

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Analysis of proarrhythmic potential of an atypical antipsychotic drug paliperidone in the halothaneanesthetized dogs
別タイトル	非定型抗精神病薬パリペリドンの催不整脈リスクの解析:ハロセン麻醉犬での評価
作成者(著者)	千葉, 浩輝
公開者	東邦大学
発行日	2020.03.15
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 17.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 瓜田純久 / タイトル: Analysis of proarrhythmic potential of an atypical antipsychotic drug paliperidone in the halothaneanesthetized dogs / 著者: Koki Chiba, Takeshi Wada, Yuji Nakamura, Xin Cao, Mihoko Hagiwara Nagasawa, Hiroko Izumi Nakaseko, Kentaro Ando, Koichiro Tanaka, Atsuhiko T. Naito, Atsushi Sugiyama / 掲載誌: Journal of Pharmacological Sciences / 巻号・発行年等: 134(4):239-246, 2017
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第957号
学位記番号	甲第662号
学位授与年月日	2020.03.15
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD21722356

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

千葉浩輝より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 662 号

学位申請者 : 千 葉 浩 輝

学位論文 : Analysis of proarrhythmic potential of an atypical antipsychotic drug paliperidone in the halothane-anesthetized dogs

(非定型抗精神病薬パリペリドンの催不整脈リスクの解析 : ハロセン麻酔犬での評価)

著 者 : Koki Chiba, Takeshi Wada, Yuji Nakamura, Xin Cao, Mihoko Hagiwara-Nagasawa, Hiroko Izumi-Nakaseko, Kentaro Ando, Koichiro Tanaka, Atsuhiko T. Naito, Atsushi Sugiyama

公表誌 : Journal of Pharmacological Sciences 134 (4) : 239-246, 2017

論文内容の要旨 :

非定型抗精神病薬であるパリペリドン筋注用製剤の市販後調査では2013年11月19日~2014年5月18日に、使用患者10,962人中32人が死亡し、うち12人が突然死の可能性があると報告された。2016年2月までに、死亡者数は85人に増加した。パリペリドンは human ether-à-go-go-related gene (hERG) K⁺チャネルを阻害し、QT 間隔を延長することが報告されている。パリペリドンによる torsade de pointes (TdP) 誘発は臨床で報告されていないが、急性房室ブロックウサギモデルにおいて報告されている。パリペリドンによる突然死の一部は TdP により起こった可能性が考えられるが、現在までそのような報告はない。そこで、パリペリドンの催不整脈リスクを評価するため、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。催不整脈リスクを評価するため、体表面心電図波形より早期再分極時間を反映する J-T_{peak} を測定し、内向き Na⁺および Ca²⁺電流と外向き hERG K⁺電流に対する修飾作用を推定した。同様に、後期再分極時間を反映する T_{peak}-T_{end} を測定し、hERG K⁺電流の阻害作用を推定した。さらに、再分極時間の時間的ばらつきの指標として、1拍1拍ごとの QT 間隔の差から算出される short term variability (STV) を評価した。

体重約 10 kg (n=5) のビーグル犬をチオペンタール (30 mg/kg, i. v.) で麻酔導入し、気管挿管後 1% のハロセンで維持した。左右の大腿動静脈にカテーテルシースを留置した。右大腿動脈に留置したカテーテルシースの側管より体血圧を測定し、シースからピッグテールカテーテルを挿入して左室圧を測定した。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、心拍出量を測定した。体表面心電図を記録した。左大腿動脈から電極カテーテルを挿入し、大動脈弁の無冠尖内に留置してヒス束電位図を記録した。左大腿静脈から右室に単相性活動電位記録/ペーシングカテーテルを留置した。洞調律時の単相性活動電位持続時間 ($MAP_{90(sinus)}$)、基本刺激周期長 400 ms 時および 300 ms 時の単相性活動電位持続時間 ($MAP_{90(CL400)}$ および $MAP_{90(CL300)}$) を測定した。さらに心室を基本刺激周期 400 ms でプログラム刺激し、心室有効不応期を測定した。再分極終末相持続時間を、 $MAP_{90(CL400)}$ と心室有効不応期の差から算出した。心拍数の影響を受ける指標 QT_c と $J-T_{peakC}$ は補正式を用いて計算した。臨床用量の 2 倍に相当する 0.03 mg/kg (低用量) を 10 分で静注し、投与後 5、10、15、20、30 分で各指標を測定した。次に、20 倍に相当する 0.3 mg/kg (中用量) を 10 分で静注し、同様に測定した。最後に、200 倍に相当する 3 mg/kg (高用量) を 10 分で静注し、投与後 5、10、15、20、30、45、60 分で測定した。

低用量投与後、総末梢血管抵抗の低下を認めた。中用量投与後、血圧、総末梢血管抵抗および左室内圧最大降下速度の減少；PR 間隔および HV 間隔の延長を認めた。高用量投与後、血圧、総末梢血管抵抗および左室内圧最大降下速度の減少；QT 間隔、 QT_c 、PR 間隔、 $T_{peak}-T_{end}$ 、AH 間隔、HV 間隔、 $MAP_{90(sinus)}$ 、 $MAP_{90(CL400)}$ 、 $MAP_{90(CL300)}$ および心室有効不応期の延長；STV 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。

低用量のパリペリドンは総末梢血管抵抗を低下させた。パリペリドンの α_1 受容体に対する K_i 値から α_1 受容体阻害作用と考えられる。中用量は血圧を低下させたが、心拍数、心拍出量、左室内圧最大立ち上がり速度に変化を与えなかった。これは血圧低下に対する交感神経の反射性緊張亢進が直接的な抑制により打ち消されたためと考えられる。高用量は、房室伝導と後期再分極時間を延長させたが、早期再分極時間を変化させなかった。イオンチャネルに対する IC_{50} 値から、それぞれ Na^+ 電流および hERG K^+ 電流の阻害作用と考えられる。また、高用量は STV を増加させたので、再分極過程の時間的ばらつきを増大を示唆している。過去の報告における選択的 hERG K^+ チャネル阻害薬 E-4031 およびマルチチャネルブロッカーであるアミオダロンと比較すると、パリペリドンの催不整脈リスクは両者の間にあると考えられた。以上より、パリペリドンは少なくとも臨床用量の 20 倍までは、単独投与で致死性不整脈を誘発する可能性は低く、安全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 662 号	氏 名	千 葉 浩 輝
学位審査担当者	主 査	瓜 田 純 久
	副 査	並 木 温
	副 査	水 野 雅 文
	副 査	諸 井 雅 男
	副 査	小 竹 良 文

学位論文の審査結果の要旨 :

非定型抗精神病薬であるパリペリドンは hERG K⁺チャネルを阻害し、I_{Kr} 整流による心筋細胞の再分極を抑制し、QT 間隔を延長させることが報告されている。QT 間隔延長による再分極過程の時間的ばらつきを増大に引き続く R on T 型の心室性期外収縮による多形性心室性頻拍 (torsade de pointes ; TdP : トルサードポワン) をパリペリドンを誘発する方向が、ウサギモデルで報告されている。申請者等はハロセン麻酔犬モデルを用いてパリペリドンの催不整脈リスクを評価した。体重約 10kg のビーグル犬を 1% ハロセンで吸入麻酔し、非開胸下で洞調律時の体血圧、左室内圧、体表面心電図、His 束心電図、心拍出量、洞調律時の単相性活動電位持続時間 (MAP_{90(sinus)})、基本刺激周期長 400 ms 時および 300 ms 時の単相性活動電位持続時間 (MAP_{90(CL400)} および MAP_{90(CL300)}) を測定した。心室を基本刺激周期 400 ms でプログラム刺激し、有効不応期 (ERP) を計測した。MAP90 と ERP の差から再分極終末相持続時間 (TRP) を推定した (Fig 1)。臨床用量の 2 倍に相当する 0.03 mg/kg (低用量)、0.3 mg/kg (中用量)、3 mg/kg (高用量) を 10 分で静注し、投与後 5、10、15、20、30 分で各指標を測定した。Fig 2 に示すように、0.03 mg/kg 投与後、総末梢血管抵抗が低下した。これはパリペリドンの α_1 受容体に対する K_i 値から α_1 受容体阻害作用と考えられる。0.3 mg/kg 投与後はさらに血圧低下、PR 間隔および HV 間隔の延長を認めた。血圧低下に対する交感神経の反射性緊張が直接的な心抑制作用により打ち消されたためと考えられた。3 mg/kg 投与後、QT 間隔、QTc、PR 間隔、T_{peak}-T_{end}、AH 間隔 (房室結節内の伝導時間)、HV 間隔 (ヒスプルキンエ系の伝導時間)、MAP_{90(sinus)}、MAP_{90(CL400)}、MAP_{90(CL300)} および心室有効不応期の延長 ; STV (QT 時間の細変動) の増加を認めた。即ち、房室伝導と後期再分極時間を延長させたが、早期再分極時間を変化させなかった。また、再分極過程の時間的ばらつきを増大させていたが、選択的 hERG K⁺チャネル阻害薬 E-4031 およびマルチチャネルブロッカーであるアミオダロンと比較すると、パリペリドンの催不整脈リスクは両者の間にあると考えられた。パリペリドンは少なくとも臨床用量の 20 倍までは、単独投与で致死性不整脈を誘発する可能性は低く、初期に報告された突然死は併用薬物の相互作用など他の要因が大きいと考えられた。

学位審査会は 1 月 28 日に審査委員全員の出席で開催された。杉山モデルの精巧さに嘆息しつつ、議論は進んだ。ハロタン麻酔の心臓への作用、自律神経を介した作用、薬物代謝の影響、他の K⁺チャネルの関与など活発な質疑応答が行われ、申請者は的確に回答した。催不整脈リスクを的確に評価した優れた論文であり、満場一致で学位にふさわしいと結論し、審査は終了した。