

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10519

研究課題名(和文) 三環系抗うつ薬中毒に対する脂肪乳剤の有効性 - アルカリ化療法との比較検討

研究課題名(英文) Superior efficacy of lipid emulsion infusion over serum alkalinization in reversing amitriptyline-induced cardiotoxicity in guinea pig

研究代表者

松浦 正 (MATSUURA, Tadashi)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：90619793

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：三環系抗うつ薬中毒の心毒性に対する脂肪乳剤投与の有効性をアルカリ化療法という既存の治療法と比較検討した。本研究はin vivoモデルを用いた研究と摘出心を用いたランゲンドルフ灌流実験に加えて心筋細胞のNa⁺チャネル記録をパッチクランプ法で行い両療法の効果比較し機序解明に繋げることが目的として実施した。三環系抗うつ薬としてアミトリプチリンを用いた。(1)in vivoモデルでの検討(2)摘出心を用いた灌流実験(3)単離心筋細胞Na⁺チャネル記録による検討 3系統全て実験系においてアミトリプチリンによる抑制作用に対して脂肪乳剤はアルカリ化溶液よりも強い回復効果を示した。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we investigated the effectiveness of lipid emulsion in reversing amitriptyline-induced cardiotoxicity compared to that of NaHCO₃ administration in the guinea pig in-vivo and in isolated hearts. We also recorded voltage-gated Na⁺ channel currents (INa) of left ventricular cardiomyocytes using the whole-cell patch clamp technique to evaluate the effects of lipid emulsion on amitriptyline induced inhibition of Na⁺ channels compared to those of alkalinization. Our results of in vivo and vitro studies demonstrate that lipid emulsion has greater recovery effects on amitriptyline induced cardiotoxicity compared to alkalinization therapy.

研究分野：麻酔科学

キーワード：三環系抗うつ薬中毒 脂肪乳剤 心筋Naチャネル

1. 研究開始当初の背景

長時間作用型局所麻酔薬による難治性の心毒性に対して脂肪乳剤の有効性が示され、他の脂溶性薬物中毒についても有効例が報告されていた。その中で三環系抗うつ薬中毒については、従来のアルカリ化療法よりも脂肪乳剤による治療が優れている可能性がある。臨床での前向き研究は倫理的に困難であり、動物実験での詳細な研究が必要と考えられた。

2. 研究の目的

三環系抗うつ薬中毒の心毒性に対する脂肪乳剤による治療の有効性をアルカリ化療法という確立された治療法と比較検討する。本研究は in vivo モデルを用いた研究と摘出心を用いたランゲンドルフ灌流実験に加えて心筋細胞の Na⁺チャンネル記録をパッチクランプ法で行い両療法の効果比較し機序解明に繋げることが目的である。三環系抗うつ薬としてはアミトリプチリンを用いる。

3. 研究の方法

(1) in vivo モデルによる検討

まずは in vivo モデルでの検討を行う。ウレタン(1.2-1.5 g/kg)の腹腔内投与で麻酔を行う。モルモットを気管切開し人工呼吸を行う。頸動静脈にカテーテルを挿入し、15 mg/kg のアミトリプチリンを 15 分掛けて静注した後に治療液として 生食 12 ml/kg 8.4%重炭酸ナトリウム(NaHCO₃)3 ml/kg と生食 14 ml/kg 20%脂肪乳剤 12 ml/kg の 3 群に分けてそれぞれ 5 分掛けて静注する。アミトリプチリンによる循環抑制と心電図変化に対する各溶液の回復効果を比較検討した。

(2) モルモット摘出心臓を用いたランゲンドルフ灌流実験による検討

アミトリプチリン(1-10 μM)の心毒性に対するアルカリ化溶液と脂肪乳剤の効果について、モルモット摘出心を用いたランゲンドルフ灌流実験で比較検討する。摘出心臓では、心臓への直接作用を抽出して調べることができる。

(3) モルモット単離心筋細胞 Na⁺チャンネル記録による検討

三環系抗うつ薬の心毒性の主因は Na⁺チャンネルである。そこでモルモットの単離心室筋細胞を用いて、アミトリプチリンによる Na⁺チャンネル抑制に対する脂肪乳剤の効果をパッチクランプ法でアルカリ化療法と比較検討する。

統計処理は ANOVA または ANCOVA で行い、p < 0.05 を有意とした。

4. 研究成果

(1) in vivo モデルでの検討

アミトリプチリンによる循環抑制に対するそ

れぞれの治療薬の効果を示す(図1-2)。心拍数はすべての溶液で効果を認めなかった。血圧・QRS延長に対しては脂肪乳剤の効果が他の2液より有意に大きかった。

図1 平均血圧

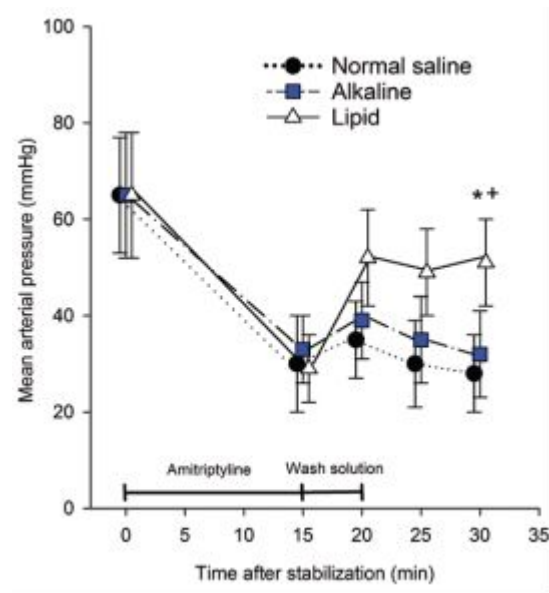
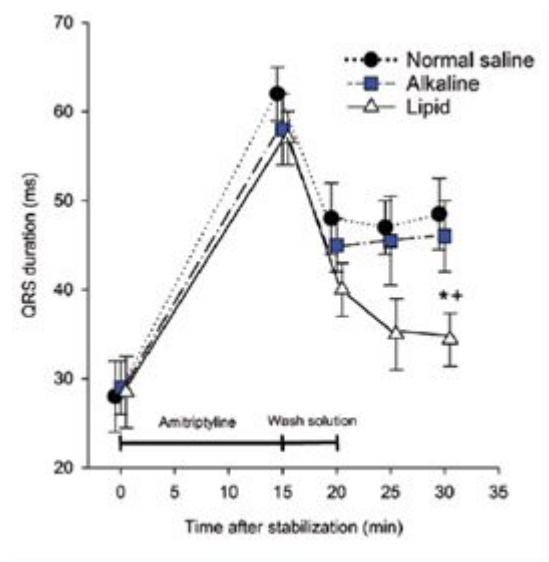


図2 QRS幅



(2) 摘出心臓を用いた灌流実験

標準液(Krebs Henseleit buffer:KHB)を定圧(70 mmHg)で灌流した。測定項目は左室駆出圧(LVDP)、心拍数(HR)、最大dp/dtと心電図上のQRS幅である。アミトリプチリンは濃度依存性に心機能を抑制しQRSを延長させた。これに対してNaHCO₃でpH7.55に調整したアルカリ溶液は有意な回復効果を示さなかったが、脂肪乳剤混合液(1-2%)はLVDP、最大dp/dtに有意な回復効果を示した(ANCOVA)。アミトリプチリン3 μMに対する効果を詳細に検討した結果では脂肪乳剤は0.5%でもアルカリ溶液よりもRPP(HRとLVDPの乗数)、QRS延長に対して大きな回復効果を示した(図3, 4)

図3 RPP

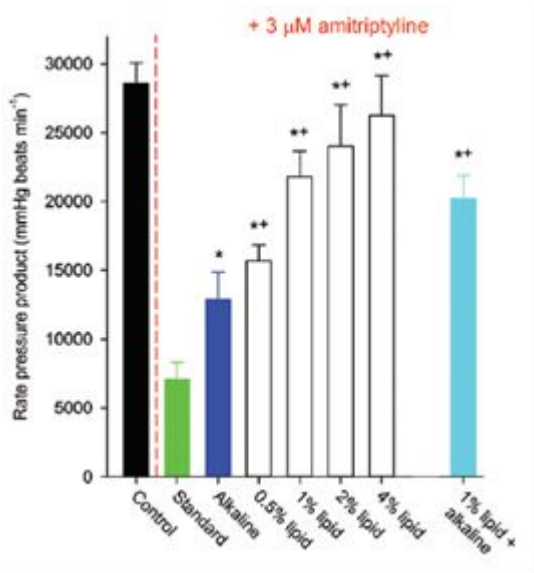
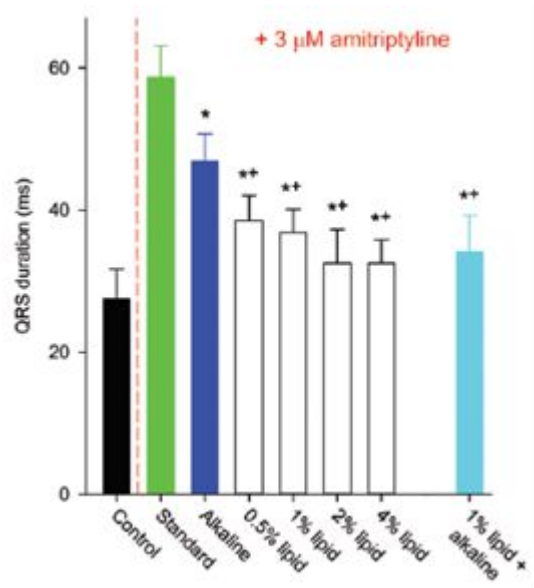


図4 QRS幅



(3)単離心筋細胞Na⁺チャンネル記録による検討
 アミトリプチリン(0.1-30 μM)を各溶液に溶解してNa⁺電流の抑制を調べた(図5)。電流を50%に抑制する50%Inhibition Concentration (IC₅₀)は、標準液、アルカリ溶液、1%リピッド液、2%リピッド液でそれぞれ 0.39, 0.75, 3.2, 6.1 μM であった(図6)。脂肪乳剤による電流回復効果が非常に大きいことが示された。次にUse-dependent blockに関する研究を行った。これについても脂肪乳剤の効果はアルカリ溶液よりも有意に大きかった(図7)。
 アミトリプチリンによる心筋Na⁺チャンネル抑制に対して、脂肪乳剤はtonic block, phasic blockどちらに対しても顕著な回復効果を示した。その効果はアルカリ化溶液よりも有意に大きく、in vivoモデルと摘出心灌流実験の結果と合致するものであった。

図5 脂肪乳剤液による効果

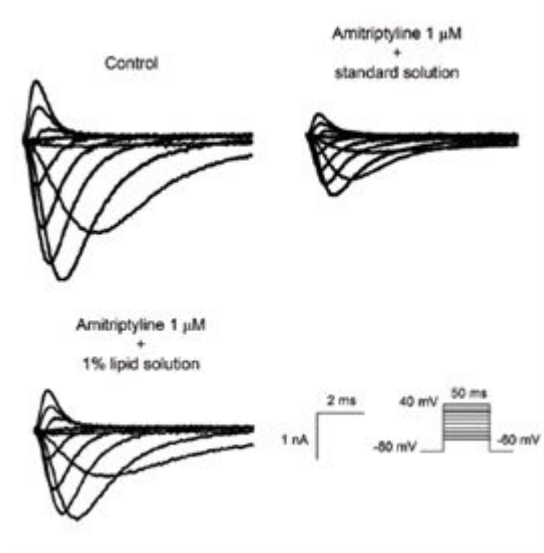


図6 用量反応曲線

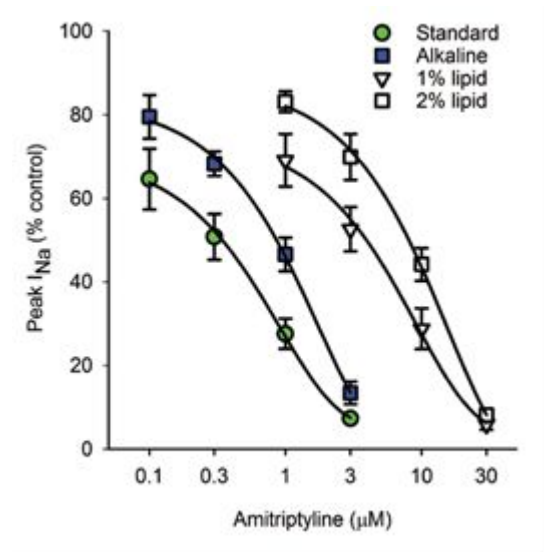
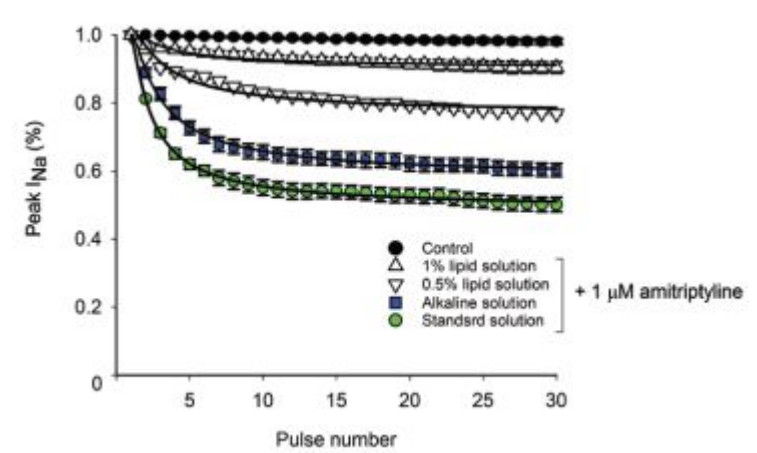


図7 Use-dependent block



5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Tsujikawa S, Matsuura T, Hori K, Mori T, Kuno M, Nishikawa K: Superior efficacy of lipid emulsion infusion over serum alkalization in reversing amitriptyline-induced cardiotoxicity in guinea pig. *Anesth Analg* 2018;126:1159-69.
Doi:10.1213/ANE.0000000000002707
査読あり

Hori K, Matsuura T, Tsujikawa S, Mori T, Kuno M, Nishikawa K: The significant contribution of the partitioning effects in lipid resuscitation for bupivacaine-induced cardiotoxicity: evaluation using centrifuged solution in vivo and in isolated hearts. *Br J Anaesth* 2015;115:935-37.
Doi 10.1093/bja/aev385
査読あり

〔学会発表〕(計 3 件)

Tsujikawa S, Matsuura T, Hori k, Mori T, Kuno M, Nishikawa K. Superiority of lipid infusion over serum alkalization in reversal of amitriptyline cardiotoxicity in guinea pigs: 2016 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists, Chicago, 2016

辻川翔吾、松浦 正、堀耕太郎、森 隆、久野みゆき、西川精宣: アミトリプチリン中毒に対する脂肪乳剤の有効性 アルカリ化療法との比較 : 日本麻酔科学会第 63 回学術集会, 福岡, 2016

堀耕太郎、松浦 正、辻川翔吾、森 隆、久野みゆき、西川精宣: プピバカインのリピッドレスキューにおける電気生理学効果の検討: 日本麻酔科学会第 62 回学術集会, 神戸, 2015

〔その他〕

ホームページ等

<http://ocu-anesth.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

松浦 正 (MATSUURA, Tadashi)
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号: 90619793