

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Electropharmacological characterization of aciclovir in the halothane anesthetized dogs: A proposal of evaluation method for cardiovascular safety pharmacology of anti virus drugs
別タイトル	ハロセン麻酔犬を用いたaciclovirの電気薬理学的特徴づけ:抗ウイルス薬の心血管安全性薬理学的評価法の提案
作成者(著者)	近藤, 嘉紀
公開者	東邦大学
発行日	2022.03.16
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.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 池田隆徳 / タイトル: Electropharmacological characterization of aciclovir in the halothane anesthetized dogs: A proposal of evaluation method for cardiovascular safety pharmacology of anti virus drugs / 著者: Yoshiki Kondo, Mihoko Hagiwara Nagasawa, Ryuichi Kambayashi, Ai Goto, Koki Chiba, Yoshio Nunoi, Hiroko Izumi Nakaseko, Akio Matsumoto, Atsushi Sugiyama / 掲載誌: Cardiovascular Toxicology / 巻号・発行年等: 20(4): 419-426, 2020 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1016号
学位記番号	甲第695号
学位授与年月日	2022.03.16
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1007/s12012-020-09568-4
その他資源識別子	https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12012-020-09568-4
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD26368256

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

近藤嘉紀より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 695 号

学位申請者 : こん とう よし き
近 藤 嘉 紀

学位論文 : Electropharmacological characterization of aciclovir in the halothane-anesthetized dogs: A proposal of evaluation method for cardiovascular safety pharmacology of anti-virus drugs

(ハロセン麻酔犬を用いた aciclovir の電気薬理学的特徴づけ: 抗ウイルス薬の心血管安全性薬理学的評価法の提案)

著 者 : Yoshiki Kondo, Mihoko Hagiwara-Nagasawa, Ryuichi Kambayashi, Ai Goto, Koki Chiba, Yoshio Nunoi, Hiroko Izumi-Nakaseko, Akio Matsumoto, Atsushi Sugiyama

公表誌 : Cardiovascular Toxicology 20(4): 419-426, 2020

論文内容の要旨 :

Aciclovir (商品名: Zovirax®) は単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス感染症に広く用いられている、ウイルス DNA の複製を阻害する抗ウイルス薬である。Aciclovir を投与された患者において、胸痛、頻脈、徐脈、動悸、不整脈、高血圧および低血圧などの心血管系有害事象が報告されている。しかし、aciclovir の投与と心血管系有害事象との因果関係は明らかではない。本研究ではハロセン麻酔犬モデルを用いて aciclovir の心行動態作用および電気生理学的作用を評価し、心血管系有害事象の発生機序の解明を試みた。さらに aciclovir の電気薬理学的特徴を他の抗ウイルス薬と比較検討することにより、今回用いた実験プロトコルの抗ウイルス薬の心血管安全性薬理学的評価法としての有用性を検討した。

体重約 10 kg のビーグル犬(n=4)を thiopental sodium 30 mg/kg で麻酔を導入した。直ちに気管内挿管し、100%酸素通気で得た 1% halothane を吸入することにより麻酔を維持した。Aciclovir は 2 および 20 mg/kg を 10 分間かけて 20 分間隔で累積的に静脈内投与した。低用量投与開始から 5、10、15、20 および 30 分、また高用量投与開始から 5、10、15、20、30、45 および 60 分の時点において、洞調律時の大動脈圧、左室内圧、体表面心電図、His 束電位図および単相性活動電位を測定した後に、心拍

出量を3回測定し、電気刺激装置による刺激周期長 400 および 300 ms の電気刺激下での単相性活動電位を記録した。さらに基本刺激周期長 400 ms のプログラム刺激による心室有効不応期を測定した。今回の実験では催不整脈特性を詳細に検討するために、早期再分極時間($J-T_{peak}$)、後期再分極時間($T_{peak}-T_{end}$)および心室筋の電氣的受攻性の指標である再分極終末相持続時間(=心室単相性活動電位持続時間-心室有効不応期)を解析した。心拍補正 QT 間隔は Van de Water の補正式($QT_c=QT-0.087 \times (RR-1000)$)を、また心拍補正 $J-T_{peak}$ は Johannesen の補正式($J-T_{peak,c}=J-T_{peak}/RR^{0.38}$)を用いて算出した。

低用量の aciclovir は投与開始から 10 および 20 分で総末梢血管抵抗を低下させ、10-20 分で心拍出量、15 分で左室内圧最大立ち上がり速度を増加させた。また、投与開始から 10-30 分で QT 間隔、 QT_c 、 $T_{peak}-T_{end}$ 、30 分で洞調律下の心室単相性活動電位持続時間を延長させ、10-15 分で PR 間隔を短縮させた。高用量は、投与開始から 5-30 分で総末梢血管抵抗、5-60 分で左室拡張末期圧を低下させ、10-15 分で心拍数を一過性に上昇させ、その後 45-60 分で低下させた。また、投与開始から 5-30 分で心拍出量、5-60 分で左室内圧最大立ち上がり速度を増加させ、10 および 30 分で平均血圧を低下させ、5-60 分で QT 間隔、 QT_c および $T_{peak}-T_{end}$ 、5-15 分で $J-T_{peak,c}$ 、5 および 20-60 分で洞調律時の心室単相性活動電位持続時間を延長させ、5-30 分で PR 間隔、心房-ヒス束間隔を短縮させた。さらに高用量は投与開始から 30-60 分において、基本刺激周期長 400 ms で電気刺激した際の心室有効不応期および刺激周期長 400 ms で電気刺激した際の心室単相性活動電位持続時間を延長させた。高用量投与 60 分における洞調律下および刺激周期長 300 および 400 ms 電気刺激時の心室単相性活動電位持続時間の延長の程度を比較したところ、逆頻度依存性を認めた。Aciclovir は心房内伝導の指標である P 波持続時間および心室内伝導の指標である QRS 幅に影響を与えなかった。

Aciclovir は血管拡張作用、血圧低下作用および陽性変時・変力・変伝導作用を誘発したので、反射性の交感神経緊張亢進が生じたと推測した。Aciclovir は心室再分極時間を逆頻度依存的に延長させ、後期再分極時間($T_{peak}-T_{end}$)を延長させたので、生体心において I_{Kr} を阻害すると考えられた。一方、aciclovir は心室再分極時間の最大延長時でも早期再分極時間($J-T_{peak,c}$)を延長させず、再分極終末相持続時間も有意に延長させないことから、催不整脈リスクは比較的小さく、また P 波持続時間および QRS 幅を延長させなかったため、心房および心室の I_{Na} に対する阻害作用を有さないと考えられた。ハロセン麻酔犬モデルを用いることにより、臨床で観察された aciclovir の心血管系有害事象の発生機序を部分的に説明できることが示された。今回用いた実験プロトコルは、抗ウイルス薬の心血管安全性薬理学的評価法としての利用を期待できる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 695 号	氏 名	近 藤 嘉 紀
学位審査担当者	主 査	池 田 隆 徳
	副 査	赤 羽 悟 美
	副 査	内 藤 篤 彦
	副 査	武 田 吉 正
	副 査	館 田 一 博

学位論文の審査結果の要旨 :

Aciclovir はウイルス感染症に対して広く使用されている。Aciclovir 服用後に心血管系有害事象を認めることがあるが、その因果関係については十分に検証されていない。申請者らは動物モデルにおいて、aciclovir 投与後の心行動態および電気生理学的指標を評価し、さらに他の抗ウイルス薬と比較することで、aciclovir の心血管系に及ぼす作用について検討した。

ハロセン麻酔下のビーグル犬 (n=4) において、aciclovir の低用量と高用量を累積的に静脈内投与した。それぞれの用量において経時的に、洞調律時の血行動態指標と電気生理学的指標を測定し、さらに電気刺激による電気生理学的指標の変化、加えて催不整脈性についても評価した。

低用量の aciclovir は、投与開始から総末梢血管抵抗 (TPR) を低下させ、心拍出量 (CO) と左室内圧最大立ち上がり速度 (LVdP/dt_{max}) を増加させた。また、投与開始後に QT/QTc 間隔、後期再分極時間 (T_{peak}-T_{end})、洞調律下の心室単相性活動電位持続時間 (MAP) を延長させ、PR 間隔を短縮させた。高用量の aciclovir は、投与開始から TPR と左室拡張末期圧 (LVEDP) を低下させ、心拍数 (HR) を一過性に上昇させた後に低下させ、CO と LVdP/dt_{max} を増加させ、平均血圧 (MBP) を低下させた。また、QT/QTc 間隔、早期再分極時間 (J-T_{peakC})、T_{peak}-T_{end}、MAP を延長させ、PR 間隔と AH 間隔を短縮させた。さらに、電気刺激下での心室有効不応期 (VERP) および MAP を延長させた。高用量投与 60 分における洞調律下および電気刺激時の MAP 延長の程度を比較したところ、逆頻度依存性を認めた。Aciclovir は心房内伝導指標である P 波時間および心室内伝導指標である QRS 幅については影響を与えなかった。

以上の結果から、申請者らは aciclovir によって反射性の交感神経緊張亢進が生じ、これによって血管拡張作用、血圧低下作用および陽性変時・変力・変伝導作用をもたらしたと考えた。既存のデータを基に、aciclovir と他の抗ウイルス薬 (amantadine, oseltamivir) を比較検討したところ、心室再分極時間を逆頻度依存的に延長させ、T_{peak}-T_{end} を延長させたことから、生体心においては I_{Kr} を阻害すると推察した。また、aciclovir は J-T_{peakC} を延長させず、TRP を延長させなかったことから、催不整脈リスクは比較的小さいと考えた。さらに、P 波持続時間および QRS 幅を延長させなかったため、心房および心室の I_{Ca} に対する阻害作用はないと推察した。

2021 年 8 月 25 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。Aciclovir の血行動態および電気生理学的指標に与える影響などについて様々な質問が、主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して、申請者は適切に返答した。臨床で観察された抗ウイルス薬 aciclovir の心血管系有害事象との因果関係を、ハロセン麻酔犬モデルを用いて心行動態および電気生理学的指標により詳細に検討した本研究は、抗ウイルス薬の心安全性を薬理的に評価するうえでもその意義は高く、学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。