

ジソピラミドの抗不整脈作用

目的

ジソピラミドの抗不整脈作用を、アコニチン誘発不整脈およびウワバイン誘発不整脈モデルでアジマリンを対照薬として比較検討した。

実験材料および実験方法

1. 実験動物および飼育条件

Wistar 系雄性ラット(体重 500~600g、静動協)および雌雄雑種成犬(体重 7.0~16.0kg、高山保健所)を金属ケージに収容し、室温 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 10\%$ の一定環境下の飼育室で、固型飼料(CE-2、日本クレアあるいは DS、オリエンタル酵母)および水道水を自由に与え、予備飼育後実験に供した。

2. 薬物

被験薬としてジソピラミド(以下 DP)を用い、比較対照薬としてアジマリン(以下 AM、ギルリトマル注、日本ケミファ)を用いた。DP は水に難溶性のため 2N-HCl を添加して溶解、ついで生理食塩水を加え、2N-NaOH で pH7 に調製して使用した。また、AM は所要用量を生理食塩水で希釈して使用した。その他使用した薬剤はアコニチン(シグマ)およびウワバイン(メルク)であった。

3. 実験方法

1) アコニチン誘発不整脈

ウワバイン 1g/kg 腹腔内投与にて動物を麻酔し、大腿静脈にカニューレを挿入し薬液投与に使用した。被験薬物はアコニチン溶液に静脈内への持続注入($3\mu\text{g/kg/分}$)の 10 分前に大腿静脈より行った。不整脈の判定は四肢第 II 誘導の心電図記録により行い、下降性の QRS コンプレックスの出現をもって心室性期外収縮とし、さらに心室細動の出現まで観察した。

2) ウワバイン誘発不整脈

ペントバルビタールナトリウム 30mg/kg 腹腔内投与にて動物を麻酔し、橈側皮静脈および大腿動脈にカニューレを挿入し、前者からは薬液の投与を後者からは血圧の測定を行った。心拍数は血圧の脈波信号をタコメーターに導いて記録した。心室性不整脈はウワバインを $40\mu\text{g/kg}$ 静注し、その後 20 分毎に $10\mu\text{g/kg}$ を追加して発生させた。心室性不整脈発生後、被験薬を静脈内投与し、60 分後まで四肢第 II 誘導の心電図を記録した。

4. 統計学的処理

コントロール群および薬物投与群について F 検定を行い、等分散の場合は Student's t-test を用い、また、不等分散の場合は Cochran-Cox test を用いて有意差検定を行った。

実験結果および結論

1. アコニチン誘発不整脈

薬物投与群ではアコニチン持続注入の 10 分前にそれぞれの薬物を静脈内投与したが、DP および AM 単独の作用として ST 下降の出現がみられ、アコニチン注入開始前までに完全に戻らない個体もみられた。

Table 1 は心室性期外収縮および心室細動までに要したアコニチン量を示した。心室性期外収縮に関しては、DP : 2 および 5mg/kg、また AM : 2 および 5mg/kg と用量依存的な抑制作用を示し、両薬物とも同程度の強さであった。また、心室細動に関しては、両薬剤とも用量依存的な抑制作用を示したものの、AM の方が DP よりも若干強い作用を有していた。

2. ウワバイン誘発不整脈

DP (5mg/kg) および AM (2mg/kg) のウワバイン誘発不整脈に対する効果を Fig 1 および 2 に示した。DP は投与 2 分後より不整脈の抑制がみられ、この効果は 20 分後まで持続した。血圧に対しては軽度の低下がみられた。心拍数に関しては投与直後より約 60beats/分の減少を生じほぼ 60 分間持続した。

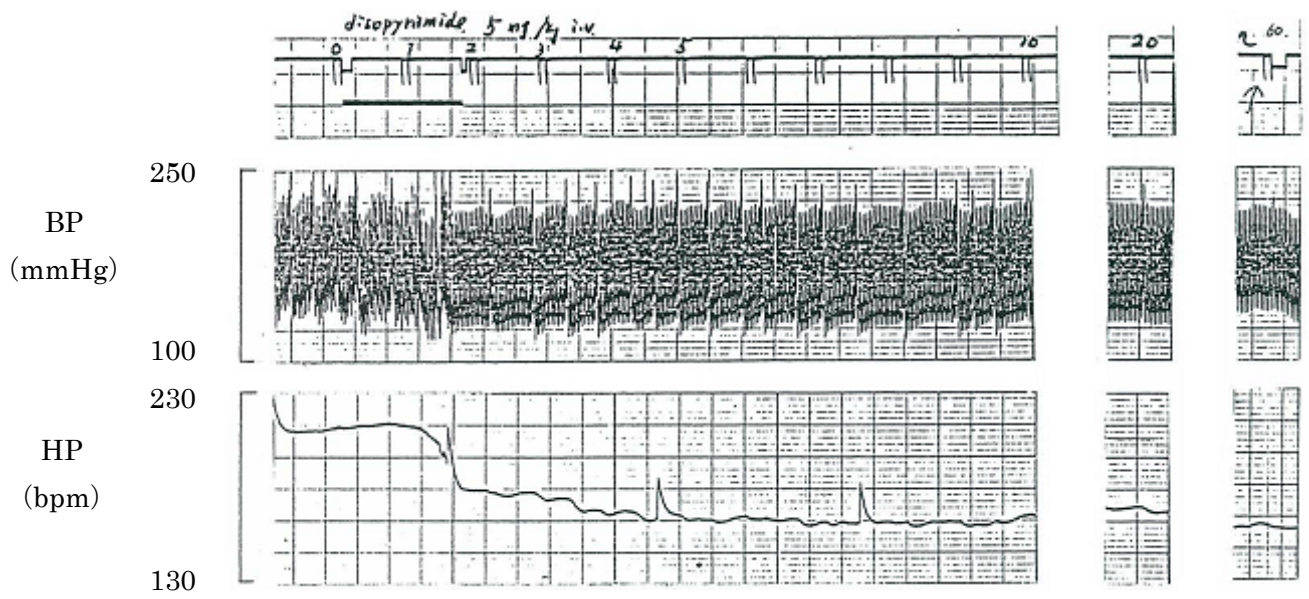
一方、AM は投与 5 分後より不整脈に対して抑制作用が発現し、この効果は 15 分後まで持続した。血圧に対しては、投与直後に約 45mmHg の下降がみられ、その後回復した後、徐々に下降を示す 3 相性の変化であった。心拍数に対しては、投与直後に約 80beats/分の減少を生じほぼ 60 分間持続した。

以下の成績より DP はアコニチンおよびウワバイン両不整脈モデルに対して強力な抑制作用を示し、AM の同作用とほぼ同程度であった。

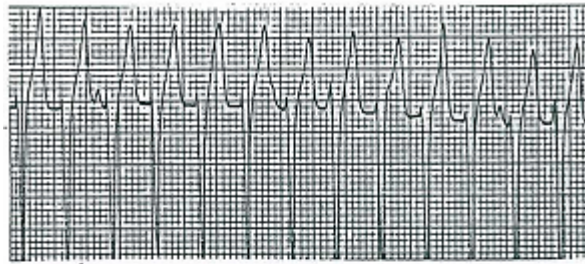
Table 1. アコニチン誘導不整脈におけるジソピラミドおよびアジマリンの効果 (ラット)

薬物	心室性期外収縮および心室細動までに要したアコニチン量 (μ g/kg)			
	投与量 (mg/kg, i. v.)	動物数	心室性期外収縮	心室性細動
コントロール	—	4	19.5 \pm 0.6	29.3 \pm 1.0
ジソピラミド	2	4	24.8 \pm 1.3*	36.8 \pm 2.5*
	5	4	27.4 \pm 1.3**	39.8 \pm 2.9*
アジマリン	2	3	25.0 \pm 0.5***	41.5 \pm 2.2**
	5	3	30.5 \pm 3.3	44.0 \pm 2.2**

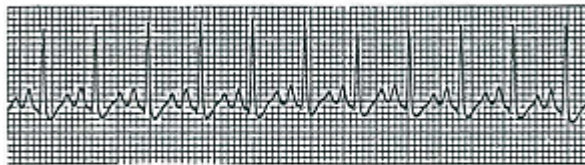
* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001



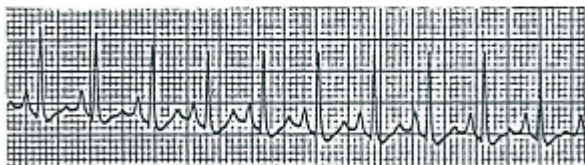
Before



2 min



20 min



60 min

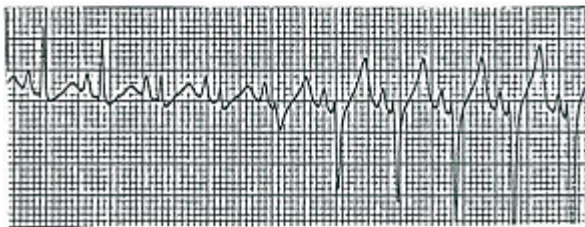


Fig.1 犬におけるウワバイン誘発不整脈に対するジソピラミド (5mg/kg, i.v.) の効果

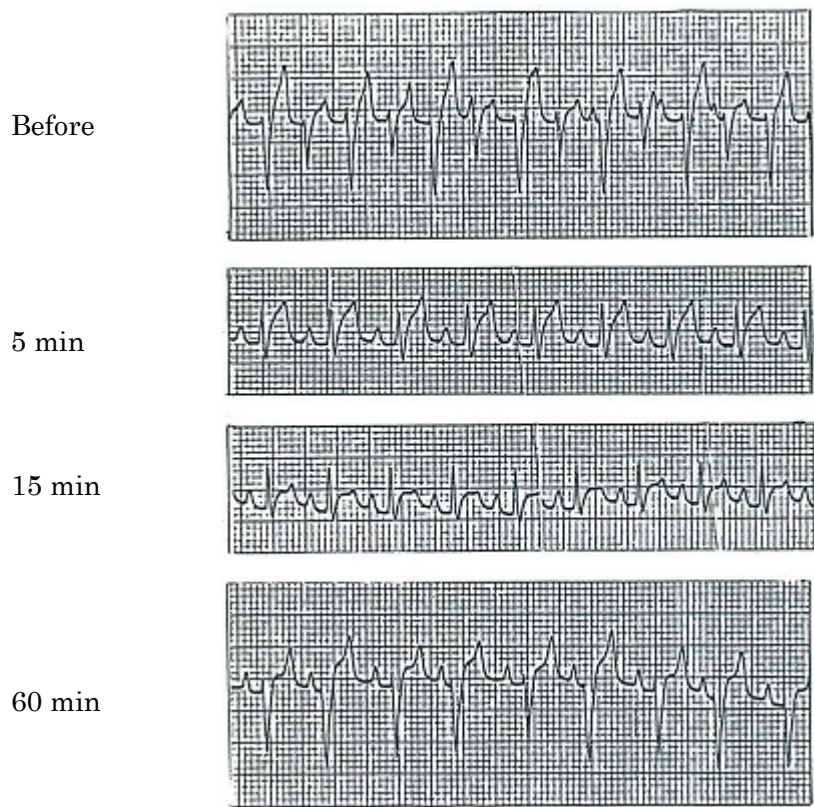
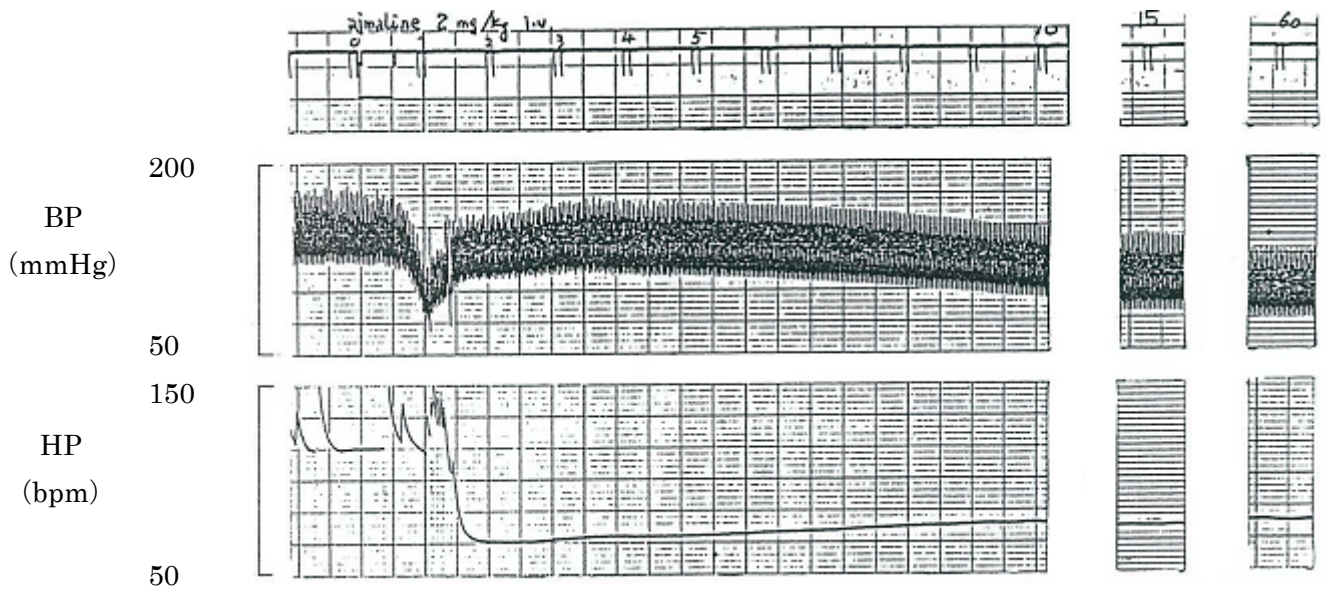


Fig.2 犬におけるウワバイン誘発不整脈に対するアジマリン (2mg/kg, i.v.) の効果