

4

不整脈治療薬の作用機序 (基礎編)

中谷晴昭

千葉大学 理事・副学長

Point 1 救急医療の場で薬物治療の対象となる不整脈を挙げることができる。

Point 2 不整脈の発生機序を説明できる。

Point 3 アミオダロンとニフェカランとの違いと用法を説明できる。

Point 4 不整脈に対するβ遮断薬、カルシウム拮抗薬、ジギタリスの用法を説明できる。

4. 不整脈治療薬の作用機序 (基礎編)

はじめに

さまざまな不整脈に遭遇したとき、まずその正確な診断が必要である。なぜなら治療の不要な不整脈に対して抗不整脈薬を投与することは、むしろ患者の命を危険にさらすこととなるためである。抗不整脈薬による治療は、いわゆる「毒をもって毒を制す」的なものであり、目の前の不整脈が薬物治療を必要とするものか否かを判断し、そして的確に抗不整脈薬を選択して治療する必要がある。本章では、救急医療で用いられる代表的な抗不整脈薬の作用機序およびその使い方について概説する。

1. 不整脈の発生機序

不整脈には**徐脈性不整脈**と**頻脈性不整脈**があるが、基本的には前者の徐脈性不整脈はペースメーカの植え込みで解決できることから、抗不整脈薬の治療対象となるのは後者である。頻脈性不整脈の発生機序は大きく分けて、リエントリーと自動能の異常である¹⁾。

リエントリー

リエントリーの成立には**一方向性ブロック**と**緩徐伝導**(遅延伝導)が大きな役割を果たす。電気的興奮波が一部の病的心筋組織内をゆっくり伝播し、再びもとの部分に戻ってくるときに、その部分が不応期を脱しているため、再興奮して回旋性興奮が起こる。

リエントリーの異常には、①ある解剖学的構造を持った固定したリエントリー回路を興奮回旋する**オーダードリエントリー**と、②解剖学的構造とは無関係に機能的な変化によってリエントリー回路が形成され、1拍ごとにリエントリー回路が変化する**ランダムリエントリー**がある(図1)。オーダードリエントリーの例としてはWPW症候群に伴う上室性頻拍が挙げられ、ランダムリエントリーの例としては心房細動や心室細動が挙げられる¹⁾。

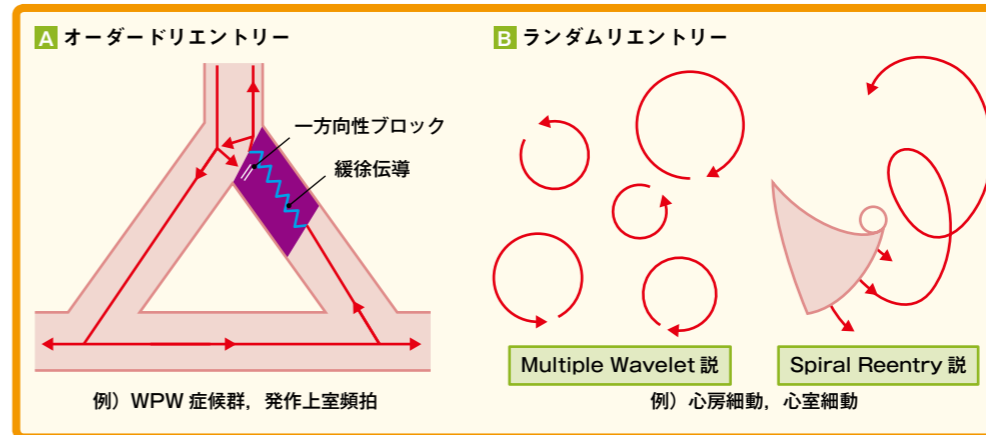


図1 リエントリーによる不整脈の発生

リエントリーにはオーダードリエントリーとランダムリエントリーが存在する。ランダムリエントリーには小さなリエントリーサークルが心筋組織に同時に多数存在するとしてMultiple Wavelet説と渦巻き状の興奮波が心筋組織をさまよいながら伝播するとしてSpiral Reentry説があるが、最近では後者を支持する意見が多い。オーダードリエントリーとランダムリエントリーによる代表的な不整脈の例を図の下部に示した。

自動能の異常

自動能の異常によって起こる不整脈には、正常自動能が亢進して起こる場合と異常自動能が新たに発生して起こる場合がある¹⁾。

正常自動能が亢進して起こる場合

プルキンエ線維は第4相緩徐脱分極を起こし、潜在的自動能を示す能力を持つ。洞房結節による上位自動能が不調のときやその興奮伝導が房室結節で途絶したときに、このプルキンエ線維による下位自動能が代替のペースメーカとして働く。しかしながら、交感神経緊張状態や低カリウム血症時にこのプルキンエ線維の正常自動能が亢進し、心室不整脈の原因となることもある(図2)。

異常自動能が発生して起こる場合

異常自動能は病的状態において発現する自動能であり、その発生機序の主なものとしては、**早期後脱分極**(early afterdepolarization; EAD)と**遅延後脱分極**(delayed afterdepolarization; DAD)がある。

【早期後脱分極】

EADは何らかの原因でK⁺電流、とくに遅延整流K⁺電流(I_K)が抑制されて再分極障害が起こったとき、L型Ca²⁺電流(I_{CaL})が活性化されて再び脱分極を起こし、撃発活動(triggered activity)の発生につながるものである。Na⁺電流の不活性化障害によっても活動電位幅が延長し、同様のEADを起こす(図2B:上)。この局所の脱分極反応は心臓全体に波及し、**Torsades de pointes**(Tdp)と呼ばれる多形心室頻拍が発生することとなる。

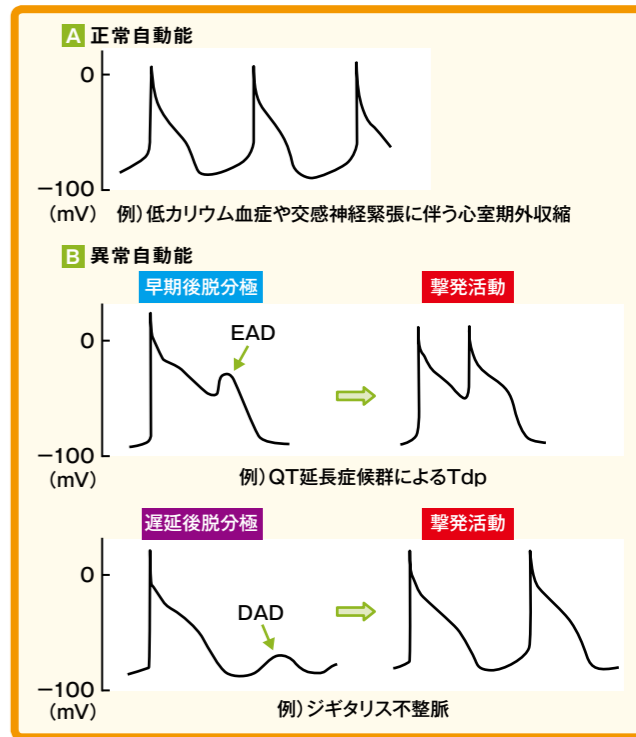


図2 自動能異常による不整脈の発生(文献¹⁾より改変)

A: 心臓のプルキンエ線維などには潜在的に第4相緩徐脱分極による自動能を持つ心筋細胞が存在する。低カリウム血症でI_{K1}が抑制されたときや交感神経興奮でI_tが増強したときはこの自動能が亢進して、心室不整脈の発生につながる場合がある。B: 先天性QT延長症候群で遅延整流K⁺電流の速い成分(I_{Kr})や遅い成分(I_{Ks})が減少している状況では早期後脱分極(early afterdepolarization; EAD)が起き、それが撃発活動(triggered activity)につながる。また、薬物や低カリウム血症によってI_{Kr}が抑制されたときはEADが惹起され、Tdpに移行することもある(後天性QT延長症候群)。細胞内Ca²⁺過負荷が起きたときには遅延後脱分極(delayed afterdepolarization; DAD)が起き、やはり撃発活動につながる。ジギタリス中毒や虚血再灌流時の不整脈がその例と考えられている。[中谷晴昭: 不整脈の発生機序, 不整脈クリニカルプラクティス(井上博, 山下武志編), p.8, 2009, 南江堂]より許諾を得て抜粋し転載。

【遅延後脱分極】

ジギタリス中毒や虚血・再灌流傷害で細胞内Ca²⁺過負荷が起こったときは、筋小胞体から周期的なCa²⁺遊離が