複合的抗不整脈薬の細胞電気薬理： アミオダロンを中心として

児玉逸雄*¹ 神谷香一郎*¹ 外山淳治*²

器質的な心疾患を有する患者の不整脈治療薬として、多数の分子標的に作用する薬物の有用性が注目を集めている。その代表はアミオダロンである。アミオダロンの心筋に対する電気生理学的な作用は急性効果と慢性効果に分けて考える必要がある。急性作用としては、NaチャンネルやCaチャンネル電流を抑制するだけでなく、電位作動性とリガンド作動性のKチャンネル電流を抑制する。慢性効果の主体は刺激頻度非依存性の活動電位持続時間（APD）延長である。APD延長は電位依存性Kチャンネルの電流密度減少に起因しており、薬物によるチャンネルのリモデリングと考えられる。このリモデリングは甲状腺ホルモンを介して行われる可能性がある。最近ではアミオダロンに匹敵する抗不整脈作用があり、かつ心外性の副作用が少ない薬物を開発する試みもさかんに行われている。

（心電図20：No.3, 202～208, 2000）

I. はじめに

不整脈に対する薬物治療の考え方は、過去10年の間に大きな変貌をとげた。CAST^{1), 2)}, SWORD³⁾をはじめとする大規模臨床試験の結果、Naチャンネル抑制を主作用とする薬物や、純粋なKチャンネル抑制

薬の問題点と限界が浮き彫りにされた。この混乱の時代にあって、いまアミオダロンのような複数の作用点（標的分子）を有する薬物の生命予後改善効果に大きな期待と関心が集まっている⁴⁾。本稿ではアミオダロンの多彩な細胞電気薬理作用を急性効果と慢性効果に分けて述べるとともに、アミオダロン類似薬や、それ以外の複合的抗不整脈薬のプロフィールについても触れてみたい。

II. アミオダロン

アミオダロンは初期（1970年代）の研究では、長期投与を行うと、心筋の活動電位持続時間（APD）と不応期を延長させることが示され、以来Vaughan

Key Words

- アミオダロン
- イオンチャンネル
- ドロネダロン
- Sicilian Gambit

*1 名古屋大学環境医学研究所・循環器分野
(〒464-8601 愛知県名古屋市中種区不老町)

*2 愛知県立尾張病院

Williams分類のⅢ群に属する薬物と考えられてきた。しかし、その後の研究でアミオダロンにはⅠ群薬や、Ⅱ群薬、Ⅳ群薬にも似た作用があることが明らかにされるとともに、甲状腺機能修飾作用、膜のリン脂質代謝を変える作用、ある種のサイトカイン産生を阻害する作用などもあることがわかってきた⁵⁾。アミオダロンの心臓薬理作用を複雑で難解なものにしているもう1つの理由は投与期間、投与方法によって薬効が異なることである⁵⁾。

1. 急性作用

アミオダロンの急性作用については、単離心筋細胞や多細胞心筋標本を用いた動物実験によって、この薬物がNaチャンネルやCaチャンネルを通る内向き電流を抑制するだけでなく、Kチャンネルを通る外向き電流も抑制することが明らかにされている^{5), 6)}。このうちNaチャンネル電流 (I_{Na}) に対する作用は不活性化チャンネルブロックが主体であり、薬物とチャンネルの結合・解離キネティクスが速いことから、リドカインに類似している。L型Caチャンネルに対しても

かなり強い抑制作用があり、その作用は静止電位の減少や、細胞刺激頻度の増加により増強される（膜電位依存性、使用依存性）。心筋のKチャンネルには膜電位作動性のものと、リガンド作動性のものがあるが、アミオダロンはいずれのタイプに対しても抑制作用を示す。前者のうちの遅延整流K電流 (I_K) や、後者のムスカリン性K電流 ($I_{K, ACh}$) および細胞内Na感受性K電流 ($I_{K, Na}$) に対しては、低濃度から強い抑制作用が現れる (IC_{50} 1~3 μM)^{8), 9)}。 I_K には比較的速くチャンネルが活性化され、脱分極側で速やかに不活性化される $I_{K, rapid}$ あるいは I_{Kr} と呼ばれるチャンネル電流と、比較的遅く活性化が進み脱分極側でも不活性化されない $I_{K, slow}$ あるいは I_{Ks} と呼ばれるチャンネル電流がある。 I_{Kr} , I_{Ks} に対する特異的なブロッカーを用いた我々の実験では、アミオダロンの急性作用は I_{Kr} 抑制が主体であることが示された (図1)¹⁰⁾。アフリカツメガエルのクローンKチャンネルを用いた実験では、アミオダロンがHERGチャンネル電流 (I_{Kr} に相当する) を濃度依存性に抑制するが、

図1 ウサギ心室筋細胞の遅延整流K⁺電流急速活性化成分 (I_{Kr}) に対するアミオダロンの急性効果
A: 遅延整流K⁺電流の遅い活性化成分 (I_{Ks}) に対する選択的な抑制作用をもつchromanol 293B (30M) 作用下で観察される I_K を I_{Kr} とみなし、アミオダロン (1~10 μM) の急性作用を検討した。B: I_{Kr} の電流・電圧曲線 ○: コントロール ●, ▲: アミオダロン 1 μM , 10 μM * $p < 0.05$ vs. コントロール

KvLQT1/minK チャンネル電流 (I_{Ks} に相当する) は抑制しないことが確かめられた。高濃度のアミオダロンでは内向き整流 K 電流 (I_{K1}) も抑制される¹¹⁾。

心筋活動電位の APD に対するアミオダロンの急性効果 (以下急性アミオダロン) は心筋の種類や動物種, 実験条件によって異なる。これは心筋再分極を規定するイオン電流の多様性のためである。アミオダロンによる内向き電流抑制の効果が外向き電流抑制の効果を上回った場合には APD の短縮が生じ, 逆の場合には APD の延長 (軽度) が生ずると考えられる⁵⁾。

急性アミオダロンには心筋細胞膜の Na/K ATPase 抑制作用 (Na^+ 感受性低下による), 心筋 β 受容体密度減少作用, 交感神経終末のノルエピネフリン過剰作用などがあることが報告されている^{6), 12)}。

2. 慢性作用

アミオダロンの慢性作用の主体は APD と不応期の延長であり, 興奮性・伝導性に対する作用は少ない (I_{Na} , I_{Ca} に対する抑制作用は弱い)^{5), 6)}。アミオダロンの慢性効果 (以下慢性アミオダロン) APD 延長作用は刺激頻度に依存せず, 高頻度刺激下でも減弱しない。これは他の III 群薬に分類される薬物 (ソタロール, ニフェカレントなど) の APD 延長効果が逆頻度依存性を示すという特性 (刺激頻度が高くなると減弱する) と対照的である^{5), 6)}。慢性アミオダロンによる APD 延長の機序については I_K と I_{to} (一過性外向き電流) の電流密度減少を示す実験結果が報告されている (図 2)^{5), 6)}。 I_{K1} , I_{Ks} に対する選択的な遮断薬を用いた我々の実験では, 慢性アミオダロンによるウサギ心室筋細胞 I_K 電流密度の減少が主とし

図2 ウサギ心室筋細胞の一過性外向き電流 (I_{to}) と遅延整流 K^+ 電流 (I_K) に対するアミオダロンの慢性効果

ウサギにアミオダロン (100 mg/kg) を4週間経口投与した後, 心室筋細胞を単離し, whole-cell clamp 法で4-aminopyridine (4AP) 感受性 I_{to} (A) と I_K (B) を記録した。コントロールとしては無処置のウサギから単離した心室筋細胞を用いた。 I_{to} と I_K のそれぞれについて, 膜電流と膜容量から電流密度を算出し, 電流密度・電圧曲線を作成した。 ○: コントロール ($n = 6 \sim 16$) ●: アミオダロン投与後 ($n = 6 \sim 9$)
* $p < 0.05$ vs. コントロール

て I_{Ks} の減少によるものであることが示された¹⁰⁾。慢性アミオダロンがどのようなメカニズムでKチャネルの電流密度を減少させるかについては、まだよくわかっていないが、それらのチャネル遺伝子の発現が低下する (down regulation) 可能性が示唆されている^{5), 6)}。

慢性アミオダロンには心筋の交感神経 α , β 受容体密度を減少させる作用や, Na/K ATPase活性を低下させる (α 2サブユニットの発現低下による) 作用もある⁶⁾。

3. アミオダロンの代謝産物

アミオダロンの長期投与を行うと, 未変化体だけでなく, その活性代謝産物 (デスエチルアミオダロン, DEA) が血漿中および心筋組織に蓄積することが知られている⁶⁾。DEAの薬理作用はアミオダロンと類似しているが, 急性効果としてのNaチャネルに対する抑制作用や, 心室伝導抑制作用はアミオダロンよりも強力であることが示されている⁶⁾。アミオダロンを生体に長期間投与した場合, 前述の慢性作用に加えて, 心筋組織や血中に存在するアミオダロン (未変化体) とDEA自体のもつ急性作用も現れるため, 全体としては複雑な様相を呈することになる。Naチャネル依存性の組織の活動電位立ち上

がり速度 (V_{max}) や, 伝導速度に対する慢性アミオダロンの効果が報告者によって異なる理由の1つとして, 心筋組織へのアミオダロンやDEA蓄積の差が考えられる⁶⁾。

4. アミオダロンと甲状腺ホルモン

アミオダロンとDEAにはそれぞれ1分子に2つのヨードが含まれており, それらの化学構造は甲状腺ホルモン (T_3 , T_4) に類似している。また, 慢性アミオダロンにより生ずる心筋電気特性の変化は, 甲状腺機能低下の際に起きる変化と似ている。これらの事実から慢性アミオダロンの心臓作用の一部が甲状腺ホルモンを介する作用であるとする仮説が提唱されている^{5), 6)}。

アミオダロンが T_3 の作用を妨げ, 心筋に甲状腺機能低下様の状態を作る仕組みについては, (1) 不活性化型の T_4 から活性型の T_3 への転換を促す酵素 (5' DI) の阻害, (2) T_3 または T_4 の細胞内取りこみ抑制, (3) 核内 T_3 受容体への T_3 結合阻害, および (4) T_3 受容体サブタイプ (特に心筋に多く存在する $\alpha 1$, $\beta 1$) の発現低下などが考えられている^{5), 6), 13), 14)}。このうち (1) については, 5' DIを選択的に阻害する化合物 (iopanoic acid) を投与しても慢性アミオダロンの心臓作用を再現できないことから否定的で

図3 ラット培養心筋細胞の K^+ 電流に対する T_3 とアミオダロンの相互作用

I_{to} : 4-AP感受性一過性外向き電流, I_{sus} : 4-AP非感受性の持続性 K^+ 電流。グラフの縦軸は電流密度, 横軸は培養液中の T_3 濃度を示す。○, □: アミオダロン非存在下 ●, ■: アミオダロン ($1 \mu M$) 存在下 ($n = 5 \sim 7$)。〔文献15〕より引用〕

あり，(2)～(4)の可能性のほうが大きい．ラット培養心筋細胞を用いた我々の実験では， T_3 依存性の K チャネル電流 (I_{to} ， I_{sus}) 発現増加に対して，アミオダロン長時間 (72時間) 添加が競合的あるいは非競合的な阻害作用を発揮することが確かめられた (図3)¹⁵⁾．

Ⅲ. アミオダロン類似薬

アミオダロンには多彩な心外性の副作用があり，その臨床有用性が妨げられている．特に，間質性肺炎に代表される肺毒性は重大な結果をもたらすことがある¹⁶⁾．そこでアミオダロンに匹敵する抗不整脈作用があり，かつ副作用の少ない薬物を開発する試みが，さかんに続けられている．Benzofuran 骨格をもつアミオダロン類似薬 (amiodarone analogues, 図4) の1つであるドロネダロン (SR-33589) はアミオダロンからヨードを取り除いた構造の化合物であり，イヌやラットの心筋梗塞モデルを用いた実験では抗細動作用や急性期の死亡率低下作用があることが確かめられている^{17), 18)}．ドロネダロンの心筋に対する電気生理学的作用はアミオダロンに類似しており，急性作用としては I_{Na} ， I_{CaL} ， I_{CaT} ， I_{Kr} ， I_{Ks} ， I_{K1} ， I_f を抑制することや，交感神経遮断作用があることが示されている¹⁹⁾．慢性作用としては，最近ウサギを用いた実験でアミオダロンと同程度のAPD延長作用があることが報告された²⁰⁾．

Ⅳ. その他の薬物

K チャネル抑制による再分極遅延作用をもつ複合的抗不整脈薬としては，この他にベプリジル，カルベジロールなどがある．ベプリジルには I_{Na} ， I_{CaL} ， I_{CaT} に対する抑制作用に加えて， I_K (I_{Kr} ， I_{Ks})， I_{to} ， I_{K1} ， I_{KAch} ， I_{KNa} ， I_{KATP} を抑制することが報告されており，その薬理作用のプロフィールはアミオダロン急性作用とかなりよく似ている^{21)～23)}．刺激頻度非依存性のAPD延長作用もある．ただし，交感神経遮断作用は無い．カルベジロールは非選択的な交感神経遮断および遮断作用をもつ薬物であり，心不全改善作

アミオダロン

ドロネダロン
(SR-33589)

ATI-2001

図4 アミオダロン類似薬 (化学構造)

用に加えて，抗不整脈作用もあることが報告されている．我々がウサギ心室筋細胞を用いて行った実験では，この薬物に刺激頻度非依存性APD延長作用と， I_{Kr} ， I_{to} および I_{CaL} に対する抑制作用があることが確かめられた²⁴⁾．

Ⅴ. Gambitプロフィール

Sicilian Gambitでは抗不整脈薬の多彩な薬理作用をスプレッドシートで表示している²⁵⁾．アミオダロンについて，原本では横一列のシートであらわされているが，実際にはそのプロフィールは急性作用と慢性作用に分けて表示すべきである．急性アミオダロンの主な標的分子は Na チャネル， Ca チャネルおよび K チャネルであり， K チャネルについては I_{Kr} ， I_{KAch} ， I_{KNa} が重要である．慢性アミオダロンは K チャ

薬 物	チャネル				受容体						ポンプ	臨床効果			ECG作用			
	Na			Ca	K	I _f	α	β	M ₂	A ₁	Na/K ATPase	左室 機能	洞 調律	心外性 副作用	PR	QRS	JT	
	Fast	Med	Slow															
急性作用																		
アミオダロン	↓				●		○	○				↓	↓→	○	↑	↑→	→	
慢性作用																		
アミオダロン				○	●						○	→	↓	●	→	→	↑	
ベプリジル																		
ベプリジル	○			●								?	↓	○			↑	
カルベジロール																		
カルベジロール				●														

図5 アミオダロン、ベプリジル、カルベジロール薬理作用のスプレッドシート表示 (Sicilian Gambit)

I : Naチャネルブロックは主として不活性化状態 (I) で生じる。力価は円で表示した (○ : 弱い, ◐ : 中等度, ● : 強い)。矢印は臨床効果, 心電図変化の方向を示す (増大, 減少, または不変)。

[文献25)より引用改変]

ネル (特に I_{Ks} , I_{to}) の電流密度を低下させてAPD延長をもたらすとともに, 交感神経受容体 (α , β) の密度を減少させる。Na/K ATPase (α 2サブユニット) の発現を抑制する作用もある。心臓外の副作用は慢性投与の場合に特に問題となる。心電図変化については慢性投与に限ってJT (QT) 延長が生じ, 伝導抑制は急性作用で現れる (図5)。

ベプリジルに関しては最近の報告まで加えると, 原本を一部修正して図5中段のようにすべきであろう。カルベジロールは原本には記載されていないが, 標的分子に対する作用は図5下段のようになる (臨床作用については十分なデータが報告されていない)。

VI. おわりに

心筋再分極遅延作用をもつ複合的抗不整脈薬の電気生理学的な薬理作用を概説した。アミオダロンは急性効果として多くの標的分子に作用するだけでなく, 慢性効果として心筋細胞の抗不整脈リモデリングをもたらすと考えられる。このリモデリングには, イオンチャネルや受容体の発現修飾が含まれており, それらの一部は甲状腺ホルモンを介して行われ

ている可能性がある。しかし, この仮説に対しては異論を唱える研究も報告されている²⁶⁾。

アミオダロン類似薬のうちの1つであるドロネダロンは心臓に対してアミオダロンによく似た電気生理学的作用を示すことが報告され注目を集めている。しかし, この薬物の慢性作用や心臓外の副作用については, まだ十分な研究が行われておらず, 今後の課題である。ベプリジルとカルベジロールについてはそれらの薬物がもつ多彩な作用点をよく理解し, 利点と限界をわきまえた臨床使用を心がけるべきであろう。

[文 献]

- 1) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 321: 406, 1989
- 2) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators : Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N Engl J Med 327: 227, 1992

- 3) Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al : Preliminary mortality results from the survival with oral d-sotalol (SWORD) trial (Abstr.). J Am Coll Cardiol February: 15A, 1995
- 4) Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators : Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. Lancet 350: 1417, 1997
- 5) Kodama I, Kamiya K, Toyama J: Cellular electropharmacology of amiodarone. Cardiovasc Res 35: 13, 1997
- 6) Kodama I, Kamiya K, Toyama J : Amiodarone Ionic and cellular mechanisms of action of the most promising Class III agent. Am J Cardiol 84: 20R, 1999
- 7) Matsumori A, Ono K, Nishio R, et al : Amiodarone inhibits production of tumor necrosis factor? by human mononuclear cells: a possible mechanism for its effect in heart failure. Circulation 96: 1386, 1997
- 8) Watanabe Y, Hara Y, Tamagawa M, et al : Inhibitory effect of amiodarone on the muscarinic acetylcholine receptor-operated potassium current in guinea pig atrial cells. J Pharmacol Exp Ther 279: 617, 1996
- 9) Mori K, Saito T, Masuda Y, et al : Effects of class III antiarrhythmic drugs on the Na⁺-activated K⁺ channel in guinea pig ventricular cells. Br J Pharmacol 119: 133, 1996
- 10) Kamiya K, Yoshida S, Hojo M, et al : Differential effects of acute and chronic administration of amiodarone on E-4031-sensitive component (I_{Kr}) and chromanol 293B-sensitive component (I_{Ks}) on the delayed rectifier potassium current in rabbit ventricular myocytes. (Abst.) Circulation 98: SI-373, 1998
- 11) Sato R, Koumi S, Singer DH, et al : Amiodarone blocks the inward rectifier potassium channel in isolated guinea pig ventricular cells. J Pharmacol Exp Ther 269: 1213, 1994
- 12) Du X-J, Esler MD, Dart AM : Sympatholytic action of intravenous amiodarone in the rat heart. Circulation 91: 462, 1995
- 13) Drvota V, Bronnegard M, Haggblad J, et al : Downregulation of thyroid hormone receptor subtype mRNA levels by amiodarone during catecholamine stress in vitro. Biochem Biophys Res Commun 3: 991, 1995
- 14) Shahrara S, Drvota V : Thyroid hormone α 1 and β 1 receptor mRNA are downregulated by amiodarone in mouse myocardium. J Cardiovasc Pharmacol 34: 261, 1999
- 15) Guo W, Kamiya K, Toyama J : Evidence of antagonism between amiodarone and triiodothyronine on the K⁺ channel activities of cultured rat cardiomyocytes. J Mol Cell Cardiol 29: 617, 1997
- 16) Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, et al : Adverse effects of low dose of amiodarone: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 30: 791, 1997
- 17) Mannings AS, Bruyninckx C, Ramboux J, et al : SR33589, a new amiodarone-like agent: effect on ischemia- and reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats. J Cardiovasc Pharmacol 26: 453, 1995
- 18) Mannings AS, Thisse V, Hodeige D, et al : SR33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: electrophysiologic effects in anesthetized dogs. J Cardiovasc Pharmacol 25: 252, 1995
- 19) Gautier P, Nisato D : Pharmacology of dronedarone. Fundamental & Clinical Pharmacol 13: 72s (abstract), 1999
- 20) Sun W, Sarma JSM, Singh B : Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart. Comparison with amiodarone. Circulation 100: 2276, 1999
- 21) 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. Br J Pharmacol 116: 2750, 1995
- 22) Li Y, Sato T, Arita M : Bepridil blunts the shortening of action potential duration caused by metabolic inhibition via blockade of ATP-sensitive K⁺ channels and Na⁺-activated K⁺ channels. J Pharmacol Exp Ther 291: 562, 1999
- 23) Wang J-C, Kiyosue T, Kiriya K, Arita M : Bepridil differentially inhibits two delayed rectifier K⁺ currents, I_{Kr} and I_{Ks}, in guinea-pig ventricular myocytes. Br J Pharmacol 128 (8) : 1733, 1999
- 24) Cheng J, Niwa R, Kamiya K, Toyama J, Kodama I : Carvedilol blocks the repolarizing K⁺ currents and the L-type Ca²⁺ current in rabbit ventricular myocytes. Eur J Pharmacol 376: 189, 1999
- 25) Members of the Sicilian Gambit : Antiarrhythmic therapy: a pathophysiological approach. Armonk NY Futura 1994
- 26) Bosch RF, Li GR, Gaspo R, et al : Electrophysiologic effects of chronic amiodarone therapy and hypothyroidism, alone and in combination, on guinea pig ventricular myocytes. J Pharmacol Exp Ther 289: 156, 1999