

Disopyramide

水谷 敬一* 沢山 俊民*

Disopyramide

Disopyramide phosphate (DP) は, quinidine や procaineamide と同じく Vaughn Williams の抗不整脈剤の分類¹⁾では, クラス 1 に属する Na channel blocker であるが, 副作用は比較的弱い.

1) 薬理作用

① 構造 1951年 H. W. Sause により合成された薬剤で図 1 の構造式をもつ. その構造は quinidine (Q) や procaineamide (PA) とは明らかに異なる合成化合物であるが, その作用は両者に類似している.

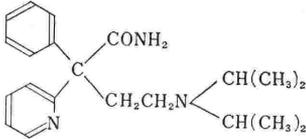


図 1. Disopyramide の構造式

γ -diisopropyl-amino- α -Phenyl- α -(2-pyridyl) butyramide)

② 作用 DP は Purkinje fiber の活動電位第 0 相の最大脱分極速度および振幅を軽度減少させ, かつ第 4 相の緩徐脱分極の勾配を減少させるので, Rosen, Gelband ら²⁾の述べた理想的な抗不整脈剤といえるであろう. また活動電位の持続時間を延長させる.

一方 slow response (洞結節や房室結節) の活動電位には, あまり影響を与えない. 刺激伝導速度の低下作用を有するが, 房室伝導には, Q や P A ほどは抑制効果がない³⁾ため, 軽度房室ブロックを伴う不整脈にも使用可能である.

その他, 副作用ともいえるが, 心筋収縮力の抑制, 心拍出量減少を有するので, 血圧は低下する. 軽度の抗コリン作動性を有し, これも自覚的副作用発現の主因となる^{4,5)}.

③ 吸収, 代謝, 排泄 経口投与でほぼ 100% 吸収され, 投与後約 2~4 時間で最高血中濃度に達

する. 代謝, 排泄は腎臓 50%, 肝臓 50% で, 投与後 24 時間で尿中に 75% 排泄される. 経口投与 100 mg の場合 6~7 時間は有効血中濃度を維持できる.

経静脈内投与では, 投与後 10~15 分で効果が発現し, 半減期は 6~7 時間である. 有効血中濃度は 2~4 $\mu\text{g/ml}$ である.

2) 臨床的利用法

Na channel blocker が不整脈に効くのは, 薬理作用の点から述べたが, たとえば活動電位第 0 相の立ち上がり速度を減少させるということは, 伝導速度を抑制し, re-entry に起因する不整脈 (一方向性ブロックを両方向性ブロックにするため, 興奮旋回路を遮断する) にも効果的であるし, 自動能亢進による不整脈にも効くと考えられる.

① 投与が有効な不整脈

- i) 上室性および心室性期外収縮.
- ii) 発作性上室性頻拍.
- iii) 発作性心室性頻拍.
- iv) 発作性心房細動.
- v) WPW 頻拍.

(i)~(iv) は, 多施設二重盲検試験による判定⁶⁾でいずれも 70~80% の有効率を示している. (v) は, DP が副伝導路の不応期延長作用を有し, やはりすぐれた効果を示す (図 2).

② その他の使用法

- i) 心房細動に対する電気的除細動後の再発防止 (洞調律維持) 従来は Q により再発予防を行っていたが, DP でも, それに比肩する再発防止効果を認めている⁶⁾.
- ii) 心房粗動の除粗動 DP の静注 (2 mg/kg) 単独あるいは心房の overdrive pacing の組み合わせにより, 高率 (10 例中 9 例) に除細動可能との報告⁷⁾がある.

③ 実際の投与方法 現在, わが国では経口剤 (1 カプセル 100 mg) のみが一般に市販されている.

* 川崎医科大学循環器内科

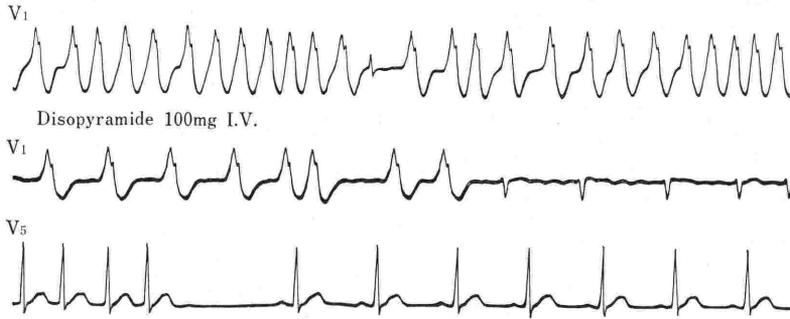


図 2. 図上段は、WPW症候群に基づく心房細動発作である。D P 100mg 静注により、静注後10分(図中段)にはQRS幅が正常化し、15分後(図下段)洞調律にもどっている。

(リスモダン：日本ルセル～中外製薬)。

投与量は1回100mgを1日3回服用が基本である。それで効果のない場合は1日量600mgまで増量できる。著者らは900mg/日まで使用経験があるが、効果のない場合は、他剤併用あるいは変更を考慮している。

おもな排泄経路は腎臓であるため、腎機能(クレアチンクリアランス、PSPなど)をcheckした上で投与することが望ましい。腎機能低下、肝障害、うっ血性心不全のある場合は、減量あるいは他剤を考えた方がよい。

投与中は血中濃度をみながら投与するのが望ましいが、血中レベルと相関する心電図上のQT間隔を指標にして、異常なQT延長をきたさないように投与すれば安全である。 β -受容体遮断剤との併用でさらにQT延長をきたす恐れがあるので、この2剤の組み合わせによる治療は細心の注意を要する。定期的な心電図検査をせずQT延長を放置していると、本剤のもっとも重篤な副作用である心室細動をきたし得るので、投与開始後QT間隔が一定化するまで頻回にcheckすること、その後も定期的検査をすることが望ましい。

3) 臨床的使用上の注意

① 副作用 抗コリン作動性を有するため、口渇感、排尿困難、消化器症状(下痢、悪心、腹部膨満、腹痛)、霧視などを呈するが、いずれも重篤なものではない。Qと同じく血圧低下作用もあるが、常用量では、ほとんど認められない。以上の副作用はQにくらべて明らかに軽い。

その他、血液生化学検査では、GPT、アルカリフォスファターゼ上昇、貧血、顆粒球減少等が

報告されているがまれである。

当科での投与例では、排尿困難(遅延)を比較的多く認めるが、それは中止により消失している。軽～中等症例では、*distigmine bromide*などの併用でD Pの継続投与可能のようである。

② 投与禁忌

- i) 高度の房室ブロック・高度の洞房ブロック。
- ii) 高度のうっ血性心不全。
- iii) 緑内障。
- iv) 尿貯留傾向のある患者。

(i)に関しては、薬理作用の面で述べたが軽度のブロックに関してはQやPAよりも投与しやすい。

(ii)は、ジギタリスを除く従来の抗不整脈剤が、*negative inotropic action*を有するため、心不全には禁忌であるのと同じである。不整脈の原因が心不全に起因するものが、あるいは不整脈が心不全の原因となっているかの判定が重要である。

(iii),(iv)は抗コリン作動性によるもので慎重に、checkしなければならない。

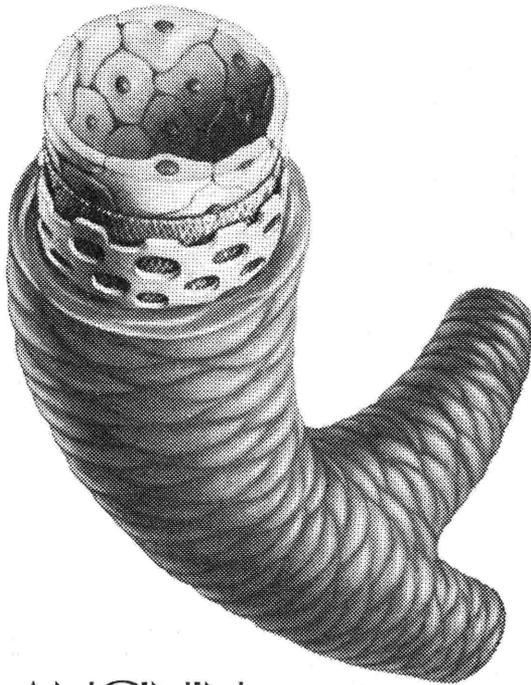
文 献

- 1) Vaughan Williams, E.H. J. : *Pharmacol. Ther.* 1 : 115, 1975.
- 2) Rosen, M.R., Gelband, H. : *Antiarrhythmic drugs. Am. Heart J.* 81 : 428, 1971.
- 3) Josephson, M.E., Caracta, A.R., Lau, S.H., Gallagher, J.J., Damato, A.N. : *Electrophysiological evaluation of disopyramide in man. Am. Heart J.* 86 : 771, 1973.
- 4) Mokler, C.M., Van Arman, C.G. : *Pharmacology of a new antiarrhythmic agent, r-diisopropylamino- α -phenyl- α -(2-pyridyl)-butyramide (SC-7031). J. Pharmacol. Exp. Ther.* 136 : 114, 1962.

- 5) Mathur, P.P., Charleston, S. C. : Cardiovascular effects of new antiarrhythmic agent, disopyramide phosphate. *Am. Heart J.* **87**: 367, 1974.
- 6) 木村栄一, 真島三郎, 田中恒男 : Disopyramide. その抗不整脈効果の多施設二重盲検試験による判定. 心

臓 **10**: 570, 1978.

- 7) Camm, J., Ward, D., Spurrell, R. : Response of atrial flutter to overdrive atrial pacing and intravenous disopyramide phosphate, singly and in combination. *Br. Heart J.* **44**: 240, 1980.



ANGININ

Healthiness begets a happy life

動脈硬化症

出血・炎症性疾患の症状改善に

【使用上の注意】

- (1) 一般的注意
ときに肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行い、定期的に（投与開始後最初の6ヵ月は少なくとも毎月1回、その後は3ヵ月に1回の割合）肝機能検査を実施することが望ましい。
- (2) 次の患者には慎重に投与すること
肝障害又はその既往歴のある患者
- (3) 副作用
- 1) 肝 臓 ときに肝障害があらわれることがあり、重篤な経過をたどることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 精神神経系 ときに頭痛、めまいがあらわれることがある。
- 3) 皮 膚 まれに発疹等の症状があらわれることがある。
- 4) 胃 腸 ときに食欲不振、悪心・嘔吐、下痢等の症状があらわれることがある。
- 5) そ の 他 ときに前胸部不快感があらわれることがある。

抗キニン性・抗遅延型炎症反応因子性

抗動脈硬化剤 血管透過性亢進阻止剤

アンチニン[®]

2,6-ピリジンジメタノールビス(N-メチルカルバメート)

●適応症、用法・用量については現品添付の説明書をご覧ください。



萬有製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2-7-8

健保適用