

洞不全症候群に対する Amezinium Metilsulfate の治療効果

Effects of Oral Amezinium Metilsulfate in Patients With Sick Sinus Syndrome

野間 健司
宮崎 秀和
安澤 龍宏
三好 邦
林 裕作
有野 亨
西出 良一
関 晋吾
望月 正武

Kenji NOMA, MD
Hidekazu MIYAZAKI, MD
Ryukou ANZAWA, MD
Kuni MIYOSHI, MD
Yusaku HAYASHI, MD
Toru ARINO, MD
Ryoichi NISHIDE, MD
Shingo SEKI, MD
Seibu MOCHIZUKI, MD

Abstract

The effects of amezinium metilsulfate (Risumic®) were studied in patients with sick sinus syndrome. Four males and 11 females with clinical symptoms were treated with 0.5 mg/kg for 1 to 40 weeks. In all patients, the length of sinus pause observed during 24-hour Holter monitoring was longer than 2.0 sec, and/or the sinus node recovery time in the electrophysiologic study was longer than 2.0 sec. The effects were evaluated by Holter monitoring and standard electrocardiography.

The total number of heart beats every 24 hours by Holter monitoring were significantly increased from $78,917 \pm 15,983$ (mean \pm SD) to $85,753 \pm 17,849$ beats after the treatment. The length of the sinus pause was significantly decreased from 3.89 ± 1.24 to 2.36 ± 1.45 sec. Patients with sinus node recovery time of less than 5.0 sec showed the effects especially clearly. The total number of premature ventricular contractions was decreased from 530 ± 767 to 123 ± 182 beats. The PQ, QRS and QTc intervals did not change. Only diastolic pressure was slightly increased. Clinical symptoms disappeared in almost all patients and the clinical courses were favorable. Amezinium metilsulfate, which stimulates the intrinsic sympathetic nervous system, increased total heart beat and shortened sinus pause in patients with sick sinus syndrome. Few side effects, such as arrhythmogenicity or increase of blood pressure were observed.

These results show that amezinium metilsulfate is useful in the treatment of patients with sick sinus syndrome, if the disease is not so severe as to require implantation of a cardiac pacemaker.

J Cardiol 1997; 30: 29-35

Key Words

Arrhythmias (sick sinus syndrome), Arrhythmias (treatment of), Drug administration (amezinium metilsulfate), Sinoatrial node, Electrocardiography (Holter monitoring), Electrophysiology

はじめに

最近、老人検診の充実、心電図モニター、ホルター心電図などの適用により、洞不全症候群 (sick sinus syndrome: SSS) が高率に発見されるようになった。本症

候群は原因はまだ明らかでないが、高齢者になるほど頻度の高くなる疾患といわれている¹⁾。またこれに対しペースメーカー植え込みが考慮されるが、ペースメーカーは異物であるため、その適用に関して十分な検討が必要である。American College of Cardiology

東京慈恵会医科大学 内科学講座第四 (青戸病院) : 〒125 東京都葛飾区青戸 6-41-2

Department of Internal Medicine 4 (Aoto Hospital), Jikei University School of Medicine, Tokyo

Address for reprints: NOMA K, MD, Department of Internal Medicine 4 (Aoto Hospital), Jikei University School of Medicine, Aoto 6-41-2, Katsushika-ku, Tokyo 125

Manuscript received February 14, 1997; revised May 12, 1997; accepted May 13, 1997

Selected abbreviations and acronyms

ACC/AHA=American College of Cardiology/American Heart Association
SRT=sinus node recovery time

(ACC)/American Heart Association (AHA) 合同のペースメーカー植え込みガイドラインにおいて、洞不全症候群では症状を伴う徐脈の場合のみが I 度の絶対適応で、症状と徐脈の関係が明らかでないものは II 度、無症状のものは III 度 (適応なし) である。また電気生理学的検査において、洞結節回復時間 (sinus node recovery time: SRT) や洞房伝導時間 (sinoatrial conduction time) の測定により洞不全症候群は診断されるが、植え込み基準にこれらの数値は示されていない²⁾。

基本的には洞不全症候群の治療はペースメーカー植え込みであることに異論はないが、ペースメーカー植え込み患者においても症例によっては殆どが自己リズムで、ごく稀にバックアップペーシングが観察される場合もある。これらの中には薬物療法で治療可能なものが存在する可能性がある。そこで洞不全症候群症例に対して薬物療法を試みた。従来は交感神経刺激薬や副交感神経遮断薬が経口投与されたが、効果が不十分で副作用も多く使いにくい面があった¹⁾。今回我々は内因性交感神経刺激薬といわれる amezinium metilsulfate³⁾ (リズムック) を投与して徐脈および心停止時間の改善が得られるか否か、更に重篤な副作用の出現があるか否かを検討した。

対象と方法

失神、めまい、ふらつきなどの臨床症状があり、24 時間ホルター心電図で 2.0 秒以上の洞停止を認めたもの、もしくは電気生理学的検査にて 2.0 秒以上の洞結節回復時間を認めたもののうち、本人の同意が得られたものに対し、amezinium metilsulfate を投与した。男性 4 例、女性 11 例で、年齢は 11-89 歳、平均年齢はそれぞれ 62.0 歳、52.1 歳であった。15 例中 10 例で電気生理学的検査を行い、洞結節回復時間、洞房伝導時間などの洞機能を評価した。Amezinium metilsulfate の投与量は 0.5 mg/kg を目安に、1 日 20 ないし 30 mg を経口投与した。薬剤投与の前後でホルター心電図、12 誘導心電図を施行し、その臨床効果を検討した。有意

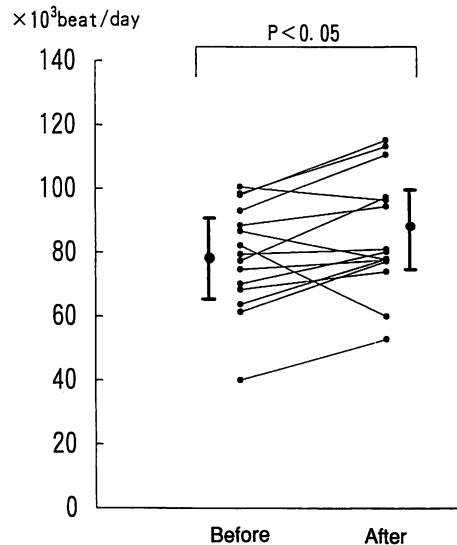


Fig. 1 Effects of oral amezinium metilsulfate on total heart beat during 24 hours evaluated by Holter monitoring

The mean \pm SD are shown.

Before = before the treatment; After = after the treatment.

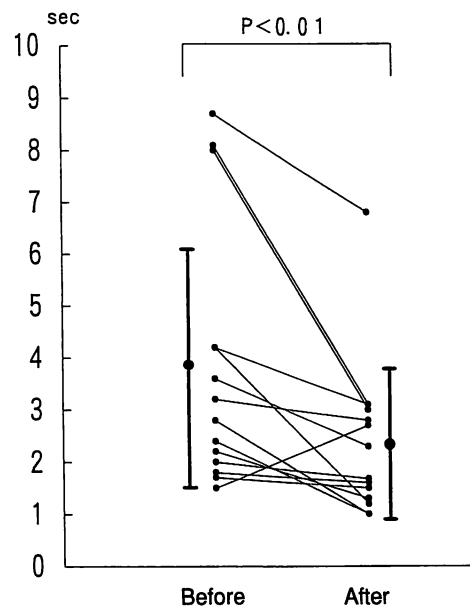


Fig. 2 Effects of oral amezinium metilsulfate on sinus pause evaluated by Holter monitoring

Abbreviations as in Fig. 1.

差検定には paired *t* 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

観察期間は 1-40 週で、ペースメーカーを植え込んだ 4 症例では平均 2.3 週の観察期間となった。植え込

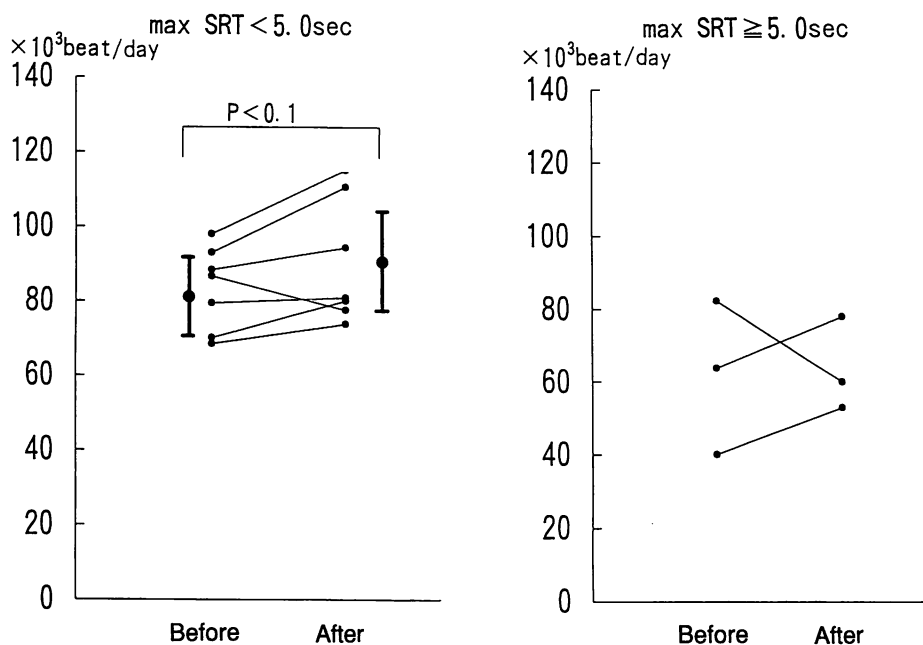


Fig. 3 Effects of oral amezinium metilsulfate on total heart beat during 24 hours
Left : Patients with sinus node recovery time (SRT) of less than 5.0 sec.
Right : Patients with SRT of longer than 5.0 sec.
 Abbreviations as in Fig. 1.

まなかった 11 例では平均 19.9 週観察し、ホルター心電図の評価までの期間は薬剤投与後平均 11.2 週であった。

ホルター心電図で得られた総心拍数は、amezinium metilsulfate 投与にて $78,917 \pm 15,983$ (平均 \pm 標準偏差) から $85,753 \pm 17,849$ beat/day へと有意に増加した ($p < 0.05$)。投与後に増加のみられなかったのは 3 例であった (Fig. 1)。心停止時間は投与後に 3.89 ± 1.24 から 2.36 ± 1.45 秒へと有意に短縮した ($p < 0.01$)。投与後に 2.0 秒以上の心停止がみられなくなった例では、最低心拍数の RR 時間を用いて評価した (Fig. 2)。1 例は洞徐脈による房室解離を呈した Rubenstein II 型で、投与前後も 2.0 秒以上の心停止時間を示さなかったが、投与後には洞調律となり、総心拍数が増加した。電気生理学的検査を施行した例のうち、洞結節回復時間が 5.0 秒未満の例では総心拍数は $83,523 \pm 10,390$ から $90,497 \pm 15,475$ beat/day へと増加傾向を示した。一方、3 例と症例数は少ないが、5.0 秒以上の例では減少する例もあり、効果が少ないようであった (Fig. 3)。同様に洞停止時間においても、洞結節回復時間が 5.0 秒未満の例では 4.67 ± 2.27 から 2.19 ± 0.85 秒へと有意に減少したが、5.0 秒以上の例では延長する例もあった (Fig. 4)。

12 誘導心電図での心拍数は日中の測定であるためか、 57.7 ± 12.4 から 61.7 ± 14.5 beat/min へと増加傾向にあるものの、有意差は認められなかった。ホルター心電図で認められた心室性期外収縮の総数は、投与にて 530 ± 767 から 123 ± 182 beat/day へとむしろ減少する傾向にあった。中には増加する例もあったが、その増加率は極めて軽度であった (Fig. 5)。1 例では期外収縮の著明な減少とともに、心房粗動が洞調律に改善した。1 例では 1 日 30 mg 投与したところ、1 週間後のホルター心電図で 1 分以内の発作性心房細動を少なくとも 3 回認めた。この不整脈は投与前には認められなかった (Fig. 6)。12 誘導心電図における PQ, QRS, QTc 時間は、いずれも前後で変化を認めなかった。血圧は収縮期圧では 132.7 ± 23.9 から 132.2 ± 26.0 mmHg へと有意な変化は認められなかったが、拡張期圧では 67.4 ± 13.8 から 73.7 ± 13.7 mmHg へと上昇が観察された。しかしその上昇の程度は軽度であった (Table 1)。本薬剤の効果は最長 40 週の観察例においても安定していた。

自覚症状は著効を示したものでは殆ど訴えが消失した。3 例は我々のペースメーカー植え込み基準を満たしたので、1 週間本薬剤を投与し、効果判定後ペース

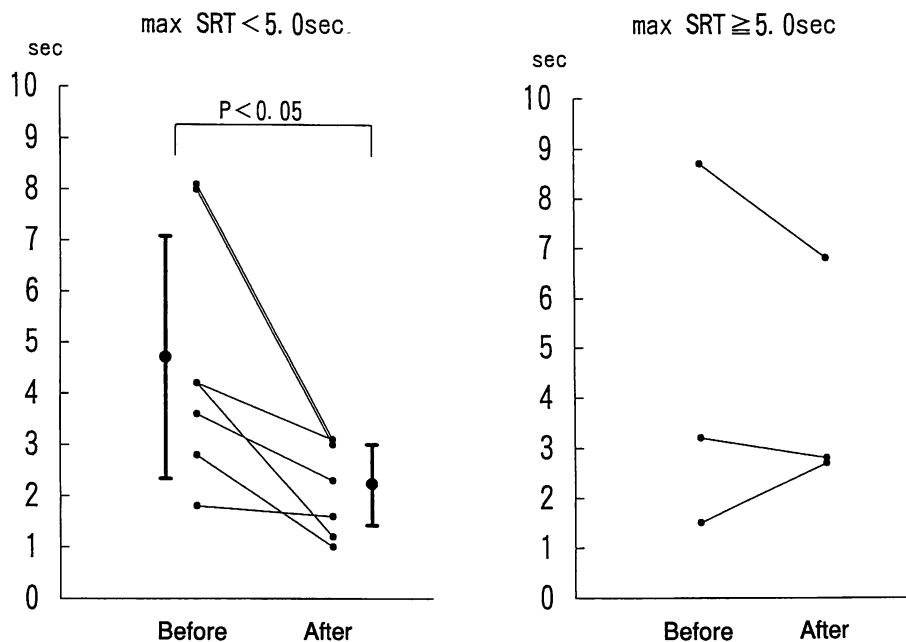


Fig. 4 Effects of oral amezinium metilsulfate on sinus pause

Left: Patients with SRT of less than 5.0 sec.

Right: Patients with SRT of longer than 5.0 sec.

Abbreviations as in Fig. 1.

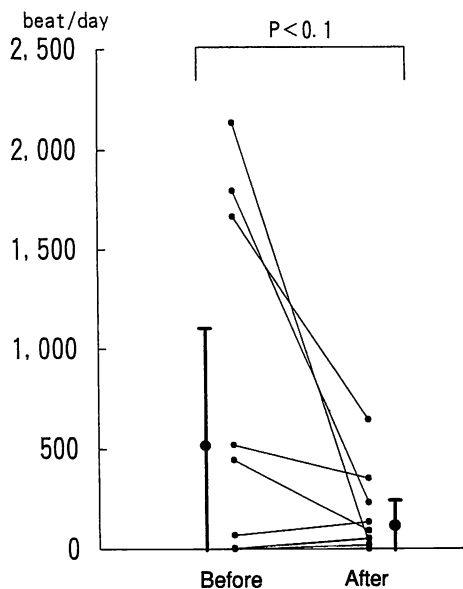


Fig. 5 Effects of oral amezinium metilsulfate on the number of premature ventricular contractions evaluated by Holter monitoring

Abbreviations as in Fig. 1.

メーカーを植え込んだ。もう1例は植え込み基準を満たしたものの本人の同意が得られず、本薬剤で経過を見たが、動悸、めまいなどの症状が持続するため、5

週後にペースメーカーの植え込みを行った。

考 案

洞不全症候群の原因としては虚血性心疾患、心筋炎、心膜炎、心筋症、膠原病があるが、90%が原発性で、発生頻度は加齢とともに増加する⁴⁾。また洞結節細胞は50%の例で減少しているが、残りの50%は正常範囲といわれる⁵⁾。このように器質的に原因が明らかかなものに加え、自律神経の影響を大きく受ける。特に副交感神経の影響が大きく、その興奮によりしばしば症状が悪化する。そのため洞不全症候群は内因性機能障害が優位なものと、副交感神経優位に調節されているものとの2群に分類される⁶⁾。臨床症状も殆ど訴えないものから、めまい、失神発作を呈するものまで幅広い。ホルター心電図の解析で2.0秒以上の心停止は2.6%⁷⁾、3.0秒以上の心停止は0.3%に見つかる⁸⁾。

洞不全症候群治療の基本はペースメーカー植え込みであるが、ACC/AHAの植え込みガイドラインは症状を伴う徐脈の場合をI度の絶対適応としていながら、ペースメーカーは必ずしも生命予後の改善につながるものではなく、徐脈に伴う症状の軽減を目的とすると述べている⁹⁾。日本ペースメーカー学会の植え込みガ



Fig. 6 Holter recording of a 76-year-old female with sick sinus syndrome

Upper: Before the treatment.

Lower: One week after the treatment showing atrial fibrillation.

Table 1 Changes in the PQ, QRS, and QTc intervals and blood pressure before and after oral amezinium metilsulfate treatment

	Before	After	p value
PQ interval (msec)	171.1±14.1	167.1±22.1	NS
QRS interval (msec)	89.5±9.1	98.4±19.4	NS
QTc interval (msec)	423.0±19.9	419.6±33.5	NS
SBP (mmHg)	132.7±23.9	132.2±26.0	NS
DBP (mmHg)	67.4±13.8	73.7±13.7	<0.05

The PQ, QRS, QTc intervals were evaluated by standard electrocardiography. Values are mean±SD.

SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure.

Other abbreviations as in Fig. 1.

イドラインも ACC/AHA のそれに準じ、更にホルター心電図、電気生理学的検査の結果より 3.0 秒以上の洞停止、3.0 秒以上の洞結節回復時間の延長を基準として示しているが、臨床経過や臨床背景などを慎重に考慮して植え込み適応を決定すると述べている⁹⁾。洞不全症候群の治療の原則はペースメーカーであり、I 度の適応例にペースメーカー植え込みを行うことに異論はない。しかしペースメーカーは異物であるため、異物挿入による感染、血栓、日常生活の制限などの問題がある。更に電池寿命があり、定期的なジェネレーター交換が必要で、頻回になるほど感染の危険が増加する¹⁰⁾。またリードの寿命が問題で、リードトラブルの場合、交換が容易でない。洞不全症候群は房室ブロックと比べると突然死の可能性は低いと思われる¹¹⁾ので、洞不全症候群の軽症例にバックアップとしてのペースメーカーの植え込みは必ずしも必要でなく、特

に若年者への適応の検討はより慎重に行われるべきと思われる。我々の施設では ACC/AHA および日本ペースメーカー学会の植え込みガイドラインを踏まえ、ホルター心電図および電気生理学的検査で 3.0 秒の心停止が認められ、かつめまいなどの症状を伴うもの、もしくは症状が確認出来ないが、薬理的除神経後の洞結節回復時間が 5.0 秒以上の場合にペースメーカーの植え込みを行っている。

ペースメーカーを植え込まない場合には薬物療法が考慮されるが、今回我々は洞不全症候群症例が薬物療法で治療可能か否かを検討した。徐脈に対する薬物療法には 2 種類考えられる。1 つは交感神経を刺激する catecholamine である。これは強力な作用を有しているが、動悸の出現、不整脈の誘発、長期投与の問題などで使いにくい面があった。もう 1 つは副交感神経を遮断する atropine sulfate であるが、これは心房、房室結節までの刺激作用を有し、洞不全症候群では良い適用となる。反面、口渇、排尿障害などの副作用があり、また経口投与による効果の不安定さもあって、幾分使いにくい面があった。

最近、内因性交感神経刺激薬である amezinium metilsulfate が起立性低血圧の治療に用いられ、その効果が報告されているが¹²⁾、その作用機序は交感神経末端より放出されたノルエピネフリンの取り込みを抑制するとともに、交感神経内モノアミンオキシダーゼの阻害により、血管 α および心臓 β 受容体を刺激し、血圧上昇および心拍数増加を生じる交感神経作動薬として知

られる^{12,13)}。今回我々は本薬剤を洞不全症候群症例に用いたところ、総心拍数の有意な増加、心停止時間の有意な短縮という有用な結果を得た。これは amezinium metilsulfate の心臓 β 受容体に対する効果によるものと思われる。洞結節回復時間が 5.0 秒未満の例に比べ、5.0 秒を超える例ではこの効果は少ない傾向であるが、このような症例では洞結節細胞に器質的な障害のある内因性機能障害である可能性があり、こういった例には本薬剤の適応はないのかもしれない。

危惧された不整脈の誘発はむしろ減少する結果となった。徐脈の場合、一般に反応性の交感神経緊張があり、それが心室性期外収縮を誘発していた可能性があるが、amezinium metilsulfate により徐脈が是正された結果、過剰な交感神経興奮が抑えられ、心室性期外収縮が減少したのかもしれない。1 例にみられた心房粗動が洞調律になったのもこの効果と思われる。このような不整脈に対する効果は、洞不全症候群の薬物療法として投与された theophylline により期外収縮が増加していること¹⁴⁾と比較しても、本薬剤の有利な一面と思われる。ホルター心電図で不整脈の診断をする場合、その発生頻度が少ない場合、再現性の問題が指摘されている。洞不全症候群でも失神発作とホルター心電図で捉えられた心停止時間との一致率は必ずしも高くない¹⁵⁾。そのため今後の経過観察の中で頻回の検査を行い、可能な限り再現性を高める必要があると思われる。

血圧に関し、起立性低血圧症例では有意な血圧の上昇が報告されているが¹¹⁾、洞不全症候群症例においては当初危惧されたほど高血圧を誘導することはなかった。起立性低血圧症例では本薬剤の投与において、血圧上昇の程度に比し心拍数の増加は軽度であるが¹⁶⁾、洞不全症候群症例では心拍数の増加がより顕著で、血圧にはあまり影響を及ぼしていない。低血圧症例では本来心拍数は異常なく、血管反応性の低下には血管 α

受容体の機能低下の存在が疑われる。一方、洞不全症候群症例では一般に血圧は正常で、 α 受容体の反応性には問題がなく、心拍数の減少には心臓 β 受容体の反応性低下の存在が想像される。このようなことから、amezinium metilsulfate による内因性の交感神経刺激作用は障害の強い部分、すなわち低血圧症例では血管 α 受容体に、洞不全症候群症例では心臓 β 受容体に、より大きく作用しているのかもしれない。

一方、副交感神経を遮断する atropine sulfate 投与時にみられる口渇、排尿障害は amezinium metilsulfate 投与では認められず、しかも本薬剤の効果は最長 40 週の観察例においても安定して認められた。

洞不全症候群の薬物療法の報告はあまりないが、catecholamine, atropine 以外では、 β_1 選択性部分 agonist である xamoterol¹⁷⁾ や心不全を有する徐脈性不整脈に対する TA-064 (denopamin) の効果が報告されている¹⁸⁾。また中国では漢方薬による効果が報告されているが¹⁹⁾、我が国では一般的でない。洞不全症候群に amezinium metilsulfate を使用した報告はないが、洞不全症候群を合併した起立性低血圧に amezinium metilsulfate を使用し、ペースメーカーの必要がなくなったとの報告がある²⁰⁾。

著効を示したものでは自覚症状も消失し経過は良好であったが、最終的に 4 例にペースメーカーの植え込みを行った。それらは洞結節回復時間が延長しており、内因性機能障害例と思われるが、今後この治療法の長期予後の検討、ならびにその適応を明確にする必要があると思われる。

結 語

以上より、器質的に障害のある洞不全症候群には当然ペースメーカー植え込みが適応となるが、軽症例や植え込みを希望しない症例には、amezinium metilsulfate は試みる価値のある薬剤と思われる。

要 約

内因性交感神経刺激作用を有する amezinium metilsulfate を洞不全症候群に投与し、その臨床効果について検討した。対象は臨床症状を有し、24 時間ホルター心電図で 2.0 秒以上の洞停止、もしくは電気生理学的検査にて 2.0 秒以上の洞結節回復時間を認めた男性 4 例、女性 11 例で、0.5 mg/kg の amezinium metilsulfate (リズムック) を最短 1 週、連続 40 週経口投与した。効果はホルター心電図および 12 誘導心電図を用いて評価した。

ホルター心電図での 1 日総心拍数は $78,917 \pm 15,983$ (平均 \pm 標準偏差) から $85,753 \pm 17,849$ beat/

day へと有意に増加した。心停止時間は 3.89 ± 1.24 から 2.36 ± 1.45 秒へと有意に短縮し、特に洞結節回復時間が 5.0 秒未満の群で顕著であった。ホルター心電図での心室性期外収縮数は 530 ± 767 から 123 ± 182 beat/day へとむしろ減少する傾向にあった。心電図上の PQ, QRS, QTc 時間には変化を認めず、拡張期血圧においてのみ上昇が認められた。臨床症状は著効を示したものは訴えが消失し、経過はおおむね良好であった。このように amezinium metilsulfate を投与することにより総心拍数の増加、心停止時間の減少が認められ、催不整脈作用、血圧上昇といった副作用も少なく、自覚症状の改善が認められた。

以上より洞不全症候群の治療において、内因性機能障害を有する場合は当然ペースメーカー植え込みが必要であるが、軽症例や植え込みを希望しない場合には amezinium metilsulfate 療法を試みる価値があると思われる。

J Cardiol 1997; 30: 29-35

文 献

- 1) 上田慶二, 大川真一郎: 洞不全症候群. *in* 臨床心臓電気生理学(早川弘一, 比江嶋一昌編), 第2版. 南江堂, 東京, 1994; pp 67-95
- 2) Dreifus LS, Fisch C, Griffin JC, Gillette PC, Mason JW, Parsonnet V: Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation* 1991; **84**: 455-467
- 3) Minato H, Takeyama K, Ikeno A, Fukuya F, Nagata S, Hosoki K, Kadokawa T: Effect of amezinium metilsulfate on blood pressure and heart rate in conscious rats and conscious dogs. *薬理と治療* 1988; **16**: 11-23 (in Jpn with Eng abstr)
- 4) 山口 巖: 洞不全症候群の分類と病態生理. *in* 不整脈学(杉本恒明編). 南江堂, 東京, 1992; pp 387-390
- 5) Sugiura M, Ohkawa S: A clinico-pathologic study on sick sinus syndrome with histological approach to the sinoatrial node. *Jpn Circ J* 1980; **44**: 497-503
- 6) 八木 洋: 洞不全症候群と自律神経. *in* 不整脈学(杉本恒明編). 南江堂, 東京, 1992; pp 391-394
- 7) Mazuz M, Friedman HS: Significance of prolonged electrocardiographic pauses in sinoatrial disease: Sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1983; **52**: 485-489
- 8) Hilgard J, Ezri MD, Denes P: Significance of ventricular pauses of three seconds or more detected on twenty-four-hour Holter recordings. *Am J Cardiol* 1985; **55**: 1005-1008
- 9) 早川弘一, 田中茂夫, 笠貫 宏, 加藤貴雄, 小林義典, 八島 正明: 心臓ペースメーカー植込みに関するガイドライン(1995年), 第1部 (1) 抗徐脈ペースメーカーの植込み適応. *心臓ペーシング* 1995; **11**: 6-10
- 10) Yokoyama M, Adachi T, Oyama K, Ohnuki T, Nitta S: Correlation of pacemaker infection rate with the number of pacemaker exchanges. *Card Pacing Electrophysiol* 1997; **13**: 27-30 (in Jpn with Eng abstr)
- 11) 平山恵造, 北 耕平, 宇尾野公義, 濱口勝彦, 高橋 昭, 岡嶋 透: 間接型交感神経作動薬 amezinium metilsulfate の神経原性起立性低血圧に対する治療効果. *神経内科治療* 1989; **6**: 255-265
- 12) Traut M, Brode E, Hoffmann HD: Pharmacology of amezinium, a novel antihypotensive drug: IV. Biochemical investigations of the mechanism of action. *Arzneimittelforschung* 1981; **31**: 1566-1574
- 13) Tagawa H, Saito H, Nishio K: Potent antihypotensive effect of amezinium metilsulfate and its pressor mechanism in hemodialysis patients. *透析* 1993; **26**: 1791-1794 (in Jpn with Eng abstr)
- 14) Alboni P, Ratto B, Cappato R, Rossi P, Gatto E, Antonioli GE: Clinical effects of oral theophylline in sick sinus syndrome. *Am Heart J* 1991; **122**: 1361-1367
- 15) Gibson TC, Heitzman MR: Diagnostic efficacy of 24-hour electrocardiographic monitoring for syncope. *Am J Cardiol* 1984; **53**: 1013-1017
- 16) 野手洋治, 中沢省三, 志村俊郎: Amezinium metilsulfate の脳循環動態に及ぼす影響. *診断と治療* 1994; **82**: 1349-1353
- 17) Avery PG, Small J, Shaw DB: Xamoterol in sinus node disease. *Int J Cardiol* 1993; **40**: 45-49
- 18) 小林洋一, 中村 淳, 矢沢 卓, 馬場隆男, 向井英之, 岩崎俊作, 嶽山陽一, 新谷博一: 徐脈性不整脈に対する TA-064 の効果. *呼吸と循環* 1986; **34**: 875-882
- 19) 張 世枢: 中国での洞不全症候群の漢方治療の動向. *診療と新薬* 1993; **30**: 176-180
- 20) 酒井希美子, 間口元文, 小原克彦, 西田 互, 若宮留美, 中村尚子, 向井幹夫, 横山彰仁, 日和田邦夫: 洞不全症候群を合併した特発性起立性低血圧症の1症例. *日老医学会誌* 1996; **33**: 105-108