

厚生労働科学研究費補助金
医薬安全総合研究事業

重篤な循環器系副作用（QT延長症候群等）
の症例情報収集・評価およびそれに基づく
併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究

平成14年度 総括研究報告書

平成15（2003）年4月

主任研究者 鎌倉史郎
（国立循環器病センター）

厚生労働科学研究費補助金
医薬安全総合研究事業

重篤な循環器系副作用（QT延長症候群等）
の症例情報収集・評価およびそれに基づく
併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究

平成14年度 総括研究報告書

平成15（2003）年4月

主任研究者 鎌 倉 史 郎
(国立循環器病センター)

目次

I. 総括研究報告	
重篤な循環器系副作用（QT 延長症候群等）の症例情報収集・評価およびそれに基づく併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究	1
国立循環器病センター 心臓血管内科	鎌倉史郎
II. 分担研究報告	
1. 薬物相互作用における QT 延長リスクの検討	6
千葉大学大学院薬学研究院	佐藤信範
2. 薬剤誘発性 QT 延長の発現機序と性差による発生傾向の検討	19
札幌医科大学医学部薬理学	宮本 篤
3. 循環器系副作用症例及び文献情報からのリスク評価法等の検討に関する研究	25
日本医科大学第1内科	岸田 浩
4. QT 延長検出システム等の作成に関する研究	29
日本医科大学附属多摩永山病院内科	新 博次
5. 先天性 QT 延長症候群の診断におけるエピネフリン負荷試験の有用性に関する研究	30
国立循環器病センター 心臓血管内科	清水 渉
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	32
IV. 研究成果の刊行物・別冊	

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
総括研究報告書

重篤な循環器系副作用（QT 延長症候群等）の症例情報収集・評価
およびそれに基づく併用薬剤のリスク因子の解明に関する研究

主任研究者 鎌倉 史郎 国立循環器病センター心臓血管内科医長

研究要旨

本研究班は、薬剤がもたらす重篤な循環器系副作用である QT 延長症候群の症例情報の収集と評価を行い、QT 延長とそれに由来する致死性不整脈である Torsade de Pointes の背景因子やリスク因子を明らかにして、QT 延長を予知したり、発症前に診断する手法を解明することを目的とする。本年度は薬剤性 QT 延長症候群の文献調査ならびにアンケート調査を行い、女性、低 K 血症、低 Mg 血症、徐脈、薬剤投与前の QT 延長 ($\geq 460\text{msec}$) 等が QT 延長の背景因子であることを明らかにした。また先天性 QT 延長症候群非浸透例に対するエピネフリン負荷試験の有用性を検討し、本法が潜在性、または薬剤性 QT 延長症候群の発症前診断にも適用しうる可能性を示した。今後、症例情報をさらに蓄積し、種々の心電図学的手法を検証して、QT 延長のリスク因子を解明し、致死性不整脈予知のための新たな診断指標を発信する予定である。

分担研究者

佐藤信範 千葉大学大学院薬学研究院医薬
品情報学 助教授
宮本篤 札幌医科大学医学部薬理学
教授
岸田浩 日本医科大学第 1 内科
教授
新博次 日本医科大学付属多摩永山病院
内科 助教授
清水渉 国立循環器病センター
心臓血管内科 医員

症候群がある。QT延長症候群では心電図上でQT時間が延長するとともに、Torsade de Pointes (TdP) と呼ばれる致死性の心室性不整脈を引き起こして失神発作や突然死が生じる。このQT延長は以前は一部の抗不整脈薬などによる特殊な循環器系副作用と考えられていたが、抗不整脈薬以外にも抗生物質、抗アレルギー薬、抗真菌薬、消化器作用薬、高脂血症薬、抗精神病薬、抗うつ薬など非循環器系の多種の薬剤で生じることが判明している。これら非循環器系薬剤によるQT延長は循環器系薬剤に由来するそれに比べて見過ごされがちで、それゆえ予期せぬ死亡例が多発した場合には重大な社会問題となることが推測されている。この

A. 研究目的

薬剤による副作用の中でも最も重篤な病態をもたらす副作用の一つとして、QT延長

ためQT延長を惹起しうる薬剤の情報を蓄積して、それらを未然に予測したり、早期に検出する指標を発信することは社会的に極めて重要と考える。本研究では、1) 薬剤誘発性QT延長症候群の情報を収集し、その評価を行う。そのために薬剤性QT延長の実態調査(アンケート調査)と文献調査を行い、発症例の心電図所見の他に、原因となった薬剤の種類、他の薬剤との相互作用、薬剤代謝異常、電解質異常、心拍数、性差、基礎心疾患などを調べ、発症に結びつく因子を検討する。また、2) QT延長をもたらすリスク因子を解明するために、QT dispersion やTpe時間、TWA等の心電図学的手法を用いて、臨床と動物実験の両面から検討を試みる。

B. 研究方法

本年度はQT延長をもたらす薬剤、性差、機序等の臨床及び基礎的な文献調査と、薬剤誘発性QT延長症候群のアンケート調査を行い、その際の心電図情報を蓄積した。文献調査は OVID/MEDLINE および医学中央雑誌を用い、1966年から2001年までのQT延長に関する文献を収集するとともに、医療用医薬品の添付文書情報を用いて副作用としてQT延長の記載がある医薬品の内容を検討した。アンケート調査では、不整脈治療を行っている専門施設にケースカードを送付して、薬剤性QT延長症候群を生じた症例の原因薬剤、背景因子、TdP発症前後の心電図所見、血液生化学所見等を調査した。また、一般内科外来においてQTを延長させる薬剤の使用実態調査を行った。一方、薬剤性QT延長症候群例では近年、遺伝子変異または遺伝子多型の存在が示唆されており、先天性QT延長症候群の非浸透例である可能性が指摘されている。このため遺伝子解析でLQT1と診断されている先天性QT延長症候群、11家系46例を用い

てエピネフリン負荷試験を施行し、負荷前後のQTc時間を計測して、非浸透例検出の可能性を検討した。

C. 研究結果

以下、担当研究者と平成14年度の研究成果を示す。①薬物相互作用におけるQT延長リスクの検討(佐藤信範): QT延長とTdPに関する論文517編から、後天性のQT延長症候群と明確に判断される75論文90症例を抽出してその患者背景を検討したところ、徐脈、低Ca血症、低K血症、低Mg血症、女性、高齢がQT延長に関連する因子として導き出され、薬剤ではテルフェナジン等の抗ヒスタミン薬、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ペンタミジン等の抗生物質、ハロペリドール等の精神神経系薬等がQT延長をもたらす抗不整脈薬以外の薬剤として認知された。またTdPの発現前後の心電図の検討から、QTc時間が460msec以上であると致死性不整脈を生じやすくなることが判明した。医薬品の添付文書には、重大な副作用として記載されている医薬品が105商品、23成分存在し、併用禁忌として27成分が、併用注意として18成分が記載されていた。②薬剤誘発性QT延長の発現機序と性差による発生傾向の検討(宮本篤): 文献及び医薬品添付文書情報から456種の医療用医薬品と33種の非疑薬がQT延長をもたらす薬剤として確認された。また実際にQT延長を呈した症例は女性に多く、薬剤投与前のQT延長、電解質異常(低K血症、低Mg血症)、基礎心疾患、徐脈、QT延長をもたらす他の薬剤の併用、がQT延長～TdPの危険因子であった。これら薬剤によるTdPの発現機序としては、1) Na電流(I_{Na})の増強、2) K電流(I_K)抑制、3) Ca電流(I_{Ca})増強、4) α_1 受容体活性亢進、5) β 受容体活性亢進、6) 血清K値低下、7) 血清Mg

値低下、8)徐脈、9)Na チャネル抑制、が考えられた。③循環器系副作用症例及び文献情報からのリスク評価法等の検討に関する研究(岸田浩):アンケート調査により45例の薬剤性QT延長症候群例を収集し、それらの発症前後のデータを解析した結果、1)薬剤性QT延長症候群は女性に多く(男女比7:38)、2)その発現時期は夏期に多く、日中に発症のピークを認めた。3)基礎疾患として、心房細動、虚血性心疾患、高血圧症、洞不全症候群、心筋症等を合併する例が多かった(77%)。4)原因薬剤として、抗不整脈薬が最も多く(75%)、以下、抗生物質、抗精神薬、消化器系作用薬、抗アレルギー薬の順が多かった。5)薬剤血中濃度の測定が可能であった10例中6例では異常高値を示したが、正常値であった4例中3例では低K血症が認められた。6)TdP発症例ではQTc間隔が薬剤投与前から延長しており(平均490msec)、発症直前に著明に延長し(平均618msec)、薬剤中止後にはほぼ正常域に(平均455sec)復した。7)TdP発症時に合併する因子としては低K血症、低Mg血症が最も多く、ついで徐脈、心筋虚血が認められた。また外来患者3255例中、QT延長薬服用者は433例(13.3%)で、ファモチジン(8.2%)、クラリスロマイシン(4.0%)、プロブコール(1.1%)が多く使用されていた。このうち対象薬を2剤服用していた例では健常例よりも有意にQTcが延長していた(437msec vs 405msec)。④QT延長検出システム等の作成に関する研究(新博次):薬剤性QT延長症候群において致死的心室性不整脈発生のリスク評価をするための指標としてTWA、QTdispersionを取り上げ、それらの検査システムを構築して再分極の不均一性の検討を開始した。⑤先天性QT延長症候群の診断におけるエピネフリン負荷試験の有用性に関する研究(清水渉):LQT1家

系のI群(19例:mutation carrierでQTc \geq 460msec)、II群(15例:mutation carrierでQTc<460msec)、III群(12例:non-mutation carrier)と、IV群(15例:対照群)でエピネフリン(Epi)投与前後のQTc時間を比較したところ、Epi前のQTcはI群で有意に延長し、失神発作、心停止の既往もI群で有意に多かった。Epi後の定常状態ではI群とII群でのみ有意な延長を認め、III群、IV群では変化を認めなかった。Epi前の心電図によるLQT1の診断率は感受性(すなわち浸透率)59%、特異性100%であったが、Epi後の心電図では感受性91%、特異性100%に改善した。またEpi後30msecのQTc延長をcut off値とした時のLQT1の診断率も感受性91%、特異性100%であった。以上よりQTc時間が正常値を示すII群(非浸透例)においてもエピネフリン負荷試験を行えばQT間隔が延長して、QT延長症候群と診断しうることが判明した。

D. 考察

文献とアンケート調査結果から共通して得られたQT延長の背景因子は、女性、低K血症、低Mg血症、徐脈、薬剤投与前のQT延長(\geq 460msec)であった。以上よりQTを延長させる可能性がある薬剤の投与前にはこれら因子の有無を確認する必要があり、一方でTdPが生じてしまった症例では、不整脈の治療とともに、これらの因子を速やかに除去する必要があると考えられた。先天性QT延長症候群非浸透例に対するエピネフリン負荷試験の結果からは、本法が先天性LQT1の非浸透例の診断だけでなく、KCNQ1遺伝子の変異~多型に由来する薬剤性QT延長症候群例の診断にも応用しうる可能性が示唆された。

E. 結論

薬剤性QT延長症候群の文献調査ならび

にアンケート調査により、QT 延長や TdP をもたらす背景因子が明らかになった。またエピネフリン負荷試験等を用いて潜在性、または薬剤性 QT 延長症候群を、予め QT 延長が発現する以前に診断しうる可能性が示唆された。今後さらに文献情報ならびに症例情報を蓄積し、TWA、QT dispersion、Tpe 等の心電図学的手法を駆使することにより、QT 延長の背景因子だけでなく致死性不整脈のリスク因子が解明され、薬剤による QT 延長を未然に予測したり、早期に検出することが可能になると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 鎌倉史郎：不整脈の診断と治療－QT 延長症候群を中心に－. 呼吸と循環 50:2002,1051-1055

2) Noda T, Takaki H, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Horie M, Napolitano C, Towbin JA, Priori SG, Shimizu W: Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*. 2002 ;23:975-83.

3) Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T, Inagaki M, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S: Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*.

2002;39:1984-91

4) Shimizu W, Satomi K, Kamakura S: Images in cardiology: Visualisation of activation and repolarization in congenital long QT syndrome. *Heart*. 2002;88:190.

5) Kandori A, Shimizu W, Yokokawa M, Maruo T, Kanzaki H, Nakatani S, Kamakura S, Miyatake K, Murakami M, Miyashita T, Ogata K, Tsukada K: Detection of spatial repolarization abnormalities in patients with LQT1 and LQT2 forms of congenital long-QT syndrome. *Physiol Meas*. 2002;23:603-14.

6) Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M: Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation*. 2003;107:838-44.

7) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Echigo S, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Napolitano C, Priori SG: Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:633-42.

2. 学会発表

1) 鎌倉史郎：QT 延長症候群と Brugada 症候群. 第 50 回日本心臓病学会学術集会, 名古屋, 2002

2) Tanabe Y, Aiba T, Inagaki M, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Sunagawa K, Kamakura S, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Shimizu W: Differential effects of β blockade on dispersion of repolarization in absence and presence of sympathetic stimulation between LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. 23rd. NASPE, San Diego, 2002

- 3)横川美樹, 清水渉, 田口敦史, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎, 神鳥明彦, 相庭武司, 稲垣正司: 先天性QT延長症候群における心磁図による再分極過程の評価—体表表面心電図との比較—. 第17回日本心臓ペースング・電気生理学学会, 富山, 2002
- 4)横川美樹, 清水渉, 神鳥明彦, 稲垣正司, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: 先天性QT延長症候群における再分極異常の評価: 心磁図を用いた検討. 第19回日本心電学会学術集会, 名古屋, 2002
- 5)Okamura H, Shimizu W, Noda T, Takaki H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Effect of propranolol on sympathetic stimulation-induced dynamic change of repolarization in LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. 74th AHA, Chicago, 2002
- 6)Takenaka K, Aiba T, Shimizu W, Kobori A, Nimnomiya T, Otani H, Kubota T, Kamakura S, Horie M: Exercise stress test helps genetic diagnosis between the LQT1 and LQT2 forms fo the long QT syndrome. 74th AHA, Chicago, 2002
- 7)Kamakura S: Management of long QT syndrome. 第67回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 8)Shimizu W, Noda T, Takaki H, Satomi K, Kurita T, Suyama K, Aihara N, Sunagawa K, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Kamakura S: Epinephrine test for genotyping LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. 第67回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 9)Noda T, Shimizu W, Nakagawa E, Ohtomo K, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Initiating mode of torsades de pointes in patients with congenital long QT syndrome. 第67回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003
- 10)Yokokawa M, Shimizu W, Kandori A, Inagaki M, Noda T, Nakagawa E, Ohtomo K, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Spatial repolarization abnormalities detected by magnetocardiogram in LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. 第67回日本循環器学会学術集会, 福岡, 2003

薬物相互作用における QT 延長リスクの検討

分担研究者：佐藤 信範（千葉大学大学院薬学研究院 助教授）
研究協力者：諸谷 愛（昭和大学藤が丘病院 薬剤部）
佐藤 紀子（千葉大学大学院薬学研究院）
須賀 水緒（千葉大学大学院薬学研究院）

研究要旨

心電図上で QT 時間が延長する QT 延長症候群は医薬品の副作用として、循環器系の重篤な副作用として近年多くの医療現場において認識されている。さらに、この QT 時間の延長により時として突然の意識消失を示し心室細動に移行しショック状態となる Torsades de pointes が出現することも知られており、QT 時間の延長は、医薬品の副作用として見逃すことの出来ないものの一つである。本研究では、文献情報の収集により収集された情報からどのような条件下（薬物特性や患者背景）で QT 時間の延長が引き起こされたかを整理・検討し QT 時間の延長に及ぶ危険因子について検討を加え、さらに、添付文書の重大な副作用や相互作用の項における QT 時間の延長に関する記載について検討を加えた。その結果、患者背景としては、徐脈、低 Ca 血症、低 K 血症、低 Mg 血症、女性、高齢者及び QT の時間が 460msec 以上等が挙げられ、さらに、添付文書の重大な副作用及び相互作用の項では、抗不整脈薬の他、抗生物質や精神神経系薬に多いことが確認された。

さらに、次年度では、これら患者背景を基に添付文書に記載のある医薬品の QT 延長に関して詳細な検討を加える。

キーワード：QT 延長、添付文書、重大な副作用、相互作用、
Torsades de pointes

A. 研究目的

心電図上でQT時間が延長するQT延長症候群は医薬品の副作用として、循環系の重篤な副作用として近年多くの医療現場において認識されている。さらに、このQT時間の延長により時として突然の意識消失を示し心室細動に移行しショック状態となるTorsades de pointes(Tdp)と呼ばれる、迅速かつ適切な治療が実施されない場合には死に至る重篤な副作用を生じる^{1, 2)}。

医薬品の副作用としてのQT時間の延長の報告は、抗不整脈薬などの循環器用剤により引き起こされることが以前より報告されていた。しかし、近年、これら循環器用剤以外の様々な種類の医薬品によるQT時間の延長の報告がなされている。しかし、QT延長により引き起こされるTdpでは、医薬品の副作用としてだけでなく基礎疾患や臨床検査値異常等によっても発現することが報告されており^{3, 4)}、医薬品の副作用によるQT時間の延長についてもこれら患者背景が影響し、QT時間の延長を引き起こす可能性も考えられる。そこで、本年度の研究では、文献情報の収集により得られた情報からどのような条件下(薬物特性や患者背景)で引き起こされるかを整理・検討し、さらに、添付文書の重大な副作用や相互作用の項におけるQT時間の延長に関する記載についても検討を加えた。

B. 研究方法

1. QT延長関連論文の収集とそれら論文の検討

QT延長に関する文献検索は、OVID/MEDLINE (1966～2000年)(MEDLINE)、及び医学中央雑誌Web版(1987～2001年)(医中誌)を用いQT延長に関連した文献を検索した。

上記の検索により得られた論文を用いてQT時間の延長の危険因子と考えられる基礎疾患、臨床検査値異常等の患者背景に関する記述を抽出し検討を加えた。さらに、臨床検査値異常等の基礎疾患以外の患者背景に関しては、医薬品によるQT延長及びTdp発現の症例をMEDLINEを用いて収集し、先に検討したQT延長及びTdpの危険因子と考えられる基礎疾患を有する症例や医薬品以外により引き起こされた症例を除外した症例について基礎疾患以外の患者背景に関する記載を抽出した。なお、抗不整脈薬によるQT延長、Tdp発現症例については、QT延長やTdpの発現危険因子となる基礎疾患と同様に心臓での変化が生じている可能性が高いこと、主薬理作用そのものでQT延長やTdpを発現するため注意を喚起する報告が多数存在する^{5, 6)}ことから、症例の収集の際には除外することとした。

2. QT時間の延長に関する添付文書の記載

QT時間の延長の添付文書上の記載に関しては、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)が管理するWebサイト「医薬品情報提供ホームページ」内の「医療用医薬品の添付文書情報」から重大な副作用、相互作用の併用禁忌及び併用注意に「QT延長」の記載がある医薬品を検索し、検索された医薬品の記載内容について検討を加えた。

C. 研究結果

1. QT延長関連論文の収集とそれら論文の検討

抽出・評価対象とした179論文の内容を確認した結果、64論文にQT時間の延長やTdpの危険因子となる患者背景の記載が見られた

(表 1)。一方、MEDLINE 検索により QT 延長及び Tdp に関する英語と日本語の文献 517 論文が得られ、これら論文から先天性の Tdp を除外すると 492 論文が得られた。このうち

抗不整脈薬による副作用でない論文は 378 論文存在し、Case report として 205 論文 225 症例が得られた。

表 1 QT 延長及び Torsades de pointes 誘発因子

誘発因子	論文数
Cardiac Disorders	
Cardiac conduction disorders	21
Cardiac disease, Heart disease	3
Congestive heart failure	1
Cor pulmonale	1
Hypercardia	2
Myocardial infarction	6
Myocardial ischemia	7
Myocarditis	4
Vasodilation of coronary arteries	1
Ventricular tumor	2
Endocrine Disorders	
Hyperaldosteronism	1
Hyperparathyroidism	1
Hypothyroidism	4
Pheochromocytoma	2
Intracranial Disorders	
Cerebrovascular accident	2
Encephalitis	2
Head injury	2
Intracranial hemorrhage	1
Subarachnoid hemorrhage	2
Nutritional Disorders	
Anorexia nervosa	1
Low protein diet	2
Starvation	3
Congenital long QT syndrome	
Jervell and Lange-Nielsen syndrome	16
Romano-Ward syndrome	
Other	
Bradycardia	11
Hypocalcemia	9
Hypokalemia	34
Hypomagnesemia	21
Women	6
Age	3

さらに、これら 225 症例の中から、病原性によるもの、発現原因の記載のない症例、詳しい記載がなく詳細が不明な症例、農薬等の非医薬品による症例、抗不整脈薬による症例及び医

薬品による症例であるものの表 1 に挙げる基礎疾患を有している症例については除外した。なお、症例の除外基準と除外症例数を表 2 に示す。

表2 患者背景抽出除外基準と除外症例数

除外基準	症例数
病原性の発現症例	76
発現原因が不明の症例	5
医薬品以外が原因の症例	3
抗不整脈薬による発現症例	6
表1の基礎疾患を有している症例	32
詳細不明等	13

これらの検討により、75論文90症例(Appendix)について基礎疾患以外の発現患者背景と考えられる、「血清Ca値」「血清K値」「血清Mg値」「心拍数」「性別」「年齢」及び「QT時間」に関して検討を行った。なお、QT時間は、心拍数の影響を受けるため、一般に臨床ではQT間隔をRR間隔の平方根で除したBazett式による補正QT時間(QTc時間)を用いることが多いため、ここではQTc時間

について検討した。また、QTc時間の記載がない症例は、QT時間とRR間隔の記載がある場合にはBazett式($QTc = QT / \sqrt{RR}$)に従ってQTc時間を計算した。単位は、msecに統一した。その結果、QTc時間やTdpに関する記載のある症例は43症例、性別・年齢については89症例に記載があり、男性26症例、女性63症例と女性においてやや高い傾向が見られた。また、Tdp発現前の心拍数に関しては、90症例中43症例に記載が見られ、平均値は77.7beats/minと正常であった(表3)。さらに、これら90症例のQT延長と、医薬品の薬効群、症例数及び医薬品一般名について検討を加えた結果、抗ヒスタミン薬が17症例、抗生物質系の医薬品が約20症例、精神神経系薬剤が約23症例であった(表4)。

表3 90症例から抽出した各検査値

項目	例数	値(平均±誤差)
Age : male	26	42.8±20.3
: female	63	47.9±21.3
Serum ionic calcium (Before QTc, Tdp)(nmol/l)	2	1.13±0.06
Serum ionic calcium (QTc, Tdp)(nmol/l)	7	1.12±0.14
Serum total calcium (Before QTc, Tdp)(mg/dl)	6	8.6±0.62
Serum total calcium (QTc, Tdp)(mg/dl)	24	8.91±1.13
Serum potassium (Before QTc, Tdp)(mEq/l)	18	3.85±0.62
Serum potassium (QTc, Tdp)(mEq/l)	52	3.59±0.60
Serum magnesium (Before QTc, Tdp)(mEq/l)	10	1.8±1.38
Serum magnesium (QTc, Tdp)(mEq/l)	37	1.64±0.41
QTc (Before Tdp)(msec)	42	439.3±46.5
QTc (Tdp)(msec)	69	590.4±81.7
HR (Before Tdp)	43	77.7±23.8

表4 QT延長及びTdp、90症例の薬剤と報告症例数

薬効群	症例数	薬剤	症例数
全身麻酔薬	1	Sevoflurane	1
ベンゾジアゼピン系抗精神病薬	1	Midazolam	1
フェノチアジン系抗精神病薬	5	Chlorpromazine	1
		Thioridazine	4
ブチロフェノン系抗精神病薬	13	Droperidol	2
		Haloperidol	10
		Pipamperone	1
その他の抗精神病薬	1	Pimozide	1
三環系抗うつ薬	2	Amitriptyline	1
		Doxepin	1
SSRI	1	Fluoxetine	1
β刺激薬	1	Hexoprenaline	1
抗コリン薬	6	Terodiline	5
		Trihexyphenidyl	1
ループ利尿薬	1	Furosemide	1
高脂血症薬	1	Probucol	1
副交感神経興奮薬（健胃消化薬）	2	Cisapride	2
免疫抑制薬	1	FK506	1
抗ヒスタミン薬	17	Astemizole	7
		Terfenadine	10
マクロライド系抗生物質	15	Clarithromycin	4
		Erythromycin	11
ニューキノロン系化学療法剤	1	Sparfloxacin	1
トリアゾール系抗真菌薬	2	Fluconazole	2
カリニ肺炎治療薬	14	Pentamidine	14
その他	5	Arsenic trioxide	3
		Meglumine antimoniate	1
		Quinine	1

2. QT時間の延長に関する添付文書の記載は、105商品、23成分であった(表5)。さらに、相互作用の項では併用禁忌として27医薬品成分が、併用注意としては18成分の記載が見られた(表6, 7)

QT時間の延長に関して、添付文書の重大な副作用に記載され注意喚起されている医薬品

表5 重大な副作用にQT延長が記載されている医薬品(A)と記載成分数(B)

A

大薬効分類	一般名
神経系及び感覚器用医薬品(6)	ドロペリドール 塩酸イミプラミン 塩酸クロミプラミン スルピリド 塩酸スルトプリド 塩酸マプロチリン
個々の器官系用医薬品(6)	ベスナリノン プロブコール ファモチジン スルピリド シサプリド 塩酸プロピペリン
病原生物に対する医薬品(10)	エチルコハク酸エリスロマイシン エリスロマイシン ステアリン酸エリスロマイシン ラクトビオン酸エリスロマイシン クラリスロマイシン ランソプラゾール/アモキシシリン/クラリスロマイシン スパルフロキサシン フルコナゾール ミコナゾール イセチオン酸ペンタミジン
麻薬(1)	クエン酸フェンタニール/ドロペリドール

B

薬効分類番号	薬効分類名	記載成分数
871	神経系及び感覚器用医薬品	6
872	個々の器官系用医薬品	6
873	代謝性医薬品	0
874	組織細胞機能用医薬品	0
875	生薬及び漢方処方に基づく医薬品	0
876	病原生物に対する医薬品	10
877	治療を主目的としない医薬品	0
878	麻薬	1

表6 添付文書の併用禁忌に記載されている医薬品

大薬効分類	一般名（基準名）	相手薬
神経系及び感覚器官用医薬品(9)	チオリダジン	QT 延長を起こすことが知られている薬剤（テルフェナジン、アステミゾール、キニジン等）肝薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害する薬剤又は肝薬物代謝酵素 CYP2D6 で代謝される薬剤（選択的セロトニン再取り込み阻害剤、フルボキサミン、パロキセチン、フルオキセチン（国内未承認）、三環系抗うつ剤、イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン等、β-遮断剤、プロプラノロール、ピンドロール等）等
	塩酸イミプラミン	チオリダジン
	塩酸クロミプラミン	チオリダジン
	ピモジド	HIV プロテアーゼ阻害剤、リトナビル等、アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く）、イトラコナゾール等、クラリスロマイシン、エリスロマイシン
	マレイン酸フルボキサミン	チオリダジン、テルフェナジン、アステミゾール
	塩酸アミトリプチリン	チオリダジン
	塩酸スルトプリド	QT 延長を起こすことが知られている薬剤（チオリダジン、イミプラミン、ピモジド等）
	塩酸パロキセチン水和物	チオリダジン
	塩酸モペロン	テルフェナジン、アステミゾール
個々の器官系用医薬品(4)	硫酸キニジン	イトラコナゾール、ミコナゾール、チオリダジン
	ピンドロール	チオリダジン
	酢酸フレカイニド	チオリダジン
	シサブリド	アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール）、エリスロマイシン、クラリスロマイシン
病原生物に対する医薬品(14)	エチルコハク酸エリスロマイシン	テルフェナジン、シサブリド、ピモジド
	エリスロマイシン	テルフェナジン、シサブリド、ピモジド
	ステアリン酸エリスロマイシン	テルフェナジン、シサブリド、ピモジド
	ラクトビオン酸エリスロマイシン	テルフェナジン、シサブリド、ピモジド
	クラリスロマイシン	テルフェナジン、シサブリド、ピモジド
	ランソプラゾール、アモキシシリン クラリスロマイシン	テルフェナジン、シサブリド、ピモジド
	スパルフロキサシン	ジソピラミド、アミオダロン、テルフェナジン
	アンブレナビル	テルフェナジン、アステミゾール、シサブリド、ピモジド
	サキナビル	テルフェナジン、アステミゾール、シサブリド、ピモジド
	メシル酸サキナビル	テルフェナジン、アステミゾール、シサブリド、ピモジド
	イトラコナゾール	シサブリド、テルフェナジン、アステミゾール、ピモジド、キニジン
	フルコナゾール	シサブリド、テルフェナジン
	ミコナゾール	テルフェナジン、アステミゾール、シサブリド、ピモジド、キニジン
	塩酸キニーネ	アステミゾール

表7 添付文書の併用注意に記載されている医薬品

大薬効分類	一般名	相手薬
神経系及び感覚器官用医薬品(2)	スルピリド	QT 延長を起こすことが知られている薬剤 (チオリダジン、イミプラミン、ピモジド等)
	ピモジド	グレープフルーツジュース
個々の器官系用医薬品(5)	塩酸アミオダロン*	他の抗不整脈薬 (リン酸ジソピラミド) でテルフェナジンとの併用により、QT 延長、心室性不整脈を起こしたとの報告がある
	塩酸ソタロール	フェノチアジン系薬 (クロルプロマジン等)、三環系抗うつ薬 (イミプラミン等)、アステミゾール、テルフェナジン、スパルフロキサシン
	塩酸ベプリジル	QT を延長する薬剤：キニジン等
	スルピリド	QT 延長を起こすことが知られている薬剤 (チオリダジン、イミプラミン、ピモジド等)
	シサプリド	サキナビル
病原生物に対する医薬品(11)	アジスロマイシン	テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド
	エチルコハク酸エリスロマイシン	ジソピラミド
	エリスロマイシン	ジソピラミド
	ステアリン酸エリスロマイシン	ジソピラミド
	ラクトビオン酸エリスロマイシン	ジソピラミド
	ジョサマイシン	テルフェナジン、アステミゾール
	プロピオン酸ジョサマイシン	テルフェナジン、アステミゾール
	クラリスロマイシン	ジソピラミド
	ランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシン	ジソピラミド
	スパルフロキサシン	QT 延長を起こすことが知られている薬剤、クラス1 抗不整脈剤、ピルメノール等、クラス3 抗不整脈剤、ソタロール等、プロブコール等
	フルコナゾール	アステミゾール

* 「併用注意に関する注意」に記載

D. 考察

QT 時間の延長を引き起こす可能性のある患者背景として、90 症例からの検討により、“徐脈”、“低 Ca 血症”、“低 K 血症”、“低 Mg 血症”、“女性”において Tdp や QT 時間を延長する可能性が示唆された。さらに、加齢により Tdp や QT 時間の延長が引き起こされる傾向が見られた。

さらに、QTc 時間の延長により Tdp が発現した 43 症例で、Tdp 発現前の QTc 時間と発現後の QTc 時間を比較したところ、全ての症例において QTc 時間の延長が認められ、Tdp の発現に QTc 時間の延長が深く関与している可能性が考えられた。また、これらの症例中 Tdp の発現前の QTc 時間は 460msec 以下であり、発現時に 460msec 以上に延長した症例は 30

症例あることから QTc 時間が 460msec 以上に延長した症例には注意が必要であると考えられる。

一方、添付文書の重大な副作用や薬物相互作用の項に QT 延長の記載のある医薬品が、抗生物質や精神神経薬剤に多いことが確認された。そこで、次年度は、これら医薬品の QT 時間の延長に関して症例収集するとともに、今年度、作成した基準を参考に評価・検討を加える。

E. 結論

今年度は、QT 時間の延長に関して文献及び症例検索を実施し、得られた文献や症例から QTc を基準として患者背景について検討を加え、徐脈、低 Ca 血症、低 K 血症、低 Mg 血症、女性、高齢者及び QTc 時間が 460msec 以上等の患者背景を、さらに、添付文書の重大な副作用及び相互作用の項での QT 延長の記載について検討を加え、抗不整脈薬の他、抗生物質や精神神経系薬に多いことが確認された。そこで、次年度では、これら患者背景を基に添付文書に記載のある医薬品の QT 延長に関して詳細な検討を加える。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 参考文献

- 1) Progress in Medicine, 13, (4), 889-896, 1993
- 2) The Lancet, 343, 1363-21364, 1994
- 3) American Heart journal, 127 (3), 689-690, 1994
- 4) Journal of Psychiatry, 150 (12),

1897-1898, 1993

- 5) Nephron, 66, 121, 1994
- 6) Journal of Psychiatry, 151 (2), 289, 1994

Appendix

1. Doxepin-induced torsade de pointes tachycardia. Annals of Internal Medicine. 135(5): 384-5, 2001
2. Fluconazole-induced torsade de pointes. Annals of Pharmacotherapy. 35(4): 432-4, 2001
3. Torsades de pointes in 3 patients with leukemia treated with arsenic trioxide. Blood. 97(5): 1514-6, 2001
4. Prolonged QT interval and torsades de pointes caused by the combination of fluconazole and amitriptyline. American Journal of Emergency Medicine. 18(2): 227-9, 2000
5. Long QT syndrome and torsade de pointes in a patient receiving fluconazole. Annals of Internal Medicine. 131(10): 797, 1999
6. Haloperidol-induced torsade de pointes. Annals of Pharmacotherapy. 33(10): 1046-50, 1999
7. Cisapride-induced torsades de pointes. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 9(10): 1109-13, 1998
8. Torsade de pointes resulting from the addition of droperidol to an existing cytochrome P450 drug interaction. Annals of Pharmacotherapy. 32(7-8): 761-5, 1998
9. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. JAMA. 264(21): 2788-90, 1990
10. Torsade de pointes after pipamperone intoxication. Pharmacy World & Science.

- 20(3): 137, 1998 Jun.
11. What has the patient been taking? Australian Family Physician. 27(6): 517, 1998
 12. Astemizole-induced torsades de pointes in a patient with vasospastic angina. Japanese Circulation Journal. 62(3): 225-7, 1998
 13. Thioridazine, diarrhoea and torsades de pointe. Journal of the Royal Society of Medicine. 91(3): 145-7, 1998
 14. QT prolongation and Torsades de Pointes associated with clarithromycin. American Journal of Medicine. 104(4): 395-6, 1998
 15. Intraoperative torsade de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. Anesthesia & Analgesia. 86(4): 701-2, 1998
 16. Suppression of erythromycin-induced early afterdepolarizations and torsade de pointes ventricular tachycardia by mexiletine. Pacing & Clinical Electrophysiology. 21(1 Pt 2): 147-50, 1998
 17. Torsades de pointes complicating pentamidine therapy of Pneumocystis carinii pneumonia in acute myelogenous leukemia. Internal Medicine. 36(10): 705-8, 1997
 18. Torsade de pointes and low-dose oral haloperidol. Archives of Internal Medicine. 157(17): 2013-5, 1997
 19. Long Q-T syndrome associated with oral erythromycin used in preoperative bowel preparation. Anesthesia & Analgesia. 85(5): 1011-3, 1997
 20. Quinine may trigger torsades de pointes during astemizole therapy. Pacing & Clinical Electrophysiology. 20(8 Pt 1): 2024-5, 1997
 21. Pentavalent antimonial-induced torsade de pointes. Journal of Electrocardiology. 30(2): 143-5, 1997
 22. Arrhythmia in a 38-year-old man. Postgraduate Medical Journal. 73(858): 249-51, 1997
 23. Combined use of astemizole and ketoconazole resulting in torsade de pointes. Journal of the Formosan Medical Association. 96(2): 144-6, 1997
 24. Torsade de pointes in a patient using usual dose of beta agonist therapy. International Journal of Cardiology. 57(3): 295-6, 1996
 25. Anticholinergic overdose induced torsade de pointes successfully treated with verapamil. Japanese Heart Journal. 37(6): 925-31, 1996
 26. Torsade de pointes during the concomitant use of terfenadine and cimetidine. Australian & New Zealand Journal of Medicine. 26(1): 120-1, 1996
 27. Torsades de pointe probably related to sparfloxacin. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 15(4): 350-1, 1996
 28. Erythromycin-induced polymorphous ventricular tachycardia with normal QT interval. American Heart Journal. 132(3): 691-4, 1996
 29. Interactions and drug-metabolizing enzymes. American Pharmacy. NS35(9): 41-51; quiz 51-3, 1995
 30. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review.

- Psychosomatics. 36(6): 541-9, 1995
31. Erythromycin induced torsades de pointes. Nebraska Medical Journal. 80(9): 285-6, 1995
 32. Erythromycin-induced cardiac toxicity. American Journal of Cardiology. 75(12): 859-61, 1995
 33. Fluoxetine and ventricular torsade--is there a link? International Journal of Cardiology. 49(2): 178-80, 1995
 34. Torsade de pointes caused by high-dose intravenous haloperidol in cardiac patients. Clinical Cardiology. 18(5): 285-90, 1995
 35. Torsade de pointes complicating the treatment of bleeding esophageal varices: association with neuroleptics, vasopressin, and electrolyte imbalance. American Journal of Gastroenterology. 90(5): 822-4, 1995
 36. Torsades de pointes associated with terfenadine in a case of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Internal Medicine. 34(2): 92-5, 1995
 37. Emergency: recognizing torsade de pointes. American Journal of Nursing. 95(2): 54, 1995
 38. Torsade de pointes and elevated magnesium and calcium requirements associated with intravenous pentamidine. Nutrition in Clinical Practice. 9(5): 191-5, 1994
 39. T wave alternans. Progress in Cardiovascular Nursing. 9(4): 45, 1994
 40. Torsade de pointes complicating treatment with astemizol. Indian Heart Journal. 46(3): 179-80, 1994
 41. Torsades de pointes induced by erythromycin and terfenadine. American Journal of Emergency Medicine. 12(6): 636-8, 1994
 42. Torsades de pointes ventricular tachycardia associated with terfenadine and paracetamol self medication. New Zealand Medical Journal. 107(987): 402-3, 1994
 43. Erythromycin-induced QT prolongation and polymorphic ventricular tachycardia (torsades de pointes): case report and review. Clinical Infectious Diseases. 18(6): 995-8, 1994
 44. Complete heart block and torsade de pointes associated with thioridazine poisoning. Pharmacotherapy. 14(2): 239-45, 1994
 45. Erythromycin-induced torsades de pointes and ventricular fibrillation in a patient with Legionella pneumonia. Netherlands Journal of Medicine. 44(4): 131-5, 1994
 46. Torsades de pointes ventricular tachycardia associated with overdose of astemizole. Mayo Clinic Proceedings. 69(6): 589-93, 1994
 47. Pentamidine-induced torsades de pointes. Annals of Pharmacotherapy. 28(2): 282-3, 1994
 48. Drug-induced torsades de pointes: a possible interaction of terfenadine and erythromycin. Annals of Pharmacotherapy. 28(2): 282, 1994
 49. Propranolol for probucol-induced QT prolongation with polymorphic ventricular tachycardia. Lancet. 341(8837): 124-5, 1993
 50. Torsades de pointes associated with astemizole (Hismanal) therapy. Archives of Internal Medicine. 153(23): 2705,

- 1993
51. Torsades de pointes after terfenadine-itraconazole interaction. *BMJ.* 306(6871): 186, 1993
 52. Torsade de pointes associated with Astemizole overdose treated with magnesium sulfate. *Pediatric Emergency Care.* 9(1): 23-5, 1993
 53. Case report: pentamidine and polymorphic ventricular tachycardia revisited. *American Journal of the Medical Sciences.* 305(4): 236-40, 1993
 54. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 13(2): 128-32, 1993
 55. Cardiac arrest after intravenous pentamidine in an infant. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 12(8): 694-6, 1993
 56. Pentamidine-induced torsades de pointes. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 12(8): 692-4, 1993
 57. Delayed cardiotoxicity following quinine overdose: a case report. *Journal of Emergency Medicine.* 11(3): 279-85, 1993
 58. Torsade de pointes associated with the use of intravenous haloperidol. *Annals of Internal Medicine.* 119(5): 391-4, 1993
 59. Prolonged QT interval and torsade de pointes following astemizole overdose. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology.* 31(1): 121-5, 1993
 60. Prolonged recurrence of pentamidine-induced torsades de pointes. *Annals of Pharmacotherapy.* 26(11): 1365-9, 1992
 61. Torsade de pointes after inhaled pentamidine. *Annals of Emergency Medicine.* 21(11): 1403-5, 1992
 62. Torsades de Pointes after treatment with terfenadine and ketoconazole. *European Heart Journal.* 13(7): 1002-3, 1992
 63. QT prolongation and Torsades de Pointes after administration of FK506. *Transplantation.* 53(4): 929-30, 1992
 64. Delayed cardiotoxicity during treatment with intravenous pentamidine: two case reports and a review of the literature. *American Heart Journal.* 123(5): 1377-9, 1992
 65. Life-threatening ventricular arrhythmia (torsades de pointes) after haloperidol overdose. *Human & Experimental Toxicology.* 10(1): 59-62, 1991
 66. Torsades de pointes ventricular tachycardia and terodiline. *Lancet.* 338(8763): 344-5, 1991
 67. Torsades de pointes complicating treatment with terodiline. *BMJ.* 302(6790): 1469, 1991
 68. Torsades de pointes complicating treatment with terfenadine. *BMJ.* 302(6790): 1469, 1991
 69. Pentamidine-induced torsade de pointes. *American Heart Journal.* 122(5): 1489-92, 1991
 70. Pentamidine-induced torsades de pointes: safe completion of therapy with inhaled pentamidine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 49(6): 698-700, 1991
 71. Torsade de Pointes with T wave alternans in a patient receiving moderate dose of chlorpromazine: report of a case. *Kokyu to Junkan - Respiration & Circulation.* 38(8): 819-22, 1990
 72. Clarithromycin associated with torsades de pointes. *Japanese Circulation Journal.* 63(5): 421-2, 1999
 73. Diuretic-induced hypokalaemia inducing torsades de pointes. *Canadian Journal of Anaesthesia.* 42(12): 1137-9, 1995