

74. Case report: reversible QT prolongation with torsades de pointes in a patient with pimozide intoxication. American Journal of the Medical Sciences. 309(6): 315-6, 1995
75. Itraconazole prevents terfenadine metabolism and increases risk of torsades de pointes ventricular tachycardia. European Journal of Clinical Pharmacology. 45(2): 191-3, 1993

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 宮本 篤 （札幌医科大学医学部教授・附属病院薬剤部長）

研究要旨

薬剤による循環器系副作用の中で最も重篤な病態をもたらす副作用の一つとして、「QT 延長症候群」がある。臨床で使用されている種々の薬剤が心臓に影響を及ぼし、様々な症状や心電図変化を惹起することが報告されている。循環器系薬剤ではその機序、対策、モニタリングについての知見も多いが、循環器系薬剤以外の薬剤による心臓への影響は、頻度の低いものが多く、作用機序も不明なものが少なくない。本研究の初年度では、QT 延長をもたらす薬剤、機序、性差等の臨床及び基礎的な医薬品添付文書を含めた文献調査を実施した。2002 年末現在、種々の心筋イオンチャネル活性化に關与する非循環器系薬剤を含めた 456 の医療用医薬品に加え、33 の被疑薬に QT 延長を発症する危険性が高いことが判明し、この薬剤誘発性 QT 延長には性差（女性に多い）があることが明らかとなった。また、薬剤性 QT 延長には、薬剤投与前の QT 延長、頻発する心室性期外収縮、電解質異常（低 K 血症や低 Mg 血症）、重篤な基礎心疾患、徐脈に加え、QT 延長をきたしうる他の薬剤併用が危険因子として考えられた。

A. 研究目的

医薬品による副作用発生時、薬剤師は被疑薬の確定や対処法の検討において医師を支援する重要な役割を担っている。1988 年に「入院調剤技術基本料」いわゆる「服薬指導料」、現在では「薬剤管理指導料」が病院薬剤師の技能評価の一環として認められ、さらに 1997 年の薬剤師法改正により、薬剤師法第 25 条の 2 に「薬剤師は、販売又は授与の目的で調剤した時は、

患者又は現にその看護に当たっているものに対し、調剤した薬剤の適正な使用のために必要な情報を提供しなければならない」との義務規定が追加された。医薬品による副作用の重篤化の回避、再発防止に対する薬剤師の役割は益々重要になってきており、これらへの対応に向けて病院薬剤師が医薬品の副作用に関する情報を熟知し、服薬指導等に応用することが急務となってきている。

副作用と疑われる症状の発現時に、その

発現機序を的確に推測することは、その後の対処法や副作用の再発防止の上で非常に重要である。実際に病院薬剤師が服薬指導等で副作用と考えられる症状に関する情報を入手した場合、その症状の原因となる副作用を推測する手段として初めの拠り所となるのが、医療用医薬品添付文書の副作用記載である。現状の添付文書において副作用は、「重大な副作用」および「その他の副作用」に区分され記載されている。

薬剤による循環器系副作用の中で最も重篤な病態をもたらす副作用の一つとして、「QT 延長症候群」がある。臨床で使用されている種々の薬剤が心臓に影響を及ぼし、様々な症状や心電図変化を惹起することが報告されている。心血管系作用薬ではその機序、対策、モニタリングについての知見も多いが、心血管作用薬以外の薬剤による心臓への影響は、頻度の低いものが多く、作用機序も不明なものが少なくない。またこれらの薬剤を処方されている患者では心疾患を有さないことも多く、出現した心症状や心電図異常が薬剤誘発性であるか否かの判断も難しい場合があるといわれている。しかし、これらは時に重篤な副作用となることがあり、本稿では医療用医薬品について得られている最新情報を添付文書を含め調査した。また原因副作用のうち、致死的である「Torsades de Pointes」(TdP)の分子薬理的・生理学的発現機序、基礎疾患、危険因子等の患者

背景についても調査した。

B. 研究方法

QT 延長関連論文収集と医薬品添付文書での検討

文献検索は、MEDLINE および医学中央雑誌にて行い、医薬品添付文書に関しては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」で行った。

C. 研究結果

1. TdP 発現機序の分子薬理的・生理学的分類

表 1 には、現在まで理解されている TdP の生理作用とその発現機序の分類を示した。これにより、種々の心筋イオンチャンネル活性化と TdP 発生との関係が明らかになった。これらの発現機序をもとに TdP を発現する医薬品が整理され、どのような薬剤特性により TdP が発現し易いのかを検討した。その結果、1) Na 電流増強作用にはケタンセリン、2) K 電流抑制作用にはプロフェノン系およびフェノチアジン系抗精神病薬などが、3) Ca 電流増強作用にはベスナリノン・プレニラミン・カテコールアタクロリムスなどが、4) α_1 受容体活性化にはアミオダロン・フェニレフリン・メサミンなどが、5) β_1 受容体活性化にはイソプロテレノールなどが、6) 血清 K 値低下作用には利尿薬・抗生物質・副腎皮質ホルモンなどが、7) 血清 Mg 値低下作用にはアミノグリコシド系抗生物質・アムホテ

シン B・シスプラチン・シクロスポリンなどが、8) 徐脈作用には三環系抗鬱薬・ベスナリノン・交感神経系アンタゴニスト・副交感神経系アゴニストなどが、9) Na チャネル抑制作用にはイミノベンジル系抗精神病薬・ブチロフェノン系抗精神病薬・ジソピラミドなどが原因医薬品であった。

2. 医療用医薬品 456 件 + 33 種被疑薬と薬剤誘発性 QT 延長症候群

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、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、以前はキニジンに代表される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、文献情報検索により、抗不整脈薬以外にも抗生物質、抗真菌薬、抗悪性腫瘍薬、抗アレルギー薬、抗潰瘍薬、気管支拡張薬、消化器作用薬、利尿薬、抗高脂血症薬、抗精神病薬（統合失調症治療薬）、抗鬱薬、麻酔薬など非循環器系の多種の薬剤とも関係することが判明した（表 2）。本報告書執筆現在、厚労省医薬品情報提供 HP(URL: <http://www.mhlw.go.jp/>)において、何と 456 件の医療用医薬品に加え 33 種の被疑薬が公表されていた。

これまで QT 延長の原因としては、上述のように薬剤本来の心筋イオンチャネルに対する直接作用の他に、薬剤間の相互作用、薬剤代謝、電解質異常、心拍数、性差、

年齢、基礎心疾患などとの関連性が指摘されている。また危険因子となる患者背景としては、心臓障害、内分泌障害、頭蓋内障害、栄養障害、遺伝性 QT 延長症候群等が関係していた。特に性別・年齢に関しては 89 症例に記載があり、男性 26 症例、女性 63 症例と女性症例数が多く、平均年齢については男性 42.8 ± 20.3 歳、女性 47.9 ± 21.3 歳と女性の方がやや高い傾向が見られた。また、プロブコールや抗ヒスタミン薬などによる薬剤性 Tdp 発生にも著名な性差があることが指摘されていた。

D. 考察

薬剤誘発性 QT 延長症候群の症例報告はなされているものの、起因薬剤、発生頻度、病態の理解等に関する調査研究も乏しく、その危険性に対する啓蒙活動も十分ではない。成書および文献検索による Tdp 発現機序を調査し、薬剤特性に基づいて分類した結果、TdP が様々な非循環器系薬剤によっても発現し、女性や高齢者での発現が高い実態が明らかとなった。

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、それ故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た。このため QT 延長を惹起しうる的確な医薬品副作用情報を整理・理解して、それらを服薬指導等を介して未然に予測したり、研究による早期に検出する指標を発信することは社会的に極めて

重要なことであり、病院薬剤師業務の評価にも直結すると考えられた。

E. 結論

成書や文献検索により Tdp 発現機序は心筋イオンチャネル活性化と密接に関係し、多種多様な循環器系・非循環器系薬剤で発現することが判明した。また女性や高齢者での発現が高い実態が明らかとなった。

次年度では、QT 延長を引き起こす薬物相互作用やそれらのリスク因子の検討に加え、それらの分子薬理学的検討に着手する予定である。

F. 研究発表

なし

G. 参考文献

1. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics-10th Edition, Eds. J.G.Hardman, L.E. Limbird and A.G.Gilman, McGraw-Hill, 2001.
2. Ann Int Med 1993, 119: 391-394.
3. JAMA 1993, 269: 1532-1536.
4. JAMA 1993, 270: 2590-2597.
5. Am Heart J 1996, 131: 1184-1191.
6. J Am Coll Cardiol 1996, 28: 1556-1561.
7. N Eng J Med 1998, 339: 900-905.

表1 TdPの生理作用とその発現機序

	生理作用	発現機序
電流(I _{Na})増強作用	Na 電流増強→内向き電流増加→APD*延長→再分極遅延→EAD*発生→QT延長→TdP	
電流(I _K)抑制作用 P	活動電位第3相 I _K 抑制→APD*延長→再分極遅延→EAD*発生→QT延長→TdP	
電流(I _{Ca})増強作用	内向き電流増加→APD*延長→再分極遅延→EAD*発生→QT延長→TdP	
受容体活性化	I _{to} *減少により APD*延長→再分極遅延→EAD*発生→QT延長→TdP	
受容体活性化 a 増大	Gs 蛋白質活性化→cAMP 増加→PKA 活性化→L型 Ca チャネルリン酸化→QT延長→TdP	
清 K 値低下作用	心室筋の K に対する透過性減少→I _K *減少	
清 Mg 値低下作用	Mg による Ca 心筋細胞流入阻害作用の抑→内向き Ca 電流増加	
脈作用	逆頻度依存性→I _{Kr} *抑制効果増大	
i ₁ チャンネル抑制作用	第0相の内向き Na 電流抑制→APD*延長→再分極遅延→EAD*発生→QT延長→TdP	

* APD: action potential duration; EAD: early after depolarization;

I_{to}: transient outward potassium current; I_K: outward delayed rectifier potassium current

I_{Kr}: rapidly activating outward delayed rectifier potassium current;

I_{Ks}: slowly activating outward delayed rectifier potassium current

表2 QT延長と非循環器系薬剤

抗生物質
抗真菌薬
抗悪性腫瘍薬
抗アレルギー薬
抗潰瘍薬
気管支拡張薬
消化器作用薬
利尿薬
抗高脂血症薬
抗精神病薬（統合失調症治療薬）
抗鬱薬
麻酔薬

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

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

分担研究者 岸田 浩 日本医科大学第一内科教授

研究要旨

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て突然死を来すことが知られている。本研究の目的は、薬剤性 QT 延長症候群の症例の実態調査を行い、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、基礎疾患などとの関連性と結びつく因子を検討することである。本年度は、症例の収集とこれらの要因を探索的に検討した。その結果、①薬剤性 QT 延長症候群の発現時期・時間帯は、夏期に多く、日中にピークを認めた。②背景因子として抗不整脈薬服用中の循環器疾患を有する高齢の女性に多かった。③投与前から QTc 間隔延長（489.6）があり、Tdp 発症直前（直後）では有意に延長（618.4）し、薬剤中止後には有意に短縮した（455.1）。その発症原因として、薬剤に起因するものが多いが、誘因には電解質異常、心筋虚血、徐脈などが関与した。④一般診療で使用される非循環器系薬剤で QT 延長作用をもつ薬剤のうち、二剤服用例の QTc 間隔は健常者に比べて有意に延長した（437vs406）。これらの薬剤を使用する際には、誘因となるような所見について注意喚起が必要である。以上、本研究は、QT 延長を来す薬剤使用の安全性対策にとって重要な情報を提供し、医薬品の安全性使用ならびに国民の医療の向上に寄与するものと結論される。

研究協力者

大野則彦 ・日本医科大学付属多摩永山病院内科

亀山幹彦 ・日本医科大学付属多摩永山病院内科

村田和也 ・日本医科大学付属多摩永山病院薬剤科

藤中祐美子・日本医科大学付属多摩永山病院薬剤科

A. 研究目的

循環器系副作用において、とくに薬剤性 QT 延長症候群の症例の実態調査を行い、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、基礎疾患などとの関連性と結びつく因子を検討することである。今年度の目的は、これら のことを検討するための資料の収集であり、循環器科を標榜する施設へこれらの項目を記載した調査用紙を発送し、回収することである。さらにこれらの項目に薬剤投与前、投与中、Torsades de pointes(Tdp)発症直前（直後）、薬剤中止後の各時点での QTc 間隔を計測し、探索的に解析を行った。一方、QT 延長作用を有する薬剤服用の安全性管理としての薬剤服用指導対策もその検討課題とした。その目的のために、実地診療病院における一般内

科における QT 延長作用を有する非循環器系薬剤服用の実態を調査した。

B. 研究方法

1. 薬剤性 QT 延長症候群を来した症例における背景因子や心拍数、QT 間隔など各項目をケースカードに記入してもらうように、不整脈を専門とする施設へ依頼した。尚、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て突然死を来す」と定義した。QT 間隔の正常、境界値、延長の定義は、以下のような基準とした (QTc は Bazett の式による)。

	成人男性	成人女性
正常	<430	<450
境界	430~450	450~470
延長	>450	>470

2. 薬剤性 QT 延長症候群を早期に発見するための方策を検討する目的で、QT 延長作用を有すると報告されている非循環器系薬剤 (対象薬) の服用状況ならびに対象薬の併用症例の頻度の実態を実地診療病院における一般内科で調査した。平成 14 年 3 月に内科外来に入院し投薬処方を受けた 3255 例を対象とした。これらの症例における対象薬の頻度・併用薬を調査した。

(倫理面への配慮)

実地診療病院における QT 延長の実態調査には、当該診療科のみならず他科受診による薬剤を服用していることもあるため、薬剤の内容調査についての照会が必要なこともある。患者のプライバシーへの配慮や患者への問い合わせもあることから、病院の倫理委員会へ研究計画書を提出し、本研究実施の承認を得た。

C. 研究結果

1. 薬剤性 QT 延長症候群を発症した症例の背景因子について

①収集された症例は 47 例 (男性 7 例、女性 40 例、平均年齢 69.0 ± 13.8 歳) で、うち、先天性 QT 延長症候群は 2 例のみであり、残りの 45 例は後天性 QT 延長症候群である。尚、2 例は Tdp 発症前に QT 延長を認めなかったため、45 例を解析対象とした。薬剤性 QT 延長症候群の発症頻度は、女性に多かった (38/45 例, 84.4%)。②発症時期は、記載のあった 43 例では、1~3 月 11 例 (26%)、4~6 月 6 例 (13%)、7~9 月 15 例 (35%)、10~12 月 11 例 (26%) で、夏期でもっとも高率であった。発症時間は、0 時~5 時台が 5 例、6 時~11 時台が 5 例、12 時~17 時台が 13 例 (46%)、18 時~23 時台は 7 例で、日中がもっとも多かった。③転帰は、1 例が死亡で、残りは改善、1 例は不明であった。④基礎疾患について、循環器疾患を有するものは 35/45 例 (77%) であった。循環器疾患の内訳は、多い順に心房細動 (発作性心房細動を含む)、虚血性心疾患、高血圧症、洞不全症候群、心筋症などであった。⑤左室駆出分画は、 $60.0 \pm 13.1\%$ 。⑥原因薬剤群では、抗不整脈薬 (34/45 例, 75%) がもっとも多く、抗生物質、向精神薬、消化器系作用薬、抗アレルギー薬

の順であった。⑦薬剤血中濃度が測定されたのは、10例であり、血中濃度が高く、それが直接の原因であったものは、6/10例であった。血中濃度が正常であった4例中3例は低カリウム血症であった。⑧薬剤投与前、薬剤投与中、Tdp発症直前、薬剤中止後のQT間隔の解析を行ったが、測定された症例数は、各21例、21例、35例、40例で、QTc間隔は各々 489.6 ± 86.9 、 564.2 ± 97.3 、 618.4 ± 77.9 、 455.1 ± 63.8 であり、QTc間隔は、投与前に比し、投与中、発症直前で有意に延長、中止時に有意に短縮した。⑨各時期の心拍数は、投与前 65.8 ± 10.2 拍/分、 67.3 ± 21.5 拍/分、 62.1 ± 21.0 拍/分、 69.4 ± 15.5 拍/分で、各時期との間に有意差はなかった。⑩Tdp発症のその他の要因には、低カリウム血症、低マグネシウム血症がもっとも多く、ついで徐脈、心筋虚血の順であった。

2. QT延長作用を有する薬剤の使用実態調査について

3,255例のうち、QT延長作用のある非循環器系薬剤服用例(対象薬)は433例(13.3%)で、多い順からファモチジン服用は267例(8.2%)、クラリスロマシン129例(4.0%)、プロブコールは37例(1.1%)であった。対象薬1剤のみの服用例は404例(12.4%)、2剤併用は28例(0.9%)、3剤服用は1例のみであった。2剤服用例のうち、その時期に一致して心電図記録があった10例(男性4例、女性6例)のQTc間隔は、 437.0 ± 27.5 で、健常者(149例、うち男性84例、女性65例) 405.5 ± 19.2 に比べて、有意に延長した。

D. 考察

薬剤性QT延長症候群の原因薬剤として、抗不整脈がもっとも多かったが、その理由には基礎疾患に各種心疾患があり、抗不整脈薬を使用せざるをえない事情がある。これらの症例のQTc間隔は、投与前から延長しており、その値は非循環器系薬剤における危険なQT間隔としての指標である500msecに近い値であった。また、Tdp発症直前(直後)のQTcは618と著明に延長した。したがって、抗不整脈薬は、QT延長作用を有することから、QT延長を来す機会が多いといえる。低カリウム血症、低マグネシウム、心筋虚血や徐脈がその誘因になる例もみられることから、これらの状況下にある患者については、十分な治療管理が必要である。

日常診療において、非循環器系薬剤でQT延長作用を持つ薬剤を使用する機会が多いが、心疾患の合併がない症例では、患者に対してこれらの薬剤に関する服用指導は行われていないのが現状であり、心電図を記録する機会もないといえる。今回の結果から、QT延長作用の2剤併用例は28例と全体の0.9%であったが、QTc間隔は正常範囲であったとはいえ、健常者よりも有意に延長した。このことは、誘因となる諸因子が加わると突然、より早期に危険なQT間隔延長を生じやすいといえる。したがって、患者には、QT延長作用を有する薬剤を服用中の場合には、電解質異常などには十分注意することの説明が必要である。

E. 結論

- 1) 薬剤性QT延長症候群の発現時期・時間帯は、夏期に多く、日中にピークを認めた。
- 2) 抗不整脈薬服用中の循環器疾患を有する高齢で、かつ女性に多かった。

- 3) 投与前から QT 間隔延長があり、T d p 発症直前の QT は著明に延長し、薬剤中止後はほぼ正常域に復した。
- 4) QT 延長症候群の原因は、薬剤であるが、その誘因には電解質異常、心筋虚血、徐脈などが関与し、高齢者の女性に多いこともその特徴である。
- 5) 非循環器系の QT 延長作用をもつ薬剤の 2 剤併用例では、QT c は正常範囲内でも健常者よりも有意に延長しているため、誘因となる所見について注意喚起が必要である。
- 6) これらの結果は、QT 延長を来す薬剤使用の安全性対策にとって重要な情報を提供し、医薬品の安全性使用ならびに国民の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

- ・藤中祐美子、村田和也、岸田浩、当院における QT 延長作用を有する薬剤の使用実態調査について、第 123 回日本薬学会、2004 年 3 月。

厚生労働科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
分担研究報告書

QT延長検出システム等の作成に関する研究

分担研究者 新 博次 日本医科大学付属多摩永山病院内科助教授

研究要旨

QT延長症候群のうち薬剤性のQT延長をきたした症例のリスク評価としてT-wave alternance、12誘導心電図を用いたQT dispersionの測定を行うため検査システムを構築した。

A. 研究目的

QT延長症候群では torsades de pointes が発症し、突然死を発症する可能性がある。薬剤による二次性QT延長症候群において非観血的な方法で T wave alternance (TWA)、QT dispersion (QTD) を測定し、致死的心室性不整脈の電気生理学的背景として重要視される再分極関連指標における不均一性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

日本医科大学付属多摩永山病院において薬剤による二次的QT延長症候群を対象として①TWA、②QTDを測定し、QT非延長群との比較を行うことによりQT延長による心室性不整脈発症のリスクを評価する。TWAはCambridge Heart社製CH2000を用い、12誘導心電図によるQT dispersion測定は、フクダ電子社製FCP4720ないしFDX6531自動心電計によりデータ集積を行い、症例数

を集積し、群間比較により検討する。（倫理面への配慮）

対象患者の氏名等の個人情報公表されない。また、心電図検査にてQT延長を診断した場合は、速やかに担当医師へ報告し、心事故の発症を未然に防止する努力をする。

C. 研究結果

本年度は上記研究のシステム整備が完了し、TWA、QT dispersionのいずれの検査も症例集積中である。

D. 考案/E. 結論

日常診療においてQT延長をきたしうる薬剤の使用に際しては心電図による安全確認が必須であり、常時リスク評価をしようする体制が求められる。本研究の成果により非観血的方法によるリスク評価の意義を明らかにしようと考える。

F. 健康危険情報なし

G. 研究発表なし

研究要旨：LQT1 型先天性 QT 延長症候群の非浸透患者の検出における Epinephrine 負荷試験の有用性を検討した。Epinephrine 前の心電図による LQT1 診断率は、感受性(浸透率)59% (20/34)、特異性 100% (12/12)であったが、Epinephrine 後、特異性は 100%のままで、感受性は 91% (31/34)に向上し、Epinephrine 負荷試験は、LQT1 患者の心電図による診断率の向上(非浸透患者の検出)に有用と考えられた。

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群(LQTS)は、QT 時間の延長に伴い Torsade de Pointes(TdP)と呼ばれる多形性心室頻拍を引き起こす致死性の不整脈疾患である。現在までに 7 つの遺伝子型が報告され、最も頻度の多い(40-50%)LQT1 型患者では、運動中などの交感神経緊張時に TdP が多いことが報告されている、また、特に LQT1 患者では、安静時の QT 時間が正常または境界域の非浸透患者 (non-penetrant mutation carrier)が予想以上に多く存在(不完全浸透: incomplete penetrance)することが報告され、これらの患者を検出することは予期せぬ突然死などの心事故を予防する上で重要である。そこで本研究では、LQT1 患者に、 α + β 受容体交感神経刺激薬である Epinephrine(Epi)負荷試験を行い、非浸透患者の検出の可能性を検討した。

B. 研究方法

LQT1 の 11 家系(46 例)、対照群 15 例(男

6、女 9、平均 28 ± 16 才)を対象とし、Epi $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ のボラス静注に引き続いて $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続点滴を施行した。Epi 前、および Epi 定常状態で 12 誘導心電図を記録した。QT 測定は国立循環器病センターで開発したプログラムを用いて接線法にて自動解析し、心拍補正した修正 QT(QTc)時間を算出した。LQT1 群は、安静時 QTc ≥ 460 ms の mutation carrier 19 例 (I 群: 男 5、女 14、平均 27 ± 18 才)、QTc < 460 ms の mutation carrier 15 例 (II 群: 男 8、女 7、平均 22 ± 17 才)、および non mutation-carrier 12 例 (III 群: 男 4、女 8、平均 27 ± 18 才)に分類した。各群で臨床的背景、Epi 前と Epi 定常状態での QTc の変化、心電図学的診断率を検討した。

(倫理面への配慮)

LQT1 の遺伝子診断は、国立循環器病センター倫理委員会の承認を得て行った。Epi 負荷試験は日常臨床負荷試験として施行した。研究成果の発表におい

ては、患者のプライバシーを考慮し、人権擁護を保持する。

C. 研究結果

LQT1 家系の I、II、III 群と対照群(IV 群)の 4 群間で年齢、性差、心拍数、遺伝子変異部位に差はなく、Epi 前の QTc は、I 群で有意に延長し(507±31 vs. 427±21、414±18、417±20 ms; P<0.005)、失神発作、蘇生に成功した心停止の既往を、I 群で有意に高頻度に認めた(14/19 vs. 1/15、0/12、0/15; P<0.005)。Epi 後の定常状態では、mutation carrier の I 群と II 群でのみ、有意な QTc 延長を認め、III 群と 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、Keating らの診断基準を用いると、感受性(すなわち浸透率)は 59% (20/34)、特異性は 100% (12/12)であったが、Epi 後は、特異性は 100% (27/27)のまま、感受性は 91% (31/34)に向上した。また、Epi による 30 ms の QTc 延長を cut off 値にすると、同様に感受性は 91% (31/34)に向上し、特異性は 100% (27/27)のままであった。

D. 考察

Priori らは、LQTS 家系における不完全浸透率が予想以上に高いことを報告している。今回の結果から、LQT1 患者における Epi 負荷試験は、心電図学的診断率の向上に有用であることが示された。LQT1 は最も頻度の多い遺伝子型であり、運動中、特に水泳中などの交

感神経緊張時に TdP が多いことが報告されている。このため、遺伝子診断されていない家系でも、発端者が運動中に TdP を認め LQT1 が疑われる場合には、家族構成員全員に Epi 負荷試験を施行する意義があると考えられる。Epi 負荷試験により mutation carrier である可能性が示唆されれば、運動制限や場合によってはβ遮断薬を開始することにより、TdP による心事故を未然に防げる可能性があると考えられる。

E. 結論

LQT1 型先天性 QT 延長症候群では、Epinephrine 負荷試験は心電図による診断率の向上、すなわち非浸透患者の検出に有用と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Shimizu W**, et al: *J Am Coll Cardiol* 41: 633-642, 2003
2. **Shimizu W**: *Ann Noninvasive Electrocardiol* 4: 332-342, 2002

2. 学会発表

1. **Shimizu W**, et al: *Circulation* 104: I-192, 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鎌倉史郎	不整脈の診断と治療-Q T延長症候群を中心に-	呼吸と循環	50	1051-55	2002
Noda T, et al.	Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome.	Eur Heart J	23	975-83	2002
Shimizu W, et al.	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.	JACC	39	1984-91	2002
Shimizu W, et al.	Visualisation of activation and repolarization in congenital long QT syndrome.	Heart	88	190	2002
Kandori A, et al.	Detection of spatial repolarization abnormalities in patients with LQT1 and LQT2 forms of congenital long-QT syndrome.	Physiol Meas	23	603-14	2002
Takenaka K, et al.	Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome.	Circulation	107	838-44	2003
Shimizu W, et al.	Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome.	JACC	41	633-42	2003

20021004

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.32の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。