



## Effects of antidepressants on the intraventricular conduction and the incidence of arrhythmias by programmed ventricular stimulation in myocardial infarcted dogs

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 西本, 雅彦 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/926">http://hdl.handle.net/10271/926</a>

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	医博第 73号	学位授与年月日	平成 元年 3月27日
氏 名	西 本 雅 彦		
論文題目	<p>Effects of antidepressants on the intraventricular conduction and the incidence of arrhythmias by programmed ventricular stimulation in myocardial infarcted dogs                      (心筋梗塞犬における心室内伝導と連続心室刺激による不整脈の発生に対する抗うつ剤の影響)</p>		

医学博士 西本 雅彦  
論文題目

Effects of antidepressants on the intraventricular conduction and the incidence of arrhythmias by programmed ventricular stimulation in myocardial infarcted dogs

(心筋梗塞犬における心室内伝導と連続心室刺激による不整脈の発生に対する抗うつ剤の影響)

論文の内容の要旨

三環系抗うつ剤が、心機能に対し影響を与えることが動物実験や臨床報告から明らかにされている。心電図変化としては、洞性頻脈、PR時間の延長、心室内伝導障害の頻度が高く、特に心疾患を合併するうつ病患者へ本剤を投与した場合、心不全や不整脈の発生、さらには突然死の報告がある。このため、近年副作用のより少ない抗うつ剤が開発されている。即ち、四環系抗うつ剤やベンゾジアゼピン系薬剤等である。しかし、心筋梗塞モデルでこれら薬剤の作用を比較した報告はまだない。そこで今回我々は、犬の心筋梗塞モデルを用いて三環系抗うつ剤アミトリプチリン(AMI)、四環系抗うつ剤ミアンセリン(MIA)、新規ベンゾジアゼピン系抗うつ剤アジナゾラム(ADI)の心室内興奮伝導と連続心室刺激による不整脈の発生に対する影響を比較検討した。

方法：雑種成犬の左冠動脈前下降枝の本幹とその分枝を結さつし、心筋梗塞モデルを作製した。術後7日目に右心室非梗塞部、左心室梗塞部より心表面双極心電図を記録した。心室内興奮伝導の測定は、左房ベーンシング下に種々の連結期を有する単発の早期刺激を右心室正常部に与え、正常部及び梗塞部への伝導時間を測定した。連続刺激の実験は、一定の連結期の3回連続の早期刺激を右心室正常部に与え、不整脈の発生を薬物投与前後で比較した。各薬物の投与は臨床用量に近い1-3mg/Kgを用い、累積的に静脈内投与した。

結果：1) 心室内興奮伝導に対する影響：AMIは梗塞部の遅延伝導を用量依存的かつ頻度依存的に延長させ、正常部の伝導時間も延長させた。一方、MIAの梗塞部の遅延伝導に対する影響はAMIに比べはるかに弱く、またADIは殆ど影響を認めなかった。

2) 連続心室刺激に対する影響：薬物投与前には不整脈の発生は認められなかったが、AMI投与により有意に心室性不整脈の発生が増加した。一方、MIAとADIの投与により有意な影響は認められなかった。

考察：今回の結果より、AMIは梗塞部の遅延伝導を用量依存的に延長させ、また刺激間隔が短くなるに従いその効果が著しくなる頻度依存的な変化を示した。これはAMIの心筋に対する直接的な抑制作用、即ちキニン様の作用によるものと考えられる。以上の結果はリエントリーの形成を容易にする可能性を示しており、AMIが連続心室刺激により心室性不整脈を発生させた要因の一つと考えられる。一方、MIAとADIの心室内興奮伝導と連続心室刺激に対する影響は少なかった。以上のことから、AMIの投与は心筋梗塞や刺激伝導障害のある場合には特に注意が必要である。これに対し、MIAとADIは梗塞心筋に対する影響が少なく、心疾患を合併する場合でも比較的安全に使用できると考えられる。

論文審査の結果の要旨

従来、うつ病の治療薬として用いられている三環系抗うつ剤は、心疾患を合併するうつ病患者に投与した場合、しばしば心不全や不整脈の発生を来すことが知られている。このため、最近心筋に対して副作用がより少ない抗うつ剤として四環系抗うつ剤やベンゾジアゼピン系抗うつ剤が開発されている。

本研究はこれらの新しい抗うつ剤、四環系抗うつ剤ミアンセリン(MIA)、新規ベンゾジアゼピン系抗うつ剤アジナゾラム(ADI)の心筋梗塞症に対する安全性を検討するため、イヌの心筋梗塞モデルを用いて心室内興奮伝導と連続心室刺激による不整脈の発生に対する影響を検討したものである。

その結果、従来の三環系抗うつ剤、アミトリプチリン(AMI)は梗塞部の遅延伝導を用量依存性かつ頻度依存性に延長させたが、四環系抗うつ剤MIAの梗塞部の遅延伝導に対する影響はAMIに比し明らかに弱く、またADIでは殆ど影響を与えなかった。また、AMI投与により連続心室刺激による不整脈の発生が有意に増加したが、MIAとADIの投与によっては有意の影響を認めなかった。

したがって、AMIは心筋梗塞や刺激伝導障害のある患者への投与は十分注意する必要があること、また、新しい抗うつ剤、すなわち四環系抗うつ剤MIAや新規ベンゾジアゼピン系抗うつ剤であるADIは心疾患を合併する症例にも比較的安全に使用できる薬剤であることを示唆した。

従来、正常心筋の心室内興奮伝導に対する抗うつ剤の影響を検討した報告はみられるが、心筋梗塞モデルを用いて心室内興奮伝導を検討した研究は殆どみられず、また四環系抗うつ剤やベンゾジアゼピン系抗うつ剤の心室内興奮伝導に対する影響をみた論文も殆どみられないことから、本研究は心筋梗塞や刺激伝導障害のあるうつ病患者に対する抗うつ剤治療の上、重要な示唆を与える研究として高く評価されるべきものと思われた。

なおこの研究に対して審査委員から次のような質疑がなされた。

1. 三環系抗うつ剤に比較して四環系抗うつ剤のメリットはなにか。
2. 心筋梗塞モデル雑種成犬を用いた妥当性について。
3. 心筋梗塞モデル(Harrisの二段結紮法)の作製法と本法による実験犬の生存率について。
4. 各薬剤の投与量の算定法について。
5. 心臓弁膜症や心筋症モデルに対する抗うつ剤の影響を検討した成績について。
6. 四環系抗うつ剤が三環系抗うつ剤に比して不整脈の発生が少ないことを臨床的にHolter心電図を使用しての二重盲検法の検討について。
7. 抗うつ剤の心筋に対する副作用には、性別による差はないか。

これらの質問に対し申請者はおおむね適切な回答を行った。

以上審査の結果、本審査委員長は、本論文が学位授与に値する十分な内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	山崎	昇		
	副査	教授	大原	健士郎	副査	教授
					教授	原田
	副査	教授	藤井	喜一郎	副査	助教授
						植松
						俊彦