



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Comparative Efficacy of Antiarrhythmic Agents in Preventing Halothane-Epinephrine Arrhythmias in Rats                                                                                                                                                                |
| Author(s)    | 高田, 幸治                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Citation     | 大阪大学, 1995, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/38974">https://hdl.handle.net/11094/38974</a>                                                                                                                                                                                  |
| rights       |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|               |                                                                                                                                                |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名           | 高 田 幸 治                                                                                                                                        |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医 学)                                                                                                                                      |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 1 8 2 1 号                                                                                                                                  |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 7 年 3 月 23 日                                                                                                                                |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当<br>医学研究科外科系専攻                                                                                                                     |
| 学 位 論 文 名     | Comparative Efficacy of Antiarrhythmic Agents in Preventing<br>Halothane-Epinephrine Arrhythmias in Rats<br>(各種抗不整脈薬のハロセン- エピネフリン不整脈抑制作用の比較検討) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 吉 矢 生 人<br>(副査)<br>教 授 多 田 道 彦    教 授 三 木 直 正                                                                                      |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

近年、抗不整脈薬として $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ -チャンネルブロッカーに加え $\text{K}^+$ -チャンネルブロッカーの様々な不整脈に対する有効性が報告されている。しかし、 $\text{K}^+$ -チャンネルブロッカーのハロセン- エピネフリン不整脈に対する効果と $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ -チャンネルブロッカーのハロセン- エピネフリン不整脈に対する相対的な有効性は十分に検討されているとは言えない。そこで今回、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ -チャンネルブロッカーのハロセン- エピネフリン不整脈に対する抗不整脈作用をラットを用いて比較検討した。

#### 【方法】

SD系、体重350-500g、オスのラット139匹を用いた。100%酸素投与下、ハロセン1.5%、イソフルレン2.0%もしくはペントバルビタール50mg/kgで麻酔し、気管切開後、調節呼吸を施行した。第II誘導心電図をモニターし、頸動脈にカテーテルを挿入して観血的動脈圧測定を施行し、薬剤投与経路として鎖骨下静脈にカテーテルを挿入した。体温、動脈血ガスなどは生理的範囲に維持した。準備終了後、定常状態を得るため30分間麻酔を維持した。

実験1：ハロセン、イソフルレン、ペントバルビタール麻酔下（各群 $n=11$ ）でのエピネフリンの心室性不整脈誘発閾値を求めた。状態安定後、不整脈の発生を見るまでエピネフリンの投与量を対数関数的（0.5, 1.0, 1.41, 2.0, 2.83, 4.0, 5.67, 8.0・・・ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）に漸増し不整脈閾値を求めた。閾値はエピネフリン静注後15秒間に3発以上の心室性期外収縮を発生させる最少投与量とした。また、不整脈閾値に達した時の血液を採取し、血漿エピネフリン濃度を測定した。

実験2：5種類の抗不整脈薬がハロセン麻酔下でのエピネフリンの心室性不整脈誘発閾値に及ぼす影響を調べた。抗不整脈薬としてlidocaine (class Ib,  $\text{Na}^+$ -チャンネルブロッカー, 5 mg/kg,  $n=10$ ), flecainide (class Ic,  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -チャンネルブロッカー, 3 mg/kg,  $n=11$ ), amiodarone (class III,  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ -チャンネルブロッカー,  $\beta$ -ブロッカー, 5 mg/kg,  $n=11$ ), E-4031 (class III,  $\text{K}^+$ -チャンネルブロッカー, 0.2mg/kg,  $n=11$ ), verapamil (class IV,  $\text{Ca}^{2+}$ -チャンネルブロッカー, 0.3mg/kg,  $n=10$ )を用いた。amiodaroneを除く4剤は1 mlの蒸留水に溶解し、amiodaroneは1 mlの10%エチルアルコールに溶解した。各薬剤の投与量は臨床的な配慮から血行動態に及ぼす影響を基に決められ、投与中に収縮期動脈圧が15%減少する投与量に設定した。状態安定後、1 mlの生食（コントロール群,  $n=11$ ）もしくは抗不整脈薬溶液1 mlを5分間かけて静注し、その後エピネフリンの心室性不整脈誘発

閾値を実験1と同様に求めた。

実験3：ラットにおけるエピネフリン不整脈は一連の心室性頻脈の形を取る傾向にあり、その持続時間はエピネフリンの投与量に比例するので、ハロセン麻酔下に抗不整脈薬がエピネフリン誘発の心室性不整脈の持続時間に及ぼす効果を調べた。実験2と同様に抗不整脈薬（各群， $n = 6$ ）を投与後、エピネフリンを $8.0, 16.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 投与して不整脈の持続時間を測定した。

#### 【結果】

実験1：ハロセン，イソフルレン，ペントバルビタール麻酔下でのエピネフリンの不整脈誘発閾値投与量はそれぞれ $1.70 \pm 0.32, 11.1 \pm 0.63, 39.0 \pm 3.9 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，血漿濃度はそれぞれ $4.34 \pm 0.76, 103.7 \pm 9.2, 246.7 \pm 28.9 \text{ng}/\text{ml}$ であった。

実験2：生食，lidocaine，flecainide，amiodarone，E-4031，verapamil投与時のエピネフリンの不整脈誘発閾値投与量はそれぞれ $1.50 \pm 0.26, 1.77 \pm 0.23, 6.27 \pm 0.53, 47.5 \pm 5.30, 8.26 \pm 0.66, 6.26 \pm 0.79 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，血漿濃度はそれぞれ $3.70 \pm 0.68, 4.85 \pm 0.64, 31.7 \pm 6.10, 458 \pm 81.5, 80.2 \pm 11.1, 29.4 \pm 4.40 \text{ng}/\text{ml}$ であった。

実験3：生食，lidocaine，flecainide，amiodarone，E-4031，verapamil投与時のエピネフリン $8.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ による不整脈持続時間はそれぞれ $32.2 \pm 0.79, 28.2 \pm 2.9, 2.33 \pm 1.1, 0, 3.8 \pm 1.2, 0$ 秒，エピネフリン $16.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ ではそれぞれ $59.2 \pm 1.5, 56.8 \pm 4.0, 44.8 \pm 1.8, 2.2 \pm 1.2, 26.0 \pm 2.4, 18.0 \pm 4.5$ 秒であった。

#### 【総括】

ハロセン-エピネフリン不整脈の機序としては従来 triggered activity が有力視されていたが，近年 reentry がその機序と考えられている。ハロセンは心筋内伝導速度を減少させ，さらに $\alpha_1$ 刺激によりこの作用は増強される。また，エピネフリンは $\alpha_1$ と $\beta$ 受容体によりその作用を発現するが， $\alpha_1$ 作用は不応期を延長し $\beta$ 作用は不応期を短縮させる。この相対する作用により各心筋細胞の回復時間に相違が生じ，そのため unidirectional block を呈するようになる。従ってハロセンとエピネフリンの同時投与により reentry が発生する。本研究の結果から $\text{K}^+$ -チャンネルブロッカー作用を持つ薬剤がハロセン-エピネフリン不整脈を効果的に抑制することが分かるが，これは $\text{K}^+$ -チャンネルブロックにより心筋細胞の再分極が遅延し不応期が延長するため reentry が発生しにくくなるからと思われる。本研究によりハロセン-エピネフリン不整脈に対する $\text{K}^+$ -チャンネルブロッカーの有用性が示唆される。

### 論文審査の結果の要旨

ハロセンをはじめとする炭化水素吸入麻酔薬がエピネフリンの不整脈誘発作用を著しく増強させることはよく知られている。しかし，そのメカニズムに関しては知見に乏しい。今回の研究では各種抗不整脈薬の中で $\text{K}^+$ -チャンネルブロック作用を持つ薬剤が $\text{Na}^+$ ， $\text{Ca}^{2+}$ -チャンネルブロッカーに比べて，ハロセン-エピネフリン不整脈を効果的に抑制することを示した。これは $\text{K}^+$ -チャンネルブロック作用により心筋細胞の再分極が遅延し不応期が延長するため，re-entry の発生が抑制されるためだと考えられる。本研究によりハロセン-エピネフリン不整脈に対する $\text{K}^+$ -チャンネルブロッカーの有用性とハロセン-エピネフリン不整脈の発生機序における re-entry の関与が示唆される。この研究で得られた知見はハロセン-エピネフリン不整脈の発生機序の解明に貢献するのみならず，臨床面における有用性も大きいと思われる。従って，当該研究は学位に値するものと判断する。