

特集

不整脈薬物治療 update

抗不整脈薬の作用を識る
基本知識*

小野 克重**

Key Words: channels, use-dependent block, inactivated-channel blocker, open-channel blocker

はじめに

不整脈治療の目標は、不整脈に起因する症状の改善と不整脈関連疾患の予防に集約される。その基本は対象が治療すべき不整脈であるか否かを見極め、治療すべき症例への安全かつ有効性の高い方法の選択に求められる。治療適応が満たされ、薬物療法による治療が選択される際は、抗不整脈薬のデメリットに対しメリットが勝ると判断される場合に限られる。このとき、用いる抗不整脈薬の働きを十分に理解し、最適な薬剤の選択の助けになるのは薬剤の作用点の熟知にはかならない。用いる薬剤の作用を理解することで抗不整脈薬の薬効と限界、さらに望まざる作用への対応も可能となる。本稿では不整脈の発症機序の理解に必要な基本的電気生理学的知識の整理と抗不整脈薬の作用点を、特に Vaughan Williams 分類 I 群薬に焦点を絞り概説する。

心筋興奮の基本知識

心筋には電気的興奮の発生と伝導をつかさどる特殊心筋が存在する。特殊心筋には、洞房結節、房室結節、ヒス束、プルキンエ線維などが含まれる。これらの組織は「刺激伝導系」と呼ばれ

る。このうち、洞房結節は上大静脈と右心房の境界にあり、約2,000個の小型心筋細胞の集まりからなる。洞房結節から発生した自発的な興奮が自動能であり、刺激伝導系を介して作業心筋(心房筋と心室筋)に伝播される。特殊心筋はいずれも自動能を有するが、正常の心筋で歩調取り(ペースメーカー)となりうる部位は限られ、洞房結節と房室結節がその役割を負う。この両者の活動電位は静止相を持たず、常に自動的に脱分極と再分極を繰り返す(図1)。自動能を担うイオンチャネルは、 I_f チャネル、L型 Ca^{2+} チャネル、T型 Ca^{2+} チャネルなどであり、 I_{Kr} や I_{Ks} チャネルも関与する。また、筋小胞体から遊離される Ca^{2+} によって活性化される I_{NCX} が関与するCaクロックもこの自動能の形成に関与するとされる。自律神経機能はこの自動能の働きを制御して目的に合わせ、脈拍数を整える。自律神経作動物質(アドレナリン、ノルアドレナリン、アセチルコリンなど)は心筋細胞の細胞膜電流に直接作用することで電気生理学的作用を示し、その結果として心電図パラメータを変化させるとともに、不整脈発生の原因ともなりうる。心筋細胞膜に発現するイオンチャネルは20種を超えるほど多様であるが、多くのイオンチャネルは交感神経活動や副交感神経活動によって機能が制御される。交感神経活動が高まると心拍数が増加するが、それは心臓の拍動をつかさどる洞房結節の自動能の亢進による(表1)。

* Basic mechanisms of antiarrhythmic drugs.

** Katsushige ONO, M.D., Ph.D.: 大分大学医学部病態生理学[☎879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1]; Department of Pathophysiology, Oita University School of Medicine, Yufu, Oita 879-5593, JAPAN