

Comparative electrophysiological effects of the second generation antihistamines, astemizole and ebastine, in a canine myocardial infarction model

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大村, 知広 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1641

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 364号	学位授与年月日	平成14年 6月28日
氏名	大村知広		
論文題目	<p>Comparative electrophysiological effects of the second generation antihistamines, astemizole and ebastine, in a canine myocardial infarction model (イヌ心筋梗塞モデルにおける第二世代抗ヒスタミン剤アステミゾールとエバスチンの電気生理学的影響の比較)</p>		

博士(医学) 大村 知 広

論文題目

Comparative electrophysiological effects of the second generation antihistamines, astemizole and ebastine, in a canine myocardial infarction model

(イヌ心筋梗塞モデルにおける第二世代抗ヒスタミン剤アステミゾールとエバスチンの電気生理学的影響の比較)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

近年抗アレルギー剤として眠気の少ないとされる第二世代の抗ヒスタミン剤が臨床の場に登場してきている。テルフェナジン等に代表される第二世代の抗ヒスタミン剤は薬物相互作用で血中濃度が上昇したり、心臓に基礎疾患がある患者や高齢患者では心電図上でQT延長や *torsades de points* を含む重篤な不整脈を引き起こす危険性が指摘されている。アステミゾールおよびエバスチンもテルフェナジンにつぐ第二世代の抗ヒスタミン剤に分類され、化学構造上もテルフェナジン類似物質とされている。以前我々はイヌ心筋梗塞モデルにおいてアステミゾールの静脈内投与により心室内の伝導の遅延およびRT間隔が有意に延長され危険な不整脈を引き起こす可能性を報告し、これは他の論文等で指摘されているテルフェナジンの電気生理学的な特徴と類似していることから注意が必要であると考えられる。この研究では比較的心血管系の副作用が少ないとされているエバスチンのイヌ心筋梗塞モデルを用いて心室内の伝導遅延、RT間隔、有効不応期、三連発の刺激間隔を与える programmed electrical stimulation による不整脈発生の有無等を測定しアステミゾールのそれと比較し薬剤の危険性を考察した。

〔材料ならびに方法〕

雑種成犬をペントバルビタール(30mg/kg)麻酔下に左第4肋間より開胸後、左冠動脈前下行枝の本幹及びその分枝を結紮し、心筋梗塞モデルを作成した。術後7日目に再開胸し、左室梗塞部と右室正常部にそれぞれ刺激および記録用の双極電極を装着した。ペーシング下で薬物投与前後に必要に応じて異なる間隔の電気刺激を加えながら、心表面心電図を記録しRT間隔、伝導遅延、有効不応期、不整脈発生の有無等を測定した。各薬剤はDMSOに溶解し、静脈内に累積投与した(0.1, 0.3, 1, 3mg/kg)。

〔結果〕

- 1) エバスチンの静脈内投与はイヌ心筋梗塞モデルのRT時間に影響を与えなかったのに対して、アステミゾールは1.0および3.0mg/kgでRT時間を有意に延長した。
- 2) エバスチン3.0mg/kgの静脈内投与はイヌ心筋梗塞モデルの伝導遅延および心拍数に有意な影響をおよぼしたが、アステミゾール投与による影響は何れに対しても1.0および3.0mg/kgで有意であった。
- 3) イヌ心筋梗塞モデルに対する静脈内投与でアステミゾールは正常部および梗塞部において有効不応期を延長した(1.0, 3.0mg/kg)。これに対し、エバスチンによる有意な有効不応期の延長は梗塞部でのみで観察された(3.0mg/kg)。
- 4) 三連発プログラム刺激による不整脈の誘発ではアステミゾールでは期外収縮、心室頻拍などを有意に誘発させたのに対して、エバスチンでは有意に誘発させなかった。

〔考察〕

RT 間隔、伝導遅延、有効不応期、不整脈発生の有無などで両薬剤間に明らかな差がありエバスタチンのほうがより安全な薬剤であると言えるものの、肝障害もしくは薬物間相互作用などにより血中濃度が上昇する可能性がある場合は、注意を要する薬剤であると思われる。

〔結論〕

アステミゾールとエバスタチンの電気生理学的な特徴には明らかな差がみられ、エバスタチンは RT 間隔に影響を与えず、不整脈を誘発させないなど梗塞心に対して比較的安全な薬剤であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

テルフェナジン、アステミゾールなどは中枢抑制作用を有しない第 2 世代 H_1 受容体拮抗薬と呼ばれているが、心筋の Na^+ 、 K^+ チャネルに作用し QT 延長作用を有し、torsades de points を含む致命的な不整脈を引き起こす危険性があることが指摘されている。一方、新しい第 2 世代 H_1 受容体拮抗薬であるエバスタチンはテルフェナジン、アステミゾールと同じペリジン母核を有する薬物と分類されている。申請者はイヌ心筋梗塞モデルを用いてエバスタチンの心刺激伝導系に対する作用をアステミゾールと比較検討した。

イヌ心筋梗塞モデルは雑種成犬 ($n=14$) を麻酔下に開胸後、左冠状動脈前下行枝の本幹及びその分枝を 2 段階結紮法により作成した。術後 7 日目に再開胸を行い、左室梗塞部と右室正常部にそれぞれ刺激用および記録用の双極電極を装着した。心房ペーシング下に電気刺激を加え、心表面心電計を記録した。エバスタチン及びアステミゾールを 0.1、0.3、1.0、3.0 mg/kg 静脈内に累積的に投与し、RT 間隔、刺激伝導遅延、有効不応期、不整脈発生について測定を行った。

申請者は以下の結果を得ている。

- 1) アステミゾールはイヌ心筋梗塞モデルにおいて RT 間隔を逆頻度依存的に延長したが、エバスタチンでは延長させなかった。
- 2) アステミゾールは刺激伝導遅延を生じたが、エバスタチンではその効果は僅かであった。
- 3) アステミゾールは心筋梗塞部位および非梗塞部位いずれにおいても有効不応期を延長させたが、エバスタチンでは梗塞部位のみに延長が認められた。
- 4) 3 連発プログラム電気刺激による期外収縮、心室頻拍および心室細動をアステミゾールは有意に誘発したが、エバスタチンでは誘発させなかった。
- 5) アステミゾール、エバスタチンいずれも血圧に影響を与えなかったが、心拍数を減少させた。

これらの結果より申請者は同じ抗 H_1 受容体拮抗効果を示す用量のアステミゾールとエバスタチンにおいて心筋の電気生理学的作用に明らかな差を認めた。アステミゾールは RT 間隔を逆頻度依存性に延長させたが、エバスタチンは RT 時間を延長させなかった。この差異は K^+ 電流の阻害効果の違いによるものと推測される。審査委員会は本研究によりエバスタチンが心筋梗塞病態モデルにおいても臨床用量では RT 間隔の延長、催不整脈作用を生じる可能性が低く、アステミゾールに比し安全な H_1 受容体拮抗薬であることを明らかにし、薬物治療に有益な情報を与えたことを高く評価した。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) イヌ心筋梗塞モデルを用いた理由は
- 2) 2段結紮法を用いた理由について
- 3) 心筋梗塞作後1週間目に行った理由について
- 4) RT 間隔の逆頻度依存性の出現機構について
- 5) RT 間隔の測定はどのように行ったのか
- 6) アステミゾール、エバスチンの臨床有効血中濃度について
- 7) 有効不応期延長はどのイオンチャネルが関与するのか
- 8) アステミゾールとエバスチンの代謝経路について
- 9) 心拍数減少の機構について
- 10) 第2世代 H₁ 受容体拮抗薬が中枢抑制作用を認めない理由について
- 11) K⁺ チャネルの種類について

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 大橋 京一
副査 浦野 哲盟 副査 林 秀晴