

● 一般演題

薬剤性 QT 延長症候群による Torsade de Pointes 症例の臨床的特徴

埼玉医科大学総合医療センター心臓内科 伊藤博之・井上芳郎・佐々木 修
湯原幹夫・安藤敏行・吉本信雄

はじめに

薬剤による QT 延長(LQT) とそれに伴う torsade de pointes(TdP) は、抗不整脈薬、抗精神病薬、抗アレルギー薬などさまざまな構造の異なる薬剤で引き起こされる致死的合併症である¹⁾。その防止のために、医薬品の QT 延長作用の評価は国際的にも薬事行政の大きな課題になっている²⁾。今回われわれは、当科で経験した TdP を合併した薬剤性 LQT の原疾患、原因薬剤、誘因などの臨床的特徴につき検討した。

1 方 法

1998～2005 年に当科で心電図、ホルター心電図、モニター心電図のいずれかで記録された TdP 28 例のうち、徐脈による後天性 LQT ではなく、被疑薬の休薬で QT が短縮し TdP が消失した 8 例につき、病歴、心電図、臨床検査データを検討した。

2 結 果

1) 患者背景(表 1)

平均年齢は 69.9(47～83) 歳で、女性 5 例 / 男性 3 例であった。失神発作で緊急入院が 4 例、他疾患(急性心筋梗塞 2 例、冠動脈バイパス術後 1 例、心不全 1 例)で入院加療中に、無症状だがモニター心電図で記録されたものが 4 例あった。

既往に失神発作がある例はなかった。

2) 基礎心疾患(表 1)

失神発作例は高血圧を 2 例に認めたが、器質的心疾患をもつ例はなかった。入院中にモニターで TdP が記録された無症候例は、発症 2 日目の AMI 2 例、うち 1 例は慢性腎不全/CAPD でかつ以前から発作性心房細動でジソピラミドを内服していた。不安定狭心症/3 枝病変で CABG 施行 2 日目 1 例、肺癌術後(4 年前)で頻脈性発作性心房細動による心不全(器質的心疾患なし)で入院し加療により軽快後の症例が 1 例あった。

3) 原因薬剤(表 1)

発作性心房細動(PAf)に対する抗不整脈薬

表 1 患者背景、原因薬剤

症例	年齢・性	主訴	基礎疾患	原因薬	投与理由
1	80F	失神	HT・DM	ピルメノール	PAf
2	83F	失神・Vf	HT	ジソピラミド	PAf
3	66F	失神・Vf	胆管癌	チオリダジン	統合失調症
4	63M	失神・Vf	なし	シベンゾリン	PAf
5	47M	モニター	AMI・CRF	ジソピラミド	PAf
6	78F	モニター	CABG	ニフェカラント	VT
7	74F	モニター	CHF	ペブリジル	PAf
8	66M	モニター	AMI・CHF	アミオダロン	PAf

表2 心電図、臨床検査所見

症例	発作時 HR	発作時 QTc	休薬後 QTc	K	Ca	Mg	GPT	Cr
1	77	566	444	4.1	9.5		26	1.8
2	56	623	437	4.5	9.6	2.3	16	0.66
3	57	547	454	2.9	9.7	2.2	148	0.62
4	58	660	425	3.5	9.4		72	1.5
5	85	579	479	4.6	8.9		32	14.6
6	108	678	483	4.2	8.8		17	1.24
7	50	528	450	4.5	9.8	2.2	25	0.77
8	105	570	445	3.5	9.5		119	1.2

(IA群薬4例、アミオダロン1例、ペブリジル1例)が最も多く、心室頻拍に対するニフェカラント、統合失調症に対する抗精神病薬によるものが各1例あった。

症例3は胆管癌で閉塞性黄疸となり、肝排泄のチオリダジン濃度が通常血中濃度の2.3倍となっていた。症例6ではニフェカラントが1.0 mg/kg/時と常用量を超えて持続静注されていた。症例7はペブリジルを100から200 mgに増量後2日目にモニターでTdPが記録された。症例8はIABPによる循環補助を要するAMI/心不全で、頻脈性発作性心房細動を頻回に繰り返すため、アミオダロンを初日のみ700 mg/日(第2病日より400 mg/日)投与した翌朝に生じた。

一方、外来で心疾患を伴わないPAfにIA群薬が投与されていた症例1, 2, 4はいずれも薬物血中濃度は正常域であった。

4) TdP前後の心電図所見(表2)

発作直後のQTcは 594 ± 54.0 (528~678)msと延長しており、薬剤中止後は 452 ± 20.0 msとほぼ正常化したが、薬剤中止後も2例で470 msを超えていた。TdP出現時の心拍は洞リズム7例、心房細動1例(症例8)で、心拍数は 74.5 ± 23.0 (50~108)bpmと極端な徐脈の例はなかった。

5) 臨床検査所見(表2)

明らかな低K血症を認めたのは1例(症例3)のみで5例は4.0 mEq/L以上であったが、残り2例はいずれも3.5 mEq/Lと正常下限に近かった。Mg, Ca(アルブミン補正後)も測定した例

では低下していなかった。

6) 治療と予後

失神発作を呈した4例中3例ではTdP持続/心室細動に対し胸骨叩打(2例)または直流通電(1例)が行われた。無症候例は、いずれもモニター上TdPは数秒から十数秒で自然停止していた。心拍数増加のため一時的ペーシング、イソプロテノール持続静注を各1例で用いた。原因薬剤は1例を除いて中止した。症例8のみはTdP発症時Kが正常下限だったため補充しつつ、アミオダロンを継続した。上記のように薬剤中止後QTはほぼ正常化しTdPの再発もなかった。不整脈による死亡例はなかった。

3 考 察

薬剤性LQTによるTdPは高齢者・女性で多く、原因薬剤はPAfに対する抗不整脈薬が多かった。2例を除き薬剤は通常量で投与されていた。またPAf治療中の失神3例では、いずれも原因薬剤は1年以上同一投与量で継続されており、来院時の薬物血中濃度も正常だった。有意な電解質異常は低K血症1例のみで、徐脈の例はなく、明らかな誘因が同定できる例は少なかった。

近年先天性LQTの遺伝子解析が進み、薬剤性LQTの一部でも同一の遺伝子異常があることが知られてきた¹⁾。今回の8例はいずれも失神発作の既往はなく、薬剤中止後のQTcもAMI急性期、CABG直後の2例を除いて正常化していた。したがってQT延長の可能性のある薬剤を開始するにあたり、当該患者のLQT/TdP発症の危険

度を事前に予測することは困難と考えられる。

結 論

TdPは心室細動に移行し死亡する危険があり,かつその発症の予測は困難である。したがってQT延長をきたす可能性のある薬剤を高齢者,特に女性に投与することには慎重を期すべきである。

文 献

- 1) Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.
- 2) ICH Steering Committee. ICH harmonized tripartite guideline. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. E14, 2005.