

## シシリアン・ガンビットによる新しい抗不整脈薬の分類

小川 聡\*

最近多数の抗不整脈薬が開発され現在I群薬だけでも13種類が使用可能となっている(表1)。これにより、個々の症例あるいは不整脈に対して的確な使い分けが出来るようになったことは確かであるが、一方では、最良の薬剤を選択することが今まで以上に難しくなったことも事実である。多くの医師が現在でも経験的な知識に基づいて薬剤を選択しているのが現状であろう。しかし経験的手段で試行錯誤的に行うことでは、最良の薬剤の選択に至るまでに多くの時間を要し、その間無用な副作用に遭遇する危険性も高くなる。こうした従来からの治療戦略から脱し、より論理的に薬剤を選択しようという提案が「Sicilian Gambit」(文献1)によってなされた。

表1 現在認可されているI群抗不整脈薬

Ia	Ib	Ic
quinidine	lidocaine	propafenone
procainamide	mexiletine	flecainide
disopyramide	aprindine	pilsicainide
ajmalin	diphenylhydantoin	
cibenzoline		
pirmenol		

## 抗不整脈薬の Vaughan Williams 分類に関する考察

Vaughan Williams 分類は長年にわたって抗不整脈薬の分類法として広く臨床家に用いられてきたが、本分類法には幾つかの大きな問題点があることが明かとなってきた。本分類法が確立されたのは現在ほど多くの薬剤がなかった時代であり、また電気生理学的知識も今ほど豊富ではなかった。

その後開発された新しい抗不整脈薬を分類するにあたって必ずしもこの枠組にあてはめられない事があることが指摘されてきた。アミオダロンが代表的なもので、I群からIV群までの全ての作用を有しており、またIV群に分類されてはいるものの新薬ベプリジルにもI群、III群作用が認められる。各薬剤の主たる作用から便宜的に各群に分けているのが実情である。さらに、本分類法ではI群とIV群がイオンチャネルへの作用で、II群は受容体への作用で、III群が電気生理学的作用(活動電位持続時間を延長させる薬剤)で薬剤を分けており、分類基準に統一性がないということも問題である。さらに、こうした問題点を最も大きく認識させたきっかけがやはりCAST試験であった。すなわち、フレカイニドがCAST試験で用いられたIc群の抗不整脈薬であったが、米国のFDAはCAST試験の結果を受けてフレカイニドと同群薬であるプロパフェノンについても、CAST試験の対象患者、すなわち心筋梗塞後の患者で無症状あるいは軽い症状の心室期外収縮例への使用を禁じてしまった。すなわち、本来異質の薬剤がVaughan Williams分類の同じ群に分類されているという事実があるにも拘らず、実際にCAST試験では用いられなかったプロパフェノンがフレカイニドと同じ群に属するという理由で同じ様に危険だという判断がなされたわけである。事実、プロパフェノンはNaチャンネルの遮断作用に関してはフレカイニドと同様のキネチクスを示すが、プロパフェノンは $\beta$ 遮断作用も有しており、一方、フレカイニドにはKチャンネル遮断作用がある点など、大きな相違点がある。

## 新しい分類法への展開

こうしたことが、古典的な薬剤分類法から脱し、

\*慶應義塾大学医学部内科学

抗不整脈薬の研究，開発，治療に関わる様々な領域での知識を従来以上にうまくまとめることの出来る新しい分類体系への展開を模索する動きを加速させることとなった。1990年12月1日から4日までの間，シシリー島 Taormina に世界におけるこの領域での第一線の研究者が一同に会して討論が行われた。その結果が，有名な「The Sicilian Gambit」として European Heart Journal と Circulation にはほぼ同時期に（1991）発表された。Sicilian Gambit の抗不整脈薬の新分類法（表2）の臨床上的有用性については，今後実際にこれを活用する臨床医が判断を下すことである。新分類法ではいわゆるスプレッドシート方式で全ての薬剤のチャンネルや受容体への作用が詳細に記載されてはいても，特別なグループ分けをしてあるわけでない。しかし，Vaughan Williams 分類に則っては選択からもれてしまう薬剤や，あるいは逆に禁忌とされる薬剤群の中にも使用可能な薬剤があることなども明確になり，臨床的には Sicilian Gambit の新分類法の価値は高い。

この表では，一番左の列に薬剤名が記載され，次いでチャンネル，受容体，ポンプに対する作用を示す欄がならび，右半分には左室機能，洞調律への影響，心外性の副作用の有無，さらには PQ，QRS，QT 等の心電図上の指標に対する効果を示す欄が設けてある。Na チャンネルに対する作用が一番左で，これをさらに最近得られてきた情報として Na チャンネルへの結合解離動態の差から fast, intermediate, slow に分けている。次いで Ca チャンネル，K チャンネルへの作用と続き，さらに洞結節でのペースメーカー電流 (If) への作用を挙げているのが特徴である。受容体に対する作用では，Vaughan Williams 分類で挙げられていなかった  $\alpha$  受容体，ムスカリン，プリン受容体への作用も含まれている。最後に Na/K ポンプへの作用を載せることにより，ジゴシンをこの表に含めることが出来ている。各作用の強弱は3段階で示されている。

薬剤名が左端に縦に並べてあるが，この順は Na チャンネルに対する作用を主作用とし，その結合解離動態の fast のものを最初に，以下順に intermediate, slow のものへ，次いで Ca チャンネル，K チャンネルへの作用を主とする薬剤が並んでいる。

## Sicilian Gambit による分類法を利用するために必要な基礎知識

この表を最大限利用するためには幾つか必要な基礎知識があり，Sicilian Gambit では以下に述べる手順で薬剤を選択することを推奨している。すなわち，個々の不整脈について表3に示す5つの段階を順番に追って行くことにより，より論理的に薬剤を決めることが出来る。ここで最も重要かつ難しいことが最初の不整脈の機序の決定である。臨床的に目の前に出現している不整脈各々の機序を正確に決めることは不可能なことが多い。ここではこれまで多くの実験的，臨床的研究で明かにされてきた知識を利用することになる。少なくとも，その不整脈がリエントリーなのか，あるいは自動能亢進，triggered activity かを決めなければならない。心房細動を例に取れば，まずこの不整脈が心房内での複数の微小リエントリーに起因するものであることを知っていなければならない。最低限度の知識である。すなわち，心房筋活動電位は Na 電流により立ち上がることから，Na チャンネル依存性リエントリーであろう。そこで Na チャンネルを遮断すればこの不整脈を抑制できるであろうという予測がつく。しかしこれだけではなく，もう一つリエントリー性不整脈に関する重要な知識を持っていなければならない。すなわち，リエントリーには一定の回路内を興奮が旋回する ordered reentry と，回路を決めずに不規則に興奮が回る random reentry があることと，旋回路の全長と興奮波自体の長さの関係からいわゆる興奮間隙 (excitable gap) が大きなリエントリーと小さなリエントリーがあることである (図1)。興奮波は前方にある組織を次々に興奮させる先端部分と，既に興奮させた組織の不応期からなる尾部からなっており，この興奮波の長さが旋回路の長さよりも小であることがリエントリー継続の条件である。もし逆になれば，興奮波の先端が不応期にある自分の尻尾に追突することになり，そこで興奮旋回は終了する。興奮波が旋回路の長さに比して相対的に短いと，興奮性を回復している組織が旋回路に広範囲に存在することになりリエントリーは続き易い (興奮間隙が大きなリエントリー：図1 A 左)。但，この場合には外的刺激が興奮間隙に進入し易く，それによって停止するこ

表 2

DRUG	CHANNELS						RECEPTORS				PUMPS	CLINICAL EFFECTS			CLINICAL EFFECTS		
	Na			Ca	K	I <sub>h</sub>	α	β	M <sub>2</sub>	A <sub>1</sub>	Na-K ATPase	Left ventricular function	Sinus Rate	Extra-cardiac	PR interval	QRS width	JT interval
	Fast	Med	Slow														
Lidocaine	○	●										→	→	○			↓
Mexiletine	○	●										→	→	○			↓
Tocainide	○	●										→	→	●			↓
Moricizine	I	●										↓	→	○		↑	
Procainamide		A			○							↓	→	●	↑	↑	↑
Disopyramide		A			○				○			↓	→	○	↑↓	↑	↑
Quinidine		A			○		○		○			→	↑	○	↑↓	↑	↑
Propafenone		A					○					↓	↓	○	↑	↑	
Flecainide			A		○							↓	→	○	↑	↑	
Encainide			A									↓	→	○	↑	↑	
Bepidil	○	●		●	○							?	↓	○			↑
Verapamil	○	●		●			○					↓	↓	○	↑		
Diltiazem		●		○								↓	↓	○	↑		
Bretylum		●		●		□	□					→	↓	○			↑
Sotalol		●		●			●					↓	↓	○	↑		↑
Amiodarone	○	●		○	●		○	○				→	↓	●	↑		↑
Alinidine		●		○	●							?	↓	●			
Nadolol		●					●					↓	↓	○	↑		
Propranolol	○	●					●					↓	↓	○	↑		
Atropine		●						●				→	↑	○	↓		
Adenosine		●							□			?	↓	○	↑		
Digoxin		●						□		●		↑	↓	●	↑		↓

Relative potency of block: ○ Low    ○ Moderate    ● High  
 □ = Agonist    ◻ = Agonist/Antagonist    A = Activated state blocker    I = Inactivated state blocker

とが可能でもある。一方、興奮波が相対的に長いと興奮間隙は小さくなり (図1 B左), 外的刺激は進入し難いが (殆どの組織が不応期になっている状態のため) 僅かに不応期を延長させる操作でリエントリーを止めることが出来る。

この際、興奮波の長さ (波長) はその回路の中を興奮が伝わる速度と不応期の積で決る。すなわち、回路内での伝導速度が大であるほど、不応期が長いほど波長は長くなり、自己停止する可能性が高くなる。従って、薬剤による停止を試みる際は伝導性を改善するか (伝導速度を上げる)、不応期を延長すればよいわけであるが、実際には全ての抗不整脈薬は伝導速度を低下させることからリエントリーをむしろ促進する作用につながる訳である。一方、不応期を延長させることが有効に働くにしても、余りに興奮間隙が大きいリエントリーではその間隙全てを埋め尽くすほど延長作用の強い薬剤はない。従って、自ずから興奮間隙の小さいリエントリーが不応期を延長させる薬剤の標的となる (図1 B右)。興奮間隙が大きいリエントリーに対しては旋回路中で伝導性が特に低下

した部位に於て伝導を完全に途絶させることが薬剤の標的となる (図1 A右)。不応期を延長させるには、活動電位持続時間を延長させることが最も有効な手段であり、それには再分極過程を規定している最も大きな因子である外向きK電流を抑制すればよい。あるいはNaチャンネル遮断薬によっても一度不活性化状態に陥ったNaチャンネルの回復するまでの時間を延長させ不応期を延ばす効果が期待できる。一方、伝導を途絶させるには心房筋ではNaチャンネル遮断薬が適応となる。

心房細動の機序が興奮間隙の小さなランダムリエントリーであることを知っていれば (図1 C), 表3の第二段階である受攻性因子 (vulnerable parameter) の決定は簡単である。ここで受攻性因子とは、不整脈の機序の中でその不整脈を停止させる上で最も修飾を受け易い因子のことである。すなわち、受攻性因子は「心房不応期」であり、第三段階の治療法の選択は「心房不応期の延長」であり、これにより波長を延ばすことである。第4段階の治療の標的 (target) は前述のごとくKチャンネルが主であり、場合によってはNaチャンネルもあり得よう。ここまで来てようやく表2に戻る事が出来る。治療薬としてはKチャンネル遮断作用を持ち、Naチャンネル遮断作用を持っていてもよからう。但、中途半端なNaチャンネル遮断作用は伝導速度を低下させ、波長を短縮させて細動の維持を容易にさせてしまう危険もあり得る。強くNaチャンネルを遮断できれば伝導途絶により細動を止める効果も期待できる。

図1 興奮間隙の幅によるリエントリー回路の分類

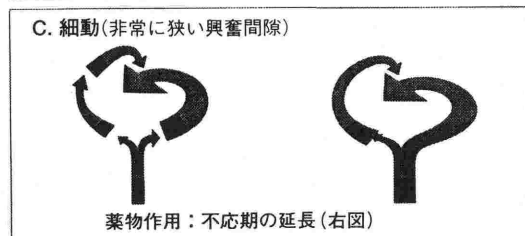
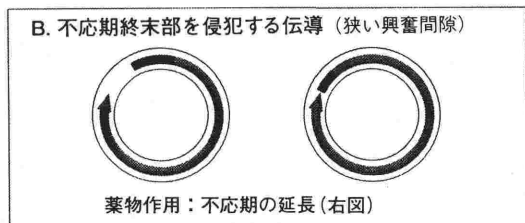
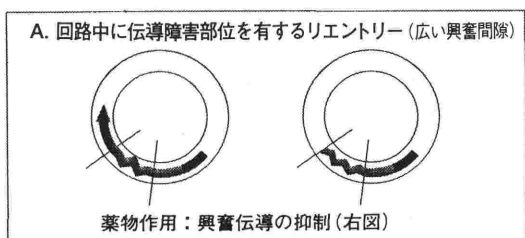


表3 Sicilian Gambit の概念による薬剤選択の手順

Mechanism of arrhythmias	不整脈の機序
Vulnerable parameter	受攻性因子
Therapeutic choice	治療の選択
Target	治療の標的
Drugs	使用しうる薬剤

最後に、表2には副作用に関する重要な情報が掲載されていることも忘れてはならない。左室機能への影響、PQ, QRS, QT時間への作用欄にも注意を払えば、合併しうる危険を前もって予知することができよう。

## おわりに

Sicilian Gambit で提案されている概念は、不整脈の発生機序を踏まえ、より合理的に抗不整脈薬の選択を進めるためのものである。固定された枠組の中での選択でなく、対象となる不整脈を抑制するための理にかなった作用を有する薬剤を任意に選択させようとするものである。

本分類表を利用する際の欠点として1つ付け加えるとすると、この表には現在わが国で認可され日常臨床上汎用されている薬剤のいくつか（アプリンジン、ピルジカイニド、シベンゾリン、ピルメノール等）含まれていないことである。これ

らが欧米では現在使用されていないことによるものであろう。原著にも述べられているがあくまでもこの表は固定されたものでなく、将来の学問の進歩、発展に即して常に改定され充実されていくものであることを期待しよう。

## 文 献

- 1) Task Force of the 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 on Arrhythmogenic Mechanisms. *Circulation* 84, 1831-1851, 1991