

## 5. Ca拮抗剤と不整脈

比江嶋一昌\* 高橋正喜\*  
鈴木文男\* 佐竹修太郎\*

### はじめに

これまで、理想的な抗不整脈剤を求めて、薬剤の開発・治験が繰り返されてきたが、現在市販されている抗不整脈剤については、いずれも十分満足ゆくものとはいえない。というのは、切れ味の鋭いものほど、副作用が強く、いわば両刃の剣であって、誰でもが気安く使いこなせるというわけにはゆかぬからである。

このようにして幾多の新しい薬剤が登場しているなかにも、比較的古い薬ではあるが、最近、Ca拮抗剤の名称のもとに、脚光を浴びてきた抗不整脈剤がある。その薬剤とは、約20年前開発された verapamil であり、最近、発作性“上室”性頻拍に対し、第1選択剤としこの地位をえた観すらある。

Verapamil は、本邦では、いわゆる冠拡張剤 (Vasolan®) として臨床に供せられてきたが著者らは以前より、verapamil の優れた抗不整脈作用に注目して、電気生理学的にいろいろ検討してきた<sup>1~4)</sup>。

したがって、ここでは著者らの verapamil に対する経験を中心に述べることにする。

### 1. Verapamil の房室伝導系に対する作用

Verapamil の房室伝導時間延長作用は、以前から心電図的に観察されていたが、ヒス束心電図によりその作用部位は、もっぱら房室結節であるこ

とが確かめられた<sup>5~6)</sup>。一方、房室伝導系の不応期についても、verapamil は心房筋、ヒス-プルキンエ系および心室筋に対しては作用せず、もっぱら房室結節の機能的不応期 (FRP) および有効不応期 (ERP) を延長させることが示された<sup>1)</sup>。

図1は、不応期を測定できた15例における、著者らの成績を示す。それによると、verapamil は房室結節の FRP と ERP とを著しく延長させるが ( $P < 0.01$ )、心房筋、心室筋に対しては、有意な変化を生じていない。この成績は、房室結節の関与する頻脈性不整脈に対し、verapamil の有効性を示唆するものである。

なお、副伝導路に対しては、verapamil の作用はほとんどない<sup>2,7)</sup>。

### 2. Verapamil と発作性“上室”性頻拍

前述したごとく、verapamil の発作性“上室”性頻拍 (以下 PSVT と略) に対する顕著な効果が、verapamil の第一の有用な点である。

これまでの報告<sup>7~13)</sup>によると、verapamil 5~10mg を one shot で1分以内に与えると、70~100% に頻拍の停止がみられている。

しかるに、これまでの報告では、PSVT を発生機序別に検討したものはほとんどないので、まず、PSVT を発生機序別に分け、verapamil による頻拍の停止機構を検討することにする。

#### 1) PSVT の発生機序

電気生理学的研究の進歩により、PSVT の発生

\* 東京医科歯科大学医学部第一内科

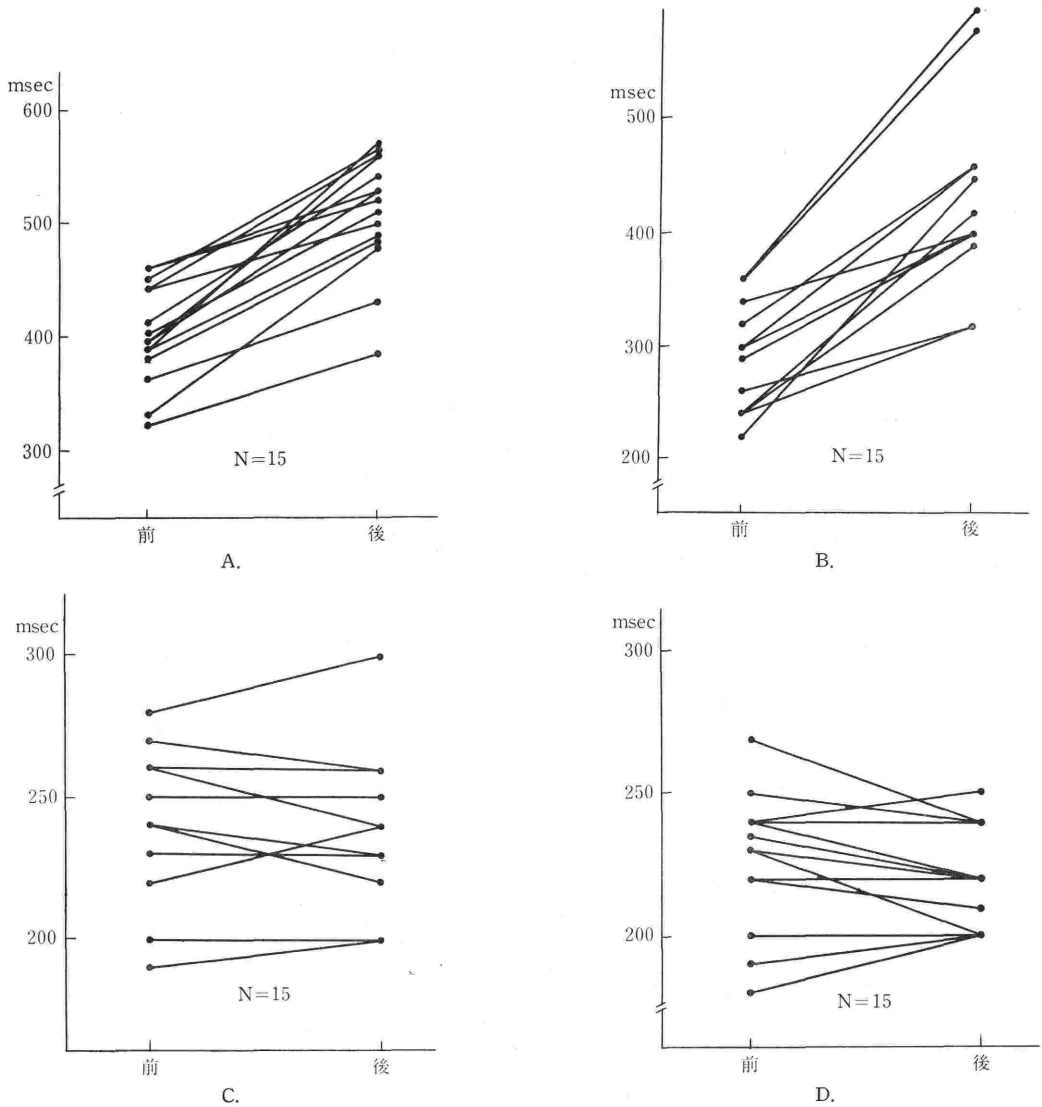


図 1. Verapamil の房室伝導系に対する作用

- A: 房室結節の機能的不应期 Verapamil 投与前の平均値:  $401.3 \pm 43.5$  msec 投与後の平均値:  $510.3 \pm 51.7$  msec ( $P < 0.01$ )
  - B: 房室結節の有効不应期 Verapamil 投与前の平均値:  $292.0 \pm 41.2$  msec 投与後の平均値:  $422.7 \pm 77.3$  msec ( $P < 0.01$ )
  - C: 心室筋の有効不应期 Verapamil 投与前の平均値:  $238.0 \pm 24.3$  msec 投与後の平均値:  $238.7 \pm 24.2$  msec (n. s.)
  - D: 心室筋の有効不応期 Verapamil 投与前の平均値:  $227.0 \pm 22.2$  msec 投与後の平均値:  $222.0 \pm 15.1$  msec (n. s.)
- n. s.: 有意差なし.

機序は著しく解明されてきた。それによると、大部分の PSVT の発生機序は、リエントリーによることが明らかにされた。そして更らに、そのリエントリーを起こす場所により、一概にPSVTといっても、つぎのようなものがあることが分かった。

A. 副伝導路の関与のないもの

- a. 房室結節リエントリー性頻拍

- b. 洞結節リエントリー性頻拍

- c. 心房内リエントリー性頻拍

B. 副伝導路の関与するもの

- a. 房室リエントリー性頻拍 (潜在性 WPW 症候群を含む)

- b. 心房-ヒス束リエントリー性頻拍

これらのうち、PSVT の大部分を占めるものは、

房室結節リエントリー性頻拍 (以下, AVNRT と略) と房室リエントリー性頻拍 (以下, AVRT と略) とである。

AVNRT では多くの場合, 正伝導は slow pathway, 逆伝導は fast pathway によると考え

られているが, 比較的まれに, その逆の関係を示すものがある。これをヒス束心電図からみると, 前者ではV波と心房エコー波 (A') とがほぼ重なっており (図2), 後者ではV波のあとに A' 波をみる。後者の場合, AVRT (図3) と似るが,

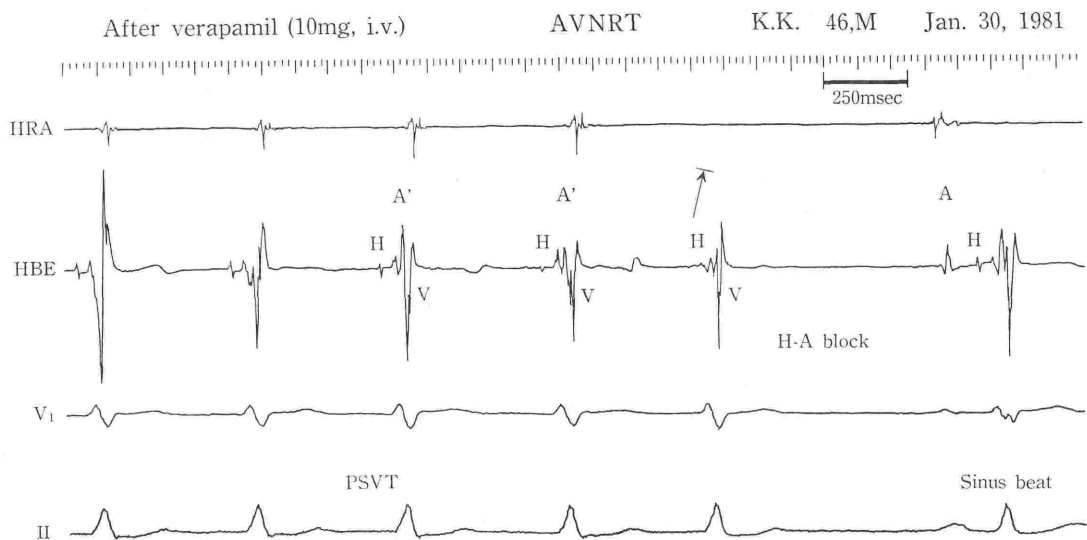


図2. AVNRT と verapamil による停止

46歳 男: A波とV波とは, ほぼ重なっている。

HRA: 高位右房電位図 HBE: ヒス束電位図 H: ヒス束電位 A': 逆伝導性下位右房電位  
V: 心室電位 A: 下位右房電位 紙送り速度: 100mm/sec

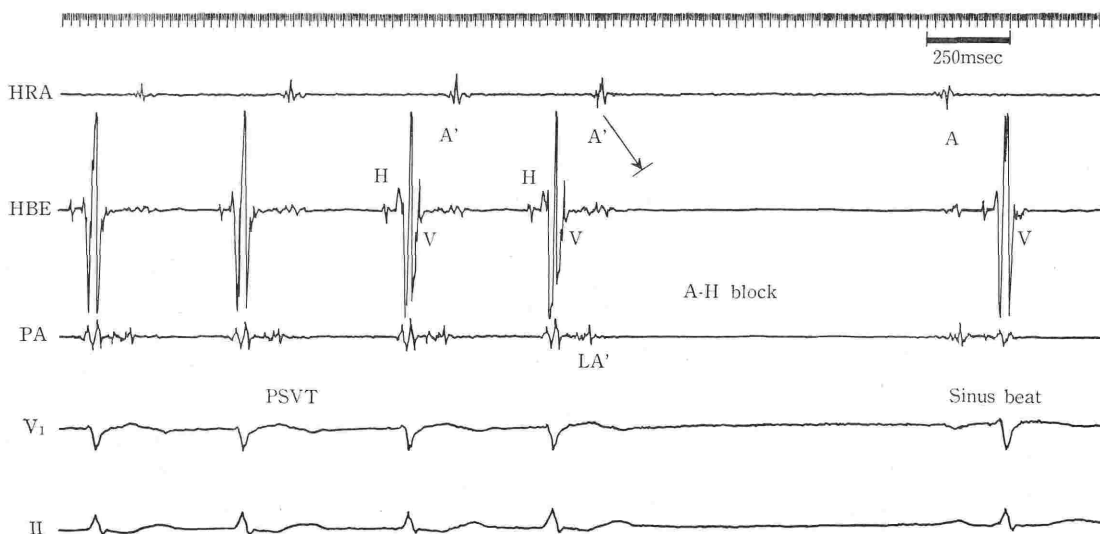


図3. AVNT (concealed WPW) と verapamil による停止

78歳 男: A' 波はV波のあとに出ている。左房電位 (LA') がもっと早く出現していることに注意。

PA: 肺動脈から記録した左房電位図 (他は図2と同様)

その鑑別は、心室の extrastimulus 法による室房伝導曲線や verapamil に対する反応による。

一方、AVRT の大部分では、正伝導は正規の房室伝導系、逆伝導は Kent 束を経るリエントリーであるが、まれにその逆方向のこともある。

2) Verapamil の PSVT に対する効果

著者らが PSVT36 例に対し verapamil (10mg) を静注したところ、34例 (94.4%) に頻拍の停止をみた (表 1)。また、電気生理学的に PSVT を

表 1. 頻拍停止に対する verapamil の効果

リエントリー性 “上室”性頻拍	症例数	頻拍 停止	無効	有効率 (%)
AVNRT	17	17	0	100.0
AVRT				
manifest	10	9	1	90.0
concealed	9	8	1	88.9
Atrio-His	2	2	0	100.0
計	38	36	2	94.7

AVNRT : 房室結節リエントリー性頻拍  
AVRT : 房室リエントリー性頻拍

誘発しえた他の10例に対し、安静時 verapamil を静注して、頻拍誘発可能の有無を検討したところ、10例全例誘発不能であった (表 2)。よって、48

表 2. 頻拍誘発に対する verapamil の効果

リエントリー性 “上室”性頻拍	症例数	誘発 不能	誘発 可能	有効率 (%)
AVNRT	3	3	0	100
SANRT	2	2	0	100
AVRT				
manifest	2	2	0	100
concealed	3	3	0	100
計	10	10	0	100

SANRT : 洞結節リエントリー頻拍

例中46例 (95.8%) で verapamil は有用と判定された<sup>4)</sup>。

3) Verapamil による PSVT の停止機構

AVNRTで、仮りにV波とA'波とがほぼ重なるものをAタイプ、V波のあとにA'波がくるものをBタイプに分けると、著者らの成績<sup>4)</sup>では、10例のAタイプ中5例がA-Hブロック、他の5例がH-Aブロック (図2) でもって止まっており、Bタイプの8例では、全例H-Aブロックでもって頻拍は停止した (表3)。

表 3. 頻拍停止機構

リエントリー性 “上室”性頻拍	症例数	ブロック部位		
		A-H	H-A	V-A
AVNRT				
Type A	10	5	5	—
Type B	6	0	6	—
AVRT				
manifest	8	7	—	1*
concealed	8	8	—	0
Atrio-His	2	2	—	0
計	34	22	11	1*

\* : 自然停止が否定できぬ例

一方、副伝導路の関与するPSVTの停止機構については、18例中17例がA-Hブロックでもって止まった (図3)。このことは、verapamil の作用機転からみて当然のことではあるが、1例でV-Aブロックでもって停止したのは注目される (表3)。

Verapamil による PSVT 停止のさい、頻拍周期が長短を示すことが知られている<sup>11,13,14)</sup> (図4)。表4は著者らの成績を示す。

表 4. Verapamil による頻拍停止のさいの心周期の長短現象

頻拍の機序	症例数	A-Hの増加	
		LSC(-)	LSC(+)
AVNRT	17	13	4
WPW	17	8	9

LSC=long-short cycle length

この機序に関しては、1) verapamil による、房室結節内の新しい伝導路の unmask 化<sup>14)</sup>と、2) 房室結節内伝導時間の交互的な変化による、との2つの考えがあるが、2)の方がより妥当と思われる<sup>11,13)</sup>。

3. Verapamil と心房細動・粗動

心房細動の verapamil に対する反応には、3つのタイプが知られている。つまり、1) 心拍の緩徐化、2) 心拍規則化<sup>8)</sup>および 3) 洞調律化とである。もっとも多くみられるのは、1) の反応であるが、血行障害をきたし、レート・コントロールが焦眉の急である頻脈型の心房細動では、この

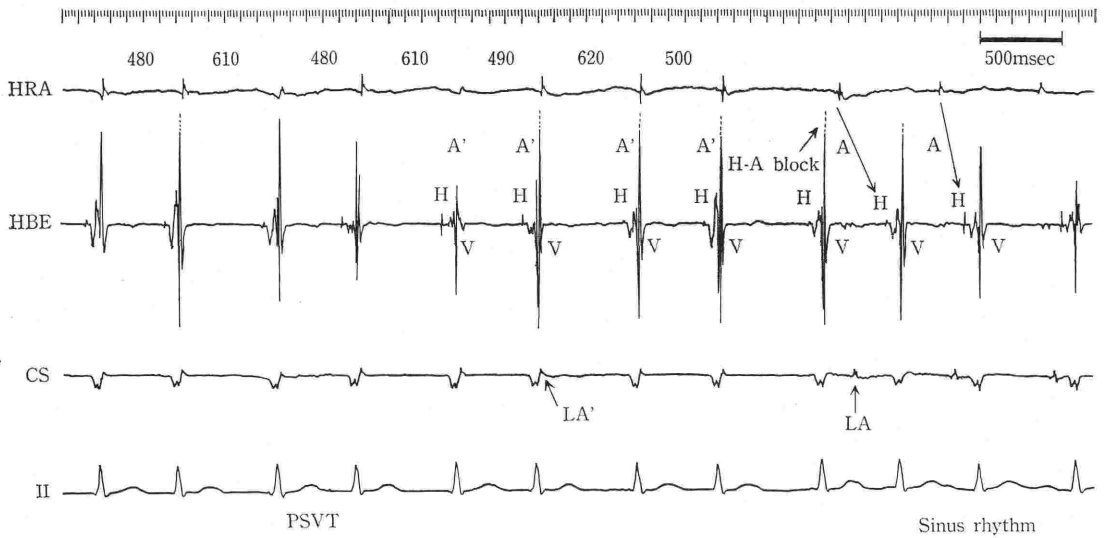


図 4. 頻拍停止前の心周期の長短現象 (AVNRT)

28歳 男 CS: 冠静脈洞から記録した左房電位図 LA': 逆伝導性左房電位  
 図中の数字の単位は msec. 紙送り速度: 50mm/sec.

1) の反応は好都合といえる。ここに, verapamil の第2の有用性がある。

一方, 3) の反応については, 15%前後という報告もあるが<sup>8,10)</sup>, 著者らの成績では, 除細動率は7例中0であった。

心房粗動の場合も同様である。ただし, vera-

でも, レートコントロールの点で有用であるが, 注意しなければならないのは, WPW 症候群に伴う心房細動の場合である。その理由は, verapamil で心拍数が奇異的に増えるからである<sup>11,12,16)</sup>。

その機序としては, かつては, verapamil による房室結節抑制の結果, 正規の房室伝導系からの副

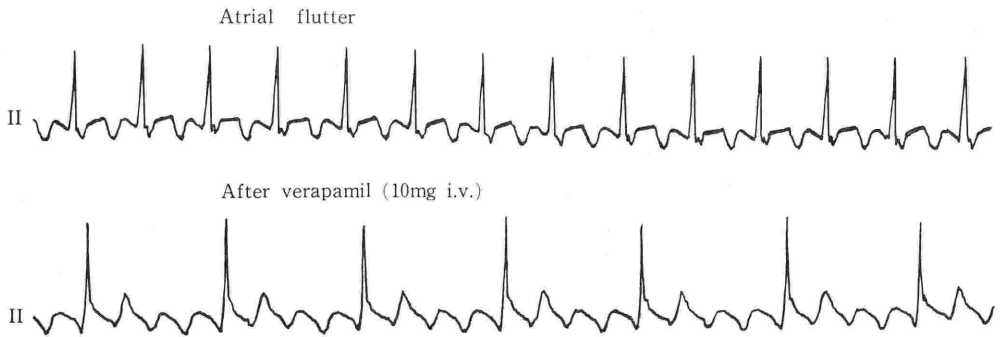


図 5. 心房粗動におけるレート・コントロール

56歳 男 上段: 2:1の心房粗動 下段: 4:1のごとくみえるが, QRSの増高があることから房室ブロックによる fascicular rhythm と思われる。

pamil でもって除細動できぬまでも, 1:1ないし2:1伝導比を示す心房粗動と PSVT との鑑別に verapamil は有用である。つまり, 前者では verapamil によりブロックの数が増え, その結果, F波が容易に同定できる(図5)。

Verapamilはこのように, 心房細動・粗動に対

伝導路へ retrograde concealed conduction が減少ないし消失するためと説明されたが<sup>11,12)</sup>, 最近その末梢血管拡張作用による反射性交感神経緊張亢進の結果, 副伝導路の不応期が短縮したため, 心拍の亢進をきたすと主張されている<sup>16)</sup>。

4. Verapamil と心室性不整脈

Verapamilの、もっぱらslow fiberを抑制するという性質からしても、心室性不整脈に対しては効果が期待できぬと考えられるが<sup>5,10,17,18</sup>、Knoll社の文献集<sup>15</sup>によると、239回の心室性頻拍中157回(66%) verapamilが洞調律化させたという。最近、Mason<sup>19</sup>も、18例の反復性心室性頻拍18例中6例(33%)にverapamilが有効と報告している。いずれにせよ、心室性不整脈におけるverapamilの位置づけは、今後の検討をまたねばならない。

5. Verapamil の血中濃度

Verapamilの血中濃度の推移は、distribution phase(α相)が18~35分間で、そのあとelimination phase(β相)が続く、2相性を示し、β相の半減期は3~7時間とされる。

心電図上P-R間隔の延長と血中濃度間には、密接な関連性が示されており<sup>20</sup>、その延長から生ずる抗不整脈作用が期待できるのは、70ng/ml以上といわれる<sup>20</sup>。

図6は少数例ではあるが、著者らの成績を示す。PSVT停止時(静注開始2.5分)の血中濃度は530ng/mlを示した。

6. Verapamil の副作用

前出したKnoll社の報告<sup>15</sup>によると、8,072例中副作用が9%あったが、重篤で中止する必要があったのは1%に過ぎなかったという。この頻度

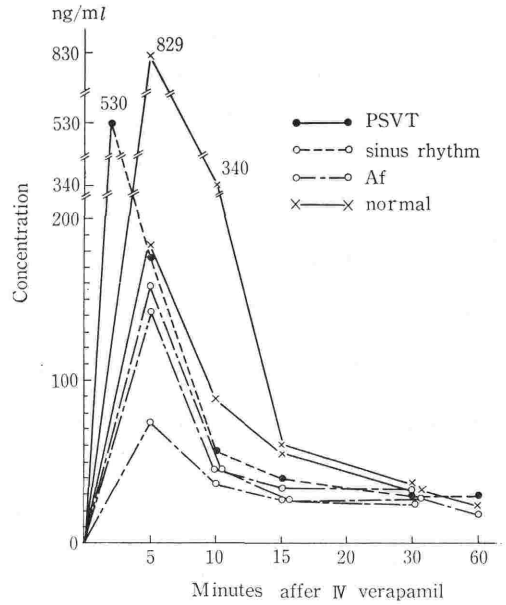


図6. Verapamilの血中濃度(10mg, i. v.) 横軸は静注開始からの時間を示す。心房細動(Af)の3例は全例無効であったが、PSVTの1例は洞調律化(●……●で示す)した。

は、現在使用されている抗不整脈剤の副作用頻度よりは低い。

その副作用としては、経口投与の場合、便秘、胃部不快感、めまい、頭痛などがあり、静脈投与のさいには、血圧の軽度かつ一過性の低下、房室ブロック、洞停止(図7)などが報告されている。また、副作用ではないが、verapamilにより心房細動から粗動へ移行することもある。

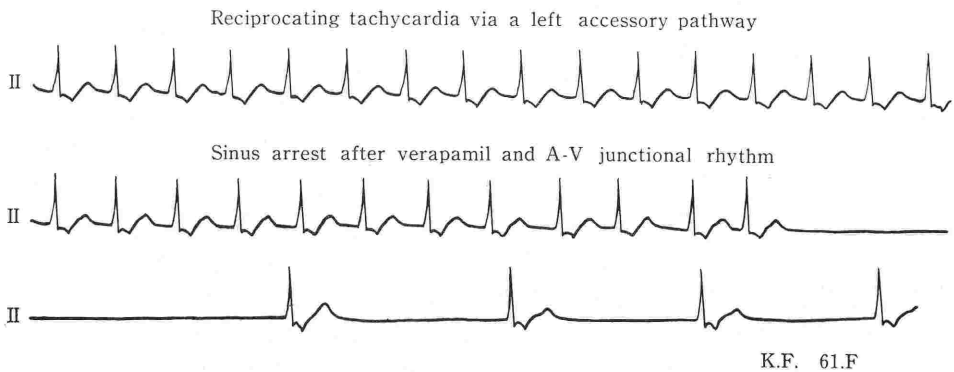


図7. Verapamilによる洞停止

61歳 女: WPW症候群にみられたものである。

最近, verapamil とジギタリス剤(ジゴキシン)との併用が, ジゴキシンの血中濃度を高めるとい  
う報告がある<sup>21)</sup>.

7. その他の Ca 拮抗剤

国産の Ca 拮抗剤である diltiazem については, 房室伝導系に対する作用がほとんどないとする  
ものと<sup>22)</sup>, 若干抑制を示すというもの<sup>23)</sup>とが  
いるが, verapamil に比較すると, その効果は, 格  
段落ちるようである(表5).

Nifedipine の房室伝導系に対する抑制効果は,  
臨床に用いられる量ではほとんどない<sup>24)</sup>. 一方,  
nicardipine に関しては, まだ十分知られていな

表 5. Diltiazem (10mg i. v.) の房室伝導系  
に及ぼす作用 36歳, 男

	前	後
CL	750	860
AVN <sub>ERP</sub>	300	300
AVN <sub>FRP</sub>	405	425
A <sub>ERP</sub>	230	260

CL: 心周期 AVN<sub>ERP</sub>: 房室結節有効不応  
期 AVN<sub>FRP</sub>: 房室結節機能的不応期  
A<sub>ERP</sub>: 心房筋有効不応期

文 献

- 1) 佐竹修太郎, 坂本保巳, 比江嶋一昌, 鈴木文男,  
佐野豊美: Verapamil に関する電気生理学的研究. 心

表 6. Nicardipine (1 mg i. v.) の房室伝導系に対する作用

No.	Name	Age	Sex	CL	PA	AH	HV	A <sub>ERP</sub>	AVN <sub>ERP</sub>	AVN <sub>FRP</sub>
1.	H. O.	41	M	920	35	110	40	250	<250	390
				770	30	90	40	250	<250	370
2.	S. K.	50	F	605	40	70	35	200	220	340
				540	40	70	35	200	<200	330
3.	F. I.	64	M	770	35	80	50	260	<260	<400
				710	20	100	50	230	260	360
4.	K. S.	30	M	580	40	70	50	220	<230	<340
				520	40	80	50	220	<220	<290
5.	T. M.	44	M	650	30	70	50	240	<240	<410
				630	40	70	50	240	<240	400
6.	F. K.	63	F	1090	20	90	40	250	<250	410
				1100	20	95	40	260	<260	420

表中上段の数字が投与前, 下段が投与後を示す.

6例とも有意な変化はみられない.

M: 男, F: 女, PA, AHおよびHVはヒス束心電図上の各間隔. 他は表5に同じ.

い. 表6に著者らの成績を示すが, 房室伝導系に  
対する作用はないと考えられる.

む す び

“Ca 拮抗剤と不整脈”というテーマではあるが,  
著者らの経験に基づき, 主に verapamil を中心に  
述べた.

最近, 米図で PSVT の治療薬として verapa-  
mil の静注剤のみが許可になったと聞く.

今後, かかる Ca 拮抗剤の登場によって, 不整  
脈の治療も変わるものと考えられる.

臓 8:1108~1115, 1976,

- 2) 佐竹修太郎, 鈴木文男, 比江嶋一昌, 桃井宏直:  
WPW 症候群に対する Verapamil の効果. 心 臓  
13:452~458, 1981.
- 3) 比江嶋一昌, 鈴木文男, 佐竹修太郎, 高橋正喜:  
Verapamil (静脈内投与) の発作性“上室”性頻脈性  
不整脈に対する効果. 臨床と研究 58:3416~3418,  
1981.
- 4) 比江嶋一昌, 佐竹修太郎: シンポジウム“抗不整  
脈剤の薬理と臨床評価”——上室性頻脈性不整脈に対  
する抗不整脈剤の効果の臨床電気生理学的検討. 第  
46回日本循環器学会, 1982.
- 5) Husaini, M. H., Kvasnicka, J., Rydén, L. and  
Holnberg, S.: Action of verapamil on sinus node,

- atrioventricular, and intraventricular conduction. *Br. Heart J.* **35**:734~737, 1973.
- 6) Roy, P. R., Spurrell, R. A. J. and Sowton, G. E. : The effect of verapamil on the conduction system in man. *Postgrad. Med. J.* **50**:270~275, 1974.
  - 7) Spurrell, R. A. J., Krikler, D. M. and Sowton, E. : Effects of verapamil on electrophysiological properties of anomalous atrioventricular connexion in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Br. Heart J.* **36**:256~264, 1974.
  - 8) Schamroth, L., Krikler, D. M. and Garrett, C. : Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br. Med. J.* **1**:660~664, 1972.
  - 9) Krikler, D. M. and Spurrell, R. A. J. : Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Postgrad. Med. J.* **50**:447~453, 1974.
  - 10) Heng, M. K., Singh, B. M., Roche, A. H. G., Norris, R. M. and Mercer, C. J. : Effects of intravenous verapamil on cardiac arrhythmias and on the electrocardiogram. *Am. Heart J.* **90**:487~498, 1975.
  - 11) Rinckenberger, R. L., Prystowsky, E. N., Heger, J. J., Troup, P. J., Jackman, W. M. and Zipes, D. : Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation* **62**:996~1010, 1980.
  - 12) Waxman, H. L., Myerburg, R. J., Appel, R. and Sung, R. J. : Verapamil for control of ventricular rate in paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation or flutter. A double-blind randomized cross-over study. *Ann. Intern. Med.* **94**:1~6, 1981.
  - 13) Hamer, A., Peter, T., Platt, M. and Mandel, W. J. : Effects of verapamil on supraventricular tachycardia in patients with overt and concealed Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am. Heart J.* **101**:600~612, 1981.
  - 14) Vohra, J., Hunt, D., Stuckey, J. and Sloman, G. : Cycle length alternation in supraventricular tachycardia after administration of verapamil. *Br. Heart J.* **36**:570~576, 1974.
  - 15) Verapamil clinical information: Investigation's Brochure, Knoll Pharmaceutical., Feb., 1977.
  - 16) Gulamhusein, S., Ko, P., Carruthers, S. G. and Klein, G. J. : Acceleration of the ventricular response during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome after verapamil. *Circulation* **65**:348~354, 1982.
  - 17) Wellens, H. J. J., Bär, F. W. H., Lie, K. I., Düren, D. R. and Dohmen, H. J. : Effect of procainamide, propranolol and verapamil on mechanism of tachycardia in patients with chronic recurrent ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.* **40**:579~585, 1977.
  - 18) Schamroth, L. : The clinical use of intravenous verapamil. *Am. Heart J.* **100**:1070~1075, 1980.
  - 19) Mason, J. W. : Efficacy of verapamil in recurrent ventricular tachycardia (abst.). *Am. J. Cardiol.* **49**:1015, 1982.
  - 20) Eichelbaum, M., Birkel, P., Grube, E., Gütgemann, U. and Somogyi, A. : Effects of verapamil on P-R-intervals in relation to verapamil plasma levels following single i. v. and oral administration and during chronic treatment. *Klin. Wochenschr.* **58**:919~925, 1980.
  - 21) Klein, H. O., Lang, R., Weiss, E., Segni, E. D., Libhaber, C. and Guerrero, J. : The influence of verapamil on serum digoxin concentration. *Circulation* **65**:998~1003, 1982.
  - 22) Ritterman, J. B., Hossack, K. F. and Bruce, R. A. : Acute and chronic effects of diltiazem on A-V conduction at rest and during exercise. *J. Electrocardiol.* **15**:41~46, 1982.
  - 23) 高木 誠, 鶴羽義明, 塩津宏晃, 上床博久, 一次進 : Diltiazem の房室伝導に及ぼす効果の臨床的研究. *心臓* **10**:298~302, 1978.
  - 24) Kawai, C., Konishi, T., Matsuyama, E. and Okazaki, H. : Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine, on the sinoatrial and trioventricular nodes. Experimental and clinical studies. *Circulation* **63**:1035~1042, 1981.