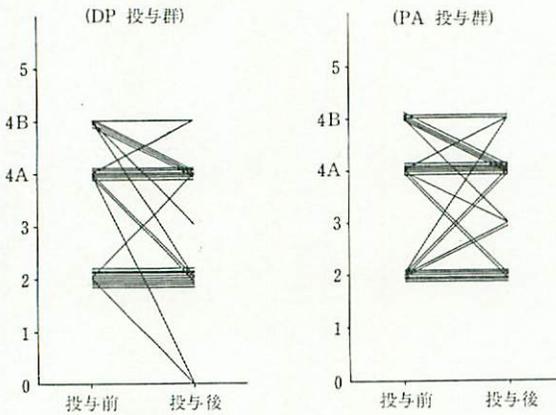


図5 Lown 分類 の 推 移

れ6例(21%), 3例(11%)であった。逆に悪化をみたのはDP投与後2例(7%), PA投与後6例(21%)であった。

Grade-4a以上を認めた患者の数は、投与前17例(61%)に対し、DP投与後13例(46%), PA投与後16例(57%)またGrade-4bではそれぞれ7例(25%), 2例(7%), 4例(14%)と、重症VPC症例の割合はDP投与後において最も少なかった。なお、本試験においては、R on Tの出現をみた患者(Grade-5)は、投与前・各薬剤投与後を通じてみられなかった。

2. 心電図所見

試験薬剤投与前後のRR間隔、PQ時間、QRS幅、QTcを測定した結果を図6に示した。いずれの指標も有意な変化を示さなかったが、PQ間隔およびQTcはDP投与後やや延長する傾向にあった。

3. 心拍数・血圧の変化

図7および図8に示すごとく、いずれも各薬剤投与前後で有意な変化を示さなかったが、心拍数はDP投与後やや増加する傾向にあった。

4. 副作用、臨床検査値の異常変動

表4に示すごとく、28例中DPで4例(14%)4件、PAで5例(18%)7件の副作用あるいは検査値の異常が出現したが、後に示すように主治医により安全度に

表4 副作用発現状況

DP投与群			PA投与群		
なし	あり	計	なし	あり	計
24 (85.7)	4 (14.3)	28	23 (82.1)	5 (17.9)	28
症 状		件数	症 状		件数
胃部不快感		2	胃部不快感		2
腹痛		1	腹痛		1
口渇		1	GOT・GPT ↑		1
			WBC・Plt ↓		1
			湿疹		1
			便秘		1

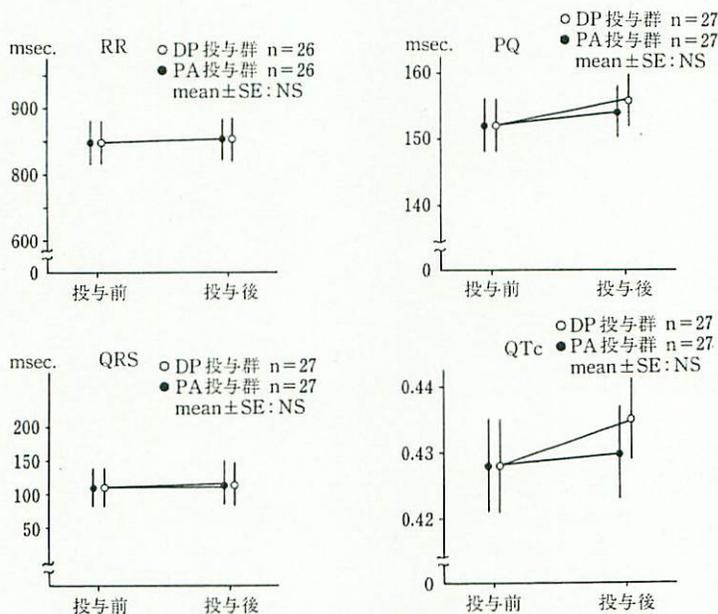


図 6 心電図所見の変化

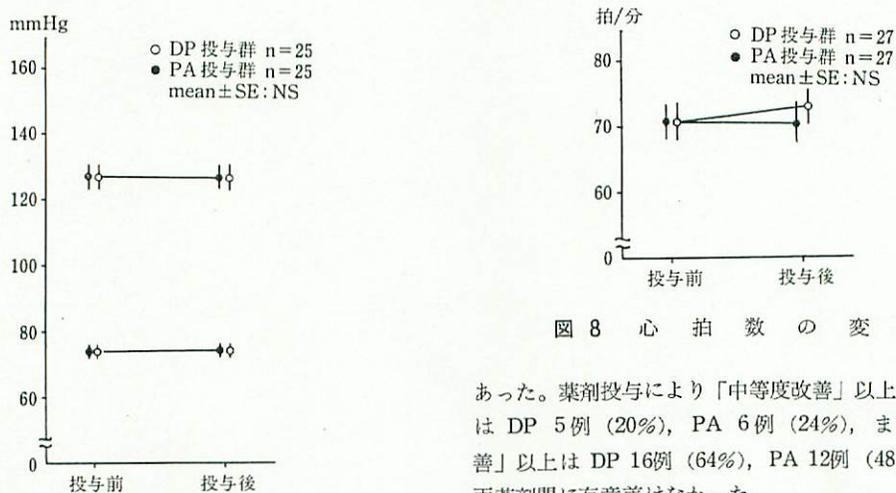


図 7 血圧の変化

「問題あり」あるいは「重大な問題あり」と判定された患者は1例もなく、投与中止には至らなかった。なお、PAにより GOT, GPT の上昇および白血球, 血小板減少を来した患者については、他剤への変更により速やかに正常値に復したことが確認された。

5. 全般的評価 (表5)

1) 自覚症状改善度

投与前に不整脈に基づく自覚症状を訴えたのは25例で

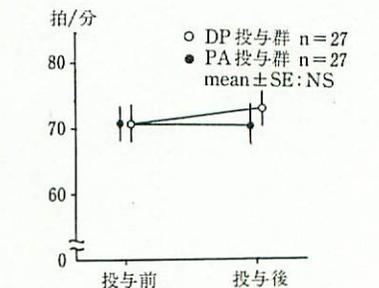


図 8 心拍数の変化

あった。薬剤投与により「中等度改善」以上を示したのは DP 5例 (20%), PA 6例 (24%), また「軽度改善」以上は DP 16例 (64%), PA 12例 (48%) であり、両薬剤間に有意差はなかった。

2) 全般改善度

薬剤投与により「中等度改善」以上と判定されたのは DP 10例 (36%), PA 6例 (21%), また「軽度改善」以上は DP 19例 (68%), PA 15例 (54%) と、DP 投与後の方が改善度が上回っている傾向にあったが有意ではなかった。

3) 安全度

「やや問題あり」と判定されたものが DP 投与後に1例, PA 投与後に2例認められたが、「問題あり」「重大な問題あり」と判定されたものはなかった。

表 5 全 般 的 評 価

自覚症状改善度							
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪化	自覚症状なし	計
DP	3 (10.7)	2 (7.1)	11(39.3)	9 (32.1)	0	3 (10.7)	28
	└┬┬┘						
	5 (17.9)	16(57.1)					
PA	3 (10.7)	3 (10.7)	6 (21.4)	13(46.4)	0	3 (10.7)	28
	└┬┬┘						
	6 (21.4)	12(42.9)					

N. S.

全 般 改 善 度 記載なし：1例

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	計
DP	5 (18.5)	5 (18.5)	9 (33.3)	6 (22.2)	2 (7.4)	27
	└┬┬┘					
	10(37.0)	19(70.4)				
PA	3 (11.1)	3 (11.1)	9 (33.3)	6 (22.2)	6 (22.2)	27
	└┬┬┘					
	6 (22.2)	15(55.6)				

N. S.

安 全 度

	問題なし	やや問題あり	問題あり	重大な問題あり	計
DP	27(96.4)	1 (3.6)	0	0	28
PA	26(92.9)	2 (7.1)	0	0	28

N. S.

有 用 度

	極めて有用	有 用	やや有用	有用性なし	好ましくない	計
DP	5 (17.9)	7 (25.0)	8 (28.6)	8 (28.6)	6	28
	└┬┬┘					
	12(42.9)	20(71.4)				
PA	3 (10.7)	2 (7.1)	10(35.7)	10(35.7)	3 (10.7)	28
	└┬┬┘					
	5 (42.9)	15(53.6)				

N. S.

担当医比較所見

	R > A	R = A	R < A	計
DP先行群	10(66.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	15
PA先行群	5 (38.5)	5 (38.5)	3 (23.1)	13
計	15(53.6)	7 (25.0)	6 (21.4)	28

4) 有 用 度

「有用」以上と判定されたものは DP 12例 (43%), PA 5例 (18%), また「やや有用」以上は DP 20例 (71%), PA 15例 (54%) であり, DP は PA に優っていたと思われるが, 統計学的に有意差はなかった。

5) 比 較 判 定

「DP が PA より有用」15例 (54%), 「DP と PA は等しい」7例 (25%), 「AP が DP より有用」6例 (21%) であり, 有意に DP の方が有用な薬剤であると判定された。

III. 考 案

DP の VPC に対する臨床効果に関する報告は多く見られ, 有効な抗不整脈薬であるとの評価が高い。しかしながら, それらの評価の多くは1回ないし数回の12誘導心電図あるいは3分間心電図に基づくものである。本邦においてホルター心電図法を用いて検討した報告もいくつかみられる⁴⁾⁻¹⁰⁾が, 患者数の少ないものが多く⁴⁾⁻⁸⁾, また他剤との効果の比較検討に関する報告も散見されるのみで⁹⁾¹⁰⁾, 本剤の有効性については, なお検討の余地があると考えられる。

本試験ではホルター心電図法の特性を生かし、24時間総 VPC 数、各1時間毎の VPC 数、重症度の3点から DP の薬効を評価し、PA のそれと比較した。

24時間総 VPC 数は、DP 投与後において、無投薬時および PA 投与後のいずれよりも有意に少なく、DP の VPC 減少効果は PA より大であった。VPC 減少率により症例を区分して検討した結果においても DP は PA に優っていると考えられた。ただし、VPC 減少率により個々の患者について薬効を評価する際、VPC 数の日差変動を考慮した有効性の基準（何%以上減少すれば有効といえるか）が常に問題となる。鈴木ら¹¹⁾は、1日1,000個以上の VPC を有する患者の自然変動範囲を検討し、50%以上の減少を有効性の基準とした。

今回の試験の対象としたのは1日3,000個以上の VPC を有する患者であり、彼らの基準を採用することは妥当と考えられる。これに従うと、われわれの結果では DP の有効率は50% (28例中14例) となり、他報告例に比しやや低い傾向にあったが、その理由として、欧米における結果は大多数が DP 600mg/日以上用量である¹²⁾⁻¹⁵⁾こと、本邦における報告には、患者数が少ないものや投薬前の VPC 数が少ない患者を含んでいるものが多い¹¹⁾⁻¹³⁾ことなどがあげられよう。ホルター心電図を用いて比較的多くの対象について検討したものをみると、83例の患者に DP 300mg/日を投与した加藤らの報告⁹⁾では、50%以上の VPC 減少率を示したのは25例 (34.2%)、その翌年の報告¹⁰⁾では76例中34例 (44.7%) といずれも我々の結果よりも低値であった。いずれにしても、VPC 減少効果の比較という点では DP は PA を上回っているという結果が得られた。

各1時間毎の検討においても、DP は日中活動時間帯の全般にわたって VPC 数を減少させており、PA に比し明らかに有効であった。ただ、深夜から早朝にかけての減少効果は少なかったが、その理由の一つとして、今回の対象に昼型の VPC 出現パターンの患者が多かったことがあげられる。前述の加藤らの結果¹⁰⁾も同様であり、今後、全日型あるいは夜型を多く含む患者群における DP の有効性の検討が必要であろう。

重症度についても、Grade の改善、4a 以上の重症 VPC の減少などの点で DP は PA よりも有効であると考えられた。

今回の試験では、PA の用量を全例一律に1,125mg/日としたが、経口投与では PA およびその代謝産物で PA に近い力価を有する¹⁶⁾とされる N-acetylprocainamide (NAPA) の血中濃度は個体差が大きいため、今回の用量では不十分な症例もあったかも知れない。事実、欧米

では2~3g/日が一般的である。しかし、本邦において1,000mg/日で89%の症例が有効血中濃度に達していたとする報告¹⁷⁾もあり、さらに基礎疾患・合併症のある患者では、体外排泄が遅れ、副作用の出現をみる場合がある¹⁷⁾ことを考慮すると、一応妥当な用量であったとしてよいと思われる。

以上の結果および主治医による全般改善度の評価、さらに安全性に問題がなかったことを含めた有用度の評価から、DP (300mg/日) は VPC に対する効果において PA (1,125mg/日) に優っており、すぐれた有用性をもつ薬剤であると考えられた。

結 語

disopyramide (DP) 300mg/日の心室性期外収縮 (VPC) に対する臨床効果を、procainamide (PA) 1,125mg/日を対照薬とする well controlled crossover study により28例の患者について検討した。

ホルター心電図による VPC 減少率によれば、DP は50%の患者に有効であった。また日中活動時間帯の全般にわたり VPC 数を有意に減少させ、重症度の改善をもたらした。これらの点において DP は PA に優っていると考えられた。

全般改善度、有用度いずれも DP は PA を上回っていた。

安全度には差がなく、今回の用量ではいずれの薬剤も安全であると考えられた。

文 献

- 1) Mokler, C. M. and Van Arman, C. G.: Pharmacology of a new antiarrhythmic agent, γ -diisopropylamino- α -phenyl- α -(2-pyridyl)-butylamide (SC-7031). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 136: 114, 1962.
- 2) Kus, T., Sasyniuk, B. I.: Electrophysiological actions of disopyramide phosphate on canine ventricular muscle and Purkinje fibers. *Circ. Res.*, 37: 844, 1975.
- 3) Danilo, P. Jr., Hordoff, A. J., Rosen, M. R.: Effects of disopyramide on electrophysiological properties of canine cardiac Purkinje fibers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 201: 701, 1977.
- 4) 近藤修二, 栗田明, 里村公生ら: Disopyramide の心室性期外収縮におよぼす効果—Holter-Avionics DCG システムによる観察—. *臨牀と研究*, 56: 3791, 1979.
- 5) 藤井効, 茅野真男, 高橋哲夫ら: 長期持続記録心電図にて判定した Disopyramide の心室性不整脈への効果. *臨牀と研究*, 58: 1657, 1981.
- 6) 阿南健, 中垣修, 菊地裕ら: Holter 長時間連続心電図 (DCG) 法による心室性期外収縮に対する Disopyramide の効果判定. *日本内科学会雑誌*, 70: 105, 1981.

- 7) 野原義次, 岩根久夫, 石井俊彦ら: 心室性期外収縮に対する Disopyramide 50mg (SC-7031 50mg) カプセルの抗不整脈効果の検討—Holter 心電図による検討—. 薬理と治療, 11: 305, 1983.
- 8) 三宅良彦, 信岡祐彦, 由井史樹ら: ホルター心電計による Disopyramide の抗不整脈効果の検討. 臨床薬理, 14: 181, 1983.
- 9) 加藤和三, 早川弘一, 長田洋文ら: 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.
- 10) 加藤和三, 早川弘一, 上田慶二ら: 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—. 心電図, 5: 815, 1985.
- 11) 鈴木与志和, 石坂恭一, 小林明ら: 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. 日本内科学会雑誌, 71: 421, 1982.
- 12) Breithardt, G., Seipel, L., Lersmacher, J. et al.: Comparative study of antiarrhythmic efficacy of mexiletine and disopyramide in patients with chronic ventricular arrhythmias. J. Cardiovasc. Pharmacol., 4: 276, 1982.
- 13) Van Durme, J. P., Bogaert, M., Bekaert, I. et al.: Comparison of the antidysrhythmic efficacy of atenolol, disopyramide, mexiletine and placebo.: Management of ventricular tachycardia—role of Mexiletine. Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford, 581, 1980.
- 14) Naccarella, F., Palmieri, M., Del Corso, P. et al.: Comparison of the efficacy of Propafenone versus Disopyramide for complex premature ventricular contractions. Arzneim. Forsch., 32: 547, 1982.
- 15) Arif, M., Laidlaw, J. C., Oshrain, C. et al.: A randomized, double-blind, parallel group comparison of disopyramide phosphate and quinidine in patients with cardiac arrhythmias. Angiology, 34: 393, 1983.
- 16) Sonnhag, C., Karlsson, E.: Comparative antiarrhythmic efficacy of intravenous N-acetylpilocainamide and Procainamide. Eur. J. of Clin. Pharm., 15: 311, 1979.
- 17) 山内巖雄, 村山正博, 川原貴ら: プロカインアミドの効果判定における血漿中濃度測定, 長時間心電図の意義について. 心臓, 13: 913, 1981.