

ピルシカイニドとベラパミルの頓用

今月、保険薬局さん向けの学習会で心房細動の症例問題を検討していた時に出たある薬局の薬剤師さんからの話で『心房細動の発作時頓用で、ピルシカイニドとベラパミルの2種類が処方されて、患者さんは自分でどちらか一方を試してみて、調子の良かった薬で頓服継続してみたと医師から言われたとのこと。しばらくしてベラパミルの方が調子良かったというのでベラパミルの頓用に一本化された』という事例の紹介がありました。そして『ピルシカイニドとベラパミルは、どのような基準で使い分けしているのでしょうか?』というその薬剤師さんからの質問が今回の話題になります。本来なら処方医に処方意図を聞いてみたいところですが、薬理作用からみてどう考えれば良いかという検討になります。

1) ピルシカイニドとは

- ・ボーン・ウィリアムズ分類でI C群に属するNaチャンネル阻害薬で、先発薬品名はサンリズム®カプセルになります。
- ・I C群はNaチャンネルとの解離結合速度が最も遅いため、阻害効果がI群の中で最も強いとされます。そのため重大な副作用である催不整脈作用がI A群と同様に現れやすいとされています。ただI A群と異なり心臓外の副作用は少ないようです(本ニュース158号参照)。
- ・Naチャンネルは心房、心室の心筋細胞に広く存在し活動電位を発生する際の最初のチャンネルになりますから、I群の薬は頻脈性不整脈に広く利用されます。ただしI B群の薬はNaチャンネルの不活性化ゲートを阻害するタイプで、不活性化状態にある時間が短い心房へは、その阻害効果が薄まるため主に心室性不整脈への適応となります(たとえばI B群のメキシレチン「キシチル®カプセル」の頻脈性不整脈への適応は心室性のみとなっています)。
- ・心房細動には細動が7日以内で治まる発作性心房細動、7日を超えて持続する持続性心房細動、さらに長期持続性、永続性と4つに分類されます(不整脈薬物治療ガイドライン2020年、以下がトライン)。
 - ☛発作持続が長期にわたるとNaチャンネル数が減少し、そのためかNaチャンネル阻害薬では効果が弱くなるため持続性心房細動ではペブリジルやアミオダロンの選択となります(ガイドラインより)。
- ・発作性心房細動の第一選択薬として利用されるのがNaチャンネル阻害薬で、Tmaxが1時間程度のピルシカイニドは発作時頓用としても利用されます(ガイドラインでは他薬も紹介)。
- ・心房細動の薬物治療には心房細動自体を抑える薬理的除細動の洞調律維持療法(一般にリズムコントロールと呼ばれています)と心房細動によって引き起こされる心拍数の増加を抑える心拍数調節療法(一般にレートコントロールと呼ばれます)の二つがありますが、ピルシカイニドなどのNaチャンネル阻害薬はリズムコントロールに利用されます。

2) ベラパミルとは

- ・ボーン・ウィリアムズ分類でIV群に属するCaチャンネル拮抗薬で先発医薬品名はワソラン®錠になります。
- ・ベラパミルは血管平滑筋Caチャンネルへの阻害作用は弱く、主に心臓のCaチャンネルを阻害するため

不整脈や狭心症など**心臓に関連する疾患**に利用されています。

- ・心臓の自動的な電気発生源の**洞結節**や刺激伝導系の心房から心室への中継地点にある**房室結節**の細胞は**Naイオン**や**Caイオン**を透過しやすく細胞内に入って**プラス寄り**になるため、静止膜電位がもともと浅く**-55mV**程度になっています(他の場所は**-90mV**)。このような浅い電位では活動電位を起こす**Naチャンネル**は既に閉じてしまっており、代わりに**Caチャンネル**が開いた時に生じる**Caイオンの細胞内流入**で活動電位が発生する仕組みになっています(ガイトン生理学 2018年)。

◀ 周辺に伝わってきた電位変化により静止膜電位が**-90mV**より浅くなると**Naチャンネルの活性化ゲートが開き**細胞外にたくさんある**Naイオン(+)**が一気に流入して**細胞内をプラスにする脱分極**が起こります(活動電位の発生)。しかし、途中**-55mV**になった時点で**Naチャンネルの不活性化ゲートが閉じて**、その時点から**Naイオン**は細胞内に入ってこなくなります。**Naイオンの流入は一瞬の出来事**と言えます

【Naチャンネルのゲート種と開閉】

膜電位	<-90mV	-90mV ~-55mV	>-55mV
活性化ゲート	閉	開	開
不活性化ゲート	開	開	閉

です。**房室結節**ではもともと静止膜電位が**-55mV**になっており**不活性化ゲートがずっと閉じたまま**なので**Naチャンネル**が存在しても働きようがない状態になっているわけです(右表で両ゲートが**開**いている時のみ**Naチャンネル**が働きます)。

- ・**ベラパミル**はもともと**Naチャンネル**が働いていない**洞結節**や**房室結節のCaチャンネル**を主に阻害して**Caイオン流入による活動電位発生を抑える**もしくは遅らせる働きをしますので、適応症もそれらの存在場所に関連して『**心房細動・粗動、発作性上室性頻拍**』と心室由来の頻脈ではなく**房室結節より上の上室性頻脈への対応**となっています。
- ・**心房細動**では心房の電気発生頻度が**350拍/分**より多い状態で、もはや**痙攣状態**で血液を送れない状態になっていますが、電気信号自体はそのまま**房室結節**に届きます。房室結節には反応できない時間帯もあるため**350拍/分**をそのまま受け入れられず、心室へ伝わる時は**125~150拍/分**に減少します。この程度でしたら心室は十分に収縮できますから**致命的ではありません**が、心拍の間隔は**不規則**になることが多く、その動悸を不快に感じる人も多くなるでしょう。その時に利用されるのが**レートコントロール**で**心室の拍動数**つまり**心拍数**を抑える療法になります。**ベラパミル**は心室への入口である**房室結節を抑制**しますので**心拍数調節**つまり**レートコントロール**に利用されます。

3) リズムコントロールとレートコントロール

本ニュース206号でも紹介しましたが、この2つの療法による**臨床効果には差が無い**とされており、どちらを選択するかは**患者さんのQOLに応じた個別対応**が妥当であるとされます。しかし、僅不整脈作用などの副作用を考慮すると、より安全性の高い**β遮断薬**(ビソプロロールやカルベジロール)や**ベラパミル**を使う**レートコントロール**から始めるのが適切との話もあります。

4) 今回の2種類の頓用薬の使い分け

以上、長々と前置きをしましたが、**ピルシカイニド**は**リズムコントロール**の代表薬、**ベラパミル**は**レートコントロール**の代表薬だと考えると、患者さんにとって自覚症状の改善効果がより強くでてくるのは**リズム(心房調節)**か**レート(心室調節)**かという2者択一の問題だったという感じでしょうか。

結果的には心拍数調整のレートコントロールの頓服薬**ベラパミル**がこの患者さんにとっては改善効果があったということなのでしょう。ただ**ベラパミルのTmaxは約2時間**で薬効はそれより早くでるでしょうが、**頓用=即効性**という点ではどうなのかな?という疑問は残ります(ちなみに今回学習会に参加してくれた薬剤師さん達からは**ベラパミルの頓用例が多い**という話を得ました)。 (終わり)