抗不整脈薬の K^+ チャネル遮断作用と その電気生理学的意義

中谷晴昭^{*1} 小倉武彦^{*1} 古澤良恵^{*1} 植村展子^{*1}
大本由樹^{*} 玉川正次^{*1} 渡邊泰秀^{*1} 原 幸男^{*1}
坂下育美^{*1} 鈴木俊雄^{*1} 森 勝巳^{*2} 小林 智^{*2}

抗不整脈薬による薬物療法の対象は、悪性心室性不整脈と心房細動に絞られつつある。心房および心室筋細胞活動電位再分極には多くの K^+ チャネルが関与し、その分子構造も明らかとなった。心室細動を繰り返す患者には純粋な K^+ チャネル遮断薬である新Ⅲ群抗不整脈薬が著効を示すが、その多くは遅延整流 K^+ 電流の速いコンポーネント (I_{Kr}) を抑制する薬物であり、Tdp誘発という副作用を起こすことも多いため、今後改善の余地もあると思われる。心房筋活動電位再分極にも多くの K^+ 電流が関与するが、その中でもアセチルコリン感受性 K^+ 電流 ($I_{K, ACh}$) と非常に速い活性化過程を示す遅延整流 K^+ 電流 (I_{Kur}) が重要である。 $I_{K, ACh}$ を間接的あるいは直接的に抑制する抗不整脈薬は多いが、 I_{Kur} に関してはこの電流を強力かつ選択的に抑制する薬物は未だ見当たらない。今後、より理想的な K^+ チャネル遮断作用をもった抗不整脈薬の創生と共に、現在用いられている抗不整脈薬においてもそれぞれの K^+ チャネル遮断作用は微妙に異なっているので、それらを考慮した上でのより合理的な臨床使用が望まれる。(心電図20: No.3, 195~201, 2000)

I. はじめに

Vaughan Williamsによって抗不整脈薬の分類が初

Key Words

- K^+ チャネル
- 抗不整脈薬
- 心房細動
- 致死的心室性不整脈

*1 千葉大学医学部薬理学

(〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1)

*2 同 第三内科

めてなされてから¹⁾30年が経過し、抗不整脈薬の使用に関する考え方が大きく変わりつつある。1980年代は心室性期外収縮の治療が不整脈死の予防につながると考え、その抑制を主目的としてⅠ群抗不整脈薬が多く開発され広く使用されることとなった。しかしながら、1989年に発表された大規模臨床試験のCAST²⁾により、Ⅰ群抗不整脈薬のフレカイニド等が心筋梗塞後の心室性不整脈に対しては抑制作用を示すものの、患者の生命予後に対してはむしろ悪影

K^+ channel blocking action of antiarrhythmic drugs and its pharmacological significance.

Haruaki Nakaya, Takehiko Ogura, Yoshie Furusawa, Hiroko Uemura, Yuki Ohmoto, Masaji Tamagawa, Yasuhide Watanabe, Yukio Hara, Ikumi Sakashita, Toshio Suzuki, Katsumi Mori, Satoru Kobayashi

響を与えることが明らかとなり，不整脈の薬物療法は見直しを迫られることとなった．また，WPW 症候群を中心とした上室性頻拍はカテーテルアブレーションによる治療が主流となってきたし，心室細動等の致死的不整脈には植え込み型除細動器（ICD）の予防的使用も行われるようになり，現在薬物治療の対象は主に心房細動と致死的心室性不整脈に絞られつつある．このような状況下で Sicilian Gambit という抗不整脈薬の新たな分類体系への模索が始まり³⁾，様々なイオンチャンネルへの各種抗不整脈薬の薬理作用に基づいて，不整脈の発生機序を考慮した合理的な薬物選択を行うという気運も高まってきた．特に近年の分子生物学および電気生理学の進歩により心筋には多くの種類の K^+ チャンネルが存在し，活動電位再分極に寄与することが分かっている．色々な病態においてこれら K^+ チャンネルの変化が起きると共

に，個々の抗不整脈薬において種々の K^+ チャンネルに対する作用が微妙に異なることも明らかとなっている．本稿では各種抗不整脈薬の心筋 K^+ チャンネル遮断作用とその意義について概説することとする．

II. 心筋活動電位と K^+ チャンネル

ここでは抗不整脈薬の主な標的となる心房筋細胞，心室筋細胞の K^+ チャンネルと活動電位との関係，分子構造について述べることにする．図1に示すように心房筋細胞，心室筋細胞の活動電位の第1相ノッチ形成には一過性外向き電流 (I_{to}) が関与し，第2相から第3相への移行には遅延整流 K^+ 電流 (I_K) が重要な役割を果たす．心室筋細胞の I_K は速い成分の I_{Kr} と遅い成分の I_{Ks} がその主なものであるが，心房筋細胞ではこれらに加えて非常に速い活性化過程を示す I_{K} (I_{Kur}) が関与するとされている．また，第

図1 心室および心房筋細胞活動電位再分極に関与する K^+ 電流とそれを通過させる K^+ チャンネルの分子構造

下段にはそれぞれの K^+ チャンネルのポア部分のサブユニットの分子構造を模式的に示してある．

3相の後半部分の再分極および静止膜電位の維持には内向き整流 K^+ 電流 (I_{K1}) が大きな役割を果たす。これらの K^+ 電流を通過させるチャネルは機能的には膜電位によって開閉が決まるものであり電位依存性 K^+ チャネルと呼ばれる。

活動電位の再分極は基本的には電位依存性 K^+ チャネルの活性化で可能となるが、自律神経興奮時および病態時には、リガンドが結合して活性化する K^+ チャネル、すなわちリガンド作動性 K^+ チャネルも再分極に関与する。その1つはアセチルコリン感受性 K^+ 電流 ($I_{K, ACh}$) であり、副交感神経興奮時にムスカリン受容体、百日咳毒素感受性G蛋白を介して活性化され、心房筋細胞活動電位幅が短縮する。また、虚血時には細胞内ATPが減少し、ATP感受性 K^+ 電流 ($I_{K, ATP}$) が活性化して活動電位幅の短縮が生じ、ジギタリス中毒、虚血等で細胞内 Na^+ 濃度が増加した場合には Na^+ 活性化 K^+ 電流 ($I_{K, Na}$) が活性化して活動電位幅が短縮する。またアラキドン酸で活性化される K^+ 電流 ($I_{K, AA}$) も存在することも示唆されている。

近年、分子生物学の進歩により心筋 K^+ チャネルの分子構造が次々と明らかになっている⁴⁾。 I_{to} , I_{Kur} , I_{Kr} , I_{Ks} を通過させる K^+ チャネルは、図1に示すように、それぞれKv4.3, Kv1.5, HERG, KvLQT1がコードする膜6回貫通型のユニットが4つ合わさりチャネル孔を形成する。この中で I_{Ks} を通過させるKvLQT1は膜1回貫通型の付属蛋白minKが合わさって初めて機能することも明らかとなっている^{5), 6)}。また最近、 I_{Kr} を通過させる K^+ チャネルもHERGにMiRP1という付属蛋白が加わって機能することも示唆されている⁷⁾。一方、 I_{K1} , $I_{K, ACh}$, $I_{K, ATP}$ を通過させる K^+ チャネルはKir2, Kir3.1/3.4, Kir6.2がコードする膜2回貫通型の蛋白が4つ合わさりポア部分を形成する。特に心筋ATP感受性 K^+ チャネルはKir6.2に膜17回貫通型のスルフォニルウレア受容体のSUR2Aが組み合わさって機能することが明らかとなっている⁸⁾。また、未だ不明な点も多いが、心筋にも膜4回貫通型の K^+ チャネルが存在し、 $I_{K, AA}$ を

通過させる K^+ チャネルはTREK1であるということも示唆されている⁹⁾ (図1)。

Ⅲ. 抗不整脈薬の K^+ チャネル遮断作用とその薬理学的意義

それでは抗不整脈薬の K^+ チャネル遮断作用は不整脈の薬物療法を行う際にどのような薬理学的意義をもっているのだろうか？

悪性心室性不整脈の治療を主な目的として比較的选择的に K^+ チャネルを遮断する薬物がいくつか開発されたが、その多くは I_{Kr} を抑制する薬物である。図2で示すように、新Ⅲ群抗不整脈薬のニフェカランはHERGを発現させたHEK293細胞において I_{Kr} を強力に抑制したが、モルモット心室筋細胞においてE-4031存在下に記録した I_{Ks} に対しては抑制作用を示さず、 I_{Kr} 遮断薬であることが明らかとなった。

ニフェカランはそれ以外に I_{K1} , I_{to} に対して抑制作用を示すが、その作用は I_{Kr} 抑制に比し弱い(表1)^{10), 11)}。また、アミオダロンも I_{Ks} を抑制する薬物とされてきたが¹²⁾、最近急性投与では I_{Kr} を抑制することが明らかとなった¹³⁾。一般的に I_{Kr} は短い脱分極パルスで活性化されるものであり、ゆっくりとした生理的心拍数ではこの K^+ 電流が再分極に重要であるが、頻脈時にはゆっくり活性化する I_{Ks} が蓄積して多く流れることになり、再分極により重要な役割を果たすこととなる。すなわち I_{Kr} 遮断薬は徐脈時に活動電位幅の延長作用を強く発現することからその作用は逆頻度依存性となる。これらのⅢ群抗不整脈薬はtorsades de pointes (TdP) を誘発することも多いため、その使用には慎重でなければならないが、CCU等で心室細動が頻発し電氣的除細動を繰り返す場面等では抗細動薬として高い有効性を示すと思われる。また、ICD植え込み患者の併用薬として、あるいは治療抵抗性の心房細動治療薬や心房細動の電氣的除細動との併用薬として応用される可能性もある^{14), 15)}。

老年人口の増加により心房細動罹患率が上昇すると共に、脳塞栓の予防およびQOLの維持という観点から積極的に除細動が行われることとなってい

図2 HEK293細胞に発現させたHERG電流 (I_{Kr}) とそれに対するニフェカランの抑制作用
 上段にはニフェカラン灌流前後の電流トレースの実記録を，下段には対照時およびニフェカラン灌流後の脱分極時の電流値（左）と， -50mV に電位を変化させたときの末尾電流値（右）を示してある。

表1 心筋 K^+ チャネルに対する抗不整脈薬の抑制作用

		I_{Kr}	I_{Ks}	I_{Kur}	I_{to}	I_{Kl}	$I_{K,ACb}$	$I_{K,ATP}$	$I_{K,Na}$
I 群	Ia	Quinidine	+	+	+	+	+	+	
			+		+	+	+	+	
			+	+		+	+	+	
	Ib	Aprindine	+	+		+	+		
	Ic	Flecainide	+	+	+	+	+		
		Propafenone	+	+	+	+	+		
		Pilsicainide	+	+	+	+	+		
III 群	Sotalol		+	+	+	+	+		
	Nifekalant		+	+	+	+	+		
I, IV 群		Bepridil	+	+	+	+	+	+	+

る。心房細動の発生機序としてはmultiple wavelet説¹⁶⁾あるいはspiral wave説¹⁷⁾によって説明が試みられているが、いずれにしてもその本態はreentryである。したがってSicilian Gambitで指摘されているように、心房細動の受攻性因子は有効不応期であり、薬理的に有効不応期を延長させることによって心房細動の停止、予防が可能となる。有効不応期を延長させる方法としてはNa⁺チャネルを遮断する方法とK⁺チャネルを遮断する方法があるが、心房細動に用いられるI群抗不整脈薬の場合には、この両方の作用が組み合わさってその有効性を示す場合が多い。

心房筋細胞の活動電位再分極には多くの種類のK⁺電流が関与するが、その中で重要なものの1つにI_{K, ACh}がある。副交感神経興奮時にはムスカリン受容体、G蛋白を介してK⁺チャネルが活性化され、活動電位幅、不応期の著明な短縮が起きて心房細動が誘発されることとなる。このI_{K, ACh}に対して多くの抗不整脈薬が抑制作用を示すが、キニジン¹⁸⁾、シベンゾリン¹⁹⁾、プロパフェノン²⁰⁾、アミオダロン²¹⁾、ベプリジル²²⁾等の抗不整脈薬は直接的にK⁺チャネル、G蛋白を抑制してI_{K, ACh}を減少させ、ジソピラミド¹⁸⁾、ピルメノール²³⁾、アプリンジン²⁴⁾、ソタロール²⁵⁾等の抗不整脈薬はムスカリン受容体を遮断して抑制する。これらのI_{K, ACh}抑制作用をもつ抗不整脈薬はムスカリン受容体刺激下に心房頻回刺激によって誘発される実験的心房細動に予防作用をもつ^{21), 24)}。

非常に速い活性化過程を示す遅延整流K⁺電流(I_{Kur})も、ヒトでは心室筋細胞より心房筋細胞でその電流密度が高いことから、抗不整脈薬の心房性不整脈への有効性を考える上で重要である。この電流に対しては、I群抗不整脈薬のキニジン²⁶⁾、プロパフェノン²⁷⁾が抑制作用を示すことが報告されている。我々もヒトKv1.5チャネルを発現させた培養細胞系において、III群抗不整脈薬のアミオダロン、ニフェカランは抑制を示さないが、I群抗不整脈薬のアプリンジンあるいはI+IV群抗不整脈薬のベプリジルが抑制作用を示すことを観察している。最近、心

房細動が一度発生すると電氣的リモデリングが起き、活動電位幅、不応期が短縮して再び心房細動が起りやすくなるという、いわゆる“AF begets AF”という現象が注目されている²⁸⁾。この現象の基盤となる膜電流変化としては、慢性期ではCa⁺⁺電流が減少して活動電位幅の短縮が起きることが主要因とされているが、急性期ではKv1.5の発現が増加して活動電位幅短縮が起きる可能性も指摘されている。したがってI_{Kur}抑制作用をもつ抗不整脈薬が発作性心房細動の再発を、より効果的に抑制する可能性もある。

心房筋細胞の活動電位再分極にはこのほかにI_{to}、I_{Kr}、I_{Ks}も関与する。現在のところ、I_{to}を特異的に抑制する抗不整脈薬は存在しないが、キニジン²⁶⁾、フレカイニド²⁶⁾、ジソピラミド²⁹⁾等が抑制することが報告されている。I_{Kr}を抑制する薬物としてはアプリンジン²⁴⁾、フレカイニド³⁰⁾、ジソピラミド³¹⁾があげられるがキニジン¹²⁾、シベンゾリン³⁰⁾のようにI_{Kr}、I_{Ks}両方を抑制する薬物もある(表1)。このようにI群抗不整脈薬といえどもK⁺チャネルに対してなんらかの抑制作用を示すものが多い。

IV. おわりに

以上、抗不整脈薬のK⁺チャネルへの作用とその薬理的意義について述べてきた。現在、抗不整脈薬の治療対象は生命予後の観点からは悪性心室性不整脈、QOLの観点からは心房細動が主なものとなっている。現在のところ、新しいIII群抗不整脈薬として開発された純粋なK⁺チャネル遮断薬はTdp誘発という副作用のゆえにその臨床応用は限られたものとなることは否めないが、心室頻拍、心室細動を繰り返す患者には有効な治療薬となりえよう。また、その標的K⁺チャネルへの選択性を変えること、K⁺チャネルとの結合解離速度を速くすることで電気薬理学的作用の特性が改善し、有効性の増大、副作用の軽減が望めるかもしれない。また、心房細動治療薬としてはI_{Kur}の特異的抑制薬等、新たな作用機構をもった抗不整脈薬の開発も考慮すべきであろう。

すでに臨床で用いられている薬物でも、それらの K^+ チャネルに対する作用を詳細に明らかにすることにより、より合理的な不整脈の薬物療法が可能となると思われる。

【文 献】

- 1) Vaughan-Williams EM : Classification of antiarrhythmic drugs. In *Cardiac Arrhythmias*, ed by Sandoe E, Flensted-Jensen E & Olsen K, Sweden, Astra 1970, 449
- 2) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators : Preliminary report : Effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321 : 406, 1989
- 3) Task Force of Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology : The Sicilian Gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their action arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 84 : 1831, 1991
- 4) Barry DH, Nerbonne JM : Myocardial potassium channels : Electrophysiological and molecular diversity. *Ann Rev Physiol* 58 : 364, 1996
- 5) Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G : KvLQT1 and IsK (minK) proteins associate to form the I_{Ks} cardiac potassium current. *Nature* 384 : 78, 1996
- 6) Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL, Keating MT : Coassembly of KvLQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I_{Ks} potassium channels. *Nature* 384 : 80, 1996
- 7) Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KE, Keating MT, Goldstein SAN : MiRP1 forms potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 97 : 175, 1999
- 8) Inagaki N, Gonoi T, Clement JP IV, Wang CZ, Aguilar-Bryan L, Bryan J, Seino S : A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K^+ channels. *Neuron* 16 : 1011, 1996
- 9) Patel AJ, Honre E, Maingret F, Lesage F, Fink M, Duprat F, Lazdunski M : A mammalian two pore domain mechano-gated S-like K^+ channel. *EMBO J* 17 : 4283, 1998
- 10) Nakaya H, Tohse N, Takeda Y, Kanno M : Effects of MS-551, a new class III antiarrhythmic drug, on action potential and membrane currents in rabbit ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 109 : 157, 1993
- 11) Nakaya H, Uemura H : Electropharmacology of nifekalant, a new class III antiarrhythmic drug. *Cardiovasc Drug Review* 16 : 133, 1998
- 12) Balser JR, Bennet PB, Hondeghem LM, Roden DM : Suppression of time-dependent outward current in guinea-pig ventricular myocytes : Action of quinidine and amiodarone. *Circ Res* 69 : 519, 1991
- 13) Kiehn J, Thomas D, Karle CA, Schols W, Kubler W : Inhibitory effects of the class III antiarrhythmic drug amiodarone on cloned HERG potassium channels. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 359 : 212, 1999
- 14) Pacifico A, Holnloser SH, William JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, Prystowsky EN : Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 340 : 1855, 1999
- 15) Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F : Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 340 : 1849, 1999
- 16) Moe GK : On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 140 : 183, 1962
- 17) Ikeda T, Uchida T, Hough D, Lee JJ, Fishbein MC, Mandel WJ, Chen PS, Karagueuzian HS : Mechanism of spontaneous termination of functional reentry in isolated canine right atrium : Evidence for the presence of an excitable but nonexcited core. *Circulation* 94 : 1962, 1996
- 18) Nakajima T, Kurachi Y, Ito H, Takikawa R, Sugimoto T : Anti-cholinergic effects of quinidine, disopyramide and procainamide in isolated atrial myocytes : mediation by different molecular mechanisms. *Circ Res* 64 : 297, 1989
- 19) Wu SN, Nakajima T, Yamashita T, Hamada E, Hazama H, Iwasawa K, Omata M, Kurachi Y : Molecular mechanism of cibenzoline-induced anticholinergic action in single atrial myocytes : Comparison with effect of disopyramide. *J Cardiovasc Pharmacol* 23 : 618, 1994
- 20) Inomata N, Ohno T, Ishihara T, Akaike N : Antiarrhythmic agents act differently on the activation phase of the ACh-response in guinea-pig atrial myocytes. *Br J Pharmacol* 108 : 111, 1993
- 21) Watanabe Y, Hara Y, Tamagawa M, Nakaya H : Inhibitory effect of amiodarone on the muscarinic acetylcholine receptor-operated potassium current in guinea-pig atrial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 279 :

617, 1996

- 22) Hara Y, Nakaya H : SD-3212, a new class I and IV antiarrhythmic drug : a potent inhibitor of the muscarinic acetylcholine-receptor-operated potassium current in guinea-pig atrial cells. *Br J Pharmacol* 116 : 2750, 1995
- 23) Watanabe Y, Hara Y, Tamagawa M, Nakaya H : Pirmenol inhibits muscarinic acetylcholine receptor-operated K⁺ current in guinea pig heart. *Eur J Pharmacol* 338 : 71, 1997
- 24) Ohmoto-Sekine Y, Uemura H, Tamagawa M, Nakaya H : Inhibitory effects of aprindine on the delayed rectifier K⁺ current and the muscarinic acetylcholine receptor-operated K⁺ current in guinea-pig atrial cells. *Br J Pharmacol* 126 : 751, 1999
- 25) Mori K, Hara Y, Saito T, Masuda Y, Nakaya H : Anticholinergic effects of class III antiarrhythmic drugs in guinea-pig atrial cells : different molecular mechanisms. *Circulation* 91 : 2834, 1995
- 26) Wang Z, Fermini B, Nattel S : Effects of flecainide, quinidine, and 4-aminopyridine on transient outward and ultrarapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 272 : 184, 1995
- 27) Seki A, Hagiwara N, Kasanuki H : Effects of propafenone on K currents in human atrial myocytes. *Br J Pharmacol* 126 : 1153, 1999
- 28) Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA : Atrial fibrillation begets atrial fibrillation : A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92 : 1254, 1995
- 29) Casis O, Sanchez-Chapula JA : Disopyramide, imipramine, and amitriptyline bind to a common site on the transient outward K⁺ channel. *J Cardiovasc Pharmacol* 32 : 521, 1998
- 30) Wang DW, Kiyosue T, Sato T, Arita M : Comparison of the effects of class I anti-arrhythmic drugs, cibenzoline, mexiletine and flecainide, on the delayed rectifier K⁺ current of guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 28 : 893, 1996
- 31) Virag L, Varro A, Papp FG : Effect of disopyramide on potassium currents in rabbit ventricular myocytes. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 357 : 268, 1998