

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590795

研究課題名（和文）

イヌ梗塞モデルにおけるⅢ群抗不整脈薬が左室貫壁性再分極に及ぼす検討

研究課題名（英文）

The effect of class III antiarrhythmic drugs for transmural dispersion of repolarization in canine heart with myocardial infarction

研究代表者 吉岡 公一郎 (YOSHIOKA KOICHIRO)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：30246087

研究成果の概要（和文）：

【背景と目的】ニフェカラント(NIF) およびアミオダロン(AMD) はともに III 群抗不整脈薬であるが、薬理作用は大きく異なる。本研究ではイヌ梗塞心を用いて、心肺蘇生(CPR)時の心室頻拍・細動(VT/VF)に対する両者の電気生理学的特徴を明らかにする。【方法】イヌ梗塞モデル(n=16)に対して高頻度連続刺激によるVT/VF誘発とCPRを繰り返し、高度循環不全の状態を維持した。高乳酸血症および代謝性アシドーシスに至った時点で再度VT/VFを誘発し、NIFあるいはAMDを静脈内緩徐投与した。薬剤投与前後で計測した項目は以下である：体表面12誘導心電図Y誘導におけるQT時間、64誘導心表面マッピングによる左室のActivation time(AT)およびactivation-recovery interval(ARI)、ARIのばらつき(ARID)、プランジ電極を用いた左室貫壁性のばらつき(TDR)。【結果】1)12誘導心電を用いたNIFおよびAMDのQT延長作用は明らかではなかった。2)左室心表面のAT、ARID計測では、NIFはCPRにより増大したATには変化を与えず、ARIDを縮小した。AMDはCPRにより増大したATをさらに増大させたが、ARIDは縮小した。3)左室貫壁性のばらつきの評価では、CPRにより心外膜層と心内膜層の不応期が延長しTDRが増大した。NIFおよびAMDは心筋中層の不応期を延長させることでTDRを縮小させた。不応期の延長率はNIFでより高値であった。【結語】いずれのIII群抗不整脈薬にも左室心表面および左室貫壁性のばらつきの改善作用があることを明らかにした。その結果、左室の電氣的不均一を改善し、抗不整脈効果を発揮する機序が示唆される。

研究成果の概要（英文）：

Background: Nifekalant (NIF) and Amiodarone (AMD) are both class III antiarrhythmic drugs, however displayed a different pharmacological effect. The aim of this study is investigate the electrical-characteristics of these 2 agents for ventricular tachycardia/fibrillation (VT/VF) in cardiopulmonary resuscitation (CPR) using canine ischemic model. **Methods and Results:** Beagle dogs (n=16) under anesthesia were created with a myocardial infarction, and then VT/VF induction by continuous stimulation and CPR were repeated. NIF (0.15-0.3mg/kg) or AMD (5mg/kg) was administered under acidosis conditions. The QTc interval measured by Y-lead ECG showed no significant prolongation before and after agents. The activation time (AT) and dispersion of activation recovery interval (ARID) measured by 64-lead left ventricular surface mapping showed little change of AT and decreasing of ARID by NIF, while increasing of AT and decreasing of ARID by AMD (p<0.05, respectively). The transmural dispersion of repolarization (TDR) in the left ventricle after CPR showed significant prolongation of refractory period in the sub-epicardium and sub-endocardium. Both NIF and AMD prolonged the refractory period in

the mid-layer of myocardium, and as a result the decreasing of TDR **Conclusions:** Administration of NIF or AMD during CPR decreased the TDR, and it may have been the reason of antiarrhythmic effect for VT/VF.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：イヌ心筋梗塞モデル、Kチャンネル遮断薬、不整脈基質

1. 研究開始当初の背景

(1) ニフェカラント (NIF) およびアミオダロン (AMD) はIII群抗不整脈薬であるが、静注射薬の薬理作用は大きく異なる。NIF は主として遅延整流 K チャンネルIKrを遮断する。また、内向き整流 K 電流 IK1 や一過性外向き K⁺ チャンネル Ito を遮断する作用もある。その結果、活動電位持続時間 (APD) を延長し、不応期をのばすことで心室頻拍・細動 (VT/VF) を停止するとされる。いっぽうアミオダロンは、K⁺ channel blocking 作用の他に Na⁺ channel や βアドレナリン受容体抑制作用を持ち合わせる。それゆえマルチチャンネル作用による強力なVT/VF停止作用を發揮する。しかしAPD延長作用の他に、陰性変時作用および陰性変力作用による徐脈や血圧低下作用を呈することがある。

(2) 以前我々はイヌ梗塞心を用いて、心肺蘇生 (CPR) 時の VT/VF に対する NIF の電気生理学的特徴を検討した。プランジ電極を用い、左室壁の心内膜層、中層、外膜層で電位を記録した結果、CPR 中の NIF 投与は左室心筋中膜層の不応期のばらつきを延長させることで左室貫壁性再分極 (TDR) を減少させることを報告した (Yoshioka et al. Circ J

2006)。しかし生体心における AMD の左室貫壁性への影響を検討した報告はまれである。

2. 研究の目的

本研究ではイヌ梗塞心を用いて、CPR 時の VT/VF に対するニフェカラント (NIF) およびアミオダロン (AMD) の電気生理学的特徴の違いを明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) ビーグル成犬 16 匹 (体重 8-10Kg) を用いて、チアミラール (15mg/kg, i. v.) 麻酔導入後、気管内挿管を施行し人工呼吸器管理とした。麻酔の維持は α クロラロース (50 mg/kg, i. v. + Div) を使用した。左大腿動脈から 5Fr カテーテルを挿入し、血圧モニターおよび動脈血液ガス測定用とした。右側臥位にて第 5 肋間より開胸後、心膜テントにより心臓を上方へ挙上し胸壁へ固定した。左前下行枝中枢側の周囲組織を剥離して同動脈根幹部をシリコンバンドにより結紮し、広範囲前壁中隔心筋梗塞を作成した。

(2) 左房、左室に各々双極電極を固定したのち、左室に高頻度連続刺激による VT/VF 誘発を行った。VT/VF 誘発と CPR+電氣的除細動を繰り返し、高度循環不全の状態を維持した。

高乳酸血症 (>50), 代謝性アシドーシス (pH<7.3) に至った時点で再度 VT/VF を誘発し、薬理的除細動目的に NIF (0.15-0.3mg/kg) もしくは AMD (5mg/kg) を静脈内に緩徐投与した (NIF n=4, AMD n=4)。

(3) 心筋梗塞作成前、CPR 後、NIF/AMD 投与後において、QT 間隔、活動電位回復時間 (ARI), TDR の各項目を評価した。

標準 12 誘導心電計 (FDX-6521-A, Fukuda Denshi, Tokyo, Japan) を用い、体表面心電図 Y 誘導における RR 間隔、QT 間隔 (Fridericia 補正式: $QT/(HR)^{1/3}$ by Fridericia) を計測した。

(4) 8 匹で、64 誘導心表面マッピングによる左室の Activation time (AT) および activation-recovery interval (ARI), 活動電位回復時間のばらつき (ARI-Dispersion: 最大と最小 ARI の差分) を計測した (NIF, AMD 各 n=4)。計測領域は左冠動脈前下行枝の D1 枝, D2 枝に囲まれたエリアとした。AT は QRS 開始点から QRS の最小微分値までの差分とし (electronic differentiation from the beginning of QRS to min dv/dt of QRS wave)、計測領域内における最小の AT 値を 0 点とし、興奮伝導時間の指標として用いた。ARI は T 波の最大微分値の位置から AT を引いた差分とし、局所の不応期の指標とした。64 誘導心表面電極の基台は 1cm 四方、厚さ 1mm のアクリル板を使用し、硬質ウレタンコーティングされた直径 0.3mm のステンレス線を縦横 1mm 間隔 8×8 本計 64 極の電極を配置した。各々のステンレス線は先端を剥離し電極として使用した (TF201-088, Unique Medical, Tokyo, Japan)。導出は単極誘導とした。

(5) 残りの 8 匹でプランジ電極を用い、左室貫壁性の電位を記録した (NIF, AMD 各 n=4)。プランジ電極は、左冠動脈前下行枝から D1 に分岐した直下の左室壁に心外膜より貫通性に刺入した。長さ 1mm のシルバーワイヤーで、30 G のテフロン加工された鋼線に電極を 3mm ごとに配置したものをを用いた。導出は単極誘導で行った。プランジ挿入に伴う傷害電流発生を考慮し、プランジ挿入 1 時間後を base line とした。プランジ電極による電位は、心外膜層、中層、心内膜層の各々における repolarization time (RPT) を計測し、TDR は三層間の最大 RPT と最小 RPT の差とした。

4. 研究成果

(1) イヌの冠動脈を上述の手順で結紮し心筋梗塞を作製後、VT/VF 誘発を繰り返し行った。電氣的除細動による心拍再開と直接心臓マッサージおよび VT/VF 誘発試験をおよそ 30 分施行した時点で、代謝性アシドーシスと補助換気による代償性呼吸性アルカローシスと呈した。60 分後には pH<7.2, 乳酸値 72 ± 21 の乳酸アシドーシスを呈した (n=18)。

(2) 標準 12 誘導心電図で計測した RR interval, QTc interval について以下に明記する。NIF 投与群では、baseline: RR 400 ± 29 msec, QTc 280 ± 11 msec, CPR 後: RR 398 ± 43 msec, QTc 282 ± 22 msec, NIF 投与後: RR 411 ± 24 msec, QTc 290 ± 26 msec (投与前より 2.7%増) であった (n=8)。AMD 投与群では、baseline: RR 407 ± 23 msec, QTc 284 ± 19 msec, CPR 後: RR 396 ± 38 msec, QTc 281 ± 18 msec, AMD 投与後: RR 421 ± 20 msec, QTc 289 ± 20 msec (投与前より 2.9%増) であった (n=8)。両群ともに梗塞作成および薬剤投与

による有意な RR interval, QTc interval の延長は認められなかった。

(3) 64 誘導心表面マッピングを用いた AT, ARI-Dispersion の計測結果は以下の通りである。NIF 投与群では、baseline: AT 6 ± 2.1 msec, ARID 20 ± 6 msec, CPR 後: AT 8 ± 3.9 msec, ARID 96 ± 60 msec, NIF 投与後: AT 7 ± 3.8 msec, ARID 51 ± 16 msec であった。CPR による AT の有意な増大が認められたが、NIF によるさらなる AT の変化は無かった。ARID は CPR により有意に増加し、NIF により有意に減少した ($p < 0.05$, $n=4$)。AMD 投与群では、baseline: AT 5 ± 1.9 msec, ARID 22 ± 7 msec, CPR 後: AT 8 ± 3.2 msec, ARID 89 ± 71 msec, AMD 投与後: AT 14 ± 2.4 msec, ARID 49 ± 17 msec であった。AT は CPR により有意に増大し、AMD 投与によりさらなる有意な増大を呈した。いっぽう、ARID は CPR により有意に増加したが AMD により有意に減少した ($p < 0.05$, $n=4$)。以上より AMD のみ CPR 後のさらなる AT の増大作用を有することが明らかとなった。ARI-Dispersion 改善作用は AMD, NIF 共に有同程度に認められた。

(4) ブランジ電極を用いた TDR の結果を示す。NIF 群 ($n=4$) において、ブランジ挿入 1 時間後の三層における RPT は心外膜層 266 ± 13 ms, 中層 276 ± 14 ms, 心内膜層 275 ± 11 ms, TDR 10 ± 3 ms であった。CPR 後 RPT は心内膜と心外膜において 18-22%の延長を認めたが、中層では延長を来たさなかったため TDR は 50 ± 9 ms に開大した ($p < 0.05$ vs baseline)。NIF 投与後の RPT は中層において 16-19%の延長を認め、TDR は 11 ± 5 ms に縮小した ($p < 0.05$ vs post CPR)。いっぽう AMD 群 ($n=4$) においては、ブランジ挿入 1 時間後の三層における RPT は心外膜層 270

± 10 ms, 中層 271 ± 13 ms, 心内膜層 269 ± 18 ms, TDR 9 ± 3 ms であった。CPR 後 RPT は心内膜と心外膜において 17-25%の延長を認めたが、中層では延長を来たさなかったため TDR は 48 ± 15 ms に開大した ($p < 0.05$ vs baseline)。AMD 投与後の RPT は中層において 8-10%の延長を認め、TDR は 14 ± 4 ms に縮小した ($p < 0.05$ vs post CPR)。以上より、CPR により増大した貫壁性のばらつきは、NIF, AMD の両薬剤により有意に改善されることが明らかとなった。ともに心筋中層の RPT を延長させることで、CPR により延長した心外層と心内膜の差分を小さくさせていた。ただし中層の RPT 延長効果は AMD よりも NIF でより顕著であった。

(5) 本研究のまとめ：虚血心における VF 誘発性心停止モデルでは、1) 12 誘導心電を用いた NIF および AMD の QT 延長作用は明らかではなかった。2) 左室心表面の AT, ARID 計測では、NIF は CPR により増大した AT には変化を与えず、ARID を縮小させた。AMD は CPR により増大した AT をさらに増大させたが、ARID は縮小した。3) 左室貫壁性のばらつきの評価では、CPR により心外膜層と心内膜層の RPT が延長し TDR が増大した。NIF および AMD は心筋中層の RPT を有意に延長させ、TDR の縮小をもたらした。RPT 延長率は AMD に比し、NIF でより高値であった。

(6) 考察：本研究ではいずれの III 群不整脈薬にも左室心表面および左室貫壁性のばらつきの改善作用があることを明らかにした。その結果、左室の電氣的不均一を改善し、抗不整脈効果を発揮する機序が示唆される。両薬剤の違いとして、1) 左室中層における RPT 延長効果は NIF でより大きいということと、2) AMD は心表面の AT を増大させ興奮伝

導の抑制作用を呈することの2点であった。

CPR後のRPT変化が中層においてのみ乏しかった事実について、そのメカニズムについては不明な点が多い。一般に虚血時の心内膜と心外膜の血流低下は心内膜において最も大きく、不応期の変化は心外膜で大きい。これはItoならびに IK_{ATP} の分布に差があることが一因であり、心外膜が虚血による再分極の影響を受けやすいことを示唆する。一方、中膜層は低酸素や高度虚血による再分極の影響を最も受けにくいのではないかと類推され、心内膜と外膜とは異なる防御機構が存在する可能性がある。

NIF/AMDによる中層におけるRPT延長効果はTDRの減少作用をもたらす半面、過度に延長すればTDRの増大を招きかねない。同様にAMDによる興奮伝導抑制作用も、Naチャンネル遮断作用が過度に発揮されると催不整脈作用に働く恐れがある。虚血の関与のないVFモデルにおいては、今回と異なる結果となる可能性もあり、今後さらなる検討が必要と考える。

5. 主な発表論文等
該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉岡 公一郎 (YOSHIOKA KOICHIRO)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：30246087

(2)研究分担者

網野 真理 (AMINO MARI)

東海大学・医学部・講師

研究者番号：10407976