

# 発作性心房細動に対するシベンゾリンの停止効果と長期予防効果：発症時間帯による比較検討

# Efficacy of Cibenzoline in the Termination and Long-Term Prevention of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Analysis Based on the Time of Onset

小松 隆  
中村 紳  
木村 正雄  
大和田真玄  
斎藤 栄太\*  
小林 孝男\*  
奥村 謙\*

Takashi KOMATSU, MD  
Shin NAKAMURA, MD  
Masao KIMURA, MD  
Shingen OWADA, MD  
Eita SAITO, MD\*  
Takao KOBAYASHI, MD\*  
Ken OKUMURA, MD, FJCC\*

### Abstract

**Objectives.** The efficacy of cibenzoline was assessed in the termination and long-term prevention of paroxysmal atrial fibrillation in relation to the time of onset in a series of patients with paroxysmal atrial fibrillation.

**Methods.** Study of the termination included 92 patients ( 63 males, 29 females, mean age  $64 \pm 12$  years ) and study of long-term prevention included 106 patients ( 77 males, 29 females, mean age  $64 \pm 11$  years ; mean follow-up  $32.7 \pm 18.8$  months ). Paroxysmal atrial fibrillation was classified into 3 types based on the time of onset: day type ( AM 7: 00 - PM 5: 00 ), night type ( PM 5: 00 - AM 7: 00 ) and mixed type ( any-time ). Successful termination was defined as pharmacological cardioversion within 30 min of the intravenous administration of 70 mg cibenzoline and efficacy of long-term prevention was presented as the event-free ratio of patients after oral administration of 300 mg/day cibenzoline.

**Results.** Successful pharmacological termination was achieved in 66.7% of the day type (  $n = 24$  ), 70.0% of the night type (  $n = 48$  ) and 41.6% of the mixed type (  $n = 20$  ). There was a significantly higher success in the day type (  $p < 0.05$  ), and tendency to success in the night type (  $p = 0.079$  ) compared to the mixed type. The event-free ratios at 1, 3, 6, 12, 24 months after oral administration were 84.6%, 76.9%, 73.1%, 65.4%, 61.5% in the day type (  $n = 26$  ), 92.0%, 80.0%, 80.0%, 72.0%, 60.0% in the night type (  $n = 25$  ) and 81.8%, 61.8%, 47.3%, 30.9%, 23.6% in the mixed type (  $n = 55$  ), respectively. Significantly higher success was achieved at 24 months in the day type and the night type compared to the mixed type (  $p < 0.05$  ).

**Conclusions.** Termination and long-term prevention of paroxysmal atrial fibrillation by cibenzoline has a high degree of efficacy in patients with both day and night onset of paroxysmal atrial fibrillation.

J Cardiol 2001; 37( 2 ): 75 - 82

### Key Words

Atrial fibrillation( paroxysmal )      Drug therapy( cibenzoline )  
Circadian rhythm      Prevention

岩手県立磐井病院 循環器科：〒021-0015 岩手県一関市山目字前田13；\*弘前大学医学部 第二内科，青森  
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Iwai Hospital, Iwate；\*The Second Department of Internal  
Medicine, Hirosaki University School of Medicine, Aomori

**Address for correspondence:** KOMATSU T, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Iwai  
Hospital, Maeda 13, Yamanome, Ichinoseki, Iwate 021-0015

Manuscript received September 18, 2000; revised November 1 and December 12, 2000; accepted December 13, 2000

## はじめに

急性心筋梗塞<sup>1)</sup>や心臓突然死<sup>2)</sup>、脳血管障害<sup>3)</sup>などを代表とする急性心血管事故は、起床後からの午前中と夕方から夜間の間に好発時間帯を有する2峰性の日内分布が報告されている。また、不整脈疾患である心室頻拍<sup>4)</sup>にも心血管事故に類似した日内変動が報告され、近年、Yamashitaら<sup>5)</sup>は発作性心房細動にも他の急性心血管事故とはまったく異なった日内変動が存在することを指摘している。

一方、発作性心房細動に対する抗不整脈薬治療は個人的経験や試行錯誤的投与の効果に基づいて、薬剤選択がなされているのが現状と思われる。しかし、特有の日内変動を持つ発作性心房細動の発症機転がその好発時間帯に反映されるならば、好発時間帯と有効薬剤との間には何らかの関係があるものと予測される。このような観点から以前、我々は夜間発症型発作性心房細動に対するジソピラミドの有効性を報告した<sup>6)</sup>。

今回、シベンゾリンの停止効果ならびに長期予防効果を発作性心房細動の発症時間帯別に比較し、心房細動の発症時間帯が抗不整脈薬選択の指標となりうるか否かを検討した。

## 対象と方法

### 1. 対 象

対象は動悸発作により日常生活に支障をきたすために、加療を希望して当院を受診した初回治療の発作性心房細動137例(男性98例,女性39例,平均年齢 $64 \pm 12$ 歳)である。そのうち受診時胸部X線で肺うっ血像を認めず、心臓超音波検査により明らかな心腔内血栓を指摘できず、かつ持続時間が2時間以上から2ヵ月以内(平均 $47.1 \pm 104.6$ 時間)の発作性心房細動92例(男性63例,女性29例,平均年齢 $64 \pm 12$ 歳)に対して、シベンゾリン静注による停止効果を検討した。さらに、シベンゾリン静注で停止可能であった50例と、シベンゾリンが無効でそれ以外の方法で停止した11例を合わせた61例と、初めからこれ以外の方法で除細動した45例の計106例(男性77例,女性29例,平均年齢 $64 \pm 11$ 歳)を対象にシベンゾリンによる長期再発予防効果を観察した。これら全例に、病歴聴取、胸部X線、運動負荷試験ならびに心臓超音波検査などの非観血的検査を、主治医が必要と判断した症例には

さらに肺機能検査、胸部コンピューター断層撮影ならびに心臓カテーテル検査を施行して、基礎心疾患を有する群(心疾患群)と有しない群(非心疾患群)、基礎肺疾患を有する群(肺疾患群)と有しない群(非肺疾患群)とにそれぞれ分類した。なお、うっ血性心不全(New York Heart Association心機能分類 度以上)、重篤な徐脈性不整脈(洞不全症候群、房室ブロック、心室内伝導障害)、検査値に異常を認める肝腎機能障害、妊娠の可能性がある患者、心臓超音波検査で左室駆出率35%以下の症例、および無症候性発作性心房細動の症例は対象から除外した。発作性心房細動の定義は自覚症状やホルター心電図所見から一過性に持続したのち自然停止する心房細動とした。

### 2. 方 法

#### 1) 発作性心房細動の停止プロトコル

抗不整脈薬静注前に標準12誘導心電図、血圧を測定後、静脈経路を確保し、シベンゾリン70mgを5%グルコースあるいは生理的食塩水に溶解後、約5分間かけて緩徐に静注した。抗不整脈薬投与中は患者を安静臥床させ、投与30分後まで心電図モニターを行い頻拍の持続状況を観察し、30分以内に洞調律に復帰した場合を有効、30分以上頻拍が持続した場合を無効と判定した。なお、抗不整脈薬投与後に停止した場合は、発作性心房細動の持続時間が48時間以上の症例に除細動後4週間ワルファリンによる抗凝固療法を行った。抗不整脈薬投与後も停止しない場合は、発作性心房細動の持続時間が48時間未満の症例は電氣的除細動を施行した。また発作性心房細動の持続時間が48時間以上の症例は電氣的除細動前3週間と除細動後4週間にワルファリンによる抗凝固療法を行った<sup>7)</sup>。

#### 2) 発作性心房細動の予防プロトコル

全例に無投薬時と除細動後にシベンゾリン300mg/dayの内服開始2-4週間後に、標準12誘導心電図ならびにホルター心電図を施行し、以後受診ごとに簡易携帯用モニター心電図により洞調律維持を確認した。その際、投薬開始からの病歴聴取により動悸発作が認められない症例に対して、安静臥位において洞調律時ヒト心房性Na利尿ペプチド測定のため採血を上肢静脈より行った。なお、本検討の研究期間は1993年6月-1999年5月までに行われ、抗不整脈薬予防の平均観察期間は $32.7 \pm 18.8$ ヵ月であった。

以下、患者受診時のモニター心電図ならびにホルター心電図から発作性心房細動の開始時刻により、午前7時から午後5時までの発症を日中型、午後5時から翌朝午前7時までの発症を夜間型、両時間帯の発症を混合型の3群にそれぞれ区別した。一方、解析の対象となった発作性心房細動の総イベント回数は286頻拍であり、各症例における無投薬下のホルター心電図平均施行回数は $2.7 \pm 0.4$ 回(1-4回)であった。心房細動慢性化の定義は、多剤抗不整脈薬投与にもかかわらず治療抵抗性の臨床経過を呈したため、6ヵ月以上心房細動が持続しかつ一度も洞調律を確認できなくなった場合とし、高血圧の定義は随時血圧が収縮期160mmHg以上または拡張期95mmHg以上とした。

実数値は平均 $\pm$ 標準偏差で表記し、3群間の統計学的比較には分散分析法を用いた。分散分析法において有意差が認められたとき、さらにBonferroni法により2群間の比較を行った。また、割合の比較にはFisher直接法による $\chi^2$ 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

## 結 果

### 1. 基礎心肺疾患の内訳

停止効果を検討した発作性心房細動92例中、心疾患群は31例(33.7%)であり、その内訳は虚血性心疾患16例、心弁膜症5例、肥大型心筋症5例、拡張型心筋症4例、心房中隔欠損症1例であった。肺疾患群は11例(12.0%)であり、その内訳は陳旧性肺結核4例、気管支喘息3例、慢性気管支炎2例、肺気腫1例、珪肺1例であった。

一方、長期予防効果を検討した発作性心房細動106例中、心疾患群は30例(28.3%)であり、その内訳は虚血性心疾患17例、心弁膜症5例、肥大型心筋症3例、拡張型心筋症3例、X症候群1例、心房中隔欠損症1例であった。肺疾患群は10例(9.4%)であり、その内訳は陳旧性肺結核3例、気管支喘息3例、慢性気管支炎2例、珪肺1例、肺気腫1例であった。

### 2. 停止効果

発作性心房細動92例中、日中型は24例、夜間型は20例、混合型は48例であり、各群における患者背景因子の比較をTable 1に示す。各群における年齢、性別、喫煙、糖尿病、高脂血症、飲酒歴、基礎心肺疾患、

発作性心房細動の持続時間、初発症状からみた病歴期間、心臓超音波検査による左室拡張末期径、左房径ならびに左室駆出率に有意差を認めなかったが、高血圧は夜間型に比べて有意に日中型ならびに混合型で高率であった( $p < 0.05$ )。

一方、停止効果の比較をFig. 1に示す。停止効果は日中型24例中16例(66.7%)、夜間型20例中14例(70.0%)、混合型48例中20例(41.6%)であり、混合型に比べて有意に夜間型で高率であり( $p < 0.05$ )、混合型に比べて日中型で高率の傾向であった( $p = 0.0791$ )。

### 3. 長期予防効果

発作性心房細動106例中、日中型は26例、夜間型は25例、混合型は55例であり、各群における患者背景因子の比較をTable 2に示す。各群における年齢、性別、喫煙、糖尿病、高脂血症、飲酒歴、基礎心肺疾患、初発症状からみた病歴期間、心臓超音波検査による左室拡張末期径、左房径ならびに左室駆出率に有意差を認めなかったが、年齢ならびに高血圧は夜間型に比べて有意に日中型ならびに混合型で高率であり( $p < 0.05$ )、洞調律時ヒト心房性Na利尿ペプチドは日中型ならびに夜間型に比べて有意に混合型で高値であった( $p < 0.05$ )。

一方、各群における経時的非再発率をFig. 2に示す。観察期間1, 3, 6, 12, 24ヵ月目の経時的非再発率は、それぞれ日中型で84.6%, 76.9%, 73.1%, 65.4%, 61.5%、夜間型で92.0%, 80.0%, 80.0%, 72.0%, 60.0%、混合型で81.8%, 61.8%, 47.3%, 30.9%, 23.6%であり、観察期間24ヵ月目時点で夜間型ならびに日中型が混合型に比べて有意に高率であった( $p < 0.05$ )。

### 4. 停止効果と長期予防効果における重複例の内訳

停止効果を検討した92例中、予防効果も同時に検討した重複例は61例(66.3%)であった。しかし、日中型における停止効果(+)例中での予防効果の検討例は11/16例(68.8%)、停止効果(-)例中での予防効果の検討例は4/8例(50.0%)、夜間型における停止効果(+)例中での予防効果の検討例は9/14例(64.3%)、停止効果(-)例中での予防効果の検討例は4/6例(66.6%)、混合型における停止効果(+)例中での予防効果の検討

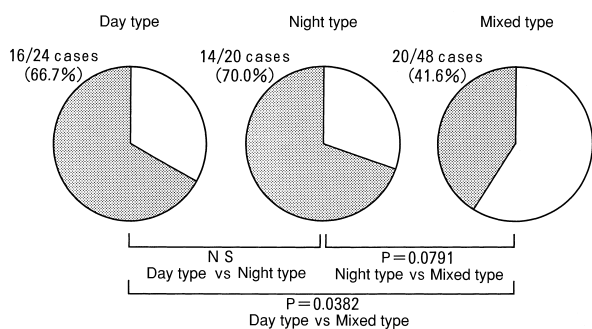
**Table 1 Clinical characteristics of patients in the termination study**

	Day type (n = 24)	Night type (n = 20)	Mixed type (n = 48)	p value
Age(yr)	67.5 ± 9.5	60.9 ± 15.2	64.9 ± 9.8	NS
Male : female	19 : 5	11 : 9	33 : 15	NS
Body weight(kg)	58.4 ± 8.8	57.9 ± 8.6	60.0 ± 9.4	NS
Smoking	8(33.3)	6(30.0)	16(33.3)	NS
Hypertension	14(58.3)	4(20.0)	23(47.9)	< 0.05*
Diabetes mellitus	3(12.5)	4(20.0)	10(20.8)	NS
Hyperlipidemia	1(4.2)	1(5.0)	5(10.4)	NS
Hyperuricemia	1(4.2)	3(15.0)	3(6.3)	NS
Alcohol	10(41.7)	9(45.0)	26(54.2)	NS
Heart disease	10(41.7)	5(25.0)	16(33.3)	NS
Pulmonary disease	3(12.5)	1(5.0)	7(14.6)	NS
Thromboembolism	5(20.8)	2(10.0)	11(22.9)	NS
Duration(hr)	42.8 ± 102.3	47.2 ± 101.9	51.2 ± 109.2	NS
Suffering period(months)	13.5 ± 27.2	36.8 ± 108	22.5 ± 35.6	NS
Chronic Af	1(4.2)	1(5.0)	5(10.4)	NS
LVDd(mm)	45.3 ± 6.4	44.4 ± 5.6	45.6 ± 4.6	NS
LAD(mm)	32.4 ± 5.7	32.0 ± 5.8	34.6 ± 7.1	NS
LVEF(%)	70.4 ± 10.8	70.5 ± 8.9	68.0 ± 11.1	NS
HANP during SNR(pg/ml)	34.3 ± 18.8	32.1 ± 31.7	54.7 ± 47.0	< 0.05**

Continuous values are mean ± SD. ( ) %.

\*Night type vs Day type, Mixed type. \*\*Mixed type vs Day type, Night type.

Af = atrial fibrillation ; LVDd = left ventricular diastolic dimension ; LAD = left atrial dimension ; LVEF = left ventricular ejection fraction ; HANP = human atrial natriuretic peptide ; SNR = sinus nodal rhythm.



**Fig. 1 Success rate of intravenous cibenzoline treatment for termination of atrial fibrillation**

例は15/20例(75.0%), 停止効果(-)例中での予防効果の検討例は18/28例(64.3%)であり, 各群間に有意差を認めなかった.

**考 案**

シベンゾリンの単一心筋細胞に及ぼす薬理学的作用

機転としては, Naチャンネル抑制, Kチャンネル抑制, Caチャンネル抑制ならびにM<sub>2</sub>受容体抑制が主に挙げられる<sup>8)</sup>. Naチャンネル抑制については, シベンゾリンはチャンネルの活性化ならびに不活性化状態の両者に親和性を持ち<sup>9)</sup>, Naチャンネルの結合・解離速度関係からはslow drugとしての薬物蓄積性や抑制作用を有することから<sup>10)</sup>, 高頻度刺激時のみでなく, 連結期の長い早期興奮や比較的低頻度の異所性興奮に対しても選択的な抑制効果が期待できる. 以上の報告から, シベンゾリンは臨床的に心房筋の直接的な伝導抑制<sup>11)</sup>や心房細動のトリガーとなる上室期外収縮の減少効果が期待される. シベンゾリン静注後の停止様式を検討した我々の報告においても, 心房内に複数存在するマイクロリエントリーが徐々に融合し, 細動波から粗動波様に変化した後に停止に至る過程を心電図で確認している<sup>12)</sup>.

Kチャンネル抑制については, サブタイプの分類からすれば電位依存型IK<sub>1</sub>, IK<sub>r</sub>, IK<sub>s</sub>, リガンド作動型

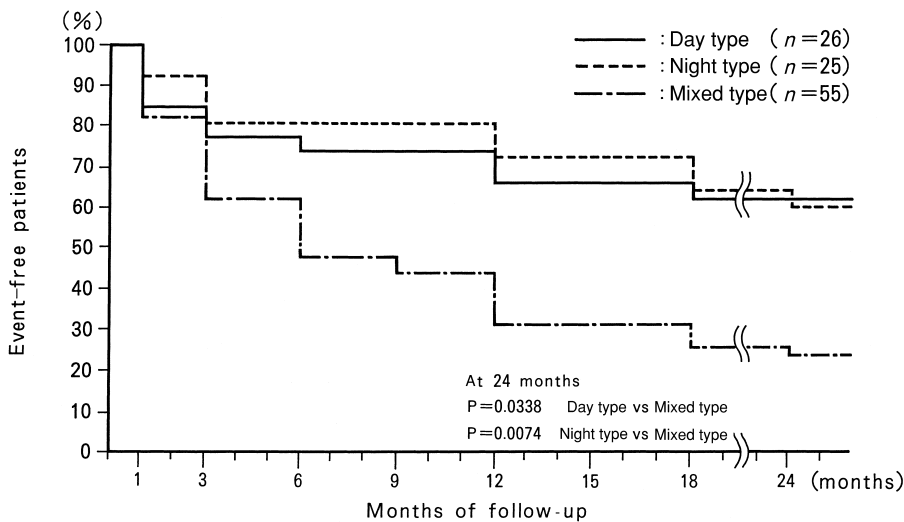
**Table 2 Clinical characteristics of patients in the prevention study**

	Day type (n = 26)	Night type (n = 25)	Mixed type (n = 55)	p value
Observed periods( months )	29.4 ± 26.6	32.9 ± 22.4	35.8 ± 24.6	NS
Age( yr )	66.9 ± 10.1	58.5 ± 14.9	65.1 ± 9.6	< 0.05*
Body weight( kg )	59.1 ± 9.3	57.9 ± 9.0	60.0 ± 9.8	NS
Male: female	18: 8	17: 8	42: 13	NS
Smoking	8( 30.8 )	9( 36.0 )	20( 36.4 )	NS
Hypertension	15( 57.7 )	3( 12.0 )	27( 49.1 )	< 0.05*
Diabetes mellitus	4( 15.4 )	6( 24.0 )	10( 18.2 )	NS
Hyperlipidemia	1( 3.8 )	2( 8.0 )	4( 7.3 )	NS
Hyperuricemia	1( 3.8 )	3( 12.0 )	4( 7.3 )	NS
Alcohol	9( 34.6 )	10( 40.0 )	34( 61.8 )	NS
Heart disease	9( 34.6 )	5( 20.0 )	16( 29.1 )	NS
Pulmonary disease	3( 11.5 )	0	7( 12.7 )	NS
Thromboembolism	6( 23.1 )	3( 12.0 )	9( 16.4 )	NS
Suffering period( months )	15.8 ± 27.2	22.7 ± 42.0	31.9 ± 75.9	NS
LVDd( mm )	45.4 ± 6.0	44.9 ± 5.9	45.7 ± 4.7	NS
LAD( mm )	32.4 ± 5.9	32.3 ± 5.5	33.1 ± 6.8	NS
LVEF( % )	70.6 ± 10.6	70.3 ± 8.4	69.9 ± 10.1	NS
HANP during SNR( pg/ml )	33.2 ± 19.1	25.7 ± 25.2	53.1 ± 50.5	< 0.05**

Continuous values are mean ± SD. ( ) %.

\*Night type vs Day type, Mixed type. \*\*Mixed type vs Day type, Night type.

Abbreviations as in Table 1.



**Fig. 2 Prevention of atrial fibrillation showing event-free rates of oral cibenzoline treatment**

IK<sub>ATP</sub>, IK<sub>Ach</sub>チャネル遮断作用が指摘されている<sup>8,13,14</sup>。とくに、シベンゾリンにおいては他のI群抗不整脈薬には認められないIK<sub>s</sub>チャネル遮断作用を持ち、発作性心房細動などの高頻度刺激時で拡張期が短くなると、IK<sub>r</sub>チャネルは完全に脱活性化されるが、IK<sub>s</sub>チャ

ネルは脱活性化が制限されるためにその作用が持続する。すなわち、発作性心房細動の頻拍時においても活動電位持続時間の延長がより顕著となり、心房筋の不応期延長による停止効果が期待される。また、発作性心房細動の持続により心房筋の不応期が短縮し、発作

性心房細動をさらに誘発ならびに持続させる電気的リモデリング<sup>15</sup>現象に対して、IK<sub>s</sub>チャンネルはリモデリングによるダウンレギュレーションを受けにくいために、IK<sub>s</sub>チャンネル抑制薬は持続した発作性心房細動の除細動直後にも不応期延長作用が期待される<sup>16</sup>。さらに、IK<sub>s</sub>チャンネルは受容体刺激により活性化されることから<sup>17</sup>、交感神経緊張時にもIK<sub>s</sub>チャンネル遮断作用を有すれば活動電位持続時間の延長効果が期待される。そのうえ、シベンゾリンは心房が心室に比べて2-5倍の分布密度を持つ<sup>18</sup>ムスカリン受容体(主にM<sub>2</sub>受容体)を介したIK<sub>ACh</sub>チャンネル遮断作用をも有しており<sup>19</sup>、迷走神経緊張に伴って出現する発作性心房細動に対してもその有効性が期待される。発症時間帯からシベンゾリンの停止ならびに長期予防効果を比較した本研究においても、交感神経優位とされる日中型と副交感神経優位とされる夜間型の両者にシベンゾリンの有効性が示唆される結果であった。

Caチャンネル抑制については、シベンゾリンはL型Ca電流の遮断作用を有することから<sup>20</sup>、頻度依存性Caチャンネル抑制による細胞内Ca過負荷を減少させ、トリガードアクティビティの機序による抗不整脈作用が期待される。一方、抗不整脈薬治療抵抗性の発作性心房細動例において、発作性心房細動の誘因となる上室期外収縮が、トリガードアクティビティや異常自動能による肺静脈起源の発火に由来するとの報告<sup>21</sup>がある。実際、トリガードアクティビティの機序による上室期外収縮がどの程度の割合で存在するのか不明な点も少なくないが、Caチャンネル遮断作用により発作性心房細動の誘因となる上室期外収縮を抑制している可能性もある。以前、我々は、シベンゾリンのごとくL型Caチャンネル遮断作用を持つアプリンジンの長期予防効果を発作性心房細動の発症時間帯別に検討したところ、日中型において良好な成績が得られた<sup>22</sup>。すなわち、日中型におけるシベンゾリンの長期予防効果が良好である理由の一つに、両抗不整脈薬に共通したCaチャンネル抑制作用が発作性心房細動の起因となる上室期外収縮を抑制していた可能性もあり、今後、抗不整脈薬投与前後における上室期外収縮の日内変動を詳細に検討する必要がある。

なお本研究の問題点として、発作性心房細動の停止効果を判断する上でプラセボ群を設けておらず、観察時間中における自然停止の可能性を完全に否定できな

いことが挙げられる。発作性心房細動の自然停止率はプラセボ投与後20分で4%<sup>23</sup>、60分で15%<sup>24</sup>、24時間で32%<sup>25</sup>と報告されている。本研究における発作性心房細動の停止効果は前述した自然停止率を差し引く必要があるとも考えられるが、停止直前の心電図変化、観察時間ならびにいずれの発症型においてもシベンゾリンの投与量が統一されていることから、本研究の結果が大きく変動する可能性は低い。また、本研究では心電図にて明らかに確認された発作性心房細動のみを採用し、その発症時間帯から日中型(午前7時から午後5時)、夜間型(午後5時から翌朝午前7時)、混合型(両時間帯に出現)に便宜上分類した。しかし、本分類の妥当性を確かめるためには、発作性心房細動の発症時間帯と発作直前の心拍変動スペクトル解析による自律神経依存関係との関連を明確にする必要がある<sup>26,27</sup>。本研究では、判定時点で記録された発作性心房細動発作のみで分類が行われており、その後の追跡調査により各症例の分類区分が変わる可能性もある。さらに、有症候性発作性心房細動例のみに対象を限定したが、ホルター心電図の検討によればすべての頻拍発作を自覚しているわけではなく<sup>28</sup>、各症例の発作性心房細動の発症時間帯を厳密に評価しているわけではなく、方法論的限界と思われる。

今回の検討では、混合型発作性心房細動に対する抗不整脈薬の停止効果ならびに長期予防効果が日中型ならびに夜間型発作性心房細動に比べて不良な成績であった。その理由の一つとして、混合型発作性心房細動例における洞調律時ヒト心房性Na利尿ペプチドが日中型ならびに夜間型発作性心房細動に比べて高値であったことが挙げられる。すなわち、ヒト心房性Na利尿ペプチドが心筋細胞のイオンチャンネルに及ぼす直接効果にIK<sub>s</sub>ならびにIK<sub>ACh</sub>チャンネル増強作用が指摘されており<sup>29,30</sup>、シベンゾリンのイオンチャンネルに対する薬理作用に拮抗していた可能性もある<sup>31</sup>。また、混合型発作性心房細動においては、発症時間帯に特徴を有しないことから自律神経の関与が少なく、むしろ心房筋自体の変化がより大きく影響していたために、シベンゾリンの薬理効果が少なかったとする解釈も可能である。いずれにしろ、混合型発作性心房細動に対する臨床像を明らかにし、抗不整脈療法の適切な治療戦略を検討する必要がある。

## 結 語

シベンゾリンは停止と長期予防の両面で日中単独発症型ならびに夜間単独発症型発作性心房細動に顕著な

有効性を示すことが明らかとなった。さらに、発作性心房細動の発症時間帯から抗不整脈薬を選択するアプローチは、今後の抗不整脈療法治療戦略の一手段となる可能性もある。

## 要 約

目的: 発作性心房細動に対するシベンゾリンの停止効果ならびに長期予防効果を発症時間帯別に比較検討することである。

方法: 対象は停止効果についての検討が92例(男性63例, 女性29例, 年齢 $64 \pm 12$ 歳), 予防効果(観察期間 $32.7 \pm 18.8$ ヵ月)については106例(男性77例, 女性29例, 年齢 $64 \pm 11$ 歳)であった。発作性心房細動の発症時間帯から日中型(午前7時から午後5時まで), 夜間型(午後5時から午前7時まで), 混合型(両時間帯に出現)に振り分けた。停止効果はシベンゾリン70mg 静脈内投与後30分以内の洞調律復帰を効果ありと判定し, 予防効果についてはシベンゾリン300mg/day 内服後の経時的非再発率により検討した。

結果: 停止効果は, 日中型16/24例(66.7%), 夜間型14/20例(70.0%), 混合型20/48例(41.6%)でみられ, 混合型に比べて日中型が有意に高率であり( $p < 0.05$ ), 夜間型が高率の傾向であった( $p = 0.079$ )。予防効果については, 観察期間1, 3, 6, 12, 24ヵ月目の各群における経時的非再発率はそれぞれ日中型( $n = 26$ )で84.6%, 76.9%, 73.1%, 65.4%, 61.5%, 夜間型( $n = 25$ )で92.0%, 80.0%, 80.0%, 72.0%, 60.0%, 混合型( $n = 55$ )で81.8%, 61.8%, 47.3%, 30.9%, 23.6%であり, 観察期間24ヵ月目時点で混合型に比べて, 夜間型ならびに日中型で有意に高率であった( $p < 0.05$ )。

結語: シベンゾリンは停止効果と長期予防の両面で日中発症型ならびに夜間発症型の発作性心房細動に顕著な有効性を示すことが明らかとなった。さらに, 発作性心房細動の発症時間帯から抗不整脈薬を選択するアプローチは, 今後の抗不整脈療法治療戦略の一手段となる可能性もある。

*J Cardiol* 2001; 37(2): 75 - 82

## 文 献

- 1) Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP: Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; **75**: 395 - 400
- 2) Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, Stone PH: Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; **75**: 131 - 138
- 3) Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, Gill SK, Beevers DG: Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. *Neurosurgery* 1985; **17**: 901 - 904
- 4) Yamashita M, Matsuda N, Kasanuki H, Hosoda S: Circadian variation in the occurrence of sustained ventricular tachycardia. *Ther Res* 1994; **15**: 58 - 60
- 5) Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, Inoue M, Hayami N, Suzuki Y, Omata M: Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997; **96**: 1537 - 1541
- 6) 小松 隆, 中村 紳, 木村正雄, 大和田真玄, 斎藤栄太, 小林孝男, 奥村 謙: 発症時間帯からみた発作性心房細動に対する disopyramide の停止効果・長期予防効果. *心臓* 2001; **33**: 29 - 35
- 7) Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster VF, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, Naccarelli GV, Wyse DG: Management of patients with atrial fibrillation: A Statement for Healthcare Professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; **93**: 1262 - 1277
- 8) 小川 聡, 杉本恒明, 平岡昌和, 井上 博, 笠貫 宏, 加藤貴雄, 児玉逸雄, 三田村秀雄: Sicilian Gambit に基づく抗不整脈薬選択のガイドライン作成に向けて: 日本心電図学会抗不整脈薬ガイドライン委員会報告. *心電図* 1997; **17**: 192 - 197
- 9) Kodama I, Toyama J, Takanaoka C, Yamada K: Block of activated and inactivated sodium channels by class-I antiarrhythmic drugs studied by using the maximum upstroke velocity ( $V_{max}$ ) of action potential in guinea-pig cardiac muscles. *J Mol Cell Cardiol* 1987; **19**: 367 - 377
- 10) Campbell TJ: Kinetics of onset of rate-dependent effects of Class-I antiarrhythmic drugs are important in determining their effects on refractoriness in guinea-pig ventricles, and provide a theoretical basis for their subclassification. *Cardiovasc Res* 1983; **17**: 344 - 352
- 11) Kuhlkamp V, Meerhof J, Schmidt F, Mayer F, Ickrath O, Haasis R, Seipel L: Electrophysiologic effects and efficacy

- on cibenzoline on stimulation-induced atrial fibrillation and flutter and implications for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 628 - 632
- 12) 小松 隆, 蓬田邦彦, 中村 紳, 三国谷淳, 奥村謙: 抗不整脈薬による発作性心房細動の停止および予防効果: Disopyramide, aprindine, cibenzoline の比較検討. *心臓* 1998; **30**: 137 - 144
- 13) Sato T, Wu B, Kiyosue T, Arita M: Effects of cibenzoline, a new class Ia antiarrhythmic drug, on various membrane ionic currents and action potentials of guinea-pig ventricular cells. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1994; **350**: 167 - 173
- 14) Wang DW, Kiyosue T, Sato T, Arita M: Comparison of the effects of class I anti-arrhythmic drugs, cibenzoline, mexiletine and flecainide, on the delayed rectifier  $K^+$  current of guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1996; **28**: 893 - 903
- 15) Wijffels MC, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA: Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; **92**: 1954 - 1968
- 16) 竹下晃子, 三田村秀雄, 栗田康生, 佐藤俊明, 品川香, 家田真樹, 神吉秀明, 高月誠治, 原 幹, 小川聡: 電氣的リモデリングを受けた心房筋に対する  $K$  チャネル遮断薬の抗心房細動効果の経時的検討:  $IK_r$  遮断薬と  $IK_s$  遮断薬の比較. *Jpn Circ J* 2000; **64** (Suppl): 223(abstr)
- 17) Walsh KB, Kass RS: Regulation of a heart potassium channel by protein kinase A and C. *Science* 1988; **242**: 67 - 69
- 18) Fields JZ, Roeske WR, Morkin E, Yamaura HI: Cardiac muscarinic cholinergic receptors: Biochemical identification and characterization. *J Biol Chem* 1978; **253**: 3251 - 3258
- 19) Cazes M, Chassaing C, Martinet M, Cloarec A, Provost D, Boucher M, Duchue-Marullaz P: Comparison of anticholinergic effects of cibenzoline, disopyramide and atropine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; **15**: 308 - 316
- 20) Holck M, Osterrieder W: Inhibition of the myocardial  $Ca^{2+}$  inward current by the class I antiarrhythmic agent, cibenzoline. *Br J Pharmacol* 1996; **87**: 705 - 711
- 21) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; **339**: 659 - 666
- 22) 木村正雄, 小松 隆, 中村 紳, 大和田真玄, 奥村謙: 発作性心房細動の発症時間帯と aprindine の停止・長期予防効果. *不整脈* 2000; **16** (Suppl): 245(abstr)
- 23) Vita JA, Friedman PL, Cantillon C, Antman EM: Efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 1275 - 1278
- 24) Toivonen LK, Nieminen MS, Manninen V, Frick MH: Conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous pirlmenol: A placebo control study. *Br Heart J* 1986; **55**: 176 - 180
- 25) Bellandi F, Dabizzi RP, Cantini F, Natale MD, Niccoli L: Intravenous propafenone: Efficacy and safety in the conversion to sinus rhythm of recent onset atrial fibrillation: A single-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; **10**: 153 - 157
- 26) 山口 巖, 前田裕史, 栗原 達, 杉下靖郎: 発作性心房細動に対する baroreflex sensitivity の関与. *心臓ペースティング* 1991; **7**: 360 - 364
- 27) 斎藤寛和, 佐々部典子, 大阪元久, 井野 威, 新 博次, 加藤貴雄, 岸田 浩, 早川弘一: 発作性頻脈性不整脈発症時の自律神経活動. *心電図* 1993; **13**: 181 - 188
- 28) Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL: Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; **89**: 224 - 227
- 29) Bkaily G, Perron N, Wang S, Sculptoreanu A, Jacques D, Menard D: Atrial natriuretic factor blocks the high-threshold  $Ca^{2+}$  current and increase  $K^+$  current in fetal single ventricular cells. *J Mol Cell Cardiol* 1993; **25**: 1305 - 1316
- 30) Floras JS: Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; **81**: 1860 - 1873
- 31) 小松 隆, 中村 紳, 斎藤栄太, 熊谷浩司, 小林孝男, 奥村 謙: 発作性心房細動に対する洞調律時ヒト心房性利尿ペプチドの臨床的意義: 抗不整脈薬の長期予防効果からみた検討. *心臓* 2000; **32**: 25 - 31