治療薬

シリーズ(26)

抗不整脈薬②

抗不整脈薬の基礎と今後の展開

—基礎：抗心房細動治療薬の研究開発—

橋本 吉弘

要約：著名人が心房細動（AF）による脳梗塞に罹患したニュースが流れ、AFが脳梗塞に繋がる疾患として注目されている。高齢になればなるほど罹患率が高くなることから、特に高齢化社会となった日本において充分に対処すべき疾患である。Sicilian GambitによるAF治療戦略では、興奮間隙の小さいリエントリがAF時に複数同時に存在するため、このリエントリを阻害あるいは停止させることが有効であること、その効果的な方法として不応期を延長させることをあげている。不応期延長にはNaチャンネルを遮断する方法とKチャンネルを遮断する方法がある。現状では薬剤そのものの副作用や、心室に影響することが問題となっており、薬物治療の満足度は高くはない。このため、安全で安心して簡便に使用でき著効を示す薬剤の登場が求められている。最近の薬剤開発状況をみると、既存薬の副作用回避に注力したマルチチャンネル遮断薬、 I_{Kur} のような心房に局在するチャンネルに注目し心室への影響回避を目指した $I_{Na} + I_{Kur} + I_{to}$ 遮断薬や $I_{to} + I_{Kur}$ 遮断薬、機械的刺激によって機能するチャンネルに注目したSAC遮断薬などがある。数年～10年後には薬物治療の選択肢が増え、新たな治療ステージを迎え、多くの患者に利益をもたらしているものと思われる。

はじめに

心房細動（AF）は加齢とともに増加し、高齢化社会の日本において、不整脈の主な治療対象となっている(1)。AF罹患率は、米国の統計では80歳以上で10%、日本では2000年の厚生労働省の調査で70歳以上の男性で約4%と報告されている。さらにAFは脳血管障害の10～20%に合併し、重症脳梗塞には、AFによる血栓の原因する心原性梗塞が多く含まれている。

AF治療戦略には、不応期を延長させるために、Naチャンネルを遮断する方法とKチャンネルを遮断する方法がある(2)。アミオダロンを除くKチャンネル遮断薬には逆使用頻度依存性があり、AFの高頻度状態では不応期延長作用を強く発現するのは困難である。よって、AF停止にはNaチャンネル遮断薬を、発作予防にはKチャンネル遮断薬を使用するのが有用である。新薬には心房選択的に作用することで心室への副作用を回避した安全性が要求される。最近では、カテーテルアブレーションや植え込み型除細動器による治療技術も進歩してきており、単独あるいは薬剤併用による一定の治療効果も得られつつある。AF停止を目標とした治療だけでなく、再発予防を目指してAF発生基質に関わる部分（メカニズム上流；アップストリーム）に注目したアップストリーム治療も試みられはじめている。AFは脳梗塞だけでなく心不全の原因の1つでもあり、合併症を視野に入れた総合的治療をすべき疾患でもある。ここではAFのみに焦点をあて薬物療法の最近の動向と今後の創薬について述べてみたい。

1. AF疾患概略

AFは心房筋が1分間に300～500回の頻度で不規則に細かく震える状態をいう。その結果、心房の正常な収縮や拡張がなくなり、補助ポンプとしての機能を失う。このため心房から心室へ血液が正常に流れなくなり心臓全体のポンプとしての効率が低下する。高頻度の心房興奮は間引きされて心室に伝わるため心臓全体の脈拍数は不規則になる。

AFは心筋の繊維化（高齢化、拡張型心筋症、心筋炎など）、心房の拡大（僧帽弁狭窄症、肺性心など）や不応期短縮（迷走神経緊張など）を背景として出現するが多い。AFは心房内を不規則に複数の興奮

キーワード：AF begets AF, リズムコントロール, レートコントロール

田辺三菱製薬(株) 研究本部研究企画部 (〒335-8505 埼玉県戸田市川岸 2-2-50)

e-mail: hashimoto.yoshihiro@mp.mt-pharma.co.jp 原稿受領日：2008年2月12日、依頼原稿

Title: Research and development strategy of anti-atrial fibrillation agents. Author: Yoshihiro Hashimoto

が旋回するリエントリと考えられ、多くは肺静脈を起源とした期外収縮が引き金（トリガー）になって生じる。一旦 AF が生じるとその後再び AF が生じやす

図1 心房細動発症・増悪のメカニズムと心房細動停止の概念

なり、発作が頻回となり慢性化していくことが認められている（図1）。動物実験で AF を電氣的に持続させると、その持続時間に比例しそのあとの AF 誘発率や持続時間が増加する（図2）。洞調律時は電気刺激による AF は平均5秒しか持続しないのに対し、24時間持続させるとそのあと誘発された AF は20秒程度に延長し、さらに2週間 AF を持続させると AF は慢性化する。これは AF begets AF といわれ AF による心房筋の電気生理学的特性が変化していること（電氣的リモデリング）を示すものである（3）。AF begets AF に、不応期の短縮だけでなく不応期の不均一性の増大や伝導速度低下の関与の可能性が示され、特に、不応期の短縮が重要な要素と考えられている（4）。これは活動電位持続時間（APD）の短縮によるもので、このとき外向き K 電流増加だけではなく内向き L 型 Ca 電流の減少が生じている（5）。これが数日以上持続すると L 型 Ca チャネルの遺伝子発現レベルで変化が生じチャネル密度が減少する。他のイオンチャネルやイオン交

図2 ヤギにおける電気刺激誘発 AF

AF 状態を持続させるほど電気刺激誘発 AF の持続時間が延長する（A：Control 5 秒、AF24 時間後 20 秒、AF2 週間後 24 時間以上）。

電気刺激によって誘発された AF 中の心室興奮間隔は短縮する（B：Control 149 ms、AF6 時間後 132 ms、AF24 時間後 117 ms、AF2 週間後 91 ms（v は心室成分））。（文献 3 より引用、一部改変）

換系の変化の詳細は十分解明されていないが、電氣的リモデリングにより心房不応期の短縮、リエントリ易発生へ繋がり慢性 AF へと進展する。

2. 既存薬

「心房細動治療ガイドライン（日本循環器学会）」には、基礎疾患毎の治療指針が纏められており、除細動、再発予防、レートコントロールを目的とした抗不整脈薬の使用法について「抗不整脈薬ガイドライン（日本心電学会）」に準拠することが定められている。ここでは既存薬について簡単にまとめる。より専門的で詳細についてはそれらを参照願いたい。AF 治療は大別すると AF を停止させ正常洞調律に戻すリズムコントロールと AF は特に正常化させず心拍数をコントロールするレートコントロール、そして脳梗塞予防のための抗凝固療法の3つである。

1) I 群薬シベンゾリン、ジソピラミド、フレカイニド、ピルジカイニド

AF 発作の停止、正常洞調律化（リズムコントロール）に I 群薬がよく使われる。I 群薬は、心房筋の興奮伝導を抑制することによりリエントリを消失させ AF を停止させる。AF 発作を停止させる目的では静脈内投与を行う。発作性 AF は夜間副交感神経優位のとき起こりやすく、このときアセチルコリンが I_{KACH} を活性化して不応期を短縮することで、AF を誘発しやすくしていると考えられている。この場合、 I_{KACH} を抑制する作用を合わせ持つシベンゾリンやジソピラミドが用いられる。Na チャネルからの解離が遅く強い遮断作用を持つフレカイニドやピルジカイニドも使用される。

2) III 群薬アミオダロン

アミオダロンは心室性不整脈だけでなく AF にも有効である。AF 再発抑制効果をソタロールあるいはプロパフェノンと比較した臨床試験で、アミオダロンにより有意に期間延長が認められた（> 465 日 vs 98 日、 $P < 0.001$ ）(6)。現在、肥大型心筋症に合併する AF のみ保険適応である。

3) Ca 拮抗薬、 β 遮断薬、ジギタリス

レートコントロールとして若齢で運動誘発性 AF の治療に使用することが多い。 β 遮断作用をもつプロパフェノンを選択する場合もある。心機能低下例や心不全例では心収縮力を抑制するとさらに血行動態悪化させる可能性があるためジギタリスを用いる。Ca チャネル遮断薬のベラパミルは静注することが多いが、長期間にわたってレートコントロールが必要な場合、経口薬が用いられる。経口薬としてはジゴキシン、ベラ

パミルのほかにジルチアゼム、 β 遮断薬が使われる。心拍数を減らすことは心不全予防にも繋がる。

4) ワルファリン抗凝固療法

AF からの塞栓症発症リスクは基礎心疾患により異なるため、抗凝固療法の強度や抗血小板薬の投与方法は基礎疾患を考慮する。弁置換術後の AF では、プロトロンビン時間の国際標準比（INR）2.0～3.0 でワルファリンをコントロールする。塞栓症を発症した場合は、アスピリンかチクロピジンを加えてコントロールする。非弁膜性 AF では塞栓症リスクを考慮して一過性脳虚血発作や脳梗塞の既往、高血圧や糖尿病の既往、冠動脈疾患やうっ血性心不全の有無を調べる。いずれかのリスクに該当する場合、70 歳未満では INR 2.0～3.0、70 歳以上では INR 2.2 を超えると重篤な出血性合併症がみられはじめ 2.6 以上で急激増加する。さらに、1.6 未満では梗塞を予防できないので、1.6～2.6 を目標に低用量ワルファリン療法を行う。

5) アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、ACE 阻害薬

リズムコントロール、レートコントロールとは別に、AF リモデリングの基質自体に作用して正常化させ、AF 発生を抑制する治療法として、アップストリーム治療が提唱されている。基質の形成には数多くの神経・体液性因子や機械的負荷が関与している。近年高血圧に対して使用頻度の増加しているレニン-アンジオテンシン系抑制薬のアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）や ACE 阻害薬はこのアップストリーム治療の代表として有望視されつつある。ARB や ACE 阻害薬の心筋梗塞や心不全における死亡率低下効果には一部リモデリング抑制による不整脈抑制が関わっているかもしれない。

3. 新しい薬候補、新しいターゲット

これまで述べてきたように、現在の治療薬では解決できていない、心室に影響しない心房選択的で安全な薬剤が求められている。処方としては発生している AF の停止を主たる目的として頓服する場合と、再発予防のため継続して服用することが想定される。ひとたび AF に罹患すると、さらに AF になりやすくなる器質的变化をおこすことから、病態変化に応じて効果を示す薬剤が望まれる。高齢者が罹患しやすい疾患であるため、高血圧、虚血性心疾患、心不全等と合併していることも多く、これらの疾患と関連付けた治療戦略も展開する必要がある。これまでに関連学会や文献で紹介されていたものに限定されてしまうが、新薬候補を以下に紹介する(7)。そのうち構造式が開示され

表1 新しい薬候補の構造式一覧

化合物名／構造式	①作用機序 ②ステージ ③会社
Dronedaron
① マルチチャネル遮断 ② PhIII ③ SanofiAventis
AVE-0118
① $I_{Kur}/I_{to}/I_{KACh}$ ② PC ③ SanofiAventis
Vernakalant (RSD-1235)
① $Na/I_{to}/I_{Kur}$ ② PhIII ③ Astellas/Cardiome
Rotigaptide (ZP-123)
① Connexin modulator ② PhII ③ Wyeth/Zeland
Ivabradine
① I_f ③ Servier

ている化合物の一部について表1にまとめた。

AFの病態動物モデルとしては、イヌ心房筋表面にアコニチンパッチを貼付しAFを惹起させるアコニチンモデル、同じくイヌを用いて迷走神経刺激により不応期を短縮させ、電氣的刺激(期外刺激)によりAFを惹起させる迷走神経性AFモデルが一般的に用いられる。これ以外に、心房筋表面にタルクパウダーを散布し心筋炎を起こしAFを惹起させるモデル、一定期間心房筋を高頻度電気刺激し、電氣的リモデリングを起こしAFを惹起させるモデルがある。このモデルではリモデリングが生じていることから、最も臨床病態を反映したモデルと考えられている。

1) マルチチャネル遮断薬

各種イオンチャネルを遮断するマルチチャネル遮断薬としてドロネダロン(Sanofi-Aventis)が開発されている。これは、アミオダロンのヨウ素部分を無くし、薬効を維持したまま副作用軽減を目指した薬剤である。 I_{Na} 、 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{Ca} 、 I_{to} の各種チャネル電流遮断作用や β 遮断作用を有する。心筋APD(再分極相)の延長、Ca電流依存性脱分極抑制が認められ、自動能の抑制や房室伝導の遅延に作用する。アミオダロンと同様QT延長作用を示すがTorsade de pointesは報告されていない。これは、ドロネダロンに心室不応期の不均

一性増大抑制作用があると考えられている。PhIIIの臨床試験EURIDISとADONISにて有意に再発までの日数を延長させる作用を示した。ドロネダロンの次世代化合物として1日1回投与可能なセリパロン(Sanofi-Aventis)が開発中である(PhII)。電気生理学的性質はドロネダロンと殆ど変わらない(8)。

2) Na + Kチャネル遮断薬

I_{Na} 、 I_{Kur} 、 I_{Kr} 遮断作用を示す化合物AZD7009(Astra-Zeneca)は、 I_{Kr} 遮断作用があるため、少なからず心室APDの延長作用があり心室有効不応期およびQT間隔のわずかな延長作用を有する。PhIIで良好な洞調律化が確認されている(9)。

ベルナカラント(RSD1235, Astellas/Cardiome)は I_{Na} 、 I_{Kur} 、 I_{to} 遮断作用を示す化合物で、現在、米国において静注剤が申請中であり、経口剤はPhIIa治験中である。心房への選択的な作用により、QT延長や心室性頻脈発生リスクを増加させることなく、心房細動、粗動を迅速に正常洞調律に復帰させる。2004年に実施された臨床試験ACT-1(患者数416人)において、3時間から45日間持続するAFの38%で洞調律化が認められた(placeboでは3%)。ACT-3(患者数276人)では3時間から1週間持続するAFの51%で洞調律化が認められた(placeboで4%)。有効性、安全性面でアミオダロン等の既存薬より優れると期待されている(10)。

3) Kチャネル遮断薬

I_{to} と I_{Kur} 遮断により、心房有効不応期(AERP)を選択的に延長するAVE-0118(PC)とAVE-1231(PhI)(いずれもSanofi-Aventis)が開発中である。ヤギAFモデルにおいてAVE-0118のAF停止作用が確認されている(11, 12)。特に、 I_{Kur} チャネルはヒトでは心房に局在すること(13)からその作用機序上、 I_{Kur} 遮断薬は心房選択的な作用が期待できる。NIP-141やNTC-801(日産化学/帝人ファーマ)は、主に I_{KACh} 遮断作用によりAERPを延長しAF停止作用を示す。このため、夜間副交感神経型AFで著効を示すと思われる(14)。

4) SAC遮断薬

SAC(Stretch activated Channel)は1984年に発見された新しい型のチャネルで伸展刺激により活性化される(15)。電位依存性、受容体作動性チャネルに次ぐ第3のチャネルグループになると考えられており、Na,Ca,KやClイオン等を通す。Ca透過性のあるSACは陽イオン選択性でありCa特異性はない。電位依存性CaチャネルはCa/Na比は1000以上と極めて高いが、Ca透過性のSACでは100以下と低い。こうした

チャネルを TRP (Transient receptor potential) チャネルという。詳細は TRP チャネルのレビューを参照されたい。

伸展刺激によって活性化されるチャネル SAC が AF 発生と維持に関与していると推察されている。SAC 遮断薬のクモ毒由来の GsMTx-4 によって AF 発生率、持続時間を抑制するという報告がある (16)。AF 発生や維持と SAC の関わり の 解 明 と 同 じ に、より選択的な SAC 遮断薬の研究開発が推進されることが期待される。

5) ギャップ結合制御薬

牛心房由来のヘキサペプチドがギャップ結合のコンダクタンスを増加し抗不整脈作用を示すことが見出された。その後の研究開発を経て安定なアナログとして、ロチガプチド (ZP-123, Zealand) が見出されている (17)。

6) If 阻害薬

心臓のペースメーカー細胞に存在する If チャネルを阻害するイバブラジン (Servier) は抗狭心症薬として 2005 年に欧州 27 カ国での販売承認を EMEA から受けた。視神経障害を呈するザテブラジンより選択性を高めて副作用を回避した薬剤である。ペースメーカー細胞の脱分極立ち上がりが遅延し、発火頻度が低下することで心拍数が低下する。直接 AF を停止するものではなく AF 有効性は検討されていない。作用機序上、交感神経活性に左右されず心拍数が制御できるレートコントロール薬である。YM758 (Astellas) はこのコンセプトで開発されていた。効果は確認されたが安全性の面で期待プロファイルに達しなかったということで PhII 試験終了で開発は中止された (18)。

7) アデノシン A₁ 受容体作動薬

アデノシンアナログであるテカデノソン CVT-510 (CV Therapeutics) は選択的にアデノシン A₁ 受容体を刺激し、Gi タンパクを介してアデニル酸シクラーゼを抑制し、cAMP 産生抑制や Ca チャネルの不活性化、AV 結節の伝導遅延を起こし、心拍数を低下させる。アデノシン A₂ 受容体刺激を介した降圧作用、気管支収縮は惹起されない。虚血心筋保護作用もあるが、AF 治療としては、レートコントロールの目的で使用される。セロドノソン (DTI0009, Aderis Pharma) はテカデノソンより半減期が長い A₁ 受容体刺激薬である。

8) Omega-3 系脂肪酸

魚油に含まれる Omega-3 系脂肪酸は多様な電気生理学的な作用を有する (19)。EPA (Eicosapentaenoic acid) は QTc 延長作用を有し、DHA (Docosahexaenoic acid) は Na チャネルを抑制する。Mozzaferian らはツナあるいは魚消費が週当たり 5 倍以上多いヒトでは AF が 31% 低減していることを報告した (20)。

9) スタチン

HMG-CoA (Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A) 還元酵素阻害薬 (スタチン) が 449 名の冠疾患患者の AF 進展を 51% 抑制した。これには一部抗炎症作用が寄与していると考えられている (21)。

4. おわりに

以上、最近の AF 治療薬研究について概説した。AF は心房における電氣的興奮性の異常であり、心房筋の器質的変化が背景に存在している。その要因として高血圧、動脈硬化、心筋虚血、心不全といった循環器疾患があり、これらを考慮しながら治療することが必要である。AF 発症後、AF begets AF によって AF が慢性化し、脳梗塞や心不全へと繋がっていくため、リモデリング抑制 (アップストリーム治療) にも注力する必要がある。今後、AF 治療には心房選択的な薬剤が望まれるだけでなく、心臓疾患の発症および進展抑制の観点から原因をとらえ、その解決もはかることができるものが望まれる。

文 献

- 1) 小川 聡, 他. 日本循環器学会心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2006 年改訂版).
- 2) Members of the Sicilian Gambit. Eur Heart J. 1998;19:1178-1196.
- 3) Wijffels MCEF, et al. Circulation. 1995;92:1954-1968.
- 4) Gaspo R, et al. Circulation. 1997;96:4027-4035.
- 5) Yue L, et al. Cir Res. 1997;81:512-525.
- 6) Roy D, et al. N Engl J Med. 2000;342:913-920.
- 7) Naccarelli G, et al. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2007;5:707-714.
- 8) Sanofi-Aventis Annual Report 2006.
- 9) Olsson G. Cardiovascular update, AstraZeneca Annual business review 2006.
- 10) Cardiome HP.
- 11) Sanofi-Aventis R&D Portfolio 2007.
- 12) Blaauw Y, et al. Circulation. 2004;110:1717-1724.
- 13) Wang Z, et al. Cir Res. 1993;73:1061-1076.
- 14) 日産化学 HP.
- 15) Guharay F, et al. J Physiol. 1984;352:685-701.
- 16) Bode F, et al. Nature. 2001;409:35-36.
- 17) Guerra JM, et al. Circulation. 2006;114:110-118.
- 18) Astellas 2007 R&D Report.
- 19) Dhein S, et al. Arch Pharmacol. 2005;371:202-211.
- 20) Mozzaferian D, et al. Circulation. 2004;110:367-373.
- 21) Young-Xu Y, et al. Am J Cardiol. 2003;92:1379-1383.