

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

小原 浩より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 514 号

学位申請者 : 小 原 浩
お はら ひろし

学位審査論文 : Azithromycin can prolong QT interval and suppress ventricular contraction, but will not induce torsade de pointes

(AzithromycinはQT間隔を延長し心収縮力を抑制するが、torsade de pointesを誘発しない)

著 者 : Hiroshi Ohara, Yuji Nakamura, Yudai Watanabe, Xin Cao, Yukiko Yamazaki, Hiroko Izumi-Nakaseko, Kentaro Ando, Hiroshi Yamazaki, Junichi Yamazaki, Takanori Ikeda, Atsushi Sugiyama

公 表 誌 : Cardiovascular Toxicology (DOI:10.1007/s12012-014-9289-4)

論文内容の要旨 :

<序 文>

マクロライド系抗菌薬の一つである azithromycin は、基礎心疾患を有する患者において心臓血管死のリスクを増加させることが示され、それは azithromycin の潜在的な催不整脈性に起因すると報告された。

実際に、azithromycin は急速活性型遅延整流性カリウム電流 (IKr) を抑制するが、最近の研究では、若年から中年成人の一般的な集団において、azithromycin は死亡リスクを増加させないことが実証された。すなわち、azithromycin の電気生理学的な特性と臨床の有害事象の間のギャップを埋める情報はまだ限られている。今回、我々は in vivo のハロセン麻酔犬モデルを用いて、azithromycin の血行動態および電気生理学的な作用を詳細に評価した。次に、我々は慢性房室ブロック犬モデルを用いて、azithromycin の催不整脈リスクを定性的かつ定量的に検討した。

<方 法>

実験 1 (n=4): ビーグル犬をチオペンタールで麻酔導入し、気管内挿管後に 1%ハロセン吸入で麻酔維持した。

ピッグテールカテーテルを左室に、スワンガンツカテーテルを右心系に留置した。体表面第 II 誘導心電図を測定し、QTc は Van de Water の補正式を用いて解析した。ヒス束電位図を得るために、電極カテーテルを大動脈弁の無冠尖に留置した。単相性活動電位 (MAP) を得るために、電極カテーテルを右室心内膜に留置した。有効不応期 (ERP) はプログラム刺激により評価した。再分極終末相持続時間は、基本周期 400 ms における MAP 持続時間から ERP を減じることで計算した。投薬前のコントロール値を測定した後、azithromycin 3 mg/kg を 10 分かけて静注し、5、10、15、20、30 分後に各パラメータを測定した。続いて、30 mg/kg を静注し、5、10、15、20、30、45、60 分後に各パラメータを測定した。

実験 2 (n=4): ビーグル犬の房室結節を、カテーテルアブレーション法を用いて焼灼し、完全房室ブロックの状態にした。処置後 4 週間以上経過してから、Holter 心電図計を装着後に azithromycin 30 mg/kg を無麻酔下で静注し、計 24 時間の心電図を記録した。心拍数と QT 間隔を投薬前および投薬 1、2、3、4、6、8、12、21 時間後に評価した。投薬前後の連続 51 心拍を解析することで QT 間隔の Poincaré plot を作成し、心拍毎の QT 間隔の時間的ばらつきの指標である short-term variability (STV) と long-term variability (LTV) を評価した。

< 結 果 >

実験 1: Azithromycin 3 および 30 mg/kg 投与における最高血漿薬物濃度は、それぞれ $20.8 \pm 5.9 \mu\text{g/mL}$ ($26.5 \mu\text{M}$) および $68.5 \pm 4.8 \mu\text{g/mL}$ ($91.5 \mu\text{M}$) であった。血行動態および電気生理学的なパラメータにおいて、azithromycin 3 mg/kg は有意な変化を示さなかった。Azithromycin 30 mg/kg は平均血圧の低下、心拍出量の減少、左室内圧最大立ち上がり速度の減少を示し、また総末梢血管抵抗を増加させた。洞調律下では、QT および QTc を延長させたが、PR 間隔、QRS 幅、心房-ヒス束およびヒス束-心室間隔において有意な変化を示さなかった。ペーシング下では、基本周期 300 ms および 400 ms でそれぞれ MAP 持続時間および有効不応期を延長させたが、再分極終末相持続時間を短縮させた。

実験 2: Azithromycin 投与後、全てのパラメータにおいて有意な変化は認められず、また torsade de pointes も誘発されなかった。STV と LTV にも有意な変化は認められなかった。

< 考 察 >

ハロセン麻酔犬モデルにおいて、azithromycin は逆頻度依存性の再分極延長作用を認め、IKr 遮断を反映する結果を示したが、その延長の程度は典型的な QT 延長薬である moxifloxacin と比較すると弱いものであった。また、azithromycin は、他のマクロライド系抗菌薬やマクロライド環を持つ薬物と異なり、カルシウムチャネルに依存しない陰性変力作用を示した。一方、慢性房室ブロック犬モデルにおいて、azithromycin は torsade de pointes を誘発せず、再分極の時間的ばらつきにも影響を与えなかった。以上より、azithromycin は催不整脈性を持たないが陰性変力作用を有するので、左室機能不全患者に対する azithromycin の使用には注意が払われるべきであると考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 514 号	氏 名	小 原 浩
学位審査担当者	主 査	杉 薫
	副 査	東 丸 貴 信
	副 査	赤 羽 悟 美
	副 査	中 村 正 人
	副 査	並 木 温
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>マクロライド系抗菌薬の azithromycin (A) は、心臓血管死のリスクを増加させることが報告されており、実際に A500mg を投与された高齢女性に torsade de pointes (TdP) が生じた報告もあることから、心臓血管死のリスクは A の催不整脈作用が原因であると考えられている。しかし、最近の研究で若年から中年成人で A は死亡リスクを増加させないことも報告されている。そこで、著者らはハロセン麻酔犬モデルを用いて A の血行動態および電気生理学的な作用を詳細に評価し、慢性房室ブロック犬モデルを用いて A の催不整脈リスクを定性的かつ定量的に検討した。血行動態および電気生理学的なパラメータにおいて、A 3 mg/kg は有意な変化を示さなかった。A 30 mg/kg は平均血圧の低下、心拍出量の減少、左室内圧最大立ち上がり速度の減少を示し、また総末梢血管抵抗を増加させた。洞調律下では、QT および QTc を延長させたが、PR 間隔、QRS 幅、AH 時間および HV 時間に有意な変化を示さなかった。単相性活動電位持続時間および有効不応期を延長させたが、再分極終末相持続時間を短縮させた。慢性房室ブロック犬に A 投与後、全てのパラメータにおいて有意な変化は認められず、また TdP も誘発されなかった。ハロセン麻酔犬モデルにおいて、A は逆頻度依存性の再分極延長作用を認め、IKr 遮断を反映する結果を示したが、その延長の程度は弱いものであった。また、A は Na チャネルおよび Ca チャネルに依存しない陰性変力作用を示した。慢性房室ブロック犬モデルにおいて、A は TdP を誘発せず、再分極の時間的ばらつきにも影響を与えなかった。以上より、A の催不整脈作用より陰性変力作用が心臓血管死のリスクに影響するのではないかと結論した。</p> <p>審査委員会では、QT 延長を示すのに TdP は生じないと結論してよいかということと、陰性変力作用は何に由来するのかということに質問が集中した。これに対し、今回の実験系では心拍ごとの QT 間隔の時間的ばらつきに有意な変化が見られなかったことと、再分極終末相持続時間が短縮することなどの、TdP が生じにくい傾向が見られたのでこのように結論したと説明があった。左室陰性変力作用については、Na チャネルおよび Ca チャネルに依存しない陰性変力作用が示されたので、この解明にはさらなる検討が必要であると説明があった。ハロセン麻酔犬モデルと慢性房室ブロック犬モデルによる実験系において、azithromycin の影響を科学的に判断したこのような報告は新知見であり、学位に値すると判断した。</p>		