

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

薬剤投与後、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、「薬剤の催不整脈作用」と定義される¹⁾。このうち、QRS波が単形性の心室頻拍 (ventricular tachycardia : VT) と torsade de pointes (TdP、フランス語で「棘波の捻れ」を意味する) と呼ばれるQT間隔延長に伴う多形性のVTがその代表である。ジギタリスや遮断薬もその投与量・患者の基礎疾患によっては催不整脈作用を示すことが知られているが、通常量の抗不整脈薬によっても薬剤の催不整脈作用でVTやTdPが発生することがあり注意を要する。

単形性のVTは強力な伝導抑制作用を有するNaチャンネル遮断を有するI群抗不整脈薬、(とくにIa及びIc群抗不整脈薬：表を参照)の投与後に起きやすく、幅広いQRS(0.12秒以上)で一定の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繰り返すことが多い(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やすい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IaおよびIc群抗不整脈薬を投与しないことが重要である³⁾。TdPは、QT間隔延長に伴って発生することが多く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⁴⁾。ともに突然死の危険性が高いため、その予防と早期発見・早期対応が極めて重要である⁵⁾。

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。薬剤によっては3~4週間後にQT間隔延長が現れることもあるので注意する。また、長期間内服を継続して安定していた場合でも一部の医薬品やグレープフルーツなどの一部の食品による薬物相互作用によりQT間隔延長をきたすことがある。具体的にはQRS幅が投薬前に比して25%以上拡大した場合(例えば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。単形性のVTは反復しやすく、その対応はしばしば困難で、薬剤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。一方、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⁶⁾。効果が不十分であればさらに2g追加投与する。徐脈はTdPの誘因となるため、イソプロテレノールの点滴静注やアトロピン硫酸塩の静注、体外式ペースングにより心拍数を増加させる。

表1 Vaughan Williams 分類

分類		主な作用機序		成分名	
	a	膜安定化作用 (Naチャンネル抑制)	活動電位 持続時間延長	Naチャンネルとの 結合、解離 intermediate	キノジン プロカインアミド ジソピラミド
				slow	シベンゾリン ピルメノール
	b		活動電位 持続時間短縮	intermediate	アプリンジン
				last	リドカイン ジフェニルヒダントイン 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 ピルシカイニド
		交感神経 受容体遮断作用	プロプラノロール など		
		活動電位持続時間延長作用 (Kチャンネル抑制)	アミオダロン		
		Ca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 間隔延長作用のある薬剤は通常、服薬後直ぐにその電気生理学的作用を発現する。従って、薬剤服薬後数日後に QT 間隔延長、TdP が起きるが、必ずしもそうでない薬剤も存在する。例えば、脂質異常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 間隔が延長してくることも知られている。また、この薬剤は中止してもすぐに QT 間隔が正常化せず、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 間隔延長作用が発現するが、その作用は血中濃度の上昇とともに徐々に増強してくることもある⁷⁾。これらの薬剤は脂溶性が高く、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、

高齢者（一般的に徐脈傾向であること、潜在的な腎機能障害など）
女性（これに関連して月経周期によって、QT 間隔延長作用を持つ薬剤への反応性も異なってくることも知られている）

徐脈

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

心筋梗塞、心不全や心肥大などの心疾患

糖尿病（K 電流が減少することが報告されている）

患者の薬物代謝系の障害（原因薬剤の血中濃度の上昇）

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）

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）

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 間隔延長作用のある薬剤に対する感受性を上げる結果、QT 間隔延長を起こす可能性が指摘されている。⁸⁾⁻¹¹⁾)

(3) 投薬上のリスク因子

薬剤の併用によって薬物相互作用がおき、QT 間隔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。前者は複数の薬剤の薬理学的作用が重なることで QT 間隔延長が増強するものであり、後者は薬剤を併用することで QT 間隔延長作用を持つ薬剤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 間隔延長作用のある薬剤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剤はそれ自身でも 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剤の作用を増強する。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 間隔延長作用を増強させる可

能性がある。

2．副作用の概要

(1) 自覚症状

VT が出現すると心臓は有効な収縮を得られないため、全身へ十分な血液を駆出できなくなる。ある程度体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 が停止すれば自覚症状は回復するが、持続すると症状が遷延し、意識消失から死に至ることもある。

(2) 他覚症状

血圧の低下に伴い顔面蒼白、発汗、動脈拍動消失が認められ、脳虚血を来すと意識消失、眼球上転、呼吸停止などを伴う。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、意識消失時には転倒し、外傷や打撲、出血などを呈していることがあり、頭部や顔面部分に受傷が認められることもある。

(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 が認められていなくても 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、徐脈、低カリウム血症、低マグネシウム血症ではさらに QT 間隔が延長し、VT 発現を助長する。抗不整脈薬使用時には血中濃度モニタリングも有用であり¹²⁾、高値の場合は注意が必要である。

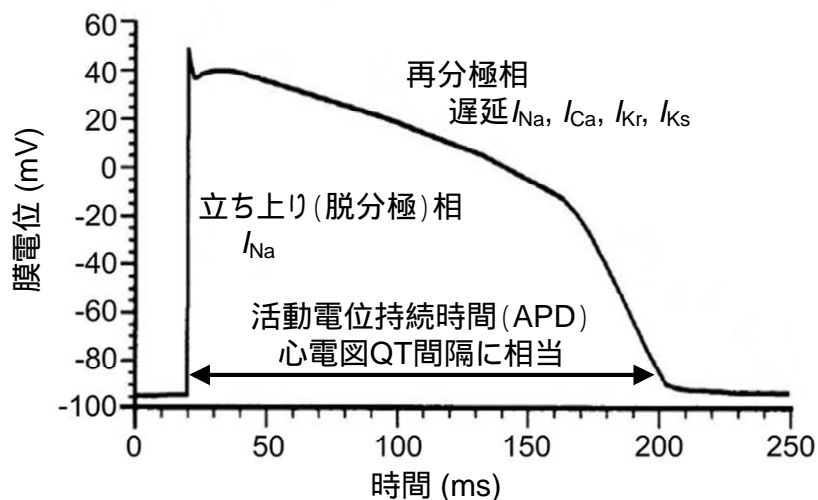
(4) 発症メカニズム

薬剤による心室不整脈発生のメカニズムは活動電位の立ち上り(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。心室筋の活動電位の立ち上り相は Na チャネルを通る速い内向き Na 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、活動電位の立ち上りを緩やかにし、心室筋細胞の興奮性・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、局所的な伝導ブロッ

クからリエントリーが発生しやすくなる。その結果、反復性 VT が発生する
場合がある¹³⁾。

活動電位の再分極は、Na 電流の不活性化されない成分（遅延 I_{Na} ）や Ca
電流（ I_{Ca} ）を主体とする内向き電流と、種々の K チャネルを通る外向き電
流のバランスで規定され、（図 1）心室筋では遅延整流型 K 電流（ I_K ）の果
たず役割が大きい。 I_K には活性化の速い成分（ I_{Kr} ）と活性化の遅い成分（ I_{Ks} ）
がある。 I_{Kr} チャネルは、その主要サブユニットの遺伝子の名前から HERG チ
ャネルと呼ばれる。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 I_{Kr} 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）。この変化は心室筋の不応
期を延長して、リエントリーの成立・維持を妨げるように作用する。しか
し、APD が過度に延長すると、再分極の途中から早期後脱分極（EAD）と呼
ばれる膜電位振動が生じ、反復性の自発興奮（撃発活動）が発生すること
がある¹⁴⁾。また、APD が過度に延長した状態では、心室内の再分極の不均一
性も著しく増大し、リエントリーの形成が促進される。心電図 QT 間隔の延
長に伴う TdP の開始には EAD による撃発活動が関与し、心電図 QRS 軸のね
じれを伴う頻拍の持続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¹⁵⁾。このリエントリーの興奮波が細かく分裂す
ると心室細動に移行する。抗不整脈薬以外の薬剤（マクロライド系抗生物
質、抗うつ薬、抗アレルギー薬、消化器用薬、抗真菌薬、向精神薬など）
にも I_{Kr} を抑制するものがあり、QT 間隔延長から TdP の発生を促す危険性が
ある¹⁾。徐脈、低カリウム血症、心不全などの病態¹⁶⁾では、心室筋活動電
位再分極における内向き電流に対する外向き電流の割合が減少しており
（再分極予備能の低下）¹⁴⁾薬剤による I_{Kr} 抑制が TdP を発生させやすい¹⁶⁾。

図1 心室筋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)

薬剤の投与に伴って、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、薬剤の催不整脈作用によるVTの可能性を考える。診断には、心電図記録によってVTの発生を確認する必要がある。そのため、VT出現を疑った際には12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することを可能な限り試みる。

薬剤の副作用として出現するVTには、主に以下の2種類があるのでそれぞれについて概説する。

(1) QRS波が単形性のVT(6.の症例1を参照)

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のVTを、数拍の洞調律を挟んで繰り返すものをいう。

強力なNaチャンネル遮断を有する薬剤(1a及び1c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(QT間隔延長に伴う多形性VT)(6.の症例2を参照)

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擦れていくように見える特殊な形態のVTで、ほとんどQT間隔の延長を伴うが、稀に明らかなQT間隔延長がなくても発生することがある。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、突然死する可能性がある。

患者は動悸やめまいを訴え、意識消失を引き起こす。

Kチャネル遮断作用を有する薬剤（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の多くは薬剤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が発生することがあるので、VTを見たらまず基礎心疾患の検討を行い、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、基礎心疾患のない症例における特発性VTも稀ではないので、これらの薬剤と関連のないVTとの十分な鑑別が必要である。

単形性VTにおいて、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に移行することが多い。一方、TdPおよびその前兆と考えられるQT間隔延長は、先天性QT延長症候群(LQTS)患者において認められるほか、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、薬剤以外のさまざまな後天的な原因によっても引き起こされることに注意する。

ある薬剤の投与中に新たに発生したVTが、その薬剤の副作用（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間隔延長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極めて危険性が高いので、特殊なケースを除いて勧められない。通常は、薬剤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、薬剤の可能性を考える場合も、一つの薬剤が単独でVT発生に関与したと断定しうることは稀である。実際には、同時に投与されていた複数の薬剤の相互作用と考えられる場合や、薬剤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ので、総合的に評価することが必要である。

5．治療方法

（1）基本方針

薬剤の投与中に新たに発現したVTに対する治療の基本は、投与している薬剤を直ちに中止することである。薬剤に対する過敏性によって発現することもあるが、多くは血中濃度が基準値をオーバーしていることで発現するためである。中止することで徐々にVTの発現は減少していくが、完全に

消失するまでには数日要することもある。そのため、危険性の高いVTの発現を速やかに減少させたい場合は、緊急の臨時血液透析(または血液吸着)による薬剤の除去を試みる。ただし、これは透析による透過性(目安として30%以上)を有する薬剤に限定される。経過中にVTは心室細動に移行することがあるので、近くに除細動器(AEDを含む)を必ず備えておく。

(2) QT 間隔延長に起因するTdP の場合

速やかに硫酸マグネシウムの静注(2g)を行う。必要あれば、その後に持続点滴(2~20mg/min)を行い、QT間隔の正常化を図る。

QT間隔延長の原因として低カリウム血症が関与している場合は、塩化カリウムを補液製剤に混注して点滴で徐々に血清カリウム値を補正する。この場合、注意しなければならないのは急速に補正してはならないことである。まれではあるが心停止をきたすことがある。

QT間隔延長の原因として徐脈が関与している場合は、刺激薬であるイソプロテレノール(イソプレナリン)の点滴静注(0.005 μg/kg/min から開始: 適宜調整)もしくは右心房からの人工ペーシングで心拍数を上昇させてQT間隔を短縮させる。上昇させる心拍数の目安は100/分である。薬剤の除去で徐々に自己心拍が上昇し、QT間隔が正常になれば中止する。

6. 典型的症例概要

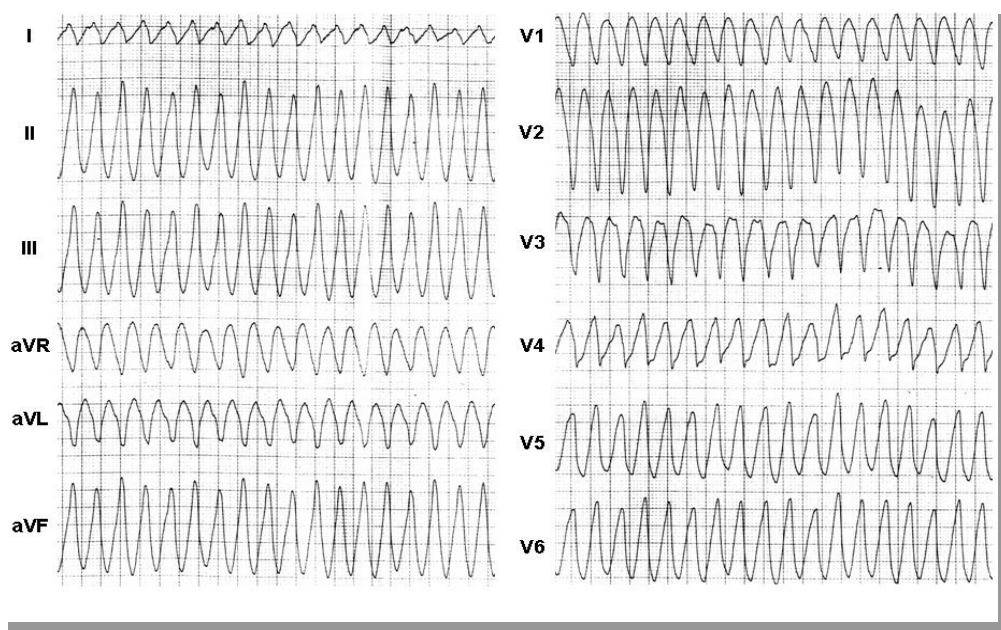
【症例1】50歳代、女性

主訴: 動悸

数年前から5分間程度持続する動悸症状を自覚するようになった。しかし、外来での12誘導心電図検査やホルター心電図検査で頻脈性不整脈は検出されなかった。最近2ヶ月間で動悸の頻度が増してきたため、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シカイニド(150mg/日)の内服を開始されたところ、これまでとは異なる持続する強い動悸症状が出現したため緊急受診された。

既往歴・家族歴に特記事項なし。来院時は12誘導心電図で単形性のVTが認められた(図2)。その後も繰り返しVT発作が認められていたが、ピルシカイニドの服用を中止し時間経過とともにVT発作は消失した。血液生化学所見、心機能に問題なく、器質的心疾患を合併しない正常心機能症例で認められたVTであったことから、本症例のVTはピルシカイニドによる副作用と診断した。

図 2



【症例 2】

主訴：意識消失発作

12 年前より心房細動を認めている。7 年前に重症僧帽弁狭窄症に対して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、ジソピラミド徐放剤 300mg/日が始まった。4 年前より年 1 回程度、数秒間の意識消失発作が出現するようになった。12 誘導心電図検査所見は、ジソピラミド投与前は心房細動調律で、QT 時間 0.44 秒、QTc 0.40 秒と、正常範囲内であったが（図 3A）、ジソピラミド投与後は QT 時間 0.68 秒と著明な延長を認めていた（図 3B）。原因精査目的で行われたホルター心電図検査で、意識消失発作時に TdP 所見を認めた（図 3C）。意識消失発作出現時の血清カリウム値は 3.2mEq/L と低く、ジソピラミドの薬物血中濃度は基準値よりも高い濃度であった。

既往歴・家族歴に特記事項なく、頭部 CT でも明らかな異常所見を認めなかったことから、意識消失発作の原因は薬剤性 QT 延長症候群に伴う TdP と診断した。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、以降意識消失発作は認めなくなった。

図 3A



図 3B

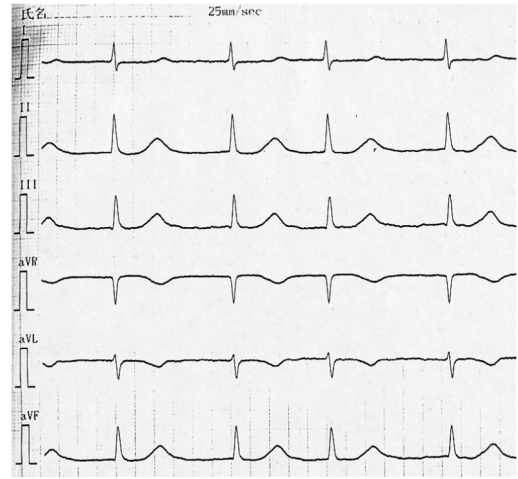


図 3C

