

● 特別講演

Sicilian Gambit

—抗不整脈薬の新しい分類とその臨床への応用—

東京医科歯科大学難治疾患研究所成人疾患研究部門循環器病 平岡昌和

はじめに

不整脈の治療方法として長い間、抗不整脈薬は重要な地位を占めていると考えられてきた。ところが、有効な抗不整脈薬が心筋梗塞後の不整脈症例の長期生命予後を悪化させることを示す CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) の報告^{1,2)}がでて以来、抗不整脈薬を取り巻く情勢が全く変わってきた。すなわち、Na チャネルを抑制する I 群抗不整脈薬は、その伝導抑制から器質的心疾患をもつ障害心でのリエントリーの誘発・悪化から催不整脈作用を示すこと、心機能抑制による心不全の惹起などが指摘されたからである。

他方、抗不整脈薬の標的となる不整脈からみても、心室性期外収縮を抑制する薬物よりも頻拍や細動の発生を防ぐ薬物が注目されたが、プラセボに比較して明らかな有効性を示すものはアミオダロンのみで、I 群薬を含む他の薬剤では認められない。しかも、アミオダロンの作用は多様であり、その抗不整脈作用の本態は明らかでない。特徴的には、QT 時間や不応期を著明に延長させるところから、K チャネルに特異的に抑制作用をもついわゆる“純粋な III 群薬”にアミオダロンと同様の効果が期待されたが、その効果は予想を裏切るものであった。さらに、カテーテル・アブレーションや植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator : ICD) の有用性の確立・成功などから、抗不整脈薬については使用する医師の側のみでなく製造や開発を行う企業、これらを監督・規制する行政機関などにも混乱をもたらしたといえる。

1 Sicilian Gambit 成立の経緯

このような情勢のもとに、1990 年にヨーロッパ心臓病学会とアメリカ心臓病学会の不整脈のサブ・コミッティーのメンバーがイタリアのシシリー島に集まって、新しい観点から抗不整脈薬の分類を提唱することを討議した。この原点は、これまでの経験に根ざした治療法ではなく、不整脈の機序を踏まえて新しい薬物作用から治療戦略を考えることを主眼としたものである。そこで提唱された分類がシシリアン・ガンビット (Sicilian Gambit) であり、この会議の場所からこの名前がつけられた³⁾。ガンビット (Gambit) とは、チェスの一手でクイーンズ・ガンビット (Queen's Gambit) とよばれ、「その後のあらゆる展開を可能とする序盤の妙手」を意味する。

2 従来の抗不整脈薬分類の功罪

これまでの分類は 1960 年代に提唱された Vaughan Williams の抗不整脈薬分類が世界中で用いられてきた。この分類は、微小電極法を用い心筋細胞から記録される細胞内電位に対する各抗不整脈薬の作用を分類したもので^{4,5)}、抗不整脈薬は四つのクラスに分類される。

クラス I 群は、活動電位の脱分極相 (0 相) をもたらず Na 電流を抑制、活動電位最大立ち上がり速度 (\dot{V}_{max}) を抑える。この作用により、細胞の興奮性を抑え、自動能の低下、不応期の延長、伝導の抑制やブロックをもたらす。クラス I 群薬は、さらに三つのサブ・クラスに分けられ、活動電位持続時間 (APD) を延長させる

Ia, 短縮させる Ib, 不変の Ic である。クラス II 群は, 交感神経 β 受容体遮断薬である。交感神経の緊張, ないし刺激は興奮性を高め, 異所性興奮を亢進させるので, これらを抑制して抗不整脈作用を発揮する。クラス III 群薬は, 主に K チャネルの抑制により APD を延長させて不応期を延ばし, 頻拍の周期延長や停止, 連結期の短い期外収縮や興奮を発現不能とする。クラス IV 群薬は, Ca チャネルを抑制する Ca 拮抗薬である。Ca チャネル抑制によりこのチャネルを活性化が関与する主に房室結節を中心とする不整脈を抑制する。

Vaughan Williams の分類は, このように単純で覚えやすいことなどから長年世界中で汎用されてきた。しかしながら, 電気生理学の進歩に伴い不整脈の成因に新たな機序の解明や複雑な要因の関与が明らかになり, 上記の四つのクラスの作用ですべての不整脈の抑制が得られるのか疑問視されるようになってきた。また, 古くから抗不整脈効果が認められてきたジギタリスなどが含まれていないなどの問題点が指摘される。

このクラス分けは単純なゆえに新たな薬物が導入されると, この分類では区分しえない場合があり, 特に異なるパラメーターで分類されているために, そのクラス分けに困る場合もでてくる。たとえば, クラス I 群薬は Na チャネル抑制作用で分類されるが, そのサブ・クラス分けは活動電位の持続時間への作用であり, それは Na チャネル抑制とは直接関係のないパラメーターである。このため, 薬物によっては用いる標本・動物種などにより活動電位に異なる効果(たとえば, ある種の心筋細胞では短縮, 他種類の心筋細胞では延長であったりする)が報告されるなどの点である。また, いくつものクラス的作用を併せもつ薬(逆に一つのクラス的作用のみをもつ薬も少ない)もできて分類しがたい面もあげられる。さらに, Vaughan Williams の分類には臨床上の指標や不整脈の情報がほとんど考慮されていないなどの欠点が指摘されてきた。

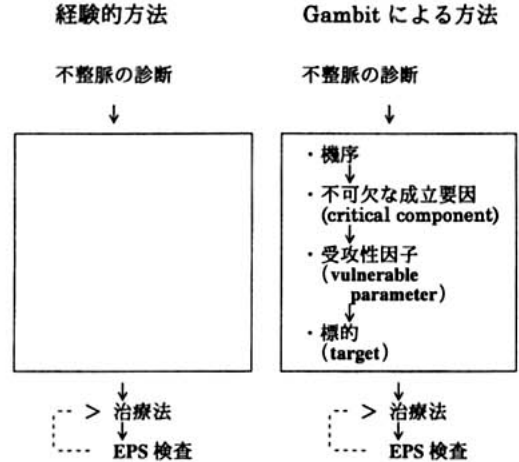


図 1 不整脈治療における従来の「経験的方法」と「Gambit による方法」の違い

3 Sicilian Gambit の基本的な考え方

これまでの経験的な方法による不整脈の治療では, まず不整脈の診断がつくとそれぞれの主治医の経験的な知識により治療法が選択される。ときに電気生理学的検査の情報が与えられて治療薬選択にフィードバックされることがある程度で, あまり論理的な根拠が与えられることは少なかった(図 1)。これに対し, Sicilian Gambit では, 不整脈の発生機序に基づいて, 各薬物の薬理作用を基礎から臨床までの幅広い範囲の情報と知識を統合して, 最も合理的な不整脈の治療法を探り出すことを目指したものである。

このようなアプローチを行うために二つの新しい概念を導入している^{3,6)}。すなわち, 薬物の作用する標的分子(target molecule)と, 不整脈成立とその抑制に鍵となる受攻性因子(vulnerable parameter)である。不整脈の受攻性因子とは, 各不整脈の成立に不可欠であり, 薬物の副作用が最小限で, その停止や予防が可能な電気生理学的なパラメーターである。標的分子とは, この受攻性因子に作用して不整脈を停止させる効果器である。それは主に, イオンチャネル(イオン電流)であるが, その他イオンポンプ, 受容体, 細胞内情報伝達制御機構などの

因子も含まれる。すなわち, Sicilian Gambit による治療法では, 不整脈の診断がつくとその機序を考慮して, その不整脈が発症するのに最も不可欠な成立要因 (critical component) と受攻性因子を探り出し, これに最も有効に作用する標的因子に作用する薬物を選択することを旨とするものである (図 1)。

この考え方に沿って具体的な 2~3 の例をあげて説明してみる。発作性上室頻拍の主流を占める房室結節リエントリー頻拍は, その機序が房室結節のリエントリーであることはよく知られている。その発症に鍵となる成立要因は心房内の緩徐伝導路 (slow pathway) 部位であることが最近明らかになってきた。この不整脈を停止させる受攻性因子は房室結節活動電位であり, これを抑制する標的は L 型 Ca チャネル (電流) であるので, 治療法としては Ca 拮抗薬が選択される。なお, 同じ標的部位に作用する β 遮断薬やジギタリスを選択してもよい。さらに状況によっては, カテーテル・アブレーションも選択肢に入れられる点で, この分類の適用性も広がる (図 2)。

心房細動は状況により治療法も異なり, まだ絶対的といえる方法が確立されていない不整脈である。これに現時点での Gambit の治療戦略を当てはめてみると次のようになる。機序としては, 多数巣波リエントリー (興奮旋回) (multiple wavelet reentry) 説が今のところ有力である。治療としては, 細動の停止 (除細動)・予防 (I) と心室拍数のコントロール (II) とに分かれる。

まず停止・予防に関しては, 鍵となる成立要因は不応期の不均一性 (A), ないしは興奮伝導性 (B) となる。このいずれをとるかは状況により異なる可能性があり, 両者がともに重要な要因となる場合もある。(A) の考えにたてば受攻性因子は APD の延長となり, 標的は K チャネルであり, 治療法としては K チャネル抑制薬が選ばれる。(B) の考えにたてば, 鍵となる成立要因は興奮伝導性であり, 受攻性因子は Na 電流 (I_{Na}) 抑制となり, 標的は Na チャネルと

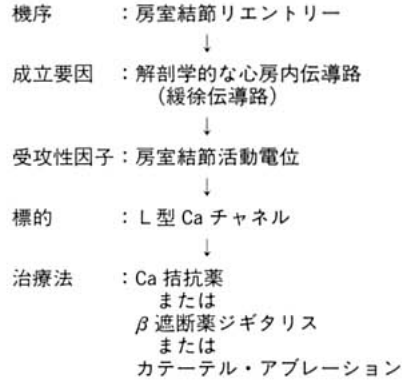


図 2 Gambit の考え方による房室結節リエントリー性頻拍の治療戦略

なるので Na チャネル抑制薬が選択される。電氣的除細動はどちらにも有効な手段となるので, これを選択してもよい。

(II) の心室拍数のコントロールを目指す場合は, 鍵となる成立要因は房室結節であり, その際の受攻性因子は房室結節活動電位となる。標的は L 型 Ca チャネルであり, 治療法は Ca 拮抗薬が選択される。その他 β 遮断薬, ジギタリス, カテーテル・アブレーションや外科手術 (ペースメーカー植込みを含む) などのオプションもある (図 3)。

最近 QT 延長症候群がチャネル遺伝子の異常によることが明らかとなり^{7,8)}, この場合の不整脈治療戦略に Gambit の考え方が適用できる。遺伝性 QT 延長症候群は, 11 番染色体からの KvLQT1 とよばれる K チャネル遺伝子の異常に起因する LQT1, 7 番染色体の HERG K チャネル遺伝子の異常による LQT 2, 3 番染色体からの SCN5A とよばれる Na チャネル遺伝子の異常による LQT3 などがある。

このような分子診断が可能となる以前と現在での治療戦略の違いを表 1 に示す。QT 延長症候群に伴う不整脈の発症機序は多形心室頻拍 (torsades de pointes : Tdp) であり, これは分子診断以前も現在も変わりはない。以前は成立要因としては, 交感神経の緊張であり, 受攻性因子・標的ともに交感神経系となり, 治療方法

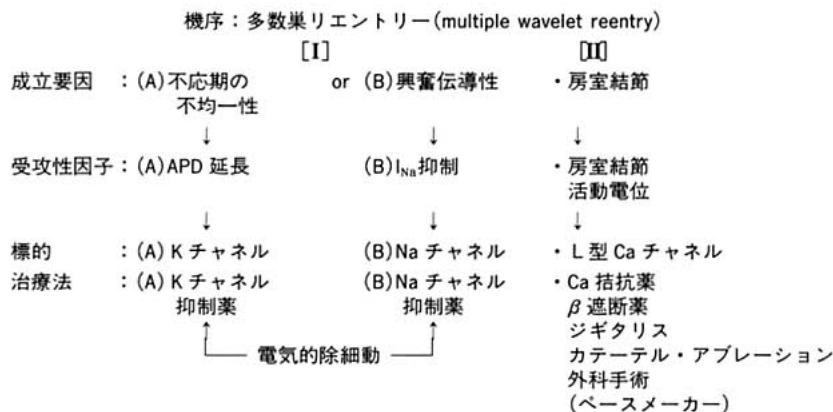


図3 Gambit の考え方による心房細動の治療戦略

表1 分子診断以前・以後による Gambit の考え方による QT 延長症候群の治療戦略

◎分子診断前	◎LQT 1	◎LQT 2	◎LQT 3
機序：・Tdp	・Tdp	・Tdp	・Tdp
成立要因：・交感神経緊張	・I _{Ks} の減少	・I _{Kr} の減少	・I _{Na} の不活性化の欠如
受攻性因子：・交感神経系	・APD短縮	・APD短縮	・APD短縮
標的：・交感神経系	・I _{Ks}	・I _{Kr}	・I _{Na}
治療：・β遮断薬 または ・交感神経切断	・I _{Ks} を活性化する薬物 (?)	・細胞外K↑	・メキシレチン リドカイン

としてはβ遮断薬，ないしは左頸部交感神経切断がとられてきた。分子診断が可能となった現在では，LQT1, LQT2, LQT3によりそれぞれ対策が異なってくる。

LQT1では，成立要因は遅延整流Kチャネルの遅く活性化される電流成分(I_{Ks})の減少，受攻性因子はAPDの短縮となり，標的はI_{Ks}電流であり，治療薬はこの電流を活性化する薬物であるが，今のところこれは見いだされていない。もし，見つければこれが治療薬となる。

LQT2では，成立要因は遅延整流Kチャネルの早く活性化される成分(I_{Kr})の減少で，受攻性因子はAPD短縮，標的はI_{Kr}電流となり，治療はこの電流成分を増加させる細胞外K濃度を上げることが選択となる。

LQT3では，成立要因はNa電流(I_{Na})の不活性化の欠如であり，受攻性因子は他と同じくAPDの短縮であるが，標的はI_{Na}であり，治療

はこれを抑制するメキシレチン，リドカインとなる。このようにより細かく機序によって異なる対応ができるのが特徴である。

4 Sicilian Gambit での抗不整脈薬分類の特徴

Sicilian Gambitでは，不整脈の機序を明らかにすることが求められる。現在の時点で臨床でみられる不整脈の機序がすべて明らかとはなっておらず，また症例，病期，病態などによって異なってくることもありうるであろう。今後の基礎電気生理学や臨床的研究の進歩などにより，しだいに明らかにされることが期待される。標的分子についても同様の状況であり，これに作用する抗不整脈薬の作用機序にも新たな展開もたらされている。近年の分子生物学の進歩によりチャネルや受容体の分子構造が明らかにされてきており，抗不整脈薬のこれら分子との結

表 2 Sicilian Gambit の提唱する抗不整脈薬分類 (改訂版)⁹⁾

薬 剤 名	チャネル						受容体				ポンプ	臨床効果			ECG変化		
	Na			Ca	K	If	α	β	M ₂	A ₁	Na-K ATPase	左室機能	洞調律	心副 外作用	PR	QRS	JT
	Fast	Med	Slow														
リドカイン	○											→	→	●			↓
メキシレチン	○											→	→	●			↓
プロイカンアミド		Ⓐ			●							↓	→	●	↑	↑	↑
ジソピラミド		Ⓐ			●			○				↓	→	●	↑↓	↑	↑
キニジン		Ⓐ			●		○	○				→	↑	●	↑↓	↑	↑
プロパフェノン		Ⓐ					●					↓	↓	○	↑	↑	
アプリンジン		①		○	○	○						→	→	●	↑	↑	→
シベンゾリン			Ⓐ	○	●			○				↓	→	○	↑	↑	→
ピルメノール			Ⓐ		●			○				↓	↑	○	↑	↑	↑→
フレカイニド			Ⓐ		○							↓	→	○	↑	↑	
ピルジカイニド			Ⓐ									↓→	→	○	↑	↑	
ベプリジル	○			●	●							?	↓	○			↑
ベラパミル	○			●			●					↓	↓	○	↑		
ジルチアゼム				●								↓	↓	○	↑		
ソタロール					●			●				↓	↓	○	↑		↑
アミオダロン	○			○	●		●					→	●	●	↑		↑
ナドロール								●				↓	↓	○	↑		
プロプラノロール	○							●				↓	↓	○	↑		
アトロピン									●			→	↑	●	↓		
アデノシン										□		?	↓	○	↑		
ジゴキシン										□	●	↑	↓	●	↑		↓

相対強度：○=弱 ●=中 ●=強

□=作動物質 ■=作動/拮抗物質

A = 活性化状態の遮断薬

1 = 不活性化状態の遮断薬

合部位や結合・解離動態が詳しく検討されようとしている。また同時に、実験的・臨床的に細胞レベルから生体レベルまでを含めた薬物効果の再検討、薬物間の相互作用、体内薬物動態などの情報も不可欠である。

これらの観点から新しい分類の情報として、Naチャンネル抑制薬について、チャンネルの状態

親和性と薬物の結合・解離速度の二つの要素を取り入れている。Naチャンネルは静止・活性化・不活性化の三つの状態を移行する。活動電位で見るとこれらは拡張期はチャンネルの静止状態、活動電位立ち上がり相は活性化状態、プラトー相は不活性化状態にほぼ相当する。抗不整脈薬は活性化、または不活性化状態でチャンネルに結

合して抑制作用を発揮し、静止状態でチャネルから解離する。チャネルへの結合・解離速度はそれぞれの薬物で異なり、チャネル抑制の程度や様式が決められる。活性化状態親和性をもつ薬物では、興奮するたびに結合するので心房・心室ともに有効である。一方、不活性化状態親和性の薬物ではプラトー相 (=不活性化状態) が短い心房筋には心室筋に比べ効きにくいことになる。

結合・解離速度については、'早い'、'中間'、'遅い'に分けられ、'速い'薬物は、頻拍や連結期の短い期外収縮のみに有効で、洞調律や徐脈では効かない。逆に、結合・解離速度が'遅い'薬物では蓄積しやすく、そのために効果も強く、頻拍時のみでなく徐脈時にも抑制作用が現れる。この点から、これらの薬物では作用は強いが、催不整脈作用も出やすいことが指摘される。

さらに、Ca チャネル、K チャネル、ペースメーカー・チャネル (I_f)、交感神経 (α , β) 受容体やムスカリン受容体 (M_2)、アデノシン受容体 (A_1)、ポンプへの作用も考慮されている。

5 Sicilian Gambit による抗不整脈薬分類と臨床応用

このような薬物選択の指針を得るためには、各抗不整脈薬の多彩な薬理作用を正確に、かつわかりやすく表示することが望まれる。Gambit の分類では、Vaughan Williams 分類のように抗不整脈薬をグループ分けするのではなく、それぞれの作用点がすべて網羅されるようにスプレッド・シート方式に表示されている³⁾。また、第 2 回の会議からは、これに臨床効果と心電図の指標に対する項目が付け加えられている⁶⁾。これにより多様な作用をもつ薬物の性質も表示できる。さらに、今後研究の進展により新たな標的分子が見つければ、このシートを右に拡大し、新しい抗不整脈薬が開発されれば下方に拡大すればよい。事実、日本心電学会の「抗不整脈薬ガイドライン委員会」では、初期の Gambit の表に含まれず、現在わが国で臨床使用されている四つの薬物(アプリンジン、シベンゾリン、

ピルジカイニド、ピルメノール) を加えたものを作成し(表 2)⁹⁾、Gambit の委員会からの正式の許可も受けて国際的に通用するものとなっている。

このような Sicilian Gambit の考え方は、①機序に基づいた治療方針の決定がなされるので、思考が論理的であり、教育にも適している、②個々の薬物の薬理作用が幅広く網羅されている、③臨床情報(心機能・心電図への影響など)を参考にできる、④新しい薬物や項目の出現にも対応できる、などの利点が指摘される。一方で、すべての不整脈の機序がわかるとは限らず、同じ不整脈でも機序が異なったり、変化することもありうる。患者の病態により受攻因子が変わることがあり、臨床症状・患者の背景などが考慮されていない。項目が多く煩雑で覚えきれないため、日常臨床の場で使いにくいなどの欠点が指摘される。そこで、日本心電学会と日本循環器学会の委員会では、Sicilian Gambit の考え方に則り、これに臨床背景・副作用などの情報を組み込んで治療選択を行う CD ROM の開発を目指している。これが完成すればより論理的で有効な治療戦略が日常臨床の場でも行えることが期待される。

文 献

- 1) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Increased mortality due to encainide or flecainide in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321: 406-412, 1989
- 2) Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators: Ethmozine exerts an adverse effect on mortality in survivors of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 327: 223-227, 1992
- 3) Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian Gambit. *Eur Heart J* 12: 1112-1131, 1991, *Circulation* 84: 1831-1851, 1991
- 4) Vaughan Williams EM: Classification of antiarrhythmic drugs. In Sandoe E, Flenstend-Jansen E, Olesen KH eds, Symposium on Cardiac

- Arrhythmias. p449-472, AB Astra, Sodertalje, Sweden, 1970
- 5) Vaughan Williams EM : A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* **24** : 129-147, 1984
 - 6) Members of the Sicilian Gambit. Antiarrhythmic Therapy : A Pathophysiologic Approach. Futura Publishing Co. Armonk, NY, 1994
 - 7) Roden DM, George AL Jr, Bennet PB : Recent advances in understanding the molecular mechanisms of the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* **6** : 1023-1031, 1995
 - 8) Kass RS, Davies MP : The roles of ion channels in an inherited heart diseases : Molecular genetics of the long QT syndrome. *Cardiovasc Res* **32** : 443-454, 1996
 - 9) 小川聡, 杉本恒明, 平岡昌和, 井上博, 笠貫宏, 加藤貴雄, 児玉逸雄, 三田村秀雄 : Sicilian Gambit に基づく抗不整脈薬選択のガイドライン作成に向けて. *心電図* **17** : 191-197, 1997