

AMCoR

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

Therapeutic Research (1992.03) 13巻3号:1377~1385.

抗不整脈薬Aprindine(アスペノンカプセル)の心室性不整脈に対する効果
—他剤無効例における効果の検討を含めて—

川村祐一郎、佐藤伸之、田中秀一、岡本清貴、小野寺壮
吉、牧野幹男、山崎典美

抗不整脈薬 Aprindine (アスペノンカプセル) の 心室性不整脈に対する効果

—他剤無効例における
効果の検討を含めて—

川 村 祐一郎¹⁾ 佐 藤 伸 之¹⁾ 田 中 秀 一¹⁾
岡 本 清 貴¹⁾ 小野寺 壮 吉¹⁾ 牧 野 幹 男²⁾
山 崎 典 美²⁾

はじめに

aprimidine (AP) は Vaughan Williams 分類の Ib に属する抗不整脈薬で¹⁾, 上室性および心室性不整脈のいずれにも有効であること²⁻⁴⁾, また, 血中半減期が長い⁵⁾, 1日2回の内服でも高い効果が期待できることから日常診療に用いやすい薬剤である。今回, われわれは心室性期外収縮 (VPC) に対する AP の有効性を主に24時間ホルター心電図 (DCG) を用いて検討した。また, 一部の症例では既存の抗不整脈薬 (Mexiletine <MX> および Disopyramide <DP>) との比較も行ったので併せて報告する。

I 対象と方法

1 対 象

1987年~1990年に旭川医科大学第一内科に外来受診した VPC 患者のうち, 基礎心疾患を有

しているか, あるいは VPC によると思われる自覚症状のある症例を対象とした。ただし, ① NYHA Ⅲ度以上の心不全, ②第Ⅱ度以上の房室ブロックおよび洞不全症候群, ③急性心筋梗塞, ④妊婦および授乳中の婦人, ⑤その他主治医が不相当と認めた症例, のいずれかの項目に該当する患者は除外した。

2 方 法

1) 使用薬剤と投与方法

アスペノンカプセル (AP 20 mg 含有) を用い, 40 mg・分2あるいはこれで無効と考えられた症例には 60 mg・分3をいずれも14日以上投与した。すでに他の抗不整脈薬 (メキシチールカプセル 300 mg ないし 450 mg・分3またはリスモダンカプセル 300 mg・分3) の投与を受けておりそれが無効と評価された症例については, 7日以上の wash out 期間を設けたのちに AP を投与した。なお, AP 投与期間中は不

Effect of Aprindine on Ventricular Arrhythmias—Evaluation of Efficacy in Non-responders Treated with Some Anti-arrhythmic Drugs

Yuichiro Kawamura: First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, et al.

Key words: Aprindine, Mexiletine, Disopyramide, Ventricular arrhythmia

¹⁾ 旭川医科大学第一内科

²⁾ 旭川医科大学検査部

整脈の発生に影響を及ぼすと考えられる一切の薬剤の併用を避けた。

2) 観察項目

観察期あるいは wash out 終了時、40 mg 投与終了時および一部の症例では 60 mg 終了時に、以下の各項目について検査および観察を行った。

(1) DCG: 1日の総 VPC 数を計測し、Lown の分類に従った重症度評価を行った。

(2) 12誘導 ECG: PQ 時間, QRS 幅, QTc を測定した。

(3) 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)の変化または副作用と考えられる自覚症状の出現の有無について聴取した。

(4) 理学所見: 主に血圧, 心拍数の変化を投薬前後で比較した。

(5) 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。

3) 評価

(1) 抗不整脈効果: DCG による Lown 重症度分類の変化(2段階以上改善した場合を著明改善, 1段階改善した場合を改善とした), または VPC の減少(90%以上の減少を著明改善, 89~75%の減少を改善, 74~50%の減少をやや改善, 49~9%を不変, -100%以下を悪化とした)をもとに, ①著効, ②有効, ③やや有効, ④不変, ⑤悪化, 5の段階で評価した。

(2) 有用度: (1)の抗不整脈効果に自覚症状の改善および副作用, 異常検査値の出現状況などを加味し, ①極めて有用, ②有用, ③やや有用, ④有用とは思われない, ⑤好ましくないの5段階で評価した。

II 結 果

今回評価の対象となったのは30例(男14例, 女16例, 平均年齢 51.5 ± 15.9 歳)であった。こ

のうち28例には1000個/日以上 of VPC が, 他の2例には non-sustained VT が認められた。基礎心疾患を有しているものが14例みられ, その内訳は, 拡張型心筋症6例, 弁膜症4例, 肥大型心筋症2例, 陳旧性心筋梗塞1例, 肺性心1例であった。

1 VPC 数

1000個/日以上であった28例の1日総 VPC 数の平均は, 投与前10378, 投与後5397で有意な減少が認められた(図1)。減少率により区分すると, 90%以上8例(28.6%), 75%以上13例(46.4%), 50%以上14例(50.0%)であった(図2)。

2 重症度

Lown の重症度分類においても18例(60%)に改善が認められた。このうち14例は2段階以上の改善を示し, 4例に grade 0 すなわち VPC の完全な消失をみた(図3)。また, 基礎心疾患を有していた13例についても, 12例で VPC 数の減少, 7例で grade の改善を認めた(図4)。

3 抗不整脈効果

抗不整脈効果は図5に示す通りで, 「有効」以上は56.6%, 「やや有効」以上は73.3%であった。

4 心電図所見

図6のごとく PQ 間隔, QRS 幅, QTc のいずれも有意な変化を示さなかった。

5 血圧および心拍数

図7のごとく収縮期血圧, 拡張期血圧は有意な変化を示さなかった。心拍数は有意に低下したものの, 異常な徐脈を呈した症例はなかった。

6 副作用

副作用は2例に肝機能の悪化, 1例に軽いめまい, 計3例(10.0%)に出現したが, いずれも本剤の中止により正常化ないし消失した。

7 有用度

図8のごとく, 「有用」以上56.6%, 「やや有用」以上70.0%であった。

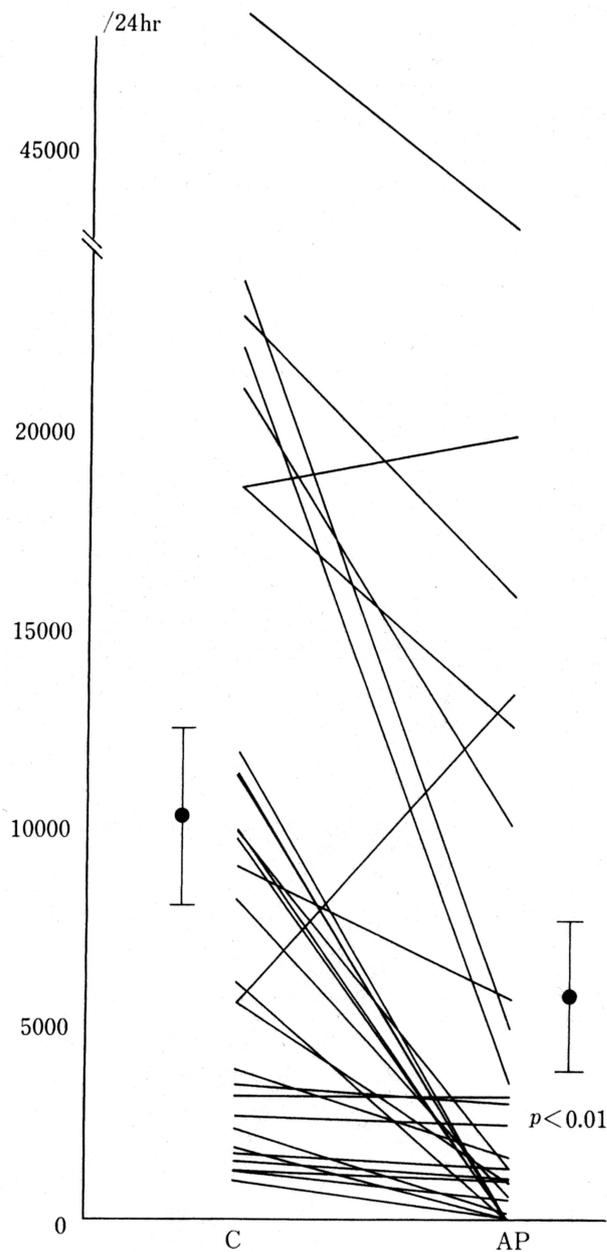


図 1 VPC 数の変化 (28例)
(C: Control, AP: Aprindine 投与下)

8 他剤との比較

すでに MX あるいは DP の投与をうけ、無効と判定された症例 (それぞれ11例, 5例) に AP を投与した (図 9, 10)。MX, DP いずれの群においても, AP 投与により無投薬群に比し有意な VPC 数の減少をみており, AP の効果が上回っていたと思われた症例は MX 投与

群で7例 (63.6%), DP 投与群で3例 (60.0%) であった。

III 考 察

VPC に対する治療の最近の考え方としては, 基礎心疾患のない例では比較的予後良好であるため, 単に個数が多いからといってあえて治療

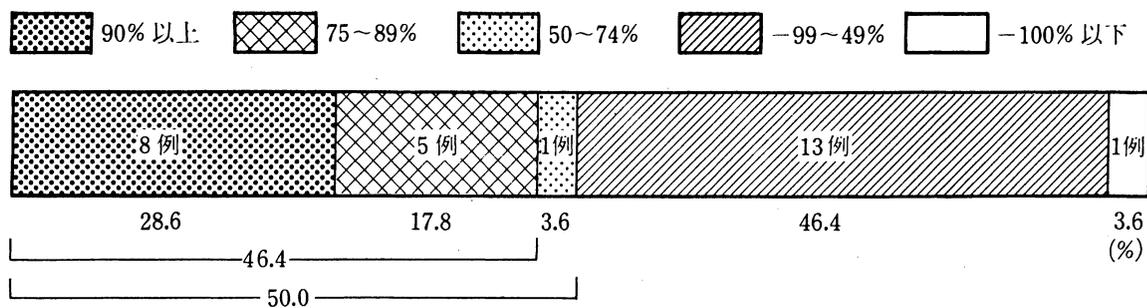


図 2 VPC 減少率による区分 (28例)

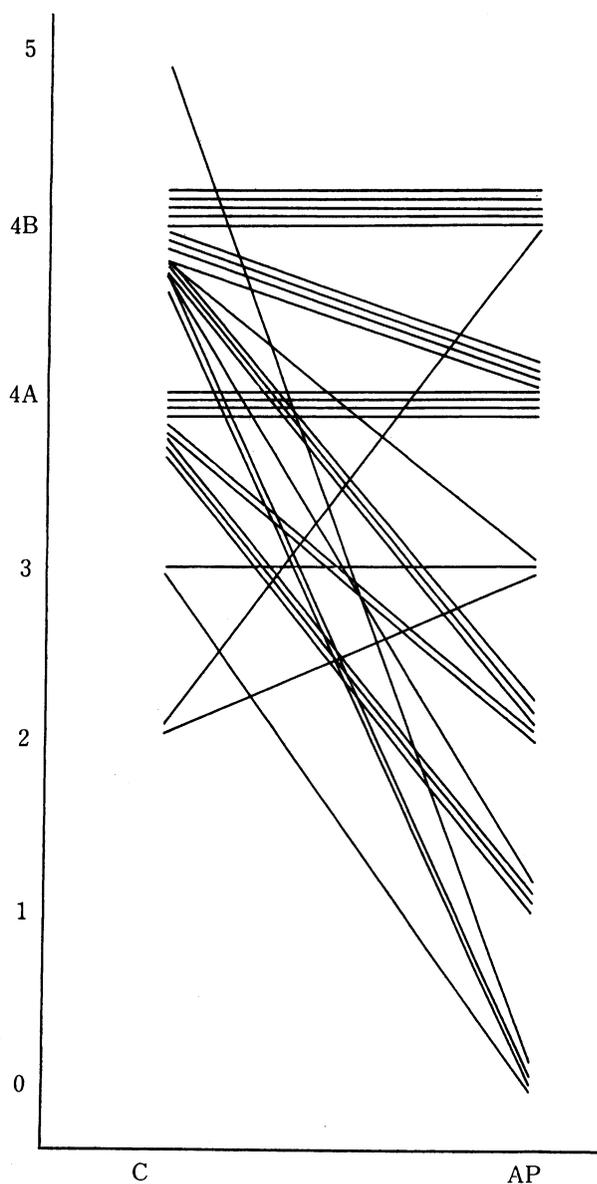


図 3 Lown 分類の変化 (30例)
(C: Control, AP: Aprindine 投与下)

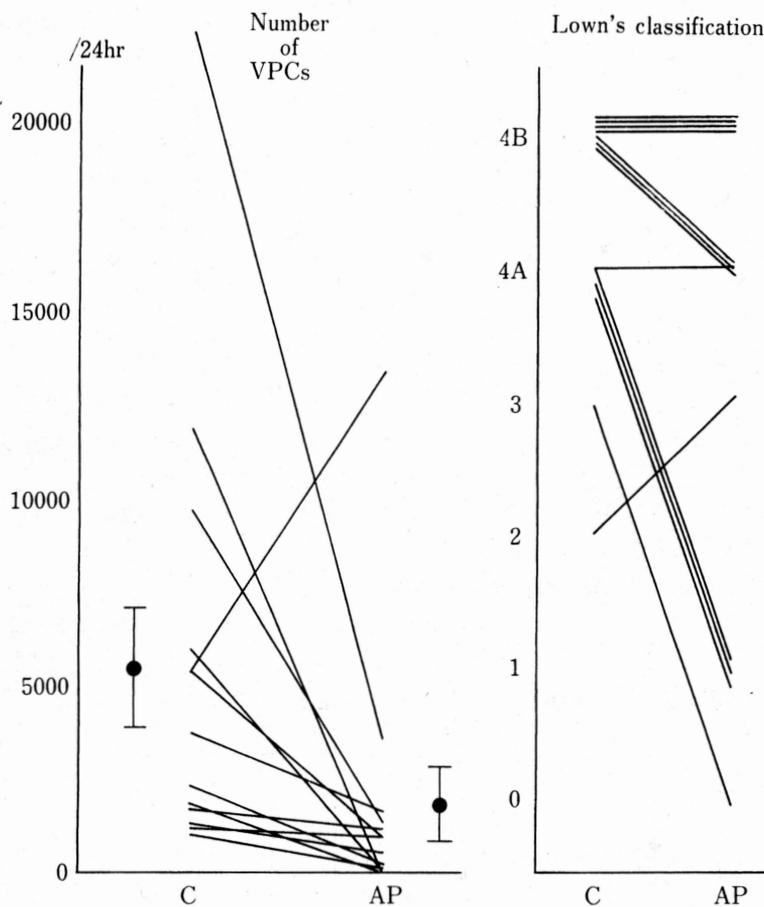


図4 基礎心疾患を有する例における VPC の改善 (C: Control, AP: Aprindine 投与下)

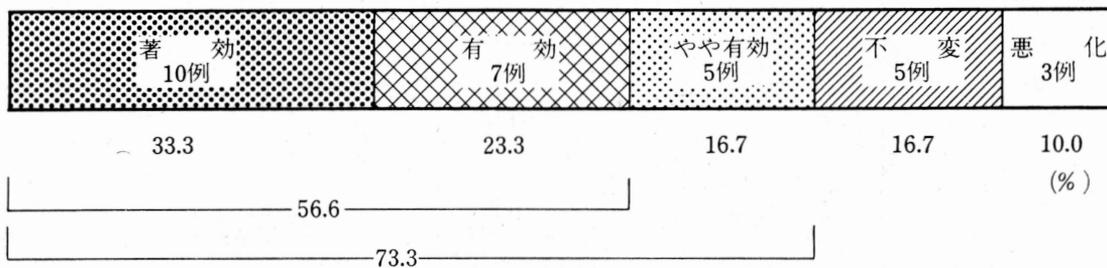


図5 抗不整脈効果 (30例)

する必要はないとするのが一般的であろう。一方、基礎心疾患を有する例、あるいは VPC による自覚症状の強い例では、何らかの抗不整脈薬が投与されることが多い。この場合でも、各種副作用の発現を十分考慮した上での慎重な薬剤の選択が望まれる。

今回われわれは、臨床的に治療が必要と判断された VPC 症例30例に対し aprindine(AP) を

投与し、その効果を検討した。AP は1973年にベルギーで開発された、Vaughan Williams 分類 I b に属する抗不整脈薬である。また、Na⁺ channel との結合・解離の動態からは slow drug に分類される⁶⁾。1日2回投与でも上室性および心室性不整脈、特に後者に対する有効性が高いことから、早くから、ヨーロッパを中心に臨床応用されてきた²⁻⁴⁾。しかしわが国での発売

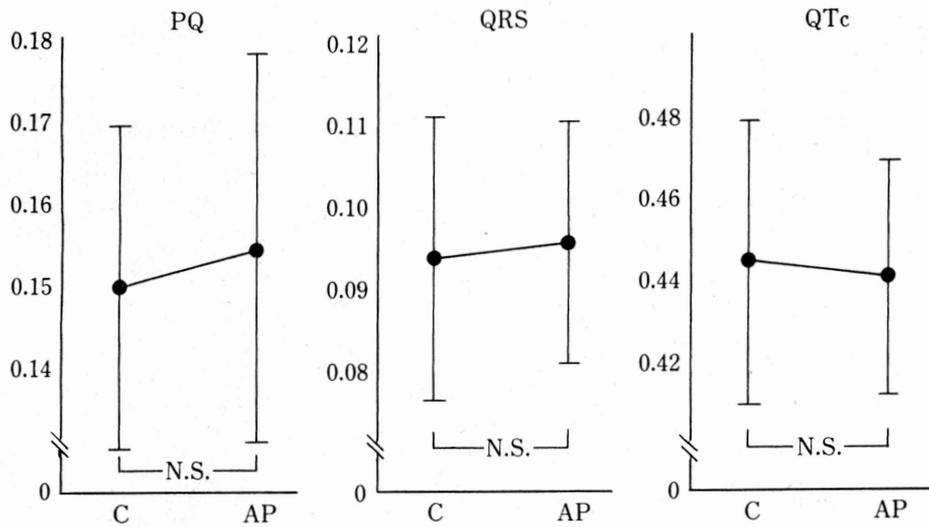


図 6 ECG の変化
(C: Control, AP: Aprindine 投与下)

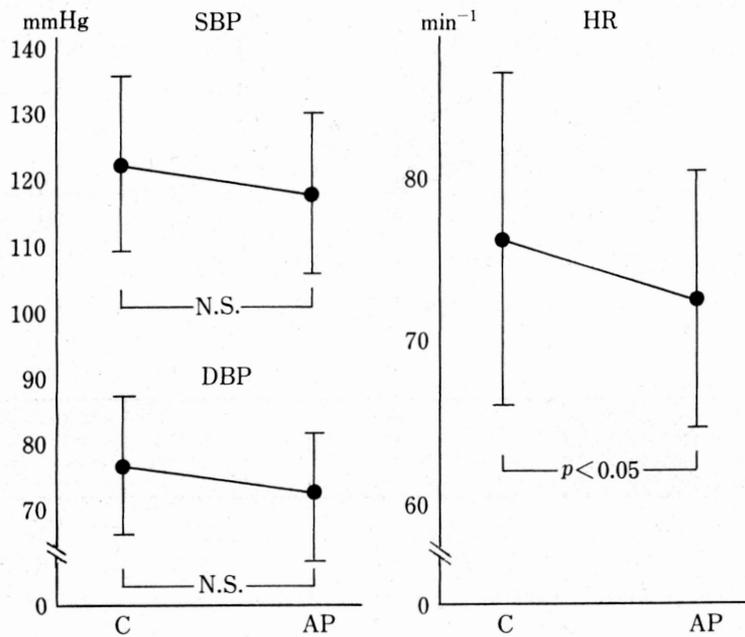


図 7 血圧および心拍数の変化
(C: Control, A: Aprindine 投与下)

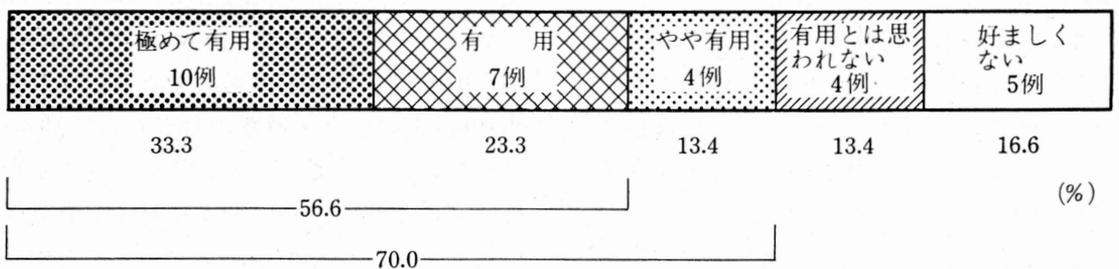


図 8 有用度 (30例)

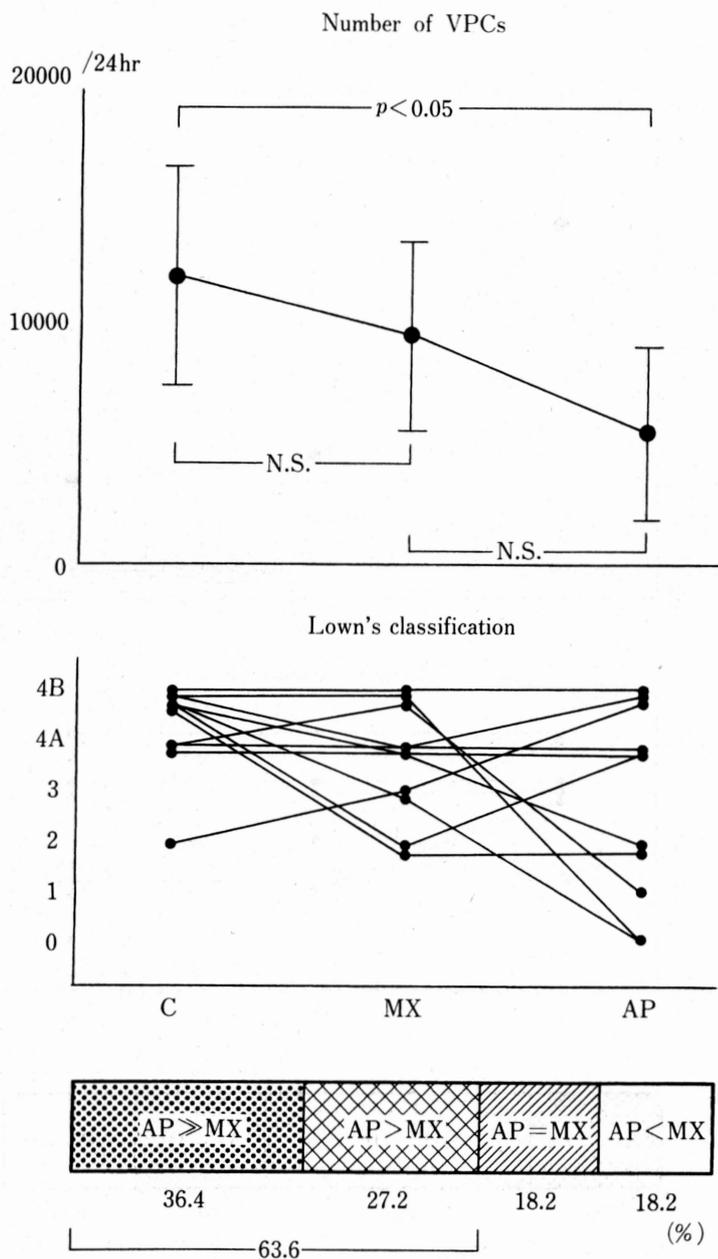


図9 MX無効例に対する抗不整脈効果
(C: Control, MX: Mexiletine, AP: Aprindine 投与下)

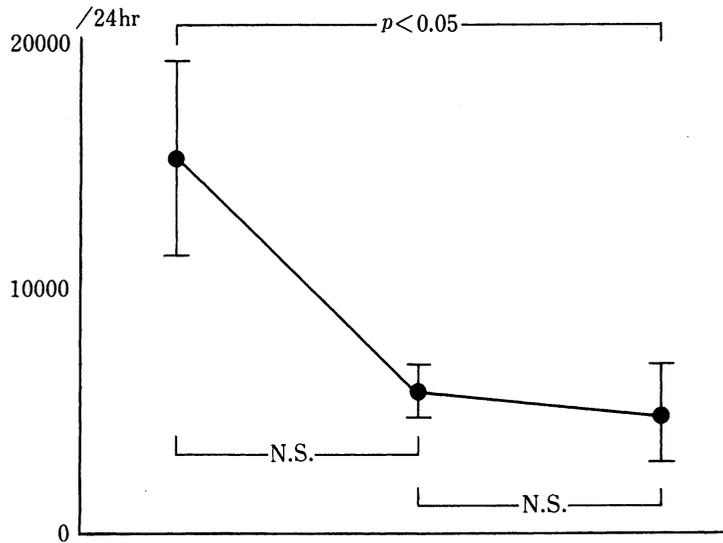
は1986年と比較的新しく、系統的な臨床成績は少ない。

本検討におけるVPCの減少率、重症度の改善、さらには有用度の判定結果は、横田ら⁷⁾の単回投与における検討(有効58.3%)や加藤ら⁸⁾の検討(有用以上64.0%)にはほぼ一致すると考えてよい。しかし、今回、基礎心疾患を有する症例を区分した検討では、これに対する効果が高かったことは注目すべきで、APを臨床使用

する上での大きな利点となりうる。

次にAP以前の抗不整脈薬との比較であるが、以前われわれが行った、disopyramide (DP)とprocainamide (PA)のcrossover study⁹⁾や、mexiletine (MX)のVPCに対する効果の検討¹⁰⁾によれば、VPC数の50%以上減少はDPで50.0%、PAで32.1%、MXで61.6%の症例にみられた。これらと単純に比較すると、APはPAを上回るが、DPと同等でMXより劣るこ

Number of VPCs



Lown's classification

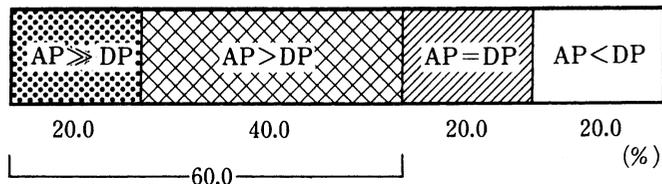
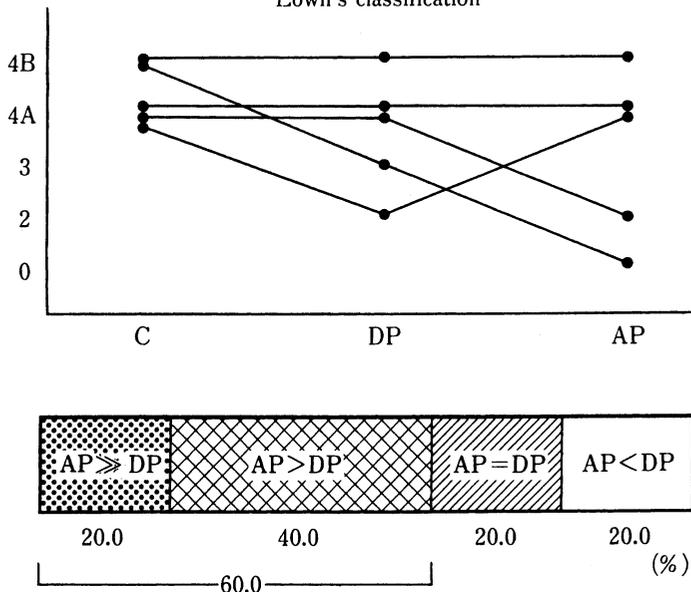


図 10 DP 無効例に対する抗不整脈効果
(C: Control, DP: Disopyramide, AP: Aprindine 投与下)

となる。しかし、今回、すでに MX₂ や DP が無効と考えられた症例に AP を投与した結果では、それぞれ 63.6%、60.0% の症例で効果が上回っていた。このことは AP が他剤無効例に対しても広く応用しうることを示す一つの証左といえよう。

ところで、AP に主な副作用としては、ふらつき・めまいなどの中枢神経系副作用¹¹⁾ および肝・胆道系副作用¹²⁾ が知られている。また、ま

れであるが無顆粒球症¹³⁾ も報告されている。今回の検討においては 1 例に軽いめまい、2 例に肝機能の悪化がみられたが、いずれも軽度で投与中止により速やかに回復した。副作用が軽度にとどまったことには、AP の海外における投与量 (85~200 mg/日)^{3,4,14)} に比べ少量であることが大きく関係していると思われる。しかし、いかに少量投与であっても本薬投与中には肝機能検査、血液像を主とした検査所見モニタ

一は必須といえよう。

また, APは動物およびヒトにおいて刺激伝導系に対する抑制作用⁴⁾と軽度の心筋抑制作用¹⁵⁾を有するとされる。しかし, われわれの成績では, 心拍数がやや減少したものの臨床的には問題なく, かつ PQ 間隔, QRS 幅, QTc および血圧に(基礎心疾患を有している例も含めて)変化をきたさなかった。このことにも用量が少ないことが関与していると思われるが, 血行動態の影響について正しく評価するにはさらに長期に経過を追って行くことが必要であろう。しかし, 少なくとも本法の症例を対象とする限り, AP はさほど著明な刺激伝導系や心筋の抑制をきたさずに効果を発揮しうると考えてよいであろう。

以上, 今回の検討結果を総合して判断すると, APは大きな副作用をみない用量で VPC に対して優れた効果を有している薬剤であると結論できる。

結 語

抗不整脈薬 aprindine (アスペノンカプセル) 40 mg/日および 60 mg/日の心室性期外収縮(VPC)に対する臨床効果を, 30 例の患者について, 主に24時間ホルター心電図を用いて検討した。

VPC 数および重症度の改善をもとに評価した抗不整脈効果は, 56.6%が「有効」以上であった。また, 有用度も56.6%が「有用」以上と判断された。

また, 従来の抗不整脈薬で無効の症例にも少なからぬ効果が認められたこと, また副作用の程度が軽微であったことなどより, 本薬剤は極めて臨床応用範囲の広い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Singh BN *et al*: New perspectives in the pharmacologic therapy of cardiac arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* **22**: 343, 1980
- 2) Kesteloot H *et al*: Aprindine (AC 1802), a

new antiarrhythmic drug. *Acta Cardiol* **28**: 145, 1973

- 3) Falosa AF *et al*: Treatment of recurrent ventricular tachycardia and fibrillation with aprindine. *Am J Cardiol* **39**: 903, 1977
- 4) Zipes DP *et al*: Aprindine for treatment of supraventricular tachycardia with particular application to Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* **40**: 586, 1977
- 5) 伊藤照夫ほか: MS-5075 (塩酸アプリンジン)のラット・ウサギおよびイヌにおける吸収, 分布, 排泄および代謝. *薬理と治療* **13**: 21, 1985
- 6) 久留一郎ほか: Aprindine によるモルモット心室筋 Na⁺ channel の頻度依存性抑制と膜電位依存性抑制. *医学のあゆみ* **133**: 110, 1985
- 7) 横田充弘ほか: 不整脈治療薬 Aprindine の単回経口投与による薬物動態と心室期外収縮に対する効果. *臨床薬理* **16**: 417, 1985
- 8) 加藤和三ほか: アプリンジン (MS-5075) カプセルの不整脈に対する効果. *薬理と治療* **13**: 357, 1985
- 9) 川村祐一郎ほか: 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. *臨床と研究* **65**: 303, 1988
- 10) 川村祐一郎ほか: 心室性期外収縮に対する Mexiletine の臨床効果およびその消化器系副作用の対策について. *薬理と治療* **16**: 349, 1988
- 11) Stoel I *et al*: Aprindine; a review. *Eur Heart J* **1**: 147, 1980
- 12) Herlong HF *et al*: Aprindine hepatitis. *Ann Intern Med* **89**: 359, 1979
- 13) Leeuwen R *et al*: Agranulocytosis and aprindine. *Lancet* **2**: 1137, 1976
- 14) Pouleur H *et al*: Effects of disopyramide and aprindine on arrhythmias after acute myocardial infarction. *Eur J Pharmacol* **5**: 397, 1977
- 15) Georges A *et al*: Pharmacological evaluation of aprindine (AC 1802), a new antiarrhythmic agent. *Acta Cardiol* **28**: 166, 1973

<1992年1月10日 受稿>