

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

薬理と治療 (1988.04) 16巻4号:1747~1758.

心室性期外収縮に対するMexiletineの臨床効果およびその消化器系副作用の対策について

川村祐一郎、田中秀一、松橋浩伸、尾畑弘美、丸山純一、  
今本哲郎、長谷部直幸、山下裕久、小野寺壮吉

# 心室性期外収縮に対する Mexiletine の臨床効果および その消化器系副作用の対策について

旭川医科大学 第一内科

川村 祐一郎 田中 秀一 松橋 浩伸  
尾畑 弘美 丸山 純一 今本 哲郎  
長谷部 直幸 山下 裕久 小野寺 壮吉

## 緒言

Mexiletine (MX) は、Vaughan Williams 分類の Ib に属する抗不整脈薬で、血中半減期が長いこと<sup>1)</sup>、経口投与でも有効であることから、主に心室性不整脈の治療に広く使用されており、その有効性に関する報告も数多い<sup>2-7)</sup>。しかしながら、本剤にはいくつかの副作用が報告されており、中でも消化器系副作用（上腹部不快感、嘔気、食欲不振など）は日常診療上遭遇することは稀でなく<sup>6,7)</sup>、不整脈に対しては有効でありながら消化器症状のために減量あるいは中止を余儀なくされる場合も少なくない。

今回われわれは、心室性期外収縮 (VPC) に対する MX の有用性について、おもに24時間連続心電図（ホルター心電図：DCG）を用い検討するとともに、消化管粘膜表面麻酔薬オキセサゼイン (OX) および消化管運動改善薬マレイン酸トリメプテン (TM) の消化器症状に対する予防効果について検討したので報告する。

## I 対象と方法

### 1 対象

昭和60年10月から62年3月までの1年6ヵ月間に旭川医科大学第一内科に入院あるいは外来通院した患者のうち、DCG で1000個/24時間以上のVPCが確認されたものを対象とした。ただし、① NYHA Ⅲ度以上の心不全、② 第Ⅱ度以上の房室ブロックおよび洞不全症候群、③ 急性心筋梗塞、④ 妊婦および授乳中の女性、⑤ その他、主治医が不相当と認めた患者、のいずれかの項目に該当する患者は除外した。なお、性別は問わず、年齢は15歳以上とし、試験期間中は入院・外来の変更を行わないこととした。

### 2 試験方法

#### 1) 使用薬剤

- ①メキシチール®50カプセル (MX 50 mg 含有) およびメキシチール®100カプセル (100 mg 含有)

## Clinical Study of Mexiletine about the Effects on the Ventricular Premature Contractions and the Countermeasures for the Side Effects in Digestive System

Yuichiro Kawamura *et al.*: 1st Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

②ストロカイン®錠 (OX 5 mg 含有)

③セレキノン®錠 (TM 100 mg 含有)

2) 投与方法

a) 単純投与群 (S群)

観察期またはすでに抗不整脈薬の投与を受けている患者については、7日間以上の wash out 期間を設けたのち、MX 300 mg/日分3を14日間以上投与した。有効でないと考えられた場合、あるいは一部の症例では当初より450 mg/日分3を14日以上投与した。

b) ストロカイン群 (OX 群)

a) に、投薬開始時より OX 15 mg/日分3を併用して内服させた。

c) セレキノン群 (TM 群)

a) に、投薬開始時より TM 300 mg/日分3を併用して内服させた。

試験期間中は他の抗不整脈薬の使用は禁止した。ただし、試験前から継続投与しているジギタリス製剤、利尿薬および不整脈に影響を及ぼさないとされる消化器症状以外の合併症治療薬は、その用法・用量を変更せずに投与を継続した。

3) 観察項目および時期

観察期あるいは wash out 終了時、300 mg 投与終了時および一部の症例では450 mg 終了時に、以下の各項目について検査および観察を行った。

DCG: 1日の総 VPC 数, couplet (2連発の VPC) 数, VT (3連発以上の VPC) 数を計測した

12誘導 ECG: RR 間隔, PQ 時間, QRS 幅, QTc を測定した

自覚症状: 不整脈に基づく自覚症状 (動悸, 胸部不快感, 心拍不整感, 眩暈など) について聴取し, その程度を高度, 中等度, 軽度, なしの4段階で評価した

臨床検査: 血液一般 (赤血球, 白血球, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板), 血液生化学 (GOT, GPT, Al-P, LDH, 総ビリルビン, BUN, クレアチニン, 総コレステロール), 血清電解質 (Na, K, Cl), 尿一般 (蛋白, 糖, ウロビリノーゲン) について検査した

副作用: とりわけ消化器症状については詳細に聴取し, 出現日時, 症状, 程度, 経

表 1 症例一覧表

症例番号	性別	年齢	診断名	基礎疾患	最終投与量 (mg/日)	VPC数 (/日)	
						投与前	投与後
1	女	16	VPC	なし	300	20817	11057
2	男	39	VPC	なし	300	9378	4122
3	男	57	VPC	なし	300	23146	15149
4	女	35	VT	なし	450	10425	7303
5	男	33	VPC	弁膜症	300	4797	813
6	男	77	VPC	なし	300	14119	6259
7	男	36	VPC	なし	450	14101	1136
8	女	51	VPC	心筋症 (拡張型)	300	3374	2889
9	男	67	VPC	高血圧症	300	3164	1839
10	女	66	VPC	なし	300	4002	43

過、処置、転帰および MX との関連性を記載した

### 3 評 価

#### 1) 自覚症状改善度

不整脈に基づく自覚症状があった場合、投与前と MX 投与期を比較して、① 著明改善、② 中等度改善、③ 軽度改善、④ 不変、⑤ 悪化、の 5 段階で評価した。なお、試験期間を通して自覚症状のみられなかった場合は「自覚症状なし」とした。

#### 2) 全般改善度

DCG による VPC 重症度および自覚症状に対する効果を総合して、1) と同様の 5 段階で評価した。

#### 3) 副作用に関する比較検討

出現したすべての副作用、臨床検査値の異常およびその後の経過について詳細に検討した。また、消化器系副作用の出現頻度および内容については S 群、OX 群、TM 群間の比較検討を行った。

#### 4) 有用度

全般改善度および副作用の出現状況を総合して、① 極めて有用、② 有用、③ やや有用、

④ 有用とは思われない、⑤ 好ましくない、の 5 段階で評価した。

## II 結 果

今回評価の対象となったのは男 24 例、女 15 例の計 39 例であった (表 1)。平均年齢および基礎心疾患の内訳は表 2 のとおりであった。

### 1 心室性期外収縮 (VPC) 改善度

#### 1) VPC 数減少率

DCG による 24 時間総 VPC 数は、全症例では投与前  $10585 \pm 1501$  (mean  $\pm$  SE) に対し、投与後  $3887 \pm 868$  と有意に減少していた。これを、MX 300 mg 使用前および 450 mg 使用前後に分けて検討すると、それぞれ  $10973 \pm 1628$  から  $4635 \pm 1207$ 、 $12039 \pm 2497$  から  $6680 \pm 1788$  と、やはりいずれも有意に減少していた (図 1)。

減少率により患者を 5 段階に区分すると、全症例では、75% 以上の減少を認めたものは 46.2%、50% 以上の減少は 61.6% であった。なお比較的症例数の多かった特発性 VPC および拡張型心筋症 (DCM) の症例について個々に検討しても減少率には差がなかった (図 2)。一方、

Lown 分類		不整脈改善度	自覚症状改善度	全般改善度	有用度	副作用
投与前	投与後					
2	2	軽度改善	症状なし	軽度改善	やや有用	—
2	2	中等度改善	症状なし	中等度改善	有用	—
4A	4A	不変	症状なし	不変	有用と思われない	—
4A	2	著明改善	中等度改善	中等度改善	極めて有用	—
2	2	中等度改善	不変	中等度改善	有用	—
4A	4A	軽度改善	症状なし	軽度改善	やや有用	—
4A	4A	中等度改善	軽度改善	中等度改善	有用	—
4A	4A	不変	不変	不変	有用と思われない	食物つかえ感
4A	3	中等度改善	不変	中等度改善	有用	—
4A	3	著明改善	著明改善	著明改善	極めて有用	—

表1 つづき

症例 番号	性別	年齢	診断名	基礎疾患	最終 投与量 (mg/日)	VPC数(/日)	
						投与前	投与後
11	男	68	VPC	心筋症(拡張型)	300	6432	12475
12	女	53	VPC	心筋症(拡張型)	300	2348	4811
13	女	61	VPC	なし	300	2491	2334
14	女	54	VPC	なし	300	18516	10700
15	女	52	VPC	心筋症(拡張型)	300	1717	320
16	男	50	VPC	甲状腺機能亢進症	300	31998	24
17	男	55	VPC	肺性心	300	26635	239
18	女	63	VPC+VT	心サルコイドーシス	450	1352	363
19	男	60	VPC	なし	300	22965	3
20	男	47	VPC	なし	300	33879	40
21	女	53	VPC	高血圧症	450	2258	82
22	男	43	VPC	なし	300	27392	23130
23	女	68	VPC+VT	弁膜症	300	8525	823
24	女	56	VPC	なし	300	9591	547
25	男	46	VPC	弁膜症術後	300	3706	1212
26	女	26	VPC	なし	300	10775	14120
27	男	57	VPC+VT	心筋症(拡張型)	300	17180	679
28	女	40	VT	なし	300	3775	12002
29	男	58	VT	陳旧性心筋梗塞	300	2396	91
30	女	61	VPC	なし	300	3365	0
31	男	47	VPC	心筋症(拡張型)	300	2369	1094
32	男	65	VPC+VT+Vf	心筋症(拡張型)	300	23084	4263
33	男	28	VPC+VT	なし	300	11686	3624
34	女	60	VPC	心筋症(拡張型)	300	2117	1018
35	男	64	VT	心筋症(拡張型)	300	1782	2287
36	男	59	VPC+VT+Vf	心筋症(拡張型)	300	11561	3174
37	女	69	VPC	心筋症(拡張型)	300	5106	0
38	男	77	VPC	虚血性心疾患	300	6196	838
39	男	51	VPC	心筋症(拡張型)	300	4284	599

VPC: 心室性期外収縮

VT: 心室性頻拍

Vf: 心室細動

Lown 分類		不整脈改善度	自覚症状改善度	全般改善度	有用度	副作用
投与前	投与後					
4 B	4 A	不変	不変	不変	有用と思われない	—
4 A	4 A	悪化	不変	不変	好ましくない	のどのつかえ感
3	2	不変	不変	不変	有用と思われない	—
4 A	2	中等度改善	中等度改善	中等度改善	有用	—
2	1	中等度改善	中等度改善	中等度改善	有用	—
2	3	著明改善	不変	中等度改善	極めて有用	—
4 A	3	著明改善	中等度改善	中等度改善	極めて有用	嘔気
4 A	3	中等度改善	軽度改善	中等度改善	有用	—
4 A	1	著明改善	著明改善	著明改善	極めて有用	—
4 A	4 A	著明改善	不変	著明改善	極めて有用	—
4 A	1	著明改善	著明改善	著明改善	極めて有用	—
4 A	4 A	不変	不変	不変	有用と思われない	—
4 A	4 A	中等度改善	軽度改善	中等度改善	有用	—
4 A	1	中等度改善	軽度改善	軽度改善	有用	嘔気, 胃部不快感
4 A	2	中等度改善	中等度改善	中等度改善	有用	—
2	2	不変	症状なし	不変	有用と思われない	嘔気, 上腹部痛
4 A	4 A	中等度改善	不変	中等度改善	有用	—
4 A	4 A	軽度改善	軽度改善	軽度改善	やや有用	—
4 A	1	著明改善	中等度改善	著明改善	極めて有用	—
2	1	著明改善	中等度改善	著明改善	極めて有用	—
4 A	3	中等度改善	不変	軽度改善	やや有用	—
4 B	4 A	中等度改善	不変	軽度改善	やや有用	—
4 A	4 A	軽度改善	軽度改善	軽度改善	やや有用	胃部つかえ感
4 A	4 A	軽度改善	不変	軽度改善	やや有用	—
4 A	4 A	軽度改善	不変	軽度改善	やや有用	—
4 B	4 A	中等度改善	中等度改善	中等度改善	有用	—
4 A	0	著明改善	著明改善	著明改善	極めて有用	胸やけ
4 A	3	中等度改善	中等度改善	中等度改善	有用	—
3	3	中等度改善	症状なし	中等度改善	有用	—

表 2 Patients

Male	24	Idiopathic	17
Female	15	DCM	12
Total	39	VHD	3
Age	53.3±14.0	IHD	2
		Others	5

DCM: Dilated cardiomyopathy

VHD: Valvular heart disease

IHD: Ischemic heart disease

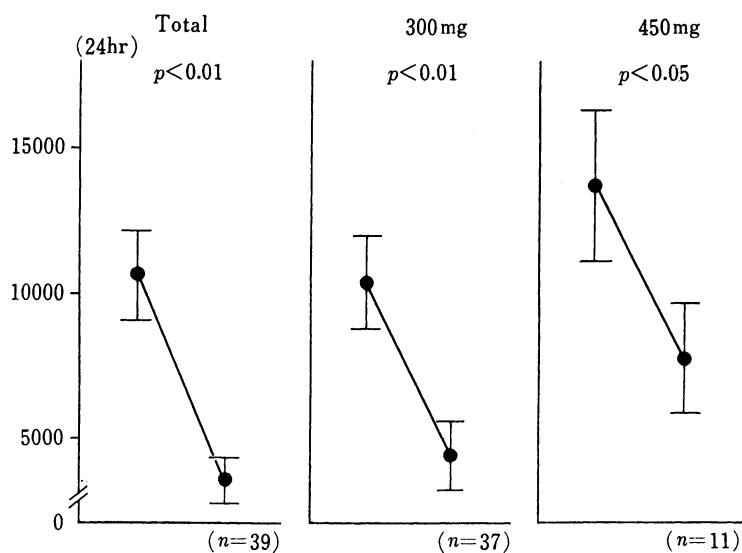


図 1 VPC 数減少率

couplet を有していた症例における, 90% 以上の couplet 数の減少をみた症例の割合は, 全症例では 68.9%, 特発性 VPC 72.7%, DCM 40.0%であった (図 3)。

## 2) VPC 重症度

Lown らの分類による VPC 重症度の推移を図 4 に示した。39 例中, 投与前に比し, 2 grade 以上の改善を認めたものは, 300 mg 投与後では VPC が全く消失すなわち grade-0 に至った 3 例を含む 8 例 (20.5%), 1 grade 以上の改善は 27 例 (69.2%) であった。また悪化が 2

例に認められた。一方, 450 mg 投与後では grade の改善は 11 例中 3 例 (27.3%) であった。また特発性 VPC と DCM の各症例群について検討すると, それぞれ 17 例中 10 例 (58.8%), 12 例中 7 例 (50.0%) であり, 後者には grade-0 に至ったものはなく, 1 例が悪化していた (図 5)。

## 2 心電図所見および胸部レ線写真所見

MX 投与前後の RR 間隔, PQ 時間, QRS 幅, QTc および胸部レ線写真上の心胸郭比 (CTR) の平均を図 6 に示した。いずれの指標

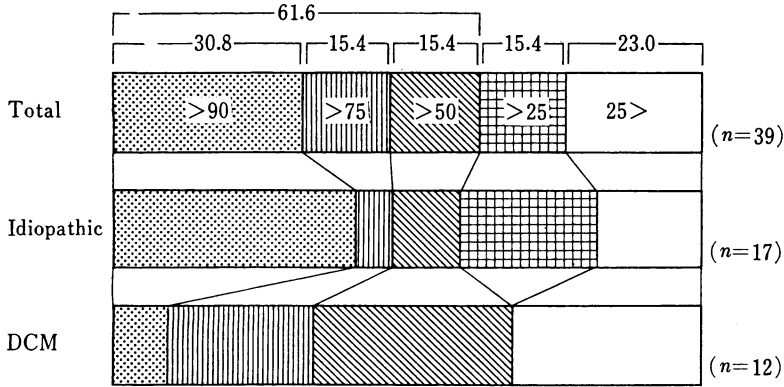


図 2 VPC 数減少率 (%) による区分

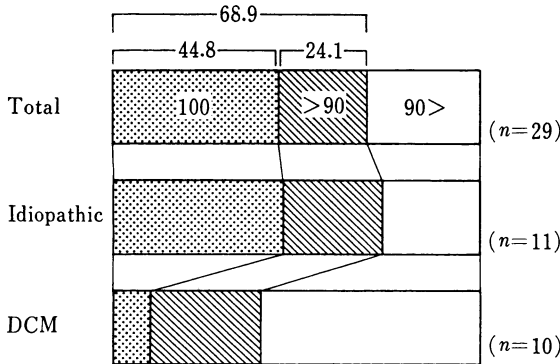


図 3 Couplet 数減少率 (%) による区分

も有意な変化を示さなかった。

### 3 収縮期および拡張期血圧の変化

図 7 に示すごとく、いずれも有意な変化を示さなかった。

### 4 副作用

S 群, OX 群, TM 群はそれぞれ 24 例, 7 例, 8 例であり、各群別の消化器系副作用の出現頻度は、S 群 6 例 (25%), OX 群 1 例 (14.3%), TM 群なし (0%) であった (図 8)。7 例の副作用の内容、併用薬および経過を表 3 に示したが、結局、全 OX 投与例 (9 例) 中副作用の残存したのは症例 1 および 2 の計 2 例 (22.2%) であり、TM 投与例 (11 例) では MX 450 mg を投与していた 1 例 (症例 4) の

み (9.1%) であった。今回の検討では、他の副作用および臨床検査値の異常を呈した症例はみられなかった。

### 5 効果判定結果

図 9 に示した。不整脈改善度は数の減少率とともに重症度の改善も加味して主治医が判定した。「有用」以上と判定されたものは 24 例 (61.5%), 「やや有用」以上は 32 例 (82.1%) であった。

## III 考 按

Mexiletine (MX) は lidocaine と同様、心筋細胞の活動電位の最大脱分極速度を減少させ<sup>8)</sup>、活動電位持続時間を短縮させる<sup>9)</sup>。洞周



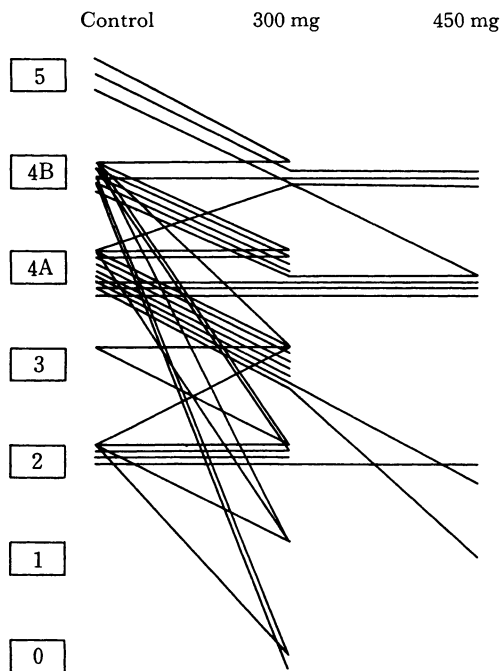


図4 Lown's grade の改善  
(300 mg と 450 mg)

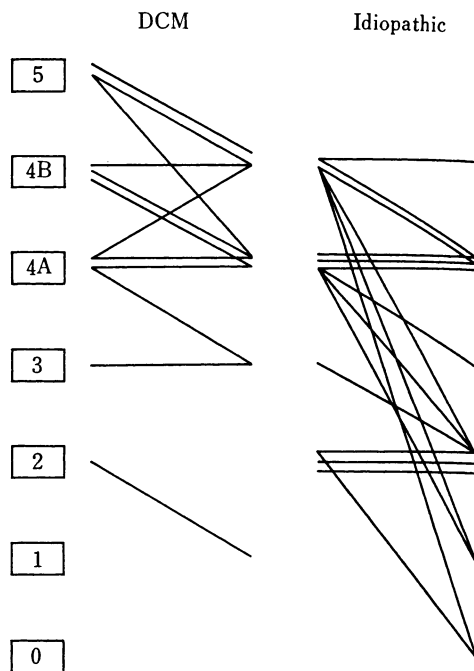


図5 Lown's grade の改善  
(拡張型心筋症と特発性 VPC)

期、房室伝導時間、His-Purkinje 線維の伝導時間には影響を与えず<sup>10)</sup>、また陰性変力作用も少ないとされる<sup>11)</sup>。一方、lidocaine と異なり経口投与後の systemic availability が高く、経口投与に適しており<sup>11)</sup>、また半減期も 9~12 時間と長い。

MX は 1975 年ごろより欧米において種々の型の VPC に使用されており、最近わが国でも一般に使用が可能となり、その有効性についての報告が累積されつつある<sup>2~7)</sup>。DCG を用いた VPC 減少率による評価では、約 50~70% の症例に有効であったとするものが多い<sup>4~7)</sup> が、今回のわれわれの検討結果 (61.6% の症例に 50% 以上の VPC の減少を認めた) もほぼ同様であった。以前にわれわれが行った 28 例の VPC に対する disopyramide (DP) 300 mg と procainamide (PA) 1125 mg の効果の比較検討<sup>12)</sup> では、50% 以上の減少例は DP 50%、PA 32%、また Lown 分類における 1 grade 以上の

改善例は、DP 36%、PA 29% であり、いずれも今回の MX のほうがより優れているという結果であった。

一方、特発性 VPC と DCM を比較すると、VPC の減少率には差がなかったが、couplet 数の減少および grade の改善は DCM においては劣るように思われた。DCM における高度の心室性不整脈はしばしば突然死の原因となるため、その治療が不可欠であることは論を待たない<sup>13)</sup>が、Ia 群を始めとする各種抗不整脈薬は、陰性変力作用を有していることから本症には使用しにくい<sup>11)</sup>。Ib 群である MX は比較的安全に使用できると考えられ、その有効性に期待がかけられる。しかし今回われわれが用いた量 (300 ないし 450 mg/日) の単独投与ではいまだ効果が不十分と思われ<sup>4)</sup>、今後さらに大量投与での、あるいは他剤との併用下における有効性の検討が必要であろう。

ところで、MX における副作用、中でも消

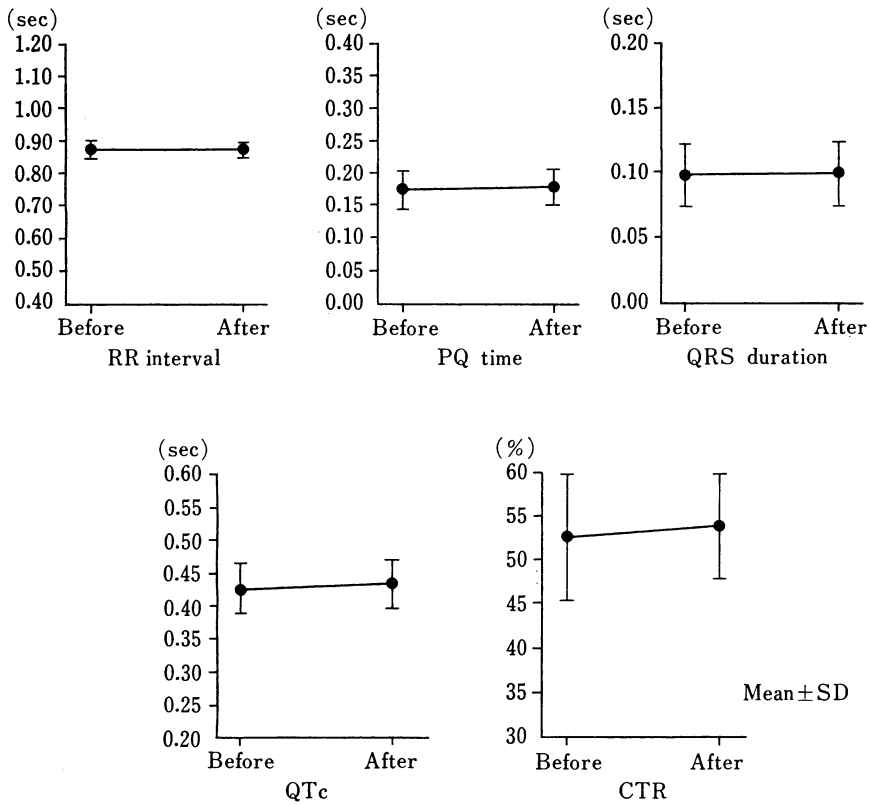


図 6 心電図および胸部レ線写真上の心胸郭比 (CTR) の平均

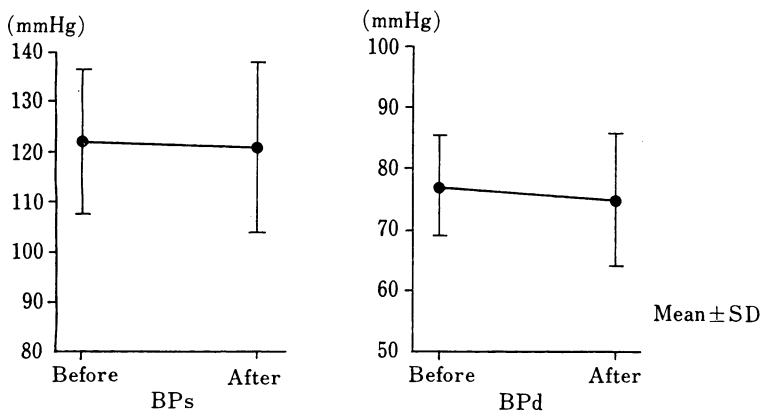


図 7 収縮期および拡張期血圧の変化

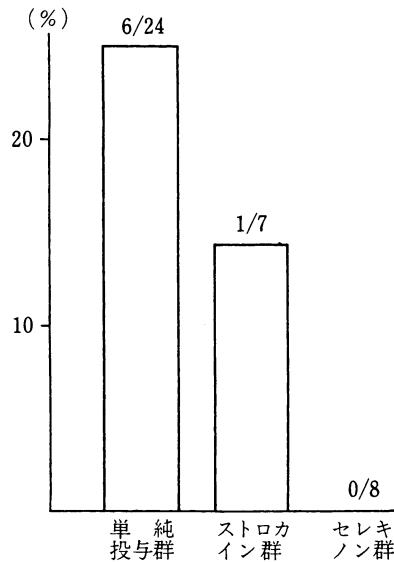


図 8 消化器系副作用出現頻度

表 3 副作用一覧表

No.	性	年齢	体重	基礎疾患	投与量	併用薬	症状	経過
1	女	51	49	HCM	300 450	なし	食物つかえ感	300 mg 投与時, ストロカイン 3錠にて軽快。 450 mg 投与時, ストロカインにて軽快せず。 セレキノノン 3錠にて軽快
2	女	53	47	HCM 心不全(I)	300 450	ストロ カイン	のどのつかえ 感	軽症のため, 経過観察
3	男	55	45	肺性心	300	なし	嘔気	内服 4日目より出現, セレキノノンにて軽快
4	女	56	49	なし	300 450	なし	嘔気 (300) 胃部不快感 (300, 450)	300 mg 投与時, セレキノノン 3錠にて軽快。 450 mg 投与時, セレキノノンにて軽快せず減量
5	女	26	45	なし	300	なし	嘔気 上腹部痛	ストロカイン 3錠にて消失
6	男	28	71	なし	300	なし	胃部つかえ感	患者の希望により他剤に変更
7	女	69	63	HCM	300	なし	胸やけ	服薬継続にて 4日目消失

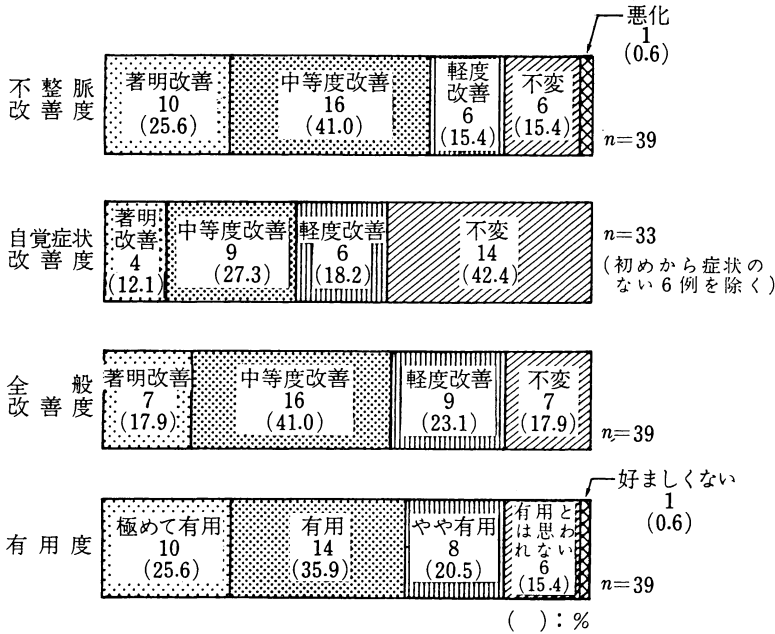


図9 効果判定結果

化器症状は臨床上しばしば問題となる。八巻らは47例中7例(16%)に消化器症状の出現をみており、うち5例は減量あるいは中止せざるをえなくなっている<sup>7)</sup>。われわれの結果では、単純投与群(S群)24例中6例(25%)とさらに高率であった。今回2種類の異なった作用機序を有する消化器症状改善剤をあらかじめ併用(一部は症状出現後追加投与)し、予防効果について検討したところ、両剤ともに効果が認められ、とくにTMは、併用例では1例にも症状の出現をみず、追加投与例を含めても、11例中450mg投与の1例に症状の残存をみたのみであった。MXの消化器症状の発現機序はいまだ明らかではないが、2剤ともに有効であったことより単一ではないと考えられる。しかしながら、症状の内容には「腹痛」よりもむしろ「食物つかえ感」「嘔気」が多く、また両薬剤のうちTMがより有効と思われた点を考慮すると、消化管運動障害が症状の主たる原因であり、その改善薬の併用により、MXの継続投与は充分可能であると考えられる。

結 語

抗不整脈薬 mexiletine (MX) 300 mg および 450 mg/日の心室性期外収縮 (VPC) に対する臨床効果を、39例の患者について、主にホルター心電図を用いて検討した。また消化器症状改善剤オキセサゼイン (OX) およびマレイン酸トリメブチン (TM) の、MXの消化器系副作用に対する効果も併せて検討した。

VPC 数減少率からみれば、MXの有効率は61.6%であった。またVPC重症度も加味した不整脈改善度では、66.7%の症例が「有効」以上と判定された。

消化器症状は少なからず出現したが、OXあるいはTM、特にTMはその予防効果が大きく、MXの継続投与を可能ならしめるものと考えられた。

文 献

1) Prescott L.F., Pottage A., Clements J.A.: Absorption, distribution and elimination of me-

- xiletine, *Postgrad. Med. J.* **53**: 50 (1977)
- 2) Danilo P. Jr.: Appraisal and reappraisal of cardiac therapy, mexiletine, *Am. Heart J.* **97**: 399 (1979)
  - 3) Breithardt G. *et al.*: Comparative study of the antiarrhythmic efficacy of mexiletine and disopyramide in patients with chronic ventricular arrhythmias, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **4**: 276 (1982)
  - 4) 安井昭二, 外畑 巖, 渡辺佳彦ほか: 新抗不整脈 Mexiletine の安全性と臨床効果の検討, *薬理と治療* **10**: 2125 (1982)
  - 5) 井上 健, 中川幹子, 織部尚利ほか: 心室性不整脈に対する Mexiletine の臨床効果—単独投与および併用投与における有効性の検討—, *薬理と治療* **14**: 3391 (1986)
  - 6) 田中 徹, 楠元雅子, 宮沢佑二ほか: メキシレチンの心室性不整脈に対する臨床使用経験, *呼吸と循環* **34**: 315 (1986)
  - 7) 八巻通安, 花島寛治, 中村和治ほか: 心室性期外収縮に対する Mexiletine 長期投与の臨床経験, *基礎と臨床* **20**: 2511 (1986)
  - 8) Singh B.N. *et al.*: Investigations of the mode of action of a new antidysrhythmic drug Ko 1173, *Br. J. Pharmacol.* **44**: 1 (1972)
  - 9) Iwamura N. *et al.*: Electrophysiological actions of a new antiarrhythmic agent on isolated preparations of the canine Purkinje fiber and ventricular muscle, *Cardiology* **61**: 329 (1976)
  - 10) 余川 茂ほか: ヒト心における mexiletine(Ko-1173)の電気生理学的作用, *心臓* **14**: 30 (1982)
  - 11) Block P.J., Winkle R.A.: Hemodynamic effects of antiarrhythmic drugs, *Am. J. Cardiol.* **52**: 14 (1983)
  - 12) 川村祐一郎, 小野寺壮吉ほか: Holter 心電図による, Disopyramide の心室性期外収縮に対する効果の検討(抄録), *心電図* **7**: 476 (1987)
  - 13) Savage D.D. *et al.*: Prevalence of arrhythmias during 24 hour electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and nonobstructive cardiomyopathy, *Circulation* **59**: 866 (1979)

\* \* \*