

Introduction

ランゲンドルフ灌流心を用いた実験は、摘出した心臓に対して直接薬物を作用させ、測定を行うことができる実験系であり、催不整脈リスクに関する情報を得るための評価法として注目されている。我々はランゲンドルフ型ウサギ灌流心を用いて、種々の化合物における单相活動電位 (MAP) および心電図測定を行い、化合物の作用の確認とランゲンドルフ型ウサギ灌流心を用いた実験の有用性について検証を行った。

Methods

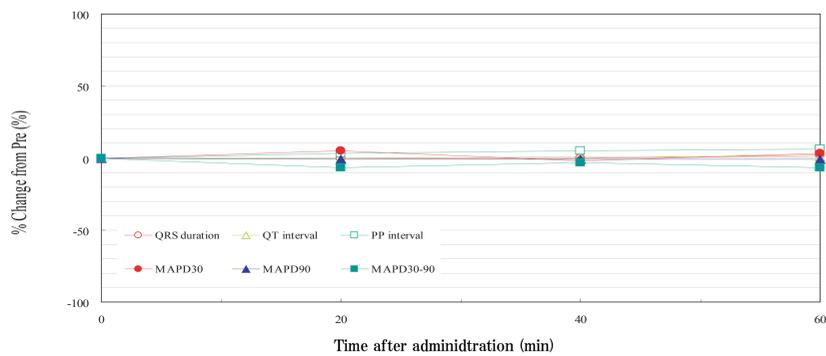
- 使用動物:ウサギ 体重2~4 kg
- 使用麻酔:チオペンタールナトリウム (25 mg/kg, iv)
- 測定項目:心電図 (HR, QRS, QT, PP), 单相活動電位 (MAPD₃₀, MAPD₉₀, MAPD₃₀₋₉₀)
- 適用:適用物質は各濃度20分間隔で低濃度から累積適用
- 解析ポイント:適用開始および適用終了を解析時点とし、それぞれの解析時点から前1分間の5波形の平均値とpre値からの変化率を算出した。またPP間隔においては解析時点から前1分間の平均値とpre値からの変化率を算出した。

ウサギは、チオペンタールナトリウム麻酔下で放血安楽死させ、心臓を摘出した。摘出した心臓は大動脈からカニューレを挿入し、Krebs-Henseleit Bufferを流速 25 mL/min, 灌流圧 70 mmHg の条件下で灌流した。Krebs-Henseleit Bufferは 37.0 ± 0.2°C に加温, 混合ガス (95%O₂+5%CO₂) を通気させてpH 7.4±0.1に維持した。

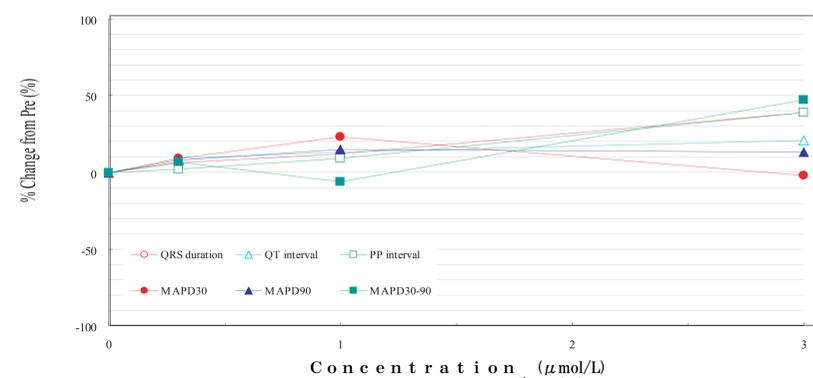
摘出した心臓にはAVブロックを行い、右心室上部より1Hzの頻度で電気刺激を行い適用した。心電図電極は大動脈カニューレに-極, 心尖部に+極をそれぞれ装着して測定した。また单相活動電位は左心室自由壁にMAP電極を押し当てて測定した。

Results

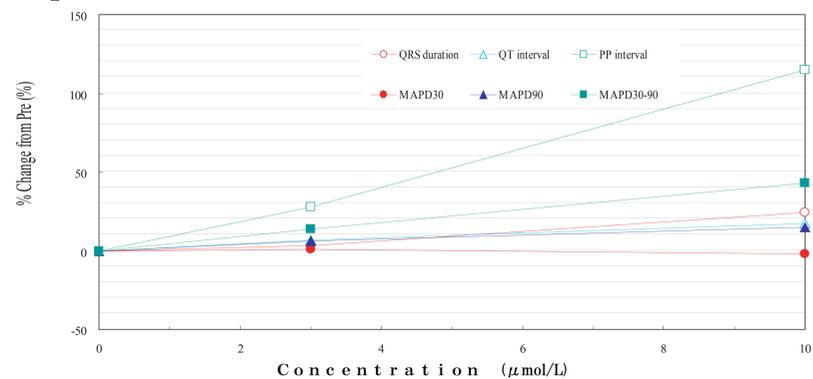
DMSO 0.1 vol%



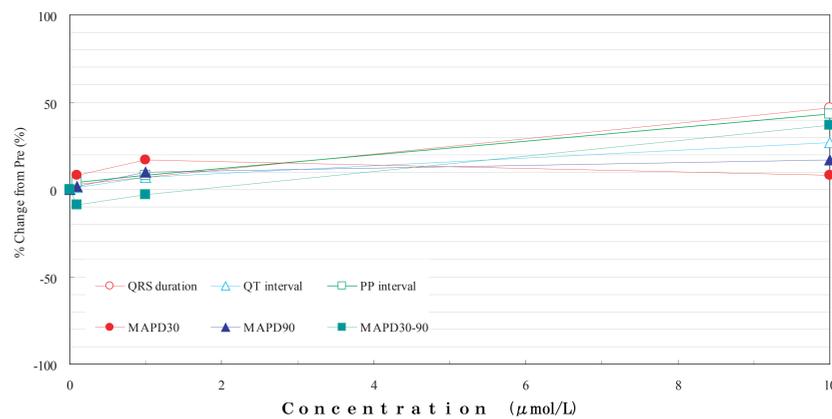
Astemizole 0.3, 1, 3 μmol/L



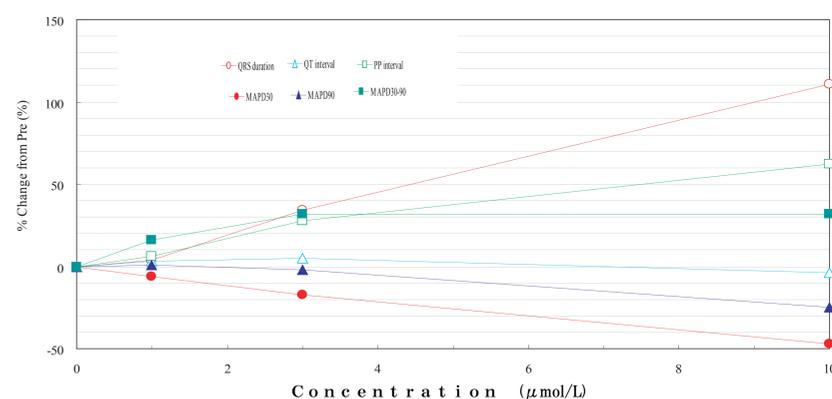
Bepidil 3, 10 μmol/L



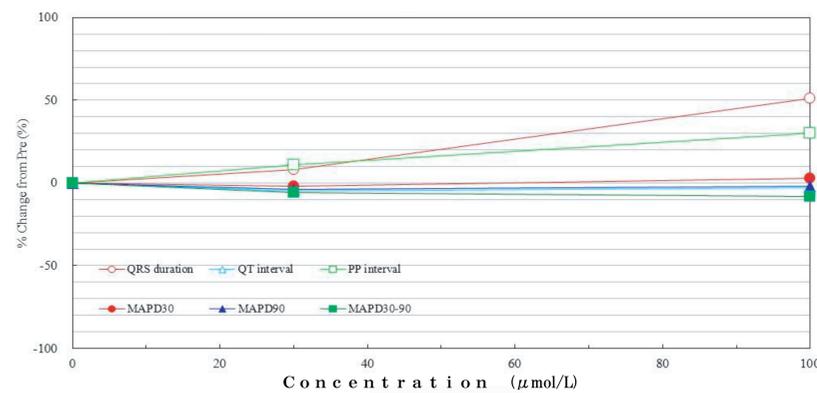
Thioridazine 0.1, 1, 10 μmol/L



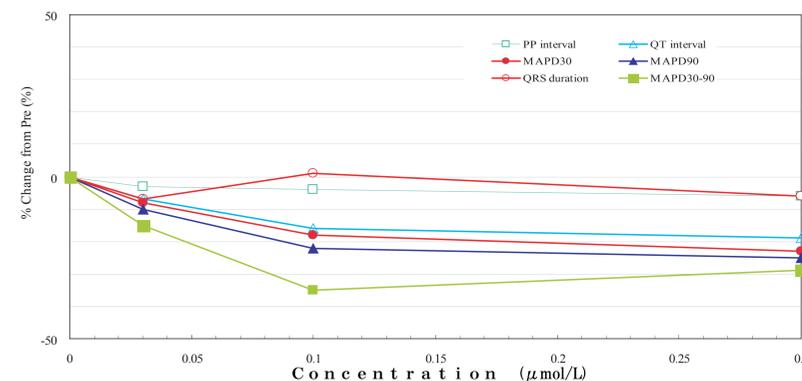
Terfenadine 1, 3, 10 μmol/L



Lidocaine 30, 100 μmol/L



Norepinephrine 0.03, 0.1, 0.3 μmol/L



DMSO 0.1vol%の適用による、各パラメーターの変動は見られなかった。Astemizole, Bepidil, Thioridazineにおいて、MAP₉₀, MAP₃₀₋₉₀ およびQT間隔延長がみられた。Terfenadine, Lidocaine においては濃度依存的なQRS群の延長がみられた。Norepinephrine において、PP間隔の短縮がみられた。

Conclusion

MAPおよび心電図の測定結果から、各化合物の予想される作用が認められた。以上のことから、ランゲンドルフ型ウサギ灌流心を用いた実験は催不整脈リスクに関する情報を得るための評価法として有用である事を確認することができた。