

抗不整脈薬

心臓の刺激伝導系とイオンチャネルとの関係

①伝導系：洞房結節 (SA node) のペースメーカー細胞→心房→房室結節 (AV node) →プルキンエ線維→心室

洞房結節では弱い脱分極 (ペースメーカーではT型Caチャネルによる0相)

伝導に従って大きい振幅になるのが特徴

房室伝導で時間遅延が起きる (カルシウムスパイクだから)

心電図 (ECG) の波形との対応関係 (PからTまで)

心室では0相から4相までがハッキリと区別できる

心室興奮時間=QT

②イオンチャネルの活動

電位固定法でみた場合

T0とDRはKチャネル

0相：(急速脱分極相) Na⁺チャネルの開口

この立ち上がり速度をV_{max}と呼ぶ

1相：(オーバーシュート) 一過性外向きKチャネルの開口

ノッチの発生

2相：(プラトー相)：L型Ca₂₊チャネルの開口と遅延整流性Kチャネルの開口が均衡

神経細胞とは異なって長い

3相：(再分極相)：L型チャネルの不活性化による

4相：(緩徐脱分極相)：総和としての内向き電流による

不整脈の発生メカニズム

不整脈とは「脈拍のリズム異常」

③不整脈はたいていの人にも起こる→その重症度が問題

自覚症状：QOLの悪化, 不整脈性突然死の危険性

虚血性心疾患や心不全に付随する場合がある

検査：心電図所見, 電気生理学的検査

患者数100万人, 市場400億円 (他に比べて小さい)

重症の場合ペースメーカーを埋め込むことがある

⑤ 病態からの分類

上室性と心室性, 心室性は怖い

頻脈と徐脈と期外収縮, 頻脈と期外収縮が薬物療法の対象

洞房頻脈：貧血, 発熱, 甲状腺機能障害, 大きな問題はない

上室性頻脈：ちょっとしたはずみで発作。冠動脈硬化, 神経質な人に多い

Adams-Stokes発作 (脳循環不全による意識障害)

心房細動：弁の異常, ジギタリス中毒など, 脳梗塞を起こしやすい

心室頻脈：心室の壁に異常な興奮が頻発, 難治性,

房室ブロック

発生機序からの分類

1. 刺激発生の異常

異常自動能：心室筋に発生, 4相の傾きが増している

ジギタリス中毒：Ca overload による心拍↑, AV block

撃発 (誘発) 活動

EAD：早期後脱分極：薬物性QT延長, 心室細動, 突然死

DAD：遅延後脱分極：細胞内Ca₂₊ overload

2. 興奮伝導の異常

リエントリー (プリント④)

WPW症候群, 先天的副伝導路, 1000人に1人

遅い部分の伝導をより遅くするか, 不応期を長くする

抗不整脈薬のタイプ分けと臨床選択

治療のゴール

自覚症状の軽減によるQOLの改善

不整脈死の予防 (アメリカではCASTによる調査でI_cの効果に疑問)

理想の抗不整脈薬

様々な病態に広く有効なスペクトル

安全域が高く

副作用が少ない (コンプライアンスが高い)

現実には良い薬がまだない。中毒量と有効量の差 (安全域) の狭さ (⑨)

発作停止は静注で

予防は経口で

副作用

抗不整脈薬が誘発する不整脈

薬物性の素因には遺伝的バックグラウンドが関与

QT (心室興奮時間) 延長 (キニジン類, アミオダロン)

トルサードポアン, という特徴的な心電図 ⑤H

human ether-a-go-go (HERG) チャンネルの抑制による
現在では、前臨床で必ずHERGチャンネル阻害をチェックする
心抑制による心不全に注意

抗不整脈薬の分類 ⑥と⑨

古くはVaughan Williams

1991年にSicilian Gambitにより新しい分類がなされる

クラスIはNaチャンネル抑制。0相上り抑制Vドットマックス

クラスI a群=A P D延長（上室性、心室性に）Kチャンネルも抑制のため
キニジン

マラリア治療薬キニーネの光学異性体

1800年代より使用

心室細動や血圧低下（ α 遮断）など有害作用強い

抗コリン作用（口渇、排尿障害、便秘、視力障害）

ショックも

プロカインアミド

局所麻酔薬のプロカインの化学修飾により作用が長い

特徴的な副作用：SLE様症候群

ジソピラミド

血圧下降が少ないので、静注でも良く使われる

クラスI b群=A P D短縮（梗塞のある心室性不整脈に）

正常組織の0相には作用しない

リドカイン

本来は局所麻酔薬

心筋梗塞に続く心室性不整脈によく用いられる

静注のみ、緊急時の第一選択薬、短時間作用

中枢の副作用（めまい、不安、眠気など）

メキシレチン

経口。リドカインより作用長い

フェニトイン

ジギタリスによる心室性不整脈に用いる

クラスI c群=A P D不変、強力、新しい、上室性にも心室性にも

顕著な0相の抑制

フレカイニド

state-dependency がない

正常組織でもチャンネルを抑制

QT延長症候群

クラスII： β 遮断薬

名前はなんとかロール。高血圧、狭心症、労作不整脈に適応

交感神経遮断により頻脈を抑制

カルシウムチャンネルのcAMP依存性リン酸化による亢進を抑制、伝導遅延

膜安定化作用もあるプロプラノロールが使われる

クラスIII：活動電位持続時間延長、Kチャンネル阻害

アミオダロン

最終選択薬、orphan 毒薬

甲状腺ホルモン類似の構造

体内半減期が長い

激的な副作用（肺線維症、甲状腺機能異常、角膜色素沈着）

ソタロール

β 遮断+Kチャンネル阻害によるA P D延長

クラスIV：カルシウム拮抗薬

ベラパミル、ジルチアゼムを用いる

自動能や伝導を抑制し、頻脈に有効だが、補助的使用が多い

心不全を悪化させる