

Vaughan Williams の抗不整脈薬分類の変遷

橋本 敬太郎*

抗不整脈薬が臨床的に使われるようになって久しいことは周知のことで、キニジンやプロカインアミド、またリドカインが各種の不整脈に使われるようになった歴史は50年にも及ぶ。近年の心臓病学の進歩は各種の死亡要因を減少させ、不整脈についてもより高い有効性、副作用軽減が求められ、その結果この約20年間に世界中で抗不整脈薬の開発が進められ、多くの薬物が前臨床や臨床で使われる様になり、適当な分類が必要になってきたのは当然である。特に薬物の分類はその薬物の適応や禁忌を容易に決定出来れば有用であり、そのためには不整脈の診断、発生機序の同定、その容易な診断方法の確立とともに薬物の詳細な有効性、作用部位、作用様式の知識が必要になる。そしてこれらの解明度が時代とともに変化するにつれ、薬物の分類方法も変化してきた。

現在よく用いられるクラスⅠ～Ⅳという抗不整脈薬の分類は Oxford の Vaughan Williams が1970年にキニジンなどの薬物が局所麻酔作用を持つことから、それによる心筋の興奮を抑える作用が抗不整脈作用の本態と考えクラスⅠの作用として記述し、その後Ⅰ～Ⅳまた最近ではⅤの作用を持つものとして分類したものである¹⁾。彼は必ずしも薬物の分類でなく、薬物の作用の分類として用いており、ある薬物はクラスⅠとⅣの作用を持つという様な記述をしているが、一般的にはある薬物はどのクラスに属するという使われ方が多くなっている。

現在の不整脈学の現状を考えると臨床の不整脈はその存在の証明、治療効果の判定は間違いなく行えるが、発生機序は薬物を選択し使用する前に診断出来ない場合が多い。すなわち侵襲が少なく、

かつ正確に不整脈の発生機序である自動能の亢進ないし異常自動能の発生、またはリエントリー回路の存在を証明出来ることは限られており、発生機序を基本にした薬物の分類が出来たとしても、それによる心電図上の差異などがあまりないことから臨床的に有用とはいえない。また不整脈の発生機序の心筋細胞レベルでの変化は、活動電位波形やそれを発生させるイオン電流の変化からみると少なくとも現在認められている電気生理学的な発生機序である、1) 自動能の異常、2) リエントリーに伴う異常は表1に示す様に単一の機序では発生せず、従って各々の機序に選択的に作用する薬物が存在するとは考えにくい。これに対して Weidmann 以来の心筋活動電位の発生機序やその背景となるイオン電流の解析は近年電位固定法や単離心筋細胞の実験法が進歩したことにより、細胞膜レベルでの心筋興奮様式が明らかになり²⁾、さらにそれに対する薬物の作用も比較的容易に解析出来るようになってきた。現在の、活動電位のイオン電流機序は解明されたが、不整脈の発生機序は未だ診断出来ないという状態では、抗不整脈薬をイオン電流に対する作用から分類する方法が主流をしめているのは当然であろう。Vaughan Williams の分類はその意味ではこの活動電位の波形に対する作用を基本に行なわれたことでは先行したし、その後その作用が心筋の興奮に重要なイオン電流に対する作用にそのまま発展出来たことから現在の様に広く使われる様になったと言える。しかしアメリカ人はイギリス人に対して対抗意識が強いせいも、このクラス分類が米国の薬理学の教科書として権威の高い Goodman & Gilman に取り上げられたのは1985年版からで、

*山梨医科大学薬理学

表1 不整脈の発生機序

自動能不整脈	異所性自動能亢進	房室結節	Ca電流↑、β受容体↑
		心室プルキンエ線維	Na電流↑、β受容体↑
	異常自動能発生 早期後脱分極 遅延後脱分極	心房及び心室プルキンエ線維 (場合により心房など心室筋)	Ca _i ↑ (Na _i ↑, Na/Ca 交換↓) ↓ 筋小胞体よりの振動性Ca放出 ↓ Na/Ca 交換電流発生、非選択性陽イオン電流
リエントリー不整脈	興奮伝導時間延長	心房、心室筋、プルキンエ線維、副伝導路	Na電流↓、膜容量↑、細胞内部抵抗↑
		房室結節	Ca電流↓、膜容量↑、細胞内部抵抗↑
	不応期短縮	心筋各部位	K電流↑、CaまたはNa電流↓

さらに現在でも Vaughan Williams の論文を一つも引用していないのも面白い³⁾。

簡単に Vaughan Williams の分類を紹介すると、クラス I の作用は Na 電流を抑制し、興奮に重要な脱分極を抑える作用であり、活動電位波形の記録では脱分極速度 V_{max} を減少させ、また心筋 Na 電流をパッチ電極を用いた細胞全体の電流記録としてとらえればその大きさの減少、またパッチ電流として記録されればそのパッチ内のチャンネルの開口する確率や開口時間の減少として観察出来る。この作用を持つ薬物は古典的な抗不整脈薬と考えられ、多くの薬物が存在するが、同じクラス I の作用を持つ薬物にも臨床的には有効性に差があることから、現在それを如何に細分類するかが抗不整脈薬の研究者の大きなテーマの一つである。クラス II はプロプラノロールを初めとする β 遮断作用を持つ薬で上室性頻拍などの治療に有効なことから二つ目の分類とされたが適応範囲が限られている。ただし有効率は低くにしても心筋梗塞後の患者の予後を心筋梗塞の再発または不整脈の抑制により改善することが認められている意味ではクラス I の作用を持つ薬物より有用といえる。クラス III の作用は β 遮断薬の長期投与で心筋活動電位の持続時間が延長することから 3 番目の作用として認められたが、現在は次の様な点、すなわちアミオダロンがこのクラス III の作用を示す代表的な薬物であるかどうか、d-ソタロールを基本に開発された十指にあまる新しい薬物が ik_1 電流を抑制することによるのか、さらにリエントリー不整脈だけを本当に抑制するかなどについて興味を持たれている。活動電位の延長は自動

能の抑制とは関係ないことから、特に1989年に発表され世界的にショックをあたえた Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) で期外収縮数を減少させるためにクラス I の薬物、この場合特にフレカイニドとエンカイニドが長期的には心筋梗塞患者の長期的な死亡率を増加させたという報告⁴⁾以降、抗細動薬としての注目度が富みに増加している。クラス IV の作用は心筋 Ca チャンネルの抑制で、血管選択性が低い薬物では洞房結節や房室結節で自動能や伝導を抑制するため上室性不整脈にはクラス II の作用を持つ薬物と共に有用である。Ca 拮抗薬が不整脈患者の予後を改善するかについては臨床的な評価は未確定である。Vaughan Williams はさらにアリニジン等の徐脈を起こすが房室ブロックを起こしにくく収縮力低下を起こさない薬をクラス V の作用を持つものと考え、C1 チャンネルに対する作用があるとして分類しているが、これに関しては作用点や臨床的な有用性があるかについて一般的な賛同は得られていない。

以上のクラス分けをする電気生理的な実験法は確立しており再現性があることから一般的にこのクラス I ~ IV の分類はよく使用されているが、クラス I の薬物については細分類が必要で、比較的初期から Ia と Ib と分けられており、活動電位の延長を起こすことで局所麻酔作用以外に不整脈抑制機序を持つキニジン、プロカインアミドと、催不整脈的な作用と考えられる活動電位の短縮があるにもかかわらず抗不整脈作用のあるリドカイン、フェニトインに分けられた。現在さらにこの分類の延長として活動電位の持続時間の変りな

い Ic としてフレカイニド、エンカイニド、プロパフェノンなどを含む新しい細分類が加えられているが、詳細に検討すると心室プルキンエ線維と心室筋では薬物に対する活動電位持続時間の反応が異なったり、用量に応じて全然反対の変化を示すことがあることからあまり理論的な分類とは言えない。但しこの細分類が Goodman & Gilman の教科書で分類されると全世界に広く通用してしまいが、それに取り入れられない薬物については研究者によりその時代を反映して勝手に命名されている。現在はクラス Ic のフレカイニド、エンカイニドが CAST で有用性が問題になり、新薬についてはあまり Ic と命名しないことが多い。筆者がクラス I の細分類として最も理論的と考えているのはこれら薬物が Na チャネルに結合すると Na 電流を減少させると想定し、その薬物と結合する部位、すなわち受容体 receptor が心筋の興奮活動に応じて薬物との結合のし易さが変わり、またその結合したり解離する速度が薬物によって異なるという modulated receptor 仮説に基づいたものである。これは活動電位の Vmax を Na 電流の大きさの指標として用い、図

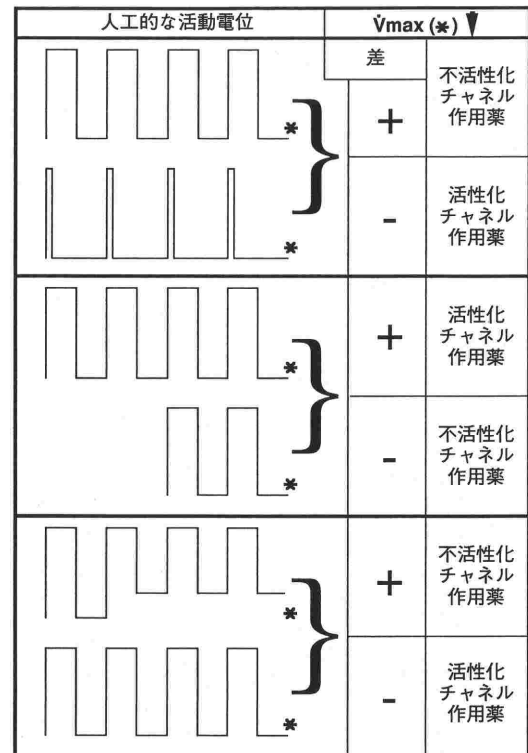
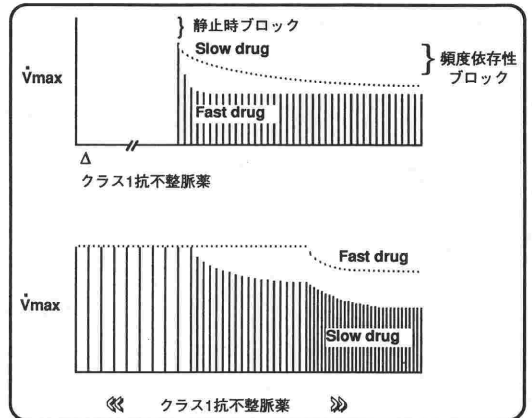


図 1

1 の様な実験をすることにより Na チャネルが活性化状態にある時に結合し易いか、また不活性化状態の方がより結合し易いかの判定をし、また図 2 の様に刺激頻度を変化させることで結合や解離の速度を測定して薬物を分類をするので、実験方法としては再現性、信頼性がある。ただし薬物の用量により特に受容体との結合・解離速度が変化したりするので、どこを境界にして分類するかについては問題がある。表 2 にはこの様な方法による児玉らのクラス I の抗不整脈薬の分類が示してあり⁵⁾、表 3 の様な臨床的な特徴が考えられるが、今後臨床的にも有用かどうか問われている段階である。この結合・解離速度による分類も

Naチャネルとの結合の速さを試験する方法



Naチャネルとの解離の速さを試験する方法

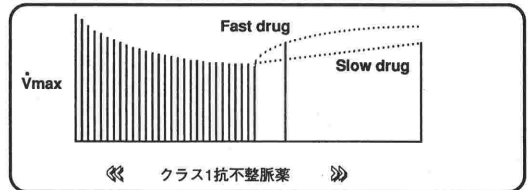


図 2

表 2 クラス I 抗不整脈薬の分類 (児玉、外山による)

		活動電位持続時間による Vaughan Williams の分類		
		短縮 (B)	不変 (C)	延長 (A)
結合・解離速度による分類	Fast	Lidocaine Mexiletine Tocainide		Bepridil OPC 88117 Amiodarone
	Intermediate	Apinidine	Propafenone	Quinidine Procainamide Cibenzoline
	Slow		Flecainide AN 132 SUN 1165	Disopyramide

不活性化チャンネルと結合する薬物
 活性化チャンネルと結合する薬物

表 3

Fast drug	心筋筋には効きにくい 早期期外収縮には有効 頻拍ほど効きやすい 正常ECG変化少ない 作用発現が早い
Slow drug	心筋筋にも効く 心拍数の少ない不整脈にも有効 正常ECGに変化出やすい 作用発現に時間が掛かる
不活性化チャネル作用薬	心筋筋には効きにくい 心拍数の速いほど有効 脱分極した心筋ほど効く
活性化チャネル作用薬	心筋筋にも効く

Vaughan Williams のグループが初めて行ない、結合・解離の速いものを I b, 遅いものを I c, 中間のものを I a と命名した⁶⁾ ことから、活動電位持続時間による前記の分類と混乱している。現在古典的と考えられるキニジン、プロカインアミド、リドカイン等の薬物は両方の命名法で一致していたため初めは大した混乱はなかったが、現在開発される薬物については、命名方法で必ずしも一致しないので、今後この辺の検討が必要になろう。

文 献

1) Vaughan Williams, E. M.: Classification of antiarrhythmic actions. In; Vaughan Williams E. M.,

ed. Antiarrhythmic drugs. Berlin, Heidelberg, New York, London Paris, Tokyo, Springer-Verlag, 45-67, 1989.

2) 西 勝英: 心筋細胞の活動電位とそのイオン機序. 菅野盛夫, 西 勝英, 橋本敬太郎編: 不整脈のしくみと治療薬の働き. 金原出版, 1-68, 1987.

3) Bigger, J. T. Jr., Hoffman, B. F.: Antiarrhythmic drugs. In; Goodman Gilman A., Rall T. W., Nies A. S., Taylor P., eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, Oxford, Beijing, Frankfurt, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto, Pergamon Press, 840-873, 1990.

4) CAST Investigators (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators). Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. New Engl J. Med 321: 406-412, 1989.

5) Toyama, J., Honjo, H., Kamiya, K., Kodama, I.: Classification of class I drugs on the basis of the modulated receptor concept. In; Toyama J., Hondeghem L. M. eds. Current Topics in Antiarrhythmic Agents, Mode of Action and Clinical Usage. Amsterdam, Princeton, Hong Kong, Tokyo, Sydney, Excerpta Medica, 175-188, 1989.

6) Campbell, T. J.: Kinetics of onset of rate-dependent effects of class I antiarrhythmic drugs are important in determining their effects on refractoriness in guinea-pig ventricle, and provide a theoretical basis for their subclassification. Cardiovasc Res 17:344-352, 1983.