

不整脈用の薬で、ボーン・ウイリアムス分類におけるクラス I 群の薬があります。心臓のナトリウムチャンネルを抑制して、頻脈性の不整脈を改善する薬ですが、この I 群はさらに活動電位持続時間への影響によって三つのサブクラスに分けられています。この三つの違いが今一つ良くわからないというので、次のようなモデル図を作ってみました。私自身が理解しやすいように勝手に作成したモデルですが、ご紹介します。ここは間違っているという点があれば、ご指摘頂けると助かります。

抗不整脈薬ナトリウムチャンネル抑制薬の作用機序

1) ナトリウムチャンネルには活性化ゲートと不活性化ゲートがある。

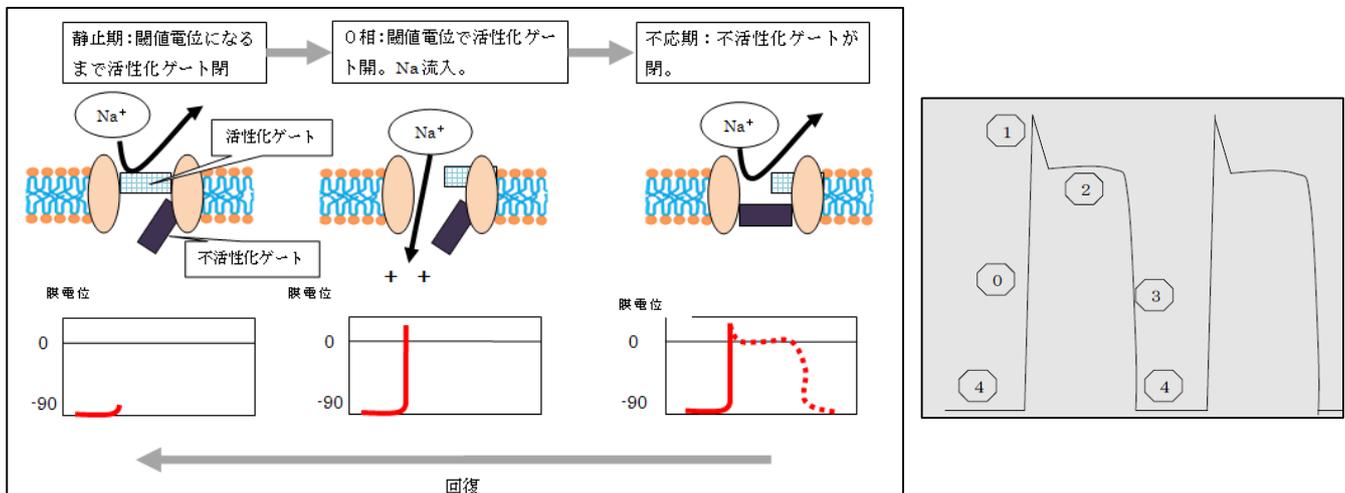
下図左はグッドマンギルマン薬理学から引用したものを改編したものです。本剤を理解する上でナトリウムチャンネルの機構を知ることは重要と思われるので、まずその紹介からです。

- 4相(静止期)：**一番左側の図。不活性化ゲートは開いていますが、活性化ゲートが閉じているためNa⁺イオンの流入はありません（閾値電位に達していない状態；細胞内は負の電位です）。
- 0～1相：**中央の図。刺激を受けて、静止電位が閾値電位に達すると活性化ゲートが反応してゲートを開き、一気にNa⁺イオンが細胞内に流れ込み膜電位は正の電位となります。
- 2～3相：**右の図。不応期に相当するこの時期はNa⁺チャンネルの活性化ゲートは開いていますが、不活性化ゲートが閉じるためNa⁺イオンの流入は無くなります。また不活性化ゲートは刺激がきても閉じたままの状態を保つ性質があります。この相ではK⁺イオンが細胞外へ流出するため次第に膜電位は負へと移行していきます。
- 4相：**やがて再分極が完成し元の静止電位まで戻ると、活性化ゲートが閉じて、不活性化ゲートが開いた状態に戻り、次の刺激(閾値電位到達)を待つ状態となります（図中、回復の方向）。

2) I 群不整脈薬の作用の違い

作用の違いを図で分かりやすく表現するために、頻脈時の電位変化を下図右のようにしておき、この状態の時に薬を投与すると、どのようにこの図が変化をするかで作用の違いを示そうと思います（分かりやすいように極端な表現にしてあります）。

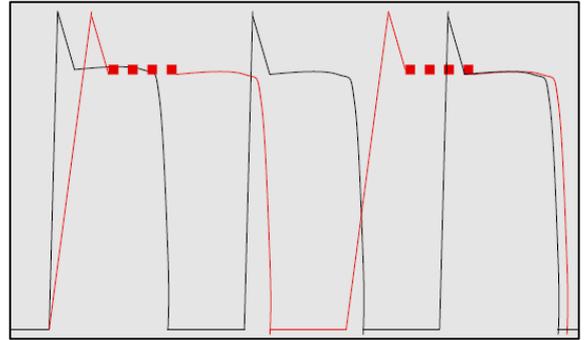
図中の数字は相を表します。また、薬投与時の電位変化図は赤色で表示します。



3) クラス I a 群の Na チャンネル阻害薬 (シベノール、リスモダン®など)

<活動電位持続時間 (APD) が延長するタイプ>

①Na チャンネルの最初の活性化に必要な活性化ゲートに結合して、刺激が来ても開かせにくくするので活動電位までに達する時間は少し長くなる (頻脈時より図中傾斜が緩い: 実際には閾値の上昇になりますので赤線の立ち上がる時期が黒線の立ち上がる時期より遅れる図の方が妥当かもしれませんが、傾斜角度の違いで表現します)。



②Na チャンネルとの解離は「中間～比較的遅い」ので I b と I c の中間の傾きとなるようにしてあります。

③Kチャンネルの抑制作用もあるので、Kイオンが外に出にくくなり、再分極が完成するまでに時間がかかります。再分極に時間がかかる分、図中の赤点線部分の延長として表現してみました (不応期、APDの延長となります。APDは正電位ピーク時点から静止電位になるまでの時間とします)。

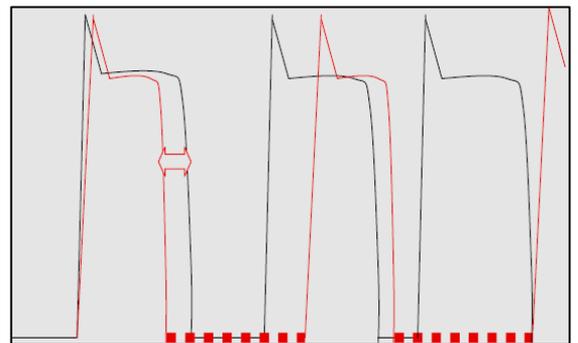
④以上の結果、頻脈時と較べて単位時間あたりの拍動数が減少し抗頻脈効果となります。

4) クラス I b 群の Na チャンネル阻害薬 (メキシチール®など)

<活動電位持続時間が短縮するタイプ>

①Na チャンネル(活性化ゲート)との解離が「早い」ので I a や I c と較べて傾きが急ですが頻脈時より緩やか。

②Kチャンネルの開口作用があるため、再分極する時間が短くなり、APDが短縮します (⇔の部分で表現)。この状態のままでは頻脈が悪化するようには見えますが、更に次の③の効果があるため抗頻脈作用となります。



③不応期にはNa チャンネルの不活性化ゲートが閉まっています(刺激が来ても反応しないゲート。前頁で説明済み)。

I b 群の薬は実はNa チャンネルの不活性化ゲートへの親和性が高いので、静止電位になっても不活性化ゲートへの結合が続きNa チャンネルが開きにくい状態が続くと考えます (図中の赤点線部分で表現)。その結果、全体として単位時間の拍動が少なくなり抗頻脈効果となって現れます。

④但し、心房筋は不活性化ゲートの関与する時間が心室筋より短い (不応期も短い) ため、おそらく I b 群の薬剤が不活性化ゲートにアタックできる確率も少なくなり、心房筋由来の不整脈には効果が弱いと考えられます。現に、I b 群薬は上室性頻脈には効果が弱いと言われており、特にメキシチール®では心室性の頻脈性不整脈の適応のみとなっています (但し、アスペノン®は解離が中間でAPD不変なので他の I b とは一線を画しているようです。上室性不整脈にも効果ありとなっています)。

5) クラス I c 群の Na チャンネル阻害薬 (サンリズム、タンボコール®など)

<活動電位持続時間が不変のタイプ>

①Na チャンネル抑制作用は I 群の中で最も強く、Na チャンネルとの解離が「最も遅い」ため、活動電位に到達する時間が最も遅れます (傾きが最も緩やか)

②Kチャンネルには影響を与えないため、APD自体は頻脈時と変わりません (図中も不変)。

③①の効果から単位時間あたりの拍動数は減少し、抗頻脈効果となって現れます。 (終わり)

