

小児期発作性上室性頻拍症
に対する Ca 拮抗剤の電気
生理学的影響

Electrophysiologic ef-
fects of calcium channel
blockers on supraven-
tricular tachycardia in
children

藤野 英俊
藤関 義樹
島田 司己

Hidetoshi FUJINO
Yoshiki FUJISEKI
Morimi SHIMADA

Summary

Calcium channel blockers (diltiazem or verapamil) were administered in 17 pediatric patients with supraventricular tachycardia to evaluate their drug effects on electrophysiologic properties and the tachycardia zone.

Using electrophysiologic technique, 10 patients were diagnosed as having orthodromic reciprocating tachycardia (ORT), including three patients with concealed atrioventricular bypass tracts. Four patients were diagnosed as having atrioventricular nodal re-entrant tachycardia (AVNRT) of the slow-fast type and three patients were diagnosed as having intra-atrial re-entrant tachycardia (IART). Diltiazem was given to 10 patients; verapamil, to eight patients at doses of 0.15~0.2 mg/kg intravenously. Electrophysiologic properties and the tachycardia zone were then evaluated before and after the administration of calcium channel blockers.

Diltiazem and verapamil produced no significant changes in the sinus node and atrial functions including basic sinus cycle length, sinoatrial conduction time, maximum sinus node recovery time and the effective atrial refractory period. Although sinus cycle length was shortened after verapamil in half the cases, it was due to increased sympathetic tone secondary to hypotension rather than to direct action of verapamil. Calcium channel blockers, however, prolonged the PR interval and significantly increased the effective refractory period of the atrioventricular node. Properties of the atrioventricular bypass tracts were not affected by calcium channel blockers. Diltiazem and verapamil were markedly effective in ORT and AVNRT. Their re-entrant circuits, including the atrioventricular node and the tachycardia zones, were shortened or resolved. However, IART showed no significant change in the tachycardia zone after the administration of calcium channel blockers, because the re-entrant circuit was not present within the atrioventricular node. No side effects, such as severe hypotension, were found in any of the cases.

We concluded that diltiazem and verapamil are useful and safe antiarrhythmic drugs for the treatment of some supraventricular tachycardias in children; i.e., ORT and AVNRT.

Key words

Paroxysmal supraventricular tachycardia

Children

Calcium channel blockers

滋賀医科大学 小児科
大津市瀬田月輪町(〒520-21)

Department of Pediatrics, Shiga University of Medical
Science, Tsukinowa-cho, Seta, Otsu 520-21

Received for publication February 29, 1988; accepted March 29, 1988 (Ref. No. 35-24B)

はじめに

Ca拮抗剤は活動電位における slow-channel に依存する Ca イオン流入を抑制し, その薬理作用により各種循環器系疾患に使用されている. このうち verapamil と diltiazem は, slow-response に依存した心筋組織である洞結節や房室結節を抑制し, 抗不整脈作用を示すことが知られている³⁾. 臨床的には, これらの薬剤は主に発作性上室性頻拍症における頻拍停止や発作予防に用いられており, 内科領域においては, 各種電気生理学的特性や頻拍特性に対する影響が明らかになっている⁴⁻⁷⁾. 一方, 小児科領域にみられる発作性上室性頻拍症では, 乳児の場合, 頻拍のため心不全症状を呈するものが多いこと, また年長児では発作のコントロールが不良な例がみられ, その頻拍発作の管理に苦慮することも少なくない. 小児期発作性上室性頻拍症に対しても, verapamil 投与による頻拍停止例の報告が散見されるようになった⁸⁻¹¹⁾が, Ca拮抗剤による電気生理学的影響については, 十分明らかにされていない. また, 薬剤に対する刺激伝導系の反応が, 小児では成人とは異なる場合があることが知られている^{12,13)}.

本研究は, 小児期発作性上室性頻拍症に対し, Ca拮抗剤が電気生理学的特性に与える影響を明らかにするために行なわれた.

方 法

対 象

対象は当科で経験した発作性上室性頻拍症 17 例 (Table 1) で, 発作は全例心電図上明らかな上室性頻拍で, narrow QRS tachycardia である. 年齢は生後 1 日から 14 歳, 性別は男子 9 例, 女子 8 例であった. このうち, 1 例は低出生体重児で, また 2 例は先天性心疾患を合併していた (心房中隔欠損症, 心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖). 頻拍の発生機序は, 観血的検査を行った例では Wu らの方法¹⁴⁾で, また経食道心房刺激を行った例では既に報告した方法¹⁵⁾で決定した. 全

Table 1. Profiles of patients

Case	Age	Sex	Type of SVT	Drug	EPS	Assoc. dis.
1	1M	F	ORT	D	E	LBWI
2	1M	F	IART	D	E	
3	12Y	M	ORT	D	E	
4	8Y	M	AVNRT	D	I	
5	12Y	F	ORT	D	E	
6	12Y	F	ORT*	D	E	
7	6M	M	IART	D	E	ASD
8	13Y	F	AVNRT	D	E	
9	0M	M	ORT	D	E	
10	2Y	F	ORT*	V	E	
11	3M	F	ORT	V	E	
12	13Y	F	ORT*	V, D	I	
13	4Y	M	AVNRT	V	E	
14	0M	M	IART	V	E	PA, IVS
15	10Y	M	ORT	V	I	
16	14Y	M	ORT	V	I	
17	13Y	M	AVNRT	V	I	

SVT=supraventricular tachycardia; ORT*=ORT with concealed bypass tract; IART=intra-atrial re-entrant tachycardia; AVNRT=atrioventricular nodal re-entrant tachycardia; D=diltiazem; V=verapamil; EPS=electrophysiologic study; E=transesophageal pacing; I=intracardiac pacing; LBWI=low birth weight infant; ASD=atrial septal defect; PA, IVS=pulmonary atresia with intact ventricular septum; Assoc. dis=associated diseases.

17 例は orthodormic reciprocating tachycardia (以下 ORT) 10 例 (このうち WPW 症候群 7 例, 潜在性 WPW 症候群 3 例), 心房内回帰性頻拍 (以下 IART) 3 例, 房室結節内回帰性頻拍 (以下 AVNRT) 4 例であった.

電気生理学的検査

12 例で経食道心房ペーシング法, 5 例で観血的検査を行った. 観血的検査は局所麻酔下に, また経食道心房ペーシングは 6 歳以下の症例で協力の得られない患児に対しては, 経口の鎮静剤を使用して検査を行った.

経食道心房ペーシングは既に報告した方法¹⁶⁾を用い, 4 ないし 5F の電極カテーテルまたは Pill electrode を単極食道誘導心電図で心房波の幅の

振幅が最大の位置，ないし患児の胸骨上縁と臍までの長さを経鼻的に挿入し，パルス幅を 10 msec，通常 10~25 mA の定電流双極刺激を行った．観血的検査は，大腿静脈と肘静脈より 4 ないし 6F の 2 または 4 極の電極カテーテルを高位右房，ヒス束付近，右室心尖部，可能であった例では冠状静脈洞に留置し，閾値の 2 倍の定電圧刺激を高位右房および右室心尖部で行った．そして，以下の protocol に従い，電気生理学的検査を行った．

非発作時心電図記録により，洞周期，PR 間隔または A-H 時間を測定した後，洞結節周期よりやや早い刺激周期で 8 発の心房 burst 刺激を行い，Narula 法により洞房伝導時間を求めた．次に overdrive supression test により洞結節回復時間を求め，それより洞周期を減じたものの最大値を修正洞結節回復時間とした．そして，洞結節よりやや早い周期で基本刺激 S_1 を 8 発行い，それに早期刺激 S_2 を 10~20 msec ずつ徐々に短縮させるプログラム心房刺激を行い，心房有効不

応期，房室結節有効不応期を求めた．また，WPW 症候群例では副伝導路順行性有効不応期および副伝導路を介して，1:1 伝導する最短の刺激周期を検討した．プログラム刺激にて頻拍が誘発された場合， S_1 による心房波を P_1 ，また S_2 によるものを P_2 とし，頻拍が誘発される $P_1 \sim P_2$ 間隔の区域を tachycardia zone として頻拍特性を検討した．頻拍が誘発されない症例で早期刺激による心房エコーがみられる場合は，その $P_1 \sim P_2$ 間隔を atrial echo zone として，tachycardia zone と同一に評価した．

頻拍が誘発可能な例では，頻拍誘発後に 0.15~0.2 mg/kg の diltiazem または verapamil を 5 分間かけて静注し，Ca 拮抗剤による頻拍の停止効果を評価した．Ca 拮抗剤投与後 10 分より，上記の各種電気生理学的パラメーターについて再評価し，薬剤投与前後において比較検討した．

なお，統計学的検定には paired Student's t-test を用い，危険率 0.05 を有意とした．

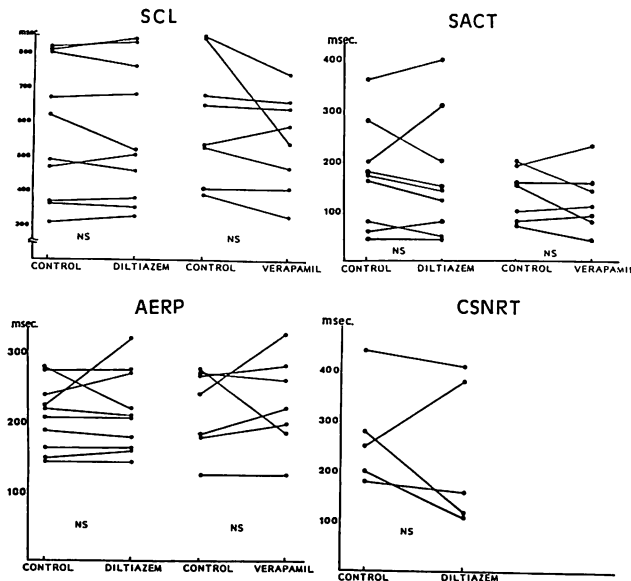


Fig. 1. Effect of the diltiazem and verapamil on sinus node and atrial function.

No significant change is shown after administration of calcium channel blockers. SCL=sinus cycle length; SACT=sinoatrial conduction time; AERP=atrial effective refractory period; CSNRT=corrected sinus node recovery time.

成 績

Ca拮抗剤として diltiazem を 16 例, verapamil を 8 例に使用し検討した.

1. 洞結節機能および心筋筋特性 (Fig. 1)

洞結節周期 (SCL) は diltiazem により 1 例で短縮したが, verapamil では 8 例中 4 例で 60 msec 以上の短縮がみられた. 洞房伝導時間 (SACT) や修正洞結節回復時間 (CSNRT) は短縮例と延長例がみられ, Ca拮抗剤による一定の変化は認められなかった. 心房有効不応期 (AERP) は 3 例で延長, 2 例で短縮したが, その他の例では Ca拮抗剤投与前後でほとんど変化しなかった.

2. 房室結節機能 (Fig. 2)

PR 間隔(または A-H 時間) diltiazem 投与で 4 例中 3 例, verapamil では 6 例中 5 例で延長したが, 統計学的な有意差はみられなかった. 房室結節有効不応期 (AVNERP) は diltiazem の 1 例を除いて全例で延長しており, diltiazem 投与群では投与前 256.4 ± 42.6 msec に対して投与後 291.4 ± 57.0 msec, verapamil では 230.0 ± 53.7 msec から 268.3 ± 77.0 msec と有意に延長し, Ca拮抗剤による房室結節機能の抑制を示唆した.

3. 副伝導路機能 (Fig. 3)

副伝導路特性を WPW 症候群 7 例について検討した. 副伝導路順行性有効不応期 (APERP) を測定し得た 5 例のうち, 3 例は Ca拮抗剤投与前後でほとんど変化しなかったが, 2 例で 30~60 msec 短縮した. 副伝導路を介して 1:1 伝導する最短の刺激周期 (SAP 1:1 C) については, 1 例で短縮, 3 例では不変ないし軽度の延長を認めた.

4. 頻拍特性

対象 17 例中 14 例で, プログラム心房刺激ないし brust 刺激により, 頻拍の誘発が可能であった. このうち, 3 例 (AVNRT 2 例, 潜在性 WPW 症候群 1 例) で verapamil 投与による頻拍停止を試み, 全例で停止し得た. 1 例を Fig. 4 に示す. 4 歳の男児で, 経食道心房ペーシング法により

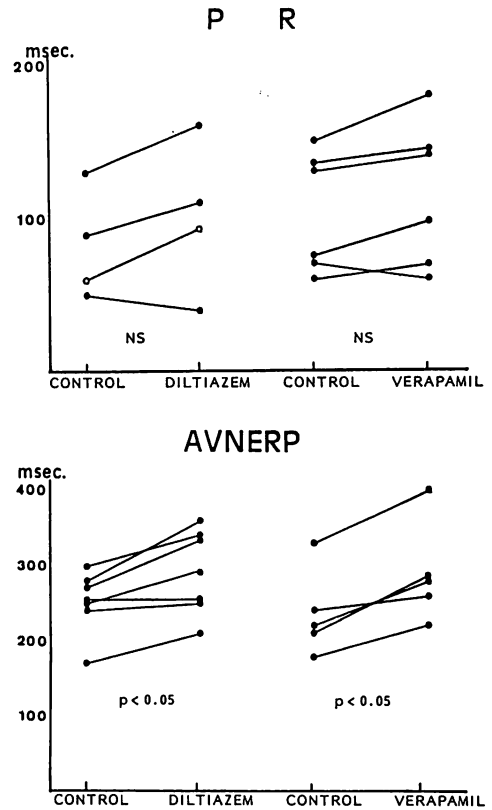


Fig. 2. Effect of diltiazem and verapamil on atrioventricular node function.

PR interval and effective refractory period of the atrioventricular node (AVNERP) are prolonged after administration of calcium channel blockers. In upper panel, open circles indicate an A-H interval.

AVNRT で common type と診断されている. プログラム刺激により頻拍は容易に誘発され, verapamil 投与により食道心電図上, 心房波 (Ae)-心室波 (V) 間で頻拍が停止しており, 房室結節内の slow pathway での伝導抑制により頻拍が停止している.

Tachycardia zone は頻拍の発作機序別に検討した (Fig. 5). 房室結節を頻拍回路中に含む ORT, AVNRT では, 13 例中 11 例において有意にこの zone が短縮ないし縮小した. ただし, ORT の 1 例ではこれが拡大した例がみられた. 一方, 房

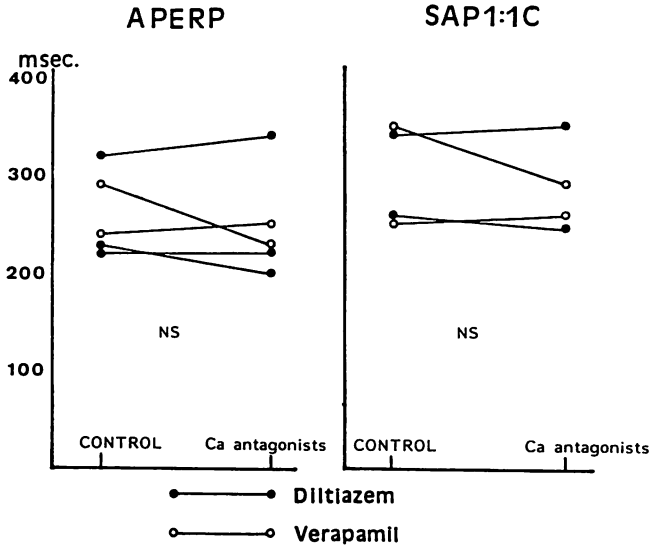


Fig. 3. Effect of diltiazem and verapamil on accessory pathway properties.

Calcium channel blockers produce no significant changes in any accessory pathway properties.

APERP=effective refractory period of accessory pathway; SAP1:1C=shortest paced cycle length with 1:1 conduction via accessory pathway.

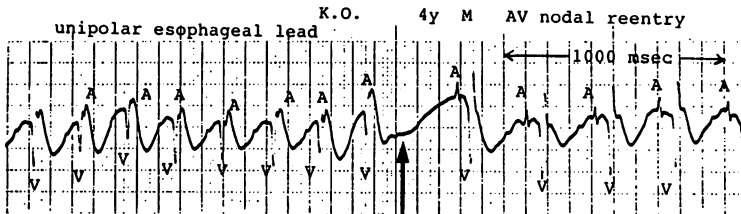


Fig. 4. Termination of supraventricular tachycardia by verapamil (Case 13).

Atrioventricular nodal re-entrant tachycardia is terminated by intravenous verapamil administration. Note that tachycardia is terminated by block in the antegrade direction of slow pathway (arrow).

室結節を頻拍回路に含まない IART での tachycardia zone は変化せず、また頻拍を誘発し得た 1 例では、頻拍の cycle length は Ca 拮抗剤投与前後で変化しなかった。

5. 副作用

今回の verapamil, diltiazem 静注による急性期薬効評価では、血圧低下、その他の副作用の出現例はみられなかった。

考 接

発作性上室性頻拍症は、小児においてもまれならず遭遇する疾患であり、心不全症状を呈した乳児などに救急処置を要する事態も少なくない。薬剤によって頻拍停止を試みる場合、かつては digitalis 投与が行われていたが、最近はその速効性などの理由で、Ca 拮抗剤や adenosine triphosphate (ATP) などが第一選択となりつつある^{10,11)}。一

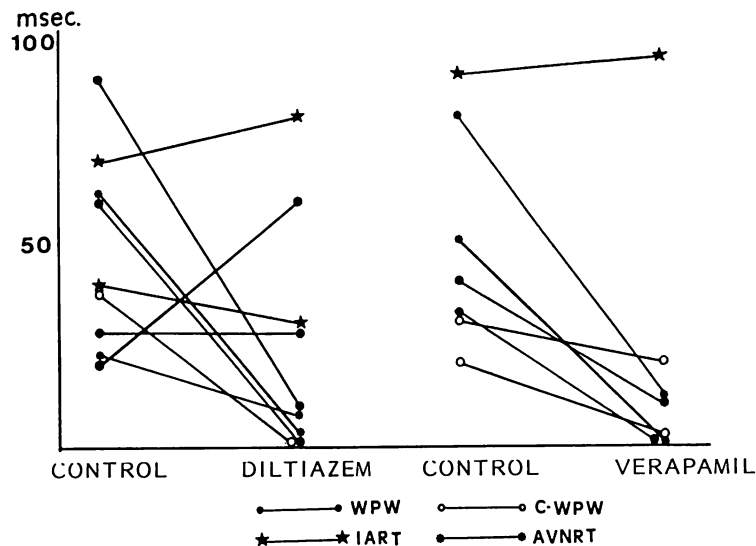


Fig. 5. Effect of diltiazem and verapamil on tachycardia zone.

Calcium channel blockers are effective on ORT and AVNRT and the tachycardia zone is shortened in most cases. However, the tachycardia zone of IART is not affected by the administration of calcium channel blockers.

方, 経食道心房ペーシング法の応用により, 乳児期から容易, かつ安全に電気生理学的検査を行うことが可能になり¹⁶⁾, 発作性上室性頻拍症に対しても, 発作機序の推定や各種電気生理学的特性について検討されるようになった。

Verapamil 投与による電気生理学的影響の報告は小児においてもみられる¹⁷⁾が, その報告は先天性心疾患児で不整脈を有しない例に対する心臓カテーテル検査時の検討である。頻拍発作を有する小児に対して Ca 拮抗剤の電気生理学的影響を検討した報告は, 我々の調べ得た範囲ではみられなかった。

今回我々は小児期発作性上室性頻拍症に対して Ca 拮抗剤を使用し, 頻拍特性を含めた電気生理学的影響について検討した。我々の検討では, 洞結節機能および心房筋特性に対しては, 洞房伝導時間, 修正洞結節回復時間および心房有効不応期は Ca 拮抗剤により変化しなかったが, 洞結節周期は verapamil 投与例の半数で短縮した。一方,

房室結節機能に対しては, PR (A-H) 時間と房室結節有効不応期を延長し, Ca 拮抗剤の房室結節に対する強い抑制効果が認められた。同じ slow-channel に依存した心筋組織である洞結節と房室結節においても, 房室結節は少量の投与量から PR 間隔や房室結節有効不応期が延長するのに対し, 洞結節機能は影響されず, より大量投与において dose-dependent に抑制されることが知られている^{18,19)}。実験的に in vitro で洞結節が抑制される血中濃度でも, 臨床的には心拍数などは変化を示さない²⁰⁾ことから, in vivo では洞結節が交感神経系の影響を強く受けるため, 常用量では洞結節機能に影響を与えないのではないかと考えられる。我々の例でも, verapamil 投与例の半数に洞結節周期の短縮が認められたのは, 末梢血管拡張に対する交感神経系の緊張のためと考えられる。

WPW 症候群における副伝導路特性への Ca 拮抗剤の影響については, 順行性有効不応期で一部

の例で短縮したものの、おおむね影響を与えないものと考えられた。副伝導路は作業心筋から成り立っており²¹⁾、薬剤に対する電気生理学的影響は心室筋と同様な変化を示すと考えられる。したがって副伝路順行性有効不応期が短縮した例では、Ca 拮抗剤の直接作用とは言い難く、洞結節機能と同様に末梢血管拡張に対する交感神経系の緊張が影響している可能性がある。従来報告でも、Ca 拮抗剤は副伝導路特性に影響しないとする報告が多い^{4,22)}。しかし、心房細動時において、verapamil は副伝導を介した 1:1 伝導を亢進するとの報告²³⁾もあり、rapid ventricular response へ発展する危険性について考慮する必要がある。

頻拍特性は、房室結節をリエントリー回路に含む ORT と AVNRT では、Ca 拮抗剤の房室結節に対する抑制作用により tachycardia zone の消失ないし縮小が認められた。それゆえ、これらの機序による発作性上室性頻拍症では、発作予防および頻拍停止に有用な薬剤と考えられた。一方、房室結節をリエントリー回路に含まない IART では、tachycardia zone に対する影響はみられなかった。ORT と AVNRT を比較すると、AVNRT では 4 例とも tachycardia zone が 10 msec に短縮ないし消失しているのに対し、ORT では 1 例で不変、1 例ではむしろ拡大していた。これは、ORT の reentry circuit が大きい場合、房室結節有効不応期の延長が十分でない(頻拍の cycle length 以上にならない)場合は、房室結節以外の reentry circuit の要素の影響で、excitable gap がかえって広がることがあるのではないかと考える。また、AVNRT では fast pathway および slow pathway のどちらにも Ca 拮抗剤が作用するのに対し、ORT では順行性の正常房室伝導には作用するが、逆行性の副伝導路経由の室房伝導には作用しないのも一つの理由と思われる。実際、ORT における頻拍発作の周期とその時の室房伝導時間を比較すると、Ca 拮抗剤投与後は頻拍周期は延長するにもかかわらず、室房伝導時間は延長しない²⁴⁾。

Diltiazem および verapamil の電気生理学的影響については、成人例で両薬剤間に房室結節機能抑制効果など、特に差がないと報告されている²⁵⁾。今回の我々の検討においても、小児例に対して各種電気生理学的パラメーターや頻拍特性に与える影響は、diltiazem, verapamil と同様であると考えられた。

副作用は、我々の症例では臨床的に問題となるような血圧低下はなく、小児例においても安全に使用できる薬剤であると考えられる。ただし、乳児期の頻拍発作で心不全症状が強い症例において、verapamil 投与により重篤な血圧低下が生じ、救急処置を要した症例が報告されている^{11,26)}。幼若仔犬に対する verapamil の電気生理学的影響および血行動態の影響を検討した実験的研究²⁷⁾によれば、房室結節有効不応期については成犬と仔犬の間に抑制効果に関して差がないと報告されている。一方、血行動態的には、成犬では verapamil により末梢血管抵抗が低下すると、一回心拍出量が増加することにより、有効な心拍出量を保つ予備能がある。しかし、幼若仔犬においては、0.2 mg/kg 投与時では血圧が低下しても、一回心拍出量を増加させることができないため、心拍出量は減少すると報告されており、verapamil の血行動態に与える影響は成熟心と未熟心で異なることが知られている。すなわち、幼若心筋では verapamil による negative inotropic effect が強いことが関与していると考えられる。また、乳児例では、頻拍停止に比較的大量の verapamil 投与を必要とすることが経験されており¹⁰⁾、血行動態に与える影響を考慮すると、新生児、乳児例の使用に際しては、血圧低下や徐脈に充分注意することが必要であると考えられる。

結 論

1. 小児期発作性上室性頻拍症 17 例に Ca 拮抗剤 (diltiazem, verapamil) を使用し、その臨床電気生理学的影響を検討した。
2. Ca 拮抗剤投与により、PR 間隔、房室結

節有効不応期が延長し, 房室結節に対する抑制効果がみられた。しかし, 洞結節機能, 心房筋特性や副伝導路特性に対する抑制効果は認められず, 成人例と同様な臨床電気生理学的作用がみられた。

3. 房室結節を頻拍回路中に含む ORT, AVNRT では tachycardia zone の狭小化を認め, これらの機序による発作性上室性頻拍症に対し, 有効な薬剤と考えられた。一方, 房室結節を頻拍回路に含まない IART では, 頻拍特性に対する影響がみられなかった。

4. Diltiazem, verapamil 両者の中で, 各種電気生理学的パラメーターに対する影響については差はみられなかった。

5. 血圧低下などの副作用もなく, 小児に対しても安全, かつ有効な抗不整脈剤であると考えられた。

要 約

小児期発作性上室性頻拍症 17 例に対して, Ca 拮抗剤 (diltiazem, verapamil) を投与し, 種々の電気生理学的パラメーターや頻拍特性に与える影響について検討した。

頻拍の発作機序は, orthodromic reciprocating tachycardia (以下 ORT) 10 例 (このうち潜在性 WPW 症候群 3 例を含む), 房室結節内回帰性頻拍症 (以下 AVNRT) で slow-fast type が 4 例, 心房内回帰性頻拍症 (以下 IART) 3 例であった。Ca 拮抗剤は diltiazem を 10 例, verapamil を 8 例に使用し, 0.15~0.2 mg/kg の静脈内投与を行って, Ca 拮抗剤投与前後での電気生理学的変化を比較検討した。

洞房伝導時間や修正最大洞結節回復時間, 心房有効不応期といった洞結節機能および心房筋特性に関しては, 投与前後でその変化には一定傾向がなく, Ca 拮抗剤の影響はみられなかった。洞結節周期は verapamil 投与例の半数で短縮したが, これは verapamil の直接作用よりも血圧低下による交感神経系緊張のための二次的な影響が考え

られた。一方, 房室結節機能に対しては, これら Ca 拮抗剤は PR 間隔, 房室結節有効不応期を延長させるなど, 房室結節に対する強い抑制効果を示唆した。また, 副伝導路特性に対しては, 影響を与えないと考えられた。頻拍特性に与える影響については, 房室結節を頻拍回路中に含む ORT, AVNRT では 13 例中 11 例に有意な tachycardia zone の短縮ないし消失を認めた。しかし, 房室結節を頻拍回路に含まない IART では, 頻拍特性に対する影響を認められなかった。また, 投与前後で血圧低下などの副作用は特にみられなかった。

このように, Ca 拮抗剤は回帰性頻拍症のうちで房室結節を reentry circuit に含む ORT, AVNRT に対して, 小児例においても安全でかつ有効な抗不整脈剤と考えられた。

文 献

- 1) Fleckenstein A: Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* **17**: 149-166, 1982
- 2) Antman EM, Stone PH, Muller JE, Braunwald E: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part 1: Basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann Intern Med* **93**: 875-885, 1980
- 3) Mitchell LB, Schroeder JS, Mason JW: Comparative clinical electrophysiologic effects of diltiazem, verapamil, and nifedipine: A review. *Am J Cardiol* **49**: 629-635, 1982
- 4) Sung RJ, Dlser B, McAllister RG: Intravenous verapamil for termination of re-entrant supraventricular tachycardias. *Ann Intern Med* **93**: 682-689, 1980
- 5) Rozanski JJ, Zaman L, Castellanos A: Electrophysiologic effects of diltiazem hydrochloride on supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* **49**: 621-628, 1982
- 6) Rinckenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, Troup PJ, Jackman WM, Zipes DP: Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation* **62**: 996-1010, 1980
- 7) Betriu A, Chaitman BR, Bourassa MG, Brévers G, Scholl JM, Bruneau P, Gagné P, Chabot M:

- Beneficial effects of intravenous diltiazem in the acute management of paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation* **67**: 88-94, 1983
- 8) Soler-Soler J, Sagristá-Sauleda J, Cabrera A, Sauleda-Parés J, Iglesias-Berengué J, Permanyer-Miralda G, Roca-Llop J: Effect of verapamil in infants with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* **59**: 876-879, 1979
 - 9) Porter CJ, Gillette PC, Garson A Jr, Hesslein PS, Karpawich PP, McNamara DG: Effects of verapamil on supraventricular tachycardia in children. *Am J Cardiol* **48**: 487-491, 1981
 - 10) Porter CJ, Garson A, Gillette PC: Verapamil: An effective calcium blocking agent for pediatric patients. *Pediatrics* **71**: 748-755, 1983
 - 11) 清水秀二, 荻原嘉洋, 星加忠彦, 片山 章, 奈良井栄, 奥田浩文, 白石真博, 白木和夫: 乳児期上室性頻拍症に対する verapamil 療法: 投与量・適応・副作用について. *小児科診療* **50**: 1077-1082, 1987
 - 12) Mary-Rabine L, Rosen MR: Lidocaine effects on action potentials of Purkinje fibers from neonatal and adult dogs. *J Pharmacol Exp Ther* **205**: 204-211, 1977
 - 13) Pickoff AS, Singh S, Flinn CJ, Torres E, Ezrin AM, Gelband H: Dose-dependent electrophysiologic effects of amiodarone in the immature canine heart. *Am J Cardiol* **52**: 621-625, 1983
 - 14) Wu D, Denes P, Amat-Y-Leon F, Dhingra R, Wyndham CRC, Bauernfeind R, Latif P, Rosen KM: Clinical, electrocardiographic and electrophysiologic observation in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* **41**: 1045-1051, 1978
 - 15) 藤関義樹, 藤野英俊, 奥野昌彦, 服部政憲, 神谷保彦, 島田司巳, 清沢伸幸, 水田隆三: 経食道心房ペーシングを用いた小児の上室性頻拍症の発作機序の推定. *心臓* **20**: 413-421, 1988
 - 16) 藤関義樹, 藤野英俊, 奥野昌彦, 島田司巳, 宇都宮啄史: 小児における経食道心房ペーシング法の至適条件に関する検討. *日児誌* **90**: 148-154, 1986
 - 17) Shakibi JG, Kashani IA, Mehranpur M, Yazdanyar A: Electrophysiologic effects of verapamil in children. *Jpn Heart J* **20**: 789-801, 1979
 - 18) Carrasco HA, Fuenmayor A, Barboza JS, Gonzalez G: Effect of verapamil on normal sinoatrial node function and on sick sinus syndrome. *Am Heart J* **96**: 760-771, 1978
 - 19) Mangiardi LM, Hariman RJ, McAllister RG, Bhargava V, Surawicz B, Shabetau R: Electrophysiologic and hemodynamic effects of verapamil: Correlation with plasma drug concentration. *Circulation* **57**: 366-372, 1978
 - 20) Kawai C, Konishi T, Matsuyama E, Okazaki H: Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil, and nifedipine on the sinoatrial and atrioventricular nodes: Experimental studies. *Circulation* **63**: 1035-1042, 1981
 - 21) Becker AE, Anderson RH, Durrer D, Wellens HJJ: The anatomical substrates of Wolff-Parkinson-White syndrome: A clinico-pathologic correlation in seven patients. *Circulation* **57**: 870-879, 1978
 - 22) Spurrell RAJ, Krikler DM, Sowton E: Effects of verapamil on electrophysiologic properties of anomalous atrioventricular connection in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Br Heart J* **36**: 256-264, 1974
 - 23) Gulamhusein S, Ko P, Carruthers G, Klein GJ: Acceleration of ventricular response during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome after verapamil. *Circulation* **65**: 348-354, 1982
 - 24) 藤関義樹, 藤野英俊, 西島節子, 梅村典靖, 服部政憲, 杉山俊明, 西川僚一, 清沢伸幸, 水田隆三, 桂忠彦: 小児期 WPW 症候群の副伝導路に対する Ca 拮抗剤の電気生理学的影響. *日児誌* **91**: 3733-3738, 1987
 - 25) Rowland E, Mckenna WJ, Gülke H, Krikler DM: The comparative effects of diltiazem and verapamil on atrioventricular conduction and atrioventricular tachycardia. *Circ Res* **52** (Suppl 1): 163-168, 1983
 - 26) Epstein ML, Kiel EA, Victorica BE: Cardiac decompensation following verapamil therapy with supraventricular tachycardia. *Pediatrics* **75**: 737-740, 1985
 - 27) Gibson R, Driscoll D, Gillette PC, Hartley C, Entman ML: The comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of verapamil in puppies and adult dogs. *Rev Pharmacol Ther* **2**: 104-116, 1981