抗不整脈薬の催不整脈作用のスクリーニング試験

杉 山 隆^{*1} 宮 崎 博 之^{*1} 吉 山 友 二^{*2}
斉 藤 嘉 鶴^{*3} 久保田 信 雄^{*1} 島 田 英 世^{*1}

近年、臨床に登場する医薬品は一般に薬効が強く、反面副作用が現れやすい。医薬品の服用に伴う不整脈発現は医薬品の副作用の1つとして問題視されている。これまでに実験動物代替種としてニワトリ胚を用いて、心電図法、超音波カラードプラ法などの生理学的手法により薬物のスクリーニング試験の有用性について検討してきている^{1, 2, 3)}。ニワトリ胚の心電図波形の測定は適量の pentobarbital を前処置して、胚を不動化することにより薬効・毒性の評価に応用することの可能性が認められた。(宮崎ら: P-52)。今回、さらにニワトリ胚心電図所見より抗不整脈薬の心臓に及ぼす影響を心拍数の変化並びに催不整脈作用発現に関する研究の可能性を検討した。

実験材料及び実験方法

1. 試験薬物

麻酔薬として pentobarbital を用いた。また、抗不整脈薬としては lidocaine(0.1, 100, 1000 μ g/egg)及び β -ブロッカーとして propranolol(5, 1000 μ g/egg), pindolol(0.01, 20 μ g/egg)及び metoprolol(0.001, 0.1, 10 μ g/egg)を用いた。

2. 実験方法

白色レグホン種の受精卵の16日目に pentobarbital (1mg/egg)を気室内に投与し、胚を不動化した後、試験薬物を気室内投与して胚の心臓に及ぼす影響を心拍数並びに心電図波形より検討した。ニワトリ胚の心電図測定は針電極を受精卵の赤道上対角線に2本、底部にアースとして1ヶ所挿入し、入力ボックス及び増幅器(Nihon Koden, AVB-21)と連結し、0, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 60分後にサーマルアレイレコーダー(Nihon Koden, PTA-1100M)にて10秒間記録(25mm/sec, 10 μ V/cm)した。受精卵は37 $\pm$ 0.2 $^{\circ}$ Cに置かれた条件下で行なわれた。

実験結果及び考察

いずれの抗不整脈薬ともニワトリ胚の心拍数を用量依存的に減少させた。lidocaine は1000 μ g/egg の投与5分後に明かな除脈を示し、40分後では2 $^{\circ}$ の A-V block を伴っていた。Fig.1 に示すように β -blocker である propranolol では1000 μ g/egg の用量で全例30分後 S-A block が多く認められた。また、pindolol でも20 μ g/egg で S-A block が認められた。metoprololでは0.1 μ g/egg では除脈を呈したのみであったが、10 μ g/egg の用量では2:1 block が40分以降出現した。ニワトリ胚において抗不整脈薬の高用量では除脈を呈するとともに Wenckebach型 及び Mobitz(II)型 と考え

^{*1} 北里大学薬学部臨床薬理
〒108 東京都港区白金 5-9-1

^{*2} 同 病院薬局学

^{*3} 北里研究所病院

Fig.1 Changes of heart rate and arrhythmia in the 16th day-embryos treated with β -blocker
Each drug was injected into the air sac of eggs at 20 min after PB 1mg injection.

られる房室伝導障害の不整脈を高頻度に認めた。

結論

代替実験動物であるニワトリ胚心電図測定により哺乳動物と同様の所見が得られたことより、近年注目されている抗不整脈薬使用に伴う催不整脈作用発現の予測に応用することの可能性が示唆された。

文献

1) Sugiyama, T. Saito, K. Shimada, H. et al : Electrocardiograms in chick embryos after treatment of pentobarbital. World congress on alternatives and animal use in life science, 205, 1993.

2) Saito, K. Sugiyama, T. Kubota, N. Shimada, H. : Estimation of drugs induced

abnormalities in cardiovascular systems of chick embryos using color Doppler echocardiography AATEX, 2:85, 1993.

3) Sugiyama, T. Yoshiyama, Y. Miyazaki, H. et al : Changes of electrocardiograms in chick embryos treated with doxorubicin at different lighting schedule. J.J. Pharmacol. 64: Suppl. 1, 228, 1994.