

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

橋本有希子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号第甲 517 号

学位申請者 : はし もと ゆ き こ
橋 本 有 希 子

学位審査論文 : Fluvoxamine by itself has potential to directly induce long QT syndrome at supra-therapeutic concentrations

(高用量のフルボキサミンは単独で QT 延長症候群を誘発しうる)

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

公 表 誌 : The Journal of Toxicological Sciences 40(1):33-42, 2015

論文内容の要旨 :

序文

フルボキサミンは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であり、30年以上にわたりうつ病の治療薬として広く使われてきた。しかし、フルボキサミンはQT延長リスク薬の血中濃度を上昇させ不整脈作用を増強する可能性を有するため、それらとの併用は禁忌とされてきた。一方、フルボキサミン自身も、hERGチャネルの阻害作用を有していることが報告されている。事実、過去の動物実験では、フルボキサミンの単独投与でQT間隔延長が報告されている。臨床では、フルボキサミン投与によりQT間隔が延長した報告としない報告の両者があり、さらにはフルボキサミンでtorsade de pointesが誘発されたという症例は現時点でも、世界でたった1例しか報告されていない。そこで我々はフルボキサミンの不整脈作用の有無および程度を明らかにするために、フルボキサミンの薬物動態および電気薬理学的作用を、ハロセン麻酔犬モデルを用いて詳細に評価した。

方法

体重約 10 kg (n=4) のビーグル犬を使用して実験を行った。チオペンタール (30 mg/kg, i.v.) を用いて麻酔を導入し、気管挿管後、1%のハロセンを吸入させることで麻酔を維持した。血行動態の指標として、体血圧を測定するため、右大腿動脈より

カテーテルシースを留置し、左室圧を測定するため、ピッグテールカテーテルを留置した。また、右大腿静脈より右心系にスワングアンツカテーテルを挿入し、熱希釈法を用いて心拍出量を測定した。一方、電気生理学的指標として、体表面心電図を記録し、左大腿動脈から電極カテーテルを大動脈弁の無冠尖に留置してヒス束心電図を測定した。左大腿静脈から右室心内膜に単相性活動電位記録/ペーシングカテーテルを留置して単相性活動電位を測定した。洞調律時の単相性活動電位持続時間 (MAP90(sinus))、基本刺激周期 400 ms 時の単相性活動電位持続時間 (MAP90(CL400)) および基本刺激周期 300 ms 時の単相性活動電位持続時間 (MAP90(CL300)) を計測した。さらに、心室を基本刺激周期 400 ms でプログラム刺激することにより心室有効不応期を測定した。再分極終末相持続時間を、MAP90(CL400) から心室有効不応期を減じ算出した。再分極終末相持続時間の延長は催不整脈作用を反映することが知られている。QTc は、Van de Water の補正式を用いて計算した。投薬前値を評価した後、臨床 1 日経口投与量に相当する 0.1 mg/kg を 10 分で静注し、投与開始から 5、10、15、20、30 分の時点で各指標を評価した。次に、1 mg/kg を 10 分で静注し、各指標を同様に評価した。最後に 10 mg/kg を 10 分で静注し、投与開始から 5、10、15、20、30、45、60 分の時点の各指標を測定した。

結果

実験中、致命的な心室性不整脈の発生や血行動態の破綻を認めなかった。フルボキサミンの血漿中薬物濃度の最大値は、0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg の各用量で 55 ± 22 ng/mL ($0.17 \mu\text{M}$)、 289 ± 86 ng/mL ($0.91 \mu\text{M}$)、 $3,720 \pm 590$ ng/mL ($11.69 \mu\text{M}$) であった。0.1 mg/kg 投与後、総末梢血管抵抗の低下、心拍出量の増加および左室拡張末期圧の上昇を認めた。1 mg/kg 投与後、心拍数および総末梢血管抵抗の低下、左室拡張末期圧の上昇、QT 間隔、QTc、HV 間隔および MAP90(sinus) の延長を認めた。10 mg/kg 投与後、心拍数、血圧、心拍出量、総末梢血管抵抗および左室収縮力の低下；左室拡張末期圧の上昇；PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc、AH 間隔、HV 間隔、MAP90(sinus)、MAP90(CL400)、MAP90(CL300)、心室有効不応期の延長および総末梢血管抵抗の増加を認めた。単相性活動電位持続時間の延長作用には逆頻度依存性を認めた。

考察

低用量 (0.1 mg/kg) 投与で臨床有効血中濃度が得られた。高用量 (10 mg/kg) のフルボキサミンは、陰性変時/変力作用、血圧低下作用を有し、房室結節/心室内伝導を抑制した。これらの結果はフルボキサミンによる Ca^{2+} チャネルおよび Na^{+} チャネルに対する抑制作用を示唆している。また、逆頻度依存性の再分極延長作用を認めたので、 IKr チャネル遮断作用も有していると考えられた。さらに、高用量投与後には再分極終末相持続時間が延長したことから同薬物による催不整脈リスクの存在が示唆された。従って、フルボキサミンの血中濃度の上昇は致命的な不整脈の発生リスクを増大させると考えられるので、肝代謝酵素を抑制する薬物による治療を受けている患者や肝機能障害のある患者にフルボキサミンを使用する際には注意して使用する必要がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 517 号	氏 名	橋 本 有 希 子
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	盛 田 俊 介
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>うつ病の治療薬として広く使われてきた選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミンは、QT 間隔を延長させるという報告と延長させないという報告の両者があり、明確な結論は得られていない。そこで著者らはフルボキサミンの催不整脈作用の有無および程度を明らかにするために、フルボキサミンの薬物動態および電気薬理学的作用についてハロセン麻醉犬を用いて投与前後で各指標を測定して詳細に評価した。右大腿動脈よりピッグテールカテーテルで左室圧を測定し、右大腿静脈からスワンガンツカテーテルで心拍出量を測定した。体表面心電図とともに、左大腿動脈から挿入した電極カテーテルで大動脈弁無冠尖からヒス束心電図を記録し、左大腿静脈から右室に挿入した電極カテーテルにより単相性活動電位を記録した。洞調律時の単相性活動電位持続時間 (MAP90(sinus))、心室刺激周期 400 ms 時の MAP90(CLA00)、心室刺激周期 300 ms 時の MAP90(CL300)を計測し、心室有効不応期と再分極終末相持続時間を測定した。フルボキサミン 0.1 mg/kg 投与後、総末梢血管抵抗は低下、心拍出量は増加し、左室拡張末期圧は上昇した。1 mg/kg 投与後、心拍数および総末梢血管抵抗は低下、左室拡張末期圧は上昇、QT 間隔、QTc、HV 間隔およびMAP90(sinus)は延長した。10 mg/kg 投与後、心拍数、血圧、心拍出量、総末梢血管抵抗および左室収縮力は低下し、左室拡張末期圧は上昇し、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc、AH 間隔、HV 間隔、MAP90(sinus)、MAP90(CLA00)、MAP90(CL300)、心室有効不応期は延長し、総末梢血管抵抗は増加した。単相性活動電位持続時間の延長作用には逆頻度依存性を認めた。低用量 (0.1 mg/kg) 投与で臨床有効血中濃度が得られた。高用量 (10 mg/kg) のフルボキサミンは、陰性変時/変力作用、血圧低下作用を有し、房室結節/心室内伝導を抑制した。これらの結果はフルボキサミンによる Ca²⁺チャネルおよび Na⁺チャネルに対する抑制作用を示唆し、逆頻度依存性の再分極延長作用の存在から IK_r チャネル遮断作用を有していると考えられた。さらに、高用量投与後には再分極終末相持続時間が延長したことから同薬物による催不整脈リスクの存在が示唆された。</p> <p>平成 27 年 2 月 23 日に行われた審査委員会では、なぜこの薬物を選んだのか、なぜ 100 倍量まで検討したのか、実際の催不整脈作用が生じたのかなど多くの質問が生じたが、申請者はすべての質問に的確に回答した。選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミンの薬物動態および電気薬理学的作用について詳細に検討し、高用量投与により催不整脈リスクが高まるという新知見を報告しており、学位に値すると判断した。</p>		