

Effects of MS-551, a New Class III Antiarrhythmic Drug, on Programmed Stimulation-Induced Ventricular Arrhythmias, Electrophysiology, and Hemodynamics in a Canine Myocardial Infarction Model

メタデータ	言語: en 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 近藤, 一直 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1498

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 221号	学位授与年月日	平成 7年10月20日
氏名	近藤 一直		
論文題目	<p>Effects of MS-551, a New Class III Antiarrhythmic Drug, on Programmed Stimulation-Induced Ventricular Arrhythmias, Electrophysiology, and Hemodynamics in a Canine Myocardial Infarction Model (イヌ心筋梗塞モデルのプログラム刺激誘発心室性不整脈、電気生理および血行動態に及ぼす新規クラスIII 抗不整脈薬・MS-551の影響)</p>		

博士(医学) 近藤 一直

論文題目

Effects of MS-551, a New Class III Antiarrhythmic Drug, on Programmed Stimulation-Induced Ventricular Arrhythmias, Electrophysiology, and Hemodynamics in a Canine Myocardial Infarction Model

(イヌ心筋梗塞モデルのプログラム刺激誘発心室性不整脈、電気生理および血行動態に及ぼす新規クラスⅢ抗不整脈薬・MS-551の影響)

論文の内容の要旨

【目的】 心筋梗塞後の不整脈は心臓死の原因として重要であり、より有効且つ安全な抗不整脈薬の開発が望まれているが、1989年 Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) 報告で Class Ic 抗不整脈薬の催不整脈性が指摘されて以来 Class III 薬が注目を集め、数多く開発されつつある。MS-551は K^+ channel 遮断作用を持ち dl-sotalol (Class III) 同様に活動電位の持続時間を延長する効果を示すが、 β 受容体抑制作用を持たない点において異なるとされている。この薬の臨床適応の可能性を考察すべくイヌ心筋梗塞モデルを用い、抗不整脈作用、電気生理学的変化、並びに心機能への影響を検討した。

【方法】 雑犬を左第4肋間にて開胸し、Harrisの2段階法により左冠動脈前下行枝の本幹および分枝を結紮、前壁心筋梗塞を作成した。1週間後、再び pentobarbital 麻酔・人工呼吸下に開胸、心筋健常部と梗塞部に双極性電極を1箇所づつ縫合固定し、心電図を連続記録した。一定の心拍数で心房 pacing を行いつつ、右室流出路上の電極より短い連結期の期外刺激を与えた。連結期は200 msec から順次 10 msec づつ短縮しながら不応期に至るまで変化させた。単回刺激に続いて2連刺激・3連刺激まで行った (Programmed Electrical Stimulation: PES 法)。右室流出路上の電極に刺激を与えた時点から、心筋興奮による心電図の振れが消失して認められなくなるまでの間隔を心室内遅延伝導持続時間として測定した。心機能は Swan-Ganz カテーテル、カテーテル先端型圧力センサ、ドップラー血流計を用いて右心系各内圧、心拍出量、左心室内圧、同・最大立ち上がり速度 dp/dt 、大動脈圧、冠血流量を測定した。薬物は有効不応期を有意に延長し得る血中濃度を想定し、0.3mg/kgの静脈内 bolus 投与後0.05mg/kg/minの持続注入で維持したものを低用量、同じく0.3mg/kg投与後に0.1mg/kg/minで持続したものを高用量として使用した。

【結果】 上記の方法にて薬物投与前に12頭中10頭の動物について心室頻拍または心室細動が誘発された。今回用いた MS-551の2用量は、何れも10頭中7頭の動物について不整脈を抑制し、2例は変化なし、逆に不整脈の増悪を1例に認めた。梗塞部で観察された伝動遅延は軽度の延長傾向を示したが、140 msec 以下という短い連結期においてのみ有意でありこれは不応期に近い間隔であった。健常部の R-T 間隔は2用量によって各々9%及び12%延長された。心室性期外収縮の誘発閾値は梗塞部が健常部に比べて有意に高値であった。薬物によって健常部の閾値は変化せず、梗塞部の閾値は上昇したものの有意の変化ではなかった。有効不応期は健常部に比し梗塞部で有意に長かったが薬物投与により双方とも用量依存的に延長された。心機能については心拍数に軽度の低下、心拍出量に軽度の増加を認めたほかは変化なく、またいづれも有意ではなかった。

【結論】 MS-551はイヌ心筋梗塞モデルにおいて PES 誘発不整脈を抑制した。その抗不整脈作用は K^+ channel 遮断に伴う不応期の延長のみによるものであり、ほぼ純粹に Class III 薬の性質を持つと

考えられた。抗不整脈効果の現れる用量において心機能を殆ど抑制せず、心不全を伴う症例に有用であることが期待された。

論文審査の結果の要旨

従来、抗不整脈薬の Vaughan Williams 分類の Class I (Na チャンネル抑制薬) が最も多く使用されてきた。しかしながら、最近、米国において Class Ic 薬剤 (flecainide, encainide) の長期投与群の全死亡率および心臓急死の頻度がプラセボ群に比して有意に高いことが報告 (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: CAST, 1989) されてから、Class I は心臓急死の改善という観点から、臨床使用の意義が問題視されるようになった。

最近、K チャンネル抑制により活動電位持続時間の延長作用を有する Class III が注目されており、虚血性心疾患や心筋症に心室性不整脈を合併する患者の突然死の予防に有効であるとされている。アミオダロン (Amiodarone) の臨床的有用性は確かめられているが、その副作用の頻度は高く、肺線維症、心機能の抑制作用など重篤な副作用のため、臨床的には慎重な適応の検討と投与後の十分な観察が必要である。

申請者はイヌの Harris の 2 段階法により作成した心筋梗塞モデルを用いて、新規の Class III である MS-551 の抗不整脈作用、電気生理学的変化ならびに心機能への影響を同一モデルで同時に検討した。

MS-551 の抗不整脈効果についての成績はすでに報告されているが、同一モデルで同時に多数の心機能パラメーターを検討した報告はない。本論文は同一モデル・同一用量・同一投与方法で抗不整脈効果と右心系各内圧 (上大静脈圧・右心房圧・右心室圧・肺動脈圧・肺動脈楔入圧)、心拍出量、左心室内圧、同・最大立ち上がり速度 dp/dt 、大動脈圧、冠血流量など 6 項目に及ぶ心機能パラメーターを同時に評価検討した。

その結果、MS-551 は PES (Programmed Electrical Stimulation) 誘発不整脈を抑制し、抗不整脈効果が確認された。有効不応期は健常部に比し梗塞部で有意に長かったが、薬物投与により双方とも用量依存的に延長することを認めた。また、本剤の薬効の現れる用量の投与にて、心拍数の軽度の低下、心拍出量に軽度の増加を認めたほかは心機能について有意の変化を認めなかった。

本論文は MS-551 の臨床適応を念頭においた実験で、本剤が心抑制作用が少ないことから、臨床的にも心不全を伴う症例などにも適用し得る可能性を示唆した点で有用性が評価された。

また、従来、MS-551 の検討は単回投与での報告が殆どであるが、申請者は MS-551 の血中半減期が短いため bolus injection と持続注入の組み合わせ投与方法を採用した。

このためにプロトコルがやや複雑となったが、不整脈に対して再現性のある抑制効果が確認され、同時に電気生理学的パラメーターを測定し得たのは組み合わせ持続投与方法を採用したことにより安定した血中濃度が得られたためと考えられ、本研究における実験方法の独自性が評価された。

本論文の審査の課程で次のような質疑が行われた。

- 1) MS-551 と sotalolol, amiodarone の作用機序の相違について
- 2) Class III 抗不整脈薬の副作用について
- 3) MS-551 の洞結節に対する作用について
- 4) MS-551 の高濃度での毒性テストについて
- 5) 本研究に使用した不整脈実験モデルの再現性について
- 6) MS-551 の Na 電流抑制作用について

- 7) MS-551による conduction time 延長の機序について
- 8) 梗塞部心筋における MS-551濃度について
- 9) 本実験と同一実験モデルを用いた Class III以外の抗不整脈薬の成績について
- 10) MS-551高用量の催不整脈作用について

これらの質疑に対し、申請者の解答は適切であり、本論文は博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	副学長	山崎	昇					
	副査	副学長	原田	幸雄	副査	助教授	風間	富栄	
	副査	助教授	林	秀晴	副査	客員教授	大橋	京一	