

論 文 内 容 要 旨

目 的

AN-132 は、現在開発中の新しい抗不整脈であり、種々の実験不整脈に対する有効性が判明している。更に、従来の抗不整脈薬と比較して、効力が強く作用時間も長く、安全域も広いことが判明しており、臨床応用が期待されている。しかしながら、本薬物の心筋に対する電気生理学的研究は行われていない。そこで、イヌ心室筋を用い、本薬物の電気生理学的作用を、ガラス微小電極法で検討した。その結果、クラス 1 抗不整脈薬に分類されることが判明したが、クラス 1 抗不整脈薬の臨床での効果は、一様ではなく、臨床効果を予想するためには細分類が必要となる。現在、活動電位の立ち上がり最大速度が、薬物により頻度依存性にブロックされる時の、ブロック出現の時間経過からクラス 1 抗不整脈薬は細分類されており、この分類と臨床効果が、比較的よく対応している。そこで、AN-132 による、活動電位立ち上がり最大速度の頻度依存性ブロックの出現経過を検討した。更に、同じくクラス 1 抗不整脈薬である lidocaine の作用と比較した。

方 法

雑種成犬の右心室自由壁から肉柱を摘出し、Tyrode 液灌流下に 0.5Hz で刺激した。この標本より得られる活動電位を、3 MKCl 溶液を満たしたガラス微小電極で測定した。活動電位は、オシロスコープに描き出しそれを写真撮影して計測を行った。また、活動電位を電氣的に微分して、立ち上がり最大速度 (\dot{V}_{\max}) を測定した。薬物による \dot{V}_{\max} の頻度依存性ブロック出現の時間経過をみるために、0.5Hz で刺激していた標本を 2 分間静止し、2 Hz で刺激を再開し、その後の \dot{V}_{\max} の変化を測定した。

結 果

AN-132 10^{-6} – 10^{-4} M の作用を検討したところ、 10^{-5} – 10^{-4} M において、活動電位のオーバーシュート及び \dot{V}_{\max} が、用量に依存して抑制された。しかしながら、静止膜電位、プラトー電位及び活動電位持続時間は変化しなかった。Lidocaine 10^{-6} – 10^{-4} M では活動電位各指標に変化がみられなかった。灌流液のカリウム濃度を高めた時に得られる、スローアクションポテンシャルに対しては、AN-132 10^{-4} M, lidocaine 10^{-4} M とも作用がなかった。AN-132 10^{-4} M と lidocaine 10^{-4} M による \dot{V}_{\max} の頻度依存性ブロック出現の経過は、AN-132 では、定常状態にブロックされるまで 5–8 拍要したのに対して、lidocaine では、2 拍目以降は定常状態にブロックされた。

考 察

AN-132 は、イヌ心室筋活動電位のオーバーシュート及び \dot{V}_{\max} を抑制したことにより、ナトリウム電流を抑制するクラス 1 抗不整脈薬であることが判明した。しかしながら静止膜電位、プラトー電位、活動電位持続時間及び、スローアクションポテンシャルには作用せず、これ等指標と関連する、カリウム電流及びカルシウム電流には作用しないことが示唆された。クラス 1 抗不整脈薬は、 \dot{V}_{\max} ブロック出現経過の遅速から、出現経過の速い 1 B、遅い 1 C、中間型の 1 A に細分類されている。クラス 1 抗不整脈薬は、ナトリウムチャンネルと結合して作用するが、結合解離の速度定数がチャンネルの状態により変化することが知られている。すなわち、薬物は細胞が興奮した時にチャンネルに結合し、興奮から回復するとチャンネルから解離する。更に、これ等の速度定数は薬物ごとに異なっており、その違いが \dot{V}_{\max} ブロック出現の遅速として観察される。この分類は、薬物の臨床効果とも比較的良好に対応していて、実際の不整脈に対する作用を予想する上で有用である。Lidocaine は、従来モルモット心室筋で報告されていたと同様、本実験でも、ブロック出現が速い 1 B に属することが判明した。AN-132 では、lidocaine の場合より、ブロック出現経過がやや遅く 1 A に分類できた。Lidocaine は、クラス 1 抗不整脈薬であり、ナトリウム電流を抑制することが知られているが本実験では、活動電位に対する作用を検出できなかった。これは、標本の刺激頻度が 0.5 Hz と遅いためと考えられる。すなわち Lidocaine は、細胞が興奮から回復すると、速やかにナトリウムチャンネルから解離し、2 秒後に次の刺激が来る迄、ほとんどすべて解離してしまい \dot{V}_{\max} ブロックが観察されなかったものと思われる。同じ、0.5 Hz の刺激頻度で、AN-132 では、 \dot{V}_{\max} ブロックが観察された。これは、細胞が興奮から回復した時に、ナトリウムチャンネルから解離する速度定数が、lidocaine の方が AN-132 よりも大きいことを示唆している。以上より、AN-132 は lidocaine と、 \dot{V}_{\max} ブロック出現に対する時間経過が異なり、実際の不整脈に対する効果も異なるものと予想される。Quinidine, procaineamide も 1 A に属するが、これ等は活動電位持続時間を延長する点で、AN-132 と異なっており、AN-132 の効果は、これ等とも異なるものかも知れない。

審 査 結 果 の 要 旨

より安全で強力な不整脈治療を行うために、効力が強く、経口可能で、作用時間が長く、しかも副作用の少ない抗不整脈薬の出現が待たれている。AN-132 は現在開発中の抗不整脈薬で、すでに種々の実験不整脈に対する有効性が判明している。しかも、従来の抗不整脈薬と比較して効力が強く、作用時間も長く、安全域も広いこともわかり、上記の目標を満たす有望な薬物として期待されている。しかし、電気生理学的検討はまだなされていない。

本論文は、AN-132 のイヌ心筋に対する電気生理学的作用を検討し、lidocaine の作用と比較したものである。0.5 Hz の頻度で刺激した心室筋の活動電位に対して、AN-132 (10^{-6} – 10^{-4} M) はオーバーシュート電位及び最大立ち上がり速度 (\dot{V}_{\max}) を抑制したが、静止膜電位、プラトー電位及び活動電位持続時間には影響しないことが明らかとなった。この結果より、AN-132 は Na チャネルを抑制するクラス 1 抗不整脈薬であることがわかった。Lidocaine (10^{-6} – 10^{-4} M) は同じクラス 1 抗不整脈薬であるが、活動電位の各指標に対し作用を示さなかった。

クラス 1 抗不整脈薬は、近年 \dot{V}_{\max} が刺激頻度に依存して抑制される時の抑制出現の時間経過の観点から細分類されており、この分類は実際の不整脈に対する薬物の作用とも、比較的良好に対応するとされている。薬物存在下に刺激を 2 分間休止し、その後 2 Hz で再刺激した標本から得られた活動電位の \dot{V}_{\max} は、lidocaine (10^{-4} M) の場合には 2 拍目から定常状態に抑制されたのに対し、AN-132 (10^{-4} M) では、定常状態に抑制されるまでに 5～8 拍要した。すなわち lidocaine は \dot{V}_{\max} 抑制出現の速い薬物 (1b) であるのに対し、AN-132 は他のクラス 1 の抗不整脈薬に関する報告と比較して中間型 (1a) であることが判明した。クラス 1a 抗不整脈薬はクラス 1b のものと比較し、より低頻度刺激から \dot{V}_{\max} を抑制することが知られており、lidocaine が、0.5 Hz 刺激の活動電位に作用しなかったことは、この点から説明できよう。

以上のように本論文は、AN-132 が電気生理学的にクラス 1 抗不整脈薬であり、Na チャネル抑制が出現するまでの時間経過が中間型で、lidocaine の様な速い型とは異なることを初めて明らかにした。よって学位授与に値する論文と考えられる。