

不整脈治療薬 コハク酸シベンゾリン

野上 昭彦*

はじめに

Cibenzoline succinate〔(±)-2-(2,2-diphenylcyclopropyl)-2-imidazoline succinate, 以下 cibenzoline〕は1971年フランスの UPSA 社で開発された薬物で図1のような化学構造式を有し、電気生理学的検討により Vaughan Williams 分類で、クラス I a 群の薬理学的特性をもつ不整脈治療薬である^{1,2)}。Cibenzoline は各種不整脈モデルに対して、薬理的に類似の disopyramide と同等ないし、やや強い抑制作用を示すが、心抑制作用、抗コリン作用は disopyramide よりも弱く、心筋虚血時の心筋代謝異常及び電気生理学的変化に対して改善効果が認められている^{3~5)}。臨床的には心室性及び上室性の頻脈性不整脈に安定した効果を示す^{6~8)}。錠剤は、わが国で既に1991年1月より藤沢薬品工業よりシベノールの商品名で発売されている。注射剤は、短時間での投与が可能で、緊急治療を要する重篤不整脈に有用な不整脈治療薬である。

体内薬物動態

1. 吸収

健康成人に cibenzoline 100-200 mg を単回経口投与した場合、消化管からの吸収は良好で、血漿

中濃度は投与後1.3-1.5時間に最高濃度に到達し5-6時間の半減期で減少した(図2, 表1)。血漿中濃度は投与量の増加に比例して増大するが、半減期は投与量によって変化をうけない⁹⁾。また、cibenzoline 150 mg を1日3回連続経口投与した時、血漿中濃度は2日目には定常状態に達し、以後血漿中濃度の増加は認められず、体内への蓄積性はないと考えられた¹⁰⁾。食事摂取による体内動態に及ぼす影響は、吸収速度は若干低下する傾向にあるが、吸収率に差はなく、臨床問題とはならない^{11~13)}。また、不整脈患者に cibenzoline 注射液

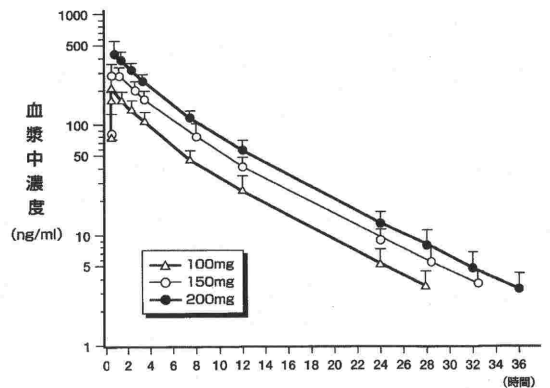


図2 Cibenzoline 単回経口投与後の cibenzoline 血漿中濃度

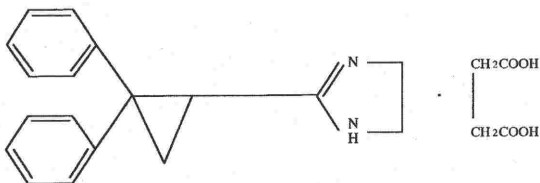


図1 Cibenzoline 構造式

表1 Cibenzoline 単回経口投与時の体内動態

投与量 (mg)	Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC _{0~∞} (ng·hr/ml)
100	201 ± 39	1.5 ± 0.5	5.3 ± 0.6	1248 ± 251
150	311 ± 43	1.5 ± 0.5	5.5 ± 0.7	2032 ± 335
200	478 ± 120	1.3 ± 0.5	5.6 ± 0.4	2765 ± 516

*群馬県立循環器病センター循環器内科

1. 4 mg/kgを静注した場合、血漿中濃度は見かけ上3相で消失し、最終相の半減期は7.0時間であった(図3, 表2)⁷⁾.

2. 代謝及び排泄

健常成人に100-200 mgを単回経口投与した場合、投与後48時間までに未変化体 cibenzoline として55-62%が尿中に排泄される⁹⁾. 外国において、健常成人に¹⁴C 標識 cibenzoline を単回経口投与した場合、尿中への放射能排泄率は最初の24時間で投与量の75.4%, 6日間では85.7%であった. 糞便中へは6日間で投与量の13.2%が排泄された¹⁴⁾. Cibenzoline は主として未変化体(活性型)のまま尿中に排泄されるため、腎機能低下に伴い、AUCの増大及び全身クリアランスの減少が認められ、体内からの消失は遅延するものと考えられており、腎障害患者や高齢患者では用法・用量の調節が必要である.

薬理作用

1. 電気生理学的作用

ウサギ、イヌ、モルモット及びカエルの各種摘出心筋標本を用い、微小電極法にて細胞活動電位を測定した成績から cibenzoline は 1-30 μM の

濃度で心房筋及び心室筋の活動電位の振幅とともに最大脱分極速度 (Vmax) を抑制し、ヒス束-プルキンエ線維及びプルキンエ線維-乳頭筋の各部位間の持続時間と不応期を延長させた^{2,15)}. また、cibenzoline は Ca²⁺や K⁺電流に対しても抑制作用を示し、リエントリー性不整脈の発生を促進させる原因を成すことが知られている心筋低酸素下での活動電位持続時間の短縮を抑制、膜電位固定法による試験では、心房筋及び心室筋において Na⁺の速い内向き電流、K⁺の外向き電流及び緩徐な Ca²⁺内向き電流を減少させた¹⁶⁾.

2. 実験的不整脈に対する作用

イヌの冠動脈二段階結紮、ジギタリスによる誘発心室性不整脈を抑制し、その効果はdisopyramide に比べ強く、持続的で、各々の最小有効血漿中濃度は1.9 μg/ml, 0.6 μg/ml と低かった. 一方、エピネフリン誘発不整脈に対する cibenzoline の最小有効血漿中濃度は3.5 μg/ml と、上記2つのモデルで得られた濃度より数倍高かったが、やはり抑制効果を示した. 冠動脈結紮と電気刺激を組み合わせた不整脈は心筋内のリエントリー機序が主体といわれているが、cibenzoline はこの不整脈モデルに対しても抑制効果を示した³⁾.

3. 心筋代謝に対する作用

麻酔イヌにおいて、心筋虚血による心筋 ATP 含量の低下、乳酸含量の増加及び心筋アシドーシスに対して改善作用を示す. Cibenzoline は冠動脈血流増加作用を持たないが、虚血による心筋エネルギー状態の悪化を防ぐ作用を示した¹⁷⁾. 虚血や低酸素下で起こる心筋の電気現象の変化を抑制するという報告と併せて考えると、cibenzoline は虚血心筋に対し、抗不整脈作用と共に心筋保護作用も有すると考えられる.

4. 心行動態に対する作用

抗不整脈作用発現量では血行動態に対して特に障害となる影響を及ぼさない. 麻酔イヌあるいは冠動脈狭窄イヌでは心筋収縮力、心拍出量及び左心室仕事量に対する抑制作用はジソピラミドよりも弱く、また左室内圧 max dp/dt に対して影響を及ぼさない.

5. 腎動脈及び冠動脈血流量に対する影響

麻酔イヌ及び冠動脈狭窄イヌを用いて、抗不整脈作用発現量での血行動態に及ぼす影響をみたところ、軽度の心筋収縮力抑制と、冠動脈狭窄イヌ

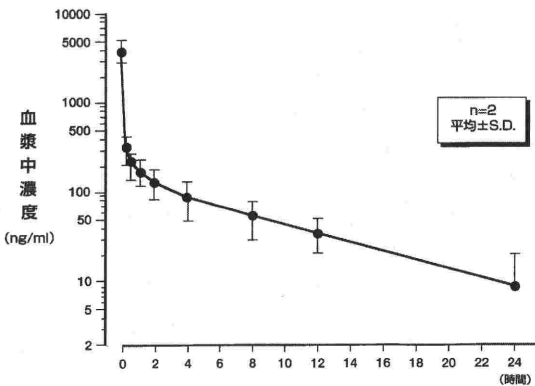


図3 不整脈患者における血漿中濃度

表2 不整脈患者における血漿中濃度

T1/2 (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	Clr (ml/min)
7.0±2.4	1,467±726	742±266

(平均± S.D., n=12)

での1回拍出量及び心仕事係数の低下がみられたが、心拍出量、左心室仕事量、左心室内圧 max dp/dt、腎動脈及び冠動脈血流量には特に明らかな変化は認められず、更に他の血行動態パラメータにも影響はみられず、抗不整脈薬としての治療用量では、血行動態に対して特に障害となる影響を及ぼさないことが示唆された。

6. 抗コリン作用

Cibenzoline は抗コリン作用を有するが、モルモット摘出心筋での収縮に拮抗する作用は disopyramide にくらべて弱く³⁾、モルモット回腸の場合では時の約1/15との報告がされている¹⁸⁾ (図4)。

臨床効果

心室性期外収縮に対しては、用量検索試験、二重盲検試験及び一般臨床試験での有効性の判定をしえた234例について「中等度改善」以上でみた有効率は62% (145/234例) であった。cibenzoline 約4 mg/kg単回経口投与時の体内動態と効果の関係について検討した試験では、心室性期外収縮数が1000個/日以上上の症例での最小有効血漿中濃度は329 ng/mlで、効果発現時間は2.4時間、効果持続時間は6.5時間で、心室性期外収縮数が7200個/日以上上の症例では、各277 ng/ml、1.7時間、7.8時間であった^{19, 20)}。上室性不整脈(上室性期外収縮、発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動)に対しては効果判定総症例408例中280例(有効率68.6%)が有効であった²¹⁾。

また、cibenzoline 約1.4 mg/kg静脈内投与によ

り、期外収縮は5-30分までにはほぼ100%の抑制が持続した²²⁾。ヒトの血行動態に対しても1回50-200 mgの単回経口投与あるいは1回300-600 mgを連続経口投与した場合、健常者^{23, 24)}あるいは不整脈患者²⁵⁾のいずれにおいても、左心室機能、血圧および心拍数に対し特に明らかな影響は認められなかった。

副作用

副作用は約11%の頻度で見られ、主なものは口渴、食欲不振、低血糖、胃部不快感、ふらつきおよびGPT上昇などで、その他には房室ブロック、QRS幅、PR時間、QT時間の延長なども報告されている^{5, 26)}。

考察

Cibenzoline の主な薬理作用は心筋のNaチャンネル遮断作用であり、電気生理学的分類であるVaughan Williamsの分類においてIa群に属する薬剤である。同じIa群に属するものとしてquinidine, procainamide, disopyramide などがある。中でもcibenzolineの抗不整脈作用の強さは実験的^{3, 4)}および臨床的⁶⁾に他の抗不整脈と同等もしくはそれ以上であることが確認されている。また従来から広く使用されているdisopyramideに比べ抗コリン作用が弱く、口渴・排尿困難といった副作用が少ない¹⁸⁾。しかし排泄のほとんどが腎であるため、高齢者あるいは腎機能障害例においては、血中濃度が高くなることによる低血糖、催不整脈作用がまれに生じる。ゆえにこのような症例においては低用量からの投与が望ましく、血中濃度を定期的に測定することにより、副作用の発現に十

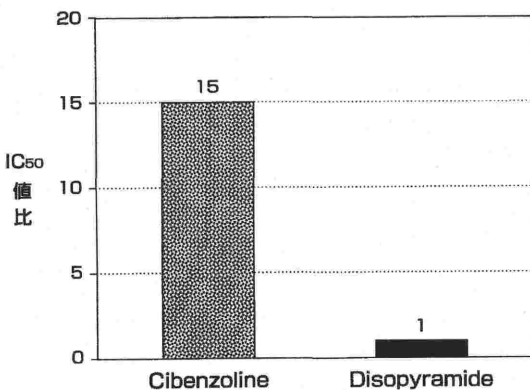


図4 モルモットでの抗コリン作用

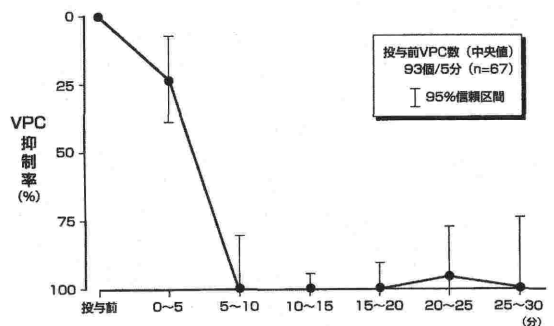


図5 期外収縮抑制率

表3 Sicilian Gambit 分類

薬物名	チャネル						受容体				ポンプ	臨床効果			ECG		
	Na			Ca	K	If	α	β	M2	A1	Na-K ATPase	左室機能	洞調律	心副外作用	PR	QRS	JT
	Fast	Med	Slow														
リドカイン	○											→	→	◎			↓
メキシレチン	○											→	→	◎			↓
プロカインアミド		Ⓐ			◎							↓	→	●	↑	↑	↑
ジソピラミド		Ⓐ			◎				○			↓	→	◎	↑↓	↑	↑
キニジン		Ⓐ			◎		○		○			→	↑	◎	↑↓	↑	↑
プロパフェノン		Ⓐ						◎				↓	↓	○	↑	↑	
アプリンジン		Ⓘ		○	○	○						→	→	◎	↑	↑	→
ジベンゾリン			Ⓐ	○	◎				○			↓	→	○	↑	↑	→
ピルメノール			Ⓐ		◎				○			↓	↑	○	↑	↑	↑→
フレカイニド			Ⓐ		○							↓	→	○	↑	↑	
ピルジカイニド			Ⓐ									↓→	→	○	↑	↑	

抗不整脈作用の相対強度：○=低 ◎=中 ●=強 A=活性化した状態での遮断薬 I=不活性化の遮断薬

分留意する必要がある。

近年、従来の Vaughan Williams 分類の限界から Sicilian Gambit による新分類が提示された。この分類には各不整脈治療薬の多様な薬理作用をできるだけ正確に判り易く表示するため、スプレッドシート方式ですべての薬物のチャネルや受容体への作用が記載されている(表3)。Sicilian Gambit における cibenzoline のチャネルおよび受容体への作用は以下のごとくである²⁷⁾。

- ・強い Na チャネル抑制作用
- ・中等度の K チャネル (IKs, IKr, IK1, IK, Ach, IK, ATP) 抑制作用
- ・弱い Ca チャネル抑制作用
- ・ムスカリン (M2) 受容体に対し弱い遮断作用

結 語

Cibenzoline は Na チャネルのみならず, K, Ca チャネル抑制作用も持つことにより, 従来の薬物が無効であった症例に対しても高い効果を示すと考えられる。

文 献

1) Satoh H, Ishii M, Hashimoto K : Effect of cibenzoline, a class I antiarrhythmic drug, on action potential in canine ventricular muscle. Jpn J Pharmacol 44 : 113-119, 1987
 2) Arena JP, McArdle JJ, Laxminarayan S : Characterization of the class I antiarrhythmic activity of cibenzoline

succinate in guinea pig papillary muscle. J Pharmacol Exp Ther 240 : 441-450, 1987
 3) Furuta T, Toyama J, Yamada K : Comparative study of cibenzoline and disopyramide on fast channel blocking and anticholinergic action in isolated guinea pig cardiac muscle. Environ Med 27 : 99-104, 1983
 4) Hashimoto K, Akiyama K, Mitsuhashi H : Antiarrhythmic plasma concentrations of cibenzoline on canine ventricular arrhythmias. J Cardiovasc Pharmacol 9 : 148-153, 1987
 5) 林 輝美, 高柳 寛, 諸岡成徳ら : cibenzoline 経口剤の左心機能に及ぼす影響—Mモード・エコー図および左室収縮時間による検討—。薬理と治療 16 : 3333-3341, 1988
 6) Tanabe T, Yoshikawa H, Furuya H : Therapeutic effectiveness and plasma levels of single or combination use of class I antiarrhythmic agents for ventricular arrhythmias. Jpn Circ J 52 : 298-305, 1988
 7) 新 博次, 飯田恵子, 洪基 哲ら : 新しい抗不整脈薬 cibenzoline の電気生理学的効果。呼吸と循環 36 : 1119-1124, 1988
 8) Kühlkamp V, Meerhof J, Schmidt F, et al : Electrophysiologic effects and efficacy of cibenzoline on stimulation-induced atrial fibrillation and flutter and implications for treatment of paroxysmal atrial fibrillation. Am J Cardiol 65 : 628-632, 1990
 9) 寺川雅人, 桑原徳康, 野田耕世ら : Cibenzoline 単回経口投与時のヒトでの体内動態。薬物動態 3 : 773-783, 1988
 10) 寺川雅人, 桑原徳康, 野田耕世ら : Cibenzoline 連続経口投与時のヒトでの体内動態。薬物動態 3 : 761-771, 1988
 11) 加藤林也, 外畑 巖, 宮垣仁實ら : 不整脈治療薬 cibenzoline 経口投与時の急性心筋梗塞患者における薬物動態の検討。薬理と治療 16 : 4813-4820, 1988
 12) Massarella JW, Silvestri T, DeGrazia F, et al : Effect of

- congestive heart failure on the pharmacokinetics of cibenzoline. *J Clin Pharmacol* 27:187-192, 1987
- 13) Massarella JW, Blumenthal HP, Silvestri T, et al: Effect of food on cibenzoline bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol* 30:367-369, 1986
 - 14) Massarella JW, Loh AC, Williams TH, et al: The disposition and metabolic fate of ¹⁴C-cibenzoline in man. *Drug Metab Dispos* 14:59-64, 1986
 - 15) Millar JS, Vaughan Williams: Effects on rabbit nodal, atrial, ventricular and Purkinje cell potentials of a new antiarrhythmic drug, cibenzoline which protects against action potential shortening in hypoxia. *Br J Pharmacol* 75:469-478, 1982
 - 16) Holck M, Osterrieder W: Inhibition of the myocardial Ca²⁺ inward current by the class 1 antiarrhythmic agent, cibenzoline. *Br J Pharmacol* 87:705-711, 1986
 - 17) 大見広規, 日野智子, 山本公信: Cibenzoline の虚血心筋におよぼす作用. *日本薬理学雑誌* 92:325-335, 1988
 - 18) Cazes M, Chassaing C, Martinet A, et al: Comparison of anticholinergic effects of cibenzoline, disopyramide, and atropine. *J Cardiovasc Pharmacol* 15:308-316, 1990
 - 19) 加藤林也, 外畑 巖, 宮垣仁實ら: 不整脈治療薬 cibenzoline の単回経口投与時の薬物動態と心室期外収縮に対する効果. *臨床薬理* 20:363-372, 1989
 - 20) 加藤和三, 飯沼宏之, 細田瑛一ら: 心室性期外収縮に対する cibenzoline の臨床効果と安全性—Disopyramide を対照とした多施設二重盲検群間比較法による検討—. *臨床評価* 17:11-34, 1989
 - 21) 加藤和三, 飯沼宏之, 細田瑛一ら: 上室性期外収縮に対する cibenzoline の臨床効果と安全性—Disopyramide を対照とした多施設二重盲検群間比較法による検討—. *臨床評価* 17:35-55, 1989
 - 22) 加藤和三, 飯沼宏之, 細田瑛一ら: 心室期外収縮に対する cibenzoline 注射剤の臨床効果と安全性—Disopyramide を対照薬とした多施設二重盲検群間比較法による検討—. *臨床評価* 19:439-459, 1991
 - 23) 中島光好, 金丸光隆, 寺川雅人ら: Cibenzoline Succinate の第 I 相試験 (1)—単回経口投与試験—. *薬理と治療* 16:3259-3277, 1988
 - 24) 中島光好, 金丸光隆, 寺川雅人ら: Cibenzoline Succinate の第 I 相試験 (2)—連続経口投与試験—. *薬理と治療* 16:3279-3296, 1988
 - 25) 松崎益徳, 伊達俊明, 高橋徹朗ら: 新抗不整脈剤 Cibenzoline の心行動態に及ぼす影響—心エコー法による検討—. *Ther Res* 9:423-429, 1988
 - 26) 加藤和三, 飯沼宏之, 細田瑛一ら: 新抗不整脈剤 cibenzoline の心室性期外収縮に対する臨床効果と安全性—多施設二重盲検群間比較法による至適用量の検討—. *臨床評価* 16:643-660, 1988
 - 27) 児玉逸雄: シシリアンガンビットから見たシベンゾリン. *Physicians Ther Manual* 8:1-2, 1997