

取り出した遺伝子を調べることにより、より正確に診断できるようにしようというものです。

### (3) 研究の方法

血液を通常の方法で約 7 ml 採血します。方法は通常の診療の際に行う採血と同じで、採血に伴う身体の危険性はほとんどありません。血液に含まれる DNA という物質を取り出しこれを調べることにより横紋筋融解症の原因の候補と考えられている遺伝子のパターンが分かります。横紋筋融解症を起こしやすい人と、起こしにくい人との間で、この遺伝子のパターンに差があるかどうかを調べることになります。

### (4) 費用について

ここで行われる遺伝子解析研究に必要な費用は、当院の臨床研究に関する各種の助成金から支払われ、あなたが負担することはありません。交通費などについては、一律 5000 円の支給を行います。また、一般診療に要する費用のうちの自己負担分は、今まで通りあなたが負担しなければなりません。

### (5) 個人情報の保護について

遺伝子の研究は様々な問題を引き起こす可能性があるため、他の関係する人たちに漏れないように取扱いを厳重に行います。あなたの血液などの試料や診療記録は、分析する前に住所・氏名・生年月日などを削り、かわりに新しく符号を付け、どこの誰の資料かがわからなくします（匿名化）。あなたとこの符号とを結びつける対応表は千葉大学大学院薬学研究院において厳重に保管します。この匿名化の作業により、あなたの遺伝子の分析結果は、遺伝子の分析を行う研究者を含む誰にも、あなたのものであると分からなくなります。ただし遺伝子解析の結果について、あなたに説明する場合など、必要な場合には、千葉大学大学院薬学研究院において、この符号をもとの氏名に戻す操作（復合化）を行ったうえで、結果をあなたにお知らせすることができます。

### (6) 予想される結果、あなたの遺伝子解析結果や研究計画の開示について

本遺伝子研究では、あなたが横紋筋融解症に関する遺伝素因を持っているかどうか判定す

るのが困難なことがあります。さらに、その結果を知ることがあなたにとって有益かどうかは不明です。従って本研究の遺伝子解析結果をあなたにお知らせすることは、原則としてありません。ただし遺伝子解析研究の結果の開示があなたの疾患管理において必要と判断された場合、医師からあなたやあなたの血縁者に、その結果の説明を受けるか否かについて問い合わせることがあります。この場合の説明はあなたに対してのみ行い、あなたの承諾または依頼なしに結果を告げることは致しません。ただし研究の進み具合やその成果、学術的な意義についてはあなたの求めに応じ、分かりやすい形で、公表あるいは説明がされます。

#### (7) 研究成果の公表

あなたの協力によって得られた研究の成果は、試料の提供者本人やその家族の氏名などが明らかにされないようにしたうえで、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

#### (8) 試料等の他の研究への利用について

あなたの血液などの試料は原則として本研究のためだけに用いさせていただきます。しかし、もしあなたが同意してくだされば、将来の研究の貴重な資源として研究終了後も千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室で保管させていただきたいと思います。この場合も匿名化によって、試料が使い切られるまで保管します。なお将来試料を研究に用いる場合には、改めてその研究計画書を倫理委員会において承諾を受けたいとさせていただきます。

#### (9) 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意は、あなたの自由意志できめて下さい。強制致しません。また、同意しなくてもあなたに不利益になるようなことはありません。

一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなくいつでも同意を取り消すことができ、その場合は採取した血液や遺伝子を調べた結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時、すでに研究結果が論文や学会等で公表されていた場合などのように、遺伝子を調べた結果を廃棄することができない場合があります。

#### (10) 研究に協力することによる利益と不利益

本研究に参加することにより、あなたが個人的に受ける利益はありません。しかし、本研究によって解明された成果を社会へ還元することにより、その一員として、新しく知見にもとづく副作用の予防や適正な治療を受けることができます。

また、遺伝子解析研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は、国・研究機関・民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたには属しません。またその特許権などをもとにして経済的利益などが生じる可能性があります。あなたはこれについても権利があるとはいえません。

#### (11) 遺伝カウンセリングについて

あなたが、病気のことや遺伝子解析について不安に思うことがあったり相談したいことがある場合に備えて、遺伝カウンセリングがあります。主治医またはインフォームド・コンセント担当者にその旨申し出て下さい。

#### (12) 問い合わせ等の連絡先

研究実施責任者： 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授

(千葉大学医学部附属病院第一内科兼務) 上田志朗

(火、水、金)

〒260-8670 千葉市稲毛区弥生町 1-33

千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学

電話043-290-2985

または

(月、木)

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

千葉大学医学部附属病院第一内科外来

電話：043-222-7171 内線 6135

## 同意書

(同意者用)

千葉大学大学院医学研究院長 殿

私は「有害反応の回避を目指した副作用原因遺伝子の同定と SNP の探索」における遺伝子解析研究について説明文書を持ちいて説明を受け、その方法・危険性・解析結果の取り扱い等について十分理解しましたので、次の条件で研究協力に同意致します。

説明を受け理解した項目（□の中にご自分でチェックをつけて下さい）

- 採血ののち遺伝子の解析を行うこと
- 研究協力の任意性と撤回の自由
- 研究目的・方法
- 個人情報の保護について
- 試料等の保管と、他の研究への利用について
- 費用について
- 予想される利益と不利益
- 遺伝子解析結果の開示について
- 研究計画の開示について
- 研究成果の公表について
- 遺伝カウンセリングについて

### 研究協力への同意

説明を受け理解した項目のすべての□にチェックを記入された方は、下の1の「はい」または「いいえ」に○を付け、署名して下さい。

1. 提供する試料等が本遺伝子研究に使用されることに同意します。

はい                      いいえ                      署名： \_\_\_\_\_

1. の「はい」に○をつけ、署名された方は、2Aまたは2Bのどちらかを選択し、○を付け、署名して下さい。2Aと2Bの両方を記載する必要はありません。

2A. 提供する試料等が本遺伝子解析に使用されるとともに保存され、将来新たに計画・実施される遺伝子解析の研究に使用されることに同意します。

はい 署名： \_\_\_\_\_

2B. 本研究期間が終了したとき、速やかな試料等の廃棄を希望します。

はい 署名： \_\_\_\_\_

平成 年 月 日

氏名（試料提供者本人：16歳以上の方）

\_\_\_\_\_  
代諾者氏名（本人が未成年の場合）／本人との続柄

\_\_\_\_\_  
続柄

住所 \_\_\_\_\_

電話番号 \_\_\_\_\_

署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_ 印

説明者の氏名および職名 \_\_\_\_\_

説明者の署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_ 印

平成13年度厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）  
分担研究報告書

薬剤性QT延長症候群患者診断基準および検体収集ネットワークの確立と実施に関する研究

分担研究者 岸田 浩 日本医科大学付属多摩永山病院内科教授

研究要旨

薬剤性QT延長症候群の代表的な原因薬物の一つであるCYP3A4によって代謝を受ける薬剤は、CYP3A4活性の低下が原因である。一方、QT延長は心室筋の再分極過程の遅延によるもので、薬物による心室筋のKチャンネルへの阻害作用によって生じるが、その作用は心筋障害や遺伝子変異などによって増強する。本研究の目的は、薬剤性QT延長症候群の診断基準の作成とこれらの症例の実態を調査し、薬剤使用上の安全性対策に寄与することである。薬剤性QT延長症候群とは、薬剤によるQT延長のため、torsades de pointes（多形心室頻拍）または、めまい・意識消失発作などを来す病態であり、時に心室細動に移行し突然死を来す。この条件を満たした薬剤性QT延長症候群71例を対象に、患者の背景因子について検討した。①薬剤性QT延長症候群の薬剤は、抗不整脈薬、向精神薬、消化器用薬、抗生物質・抗菌薬、漢方薬、抗アレルギー薬、高脂血症薬、抗狭心症薬の順であった。②薬剤性QT延長症候群の誘因・原因として、薬剤本来の作用、心疾患・心不全、電解質異常、薬剤間の相互作用、薬剤過剰投与、徐脈、先天性QT延長症候群、肝・腎機能障害の順であった。薬剤性QT延長症候群における遺伝子解析のための検体は、抗不整脈薬に起因するものが多かった。今後、薬剤使用上の安全性対策として、現場の医療従事者にQT延長と関連のある薬剤について詳細な情報提供の必要性が示唆された。

研究協力者

大江 透・岡山大学大学院医歯学総合研究科・循環器内科・教授  
中村一文・岡山大学大学院医歯学総合研究科・循環器内科  
平岡昌和・東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授  
佐藤信範・千葉大学薬学部医薬品情報学・助教授  
新 博次・日本医科大学付属多摩永山病院内科・助教授  
草間芳樹・日本医科大学第一内科・講師  
平山悦之・日本医科大学第一内科  
野村敦宣・日本医科大学付属千葉北総病院・循環器センター  
小野卓哉・日本医科大学付属第二病院・内科

A. 研究目的

薬剤性QT延長症候群の定義ならびにその診断基準を作成することと薬剤性QT症候群の実態調査によってその現状を把握することである。さらに、その結果を元に今後の医療レベルの向上ならびに薬剤使用上の安全性対策に関する探索的検討を行うことと、薬剤性QT延長症候群患者における遺伝子解析のための検体収集も実施することである。

B. 研究方法

薬剤性QT延長症候群の診断基準作成のために、この分野でもっとも専門的な見識をもっている日本心電学会の評議員ならびに不整脈関係の臨床的研究の循環器専門医を中心に102施設、197名にアンケート調査を依頼、記名方式とした。その設問は20項目からなり、資料1として添付した。また、QT延長症候群の意識調査について直接患者へ服薬指導を行っている薬剤師を対象に11の設問によってアンケート調査を実施した。この対象は、国公立、私立医科大学の薬剤部121施設、166名に依頼した。ア

ンケート調査用紙は資料2として添付した。

このアンケート調査結果をもとにQT間隔の正常値や薬剤性QT延長症候群の診断基準を作成し、これらの基準を満たす薬剤性QT延長症候群の症例に限定して、副作用の薬剤の種類、誘因などについて検討した。今回、QT間隔の値の判定に正確性が要求されるので、データベースは1970年～2001年度まで日本循環器学会の各地方会で発表された症例報告の中で、薬剤に起因した心室頻拍、torsades de pointes (Tdp)、多形心室頻拍、心室細動を来した120症例を収集した。そのうち、薬剤による副作用、年齢、性、症候性（めまい、失神、意識消失）、QT延長、Tdp（多形心室頻拍）のすべてを満たした71例を対象とした。

一方、遺伝子解析については、それを専門的に研究している施設で検体収集が実施された。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析の検体収集は、研究協力者（大江・中村）の施設で実施され、当施設の倫理委員会で承認され、患者の同意についても配慮がなされており、この遺伝子分野の専門医が患者の対応に当たった。

## C. 研究結果

1. 薬剤性QT延長症候群に関する循環器専門医からのアンケート結果について（回答率197名中131名、67%）

設問1. 日常診療でQT間隔を気にしていますか。はい：97%、さほど気にしない：3%、いいえ：0%。

設問2. QT間隔計測法について（複数回答）。用手法：39%、自動計測：12%、用手法+自動計測：47%、複数回答：2%。

設問3. QT、QTc間隔自動計測装置は何を使用しているか。市販の心電計：88%、独自の自動解析機：1%、その他：8%、複数回答：2%。

設問4. 用手法は何を採用しているか。T波の終点を目視法で判断：71%、接線法：21%、その他：8%。

設問5. QT (QTc) 間隔の正常値は。440msec  $\geq$  : 59%、450msec  $\geq$  : 17%、460msec  $\geq$  : 10%、その他：14%。

設問6. QTcの計算方法は。Bazettの式：92%、QTc測定せず：8%、Fridericiaの式：0%。

設問7. QT間隔の病的（危険と見なす）延長は何msec以上か。500msec  $\leq$  : 58%、480msec  $\leq$  : 19%、460msec  $\leq$  : 7%、450msec  $\leq$  : 4%、550msec  $\leq$  : 4%、その他：9%。

設問8. 「QT延長症候群」はなぜ重要と考えるか（複数回答）。Tdp、心室細動、失神発作の予防に有用：98%、薬剤の安全性確保に有用：72%、QT間隔は薬剤血中濃度の代用マーカーとして有用：58%、心臓突然死の予知に有用：51%、高齢者や代謝異常例の薬剤使用に有用：42%、その他：2%。

設問9. 今まで経験したQT延長症例の中で多

かった原因は（複数回答）。薬剤性QT延長症候群：91%、電解質異常：70%、虚血性心疾患：43%、徐脈：38%、先天性QT延長症候群：24%、肥大型心筋症12%、脳血管障害：8%、心室内伝導障害：5%、その他：9%。

設問10. QT延長症候群（先天性、後天性を含む）を過去5年間で何例経験しましたか。なし：9名、1例：12名、2例：22名、3例：18名、4名：7名、5例：22名、6例：3名、7例：2名、8例：2名、9名：3名、10例：17名、その他8%。

設問11. 添付文書についてQT延長の記載があった場合、投薬する患者に説明しているか。はい：62%、いいえ：35%、記載なし：3%。

設問12. これまで経験された薬剤性QT延長（QT延長症候群）を来した薬剤名について（複数回答）。抗不整脈薬：96%、抗うつ薬：27%、抗生物質・抗菌薬：16%、高脂血症薬：13%、消化器官用薬：12%、抗アレルギー薬：9%、抗腫瘍薬：3%、抗真菌薬：2%、その他：12%。

設問13. 副作用としてQT延長（QT延長症候群）を来す背景として頻度の高いものを3つ挙げる（複数回答）。薬剤本来の副作用：86%、薬剤の不適正使用（肝・腎機能障害患者への使用を含む）：63%、疾患本来の病態に由来：60%、遺伝子異常：43%、薬剤間の相互作用：34%、その他：5%。

設問14. 薬剤によるQT延長の基準はどのように判断するか。薬剤性QT延長は他の原因によるQT延長と基準を別にする：39%、薬剤性QT延長の基準は他のQT延長の基準と同じでよい：60%、その他：1%。

設問15. QT延長にどのような基準を必要と考えるか。QT間隔は投与前に比べて投与後 $>60$ msec延長：54%、QT間隔は投与後 $>50$ msec延長：70%、その他：14%、基準必要なし：4%。

設問16. 薬剤性QT延長症候群のリスク評価に有用な検査法は（複数回答）。QT dispersion:64%、T wave alternans:19%、Holter心電図：17%、運動負荷試験：8%、その他：27%。

設問17. 薬剤性QT延長を来す原因遺伝子が発見されているが、知っているか。知っている：77%、知らない：24%。

設問18. 原因遺伝子解析のために症例の検体提供に協力できるか。はい（可能である）：56%、できない（できそうもない）：23%、その他：21%。

設問19. QT延長について情報を広く社会に知らせる必要があると思うか。はい：49%、いいえ：3%、何を知らせるか明確にすることが必要：45%。

設問20. その方法としてデータベースを広く利用できるQTセンター（仮称）のような施設の設置に賛成ですか。はい：

62%、いいえ：30%、その他8%。

## 2. 薬剤性QT延長症候群の定義

上記のアンケート結果を参考にして薬剤性QT延長症候群の診断基準を作成した。薬剤性QT延長症候群とは、薬剤によるQT延長のため、Tdp（多形心室頻拍）または、めまい・意識消失発作などを来す病態であり、時に心室細動に移行し突然死を来す。尚、QT間隔の正常値は $QTc \leq 0.44$ と定義する。

## 3. 薬剤性QT延長症候群における患者背景の探索的検討

めまい・失神・意識消失、QT延長、Tdp（多形心室頻拍）のすべてを満足した71例（18歳～92歳）を対象に、患者の背景因子について検討した。①薬剤性QT延長症候群の薬剤の種類：抗不整脈薬21例（30%）、向精神薬20例（28%）、消化器官用薬7例（10%）、抗生物質・抗菌薬7例（10%）、漢方薬5例（7%）、抗アレルギー薬4例（6%）、高脂血症薬4例（6%）、抗狭心症薬3例（4%）、強心薬2例（3%）、その他5例（7%）。②薬剤性QT延長症候群の誘因・原因：薬剤本来の作用23例（32%）、心疾患・心不全23例（32%）、電解質異常19例（27%）、薬剤間の相互作用12例（17%）、薬剤過剰投与11例（16%）、徐脈10例（14%）、先天性QT延長症候群5例（7%）、肝・腎機能障害4例（6%）、その他6例（9%）。

## 4. 薬剤性QT延長症候群に関する病院薬剤師からのアンケート結果について（回答率166名中135名、81%）

設問1. 「QT延長症候群」をご存知ですか。はい：83%、いいえ：17%。

設問2. 「QT延長症候群」はなぜ重要ですか（複数回答）。突然死や重篤な不整脈を起こしやすいことを注意喚起できる：79%、特定できれば、薬剤を処方するときに十分に注意を払うことができる：68%、それ以外の人ではQT延長の危険性に対し過敏反応しなくてもよくなる：10%、その他：2%。

設問3. 「QT延長」という言葉を患者はどの程度理解できるか。説明してもほとんど理解できない：8%、「不整脈を起こしやすい状態」という表現なら理解してもらえそう：86%、説明の仕方に工夫も必要だが、理解してもらえる：5%、複数回答：1%。

設問4. QT延長の副作用の可能性のある薬剤を調剤する時に注意喚起しているか。ほとんどしていない：41%、ハイリスク例に限って説明している：33%、薬剤による副作用が懸念されるなら、できる限りすべての患者に説明している。25%、その他：1%。

設問5. QT延長が失神または重篤な不整脈に結びつくことを患者に話しますか。ほとんどしていない：52%、ハイリスク患者に限って説明している：35%、できる限りすべての患者に説明している：14%。

設問6. 投薬中の薬剤についてQT延長の副作用を考慮するか。あまり気にしていない：4

6%、QTの副作用がある薬は一切使用しないことにしている：1%、循環器専門医と相談して、QT間隔を見てもらう：29%、定期的に心電図をとってQT間隔について確認してもらう：17%、その他：6%、複数回答：1%。

設問7. QT延長のある薬を投薬の際に、他の薬との相互作用を気にしていますか。あまり気にしていない：19%、QTの副作用のある薬は一切使用しないことにしている：0%、相互作用の有無を確認している：47%、循環器専門医に相談して決めている：15%、その他：19%。

設問8. QT延長の副作用のある薬をわかるようにリストアップされていますか。汎用薬は頭に入っている：65%、リストアップができていない：18%、リストアップしていない：18%。

設問9. QT延長が起こった事例の経験は。経験なし：76%、経験あり：19%、QT延長症候群の患者を診たことがある：2%、複数回答：2%。

設問10. QT延長症候群についての情報を広く社会に知らせる必要があると思いますか。学校や保健所を含めて情報を提供し、教育を図るべきである：4%、広く一般の人々に知らせる必要あり：9%、何を知らせるのが明確にしないと混乱を招くだけ：76%、複数回答：11%。

設問11. QTセンター（仮称）のようなデータベースを利用する施設の設置について。賛成：63%、いいえ：28%、その他：8%。

## 5. 遺伝子解析のための検体収集症例とその症例の背景因子について

薬剤性QT延長症候群と診断され、薬剤に関する詳細な情報が得られた症例は27例で、その原因薬剤の内訳は、ジソピラミド13例、プロカインアミド4例、キニジン4例であり、抗不整脈薬が大部分であり、その他に1kr遮断作用を有する薬剤とそれらの薬剤代謝酵素に関与する薬剤や漢方薬であった。QT延長に伴うTdp発作時の薬物血中濃度は通常の有効血中濃度以下であった。したがって、薬物中毒による可能性よりも薬剤に対する心室再分極過程の異常反応が関与していることが示唆された。遺伝子解析のために検体収集ができた症例は14例であった。

## D. 考察

### 1. QT間隔測定の意味およびQT延長の重要性について

QT間隔は、心室に電氣的興奮がおこっている時期に相当し、電氣的心室収縮時間である。QT間隔は、男性に比べて女性で長い。今回のアンケート調査からその正常値は440msec $\geq$ とみなすことができる。今回、男女別の正常値は決めなかったが、新しく開発する薬剤の治験には、男女別の正常値は必要であろう。近年、テルフェナジンやシサプリドなどの



薬剤性QT延長症候群を契機に、国内外でその数値の重要性が指摘されており、海外においてQT間隔を正常値、境界、延長の3段階に分けることが提言されている。このQT間隔には性差はあっても人種間の差は考慮する必要はなく、各国共通の値を使用することが可能である。

QT間隔延長の検出は、torsades de pointes (Tdp)、心室細動、失神発作の予防に有用であり、その所見による薬剤の中止によって重篤な有害事象の発症を未然に防ぐことが可能であり、薬剤の安全性確保に有用である。また、QT間隔は薬剤血中濃度の代用マーカー、心臓突然死の予知にも有用である。さらに、高齢者や代謝異常を有する例の薬剤使用にも有用である。薬剤を中止すべきQT延長は、500msec $\leq$ が妥当であると考えるが、この数値は海外で指摘されている基準と同じであった。しかし、この基準は非循環器系薬剤に適応されるべきものとする。

今後、QT間隔以外の手段によっても薬剤性QT延長症候群の予知が必要である。その可能性でもっとも有望な検査法としては、T wave alternance (TWA)である。これはT波が一心拍毎に変動する現象であるが、この現象の発現は致死的心室性不整脈の発症との関連性が報告されている。この現象を心電図上の $\mu$ Vレベルで見知するための特殊な装置 (Cambridge Heart社製CH-2000) が臨床に応用されているが、この装置を用いることによって、薬剤の影響を評価するのに有用な方法と考え、多くの症例で検討中である。また、薬剤性QT延長症候群を早期に発見するために期待される検査法にQT dispersion (QTd)がある。以前からその測定法には問題はあるが、簡便な検査法であるため、多くの臨床研究者によって利用されている。この測定は、通常的心電図から心室性不整脈のリスクを評価するのに有用であり、QT dispersionの増大は重症心室性不整脈発症との関連性があるとの成績がある。この検査法についても薬剤の治験時における不整脈との関連性を予知するマーカーとして重要視されている。現在、12誘導心電図を同時記録し、自動解析によってQTdを測定中であり、QT延長が予測される薬剤のリスク評価に有用な検査であるかどうか、症例を収集中である。

## 2. 薬剤性QT延長症候群の原因とリスク因子について

薬剤性QT延長症候群、とくにTdpの危険な要因として、女性、電解質異常、利尿剤、薬剤の血中濃度上昇、徐脈、心不全・左室肥大、先天性QT延長症候群、僧帽弁逸脱症、QT延長あるいは不安定なT波、TU morphologyなどが知られている。今回、日本循環器学会雑誌の症例報告に基づいて、Tdpの原因・病態との関連性について調べた結果、薬剤本来の副作用、薬剤の不適正使用 (肝・腎機能障害患者への使用を含む)、疾患本来の病態に由来、遺伝子

異常、薬剤間の相互作用などが多かった。薬剤の種類では、抗不整脈薬、向精神薬、消化器官用薬、抗生物質・抗菌薬、漢方薬、抗アレルギー薬、高脂血症薬の順であり、いずれも薬剤本来の作用に基づいた結果であった。最近の海外の研究によれば、薬物誘発性Tdp患者の一部において、既知の5種類の先天性QT延長症候群疾患遺伝子を対象としてSSCPによるスクリーニングによって、中心孔を形成する3種類の主要なチャネルサブユニット (KvLQT1, SCN5A, HERG) 遺伝子の変異が認められた。不整脈の原因として遺伝子要因と環境要因とを考慮すべきであるが、薬剤関連QT延長症例のうち、Tdpのリスクを増大させる何らかの遺伝子素因は、全体の10~20%であろうと推定されている。今回、薬剤性QT延長症例の遺伝子解析のための検体収集症例は、14例であったが、今後も検体収集に当たる。

## 3. 今後の薬剤使用上の安全性確保の対策について

今回のアンケート結果から、循環器専門医については、日常診療の中でQT間隔に対する意識は高かったことは予想されたが、問題となるのは非専門医師におけるQT延長と関連のある薬剤についての情報提供である。さらに、問題であるのは直接患者に服薬指導する薬剤師のQT延長症候群に対する意識調査の結果であった。QT延長症候群を知らなかったのは、17%であり、投薬中の薬剤のQT延長の副作用について、あまり気にしていないものが46%であった。このような結果から、患者に薬剤の説明を行う薬剤師への教育が重要であることが明らかになった。その対策の一つとして、薬剤部でのQT延長を来す薬剤のリストアップへの取り組みが必要であり、それに伴って調剤される段階での薬剤間の相互作用のチェックシステムの構築も必要である。現場の医師および薬剤師に対するQT延長についての教育ならびに情報提供システム作成は、医薬品の安全性、国民の保健医療の向上に寄与するものと考えられる。

## E. 結論

薬剤性QT延長症候群の定義ならびにその診断基準の作成することと薬剤性QT延長症候群の実態調査によってその現状を把握することと薬剤使用の安全性確保について検討し以下の結論を得た。

1. 薬剤性QT延長症候群とは、薬剤によるQT延長のため、Tdp (多形心室頻拍) または、めまい・意識消失発作などを来す病態であり、時に心室細動に移行し突然死を来す。なお、QT間隔の正常値はQTc $\leq$ 0.44と定義する。

2. めまい・失神・意識消失、QT延長、Tdp (多形心室頻拍) のすべてを満した薬剤性QT延長症候群71例を対象に、患

者の背景因子について検討した結果、①薬剤性QT延長症候群の薬剤の種類は、抗不整脈薬、向精神薬、消化器用薬、抗生物質・抗菌薬、漢方薬、抗アレルギー薬、高脂血症薬、抗狭心症薬、強心薬、の順であった。②薬剤性QT延長症候群の誘因、原因として、薬剤本来の作用、心疾患・心不全、電解質異常、薬剤間の相互作用、薬剤過剰投与、徐脈、先天性QT延長症候群、肝・腎機能障害、の順であった。

3. 薬剤性QT延長症候群における遺伝子解析のための検体収集については、抗不整脈薬に起因するものが多かった。

4. 循環器専門医については、日常診療の中でQT間隔に対する意識は高かった。今後、もっとも患者と接触する機会の多い非専門医師や薬剤師に対する教育の重要性が指摘された。そのために、薬剤とQT間隔との関連性についての情報提供のシステムの構築が必要である。

以上より、QT延長を来す薬剤に関する情報提供のシステム作成は、現場の医師および薬剤師に対するQT延長についての教育のみならず、医薬品の安全性、国民の保健医療の向上に寄与するものと結論される。

#### F・G. 研究発表、学会発表

1. 岸田 浩（座長）。シンポジウム「薬剤とQT延長」、日本医科大学医学会第106回例会、2002年2月16日
2. 岸田 浩。第122回日本薬学会シンポジウム「疾患と医薬品—循環器疾患患者における薬剤の作用と安全性」、2002年3月26日

# Nippon Medical School Tama-Nagayama Hospital

HIROSHI KISHIDA M.D.  
PROFESSOR OF MEDICINE

Department of Internal Medicine

Nippon Medical School Tama-Nagayama Hospital

1-7-1 Nagayama, Tama-City, Tokyo, 206-8512 JAPAN

Phone: +81-42-371-2111 (ext 275)

Fax: +81-42-371-3834

E-mail: Kishida\_Hiroshi/med1@nms.ac.jp



先生

謹啓、師走の候、先生には益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

近年、抗うつ薬・抗精神病薬、抗生物質、抗菌薬、抗アレルギー薬などによる薬剤誘起性QT延長症候群が注目されており、日常診療においても薬剤投与に際し、安全性確保の点からその重要性が喚起されております。薬剤誘起性QT延長症候群の原因について、薬剤本来の副作用、薬剤間の相互作用、心疾患や肝・腎機能との関連性、また遺伝子異常などが示唆されておりますが、報告される症例は散見されるに止まり、その実態は明らかではありません。今回、我々は厚生科学研究費補助金による『有害反応の回避を目指した副作用遺伝子の同定とSNPの探索』の課題のうち、「薬剤誘起性QT延長症候群の診断基準の確立、検体収集ネットワークの確立と実施」について分担研究を行うことになりました。このような研究を開始するに当たって、臨床経験の豊富な先生方の協力が是非とも必要であります。この貴重な情報を元に薬剤誘起性QT延長症候群の全体像やその原因に少しでも迫り、薬剤の副作用による安全性確保の対策作りに役立てたいと考えております。お忙しいとは存じますが、我々の趣旨に賛同いただき、是非アンケート調査にご協力いただきたくお願い申し上げます。

急なお願いで恐縮ですが同封の返信用封筒をご使用いただき、本年12月29日まで小生宛てにお送りいただければ幸いです。

敬具

平成13年12月5日

日本医科大学付属多摩永山病院内科

岸田 浩

連絡先〒206-8512

東京都多摩市永山1-7-1

TEL 042-371-2111 (内線291, 内科医局)

FAX 042-371-3834 (岸田直通)

薬剤誘起性QT延長症候群に関するアンケート調査  
(各設問について該当するものに○印を付けてご回答下さい)

設問1 日常診療でQT間隔を気にされておられますか。

1. はい
- 2.それほど気にしていない
3. いいえ

設問2 QT間隔計測法は何を採用されておられますか。

1. 自動計測を採用している (→設問3にご回答下さい)
2. 用手法を採用している (→設問4にご回答下さい)
3. 上記の両者を採用している (設問3と設問4にご回答下さい)
4. その他 (具体的に )

設問3 QT、QTc間隔自動計測装置は何を使用されておられますか。

1. 市販の心電計による自動計測を使用している
2. 独自の自動解析を使用している
3. その他 (具体的に )

設問4 用手法は何を採用されておられますか。

1. 接線法
2. T波の終点を目視法で判断する
3. その他 (具体的に )

設問5 採用されておられるQT間隔正常値についてお聞かせ下さい。

(数値をご記入下さい)

(例えば, 440msec以内、 \_\_\_\_\_ msec以内)

設問6 QTcの計算法はどれを採用しておられますか。

1. QTcは測定しない
2. Bazettの式
3. Fridericiaの式
4. その他 (具体的に )

設問7 QT間隔の病的（危険とみなされる）延長は何msec以上と考えておられますか。

（数値をご記入下さい）

（例えば、500msec以上、\_\_\_\_\_ msec以上）

設問8 QT延長の意義についてお聞かせ下さい（複数回答可）。

1. 心臓突然死の予知に有用である
2. torsade de pointes、心室細動、失神発作の予知に有用である
3. QT間隔は薬剤血中濃度の代用マーカーとして有用である
4. 薬剤の安全性確保に有用である
5. 高齢者や代謝異常例の薬剤使用に有用である
6. その他（具体的に \_\_\_\_\_）

設問9 今まで経験されたQT延長症例の中でもっとも多かった原因についてお聞かせ下さい。

下記のような原因を挙げることはできますが、多い順に3つほど番号をご記入下さい。

- ①電解質異常、②薬剤誘起性、③虚血性心疾患、④高血圧性心疾患、  
⑤肥大型心筋症、⑥拡張型心筋症、⑦心室内伝導障害（脚ブロックを含む）、  
⑧徐脈、⑨心筋炎、⑩神経筋疾患、11脳血管障害、12先天性QT延長症候群  
13その他

回答（多い順から）（\_\_\_\_\_）

設問10 QT延長によりtorsade de pointes、心室細動、失神などのcardiac event をきたした症例を過去5年間で何例経験されましたか。またその際のQT延長の原因についてお聞かせ下さい。

合計（ \_\_\_\_\_ 例） 原因疾患： \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

設問11 添付文書中にQT延長の記載があった場合、投薬する患者さんに説明しておられますか。

1. はい (どのような説明の内容ですか。 \_\_\_\_\_ )  
( \_\_\_\_\_ )
2. いいえ (その理由: \_\_\_\_\_ )  
( \_\_\_\_\_ )

設問12 これまで経験された薬剤誘起性QT延長 (QT延長症候群) を来した薬剤名についてお聞かせ下さい。

- ①抗不整脈薬 (薬剤名 \_\_\_\_\_ )  
( \_\_\_\_\_ )
- ②抗アレルギー薬 (薬剤名 \_\_\_\_\_ )
- ③抗生物質 (薬剤名 \_\_\_\_\_ )
- ④抗真菌薬 (薬剤名 \_\_\_\_\_ )
- ⑤抗菌薬 (薬剤名 \_\_\_\_\_ )
- ⑥抗うつ薬・抗精神病薬など (薬剤名 \_\_\_\_\_ )
- ⑦消化管作用薬 (薬剤名 \_\_\_\_\_ )
- ⑧抗腫瘍薬 (薬剤名 \_\_\_\_\_ )
- ⑨高脂血症薬 (薬剤名 \_\_\_\_\_ )
- ⑩その他 (例えば: グリチルリチン、キニーネ \_\_\_\_\_ )

設問13 副作用としてのQT延長 (QT延長症候群) をきたす背景としてもっとも頻度が高いと考えられる原因についてお聞かせ下さい。

下記のような原因を挙げることができますが、多い順に3つほど番号をご記入下さい。

- ①薬剤本来の副作用による、②疾患本来の病態に由来、③薬剤の不適性使用 (肝・腎機能障害患者への使用を含む)、④薬剤間の相互作用、⑤遺伝子異常、⑥その他 (具体的に \_\_\_\_\_ )

回答 (多い順から) ( \_\_\_\_\_ )

設問14 薬剤によるQT延長の基準はどのように判断されておられますか。

1. 薬剤誘起性QT延長は他の原因によるQT延長と基準を別にする

(→設問15にご回答下さい)

2. 薬剤誘起性QT延長の基準は他のQT延長の基準と同じ

3. その他 (具体的に )

設問15 QT延長にどのような基準を必要とお考えでしょうか (複数回答可)。

\*Eur Heart J 2001;3(Suppl K):K:105-111.の基準

1. QT間隔は投与前に比べて投与後>60msec延長 (\*)

2. QT間隔は投与後>500msec 延長 (\*)

3. その他 (具体的に )

設問16 薬剤誘起性QT延長症候群のリスク評価に有用な検査があればお聞かせ

下さい (例えば、QTdispersionの測定、T wave alternansなど)

検査名 ( \_\_\_\_\_ )

理由 ( \_\_\_\_\_ )

設問17 薬剤誘起性QT延長を来す原因遺伝子が発見されていますが、それについて

ご存じですか。

1. 知っている

2. 知らない

設問18 原因として薬物代謝酵素遺伝子多型（例えばチトクロームP450の低下など）や薬物のKチャンネルへの阻害作用を増強させる遺伝子変異が示唆されています。このような原因遺伝子解析のために症例の検体提供にご協力いただけますでしょうか。

1. はい（可能である）
2. できない（できそうもない）
3. その他（具体的に \_\_\_\_\_ )

遺伝子診断に対するコメントがあればお聞かせ下さい。

---

---

設問19 QT延長（QT延長症候群やQT延長を惹起する可能性のある薬物）についての情報を広く社会に知らせる必要があると思いますか。

1. はい
2. いいえ
3. 何を知らせるのか明確にしないと混乱を招くだけである

設問20 その方法としてデータベースを広く利用できるQTセンター（仮称）のような施設の設置に賛成ですか。

1. はい
2. いいえ（そこまでの必要な感じない）
3. その他（具体的に \_\_\_\_\_ )

施設名 \_\_\_\_\_

お名前 \_\_\_\_\_

ご協力ありがとうございました。



## QT延長に関するアンケートについてのお願い

謹啓、先生には益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、先ごろ消化器系薬剤にQT延長の副作用が報じられるなど、薬物によるQT延長に関する関心が循環器専門医はもとより一般の消費者にまで広がってきています。一方では、QT延長を起こしやすい先天性疾患についての研究が遺伝子レベルで行われるようになり、QT延長を解明し、薬物による重篤な不整脈の発生や突然死をいかに防ぐかの取り組みも始まっております。

今般、私どもは、平成13年度厚生科学研究費補助金によって薬物有害反応の回避を目指した対策の一貫として、薬剤誘起性QT延長を取り上げて検討することになりました。そこで、医療現場のそれぞれでご活躍されている先生方にQT延長についての関心や対応の実態を調査するとともに将来への展望を明らかにすべく、アンケートを実施することと致しました。誠に忙しいところ恐縮ですが、アンケートにご協力くださいますようお願い申し上げます。

急なお願いで恐縮ですが、同封の返信用封筒をご使用いただき、本年12月29日までに小生宛てにお送り頂ければ幸いです。

謹白

平成13年12月7日

日本医科大学付属多摩永山病院

内科 岸田 浩

連絡先〒206-8512

東京都多摩市永山1-7-1

FAX 042-371-3834(岸田直通)

薬剤性QT延長症候群に関するアンケート調査

以下の各設問毎に該当するお考えのものに○印をつけて下さい。（なお、複数回答可と表示された設問に対しては、該当するものにいくつでも○印をつけて下さい）。

設問1 「QT延長症候群」をご存知ですか。

1. はい
2. いいえ（→設問3へ）

設問2 「QT延長症候群」はなぜ重要だとお考えですか（複数選択可）。

1. 突然死や重篤な不整脈を起こしやすいことをしっかり注意喚起できる
2. 特定できれば、薬剤を処方するときに十分に注意を払うことができる
3. それ以外の人ではQT延長の危険性に対し過剰反応しなくてよくなる
4. その他  
(具体的に )

設問3 「QT延長」という言葉を患者さんはどの程度理解できるとお考えですか。

1. 説明してもほとんど理解不可能である
2. 「不整脈を起こしやすい状態」という表現なら理解してもらえそう
3. 説明の仕方に工夫も必要だが、かなりしっかり理解してもらえる

設問4 QT延長の副作用の可能性のある薬剤を調剤する時に注意を喚起していますか。

1. ほとんどしていない
2. ハイリスクの患者さんに限ってしっかり説明している
3. 薬剤による副作用が懸念されるなら、できる限りすべての患者さんに説明している

設問5 QT延長が失神または重篤な不整脈に結びつくことを患者さんに話しますか

1. ほとんどしていない
2. ハイリスクの患者さんに限ってしっかり説明している
3. できる限りすべての患者さんに説明している

設問6 投薬中の薬剤についてQT延長の副作用を考慮しますか。

1. あまり気にしていない
2. QTの副作用がある薬は一切使用しないことにしている
3. 循環器専門医と相談して、QT間隔を見てもらうことにしている
4. 定期的に心電図をとってQT間隔について確認している

設問7 QT延長のある薬を投薬の際には、他の薬と相互作用を気にしていますか。

1. あまり気にしていない
2. QTの副作用のある薬は一切使用しないことにしている
3. 相互作用の有無を確認している
4. 循環器専門の医師に相談して決めている
5. その他（具体的に )

設問8 採用薬の中でQT延長の副作用のある薬をすぐ分かるようにリストアップされていますか。

1. 汎用薬については頭に入っている
2. リストアップできている
3. あまり気にしていないのでリストアップしていない

設問9 QT延長が起こった事例をご経験されていますか。

1. 経験なし
2. 薬物によるQT延長の症例の経験がある  
(何か困った経験があれば具体的に )  
( )
3. QT延長症候群の患者さんを診たことがある  
(何か困った経験があれば具体的に )  
( )

設問10 QT延長 (QT延長症候群やQT延長を惹起する可能性のある薬物) についての情報を広く社会に知らせる必要があると思いますか。

1. 学校や保健所を含めて情報提供し、教育を図るべきである
2. 広く一般の人々に知らせる必要がある
3. 何を知らせるのか明確にしないと混乱を招くだけである
4. その他 (具体的に )

設問11 その方法としてQTセンター (仮称) のようなデータベースを利用する施設の設置に賛成ですか。

1. はい (賛成)
2. いいえ (そこまでの必要は感じない)
3. その他 (具体的 )

ご協力ありがとうございました。