

フェニトイン*

泉 堯**・石橋 隆治**・安孫子 保**

フェニトインは1938年に抗てんかん薬として登場¹⁾して以来、今日でも重要な抗てんかん薬として用いられているが、抗不整脈作用ももっていることが知られている。

フェニトインの不整脈治療への応用は1950年の Harris and Kokernot²⁾の実験報告に始まる。彼らは頭部外傷によって起こるてんかんの発生メカニズムと心筋硬塞によって起こる不整脈発生メカニズムとのあいだに類似性を感じ、てんかん発作に有効なフェニトインは心筋硬塞によって起こる不整脈にも有効であるに違いないと考えて実験を行った。この考えの正しいことは実験によって確かめられた。すなわちイスの左冠動脈前下行枝を結紮することによって引き起こされる期外収縮の発生頻度は、フェニトイン投与によって減少した²⁾。臨床的にもフェニトインの抗不整脈作用は確認された。とくに薬物による不整脈、なかでもジギタリスの過量投与による期外収縮に有効であることがわかったが、心筋硬塞ともなり不整脈に対する有効性については意見が一致していない³⁾のは皮肉な話である。

フェニトインの心臓に対する直接作用に関する研究は多いが、抗不整脈作用のメカニズムについては統一された見解はない。しかし次のように考えられている。まずキニジンやプロカインアミドと同様にプルキンエ線維の“有効不応期/活動電位の持続時間”の比を大きくする³⁾。この比が大きくなれば、正常の収縮のあとにひきつづいて起こるのであろう期外収縮の出現時間は、活動電位の

持続時間を基準にして考えれば、相対的により遅くなる。これが抗不応脈作用のひとつの成因である。(フェニトインはキニジンやプロカインアミドと異なって有効不応期を短縮するが、活動電位の短縮の方がより大きい⁴⁾ので上記のような結果となる。)次にフェニトインはキニジンやプロカインと異なり、膜の反応性(膜電位と活動電位の立ち上がり速度との関係)を上昇させる³⁾。膜の反応性が上昇すれば期外収縮の活動電位の立ち上がり速度と振幅は増大し⁴⁾、伝導速度は増加する^{5,6)}、心室筋の局所的な減衰伝導や一方向性伝導は興奮波の re-entry を起こし心室性期外収縮を発生させる要因となっているが⁷⁾、フェニトインは興奮の伝導速度を増大することによって re-entry を減少させ、抗不整脈作用を現わすと考えられる。これもフェニトインの抗不整脈作用メカニズムのひとつである。

フェニトインがなぜジギタリス不整脈にとくに有効なのか興味がある。電気刺激で駆動されているプルキンエ線維に比較的に大量のウアバインを与えると、再分極過程のあとに自発的な小さな脱分極が起こる(delayed afterdepolarization)⁸⁾。この脱分極の振幅が大きくなれば期外収縮を発生させる⁹⁾。フェニトインはジギタリスによる delayed afterdepolarization の振幅を減少させるので^{8,9)}、これが抗ジギタリス不整脈作用の成因と考えられる。ジギタリスによる delayed afterdepolarization の時期に内向き電流が増えるので¹¹⁾、フェニトインは slow inward current を抑制するのではないかと考えられるが¹⁰⁾、これに対する直接的な証明はまだない。

* 旧名 ジフェニールヒダントイン

** 旭川医科大学薬理学教室
(078-11 旭川市西神楽4線5号)

フェニトインは心臓に対する直接作用によってばかりではなく、その中枢抑制作用によって抗不整脈作用を現わすという報告もある^{12,13)}。

臨床的応用という観点からみると、フェニトインの抗不整脈作用はキニジン、プロカインアミド、リドカインよりも弱いので、フェニトインが抗不整脈薬として第一選択薬となることはないが、ジギタリスによる上室性ならびに心室性不整脈のときにはフェニトインが用いられる¹⁴⁻¹⁶⁾。

フェニトインの抗不整脈薬としての有効血中濃度は10~18 $\mu\text{g/ml}$ である¹⁷⁾。この濃度は抗てんかん作用を発現する濃度(10~20 $\mu\text{g/ml}$)とほぼ同じである¹⁸⁾。フェニトインはリドカインと異なり、経口投与ができるという利点がある。緊急な場合には静注もできるが、注射薬は pH11~12 の強アルカリ性であるからゆつくりと静注する。もちろん皮下注射、筋肉内注射はできない(刺激が強い)。溶かす場合には専用の溶解液を使用する。溶液の pH が低下するとフェニトインの結晶が析出する。フェニトインは血中でその約90% が蛋白と結合している。したがって血中で蛋白質が減少している状態(肝炎など)では非結合型のフェニトインが多くなり、副作用の増強が起こる。

クロールプロマジン、ジクマロール、イソニアジドなどはフェニトインの肝での分解を抑制する。したがってこれら薬物の存在下ではフェニトインの作用は増強されるので、フェニトインの投与量を減少しなければならない。フェニトインの半減期は平均12.6時間¹⁸⁾であるが、個人差が大きいので血中濃度のモニタリングが望まれる。フェニトインを静脈内に急速に注射して急死をした例があるので注意を要する。亜急性および慢性の副作用としては胃腸障害、歯肉肥厚、眼振、運動失調、発疹、骨軟化症、貧血などがある。

文 献

- Merritt, H. H., and Putnam, T. J.: Sodium diphenylhydantoin in treatment of convulsive disorders. *J. Am. Med. Ass.* **111**: 1068~1073, 1938.
- Harris, A. S., and Kokernot, R. H.: Effects of diphenylhydantoin sodium (dilantin sodium) and phenobarbital sodium upon ectopic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. *Am. J. Physiol.* **163**: 505~516, 1950.
- Moss, A. J. and Patton, R. D.: "Antiarrhythmic agents" Charles C Thomas, Springfield, U. S. A., 1973.
- Bigger, J. T., Bissett, A. L. and Hoffman, B. F.: Electrophysiological effects of diphenylhydantoin on canine Purkinje fibers. *Circ. Res.* **22**: 221~236, 1968.
- Dhatt, M. S., Gomes, J. A. C., Reddy, C. P., Akhtar, M., Caracta, A. R., Lau, S. H. and Damato, A. N.: Effects of phenytoin on refractoriness and conduction in the human heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1**: 3~18, 1979.
- Wit, A. L., Rosen, M. R. and Hoffman, B. F.: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VIII. Cardiac effects of diphenylhydantoin. *B. Am. Heart J.* **90**: 397~404, 1975.
- Katz, A.: "Physiology of the Heart", Raven Press, New York, 1977.
- Rosen, M. R., Danilo, P. Jr., Alonso, M. B. and Pippenger, C. E.: Effects of therapeutic concentrations of diphenylhydantoin on transmembrane potentials of normal and depressed Purkinje fibers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **197**: 594~604, 1976.
- Ferrier, G. R.: Digitalis arrhythmias: role of oscillatory afterpotentials. *Progress In cardiovascular Diseases* **19**: 459~474, 1977.
- Bayer, R., Kaufmann, R. and Gudjons, M.: The effects of diphenylhydantoin on mechanical and electrical properties of isolated cat myocardium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **298**: 273~282, 1977.
- Lederer, W. J. and Tsien, R. W.: Transit inward current underlying arrhythmogenic effects of cardiotonic steroids in Purkinje fibers. *J. Physiol.* **263**: 73~100, 1976.
- Moore, S. J.: Digitalis toxicity and treatment with phenytoin: a neurologic mechanism of cation. *Heart and Lung* **6**: 1035~1040, 1977.
- Lisander, B., Jaju, B. and Wang, S. C.: CNS site of antiarrhythmic action of diphenylhydantoin (DPH) in the cat. *Eur. J. Pharmacol.* **31**: 53~62, 1975.
- Bigger, J. T. Jr. and Hoffman, B. F.: Antiarrhythmic drugs, in "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" 6th edition, MacMillan, New York, 1980.
- Modell, W. (editor): "Drugs of Choice", Mosby, St. Louis, 1980.
- AMA Drug Evaluations, 2nd Edition, Publishing Sciences Group, Inc., Action, U. S. A., 1973.
- Karlsson, E.: Procainamide and phenytoin: comparative study of their antiarrhythmic effects at apparent therapeutic plasma levels. *Brit. Heart J.* **37**: 731~740, 1975.
- Niazi, S.: "Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics", Appleton-Century-Crofts, New York, 1979.