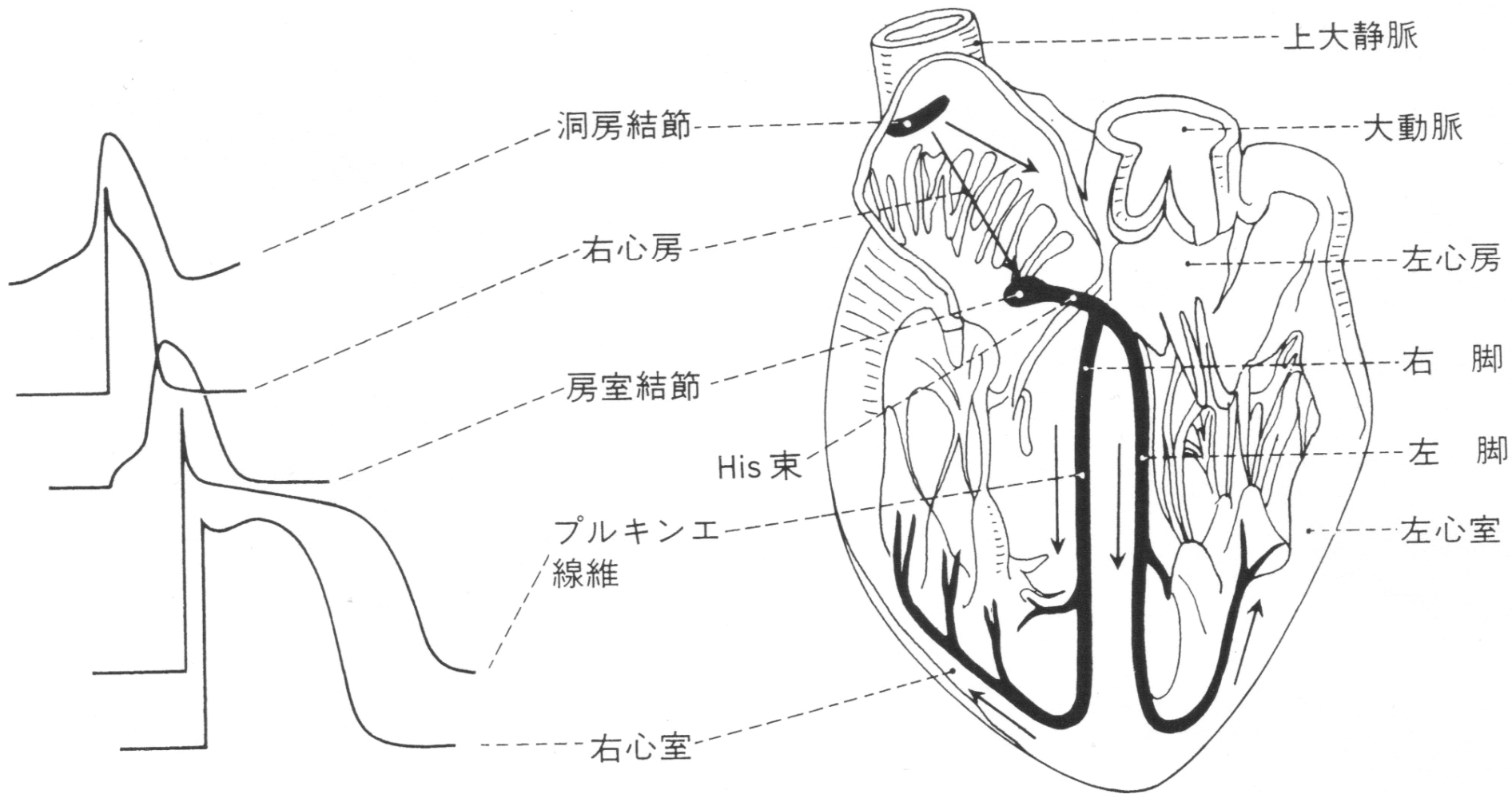


♥ 刺激伝導系の解剖生理から
心房細動治療薬を理解する

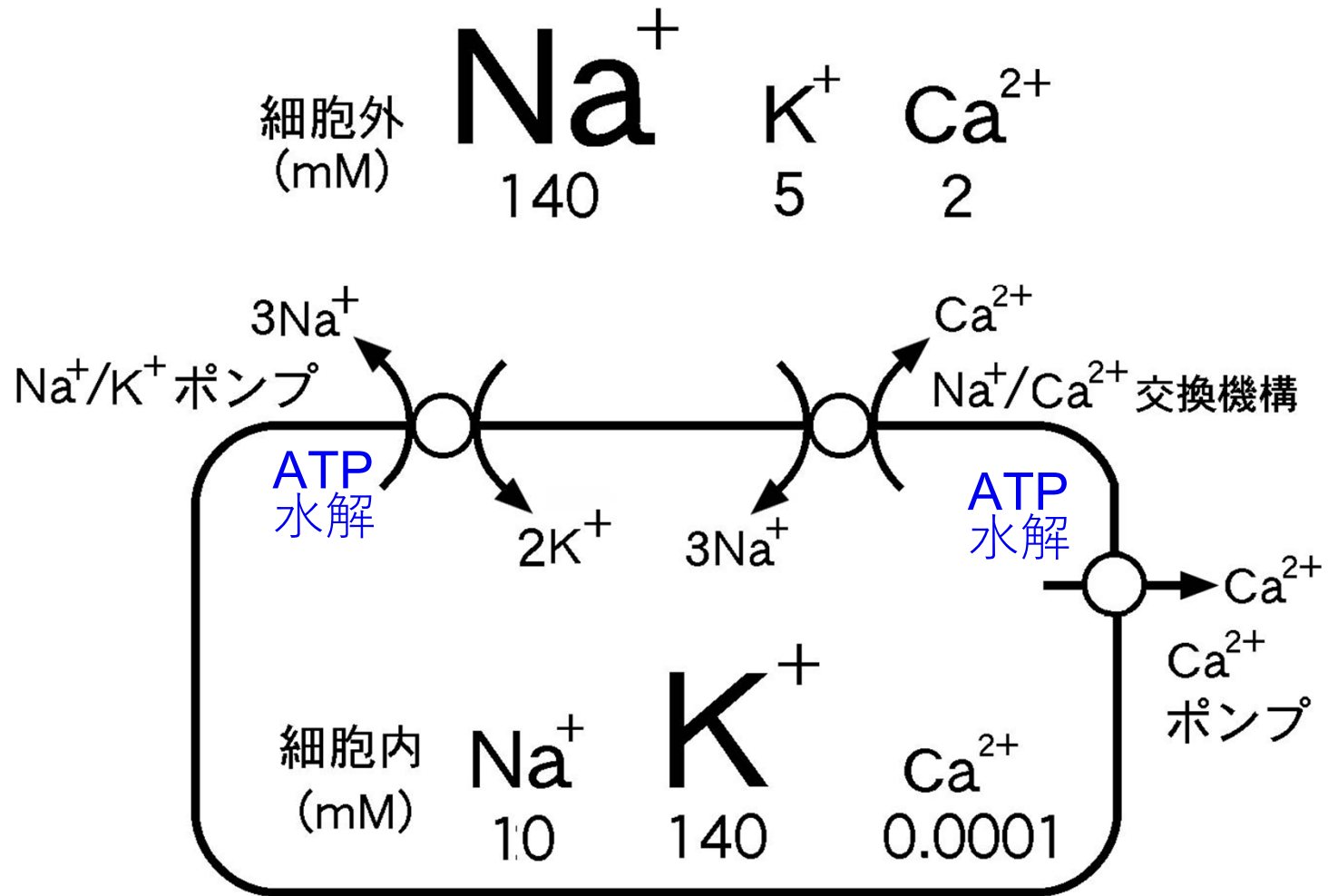
東邦大学薬学部 薬物学教室

田中 光 濱口正悟 行方衣由紀

📖 刺激伝導系と活動電位波形



♥ イオン環境



トランスポーターが濃度勾配をつくる。
能動輸送: ATPのエネルギーに依存

♥ 静止膜電位

静止状態ではほとんどのイオンチャンネルが閉じている中で、内向き整流性 K^+ チャンネル電流 (I_{K_1}) だけがわずかに流れている。

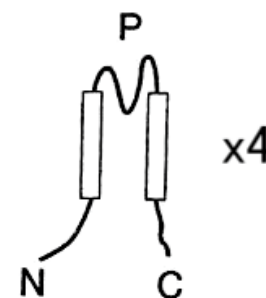
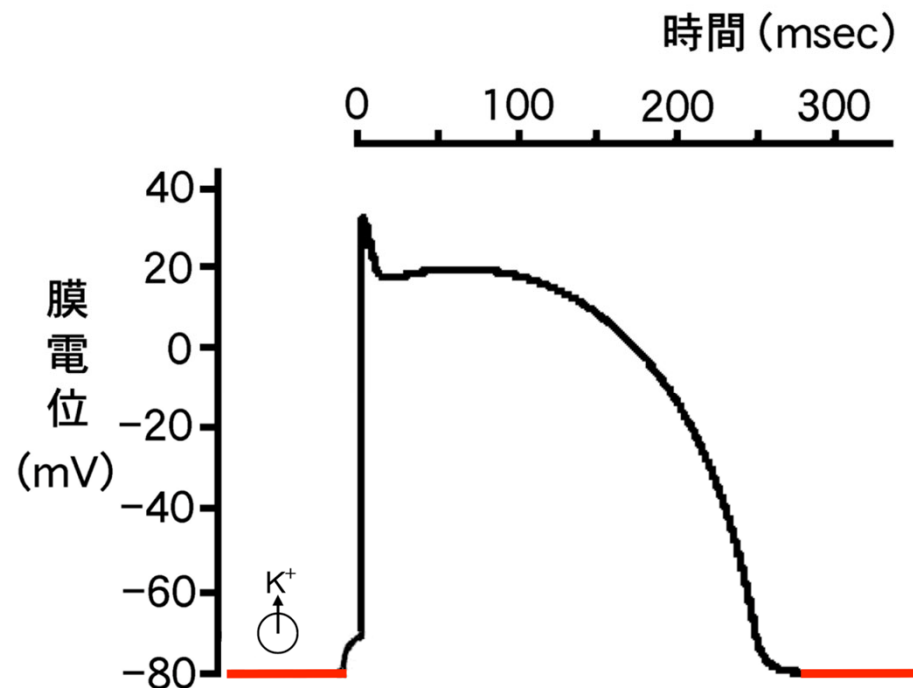
静止膜電位は K^+ の平衡電位に近い。

Nernstの式

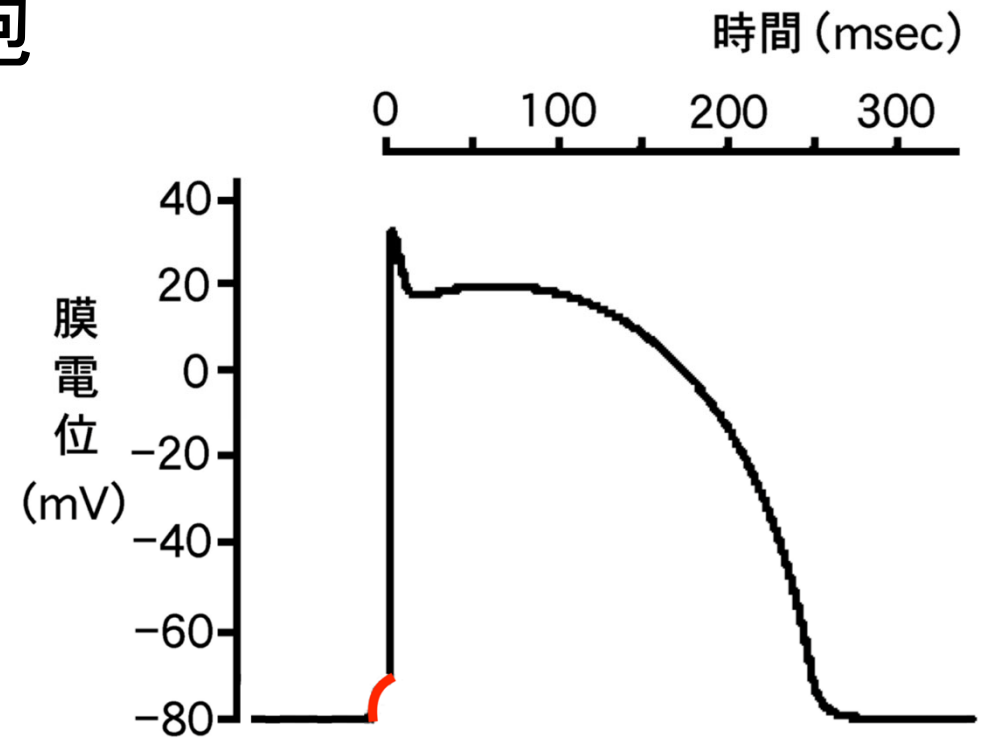
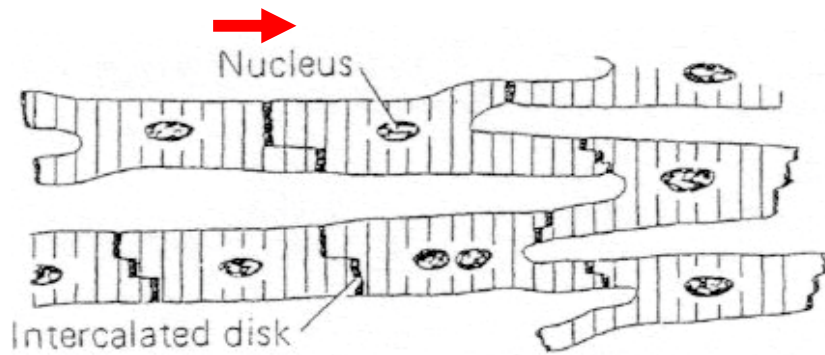
$$\begin{aligned} \text{平衡電位 } E_{eq} &= -RT/zF \ln([ion]_{in}/[ion]_{out}) \\ &= -59 \log([ion]_{in}/[ion]_{out}) \end{aligned}$$

理論値 : $[K^+]_{in} = 140 \text{ mM}$, $[K^+]_{out} = 5 \text{ mM}$ の時、 $E_{eq} = -86 \text{ mV}$

実測値 : $-80 \sim -70 \text{ mV}$ (他のイオンの影響もある)



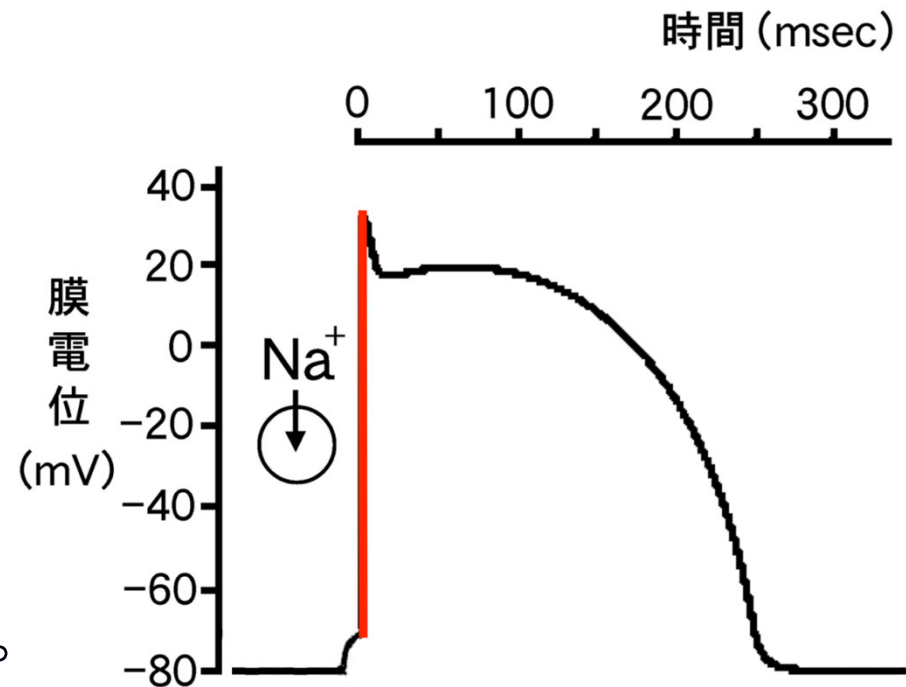
♥ 心筋は機能的合胞体



細胞同士の間にイオンチャネル(ギャップ結合)が存在し、活動電位が電気緊張電位として隣の細胞に影響。

♥ 急速脱分極

電位が閾値に達すると、
電位依存性Na⁺チャンネルが開口し、
Na⁺が流入して細胞内を脱分極させる。
このプラスがさらに隣の細胞に伝わり、
活動電位を発生させる。
Na⁺チャンネルは数ミリ秒で不活性化する。



電位依存性Na⁺チャンネルを遮断する薬物は
急速脱分極を抑制して、興奮の伝導を抑制する。
Vaughn Williams分類第 I 群の抗不整脈薬
Disopyramide、Pilsicainide など。

♥ プラトー相

電位依存性Ca²⁺チャネルが開口し、Ca²⁺が流入して脱分極を維持する。

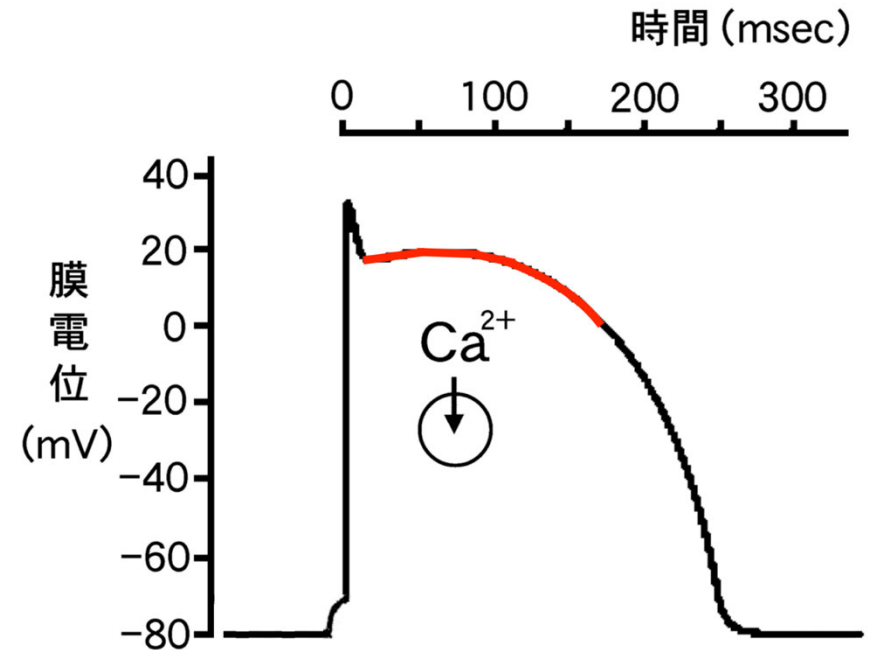
脱分極が維持されている間、Na⁺チャネルは不活性化から回復しない(不応期)。

流入したCa²⁺の刺激により筋小胞体から放出された大量のCa²⁺が筋収縮を起こす。

Ca²⁺チャネルを遮断する薬物は収縮力を減少させる。

Vaughn Williams分類第IV群の抗不整脈薬

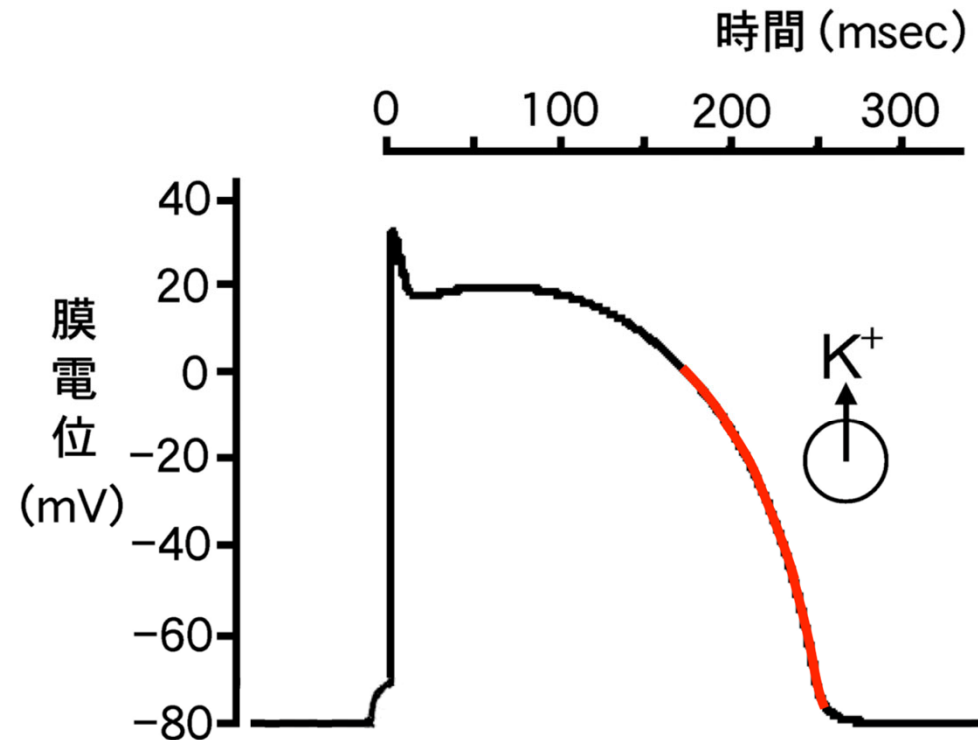
Diltiazem, Verapamil など。



♥ 再分極相

遅延整流性 K^+ チャンネルが開口し、 K^+ が流出して再分極を起こす。

再分極が起きると、 Na^+ チャンネルが不活性化から回復する（不応期を脱する）。

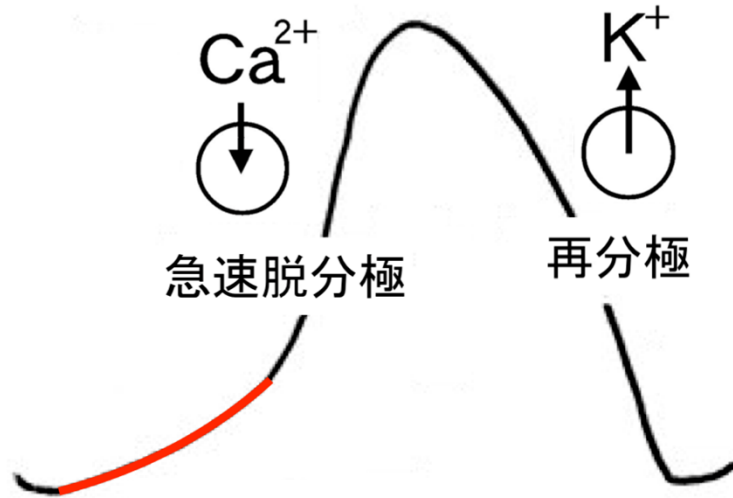


K^+ チャンネルを遮断する薬物は不応期を延長させる。

Vaughn Williams分類第Ⅲ群の抗不整脈薬

Amiodarone, Sotalol など。

♥ 洞房結節



静止膜電位が無い

浅い最大拡張期電位 (I_{K1} が少ないため)

Na^+ チャンネルが機能しない。(常に不活性化)

Ca^{2+} チャンネルが急速脱分を担う。

K^+ チャンネルが再分極を担う。

緩徐脱分極

歩調とりを担う。

電位が Ca^{2+} チャンネルの閾値に達すると活動電位が生じる

関与する電流成分(イオンチャンネル)

Ca^{2+} チャンネル(L型) 遮断薬 verapamil (IV群)

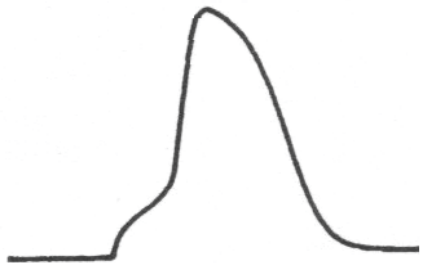
過分極活性化イオンチャンネル(If) 遮断薬 ivabradine

Ca^{2+} チャンネル(T型) 遮断薬 efonidipine

Sustained Inward Current

Na^+-Ca^{2+} 交換機構電流

♥ 房室結節（田原の結節）



心房から心室に活動電位が伝わる唯一の経路
洞房結節類似の Ca^{2+} 電流依存性の活動電位
緩徐な脱分極・伝導により房室遅延を生じる。
予備のペースメーカーとして補充調律を担う。



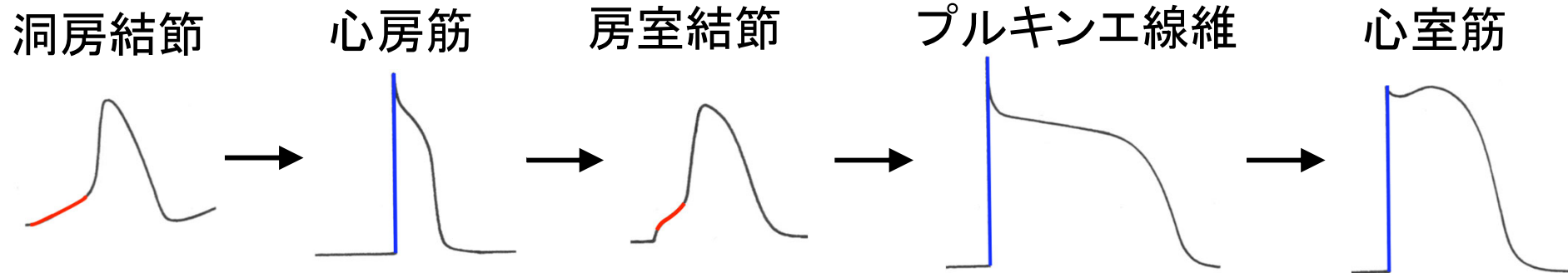
田原淳 1873-1952
刺激伝導系を発見

♥ ヒス束、右脚・左脚、プルキンエ線維、心室筋



IK1 が深い静止膜電位を維持
急速脱分極は INa^+ が担い、興奮伝導は速い(1-4m/s)
心房、心室全体がほぼ同時に興奮・収縮し、血液を拍出する
心室壁内は内側から外側に向かって伝導する

♥ 刺激伝導系のまとめ



伝導が遅い部位

IK1が少なく、緩徐脱分極を示す。

急速脱分極は Ca^{2+} が担い、興奮伝導は遅い(0.05m/s)

伝導は第Ⅱ群、第Ⅳ群の抗不整脈薬で抑制される。

- ・**洞房結節** 真のペースメーカー
- ・**房室結節** 房室伝導を担い、房室遅延を形成、補充調律を担う

伝導が遅い部位

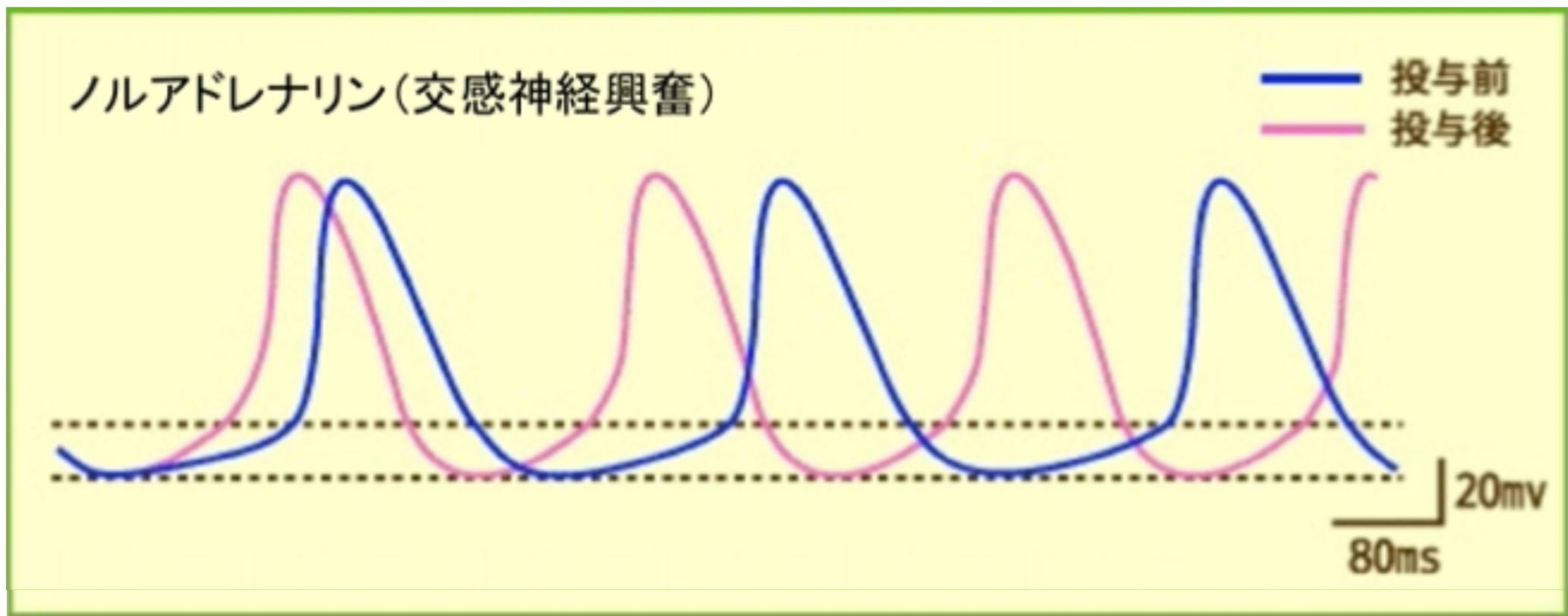
・作業筋(心房筋・心室筋)と ・**His束・プルキンエ線維**

IK1が深い静止膜電位を維持

急速脱分極は INa^{+} が担い、興奮伝導は速い(1-4m/s)

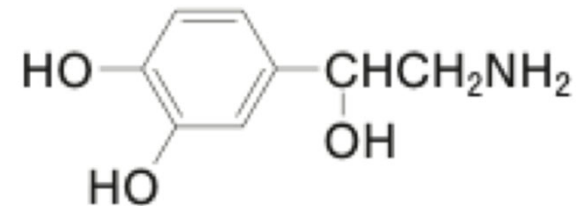
伝導は第Ⅰ群、第Ⅲ群の抗不整脈薬で抑制される。

心房、心室全体がほぼ同時に興奮・収縮し、血液を拍出する



❤ 交感神経

(闘争と逃走)



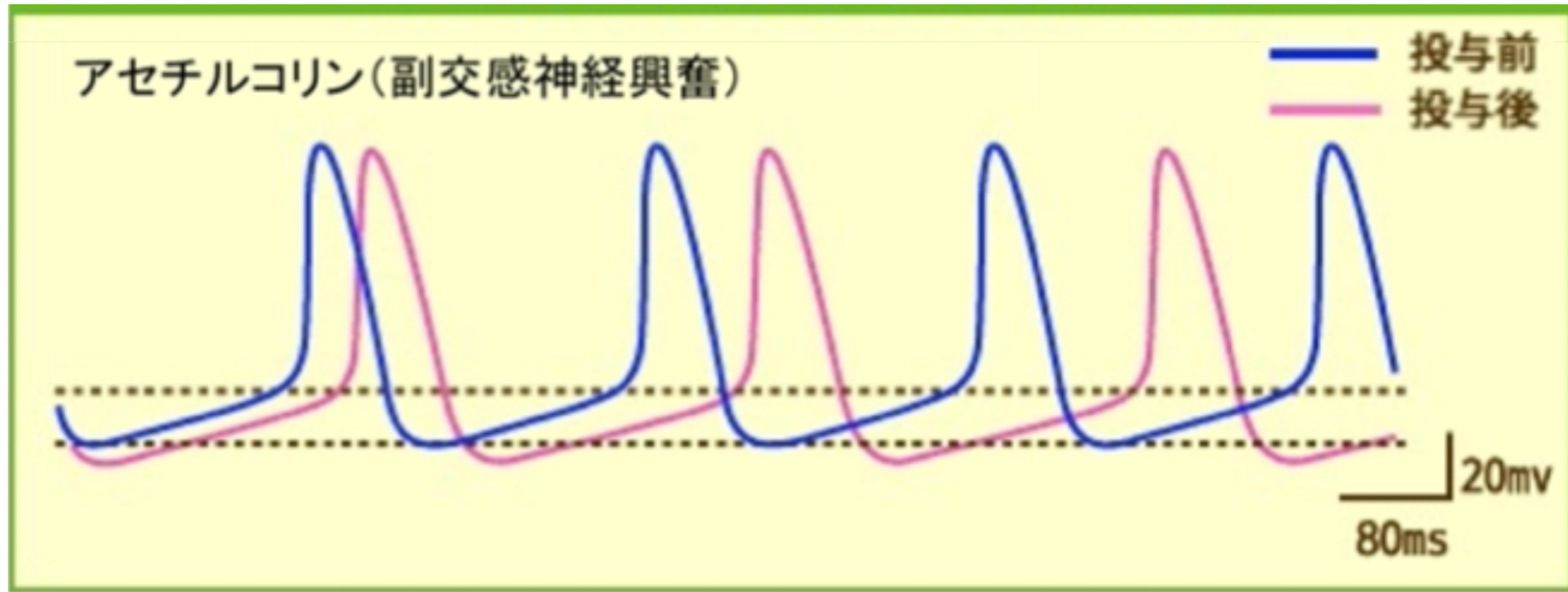
伝達物質 noradrenaline (β_1)

心拍数上昇、房室伝導速度増大、収縮力増大、心拍出量増大

Ca²⁺ 電流増大、If 電流増大、I_{ks}電流増大

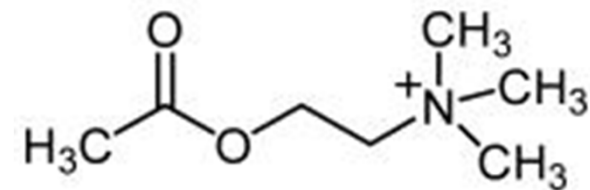
緩徐脱分極の傾き増大、収縮力・心拍出量増大

β 受容体遮断薬 (= 第Ⅱ群の抗不整脈薬)で抑制される propranolol



♥ 副交感神経(栄養と休養)

伝達物質 acetylcholine



心拍数低下、房室伝導速度減少、収縮力減少、心拍出量減少

Ca²⁺ 電流減少、If 電流減少、I_{ks}電流減少、I_{KAch}電流増大

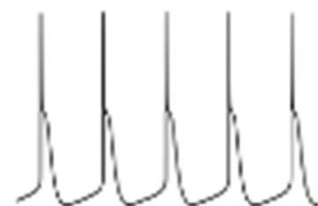
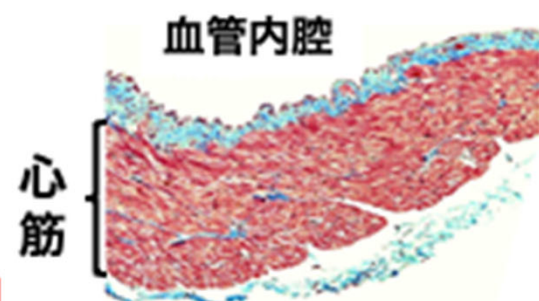
緩徐脱分極の傾き減少、最大拡張期電位陰性化

受容体遮断薬 atropine (M₂)

♥ 抗不整脈薬の使用例 心房細動

心房内を興奮が巡回 (Re-entry)
血栓が生じ、脳梗塞を誘発

興奮が心室に伝わり、拍動が乱れる
Catheter Ablationが有効



肺静脈心筋

特有の緩徐脱分極
自発活動を抑制
Pharmacological Ablation

Namekata et al., 2022 (NCC-3902)
Odaka et al., APPW 2025 3P-279
(hesperetin)

心房

興奮の巡回を阻止
除細動、洞調律
Rhythm control

Na⁺チャネル遮断薬 (I 群)
K⁺チャネル遮断 (III 群)

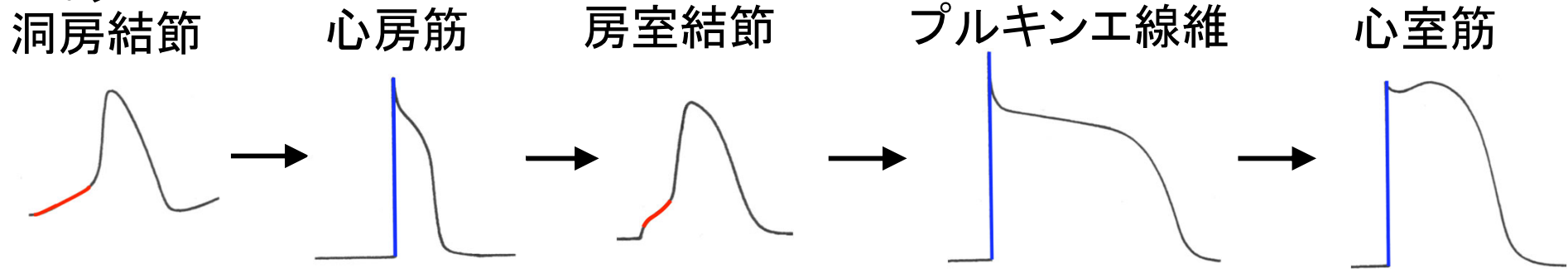
房室結節

興奮の心房から心室への伝導を阻止
心拍調節 (心室の拍動数を制御)
Rate control

Ca²⁺チャネル遮断薬 (IV 群)
β 遮断薬 (II 群)、ジギタリス

♥ 刺激伝導系から治療薬を理解する講義のまとめ

め



刺激伝導系は性質の異なる複数の組織で構成される。
解剖、生理を踏まえて治療薬の作用機序を理解し、
薬物治療や医薬品開発へとつげることができる。

