

綜 説

不整脈薬物療法の新しい考え方 Sicilian Gambit の臨床応用

加藤 貴雄

日本医科大学第1内科・教授

Sicilian Gambit; A New Strategy for Antiarrhythmic Therapy

Takao Katoh

The 1st Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

はじめに

上室性，心室性期外収縮，心房細動，心房粗動など日常臨床で遭遇する頻脈性不整脈に対して，治療を目的としてさまざまな抗不整脈薬が用いられる．しかしこれまでは，実際の薬剤選択に適用可能なプラクティカルなガイドラインはほとんど示されておらず，各担当医の知識と経験に負うところが大きかった．特に近年新しい強力な抗不整脈薬が次々と開発され，数多くの薬剤を臨床で用いることができるようになってからは，それまで治療に抵抗していた不整脈がコントロール可能になった反面，個々の症例に対してこれらの薬剤をどのように選択し，使い分けて行くかが實際上大きな問題になってきた．さらに最近では薬物療法のみならず，カテーテルアブレーションや植え込み型除細動器などの非薬物療法の進歩も著しく，治療現場における選択肢がますます広がっている点も考慮しなければならぬ．

一方，近年欧米で行われた抗不整脈薬の客観的大規模長期投与試験のインパクトも大きい．多くの試験では，抗不整脈薬による不整脈の抑制が必ずしも生命予後の改善に結びつかないという成績が示されている．中にはCAST試験¹²やSWORD試験³のようにかえって予後を悪化させる場合があることも指摘されている．

本稿では，このような現状を踏まえ，抗不整脈薬の新しい分類法あるいは不整脈薬物治療における新しい薬剤選択の考え方として注目されているSicilian

Gambit⁴⁻⁶とは如何なるものか，それを如何に臨床応用し実際の薬剤選択に結び付けるかについて解説する．

Sicilian Gambit とは

CAST報告以来，不整脈治療をどのように行うべきか，その考え方の大幅な見直しが進んでいる．特に抗不整脈薬に関しては，従来広く用いられているVaughan Williams分類⁷(表1)に代表される分類法そのものの問題点が指摘され，それに変わる新たな分類法が模索されてきた．これに答えることを当初の大きな目標とし，ヨーロッパ心臓病学会の不整脈分科会のメンバーを中心とするグループによって提唱された考え方がSicilian Gambitと呼ばれているものである．第1回の会議がイタリーのシシリー島で開かれたことから名付けられたが，その後はニューヨークで定期的に会議が持たれ，アメリカ，日本へと浸透し，全世界に広まるに至っている．ちなみにGambitというのはチェスの一手Queen's Gambitから採ったものという．

この会議において各抗不整脈薬の薬理作用が詳細に見直され，それを一覧表にしたものが新たな抗不整脈薬の分類として注目されることとなったが，Sicilian Gambitの本来の目的は分類そのものにあるのではなく，この一覧表に基づいた病態生理学的アプローチによって，それぞれの患者に適したよりの確な薬物選択を可能にすることにある．

Sicilian Gambit における薬剤の分類・位置付けとその特徴

Sicilian Gambitでは抗不整脈作用を有する薬剤を新たに分類し直しているが，その最大の特徴は表2に示すようにスプレッドシート方式を採用している点である．無理にクラス分けをするのではなく，各薬剤毎に

Correspondence to Takao Katoh, MD, The 1st Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan
E-mail: tkkt@nms.ac.jp
Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

表1 Vaughan Williams classification of antiarrhythmic drugs

分類	作用機序	薬品名
Ia	Na チャネル抑制 (膜安定化)	キニジン, プロカインアミド, ジソピラミド, アジマリン, シベンゾリン, ビルメノール
Ib		リドカイン, ジフェニルヒダントイン, メキシレチン, アプリンジン
Ic		プロパフェノン, フレカイニド, ビルジカイニド
II	β 遮断作用	プロプラノロールほか
III	活動電位持続時間延長作用	アミオダロン, ソタロール, ニフェカラン
IV	Ca チャネル遮断	ベラパミル, ジルチアゼム, ベプリジル

その薬理学的特性が詳細に読み取れるように配置しており, また全体の中の位置付けも明確に把握できる. 分類というより, 各薬剤の薬理作用の一覧表に近いものである. また実際に抗不整脈作用を有し, 臨床で用いられているにもかかわらず Vaughan Williams 分類では扱われていなかったジゴキシン, アトロピン, アデノシン (我が国では ATP) も収載されている. なお表 2 は, 著者らの委員会 (日本循環器学会, 日本心電学会合同抗不整脈薬ガイドライン委員会) の検討⁸に基づき, 欧米では市販されていない 4 薬剤 (アプリンジン, シベンゾリン, ビルジカイニド, ビルメノール) を加えた日本版の一覧表⁹である.

Sicilian Gambit に基づく薬剤選択は従来の経験的な選択法とどう違うか

従来, 我々は当該患者に対して用いるべき薬剤を選択するに当たって, 臨床経験と知識に基づいて決定してきた. すなわち, 不整脈を診断した後, その患者を取り巻くさまざまな状況を主治医が総合的に判断して, 最終的に用いる薬剤を決定していたといえる. この間に検討, 評価される内容やその重み付けはブラックボックスの中にあり, 個々の医師の経験や知識, 考え方などによって大きく異なる可能性のあるもので, いわゆる名医の匙加減的なものが存在した.

一方 Sicilian Gambit では, 図 1 に示すように【不整脈の診断】 【不整脈の機序】 【成立を左右する条件】 【受攻性因子】 【標的分子】 【薬剤選択】という, 病態生理学的観点に立った, 論理的でより客観的かつ効率的な薬剤選択の考え方を提唱している. ここでは, それぞれの例における不整脈の発生機序を正確に推定することが薬剤選択の第 1 歩で, それなくしてはこの一連の考え方は成り立たない.

このようなアプローチ法をとれば, だれでも同じ思考経路によって同じ薬剤を選択することができるはずである. もちろん, 名医の匙加減による経験的薬剤選択とこの Sicilian Gambit による論理的薬剤選択とが

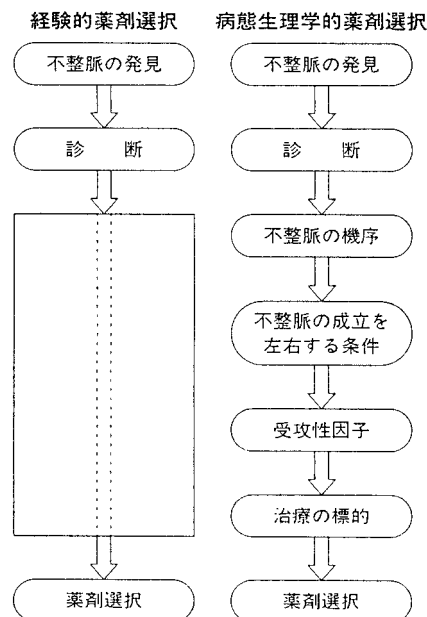


図 1 Differences between empiric approach and pathophysiological approach.

一致することは多い. 経験の豊富な医師は, 無意識のうち Sicilian Gambit と同様な病態生理学的薬剤選択を行っているのであろう.

一覧表を用いた薬剤選択の手順

次に表 2 の薬剤一覧表を用いて, 選択すべき薬剤を抽出する手順を示す.

【ステップ 1】前述の病態生理学的アプローチによって推定された標的分子が, 一覧表の横軸上の“チャネル”, “受容体”, “ポンプ”などのうちどこに該当するかを特定する.

【ステップ 2】特定された標的分子の欄を縦に追い, 印のついている (その標的分子に対して作用のある) 薬剤をすべて抽出する.

続いて, その患者に対して使用可能な薬剤を絞り込むために次のステップに進む.

表 2 Pharmacological profile of antiarrhythmic agents proposed by Sicilian Gambit(Japan version)

薬剤	イオンチャネル						受容体				ポンプ	臨床効果			心電図所見			
	Na			Ca	K	If	α	β	M ₂	A ₁	Na-K ATPase	左室機能	洞調律	心外性	PR	QRS	JT	
	Fast	Med	Slow															
リドカイン																		●
メキシレチン																		●
プロカインアミド		A																
ジソピラミド			A															●
キニジン		A																●
プロパフェノン		A																●
アブリンジン		I																●
シベンゾリン			A															●
ピルメノール			A															●
フレカイニド			A															●
ピルジカイニド			A															●
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																		●
ニフェカレント																		
ナドロール																		
プロプラノロール																		
アトロピン																		●
ATP																		?
ジゴキシン																		?

遮断作用の相対的強さ： 低 ●中等 高
 A = 活性化チャネルブロッカー I = 不活性化チャネルブロッカー
 = 作動薬

【ステップ3】選ばれたそれぞれの薬剤毎に一覧表の横軸方向をみて、他のチャネルや受容体に対する作用をチェックする。

【ステップ4】“臨床効果”および“心電図変化”の項目における作用の有無や強さを確認する。特に左室機能に対する陰性変力作用の強さと、催不整脈作用につながる心電図QRSおよびQT時間に及ぼす影響の有無が重要である。

【ステップ5】当該患者の臨床背景、基礎疾患、合併症ならびにステップ3および4で得られた情報を総合して、選択順位を決定する。

この方法で、ある程度論理的かつ客観的に薬剤を選択し使用順位を決定することができるが、実際の臨床例においては、さらに代謝、吸収、排泄などの体内薬物動態や併用薬との相互作用の考慮など、臨床薬理学的な情報を加味した、より実践的な薬剤選択が望まれる。

Sicilian Gambit 的アプローチによる薬剤選択の実例

実例として《心筋梗塞例における心室頻拍》を取り上げてみる。従来は経験的にリドカインやメキシレチンが用いられてきたが、Sicilian Gambit 的なアプローチではどうであろうか。

図2に従って論理的に薬剤を選択すると、不活性化Naチャネル遮断薬あるいはCa拮抗薬が選ばれる。

つまり第一選択としてリドカインまたはメキシレチン、効果がない場合の第二選択としてベラパミルまたはジルチアゼムを用いればよいと考えられ、実際臨床で行われている治療の妥当性が理論的にも確かめられたことになる。

Sicilian Gambit に基づく抗不整脈薬選択ガイドラインのCD-ROM化

不整脈に対する治療戦略が大きく変貌しつつある中で、薬物療法に関してSicilian Gambit が提唱する病態生理学的薬剤選択法導入の意義は極めて大きい。

[不整脈診断]	心筋梗塞例における心室頻拍
[機序]	① Na ⁺ 依存性リエントリー ② Ca ²⁺ 依存性リエントリー ③ 遅延後脱分極による撃発活動
[成立条件]	① 緩徐伝導部位の存在 ② 緩徐伝導部位の存在 ③ Na ⁺ - Ca ²⁺ 交換機構の障害
[受攻性因子]	① 興奮性と伝導性 ② 興奮性と伝導性 ③ Ca 過負荷
[標的分子]	① 抑制された Na 電流 ② Ca 電流 ③ Ca 電流
[薬剤選択]	① 不活性化 Na チャネル遮断薬 ② Ca 拮抗薬 ③ Ca 拮抗薬

図2 Pathophysiological approach for ventricular tachycardia.

それまでの経験的かつ試行錯誤的な薬剤選択法から、より論理的、客観的な薬剤選択法への転換は画期的である。この考え方は、多くの心臓電気生理学者や不整脈診療のエキスパートのコンセンサスのうえに成り立っているもので、客観的大規模試験のエビデンスを有する事柄も多く、臨床上有用であることは疑う余地がない。

しかし実際の臨床現場では、従来ブラックボックスの中にあつたさまざまな情報を、いちいち細かく解きほぐして、一つ一つ病態生理学的薬剤選択法に当てはめて考えるだけの時間的余裕のないことも多い。とりわけ、数多く臨床に供せられている抗不整脈薬それぞれについて、その薬理作用、副作用、薬物動態、薬効力学についてのデータを正確に把握しておくのは、実は至難の業である。また、我が国においてはほとんど100%が健康保険による診療であることから、投与にあたってはこの保険診療上の規定に則った適応、禁忌、用法、用量をすべて満足することも求められる。すなわち、これらの膨大な情報を整理して把握、保持し、必要に応じて即座にかつ的確に取り出して、目の前の症例に対して適用できる最適の薬剤を選択するという、極めて高度な対応を短時間に要求される。

そこで、最も効果的かつ効率的なのはコンピュータの利用ということになり¹⁰、委員会活動の集大成として『Sicilian Gambit 抗不整脈薬ガイドライン CD-ROM』を作成した¹¹。

以下、その主な内容について簡単に述べる。

抗不整脈薬ガイドライン CD-ROM の概要

I. 使用できるコンピュータ

ウィンドウズ、マッキントッシュともに用いられるハイブリッド版であるので、Microsoft Windows 95/98以降あるいは漢字 TALK 7.5 以降の Macintosh で操作可能である。

II. 対象不整脈

心房細動、心房粗動、発作性上室頻拍、上室期外収縮、心室期外収縮、持続性心室頻拍、心室細動の7種類の不整脈を対象として、それぞれ個別に使用可能な薬剤を選択する。

メイン画面上で目的とする不整脈名をクリックすれば、その不整脈に対する薬剤選択のフローが立ち上がる。なお非持続性心室頻拍は心室期外収縮と同じ扱いとした。

III. 薬剤選択のフローチャート

薬剤選択に至る思考過程は極めて複雑であるが、基本的にすべてイエスかノーかで判断してフローチャート化し、実際のコンピュータ操作上では質問に順次答えてゆく対話形式とした。図3に1例として心室期外収縮におけるフローチャートを示す。

IV. 病態生理学的薬剤選択法の導入

Sicilian Gambit の提唱する病態生理学的薬剤選択の考え方をできるだけフローチャート上に取り入れることを考慮した。すなわちそれぞれの不整脈について、基礎疾患の種類、病態、重症度、心機能、併存する心電図異常などから、発生している不整脈の機序を推定し、受攻性因子を特定して標的分子を決め、理論的に有効性が期待できる薬剤を抽出した。

V. 使用可能薬剤の最終選択

ここまでの段階では不整脈の機序に則って論理的に薬剤の選択を進めてきた。しかし実際の患者に於いて、ここで選択された薬剤をすべて用いることができるわけではない。たとえば肝機能や腎機能障害例では、その程度によって禁忌あるいは減量投与を余儀なくされるし、心機能障害例に陰性変力作用の強い薬剤を用いることはできない。また体内薬物動態や薬効力学に影響を及ぼす可能性のある合併症を有している例も、禁忌ないし慎重投与を求められる。そこで、本 CD-ROM ではこれらの膨大な情報を事前にすべてコンピュータに記憶させておき、当該患者の臨床情報を登録したときに、たとえ論理的に選択された薬剤でも、そのまま投与可能か、減量すべきか、あるいは禁忌かを自動的に判断させるようにしてある。

おわりに

不整脈に対する薬物療法の最近の動向、特に Sicilian Gambit の臨床応用を中心に解説した。電子カルテやオーダーリングシステムなど、日常診療の現場にも IT 化の波が押し寄せてきた今日、さらに一歩進んで、エビデンスに基づく客観的な治療法の選択や効果判定などにもコンピューターを応用しようという動きが活発になってきた。

文 献

1. The CAST Investigators: Preliminary report; Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412.
2. The CAST II Investigators: Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.
3. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP: Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
4. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian Gambit. *Circulation* 1991; 84: 1831-1851.
5. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian Gambit. *Eur Heart J* 1991; 12: 1112-1131.
6. Members of the Sicilian Gambit: Antiarrhythmic Therapy. A Pathophysiologic Approach. Futura, Armonk NY, 1994.
7. Vaughan Williams EM: Classification of antiarrhythmic drugs. Symposium on Cardiac Arrhythmias (ed by Sandoe E, et al) p 440-472, Astra, Sweden, 1970.
8. Kodama I, Ogawa S, Inoue H, Kasanuki H, Katoh T, Mitamura H, Hiraoka M, Sigimoto T: Profiles of aprindine, cibenzoline, pilsicainide and pirmenol in the framework of the Sicilian Gambit. *Jpn Circ J* 1999; 63: 1-12.
9. 日本心電学会抗不整脈薬ガイドライン委員会報告。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 1997; 17: 191-197.
10. 加藤貴雄編：不整脈薬物療法の新しい潮流。特集：Sicilian Gambit の臨床応用。Mebio 2000; 17: 20-98.
11. 小川 聡：抗不整脈薬ガイドライン。CD-ROM 版ガイドラインの解説とシシリアンガンビットの概念。ライフメディコム，東京，2000.

(受付：2001 年 9 月 21 日)

(受理：2001 年 10 月 17 日)