

房室回帰性頻拍に対する I C 群抗不整脈薬の臨床電気生理学的効果
— 塩酸ピルジカイニドの 3 種類の静脈内投与方法による検討 —

鳥取大学医学部内科学第一教室 (主任 真柴裕人教授)

矢野 暁 生

Electrophysiologic Properties of Intravenous a Class I C
Antiarrhythmic Drug Pilsicainide Hydrochloride
on Termination of Atrioventricular Reentrant Tachycardia

Akio YANO

*Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine
Totri University, Yonago 683, Japan*

ABSTRACT

Pilsicainide hydrochloride (P I L) is a new selective class I C antiarrhythmic drug. To investigate the electrophysiologic properties of P I L on atrioventricular reentrant tachycardia (A V R T), 15 Wolff-Parkinson-White syndrome patients (P t) with sustained orthodromic A V R T who had a single accessory pathway without structural heart diseases were studied. P I L was administrated intravenously to the total dose of 0.5mg/kg for 10 minutes (S-1), 0.5mg/kg for 5 minutes (S-2), or 1.0mg/kg for 10 minutes (S-3).

According to the above protocol, each P t underwent three examinations on separate occasions, several days apart, with two electrode catheters positioned at the right atrial appendage or in the coronary sinus, and at the right ventricular apex.

A V R T terminated with ventriculoatrial conduction blockade after the administration P I L in 9 P t with S-1, S-2, and 14 P t with S-3 ($p < 0.05$, $p < 0.05$). Area under the concentration-time curve with S-3 was larger than that with S-1 or S-2 ($p < 0.01$, $p < 0.01$). Maximum plasma concentration with S-2 or S-3 was higher than that with S-1 ($p < 0.05$, $p < 0.01$). Time to termination with S-3 was shorter than that with S-1 ($p < 0.05$). Ventriculoatrial conduction time after P I L with S-2 or S-3 was longer than that with S-1 ($p < 0.05$, $p < 0.05$). Plasma concentration on termination with S-2 or S-3 was higher than that with S-1 ($p < 0.05$, $p < 0.05$).

These results suggest that the ventriculoatrial conduction blockade over the accessory pathway by P I L is correlated with the intravenous doses, and that the prolongation of ventriculoatrial conduction time by P I L is correlated with the infusion rates or the plasma concentrations.

(Accepted on November 4, 1994)

Key words : Wolff-Parkinson-White syndrome
 atrioventricular accessory pathway
 pilsicainide hydrochloride
 electrophysiologic study
 clinical pharmacokinetics

緒 言

Wolff-Parkinson-White (W P W) 症候群に合併する頻脈性不整脈の一つとして、房室結節を順行性に副伝導路を逆行性に介するリエントリー機構による房室回帰性頻拍 (A V R T) が知られている。この頻拍に対し、主にリエントリー回路のうちの室房伝導をブロックすることによりこれを停止させる目的で、Vaughan Williams分類²⁰⁾ I 群抗不整脈薬の投与が行なわれる¹⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾¹³⁾²³⁾。その一つに本邦で新規に開発された I C 群に分類される塩酸ピルジカイニド [N-(2, 6-dimethyl-phenyl)-8-pyrrolidinylacetamide hydrochloride hemihydrate] (P I L)²⁾³⁾⁸⁾⁹⁾¹²⁾があるが、これまでのところその経口投与方法での停止効果は報告されているものの⁵⁾、静脈内投与方法でのそれは未だ明らかでない。本研究では A V R T 例について、

電極カテーテル複数留置法¹⁸⁾を用い、P I L を静脈内投与してその頻拍停止効果および副伝導路を介する逆行性伝導に対する作用について臨床電気生理学的に検討し、併せて臨床薬物動態との関連についても検討を加えた。P I L の投与にあたっては、これらの作用が P I L の投与量 (D_{iv}) に依存するものか P I L の投与速度 (R_{inf}) に依存するものかを検討するため、 D_{iv} と R_{inf} とを変えた 3 種類の静脈内投与方法を考案し、頻拍中にこれらを施行した。

対象および方法

(1) 対象

対象は平成 5 年 8 月から平成 6 年 3 月までに鳥取大学医学部附属病院第一内科に入院して臨床心臓電気生理学的検査 (electrophysiologic study, E P S) を施行した W P W 症候群患者のうち、単

表 1. 対象症例一覧

症例	年齢	性別	体重(kg)	副伝導路存在部位	電極カテーテル留置部位
1	65	男	71.0	左 側壁 (潜在性)	C S, R V A
2	23	男	62.0	左 後側壁 (潜在性)	C S, R V A
3	42	女	55.5	右 側壁 (顕性)	R A A, R V A
4	49	女	43.0	左 側壁 (潜在性)	C S, R V A
5	79	男	48.5	左 側壁 (潜在性)	C S, R V A
6	19	男	61.0	左 前側壁 (顕性)	C S, R V A
7	57	男	76.5	右 側壁 (顕性)	R A A, R V A
8	43	男	80.5	左 後側壁 (潜在性)	C S, R V A
9	26	男	70.0	右 中中隔 (顕性)	R A A, R V A
10	59	女	51.5	左 前側壁 (顕性)	C S, R V A
11	61	男	64.0	左 後壁 (潜在性)	C S, R V A
12	55	女	56.0	左 後中隔 (顕性)	C S, R V A
13	33	男	62.0	左 前側壁 (顕性)	C S, R V A
14	56	男	68.0	左 前側壁 (潜在性)	C S, R V A
15	19	男	68.0	左 後中隔 (潜在性)	C S, R V A

R A A : 右心耳, C S : 冠静脈洞, R V A : 右心室心尖部

一副伝導路を有し、心室内変行伝導を伴わない持続性の通常型A V R Tがペーシングにより再現性をもって誘発・停止可能であることが確認された15例である。内訳は男性11例、女性4例、平均年齢 45.7 ± 18.4 歳、平均体重 62.5 ± 10.4 kgであった(表1)。対象はいずれも試験開始前に理学的所見および心電図、胸部レ線、心臓超音波検査によって明らかな器質的心疾患を有さないことが確認された。なお、重症肝・腎機能障害、薬物アレルギー、妊娠の可能性のある女性および授乳中の女性は対象から除外した。また、患者には予め、試験目的、試験方法、予想される効果および副作用などについて十分に説明し、試験参加への同意を口頭もしくは文書で確認した。

(2)対象の臨床電気生理学的特性

対象は顕性W P W症候群7例、潜在性W P W症候群8例、副伝導路の存在部位は左側12例、右側3例であった(表1)。入院時のE P Sにおける臨床電気生理学的特性は、心房または心室頻回刺激法にて、順行性に房室結節を介して1 : 1伝導を呈する最大刺激頻度は 179 ± 53 回/分、逆行性に副伝導路を介して1 : 1伝導を呈する最大刺激頻度は 216 ± 34 回/分、基本刺激周期600msecでの心房または心室期外刺激法にて、順行性房室結節有効不応期は 263 ± 62 msec、逆行性副伝導路有

効不応期は 286 ± 45 msec、心房筋有効不応期は 214 ± 34 msec、心室筋有効不応期は 232 ± 24 msecであった。

(3)臨床電気生理学的検討

本試験に先立ち、抗不整脈薬を含む何らかの治療薬を投与されていた場合はその薬物の半減期の5倍以上の期間投与を中止してE P Sを施行し、頻拍の機序、副伝導路の存在部位およびその臨床電気生理学的特性を確認後、安全に反復薬効評価を施行することが可能な電極カテーテル複数留置法¹⁸⁾に従い、右または左鎖骨下静脈よりX線透視下に2本の電極カテーテルを心腔内へ挿入した。カテーテルは右心耳(R A A)留置用に電極間距離10mmのオスカーメディカル社製5 F r・4極電極カテーテルを、冠静脈洞(C S)留置用に電極間距離5 mmのウェブスター社製6 F r・8極電極カテーテルを、右心室心尖部(R V A)留置用に電極間距離10mmのアロー社製5 F r・2極電極カテーテルを使用した。右側副伝導路例ではR A AおよびR V Aの2カ所に、左側副伝導路例ではC SおよびR V Aの2カ所に位置させ、試験期間を通じて留置した(図1)。試験時にこれら電極カテーテルのR A A、R V A用では遠位2極を、C S用では副伝導路に最も近接した2極を電位記録用として用い、体表面心電図(I、II、V₁誘導



(右側副伝導路症例)



(左側副伝導路症例)

図1. 電極カテーテル留置中の胸部X線写真

写真左は右心耳と右心室心尖部に、写真右は冠静脈洞と右心室心尖部に電極カテーテルが留置されている。図中矢印はそれぞれの電極カテーテルの位置を示す。

のいずれか)と各部心腔内電位図とを日本電気社製オムニコーダ 8 M15 を使用して紙送り速度 100 mm/sec で同時記録した。

安静仰臥位にて、留置された電極カテーテルを用い、心房または心室頻回刺激により頻拍を誘発した。その後 5 分間以上の観察を行い、頻拍の安定した持続を確認した後、心腔内電位図より薬物投与前の頻拍周期長 (AVRT-CL)、室房伝導時間 (VA) を計測した。次に、PIL を静脈内投与して頻拍停止の有無を観察し、頻拍停止を認めた場合は投与開始から頻拍停止までに要した時間 (TT) を計測し、頻拍停止様式および停止直前での AVRT-CL、VA を計測した。薬物予定投与量を全て投与しても頻拍停止を認めなかった場合は全量投与終了直後での AVRT-CL、VA を計測し、その後に頻拍誘発時と同様の頻回刺激を行なってこれを停止させた。

なお、AVRT-CL、VA については、右側副伝導路例ではそれぞれ、RAA の A 波から次の RAA の A 波までの時間、RVA の V 波からそれに引き続く RAA の A 波までの時間として計測した。また、左側副伝導路例ではそれぞれ、CS の A 波から次の CS の A 波までの時間、CS の V 波からそれに引き続く CS の A 波までの時間とし、これらの計測にあたり A 波、V 波はいずれもそれらの最大の振れを示す時点を取り、連続する 10 心拍の平均値をもって計測値とした。

(4) 薬物投与方法および薬物動態学的検討

本試験は前述の体表面心電図および心腔内電位図記録下に行い、トップ社製シリンジポンプ TOP-5200 を使用して頻拍中に左肘静脈内へ PIL を投与した。その投与法は、0.5 mg/kg を 10 分間で静脈内投与 (低用量緩徐投与法、S-1)、0.5 mg/kg を 5 分間で静脈内投与 (低用量急速投与法、S-2)、1.0 mg/kg を 10 分間で静脈内投与 (高用量急速投与法、S-3) の 3 種類とし、対象 15 例それぞれについてこれらを 3 回にわたり順次施行、計 45 回の試験を行なった。なお、各症例毎について、異なる投与法を同一日には施行せず、また、7 日以内にこれら 3 種類の投与法を全て終了した。

試験薬剤は 5 ml 中に PIL を 30 mg 含有する溶液 (サントリー (株)) を用い、これを 5% ブドウ糖液で全量を 20 ml に希釈して使用した。

PIL の投与開始から S-1 および S-3 では

5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 240 分後に、S-2 では 3, 5, 10, 15, 25, 35, 55, 240 分後に右肘静脈より毎回 5 ml の採血を行い、ただちに遠心分離して血漿を凍結保存した後、高速液体クロマトグラフィー法を用いて血漿中未変化体薬物濃度を測定した。PIL の血漿中薬物動態の解析は two compartment model に従って非線形最小二乗法を用い、薬物動態学的パラメーターを算出した。

(5) 統計学的解析

投与法の違いによる頻拍停止効果の比較には Fisher の直接確率計算法を用い、投与法の違いによる TT, AVRT-CL, VA の比較、PIL 投与による AVRT-CL, VA の変化、各投与法での薬物動態については Wilcoxon signed ranks 検定を用いた。これらはいずれも危険率 5% 未満 ($p < 0.05$) の場合を有意とした。

本文および図表中の数値は全て、平均値 ± 標準偏差で示した。

結 果

(1) 頻拍に対する PIL の効果 (図 2 および表 2)

PIL 投与中の頻拍の変化 (症例 8)、室房伝導ブロック (VAB) による頻拍停止例 (症例 4, S-1) および房室伝導ブロック (AVB) による頻拍停止例 (症例 11, S-1) を例示した。また、本試験では全例いずれの投与法でも PIL 投与中に心室内変行伝導の合併を認めなかった。

症例 1 から症例 11 では S-1, S-2, S-3 いずれの投与法でも頻拍停止を認め、さらにそのうち症例 1 から症例 9 (以下 [症例 1~9] と表す) では S-1, S-2, S-3 のいずれの投与法でも VAB による頻拍停止を認めた。症例 10 と症例 11 (以下 [症例 10, 11] と表す) では AVB による頻拍停止を認めた (ただし症例 11 は S-3 で VAB による頻拍停止)。一方、症例 12 から症例 15 (以下 [症例 12~15] と表す) では S-1, S-2 で頻拍停止を認めず、S-3 でのみ全例 VAB によるそれを認めた。

(2) 投与法の違いによる頻拍停止効果の比較 (表 3)

PIL 投与により S-1 で 11 例 (73%), S-2 で 11 例 (73%), S-3 で 15 例 (100%) に頻拍停止を認めた。D_{iv} が同じで R_{inf} が異なる S-1 と S-2 とを比較すると、緩徐投与法と急速投与法と

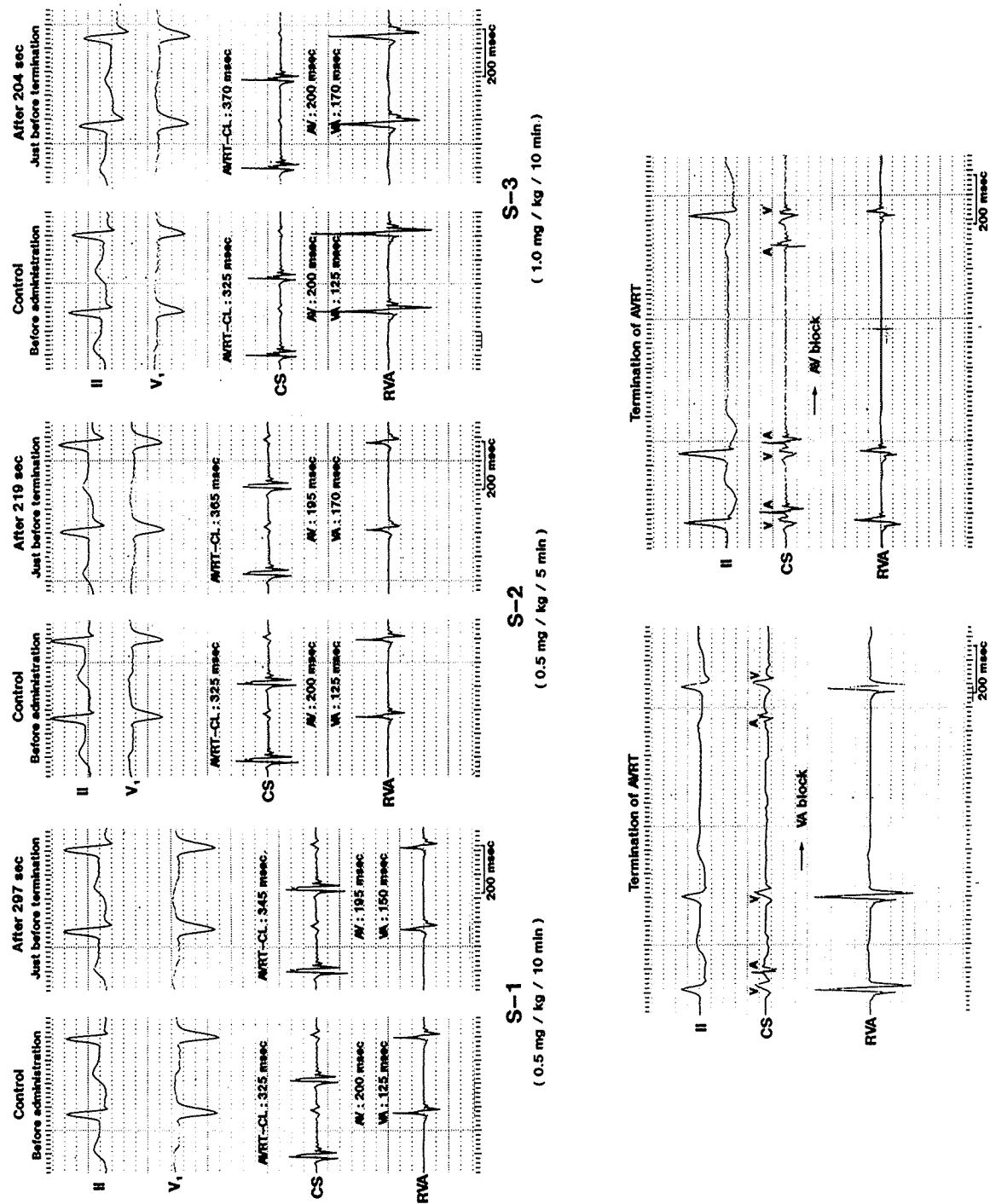


図2. 各投与方法施行時の頻拍の変化および頻拍停止例での停止時電位記録
 上段は3種類の投与方法(左から順にS-1, S-2, S-3)を施行した際の投与前と頻拍停止直前での体表面心電図(II, V₁)および心腔内電位図(CS, RVA)であり, それぞれの図中に頻拍周期長(AVRT-CL), 室房伝導時間(VA)の計測値を示す(症例8). また, 下段左に室房伝導ブロックによる頻拍停止例(症例4, S-1)での, 下段右に房室伝導ブロックによる頻拍停止例(症例11, S-1)での停止時体表面心電図(II)および心腔内電位図(CS, RVA)を示す.

表2. 各症例における頻拍停止の有無と停止様式

症例	S-1 0.5mg/kg/10min	S-2 0.5mg/kg/5min	S-3 1.0mg/kg/10min
1	VAB	VAB	VAB
2	VAB	VAB	VAB
3	VAB	VAB	VAB
4	VAB	VAB	VAB
5	VAB	VAB	VAB
6	VAB	VAB	VAB
7	VAB	VAB	VAB
8	VAB	VAB	VAB
9	VAB	VAB	VAB
10	AVB	AVB	AVB
11	AVB	AVB	VAB
12	NT	NT	VAB
13	NT	NT	VAB
14	NT	NT	VAB
15	NT	NT	VAB

VAB: 室房伝導ブロックによる頻拍停止, AVB: 房室伝導ブロックによる頻拍停止
NT: 頻拍停止を認めず

の間に停止例数の差を認めなかったものの, R_{inf} が同じで D_{iv} が異なる S-2 と S-3 とを比較すると, 低用量投与法に比して高用量投与法で有意に増加した ($p < 0.05$).

停止様式別では, VAB を S-1 で 9 例 (60%), S-2 で 9 例 (60%), S-3 で 14 例 (93%) に認め, AVB を S-1 で 2 例 (13%), S-2 で 2 例 (13%), S-3 で 1 例 (7%) に認めた. VAB について同様に S-1 と S-2 とを比較すると, 緩徐投与法と急速投与法との間に停止例数の差を認めなかったものの, S-2 と S-3 とを比較すると, 低用量投与法に比して高用量投与法で有意に増加した ($p < 0.05$).

次に VAB 例についての比較検討を, [症例10, 11] をのぞいた [症例1~9] と [症例12~15] において行なった.

(2) [症例1~9] における TT, AVRT-CL, VA の比較 (表4)

TT は S-1 での 333 ± 152 sec に対して S-2, S-3 ではそれぞれ 229 ± 36 sec, 227 ± 123 sec であった. S-2 と S-3 とはほぼ同じ値で有意差を認めなかった. S-1 と S-2 との間には統計学的な

有意差を認めなかったものの S-2 で短縮する傾向を認め, S-1 と S-3 との間には有意な差を認めた ($p < 0.05$). すなわち低用量投与法と高用量投与法とは差を認めなかったものの, 緩徐投与法に比して急速投与法では TT が短縮した.

PIL 投与前に AVRT-CL は S-1 で 347 ± 68 msec, S-2 で 343 ± 67 msec, S-3 で 339 ± 57 msec, VA は S-1 で 106 ± 38 msec, S-2 で 111 ± 50 msec, S-3 で 104 ± 38 msec であった. これらはいずれも 3 種類の投与法の間には有意な差を認めずほぼ同じ値であった.

一方, 頻拍停止直前に AVRT-CL は S-1 で 387 ± 89 msec, S-2 で 390 ± 91 msec, S-3 で 393 ± 69 msec, VA は S-1 で 134 ± 45 msec, S-2 で 148 ± 53 msec, S-3 で 149 ± 53 msec であった. VA は S-1 に比して S-2, S-3 でいずれも有意に延長し (いずれも $p < 0.05$), S-2 と S-3 とはほぼ同じ値で有意差も認めなかった. すなわち緩徐投与法に比して急速投与法での延長が有意であった. AVRT-CL には投与法の違いによる有意な差を認めず, 3 回の投与法でほぼ同じ値であった.

表3. 各投与方法における薬物動態学的パラメーターおよび頻拍停止例数 (n=15)

		S-1 0.5mg/kg/10min	S-2 0.5mg/kg/5min	S-3 1.0mg/kg/10min
D _{iv}	(mg/kg)	0.5	0.5	1.0
R _{inf}	(mg/kg/min)	0.05	0.10	0.10
K _{el}	(hr ⁻¹)	8.23±19.47	6.54±8.07	4.02±4.77
C _{max}	(μg/ml)	1.01±0.19	1.42±0.43 * ¹	1.81±0.59 * ²
T _{1/2α}	(min)	1.79±0.99	1.88±1.28	1.38±0.93
T _{1/2β}	(hr)	1.66±0.52	1.63±0.89	1.68±0.58
AUC	(μg·hr/ml)	1.32±0.85	1.16±0.53	2.09±0.45 * ³
総停止例数		11	11	15 * ⁴
(うちVABの例数)		(9)	(9)	(14) * ⁵
(うちAVBの例数)		(2)	(2)	(1)
不停止例数		4	4	0

D_{iv}:薬物投与量, R_{inf}:薬物投与速度, K_{el}:排泄速度定数, C_{max}:最高血漿中濃度, T_{1/2α}:分布相の半減期, T_{1/2β}:除去相の半減期

AUC:時間∞までの血漿中濃度曲線下面積

VAB:室房伝導ブロックによる頻拍停止, AVB:房室伝導ブロックによる頻拍停止

*¹: S-1とS-2との間でのC_{max}の差 (p<0.05)

*²: S-1またはS-2と, S-3との間でのC_{max}の差 (それぞれp<0.01, p<0.05)

*³: S-1またはS-2と, S-3との間でのAUCの差 (いずれもp<0.01)

*⁴: S-1またはS-2と, S-3との間での総停止例数の差 (いずれもp<0.05)

*⁵: S-1またはS-2と, S-3との間でのVABの例数の差 (いずれもp<0.05)

PIL投与によるAVRT-CL, VAの変化については, 投与方法にかかわらず頻拍停止直前のAVRT-CL, VAが投与前のこれらに比していずれも有意に延長した (すべてp<0.01).

(3) [症例12~15]におけるTT, AVRT-CL, VAの比較 (表5)

TTはS-3で397±119secであった.

PIL投与前にAVRT-CLはS-1で350±41msec, S-2で340±35msec, S-3で350±44msec, VAはS-1で110±22msec, S-2で110±26msec, S-3で108±22msecであった.

一方, 全量投与終了直後または頻拍停止直前にAVRT-CLはS-1で415±66msec, S-2で415±52msec, S-3で415±66msec, VAはS-1で148±22msec, S-2で150±18msec, S-3で163±25msecであった. 全量投与終了直後または頻拍停止直前のAVRT-CLは3回の投与方法

ではほぼ同じ値であった.

PIL投与によるAVRT-CL, VAの変化については, 投与方法にかかわらずPIL全量投与終了直後または頻拍停止直前のAVRT-CL, VAが投与前のこれらに比していずれも延長した.

(4) [症例1~9]と[症例12~15]との比較

[症例12~15]におけるS-3でのTTは397±119secであり, [症例1~9]におけるS-3での227±123secに比してさらに延長する傾向を示した. また, [症例12~15]における全量投与終了直後のAVRT-CL, VAはS-1でそれぞれ415±66msec, 148±22msec, S-2でそれぞれ415±52msec, 150±18msecであり, [症例1~9]での頻拍停止直前のそれらが, S-1でそれぞれ387±89msec, 134±45msec, S-2でそれぞれ390±91msec, 148±53msecであったのに比

表 4. [症例 1~9] における TT, C_{term} および AVRT-CL, VA の変化 (n = 9)

		S - 1 0.5mg/kg/10min	S - 2 0.5mg/kg/5min	S - 3 1.0mg/kg/10min
TT	(sec)	333±152	229±36	227±123* ¹
C _{term}	(μg/ml)	0.76±0.33	1.07±0.26* ²	1.02±0.30* ²
		投与前	停止直前	投与前
AVRT-CL	(msec)	347±68→387±89* ⁴	343±67→390±91* ⁴	339±57→393±69* ⁴
VA	(msec)	106±38→134±45* ⁴	111±50→148±53* ^{3,4}	104±38→149±53* ^{3,4}

TT : 薬物投与開始から頻拍停止までの時間, C_{term}: 頻拍停止時の推定血漿中濃度

AVRT-CL : 頻拍周期長, VA : 頻拍中の室房伝導時間

*¹ : S - 1 と S - 3 との間での TT の差 (p < 0.05)

*² : S - 1 と, S - 2 または S - 3 との間での C_{term} の差 (いずれも p < 0.05)

*³ : S - 1 と, S - 2 または S - 3 との間での停止直前の VA の差 (いずれも p < 0.05)

*⁴ : 薬物投与前値と停止直前値との差 (すべて p < 0.01)

表 5. [症例 12~15] における TT, C_{term}, C_{max(end)} および AVRT-CL, VA の変化 (n = 4)

		S - 1 0.5mg/kg/10min	S - 2 0.5mg/kg/5min	S - 3 1.0mg/kg/10min
TT	(sec)	—	—	397±119
C _{term}	(μg/ml)	—	—	1.49±0.74
C _{max(end)}	(μg/ml)	1.02±0.24	1.71±0.62	—
		投与前	終了直後	投与前
AVRT-CL	(msec)	350±41→415±66	340±35→415±52	350±44→415±66
VA	(msec)	110±22→148±22	110±26→150±18	108±22→163±25

TT : 薬物投与開始から頻拍停止までの時間, C_{term}: 頻拍停止時の推定血漿中濃度

C_{max(end)} : 頻拍停止を認めなかった場合の全量投与終了直後の血漿中濃度

AVRT-CL : 頻拍周期長, VA : 頻拍中の室房伝導時間

してさらに延長する傾向を示した.

(5)各投与法での薬物動態 (表 3, 4, 5)

P I L の血漿中濃度測定結果から two compartment model により算出した薬物動態学的パラメーターについて, 時間∞までの血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は S-1 で $1.32 \pm 0.85 \mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{ml}$, S-2 で $1.16 \pm 0.53 \mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{ml}$, S-3 で $2.09 \pm 0.45 \mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{ml}$, 最高血漿中濃度 (C_{max}) は S-1 で $1.01 \pm 0.19 \mu\text{g} / \text{ml}$, S-2 で $1.42 \pm 0.43 \mu\text{g} / \text{ml}$, S-3 で $1.81 \pm 0.59 \mu\text{g} / \text{ml}$ であった. AU

C は S-1 と S-2 とがほぼ同じ値で有意な差を認めず, S-3 はそれらの約 2 倍の値と有意な高値を示した (いずれも p < 0.01). 一方, C_{max} は S-1 に比して S-2 で有意な高値を示し (p < 0.05), S-1, S-2 それぞれに比して S-3 ではさらに有意な高値を示した (それぞれ p < 0.01, p < 0.05).

また, curve-fitting 法により算出した [症例 1~9] での頻拍停止時の推定血漿中濃度 (C_{term}) は S-1 で $0.76 \pm 0.33 \mu\text{g} / \text{ml}$, S-2 で $1.07 \pm$

0.26 μ g/ml, S-3で1.02 \pm 0.30 μ g/mlであり, S-1に比してS-2, S-3でそれぞれ有意な高値を示した(いずれも $p < 0.05$). S-2とS-3とはほぼ同じ値で有意な差も認めなかった. [症例12~15]では, S-1, S-2での全量投与終了直後の血漿中濃度($C_{\max(\text{end})}$)はS-1で1.02 \pm 0.24 μ g/ml, S-2で1.71 \pm 0.62 μ g/mlであり, [症例1~9]での同投与方法施行時の C_{term} に比して高値を示す傾向がみられた. [症例12~15]ではS-3での C_{term} は1.49 \pm 0.74 μ g/mlであった.

(6)副作用および合併症

本試験ではPILによると考えられる副作用および臨床検査値の異常変動, カテーテル留置に伴う合併症を認めず, 頻拍停止例ではいずれも停止直後に洞調律に復し, 頻拍停止を認めなかった例でも心房または心室頻回刺激により容易に洞調律に復した.

考 察

一般にリエントリーを機序とする頻拍は, リエントリー回路を構成する組織の有効不応期(T-ERP)が頻拍周期(CL)より小の場合に維持され, T-ERPがCLより大となる場合に頻拍は維持不能, すなわち停止に至る¹⁹⁾. 臨床的に頻拍中のT-ERP変化を直接測定することは困難であるが, 頻拍停止時のCLをもってこれを推測することが可能と考えられる. 本研究ではこのことを利用し, リエントリー性頻拍の一つである通常型AVRT例を対象としてVaughan Williams分類²⁰⁾ I C群抗不整脈薬PIL²³⁾⁸⁾⁹⁾¹²⁾による頻拍停止機序について臨床電気生理学的に検討し, 併せてその臨床薬物動態との関連についても検討を加えた.

すなわち, PILの静脈内投与方法による頻拍停止効果を考察するにあたり, 頻拍停止直前の臨床電気生理学的特性に注目し, 副伝導路を介する逆行性伝導有効不応期(R-APER P)に対するPILの作用として頻拍停止直前のAVRT-CLを, 副伝導路を介する逆行性伝導時間(R-APCT)に対するPILの作用として頻拍停止直前のVAを検討した. また, これらの作用が D_{iv} に依存するものかあるいは R_{inf} に依存するものかを検討するために D_{iv} と R_{inf} とを変えた3種類の静脈内投与方法を考案し, 頻拍中にこれらを施行し

た.

今回の3種類の静脈内投与方法について, D_{iv} はS-1とS-2とが同じで, S-3がこれらの2倍であり, R_{inf} はS-2とS-3とが同じで, これらはいずれもS-1の2倍であった. また, 薬物動態学的にAUCはS-1とS-2とがほぼ同じ値で, S-3がこれらの約2倍の値であった. C_{max} はS-1, S-2, S-3の順に高い値が得られた.

PILによる停止例数の検討では, S-1で11例(73%), S-2で11例(73%), S-3で15例(100%)に頻拍停止を認め, S-3で有意に多く, PILの頻拍停止効果は R_{inf} やそれぞれの投与方法によって得られる C_{max} よりもむしろ D_{iv} やAUCに依存すると考えられた.

また, これまでの臨床電気生理学的検討で, PILはR-APER Pを延長させると報告されているが⁶⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾, 副伝導路を介する逆行性伝導の途絶によりもたらされる頻拍停止はR-APER Pがその時点でのAVRT-CL以上に至った結果と考えられる. 本研究でもS-1で9例(60%), S-2で9例(60%), S-3で14例(93%)にVABによる頻拍停止を認め, R-APER Pの延長が示唆された. S-3で有意に多くの例でVABが認められたことより, PILのR-APER P延長作用は R_{inf} や C_{max} よりもむしろ D_{iv} やAUCに依存すると考えられた.

以上より, PILの静脈内投与に際し, 副伝導路を介する逆行性伝導の途絶による頻拍停止効果を期待して至適投与方法を考案する場合, 特に D_{iv} やAUCについての詳細な検討がなされるべきものと思われた.

次に, 対象症例の入院時EPSにおけるR-APER Pは, 基本刺激周期600msecでの心室期外刺激法にて286 \pm 45msecであった. 今回3種類の投与方法を施行した対象はいずれも同一症例の群であったため投与前のR-APER Pはほぼ同じと考えられる. [症例1~9]の各々についての検討では, 頻拍停止直前のR-APER Pを反映すると考えられるAVRT-CLが, 投与方法にかかわらず390msec前後とほぼ同じ値であった. また, これらの例における C_{term} はS-2とS-3とがほぼ同じ値であったものの, いずれもS-1よりも有意に高い値であった. 投与方法によって C_{term} が異なるにもかかわらずほぼ同じR-APER Pに至ったと考えられることから, R-APER Pに

に対する延長作用についてはその時点 t での血漿中濃度(C_t)の関与は少ないものと考えられた。さらに、S-1に比してS-2とS-3でTTが短縮したことは後二者で同用量のPILがより急速に投与され、早く頻拍停止に必要な用量に達したためと考えられる。PILのR-APER P延長作用は R_{inf} や C_t よりもむしろ、その時点 t までの投与量(D_t)に関連することが示唆され、副伝導路を介する逆行性伝導の途絶には必要量の十分な投与が重要であると考えられた。

また、〔症例1～9〕での同様の検討で、VAは3種類いずれの投与方法でも延長を示した。これまでの臨床電気生理学的検討でPILはR-APCTを延長させると報告されており¹⁴⁾、今回の結果でもPILの有するR-APCT延長作用が示された。一方、PIL投与前のVAは3種類の投与方法ではほぼ同じであったものの、各投与方法での頻拍停止直前、すなわちほぼ同じ用量のPILが投与されたと考えられる時点 t で、S-1に比してS-2とS-3でよりVAが延長を示した。前述の C_{term} の値から C_t の関与が考えられ、PILのR-APCT延長作用は D_t よりもむしろ R_{inf} や C_t に依存すると考えられた。

以上より、静脈内投与によるPILは頻拍中の副伝導路を介する逆行性伝導に対し、 D_t に依存的なR-APER P延長作用と、 R_{inf} や C_t に依存的なR-APCT延長作用という異なる2つの作用様式を有することが示唆された。

一方、〔症例12～15〕の各々についての検討で、S-1、S-2では頻拍停止を認めなかったもののVAは延長を示し、さらに〔症例1～9〕の同投与方法でのVAに比してより延長する傾向がみられた。また、〔症例12～15〕におけるS-1、S-2での $C_{max(end)}$ は〔症例1～9〕における同投与方法での C_{term} に比してS-1、S-2のいずれもより高い傾向がみられた。投与量が不十分な場合には十分なR-APER P延長作用が期待されず、むしろR-APCT延長作用だけが現れたと考えられる。さらに、AVRT-CLも〔症例1～9〕におけるそれに比してS-1、S-2のいずれもより一層延長する傾向がみられ、R-APER P延長作用が不十分なこともあまって頻拍が停止しなかったものと考えられた。

また、S-3で〔症例12～15〕の全例にVABによる頻拍停止を認めたことは、投与量が十分な

R-APER P延長作用が現れるための必要量に達したためであると考えられた。

薬物の投与方法が適切でない場合、リエントリ回路内における一組織の有効不応期の延長は回路内伝導時間延長によって相殺され、頻拍は維持される結果となる¹¹⁾。これはPILのみならず他の抗不整脈薬についても同様と思われる⁶⁾¹⁰⁾¹⁵⁾²¹⁾²²⁾、頻拍停止を目的とした投与方法に関しては今後も D_{iv} や R_{inf} などを含め多方面からの検討考察が必須と考えられた。

総括

(1)WPW症候群患者に合併した持続性の通常型AVRT例15例に対し、 D_{iv} と R_{inf} とを変えたI C群抗不整脈薬PILの3種類の投与方法(0.5mg/kgを10分間で静脈内投与、0.5mg/kgを5分間で静脈内投与、1.0mg/kgを10分間で静脈内投与)を各症例について3回にわたり計45回施行し、その頻拍停止効果および停止機序を臨床電気生理学および薬物動態学的に検討した。

(2)3種類の投与方法別に検討したところ、PILの頻拍停止効果は R_{inf} やそれぞれの投与方法によって得られる C_{max} よりもむしろ D_{iv} やAUCに依存すると考えられた。また、PILのR-APER P延長作用についても同様であった。これらより副伝導路を介する逆行性伝導の途絶による頻拍停止効果を期待して至適投与方法を考案するにあたり、 R_{inf} や得られる C_{max} よりもむしろ D_{iv} やAUCについての詳細な検討がなされるべきものと思われた。

(3)症例各々について検討したところ、静脈内投与方法によるPILは頻拍中の副伝導路を介する逆行性伝導に対し、 D_t に依存的なR-APER P延長作用と、 R_{inf} や C_t に依存的なR-APCT延長作用という異なる2つの作用様式を有することが示唆された。また、副伝導路を介する逆行性伝導の途絶には、必要量を十分に投与することが重要と考えられた。

(4)頻拍停止目的にもかかわらず薬物の投与方法が適切でない場合、R-APER P延長はAVRT-CL延長により相殺されて頻拍維持が容易になるため、PILのみならず広く他の抗不整脈薬でも、投与方法に関して D_{iv} や R_{inf} などを含めて多方面からの検討考察が必須と考えられた。

稿を終えるにあたり、終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました鳥取大学医学部内科学第一教室真柴裕人教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、御校閲を賜りました同学部薬理学教室佐藤慶祐教授、同学部附属病院薬剤部龍原 徹教授に深謝いたします。そして、直接御教示をいただきました井川 修助手をはじめ臨床不整脈グループの先生方ならびに御助力をいただきました内科学第一教室の先生方に厚く御礼申し上げます。また、薬剤および貴重な学術情報を提供していただきました窪田博明先生をはじめサントリー（株）医薬事業部開発部の方々にも併せて御礼申し上げます。

なお、本論文の要旨の一部は第9回日本心臓ペースング学会学術大会（1994年8月4日、久留米市）において発表した。

文 献

- 1) Benson, D. W., Dunnigan, A., Green, T. P., Benditt, D. G., Schneider, S. P. (1985). Periodic procainamide for paroxysmal tachycardia. *Circulation* **72**, 147-152.
- 2) Harrison, D. C. (1985). Antiarrhythmic drug classification: new science and practical applications. *Am J Cardiol* **56**, 185-187.
- 3) Hattori, Y., Hidaka, T., Aisaka, K., Satoh, F., Ishihara, T. (1988). Effect of SUN 1165, a new potent antiarrhythmic agent, on the kinetics of rate-dependent block of Na channels and ventricular conduction of extrasystoles. *J Cardiovasc Pharmacol* **11**, 407-412.
- 4) Hiejima, K., Suzuki, F., Takahashi, M., Satake, S. (1983). Electrophysiologic evaluation of antiarrhythmic drugs on supraventricular tachyarrhythmias. *Jpn Circ J* **47**, 98-104.
- 5) 井野 威, 新 博次, 早川弘一 (1993). Pirmenol, pilsicainide単回経口投与による pharmacological cardioversion - 発作性心房細動, 発作性上室性頻拍に対する効果 - . *Jpn J Electrocardiol* **13**, 39-47.
- 6) 井野 威, 新 博次, 斎藤寛和, 小林義典, 小野寺威夫, 黒木伸一, 亀井真一郎, 八島正明, 来馬明規, 早川弘一 (1989). SUN 1165 単回経口投与の電気生理学的効果ならびに心行動態に及ぼす影響 - 発作性上室性頻拍例における検討 - . *Jpn J Clin Pharmacol Ther* **20**, 677-685.
- 7) 井野 威, 新 博次, 斎藤寛和, 小野寺威夫, 黒木伸一, 平山悦之, 来馬明規, 八島正明, 大村和子, 田寺 長, 遠藤康実, 野村敦宣, 加藤貴雄, 早川弘一 (1991). Pirmenol単回経口投与の電気生理学的効果と心行動態に及ぼす影響. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* **22**, 745-756.
- 8) Inomata, N., Ishihara, T., Akaike, N. (1987). SUN 1165, a new antiarrhythmic Na current blocker in ventricular myocytes of guinea pig. *Comp Biochem Physiol* **87C**, 237-243.
- 9) Keefe, D. L. D., Kates, R. E., Harrison, D. C. (1981). New antiarrhythmic drugs: their place in therapy. *Drugs* **22**, 363-400.
- 10) Kerr, C. R., Prystowsky, E. N., Smith, W. M., Cook, L., Gallagher, J. J. (1982). Electrophysiologic effects of disopyramide phosphate in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* **65**, 869-878.
- 11) 栗田隆志, 松久茂久雄 (1992). 不整脈治療薬による不整脈の発生と憎悪. 杉本恒明(編), 不整脈学, pp.546-551. 南江堂, 東京.
- 12) Miyano, S., Sumoto, K., Satoh, F., Shima, K., Hayashimatsu, H., Morita, M. (1985). New antiarrhythmic agents, N-Aryl-8-pyrrolizidinealkanamides. *J Med Chem* **28**, 714-717.
- 13) Musto, B., Cavallaro, C., Musto, A., D'Onofrio, A., Belli, A., Vincentis, L. D. (1992). Flecainide single oral dose for the management of paroxysmal supraventricular tachycardia in children and young adults. *Am Heart J* **124**, 110-115.
- 14) Satoh, S., Watanabe, J., Keitoku, M., Kinoshita, H., Sekiguchi, N., Endoh, S., Ohtsuka, K., Hangai, K., Morita, M., Takishima, T. (1989). Effects of N-(2, 6-dimethylphenyl)-8-pyrrolizidineacetamide hydrochloride hemihydrate on the

- ventriculo-atrial conductivity of accessory pathways. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 39, 908-911.
- 15) 寺沢哲郎, 鈴木正之, 後藤直, 加藤林也, 林博史, 伊藤昭男, 石川真一, 近松均, 外畑 徹 (1990). SUN 1165 の電気生理学的作用と上室頻拍予防効果. *Heart* 22, 918-926.
 - 16) Terazawa, T., Suzuki, M., Goto, T., Kato, R., Hayashi, H., Ito, A., Isikawa, S., Sotobata, I. (1991). Suppressive effect of SUN 1165 on supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 121, 1437-1444.
 - 17) Terazawa, T., Suzuki, M., Takenaka, A., Hayashi, H., Sotobata, I. (1989). The effect of a new antiarrhythmic drug, SUN 1165, on supraventricular tachycardias. *Current Topics in Antiarrhythmic Agents*, pp.297-300. Excerpta Medica, Tokyo.
 - 18) 友国 晃 (1994). WPW症候群患者における薬効評価と突然死の危険性. *米子医誌* 45, 307-318.
 - 19) Van Capelle, F. J. L. (1990). Propagation and reentry in two dimensions. Zipes, D. P., Jalife, J. (Ed.), *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*, pp.175-182. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
 - 20) Vaughan Williams, E. M. (1984). A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 24, 129-147.
 - 21) Waleffe, A., Dufour, A., Aymard, M. F., Kulbertus, H. E. (1985). Electrophysiologic effects, antiarrhythmic activity and pharmacokinetics of cibenzoline studied with programmed electrical stimulation of the heart in patients with supraventricular reentrant tachycardias. *Eur Heart J* 6, 253-260.
 - 22) Waleffe, A., Mary-Rabine, L., De Rijbel, R., Soyeur, D., Legrand, V., Kulbertus, H. E. (1981). Electrophysiological effects of propafenone studied with programmed electrical stimulation of the heart in patients with recurrent paroxysmal supraventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2, 345-352.
 - 23) Wellens, H. J. J., Brugada, P., Penn, O. C., Gorgels, A. P., Smeets, J. (1990). Pre-excitation syndromes. Zipes, D. P., Jalife, J. (Ed.), *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*, pp.691-702. W. B. Saunders Company, Philadelphia.