


医研262

## 論 文 要 旨

### 論 文 題 目

Effect of Sodium Channel Blocker, Pilsicainide Hydrochloride, on Net Inward Current of Atrial Myocytes in Thyroid Hormone Toxicosis Rats

(甲状腺ホルモン中毒ラット心房筋細胞の正味内向き電流へのナトリウムチャンネル遮断薬(塩酸ピルジカイニド)の効果)

氏名 山川 宗貞   
(直筆)

目的：塩酸ピルジカイニドは抗不整脈薬として  
て心房性の頻拍性不整脈の治療に用いられて  
いる。甲状腺機能亢進症患者では頻脈と心房  
細動がある。甲状腺機能亢進症患者の頻脈と  
心房細動の治療は甲状腺機能亢進症の治療、  
則ち抗甲状腺剤で治療を行うのが一般的であ  
る。頻脈と心房細動に対する積極的な治療と  
して、抗甲状腺剤と同時にカルシウム拮抗薬  
やβ遮断薬を投与することがある。しかし、  
カルシウム拮抗薬やβ遮断薬は頻脈を抑制す  
るが、必ずしも正常律動に回復させるわけで  
はない。塩酸ピルジカイニドはナトリウムチ  
ヤネル遮断薬であり、心房細動の治療に用い  
られる。これまでに甲状腺機能亢進症におけ  
る心房筋への塩酸ピルジカイニドの効果につ  
いて調べられたことはなかった。本研究で  
は、塩酸ピルジカイニドの甲状腺ホルモン投  
与（甲状腺中毒）ラット心房に及ぼす影響を  
検討した。甲状腺ホルモン投与により心房筋  
細胞の電気生理学的特性がどのように変わる

かを明らかにし、塩酸ピルジカイニドが甲状腺  
 腺中毒ラット心房筋細胞の電気生理学的特性  
 にどのような影響を与えるかを検討した。  
 方法：Sprague-Dawleyラット腹腔内に14日間甲状腺  
 ホルモン（levo-thyroxine、 $T_4$ ）を投与した甲状腺ホ  
 ルモン中毒ラット群と生理的食塩水を投与し  
 た対照群を比較検討した。塩酸ピルジカイニ  
 ドの効果について以下の実験を行った。ペン  
 トバルビタール麻酔薬を腹腔内投与下に体表  
 心電図を測定し、心拍数やR-R間隔、P波およ  
 びQRS持続時間、QTcを計測した。また、パッ  
 チクランプ法を用いて単離心房筋細胞活動電  
 位の振幅、 $\max dV/dt$ 、持続時間（ $APD_{20}$ 、 $APD_{50}$ 、 $APD_{90}$ ）の測定お  
 よび正味内向き電流の測定を行った。  
 結果：対照群に比較して、甲状腺ホルモン中  
 毒群ではR-R間隔が著しく短縮し、心拍数が増  
 加した。またP波とQRS持続時間が短縮した。  
 塩酸ピルジカイニドの静脈内投与では、対照  
 群に比較して、甲状腺ホルモン中毒群ではQTc  
 が著しく延長した。単離心房筋細胞のパッチ




クランプ法による電気生理学的特性の検討では、対照及び甲状腺ホルモン中毒両群共に、塩酸ピルジカイニドにより活動電位振幅の減少と  $\max dV/dt$  の著明な減少がみられた。正味内向き電流の電流電圧特性解析では、甲状腺ホルモン中毒群でピーク内向き電流振幅は著しく増加していた。しかしながら、甲状腺ホルモン投与による心房筋肥大の影響を考慮し、補正した後の電流密度の比較では、両群間に有意差はなかった。一方、甲状腺ホルモン中毒群の心房筋細胞では、塩酸ピルジカイニドによる正味内向き電流振幅の50%抑制濃度 ( $IC_{50}$ ) は減少した。すなわち、塩酸ピルジカイニドの抑制効果が増強した。

結論：塩酸ピルジカイニドは、甲状腺ホルモン中毒群心房筋の正味内向き電流及び  $\max dV/dt$  を減少させた。これは、伝導速度の減少を引き起こす可能性を示唆する。塩酸ピルジカイニドは甲状腺ホルモン中毒の頻拍性不整脈を抑制するものと予想される。

(別紙様式第7号)

## 論文審査結果の要旨

(1)

|  |                 |   |     |       |
|--|-----------------|---|-----|-------|
| 報告番号   | 課程博<br>*<br>論文博 | 第 号   | 氏 名 | 山川 宗貞 |
| 論文審査委員   | 審査日             | 平成17年12月2日  |     |       |
|  | 主査教授            | 酒井 哲郎  |     |       |
|  | 副査教授            | 廣瀬 康行  |     |       |
|  | 副査教授            | 岡吉 幸男  |     |       |
| (論文題目)   |                 |   |     |       |
| Effect of Sodium Channel Blocker, Pilsicainide Hydrochloride, on Net Inward Current of Atrial Myocytes in Thyroid Hormone Toxicosis Rats<br>(甲状腺ホルモン中毒ラット心房筋細胞の正味内向き電流へのナトリウムチャンネル遮断薬(塩酸ピルジカイニド)の効果)   |                 |   |     |       |
| (論文審査結果の要旨)  |                 |   |     |       |
| 上記論文に対して、研究に至る背景と目的、研究内容(実験方法および結果)、研究の成果の意義と学術的水準について慎重に審査し、以下の審査結果を得た。   |                 |   |     |       |
| I 研究の背景と目的   |                 |   |     |       |
| 甲状腺機能亢進症患者では頻脈と心房細動の合併症が高率に見られる。その合併症を有する症例の約56%は、抗甲状腺剤治療により血中甲状腺ホルモン濃度が減少すると、洞調律に復帰するのが知られている。頻脈と心房細動に対する積極的な治療として、抗甲状腺剤と同時にカルシウム拮抗薬やβ遮断薬を投与することがある。しかし、カルシウム拮抗薬やβ遮断薬は、房室伝導を抑制し、頻脈を抑制するが、正常洞調律に復帰させるわけではない。塩酸ピルジカイニドはナトリウムチャンネル遮断薬であり、心房細動を正常洞調律に復帰させることから、不整脈治療に使用されている。しかしながら、甲状腺機能亢進症における不整脈への塩酸ピルジカイニドの抑制効果について検討した報告はない。本論文では、甲状腺ホルモン投与により誘導されたラット心房の電気生理学的変調に対する塩酸ピルジカイニドの修飾作用を心電図、活動電位および正味内向き電流への効果により検討した。 |                 |   |     |       |

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
  - 2 要旨は800字~1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。

## II 論文の内容

### 実験方法：

- 1) 甲状腺ホルモン中毒ラットの作製：7週齢の雄性 Sprague-Dawley ラット腹腔内に連続14日間、500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/dayの甲状腺ホルモン (levo-thyroxine,  $T_4$ ) を投与し、甲状腺ホルモン中毒ラットを作製した。対照群には生理的食塩水をラット腹腔内に投与した。
- 2) 体表心電図の測定：ペントバルビタール麻酔薬を腹腔内投与下に体表心電図を apex-base 誘導で測定し、心拍数、R-R 間隔、P 波幅、QRS 幅および QTc (補正 QT 間隔) を計測した。さらに、塩酸ピルジカイニド (2  $\text{mg}/\text{kg}$  体重) の外頸静脈内投与前、投与15分、30分、60分および120分後に心電図を測定し、塩酸ピルジカイニドの効果を比較検討した。
- 3) 単離心房筋細胞の調整：心臓を摘出後、ランゲンドルフ灌流装置に繋ぎ、1  $\text{mg}/\text{ml}$  コラゲナーゼ/ $\text{Ca}^{2+}$  不含タイロド溶液で約30~45分間灌流し、単離心房筋細胞を調整した。心筋保護液 (Kraftbrühe 液) に単離心房筋細胞を分散した後、4°C下で保存した。
- 4) 活動電位の測定：電流固定法を用いて10秒毎に刺激パルス単離心房筋細胞に与え、活動電位を惹起した。得られた活動電位波形データより振幅、活動電位最大立ち上がり速度 (max  $dV/dt$ )、活動電位持続時間 (APD<sub>20</sub>、APD<sub>50</sub>、APD<sub>90</sub>) を計測した。塩酸ピルジカイニドを灌流液に添加し、活動電位波形への効果を比較検討した。
- 5) 正味内向き電流の測定：電圧固定法を用いて、保持電位 -80 mV から試験電位 (-80 mV ~ +40 mV) へ 50 ms のステップパルスを15秒毎に単離心房筋細胞に与え、正味内向き電流を惹起し、電流-電圧特性および電流振幅の経時的変化を測定した。種々の濃度の塩酸ピルジカイニドを灌流液に添加し、正味内向き電流振幅の抑制効果を比較検討した。

### 実験結果：

甲状腺ホルモン中毒群では、心拍数が増加し、P 波幅と QRS 幅が短縮した。塩酸ピルジカイニドの静脈内投与により QTc は著しく延長した。対照及び甲状腺ホルモン中毒両群では、塩酸ピルジカイニドにより活動電位振幅の減少と max  $dV/dt$  の著明な減少がみられた。正味内向き電流の電流-電圧特性解析では、甲状腺ホルモン中毒群で正味内向き電流振幅が著しく増加した。しかしながら、甲状腺ホルモン投与による心房筋肥大の影響を補正し、電流密度で比較すると差はみられなかった。塩酸ピルジカイニドは、濃度依存性に正味内向き電流振幅を抑制した。50%抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) は甲状腺ホルモン中毒群で有意に低かった。甲状腺ホルモン中毒で誘導された心房筋の電気生理学的特性変化に対して、塩酸ピルジカイニドは正味内向き電流及び max  $dV/dt$  を減少させ、心房での興奮伝導速度を減少させる可能性が示された。

### III 研究成果の意義と学術的水準

本研究の成果は、甲状腺ホルモン中毒状態にある心房へのナトリウムチャネル遮断薬の作用を初めて示したものであり、高く評価される。

以上により、本論文は学位授与に十分に値する内容であると判断した。