



Arrhythmogenic effects of arsenic trioxide in patients with acute promyelocytic leukemia and electrophysiological study in isolated guinea pig papillary muscles

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山崎, 慶介 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/361

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 437号	学位授与年月日	平成19年 2月14日
氏 名	山 崎 慶 介		
論文題目	Arrhythmogenic effects of arsenic trioxide in patients with acute promyelocytic leukemia and electrophysiological study in isolated guinea pig papillary muscles (急性前骨髄球性白血病患者における亜ヒ酸の催不整脈作用および単離モルモット乳頭筋における電気生理学的研究)		

博士(医学) 山 崎 慶 介

論文題目

Arrhythmogenic effects of arsenic trioxide in patients with acute promyelocytic leukemia and electrophysiological study in isolated guinea pig papillary muscles

(急性前骨髄球性白血病患者における亜ヒ酸の催不整脈作用および単離モルモット乳頭筋における電気生理学的研究)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

亜ヒ酸は再発した急性前骨髄球性白血病の新たな治療法であるが、心室性不整脈の誘因となることが知られている。本研究は亜ヒ酸治療中の心室性不整脈の発生頻度を評価すること、および実験動物を用いて催不整脈作用の機序を明らかにすることを目的に行った。

〔方法ならびに結果〕

臨床研究：亜ヒ酸治療中の20人の患者に対して12誘導心電図、モニター心電図を記録した。亜ヒ酸(0.15 mg/kg)によりQTc時間は延長し(QTc: 445 ± 7 to 517 ± 17 msec, 平均±標準誤差, $p < 0.01$)、QTc時間の空間的ばらつき (43 ± 4 to 73 ± 9 msec, $p < 0.01$)、心筋層内の再分極のばらつきを増加させた(110 ± 5 to 122 ± 6 msec, $p < 0.05$)。RR間隔、PQ時間、QRS幅は不変であった。非持続性心室頻拍を4人、Torsade de Pointesを1人にそれぞれ認めた。

基礎研究：モルモット右室乳頭筋を用いて活動電位と収縮張力を測定した。亜ヒ酸は容量、時間依存的に活動電位を有意に延長した($350 \mu\text{M}$ 亜ヒ酸60間の灌流, 90%再分極時間: 150 ± 11 to 195 ± 12 msec, $p < 0.01$, $n=5$)。90分間の亜ヒ酸の灌流により収縮張力は増大、さらに亜ヒ酸の灌流120分後には静止張力が増大し、乳頭筋の強直を認めた。低カリウム濃度(3.0 mM)溶液下での低頻度刺激(0.1 Hz)は亜ヒ酸($350 \mu\text{M}$)による活動電位の延長を著明に助長し、約120分後に早期後脱分極を5例中3例に生じ、そのうちの1例は約180分後にこれに伴う撃発活動が誘発された。刺激周期200msecの頻回刺激を加えたところ、約120分後に後収縮を5例中5例に、約180分後には後収縮に伴う撃発活動を2例中5例に、さらに約240分後には機械的、電氣的交互脈を5例中5例に認めた。細胞膜ナトリウムチャネル阻害薬のテトロドトキシン($3 \mu\text{M}$)あるいは脂質過酸化の抑制剤であるbutylated hydroxytoluene ($50 \mu\text{M}$)で前処置すると、亜ヒ酸による活動電位の有意な延長は生じなかった。

〔考察〕

臨床研究により、亜ヒ酸治療による心室性頻拍の誘発はQT延長、不応期のばらつきの増大を伴うことが示され、亜ヒ酸による活動電位の変化が重要であることが推測された。モルモットを用いた基礎研究では亜ヒ酸が活動電位の持続時間を著明に延長させることが明らかになった。その機序として活動電位の延長が低刺激頻度、低細胞外カリウム濃度により有意に増強されることから、外向きカリウム電流の抑制が重要と考えられた。またテトロドトキシンにより活動電位延長が抑制されたことからナトリウムチャネルを介するナトリウム流入の増大も機序の一つと考えられた。さらに収縮張力の増大、機械的電氣的交互脈の出現は細胞内カルシウム過負荷の所見と考えられ、不整脈発生の一因と考えられる。

亜ヒ酸による毒性に脂質過酸化が関与することが報告されており、脂質過酸化の抑制薬であるbutylated hydroxytolueneで活動電位延長が抑制されたことから、上記の異常の原因として脂質過酸化があることが推察された。これらの結果を踏まえ、急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸治療においては電解質、心拍数の管理とナトリウムチャネル阻害薬の適切な投与が、致命的な心室性不整脈の予防と治療に有用であると考えられた。

〔結論〕

亜ヒ酸による心室性頻拍は高率に発生し、QT時間の延長と空間的な再分極のばらつきの増大がこれに関与していると考えられた。心筋細胞において認められた活動電位の延長と細胞内カルシウム過負荷が、亜ヒ酸による催不整脈作用の機序と考えられた。これらの電気生理学的変化は亜ヒ酸による細胞膜の脂質過酸化によって生じていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

近年急性前骨髄球性白血病に対して亜ヒ酸が著効することが注目され、本邦では all trans-retinoic acid (ATRA) 治療後の再発症例に対する第一選択の治療法として確立されている。しかしその毒性が憂慮されており、心室性不整脈の誘発もその一つである。申請者は亜ヒ酸治療時の心室性不整脈の発症頻度並びにその特徴を解析するとともに、動物実験で亜ヒ酸による不整脈発症機序を検討した。

臨床研究においては ATRA および化学療法により寛解後再発した 20 名(男 10 名、女 10 名)を対象とした。亜ヒ酸 (0.15 mg/kg/day) 治療時にモニター心電図を継続して記録し、12誘導心電図および胸部X-P による心胸郭比を毎週測定した。亜ヒ酸により QTc 時間は有意に延長し (445 ± 7 to 517 ± 17 msec, mean $\pm$ SD, $p < 0.01$)、QTc 時間の空間的ばらつき (43 ± 4 to 73 ± 9 msec, $p < 0.01$) ならびに心筋層内の再分極のばらつきを増加させた (110 ± 5 to 122 ± 6 msec, $p < 0.05$)。RR 間隔、PQ 時間、QRS 幅は不変であった。経過中に非持続性心室頻拍を4名に、Torsades de Pointes を1人に認めた。これより、QTc 時間の延長とともに、QTc 時間のばらつきに示される不応期の不均一性が心室性不整脈発症に関与する可能性を見いだした。

これをもとにモルモット右室乳頭筋を用いて亜ヒ酸の心筋活動電位および収縮張力に及ぼす影響を検討した。亜ヒ酸は容量、時間依存性に活動電位を有意に延長した ($350\mu\text{M}$ 、60分間灌流後の 90 % 再分極時間: 150 ± 11 to 195 ± 12 msec, $p < 0.01$, $n=5$)。また、90分間の亜ヒ酸の灌流により収縮張力は増大、さらに灌流120分後には静止張力が増大し乳頭筋の強直を認めた。低カリウム濃度 (3.0 mM) 溶液下での低頻度刺激 (0.1 Hz) は亜ヒ酸 ($350\mu\text{M}$) による活動電位の延長を著明に助長し、120分後に早期後脱分極を5例中3例に生じ、そのうちの1例では180分後にこれに伴う撃発活動 (triggered activity) が誘発された。このように低刺激頻度、低細胞外カリウム濃度により活動電位の延長が有意に増強されることから、外向きカリウム電流の抑制が重要としている。また亜ヒ酸による活動電位の有意な延長は細胞膜ナトリウムチャネル阻害薬のテトロドトキシン ($3\mu\text{M}$) の前処置によっても部分的に抑制されたことより、ナトリウム流入の増大も活動電位延長の要因の一つと考えた。

刺激周期 200 msec の頻回刺激を加えたところ、亜ヒ酸灌流の120分後に後収縮を5例中5例に、180分後には後収縮に伴う撃発活動を5例中2例に、さらに240分後には機械的、電氣的交互脈を5例中5例に認めた。これらの事実より、亜ヒ酸灌流による心室性不整脈発症には、細胞内カルシウム過負荷が関

与するとした。最後に、亜ヒ酸の毒性の一つである脂質過酸化の抑制剤であるbutylated hydroxytolueneの影響を検討した。脂質過酸化はチャネル機能を障害することが報告されているが、butylated hydroxytolueneにより、亜ヒ酸による活動電位延長は抑制された。これより亜ヒ酸治療時のチャネル機能の異常の原因として脂質過酸化が関わるとしている。

以上より、亜ヒ酸により発生する心室性頻拍はQT時間の延長と空間的な再分極のばらつきの増大が原因であり、これには心筋細胞の活動電位の延長と細胞内カルシウム過負荷が関わりと結論づけた。またこれらの電気生理学的変化は亜ヒ酸による細胞膜の脂質過酸化が関わりとしている。これらの結果を踏まえ、急性前骨髄球性白血病に対する亜ヒ酸治療においては電解質、心拍数の管理とナトリウムチャネル阻害薬の適切な投与が、致死的な心室性不整脈の予防と治療に有用であると提言している。

審査委員会では、臨床症例を詳細に検討した結果をもとにした的確な動物実験を立ち上げ、その結果から亜ヒ酸治療時の心室性不整脈発症機構を明らかにし、その対処方法を確立した点を高く評価した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 亜ヒ酸の APL に対する薬理作用
- 2) 亜ヒ酸によるフリーラジカル産生機序
- 3) 亜ヒ酸投与時の心室性不整脈の発生頻度と死亡率
- 4) APL 患者に対する亜ヒ酸投与量はどのように決めたか
- 5) 亜ヒ酸投与後の心電図データはどの時点のものを採用したか
- 6) 動物実験の亜ヒ酸投与量はどのように決めたか
- 7) モルモットの乳頭筋を使用した理由
- 8) ヒ素の血中濃度はどのように測定するか
- 9) 亜ヒ酸治療時の心室性不整脈発症の予知と予防法
- 10) 動物実験を健全に行うための 3R の基本原則とは何か

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判定した。

論文審査担当者	主査	浦 野 哲 盟	
	副査	数 井 暉 久	副査 近 藤 一 直