

●特別講演

抗不整脈薬の作用を識る — I 群薬 -Na⁺チャンネル遮断薬—

大分大学医学部 病態生理学講座 小野 克重

はじめに

末梢の知覚神経に作用して求心性インパルスの伝導を遮断し、目的とする部分の知覚を鈍麻、または消失させるような薬物を局所麻酔薬という。Vaughan Williams分類のI群抗不整脈薬はこの局所麻酔薬と同一構造を持ち、電位作動性Na⁺チャンネルに結合することで心筋細胞の脱分極を抑制する。

心臓ではNa⁺電流は刺激伝導の中心的役割を演じる。心筋Na⁺チャンネル電流の特徴を簡単に要約してみると以下のようになる。①電位変化に伴う活性化-不活性化が非常に速く活動電位の第0相を形成し、心筋筋や心室筋の刺激伝導を行う。②心室期外収縮の発生機序の大部分を占めるリエントリー性不整脈の回旋路内伝導を担う。③局所麻酔薬に感受性がある。④1回の脱分極(電位変化)で通常1回のチャンネル開口が生じるが、⑤まれに2~3回引き続き開口することがあり(re-opening)、⑥開口確率は低いものの開口が連続する連射開口(bursting)により、遅延Na⁺電流(I_{Na,late})を形成する。心筋でのNa⁺チャンネル電流依存性刺激伝導を遅らせたり遮断したりする目的で用いるI群抗不整脈薬の働きを知るうえで電位作動性Na⁺チャンネルの開閉形式を理解することがその助けとなる。

本稿では心筋型電位作動性Na⁺チャンネル(Na_v1.5)の働きとI群抗不整脈薬のさまざまな作動様式について概説する。

1 心筋Na⁺チャンネルの構造

電位依存性Na⁺チャンネルはサブユニット構造を持つ巨大蛋白であり、αサブユニットが主要なチャンネル機構を担っている。αサブユニットはこれまでのところ、Na_v1.1~Na_v1.9の9つの亜型が知られているが、心筋のαサブユニットの大部分はNa_v1.5(SCN5A)である。αサブユニットはアミノ酸残基おおよそ2000個より形成されており、多くの糖鎖を含む糖蛋白でもある。心筋型Na⁺チャンネル(Na_v1.5)は目下のところαサブユニットおよびβ₁、β₂サブユニットから成るヘテロマー構造を持つ¹⁾。αサブユニットは、チャンネル孔、膜電位センサー、イオン透過選択機構、不活性化ゲート等の電位依存性チャンネルの基本的構造をすべて備えている。電位作動性Ca²⁺チャンネルのα₁サブユニットと基本的に相同のトポロジー構造をしており、4つの繰り返し構造からなるドメイン(あるいはリピート、モチーフ)を有する。各ドメインはセグメントと呼ばれる6個の膜貫通領域(S1-S6)から成り、S5とS6の間にP領域と呼ばれるチャンネル孔を形成する親水性のループ状の構造物が存在する。各ドメインのS4には3アミノ酸ごとに正に荷電したアミノ酸(アルギニン、リジン)が規則的に配置されており、電位センサー部位と考えられている。電位変化によってS4領域が細胞外側に移動(または類似の構造変化)することでチャンネルが開く(図1)²⁾。Na⁺チャンネルは開口(活性化)後、数ミリ秒以内に不活性

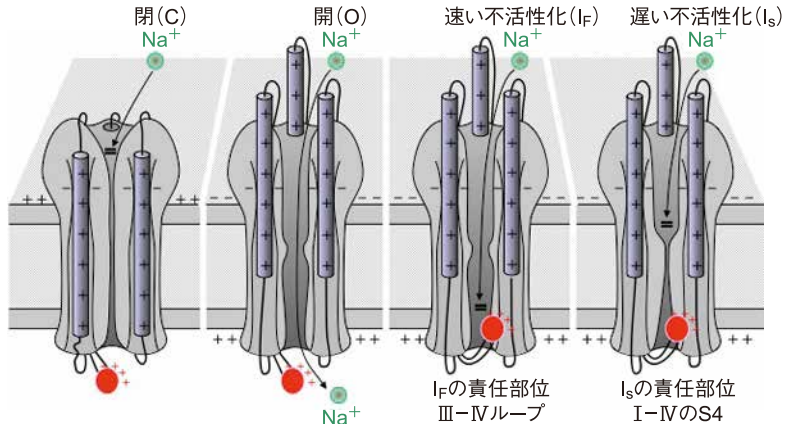


図1 電位作動性Na⁺チャネルの開閉様式の概略

電位作動性Na⁺チャネルは閉状態(C)、開口状態(O)、速い不活性化状態(I_F)、および遅い不活性化状態(I_S)を順に繰り返すことで機能する。赤丸はドメインIIIとドメインIVの間に位置する“不活性化ボール”であり、Ile(I)–Phe(F)–Met(M)構造を示す。

「小野克重：心筋電気生理学。シンプル循環器学(犀川哲典，小野克重編)。p.18, 2015, 南江堂」より許諾を得て改変し転載

化する。

チャネルの不活性化は、時間的および分子構造に基づいて区別できる2つ以上の過程の総合的な変化であり、脱分極パルス中に数ミリ秒以内に減衰する速い不活性化(I_F)と、数100ミリ秒の単位で表されチャネルの利用率として理解される遅い不活性化(I_S)に区別される。速い不活性化(I_F)は、ドメインIIIとドメインIVをつなぐ細胞内側構造(III–IVリンカー)がチャネルを塞ぐことによって生じる。すなわち、III–IVリンカーにおけるイソロイシン(¹⁴⁸⁵I)–フェニルアラニン(¹⁴⁸⁶F)–メチオニン(¹⁴⁸⁷M)という3つの疎水性アミノ酸分子が“ボール”としての動きを発揮し(図1)²⁾、チャネル開口後にドメインIVのS6部のカルボキシ末端側に化学的な力を受けて結合することでチャネル孔の細胞質側に蓋をしてNa⁺の通過を遮断することが速い不活性化機構の本態であると考えられる³⁾。一方、遅い不活性化(I_S)に関与する部位は速い不活性化の責任構造部位とは異なる。速い不活性化が10ミリ秒程度で終了するのに伴い、回復するのに数10～数100ミリ秒を要する遅い不活性化(I_S)過程へチャネルゲートは移行する(図1)²⁾。

2 Na⁺電流遮断作用の分類

I群抗不整脈薬がNa⁺チャネル遮断作用を発揮するためには同剤がチャネル孔に結合し、Na⁺チャネルの通過を防ぐ必要がある。I群抗不整脈薬は細胞膜を通過し、細胞膜からチャネル蛋白に移動することでチャネル孔の内側から結合部位に到達してこれを遮断する。I群抗不整脈薬の刺激頻度依存性作用、および膜電位依存性効果は薬剤のpKa値、脂質溶解性、および分子の大きさによって決定される。一般に、I群抗不整脈薬の頻度依存性作用は薬剤がNa⁺チャネルの孔内の結合部位から解離する速度で決まる。I群抗不整脈薬の大部分はNa⁺チャネルが活性化して開口している状態(O)か、不活性化している状態(I_F, I_S)か、またはその両方の状態のチャネルに結合し電流を遮断するが、静止閉鎖状態(C)をとるチャネルでは結合部位に対する親和性は極めて低い。したがって、薬剤は活動電位の発生ごとにチャネルに結合した後、ただちに解離して遮断の解除(unblock)が生じる(図2)⁴⁾。しかし、連続する興奮の間隔が短く、静止状態において薬剤の解離が十分完了しないうちに次々と活動電位が発生すると、

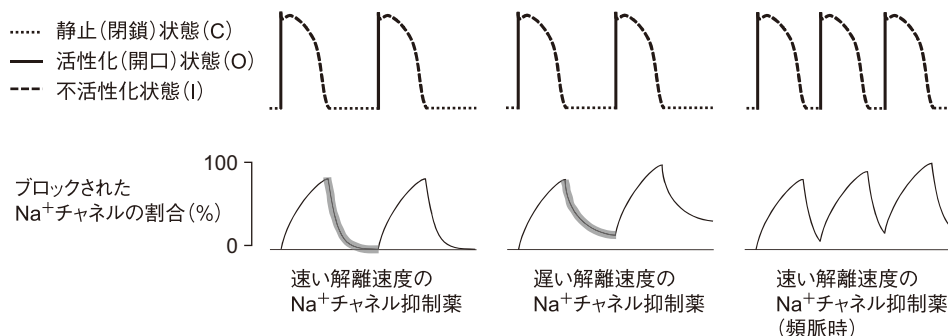


図2 早い解離速度と遅い解離速度を持つチャンネル遮断薬の作用の違い

I群抗不整脈薬のNa⁺チャンネルへの結合と解離の模式図。Na⁺チャンネルの閉状態(C)、開口状態(O)、および不活性化状態(I)とチャンネルのブロックの程度との関係を示す。早い解離を示す薬剤は活動電位の静止電位期にすべてチャンネルから解離するので、ブロックされるチャンネルは0に戻る(左端)。遅い解離を示す薬剤は活動電位の静止電位期でも解離が不十分であり、心拍とともにチャンネルのブロックは加算される(中断)。早い解離を示す薬剤でも頻拍時には解離が不十分となり、ブロックは加算される(右端)。

小川聡, 大江透, 井上博編. 抗不整脈薬のすべて. 小野克重 Part 3 Naチャンネル遮断作用. 先端医学社: 2003. p.61-71 より引用改変

チャンネルと薬剤の解離が終了しないうちに新たに結合する薬剤の割合が増え、遮断されているチャンネルの割合が蓄積して使用依存性のチャンネル遮断(use-dependent block)が生じる(図2)⁴⁾。

遮断から解除される速度(unblock rate), すなわち薬剤存在下でのチャンネルの不活性化からの回復の割合はNa⁺チャンネルの定常状態での遮断の程度を決定するうえで最も重要な因子である^{5,6)}。解離速度の早い薬剤, たとえばメキシレチンでは高頻度刺激時にのみ使用依存性遮断が起こる。一方, 解離速度の遅い薬剤, たとえばプロパフェノンでは比較的low頻度からゆっくり使用依存性遮断を生じる(図3)⁴⁾。心電図QTc時間が400ミリ秒で心拍数が60/分の場合, 心臓1周期に占める収縮期と拡張期の割合は心室筋では2対3(400ミリ秒対600ミリ秒), 心房筋ではおおよそ1対7でいずれも拡張期が長い。しかし, 同症例の脈拍数が増え, 心拍数が93/分のときは収縮期と拡張期はともに短縮するが, その割合は1対1になり, 拡張期の短縮のほうが著しい。よって心拍数が多いほど, 遮断から解除される相対時間が短くなり, Na⁺チャンネルの定常遮断の程度は大きくなる(図2)⁴⁾。さらに, 活動電位持続時間の延長は不活性化状

態をとる時間が相対的に延長することになり, 不活性化状態のチャンネルに結合する薬剤の遮断を増強する(図4)。

Na⁺チャンネルの遮断からの解除の速度は, たとえば高カリウム血症や心筋虚血時等に静止電位が脱分極するとき遅くなる。よってI群抗不整脈薬によるNa⁺チャンネル抑制作用は正常心筋より虚血等の病的な心筋で強く現れる。薬剤によるチャンネルの遮断からの回復速度(unblock rate)は時定数で表わされ比較される(τ_{rec} : 最大反応の63%に達するのに必要な時間)⁵⁾。たとえばリドカインやメキシレチンの τ_{rec} は非常に小さいため(図3)⁴⁾, 遮断からの回復は瞬時に生じる。よって高頻度で刺激された場合や虚血等の作用で心筋が脱分極を受けた際にのみリドカインやメキシレチンはNa⁺チャンネルを遮断する(図3)⁴⁾。対照的に, フレカイニドの τ_{rec} は20秒であり, 収縮期と拡張期とではほぼ同数のNa⁺チャンネルが遮断を受ける。この結果, Na⁺チャンネル電流依存性伝達は心房筋であれ心室筋であれ, 正常組織の正常心拍数時で遮断を受ける。

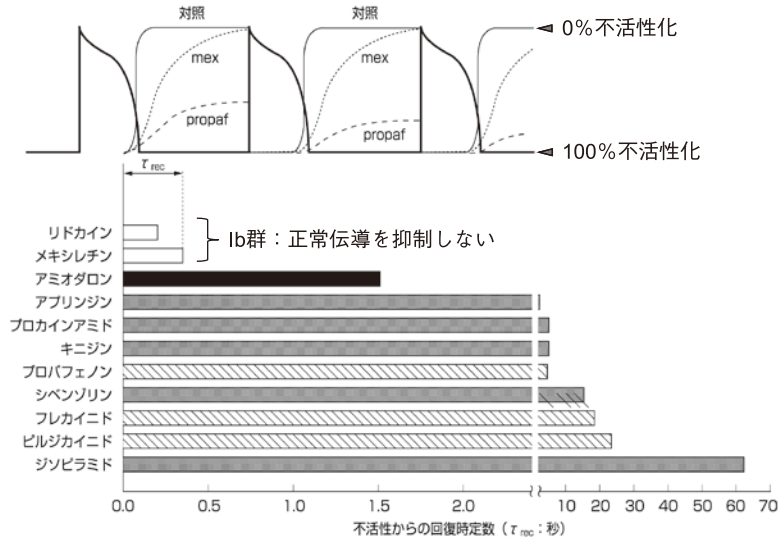


図3 活動電位最大立ち上がり速度(V_{max})を指標としたNa⁺チャンネル電流の不活性化からの回復とNa⁺チャンネル遮断薬の作用

上段：1Hzで記録した活動電位とmaxの回復の過程を対照時、メキシレチン存在下、プロパフェノン存在下で模式化したもの。不活性化からの回復の速いメキシレチン：mex (t_{rec} = 0.3秒)は次の活動電位の開始までに易利用率が1.0に回復しているが、不活性化からの回復の遅いプロパフェノン：propaf (t_{rec} = 5.0秒)は、次の活動電位の開始時に易利用率がさらに低下する。

下段：Naチャンネル遮断薬の存在下でのV_{max}の不活性化からの回復の時定数(秒)を示す。「白帯」はIb群、「灰色帯」はIa群、「斜線帯」はIc群を示す。「黒帯」は、アミオダロンのNa⁺電流に対する遮断作用(急性作用)を評価したもの。小川聡, 大江透, 井上博編. 抗不整脈薬のすべて, 小野克重 Part 3 Naチャンネル遮断作用, 先端医学社：2003. p.61-71より引用改変

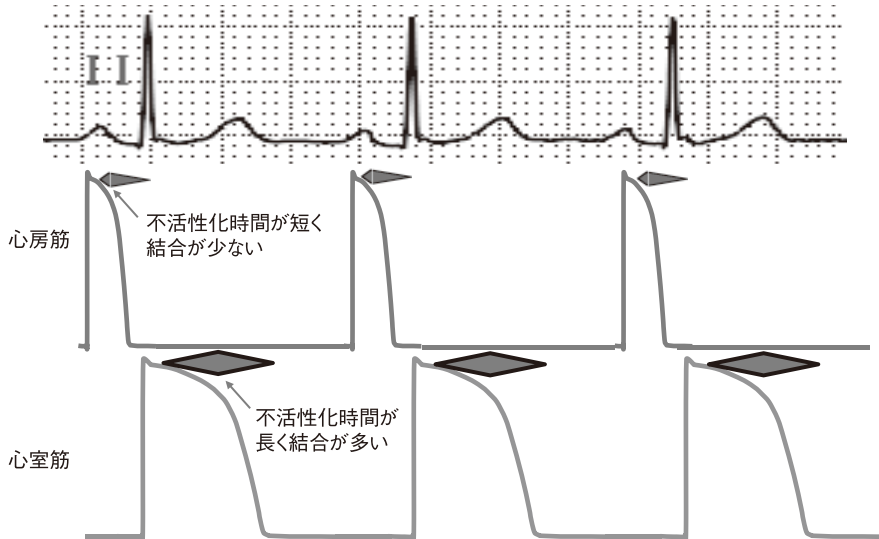


図4 心房筋と心室筋の活動電位の時相とVaughan-Williams分類 Ib群薬(リドカイン, メキシレチン)のNa⁺チャンネルとの結合の模式図

心房筋の活動電位持続時間は短く(150~200ms)、心室筋の活動電位持続時間は長い(300~400ms)ため、Ib群抗不整脈薬は心室筋では結合・解離時間が長く、期外収縮を抑制する割合が高い。

表1 Vaughan-Williams分類 Ib群薬とその他の不整脈薬のNa⁺チャンネル遮断様式の比較

Vaughan-Williams分類		Na ⁺ 電流使用依存性抑制の程度		
		速い (fast)	中間 (intermediate)	遅い (slow)
I 群薬	Ia：APD 延長		キニジン (O) プロカインアミド (O) シベンゾリン (O, I)	ジソピラミド (O)
	Ib：APD 短縮	リドカイン (I) メキシレチン (I)	アプリンジン (I)	
	Ic：APD 不変		プロパフェノン (O, I)	フレカイニド (O) ピルジカイニド (O) ピルメノール (O)
III, IV 群薬			アミオダロン (I) ベプリコール (I)	

APD：活動電位持続時間, (O)開口Na⁺チャンネルに結合しやすいもの, (I)不活性化したNa⁺チャンネルに結合しやすいもの。

小川聡, 大江透, 井上博編. 抗不整脈薬のすべて. 小野克重 Part 3 Naチャンネル遮断作用. 先端医学社：2003. p.61-71より引用改変

3 活性化チャンネル遮断と不活性化チャンネル遮断

I群抗不整脈薬による心筋Na⁺チャンネルの抑制は、チャンネルの状態 (state) に依存した親和性を有する性質により、活性化状態チャンネル遮断薬 (open-channel blocker) と不活性化状態チャンネル遮断薬 (inactivated-channel blocker) に大別される (表1)⁴⁾。不活性化されたチャンネルをさまざまな割合で有する状態下にてI群抗不整脈薬のNaチャンネル抑制率を比較する実験より、リドカイン、メキシレチンが主に不活性化されたチャンネルに結合しそれを遮断する薬剤 (不活性化チャンネルブロッカー) であるのに対し、プロカインアミド、キニジン、ジソピラミド、フレカイニドが主として活性化 (開口) 状態のNa⁺に結合する薬剤 (活性化チャンネルブロッカー) であることが判明している^{7, 8)}。プロパフェノンはその中間的性質を有する薬剤である。通常では活動電位第3相の末期よりNa⁺チャンネルの不活性化からの回復は始まり、数10ミリ秒以内に完全に易利用率は1.0に達する。

活性化チャンネルブロッカーの存在下では、活動電位の0相において薬剤がNaチャンネルと結合する。活動電位の第1-2相の期間はNaチャ

ネルに不活性化を受けているため、不活性化状態のチャンネルと親和性の低い薬剤は徐々に解離が進む。活動電位の第4相ではチャンネルの不活性化から回復がたちどころに進むが、Na⁺チャンネル遮断薬によって遮断を受けたチャンネルの回復は遅い。次の活動電位が開始するときでもある一定の割合のチャンネルは薬剤と結合したままであるため、脱分極によって開口するチャンネルの割合は減少する。チャンネルと薬剤のこの結合・解離過程は繰り返し生じ、最終的に定常状態となるまで遮断は進行し、使用依存性遮断が完成する (図2)⁴⁾。活性化チャンネルブロッカーは活動電位の立ち上がり相にてNa⁺チャンネルが開口しているときに結合が生じるため、活動電位持続時間の影響を受けにくく、心房筋でも心室筋でも同様にNa⁺チャンネル依存性刺激伝導が抑制される⁷⁾。

一方、不活性化チャンネルブロッカー (inactivation blocker) は、主に活動電位のプラトー相でチャンネルとの結合が形成される (図2)⁴⁾。心筋細胞の再分極に到って (活動電位第3-4相)、薬剤と結合していないチャンネルはただちに回復するが、薬剤と結合した状態の不活性化チャンネルは回復が遅い。結果として2番目の活動電位が

生じるときには Na^+ チャネルの易利用率は大きく低下しており、使用依存性遮断作用が生じる。不活性化チャネルブロッカーがチャネルから解離するのは活動電位第4相、すなわち心周期の拡張期に限られるため、使用依存性遮断の割合は心周期の収縮期と拡張期の割合(心電図のQTcに相当)に大きく依存することになる^{7,8)}。不活性化チャネルブロッカーは活動電位のプラトー相において Na^+ チャネルが不活性化されているときに結合が生じるため、活動電位持続時間の長い心室筋やプルキンエ線維において Na^+ 電流の遮断が生じやすく、抗不整脈作用が強く発現する(図4)。

4 I群抗不整脈薬の性状と病態下での作用

静脈注射薬としてのI群抗不整脈薬はアミン型の弱塩基であるので、そのままではほとんど水に溶けないので、通常のI群薬は塩酸塩として商品化されている。I群薬は分子構造として非共有電子対を有し、水素イオンが結合する(塩基型のリドカインは、水素イオンと結合して陽イオン型のリドカインとなる)。塩基型構造薬は細胞膜を通過しやすく、 Na^+ チャネルの結合部位への到達は容易である。アシドーシスを示す病態では血清や心筋組織中に H^+ が多く、塩基型I群薬は水素イオンと結合して陽イオン型となるので、I群薬は心筋細胞の Na^+ チャネルへの結合が低下しやすくなる。アルカローシスを示す病態では血清や心筋組織中に H^+ が少なく、陽イオン型は解離して塩基型が増えるので、心筋細胞の Na^+ チャネルへの結合が容易になる。したがって酸塩基平衡異常を示す病態や心筋虚血に伴う局所のアシドーシスなどではI群薬は期待された効果が認められない可能性があり、注意を要する。

ま と め

心筋梗塞慢性期患者に対して心室期外収縮の治療としてI群抗不整脈薬(Ic群薬)で治療した場合に生命予後が悪化したという結果(CAST試験)が報告されて以来、不整脈を治療

するうえでI群抗不整脈薬の役割は大きく変化した^{9,10)}。しかし、それでも重症不整脈や非虚血性心疾患の不整脈薬物治療においてI群抗不整脈薬が重要な選択枝の1つである点に変わりはない。わが国で利用が可能なI群抗不整脈薬は10種類以上あり、それぞれ異なる Na^+ チャネル遮断作用を持つ。また、I群抗不整脈薬ではないが、アミオダロンやベプリコールも Na^+ チャネル遮断作用を有する。それぞれの薬効に応じた症例に適切に用いることで Na^+ チャネルを過不足なく遮断することが不整脈の薬物治療の基本となるものと考えられる。

文 献

- 1) Fozzard HA, Hanck AD. Structure and function of voltage-dependent sodium channels: comparison of brain II and cardiac isoforms. *Physiol Rev* 1996; 76: 887-926.
- 2) 小野克重. 第2章心筋電気生理学. 犀川哲典, 小野克重編. シンプル循環器学. 南江堂;2015. p.15-32.
- 3) Balser JR. Structure and function of the cardiac sodium channels. *Cardiovasc Res* 1999;42:327-38.
- 4) 小野克重. Part 3 Na^+ チャネル遮断作用. 小川聡, 大江透, 井上博編. 抗不整脈薬のすべて. 先端医学社; 2003. p.61-71.
- 5) Honerjager P. New aspects of the molecular effects of anti-arrhythmia agents. *Herz* 1990;15:70-8.
- 6) Hondeghem LM, Katzung BG. Mechanism of action of antiarrhythmic drugs. In: *Physiology and Patho-physiology of the Heart, Third Edition* (Sperelakis N, eds). Boston:Kluwer;1995. p.589-603.
- 7) Kodama I, Suzuki R, Honjo H, et al. Electropharmacology of SD-3212, a new anti-arrhythmic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1996;14:135-47.
- 8) Grant AO, Whaller DW, Wendt DJ. Pharmacology of the cardiac sodium channels. In: *Cardiac Electrophysiology, Cell to Bedside*. Philadelphia:Saunders; 1995. p.247-59.
- 9) The CAST investigators. Preliminary report: effects of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
- 10) The CAST-II investigators. Effects of the antiarrhythmic agents moricidine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:227-33.