

高齢者と非高齢者の発作性・持続性心房細動例に対するジソピラミド，シベンゾリンならびにアプリンジンの停止効果の比較

Comparison of the Efficacies of Disopyramide, Cibenzoline and Aprindine for the Termination of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation in Elderly and Non-Elderly Patients

小松 隆
 中村 紳
 鈴木 修
 蓬田 邦彦
 堀内 大輔
 阿部 直樹*
 亀田 邦彦*
 大和田真玄*
 富田 泰史*
 及川 広一*
 奥村 謙*

Takashi KOMATSU, MD
 Shin NAKAMURA, MD
 Osamu SUZUKI, MD
 Kunihiko YOMOGIDA, MD
 Daisuke HORIUCHI, MD
 Naoki ABE, MD*
 Kunihiko KAMEDA, MD*
 Shingen OWADA, MD*
 Hirofumi TOMITA, MD*
 Koichi OIKAWA, MD*
 Ken OKUMURA, MD, FJCC*

Abstract

Objectives. The relationship between the efficacy of the anticholinergic action of disopyramide, cibenzoline and aprindine and age was examined in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation.

Methods. This prospective, randomized study included 278 patients (200 men, 78 women, mean age 61 ± 11 years) divided into two groups; the non-elderly group (age below 60 years) and the elderly group (age over 60 years). Successful termination was defined as conversion of sinus rhythm within 30 min of intravenous administration of 50 mg disopyramide (n = 91), 70 mg cibenzoline (n = 93) or 100 mg aprindine (n = 94) in this prospective and randomized study.

Results. No statistically significant difference was found in patient characteristics between the three agents. 1) The rate of conversion to sinus rhythm after disopyramide administration in the non-elderly group (37.8%) was significantly higher than that in the elderly group (17.4%, p = 0.0361). 2) The rate of conversion to sinus rhythm after cibenzoline administration in the non-elderly group (62.2%) tended to be greater than that in the elderly group (43.8%, p = 0.0972). 3) The rate of conversion to sinus rhythm after aprindine administration in the non-elderly group (25.6%) was not significantly higher than that in the elderly group (18.2%, p = 0.4474).

Conclusions. The anticholinergic action of antiarrhythmic agents has an effect on successful termination in non-elderly patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation.

J Cardiol 2003 Apr; 4(4): 191-198

Key Words

■ Atrial fibrillation ■ Antiarrhythmic agents ■ Circadian rhythm ■ Aging
 ■ Autonomic nervous system

岩手県立磐井病院 循環器科: 〒021-8533 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 021-8533

Manuscript received June 28, 2002; revised November 13, 2002 and January 10, 2003; accepted January 10, 2003

はじめに

急性心筋梗塞や心臓突然死などの急性心血管事故には二峰性の好発時間帯が指摘されており、その発症に交感神経緊張亢進が深く関与している^{1,2)}。一方、発作性心房細動にも特有の日内変動が存在し³⁾、さらに60歳未満の非高齢者群では、発作性・持続性心房細動(paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Paf)の日内変動が夜間から早朝に好発する際立った特徴を示すと報告されている⁴⁾。現在、広く用いられているSicilian Gambit分類による抗不整脈薬療法の治療指針は、不整脈成因に不可欠な電気生理学的因子(受攻性因子)とこれらを修飾・是正するための薬理学的作用(標的因子)を明示し、合理的な薬剤選択を可能にしている⁵⁾。もし、心房細動の発現機転が年齢に影響されるとすれば、年齢と有効薬剤との間には何らかの関連があるものと予測される。とくに、抗コリン作用を有する抗不整脈薬は、迷走神経緊張亢進と関連が深い心房細動に著効することが期待される。

今回、我々はジソピラミド、シベンゾリンならびにアプリンジンによる各抗不整脈薬のPafに対する除細動効果を、非高齢者群(60歳未満)と高齢者群(60歳以上)で比較したので報告する。

対象と方法

1. 対象

動悸などの自覚症状により加療目的で当科を受診し、12誘導心電図ならびにホルター心電図により自覚症状に一致して心房細動が確認されたPaf 278例(男性200例、女性78例、平均年齢 61 ± 11 歳)である。各症例ごとに口頭あるいは文書で治療法につき承諾を得たのちに、封筒法による無作為抽出によりPaf除細動効果判定を行った。選択された抗不整脈薬の種類により、ジソピラミド群91例、アプリンジン群94例、シベンゾリン群93例にそれぞれ分別された。

うっ血性心不全、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)、検査値に異常が認められる肝腎機能障害、妊娠の可能性のある患者、心エコー図検査で左室駆出率35%以下の症例は対象から除外した。

2. 方法

抗不整脈薬による頻拍停止プロトコル: 標準12誘導心電図、血圧を記録後、静脈ルートを確認し、封筒法による無作為抽出により、以下3種類の抗不整脈薬が選択された。すなわち、ジソピラミド50mg、シベンゾリン70mgを5%グルコースにそれぞれ溶解後、約5分間かけて緩徐に静脈内投与し、アプリンジンは100mgを5%グルコースに10倍希釈し、約10-15分かけて緩徐に静脈内投与した。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による頻拍持続を観察し、いずれかの抗不整脈薬により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。また、Paf持続時間が48時間以上の症例に対しては、経食道心エコー図検査により左房内血栓が存在しないことを確認後、ヘパリン静注の追加投与を行った⁶⁾。抗不整脈薬投与後に停止した場合は、Paf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。一方、抗不整脈薬投与後も停止しない場合は、Paf持続時間が48時間未満の症例はチオペンタール静脈麻酔下に電氣的除細動を施行し、48時間以上の症例は除細動後4週間、ワルファリンによる抗凝固療法を行った⁷⁾。

これら全症例に、病歴聴取、胸部X線撮影、運動負荷試験ならびに心エコー図検査の非観血的検査を、主治医が必要と判断した症例には肺機能検査、胸部コンピュータ断層撮影検査ならびに心臓カテーテル検査を施行して、基礎心肺疾患の有無を判定した。虚血性脳卒中の有無は臨床症状の出現ならびに全例コンピュータ断層撮影あるいは磁気共鳴画像により3mm以上の梗塞巣の存在で診断した⁸⁾。また、除細動後の病歴聴取により動悸発作の再発が認められない症例に対し、2-4週間後に安静臥位での洞調律時心房性Na利尿ペプチド(atrial natriuretic peptide: ANP)測定の採血を上肢静脈より行った。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⁹⁾。

本検討の研究期間は1993年6月-2001年9月に行われ、以下、選択された抗不整脈薬投与時の年齢により、60歳未満を非高齢者群、60歳以上を高齢者群に振り分け、ジソピラミド、アプリンジンならびにシベンゾリン投与例における患者背景因子と薬物的除細動の有

Table 1 Clinical characteristics of patients in the disopyramide group

	Elderly group (n = 46)	Non-elderly group (n = 45)	p value
Male : female	29 : 17	35 : 10	NS
Smoking	9 (19.6)	23 (51.1)	< 0.05
Hypertension	22 (47.8)	9 (20.0)	< 0.05
Diabetes mellitus	7 (15.2)	8 (17.8)	NS
Hyperlipidemia	2 (4.3)	5 (11.1)	NS
Hyperuricemia	2 (4.3)	2 (4.4)	NS
Alcohol	15 (32.6)	24 (53.3)	NS
Organic heart disease	17 (40.0)	15 (33.3)	NS
Organic pulmonary disease	4 (8.7)	3 (6.9)	NS
Duration (hr)	52.3 ± 108.1	47.5 ± 109.6	NS
Suffering period (month)	24.0 ± 50.3	25.6 ± 43.7	NS
LVDd (mm)	46.7 ± 5.3	46.3 ± 5.6	NS
LAD (mm)	35.3 ± 6.9	33.9 ± 6.8	NS
LVEF (%)	69.1 ± 11.0	69.9 ± 8.8	NS
HANP during SNR (pg/ml)	49.2 ± 36.3	39.1 ± 42.7	NS

Continuous values are mean ± SD. () %.

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 disopyramide treatment for the termination of atrial fibrillation

効性を比較した。実数値は平均 ± 標準偏差で表記し、統計学的解析は各群の非連続量は χ^2 検定を、連続量は対応のない Student's *t* 検定を使用し、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. ジソピラミド投与例における比較

1) 患者背景因子

患者背景因子を Table 1 に示す。各群における性別、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、飲酒歴、基礎心肺疾患、血栓塞栓症合併、Paf 持続時間、初発症状からみた罹病期間、心エコー図検査による左室拡張末期径、左房径ならびに左室駆出率、洞調律時 ANP 値に有意差は認められなかったが、喫煙は高齢者群 9/46 例 (19.6%)、非高齢者群 23/45 例 (51.1%) で、非高齢者群が高齢者群に比べて有意に高率であり ($p < 0.05$)、高血圧は高齢者群 22/46 例 (47.8%)、非高齢者群 9/45 例 (20.0%) で、非高齢者群が高齢者群に比べて有意に低率であった ($p < 0.05$)。

2) 薬物的除細動効果 (Fig. 1)

薬物的除細動有効例は高齢者群 8/46 例 (17.4%)、非高齢者群 17/45 例 (37.8%) で、非高齢者群が高齢者群に比べて有意に高率であった ($p = 0.0361$)。

Table 2 Clinical characteristics of patients in the cibenzoline group

	Elderly group (n = 48)	Non-elderly group (n = 45)	p value
Male : female	31 : 17	34 : 11	NS
Smoking	12 (25.0)	21 (46.6)	<0.05
Hypertension	26 (54.2)	13 (28.9)	<0.05
Diabetes mellitus	7 (14.6)	10 (22.2)	NS
Hyperlipidemia	4 (8.3)	5 (11.1)	NS
Hyperuricemia	2 (4.2)	3 (6.7)	NS
Alcohol	21 (43.8)	25 (55.5)	NS
Organic heart disease	16 (33.3)	11 (24.4)	NS
Organic pulmonary disease	6 (12.5)	3 (6.7)	NS
Duration (hr)	50.6 ± 109.5	49.7 ± 111.4	NS
Suffering period (month)	21.0 ± 42.9	26.1 ± 43.8	NS
LVD (mm)	45.2 ± 5.5	45.8 ± 5.5	NS
LAD (mm)	32.9 ± 6.3	33.4 ± 6.2	NS
LVEF (%)	69.8 ± 10.2	70.4 ± 9.4	NS
HANP during SNR (pg/ml)	40.0 ± 28.9	42.4 ± 48.9	NS

Continuous values are mean ± SD. () %.

Abbreviations as in Table 1.

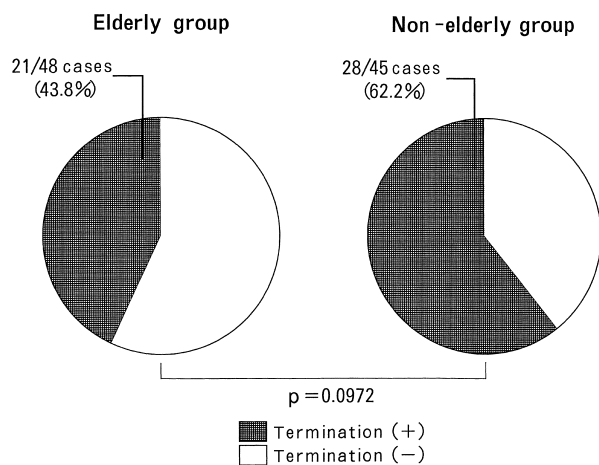


Fig. 2 Success rate of intravenous cibenzoline treatment for the termination of atrial fibrillation

2. シベンゾリン投与例における比較

1) 患者背景因子

患者背景因子を Table 2 に示す。各群における性別、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、飲酒歴、基礎心肺疾患、血栓塞栓症合併、Paf 持続時間、初発症状からみた罹病期間、心エコー図検査による左室拡張末期径、左房径ならびに左室駆出率、洞調律時 ANP 値に有意差は認められなかったが、喫煙は高齢者群 12/48 例

(25.0%)、非高齢者群 21/45 例 (46.6%) で、非高齢者群が高齢者群に比べて有意に高率であり ($p < 0.05$)、高血圧は高齢者群 26/48 例 (54.2%)、非高齢者群 13/45 例 (28.9%) で、非高齢者群が高齢者群に比べて有意に低率であった ($p < 0.05$)。

2) 薬物的除細動効果 (Fig. 2)

薬物的除細動有効例は高齢者群 21/48 例 (43.8%)、非高齢者群 28/45 例 (62.2%) で、非高齢者群が高齢者群に比べて高率の傾向であった ($p = 0.0972$)。

3. アプリンジン投与例における比較

1) 患者背景因子

患者背景因子を Table 3 に示す。各群における性別、高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、飲酒歴、基礎心肺疾患、血栓塞栓症合併、Paf 持続時間、初発症状からみた罹病期間、心エコー図検査による左室拡張末期径、左房径ならびに左室駆出率、洞調律時 ANP 値に有意差は認められなかったが、喫煙は高齢者群 12/55 例 (21.8%)、非高齢者群 16/39 例 (41.0%) で、非高齢者群が高齢者群に比べて有意に高率であった ($p < 0.05$)。

2) 薬物的除細動効果 (Fig. 3)

薬物的除細動有効例は高齢者群 10/55 例 (18.2%)、

Table 3 Clinical characteristics of patients in the aprindine group

	Elderly group (n = 55)	Non-elderly group (n = 39)	p value
Male : female	40 : 15	31 : 8	NS
Smoking	12 (21.8)	16 (41.0)	< 0.05
Hypertension	25 (45.5)	12 (30.8)	NS
Diabetes mellitus	8 (14.5)	8 (20.5)	NS
Hyperlipidemia	3 (5.5)	5 (12.8)	NS
Hyperuricemia	5 (9.1)	2 (5.1)	NS
Alcohol	26 (47.3)	24 (61.5)	NS
Organic heart disease	22 (40.0)	12 (30.8)	NS
Organic pulmonary disease	7 (12.7)	3 (7.7)	NS
Duration (hr)	53.8 ± 107.3	49.8 ± 116.2	NS
Suffering period (month)	25.0 ± 58.6	26.4 ± 44.1	NS
LVD (mm)	46.4 ± 6.4	46.8 ± 4.9	NS
LAD (mm)	35.3 ± 7.1	34.7 ± 6.9	NS
LVEF (%)	67.7 ± 12.0	69.1 ± 8.7	NS
HANP during SNR (pg/ml)	47.5 ± 32.6	43.2 ± 43.9	NS

Continuous values are mean ± SD. () %.

Abbreviations as in Table 1.

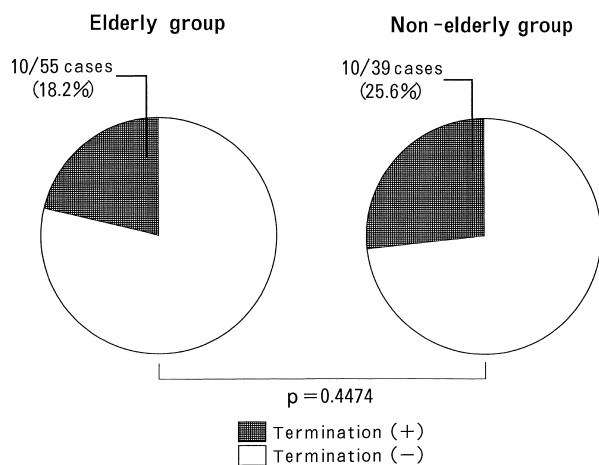


Fig. 3 Success rate of intravenous aprindine treatment for the termination of atrial fibrillation

非高齢者群 10/39 例 (25.6%) であり、各群に有意差は認められなかった ($p = 0.4474$)。

4. 各抗不整脈薬の薬物的除細動効果

薬物的除細動有効例はジソピラミド投与例 25/91 例 (27.5%)、シベンゾリン投与例 49/93 例 (52.7%)、アプリンジン投与例 20/94 例 (21.3%) で、ジソピラミドならびにアプリンジン投与例に比べて、シベンゾリン投

与例で有意に高率であった (それぞれ $p = 0.0003$, $p = 0.0001$)。

考 案

交感神経ならびに迷走神経の二重支配を受けている心臓では、両者の刺激によりいずれも心房不応期は短縮する¹⁰⁾。とくに、迷走神経における終末密度は両心房において不均一な分布を示し、アセチルコリンの加水分解酵素であるコリンエステラーゼの含有量からも、右房は左房の約 2 倍量存在する¹¹⁾。すなわち、その刺激により心房不応期の不均一性も増大し、心房細動が誘発・維持されやすくなる。迷走神経刺激による心房筋への電気生理学的作用は、 M_2 受容体にアセチルコリンが結合することにより、抑制性 GTP 結合蛋白を介してアセチルコリン感受性 K^+ チャネル (IK_{ACh}) が活性化され、外向き K^+ 電流を増加し、心房筋の活動電位持続時間ならびに心房不応期の短縮を生じる^{11,12)}。前述した IK_{ACh} は心房と刺激伝導系に多く分布しており、心室にはほとんど認められない¹³⁾。

Paf には迷走神経緊張亢進により発症しやすいタイプが存在しており、Yamashita ら⁴⁾ の 60 歳未満の非高齢者群における Paf 日内変動の解析によると、朝食後、昼食後ならびに夕食後から深夜にかけてのほぼ 3 相性

の好発時間帯パターンを示していたのに対し、60歳以上の高齢者群においては昼間に好発時間帯のピークが認められた。また、非高齢者群ではPaf日内変動の抑揚が高齢者群に比べてより大きく、迷走神経緊張亢進時に好発時間帯を有することから、両者の深い関連性を指摘している。一方、高齢者群では交感神経緊張亢進時に好発時間帯を有するものの、非高齢者例に比べてPaf日内変動の抑揚が少ないことから、加齢に伴って心房筋自体が組織的变化をきたし、自律神経との関与が薄れてくる可能性も指摘している。我々も、孤立性Pafを対象に心房筋由来のANP分泌能を頻拍時・洞調律時ANP比の指標で検討を加えたところ、夜間型に好発時間帯を有する群では非高齢者群が多く、好発時間帯を有しない群に比べてANP分泌能が良好であった。すなわち、夜間発症型Pafは心房筋の組織傷害がより少ないことが示唆され、むしろその発現には自律神経の関与が大きくなる可能性を指摘した¹⁴⁾。本検討では、非高齢者群のPaf発現機転と迷走神経との関連性を明らかにする目的で、Sicilian Gambit分類による各抗不整脈薬の薬理学的作用機序から考察を加えた。その結果、作用強度の相異はみられるものの抗コリン作用を有するジソピラミドならびにシベンゾリン投与例では、高齢者群に比べて非高齢者群における薬物的除細動の有効性が優っており、抗不整脈薬の臨床成績からも前述した知見を支持することとなった。本検討のように、各抗不整脈薬による除細動効果を年齢別に検討した我が国での無作為比較試験は、我々が調べた範囲では見当たらない。

ジソピラミドの単一心筋細胞に対する主な薬理学的作用機序としては、Naチャンネル遮断ならびにKチャンネル遮断がある⁵⁾。Naチャンネル遮断は電位依存性にチャンネルの活性化状態によりゲートが再度開くまで薬物がチャンネルから解離しないactivation gate trappingの性質が指摘され¹⁵⁾、むしろslow drugに近い強力な薬剤蓄積性が期待されている。Kチャンネル遮断は電位依存型 IK_r 、 IK_1 、 I_{to} 、ならびにリガンド依存型 IK_{ATP} 、 IK_{ACh} 遮断作用があり、とくに IK_{ACh} 遮断は M_2 受容体を介した作用部位に拮抗する¹⁶⁾。すなわち、迷走神経緊張亢進時の M_2 受容体とアセチルコリンとの結合を阻害し、 IK_{ACh} の活性化による心房不応期の短縮に対する抑制効果や不均一性の是正効果が期待されることとなる。一方、シベンゾリンの単一心筋細胞に対する主

な薬理学的作用機序としては、Naチャンネル遮断、Kチャンネル遮断ならびにCaチャンネル遮断がある⁵⁾。Naチャンネル遮断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¹⁷⁾、Naチャンネルの結合・解離速度関係もslow drugとしての強力な薬物蓄積性が指摘されている。Kチャンネル遮断は電位依存型 IK_1 、 IK_r 、 IK_s 、リガンド作動型 IK_{ATP} 、 IK_{ACh} 遮断作用があり、とくに IK_{ACh} 遮断はその作用部位が IK_{ACh} 自身に拮抗する¹⁸⁾。すなわち、直接的に IK_{ACh} の活性化による心房不応期の短縮に対する抑制効果や不均一性の是正効果が期待されることとなる。ジソピラミドならびにシベンゾリンによる抗コリン作用機序は異なるものの、同一実験系で両薬剤を比較すれば、シベンゾリンに比べてジソピラミドがより強い抗コリン作用を有することが報告されている¹⁹⁾。しかしながら、アプリンジンの単一心筋細胞に対する主な薬理学的作用は不活性化チャンネルが主体であり⁵⁾、活動電位持続時間が短い頻拍時の薬物受容体結合が減弱されやすい。また、アプリンジンの抗コリン作用は M_2 受容体を介した作用部位に拮抗するが、作用強度が弱いために標準投与量ではその作用がほとんど発揮されにくい²⁰⁾。

本検討では、プラセボ投与群を設けていないことから、30分以内の観察時間における頻拍自然停止の可能性が否定できない。プラセボ静注投与群のPaf除細動効果は、観察時間20分で4%²¹⁾、60分で15%²²⁾と報告されているが、各抗不整脈薬においても30分以内の短時間除細動効果で評価していること、抗不整脈薬の投与経路が静注に限定されており、おのおののプラセボ効果が同等と思われることから、自然停止例が本検討の結果に及ぼされる影響は少ないものと思われる。さらに、抗不整脈薬の除細動効果を比較する際には、各対象群の患者背景に偏りが無いことを前提に比較することも重要である。Pafに対する薬物的除細動効果に影響する背景因子としては、持続時間²³⁾、左房径²⁴⁾ならびに基礎心疾患²⁵⁾が報告されており、本検討では非高齢者群と高齢者群との2群間に先述した背景因子に偏りが無いことを確認したうえでの検討を行った。しかし、本検討では抗不整脈薬の静脈内投与量をジソピラミド50mg、シベンゾリン70mgならびにアプリンジン100mgに限定されており、症例によっては抗不整脈薬の増量により除細動効果に差異が生じる可能性もある。また、非高齢者Paf群ではその除細動

効果から迷走神経との深い関連性が示唆されたが、ホルター心電図における頻拍直前の心拍変動スペクトル解析を施行しておらず、迷走神経との関連性を明瞭化できなかった限界がある^{26,27)}。

最後に、各抗不整脈薬の薬物的除細動効果は症例数を倍近くに増やした本検討の結果においても、シベンゾリンの除細動効果が有意に優れており、以前の報告²⁸⁾と同様であった。この理由に、ジソピラミドならびにアプリンジンには認められないシベンゾリンのCaチャンネル遮断作用²⁹⁾やPaf頻拍時でも脱活性化が制

限されるIK_s遮断作用^{18,30)}が除細動効果を増強している可能性が示唆された。

結 論

Paf 278例を対象に非高齢者群ならびに高齢者群に振り分け、各群におけるジソピラミド、シベンゾリンならびにアプリンジンの停止効果を比較した。60歳未満の非高齢者群における除細動効果は各抗不整脈薬の抗コリン作用に影響され、薬剤選択するうえでの一指標になりうる事が示唆された。

要 約

目 的: 非高齢者の発作性・持続性心房細動(Paf)例では迷走神経優位の時間帯に頻拍が出現・維持しやすいことが報告されている。抗コリン作用を有するジソピラミド、シベンゾリンならびにアプリンジンの各抗不整脈薬におけるPafの停止効果を年齢別に比較する。

方 法: Paf 278例(男性200例,女性78例,平均年齢61 ± 11歳)を対象に、ジソピラミド(50mg 静注)群91例,シベンゾリン(70mg 静注)群93例,アプリンジン(100mg 静注)群94例の無作為抽出を行い、受診時年齢により非高齢者群(60歳未満)ならびに高齢者群(60歳以上)に振り分け、各抗不整脈薬における停止効果を年齢別に比較した。薬物的除細動成功の定義は静注30分以内の洞調律復帰と判定した。

結 果: 各薬剤の検討において年齢,性差,基礎心肺疾患,Paf持続時間,罹病期間,発現時間帯ならびに心エコー図検査の諸指標に有意差はなかった。1)ジソピラミドの停止効果は非高齢者群17/45例(37.8%),高齢者群8/46例(17.4%)であり,非高齢者群で有意に高率であった($p = 0.0361$)。2)シベンゾリンの停止効果は非高齢者群28/45例(62.2%),高齢者群21/48例(43.8%)であり,非高齢者群で高率の傾向が認められた($p = 0.0972$)。3)アプリンジンの停止効果は非高齢者群10/39例(25.6%),高齢者群10/55例(18.2%)であり,有意差はなかった($p = 0.4474$)。

結 論: 非高齢者Paf例における薬物的停止効果は,抗コリン作用に影響される可能性がある。

J Cardiol 2003 Apr; 41(4): 191 - 198

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) Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K, Inoue M, Hayami N, Shuzui Y, Omata M: Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997; **96**: 1537 - 1541
- 4) Yamashita T, Murakawa Y, Hayami N, Sezaki K, Inoue M, Fukui E, Omata M: Relation between aging and circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; **82**: 1364 - 1367
- 5) The Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian gambit: A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991; **84**: 1831 - 1851
- 6) Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS: Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: Final results of a prospective 4, 5-year study. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 1354 - 1361
- 7) Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, 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) 是恒之宏: COOPAT(Cooperative Osaka Platelet Antiaggregation Trial) Study. *Therapeutic Research* 1996; **17**: 33 - 37
- 9) WHO: Arterial hypertension. *in* WHO Technical Report

- Series. World Health Organization, Geneva, 1978; pp 628 - 635
- 10) Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT: Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res* 1974; **8**: 647 - 655
 - 11) Ninomiya I: Direct evidence of nonuniform distribution of vagal effects on dog atria. *Circ Res* 1966; **19**: 576 - 583
 - 12) Alessi R, Nusynowitz M, Abildskov JA, Moe GK: Nonuniform distribution of vagal effects on the atrial refractory period. *Am J Physiol* 1958; **194**: 406 - 410
 - 13) Noma A, Nakayama T, Kurachi Y, Irisawa H: Resting K conductances in pacemaker and non-pacemaker heart cells of the rabbit. *Jpn J Physiol* 1984; **34**: 245 - 254
 - 14) Komatsu T, Nakamura S, Kimura M, Yomogida K, Tomita H, Owada S, Okumura K: The relationship between the time of onset and plasma atrial natriuretic peptide levels during sinus rhythm and tachycardia in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J* 2002; **66**(Suppl-): 716(abstr)
 - 15) Carmeliet E: Activation block and trapping of penticainide, a disopyramide analogue, in the Na⁺ channel of rabbit cardiac Purkinje fibers. *Circ Res* 1988; **63**: 50 - 60
 - 16) 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
 - 17) Kodama I, Toyama J, Takanaka C, Yamada K: Block of activated and inactivated sodium channels by class-antiarrhythmic drugs studied by using the maximum upstroke velocity(Vmax)of action potential in guinea-pig cardiac muscles. *J Mol Cell Cardiol* 1987; **19**: 367 - 377
 - 18) Sato T, Wu B, Kiyosue T, Arita M: Effects of cibenzoline, a new class a antiarrhythmic drug, on various membrane ionic currents and action potentials of guinea-pig ventricular cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1994; **350**: 167 - 173
 - 19) Wu SN, Nakajima T, Yamashita T, Hamada E, Hazama H, Iwasawa K, Omata M, Kurachi Y: Molecular mechanism of cibenzoline-induced anticholinergic action in single atrial myocytes: Comparison with effect of disopyramide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; **23**: 618 - 623
 - 20) Ohmoto-Sekine Y, Uemura H, Tamagawa M, Nakaya H: Inhibitory effects of aprindine on the delayed rectifier K⁺ current and muscarinic acetylcholine receptor-operated K⁺ current in guinea-pig atrial cells. *Br J Pharmacol* 1999; **126**: 751 - 761
 - 21) 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
 - 22) Toivonen LK, Nieminen MS, Manninen V, Frick MH: Conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous pirlenol: A placebo controlled study. *Br Heart J* 1986; **55**: 176 - 180
 - 23) Fenster PE, Comess KA, Marsh R, Katzenberg C, Hager WD: Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. *Am Heart J* 1983; **106**: 501 - 504
 - 24) Halpern SW, Ellrodt G, Singh BN, Mandel WJ: Efficacy of intravenous procainamide infusion in converting atrial fibrillation to sinus rhythm: Relation to left atrial size. *Br Heart J* 1980; **44**: 589 - 595
 - 25) Camm J, Ward D, Spurrell RAJ: The effect of intravenous disopyramide phosphate on recurrent paroxysmal tachycardias. *Br J Clin Pharmacol* 1979; **8**: 441 - 449
 - 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 . 心臓ペーシング 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) 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 . 心臓 1998; **30**: 137 - 144
 - 29) Allessie MA: Pharmacological cardioversion of persistent atrial fibrillation in the goat by a pure I_{Na} blocker(pilsicainide)and cibenzoline. 心電図 2002; **22**(Suppl-): 360
 - 30) Wang DW, Kiyosue T, Sato T, Arita M: Comparison of the effects of class antiarrhythmic drugs, cibenzoline, mexiletine and flecainide, on the delayed rectifier K⁺ current of guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1996; **28**: 893 - 903