

抗不整脈薬の薬効の基礎

沢 登 徹*

抗不整脈薬の薬効の基礎

抗不整脈薬の薬効を考える場合、その薬効を整理し、分類して、臨床応用に使用し易くすることが大切である。そこで現在最も広く使用されている Vaughan Williams の分類¹⁾の利点や不備を考えながら、臨床応用に必要となる薬剤の基礎的効果や応用の際の考え方をとりあげる。

1) 分類の利点や特徴

表1は広く使用されている Vaughan Williams 分類と現在使用されている抗不整脈薬を示している。この分類の特徴を挙げると①分類された各薬

剤の臨床効果が一般的な検査法である心電図に反映されている。②各群の薬剤効果がイオン電流への作用と関係している。③各薬剤がチャンネル遮断作用によりよく区分されている。④心拍数や膜電位に対するキネティックスと関係している（I群抗不整脈薬）などである。

心電図変化への反映は、その変化をみることで薬効の程度を推測出来る利点がある。すなわち伝導の抑制はQRS波延長、特に房室伝導の遅れはP-R時間延長に、活動電位持続時間（APD）の延長はQ-T時間延長となって示される。さらにこうした変化がイオン電流への効果をもとに理解出来、しかもチャンネル遮断作用として分けられた

表1 抗不整脈薬の種類

		薬 剤 名	
I 群薬 Naチャンネル 遮断薬	Ia 中等度	quinidine	(硫酸キニジン)
		procainamide	(アミサリン)
		ajmaline	(ギルリトマル)
		disopyramide	(リスモゲン)
		cibenzoline	(シベノール)
	Ib 軽度	lidocaine	(キシロカイン)
		diphenylhydantoin	(phenytoin)
			(アレビアチン)
		mexiletine	(メキシチール)
		aprindine	(アスペノン)
	Ic 高度	propafenone	(プロノン)
		flecainide	(タンボコール)
pilsicainide		(サンリズム)	
II 群薬	β 遮断薬	propranolol	(インデラル) 他
III 群薬		amiodarone	(アンカロン) 他
IV 群薬	Caチャンネル遮断薬	verapamil	(ワソラン)
		diltiazem	(ヘルベッサー)

*東京医科歯科大学難治疾患研究所循環器病部門

各群の作用をイメージ出来る点である。さらにくわしくみれば、Na チャネルの抑制の程度、すなわち軽度、中等度、高度の差も反映されている点である。

しかし不備な点もないわけではない。その点を挙げてみると、①ジゴキシシンやアデノシンなどの薬剤は抗不整脈作用を示しながら分類には入っていない。②アミオダロン、ソタロール、プロプラノロールなど分類された薬剤の中には他群にまたがるものが存在する。③薬剤が副次的な電気生理学的作用を有している場合、すなわちI群薬の抗コリン作用であるが、その作用に程度差があっても同一として分類されている点などである。こうした点に関してはヨーロッパ心臓病学会 working group の不整脈に関する report⁽²⁾の中に示された分類(表2)では薬剤のチャネル、受容体への作用やアデノシン、ジギタリス、アトロピンなどを含めてある。しかし異常状況下でどの様な作用を示すかは分類上にはない。

2) 薬効の修飾因子

薬剤が分類された際の基礎データは生理的な刺激下で、しかも動物の正常心筋で得られたものである。薬剤を使用する場合、臨床の間では正常と

異なる病態下で、しかもヒト心臓である。分類には本来こうした条件下で得られたデータが必要である。そのようなことを考えると、薬剤の効果をみる場合、その効果を修飾する因子が重要である。表3に修飾因子を示してある。表3に挙げられたいくつかに関しては、その状況下の薬剤効果は既に検討されている。検討の際の基礎は Hondeghe & Katzung⁽³⁾により提唱された modulated receptor 仮説である(図1)。これは基本的には活動電位の発生には静止、脱分極、再分極状態があって、イオンチャネルはそれに相当する静止状態、活性化状態、不活性化状態をとる。薬剤はそのいずれのチャネル状態でも結合、解離が可能である。しかも状態間の移動も可能である。この仮説にもとずいて薬剤の相互間の薬効の比較が可能となってきた。薬剤がチャネルに結合する速さや、結合から解離して回復する時間も測定可能となり、新しい薬剤の区分けが出来るようになった(表4)。先ず心拍数が速いか遅いかで示す薬剤効果を使用依存性で明らかにし、静止電位が浅いか深いかで示す薬剤効果を電位依存性で示した。また心臓組織の種類に対する薬剤効果は明らかに異なる。実際、I群、III群薬は心房筋、心室筋、プルキンエ線維のいずれにも作用を示すが、III群、IV群薬は主として洞結節、房室結節に作用を示す。さらに材料として使用した動物の種差もある。特に薬剤は臨床に用いられることから、ヒトと他の動物を比べ薬剤作用に差が存在するかを検討する必要もある。最近の報告⁽⁴⁾ではNa電流やCa電流は種差は少ないので、それら電流系に対する薬剤作用は同様と考えられる。K電流の場合には、特に一過性外向きK電流(Ito)は兎に比べヒトで早くその刺激頻度依存性はかなり違っている⁽⁵⁾。このように電流系に差が認められるとすれば、電流系の総和として示される活動電位に対する変化は種差の影響が認められ、ヒト心筋での結果が重要と

表2 抗不整脈のまとめ

Vaughan Williams.	DRUG	CHANNELS					RECEPTORS				PUMPS	
		Na			Ca	K	If	α	β	M ₂	P	Na/K ATPase
		Fast	Med	Slow								
Ib	Lidocaine	●										
	Mexiletine	●										
	Tocainide	●										
Ia	Moricizine	●										
	Procainamide	○										
	Disopyramide	○										
	Quinidine	○										
Ic	Propafenone	○										
	Flecainide	○										
	Encainide	○										
IV	Bepridm	○										
	Verapamil	○										
	Diltiazem	○										
III	Bretylium											
	Sotalol											
	Amiodarone											
V	Alinidine											
II	Nadolol											
	Propranolol											
	Atropine											
	Adenosine											
	Digoxin											

Relative blocking potency: ● Low ○ Moderate ● High ○ Agonist ● Agonist/Antag A=Activated state blocker I=Inactivated state blocker

表3 薬剤の電気生理学的効果を修飾する因子

- 1) 心拍数
- 2) 静止膜電位
- 3) 心筋組織の種類
- 4) 虚血、低酸素、アシドーシスなど
- 5) 動物種差

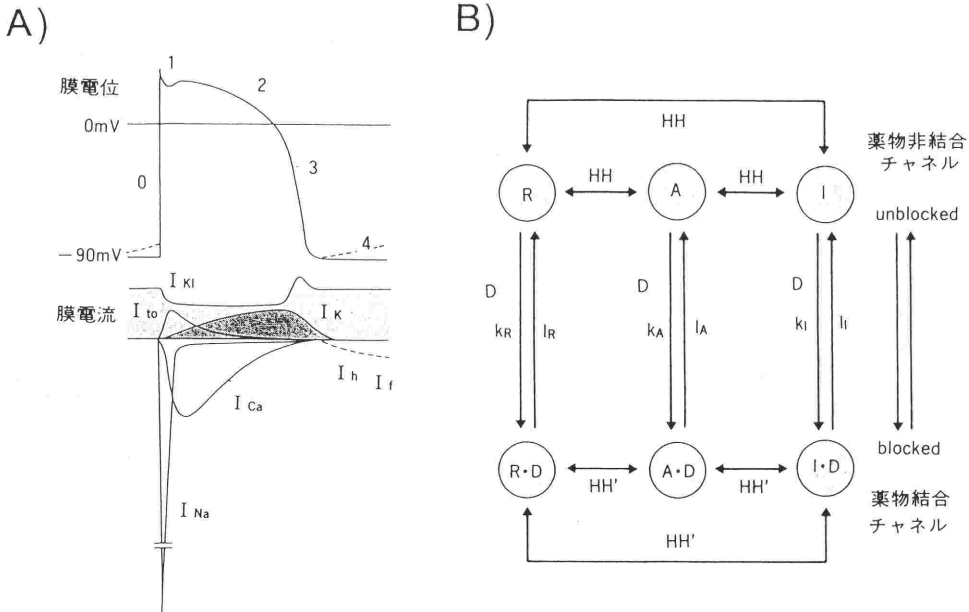


図1 A) 活動電位と膜電流 B) 薬剤の結合・解離を示す modulated receptor 仮説

表4 主なI群抗不整脈薬の分類

Vaughan Williams 分類			
結合・解離速度	活動電位持続時間		
	延長 (Ia)	短縮 (Ib)	不変 (Ic)
fast		lidocaine (I) mexiletine (I)	
intermediate	quinidine (O) procainamide (O)	aprimidine (I)	propafenone (O)
slow	disosyramide (O)		pilsicainide (O) flecainide (O) cibenzoline (?)

O: 活性化チャンネルブロッカー, I: 不活性化チャンネルブロッカー

なってくる。また病態下のヒト心筋に薬剤は投与されるので、そのような条件下での薬剤効果も必要である。特に虚血状態（心筋梗塞，狭心症）では膜電位は浅く，アチドーシス，低酸素状態があり，このような条件に対してどう薬剤が反応するかが重要となる。

3) 薬剤の使用依存性と電位依存性

I群の薬剤で良く検討されている。薬剤は静止状態に結合してトーンニックブロックを示し，活動

電位立ち上がり相に結合してオープンチャンネルブロックを，再分極相に結合して不活性化チャンネルブロックを示す。後二者を示す薬剤がそれぞれオープンチャンネルブロッカー，不活性化チャンネルブロッカーとして区別される。そして薬剤の特徴が薬剤が刺激数により結合する速さや結合した薬剤の回復時間で調べられている。図2にはNa電流の大きさを指標にI群の異なる三種類の抗不整脈薬の結合する速さやその経過が示され，それぞれ特徴を有している⁽⁶⁾。しかし薬剤間の相違を示

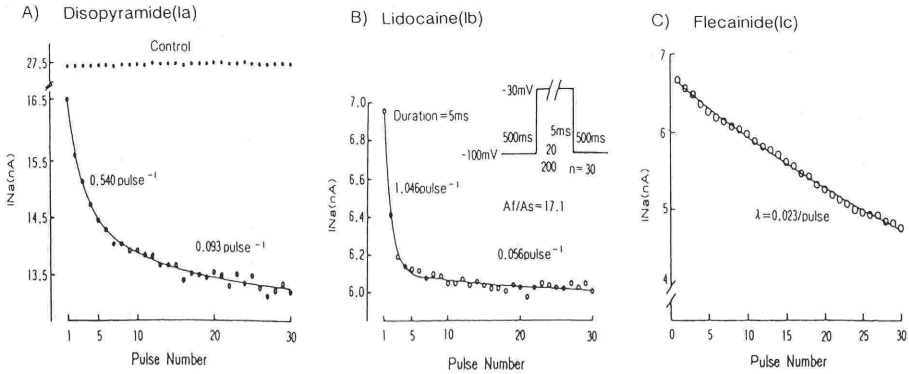


図2 Na電流使用依存性ブロックの発現動態の違い (I群薬)

A) ジソピラマイドにはブロック発現過程に2つあり, B) リドカインは早い過程が大部分, C) フレカイナイドは一つの遅いブロック発現過程のみがみられる.

すのには回復時間が重要といわれている。静止状態に連続刺激を与え、最後の活動電位の再分極相に、種々の拡張期間隔の刺激を与え、その時のVmaxやNa電流の大きさの変化をみる。図3に三種類の抗不整脈薬の変化を示してある。横軸に拡張期間隔、縦軸にVmaxの大きさをとり、各点の経過を一次指数函数曲線で表わし、そのときの時定数を求める。時定数が1秒以下を示す薬剤をfast drug, 10秒以上を示す薬剤がSlow drug, その中間がintermediate drugとして区別される。この性質は薬剤の効果を電気生理学的にみる場合に重要である。fast drugとslow drugの作用の相違を模式図(図3)で見ると、fast drugは主として、不活性化状態に結合する。そのため正常リズム以下では拡張期間隔が長く、結合した薬剤はその間に解離し、薬剤の蓄積効果は認めず、薬剤効果が出にくい。速いリズムのように不活性化状態が多くなり、拡張期間隔が短かくなるとこうした薬剤の効果は出やすいことがわかる。長い回復時間を有するslow drugは、正常リズムでもまた速いリズムでも薬剤効果が期待出来る。また心房(心房筋)、心室(心室筋、プルキンエ線維)をみると正常リズムではfast drugは後者に、slow drugは両者に有効であることも理解出来る。

膜電位の変化も薬剤効果に影響を及ぼす。横軸に膜電位、縦軸にVmaxをとるとオープンチャンネルブロッカーと不活性化チャンネルブロッカーで異なる反応曲線を示す(図4)。オープンチャンネル

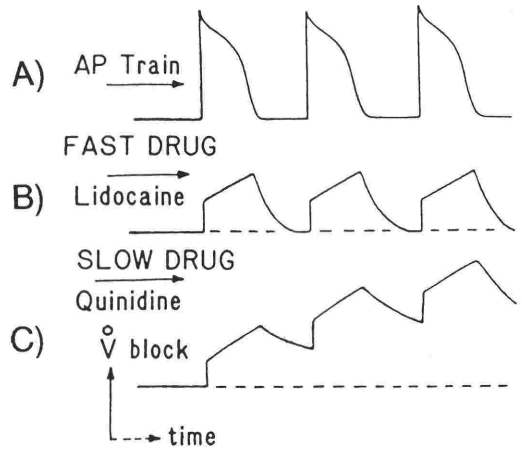


図3 Fast drugとSlow drugのNaチャンネルの使用依存性ブロックの作用を示す模式図

A) 活動電位, B) C) は薬剤の結合, 解離の状態を示す。

ブロッカー (Ia, Ic群) ではチャンネルが開いたときに薬剤が結合し抑制作用を示すので、その作用は膜電位に応じて変化を示すが、対照と比べその相対値は変わらない。不活性化チャンネルブロッカー (Ib群) は不活性化チャンネル状態で効果を示すので、膜電位が浅くなる程、チャンネルの不活性化状態は増し、薬剤の効果は強くなり、相対値で示す曲線は対照に比べ左側にシフトする。特に浅い電位での作用は増強し、虚血など細胞障害時には強い変化を示す。さらに虚血の場合、アチドシスを伴うので、この条件下での薬剤の効果はIb群のリドカインでは正常状態下で示す回復時間をより延長し、作用が増強する。すなわち虚血、

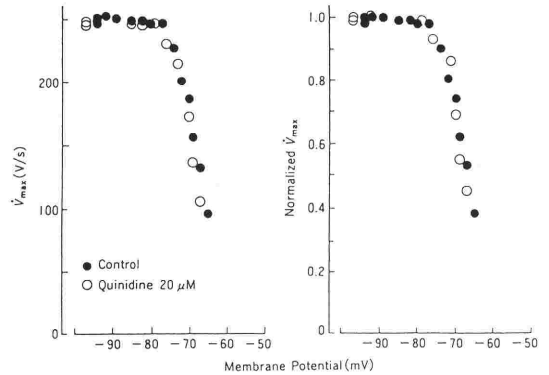
低酸素、アチドーシスではⅠ群薬は伝導、興奮性、不応期に対して効果を増強する。こうした効果の増強は静止電位が浅くなっていること、虚血によるNaチャンネルの不活性化からの回復時間の遅れ、薬剤のイオン化の割合の変化などが影響している。このことは薬剤の作用が正常組織での作用とは異なり、不整脈を誘発し得る条件では修飾因子(表2)によって大きく変化することがわかる。

Ⅰ群以外でも、Ⅲ群の薬剤dl-ソタロールは正常組織では刺激頻度を増すと活動電位持続時間の延長の程度は刺激頻度の遅い場合に比べ少なくなる逆頻度依存性を示す。しかし、梗塞作成犬で正常領域と梗塞領域でAPDの逆頻度依存性を検討すると、後者ではその変化が認められなかった(図5)⁷⁾。また薬剤併用の場合にも、Ⅲ群薬ソタロールとⅠ群薬メキシレチンを併用した場合にAPDに関しては、互に相殺され延長効果は少なくなるとされている。しかし梗塞犬で誘発された心室頻拍、心室細動に対する効果をみると、併用の場合に各単剤に比べ低下するどころか増強も認める(図6)⁸⁾。これらの結果は薬効を正常状態下のみならず異常状態下でも知る必要性を示している。

4) 抗不整脈薬の電気生理学的効果と抗不整脈効果

抗不整脈薬の臨床応用には薬効の面からのアプローチ以外に、不整脈の原因を見極め使用することが必要である。その場合、頻拍性不整脈の発生機序によって、いずれの電気生理学的効果が重要であるかで決まる。すなわち自動能は第4相への効果で変化し、遅延後脱分極は細胞内Ca²⁺負荷への効果で変わり、リエントリーは伝導、興奮性、不応期への効果によって変わるからである。抗不整脈薬の作用の場合、その意味を広くとると、不整脈の発生を防ぐこと、自発興奮頻度を少なくすること、不整脈のrateを緩徐にすること、頻拍の停止などが含まれる。両者の関係をみると、電気生理学的効果は一つの抗不整脈作用として重要でも、他の抗不整脈作用には意味もなさないことがある。すなわち伝導を遅くする効果は不整脈のrateを緩徐にしてもリエントリーを停止するには至らないとか、不応期のばらつきを是正する作用は不整脈の発生を抑えても、リエントリー性頻拍の自然停止には至らないことがある。そこで抗不

Open channel blocker



Inactivated channel blocker

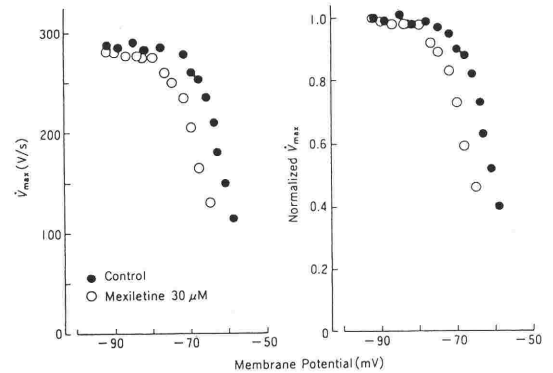


図4 薬剤の膜電位-V_{max}曲線

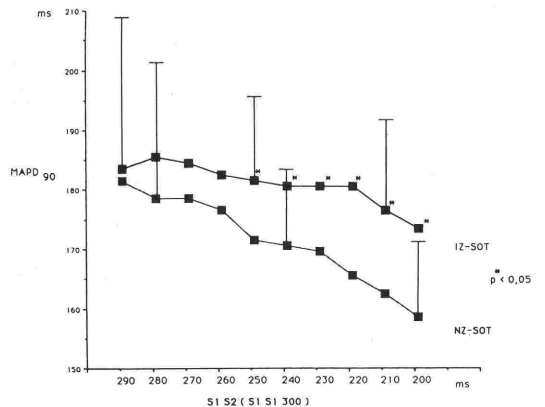


図5 梗塞作成犬における正常領域(NZ)と梗塞領域(IZ)におけるソタロール存在下の早期刺激間隔に対する単相性活動電位持続時間(MAP₉₀)の変化

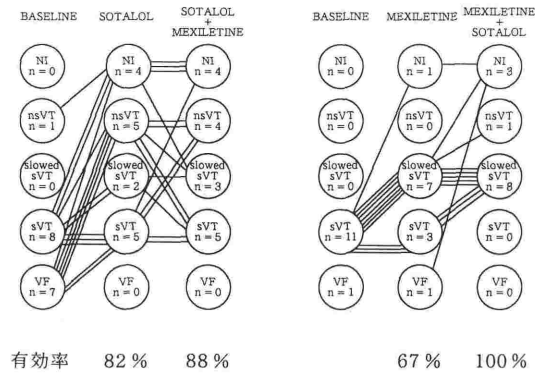


図6 単剤及び併用時の抗不整脈効果

整脈作用を発揮させるための考え方が大切となる。リエントリー性不整脈の場合、長い excitable gap を有するものと短い excitable gap を有するものがある。そのいずれかであるかによって、薬剤の選択が異なる。前者では不応期を延長させても効果は十分でなく、伝導の抑制が有効であり、その意味でⅠ群薬が選ばれる。後者では伝導を抑制するより、不応期を延長させることが有効で、その意味ではⅢ群薬が選ばれる。その際、不応期を延長しても伝導を抑制する場合、その効果は相殺されるので、そのときの目安は wavelength (不応期×伝導速度) を増加させる薬剤が選ばれる。また wavelength を短縮させる薬剤は興奮性を抑える作用が優位で前者のリエントリーに有効となる。一方、伝導を抑えること自体が薬剤投与前にはリエントリーを生じる程の伝導の遅い部分はなかったが、投与によりリエントリー発生条件を作り出して催不整脈作用を生じることもある。この場合でも、リエントリー経路の伝導の安全率を知り得れば、その安全率をさらに低くして伝導が出来ない程度に抑える薬剤濃度を使用すれば抗不整脈作用に変わる。したがって excitable gap の時間、safty faitor の低い部分の測定が必要となる。しかし、これらの測定は臨床の場ではなお十分とは

いい難く、この方面の進展が望まれる。

結 語

薬剤の薬効に関しては、正常心筋での薬効を調べて、同じ作用を有する薬剤をまとめた分類は存在するが、不整脈を起こし易い組織の状態でみた薬効の分類はなく、また分類にとり入れられていない。しかし、薬剤効果が表3に示した修飾因子により影響されるので、その点を理解して薬効を考えることが大切である。一方、薬剤応用の際には各不整脈の特殊性を知り、薬剤の抗不整脈作用が発揮できるポイントをつかみ、薬剤を選択する必要がある。その意味では The Scilian Gambit⁽²⁾ の提言は参考となる。

文 献

- 1) Vaughan Williams EM : A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 24 : 129~147, 1984
- 2) Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology : The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 84 : 1831 ~ 1851, 1991
- 3) Hondeghem LM, Katzung BG : Antiarrhythmic agents; the modulated receptor mechanism of action of sodium and calcium channel-blocking drugs. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol* 24 : 387~423, 1984
- 4) Coraboeuf E, Nargeot J : Electrophysiology of human cardiac cells. *Cardiovasc Res* 27 : 1713~1725, 1993
- 5) Fermini B, Wang Z, Duan D, et al : Differences in rate dependence of transient outward current in rabbit and human atrium. *Am J Physiol* 263 : H1747~1754, 1992
- 6) Schmitt C, Beyer T, Karch M, et al : Sotalol exhibits reverse use-dependent action on monophasic action potentials in normal but not in infarcted canine ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 19 : 487~492, 1992
- 7) Chezalviel F, Weissenburger J, Guhenec C, et al : Antiarrhythmic effect of a sotalol-mexiletine combination on induced ventricular tachycardia in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 21 : 212~220, 1993