



Title	Diabetes Mellitus Reduces the Antiarrhythmic Effect of Ion Channel Blockers
Author(s)	伊藤, 勲
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47437
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	伊 藤 勲
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 0 7 5 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 1 月 18 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学 位 論 文 名	Diabetes Mellitus Reduces the Antiarrhythmic Effect of Ion Channel Blockers (糖尿病はイオンチャネルブロッカーの抗不整脈作用を減弱する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 真 下 節 (副査) 教 授 下村伊一郎 教 授 堀 正二

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

糖尿病 (DM) は心筋の電気生理学的変化と関連があり、action potential duration (APD) の延長がその特性の一つである。電気生理学の研究において糖尿病ではイオン電流が減少することが報告されている。さらに DM は様々な薬物の薬理作用に影響を与える。

今回、我々は DM がハロセン麻酔中のエピネフリンの不整脈発生作用とイオンチャネルブロッカーの抗不整脈作用に影響を与えるかどうかを調べる。

〔方法〕

オスの SD ラットを DM 群と control 群に分け、DM ラットには streptozotocin (STZ) 50 mg/kg を腹腔内投与し、実験は STZ 投与後 2、4、6 週に行った。

ハロセンと酸素にて麻酔導入し、気管切開後、人工呼吸とした。ハロセンの吸入濃度を 1.5% とし ECG と HR をモニターした。血液採取と動脈血圧のモニターのために大腿動脈に、薬物投与のために大腿静脈にそれぞれカテーテルを挿入した。

不整脈発生のエピネフリンの量は投与 15 秒以内に 3 回以上の心室性期外収縮が生じた量と定義した。不整脈発生量と判定されるとエピネフリンの血漿濃度測定のために動脈血採血を行った。

生理食塩水、flecainide 3.0 mg/kg、E-4031 0.2 mg/kg、verapamil 0.1 mg/kg 投与後のエピネフリンの不整脈発生量と血漿濃度を control 群と DM 群において測定した。

さらにイオンチャネルブロッカーの薬理学的効力へのインスリンの効果を調べるために DM ラットにインスリン投与を継続して行い、同様の実験を行った。

〔成績〕

DM はエピネフリンの不整脈発生量を減少する傾向にあるが有意差は認めなかった。同様にエピネフリンの血漿濃度にも有意差はなかった。Control 群において flecainide、E-4031、verapamil は同様の不整脈発生閾値を示し、その値はブロッカー投与なしの control ラットと比較して有意に増加した。

Flecainide において不整脈発生閾値は DM 導入後 2 週では有意差なしだが 6 週では有意に減少した。またインスリン投与は不整脈発生閾値を回復した。

E-4031 と verapamil において不整脈発生閾値は DM 導入後 2 週で有意に減少した。インスリン投与は不整脈発生閾値を部分的に回復したが、その値は control 群に比べて有意に小さかった。

〔総括〕

今回の研究では STZ によって引き起こされた DM はハロセン麻酔中の心筋のエピネフリンへの感受性に影響を及ぼさなかったが flecainide と E-4031 と verapamil の抗不整脈作用を減弱することを示した。

エピネフリンの不整脈発生閾値においては DM にも関わらず有意差を認めなかったが、おそらく DM に関連するいくつかの電気生理学的、そして代謝性の変化が心筋のエピネフリンの不整脈発生作用への感受性を促進するという機序が関連していると思われる。

心筋のイオン電流は DM の病態生理学的経過によって有意に変化する。APD の著しい増加に伴う K 電流の減少により K チャネルの機能が低下したため flecainide の抗不整脈作用が減弱したと考えられる。Ca チャネルにおいては Ca entry が DM による細胞内 Ca の過負荷によって減少するため、Ca entry が不整脈発生に寄与せず、結果として verapamil の抗不整脈作用の反応が低下したと思われる。Na チャネルにおいては K、Ca チャネルほど DM の影響は少ないと考えられるため flecainide の抗不整脈作用が維持されたと思われる。

DM におけるインスリン投与は心筋の機能不全を改善すると報告されており、おそらくインスリンが心筋のイオンチャネルの回復を促進し、結果としてイオンチャネルブロッカーの抗不整脈作用の回復をもたらしたと思われる。

DM はハロセン-エピネフリンの不整脈発生モデルにおいてイオンチャネルブロッカーの抗不整脈作用を減弱した。血糖コントロールはイオンチャネルブロッカーの抗不整脈作用の回復に有効であった。

論文審査の結果の要旨

糖尿病 (DM) がハロセン麻酔中のイオンチャネルブロッカーの抗不整脈作用に影響を与えるかどうかを調べた。

ハロセンにて麻酔導入、維持を行い flecainide、E-4031、verapamil 投与後のエピネフリンの不整脈発生閾値を control 群と DM 群において測定した。さらに DM ラットにインスリン投与を行い、同様の実験を行った。

Flecainide において不整脈発生閾値は DM 導入後 6 週で減少した。またインスリン投与は不整脈発生閾値を回復した。E-4031 と verapamil において不整脈発生閾値は DM 導入後 2 週で減少した。インスリン投与は不整脈発生閾値を部分的に回復した。

糖尿病ではイオンチャネルブロッカーの抗不整脈作用が減弱し、また血糖コントロールはイオンチャネルブロッカーの抗不整脈作用の回復に有効であったという結果は臨床への適応という点で有意義であり、学位の授与に値すると考えられる。