

抗不整脈薬の分類

橋本敬太郎

薬物を作用機序で分類出来れば、臨床での薬物選択に有用なはずであるが、抗不整脈薬の場合は、必ずしも理想的な分類は出来ていない。現在、最も良く使われている Vaughan Williams の分類と我々のモデル不整脈を用いた分類を紹介し、抗不整脈薬の問題点を指摘した。Vaughan Williams は、心筋活動電位に対する作用から4つのクラスに分類している。すなわち、クラス1はNaチャンネル抑制薬、クラス2は β 遮断薬、クラス3は活動電位持続時間を延長するもの、クラス4はCa拮抗薬である。これに対して我々はイヌのモデル不整脈に対する有効性からの分類を試みた。ジギタリス不整脈と冠結紮不整脈はNaチャンネル抑制薬で、アドレナリン不整脈はCa拮抗薬で一般的に抑制されることが明らかになった。さらに各抗不整脈薬については、それら3種の不整脈に対する作用の差で分類を試みた。

キーワード： 抗不整脈薬、Naチャンネル、Caチャンネル

1. はじめに

数年来、抗不整脈薬の作用機序や不整脈の発生機序に興味を持ち研究してきた。抗不整脈薬が作用機序で分類され、また不整脈の発生機序が明らかになれば、理論的な薬物の選択や使用が出来るはずである。しかし不整脈治療薬が最も必要とされる致死性の頻脈性不整脈について臨床の場で発生機序を明らかにすることはほとんど出来ないと思われる。理論的には、頻脈性不整脈の発生機序は、洞房結節以外の自動能亢進と、拍動毎に消失するはずの電氣的興奮が、伝導障害の存在等のため残存するリエントリーの二つに分けられる。しかし実際の不整脈では両機序が混在しているのが一番普通ではないかと思われる。これはイヌのモデル心室性不整脈等についても同様で、実際の不整脈の発生機序がわからないので、自動能を抑制するか、リエントリーを抑制するかといった薬物の分類は、出来ないといってよい。

2. 心筋イオン電流による分類

Vaughan Williams は抗不整脈薬を、心筋の活動電位、

またはそれを発生させるイオン電流に対する作用に基いて分類した(1)。この分類の問題点としてはいくつかのことが指摘される。まず、病的な不整脈を対称とするのに正常な心筋の電気活動を示標にしていることである。しかし、この点に関しては、不整脈発生のイオン電流機序と、不整脈を消失させる機序とは異なることも充分考えられる。またクラス1の薬物には実際の臨床では有効性にならかなり差があるといわれているのに、狭い意味の抗不整脈薬を全部含んでしまうという大まかな分類である。しかし実験方法が簡単なせいもあり、この分類は、広く用いられている。

抗不整脈薬が、イオンチャンネルに作用して心筋の興奮に影響を与えることは間違いない。そこで、心筋の興奮に関与するイオン電流について述べておく。図1に示すように、心臓は大きく分けると三つの機能を異にする活動電位を持つ心筋から出来ている。

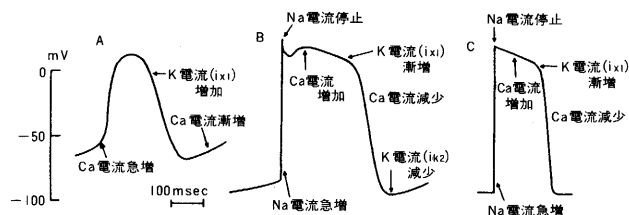


図1. 心筋活動電位とイオン電流

1) 自動能を繰り返し発生している洞房結節と、心房と心室の興奮の遅れを発生する房室結節の活動電位を A に示す。静止電位は浅く、心房を興奮させる遅い立ち上り速度を持つ O 相の脱分極は、Ca 電流による。洞房結節での自動能の発生は、心臓内では一番早い 4 相の脱分極速度によるが、K による外向き電流の減少と、内向きの Ca 電流が関与している。

2) B に示す特殊伝導系であるプルキンエ線維は、発生した興奮を出来るだけ早く心房または心室内を伝導させて、心筋を同期して収縮させている。ここでは静止電位が深く、Na 電流による早い O 相の脱分極が、早い伝導速度を保証している。Na に次いで脱分極を維持する Ca 電流と減少した K 電流により活動電位の持続時間、不応期が長くなり、心房や心室は頻回興奮をしにくくなっている。ここでは、洞房結節の興奮発生や房室結節の伝導に障害があったとき、4 相の脱分極により興奮を発生出来るが、Na による内向き電流が大きな役割をしている。

3) 心室筋と心房筋は、C の様な活動電位を持ち、プルキンエ線維から伝導してきた興奮を局所で早く伝播させ、かつテタニー拘縮が起こらない必要があるため、B の活動電位とはほぼ似ているが、補充興奮を発生する機能はない。

Vaughan Williams は、表 1 の様に抗不整脈薬を四つに分類した。

a) クラス 1、Na チャネル抑制薬

図 1 の B、C の活動電位の Na 電流を抑制する抗不整脈薬で、作用機序は神経の興奮を抑える局所麻酔薬と同じである。従ってリドカインは抗不整脈薬としても最も重要な薬物である。しかしリドカインを含めて、全身投与では中枢興奮作用を示すものが多く、局所麻酔作用の強いものが、必ずしも抗不整脈薬にはならない。表に示す様に頻脈性不整脈に有効とされる薬物の大部分がこのクラスに分類されている。Vaughan Williams は初期には活動電位の持続時間を延長するキニジン、プロカインアミド等と、逆に短縮するリドカイン、フェニトインを、それぞれ 1 A、1 B と細分類していたが、プルキンエ線維と心室筋では必ずしも同じ作用を示さないことがわかってきた(2)。この様なことから、Vaughan Williams も最近では Na チャネルに対する薬物の作用が刺激頻度に依存するかしらないか、すなわち Na チャネルに薬物が結合し、また解離する速度が薬物により異なると考える Hondeghem と Katzung の modulated receptor モデルを想定しての細分類をしている(3、4)。これを実験的に検討するのは、Na チャネルの活性化の指標として活動電位の立ち上り速度 (V_{max}) を記録し、静止状態からいろいろな頻度の連続刺激を行い、 V_{max} が定常状態に至る時間と、そのときの抑制度を調べ、またその後には休止期をおき一回刺激したときの V_{max} が、どの程度回復

表 1. Vaughan Williams の分類

クラス 1			クラス 2	クラス 3	クラス 4
Na チャ ネル と の 反 応	B 早 い	リドカイン メキシレチン トカイナイド	プロプラノロール プラクトロール ピンドロール等	アミオダロン ブレチリウス	ベラバミル
	A 遅 い	ジソピラミド キニジン プロカインアミド			
	C 極 め て 遅 い	フレカイナイド エンカイナイド ロールカイナイド			

するかを調べる。リドカイン等は、非常に早く Na チャネルと結合し抑制するが、解離も早いため、頻回刺激をしないと Vmax の減少が起こらないし、また連続刺激後、直ちに定常状態になる。また、休止後の Vmax は、休止間隔が、よほど短かく、連続刺激の間隔より短かいくらいでないと抑制されない(5)。これに対して反応速度が遅いものは、連続刺激後、定常状態に達するのに時間がかかり、また、休止期が、連続刺激の間隔の何倍もかからないと Vmax は元の値にもどらない。そのかわりこの薬物は、刺激をしないで薬物を投与したときには、最初の刺激による Vmax の減少は少ない。これは、Na チャネルへ薬物の結合が、Na チャネルが開いて活性化の状態にあるときに行われるからだと説明される。Vaughan Williams は、Na チャネルに結合する速度の違いものを、分子量の大きいフレカイナイド等と、中間の値を持つキニジン等の二つに分け、結局、計三つに細分類している。この分類が、臨床的な薬物の効果と相関するかは今後の問題であろう。

b) クラス2、 β 遮断薬

β 遮断薬は、期外興奮や自動能亢進を起こす交感神経が関与する不整脈の場合には有用である。但し、交感神経の伝達物質は、 β 受容体を介して Ca チャネルを開くので、イオン電流から見れば、Ca チャネルの間接的な抑制薬ということになる。 β 遮断薬には、 β 受容体の拮抗作用以外に、Na チャネルを抑制したり、 β 受容体を興奮させる作用を持つものがあるが、正常の使用量では、 β 受容体抑制しか現れないと考えられる。 β 遮断薬は、長期投与ではクラス3と同様に、活動電位だけを延長させる作用もあるといわれている。

C) クラス3、活動電位持続時間を延長させる薬物

心筋の長い活動電位は、脱分極すると外向きの K 電流が流れにくくなる心筋特有の内向き整流という性質のため、外向き K 電流が減少するので、Ca チャネルと、Na チャネルを通る内向き電流が凌駕するためだと考えられている。従っていろいろなイオン電流機序により活動電位の持続時間は延長し得る。代表的な薬物とされるアミオダロンは長期投与により作用が発現するので、そのイオン機序はよくわからないし、我が国では、未だ使用されていない。他にブレチリウムもこのクラスの薬物とされているが、活動電位の延長とそれによる不応期の延長は、リエントリ回路を中断するか、またはより長い旋回回路を必要とさせ、抗不整脈作用を示すと説明出来る。

また長期投与では、心室細動の発生を抑制することも期待出来る。しかし、心電図上 R on T といわれる現象が起これば、次の興奮が、Na チャネルの完全な回復の前に起こり、Vmax が遅く、伝導速度の遅い活動電位が発生し、逆にリエントリ不整脈を起こしやすくすることも考えられる。臨床的には、WPW 症候群をもつ上室性頻脈等に有効とされている。

d) クラス4、Ca 拮抗薬

Ca 拮抗薬は、 β 遮断薬と異なり、直接的に電位依存性 Ca チャネルを抑制する。Ca 電流は正常興奮では、洞房結節や房室結節で重要な役割をはたしているの、洞房結節の自動能亢進による不整脈や、房室結節をリエントリ回路に含む上室性頻脈等に有効である。ただ、Ca 拮抗薬は心筋の Ca チャネル以上に血管平滑筋のそれに強い作用を持つものが多く、特に静注では、血圧低下に対する交感神経緊張で、心筋 Ca チャネルに対する抑制効果が相殺されてしまうこともある。また、心筋収縮力も当然抑制されるので、Ca 拮抗薬を不整脈治療に選択するときは慎重に行う必要がある。このクラスではベラパミル、ジルチアゼムは比較的心筋に対する作用が強い。Ca 拮抗薬には、Ca 細胞内濃度に依存する外向き K 電流を抑制したり、細胞内 Ca に依存する細胞間抵抗の増加を抑制することも期待される。また、摘出標本を用いた実験では、ジギタリス不整脈の発生原因とも考えられる、正常の自動能と異なり、overdrive で亢進する異常自動能 (triggered activity, oscillatory afterpotential, transient depolarization 等と呼ばれる) を、Ca 拮抗薬が抑制するので、ジギタリス不整脈にも有効であると想像されるが、臨床的には、クラス1の薬物の方が有効である。虚血に対する改善も、不整脈抑制を期待出来るが、臨床的に薬効は認められない。

以上の Vaughan Williams の分類では、臨床ではクラス1の薬物のいくつかだけが有効であったり、同じ不整脈に対して薬物の効果が患者によって異なっていることを充分説明出来ない。我々は、クラス1の薬物にも、Ca 拮抗作用をもつか、もたないかの差があるかを検討し、モルモットでは、キニジン、ジソピラミドには Ca チャネル抑制作用があるが、プロカインアミドには逆に Ca 電流を増加させ、またリドカインは無作用であると報告した(2)。この Ca 電流をも抑制するかによる細分類と、Hondegheem と Katzung の考え方による細分類のどちらかが臨床的に有用かは、今後の検討課題であろう。ま

た同じことは、クラス4のCa拮抗薬についても言え、ベラパミルや、新しいベプリジルでは、Naチャンネルに対する作用も強いことが知られているが、臨床有効濃度では起こり得ないと思われる。

最初に述べた様に、このVaughan Williamsの分類は必ずしも不整脈の発生機序を念頭においての分類とは言えない。臨床での抗不整脈薬の有効性による分類が出来れば实际的ではあるが、有効性の評価がしにくいので、次善の分類として、我々のモデル不整脈に対する有効性による分類と元村助教授がよく用いる血液灌流摘出房室結節標本を用いての分類も簡単に紹介してみる。

3. イヌのモデル不整脈を用いた分類

我々は冠動脈二段結紮、ジギタリス中毒、ハロセン・アドレナリンによるイヌにおける三種の心室性不整脈に対し、薬物の有効性を血中濃度を測定しながら定量的に

表2. モデル不整脈を用いた分類

不整脈	ジギタリス	冠 結 紮	アドレナリン
フェニトイン	有 効	有 効	有 効
アプリンジン	有 効	有 効 (高濃度)	有 効
メキシレチン	有 効	有 効	有 効 (高濃度)
プロパフェノン	有 効	有 効	有 効 (低濃度)
ジソピラミド	有 効	有 効	
プロカインアミド	有 効	有 効	
SUN- 1165	有 効	有 効	
リドカイン	有 効		
β 遮断薬	ものにより 高濃度で 有効	ものにより 高濃度で 有効	有 効
Ca拮抗薬			有 効

比較検討し、表2に示す様な分類をした(6)。Vaughan Williamsのクラス1の薬物は、ジギタリス不整脈にはすべて有効であったが、そのうちフェニトイン、アプリンジン、メキシレチン、プロパフェノン、トカイナイドは、他の二つの不整脈にも有効であった。メキシレチンは、アドレナリン不整脈には高い濃度を必要としたが、プロパフェノンは、 β 遮断作用があるので、低い濃度で有効だった。ジソピラミド、プロカインアミド、SUN-1165は、アドレナリン不整脈には無効であるか、または悪化

させた。リドカインは中枢興奮作用を示さない濃度では、ジギタリス不整脈だけに有効であった。 β 遮断薬は、 β 遮断量ではアドレナリン不整脈にのみ有効であったが、ピンドロール、プロプラノロール、N-696は、高い濃度では、ジギタリス不整脈や冠結紮不整脈にも有効だった。Ca拮抗薬も、アドレナリン不整脈にのみ有効で、他の不整脈には無効であった。

この我々の成績は、要するに薬物がNaチャンネルをブロックする血中濃度に達すれば、ジギタリス不整脈や冠結紮不整脈を抑え、Caチャンネルをブロックすれば、アドレナリン不整脈を抑制することを示した。もし不整脈の発生機序に多様な電気生理学的変化が考えられるとしたら、このことは、抗不整脈薬は不整脈の発生原因に直接作用するのでなく、正常な心筋の興奮性を抑制し、異常な興奮に応じなくすることにより作用していることを示すのかもしれない。

4. イヌ血液灌流房室結節標本を用いた分類

東北大学の薬理のグループは、イヌの房室結節が、いわゆる房室接合部とヒス束以下が異なる血管支配を受けていることを利用し、薬物を前者のCaチャンネルに依存した伝導の抑制が強いのか、後者のNaチャンネルに依存し

表3. 房室結節標本をもちいた分類

心室内伝導抑制>房室伝導抑制	プロカインアミド
心室内伝導抑制=房室伝導抑制	キニジン、ジソピラミド、 アジマリン
心室内伝導抑制<房室伝導抑制	リドカイン、メキシレチン
心室内伝導抑制<房室伝導抑制 房室伝導抑制のみ	フェニトイン、ベプリジル ベラパミル、ジルチアゼム、 ニフェジピン、アミオダロン

た伝導の抑制が強いかで分類した(7)。表3に示す様に、典型的なCa拮抗薬は房室結節の抑制だけ認められるが、同じグループにアミオダロンが含まれている。プロカインアミドの様に心室内伝導のみを選択的に抑制するものは少なく、いくらかは房室結節の抑制を示すものも多く、Caチャンネルに対する作用も持つことを示していると思われる。クラス1の薬物がNaチャンネルを抑制すれば、心室内伝導が遅れることは容易に考えられるが、この伝導抑制はリエントリー不整脈を抑制する機序の一部だけであることは明らかなので、これによる分類が有用かについては、臨床面からの評価が期待される。

5. おわりに

主として Vaughan Williams の分類を中心に書いた。心筋細胞レベルの研究は、最近急速に進歩しているが、心筋細胞が電氣的に結合している心臓全体の現象である不整脈の発生機序、またそれを抑制する抗不整脈薬の作用機序については、まだ解決すべき問題が沢山ある。

文 献

- 1) Vaughan Williams, E. M. : Advances in drug research, Vol. 9, 69, Academic Press, London (1974)
- 2) Hashimoto, K., Satoh, H., Imai, S.: Effects of etafenone and antiarrhythmic drugs on Na and Ca channels of guinea pig atrial muscle, J. Cardiovasc. Pharmacol., 1, 561 (1979)
- 3) Hondeghem, L., Katzung, B.; Test of a model of antiarrhythmic drug action, Effects of quinidine and lidocaine on myocardial conduction, Circulation, 61, 1217 (1980)
- 4) 外山淳治：心筋の電気生理学と抗不整脈薬剤、心電図、3、3 (1983)
- 5) Campbell, T. J.: Resting and rate dependent depression of maximum rate of depolarisation (V_{max}) in guinea pig ventricular action potentials by mexiletine, disopyramide, and encainide, J. Cardiovasc. Pharmacol. 5, 291 (1983)
- 6) Hashimoto, K., Shibuya, T., Satoh, H. et. al.: Quantitative analysis of the antiarrhythmic effect of drugs on canine ventricular arrhythmias by the determination of minimum effective plasma concentrations, Jap. Circ. J., 47, 92 (1983)
- 7) Satoh, K., Narimatsu, A., Taira, N.: Effects of antiarrhythmic drugs on AV nodal and intraventricular conduction as assessed in the isolated, blood-perfused AV node preparation of the dog, J. Cardiovasc. Pharmacol., 3, 753 (1981)

Abstract

Classification of antiarrhythmic drugs

Keitaro HASHIMOTO

Antiarrhythmic drugs have been classified by their electrophysiological effects on cardiac action potential or by their effectiveness on various arrhythmias. The famous Vaughan Williams' classification divides antiarrhythmic drugs into 4 classes. Class I drugs are Na channel inhibitors, such as local anesthetics, and include almost all effective drugs on tachyarrhythmias. Class 2 drugs are adrenergic β blockers. These drugs must suppress Ca channel indirectly through inhibiting β receptors. Class 3 drugs prolong action potential duration without affecting the $\max dV/dt$, which is a measure of the rapid Na current. Class 4 drugs are Ca channel blockers. This classification does not help in choosing the proper drugs for treatment of tachyarrhythmia, because all the clinically effective drugs belong to class 1. We classified antiarrhythmic drugs by their effectiveness on canine model arrhythmias, and found that some class 1 drugs are effective on coronary ligation, digitalis and adrenaline arrhythmias, while others showed effectiveness only on digitalis and coronary ligation arrhythmia or digitalis arrhythmia. Class 2 and 4 drugs only suppressed adrenaline arrhythmias. The usefulness of our classification for choosing antiarrhythmic drugs clinically needs to be evaluated.