



Effects of DPI201-106, a novel cardiotonic agent, on hemodynamics, cardiac electrophysiology and arrhythmias induced by programmed ventricular stimulation in dogs with subacute myocardial infarction: A comparative study with dobutamine

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 尾崎, 通 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1438

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 161号	学位授与年月日	平成 6年 1月21日
氏 名	尾 崎 通		
論文題目	<p>Effects of DPI201 – 106, a novel cardiotonic agent, on hemodynamics, cardiac electrophysiology and arrhythmias induced by programmed ventricular stimulation in dogs with subacute myocardial infarction:A comparative study with dobutamine (亜急性心筋梗塞イヌにおける血行動態、心臓電気生理、及びプログラム心室刺激誘発不整脈に及ぼす新規強心剤 DPI201 – 106 の影響：ドブタミンとの比較研究)</p>		

医学博士 尾崎 通

論文題目

Effects of DPI1201-106, a novel cardiotonic agent, on hemodynamics, cardiac electrophysiology and arrhythmias induced by programmed ventricular stimulation in dogs with subacute myocardial infarction: A comparative study with dobutamine

(亜急性心筋梗塞イヌにおける血行動態、心臓電気生理、及びプログラム心室刺激誘発不整脈に及ぼす新規強心剤 DPI1201-106の影響：ドブタミンとの比較研究)

論文の内容の要旨

〔目的〕

DPI120-106 (DPI) は、非配糖体、非カテコールアミン系の新規強心剤であり、心筋細胞における Na^+ チャンネルの不活性化に阻害することにより強心作用を発揮する。一方、本剤は活動電位持続時間の延長をもたらすため、クラスⅢ抗不整脈作用を示すことが期待される。そこで今回、不整脈誘発の危険因子(虚血性障害心筋)を持つ亜急性心筋梗塞イヌにおける血行動態、心臓電気生理及び不整脈誘発に対する本剤の効果を、カテコールアミン系強心剤の dobutamine と比較検討した。

〔方法〕

体重 6～15kg の雑種犬を用い、ペントバルビタール麻酔下に左冠動脈前下行枝を結紮し、心筋梗塞を作製した。5～7日後、再び麻酔開胸下に以下の検討を行った。即ち、(1) 心血行動態パラメーターの測定、(2) 左心房ペーシング下、早期刺激法による左心室梗塞部及び非梗塞部での興奮伝導時間および有効不応期の測定、及び(3) 右心室流出路のプログラム電気刺激による心室頻拍 (ventricular tachycardia: VT) の誘発を行った。尚、VT が15秒以上連続した場合を持続性 VT、5回以上連続しかつ15秒以内に自然停止した場合を非持続性 VT、それ以外を VT 非誘発とした。

DPI の1, 3及び 5 mg/kg を5分間隔で、dobutamine の3, 5及び10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を10分間隔で、それぞれ累積的に静脈相投与し、両薬物の影響を観察した。

〔結果〕

(1) 血行動態に対する影響

心筋梗塞イヌでは、非梗塞イヌに比し左心室拡張末期圧 (LVEDP) の上昇がみられ、左心室内圧 dp/dt (LV dp/dt)、心拍出量及び一回拍出量いずれも約20%減少し、軽度の心不全状態を呈した。

DPI は、梗塞により低下した LV dp/dt を 3 mg/kg 以上の用量で正常レベルまで増加させた。心拍数減少のための拍出量には影響を与えなかったが、一回拍出量を有意に増加させた。血圧及び LVEDP にはほとんど影響を与えなかった。

一方、dobutamine は、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上の用量で LV dp/dt 、心拍出量及び一回拍出量を正常レベルまで増加させた。また、心拍数および LVEDP を有意に増加させた。

(2) 電気生理学的影響

梗塞部の心表面心電図上では、分裂しかつ遅延した電位がみられた。また、梗塞部での興奮伝導時間及び有効不応期は非梗塞部に比べ明らかに延長していた。

DPI は、非梗塞部よりも梗塞部での興奮伝導時間を刺激間隔依存的に明らかに延長した。また、両部位での有効不応期をほぼ同程度に延長した。

一方、dobutamine は、梗塞部及び非梗塞部の興奮伝導時間に殆ど影響を与えなかったが、両部位での有効不応期を短縮し、両部位間の不応期較差を有意に増加させた。

(3) プログラム電気刺激による VT 誘発に対する影響

DPI 投与群では、投与前10例中2例に持続性 VT が、4例に非持続性 VT が誘発された。DPI の 3 mg/kg 投与により、持続性 VT の1例及び非持続性 VT の3例において VT 誘発が阻止された。尚、5 mg/kg に増量しても効果は 3 mg/kg 投与時と変らなかった。

dobutamine 投与群では、投与前10例中2例に持続性 VT が、2例に非持続性 VT が誘発され、残りの6例は非誘発であった。dobutamine の 5 μ g/kg/min の投与により非誘発の1例において非持続性 VT が誘発され、10 μ g/kg/min では更に非誘発2例及び非持続性 VT 2例において不整脈の増悪が認められた。

〔結論〕

今回用いたイヌ心筋梗塞モデルでは、軽度心機能が低下し、しかもプログラム電気刺激により容易に心室頻拍が誘発された。本モデルにおいて、DPI が不応期を延長し、心室頻拍の誘発を抑制したこと、また、本剤がクラスⅢ抗不整脈作用を有することが示された。また、本剤が心拍数を増加させなかったことより、心筋酸素需給バランスを悪化させることなく強心効果を発揮する可能性が示された。

以上の結果より、DPI は虚血性心疾患を合併する心不全の治療に有用である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

非配糖体、非カテコールアミン系の新規強心剤である DPI201-106 (DPI) は、心筋細胞における Na^+ チャンネルの不活性化を阻害し強心作用を発揮する。同時に活動電位持続時間を延長させることにより、クラスⅢ抗不整脈作用を示すことが期待された。申請者は不整脈誘発因子を持つ亜急性心筋梗塞イヌを作成し、不整脈誘発に対する本剤の効果をカテコールアミン系強心剤の dobutamine と比較検討した。

〔方法〕 体重 6～15kg の雑種成犬を用い、ペントバルビタール麻酔下に左冠動脈前下行枝を結紮して心筋梗塞を作成し、5～7日後に以下の検討を行った。(1) 心行動態の測定、(2) 左心房ペースング下に梗塞部、非梗塞部での興奮伝導時間および有効不応期の測定、および(3) 右心室流出路電気刺激による心室頻拍 (ventricular tachycardia: VT) の誘発を行い、持続性 VT、非持続性 VT、および VT 非誘発に分けた。DPI は、1、3 および 5 mg/kg を 5 分間隔で、dobutamine は 3、5 および 10 μ g/kg/min を 10 分間隔で静脈内に投与した。

〔結果〕 (1) 心行動態：心筋梗塞作成で軽度の心不全状態を呈した。DPI の 3 mg/kg 以上の投与で左心室内圧 dp/dt (LV dp/dt) および一回拍出量 (SV) は上昇したが、心拍数 (HR) は減少、心拍出量 (CO) は変わらなかった。一方、dobutamine は 5 μ g/kg/min 以上の投与で LV dp/dt 、SV、HR および CO を増加させた。(2) 電気生理学的影響：dobutamine は梗塞部および非梗塞部の有効不応期を短縮させたが、DPI は有効不応期を延長させた。(3) VT 誘発に対する影響：DPI 3 および 5 mg/kg を投与で持続性 VT、非持続性 VT とともに抑制され、dobutamine 投与では VT が増悪された。

以上の結果から、申請者は結論として DPI は不応期を延長し心室頻拍の誘発を抑制するクラスⅢ抗不整脈作用を有し、また心拍数を増加せず心筋酸素需給バランスを悪化せずに強心効果を示すもので、虚血性心疾患を合併する心不全の治療に有用であると述べた。

以上の論文の説明に対して関連事項として審査員から次の質問が出された。

- 1) 麻酔薬の選択
- 2) 心筋梗塞の作成方法と梗塞部位の差および測定日の決定
- 3) 心筋梗塞と興奮伝導遅延部位
- 4) 興奮伝導と細胞 Ca^{++} の関係
- 5) dobutamine を対照とした理由
- 6) ジギタリス剤との強心作用の差
- 7) DPI の分子量と投与量の決定
- 8) 活動電位持続時間の延長と K^+ チャンネルの関係
- 9) Na^+ チャンネルの不活性化による細胞内 Na^+ 濃度の変化と細胞内 Ca^{++} 濃度の変化の関係
- 10) クラスⅢまたはクラスⅣの抗不整脈作用
- 11) 資料の検定方法

これらの質問に対して申請者から概ね適切な回答がなされた。本研究は心筋梗塞に伴う不整脈の新しい治療薬の開発に寄与するものと認めた。

以上の結果から審査委員会は本論文が博士（医学）の学位を授与するに十分な内容を有するものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 原 田 幸 雄

副査 教授 青 木 伸 雄 副査 教授 藤 井 喜一郎

副査 助教授 小 林 明 副査 助教授 林 秀 晴