急性虚血による MS-551 のIII群作用の消失

森谷和徳* 宮崎利久* 三好俊一郎* 麻薙美香*
古川佳子* 三田村秀雄* 小川 聡*

急性虚血時のIII群抗不整脈薬の作用様式には不明な点が多い。そこで本研究では、MS-551のIII群作用への局所心筋虚血の影響を麻酔開胸犬において検討した。洞結節領域を挫滅し、心房ペーシングを行った。左冠動脈前下行枝遠位部の5分間完全閉塞操作を30分間隔で反復した。心周期(CL)を400, 600, 800 msecに変化させながら虚血中心部心外膜面から単相性活動電位を記録し、90%再分極時間(APD₉₀)を計測した。3回目冠閉塞前にMS-551(0.3 mg/kg 静注後、0.05 mg/kg/minを持続)を投与し、2回目冠閉塞時の変化を対照としてその作用を評価した。対照冠閉塞時APD₉₀はいずれのCLでも有意に短縮し、再灌流により前値に復した。MS-551は冠閉塞前のAPD₉₀を有意に延長した。延長率はCL 800(12±5%)>600(11±7%)>400(6±4%)であり、CL-APD関係曲線は急峻となった。しかし、冠閉塞後1分以降その延長作用は消失し、5分後には対照時と同程度までAPDは短縮し、平坦なCL-APD関係曲線となった。

以上から、MS-551による心室再分極時間の延長作用(逆頻度依存性)が急性虚血により減弱・消失することが示された。
(心電図17: No. 1, 55~61, 1997)

I. 緒 言

III群抗不整脈薬は心室筋の活動電位再分極相形成

Key Words

- 急性冠閉塞
- 局所心筋虚血
- 単相性活動電位
- III群抗不整脈薬
- MS-551

* 慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科
(〒160 東京都新宿区信濃町 35)

に重要な役割を持つ遅延整流外向きK⁺チャネル(IK)を主として遮断することにより、活動電位持続時間および不応期を延長させる薬剤である¹⁾。しかし、IKが局所心筋虚血時の活動電位短縮に関与するかどうかに関して十分な検討がなされておらず、そのため急性虚血時のIII群抗不整脈薬の作用様式には不明な点が多い。そこで本研究では、臨床濃度で主としてIKを抑制するとされるMS-551²⁾の作用への局所心筋虚血の影響を検討した。

Acute Myocardial Ischemia Interferes with Class III Action of MS-551.

Kazunori Moritani, Toshihisa Miyazaki, Shunichiro Miyoshi, Mika Asanagi, Yoshiko Furukawa, Hideo Mitamura, Satoshi Ogawa

1996年2月26日 原稿受領/1996年8月26日 掲載承認

II. 方 法

雑種成犬 8 頭 (10~22 kg) を用いた。Pentobarbital (30 mg/kg) 静注麻酔後、人工呼吸 (Harvard apparatus Model 607) 下に左側胸部で開胸し、心膜切開にて心臓を露出した。心筋表面温度をデジタル温度計 (Iuchi model 2455) でモニターし、適宜白熱灯照射を行い 37°C~38°C に保った。右大腿静脈より補液および薬剤投与を行った。

右大腿動脈より挿入したカニユーレを圧トランスデューサー (Nihon Kohden model TP-400T) に接続し、体表面 II 誘導心電図とともに動脈圧を記録した。

左冠状動脈前下行枝 (LAD) 遠位部、すなわち第一または第二対角枝分岐直後の部位を剥離し、これに 1-0 の絹糸を通した。絹糸はプラスチック製のチューブに通し、このチューブにより LAD の完全閉塞—再灌流操作を行った。LAD 遠位部を閉塞した理由は、心室細動の発生により以下の計測が不能となる可能性を減らすためである。

冠動脈内の血栓形成を予防する目的で Heparin 100 U/kg を初回冠閉塞前に静脈内に投与した。

1. 単相性活動電位 (Monophasic Action Potential: MAP) 記録

洞結節領域を挫滅して洞調律を抑制した後に左房ペーシング (Fukuda Denshi model BC-02A) を行い、心周期 (CL) を 400, 600, 800 msec に変化させた。押し付け型銀-塩化銀電極カテーテル (EP Technologies model 200) を使用し³⁾、虚血中心部心外膜面から MAP を記録した。この際、生体電気増幅ユニット (EP Technologies model 300) を用い、これを DC アンプ (Nihon Kohden model AD-640G) に接続し high cut filter 10 kHz とした。MAP は心電図、動脈圧とともにデジタル・オーディオ・テープ (SONY model PC-108M) に収録し、同時にポリグラフ (Nihon Kohden model RM-6000) に 100 mm/sec の速度で記録した。

各時点の MAP の 90%再分極時間を用手法にて

A.

B.

図1 心室再分極時間 (APD₉₀) に対する MS-551 の逆頻度依存性延長作用 (冠閉塞前)

MS-551 により APD₉₀ はいずれの心周期 (CL) でも有意に延長し、CL-APD 関係曲線は急峻化した (A)。延長率 (ΔAPD₉₀) は CL が長いほど大である傾向を認めた (B)。

計測し、基線の安定している波形 4~6 拍の平均値を APD₉₀ とした。この際、MAP 振幅を活動電位第二相のピーク値から第四相の最低値までの値と定義し、冠閉塞前の振幅が 10 mV 以上あることを確認した。

2. 実験プロトコール

MAP を 3 つの CL にて記録しつつ、LAD への 5 分間完全閉塞操作を 30 分間隔で計 3 回反復した。冠閉塞中は基本刺激周期を 400 msec とし、1 分毎に順次 600, 800 msec に変化させた。MAP は CL 変化

直後には安定しないため、CL 変化後 20 心拍目以後の波形を測定した。3 回目冠閉塞 3 分前に MS-551 (0.3 mg/kg) を静注し、以後冠閉塞中および再灌流後 3 分まで 0.05 mg/kg/min を持続静注した。

3. データ解析及び統計処理

5 分間虚血による電気生理学的変化は可逆的であり、数回の反復虚血による変化には差がないことが報告されているが⁴⁾、1 回目冠閉塞時の変化の程度は preconditioning を受けた 2 回目以降と異なる可能性⁵⁾を考慮して、1 回目のデータは対照として用いず、2 回目冠閉塞時の変化を対照として MS-551 を前投与した 3 回目冠閉塞時の変化と比較し、MS-551 の作用を評価した。

冠閉塞による APD₉₀ の経時的变化の検定には ANOVA と Fischer の多重比較試験を用いた。同一時点での APD₉₀ の群間比較には student t test を用いた。p<0.05 を有意差判定基準とした。

III. 結 果

1. 冠閉塞前の APD₉₀ への MS-551 の作用

図 1 に冠閉塞前の APD₉₀ への MS-551 の作用を示す。MS-551 投与により APD₉₀ はいずれの CL でも有意に延長し、CL-APD 関係曲線 (各 CL に対応した APD 値を plot した曲線と定義) は急峻化した (A)。

すなわち延長率 (Δ APD₉₀) は CL が長いほど大である傾向が認められた (B)。

2. 冠閉塞後の APD₉₀ 変化への MS-551 の作用

図 2 に MAP 変化の実例を示す。上段の対照冠閉塞前の APD₉₀ は CL が長くなる程延長した。しかし、冠閉塞 5 分後の APD₉₀ はいずれの CL でも同程度まで短縮した。MS-551 投与により 3 回目冠閉塞前の APD₉₀ は延長し、延長率は CL が長い場合により大であった。5 分間の冠閉塞によりこの延長効果は消失し、APD₉₀ は対照時と同程度まで短縮した。

図 3 に冠閉塞後の APD₉₀ 変化への MS-551 の作用を示す。対照冠閉塞時にはいずれの CL においても APD₉₀ は有意に短縮した (冠閉塞 5 分時 p<

図 2 MAP 記録の実例

2 回目の 5 分間冠閉塞により APD₉₀ はいずれの CL でも同程度まで短縮した (上段)。3 回目冠閉塞前 MS-551 は APD₉₀ を逆頻度依存性に延長したが、この延長効果は 5 分間の冠閉塞により消失し、APD₉₀ は 2 回目と同程度まで短縮した。各 MAP 波形の下に APD₉₀ の実測値 (msec) を示した。

0.05)。冠閉塞前の APD₉₀ は CL が長いほど長くなる正常の CL-APD 関係を示したが、冠閉塞 5 分後の APD₉₀ は各 CL で同程度まで短縮し CL-APD 関係曲線は平坦化した。

MS-551 により冠閉塞前の APD₉₀ は有意に延長したが、冠閉塞後 1 分の時点でその延長作用は消失した。5 分後の APD₉₀ はいずれの CL においても対照冠閉塞時と同程度まで短縮し、CL-APD 関係曲線は平坦化した (A)。

5 分間冠閉塞中の平均短縮率 (mean Δ APD₉₀) に

対しても MS-551 は有意な影響を与えなかった(B).

3. 不整脈への MS-551 の作用

2 回目対照冠閉塞中には 8 頭中 1 頭に心室性期外収縮の出現を認めた。また再灌流直後に 8 頭中 1 頭に心室細動の出現を認めた。MS-551 投与後には冠閉塞中に 8 頭中 2 頭 (1 頭は 2 回目対照時にも出現, 1 頭は新たに出現) に心室性期外収縮の出現を認め

たが, 再灌流後には不整脈の発生を認めなかった。これらの不整脈はすべて CL 400 msec での心房ペーシングの際に生じた。

4. 体表面心電図上の QTc 時間の変化

体表面 II 誘導心電図上 QTc 時間は, MS-551 投与後に CL 400 msec で $4.8 \pm 0.8\%$ ($p < 0.05$), CL 600 msec で $5.3 \pm 1.1\%$ ($p < 0.05$), CL 800 msec

図3 冠閉塞による MS-551 のⅢ群作用の消失

2 回目の対照冠閉塞によりいずれの CL においても APD_{90} は有意に短縮した ($p < 0.05$). 3 回目冠閉塞前に認められた MS-551 の APD_{90} 延長作用は閉塞後 1 分の時点で消失し, 5 分後の APD_{90} はいずれの CL においても 2 回目と同程度まで短縮し, CL- APD 関係曲線は平坦化した(A). MS-551 は 5 分間冠閉塞中の APD_{90} の平均短縮率 ($mean \Delta APD_{90}$) に対しても有意な影響を及ぼさなかった(B).

で $7.0 \pm 1.6\%$ ($p < 0.05$) の有意な延長を認めた。冠閉塞中には QTc 時間の変化を認めなかった。

IV. 考 案

1. 虚血心筋の活動電位短縮と MS-551 の作用

虚血心筋では活動電位の短縮と細胞外 K^+ 濃度の上昇^{6),7)} が認められる。活動電位の短縮は外向き K^+ 電流の増加が主な原因であることが明らかにされ^{8),9)}、近年細胞内 ATP 濃度の低下に伴って開口する ATP 感受性 K^+ チャンネル (IK. ATP) の活性化が代謝障害や global ischemia 時の活動電位の短縮¹⁰⁾ および K^+ 流出¹¹⁾ に関与することが報告された。我々の検討でも、局所心筋虚血時の MAP 短縮および細胞外 K^+ 濃度上昇が IK. ATP 阻害薬である 5-hydroxydecanoate および glibenclamide により抑制され^{12),13)}、開口薬である nicorandil により促進された¹⁴⁾ ことから、これらの変化の要因として IK. ATP の活性化が示唆された。他の K^+ チャンネルの関与に関しては十分検討されていないが、IK は交感神経刺激により活性化が促進される^{15),16)} ことから、虚血時の活動電位の短縮に関与する可能性がある。

本研究は、IK 遮断作用を有する MS-551 による MAP の延長作用 (逆頻度依存性) が急性虚血により減弱・消失することを示した。この成績は、局所心筋虚血時の活動電位短縮に IK が重要な役割を担っていないことを示唆していると解釈される。ただし、虚血心筋の組織カテコラミン濃度の上昇^{17),18)} により MS-551 の作用が相殺され MAP の短縮が抑制されなかった可能性も除外できない。Vanoli らは¹⁹⁾、d-sotalol の MAP 延長作用が交感神経刺激により減弱することを報告した。IK には速い活性化を示す I_{Kr} と遅い活性化を示す I_{Ks} の 2 つの成分があることが知られるが、交感神経刺激によって増強するのは I_{Ks} の活性化とされ¹⁾、一方、III 群抗不整脈薬は主に I_{Kr} を特異的に抑制することが特徴とされる¹⁾。IKr を遮断しても、カテコラミンにより I_{Ks} がそれ以上に活性化されれば活動電位は短縮するかもしれない。しかし、Culling ら²⁰⁾、Cobbe ら²¹⁾ は、

β 遮断作用を併せもつ III 群抗不整脈薬である d, l-sotalol の活動電位延長作用が急性虚血により消失することを報告しており、本研究結果と併せて虚血心筋の活動電位短縮に IK は重要な役割を担っていないものと解釈される。

本研究では MS-551 投与後に体表面心電図の QTc 時間は有意に延長したが APD₉₀ の延長に比しその程度は少なかった。その理由として QT 終末部が不明瞭なケースがあり、このような例では過小評価していた可能性が考えられる。また、冠閉塞時に MAP が短縮しても QTc 時間は変化がなかったことは、MAP が虚血領域内の局所の心筋の再分極時間を反映しているのに対し、体表面心電図がより広範囲の再分極時間を反映していることによると考えられる。

Nakaya ら²⁾ は MS-551 を非特異的 K^+ チャンネル遮断薬とし、10 μ M の高濃度では IK のみならず I_{to} , I_{K1} をも抑制することを報告した。本研究で用いた投与量では血中濃度が 2 μ M 以下と推測され (三井製薬株式会社データ)、おそらく IK のみを特異的に抑制していたと推測される。Friedrichs ら²²⁾ は、MS-551 が部分的に IK. ATP 遮断作用を有する可能性を報告したが、彼らの実験では 15 μ M の高濃度が用いられており、1 μ M の低濃度ではその作用がなかったことから、本研究での MS-551 の作用は IK のみの抑制によることが推測される。

2. 臨床的意義

左室機能低下 (左室駆出率 40%以下) を伴う心筋梗塞後の患者に対して β 遮断作用のない III 群抗不整脈薬である d-sotalol を投与した SWORD (Survival with Oral d-Sotalol) 試験では、プラセボ群に比し実薬群で死亡率が有意に高かった^{23),24)}。本研究は MS-551 の III 群作用が急性虚血により消失することを示した。この成績は、III 群抗不整脈薬を投与されている冠動脈疾患患者が急性虚血を発症した場合に虚血領域と非虚血領域との間での再分極不均一性がさらに増大し、催不整脈を来す可能性を示唆している。SWORD 試験の成績の一部にはこうした

機序が関与しているかもしれない。

一方、MS-551 が臨床濃度で I_{K-ATP} を抑制せず、虚血心筋の活動電位短縮に影響を与えなかったことは、虚血・再灌流障害を助長しない可能性を示唆しており、心筋保護の観点からはむしろ好ましい所見と思われる²⁵⁾。

〔謝辞〕

MS-551 は三井製薬株式会社より提供をうけた。
本研究の一部は財団法人日本心臓血圧研究所振興会の平成6年度公募研究として同施設で行った。

〔文 献〕

- 1) Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK : Two components of cardiac delayed rectifier K^+ currents. Differential sensitivity to block of class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 96 : 195, 1990
- 2) Nakaya H, Tohse N, Takeda Y, Kanno M : Effects of MS-551, a new class III antiarrhythmic drug, on action potential and membrane currents in rabbit ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 109 : 157, 1993
- 3) Franz MR, Flaherty JT, Platia EV, Burkley BH, Weisfeldt ML : Localization of regional myocardial ischemia by recording of monophasic action potentials. *Circulation* 69 : 593, 1984
- 4) Russel DC, Smith HJ, Oliver MF : Transmembrane potential changes and ventricular fibrillation during repetitive myocardial ischaemia in dog. *Br Heart J* 42 : 88, 1979
- 5) Miyazaki T, Zipes DP : Pericardial prostaglandin biosynthesis prevents the increased incidence of reperfusion induced ventricular fibrillation produced by efferent sympathetic stimulation in dogs. *Circulation* 82 : 1008, 1990
- 6) Hill JL, Gettes LS : Effects of acute coronary artery occlusion on local myocardial extracellular K^+ activity in swine. *Circulation* 61 : 768, 1980
- 7) Hirsche HJ, Franz CHR, Bos L, Bissig R, Lang R, Schramm M : Myocardial extracellular K^+ and H^+ increase and noradrenalin release as possible cause of early arrhythmias following acute coronary artery occlusion in pigs. *J Mol Cell Cardiol* 12 : 579,

1980

- 8) Vleugels A, Vereecke J, Carmeliet E : Ionic currents during hypoxia in voltage-clamped cat ventricular muscle. *Circ Res* 47 : 501, 1980
- 9) Hiraoka M, Sawanobori T, Furukawa T : Pathophysiological role of the ATP-sensitive K channel opening in ischemic conditions. *Jpn Circ J* 58 (Supple IV) : 1225, 1995
- 10) Noma A : ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle. *Nature* 305 : 147, 1983
- 11) Wilde AAM, Escande D, Schumacher CA, Thuringer D, Mestre M, Fiolet JWT, Janse MJ : Potassium accumulation in globally ischemic mammalian heart. A role for the ATP-sensitive potassium channel. *Circ Res* 67 : 835, 1990
- 12) Moritani K, Miyazaki T, Miyoshi S, Asanagi M, Zhao LS, Mitamura H, Ogawa S : Blockade of ATP-sensitive potassium channels by 5-hydroxydecanoate suppresses monophasic action potential shortening during regional myocardial ischemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 8 : 749, 1994
- 13) Miyoshi S, Miyazaki T, Moritani K, Ogawa S : Different responses of epicardium and endocardium to K_{ATP} channel modulators during regional ischemia. *Am J Physiol* 271 : H140, 1996
- 14) Miyazaki T, Moritani K, Miyoshi S, Asanagi M, Zhao LS, Mitamura H, Ogawa S : Nicorandil augments regional ischemia—induced monophasic action potential shortening and potassium accumulation without serious proarrhythmia. *J Cardiovasc Pharmacol* 26 : 949, 1995
- 15) Tohse N, Kameyama M, Irisawa H : Intracellular Ca^{2+} and protein kinase C modulate K^+ current in guinea pig heart cells. *Am J Physiol* 253 : H1321, 1987
- 16) Yazawa K, Kameyama M : Mechanism of receptor-mediated modulation of the delayed rectifier potassium current in guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol* 421 : 135, 1990
- 17) Mathes P : Changes in norepinephrine stores in the canine heart following experimental myocardial infarction. *Am Heart J* 81 : 211, 1971
- 18) Sakai K, Abiko Y : Acute changes on myocardial norepinephrine and glycogen phosphorylase in ischemic and non-ischemic areas after coronary ligation in dogs. *Jpn Circ J* 45 : 1250, 1981
- 19) Vanoli E, Priori SG, Nakagawa H, Hirao K, Napolitano C, Diehl L, Lazzara R, Schwartz PJ : Sympathetic activation, ventricular repolarization and I_{Kr} blockade : implications for the antifibril-

- latory efficacy of potassium channel blocking agents. *J Am Coll Cardiol.* 25 : 1609, 1995
- 20) Culling W, Penny WJ, Sheridan DJ : Effects of sotalol on arrhythmias and electrophysiology during myocardial ischaemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 18 : 397, 1984
 - 21) Cobbe SM, Manley BS, Alexopoulos D : The influence of acute myocardial ischaemia on the class III antiarrhythmic action of sotalol. *Cardiovasc Res* 19 : 661, 1985
 - 22) Friedrichs GS, Chi L, Black SC, Manley PJ, Lucchesi BR : Antiarrhythmic agent, MS-551, protects against pinacidil + hypoxia-induced ventricular fibrillation in langendorff-perfused rabbit isolated heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 23 : 120, 1994
 - 23) Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pitt B, Pratt CM, Rodda BE, Schwartz PJ, for the SWORD Investigators : Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction : relationale, design, and methods (the SWORD trial). *Am J Cardiol* 75 : 1023, 1995
 - 24) Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP, SWORD Investigators : Preliminary mortality results from the survival with oral d-sotalol (SWORD) trial. *J Am Coll Cardiol* 25 : 15A, 1995
 - 25) Cole WC, McPherson CD, Sontag D : ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res.* 69 : 571, 1991