



Comparative electrophysiological effects of the antidepressants fluvoxamine and amitriptyline in the canine heart after myocardial infarction

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 池田, 康彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1542

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 265号	学位授与年月日	平成 9年12月26日
氏 名	池 田 康 彦		
論文題目	<p>Comparative electrophysiological effects of the antidepressants fluvoxamine and amitriptyline in the canine heart after myocardial infarction (心筋梗塞犬における抗うつ薬フルボキサミンとアミトリプチリンの電気生理学的作用の比較)</p>		

博士(医学) 池田 康彦

論文題目

Comparative electrophysiological effects of the antidepressants fluvoxamine and amitriptyline in the canine heart after myocardial infarction

(心筋梗塞犬における抗うつ薬フルボキサミンとアミトリプチリンの電気生理学的作用の比較)

論文内容の要旨

[はじめに]

三環系抗うつ薬アミトリプチリンはうつ病の治療に最も汎用されている薬物の一つである。しかし最近の広範囲にわたる使用によって特に心疾患を有する症例でその催不整脈性が問題となっている。三環系抗うつ薬が不整脈を引き起こすメカニズムは完全には解明されていないが、①心筋のナトリウムチャンネル遮断作用、②シナプス間隙におけるアミンの再取り込み阻害による心筋のノルエピネフリン濃度の上昇等が考えられている。

近年、フルボキサミンなどのセロトニン選択的再取り込み阻害作用を特徴とする抗うつ薬が開発され、その心臓における副作用の少なさと優れた抗うつ作用が注目されている。しかし重篤な心疾患を有する症例におけるフルボキサミンの心血管系に及ぼす影響については明らかではない。

このような背景から我々は、犬の心筋梗塞モデルを用いてアミトリプチリンとフルボキサミンの電気生理学的作用の比較を行った。さらに我々はアミトリプチリンによる心筋のノルエピネフリン濃度の上昇が電気生理学的に影響を及ぼすかについてβ遮断薬のプロプラノロールを用いて検討した。

[材料ならびに方法]

雑種成犬をベントバルビタール麻酔、人工呼吸下に左第四肋間より開胸し Harris の 2 段階法により左冠動脈前下行枝の本幹とその分枝を結紮し、心筋梗塞を作製した。1 週間後、再び開胸し左心房にペースティング用の電極を装着し、さらに右心室心筋健常部と左心室梗塞部のそれぞれに刺激用及び記録用の双極電極を縫合固定し、以下の事項について薬物投与前後で比較検討した。

(1) 左心房ペースティング下に、右心室健常部の電極より短い連結期の期外刺激を与え、その連結期を 300 msec から 100 msec の間で短縮させながら健常部及び梗塞部における心表面心電図を記録した。期外刺激を与えた時点から、心筋興奮による心表面心電図の波形が消失するまでの間隔を心表面伝導遅延として測定した。(2) 左心房ペースティング下に左心室梗塞部及び右心室健常部の刺激用電極より与える期外刺激の刺激間隔を順次短縮させることにより有効不応期を測定した。(3) 左心房ペースティング下に 3 回連続の早期刺激を右心室健常部に与え、不整脈の発生を観察した。(4) 非ペースティング下での第二誘導心電図における PQ、QRS、QTc を計測した。抗うつ薬の投与は臨床用量に近い 0.5～3 mg/kg を用い、累積的に静脈内投与した。プロプラノロールは 0.2 mg/kg を静脈内に前投与し、アミトリプチリンの電気生理学的作用に及ぼす影響を検討した。

[結果]

(1) アミトリプチリンは梗塞部の心表面伝導遅延を用量依存的かつ刺激頻度依存的に増大させた。(2) アミトリプチリンは 3 mg/kg の用量において梗塞部の有効不応期を有意に延長させた。(3) 連続心室刺激の実験においてアミトリプチリン 3 mg/kg の投与により心室性不整脈の発生が有意に増加した。(4) ア

ミトリプチリン 3 mg/kg の投与により第 2 誘導心電図上の PQ、QRS、QTc は有意に延長した。しかしフルボキサミンは上記のいずれの実験においても有意な影響を及ぼさなかった。またプロプラノロールの前投与は上記の (1)、(3) の実験におけるアミトリプチリンの電気生理学的作用に殆ど影響を及ぼさなかった。

〔考察〕

本実験において示されたアミトリプチリンの心表面伝導遅延増大作用はプロプラノロールの前投与により抑制されなかったことから、ノルエピネフリンの伝導遅延に対する影響は少ないと考えられた。よって伝導遅延増大作用は心筋のナトリウムチャネル遮断作用が主因と考えられた。さらにアミトリプチリンは梗塞部の有効不応期を有意に延長させたにも関わらず健常部のそれは殆ど延長させなかったため、不応期の不均一性を増大させた可能性が強い。上記 2 つが誘因となりリエントリー性不整脈が発生しやすい条件となった結果、連続心室刺激の実験では心室性不整脈が有意に増加したものと思われる。

一方、フルボキサミンは第 2 誘導心電図、心表面伝導遅延、有効不応期、連続心室刺激の実験等のいずれにおいても殆ど影響を及ぼさなかったことからアミトリプチリンのような心筋のナトリウムチャネル遮断作用をもたないことが示唆された。

〔結論〕

アミトリプチリンは特に心筋梗塞の存在する場合に興奮伝導抑制、不応期の不均一性増大により僅不整脈性を示すと考えられた。そして本実験において観察された僅不整脈性はアミトリプチリンによる心筋のノルエピネフリン濃度の増大を介する可能性は少ないことが示唆された。一方、フルボキサミンは心筋梗塞の有無に関わらず興奮伝導抑制作用を示さず、心室性不整脈を発生しにくい抗うつ薬であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

うつ病治療薬としてアミトリプチリンが広く使用されているが、時に不整脈を引き起こす副作用が知られている。特に心筋傷害を持つ患者では注意が必要である。不整脈を起こすメカニズムについては心筋のナトリウムチャネルを抑制する作用が考えられているが十分には明らかにされていない。アミトリプチリンは、その他にシナプスにおけるアミンの取り込みを抑制する作用をもち、その結果心筋におけるノルエピネフリンの濃度を上昇させ不整脈を発生させる可能性も考えられる。

近年、セロトニン選択的再取り込み阻害薬 (serotonin selective re-uptake inhibitor, SSRI) が、うつ病に有効で副作用も少ないことが明らかになってきた。本論文は電気生理学的手法により、アミトリプチリンと、SSRI の一種であるフルボキサミンについて比較検討し、その薬理学的作用機序を検討したものである。

実験動物として雑種成犬、計 16 頭を使用し、左冠動脈前下行枝を結紮して心筋梗塞モデルを作製し、一週間後に再開胸してペースメーカー用 (左心房)、刺激用電極 (左心室梗塞部、右心室健常部)、記録用電極 (左心室梗塞部、右心室健常部) を装着した。これらにより、アミトリプチリンとフルボキサミンを投与した後の下記 4 項目について検討した。

- 1) 心表面伝導遅延の測定
- 2) 有効不応期の測定

3) 連続心室刺激による不整脈発生の有無

4) プロプラノロールで前処理した場合のアミトリプチリンの不整脈への関与

その結果、アミトリプチリンは用量依存的な伝導抑制作用を示し、梗塞部においてのみ有効不応期を延長させ、連続心室刺激による不整脈の発生を増加させた。そしてプロプラノロールで前処理した場合においてもアミトリプチリンの伝導遅延、連続心室刺激に対する作用はほとんど影響を受けなかった。一方、フルボキサミンは伝導遅延、有効不応期、連続心室刺激の実験に対してほとんど影響を及ぼさなかった。

これらの結果により、アミトリプチリンは特に心筋梗塞の存在する場合に伝導を抑制し、不応期の不均一性を増大させ催不整脈性を示すと考えられた。そして本実験において観察された催不整脈性はアミトリプチリンによる心筋のノルエピネフリン濃度の上昇を介する可能性は少ないことが示唆された。

一方、フルボキサミンは心筋梗塞の有無に関わらず伝導抑制作用を示さず、心室性不整脈を発生しにくい抗うつ薬であることが明らかとなった。

本論文は新旧2種類の抗うつ薬の催不整脈作用について初めて電気生理学的作用の比較検討を行ったものであり、特に心筋梗塞の状態の詳細に検討が行われた事が評価された。

なお、本論文に関連して下記のような質疑が行われた。

- 1) 三還系と四還系の抗うつ薬の作用機序の相違について
- 2) 記録した電氣的応答の波形について、測定に使用した部分を選択した理由
- 3) ナトリウムチャネル抑制薬としてのアミトリプチリンの作用機序について
- 4) アミトリプチリンは血行動態への影響はないか
- 5) アミトリプチリンは心収縮力にどのような影響を与えるか
- 6) アミトリプチリンが全身的に作用している可能性はないか
- 7) 心筋に病的変化が無い場合はアミトリプチリンの使用は全く問題が無いといえるか
- 8) アミトリプチリン及びフルボキサミンの使用量を決めた基準は何か
- 9) フルボキサミンの副作用について
- 10) フルボキサミンの臨床応用の現状

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 森 田 之 大

副査 教授 大 橋 京 一 副査 助教授 林 秀 晴