

# 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

曹 新より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 545 号

学位申請者 : 曹 新

学位審査論文: Electropharmacological effects of amantadine on cardiovascular system assessed with  $J-T_{peak}$  and  $T_{peak}-T_{end}$  analysis in the halothane-anesthetized beagle dogs

(Amantadine のハロセン麻酔犬モデルに対する心臓電気薬理学的作用:  $J-T_{peak}$  および  $T_{peak}-T_{end}$  を用いた催不整脈作用の評価)

著 者 : Xin Cao, Yuji Nakamura, Takeshi Wada, Hiroko Izumi-Nakaseko, Kentaro Ando, Atsushi Sugiyama

公 表 誌 : The Journal of Toxicological Sciences 41 (3) : 439-447, 2016

論文内容の要旨 :

〈序 文〉

Amantadine はインフルエンザウイルス感染症およびパーキンソン病の治療薬として使用されてきたが、時に心電図上 QRS 幅や QT 間隔の延長、まれに torsade de pointes の発生が報告されている。摘出モルモット心を用いた以前の *in vitro* 研究において、amantadine は  $I_{Kr}$  チャンネルおよび  $I_{Ca}$  チャンネルを阻害することが報告されている。最近、体表面心電図において早期再分極の指標である  $J-T_{peak}$  および後期再分極の指標である  $T_{peak}-T_{end}$  は、内向き電流/外向き電流のバランスを定量でき、torsade de pointes の発生予測に有用であることが示された。選択的外向き  $I_{Kr}$  チャンネルの遮断は  $J-T_{peak}$  および  $T_{peak}-T_{end}$  を同程度に延長するが、選択的内向き  $I_{Ca}$  チャンネルおよび  $I_{Na}$  チャンネルの遮断は  $J-T_{peak}$  を短縮する。今回の研究では、ハロセン麻酔犬モデルを用いて、amantadine の血行動態および心臓電気生理学的指標に対する作用に加え、 $J-T_{peak}$  および  $T_{peak}-T_{end}$  に対する作用を解析し、amantadine による催不整脈作用の有無および程度を詳細に評価した。

## 〈方法〉

体重約 10 kg のビーグル犬 (n=4) をチオペンタール (30 mg/kg, i. v.) で麻酔導入し、気管内挿管後、1%のハロセンを吸入させることで麻酔を維持した。体血圧を測定するため右大腿動脈に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右大腿動脈から左室に挿入した。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。さらに、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無冠尖に留置してヒス束心電図を記録した。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挿入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 ( $MAP_{90(sinus)}$ )、心室基本刺激周期 400 ms 時の単相性活動電位持続時間 ( $MAP_{90(L400)}$ ) および 300 ms 時の単相性活動電位持続時間 ( $MAP_{90(L300)}$ ) を計測した。さらに、心室基本刺激周期 400 ms 時の心室有効不応期を測定した。再分極終末相持続時間を、 $MAP_{90(L400)}$  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薬物の催不整脈性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、0.1 mg/kg を 10 分で静注し、投与開始から 5、10、15、20 および 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、各指標を低用量と同様に評価した。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 および 60 分の時点で各指標を評価した。薬物投与前および各用量の投与後 10 分の時点の体表面心電図を用いて、 $J-T_{peak}$  および  $T_{peak}-T_{end}$  を測定した。 $J-T_{peak}$  は補正式 ( $J-T_{peak}C = J-T_{peak} / RR^{0.38}$ ) を用いて計算した。

## 〈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。0.1 mg/kg 投与後、左室圧最大立ち上がり速度の増加、心室内伝導遅延を認めた。1 mg/kg 投与後、低用量で観察された変化に加えて QT 間隔の延長を認めた。10 mg/kg 投与後、中用量で観察された変化に加えて平均血圧の増加、左室拡張末期圧の上昇、心拍出量の低下、総末梢血管抵抗の増加、QT/QTc と単相性活動電位持続時間の延長、PR と AH 間隔の短縮、および QRS 幅と HV 間隔の延長を認めた。再分極時間の延長には逆頻度依存性を認めた。 $J-T_{peak}C$  は用量依存的に延長傾向を示した。一方、 $T_{peak}-T_{end}$  も用量依存的に延長し、高用量で統計学的有意差を認めた。

## 〈考察〉

Amantadine は、陽性変力・変伝導および血圧上昇作用を示した。これらの結果は amantadine による交感神経終末からのカテコラミンの放出により  $I_{Ca}$  チャネルの刺激作用を介して発現と考えられた。また再分極持続時間の延長は陽性変力作用の一部関与しているかもしれない。Amantadine による心拍出量の低下は、左室収縮力増加より総末梢血管抵抗増加のほうが強力であることを示している。心室内伝導遅延は、 $I_{Na}$  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、 $I_{Kr}$  チャネル遮断作用も有していると考えられた。Amantadine は  $J-T_{peak}C$  を若干延長し、 $T_{peak}-T_{end}$  を有意に延長した。この結果は、早期再分極時には、amantadine による  $I_{Na}$  チャネルの直接的抑制に伴う効果は外向き  $I_{Kr}$  チャネルの直接的抑制作用と内向き  $I_{Ca}$  チャネルの間接的促進作用で部分的に相殺されることを示している。さらに、これらの結果を催不整脈性が報告されている選択的  $I_{Kr}$  チャネル遮断薬である E-4031 と催不整脈性が低い多チャンネルである遮断薬アミオダロンによる  $J-T_{peak}C$  および  $T_{peak}-T_{end}$  に対する作用と比較した。E-4031 は用量依存的に  $J-T_{peak}C$  と  $T_{peak}-T_{end}$  を延長したが、アミオダロンは  $J-T_{peak}C$  を若干短縮し、 $T_{peak}-T_{end}$  を有意に延長した。以上より、amantadine は生体心において  $I_{Na}$  チャネルおよび  $I_{Kr}$  チャネルの抑制作用に加えて  $I_{Ca}$  チャネルの促進作用を有し、催不整脈リスクは E-4031 とアミオダロンの中間に位置すると考えられた。

# 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 545 号	氏 名	曹	新
学位審査担当者	主 査	池 田 隆 徳	
	副 査	赤 羽 悟 美	
	副 査	並 木 温	
	副 査	中 村 正 人	
	副 査	東 丸 貴 信	

## 学位審査論文の審査結果の要旨 :

パーキンソン病やインフルエンザウイルス感染症の治療薬として amantadine が使用されている。この薬剤を過剰服用すると再分極時間が延長し、致死性不整脈である torsade de pointes を惹起することが報告されている。Amantadine には  $I_{Kr}$  チャネルと  $I_{Ca}$  チャネルを阻害する作用があるため、高濃度では再分極時間の延長をもたらす、torsade de pointes を惹起する可能性は十分考えられる。近年、体表面心電図上での再分極時間の延長を評価する指標として、従来の QT 時間だけでなく、 $J-T_{peak}$  時間、 $T_{peak}-T_{end}$  時間も有用であることが示されている。申請者らは、amantadine の催不整脈作用を検討するため、実験モデルを用いて従来の循環動態、心電図および活動電位指標に加え、 $J-T_{peak}$  および  $T_{peak}-T_{end}$  時間に対する作用を評価した。

実験にはハロセン麻酔犬モデル ( $n=4$ ) が用いられた。カテーテル手技で体血圧、左室圧、心拍出量を測定し、同時にヒス束電位、単相性活動電位などを記録した。体表面心電図を装着し、心拍数、QT 時間などに加えて、 $J-T_{peak}$  および  $T_{peak}-T_{end}$  時間を測定した。各計測指標を amantadine 灌流前で評価した後、続いて 0.1 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg の 3 種類の用量で順次灌流させた後に再度評価した。Amantadine による致命的な心室性不整脈の発生や血行動態の破綻は実験中認められなかった。0.1 mg/kg と 1 mg/kg 灌流後には顕著な変化は認められなかったが、10 mg/kg 灌流後では、平均血圧の増加、左室拡張末期圧の上昇、心拍出量の低下、総末梢血管抵抗の増加、QT/補正 QT 時間と単相性活動電位持続時間の延長、PR と AH 時間の短縮、および QRS 幅と HV 時間の延長が認められた。これにより、 $I_{Na}$  チャネルおよび  $I_{Kr}$  チャネルの抑制作用に加えて  $I_{Ca}$  チャネルの促進作用を有することが推察された。再分極時間の延長は逆頻度依存性であることも示した。そして、補正  $J-T_{peak}$  と  $T_{peak}-T_{end}$  時間は用量依存的に延長することが示された。この結果を催不整脈性が高い E-4031 と低い amiodarone の過去のデータと照らし合わせたところ、amantadine は E-4031 とアミオダロンの中間的な再分極相に対しての作用を有する薬剤であると考えられた。

平成 28 年 7 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。質問として、amantadine の各チャネルに対する作用、10 mg/kg 灌流後に一部の指標が大きく変動した原因、3 種類の用量を設定した根拠、E-4031 と amiodarone との比較を行った理由、通常使用量での torsade de pointes の発現性、二峰性 T 波を示した場合の計測法、 $J-T_{peak}$  時間の指標としての信憑性、amantadine の抗不整脈薬としての可能性などについて、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、申請者は適切かつ論理的に返答した。

以上より、amantadine の催不整脈作用を  $J-T_{peak}$  や  $T_{peak}-T_{end}$  時間などを含めた多くの電気生理学および循環動態的指標を用いて評価した本研究の意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。