

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	アプリンジン
				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、脳虚血を来たすと意識消失、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、さらには痙攣を来たすこともある。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

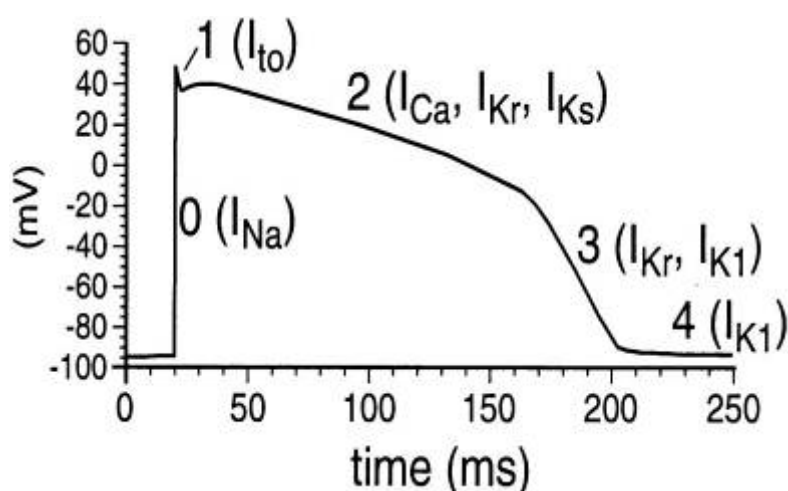
心電図が診断に重要である。VT には QRS 波形が単一の単形性と QRS 波形が変化する多形性の TdP がある。VT が認められなくても QRS 幅の増大（25% 以上）や QT 間隔の過度な延長（0.50 秒以上）は VT 発現の予知になる。とくに後者では TdP 発現の危険性が高い。また、低カリウム血症、低マグネシウム血症は QT 間隔を延長し VT 発現を助長する。抗不整脈薬の血中濃度モニタリングも有用であり、高値の場合は注意が必要である。

(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。

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チャン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チャン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

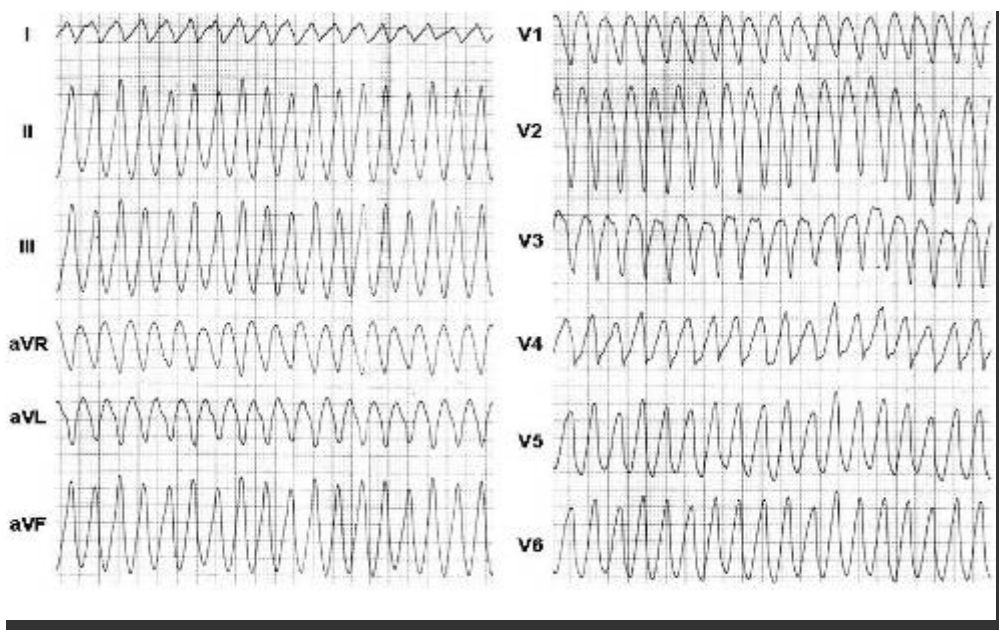
【症例1】 50歳代、女性

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50mg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 300mg/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

