

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

渡辺雄大より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 537 号

学位申請者 : わた 渡 なべ 辺 ゆう 雄 だい 大

学位審査論文: Intravenous administration of apomorphine does not induce long QT syndrome: Experimental evidence from *in vivo* canine models

(Apomorphine は薬物性 QT 延長症候群を誘発しない: ハロセン麻酔犬モデルおよび慢性房室ブロック犬モデルでの評価)

著 者 : Yudai Watanabe, Yuji Nakamura, Xin Cao, Hiroshi Ohara, Yukiko Yamazaki, Norie Murayama, Yosuke Sugiyama, Hiroko Izumi-Nakaseko, Kentaro Ando, Hiroshi Yamazaki, Atsushi Sugiyama

公 表 誌 : Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 116 (6) : 468-475, 2015

論文内容の要旨 :

<序文>

パーキンソン病患者の治療において広く用いられるドーパミン D1/D2 受容体作動薬 apomorphine は、海外第Ⅲ相臨床試験においては、顕著な QT 延長が 2 例で報告されており、また、市販後調査において心停止が 3 例、心不全が 5 例報告されている。しかし、承認申請時非臨床安全性試験においては、遅延整流性カリウム電流 (IKr) を抑制したが、覚醒下のイヌを用いた試験においては、軽度かつ一過性の血圧低下が認められたのみで、心拍数および心電図パラメータへの影響は認められておらず、現時点において apomorphine による QT 延長および心不全の発生機序は十分に検討されていない。

そこで今回我々は、ハロセン麻酔犬モデルを用いて、apomorphine の心血行動態および電気生理学的作用を詳細に評価した (実験 1)。Apomorphine は強い催吐作用を有するが、本モデルを用いることで嘔吐による 2 次的な作用を除外し、正確に評価した。次に、torsade de pointes 検出モデルである慢性房室ブロック犬モデルを用いて、apomorphine の催不整脈リスクを定性的かつ定量的に検討した (実験 2)。

<方法>

実験 1 : ビーグル犬 (n=4) をチオペンタールナトリウムの静脈内投与で麻酔導入し、気管挿管後、1%ハロセン吸入で麻酔維

持した。大腿動脈および大腿静脈を介して、ピッグテールカテーテルを左室に、スワングアンツカテーテルを右心系に留置した。心拍出量をスワングアンツカテーテルを用いて熱希釈法により算出した。ヒス束電位図を記録するために、電極カテーテルを大動脈弁無冠尖に留置した。単相性活動電位 (MAP) を右室心内膜に留置した電極カテーテルから測定し、有効不応期 (ERP) をプログラム電気刺激により評価した。再分極終末相持続時間を、基本周期長 400 ms における MAP 持続時間から ERP を減じて算出した。さらに、体表面第 II 誘導心電図から PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔を測定し、補正 QT 間隔 (QTcV) を Van de Water の補正式を用いて求めた。投与前のコントロール値を測定した後、apomorphine を 0.01、0.1 および 1 mg/kg の用量で、それぞれ 10 分かけて 20 分間隔で静脈内に累積投与した。0.01 および 0.1 mg/kg 投与後は 5、10、15、20 および 30 分後、一方、1 mg/kg 投与後は 5、10、15、20、30 および 60 分後に血行動態および電気生理学的指標を測定した。

実験 2 : ビーグル犬 (n=4) の房室結節をカテーテルアブレーションで焼灼し、完全房室ブロックを誘発し、ブロック誘発後 4 週間以上経過させ、慢性心不全の状態にした。本モデルに Holter 心電図計を装着後、apomorphine 1 mg/kg を 10 分かけて静脈内投与し、合計 24 時間の心電図を記録した。心拍数、QT 間隔および Fridericia の補正式を用いて求めた補正 QT 間隔 (QTcF) を投与前および投与後 1、2、3、4、6、8、12 および 21 時間後に評価した。投与前および投与後 1-1.7 時間後の連続 51 拍の beat-to-beat 解析を行い、心室の再分極時間の時間的ばらつき指標である short term variability (STV) および long term variability (LTV) を評価した。

<結果>

実験 1 : apomorphine 0.01、0.1 および 1 mg/kg 投与における最大血中薬物濃度はそれぞれ 47 ± 9 、 452 ± 121 および $3,528 \pm 791$ ng/mL で、臨床有効血中薬物濃度の約 10 から 1,000 倍であった。Apomorphine は 1 mg/kg においても、全例で嘔吐を認められなかった。Apomorphine 0.01 mg/kg は心拍数および左室内圧最大立ち上がり速度の増加を示した。Apomorphine 0.1 mg/kg から有効不応期の延長を認め、加えて apomorphine 1 mg/kg は左室内圧最大立ち上がり速度の減少を示し、その結果と考えられる心拍出量および平均血圧の低下を認め、電気生理学的作用に関しては、HV 間隔の延長が認められた。Apomorphine は 1 mg/kg においても、QTcV および MAP の延長を示さず、再分極過程への影響は認められなかった。

実験 2 : apomorphine の投与後、全例で複数回の嘔吐が認められた。Apomorphine 1 mg/kg は心拍数、QT 間隔および QTcF に有意な変化を示さず、torsade de pointes も誘発されなかった。STV および LTV にも有意な変化は認められなかった。

<考察>

Apomorphine による頻脈は、アトロピンによって消失することが報告されていることから、ハロセン麻酔犬モデルにおいて認められた心拍数の増加は、ムスカリン受容体の阻害を介した作用であると考えられた。また、apomorphine 0.01 mg/kg 投与における陽性変力作用の機序としては、心拍数の増加に伴う二次的な作用 (陽性階段現象) である可能性が考えられた。さらに、apomorphine 投与により左室内圧最大立ち上がり速度の減少に加えて HV 間隔の延長が認められたことから、apomorphine は Na⁺チャンネル阻害作用を有することが示唆された。

<結語>

Apomorphine は臨床用量の 1,000 倍の血中濃度においても QT 延長および催不整脈作用を示さないことが確認された。従って、臨床における顕著な QT 延長は併用薬による影響、あるいは伝導遅延に基づく 2 次性の T 波の変形の可能性が考えられた。一方で、apomorphine は、陰性変力作用および心室内伝導遅延作用を有することが明らかとなり、収縮同期不全を起こしやすく、それが心不全の原因となった可能性が考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 537 号	氏 名	渡 辺 雄 大
学位審査担当者	主 査	杉 薫
	副 査	池 田 隆 徳
	副 査	赤 羽 悟 美
	副 査	東 丸 貴 信
	副 査	並 木 温
<p>学位審査論文の審査結果の要旨 :</p> <p>ドーパミン D1/D2 受容体作動薬 apomorphine の副作用として、顕著な QT 延長、心停止、および心不全が報告されている。しかし、現時点において apomorphine による QT 延長および心不全の発生機序は十分に検討されていない。そこで著者らは、ハロセン麻酔犬モデルを用いて、apomorphine の心行動態および電気生理学的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、apomorphine の催不整脈リスクを検討した。</p> <p>実験 1：ビーグル犬 4 匹をハロセン吸入で麻酔維持し、心拍出量を計測し、ヒス束電位図を記録し、さらに単相性活動電位 (MAP) を右室心内膜から記録し、有効不応期 (ERP) を評価した。再分極終末相持続時間を、基本周期長 400 ms における MAP 持続時間から ERP を減じて算出した。さらに、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔を測定し、補正 QT 間隔 (QTcV) を用いて求め、心行動態および電気生理学的指標を測定した。</p> <p>実験 2：ビーグル犬 4 匹の房室結節を焼灼して完全房室ブロックを作成し、4 週間以上経過させて、慢性心不全の状態にした。Holter 心電図計を装着し、心拍数、QT 間隔および補正 QT 間隔 (QTcF)、心室の再分極時間の時間的ばらつき指標である short term variability (STV) および long term variability (LTV) を評価した。</p> <p>Apomorphine は心拍数および左室内圧最大立ち上がり速度の増加を示し、有効不応期の延長を認め、左室内圧最大立ち上がり速度の減少を示し、心拍出量および平均血圧の低下を認めた。電気生理学的作用に関しては、HV 間隔の延長を認め、QTcV および MAP の延長を示さず、再分極過程への影響は認められなかった。心拍数、QT 間隔および QTcF に有意な変化を示さず、torsade de pointes も誘発されなかった。STV および LTV にも有意な変化は認められなかった。</p> <p>Apomorphine は臨床用量の 1,000 倍の血中濃度においても QT 延長および催不整脈作用を示さないことが確認された。従って、臨床における顕著な QT 延長は併用薬による影響、あるいは伝導遅延に基づく 2 次性の T 波の変形の可能性が考えられた。一方で、apomorphine は、陰性変力作用および心室内伝導遅延作用を有することが明らかとなり、収縮同期不全を起こしやすく、それが心不全の原因となった可能性が考えられた。</p> <p>平成 28 年 2 月 22 日に開催された審査委員会では心行動態の低下の理由、これまでのミニブタでなくビーグル犬を選択した理由、独創性と臨床で報告された QT 延長や心不全の原因、投与量との問題などが質問され、申請者はそれぞれについて真摯に回答した。得られたデータを科学的に分析していることから学位に値すると判断した。</p>		