

# 審査の結果の要旨

氏名 笠岡 祐二

一部の発作性心房細動に対して副交感神経系の活動が密接に関与するという臨床的・実験的な報告が数多くなされている。発作性心房細動の薬物療法に汎用されるⅠ群抗不整脈薬の中には抗コリン作用を有するものが存在し、このことが効率的な薬物療法に結びつく可能性が示唆される。本研究ではⅠ群抗不整脈薬の有する抗コリン作用が、実際に抗不整脈薬本来の Na チャネル、K チャネル抑制効果と協同して、抗細動効果を増強しうるか否かについて主に検討した。以下に研究結果の要点を示す。

1. 従来の迷走神経刺激心房細動モデルでは、迷走神経刺激強度として抗不整脈薬の有する抗コリン作用を相殺し、かつ概ね洞調律下で洞停止を来すレベルを基準として設定され、実験の間を通じて一定レベルで保持されている。このため、従来のモデルでは抗不整脈薬の有する抗コリン作用自体の評価は不可能で、迷走神経刺激強度は非生理的レベルとなる可能性があった。今回この問題点を克服するため、迷走神経刺激強度を可変的として、従来より弱い迷走神経刺激強度の下で、より生理的な迷走神経活動に近似する状態での薬剤の作用の観察を可能とした。
2. 今回採用したイヌ迷走神経刺激心房細動モデルにおいて、Ⅰ群抗不整脈薬本来の Na チャネル、K チャネル遮断作用による心房細動抑制作用と協同して、Ⅰ群抗不整脈薬の有する抗コリン作用が抗細動効果の向上に寄与することが明らかとなった。
3. ヒトの治療域と同等のレベルの薬剤血清濃度において抗細動効果の向上に寄与するのに十分な抗コリン作用を有するのは、ジソピラミド、シベンゾリン、プロカインアミドの中ではジソピラミドのみであった。抗不整脈薬の新しい分類として世界的に用いられる Sicilian Gambit では、ジソピラミドとシベンゾリンの抗コリン作用を区別なく扱っているが、この記載の問題点が本研究により示された。
4. 抗コリン作用の有無によってⅠ群抗不整脈薬による心房細動停止の機序に差がないこと、及び従来の仮説のように心房細動停止の機序が興奮波長の延長によるもので

はない可能性が示唆された。

5. 器質的心疾患をもたず、心エコー上左室駆出率が正常な有症候性の発作性心房細動は、自律神経活動の影響が比較的強いと考えられるが、このような発作性心房細動を対象としても、抗コリン作用の強度が異なるジソピラミドとシベンゾリン、プロカインアミドとの間で有意な治療継続期間の差が認められないことが示された。
6. これらの抗不整脈薬の選択に際して、自覚症状に基づく発作の好発時間帯を考慮することは有意義ではないことが明らかとなった。
7.  $\beta$ 遮断薬の併用は夜型の発作性心房細動に対して著明な治療継続期間の延長をもたらす、 $\beta$ 遮断薬の併用を考慮する場合、自覚症状に基づく発作の好発時間帯を確認することに意義がある可能性が示唆された。

以上、心房細動抑制に関する実験的及び臨床的な検討を、I群抗不整脈薬の有する抗コリン作用に着目しておこなった。本研究は抗不整脈薬による心房細動停止機序の中で、抗不整脈薬の有する抗コリン作用がどのように位置づけられるかを初めて明らかにすると同時に、現在世界的に用いられている Sicilian Gambit の記載の不備を指摘し、今後のより合理的な不整脈の薬物治療確立のための基本的な貢献をなした。さらに、こうした知見が実地診療に応用される際の問題点を併せて指摘し、今後臨床的に検討すべき課題を鮮明とした。以上の観点から、今回の研究は抗不整脈薬による心房細動抑制についての知見の質的向上に重要な寄与をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。