

● 特別講演

CAST以降の不整脈治療薬？

—Kチャネル抑制薬とNa/H交換抑制薬の薬理—

山梨医科大学薬理学 橋本敬太郎

はじめに

1990年以降、抗不整脈薬のうちクラスI Naチャネル抑制薬については有名なCardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) study等により長期投与での催不整脈作用と考えられる心臓死の増加が臨床的に明らかになり、抗不整脈薬の使用が減少し、同様の作用機序をもつ薬物の開発が世界的に中止になった。すなわち心室細動(VF)等による突然死を抑制する抗細胞作用が薬物としての望ましい効果と考えられるようになった。したがってElectrophysiological Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) studyがKチャネルを抑制し、QTおよび心筋不応期を延長させてリエントリーを断ち切るソタロールで不整脈患者の長期生存率を改善するという報告が目ざされ、日本のE-4031、ニフェカラン(MS-551)、KCB-328を始めとして、アミオダロン以降の新しいクラスIII Kチャネル抑制薬が開発され、臨床試験が行われた。これら薬物の前臨床試験では、リエントリー不整脈に対する有効性が示され、また心拍数の高い小動物やペントバルビタール麻酔下のイヌ等では催不整脈作用がなかったが、試験に入ると臨床的にはすでに知られていた先天性QT延長症候群が突然死を起こしやすいことと同様に、薬物でもtorsades de pointes (TdP)といわれる危険な心室頻拍が数%の発生率で誘発されることが報告され、クラスIII薬の開発速度は急速に低下した。

これに対して心臓イオンチャネル以外に作用点をもつ薬物としてNa/H交換抑制薬が開発さ

れ、抗不整脈作用も注目されている。最近Na/H交換が、それらの抑制薬物が1995年頃より開発されたことにより、生理学的、病態生理学的に細胞内pHの調節、血球などでは細胞容積の調節、さらに上皮系においてはNa輸送等に重要な役割を果たしていることが明らかになった。またそれらの薬物が実験的に道具として使われるだけでなく、臨床的に虚血などで発生する細胞内酸性化による障害を防ぐことができる可能性から、心筋保護薬、抗不整脈薬としての応用も考えられている。

上記2種類の薬物の抗不整脈薬としての性質をまとめてみる。

1 クラスIII Kチャネル抑制薬

抗不整脈薬が適応になる頻脈性不整脈は表1のように自動能をもつ心筋の機能亢進による自動能機序、または心筋の一部に伝導抑制と不応期短縮が発生し心拍ごとに消失するはずの興奮が残って旋回し健常心筋を興奮させるリエントリー機序の二つの成因がある。

リエントリー不整脈は、解剖学的には心臓内にいくらかでも存在する心筋のリング状配列の存在や、機能的には興奮終了時に各細胞間に存在する不応期のバラツキにより、興奮可能な細胞群により形成される周回する仮想的なリング状組織が存在すれば、①一方向性の伝導と、②そのリングを回る伝導速度が[リングの長さ/不応期]より遅ければ興奮波の先端には不応期を脱した細胞によるexcitable gapが発生し、興奮が回りつづけることにより発生する。虚血時の

表1 不整脈の発生機序

		発生部位	イオン機序	抗不整脈薬
自動能不整脈	異所性自動能亢進	房室結節	Ca 電流 ↑, β 受容体 ↑	クラスIV, II
		心室プルキンエ線維	Na 電流 ↑, β 受容体 ↑	クラス I, II
	異常自動能発生	心房および心室プルキンエ線維 (場合により心房, 心室筋)	細胞内 Ca ↑ (Ca 電流 ↑, Na 電流 ↑, Na/Ca 交換 ↓) 筋小胞体より振動性 Ca 放出 脱分極電流発生 (Na/Ca 交換電流, 非選択性イオンチャネル)	クラスIV, I
			K 電流 ↓, Ca 電流 ↑	クラスIV
リエントリー不整脈	興奮伝導時間延長	心房筋, 心室筋, プルキンエ線維, 副伝導路	Na 電流 ↓, 細胞間結合 ↓	クラス I
		房室結節	Ca 電流 ↓, 細胞間結合 ↓	クラスIV
	不応期短縮	心筋各部位	K 電流 ↑, Ca または Na 電流 ↓	クラスIII, IVまたは I

ように不応期が極端に短縮したり, 伝導速度が遅くなれば, 回路はかなり小さくてもリエントリーが起りうる。リエントリー不整脈は早期期外刺激などで抑制されたり, 連続刺激で乗り入れ現象 (entrainment) が起こることなどから診断できるので電気生理学的な発生機序はかなりの割合で証明できる。しかし表1に示すように不整脈の発生機序となる心筋レベルでの異常は単一でなく, 複数の変化が起こっている場合があり, またイオン電流系の異常は分化した心筋細胞に別々の異常を起し, またイオン電流の制御機構である膜電位を変化させることから単一の電流系の異常よりは, すべての電流系に変化が起こっている可能性が高く, チャネルレベルで各不整脈の発生機序を同定することは難しい。

虚血はイオンポンプの機能を低下させ, 自動能を亢進させ, 伝導速度を低下させる。また細胞内ATPが減少するので I_{KATP} チャネルが開き不応期を短縮させ, リエントリー不整脈を起しやすくする。また血栓溶解などで再灌流が起こるとフリーラジカルの発生などにより細胞の機能回復過程に大きな不揃いが起り, リエン

トリーが起りうる。またKチャネルあるいはNaチャネルの異常として遺伝子診断が可能になった不応期が長い先天性QT延長症候群は, 徐脈に伴い早期後脱分極のためにTdPも発生しうる。

1) Kチャネル

心臓のKチャネルは主に再分極に関係する I_K 電流や静止電位をコントロールする I_{K1} 電流などのほか, 表2に示すように各種のチャネルが正常な心筋興奮や異常興奮の発生に関与している。再分極や不応期を変化させる薬物の作用点は外向き電流の I_K や I_{K1} 電流, または脱分極電流であるが, 不応期を適度に延長すれば興奮間隔の狭いリエントリー不整脈は抑えられる。また心室プルキンエ線維では再分極の3相で早期興奮が起りうるので, その早期活動電位は浅い静止電位から立ち上がるため伝導速度の遅い, リエントリーを起しやす興奮になる。この場合, 活動電位持続時間 (APD) に対して有効不応期 (ERP) の長さを相対的に延長すれば (ERP/APD比: ↑), 早期興奮が静止電位に近い深い電位から発生するようになり, 伝導の速い興奮が発生し, リエントリーは起り

表2 心筋のKチャンネル

チャンネルの種類	心筋における分布	開口する電位	活性化因子	抑制物質
Naチャンネル	心房心室筋, プルキンエ線維	-60 mV より正		Naチャンネル抑制薬
CaチャンネルL型	すべての細胞	-40 mV より正	カテコールアミン	β 遮断薬, Ca拮抗薬, Cd, Mn
CaチャンネルT型	洞房結節, その他	-60 mV より正		Ni
遅延外向きKチャンネル (I_K) Ultrarapid (I_{Kur}) (Kv1.5) Rapid (I_{Kr}) (HERG) Slow (I_{Ks}) (KvLQT1+hminK)	すべての細胞	-40 mV より負		Kチャンネル抑制薬
内向き整流Kチャンネル (I_{K1})	心房, 心室筋, プルキンエ線維	-50 mV より正		
一過性外向きKチャンネル (I_{to})	心房筋, 結節細胞, プルキンエ線維	-40 mV より正		4-AP
G蛋白質制御Kチャンネル ($I_{K,G}$)	心房筋, 結節細胞	電位非依存	アセチルコリン, アデノシン	
ATP感受性Kチャンネル (I_{KATP})	すべての細胞	電位非依存	ニコランジル	グリベナイド
Na誘発Kチャンネル ($I_{K,Na}$)	心室筋	電位非依存		
過分極活性化内向き電流チャンネル (I_f)	結節細胞, プルキンエ線維	-60 mV より負	カテコールアミン	ザテブラジン
細胞内Ca誘発陽イオンチャンネル	心房心室筋, プルキンエ線維	電位非依存	細胞内Ca過負荷	

にくくなる。リドカインなどが不応期を短縮させても抗不整脈作用を示すのは、相対的に不応期を延長させるためと説明される。静止電位は虚血や血中Kイオンの上昇などの場合、脱分極側に偏位し、一般的に自動能を亢進させ、伝導を遅くするので、静止電位を深くさせることは抗不整脈的に作用する。

2) Kチャンネル抑制薬

活動電位と不応期が長いことはリエントリー不整脈を抑制する因子として重要であり、それらに関与するKチャンネルを抑制するのが、クラスIIIの薬物である。代表的な薬物であるアミオダロンは作用発現に長期投与が必要なうえに、そのイオン作用機序は特に静注などの場合にはKチャンネルのほかにNaチャンネル、L型Caチャンネル、甲状腺ホルモンを介して起こるとされているので、どの作用が主に不整脈を抑制するのかはよくわからない。最近投与直後に血中濃度に比例してKチャンネルを抑制する薬物として I_K や I_{T0} を抑制すると考えられるd-ソタロールやその類似物であるニフェカレント

(MS-551), ドフェチリド, KCB326, アジミリドなどが開発されつつある。 I_K チャンネル抑制は不応期を延長させ、興奮間隔の小さいリエントリーを起こしにくくする。またKチャンネル抑制作用は脱分極時間を延長させるので細胞内へのCa流入量が増え、強心作用を示すものが多く、NaやCaチャンネルを抑制する抗不整脈薬に比し有利な作用をもつことになる。

3) Kチャンネル抑制薬の薬理

われわれはイヌの各種不整脈モデルを用いて、これらの新しいクラスIII抗不整脈薬の作用を検討してきた。ビーグル犬を用いてペントバルビタールまたはハロセンで麻酔後開胸し、左冠動脈前下行枝を30分間結紮することにより虚血を作り、解除して再灌流を行った。このモデルは心室細動を7割の正常イヌで起こすが、自動能の亢進による期外収縮がリエントリーによる心室細動を誘発させるモデルと考えられている。この実験では薬物を投与してから虚血や再灌流を行うため直接QT時間の延長などKチャンネルに対する作用を観察しながら抗不整脈

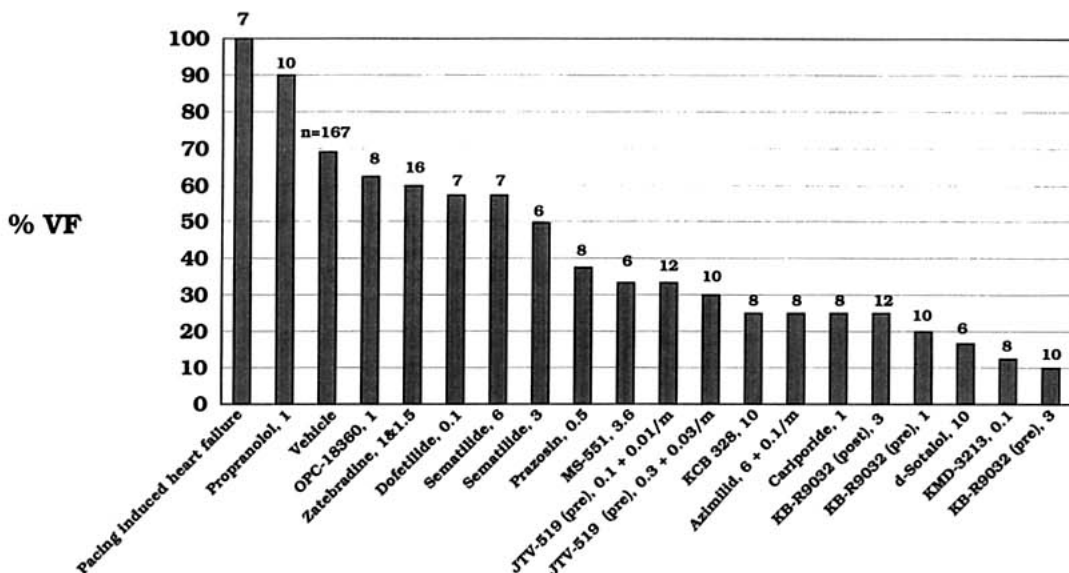


図1 ベントバルビタール麻酔イヌの虚血・再灌流不整脈に対する各種薬物の作用

作用を検討できる。20～30%のQT延長を起こす用量を用いても、図1に示すように薬物によりアジミリド、d-ソタロール、KCB-328、ニフェカレント（MS-551）のように心室細動を抑えたり、セマチリドやドフェチリドのように抑えなかったりした。

より純粋なりエンタリー不整脈モデルとしては、イヌの心筋梗塞発生後、1週間以上経過した動物に心室外膜より電気刺激により期外刺激を与えて発生させるものがある。このモデルに対してはクラスIII抗不整脈薬はQT延長とともに期外刺激による心室性不整脈を抑制した。

冠動脈二段結紮、ジギタリス中毒、アドレナリン投与で発生するイヌの自動能不整脈には他のNaやCaチャンネルを抑制する薬物とは異なり、ほとんど有効性がみられなかった。

臨床で認められる催不整脈作用は、ハロセン麻酔で徐脈状態のイヌを開胸し、虚血・再灌流の実験をするためにクラスIII抗不整脈薬を投与すると、薬物投与だけで高率にTdPを発生するし、慢性的に徐脈を房室ブロックで作成し、さらに1ヵ月くらいの経過で心肥大を起こさせたイヌにクラスIII抗不整脈薬を投与することに

より、重篤なTdP様不整脈が発生することをわれわれ自身経験している。また最近われわれはイヌのアドレナリン不整脈を悪化させることを示しており、ほかにも、イヌ、ウサギ等を用いた実験で証明することができる。

4) クラスIII抗不整脈薬の臨床試験

クラスIII抗不整脈薬は理論的にリエンタリー不整脈に有効で、臨床的にも心室性および心房性頻拍に有効性が認められているが、催不整脈作用のために多チャンネルの作用薬であり有効作用機序が不明なアミオダロン以外にはソタロールと静注用のニフェカレント（MS-551）しか認可されていない。

2 Na/H交換抑制薬

1) アミロライドの抗不整脈作用

Na/H交換は心臓においては細胞内にH⁺が増加した場合、すなわち虚血により乳酸等の酸性物質が蓄積した場合、細胞内外のNa濃度勾配を利用してHを排出させる機構で、細胞内のpH調節に重要な役割をしていると考えられる。図2に示すように虚血中、および再灌流時には特に細胞外のHが急激に洗い流されるた

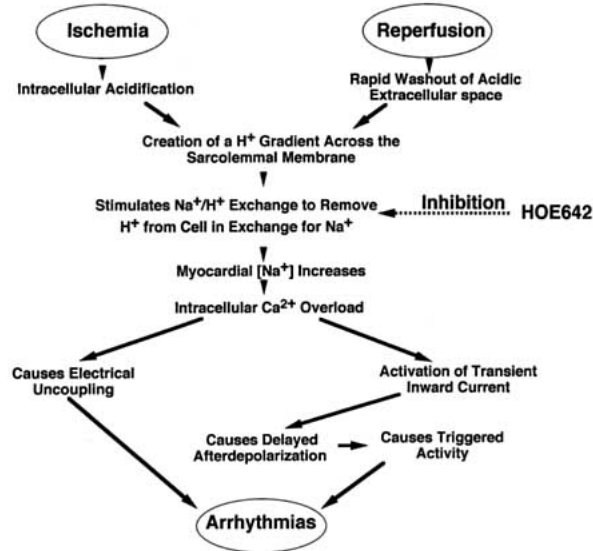


図2 心筋虚血・再灌流による不整脈発生機序とNa/H交換抑制薬の作用点

めに、この交換系がHを排出し、同時にNaが細胞内に流入し、細胞内Naオーバーロード、引き続きNa/Ca交換抑制による細胞内Caオーバーロードが起り、心筋収縮異常、特に静止張力の増加等の障害や不整脈誘発の原因を作ると考えられる。したがって、このNa/H交換を抑制することは、細胞内Caオーバーロードを抑制し、抗不整脈作用を示すことが期待される。特に注目されることは一般的に不整脈を起こしやすい細胞内Ca過剰状態はカテコールアミン等によりCaチャンネルを開き細胞内へのCaの流入を増加させた場合や強心薬のジギタリスのように、Naポンプの阻害によってNaが細胞内に過剰になっても起りうるもので、新しく開発されているNa/H交換抑制薬では、虚血に伴うものにしか有効でないことが考えられる。そのため、病因が虚血と解っている場合だけに有用な選択的な効果が期待されている。

Na/H交換抑制作用を有する薬物としては、従来K保持性の利尿薬として臨床的にも使われていたアミロライドが知られている。この薬物は実験的にはNa/H交換の抑制薬として使われていたが、アミロライドにはNa/H交換抑制

のほかにもNa/Ca交換抑制作用、NaやKチャンネル抑制作用をもつことも知られていた。そのような多彩な心筋に対する作用から、動物実験モデルを用いて抗不整脈作用を示すことが知られていたが、クラスIII抗不整脈薬と同様に、不応期を延長させてリエントリー不整脈を抑制するのか、Na/H交換抑制作用が抗不整脈作用に重要であるのかは不明であった。

2) 選択的Na/H交換抑制薬の出現

最近Na/H交換を選択的に抑制し、かつ心臓に発現しているアイソザイム1を特異的に抑制するNHE692やカリポライド(NHE642)が合成された。われわれはこれらの薬物からカリポライドのイヌやラットの不整脈モデルに対する作用を検討した。

すでにラットの摘出ランゲンドルフ灌流標本の虚血・再灌流不整脈に対してカリポライドを前投与すると用量依存的に心室頻拍、心室細動を抑制することが示された。さらにカリポライドを虚血開始後、または再灌流と同時に投与しても抑制作用が示されていた。われわれは生体位のラットを用い、麻酔下に開胸し左前下行枝に糸を掛け、冠動脈の結紮を5分間行い、解除

して再灌流の反応を調べた。この5分間という短い虚血時間中にはほとんど不整脈は発生しないが、再灌流後には心室細動を含む不整脈が高頻度に誘発され、死亡する例も半数に認められた。カリポライドは虚血前、虚血中に投与するとこれら再灌流不整脈は心室頻拍の発生率、持続時間、死亡率ともに著明に抑制した。さらにビーグル犬を用いてペントバルビタールまたはハロセンで麻酔開胸し、左冠動脈前下行枝を30分間結紮し、解除して再灌流を行うモデルを用いてカリポライドの虚血前投与の作用を検討した。30分間の虚血中の心室性期外収縮の発生数は減少傾向を示し、虚血中の心室細動、および再灌流直後の心室細動の発生は有意に減少した。カリポライドには心拍数、血圧などに対する作用がなく、またQRS間隔やQT時間を変化させず、イオンチャンネルには直接作用を有しないという報告と一致している。

3) Na/H交換系と新しい抑制薬

新しいNa/H交換抑制薬としてはHOE694、カリポライドが開発され、Na/H交換系のアイソザイム1を選択的に抑制することが示され、さらにEMD-85131、KB-R9032、FR168888、MS-31-038など似た作用をもつ薬物が続々と開発されている。

4) 不整脈とNa/H交換抑制

カリポライドの抗不整脈作用、特に虚血・再灌流不整脈についてはすでに触れたが、カリポライドより作用強度はやや弱いKB-R9032についても、同じイヌの虚血・再灌流不整脈モデルで検討したところ、虚血前投与では虚血中の心室性期外収縮数を減少させ、また虚血・再灌流による心室細動の発生を抑制した。このイヌのモデルに対して、われわれが行ったKチャネ

ルを抑制するクラスIII抗不整脈薬などと比較した成績を図1に示す。クラスIII薬が必ずしも有効でなかったが、われわれが検討したすべてのNa/H交換抑制薬で有効であったのは、電気生理学的な作用というより、虚血によるCa過剰を抑制し心筋障害を減少して心室細動を抑制したためかもしれない。カリポライド同様、KB-R9032は心電図、心拍数、血圧などには作用がなかった。われわれのラットの実験では再灌流後の心筋再灌流部でのクレアチン磷酸(CF)が虚血中に流出したCPKの減少により、再灌流後の急激なCFの上昇をATPの産生に振り向けられず、CFのオーバーシュートが認められるが、カリポライドを処置したラット心臓ではCFオーバーシュートが抑制されていた。またイヌの実験で、ジギタリスによる不整脈にはほとんど有効性を示さず、虚血によるCa過剰だけに効いたことは、われわれの予測と一致した。

5) 臨床成績

現在、急性冠不全症に対する虚血障害抑制作用の有無をカリポライドの短期静脈内投与で検討する臨床試験(The GUARD During Ischemia Against Necrosis, GURDIAN trial)が行われており、心筋保護作用や予後の改善、虚血に関連した不整脈の抑制が臨床的にも認められるか、興味がある。20, 80, 120mgの8時間ごと投与の用量の妥当性、安全性の確認を主目的にacute coronary syndromeの患者で検討しており、必ずしも心筋機能や不整脈に対する直接の検討がされないデザインではあるが、どのような成績になるのか注目されている。良い成績が出れば、世界中で開発が急速に進むことが考えられる。