

重篤副作用疾患別対応マニュアル

心室頻拍

平成 2 1 年 5 月
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○社団法人日本循環器学会

堀江 稔	滋賀医科大学呼吸循環器内科教授
奥村 謙	弘前大学医学部循環器・呼吸器・腎臓内科教授
笠貫 宏	早稲田大学理工学術院教授
加藤 貴雄	日本医科大学内科学教授
神谷 香一郎	名古屋大学環境医学研究所心・血管分野教授
木村 正臣	弘前大学医学部循環器・呼吸器・腎臓内科助教
児玉 逸雄	名古屋大学環境医学研究所心・血管分野教授
犀川 哲典	大分大学医学部循環病態制御講座教授
志賀 剛	東京女子医科大学循環器内科准教授
杉 薫	東邦大学医療センター大橋病院循環器内科教授
高橋 尚彦	大分大学医学部臨床検査・診断学講座准教授
中尾 功二郎	長崎大学病院循環器内科学助教
中谷 晴昭	千葉大学大学院医学研究院薬理学教授
矢野 捷介	長崎国際大学健康管理学部教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院

		副薬剤部長
小池	香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林	道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤	伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木	義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳	和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱	敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山	喬之	千葉大学名誉教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。
(<http://www.info.pmda.go.jp/>)
また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。
(<http://www.pmda.go.jp/index.html>)

心室頻拍

英語名：Ventricular tachycardia

同義語：なし

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

お薬を服用中に、不整脈が発生することがあります。また、不整脈を治療するための薬により、ときに不整脈を悪化させたり、新たな不整脈を引き起こしたりすることがあります。

お薬を服用中に、「めまい」、「^{どうき}動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」のような症状がみられた場合には、危険な不整脈の初期症状の可能性があるので、すぐに医師・薬剤師に連絡してください。

また、「意識消失」、「失神」、「けいれん」のような副作用が起こる可能性があることをあらかじめ家族等に知らせておき、症状がみられた場合には、救急車等を利用して医療機関に受診できるようにしておいて下さい。

1. ^{しんしつひんぱく}心室頻拍とは？

不整脈を治療するためのお薬は、ときに、不整脈を悪化させたり、新たな不整脈を引き起こしたりすることがあります。しかし、今ある不整脈を放置することの方が危険な場合もあるので、治療が優先されます。また、不整脈の治療薬以外にも、抗精神病薬、抗うつ薬のように不整脈を起こす可能性のある薬があります。また、一つの薬だけでは起こらなくても、薬の飲み合わせにより、起こることもあります。

心室頻拍は不整脈の一種で、本人の自覚症状がないまま正常に戻り、本人の知らないうちにこれを繰り返すこともあります。

また、心室頻拍は、突然の意識消失やけいれんを起こすことが多く、しかもこれが短時間のうちに回復して反復したり、さらには心室細動に移行して突然死へといたる可能性もあります。

心室頻拍の主な初期症状として、「めまい」、「動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」などが知られています。

2. 早期発見と早期対応のポイント

お薬を服用中に、「めまい」、「動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」のような症状がみられた場合には、危険な不整脈の初期症状の可能性がありますので、すぐに医師・薬剤師に連絡してください。また、「意識消失」、「失神」、「けいれん」のような副作用が起こる可能性があることをあらかじめ家族等に知らせておき、症状がみられた場合には、救急車等を利用して医療機関に受診できるようにしておいて下さい。

発作が起こっている時には心電図で確認ができ、発作が起こっていない時も特徴的な心電図の変化が認められます。特に、

不整脈の薬を服用中の場合は、新たな不整脈の可能性があるので、危険な不整脈になる前に心電図のチェックを受けるなど、専門医の診察を受ける必要があります。

受診する際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのかなどを医師に知らせてください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。(http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。(http://www.pmda.go.jp/index.html)

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

薬物投与後、不整脈が新たに出現した場合、または既存の不整脈が増加するか重症化した場合、薬物の催不整脈作用と定義される¹⁾。 β 作動薬やジギタリスもその投与量・患者の基礎疾患によっては催不整脈作用を示すことが以前より知られている。最近、特に臨床的に問題となっているのは抗不整脈薬の催不整脈作用で、QRS波がサインカーブ様となる心室頻拍（VT）（6. の症例1を参照）と torsades de pointes（TdP）と呼ばれるQT延長に伴う多形性VT（6. の症例2を参照）がその代表である。TdPは、QRS波の振幅と極性が基線を軸としてねじれ（torsade、英語では torsion）、典型的にはQRS波の先端（pointe、英語では peak）が統一性のとれたローテーションを示す³⁾。ともに突然死の危険性が高いため、その予防と早期発見・早期対応は極めて重要である。

サインカーブ様のVTは強力なNaチャネル遮断作用を有する薬物（Ⅰ群抗不整脈薬、とくにⅠa及びⅠc群抗不整脈薬）の投与後に起きやすく伝導抑制作用によるQRS波の幅の拡大とともに0.2秒前後の非常に幅広いQRSの頻拍を呈する。このVTは一旦停止しても直ちに再発し停止しにくい（反復性VT）。多くは重症の陳旧性心筋梗塞や拡張型心筋症などの器質的心疾患を有し、持続性VTの既往を有する患者に生じる²⁾。予防策として、とくにVTの既往を有する重症の器質的心疾患患者に対してはⅠc群抗不整脈薬を投与しないことが重要である。

早期発見のポイントは症状と投薬後の心電図検査である。症状としては、頻脈に基づく動悸・めまい・失神がある。ただし、症状が出現してからでは手遅れとなる可能性もあるため、VTやTdPが発生する前に対応すべきである。このためには心電図検査が有用で、とくに抗不整脈薬を投与した場合は4日～1週間後に心電図を記録し、QRS幅の拡大とQT延長の有無を確認する。薬物によっては3週～4週後にQT延長が現れることもあるので注意する。具体的にはQRS幅が投薬前に比して25%以上拡大した場合（たとえば0.12秒以上となった場合）やQT間隔が0.5秒以上に延長した場合は投薬量を減量するか、中止する。

早期対応のポイントは、被疑薬を中止し助長因子（低カリウム血症や徐脈など）を補正し、また電氣的除細動器を含む救急蘇生具を準備することである。対応が困難であれば専門施設へ搬送する。繰り返し発生するTdPの予防には硫酸マグネシウムの静注（2gを2～5分間で投与）が有効である⁵⁾。効果が不十分であればさらに2g追加投与する。徐脈はTdPの誘因と

なり、イソプロテレノールの点滴静注や硫酸アトロピンの静注、体外式ペーシングにより心拍数を増加する。サインカーブ様 VT は反復しやすく、その対応はしばしば困難で、薬物を中止するとともに、血行動態が悪化すれば一時的に補助循環を行う必要がある。

Vaughan Williams 分類

分 類		主 な 作 用 機 序			市 販 薬
I	a	膜安定化作用(Na^{+} チャネル抑制)	活動電位 持続時間延長	Na^{+} チャネルとの結合、解離 intermediate	キニジン アジマリン プロカインアミド ジソピラミド
				slow	シベンゾリン ヒルメノール
	b		活動電位 持続時間短縮	intermediate	アブリンジン
				last	リドカイン ジフェニールヒダントイン メキシレチン
	c		活動時間 持続時間不変	intermediate	プロパフェノン
				slow	フレカイニド ピルジカイニド
II		交感神経 β 受容体遮断作用			プロプラノロール など
III		活動電位持続時間延長作用 (K^{+} チャネル抑制)			アミオダロン
IV		Ca^{2+} 拮抗作用			ベラパミル ジルチアゼム ベプリジル

(Harrison DC : Antiarrhythmic drug classification : new science and practical application, Am J Cardiol, 56 : 185187. 1985 を改変)

(1) 副作用の好発時期

QT 延長作用のある薬物は通常 K チャネルのひとつである HERG チャネルに結合し、遅延整流 K 電流の活性化が速い成分(I_{Kr})を抑制することから活動電位再分極を抑制する。当然ながら、HERG チャネル抑制作用を持つ薬物はその濃度が高くなるとその抑制作用が増強し、QT 延長も高度となる。QT 延長作用のある薬物は通常、服薬後直ぐにその電気生理学的作用を発現する。従って、薬物服薬後数日後に QT 延長、TdP が起きるが、必ずしもそうでない薬物も存在する。例えば、高脂血症治療薬のプロブコールは服薬後数週から数ヵ月後に QT が延長してくることも知られている。また、この薬物は中止してもすぐに QT 間隔が正常化せずに、その回復にも同じように時間を要する。抗不整脈薬のベプリジルも服薬開始後まもなく QT 延長作用が発現するが、その作用が徐々に増強してくることもある。これらの薬物は脂溶性が高く、長期投与によって心筋組織に蓄積してくるためと考えられている。

(2) 患者側のリスク因子

TdP を助長する患者側の因子として、

- ① 高齢者
- ② 女性（これに関連して月経周期によって、QT 延長作用を持つ薬物への反応性も異なってくることも知られている）
- ③ 徐脈（完全房室ブロックに伴うものが良く知られている）
- ④ 低カリウム血症や低マグネシウム血症などの血清電解質異常
- ⑤ 心筋梗塞、心不全や心肥大などの心疾患
- ⑥ 糖尿病（K 電流が減少することが報告されている）
- ⑦ 患者の薬物代謝系の障害（原因薬剤の血中濃度の上昇）
- ⑧ 肝臓での代謝酵素阻害作用を持つ薬剤の併用（原因薬剤の血中濃度の上昇）
- ⑨ 利尿剤の多用、重症の下痢、過度のダイエットなど（低カリウム血症との関連）
- ⑩ 患者の遺伝的素因（遺伝性 QT 延長症候群の原因である K チャネル（HERG チャネルや KvLQT1 チャネル）、あるいはそれらの付属蛋白をコードする遺伝子多型もチャネル機能の働きを変えたりすることにより、QT 延長作用のある薬物に対する感受性を上げる結果、QT 延長を起こす可能性が指摘されている。⁶⁾⁻⁹⁾)

(3) 投薬上のリスク因子

薬物の併用によって薬物相互作用がおき、QT 延長作用が増強する可能性も考慮しなければならない。薬物相互作用には薬力学的薬物相互作用と薬物動態学的薬物相互作用がある。前者は複数の薬物の薬理学的作用が重なることで QT 延長が増強するものであり、後者は薬物を併用することで QT 延長作用を持つ薬物の代謝や排泄が抑制され、その血中濃度が上昇して作用が増強するものである。薬力学的薬物相互作用の例としては、ループ利尿薬やチアジド系利尿薬を用いた場合、低カリウム血症を引き起こすため、HERG チャネル抑制作用を持つ QT 延長作用のある薬物の作用を増強させる。細胞外カリウム濃度が低下すると I_{Kr} ばかりでなく、内向き整流 K 電流 (I_{K1}) も流れにくくなり、活動電位再分極が遅延することが知られている。薬物動態学的薬物相互作用の例としては、抗生物質のエリスロマイシンやクラリスロマイシン、抗真菌薬のイトラコナゾール等の薬物はそれぞれ自身でも QT 間隔延長作用の報告があるが、チトクローム P450 (具体的には CYP3A4) という薬物代謝酵素活性を抑制するため、この酵素で代謝される薬物の作用を増強する。例えばエリスロマイシンはキニジンやジソピラミドの血中濃度を上昇させ、それらの QT 延長作用を増強させる可能性もある。

2. 副作用の概要

(1) 自覚症状

VT が出現すると心臓が有効に収縮できないため、全身へ十分な血液を駆出できなくなる。ある程度、血圧が維持されていれば動悸や胸部不快感、冷汗、全身倦怠感などを訴える。しかし多くの例では十分な脳血流を維持することができなくなるため、めまい、頭から血が引く、目の前が暗くなる、あるいは意識消失（失神）などの訴えがある。これらは動悸や胸部不快感などの前駆症状を伴うこともあるが、何の前触れもなく突然出現することも多い。さらに頭を起こしたり、立ち上がることによって意識消失を来したり、症状が増悪することがある。VT が停止すれば一過性であるが、持続すると意識消失が遷延し、死に至ることもある。

(2) 他覚症状

血圧低下に伴い顔面蒼白、発汗、動脈拍動消失が認められ、脳虚血を来たと意識消失、眼球上転、呼吸停止なども伴う。VT が持続し、脳虚血時間が長くなると尿失禁や大便失禁、さらには痙攣を来すこともある。また、意識消失時に転倒し、外傷や打撲、出血などを呈していることがあり、頭部や顔面部分にも認められることがある。

(3) 検査所見

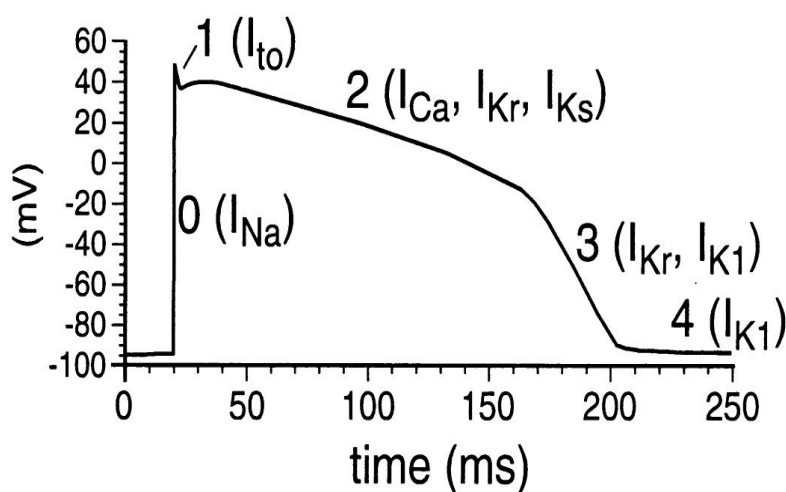
心電図が診断に重要である。VT には QRS 波形が単一の単形性と QRS 波形が変化する多形性の TdP がある。VT が認められなくても QRS 幅の増大（25% 以上）や QT 間隔の過度な延長（0.50 秒以上）は VT 発現の予知になる。とくに後者では TdP 発現の危険性が高い。また、低カリウム血症、低マグネシウム血症は QT 間隔を延長し VT 発現を助長する。抗不整脈薬の血中濃度モニタリングも有用であり、高値の場合は注意が必要である。

(4) 発症機序

薬物による心室性不整脈発生のメカニズムは心筋細胞活動電位の立ち上がり（脱分極）相の変化と再分極相の変化に分けて説明することができる。活動電位の立ち上がりは Na チャネルを通る速い内向き電流（ I_{Na} ）により形成される（図 1）。I 群抗不整脈薬は I_{Na} を遮断することで活動電位の立ち上がりを緩やかにし、心筋の興奮性・伝導性を低下させる。この作用は虚血などにより傷害を受けた心筋でとくに著しく、病巣部位における伝導の局所ブロックと再侵入（リエントリー）が発生しやすくなる。その結果、反復性 VT¹⁰⁾ が生ずる場合がある。

活動電位の再分極はNaチャンネル（不活性化されない成分）やCaチャンネルを通る内向き電流と、種々のKチャンネルを通る外向き電流のバランスで規定される。心室では遅延整流型のKチャンネル電流（ I_K ）の果たす役割が大きい。 I_K には速い活性化を示す I_{Kr} と遅い活性化を示す I_{Ks} がある。 I_{Kr} チャンネルは、その主要サブユニットをコードする遺伝子の名前をとってHERGチャンネルと呼ばれる。I群抗不整脈薬の一部（Ia群）とIII群抗不整脈薬の大部分はHERGチャンネルを抑制することで外向き電流を減らし、活動電位持続時間（APD）の延長をもたらす（心電図ではQT間隔が延長）。この変化は心室有効不応期の延長をもたらし、通常はリエントリー不整脈の成立を妨げるように作用する。しかし、APDが過度に延長すると、再分極の途中から膜電位振動（早期後脱分極EAD）が始まり、反復性の自発興奮（トリガード・アクティビティ）が発生するようになる¹¹⁾。心室内の再分極不均一性も著しく増大する。心電図ではQRS軸の捩れを伴うTdPが発生する。始まりの1～2拍はEADからのトリガード・アクティビティによるが、それにつづく頻拍は心室内を不規則に移動する渦巻き型のリエントリーによると考えられている¹²⁾。このリエントリーが細かく分裂すると心室細動に移行する¹³⁾。抗不整脈薬以外の薬物（マクロライド系抗生物質、三環系・四環系抗うつ薬、抗アレルギー薬、消化器用薬、抗真菌薬、精神神経用薬など）にもHERGチャンネルを抑制するものがあり、QT延長からTdPが発生する危険性がある¹⁾。徐脈、低カリウム血症、心不全などの病態⁴⁾では、心筋活動電位再分極時の内向き電流に対する外向き電流の割合が減少しており（再分極予備力の低下）¹¹⁾薬物による I_{Kr} 抑制がEADやトリガード・アクティビティを発生させやすい。

図1 心臓の活動電位と各時相で流れるイオン電流



3. 副作用の判別基準（判別方法）

薬物の投与に伴って、それまでなかった VT が新たに出現したり、既存の VT が悪化したりする徴候が観察された場合、薬物の催不整脈作用による VT の可能性を考える。心電図記録によって VT の発生を確認し、診断する。

1 2 誘導心電図のほか、ホルター心電図、携帯型イベント記録心電図などを駆使して記録を試みる。薬物の副作用として出現する VT には、以下の 2 種類がある。

（1） VT（6. の症例 1 を参照）

- ① 持続性あるいは反復性 VT である。後者は数秒から数十秒持続する単形性 VT を、数拍の洞収縮を挟んで繰り返すものをいう。
- ② 強力な Na チャネル遮断作用を有する薬物（Ia 及び Ic 群抗不整脈薬など）による伝導遅延を基盤として発生することが多い。

（2） TdP（6. の症例 2 を参照）

- ① 心電図の QRS 波の極性が 1 拍ごとに刻々と変化し、基線を中心にリボン状に振れていくように見える特殊な形態の VT で、ほとんど QT 時間の延長を伴うが、明らかな QT 時間延長がなくて発生することもある。
- ② 多くは数秒から十数秒で自然停止するが、長時間持続して心室細動に移行し、突然死する可能性もある。
- ③ 患者は動悸やめまいを訴え、失神発作を来すこともある。
- ④ K チャネル遮断作用を有する薬物（Ia 群あるいは III 群抗不整脈薬など）によって起こることが多い。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

VT の多くは薬物以外の原因でも起こる。虚血性心疾患、心筋症、心筋炎、うっ血性心不全などさまざまな基礎心疾患を有する症例で VT が発生するので、VT を見たらまず基礎心疾患の検討を充分に行い、その心機能を正確に把握しておくことが鑑別診断はもちろん治療方針を決定する上でも重要である。また基礎疾患のない症例における特発性 VT も稀ではないので、これら薬物と関連のない VT との鑑別を要する。

TdP およびその前兆と考えられる心電図 QT 時間の延長も、先天性 QT 延長症候群（LQTS）で見られるほか、低カリウム血症などの電解質異常、徐脈、脳神経疾患、自律神経異常など、薬物以外のさまざまな後天的原因によって発生するので、鑑別が必要である。反復型 VT に関しても、基礎心疾患の悪化や心機能の低下、心不全の併発などによって、それまでの非持続性から反復型 VT に移行することも多い。

ある薬物の投与中に新たに発生した VT が、その薬物の副作用（催不整脈作用）によると断定するのは困難なことが多い。被疑薬の再投与によって同じ VT が再発するのを確認する（チャレンジテスト）のが最も確実な診断法であるが、専門スタッフの揃った医療機関で QT 時間を正確にモニターすることができ、かつ VT 再発に直ちに対処しうる体制が整っていることなど、特殊なケースを除いてきわめて危険性が高いので一般的には勧められない。通常は、薬物以外の可能性を一つ一つ除外していく除外診断に頼らざるを得ない。

また薬物の可能性を考える場合も、一つの薬物が単独で VT 発生に関与したと断定しうることは稀で、同時に投与されていた複数の薬物の相互作用と考えられる場合や、薬物と他の要因が複合的に関与したと判断されることも多い。

5. 治療方法

TdP が生じるのは QT 間隔が延長しているからであり、根治させるには、現在生じている TdP を消失させるだけでなく、予防のために QT 間隔を正常化させることが必要である。可能であれば、救命治療のできる病院へ搬送することが望ましい。

- ① 急性期の処置として、まず QT 延長の原因となった薬物を中止する。
- ② 硫酸マグネシウム 2g を数分で静注する。さらに状態により硫酸マグネシウムを 2～20mg/分で持続静注する。
- ③ 血清カリウム値が 3.5mEq/L 以下の場合には TdP を生じやすいので、血清カリウム値を 4.5～5mEq/L に保つように塩化カリウムをゆっくりと点滴投与する。
- ④ 心臓ペーシングで心拍数を上昇させて QT 間隔を短縮させる。具体的には刺激頻度 100/分で心房または心室ペーシングを行う。房室伝導が不良であれば心室刺激を行う。
- ⑤ 徐脈がある場合にはイソプロテレノールを点滴投与し、心拍数 100/分を目標に投与量を調節するが、基本的には心臓ペーシングまでのつなぎである。
- ⑥ 頻度的にはまれであるが、TdP が持続して心室細動に移行している場合、自動体外式除細動器（AED）が利用可能なら、緊急に除細動を要する。

6. 典型的症例概要

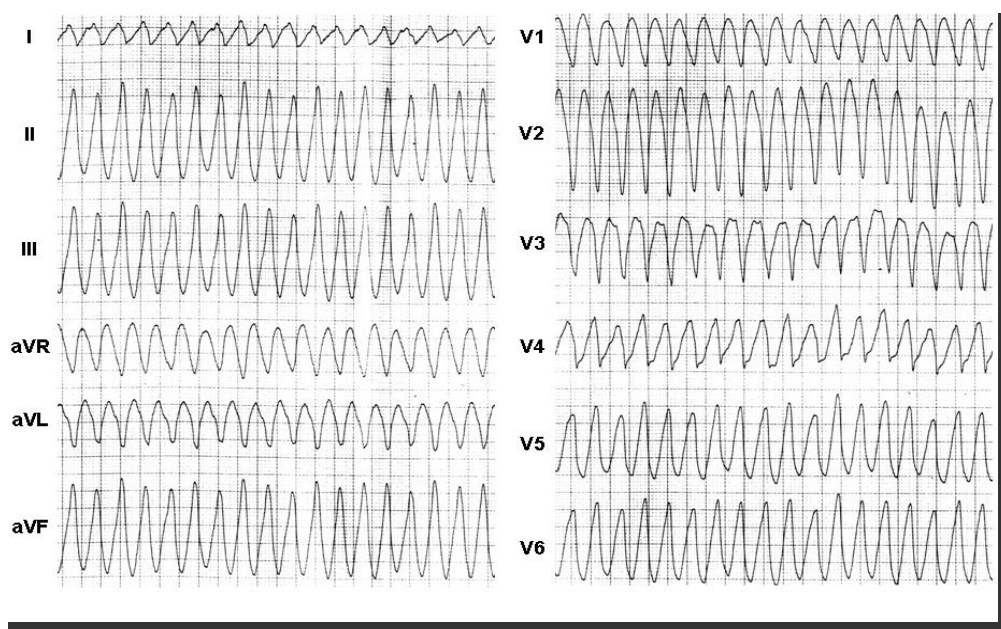
【症例 1】 50 歳代、女性

主訴：動悸

数年前から 5 分間程度持続する動悸を自覚するようになった。しかし外来での心電図やホルター心電図で頻脈性不整脈は検出されなかった。最近 2 ヶ月で動悸の頻度が増したため近医を受診、動悸の性状から発作性心房細動によるものではないかと判断されピルジカイニド（150mg/日）の内服を開始されたところ、持続性動悸が出現した。

既往歴・家族歴に特記事項なし。来院時は心電図で VT が認められた（図 2）、ピルジカイニドの服用を中止し、その後、反復性 VT がしばらく頻発していたが、時間経過とともに心室期外収縮へ移行し消失した。血液生化学所見、心機能に問題なく、基礎心疾患を合併しない正常心機能の特発性 VT と診断した。内服薬中止後、7 日目にピルジカイニド負荷試験を行ったところ、ピルジカイニド 50 mg 静注後に入院時と同波形の VT が生じた。一方、運動負荷およびイソプロテレノール負荷では VT は誘発されなかった。以上の所見から本症例の VT はピルジカイニド誘発性と診断した。

図 2



【症例 2】 60 歳代、女性

主訴：失神

12 年前より心房細動を認めている。7 年前、僧帽弁口面積 0.82cm^2 の重症僧帽弁狭窄のため、僧帽弁置換術を受けた。このとき一過性に洞調律に復したため、ジソピラミド $300\text{mg}/\text{日}$ が開始された。4 年前より年 1 回程度、数秒間の失神発作が出現するようになった。ホルター心電図にて初めて TdP が認められ入院となった。血清 K 値は 4.7mEq/L であった。ジソピラミド投与前は心房細動で、QT 時間 0.44 秒、QTc 0.40 秒と、正常範囲内である（図 3）。ジソピラミド投与後 QT 時間 (0.68 秒) の著明な延長を認めた（図 4）。失神発作時のホルター心電図では典型的な TdP を認めた（図 5）。

家族歴および血清電解質に異常なく、頭部 CT でも明らかな異常所見を認めなかったため、薬剤性 QT 延長症候群に伴う TdP と考えた。直ちにジソピラミドを中止したところ、QT 時間は数日で正常化した。

図 3

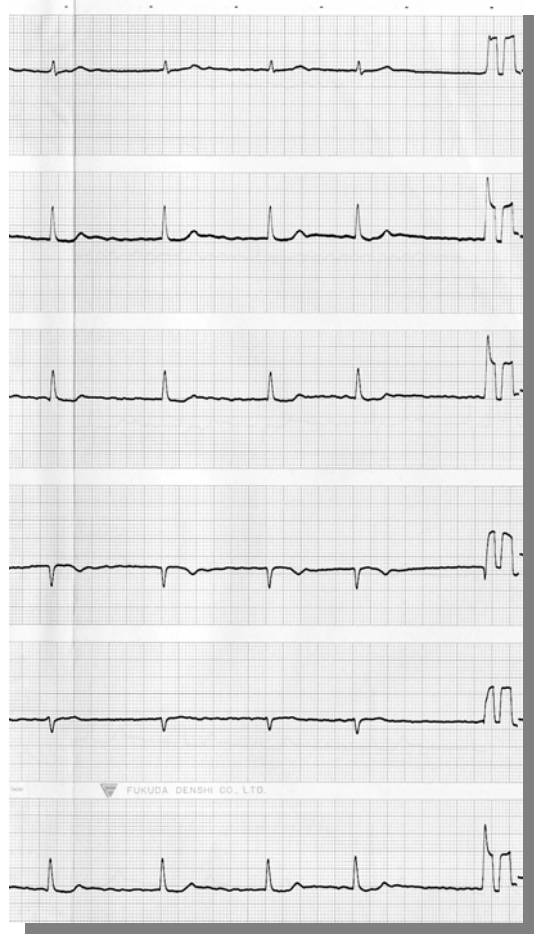
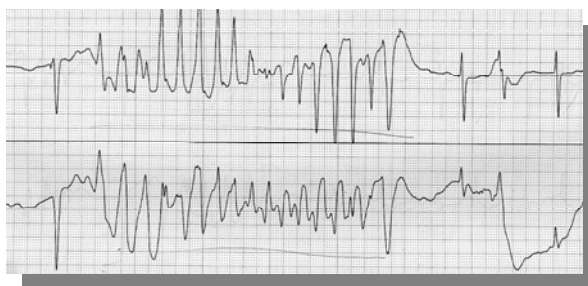


図 4



図 5



7. 引用文献・参考資料

1. Kerin NZ, Somberg J. Proarrhythmia. Definition, risk factors, causes, treatment, and controversies. *Am Heart J* 1994; 128: 575-585.
2. Morganroth J. Risk factors for the development of proarrhythmic events. *Am J Cardiol* 1987; 59: 32E-37E.
3. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. *Arch Mal Coeur* 1966; 59: 263-272.
4. Roden DM. Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: Predicting torsades de pointes. *PACE* 1998; 21: 1029-1034.
5. Tzivoni D, Keren A, Cohen AM, et al. Magnesium therapy for torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1984; 53: 528-530.
6. Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culberson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12329-12333.
7. Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2778-2781.
8. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 691-696.
9. Horie M, Makita N, Nakamura T, Ai T, Otani H, Sawa H, Kitabatake A. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 2002; 106: 1269-1274.
10. 森田 宏, 大江 透: 心室頻拍の分類と機序。井上 博 編:「新不整脈学」東京 南江堂 2003: 318-322.
11. Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *New Eng J Med.* 2004: 350; 1013-1022.
12. Garfinkel A, Qu Z: Nonlinear dynamics of excitation and propagation in cardiac muscle. In Zipes DP, Jalife J. eds.: *Cardiac Electrophysiology. From cell to Bedside*, 4th ed. WB Saunders. 2000: p327-335.

参考１ 薬事法第７７条の４の２に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 薬事法第７７条の４の２の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位１０位）を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、１症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害１件・肺障害１件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。

- 2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成18年度	心室性頻脈	塩酸ピルジカイニド	18
		塩酸ベプリジル	9
		コハク酸シベンゾリン	5
		カルペリチド	5
		アムホテリシンB	4
		リン酸ジソピラミド	4
		三酸化ヒ素	3
		塩酸ロピバカイン水和物	3
		塩酸エピナスチン	3
		ヘパリンナトリウム	3
		クラリスロマイシン	3
		カンデサルタンシレキセチル	3
		塩酸ピルメノール	2
		カルベジロール	2
		その他	32
		合 計	99

平成19年度	心室性頻脈	塩酸ピルジカイニド	27
		塩酸ベプリジル	10
		塩酸ソタロール	8
		コハク酸シベンゾリン	6
		ボルテゾミブ	4
		酢酸フレカイニド	3
		リン酸ジソピラミド	3
		イトラコナゾール	3
		グリチルリチン・DL-メチオニン配合剤	3
		人赤血球濃厚液	2
		シロスタゾール	2
		三酸化ヒ素	2
		塩酸メキシレチン	2
		塩酸デクスメデトミジン	2
		塩酸セフェピム	2
		塩酸アミオダロン	2
		ミルリノン	2
		ボリコナゾール	2
		その他	37
		合 計	122

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。
(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。
(<http://www.pmda.go.jp/index.html>)

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.11.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に「心室性頻脈」の表現をもつ PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を示す (MedDRA では、「頻拍」でなく「頻脈」を使用)。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) では、「不整脈 (SMQ)」があり、その下位のサブ SMQ に「心室性頻脈性不整脈 (SMQ)」がある。さらに、単独の SMQ として「トルサード ド ポアン／QT 延長 (SMQ)」も提供されている。これらを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) 心室性頻脈	Ventricular tachycardia
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) QRS 幅の広い心室性頻脈 再発持続性心室性頻脈 再発心室性頻脈 持続性心室性頻脈 多形性心室性頻脈 単形性心室性頻脈 発作性心室性頻脈 非持続性心室性頻脈 頻発型心室性頻脈	Wide complex ventricular tachycardia Recurrent sustained ventricular tachycardia Recurrent ventricular tachycardia Sustained ventricular tachycardia Multifocal ventricular tachycardia Monomorphic ventricular tachycardia Tachycardia paroxysmal ventricular Non-sustained ventricular tachycardia Incessant ventricular tachycardia
○PT：基本語 (Preferred Term) 心室性頻脈性不整脈	Ventricular tachyarrhythmia