

抗不整脈薬の作用機序，最近の知見： ナトリウムチャンネルへの作用を中心として

平岡昌和*

抗不整脈薬の分類は，Vaughan Williams の提唱したものが広く用いられている¹⁾。これは主に心筋の細胞膜活動電位の波形に対する薬物の効果の違いに基づき，I群からIV群にまで分けられたものであるが，それぞれの薬物の作用機序の違いを考慮したものではない。さらに，活動電位はいくつかのイオン電流から形成されるので主な作用点である電流以外のものへの効果を含めたものとなる。近年，イオン電流やイオンチャンネルを流れるチャンネル電流の研究が進み，抗不整脈薬の作用もチャンネルへの効果からその分類を見直す考えがでてきている。ただし，心筋でのイオン電流やチャンネル電流の測定には技術的制約があったため，その実証はパッチクランプ法 (Patch-clamp technique)²⁾が導入されて以降のごく最近に限られ，新しい知見が集まりつつあるのが現状である。

Vaughan Williams の抗不整脈薬分類

現在臨床においても広く利用されている Vaughan Williams の抗不整脈薬分類と，主な薬を表1に示す。クラスI (I群) は，その主作用として心筋 Na チャンネルを抑制するものである。これにより活動電位の最大立ち上がり速度・ \dot{V}_{max} を抑制し，インパルスの伝導を遅くする効果を発揮する。これらI群薬は，それぞれの活動電位持続時間への作用の違いから，さらに三つのサブクラス (Ia, Ib, Ic) に分けられる。治療量においてIa群は活動電位持続時間を延長させ，Ib群は逆にこれを短縮，Ic群は持続時間を殆ど変えないものである。クラスII (II群) は，交感神経 β

受容体遮断薬である。これらのなかにはI群薬と同様にNaチャンネル抑制作用を持つものもあるが，いずれも高濃度を必要とし，治療量では殆ど問題とならない。クラスIII (III群) は，活動電位持続時間のみを延長・従って不応期を延長させるものである。クラスIV (IV群) は，Ca電流を抑制するもので，いわゆるCa拮抗薬である。

この分類からみると，必ずしも電流やチャンネルへの作用のみではなく，特に広く研究されているI群薬ではNaチャンネルへの作用とは別に活動電位持続時間への効果から細分化されている。活動電位持続時間は主に再分極を決める電流によりもたらされ，かつこれに関与する電流はNa電流以外のものが主体で，かつ複数以上のものがあり，それぞれの薬は各電流に異なる効果を示す。さらには，用いる標本・組織・動物種の違いにより同じ薬が違った効果を発揮するなどの問題が指摘されている。このこともあって，その主作用であるNaチャンネルへの作用から分類を見直すことが行われるようになってきた。

Naチャンネルのゲート機構とチャンネル状態

抗不整脈薬のNaチャンネル抑制作用を述べるまえにチャンネルのゲート機構とチャンネル状態につき少し解説する。心房・心室筋やプルキンエ繊維の活動電位立ち上がり相 (O相) は Na^+ が急速に細胞外から内に流入することによりもたらされる。これがNa電流であり，その流入は細胞膜にある小孔 (チャンネル) を介するものである。Naチャンネルは Na^+ のみを通過させるものであり，この通過は二つの関門 (ゲート) が想定され，それぞれmゲート・hゲートと呼ばれ，各ゲート開閉の時間的違いによって Na^+ イオンの通過が調節さ

*東京医科歯科大学難治疾患研究所成人疾患研究部門・循環器病

表1 Vaughan Williams による抗不整脈薬分類

クラス	作用機序		薬物
クラス I	Ia	Naチャンネルの抑制 活動電位持続時間 (APD)・不応期 (ERP) の延長	Quinidine Procain amide Disopyramide Ajmalin Cibenzoline
	Ib	活動電位最大上り速度 (\dot{V}_{max}) の抑制	Lidocaine Mexiletine Diphenylhydantoin Aprindin
	Ic	APD 不変	Flecainide Propafenone Pilsicainide
クラス II	交感神経 β 受容体遮断作用		Propranolol, Nadolol, Atenolol, Metoprolol, Acebutolol, Pindolol など
クラス III	APD・ERP 延長		Amiodarone, Bretylium, Sotalol, E-4031, MS-551 など
クラス IV	Caチャンネル抑制		Verapamil, Bepridil [※] Diltiazem

※クラス I・IIIの作用を併せ持つ。

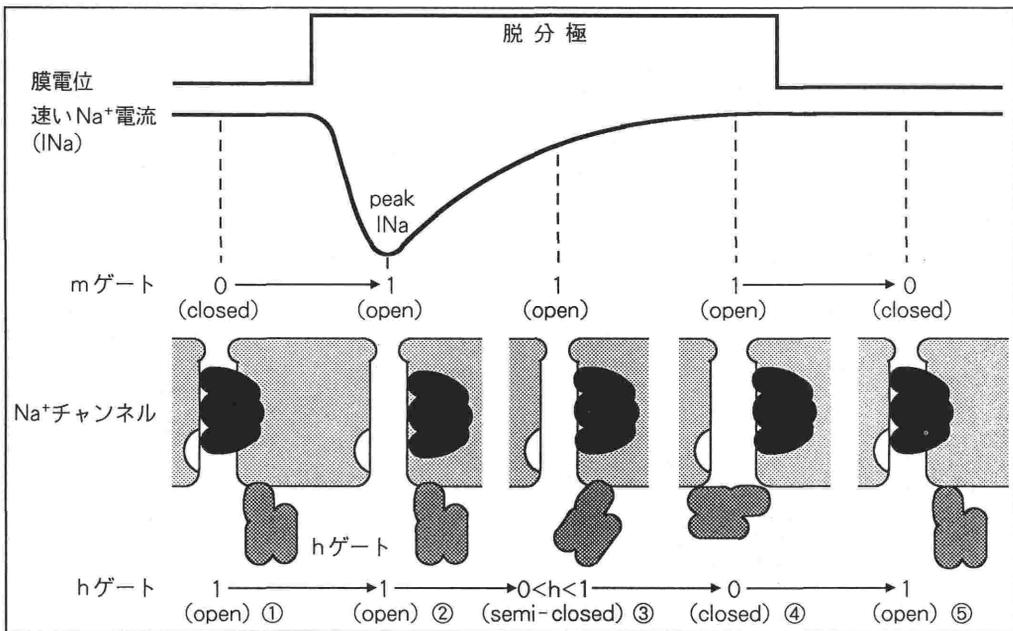


図1 Hodgkin and Huxleyの理論によるNaチャンネルのゲート開閉機構
活性化のmゲートは脱分極により開き，不活性化のhゲートは逆に閉じる性質を持つ。mゲートの開閉はすばやく行われるものに対し，hゲートの開閉はそれよりもゆっくりと行われる。

れている(図1)³⁾. まず, 静止の状態ではmゲートが閉じ(hゲートは開いているが)Na⁺イオンは通過できず電流は流れない. 膜が脱分極すると直ちにmゲートが開きNa⁺が流入して電流を運ぶ. hゲートは脱分極に遅れてゆっくりと閉じてくる. このため流れるNa電流もいったんピークに達した後脱分極が続くにも関わらず緩やかに減少する. この過程は不活性化と呼ばれ, mゲートは開いたままで, hゲートがゆっくりと閉じてくることによりもたらされる. 脱分極が終わると直ちにmゲートが閉じ電流は流れなくなる. このようにmゲートとhゲートとは膜電位により開閉が逆の態度をとり, かつ電位が変わるとmゲートは素早く, hゲートはゆっくりと変化する. m・hゲートともに開いた状態をチャンネルの活性化状態(A), mゲートが開きhゲートが閉じる状態を不活性化状態(I), mゲートが閉じた状態を静止状態(R)と称する. これを活動電位に当てはめると, 立ち上がり相は活性化状態・A, プラトー相は不活性化状態・I, 拡張期は静止状態・Rにおおよそ相当する. すなわち, Naチャンネルは活動電位の発生毎にA・I・Rの状態を繰り返しているのである.

クラスI群抗不整脈薬のNaチャンネル抑制作用の様式からの分類

Hondegheem & Katzung⁴⁾は, クラスI群抗不整脈薬のNaチャンネル抑制作用を説明するために, 薬物とNaチャンネルとの相互作用(結合・解離)に基づいた modulated receptor theory を提唱し

た(図2). これによれば, Naチャンネル上にある特定の受容体に対する薬物の親和性は, チャンネルの状態(A・I・R)により調節(modulated)される. そして, 各薬物(D)はチャンネルの各状態に対し特有の結合速度定数(K_R・K_A・K_I)と解離速度定数(I_R・I_A・I_I)を持ち, 薬物の結合したチャンネル(blocked channel)は, 結合していないチャンネル(unblocked channel)と異なりNa⁺イオンを通過させない. また, blocked channelはunblocked channelと同様に静止(R・D), 活性化(A・D), 不活性化(I・D)の状態間を移行し得るが, その電位依存性はunblocked channelとは異なる. 薬物はいずれの状態とも結合し得るが, 一般には活性化(A)や不活性化(I)状態にたいする親和性が高く, 静止状態(R)に対する親和性は低い. このことは, I群薬の特徴として刺激頻度が高くなると抑制が強くなる使用依存性抑制(use-dependent block)を説明する(後述).

さらに, クラスIの薬物は細胞外液中にてそのpHと薬物自身のpKaにより, 非イオン化型(親油性又は疎水性)とプラスに荷電したイオン化型(親水性)とに分かれて存在する. 非イオン化型は脂質膜(疎水性経路)を介し, イオン化型は細胞内側親水性経路よりチャンネル内の結合部位に到達する. いづれもチャンネルの静止状態・Rでは親和性は低く, 容易には結合せず, むしろ結合した薬物は解離し易い. 一方, 活性化・Aや不活性化・I状態での薬物とチャンネル蛋白との親和性が高く結合し易い. そして, Aでは疎水性経路も親水性

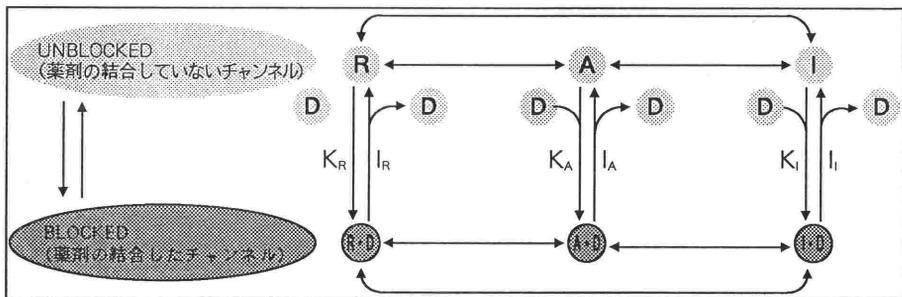


図2 Modulated receptor theoryによるクラスI群抗不整脈薬のNaチャンネル抑制機序 R; チャンネル静止状態 A; 活性化状態 I; 不活性化状態 D; 薬物 R・D, A・D, I・D; 各状態に薬物が結合したもの K_R, K_A, K_I; チャンネルの各状態にたいする薬物の結合速度定数 I_R, I_A, I_I; 薬物が結合した各状態からの解離速度定数

経路からも受容体結合部位へ薬物が到達し得るが, I 状態では親水性経路はブロックされ, 脂質膜からの疎水性経路のみ到達し得ることとなる⁵⁾ (ただし, この考えは神経での成績から出されたものであり, 心筋の Na チャネルにも当てはまるかどうかは現在まで実証はない).

クラス I 群薬の Na チャネル抑制の特徴として, 刺激数や刺激頻度が高くなると抑制効果が強くなることで, この性質を使用依存性ブロック (use-dependent block of Na channel; 略して UDB) と呼ぶ. この UDB の発現は次のように説明される. 心筋は反復興奮を繰り返して活動電位を発生している. このたびに Na チャネルは R・A・I の状態間の移行を繰り返す. 薬物は A・I に対しては親和性が高いため, 興奮毎に薬物と結合した blocked channel の割合は増え, R の間は親和性が低いため, 薬物がチャネルから離れ blocked channel の割合が減る. もし, R の時間が薬物のチャネルから離れる時間 (解離速度:解離定数の逆数) に比べて短ければ, 繰り返し活動電位が発生すると blocked channel の割合は蓄積され, チャネル抑制の効果が強くなる. すなわち, Na チャネルの使用依存性ブロックが現れてくる. このように薬物とチャネルとの結合・解離の速度が使用依存性ブロック発現を決める重要な要因であり, 徐拍で拡張期時間の長いときには UDB は発現しにくく, 頻拍で拡張期時間が短いと UDB が出やすくなる. また, チャネルとの結合・解離速度の

早いものは使用依存性ブロックは高頻度のときのみにみられ, 結合・解離速度の遅い薬物では遅い頻度からでも見られる. もう一つの要因として, 薬物のチャネル状態との親和性が挙げられる. もし, その薬物が Na チャネルの活性化状態・A と親和性が高いと興奮の数とともに blocked channels の割合が蓄積してくるが, 活動電位の持続時間の長短には関係がない. これに対し, 不活性化状態・I と親和性が高いと活動電位の短い心房筋よりはプラトーの長い心室筋の方が Na チャネルの抑制が強く現れる.

上のような考えに基づき I 群抗不整脈薬を, チャネルとの結合・解離速度の違い, すなわち, 早い (fast)・中間 (intermediate)・遅い (slow) に分ける試みがなされている⁶⁾. また, チャネルの状態親和性から, 活性化・A か, 不活性化・I 状態親和性かに分けて区別し, これら二つの要因から抗不整脈薬を分類する考えがだされている⁶⁾⁷⁾⁸⁾ (表 2). これによれば, 活動電位を短くする Ib 群のリドカイン (lidocaine) やメキシレチン (mexiletine) は結合・解離が早く, I に親和性を持つ. このため, 1 Hz 以下の遅い刺激頻度では Na チャネルの使用依存性ブロックは起こりにくいが, 早い頻度では UDB が生じてくるので, 頻拍時や短い連結期の期外収縮での活動電位立ち上がり速度は強く抑える. ただし, 不活性化状態・I に親和性を持つため心房筋には効きにくい. しかし, 同じ Ib 群のアプリンジン (aprinidine) は

表 2 I 群抗不整脈薬の Na チャネルへの作用

薬 物	活動電位持続時間への効果(細分類)	V̇max の分析からの分類		※ Na 電流からの分類
		使用依存性ブロックの発現経過	チャネル状態親和性	
Lidocaine	短縮 (Ib)	Fast	不活性化状態 (I)	大部分は fast で I 親和性, 一部 slow で A 親和性
Mexiletine	〃 (Ib)	Fast	〃 (I)	〃 〃
Tocainide	〃 (Ib)	Fast	〃 (I)	(未検討)
Aprindine	〃 (Ib)	Intermediate	〃 (I)	主体は slow で A 親和性, 残りは fast で I 親和性
Quinidine	延長 (Ia)	Intermediate	活性化状態 (A)	fast と slow の二成分,
Disopyramide	〃 (Ia)	Slow	〃 (A)	〃 , ともに A 親和性
Procaineamide	〃 (Ia)	Intermediate	〃 (A)	(未検討)
Flecainide	不変 (Ic)	Slow	活性化状態 (A)	slow, A 親和性
Propafenone	〃 (Ic)	Slow	〃 (A)	〃 , 〃
Pilsicainide	〃 (Ic)	Slow	〃 (A)	〃 , 〃

※主に筆者らの検討によるもの

I に親和性を持つが、結合・解離速度は中間である。Ia 群のキニジン (quinidine) やジソピラミド (disopyramide) は結合・解離からは中間型ないしは遅く、活性化状態・A に親和性を持つとされるが、プロカインアミド (procainamide) は I (または A) に親和性を持つ。Ic 群のフレカナイド (flecainide) や pilsicainide は、結合・解離は遅く、A に親和性を持つ。このため、Ia・Ic 群ともに遅い刺激頻度でも UDB を生じ、心房・心室とも同じように Na チャネルを抑制する。このようにみえてくると、従来の Ia・Ib・Ic の分け方は多少異なり、かつ Na チャネルの抑制様式をよりよく反映したものとなる。

ところが、このような目的で分析された報告をみると同じ薬物でも結合・解離速度の値が様々であり遅速の判定がつかかねるものや、チャネル親和性にも A・I ともに持つものが現れたり、判然と分類されにくい欠点が指摘される。その主な理由として、これまでの報告が Na⁺ 電流の間接的な指標である \dot{V}_{max} の変化から判定したことによる。ところが、Na⁺ 電流と \dot{V}_{max} を同一細胞で比較すると、両者の間は直線関係ではなく多少のズレが認められることが明らかにされ⁹⁾、Na 電流やチャネル電流を直接に測定して、薬物の効果を直接チャネルとの相関で論じる必要性が認識されるようになってきた。

I 群薬の Na 電流への作用からの成績

我々も、モルモットの単離心室筋細胞を用いて、全細胞電流 (whole-cell current) 及び、単一チャネル電流 (single channel current) 記録から、いくつかの抗不整脈薬の作用を検討してみた。Ia 群の disopyramide はこれまでの報告とは異なり二次指数関数に従ってブロックを生じ (図 3)、遅・速二つのブロック過程の時間成分を有して両者の成分比はほぼ 1 : 2 であり、速い成分を無視できないこと、また両者ともに活性化状態・A に親和性を持つこと、速い成分は非イオン化型、遅い成分はイオン化型の薬がブロックをもたらしていることが判明した¹⁰⁾。Ib 群の lidocaine は、やはり二次指数関数に従ってブロックを生じて遅・速二つの時間成分からなるが、大部分が速い成分で占められる (図 4)¹⁰⁾¹¹⁾。これにはイオン化型 lidocaine が不活性化チャネルに親和性を持った

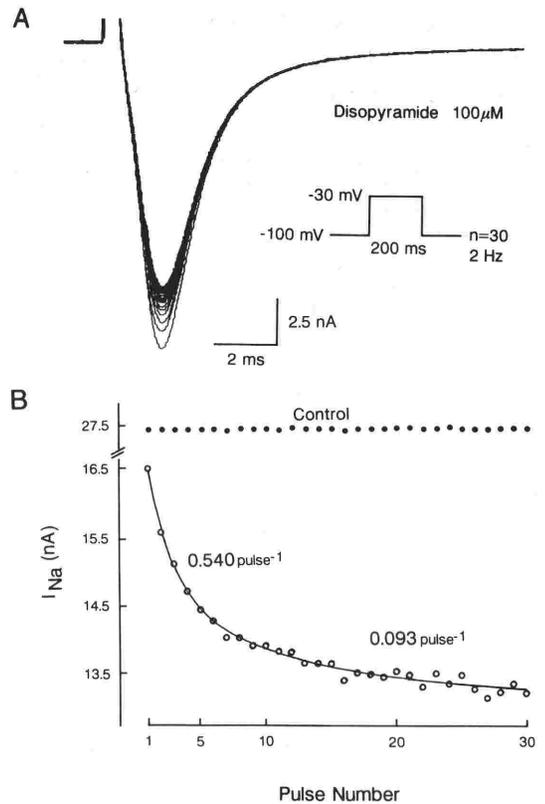


図 3 Disopyramide による Na⁺ 電流の使用依存性ブロック発現の時間経過

A は 2 Hz で脱分極を与えたときの、各パルス毎の電流を重ね合わせたもの。B はその値をプロットしたもので、コントロールでは電流の減少はみられないのに対し、白丸で示す disopyramide 中では二つの rate constants で表される二次指数関数で近似される。このことは、ブロックの発現が二つの過程で生じていることを意味する。

めである。一方、遅い成分は少ないが、これはイオン化型が活性化状態に親和性を持つ為である。同じ Ib 群の mexyletine も遅・速二つの成分でブロックが発現し (図 5)、本質的には lidocaine と類似的作用を発揮するが、やや遅い成分が後者に比べ多い。Ic 群の flecainide・pilsicainide は、遅い解離速度のみの一次指数関数でブロックが発現し、チャネルの活性化状態・A に親和性を持つ¹²⁾。他の研究者の報告からみると、Aprindine は遅・速二つのブロック成分を有し、前者は活性化状態・A、後者は不活性化状態・I に親和性が認められる¹⁴⁾。Propafenone は主に活性化状態・A

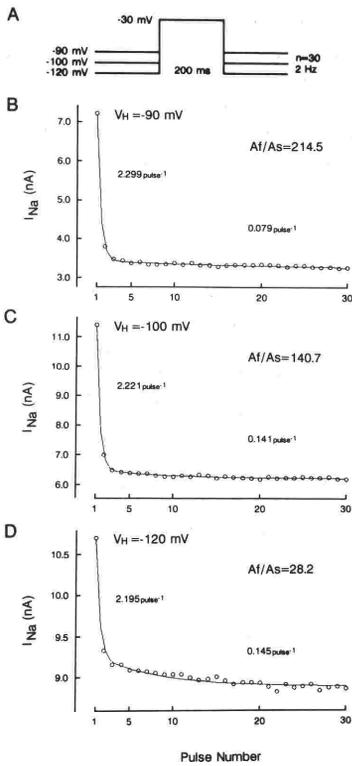


図 4 Lidocaine による Na^+ 電流の使用依存性ブロック発現の時間経過
保持電位を変えても二次指数関数で近似できるが、速い成分が大部分を占め、保持電位が脱分極するほどその成分は大きくなっている。このことは lidocaine が Na チャネルの不活性化状態に親和性を持つことを意味する。

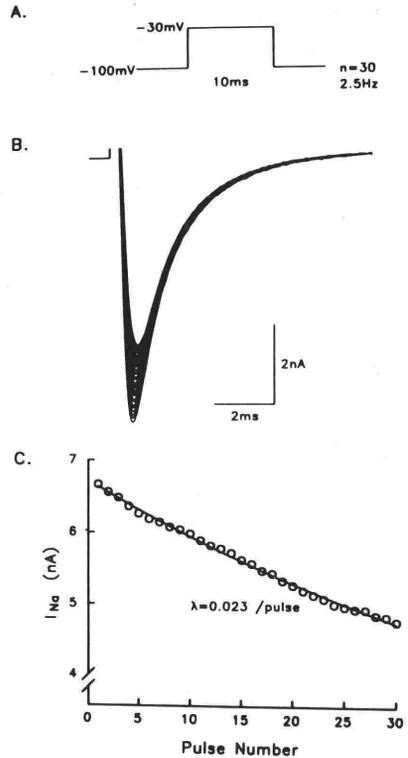


図 5 Flecainide の使用依存性ブロック発現の時間経過
一次指数関数で近似され、かつその時間経過も緩やかである。

に親和性をもち、結合・解離速度は遅い部類にはいる¹⁵⁾。このように結合・解離速度やチャネル親和性からの分類も単純には分けられず、薬のイオン化型と非イオン化型の割合、まだ未知の要因などでも作用が影響される可能性もある。いずれにしてもこのような考えに基づく検討が Na^+ 電流を直接測定してなされるようになったのが最近であり、今後知見が重ねられてゆくうちに抗不整脈薬分類もより整然と整理されると思われる。

他のクラスの抗不整脈薬とチャネルへの作用

クラス II の薬物は、膜の β 受容体レベルでの拮抗作用であり、細胞膜イオンチャネルでの作用はないためこの方面の検討はされていない。

クラス III の薬物は、これまで純粋な形のもの

みられなかったが、最近開発中のもので (E-4031, sotalol, MS-551, その他) 活動電位持続時間のみを延長させるものがでてきている。これらは再分極を決める K チャネルの一つで遅延整流 K チャネル (delayed outward K channel; I_k) と呼ばれるチャネルを抑制することが明らかにされた¹⁶⁾。これらの薬物の大部分は、 I_k に二つの成分があり、その早く活性化される電流成分を抑制する。これらに共通するのは、高心拍数では抑制効果が少ないか消失し、低心拍数では効果が強くなる。これは I 群薬の Na チャネルへの作用とは逆であり、逆頻度依存性抑制と呼ばれる。ただし、これらがこの K チャネルとどのような時間経過で結合・解離反応をするのか、またチャネルの状態親和性などの詳しい解析は行われておらず、機序はわかっていない。

クラス IV の薬物は、 Ca^{2+} 電流を抑制する様式はやはり使用依存性に発現する。これは I 群薬が Na^+ チャネルを抑制するのと同じように mod-

ulated receptor theory で説明されている¹⁷⁾。すなわち、Ca チャネルも静止 (R)・活性化 (A)・不活性化 (I) のサイクルを活動電位の発生毎に繰り返される。IV群薬はRよりもAやIのほうにはるかに親和性が強いからである。ただし、I群薬のNa チャネルに対する作用ほど詳しい検討はなされていないのが現状である。Diltiazem は、活性化・Aに親和性を持つが、verapamil は活性化・Aとともに不活性化・I状態にも親和性を有するとされる¹⁷⁾。一方、nifedipine とその誘導体は使用依存性ブロックはごくわずかでCa²⁺電流を抑制する。このことはnifedipine がチャネルの静止状態に親和性が強いことを意味する。ところが、膜電位を浅くしてみると使用依存性ブロックがみられるとも報告されているので不活性化チャネルにも一部親和性を持っていることがわかる。結合実験などからみてもnifedipine と他の二つの薬物とは膜の異なる部位に結合する¹⁸⁾¹⁹⁾。このように、Ca拮抗薬のチャネルブロックの様式は単純ではなく、また結合・解離速度の詳しい測定実験は少ない。ただし、Caチャネルと薬物の結合部位の解明が分子レベルで進んでいるので、その作用点や様式と電気生理学的検討から得られる機能分類が進めば、I群薬のNaチャネルへの作用分類より明解なその詳細が明らかになる可能性もある。

文 献

- 1) Vaughan Williams E M. : The classification of antiarrhythmic agents reassessed after a decade of new drugs. *J. Clin. Pharmacol* **24** : 129-147, 1984
- 2) Hamill O P, Marty A, Neher E, et al : Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Arch* **391** : 85-100, 1981
- 3) Hodgkin A L, Huxley A F. : A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* **117** : 500-544, 1952
- 4) Hondeghem L M, Katzung B G. : Time- and voltage-dependent interactions of antiarrhythmic drugs with cardiac sodium channels. *Biochim Biophys Acta* **472** : 373-398, 1977
- 5) Hille B. : Local anesthetics : Hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug receptor reaction. *J Gen Physiol* **69** : 497-515, 1977
- 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.
- 7) Courtney K R. : Interval-dependent effects of small antiarrhythmic drugs on excitability of guinea-pig myocardium. *J Mol Cell Cardiol* **12** : 1273-1286, 1980
- 8) Kodama I, Toyama J, Tanaka C, et al : Block of activated and inactivated sodium channels by class-I antiarrhythmic drugs studied using the maximum upstroke velocity (\dot{V}_{max}) of action potential in guinea-pig cardiac muscles. *J Mol Cell Cardiol* **19** : 367-377, 1987
- 9) Sheets M F, Hanck D A, Fozzard H A. : Nonlinear relation between \dot{V}_{max} and I_{Na} in canine cardiac Purkinje cells. *Circ Res* **63** : 386-398, 1988
- 10) Sunami A, Fan Z, Nitta J, et al : Two components of use-dependent block of Na⁺ current by disopyramide and lidocaine in guinea-pig ventricular myocytes. *Circ Res* **68** : 653-661, 1991
- 11) Makielski J C, Alpert L A, Hanck D A. : Two components of use-dependent block of sodium current by lidocaine in voltage clamped cardiac Purkinje cells. *J Mol Cell Cardiol* **23** (Suppl 1) : 95-102, 1991
- 12) Anno T, Hondeghem L M. : Interactions of flecainide with guinea pig cardiac sodium channel : Importance of activation unblocking to the voltage dependence of recovery. *Circ Res* **66** : 789-803, 1990
- 13) Nitta J, Sunami A, Marumo F, et al : States and sites of actions of flecainide on guinea-pig cardiac sodium channels. *Eur J Pharmacol* **214** : 191-197, 1992
- 14) Sato R, Hisatome I, Tanaka Y, et al : Aprindine blocks the sodium current in guinea-pig ventricular myocytes. *N-S Arch Pharmacol* **344** : 331-336, 1991
- 15) Kohlhardt M, Fichtner H. : Block of cardiac Na⁺ channels by antiarrhythmic drugs : The effect of amiodarone, propafenone and diprafenone. *J Membrane Biol* **102** : 105-119, 1988
- 16) Sanguinetti M C, Jurkiewicz N K. : Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current : Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* **96** : 195-215, 1990
- 17) Hondeghem L M, Katzung B G. : Antiarrhythmic agents : The modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* **24** : 387-423, 1984
- 18) Striessing J, Murphy B J, Catterall W A. : Dihydropyridine receptor of L-type Ca²⁺ channels ; Identification of binding domains for [³H] (+)-PN-200-110 and [³H] azidopine within the $\alpha 1$ subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* **88** : 10769-10773, 1991
- 19) Striessing J, Grossmann, Catterall W A. : Identification of a Phemylalkylamine binding region within the $\alpha 1$ subunit of skeletal muscle Ca²⁺ channels. *Proc Natl Acad Sci USA* **87** : 9108-9112, 1990