

不整脈の分子薬理学 柳澤輝行

東北大学医学部薬理学II 20200525 15時30分

I. 不整脈

正常心拍動と心電図

不整脈の発生機序 Mechanisms of arrhythmias

興奮生成の異常 Disturbances of impulse formation

興奮伝導の異常 Disturbances of impulse conduction

オンライン講義

事前資料配布

事前質問で改訂

II. 抗不整脈薬の作用機序と治療機序

A. Na⁺ channel 遮断薬 (Class 1、I群)

B. β 遮断薬 (Class 2、II群)

C. K⁺ channel 遮断薬 (Class 3、III群)

D. Ca²⁺ channel 遮断薬 (Class 4、VI群)

E. その他

(補) 不整脈治療のまとめなど

参考文献・教科書

- 不整脈薬物治療に関するガイドライン(2009年改訂版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_kodama_h.pdf;
抗不整脈薬分類 Sicilian Gambit
- Katzung's Basic & Clinical Pharmacology; カッツング薬理学
- 新薬理学入門、南山堂
- イラストレイテッド薬理学、丸善出版

I. 不整脈

不整脈とは

正常心拍動と心電図

ペースメーカー、刺激伝導系

危険な心電図:心室頻拍から心室細動

不整脈の発生機序 Mechanisms of arrhythmias

興奮生成の異常 Disturbances of impulse formation

正常自動能の亢進あるいは低下

異常自動能の発生

遅延後脱分極 (DAD: delayed afterdepolarization)

早期後脱分極 (EAD: early afterdepolarization)

興奮伝導の異常 Disturbances of impulse conduction

リエントリ(一)reentry

不整脈arrhythmiasとは

- (ギリシャ語) A + rhythm
- 正常な心拍動から逸脱した心筋の脱分極からなる。
- 心臓急死 cardiac sudden death の原因となる。
- 薬物療法で問題となるのは主に頻拍性不整脈

アトロピン: 迷走神経性徐拍・房室伝導障害,
その他の徐拍・房室伝導障害

正常拍動 Normal cardiac rhythm

- **site of origin of the impulse** SA node
- **its rate or regularity** 60 - 100 beat/min
変動が10%以下
- **its conduction.** normal pathway
- normal rate (beats/min): SA node (100); AV node (70); His bundle (60); Purkinje fiber (40)

刺激伝導系(自動能を有するもの)

(人名)

上大静脈

洞(房)結節
(ペースメーカー)

100 回/分

房室(田原)結節

80 回/分

右心房

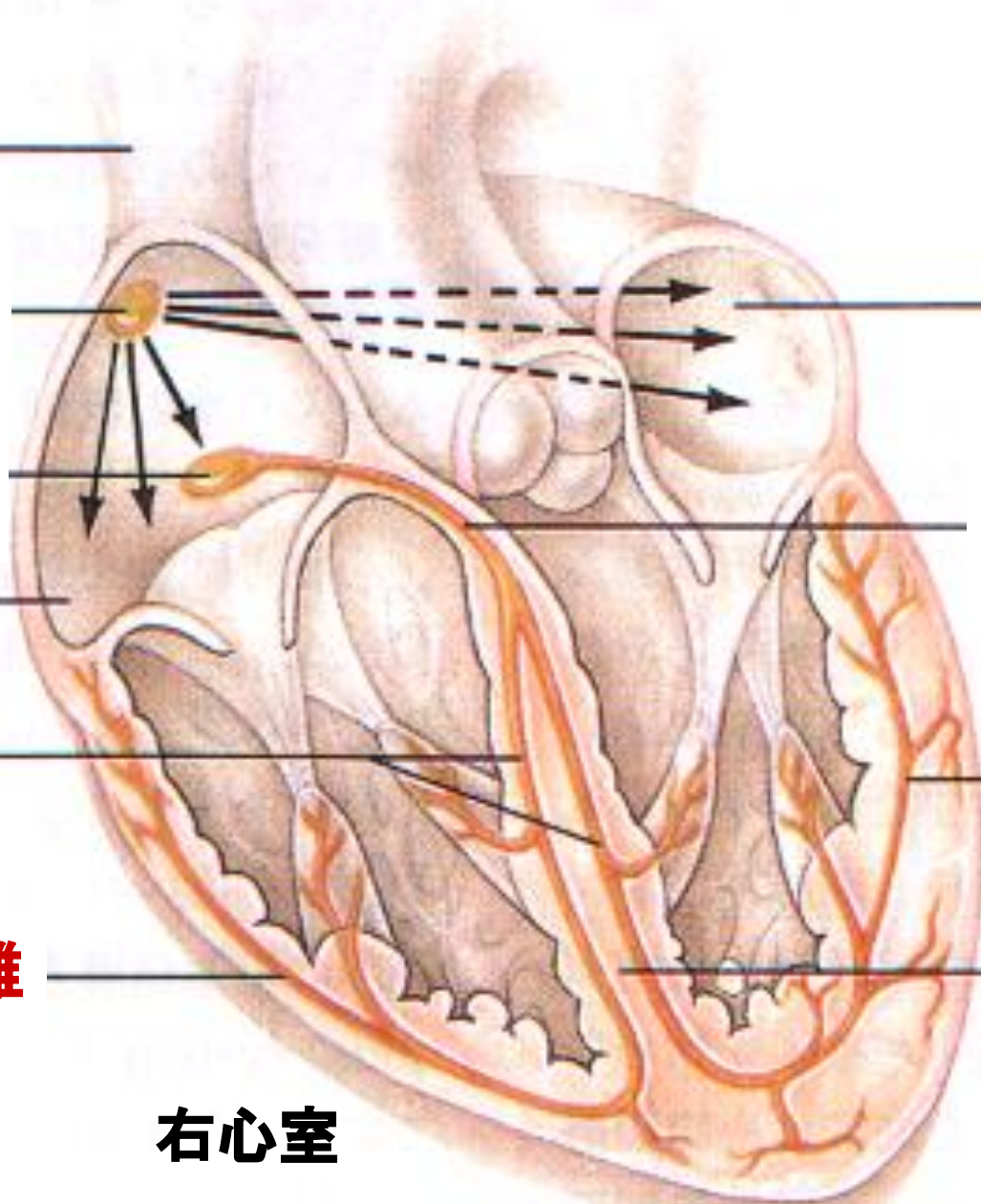
脚

50 回/分

プルキンエ線維

40 回/分

右心室



左心房

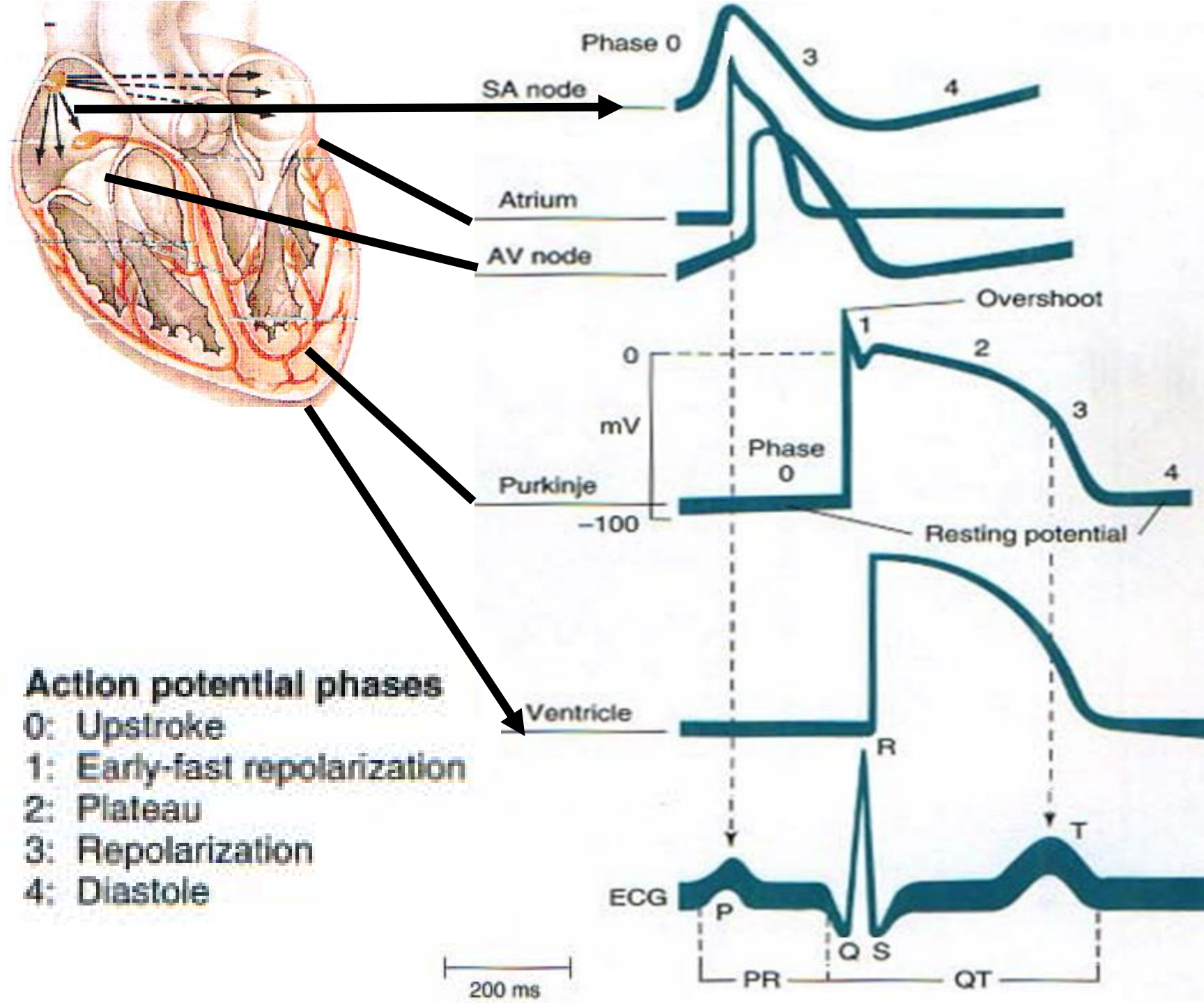
房室(ヒス)束
60 回/分

プルキンエ
線維

40 回/分

心室中隔

左心室

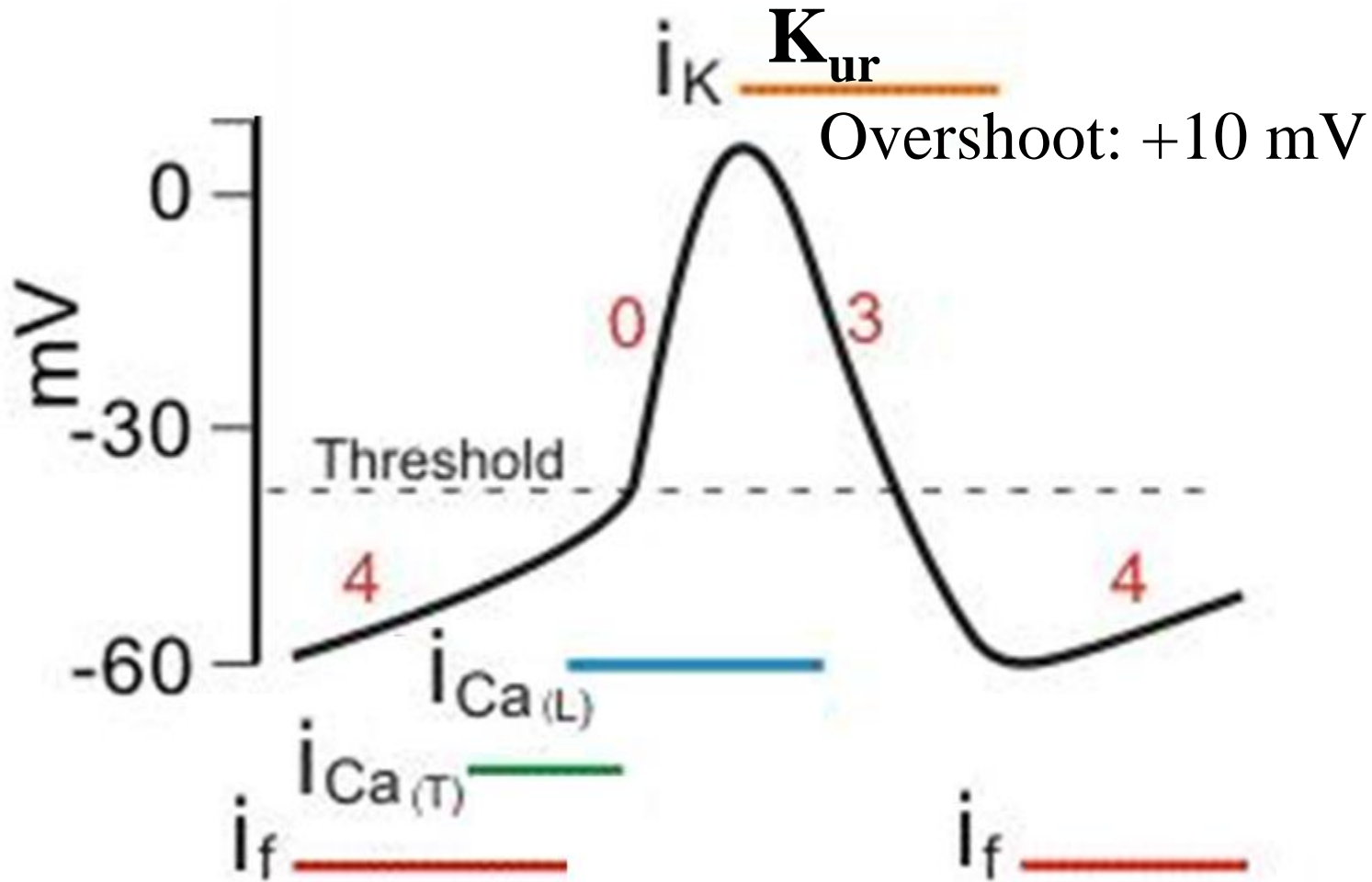


Action potential phases

- 0: Upstroke
- 1: Early-fast repolarization
- 2: Plateau
- 3: Repolarization
- 4: Diastole

200 ms

Sinoatrial nodeの電気活動



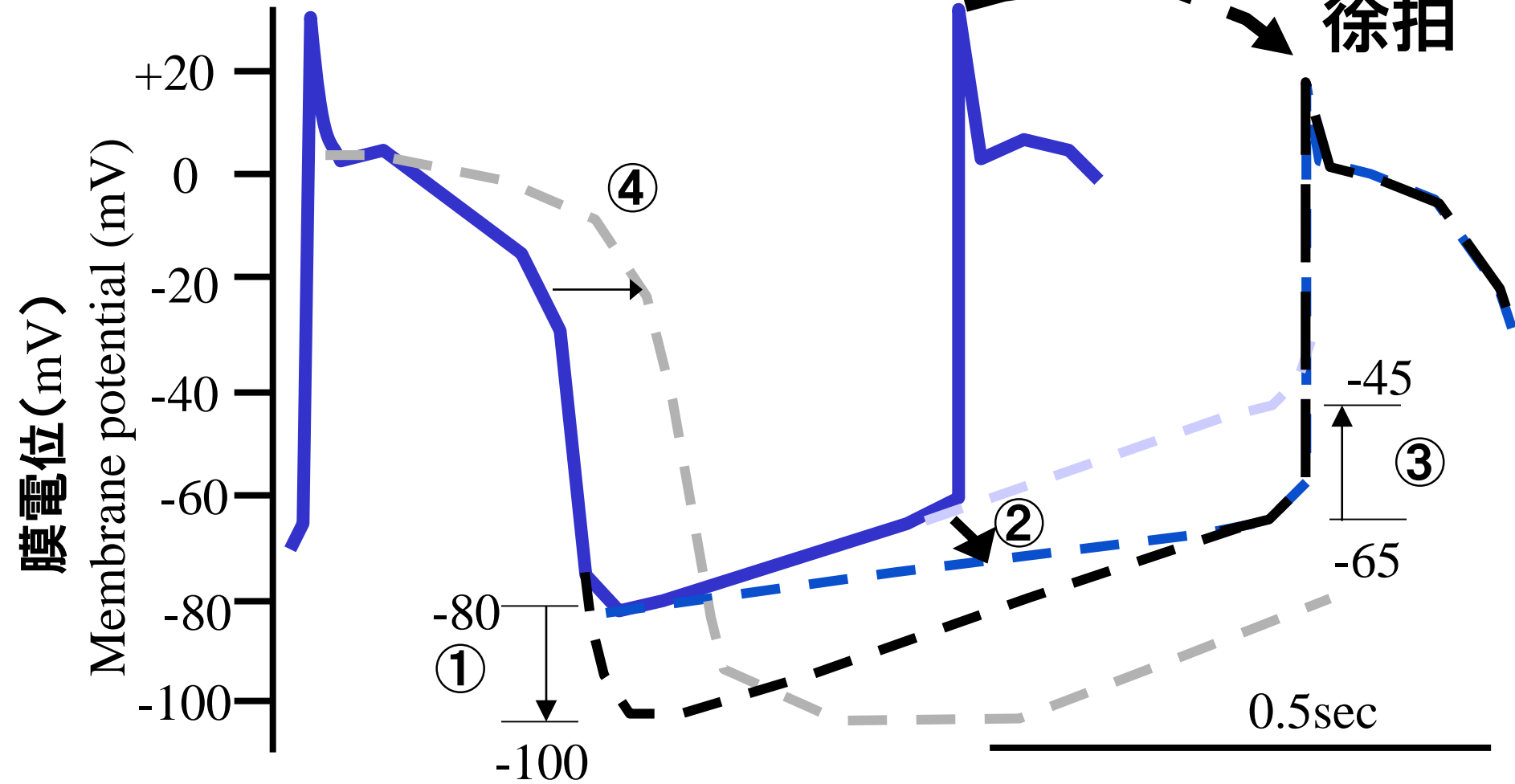
I_f blocker: Bradycardic agent, ivabradine。

HCN (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated) channel 遮断薬の徐拍による慢性心不全治療

徐拍(ペースメーカーカ活動を遅くする)の決定因子

図4-20

徐拍

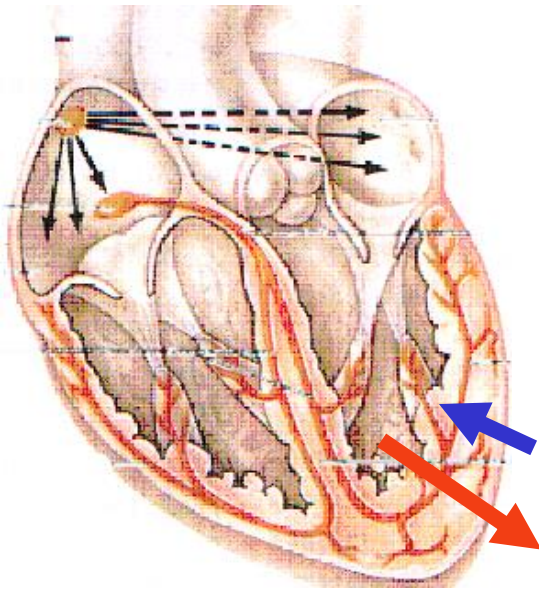


- ①最大拡張期電位の過分極、②ペースメーカー電位の脱分極速度の遅延、
- ③活動電位閾値の上昇、④活動電位持続時間APDの延長

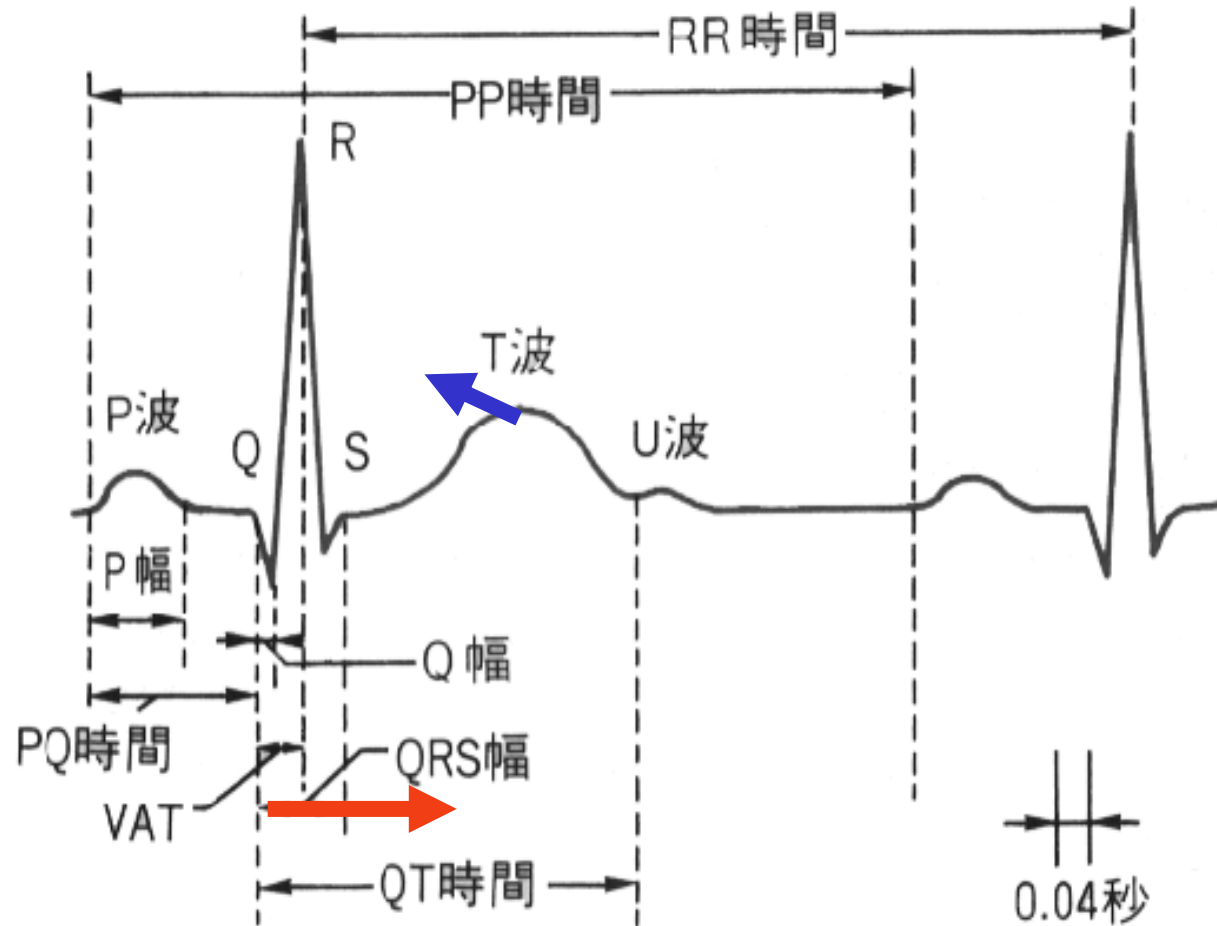
②: 徐拍薬イバブラジンHCNチャネル遮断

刺激伝導系・心室筋興奮/再分極と心電図

どうしてT波は上向きなのか?



●
電極



生理学テキスト
図14-9 参照

興奮は内から外/再分極は外から内

カリウム (K) バランス

低カリウム血症

3~5mEq

高カリウム血症

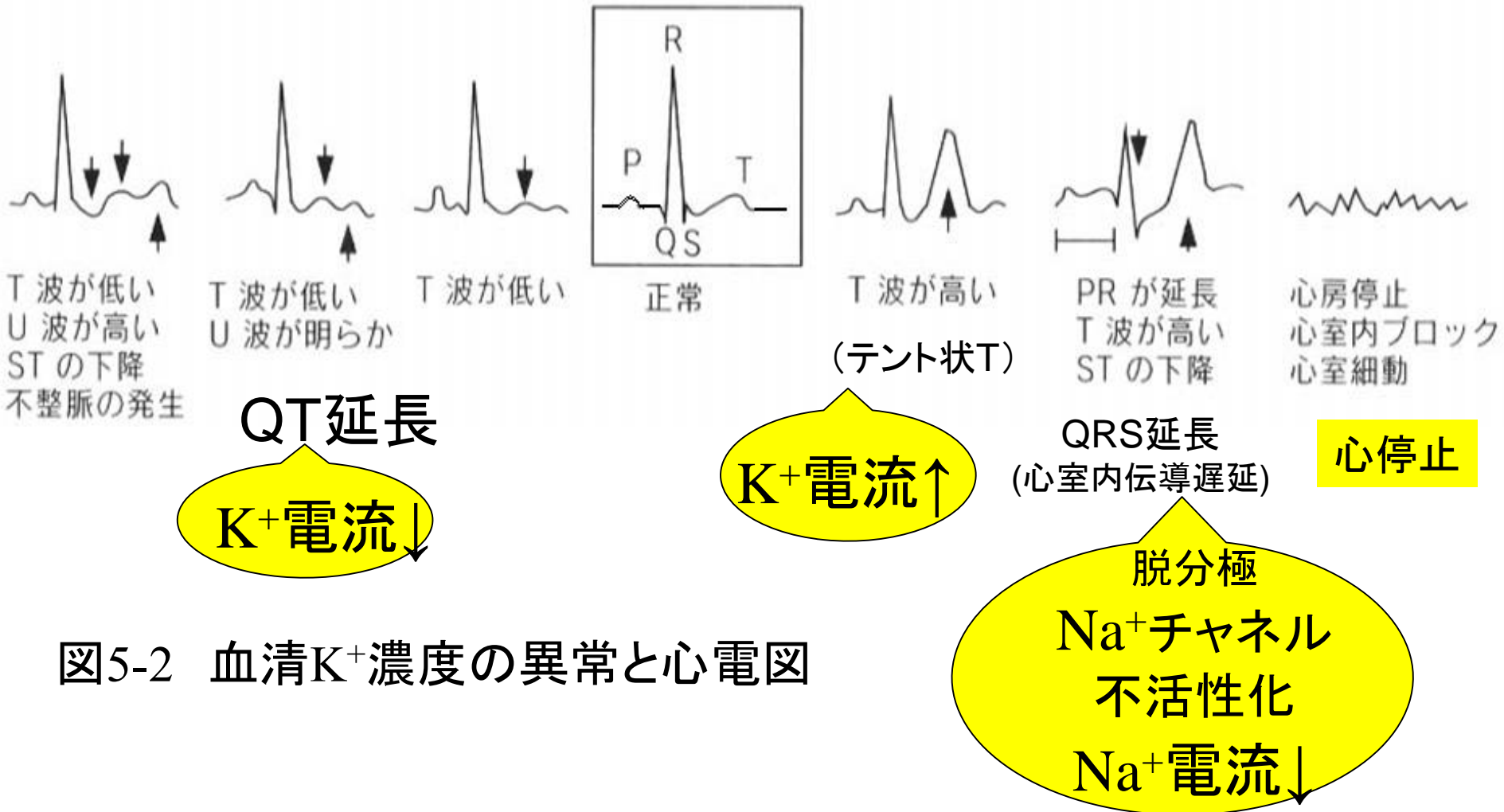
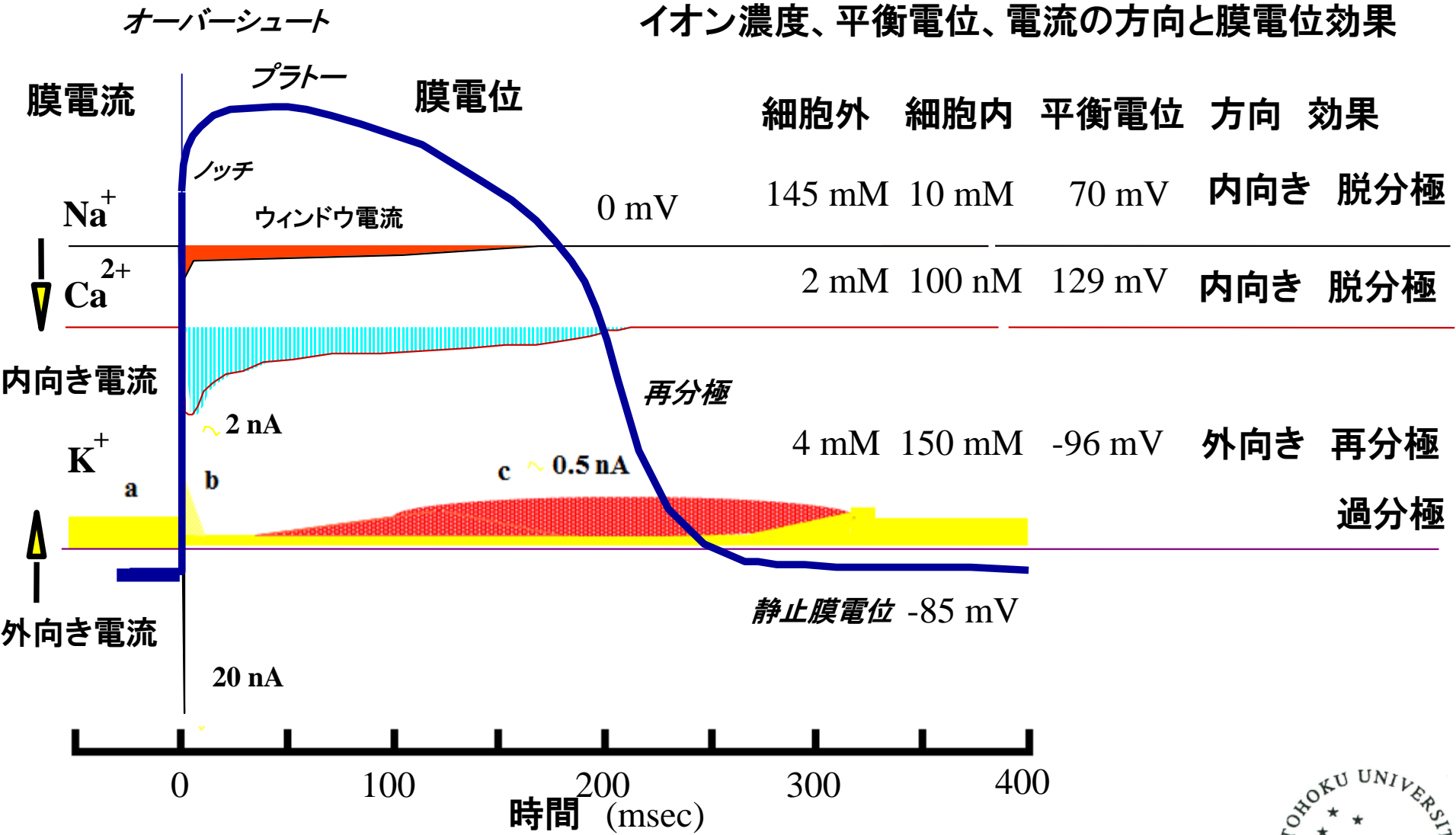


図5-2 血清K⁺濃度の異常と心電図

心筋の膜電位・膜電流・イオンチャネル概観 図2-5

イオン濃度、平衡電位、電流の方向と膜電位効果

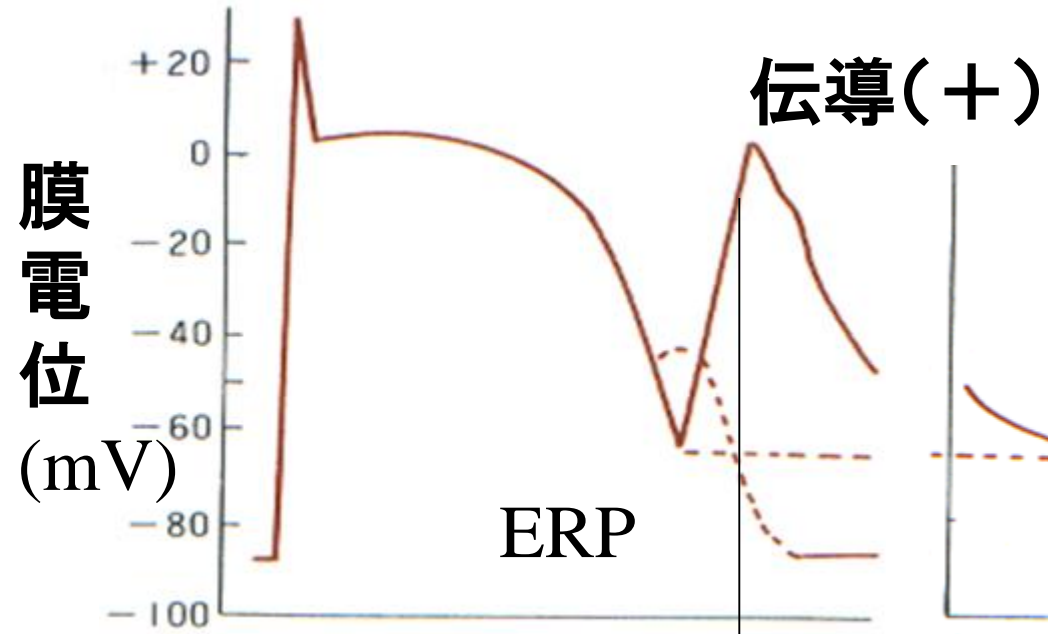


第0, 1, 2, 3, 4 相

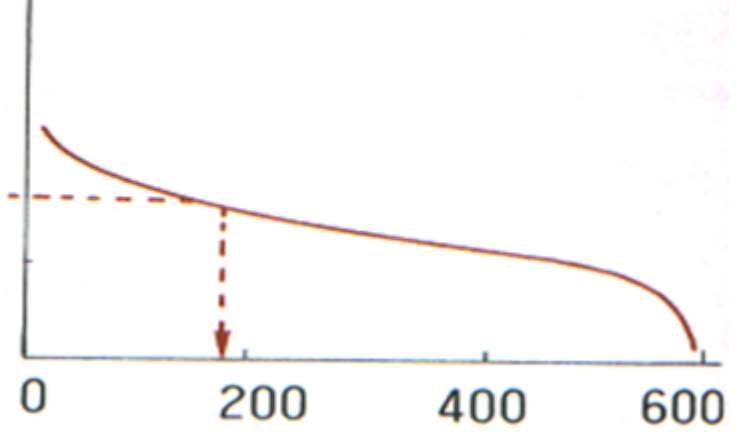


心筋の応答性と反応性

A. 早期刺激に対する反応様式



B. 膜応答性曲線



Na⁺ 電流の指標

C. 閾値曲線

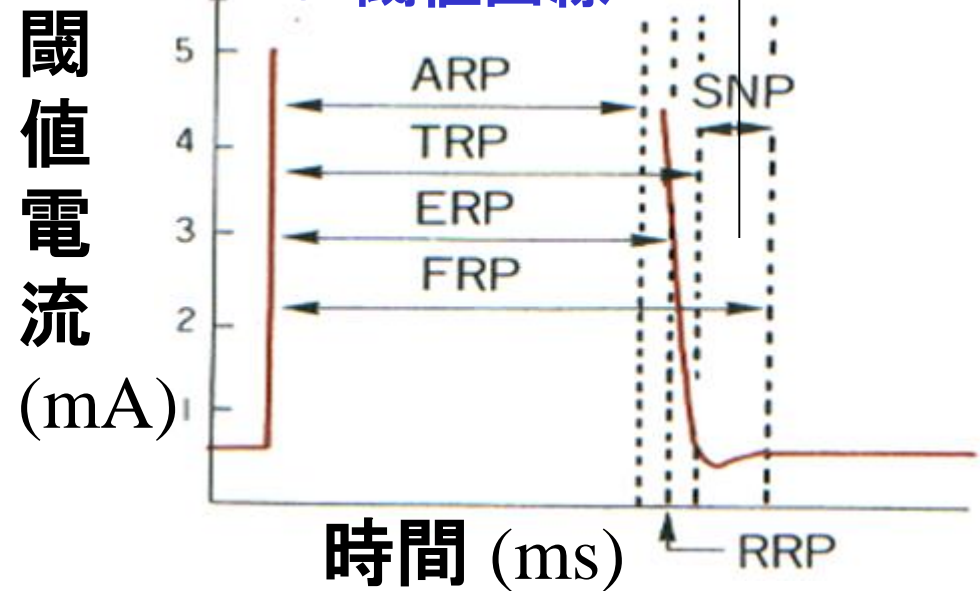


図5-140 新臨床内科学 8th

心筋の応答性と反応性

細胞が一度興奮した後の再分極相には、次の刺激に対して反応しなくなる不応期refractory periodが存在する。

- A. 活動電位での**早期刺激**に対する反応様式
- B. 膜電位と第0相の**最大立ち上り速度**(V_{max} , Na電流の指標)との関係(膜応答性曲線)
- C. 再分極相における**閾値曲線**

絶対不応期ARP、**全不応期TRP**、**有効不応期ERP**、**完全回復時間FRP**、**相対不応期RRP**、および**過常期SNP**.

図5-140 新臨床内科学 8th

不応性refractoriness

二つの刺激の連結期と閾値電流の関係をみたのが閾値曲線(強さ-一期間曲線)である。

- 絶対的不応期absolute refractory periodはどんなに強い電気刺激にも反応しない期間である。
- 相対不応期relative refractory periodは大きな刺激にのみ反応する期間で、絶対的不応期から過常期supernormal period(閾値電流が完全回復期のそれよりも小さくなる時期)が始まるまでである。
- 臨床的には有効不応期effective refractory period(興奮伝播できる活動電位が発生するもっとも早期の刺激までの時間)がよく用いられる。

I. 不整脈

不整脈とは

正常心拍動と心電図

ペースメーカー、刺激伝導系

危険な心電図：心室頻拍から心室細動

不整脈の発生機序 Mechanisms of arrhythmias

興奮生成の異常 Disturbances of impulse formation

正常自動能の亢進あるいは低下

異常自動能の発生

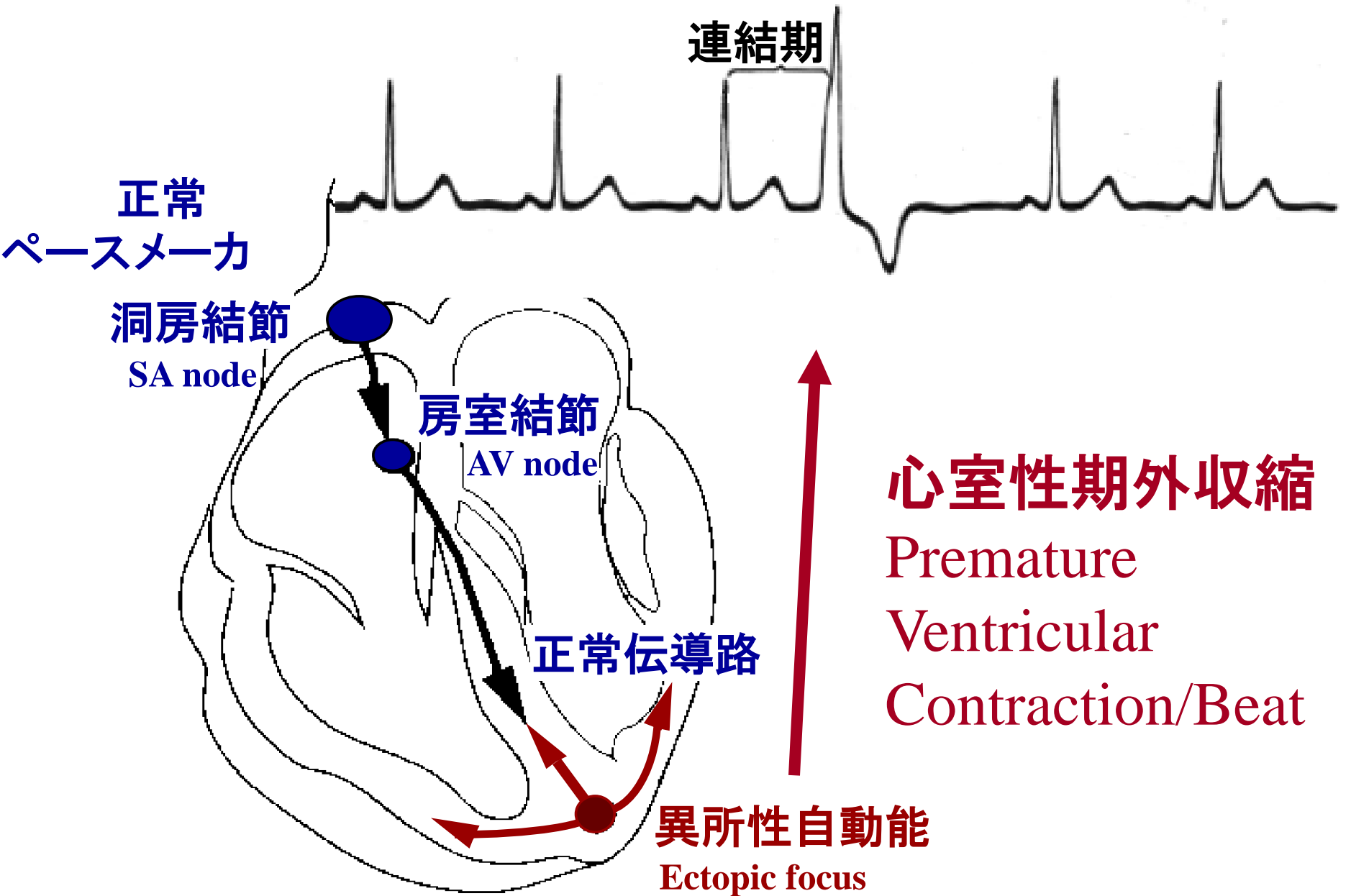
遅延後脱分極 (DAD: delayed afterdepolarization)

早期後脱分極 (EAD: early afterdepolarization)

興奮伝導の異常 Disturbances of impulse conduction

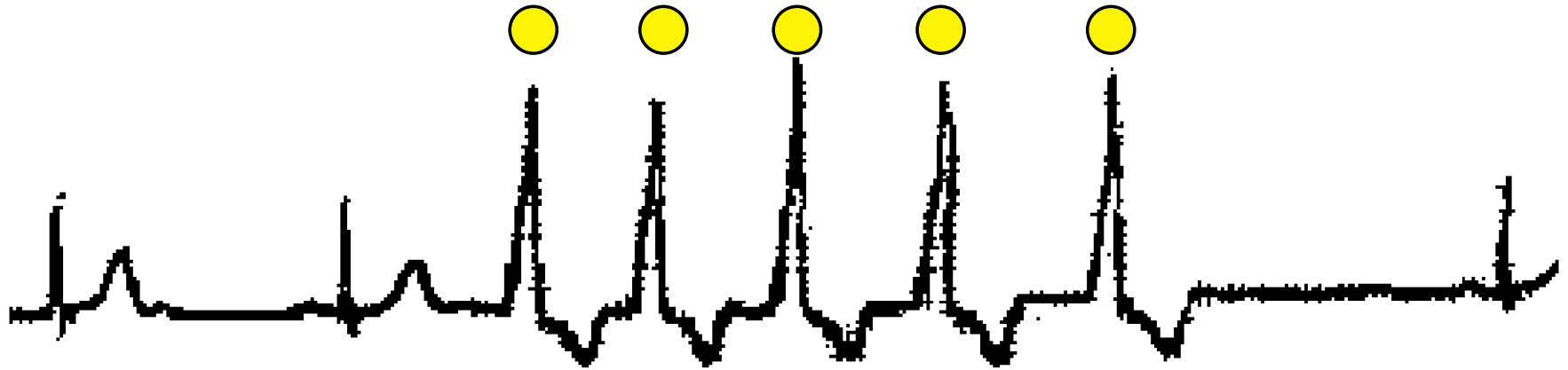
リエントリ(一) reentry

異所性自動能による心室性期外収縮



心室頻拍(short run)

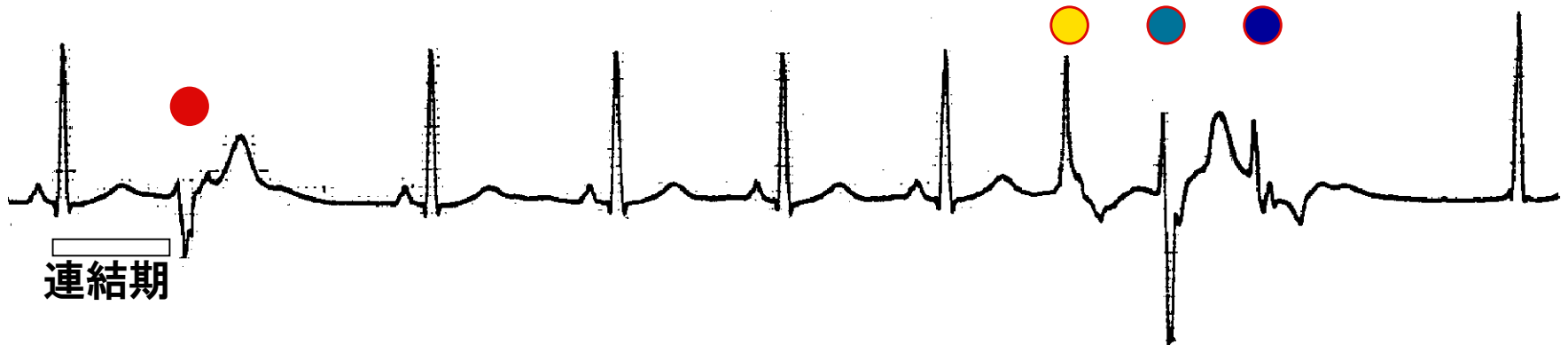
→心室細動



3個以上連発する心室性期外収縮をいう。

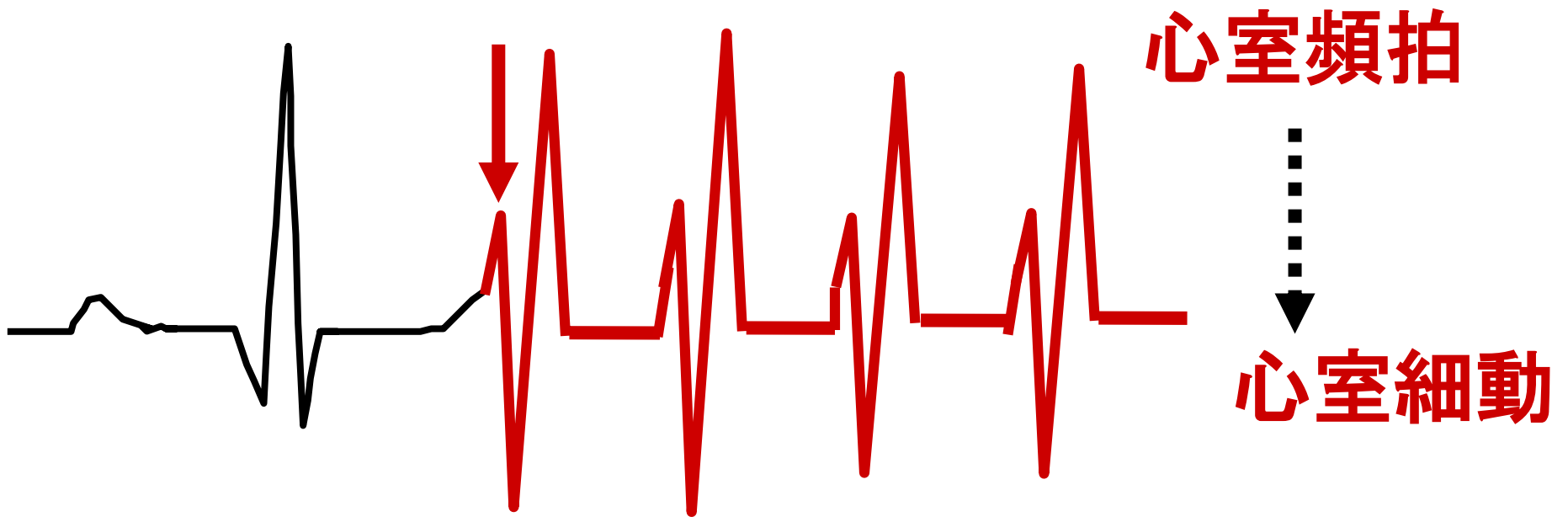
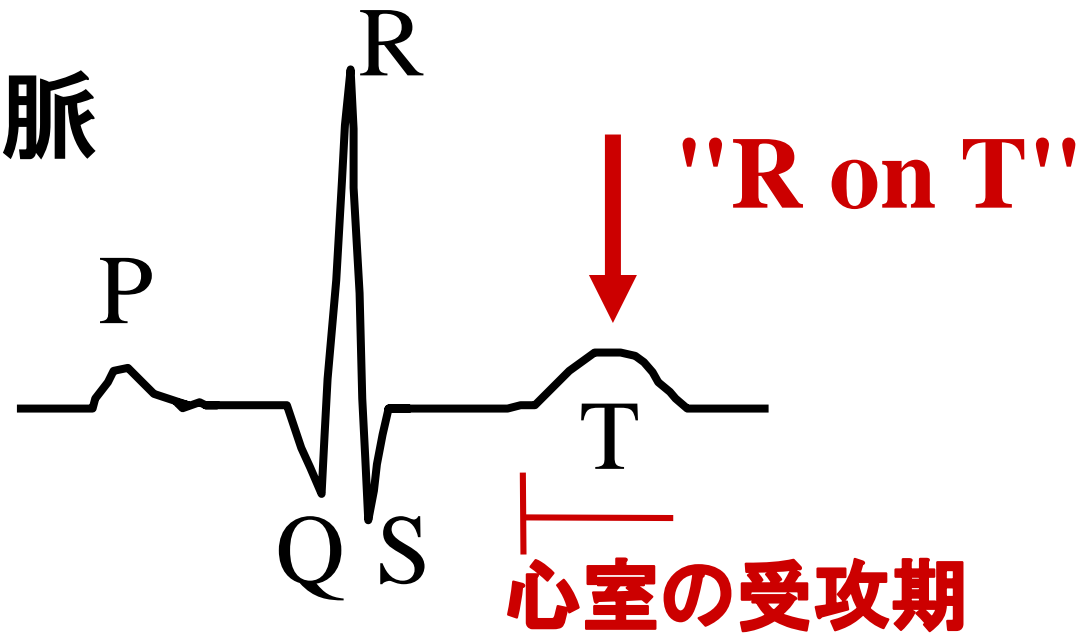
多源性心室性期外収縮

→心室細動



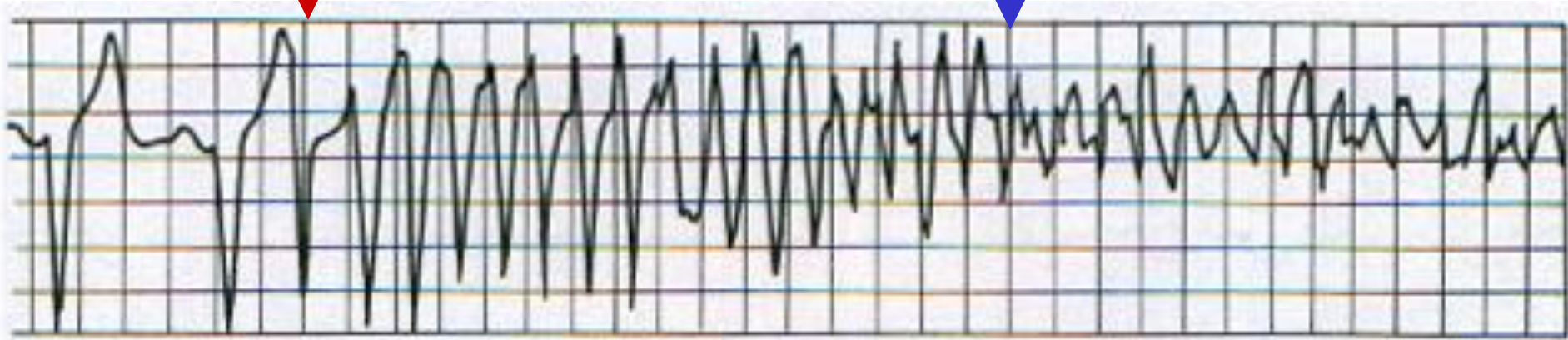
心室性期外収縮が心室内の複数部位から発生すること。期外収縮の連結期とQRS波の形が発生部位ごとに異なる。

図4-22 4)
心室性不整脈



心電図 ElectroCardioGram

↓ R on T現象



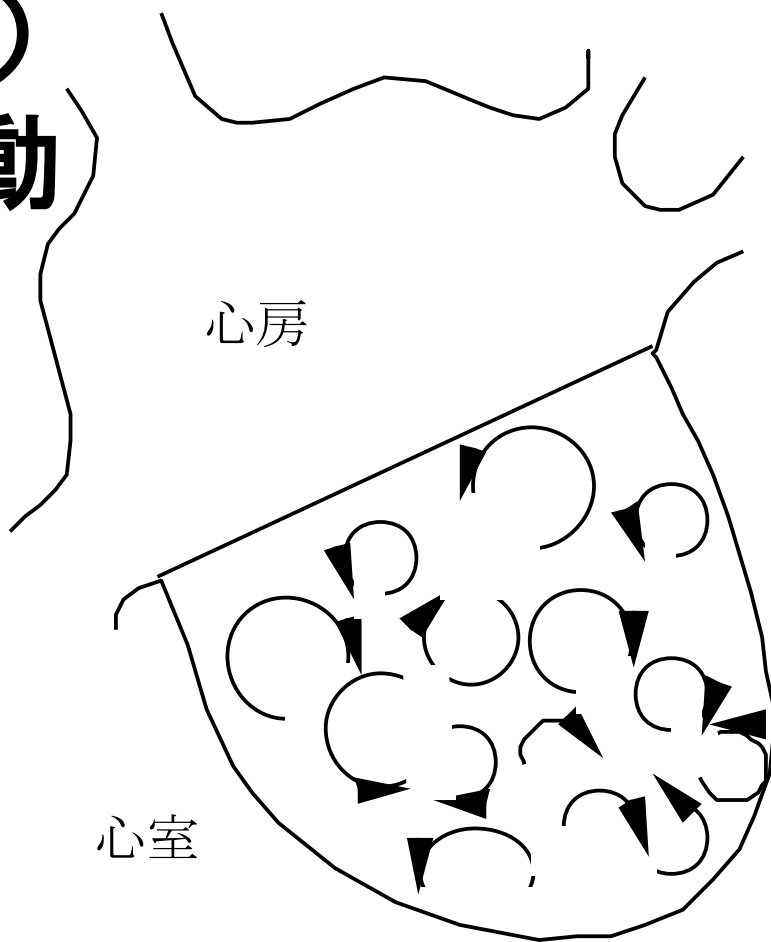
心室頻拍

1 sec

心室細動 ventricular fibrillation

R on T型心室性期外収縮から心室頻拍、
次いで心室細動が出現している。

図4-22 5) 心室細動



Ventricular
Fibrillation (Vf)

No synchronization

No Cardiac Output

Death

ECG



I. 不整脈

不整脈の発生機序 Mechanisms of arrhythmias

興奮生成の異常 Disturbances of impulse formation

正常自動能の亢進あるいは低下

異常自動能の発生

遅延後脱分極 (DAD: delayed afterdepolarization)

早期後脱分極 (EAD: early afterdepolarization)

興奮伝導の異常 Disturbances of impulse conduction

リエントリ(一)reentry

WPW症候群

カテーテルアブレーション

Disturbances of impulse formation 興奮生成の異常 i)

increased pacemaker rate 図4-20の逆

- 1) less negative maximum diastolic potential
- 2) increase of the slope of diastolic (phase 4) depolarization
- 3) less positive threshold potential
- 4) shortening of the action potential duration (APD)

例 sympathetic and parasympathetic effects on SA node
(参照、標準生理学)

Disturbances of impulse formation 興奮生成の異常 ii)

Hypokalemia; ectopic pacemaker generation
due to the decrease in g_K (inherent in K^+
channels)

Hypokalemia results in an increased risk of early
and delayed afterdepolarization (EAD, DAD),
and ectopic beat

Hyperkalemia stabilizes the membrane close to
the E_K (due to the increase in g_K)

Disturbances of impulse formation 興奮生成の異常 iii)

Triggered pacemaker activity due to intracellular **Ca overload** (図4-19C)

遅延後脱分極 (DAD: *delayed afterdepolarization*)
低カリウム血症ではジギタリス中毒digitalis toxicityが発生しやすい。

Transient inward current一過性内向き電流

oscillation of $[Ca^{2+}]_i$; Ca-induced Ca release

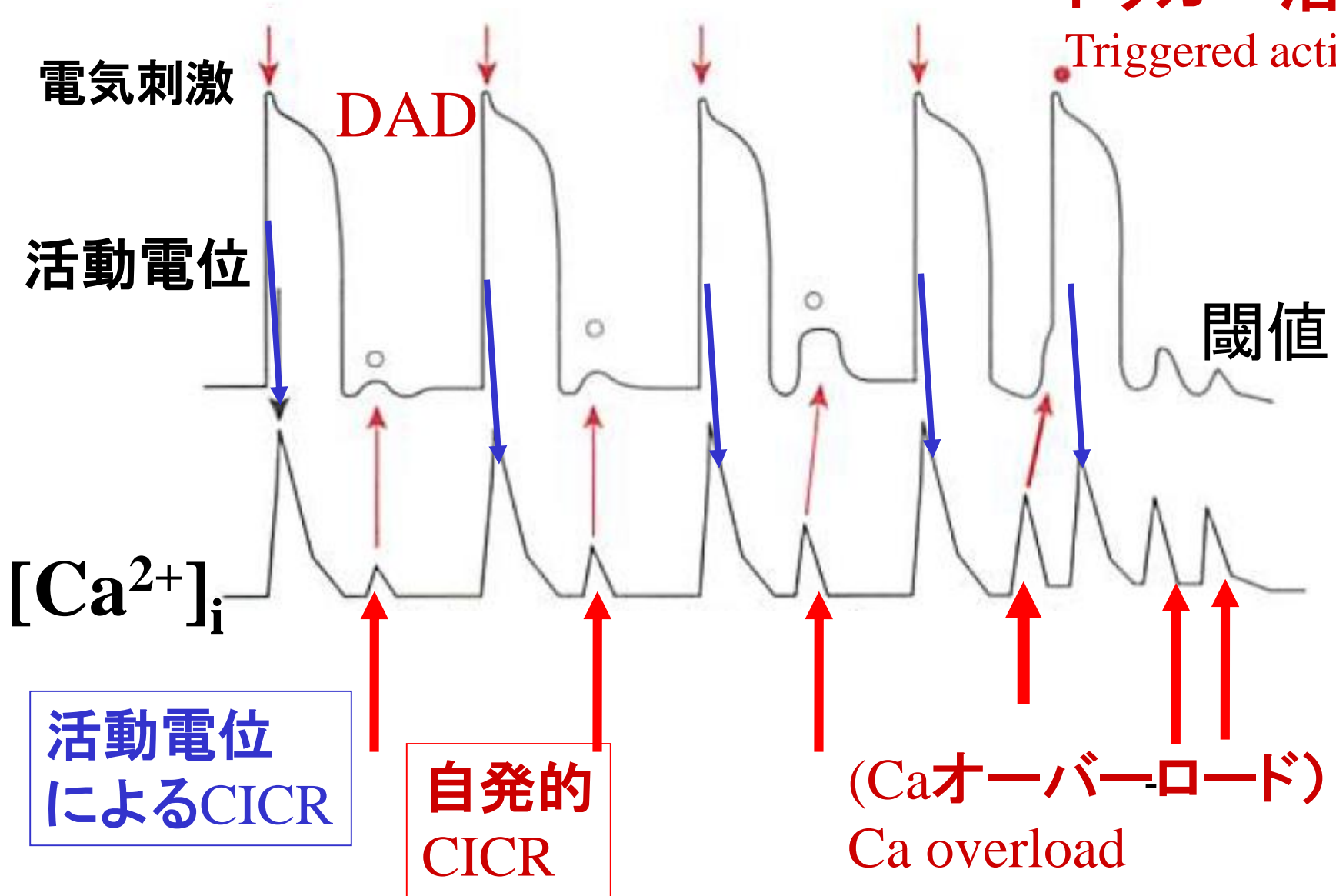
spontaneous Ca release from SR through ryanodine R.

(inward Na-Ca exchange current + nonspecific cation current)

DADによるトリガー活動, Ryanodine 受容体

トリガー活動

Triggered activity



活動電位
によるCICR

自発的
CICR

(Caオーバーロード)
Ca overload

Disturbances of impulse formation 興奮生成の異常 iv)

EAD: early afterdepolarization (arises from the plateau)
早期後脱分極

図4-19D)

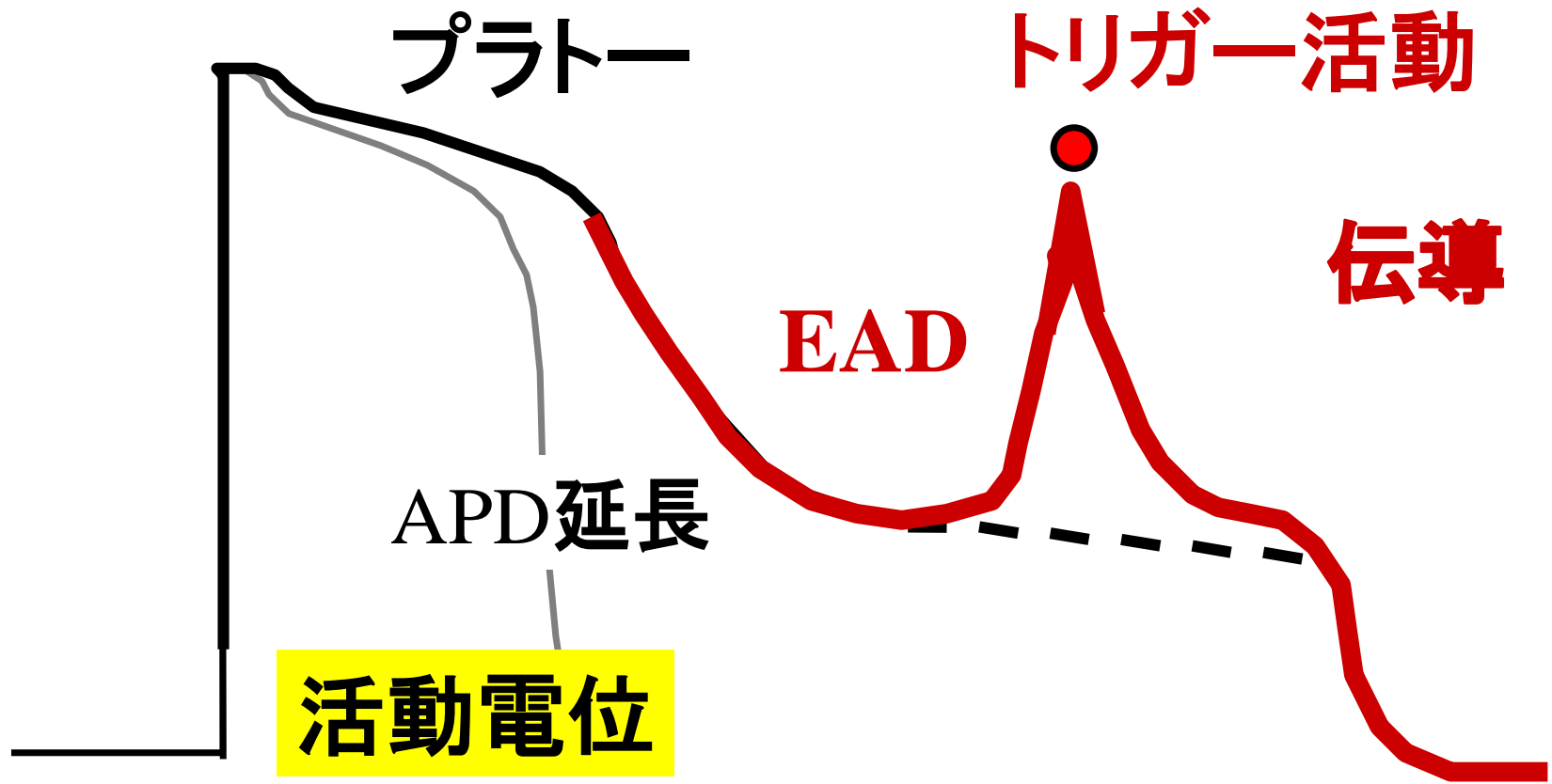
EAD at various membrane potentials

APDの延長がある。多くの場合、除拍。

- a) inhibition of K^+ current (Cs^+ , Ba^{2+} , low K^+ e)
- b) modulation of Na^+ current (aconitine, veratridine)
- c) enhancement of Ca^{2+} current (isoproterenol, Bay K 8644)

long QT syndrome 遅延QT症候群

EADによるトリガー活動

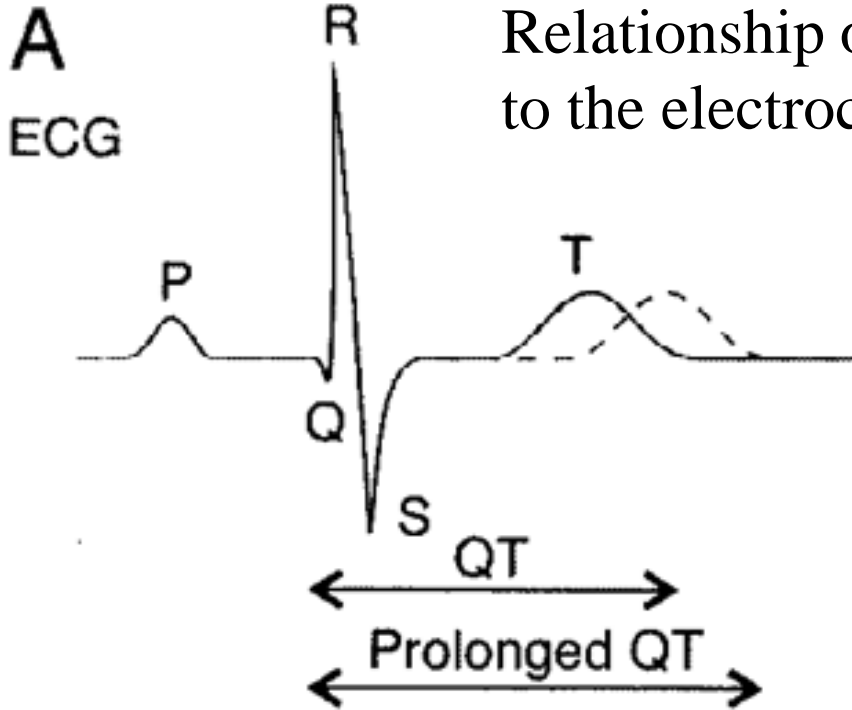


活動電位

Early AfterDepolarization

心室筋活動電位(B)と心電図(A)との関係

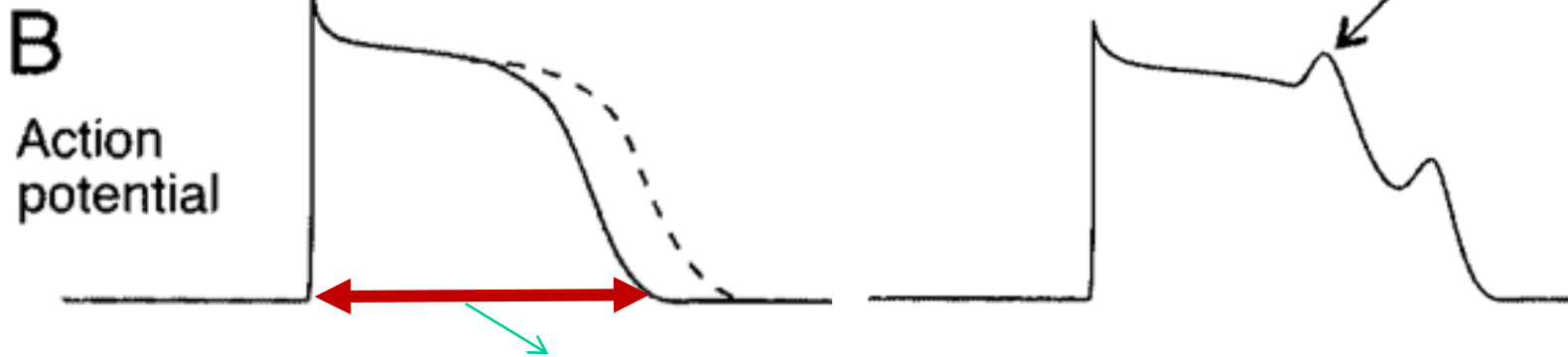
Relationship of the ventricular action potential (B) to the electrocardiogram (ECG) (A)



活動電位持続時間APD

EAD

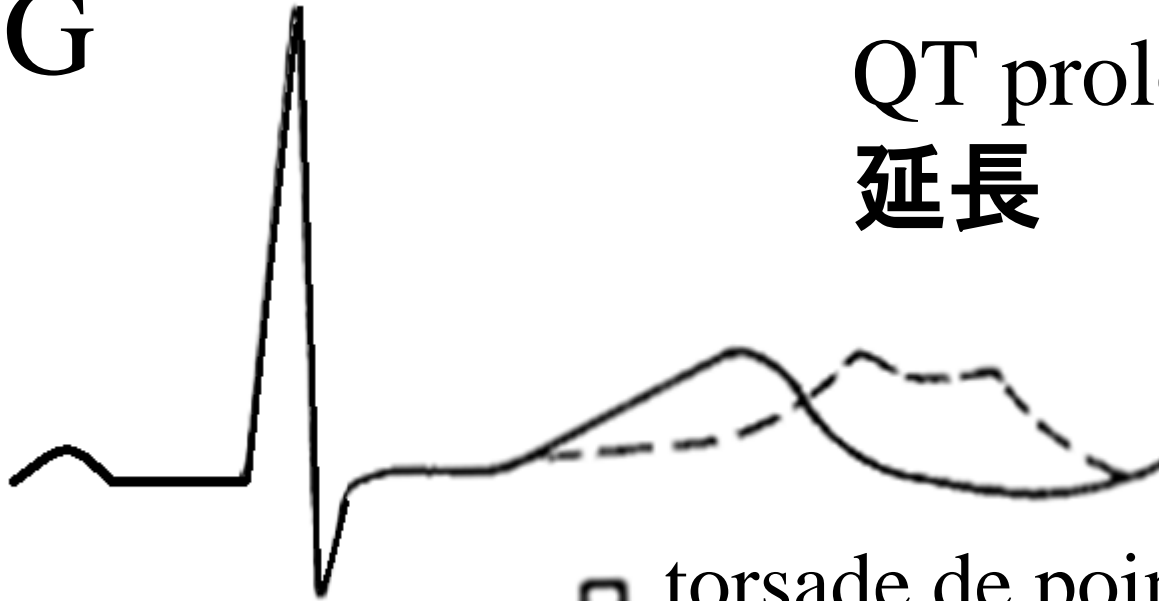
Early afterdepolarization



Prolonged **APD** → Long QT syndrome

ECG

QT prolongation
延長



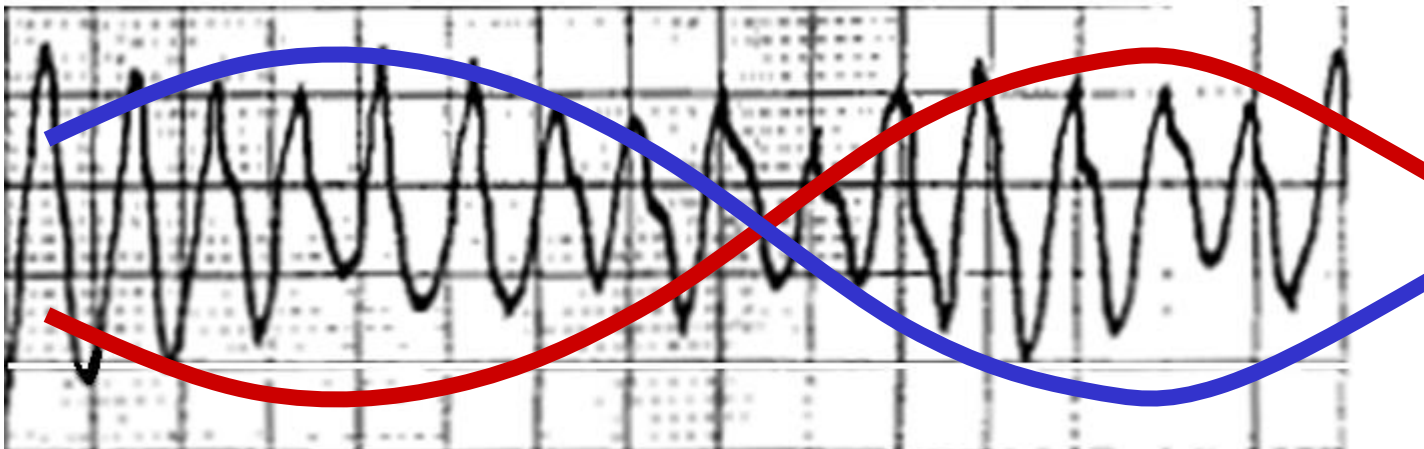
ventricular tachycardia



torsade de pointes (TdP)

仏語 縺り房(よりふさ)

しめ縄



Disturbances of impulse conduction

興奮伝導の異常 i)

AV block; SA block (sick sinus syndrome)

Bradycardia 徐拍 "Bradyarrhythmia"

isoproterenol or atropine

Pacemaker ペースメーカー療法

Catheter ablation

Disturbances of impulse conduction

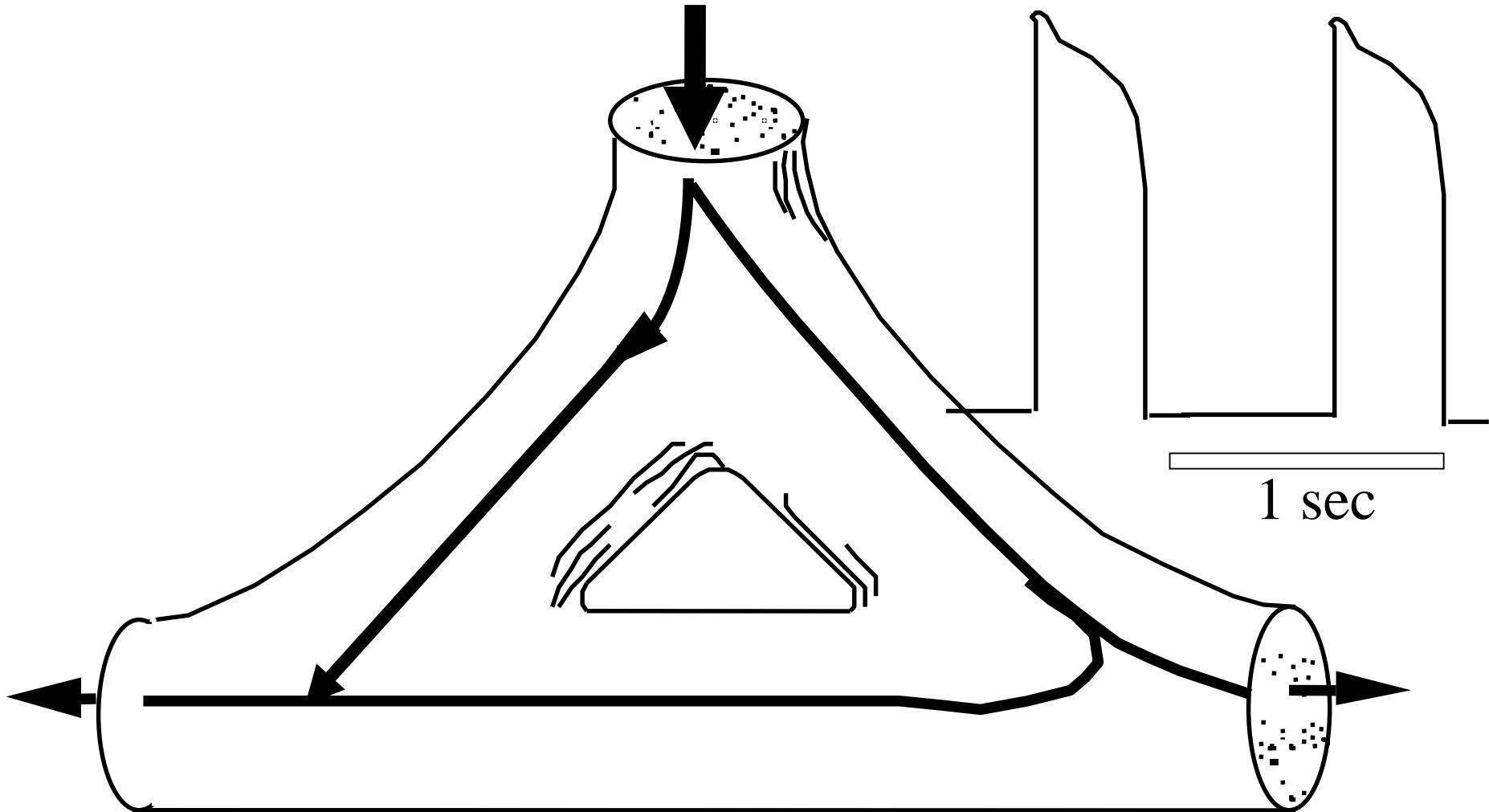
興奮伝導の異常 ii)

Reentry リエントリ(一) p.150

- 興奮伝導の異常の一種、不整脈の大きな原因。リエントリとは1つの刺激が旋回路を介して再びもとの部位に戻り、興奮を起こさせる現象である。心臓のあらゆる部位で起こりうる。
- 連結期の短い期外収縮では興奮伝導が不均一となるとランダム・リエントリが生じやすい。このほかに渦巻き状の興奮旋回の存在もある。

正常拍動

プルキンエ線維の三角形、
プルキンエ線維の2辺と心室筋の底辺の三角形

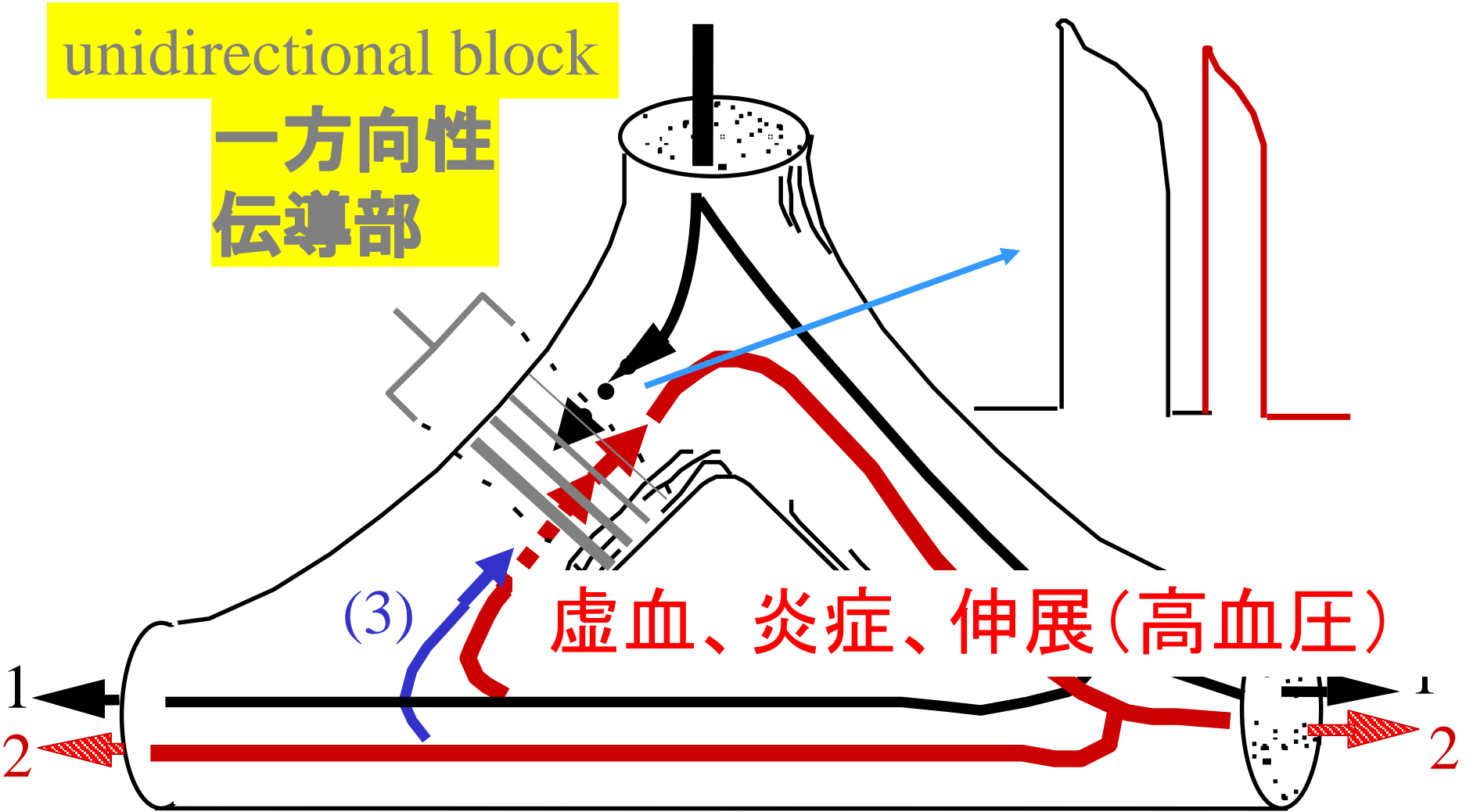


リエントリ

(二段脈bigeminy)

unidirectional block

一方向性
伝導部



虚血、炎症、伸展(高血圧)



リエントリ reentry の条件 p.151

病態：虚血、炎症、伸展（高血圧）

- 1) obstacle to homogeneous conduction, establishing a circuit 均一伝導の障害、旋回路の形成。
- 2) unidirectional block in the circuit (depressed conduction) 一方向性ブロック。
- 3) conduction time around the circuit $>$ effective refractory period 旋回路の伝導時間が有効不応期よりも長い。（距離一定なら、伝導速度が遅いほど）

Disturbances of impulse conduction 興奮伝導の異常iii)

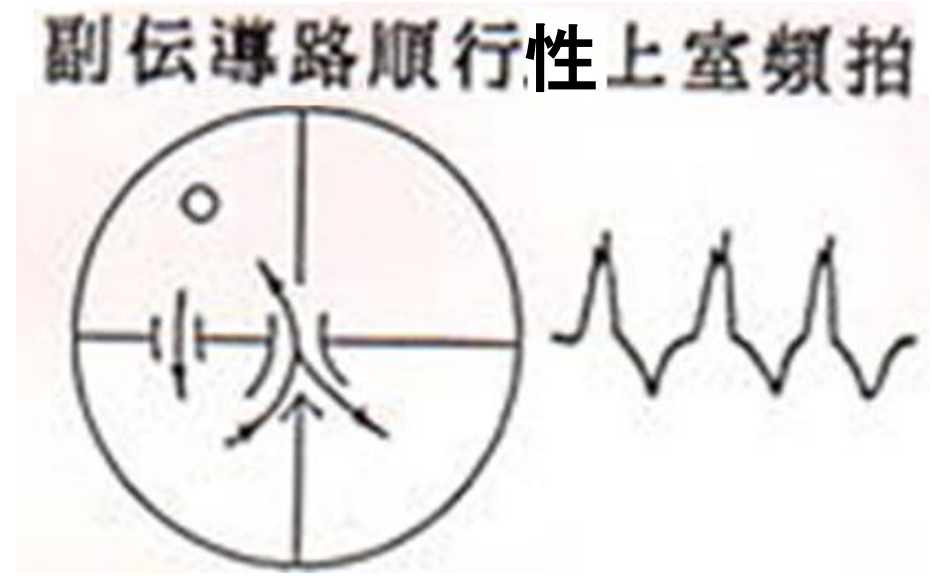
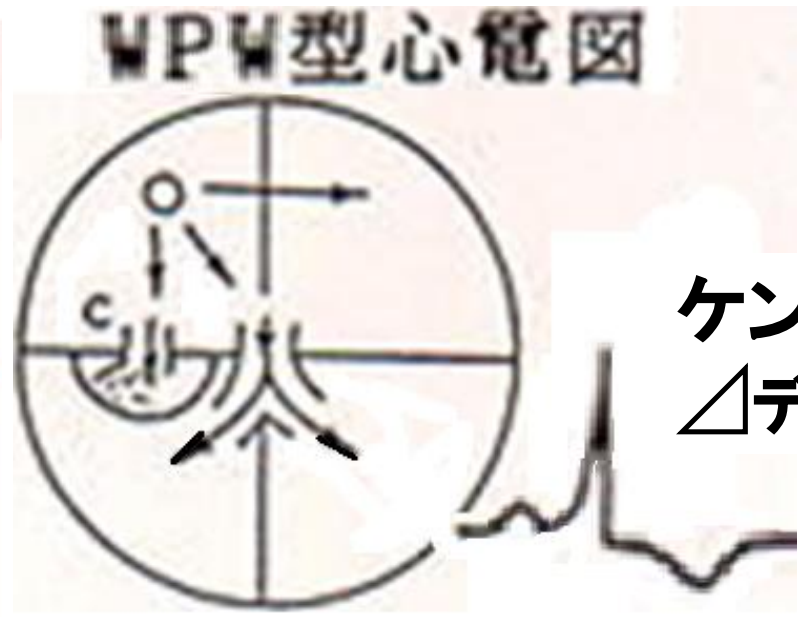
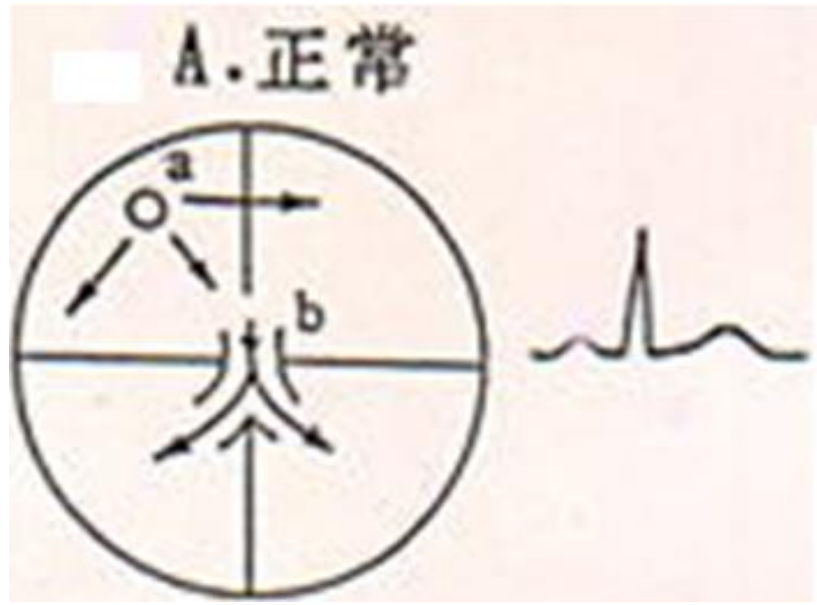
WPW syndrome (Wolff-Parkinson-White) 症候群

- Kent束に代表される心房と心室間の副伝導路を通じての心室への早期興奮伝導により、頻拍発作paroxysmal supraventricular tachycardiaを伴う疾患。
- WPW症候群に伴うPSVTに対する治療には薬物療法(Ic群、ベラパミル)と非薬物療法がある。後者では手術療法が行われていたが、現在は心臓電気生理学的検査により副伝導路の位置を推定し、カテーテルアブレーションcatheter ablationが主になっている。

心房細動と
ともに

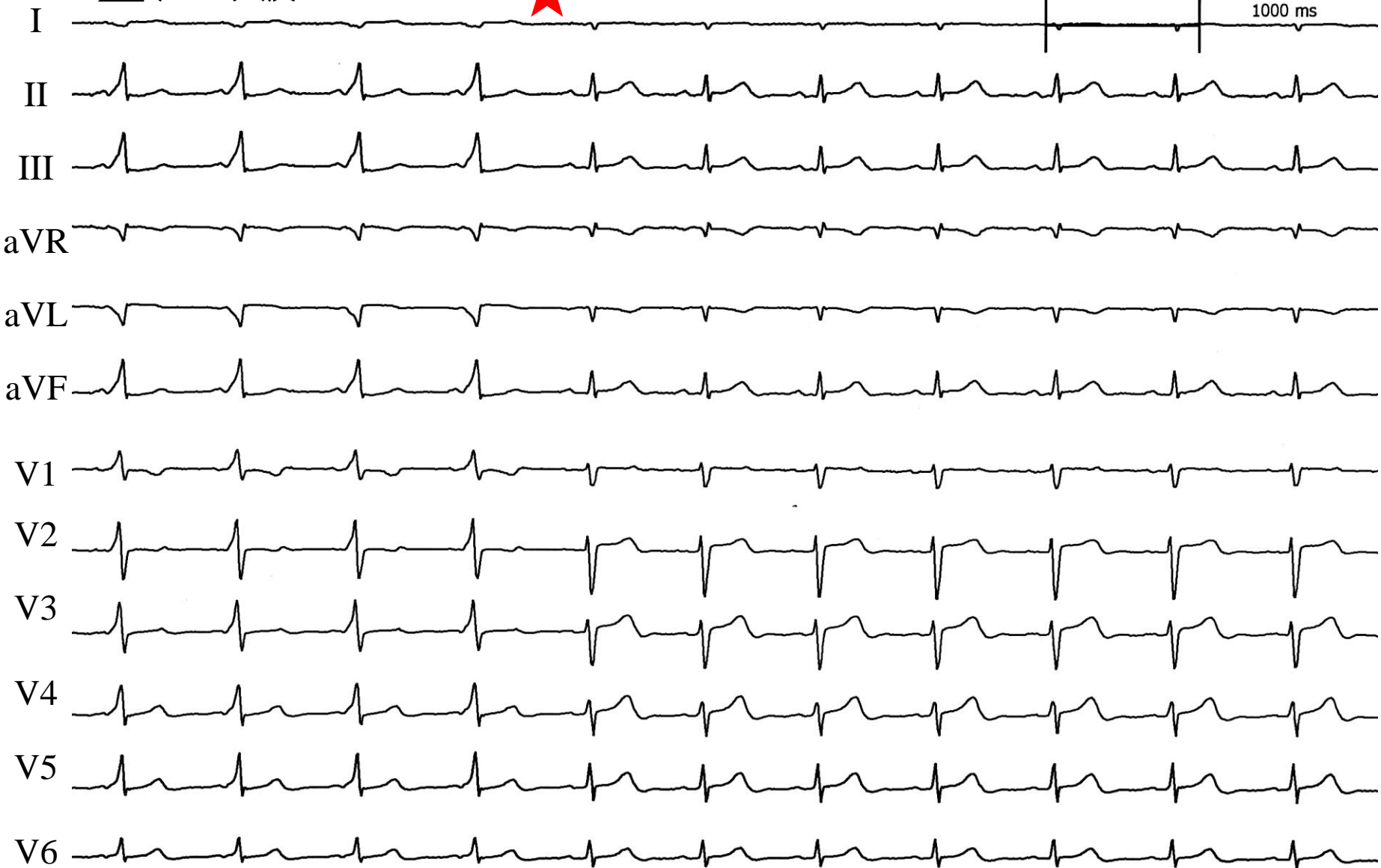
WPW症候群の心電図所見(WPW型心電図)

- 1)デルタ波出現 2)PR間隔短縮 3)QRS間隔延長 4)しばしばST-T変化。



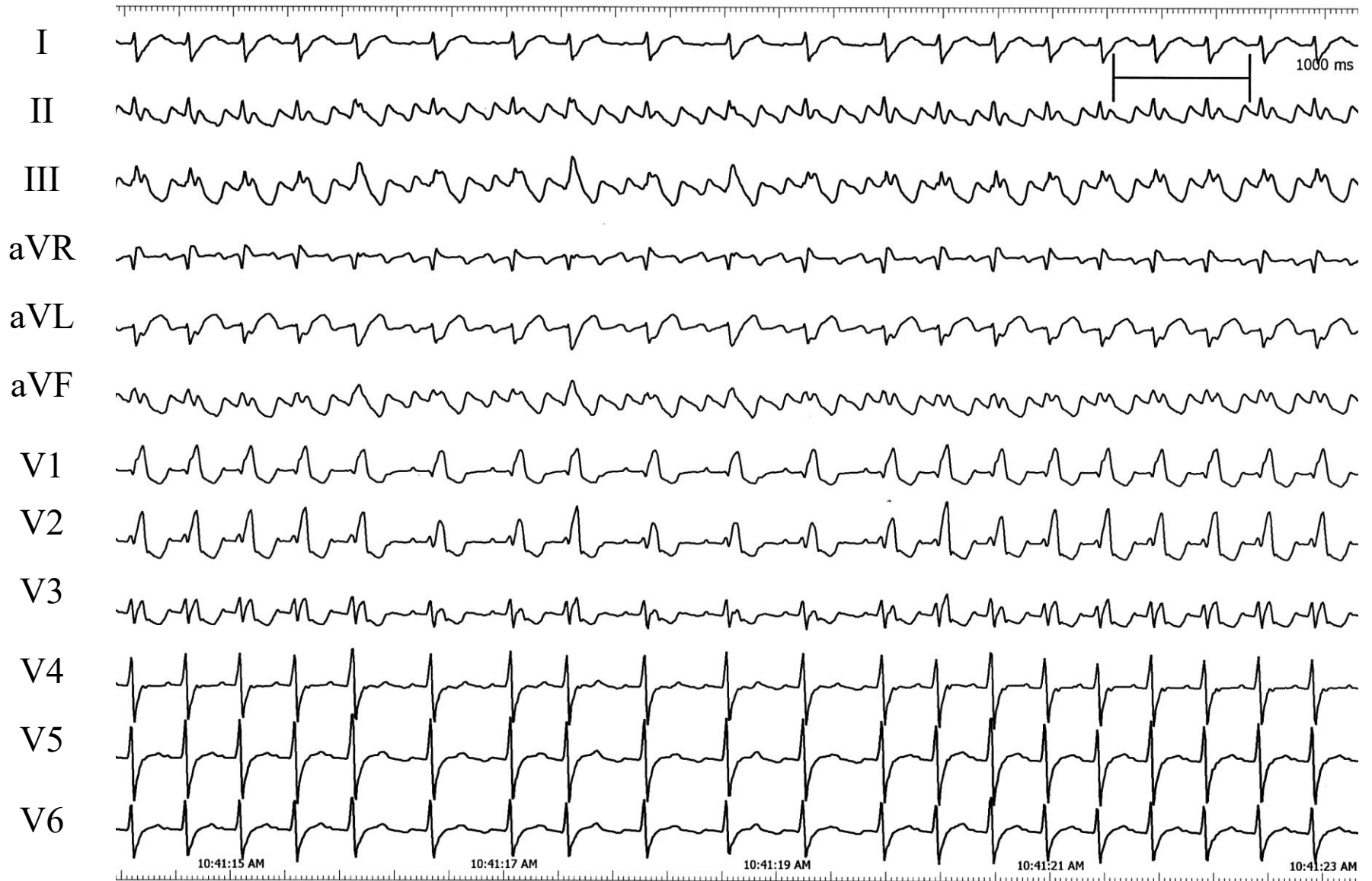
★ Catheter ablation of accessory pathway (WPW syn.)

△デルタ波



仙台市立病院 石田明彦先生

Atrial Flutter心房粗動



仙台市立病院 石田明彦先生

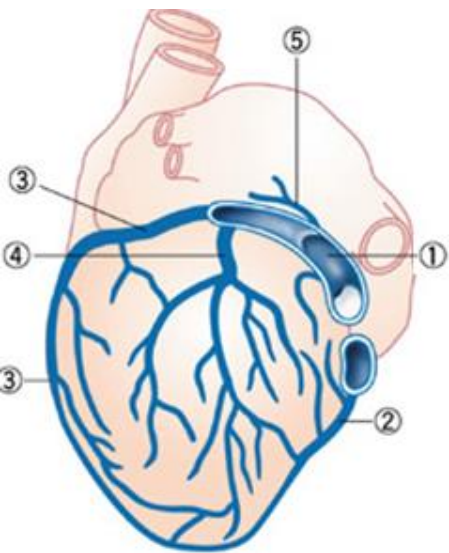


Stage: Baseline
Display: Map 1

LAT: M1 - M2

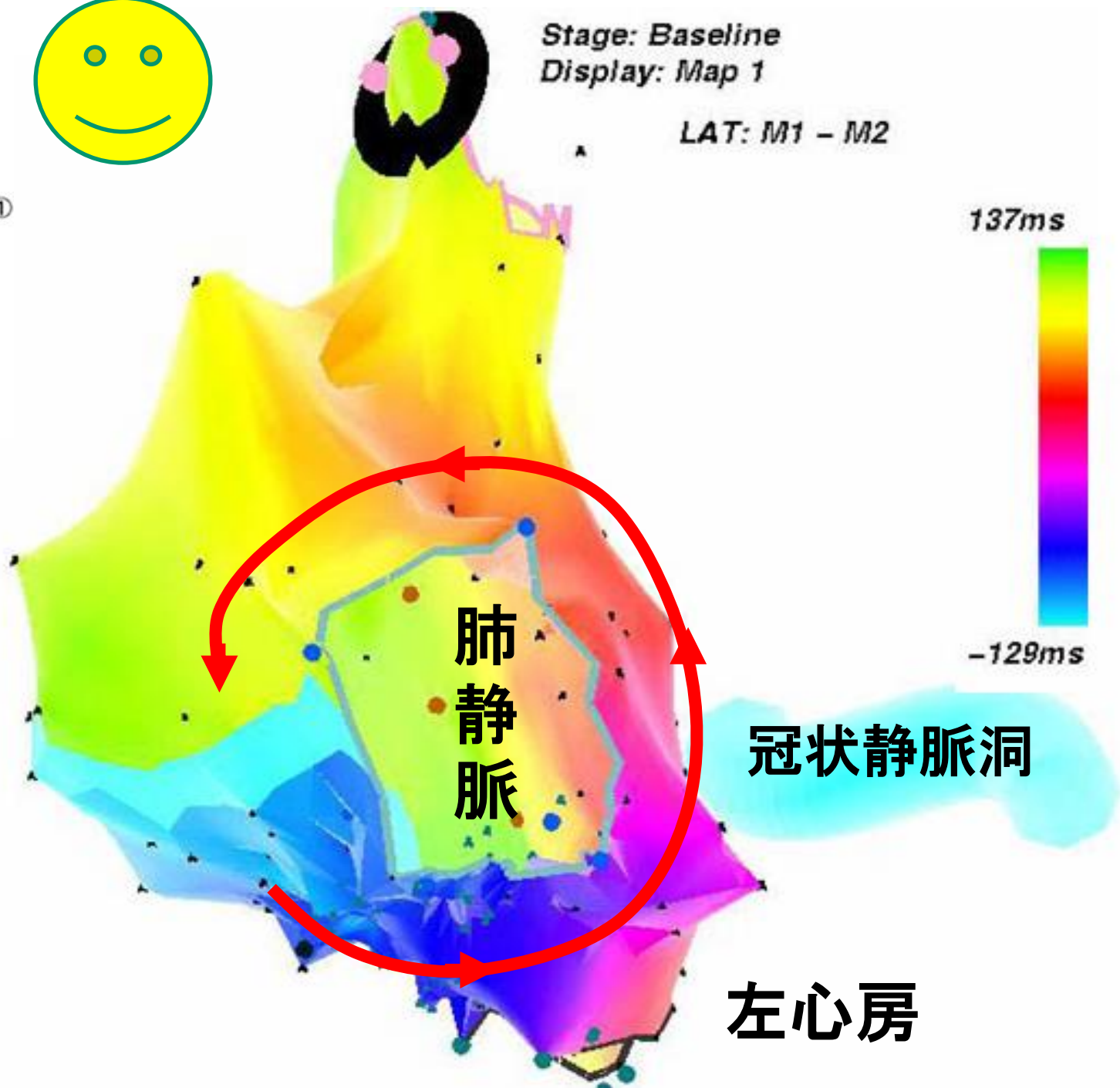
137ms

-129ms



心臓の静脈

- ①冠状静脈洞
- ②中心臓静脈
- ③大心臓静脈
- ④左心室後静脈
- ⑤左心房斜静脈



肺静脈

冠状静脈洞

左心房



Stage: Baseline
Display: Map 1

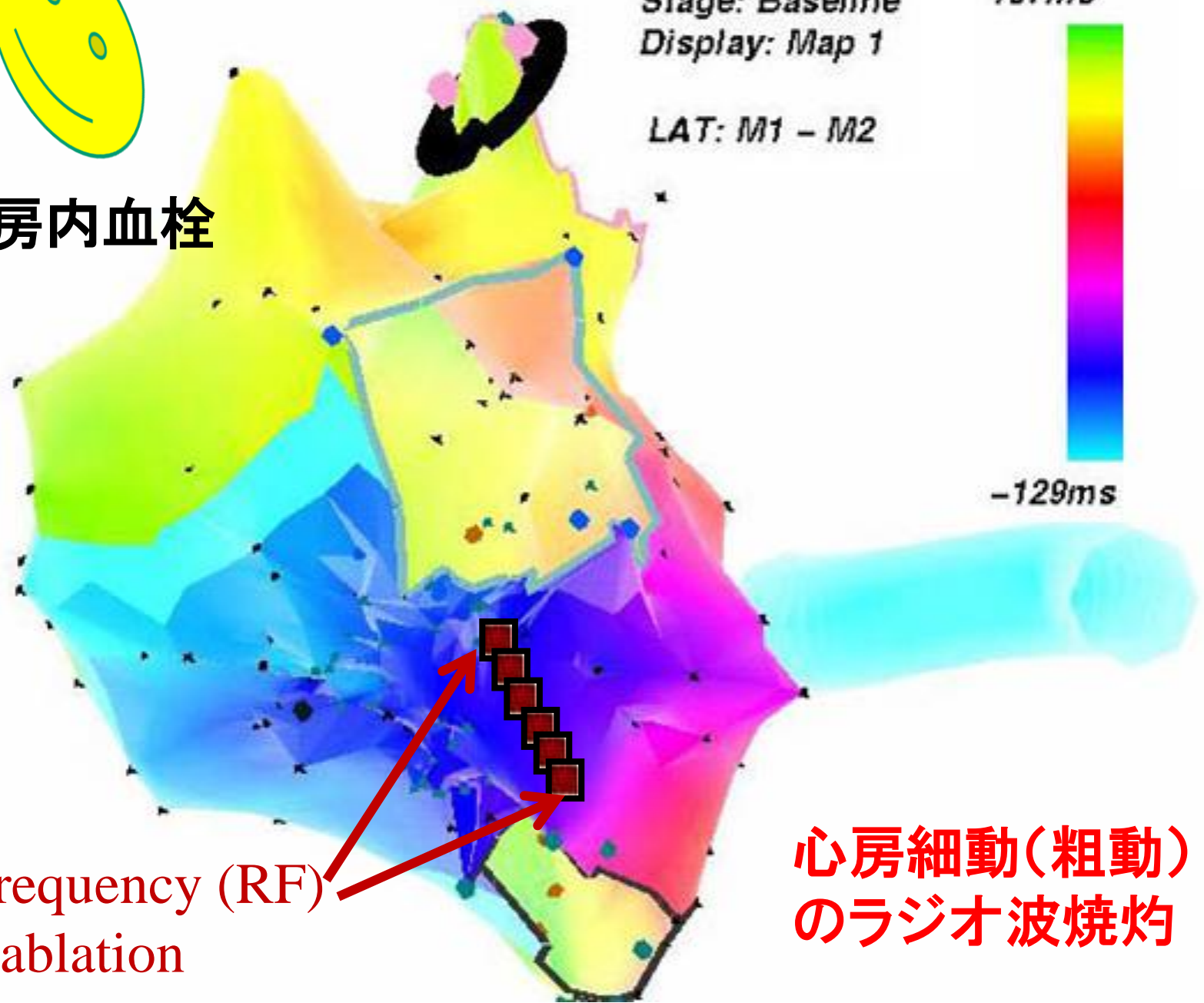
137ms

LAT: M1 - M2



-129ms

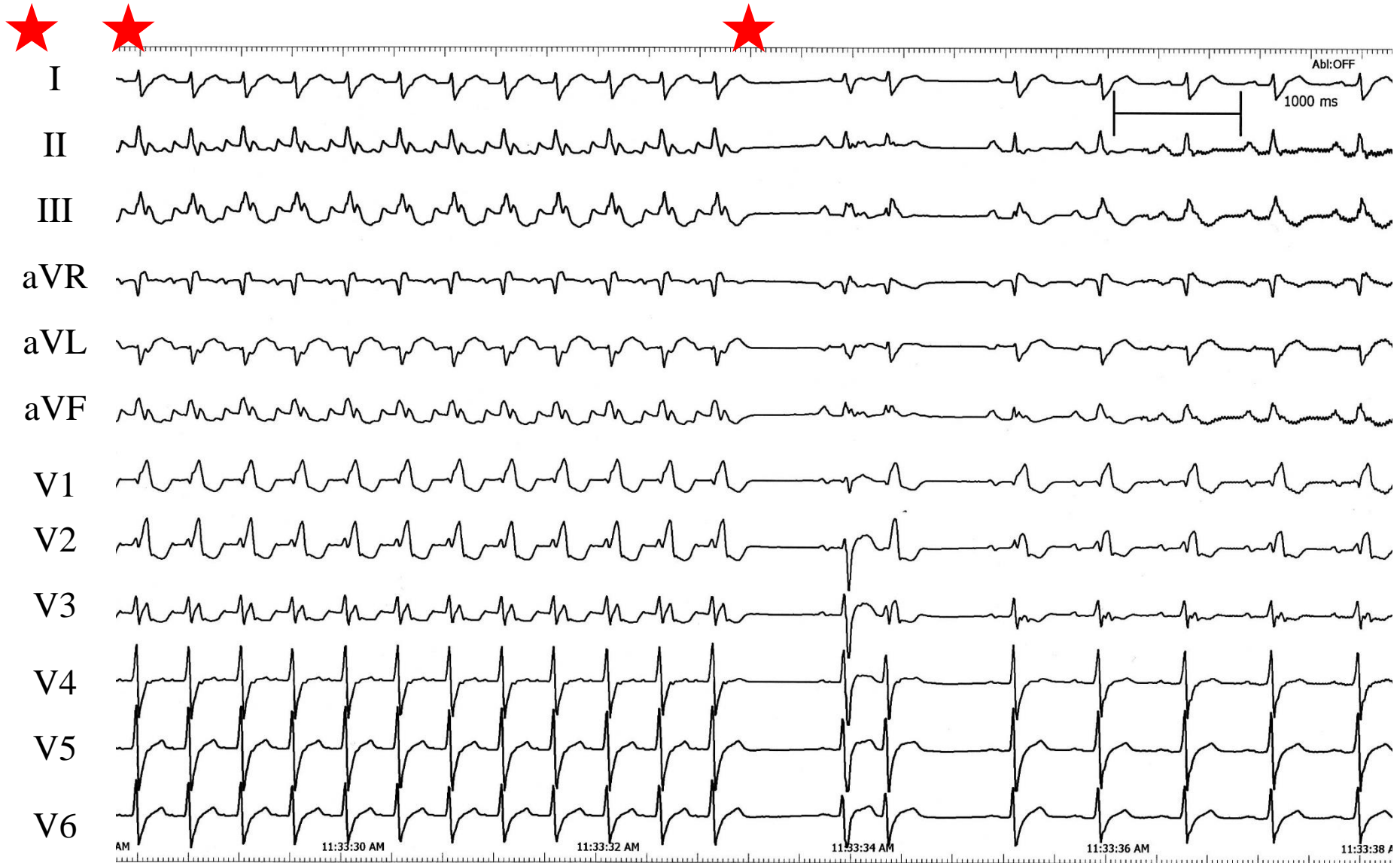
注意:心房内血栓



radiofrequency (RF)
linear ablation

心房細動(粗動)
のラジオ波焼灼

AF termination by radiofrequency (RF) linear ablation



仙台市立病院 石田明彦先生

II. 抗不整脈薬の作用機序と治療機序

Therapeutic mechanisms of action against arrhythmias

A. Na^+ channel blockade (Class 1、I群)

- modulated receptor theory

- dynamism of blockade

B. β Blockade (Class 2、II群)

C. K^+ channel blockade (Class 3、III群)

prolongation of refractory period (APD)

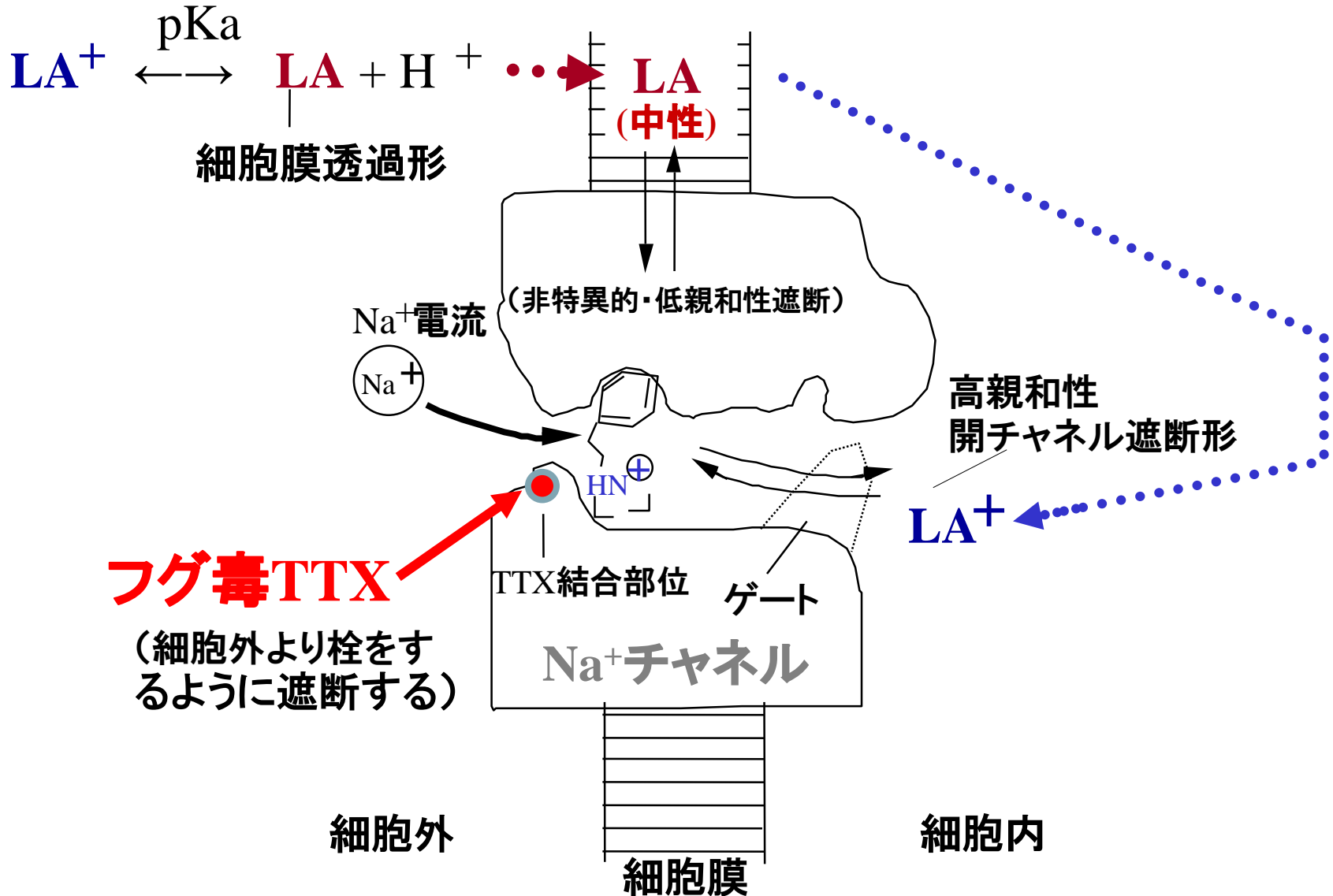
D. Ca^{2+} channel blockade (Class 4、VI群)

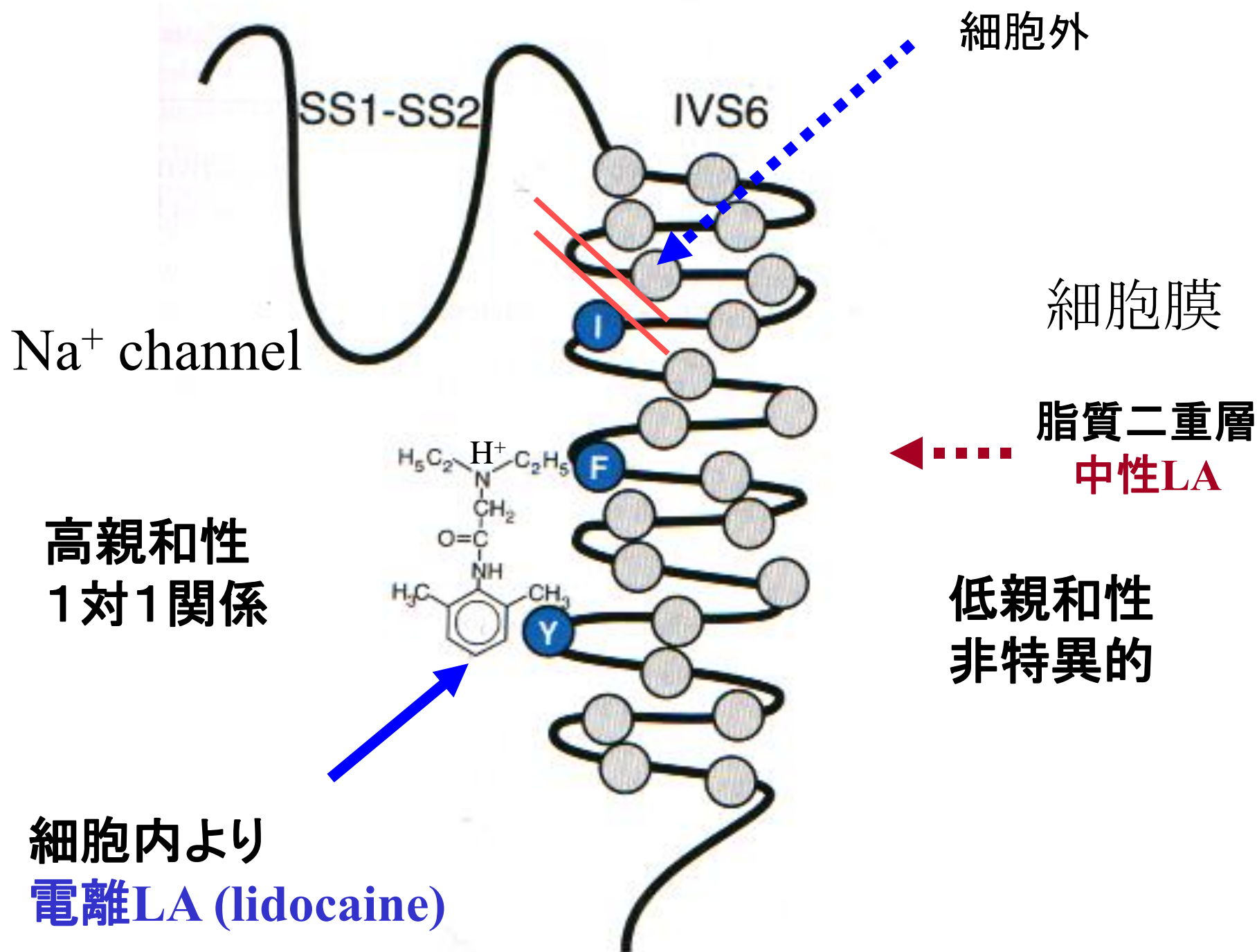
E. Miscellaneous

cf. Sicilian Gambit, 分子機序を基に

局所麻酔薬とTTXのNa⁺チャンネル遮断様式

(LA:local anesthetic) (図3-21)





A. Na channel blocking drugs (Class 1)

1) Quinidine (Class 1A)

- アンデス山脈原産のアカネ科キナノキ (*Cinchona*)

a. Cardiac effects

- Blocks Na⁺ channel in the activated state
- Slow kinetics *recovery from block*
- Prolong APD → prolong QT (block of K_v channel)
- Ca²⁺ channel blocking action

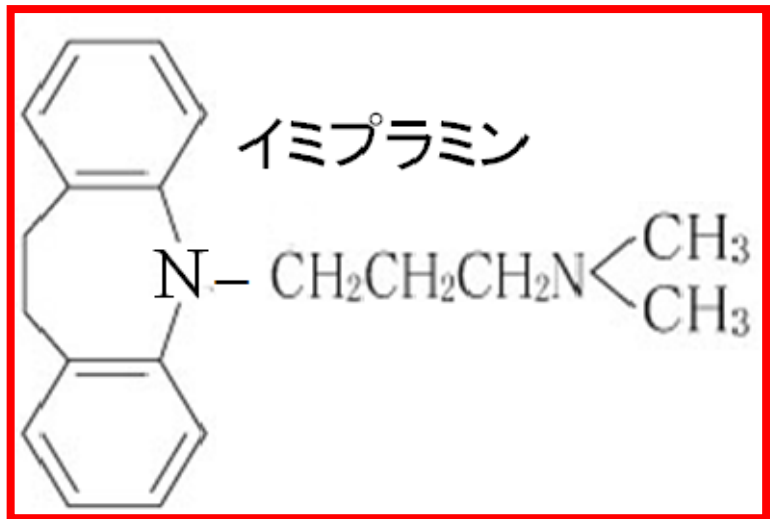
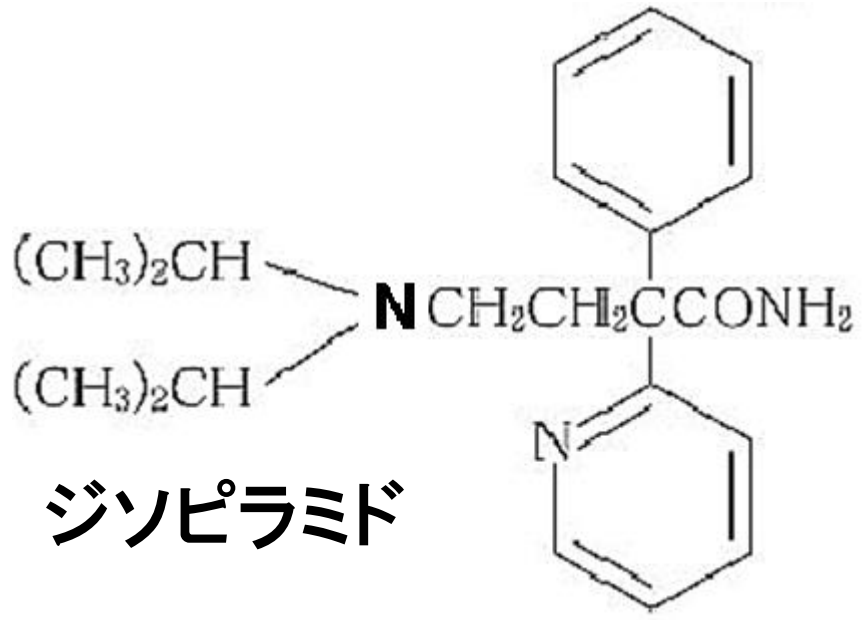
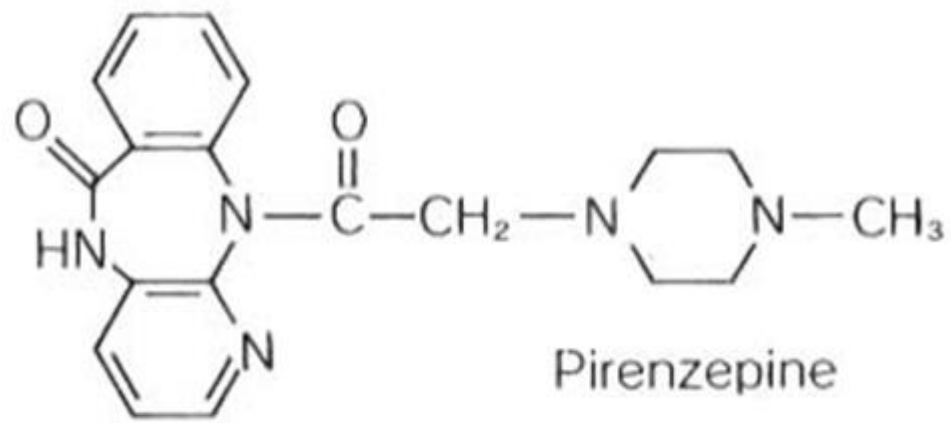
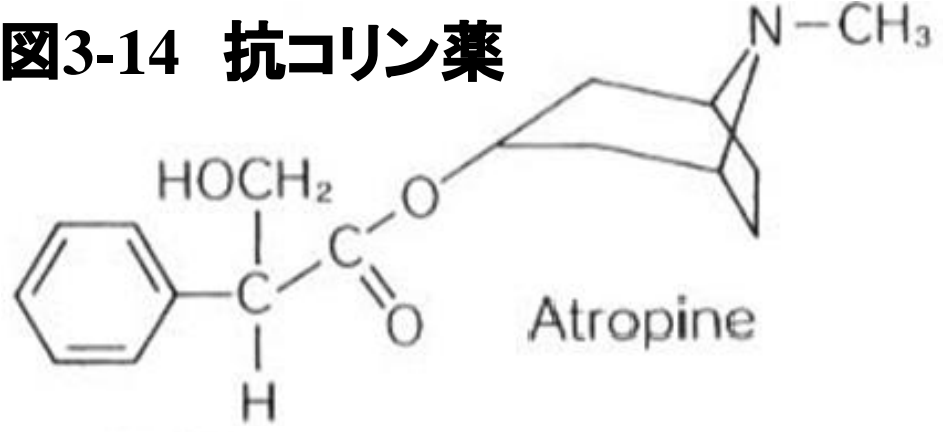
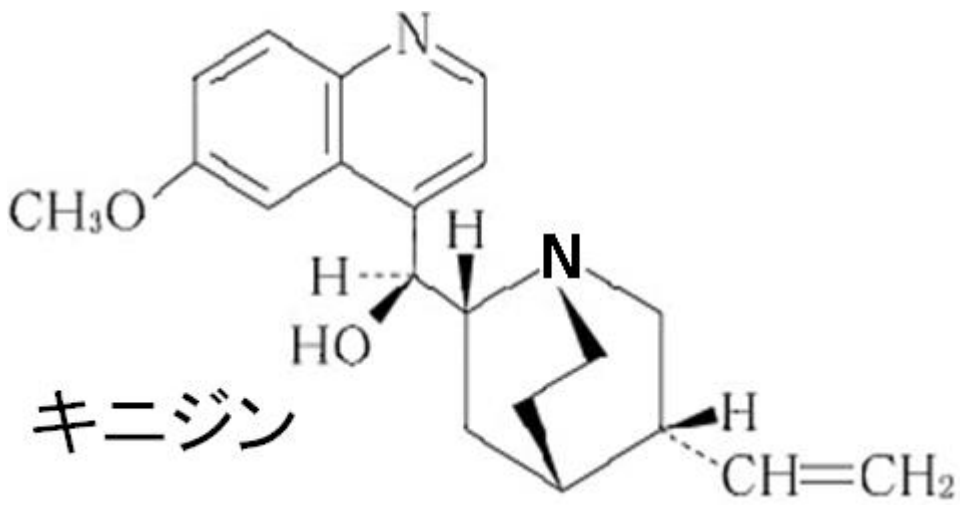
- ### b. Therapeutic use: nearly every form of arrhythmias

2) Disopyramide

- Like quinidine; Slow kinetics *recovery from block*
- **antimuscarinic** effects (more marked than quinidine),
- structurally likes **isopropamide**; all of the side effects of **atropine**

antimuscarinic
(atropine-like) effects

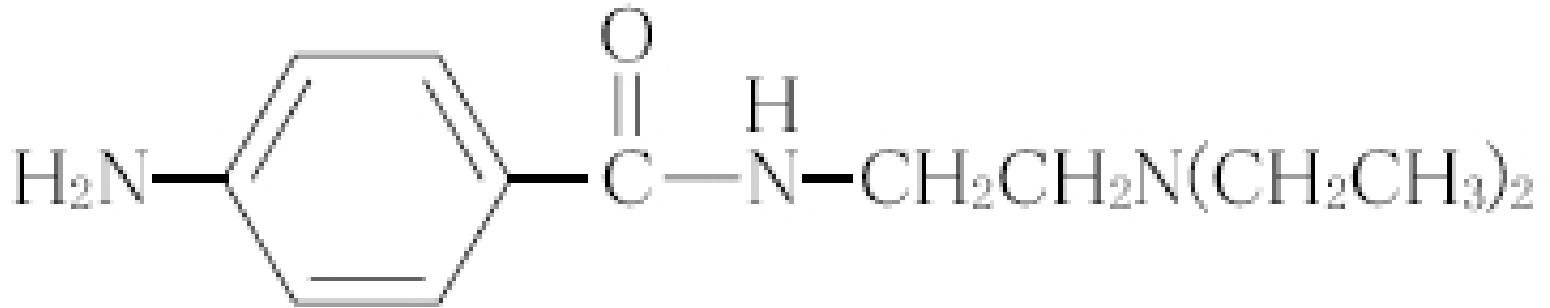
参考 図3-14 抗コリン薬



3) Procainamide (Class 1A)

- procaine (LA) 'amide' ($K_{dI} = 370 \mu\text{M}$)
- Like quinidine; Slow kinetics *recovery from block*
- without antimuscarinic effects
- **Side effects**; heart failure; lupus erythematosus-like syndrome。slow acetylator に多い。
- **肝臓で N-acetylation 代謝される。**
- **N-acetylprocainamide: class 3 action**

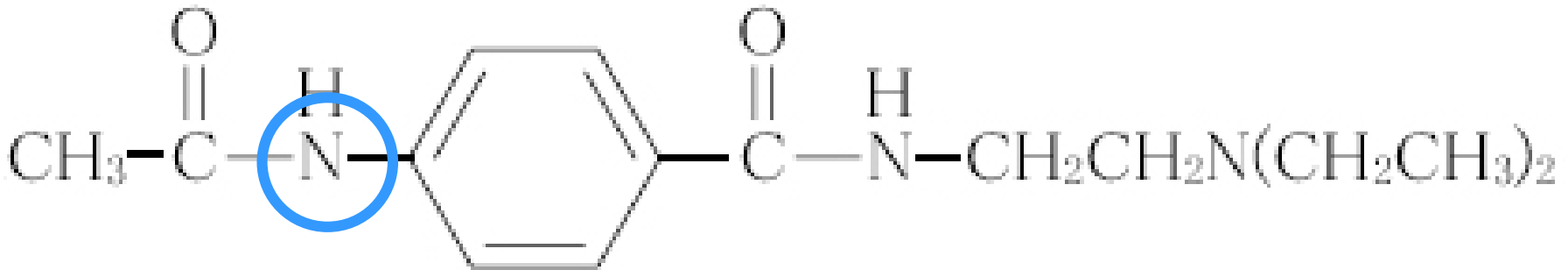
N-アセチルプロカインアミド



アセチルCoA



アセチルトランスフェラーゼ
(*N*-アセチル転移酵素)

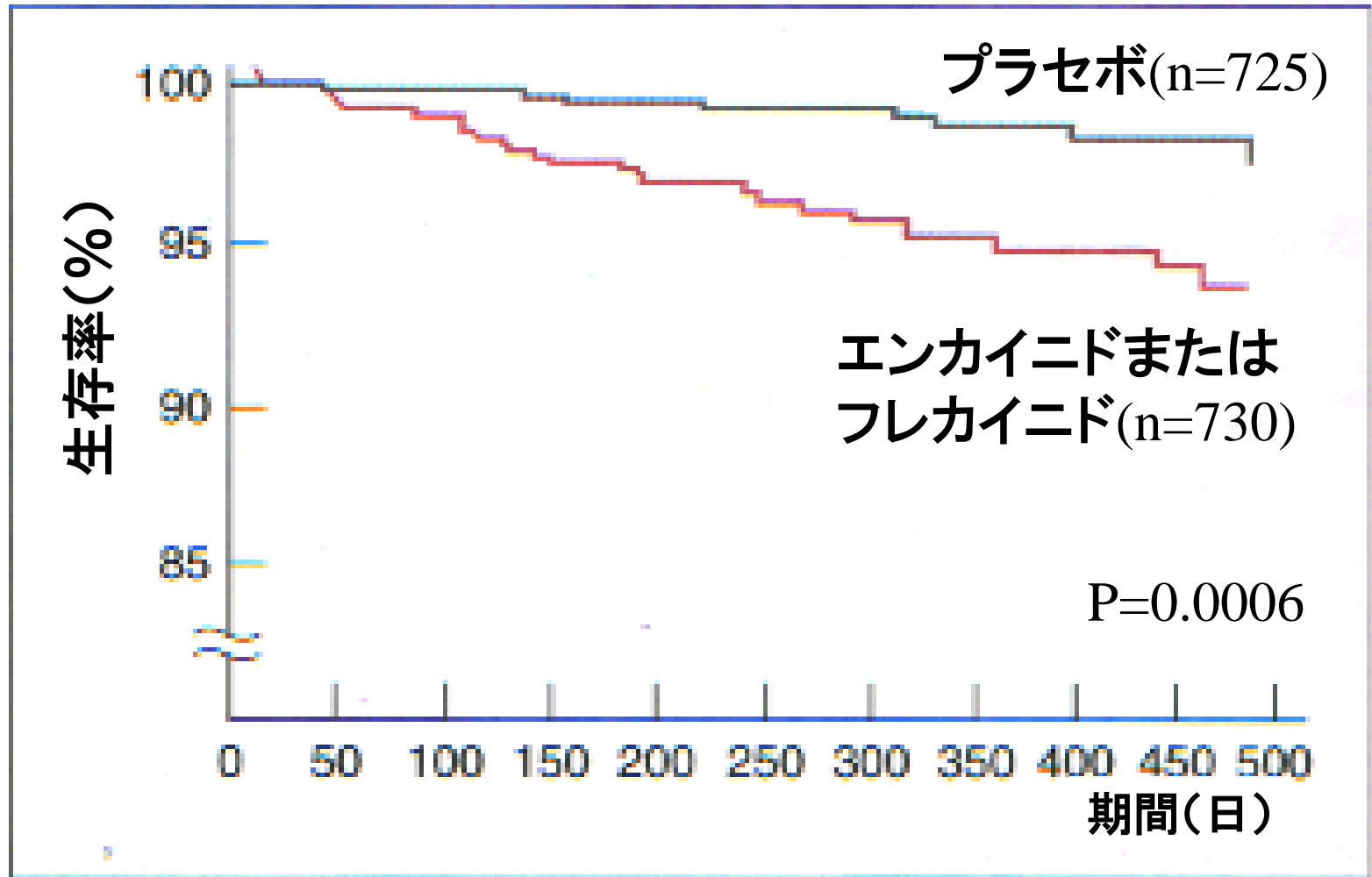


3群抗不整脈作用, prolongation of APD
K⁺ チャンネル遮断作用

4) Propafenone#, Flecainide, Pilsicainide* (Class 1C)

- Blocks Na channel in the activated state (like quinidine); no effect on APD
- #incidence of heart failure (9.3%)
- *Very slow kinetics *recovery from block*, $l \rightarrow R = 0.05$ /msec
- premature ventricular contraction; very effective
- without antimuscarinic effects
- Myocardial infarction with arrhythmias (long term administration) higher mortality than placebo **CAST study**: New Engl. J. Med. 321: 406-412, 1989. (新薬理学入門 p.156) Risk-benefit ratio

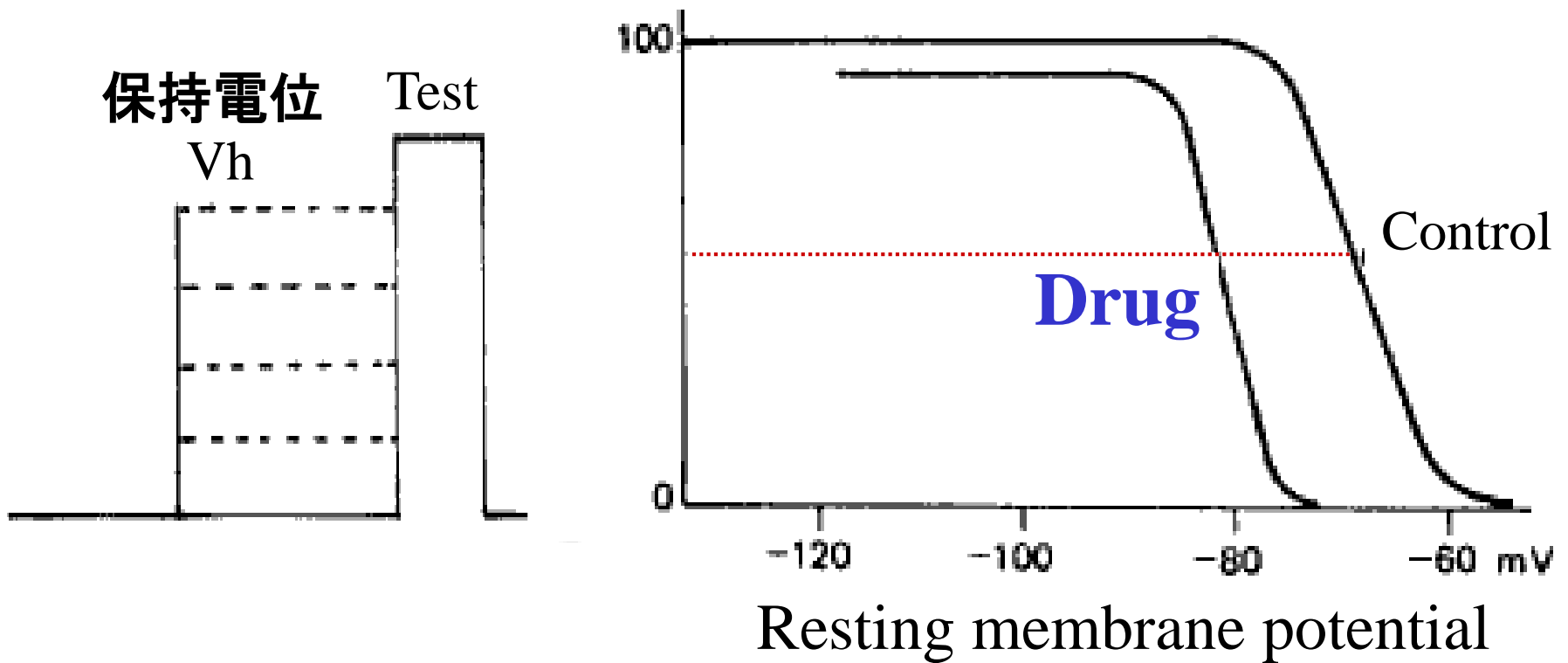
エンカイニドあるいはフレカイニド群とプラセボ群の生存率。
心室性不整脈は抑制されたものの、死亡原因は不整脈も
しくは心停止であった。 **CAST study** (N Engl J Med 321: 406-412,
1989)



5) (Class 1B) Lidocaine (i.v. administration); Mexiletine (p.o. administration)

- Blocks both activated and inactivated Na channels
- Fast kinetics *recovery from block*; $l \rightarrow R = 1$ /msec
- Shorten APD
- no suppression of normal conduction,
- inhibition of the ectopic beat with short coupling intervals (< 500 ms)
- selective inhibition of the ectopic beat at high basal frequency
- very effective for suppressing arrhythmias associated with **depolarization** (ischemia, myocardial infarction, digitalis toxicity)

Channels available,
percent of maximum

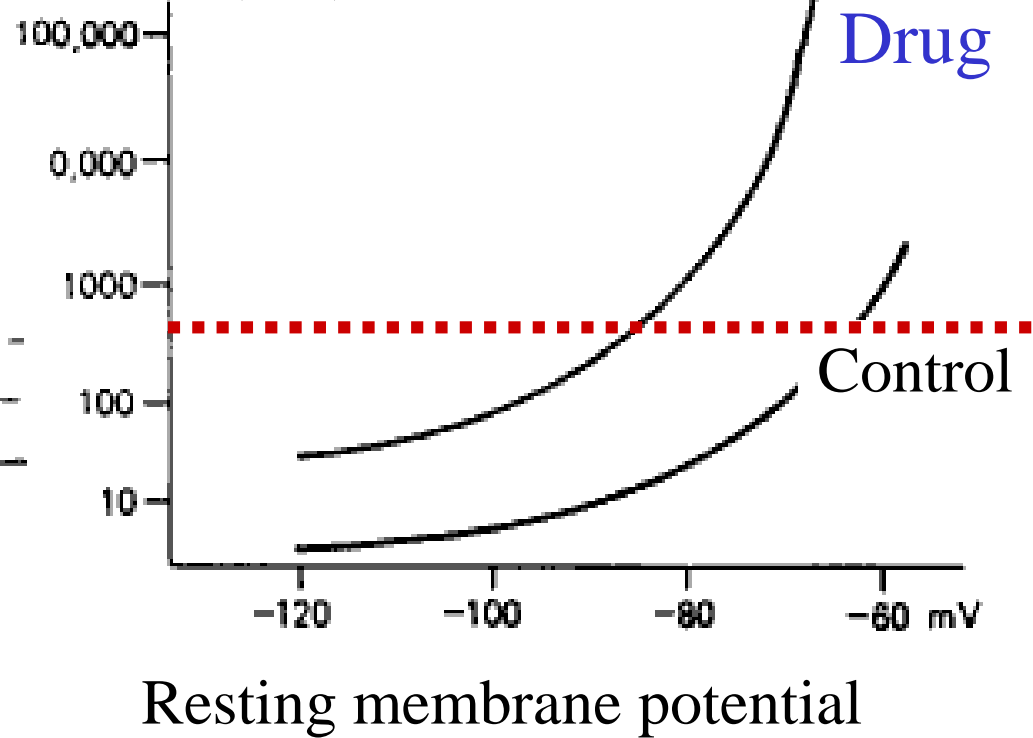
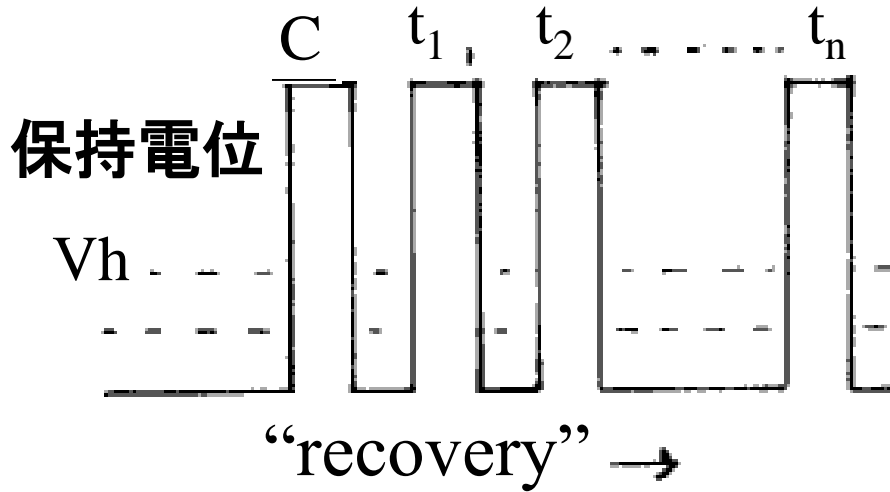


Dependence of Na channel function on the membrane potential preceding the stimulus (V_h).

The shift in the curve illustrates the effect of a typical **local anesthetic antiarrhythmic drug**.

(note logarithmic scale)

Recovery time constant (ms)



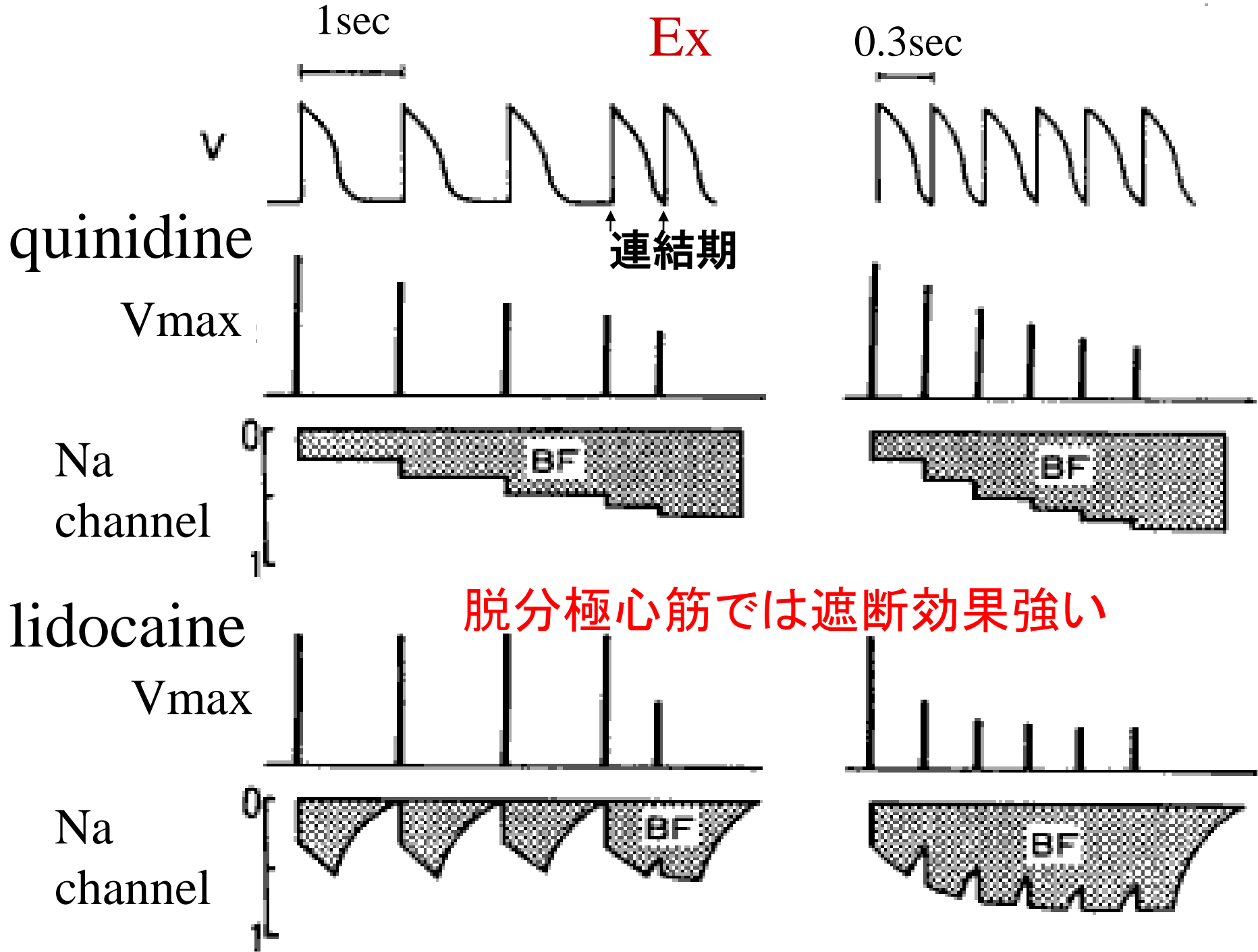
The time constant for recovery from inactivation after repolarization also depends on the resting potential.

Modulated receptor theory p.152

Channel blocking drugs have high affinity for **activated** or **inactivated** channels but low affinity for rested channels.

多くの電位依存性チャネル (K⁺チャネルを祖先として進化、分化, p.25) に作用する薬物の作用動態を理解する上で参考になる

“modulated receptor theory” とは、「**チャネル遮断薬は活性化 (A) あるいは不活性化状態 (I) のチャネルに高親和性を有し、静止状態のチャネルには低い親和性を示す。**」と言うもの。



使用依存性抑制の差違によるquinidineと lidocaineの抗不整脈作用の比較

左図：心拍数60回/分で興奮する心室に短い連結期の期外収縮(Ex)が生じた際の概略図。

Lidocaineではチャンネルとの相互作用が速いため、1秒の興奮間隔があれば、興奮の際にチャンネルと結合した薬物は十分に解離できるので、BFの蓄積性の増加は生じない。したがってQRS中の延長は起らぬ。しかし短い連結期の期外収縮に対しては十分に興奮抑制効果を発揮する。

右図：180回/分程度の頻拍が生じた場合には、quinidineでは無論のことlidocaine投与下でもBFが蓄積し、頻拍による心室興奮を抑制する。したがって頻拍の抑制効果についてはquinidineとlidocaineの間で本質的な差違はない。

Slow kinetic (*recovery from block*) drugs

- Slow kinetics (disopyramide); quinidine: intemed.
- Very slow kinetics (flecainide, pilsicainide)

i. merits

- inhibition of the ectopic beat **異所性興奮** at low frequency of sinus rhythm
- inhibition of the ectopic beat with long coupling intervals **連結期**

ii. demerits

- suppression of normal conduction with use-dependency **使用依存性に正常拍動を抑制する。** prolongation of QRS (**proarrhythmic 催不整脈作用**)

Toxicity of class 1 antiarrhythmic drugs

- 1) suppression of normal conduction with use-dependency
- 2) prolongation of QRS (proarrhythmic, drug-induced arrhythmias) **hyperkalemia** increases the depressant effect of class 1

対策 by increasing serum pH (reduction of $[K^+]_o$) to reduce the depressant effect of class 1 at normal or high $[K^+]_o$

- 3) Convulsion **けいれん**

B. β Adrenoceptor blocking drugs (Class 2)

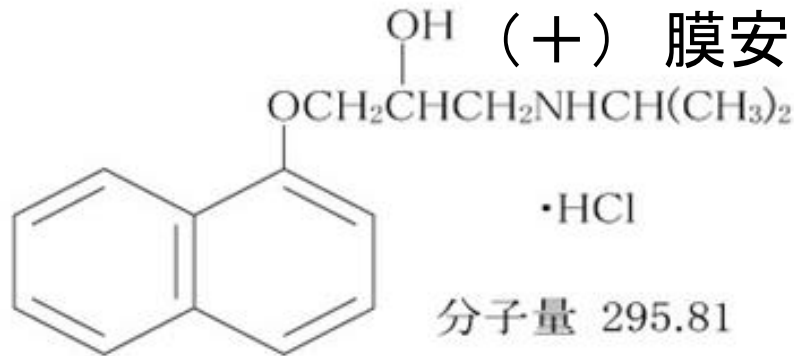
β_1 -blockers (metoprolol, bisoprolol, carvedilol) are better than propranolol

esmolol (short acting, intraoperative, acute arrhythmias)

- prevent recurrent infarction and sudden death in Pts recovering acute myocardial infarction
- Arrhythmias with chronic heart failure
- Thyrotoxicosis **甲状腺機能亢進症; 老人の症状は不整脈 (特に、Af) のみの場合あり。**
- Sotalol (+ Class 3 action: prolongation of APD)

β遮断薬の分化・進化

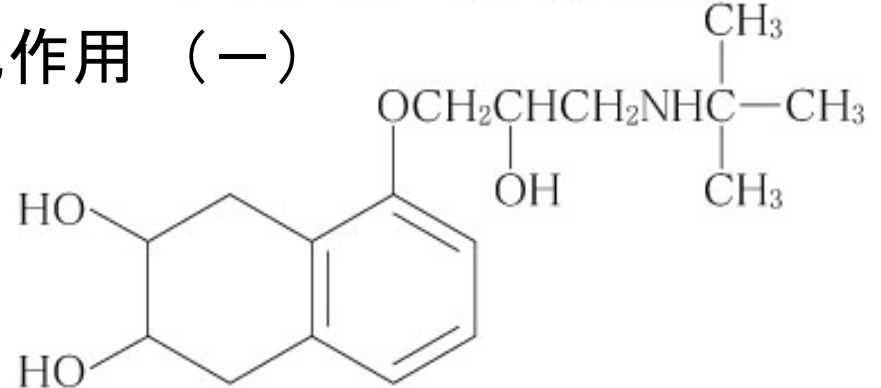
塩酸プロプラノロール



Tmax: 1.5~2時間後

t_{1/2}: 錠3.9±0.5時間

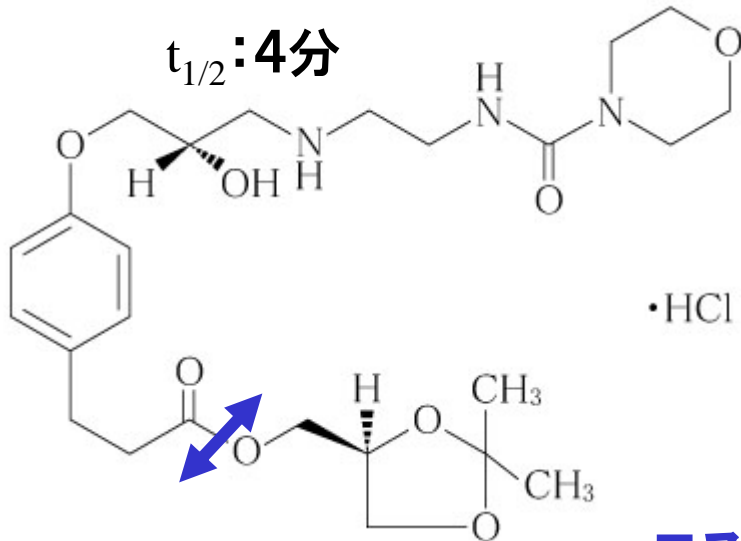
ナドロール 分子量 309.40



Tmax: 4時間後

t_{1/2}: 4.8時間(α相)、19.6時間(β相)

塩酸ランジオロール 分子量 546.05



塩酸エスモロール 分子量 331.83



部分作動薬 partial agonist

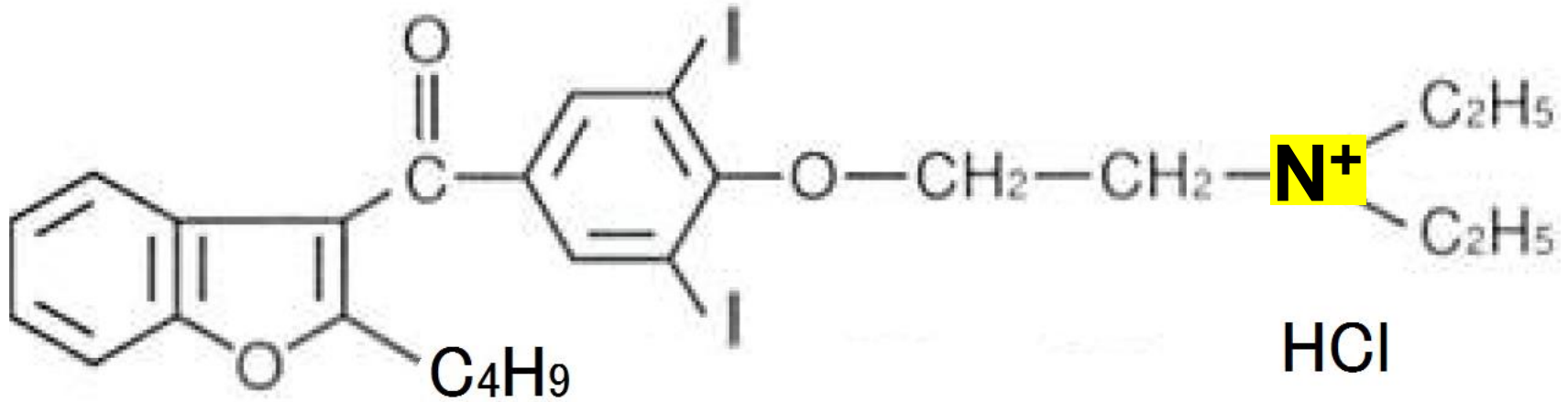
エステラーゼ加水分解

C. Class 3 antiarrhythmic drugs

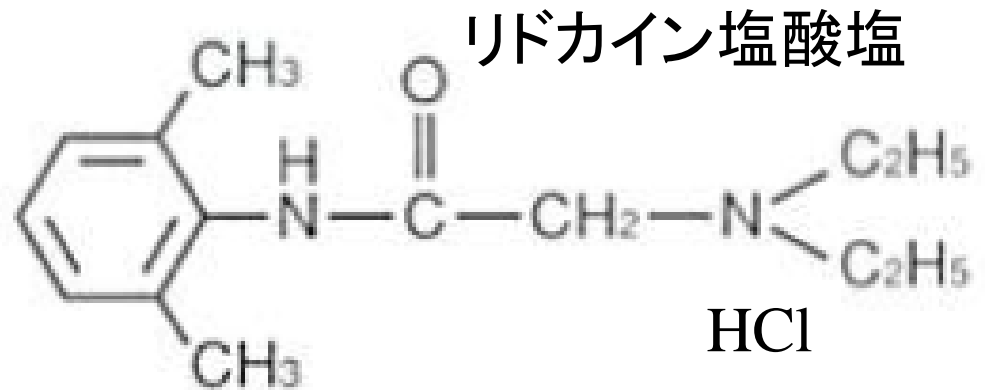
- **Amiodarone**, Sotalol, Nifekalant, Vernakalant
 - Prolongation of APD and refractory period; prolong QT interval
 - **Amiodarone** (all actions of Class 1A, 2, **3**, 4)
noncompetitive blockade of β -receptor
 - Very effective against both supraventricular and ventricular arrhythmias
 - Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW)
 - *accessory conduction pathway (Kent bundle)*
- #Vernakalant (K_{ur} , K_{ACh} , I_{to} **抑制**；**心房細動**, AVRO**試驗**)

アミオダロン塩酸塩

Amiodarone Hydrochloride



pKa (Strongest Basic) 8.47



Amiodaroneの薬物動態PK

(Melmon & Morreli's Clinical Pharmacology 3rd Ed.)

- Oral bioavailability (F) 0.22 - 0.86
- Time to maximum conc. (Tmax) 3 - 7 hr
- **Volume of distribution (Vd) 18 - 148 L/kg**
- Protein binding 96%
- Clearance (% renal < 1) 100 - 175 ml/min
- half-life t1/2a (redistribution) NR
- t1/2b (clearance) 2.5 - 10 days (initial)
40 - 55 days (terminal)
- Therapeutic range 1 - 2.5 mg/L

Toxicity of amiodarone

- Its toxicity limits its clinical usefulness **他の抗不整脈薬が無効で、危険な不整脈の時に用いる。**
- Deposition in every tissue in all cases with long term administration
- Corneal deposition (yellowish-brown microcrystals)
- Photodermatitis
- Paresthesias **異常感覚**, tremor **振戦**, ataxia **失調**, headache
- Thyroid dysfunction; hypo- or hyper-
化学構造を見るとIヨウ素を含むため
- **Lung fibrosis (fatal)**

アミオダロンに関して

- 長期的には専門医が用いるべきものである。
- 逆に短期的には、静脈内投与で高用量を用いても、副作用を気にせずともよく、重症の心室頻拍や急性心房細動に対して、安全で大変有効な抗不整脈薬として、研修医レベルでも用いられるようになってきた。

注射：生命に危険のある緊急性の血行動態
の不安定な心室頻拍，心室細動

http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_kodama_h.pdf

D. Class 4 antiarrhythmic drugs

- Non-vasoselective Ca^{2+} channel blockers
 - Cf. vascular selective Ca^{2+} channel blockers (DHP Ca antagonists: nifedipine, amlodipine, ...)
- **Verapamil** (anti-anginal drug)
- **Diltiazem** (anti-anginal, antihypertensive drug)
- Bepridil (+ 1, 3 actions)
- Paroxysmal supraventricular tachycardia
suppression of AV conduction (Ca^{2+} current)

E. Miscellaneous antiarrhythmic drugs

1) Adenosine, ATP

- supraventricular tachycardia
- increased gK (Gi protein-coupled $A_1R \rightarrow K_{GIR}$ channel (i.e. K_{ACh}) 開)
- inhibition of cAMP-induced Ca^{2+} influx

2) Magnesium

- digitalis-induced arrhythmias (hypomagnesemia)
- torsade de pointes
- acute myocardial infarction

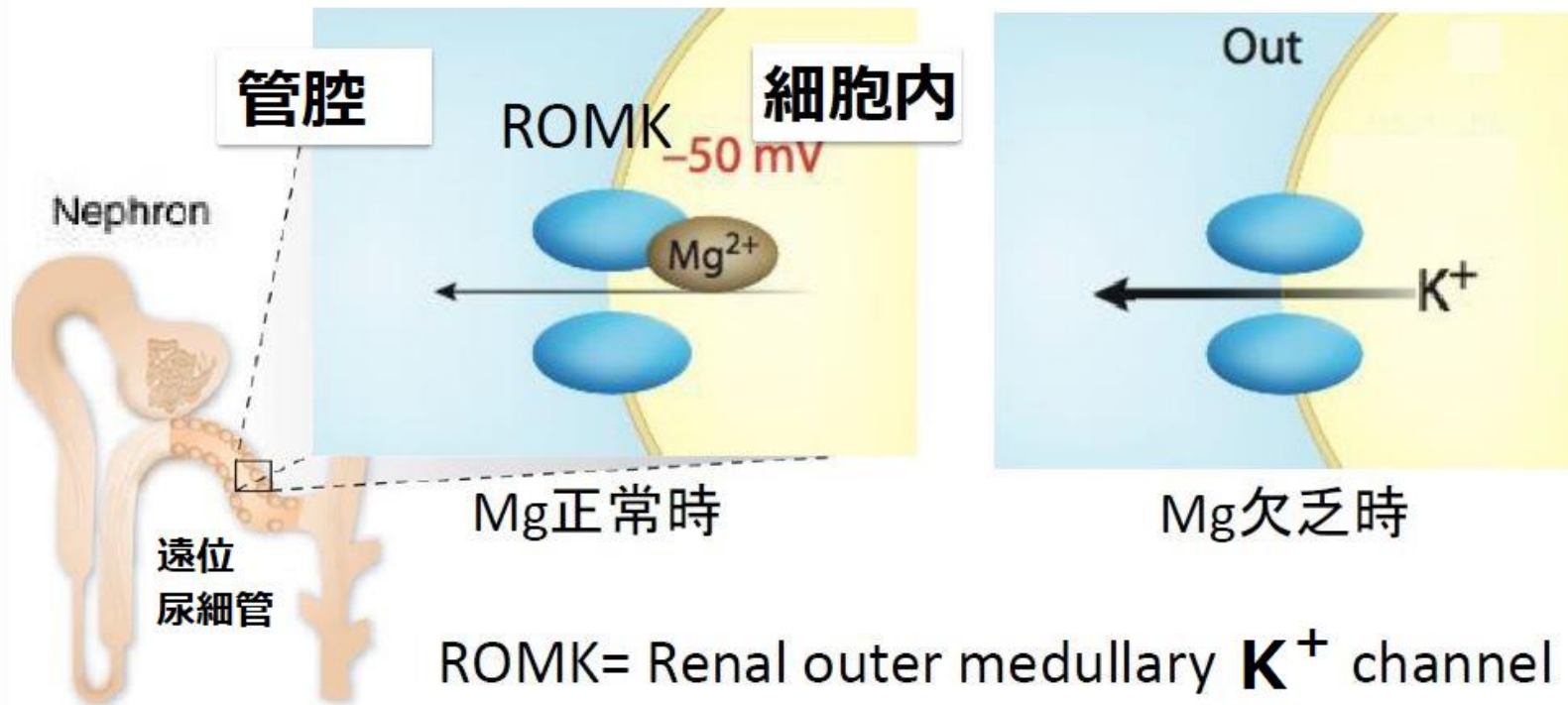
低マグネシウム血症は見逃されやすい
低カリウム血症に合併することが多い

"**Magnesium replacement** should be administered for signs or symptoms **hypomagnesemia** (arrhythmia, muscle cramps) and can be routinely give (with uncertain benefit) to all subjects receiving large doses of **diuretics** or requiring large amount of **K⁺ replacement**. "

Braunwald's Heart Disease 10th edition 2014: p525.

低Mg血症 ⇒ 低K血症

Mg欠乏により低K血症が起こる？



- 細胞内MgはROMKに結合し、K排泄を阻害する
- 細胞内Mg欠乏により尿中のK排泄が増加する

E. Miscellaneous antiarrhythmic drugs

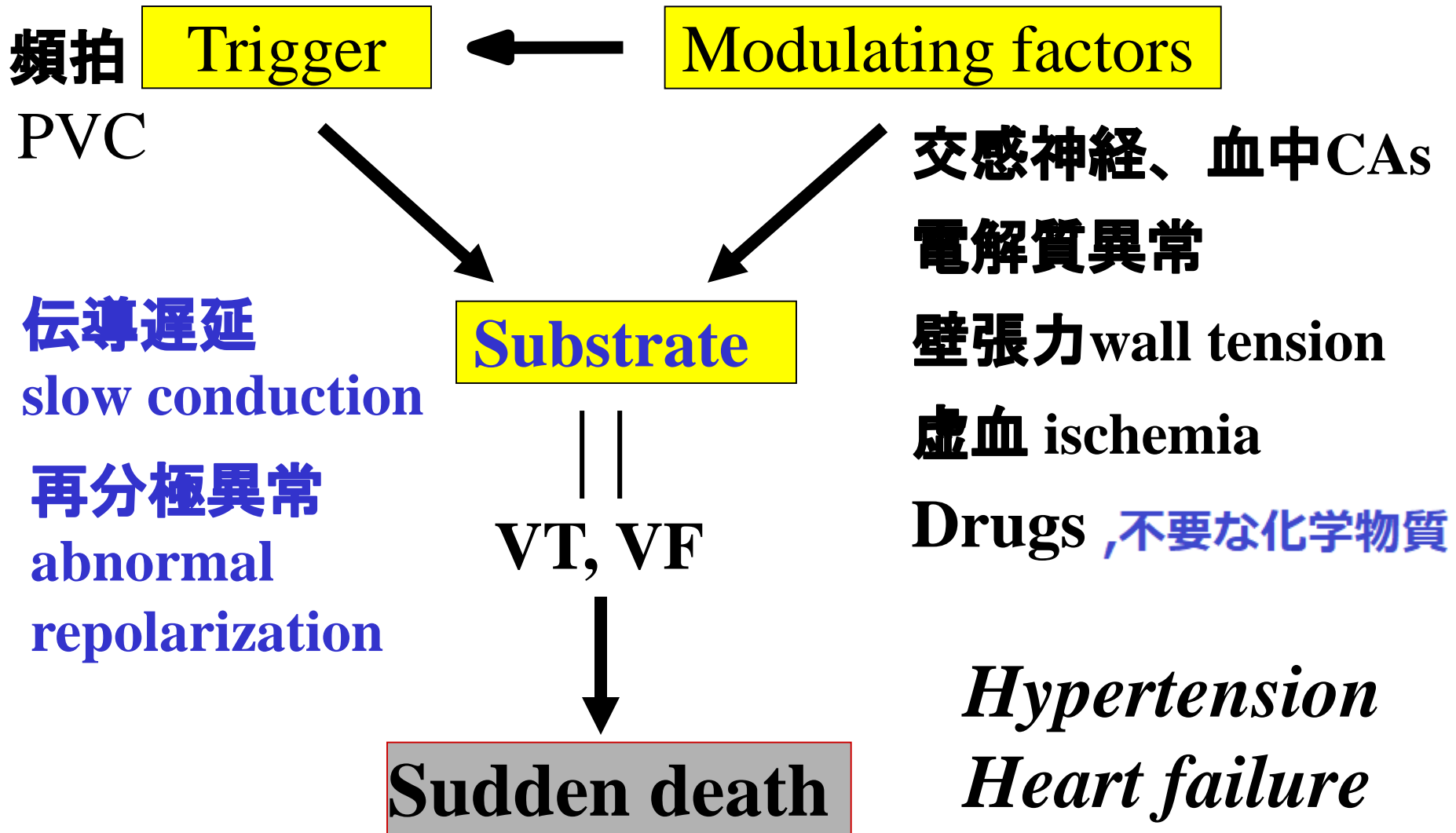
3) Potassium

- Hypokalemia results in an increased risk of EAD, DAD, and ectopic pacemaker activity, especially in the presence of digitalis.
- normalizing potassium gradients and pools in the body

4) Digitalis as an Antiarrhythmic (via vagal n. st.)

- **心房粗動**atrial flutter → **心房細動**atrial fibrillation
- **洞結節性および房室結節性リエントリ**

図4-23 不整脈の病態生理学的見方 (Triad)



不整脈治療のまとめ

交感神経、内因性カテコールアミン

カテーテルアブレーション
植え込み型除細動器 (ICD)

β 遮断薬 (クラス II)
プロプラノロール
アテノロール等

β_1 受容体刺激
頻脈
興奮性増加
虚血悪化

増悪因子
電解質異常
低酸素血症
心筋過伸展
強心薬

Na⁺チャネル阻害薬 (クラス I)
Ia: キニジン, ジソピラミド
Ib: リドカイン
Ic: フレカイニド, プロパフェノン
ピルシカイニド

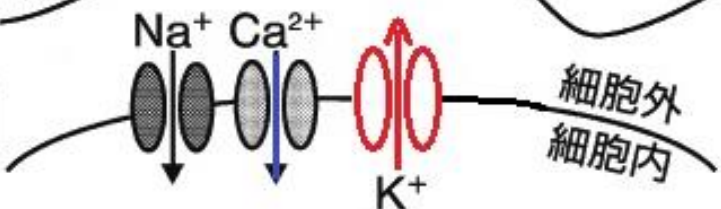
K⁺チャネル阻害薬 (クラス III)
アミオダロン (+ I, II, IV)
ソタロール, ニフェカラント

Ca²⁺チャネル阻害薬 (クラス IV)
ベラパミル, ジルチアゼム
ベプリジル

徐拍薬イバブラジン
HCNチャネル遮断



イオンチャネル
心筋細胞膜



東北大学百周年事業



20070828 片平、魯迅階段教室にて市民に「心臓を守る薬物」講義



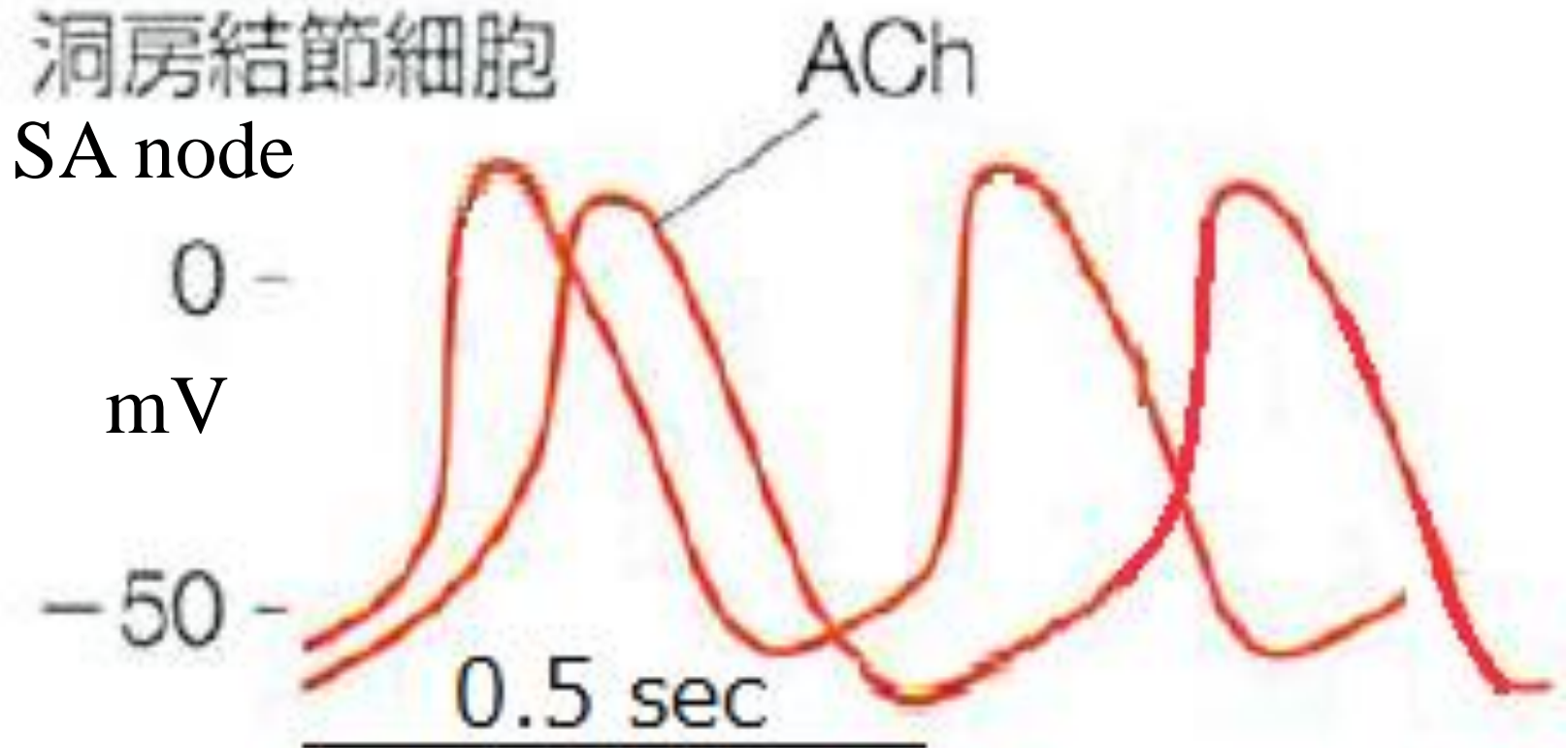
東北大学

抗不整脈薬 アンケート課題4)

Atrioventricular (AV) nodal cellの活動電位に対する抗不整脈薬IV群薬の作用をコントロールと比較して図示して下さい。

2020525 設問(4)

下の図を見て、現象を記述し、説明しなさい



『標準生理学』より改変

学生の感想など(約250)

46	心電図
36	リエントリ
23	カリウム(K)
21	ありがとうございました。(3年生最後の講義)
21	機序(活動電位、心電図、不整脈、作用・治療)
21	病態(不整脈、リエントリ、イオンバランス)
21	心臓の構造と機能など
16	覚えることが、情報が多い。
13	アミオダロン
9	3年生のうちに
9	カルシウム(Ca)

- 不整脈の発生機序の基礎をしっかりと理解することが、不整脈治療薬を理解する上でとても重要であることを再認識しました。薬の使い方などに目が向きがちでしたがもっと基礎的な部分を改めて勉強し自分の知識としたいと思います。貴重なご講義ありがとうございました。また予習の質問にも貴重なお時間をいただきありがとうございました。 <他の3名の感想に続く>

学生の感想など(約250)

- 柳澤先生の授業で、勉学や研究の大切さや、それを社会に生かすために行動を起こすということに、先人緒方洪庵の「世のため人のため 国のため 道のため」を思い出しました。これからも、この精神を忘れずに頑張っていきたいと思います。ありがとうございました。
- 各論は多分紙に書けばいくらでも説明できるが、どうしてもそうはいかない時もある。例えば大学受験の物理でいうと一々全ての物理法則を微分方程式を用いて解くに至らないように。『説明せよ』と言われたら、基本的な理論を基に考察できるが逐一そうもしてられないので、ある程度の心電図から病状を直接暗記したものから読み解く必要性も感じた。
- 今日が柳澤先生の3年生の最後の授業でした。柳澤先生、これまで二年間ユニークでダイナミックな授業を展開してくださりありがとうございました。