Sicilian Gambitに基づく臨床における抗不整脈薬使用の実際

三田村秀雄*¹ 高月誠司*² 三好俊一郎*² 原 幹*²
小川 聡*²

Sicilian Gambitは、不整脈の表現形よりも機序に基づいて、その不整脈を停止に導く弱点（受攻因子vulnerable parameter）を探しだし、そのためのチャネルターゲットから抗不整脈薬を決定するアプローチを提唱した。このアプローチをとることにより、経験を重視したり、抑制結果を重視した従来の方法と異なり、機序を重視したより科学的な薬剤選択、さらには薬剤開発が可能となりつつある。実用面でもこのアプローチは抗不整脈治療の効率を高め、しかも安全性を確保するのに役立っている。具体的には不整脈の機序をまず見きわめ、その受攻因子を同定し、次に標的に作用する薬剤を列挙する。その際、それぞれの薬剤の作用の強さや特徴を認識するとともに、標的以外のチャネルや受容体への作用にも熟知している必要がある。さらに患者の心電図や全身の状態を把握したうえで、催不整脈作用や陰性変力作用、あるいは心外性の副作用の少ない薬剤を選択する。このプロセスを迅速かつ緻密に行うために、コンピュータを利用できるようになった。

(心電図20：No.3, 209～217, 2000)

I. 抗不整脈薬選択へのアプローチ

抗不整脈薬の選択は、これまで経験的に

Key Words

- 不整脈
- 抗不整脈薬
- Sicilian Gambit
- リエントリー
- 催不整脈作用

*1 慶應義塾大学医学部心臓病先進治療学講座

(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35)

*2 同 呼吸循環器内科

(empirical approach), あるいはホルター心電図や電気生理検査結果に基づいて (guided approach) 行われてきたが、周知のように、いずれのアプローチも生命予後の改善につながらなかった。最近ではさらに大規模試験による実証を重視したevidence based approachが推奨されている。しかし、evidenceという名の、数に頼ったblind approachだけでは、さらに良い薬の開発を目指すことはできない。

Sicilian Gambitはこのような流れを受けて、抗不整脈薬の選択を不整脈の表現形よりも機序に基づいて、その不整脈を停止に導く弱点（受攻因子、

The Sicilian Gambit approach to selecting antiarrhythmic drugs in clinical practice.

Hideo Mitamura, Seiji Takatsuki, Shunichirou Miyoshi, Motoki Hara, Satoshi Ogawa

vulnerable parameter) を探しだし、そのためのチャネルターゲットから薬剤を決めようとするアプローチを提唱した^{1), 2)}。このアプローチが予後改善につながるか否かは現在のところ証明されてはいないが、少なくとも、このアプローチをとることによって、経験を重視したり、抑制結果を重視した従来の方法と異なり、機序を重視したより科学的な薬剤選択、さらには薬剤開発が可能となりつつある。実用面でもこのアプローチは抗不整脈薬治療の効率を高め、しかも安全性を確保するのに役立っている。しかしながら臨床の現場では、不整脈の機序や回路がわかっていないとき、単一でないときにどうするか、あるいは標的チャネルに対して異なる活性を示す薬剤群をどのように使い分けるか、そして各薬剤が合わせもつ、他のチャネル、受容体、ポンプなどへの作用が、果たしてマイナスにならないか、他の新たな不整脈を起こさないか³⁾、などの様々な問題が存在し、それに答えていかなければならない。

II. 発作性上室性頻拍におけるチャネルターゲット同定へのプロセス

リエントリー性不整脈の一例として、発作性上室性頻拍を考えてみる。この不整脈は臨床上まず narrow QRS 頻拍としてとりあげられるが、そのすべてがリエントリー性とは限らない。心房や心室の異常自動能によって生じる例が少ないながらも含まれている。一般にKチャネル遮断薬は不応期を延長してリエントリーを停止に導く可能性があるが、興奮性を抑える作用はないため、異常自動能に対する効果は期待できない。興奮性を抑えるには I_{Na} や I_{Ca} などを減少させる方法が考えられる。

ここでは最も多い機序であるリエントリーを想定して、薬剤選択へのプロセスを追ってみる。リエントリー性上室性頻拍の多くは房室結節を通過するが、一部には心房内でのみリエントリーするタイプもある。この両者の鑑別には、しばしば発作時心電図のRP間隔とPR間隔とを比較する方法がとられる。RPが短い場合には房室結節を通るリエントリ

ー性、長い場合には心房内リエントリーを疑うが、例外も少なくない。

房室結節リエントリー性頻拍や房室回帰性頻拍は、いずれも房室結節を通るリエントリーであり、同部位が最も伝導速度も遅いため、ブロックに導く治療の攻撃対象となる。房室結節の細胞は膜電位が浅く、 I_{Na} は不活性化しており、 I_{Ca} によって脱分極が生じているため、slow response型の活動電位が受攻因子となる。そしてこの受攻因子を攻撃するポイントは、 I_{Ca} をいかに抑制するか、ということに絞られる。 I_{Ca} を減少させるには当然、Caチャネル遮断薬の投与が有効であるが、細胞内cAMPを減少させてCaチャネルのリン酸化を抑制できれば、Caチャネル遮断薬と同等の効果を得ることができる。それにはM2受容体やA1受容体を刺激するか、あるいは β 受容体を抑制すればよい。すなわちこれらのチャネルや受容体が、薬剤の標的となる(図1)。

一方、心房内リエントリーによる発作性上室性頻拍では、一般作業筋が対象となるので、異なるターゲットを求めなければならない。リエントリーを停止するには最終的に不応期と伝導速度の積である興奮波長を、回路長よりも長くするか、あるいは伝導を低下させて途絶に導く必要がある。前者は主に不応期の延長によってもたらされるが、それには活動電位持続時間を延長させるか、あるいは再分極後不応期を延長させる必要がある。活動電位持続時間の延長を導く1つの方法は外向きK電流を減少させることで、実際、Kチャネル遮断薬によって発作性上室性頻拍や心房粗動を停止できることも少なくない。しかしながら I_{Kr} 遮断薬は興奮頻度が高くなると減弱する性質を示すため(reverse use-dependency)、より興奮頻度の高い心房細動に対しては無効であることが多い⁴⁾。反対にNaチャネル遮断薬の作用は興奮の頻度が多いほど強まる性質をもつため(use-dependency)、心房細動においても再分極後不応期を延長させて停止に導くことができる。しかしながら、心房粗動その他の心房内リエントリー性頻拍に対しては、Naチャネル遮断薬は必ずしも有効でな

図1 房室結節に対する薬理的戦略

く、ときに伝導抑制がむしろ興奮波長を短縮する結果、リエントリーの維持をより促進することもある。

Ⅲ. 上室性頻拍におけるA1受容体刺激薬投与が引き起こす致死性催不整脈作用

最も典型的な発作性上室頻拍に対しては、Caチャネル、M2受容体、A1受容体、β受容体などが治療のターゲットとなりうることを述べた。しかし現実の治療にあたって、単純にこれらに対して作用する薬剤を無差別に選択するのでは、効果を発揮する前に様々な副作用を引き起こす可能性があり、また危険でもある。これらのチャネルや受容体に作用する薬剤のうちのどれを選択するか決定には、その薬剤が有するそのほかの電気生理学的作用や心機能に対する影響、あるいは心臓以外に対する副作用などの情報に精通していなければ決められない。また患者の年齢、性、心機能、肺機能、腎機能、肝機能などについても幅広く理解したうえで、最も適した薬剤を選択しなければならない。

具体例としてやはり上室性頻拍にA1受容体刺激薬を静注する場面を想定してみる。経験的にこの治療がほとんどの場合、頻拍を速やかに停止すること、

そのときに一過性の徐脈を呈したり、吐き気を催すことがあるが、1分以内に元に戻ることも、などがわかっている。しかし単なる経験に基づいた治療だけでは、思わぬ事故に遭遇する可能性がある。ここに呈示する報告例ではアデノシンが投与されているが、これをATPに置き換えても同じと考えて差し支えない。

図2は発作性上室性頻拍と心房粗動の2つの不整脈を有する患者の発作時に、その鑑別の目的でA1受容体刺激薬のアデノシンが投与されたときの記録である⁵⁾。アデノシンはcAMPを減少させることによってCa電流を減少させるため、房室結節を介する発作性上室性頻拍であればそれを停止させ、心房粗動であれば房室伝導比率を一時的に減少させて2:1のときには見え難かった粗動波を見やすくして診断を助けることができる。その作用時間は極めて短いために、もし洞停止や房室ブロックを示しても、それは一過性で危険はないと考えられている。ところがこの症例ではアデノシン6mgが静注された直後に、高度の房室ブロックが誘発され（その結果心房粗動であることが判明した）、次に出現した上室性心拍に引き続いて多形性心室頻拍が誘発され、

図2 アデノシンによる torsades de pointes の誘発〔文献5)より引用〕

図3 アデノシンによる心房細動の誘発とデルタ波の顕性化〔文献7)より引用〕

すぐに心室細動に移行した。実はこの症例では、非発作時から予防の目的でプロカインアミド、ジゴキシン、 β 遮断薬が投与されていた。この致死性不整脈現象は、プロカインアミドの有するKチャネル

遮断作用によるQT延長が原因の torsades de pointes と考えられるが、それを助長したのが、ジゴキシンによるM2受容体刺激、 β 遮断薬による β 受容体遮断、そしてアデノシンによるA1受容体刺激の3者の

合わさった結果としてのcAMP減少を介する I_{Ca} の減少、そして房室伝導機能の抑制であった。Kチャンネル遮断薬によるQT延長は、頻拍中よりもそれが停止した後、長い周期に伴って顕著となる性質を有しているため、このように停止直後にtorsades de pointesを誘発する危険がある⁶⁾。しかもこの現象は必ずしもKチャンネル遮断薬を投与した直後に起こるとは限らないということも理解していなければならない。

図3は発作性上室性頻拍に対する、アデノシン静注が引き起こした別の催不整脈作用である⁷⁾。当初narrow QRS頻拍であったのが、途中からwide QRS頻拍に変わっており、しかもRR間隔も当初規則的であったのが、不規則になっている。これは高位右房電位からも明かなように、途中から心房細動に移行したことを反映している。A1受容体刺激は同時にIK-Adoをも促進する結果、心房の活動電位を短縮させる作用がある⁸⁾。この作用が心房細動を誘発し、そのためRR間隔も不規則になったと考えられる。しかしそこでQRSがwideになった理由は単なる変行伝導ではなく、RR間隔の長い部分でもwide QRSが出現していることから、副伝導路を下行していることが推測される。すなわち、この症例では発作性上室性頻拍はKent束を上行する房室回帰性頻拍であったのが、アデノシンによって房室結節をブロックされる前に誘発された心房性期外収縮とそれに続く心房細動によって停止されると同時に、今度は心房から心室にこのKent束を下行することによってwide QRS、いわゆるpseudo VTをもたらしたと考えられる。アデノシンはKent束の不応期をも短縮するため、異常な高頻度刺激が心室に加わり、またそれが不規則でもあるために心室細動が誘発される危険がある⁹⁾。もともと洞調律時の心電図が未知の症例においては特に、このような事故を予測することは困難であり、身近に電気的除細動装置を配備した環境での治療が望まれる。

いずれの例も極めてまれな現象ではあるが、経験のみに基づいた治療をしている限りは、このような

催不整脈作用を予測したり、あるいはその場で理解することは困難と思われ、不整脈の機序と薬物の作用機序を熟知する必要性を表している。

IV. 心房粗動におけるNaチャンネル遮断薬投与の問題点

上室性頻拍の治療によって致死性心室性不整脈を誘発する危険のあることを上述したが、これは強力なNaチャンネル遮断薬によっても生じうる¹⁰⁾。

Sicilian GambitではNaチャンネル遮断作用をチャンネルへ親和性を示す時相や、チャンネルからの解離の速さに基づいて細分類している(表1)。リドカイン、メキシレチン、フェニトインなどの薬剤はいずれも不活性化状態のNaチャンネルに親和性を有するため、心房性不整脈には効果を期待できない。心房性不整脈に対するNaチャンネル遮断の効果を最大限に活かすには活性化状態に結合し、解離の遅いフレカイニド、ピルジカイニド、シベンゾリン、ジソピラミド、ピルメノールなどの薬剤が最適となる。しかしこのような薬剤は運動時や上室性頻拍など心拍数の増加したときに著明な伝導抑制をきたし、ときにリエントリーを助長し、催不整脈作用を呈することもある。

図4に示す症例は非閉塞性肥大型心筋症、喘息、軽度腎機能低下のある82歳男性で、もともとジゴキシシン、ベラパミル、アミノフィリンなどが経口薬として投与されていた¹¹⁾。上気道感染が併発したときに出現した心房粗動に対し、停止の目的でシベンゾリンが投与されたところ、このようなwide QRS頻拍となった。これは心房粗動の1:1伝導と診断されるが、このような不整脈出現の背景は以下のように考察される。当初、心房粗動の2:1伝導の結果、およそ150/分のレートで心室は興奮していた。シベンゾリンという解離の遅いNaチャンネル遮断薬による伝導抑制効果が、高齢で腎機能低下の存在下で増強され、それがまず心房内リエントリーの巡回時間を延長して心房の興奮頻度を遅くした。次にシベンゾリンのM2受容体遮断作用とアミノフィリンのcAMP増加作用、さらに感染の影響などで房室結節

表1 Sicilian Gambitに基づく抗不整脈作用一覧表

	チャンネル				受容体					ポンプ	
	Na			Ca	K	α	β	M2	A1		Na-K
	速	中間	遅								
リドカイン	◎I										
メキシレチン	◎I										
プロカインアミド		●A			◎						
キニジン		●A			◎	○		○			
プロパフェノン		●A			○		◎				
アブリンジン		●I		○	○						
ジソピラミド			●A		◎			○			
ビルメノール			●A		◎			○			
シベンゾリン			●A	○	◎			○			
フレカイニド			●A		○						
ビルジカイニド			●A								
ベプリジル	◎I			●	◎						
ベラパミル				●		◎					
ジルチアゼム				◎							
ソタロール					●		●				
アミオダロン	○I			○	●	◎	◎				
選択的 β 遮断薬							●				
プロプラノロール	○						●				
アトロピン								●			
ATP									□		
ジゴキシン								□			●

ブロックの強さ： ○弱い
◎中程度
●強い

親和性を示すNaチャンネルの状態：A 活性化状態
I 不活性化状態

□：作動薬

伝導が促進された。心房興奮頻度の遅いことと、房室結節伝導の促進の両者が合わさった結果、心室に1：1で伝導するようになった。こうして心室興奮の頻度が2：1のときに比べ高くなったために、心室筋においてNaチャンネル遮断効果が増強され、心室内の伝導が遅延してwide QRSを示すようになった¹²⁾。このような不整脈の診断もそれぞれの薬剤の電気生理学的作用を正確に知っておかないとできないが、またそれができれば、このような合併症を未然に防ぐことができる。さらに万一、このような不整脈の出現を許した場合でも、治療として、さらなるNaチャンネル遮断薬の追加は禁忌であり、Caチャンネル遮断薬などで房室伝導を抑えるか、あるいは

電気ショックにて、頻拍を停止させる方法を選択できる。

心機能の低下例における不整脈の合併はしばしば遭遇するが、その対応は決して容易でない¹³⁾。図5は心筋梗塞に心房粗動を合併して心不全に陥った74歳の心電図記録である¹⁴⁾。心房粗動は2：1の房室伝導で、QRS波形から時間の経過した前壁梗塞であることがわかる。このような症例では心不全の悪化を防ぐために、直ちにレートを遅くするか、あるいは除粗動をする必要がある。心不全急性期には陰性変力作用のある β 遮断薬や、Ca拮抗薬の投与は禁忌であり、まずジギタリスが選択される。しかしジギタリスの問題点は、1つにはその効果発現に時間がか

3-19-96 17:48

図4 Naチャンネル遮断薬によるwide QRSを伴った1：1心房粗動
〔文献11〕より引用〕

かることであり、また心不全のような交感神経賦活時には効果が減弱すること¹⁵⁾、さらには高齢者で増量すると中毒を起こしやすいこと、などがある。一方、電氣的除粗動は即効性の点では優れているが、高齢者で急性心不全の状態では、麻酔による呼吸抑制の管理がやや困難であること、また除粗動に成功しても再発する危険性が高い、などの問題がある。もし薬剤で除粗動という場合にもいくつかの点に注意が必要となる。

解離の遅いNaチャンネル遮断薬は、CASTでも示されたように虚血心筋において作用がさらに増強され、伝導遅延が強まり、不均一な不応期を有する心筋内に新たなリエントリー回路を形成して、治療抵抗性の心室頻拍を誘発するため、禁忌と考えられている¹⁶⁾。しかもこれらの薬剤には心筋収縮力を弱める陰性変力作用もあるため、心機能低下例では心不

全をさらに悪化させる危険性がある^{17), 18)}。したがって本例のような虚血や心不全に伴った心房性不整脈を治療する際には活性化状態のNaチャンネルに親和性をもち、しかも解離が極端に遅くはないキニジン、プロカインアミド、プロパフェノンか、さもなければ不活性化状態に親和性があっても解離のやや遅いアプリンジンなどが使用可能である。しかし房室伝導抑制が不十分な場合にキニジンはM2受容体を遮断して1：1房室伝導を助長する危険がある。

本例のような状況においてはNaチャンネル遮断薬よりもKチャンネル遮断薬の方が奏功する可能性が高い。Kチャンネル遮断薬はソタロールやベプリジルのように β 遮断作用やCa拮抗作用をもつ薬剤でなければ心機能を抑制せず、また心房粗動の1：1房室伝導を招く心配もない。日本ではアミオダロン[®]の静注薬がないため、急性期の静注薬としてはニフェカ

図5 心房粗動による心不全増悪を招いた心筋梗塞例
〔文献14〕より引用〕

ラントのみ，ということになるが，その使用に際しては停止後のQT延長に十分注意する必要がある。

V. どのようにして安全かつ効果的な抗不整脈治療を施せるか

不整脈の治療に際しては，いきなり薬剤を選択するのではなく，まずその不整脈を停止させるべきか，停止していればその再発予防は必要かどうかを吟味する必要がある。そのうえで治療が必要であれば次に虚血の改善や電解質の補正，あるいは併用薬剤の中止などによって不整脈の抑制が得られないかを検討する。さらに永続的な予防が必要となれば，それをアブレーションのような非薬物療法によって消滅できないか，ということも考えてみる。こうした慎

重なプロセスの結果，薬物療法が必要となれば，不整脈の受攻因子に基づき標的に対して作用のある薬剤をまず列挙する。ここではそれぞれの薬剤の他の作用にも熟知している必要がある。さらに心電図や患者の状態を把握したうえで，催不整脈作用や陰性変力作用，あるいは心外性の副作用の少ない薬剤を選択する（表2）。このようなプロセスを頭の中で系統的に行うことには，自ずから限界があり，そこでコンピュータを利用した薬剤選択が有用となる。すでに抗不整脈薬ガイドライン委員会では，その目的にそったCD-ROMを開発したが，このようなアプローチには様々な例外もあり，常に修正を行いながら，理想のものに近づけるべく努力している。

表2 心電図・患者情報から導かれる避けるべき・
注意すべき抗不整脈薬

心電図情報	
徐脈	Kチャネル遮断薬
QT延長	Kチャネル遮断薬
QRS延長	解離の遅いNaチャネル遮断薬
PP/PR延長	Caチャネル遮断薬 β受容体遮断薬、M2/A1受容体刺激薬
デルタ波	Caチャネル遮断薬、M2/A1受容体刺激薬
患者情報	
女性	Kチャネル遮断薬
低K血症	Kチャネル遮断薬
心機能低下	解離の遅いNaチャネル遮断薬
虚血性心疾患	解離の遅いNaチャネル遮断薬
喘息	β受容体遮断薬、M2受容体刺激薬
前立腺肥大	M受容体遮断薬
肺機能低下	アミオダロン
閉塞性肥大型心筋症	ジギタリス
腎機能低下	ソタロール、ピルジカイニド、ピルメノール ジソピラミド、シベンゾリン

〔文 献〕

- 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 actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 84 : 1831, 1991
- Members of the Sicilian Gambit : Antiarrhythmic Therapy. A Pathophysiological Approach. Futura, Armoknk NY, 1994
- 三田村秀雄 : 抗不整脈薬の心室性催不整脈作用. *循環器科* 44 : 395, 1998
- 神吉秀明, 三田村秀雄, 佐藤俊明, 品川 香, 高月誠司, 末吉浩一郎, 小川 聡 : 心房細動に対するNaチャネル遮断薬とKチャネル遮断薬の相反する頻度依存性薬理作用. *心電図* 18 : 315, 1998
- Harrington GR, Froelich EG : Adenosine-induced torsades de pointes. *Chest* 103 : 1299, 1993
- Choy AMJ, Darbar D, Dell'Orto S, Roden DM : Exaggerated QT prolongation after cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 34 : 396, 1993
- Tebbenjohanns J, Pheiffer D, Schumacher B, Jung W, Manz M, Luderitz B. : Intravenous adenosine during atrioventricular reentrant tachycardia : induction of atrial fibrillation with rapid conduction over an accessory pathway. *Pacing Clin Electrophysiol* 18 : 743, 1995
- Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, Goyal R, Brinkman K, Knight BP, Weiss R, Bahu M, Morady F. : Adenosine-induced atrial arrhythmia : a prospective analysis. *Ann Intern Med* 127 : 417, 1997
- Exner DV, Muzyka T, Gillis AR. Proarrhythmia in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome after standard doses of intravenous adenosine. *Ann Intern Med* 122 : 351, 1995
- 三田村秀雄 : ターゲットとしてのNaチャネル遮断薬の位置づけと使い分け. *Mebio* 17 : 52, 2000
- 竹下晃子, 三田村秀雄, 小川 聡 : 上室性不整脈治療時にシベンゾリンによるIc型催不整脈作用がみられた2症例. *循環器科* 44 : 370, 1998
- Crijns HJ, van Gelder IC, Lie KI : Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide treatment. *Am J Cardiol* 62 : 1303, 1988
- 三田村秀雄 : 心不全における抗不整脈薬の使い方. *診断と治療* 85 : 2179, 1997
- 三田村秀雄 : 脳, 心臓, 肝臓, 腎臓の同時障害例における頻脈性不整脈の治療. *Cardiologist* 4 : 384, 1999
- Farshi R, Kistner D, Sarma JSM, Longmate JA, Singh BN : Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise : a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 33 : 304, 1999
- Echt DS, the CAST Investigators : Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo : the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 324 : 781, 1991
- Podrid PJ, Schoeneberger A, Lown B : Congestive heart failure caused by oral disopyramide. *N Engl J Med* 302 : 614, 1980
- 高月誠司, 三田村秀雄, 末吉浩一郎, 神吉秀明, 岡田豊, 小川 聡 : ジソピラミドの頻度依存性陰性変力作用. *循環器科* 46 : 194, 1999