今後の抗不整脈薬開発の展望

児玉逸雄*

不整脈の薬物治療に対する従来の考え方は CAST (1989, 1992) によって激しく揺り動かされ、薬物開発の面でも大きな混乱が生じてきている。最近では Na⁺チャネルブロックを主体としたクラスⅠ薬にかわって、K⁺チャネルブロックを主体とした再分極遅延薬 (クラスⅢ薬) の開発がさかんにすすめられているが、治療薬としての有効性や、安全性の面で不十分な薬物が多い。大部分のクラスⅢ薬に共通する問題点としては、徐脈になるほど活動電位持続時間 (APD) が増大し (逆頻度依存性)、Torsade de pointes に代表される催不整脈作用が現われることである。薬物分類の面では過去 20 年以上にわたって用いられてきた Vaughan Williams 分類が見直され、それにかわる新しい分類法を作る動きがあらわれてきている。Gambit はその一つであり、今後の不整脈治療薬開発の方向にも大きな影響をもつと考えられる。 (心電図 15: No. 4, 281~289, 1995)

I. CAST 後の時代

今世紀のはじめ心房細動の治療にキニジンが用いられて以来、頻脈性不整脈の治療には Na⁺チャネル抑制を主作用とする薬物 (Vaughan Williams 分類のクラスⅠ薬) が最も広く用いられてきた。しかし、CAST レポート (1989, 1992^{1),2)} によって、クラスⅠ薬による治療が、心筋梗塞後の不整脈患者の長期生命予後を悪化させることが示されてからは、不整脈の薬物治療に対する従来の考え方

は激しく揺り動かされ、薬物開発も大きな転換期をむかえようとしている。薬理作用の面では Na チャネル抑制による不整脈制御の重大な問題点として、病的な心筋や正常心筋に対する伝導抑制が新たなリエントリー発生の素地を生みだし、催不整脈作用をもたらすことや、心筋収縮力抑制 (陰性変時作用) に伴う血行動態の悪化が改めて認識されたことにより (図 1), そのような心臓副作用のない不整脈治療薬の必要性が高まってきた。一方、不整脈の種類からみると、心室性期外収縮 (PVC) を抑制する薬物 (PVC killer) よりも頻拍や細動の発生を防ぐ薬物 (anti-tachycardia or antifibrillatory compounds) の方が、より重要であると考えられるようになってきた。CAST 後の時代 (post CAST era) におけるこのような潮流の中で、特に注

Key Words ● 抗不整脈薬
● クラスⅢ薬
● Vaughan Williams 分類
● Gambit

* 名古屋大学環境医学研究所・液性調節分野
(〒464-01 名古屋市千種区不老町)

The future of antiarrhythmic drug development.
Itsuo Kodama

Undesirable Cardiac Actions of Class I Drugs

図1 クラスI抗不整脈薬の心臓に対する望ましくない作用

表1 クラスIII抗不整脈薬の種類

Older compounds	Newer compounds
Amiodarone	Sematilide
Sotalol (d, l)	Dofetilide (UK-68, 798)
Bretylum	Risotilide
N-acetylprocainamide (NAPA)	Ibutilide
Clofilium	Ambasilide (LU 47110)
	E-4031
	MS-551
	d-Sotalol

目を集めているのは再分極遅延薬（クラスIII薬）と Vaughan Williams 分類に含まれない抗不整脈薬の開発である。

II. 再分極遅延薬

活動電位の再分極を遅らせて、不整脈の発生を制御することの利点としては次の2つがあげられる。①クラスI薬やクラスIV薬のようにNa電流やCa電流を減少させないため心筋の興奮性、伝導性や収縮性を妨げることがない。心筋収縮力については、活動電位持続時間（APD）の延長により、わずかに増強されることが多い。洞房結節に対しても、APDの延長を介して軽度な徐脈作用を発揮する。②心筋の不応期を延長することで、興奮波長（wave length）を延ばし、リエントリーの成立を妨げて、強力な高頻拍作用、抗細動作用を発揮する。一方、問題点としては、

①異常な自動能、あるいは triggered activity による異所性興奮に対しては抑制効果がないこと、②過度の、あるいは空間的に不均一な再分極遅延に起因する催不整脈作用（とくに Torsade de pointes に代表される多形性の心室頻拍）などがあげられる。

クラスIII薬としては、これまでに、アミオダロン、ソタロール、プレチリウムなどが知られているが、それらの古くからある薬物（older compounds）にはAPD延長作用に加えて、自律神経受容体に対する作用を併せ持つものが多い。これに対して最近では、より純粋なクラスIII薬（newer compounds）が次々と開発され、実験研究や臨床試験がさかんに行なわれている（表1）。

クラスIII薬はK⁺の外向き電流を抑制することによって心筋のAPDを延長させる。心筋細胞にはゲート機構や整流特性の異なる数

種類の K^+ チャンネルが存在するが、それらのうちで生理的な状態の心筋活動電位再分極を規定する最も重要なイオン電流は、遅延整流 K^+ 電流 (I_K)、一過性外向き電流 (I_{To})、内向き整流 K^+ 電流 (I_{K1}) の3つである。 I_K には $I_{K,rapid}$ (I_{Kr}) と $I_{K,slow}$ (I_{Ks}) の2つのサブタイプがある。クラスIII薬の中でも newer compounds には I_{Kr} を選択的にブロックするものが多い。

最近では I_{K1} を選択的にブロックするクラスIII薬も開発されている³⁾。しかし、これらの多様な K^+ チャンネルのうちの、いずれを、あるいはどのような組み合わせでブロックするのが望ましいかについては、まだほとんど明らかにされていない⁴⁾。

大部分のクラスIII薬に共通する薬理作用上の重要な問題の一つとして、刺激頻度が低いほど、APD の延長作用が強くなること、(逆

頻度依存性, reverse frequency-dependence) があげられる。図2 A にウサギの心室筋に対する E-4031 ($0.3 \mu M$) の作用を観察した実験を示す。刺激頻度を 2.0 Hz から 1.0 Hz, 0.5 Hz と下げてゆくと、APD 延長効果がだいに著しくなり、0.1 Hz では数秒間に及ぶ長い活動電位となった。0.5 Hz 以下の刺激頻度では早期後脱分極 (EAD) による膜電位振動も生じている。図2 B は、著者らが5種類のクラスIII薬の APD 延長作用をウサギ心室筋で観察した実験結果をまとめたものである。セマチリド, ソタロール, E-4031 による APD 延長は cycle length が長いほど、すなわち刺激頻度が低いほど著しく、典型的な逆頻度依存性を示した。MS-551 の場合は cycle length 5 秒 (0.2 Hz) で APD 延長効果が最大となり、それより高頻度域でも低頻度域でも APD 延長効果が減弱するベル型の曲線と

Frequency-dependence of APD prolongation

(rabbit papillary muscle)

図2 ウサギ心室筋の活動電位持続時間 (APD) に対するクラスIII薬の作用の刺激頻度依存性

A: 0.1~2.0 Hzの各刺激頻度における薬物添加前 (control) とE-4031 ($0.3 \mu M$) 添加後の活動電位波形を重ねて示す。B: ソタロール ($30 \mu M$), E-4031 ($0.3 \mu M$), セマチリド ($30 \mu M$), MS-551 ($3 \mu M$) とアミオダロン (100 mg/kg , 4 W) によるAPD延長率と刺激頻度の関係。グラフの縦軸はcontrol波形に対するAPD (-70 mV) の延長率を示し、横軸は刺激間隔 (cycle length) を表わす。アミオダロンは4週間の経口投与でその効果を観察した。他の薬物はすべて急性効果を観察した ($n = 5 \sim 7$)。

なった。アミオダロンを長期経口投与 (100 mg/kg, 4週間) した場合は、他のクラスIII薬の急性効果とは異なっており、刺激頻度に依存しない軽度なAPD延長が生じた⁵⁾。

クラスIII薬が抗頻拍作用、抗細動作用を有効に発揮するためには、刺激頻度が高いほど、APD延長効果が増すような薬物がのぞましい。Hondegheemはこのような理想的な薬物をクラスIIIa (aはacceleration) と呼び、APD延長の逆頻度依存性を示す薬物をクラスIIIb (bはbradycardia) と呼んでいる。この細分類では amiodarone (慢性投与) はクラスIIIabとされている。

大部分のクラスIII薬によるAPD延長が逆頻度依存性を示す機序としては2つのメカニズムが考えられている。一つは遅延整流型の K^+ 電流(I_K)のサブタイプである I_{Kr} の再分極への寄与が心筋細胞の興奮頻度が高くなると、他の電流系に比べて相対的に小さくなること

である⁷⁾。他の一つは薬物と I_{Kr} の結合・解離動態である。クラスIII薬による I_{Kr} ブロックが、クラスI薬の I_{Na} ブロックと同じように、活動電位発生中(K^+ チャネルの開放状態)に薬物結合が進行し、再分極後の拡張期にチャネルからの薬物解離(ブロックの解除)が生ずるのであれば、活動電位発生を繰り返すたびに I_{Kr} ブロックが進み、使用依存性にAPD延長効果が増強するはずである。

図3に、我々がウサギ心室筋を用いて行なったMS-551とE-4031によるAPD延長の使用依存性に関する実験の一部を示す。5分間の休止期を置いた後、0.5 Hzのトレーン刺激を加えると、薬物投与前のコントロールでは第1拍目のAPDは短いが2拍目以後はほぼ定常状態となった。MS-551 (1 μ M) 作用下では第1拍目のAPDはほとんど延長しないが、2拍目から1拍ごとに使用依存性にAPDが延長し、4~8拍でピークに達した。

図3 MS-551 (1 μ M) とE-4031 (0.1 μ M) による活動電位持続時間 (APD) 延長の使用依存性 (use-dependence)

ウサギ心室筋に対して、5分間の休止期後、0.5 Hzのトレーン刺激を加えた。上段はトレーン第1拍目から5拍目までの活動電位波形を示す。下段のグラフには第1拍目から30拍目までの-70 mVレベルのAPDをプロットした。

トレース刺激をさらに続けると、MS-551 による APD 延長は徐々に減弱し、30~40 拍で定常状態となった。一方、E-4031 ($0.1 \mu\text{M}$) 作用下では、休止期のトレース第 1 拍目から著しい APD 延長が生じており、MS-551 のような APD 延長効果の使用依存性増強を示さなかった。

0.5 Hz 刺激で APD が定常状態になった後、種々の休止期を置く実験では、MS-551 の APD 延長効果が休止期の延長にともなって減弱し、60 秒以内に消失した。一方、E-4031 の APD 延長効果は休止期を 300 秒まで延長させてもまったく減弱しなかった。このような APD 延長効果の使用依存性の違いは、薬物による I_{Kr} のブロック様式に差があるためであると考えられる。我々はウサギの単離心室筋細胞を用いた膜電位固定実験で、MS-551 による I_{Kr} のブロックが脱分極中に進行し、静止電位レベルへ再分極させると、ブロックが解除されることを観察している（未発表）。E-4031 についてはこのような閉鎖状態の I_{Kr} チャンネルからの薬物解離を示唆する現象は観察されなかった。ドフェチリド、アルモカラントについても閉鎖状態の I_{Kr} チャンネルからは薬物が解離しないことが報告されている^{8),9)}。

MS-551 の場合は静止電位レベルにおける I_{Kr} チャンネルからの薬物解離が比較的遅いため、APD 延長の使用依存性が 0.5 Hz 以下の低頻度域でのみ観察されるものと推察される。今後、より解離速度の速い化合物が開発されれば、Hondeghehem のいうクラス IIIa に相当する薬物となる可能性がある。

これまでに開発されたすべてのクラス III 薬の中で、動物実験（イヌ）における心室細動予防効果が最も大きく、臨床例における催不整脈作用（Torsade de pointes 発生率）が最も少ない薬物はアミオダロンである⁴⁾。これはアミオダロンが今後の理想的な抗不整脈開発のためのモデルとなり得ることを示唆している。アミオダロンは 1970 年代の研究で心筋

の APD と不応期を延長させることが示され、以来 Vaughan Williams 分類ではクラス III の属する薬物であると考えられてきた。しかし、その後の研究では、この薬物にクラス I 薬に似た Na^+ チャンネル抑制作用やクラス IV 薬に似た Ca^{2+} チャンネル抑制作用があることが示され、実際にはきわめて複雑な薬理作用を有する化合物であることが明らかにされてきた^{10),11)}。我々がウサギ心臓を用いて行った電気生理学的な実験の結果によると、①アミオダロンの急性効果の主体は再分極遅延（クラス III 作用）ではなく、 Na^+ チャンネル抑制（クラス I 作用）と Ca^{2+} チャンネル抑制（クラス IV 作用）であり、 Na^+ チャンネル抑制作用はチャンネルに対する薬物の結合・解離動態がリドカインに類似していた。②アミオダロン慢性効果の主体は刺激頻度非依存性の再分極遅延（クラス III 作用）であり、膜電流の変化としては、遅延整流 K^+ 電流 (I_{K}) と、一過性外向き電流 (I_{To}) の電流密度減少が観察された⁵⁾。

アミオダロンには、このほか、非競合性の交感神経遮断作用があることが知られている¹¹⁾。さらに甲状腺機能修飾作用があり、細胞核受容体への T_3 結合を阻害して、心筋細胞の甲状腺機能低下状態を作ることや、フォスフォリパーゼ活性を抑制し、膜の脂質代謝や流動性を変えることも示されている^{4),11)}。これらの多様な薬理作用のうちのいずれが、あるいはどのような組み合わせが、不整脈治療薬としての有用性をもたらしているかについては、まだ十分に解明されておらず、今後の重要な研究課題の一つである。

III. Vaughan Williams 分類と Gambit

不整脈治療薬の分類法としては、1970 年代前半に Vaughan Williams, Singh らが提唱した分類が有名であり、過去 20 年間にわたって、研究、教育、臨床使用、薬物開発の現場で最も広く用いられてきた¹²⁾。この分類は、各薬物の心臓薬理作用の特徴を比較的簡潔に表現できる点で優れている。しかし、この 20 年

間における心臓電気生理学, 薬理学の進歩はめざましく, 分子, 細胞レベルの研究, 動物実験, 臨床研究を通じて多くの発見がなされてきた。不整脈治療薬の種類も大幅に増加した。

Vaughan Williams 分類というワク組では, これらの知識や情報を十分に生かし, 不整脈のメカニズムと各不整脈治療薬の薬理作用をしっかりと結びつけて適切な治療を考えることが困難になってきた。具体的な問題としては, 同じクラスの中に異なる作用機序の薬物が含まれることや, いくつかのクラスの作用を合わせ持つ薬物が存在すること, Vaughan Williams 分類に含まれない不整脈治療薬が存在することなどがあげられる。

1990 年 12 月, ヨーロッパ心臓病学会の不整脈 Working Group が地中海にあるシシ

リー島の Thaormina で不整脈治療薬に関する Workshop を開催し, CAST 後の混乱の中で不整脈治療薬の分類を見直し, 単一チャネル, 単一細胞の実験研究から臨床研究にいたる膨大な知識を統合して, 実際の治療や薬物開発に役立つ新しい分類法を作り出そうとする試みをスタートさせた。この Workshop の成果は Circulation (1991)¹³⁾ と European Heart Journal (1991)¹⁴⁾ に “The Sicilian Gambit” として発表された。Gambit とはチェスの Queen’s Gambit からとった言葉であり, 「以後の攻撃をより積極的に展開するために打つ序盤の一手」という意味である。不整脈治療薬の研究, 開発, 臨床使用を今後, より有効に進めてゆくための提言という意図が込められている。1993 年には第 2 回の Gambit が開催され, その成果も出版されて

表 2 薬物作用の標的分子 (Target molecules)

<p>A. イオンチャネル</p> <p>I. 内向き電流チャネル</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Na チャネル <ol style="list-style-type: none"> 1) Na⁺電流 (I_{Na}) 2) Na⁺背景電流 ($I_{Na,B}$) 2. Ca チャネル <ol style="list-style-type: none"> 1) L 型 Ca チャネル ($I_{Ca,L}$) 2) T 型 Ca チャネル ($I_{Ca,T}$) 3. I_f チャネル 過分極により活性化される内向き電流 (I_f) 4. I_{NS} チャネル (細胞内 Ca^{2+} により活性化される非特異的陽イオンチャネル) <p>II. 外向き電流チャネル</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. K チャネル <ol style="list-style-type: none"> 1) 内向き整流 K⁺電流 (I_{K1}) 2) 遅延整流 K⁺電流 (I_K) 3) 一過性外向き電流 (I_{to}) 4) ムスカリン性 K⁺電流 ($I_{K,ACh}$, $I_{K,Ado}$) 5) ATP 感受性 K⁺電流 ($I_{K,ATP}$) 6) Ca^{2+} 感受性 K⁺電流 ($I_{K,Ca}$) 7) Na⁺ 感受性 K⁺電流 ($I_{K,Na}$) 2. Cl チャネル <ol style="list-style-type: none"> 1. Cl⁻電流 (I_{Cl}) 	<p>B. イオンポンプ, 輸送体</p> <p>I. ATP 依存性ポンプ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Na-K ポンプ (ポンプ電流 I_{pump}) 2. Ca ポンプ <ol style="list-style-type: none"> 1) 細胞膜 Ca ポンプ 2) 筋小胞体 Ca ポンプ <p>II. イオン輸送体</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Na⁺/Ca²⁺ 交換 (Na/Ca 交換電流, $I_{Na/Ca}$) 2. Na⁺/H⁺ 交換 3. Na⁺/K⁺/Cl⁻ 共同輸送 (contransport) 4. Cl⁻/HCO₃⁻ 交換 <p>C. 受容体</p> <ol style="list-style-type: none"> I. 交感神経 β 受容体 (β_1, β_2) II. 交感神経 α 受容体 (α_1) III. ムスカリン (アセチルコリン) 受容体 (M_2) IV. プリン (アデノシン) 受容体 (A_1) <p>D. 細胞内情報伝達制御物質</p> <ol style="list-style-type: none"> I. ホスホジエステラーゼ (PDE): cAMP-PDE II. プロテインキナーゼ (リン酸化酵素) <ol style="list-style-type: none"> 1. Protein Kinase A 2. Protein Kinase C III. ホスファターゼ (脱リン酸化酵素) IV. ホスホリパーゼ <ol style="list-style-type: none"> 1. Phospholipase C 2. Phospholipase A₂ V. 長鎖脂肪酸
--	---

いる¹⁵⁾。

Gambit では、不整脈の成立機序と各薬物の薬理作用を、基礎研究から臨床研究にいたるまで幅広い情報と知識の基づいて、できるだけ詳しく、正確に解析し、それらを統合して、最も合理的な治療法を考え出すことを目指している。このためのアプローチとして、薬物の標的因子 (target molecule) と受攻性因子 (vulnerable parameter) という観念が用いられている。抗不整脈薬はイオンチャネル、イオンポンプ、受容体、細胞内情報伝達物質などの心筋細胞構造 (分子) と反応して、その細胞の機能を変化させる。これらの分子が薬理作用の標的分子である (表 2)。近年、分子生物学的な研究技術が著しく進歩し、心筋細胞のイオンチャネルや受容体の一次構造が次々と解明されてきている。不整脈治療薬についても、これらの分子との結合・解離動態や構造変化の面から、細胞や組織への薬理作用が論じられるようになってきた。

Vulnerable parameter とは、それぞれの不整脈の成立に不可欠であり、薬物による操作が可能な (最小限度の副作用で不整脈を停止

させたり、その発生を防いだりすることができる) 電気生理学的なパラメータである。不整脈の成立機序は、(1)自動能の異常、(2)triggerd activity、(3)リエントリー、(4)その他の4つに大別できるが (表 3)、それらのおおのについて vulnerable parameter を想定することができる。たとえば、生理的な自動能亢進や異常自動能による不整脈では第 4 相脱分極や最大拡張期電位が vulnerable parameter となる。それを制御して不整脈を抑えるには I_{K1} 、 $I_{K,ACH}$ などの K^+ チャネルを活性化したり、 I_{Na} 、 I_{Ca} 、 I_f などの内向き電流をブロックする必要がある。

早期後脱分極 (early afterdepolarization, EAD) から生ずる triggered activity では活動電位持続時間 (APD) が主な vulnerable parameter であり、 I_K を増強させたり、 $I_{Ca,L}$ や I_{Na} をブロックする薬物を用いて APD を短縮させることが治療方針となる。一方、遅延後脱分極 (delayed after-depolarization, DAD) から生ずる triggers activity の場合は細胞内 Ca^{2+} 濃度の低下を図る必要がある。

リエントリー不整脈については、興奮旋回

表 3 不整脈のメカニズムと受攻性因子
(Vulnerable parameters)

メカニズム	受攻性因子	標的因子 (チャネル)
1. 自動能 (Automaticity)		
1) 生理的自動能の亢進	○第 4 相脱分極	I_f ; $I_{Ca,T}$ (block) $I_{K,ACH}$ (activate)
2) 異常自動能	○最大拡張期電位 (静止電位) 第 4 相脱分極	I_{K1} ; $I_{K,ACH}$ (activate) $I_{Ca,L}$; I_{Na} (block)
2. Triggered Activity		
1) 早期後脱分極 (EAD)	○活動電位持続時間 (APD) または EAD	I_K (activate) $I_{Ca,L}$; I_{Na} (block)
2) 遅延後脱分極 (DAD)	○細胞内 Ca^{2+} 過負荷または DAD	$I_{Ca,L}$ (block) $I_{Ca,L}$; I_{Na} (block)
3. リエントリー		
1) I_{Na} 依存性		
a) long excitable gap	○興奮性と伝導性	I_{Na} (block)
b) short excitable gap	○有効不応期 (ERP)	I_K (block)
2) I_{Ca} 依存性	○興奮性と伝導性	$I_{Ca,L}$ (block)
4. その他		
1) Reflection	○興奮性	I_{Na} ; $I_{Ca,L}$ (block)
2) 副調律 (Parasystole)	○第 4 相脱分極	I_f (block)

表4 標的分子に対する薬物作用

Drug	Channels						Receptors				Pumps
	Na			Ca	K	I _f	α	β	M ₂	A ₁	Na/K ATPase
	Fast	Med	Slow								
リドカイン	①										
メキシレチン	①										
プロカインアミド		Ⓐ			○						
ジソピラミド		Ⓐ			○				●		
キニジン		Ⓐ			○		●		●		
プロパフェノン		Ⓐ						○			
フレカイニド			Ⓐ		●						
ペブリジル	○			○	●						
ベラパミル	●			○			○				
ジルチアゼム				○							
ソタロール					○			○			
アミオダロン	●			●	○		○	○			
アリニジン					○	○					
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									●		○

ブロックの力価：● Low ○ Moderate ○ High

● = アゴニスト

A = 活性化チャネルのブロック, I = 不活性化チャネルブロック

経路の中の excitable gap の長さによって vulnerable parameter が異なってくる。Excitable gap が長いリエントリー（解剖学的な経路を基盤とした ordered reentry が多い）では緩徐伝導を示す部位の興奮性 (excitability) と伝導性 (conductivity) を低下させてブロックを作ることが、興奮回路停止の最も有効な手段であり、その二つが vulnerable parameter となる。したがって、 I_{Na} や $I_{Ca,L}$ が target となり、それらをブロックする薬物の適応となる。一方、excitable gap が短いリエントリー（leading circle type の機能的リエントリーや random reentry, 細動など）では APD や不応期 (refractory period) が vulnerable parameter であり、それらを延長させて、回路興奮波長 (wave length) を増し、リエントリーの成立を妨げるべきである。この場合は K^+ チャネルが target molecule

となり、それをブロックして APD を延長させる薬物が必要となる。このようなアプローチは、現時点ではまだ不完全な部分も多いが、今後、不整脈の臨床電気生理学的な研究が進むにつれて、より完成度の高いものへと進歩していくことが期待される。

Gambit の提言を実用化するためには、各不整脈治療薬の多様な薬理作用を、できるだけ正確に、かつわかりやすく表示することが重要である。このため、表 4 に示すような spread sheet 方式が用いられている。ここでは薬物が一連の molecular target に対する主要な作用に沿って、ゆるやかなグループを作って配列されているが、グループ間には、はっきりと線を引けるような境界はない。このような方式をとることによって、ペブリジル、アミオダロンのような複雑な薬理作用を示す薬物も適切に表示することが可能となる。

この spread sheet はコンピュータへのプログラミングを前提とした表示法であり、薬物の配列順序などは目的に応じて随時変更できる。個々の薬物の molecular targets に対する、詳しい薬理作用が知りたい場合は、直ちにそれを引き出せるようにすることも可能である。さらに、今後、基礎研究によって、molecular target に関する新しい発見がなされたときは spread sheet を水平方向へ拡張することで対応できる。また、新しい不整脈治療薬が現われた場合は sheet を垂直方向へ拡張するだけで良い。このような方式は、これからの薬物開発を柔軟な姿勢で、より合理的に進めてゆく上でも有用であろうと思われる。

〔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 Engle 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 Engle J Med* 327 : 223~227, 1992
- 3) Rees SA, Curtis MJ : Selective I_K blockade as an antiarrhythmic mechanism : effects of UK66914 on ischemia- and reperfusion- induced arrhythmias in rat and rabbit. *Br J Pharmacol* 108 : 139~145, 1992
- 4) Singh BN, Sarma JSM, Zhang Z-H, Takanaoka C : Controlling cardiac arrhythmias by lengthening repolarization : Rationale from experimental findings and clinical considerations. In QT prolongation and ventricular arrhythmias. eds. Hashiba K, Moss AJ, Schwartz P, *Annals of the New York Academy of Sciences* 644 : 187~209, 1992
- 5) Kodama I, Suzuki R, Kamiya K, Iwata H, Toyama J : Effects of long-term oral administration of amiodarone on the electromechanical performance of rabbit ventricular muscle. *Br J Pharmacol* 107 : 502~509, 1992
- 6) Hondeghem LM : Computer aided development of antiarrhythmic agents with Class III a properties. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5 : 711~721, 1994
- 7) Jurkiewicz NK, Sangunetti MC : Rate-dependent prolongation of Cardiac action potentials by a methanesulfonanilide Class III anti arrhythmic agent. Specific block of rapidly activating delayed rectifier K^+ current by dofetilide. *Circ Res* 72 : 75~83, 1993
- 8) Carmeliet E : Voltage- and time-dependent block of the delayed K^+ current in cardiac myocytes by dofetilide. *J Pharmacol Exp Ther* 263 : 809~817, 1993
- 9) Carmeliet E : Use-dependent block and use-dependent unblock of the delayed rectifier K^+ current by almokalant in rabbit ventricular myocytes. *Circ Res* 73 : 857~868, 1993
- 10) Major JW : Amiodarone. *N Eng J Med*. 316 : 455~466, 1987
- 11) Singh BN : The historical development, cellular electro-physiology and pharmacology of amiodarone. *Progress in Cardio-vascular Disease* 4 : 249~280, 1989
- 12) Vaughan Williams EM : A classification of antiarrhythmic action released after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 24 : 129~147, 1984
- 13) Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology : The Scilian Gambit. *Eur. Cardiology. The Scilian Gambit. Circulation* 84 : 1831~1851, 1991
- 14) Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the Scilian Gambit : *Eur Heart J* 12 : 1112~1131, 1991
- 15) Members of the Scilian Gambit : Antiarrhythmic Therapy. A Pathophysiologic Approach. Futura, Armonk NY, 1994