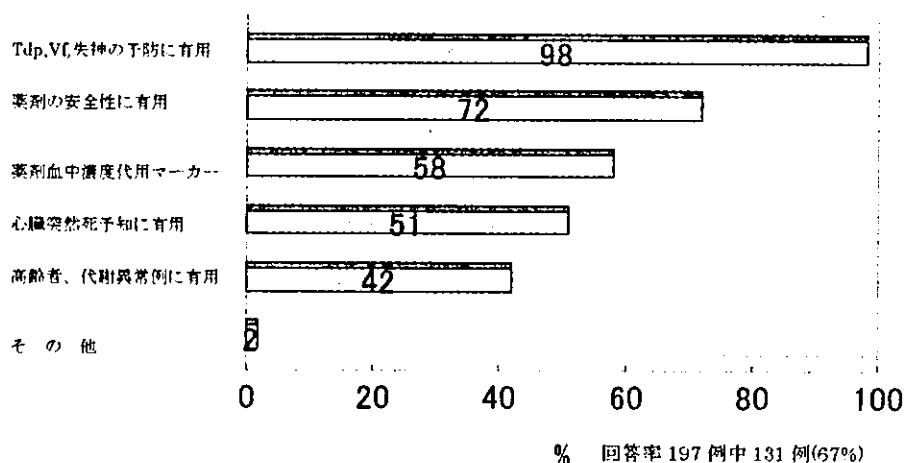


QT延長症候群(QT延長)はなぜ重要ですか



用している症例のQT間隔を測定したところ、QT延長(440msec<)の基準には至らなかったが、QT延長作用(QTc)を持たない薬剤服用例の対照群に比べて有意に長かった(437.0 ± 27.5 vs 405.5 ± 19.2 , $p < 0.001$)⁹⁾。このような症例は、すでに薬剤性QT延長症候群をきたす基質が備わっており、低カリウム血症を生じると突然、QT延長症候群を生じることが示唆される。また、このような現象は女性に多いことも特徴である。

QT延長作用を有する薬剤の併用禁忌や低カリウム血症の注意喚起など使用上の注意が添付文書に記載されているが、安全対策上これらの情報をもっと

効率的なチェックシステムや情報提供システムの構築が必要である。

〔文 献〕

- 1) 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(No.20010419). 平成13年度厚生科学研究. 厚生労働科学研究成果データベース
- 2) Morganroth J: Focus on issues in meeting and interpreting changes in the QTc interval duration. Eur Heart J. Supplements 2001; 3(Suppl K): K105~K111
- 3) 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, 2003年3月

— 学 術 —

「疾患と医薬品」

— 医薬品による致命的循環器系副作用(QT延長症候群) —

札幌医科大学医学部教授
医学部附属病院薬剤部長

宮 本 篤

はじめに

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、服薬指導等に活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。

医薬品による循環器系副作用の中で最も重篤で致命的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医薬品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。またこれらの医薬品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について概説するとともに、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概説する。

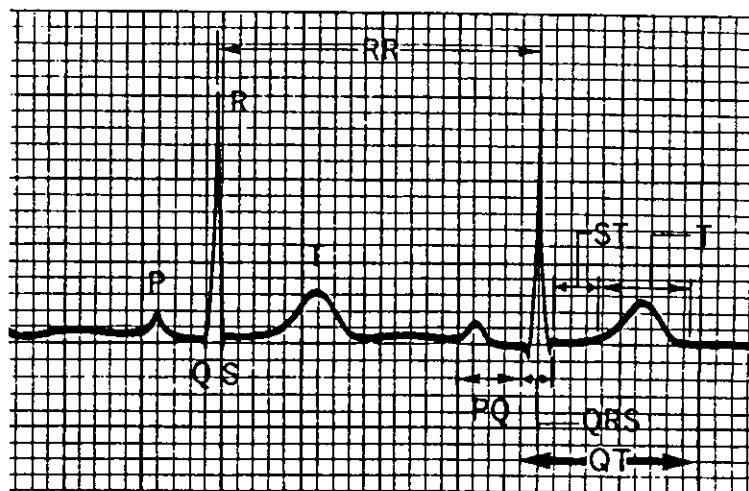


図1 心電図曲線の波と部分の名称
 (正常心電図はP波、QRS群、ST部分およびT波よりなる。
 PQ間隔後からT波終了までをQT間隔という)

TdP(致死性心室性不整脈)と薬剤誘発性QT延長症候群

心電図上、QT時間は心室筋活動電位の持続時間(不応期)を反映すると考えられており(図1)、心拍数に応じて変化する。

すなわち徐脈では活動電位持続時間が延び、頻脈では短縮する。QT時間の延長は再分過程の延長あるいは早期後脱分極による心筋の不均一性を意味する。この不均一性を基盤として、極性と振幅が周期的に変化し、捻れるような外観を呈する(twisting of the points)心室頻拍が生じ、致死性の不整脈であるTdPが誘発すると考えられている。

薬剤誘発性QT延長症候群は、薬剤によるQT延長のため、めまい・意識消失発作などをきたす病態であり、時に心室細動に移行し突然死をきたす。従ってQT延長を起こす医薬品の危険性を予知するには、QT時間の正確な記録、頻度依存性の生理的な変化を除去した上でのQT時間延長作用の有るかの修正QT時間(corrected QT interval (QTc))による測定、催不整脈作用に結びつくQT時間であるか否かの検討、実際に不整脈を発生させるか、または誘発させやすくするかの検

討などが必要になる。なおQT間隔の正常値は、 $QTc \leq 0.44$ と定義される。治療は原因であることが疑われる薬剤の中止、電解質異常、殊に低K血症があればその補正、マグネシウムの投与、一次ペーシングなどである。

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¹⁾。これにより、種々の心筋イオンチャネル活性化とTdP発生との関係が明らかである。これらの発現機序をもとに、どのような薬剤特性によりTdPが発現し易いのかを整理した。その結果、1) Na電流増強作用にはケタンセリン、2) K電流抑制作用にはブチ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・カテコールアミン・タクロリムスなどが、4) アルファ1受容体活性化にはアミオダロン・フェニレフリン・メトキサミンなどが、5) ベータ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

表1 TdPの生理作用とその発現機序

生理作用	発現機序
Na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
K電流(I _K)抑制作用	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
Ca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
α ₁ 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
β受容体活性化	G _s 蛋白質活性化→cAMP増加→PKA活性化→L型Caチャネルリン酸化→I _{Ca} 増大
血清K値低下作用	心室筋のKに対する透過性減少→I _K *減少
血清Mg値低下作用	MgによるCa心筋細胞流入阻害作用の抑制→内向きCa電流増加
徐脈作用	逆頻度依存性→I _{Kr} *抑制効果増大
Naチャネル抑制作用	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

抗生物質・アムホテリシン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。これに従って今後は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が発現し易いのかの理解が可能になるものと思われる。しかしながら、薬剤誘発性

QT延長やTdPを発症する頻度は1~8%であり、QT延長作用を有する薬剤を服用したすべての症例で発症するわけではない。もしこれらの各再分極指標と薬剤誘発性QT延長、あるいはTdPとの関連性が認められれば、薬剤投与後早期にこれらの発症を未然に予防できる可能性がある。

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惹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、近年、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ている（表2）。

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

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ている。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確信している。

本稿執筆時現在、厚労省医薬品情報提供HP (URL: <http://www.mhlw.go.jp/>) 上で、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る。

QT延長症候群に関連したTdP発現の危険因子・国内外の研究状況と将来への展望

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。特に性別・年齢に関しては多くの症例が報告されている。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る。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発生には著明な性差があることも指摘されている。

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延長症候群等が知られている。本年、不整脈の一種で高齢者に多い心房細動の原因となる遺伝子異常を、中国とフランスの共同研究チーム²⁾が突き止めている。このKCNQ1は、細胞膜でカリウムイオンを通すポンプ役の蛋白質を作ることがわかっており、不整脈の一種で、心電図の波形の周期が通常より延びるQT延長症候群も、この遺伝子の異常が原因で起きると考えられている。我々の研究プロジェクトも含め遺伝子異常解析は、興味ある研究対象となっている。最近では先天性QT延長症候群と同じ遺伝子異常が、一部の薬剤誘発性QT延長症候群例で報告されている。しかしながら、これら遺伝子異常が見つかる症例は極めて稀であり、現時点では主として種々の心電図

学的手法を用いてQT延長症候群を早期に発見しようとする取組みがなされているのが現状である。

おわりに

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。

薬剤師職能の向上が叫ばれている昨今、特に副作用の防止や早期発見など医薬品の安全性に関連する研究を含めた業務を充実させることが、社会に薬剤師貢献度を効果的にPRすることにもなる。

「医薬品のあるところには必ず薬剤師がいると

言われるほど、病院薬剤師が院内スタッフや患者にとって薬剤管理指導業務（服薬指導等）を介して現場に関わり、顔が見える存在」となるよう更なる職能の向上が望まれる。

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. Y-H. Chen et al., KCNQ1 Gain-of-Function Mutation in Familial Atrial Fibrillation. Science 299, 251-254, 2003.

第26回日本プライマリ・ケア学会 札幌大会のお知らせ

会 期： 6月21日(土)・22日(日)

会 場： 札幌コンベンションセンター

●参加費：当日登録費 12,000円（薬剤師）

●薬剤師関係のプログラム

[シンポジウム 4]…6月21日(土) 14:30~16:30 2F 小ホール

「患者さんへの医薬品等情報提供について」 座長 北海道薬剤師会会長 大 森 章

1. 医薬品の適正使用のための処方せん監査・情報提供
北大医学部附属病院薬剤部 宮 崎 勝 巳
2. 患者への医薬品情報提供を考える 日本薬剤師会 漆 畑 稔
3. 医療関係者から患者に質の高い情報の提供を！ 北海道消費者協会 松 岡 方 子
4. 医薬品情報提供のよりよいあり方を目指して—医師の立場から—
北海道医師会 宮 本 慎 一
5. 患者さんへの医薬品等情報提供について—弁護士の立場から—
三輪亮寿法律事務所 三 輪 亮 寿

研修認定薬剤師制度：2単位

[ポスターセッション]…6月22日(日) 9:00~12:20 1F 大ホールB

医療情報 2 (9:32~10:04)

32. 北海道薬剤師会における健康食品に関する情報提供について

(北海道薬剤師会) ○富 樫 真実子 大 森 章

地域医療 5 (11:08~11:40)

59. 瀬棚町におけるヘリコバクター・ピロリ対策

(瀬棚町国保医科診療所他) ○古 田 精 一 村 上 智 彦 他

[シンポジウム 11]…6月22日(日) 10:00~12:00 1F 特別会議場

「健康日本21と健康増進法」(市民公開プログラム)

※詳細については北海道医師会ホームページをご覧ください。http://www.hokkaido.med.or.jp

先天性QT延長症候群の遺伝子型の推定と非浸透例の検出

清水 渉*¹ 野田 崇*¹ 田邊康子*¹ 高木 洋*²
里見和浩*¹ 須山和弘*¹ 栗田隆志*¹ 相原直彦*¹
鎌倉史郎*¹

先天性QT延長症候群(LQTS)の遺伝子型の推定と、非浸透患者の検出におけるEpinephrine(Epi)負荷試験の有用性を検討した。【検討1】LQT1患者12例、LQT2患者10例、LQT3患者6例、対照群13例を対象とし、Epi 0.1 μ g/kgのボラス静注+0.1 μ g/kg/分の持続点滴を施行した。LQT1とLQT2では、心拍数上昇に一致してQTcが著明に延長したが、定常状態においてはLQT1ではQTc延長が持続したのに対して、LQT2ではコントロール時付近まで短縮した。LQT3では、心拍数上昇時のQTc延長はLQT1、LQT2に比べて軽度で、定常状態ではコントロール時以下に短縮した。【検討2】LQT1の11家系(46例)、対照群15例に、同様のEpi負荷を行った。LQT1群は、安静時QTc \geq 460msecのmutation carrier 19例(I群)、QTc < 460msecのmutation carrier 15例(II群)、non mutation carrier 12例(III群)に分類した。Epi後の定常状態では、mutation carrierのI群とII群でのみQTc延長を認めた。Epi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、Epi後、特異性は100%のままで、感受性は91%(31/34)に向上した。以上より、Epinephrine負荷試験は、遺伝子型の推定、およびLQT1患者では、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。(心電図, 2003; 23: 141~146)

Keywords

- QT延長症候群
- 遺伝子型
- Epinephrine
- 不完全浸透
- QT時間

I. はじめに

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し、無治療の場合、失神発作や突然死の原因となる致死性の不整脈疾患である¹⁾。最

*1 国立循環器病センター内科心臓部門
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)

*2 同 研究所循環動態機能部

Diagnostic value of epinephrine challenge in congenital long QT syndrome

Wataru Shimizu, Takashi Noda, Yasuko Tanabe, Hiroshi Takaki, Kazuhiro Satomi, Kazuhiro Suyama, Takashi Kurita, Naohiko Aihara, Shiro Kamakura

JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol. 23 No. 2 2003

141

近, 各遺伝子型により心事故(失神発作, 蘇生に成功した心停止, 突然死)の誘因が異なることが報告され^{2)~4)}, LQT1患者では, 運動中の持続的な交感神経緊張時に心事故が多く(62%), LQT2患者の心事故の43%は, 情動ストレス(恐怖や驚愕), あるいは睡眠中の雑音(目覚し時計など)による覚醒時などの急激な交感神経緊張時に起こるとされている。これに対して, LQT3患者では, 睡眠中や安静時に心事故の発生が多いのが特徴である。心事故の誘因の違いは, 各遺伝子型の交感神経刺激に対する反応の違いによると考えられ, また, 遺伝子型を推定することは心事故の誘因を避けこれを予防するうえで極めて重要である。一方で, LQTS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ている⁵⁾。言い換えれば, LQTS患者の家族構成員で安静時のQT時間が正常であっても, その中にはmutation carrierが存在する可能性がある。本研究では, 遺伝子型の判明したLQTS患者に, $\alpha + \beta$ 受容体刺激薬であるEpinephrine(Epi)負荷試験を行い, (1)各遺伝子型におけるQT時間の反応の違いを観察し, これによる遺伝子型の推定を試みるとともに, (2)不完全浸透が多いとされるLQT1患者では, Epi負荷試験による非浸透患者の検出の可能性を検討した。

II. Epinephrine 負荷試験による遺伝子型の推定

1. 方法

遺伝子型の判明したLQT1患者12例(男2, 女10, 平均 28 ± 20 歳), LQT2患者10例(男6, 女4, 平均 28 ± 22 歳), LQT3患者6例(男2, 女4, 平均 35 ± 18 歳), 対照群13例(男5, 女8, 平均 29 ± 8 歳)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, Epi前, および開始後心拍数が定常状態に達するまで12誘導心電図を連続記録し, 全心拍のQT時間とRR時間を測定した。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, 先行RRで心拍補正した修正QT(QTc)時間を全心拍で算出した⁶⁾。

2. 結果

LQT1患者では, 心拍数上昇に一致してQTcが著明に延長し($477 \pm 42 \rightarrow 631 \pm 59$ msec; $p < 0.0005$, $+32\%$), 定常状態でもQTcの延長は持続した(556 ± 56 msec; $p < 0.0005$ vs 前, $+17\%$)(図1A, 2)。LQT2患者では, 心拍数上昇に一致してLQT1と同様にQTcは著明に延長したが($502 \pm 23 \rightarrow 620 \pm 39$ msec; $p < 0.0005$, $+24\%$), 定常状態ではQTcはコントロールレベル付近まで短縮した(531 ± 25 msec; $p = \text{NS}$ vs 前, $+6\%$)(図1B, 2)。一方, LQT3患者では, 心拍数上昇時のQTc延長はLQT1, LQT2患者に比べてごく軽度で($478 \pm 44 \rightarrow 532 \pm 41$ msec; $p < 0.05$, $+11\%$), 定常状態のQTcはコントロールレベル以下に短縮した(466 ± 49 msec; $p = \text{NS}$ vs 前, -3%)(図1C, 2)。対照群では, 心拍数上昇に一致してQTcは軽度延長し($394 \pm 21 \rightarrow 456 \pm 18$ msec; $p < 0.0005$, $+16\%$), 定常状態ではコントロールレベルに短縮した(397 ± 16 msec; $p = \text{NS}$ vs 前, $+1\%$)(図1D, 2)。

3. 考察

Epiに対するQTcの経時的な変化は, 各遺伝子型の心事故の発生状況をよく説明するものであった⁶⁾。すなわち, LQT1患者では, Epi持続点滴中の定常状態でもQTc延長が持続することから, 運動中などの持続的な交感神経緊張時にTdPを発生する状況が継続する。LQT2患者では, Epi開始直後には一過性に著明なQTc延長を認めるが, 定常状態ではQTcはコントロールレベル近くまで短縮することから, 急な覚醒や情動ストレスなどの急激な交感神経緊張時にTdP発生が多いことが説明可能である。また, LQT3患者では, Epi開始直後のQTc延長は軽度で, 定常状態でのQTcはコントロールレベル以下に短縮することから, 交感神経刺激はむしろ抗不整脈的に作用するものと考えられ, LQT3患者のTdP発作が夜間睡眠中や安静時に多いこととよく一致す

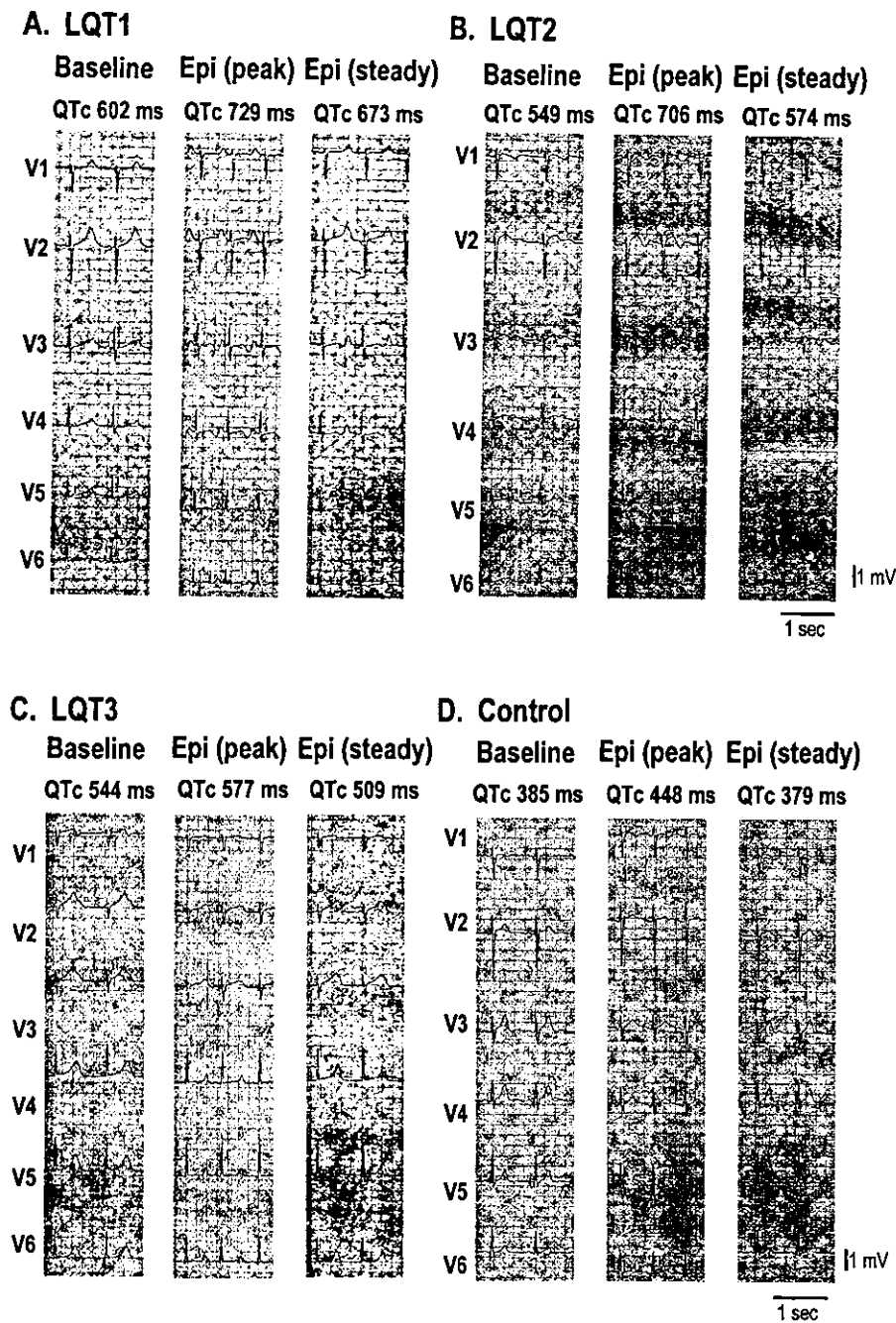


図1 Epinephrine (Epi) に対する LQT1, LQT2, LQT3 患者, 正率対照患者の修正 QT (QTc) 時間の反応

Epi 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のボラス静注 + 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続点滴を施行したところ, LQT1 患者では, 心拍数上昇に一致して QTc が著明に延長し (peak : 602 \rightarrow 729 msec), 定常状態でも QTc の延長は持続している (steady : 673 msec) (A). LQT2 患者では, 心拍数上昇に一致して QTc は著明に延長したが (549 \rightarrow 706 msec), 定常状態では QTc はコントロールレベル付近まで短縮している (574 msec) (B). LQT3 患者では, 心拍数上昇時の QTc 延長は軽度で (544 \rightarrow 577 msec), 定常状態の QTc はコントロールレベル以下に短縮している (509 msec) (C). 対照群では, 心拍数上昇に一致して QTc は軽度延長し (385 \rightarrow 448 msec), 定常状態ではコントロールレベルに短縮している (379 msec) (D). [文献6]より改変]

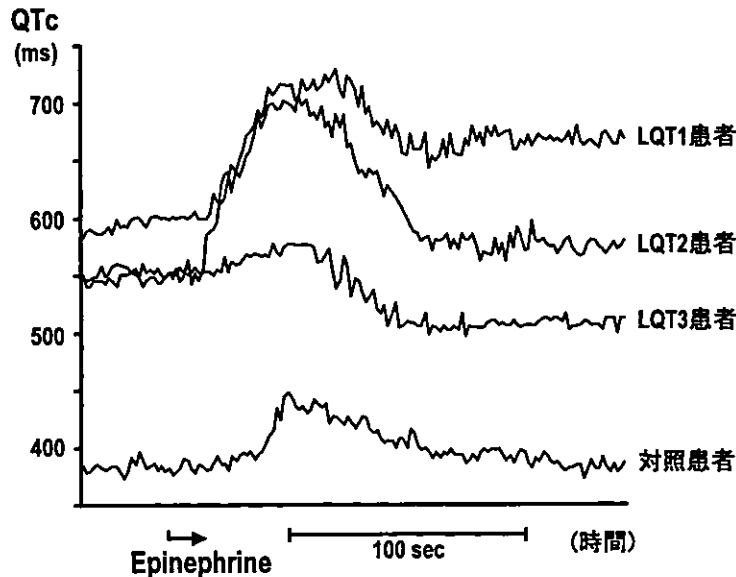


図2 Epinephrineに対するLQT1, LQT2, LQT3患者, 正常対照患者の修正QT (QTc)時間の経時的変化
本文参照〔文献6〕より改変]

る。一方、遺伝子型が同定されれば心事故の誘因を避けこれを予防することが可能となるが、遺伝子型の診断率は40～50%であること、遺伝子診断が可能な施設が限定されること、さらに経費がかかることなどから、臨床的に遺伝子型を推定することは重要である。LQTS患者におけるEpi負荷試験は、TdP発生などに対する準備を十分に行ったうえで施行すれば、遺伝子型の推定に有用であると考えられた。

Ⅲ. Epinephrine負荷試験による非浸透患者の検出

1. 方法

交感神経刺激に対して最も感受性の強い遺伝子型であるLQT1の11家系(46例)、対照群15例(男6, 女9, 平均 28 ± 16 歳)を対象とし、同様の方法で、Epi負荷試験を行った。LQT1群は、安静時QTc ≥ 460 msecのmutation carrier 19例(I群: 男5, 女14, 平均 27 ± 18 歳), QTc < 460 msecのmutation carrier 15例(II群: 男8, 女7, 平均 22 ± 17 歳), およびnon mutation carrier 12例(III群: 男4, 女8, 平均 27 ± 18 歳)に分類した。また、対照群をIV群とした。各群で臨床的背景, Epi前とEpi後定常状態

でのQTcの変化, 心電図学的診断率を検討した⁷⁾。

2. 結果

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 msec; $p < 0.005$), 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(図3A)。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%($27/27$)のままで, 感受性は91%($31/34$)に向上した。また, Epiによる30msec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(図3B)。

3. 考察

以前から, LQTS家系の家族構成員の中で, QT時間が境界または正常範囲であるにもかかわらず失

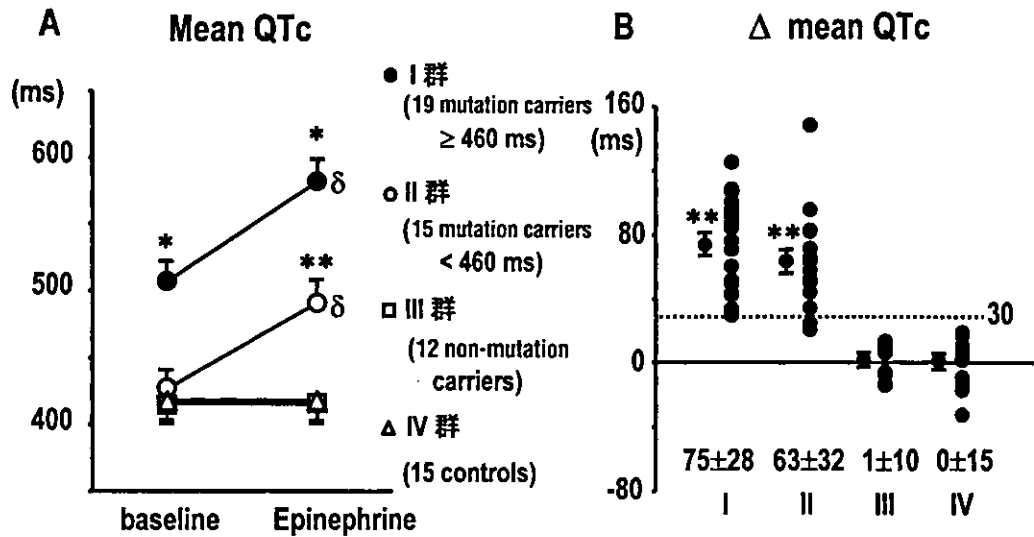


図3 Epinephrine 負荷試験による LQT1 家系の非浸透患者の検出

本文参照. *: $p < 0.005$ vs II, III, IV 群. **: $p < 0.005$ vs III, IV 群. δ : $p < 0.005$ vs baseline. [文献7]より改変]

神発作などの心事故を認める患者が少なからず存在することが報告され、不完全浸透の可能性が示唆されていた⁸⁾。Prioriらは最近、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⁹⁾。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⁷⁾。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^{2), 4), 9), 10)}。このため、遺伝子診断されていない家系でも、発端者が運動中に心事故を認め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ものと考えられる。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、心事故を未然に防げる可能性があると考えられる⁷⁾。

IV. ま と め

先天性QT延長症候群では、遺伝子型によって交感神経刺激に対する経時的なQT時間の反応が異なり、心事故の誘因に関連すると考えられた。また、Epinephrine負荷試験は遺伝子型の推定に有用であ

り、またLQT1患者では、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。

【文 献】

- 1) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS : Diagnostic criteria for the long QT syndrome : An update. *Circulation*, 1993 ; 88 : 782~784
- 2) Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R : Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome : Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*, 2001 ; 103 : 89~95
- 3) Wilde AAM, Jongbloed RJE, Doevendans PA, Duren DR, Hauer RNW, van Langen IM, van Tintelen JP, Smeets HJM, Meyer H, Geelen JLMC : Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQT2) patients from KVLQT1-related patients (LQT1). *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 33 : 327~332
- 4) Moss AJ, Robinson JL, Gessman L, Gillespie R, Zareba W, Schwartz PJ, Vincent GM, Benhorin J, Locati Heilbron E, Towbin JA, Priori SG, Napolitano C, Zhang L, Medina A, Andrews ML, Timothy K : Comparison of

- clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *Am J Cardiol*, 1999 ; 84 : 876~879
- 5) Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ : Low penetrance in the Long-QT syndrome. Clinical impact. *Circulation*, 1999 ; 99 : 529~533
 - 6) 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 J A, Priori S G, 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 : 975~983
 - 7) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Echigo S, Nakamura K, Sunagawa K, Ohe T, Towbin J A, Napolitano C, Priori S G : Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 41 : 633~642
 - 8) Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer JW, Hall WJ, Weitkamp LR, Vincent GM, Garson A, Robinson JL, Benhorin J, Choi S : The Long QT Syndrome : Prospective Longitudinal Study of 328 Families. *Circulation*, 1991 ; 84 : 1136~1144
 - 9) Shimizu W, Antzelevitch C : Cellular basis for the electrocardiographic features of the LQT1 form of the long QT syndrome : Effects of β -adrenergic agonists, antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation*, 1998 ; 98 : 2314~2322
 - 10) Shimizu W, Antzelevitch C : Differential effects of β -adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 35 : 778~786

＜アミオダロンはなぜ効くか—心疾患治療におけるアミオダロンの新展開—＞

QT延長の功と罪

清水 渉 相庭 武司
鎌倉 史郎*

基礎的検討

活動電位持続時間(APD), 不応期のばらつきには心臓の部位の違いによる空間的ばらつきと, 心外膜細胞から心内膜細胞にかけての貫壁性ばらつきがある。本稿前半の基礎的検討では, APD, 不応期のばらつきに対する様々なイオンチャネルの影響について述べる。

1. 貫壁性ばらつきに対するイオンチャネルの影響

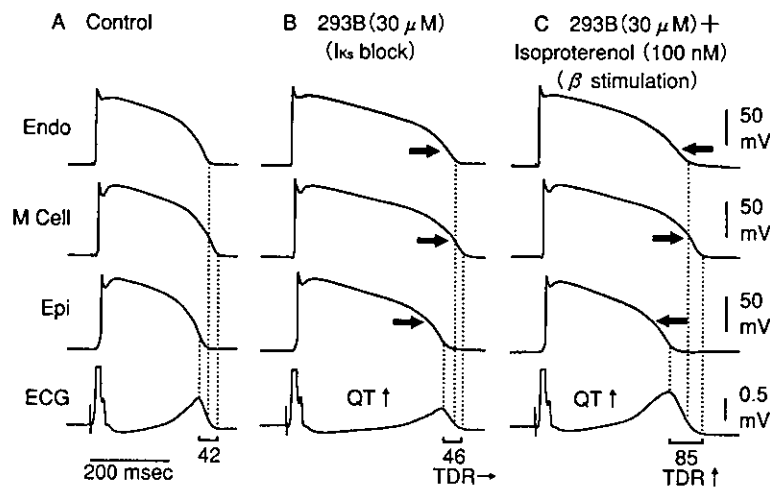
心外膜細胞から心内膜細胞にかけて心室筋の中層にAPDの長いM細胞が存在するが^{1,2)}, M細胞のAPDが長いことには, 1つには外向き電流の I_{Kr} と I_{Ks} の関係がある。 I_{Kr} は3つの細胞群であまり差がないが, I_{Ks} はM細胞で小さいことが報告されている³⁾。一方, 内向き電流としては, APDプラトー相で流れるlate sodium

current (late I_{Na})と, Na/Ca交換系電流(I_{Na-Ca})がM細胞で他の細胞群に比べて大きいことが報告されている^{4,5)}。すなわち, 外向き電流の I_{Ks} が小さく, 内向き電流のlate I_{Na} と I_{Na-Ca} が大きいことが, M細胞のAPDが長い原因であるとされている。

2. Multi-channel blockerとしてのアミオダロンの効果

アミオダロンはmulti-channel blockerであり, Kチャネルに対する急性効果と慢性効果には違いがある。急性効果としては I_{Kr} ブロックが主であり, 慢性効果としてはむしろ I_{Ks} ブロックが主である⁶⁾。

アミオダロンはその他に, 慢性効果としてプラトー相のlate I_{Na} をブロックする作用があり, さらに β 遮断作用, Ca channel block作用も有する。以下, I_{Ks} , I_{Kr} , late I_{Na} , β 受容体ブロックの貫壁性活動電位に及ぼす

図1 I_{Ks} ブロックの効果(LQT1モデル)

* W. Shimizu, T. Aiba, S. Kamakura : 国立循環器病センター内科心臓部門

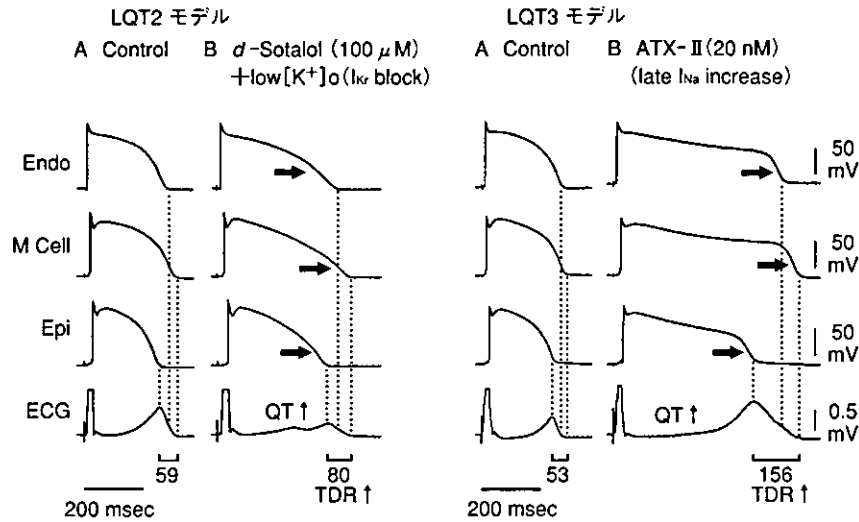


図2 I_{Kr} ブロックの効果とlate I_{Na} 増加の効果

影響について概説する。

図1は、 I_{Ks} ブロックの心内膜細胞(Endo)、M細胞、心外膜細胞(Epi)、および心電図(ECG)への効果を動脈灌流左室心筋切片でみたものであり、臨床的にはLQT1モデルに相当する^{7,8)}。 I_{Ks} をchromanol 293B (30 μ M)でブロックすると、3つの細胞群のAPDはほぼ均一に延長するが、延長度からいうとむしろEpi細胞がより延長している。したがって、QTは非常に延長するが、最も短いEpi細胞と最も長いM細胞のAPDの差であるtransmural dispersionは42 msecから46 msecとほとんど変化していない。

しかし、ここで β 受容体刺激(イソプロテレノール)を加えると、もともと I_{Ks} が豊富なEpi、Endo細胞では、まだ I_{Ks} が残存しているためにAPDが短縮するのに対し、M細胞は内因性に I_{Ks} が少ないため、 β 受容体刺激によりAPDがほぼ変わらないか、場合によっては延長する。したがって、M細胞とEpi、Endo細胞の間で反応の違いが生じ、QTは延長したままであるが、transmural dispersionは85 msecと大きくなる。

この β 受容体刺激に対する反応は、 β 遮断薬であるプロプラノロールを前投与しておくことと完全に抑制されることから、 I_{Ks} 遮断薬と β 遮断薬の併用は貫壁性ばらつきを増大させることなく、QT、APD、すなわち不応期を延長させる作用を有し、抗不整脈作用が期待される。

図2左は I_{Kr} ブロック(*d*-ソタロール)の効果を見たものであり、臨床的にはLQT2モデルに相当する⁹⁾。 I_{Kr} をブロックすると、より選択的にM細胞のAPDがEndo、Epi細胞のAPDに比べ延長する。これにより

QTも延長するが、transmural dispersionも59 msecから80 msecへと非常に大きくなっている。

これは、もともとM細胞は I_{Ks} が少なく、 I_{Kr} に外向き電流が依存しているため、 I_{Kr} がブロックされると外向き電流が大幅に減少するのに対して、Epi、Endo細胞では内因性に I_{Ks} が豊富であるため、 I_{Kr} をブロックしても外向き電流が保たれるためと考えられる。

図2右はlate I_{Na} 増加(ATX-II)の効果を見たものであり、臨床的にはLQT3モデルに相当する⁹⁾。late I_{Na} の増加により、M細胞APDがEndo、Epi細胞APDに比べて選択的に延長している。このため、 I_{Kr} ブロックと同様にQTは大きく延長するが、transmural dispersionも53 msecから156 msecへと著明に大きくなっている。これは、M細胞は内向きのlate I_{Na} が内因性に大きいため、ATX-IIにより増加するlate I_{Na} の絶対量がEpiやEndo細胞に比べて大きいためである。

late I_{Na} の増加によりtransmural dispersionが大きくなるため、治療としてlate I_{Na} を減少させる方がよいと考え、これをブロックするIb群薬のメキシレチンの効果をみたものが図3である⁹⁾。 I_{Kr} 遮断薬でAPDを延長させた状態(LQT2モデル、図3左)、あるいは I_{Ks} 遮断薬でAPDを延長させた状態(LQT1モデル、図3右)でメキシレチンを2~20 μ M投与すると、より選択的にM細胞のAPDがEpi、Endo細胞APDに比べ短縮する。このため、QTが短縮するだけでなく、late I_{Na} ブロックはtransmural dispersionを小さくする方向に作用する。

3. まとめ

以上の結果を表1に示す。 I_{Ks} ブロックは特に臨床では交感神経刺激が入るため、 β 遮断作用を加えておく

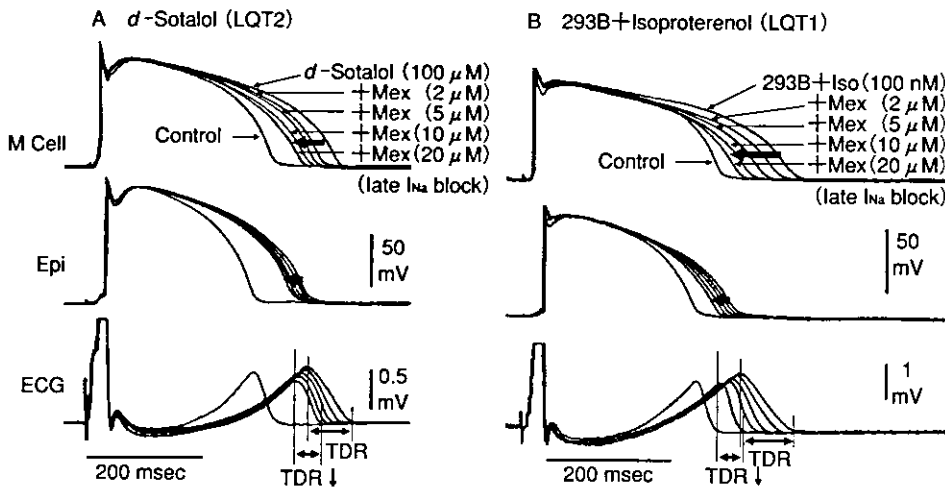


図3 LQT1, 2モデルにおける late I_{Na} block

表1

	QT (ERP)	APD (M)	APD (Epi)	TDR	QT disp	VA
I_{Ks} block (+ β block)	↑	↑	↑↑	→ ↓	↓ ?	↓
late I_{Na} block	↓	↓↓	↓	↓	↓ ?	↓
I_{Kr} block	↑↑	↑↑	↑	↑	↑	↑

TDR : transmural dispersion of repolarization, QT disp : QT dispersion, VA : ventricular arrhythmia.

とQT, APDが延長する。ところが、よりEpi細胞やEndo細胞でM細胞に比べAPDを延長させるため、transmural dispersionは変わらないか、むしろ小さくなる。同様のことが、QT dispersionに関してもいえると考えられる。

late I_{Na} をブロックすると、メキシレチンに代表されるようにQTを短縮し、より選択的にM細胞APDを短縮するため、同様にtransmural dispersionやQT dispersionを小さくしている。

一方、SWORD試験でpure III群薬, pure I_{Kr} 遮断薬の催不整脈性が報告された。pure I_{Kr} blockは確かにQTや不応期を延長させるが、問題は、より選択的にM細胞のAPDを延長させるため、QT延長だけでなく、transmural dispersion, QT dispersionも同時に大きくしてしまうことである。

以上を踏まえた上で、multi-channel blockerであるアミオダロンの作用機序を考えてみる。

Sicouriらは、実際にアミオダロンの慢性経口投与を行った。イヌにおけるティッシュスライスの実験で、M細胞, Epi, Endo細胞APDの反応が異なることを報

告している¹⁰⁾。すなわち、対照のイヌに比べて、アミオダロンを慢性投与したイヌではM細胞APDは若干短縮するのに対して、Epi, Endo細胞APDは延長するため、transmural dispersionが非常に小さくなる。

これは、M細胞ではより I_{Ks} が少ないため、これをブロックしても外向き電流がブロックされる絶対量は小さく、一方、他の細胞群に比べて大きい内向き電流のlate I_{Na} がブロックされることによるAPDの短縮の影響が大きく、ネットの外向き電流としては増加する。

ところが、Epi, Endo細胞では I_{Ks} が相対的に大きいため、外向き電流がブロックされる効果の方が大きく出て、ネットの外向き電流は減少する。

このことにより、M細胞APDは短縮し、Epi, Endo細胞APDは延長して、transmural dispersionが小さくなると考えられる。

臨床的検討

次に、心室頻拍患者を対象としてアミオダロンの慢性経口投与を行い、貫壁性および空間的再分極過程のばらつきに対する効果を検討した¹¹⁾。

表2 患者背景

		VT再発群 (n=20)	VT非再発群 (n=30)	p
年齢(歳)		58±10	56±11	ns
性別(M/F)		16/4	25/5	ns
基礎心疾患	OMI	9(45)	13(43)	ns
	DCM	9(45)	13(43)	
	ARVC	2(10)	5(14)	
左室駆出率(%)		31±12	31±12	ns
ICD		6(30)	9(30)	ns
内服薬	ACE-I	6(30)	13(43)	ns
	β-blocker	5(25)	11(37)	
	digitalis	7(35)	6(20)	

mean ± S.D (%)

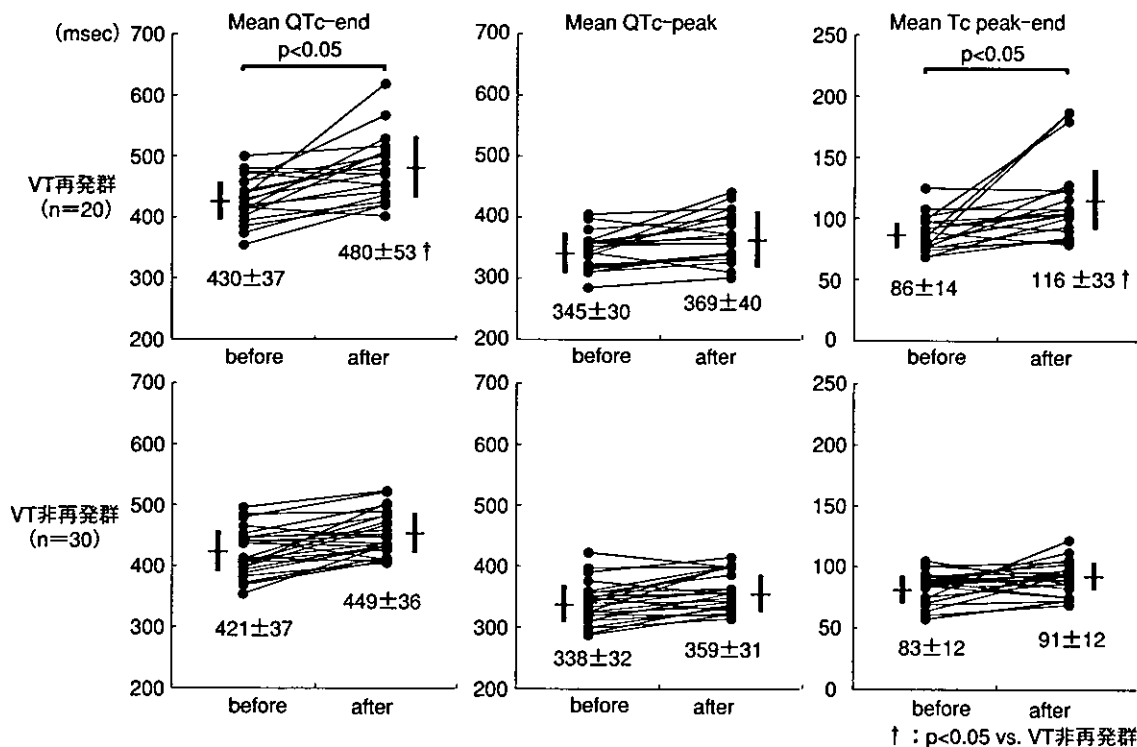


図4 アミオダロン投与前後の貫壁性再分極時間ばらつきの各指標の変化

1. 対象および方法

対象は、持続性単形性心室頻拍(VT)に対してアミオダロン内服治療を行った50例である。方法は、アミオダロン内服前および内服1カ月後に87点体表面心電図を記録し、アミオダロン投与後のVT再発を最大24カ月観察して、アミオダロンの有効性を検討した。

アミオダロン投与後、VT再発を認めたVT再発群が20例、再発を認めなかったVT非再発群が30例で、アミオダロンは60%で有効であったが、両群間の臨床背景に大きな差はみられなかった(表2)。

再分極過程の指標としては、①QTc-end (Q-Tend

(QRS開始点からT波終末点) / (R-R)^{1/2}、②QTc-peak (Q-Tpeak (QRS開始点からT波頂点) / (R-R)^{1/2}、③Tc peak-end (貫壁性ばらつき) (Q-Tend - Q-T peak) / (R-R)^{1/2}、④QTc-end dispersion (空間的ばらつき) (最大QTc-end - 最小QTc-end) 時間を測定した。①~③は87点の平均値を算出した^{12,13}。

図4は、貫壁性ばらつきについての各指標に対するアミオダロンの効果を示したものである。アミオダロンが有効であったVT非再発群では、QTc-end, QTc-peak, Tc peak-endのいずれも軽度増大したが、統計的には差はみられなかった。ところが、アミオダロン

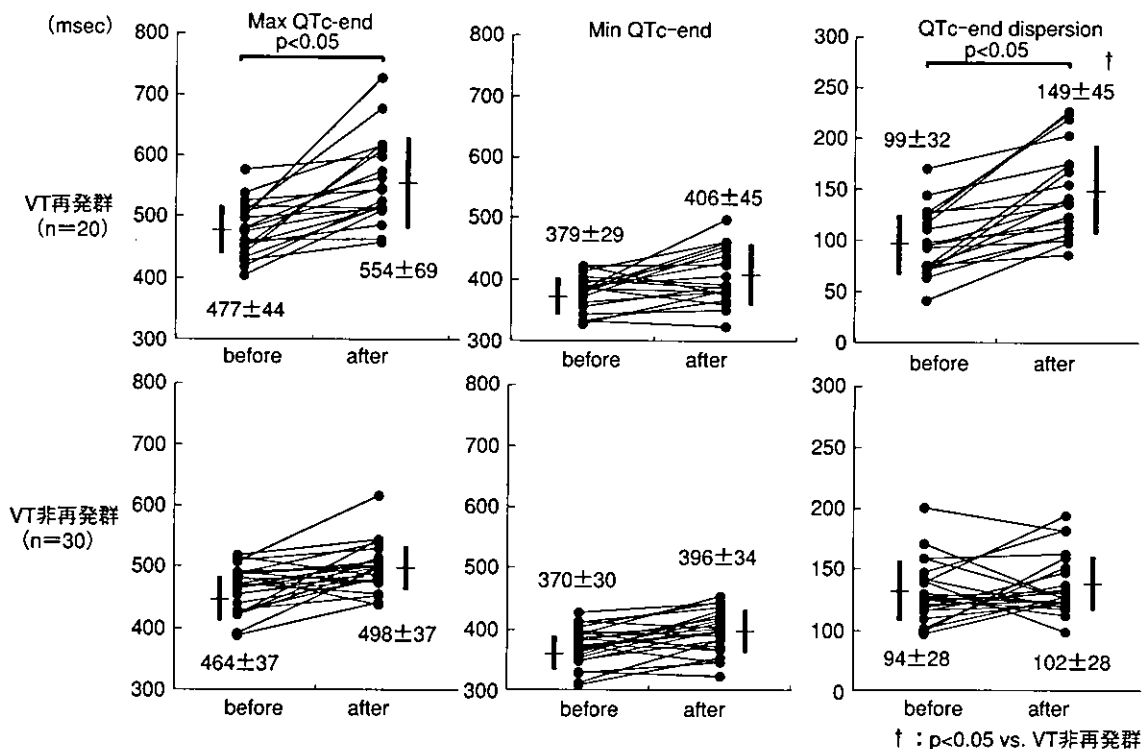


図5 アミオダロン投与前後の空間的再分極時間ばらつきの各指標の変化

が無効であったVT再発群ではQTc-endが有意に増大し、一方、QTc-peakは変化しないため、transmural dispersionの指標であるTc peak-endが有意に増大した。

図5は、空間的ばらつきの各指標に対するアミオダロンの効果を示したものである。VT非再発群では、いずれの指標も投与前後で有意差はみられなかった。しかし、VT再発群では最大QTc-endの延長が最小QTc-endの延長よりも大きいため、QTc-end dispersionが有意に増大した。

アミオダロン投与前後におけるQTc-end dispersion, Tc peak-endの変化量をみると、VT再発群ではVT非再発群に比べいずれも有意に大であった。

さらに多変量解析を行うと、アミオダロン投与後QTc-end dispersionが120 msec以上、最大QTc-endが510 msec以上、Tc peak-endが100 msec以上の場合、いずれも有意差をもって、その後のVT再発の有無を予測することが可能であった。

すなわち、アミオダロン慢性投与後のVT再発例では、心室筋の貫壁性および空間的再分極時間のばらつきの増大を認め、これらはVT再発の予測因子になると考えられた。

2. まとめ

図6は、QT延長作用を有する抗不整脈薬の功と罪に

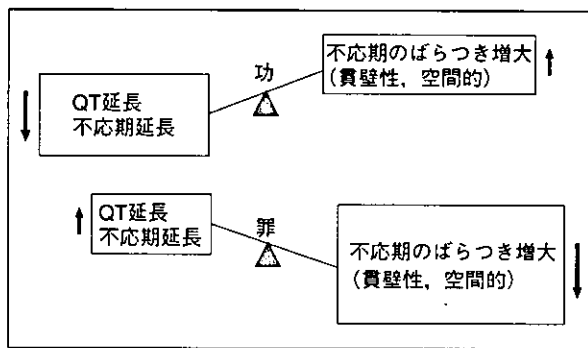


図6 QT延長作用を有する抗不整脈薬の功と罪

ついてまとめたものである。

抗不整脈薬、特にⅢ群薬によりQT延長、不応期延長が起こるが、この作用自体は決して罪ではなく、むしろ不応期が延長するため不整脈を起こしにくくする。貫壁性および空間的不応期のばらつきの増大があまり大きくなく、QT延長、すなわち不応期延長作用がより大きく出た場合には功と出る。

ところが、QT延長作用や不応期延長作用よりも、むしろ不応期のばらつきの増大が大きくなる場合には、罪と働いてしまうと考えられる。

文 献

1) Sicouri, S. and Antzelevitch, C.: A subpopulation of

- cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ. Res.* **68** : 1729-1741, 1991
- 2) Antzelevitch, C., Shimizu, W., Yan, G. X. et al. : The M cell : its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **10** : 1124-1152, 1999
 - 3) Liu, D. W., Antzelevitch, C. : Characteristics of the delayed rectifier current (I_{Kr} and I_{Ks}) in canine ventricular epicardial, midmyocardial and endocardial myocytes : A weaker I_{Ks} contributes to the longer action potential of the M cell. *Circ. Res.* **76** : 351-365, 1995
 - 4) Zygmunt, A.C., Eddlestone, G.T., Thomas, G.P. et al. : Larger late sodium conductance in M cells contributes to electrical heterogeneity in canine ventricle. *Am. J. Physiol.* **281** : H689-H697, 2001
 - 5) Zygmunt, A.C., Goodrow, R.J., Antzelevitch, C. : I_{Na-Ca} contributes to electrical heterogeneity within the canine ventricle. *Am. J. Physiol.* **278** : H1671-H1678, 2000
 - 6) Kamiya, K., Mitcheson, J. S., Yasui, K. et al. : Short- and long-term effects of amiodarone on the two components of cardiac delayed rectifier K(+) current. *Circulation* **103** : 1317-1324, 2001
 - 7) Shimizu, W. and Antzelevitch, C. : Cellular basis for the electrocardiographic features of the LQT1 form of the long QT syndrome : Effects of β -adrenergic agonists, antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* **98** : 2314-2322, 1998
 - 8) Shimizu, W. and Antzelevitch, C. : Differential effects of β -adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **35** : 778-786, 2000
 - 9) Shimizu, W. and Antzelevitch, C. : Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* **96** : 2038-2047, 1997
 - 10) Sicouri, S., Moro, S., Litovsky, S. et al. : Chronic amiodarone reduced transmural dispersion of repolarization in the canine heart. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **8** : 1269-1279, 1997
 - 11) Aiba, T., Shimizu, W., Inagaki, M. et al. : Increased spatial and transmural dispersions of repolarization after chronic oral amiodarone stratify the risk of recurrent ventricular tachyarrhythmia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003 (in revision)
 - 12) Tanabe, Y., Inagaki, M., Kurita, T. et al. : Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **37** : 911-919, 2001
 - 13) Shimizu, W., Tanabe, Y., Aiba, T. et al. : 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* **39** : 1984-1991, 2002

質疑応答

座長／山口 巖(筑波大学臨床医学系内科教授)

外山 淳治(愛知県立尾張病院院長)

演者／清水 渉(国立循環器病センター内科心臓部門)

山口(座長) ありがとうございます。QT延長に関して、QT延長よりもQTのばらつきが重要であることを、最後のスライドにまとめていただきました。フロアからご質問をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

橋本(山梨大) 不応期のばらつきの指標はいろいろ測定法があると思いますが、T波の形から、不応期のばらつきをアミオダロン有効と無効で比較されたわけですね。

12誘導心電図ですべてのQTの差をみることで、ばらつきとおっしゃる方もいます。不応期のばらつきは重要な指標ですが、それを体表面心電図から予測する上で、先生のようにT波の形だけで十分でしょうか。

先生は貫壁性ばらつきを考えられて、そう言われたと思いますが、空間的ばらつきも含めて、どのような指標が臨床的に不応期のばらつきを一番示すと考えられますか。

清水(演者) 個人的にはtransmural dispersionが重要だと思っていますので、QT peakとQT endの差が大きくなっている場合は催不整脈性に傾くと思います。torsade de pointesが起きていたり、抗不整脈薬の有効性も少ないのではないかと考えています。

87点体表面心電図は1つの誘導をみるだけでもよいのですが、平均値の方が測定誤差がありませんので、平均値で検討しました。

QTc dispersionに関しては、以前から空間的な再分極指標のばらつきといわれています。しかし、これもいろいろ論議があるところで、体表面から記録したQTc dispersionは、空間的ばらつきをあまり反映しないとするの方が最近多くなっています。

土谷(博愛会病院) アミオダロンを投与してVTが再発した例と、再発しなかった例を20例と30例に分け

られましたが、VTは単形性持続性VTなのですね。

清水 基本的にはそうです。

土谷 QTc dispersionは難しい指標だと思います。といいますのは、先ほど示されたようにtorsade de pointesやVfであれば、確かにdiffuseな心筋のQTc dispersionがあることはよく理解できますが、単形性持続性VTに関しては、古典的にいうとslow conductionと、一方向性ブロックが重要なリエントリーの開始と維持のメカニズムだと思います。

そのように考えると、クリティカルなslow conduction zoneの性質が一番のポイントであって、その他の心筋における不応期のばらつきはどのような意味をもっているのか、よく理解できません。

清水 本当は再発群でも、torsade de pointesのような多形性VTあるいはVfが起きたものと、単形性VTが再発する場合を分けて考えなければなりませんので、先生のおっしゃるとおりだと思います。

単形性VTに関してslow conduction, すなわち脱分極が重要であると先生はおっしゃっているのだと思いますが、電気生理学的検査で得られる情報は主に心内膜側だけです。

単形性といっても、M細胞も含めた三次元的なものと考えられますから、slow conductionとともに貫壁性不応期のばらつきが大きくなっている場合には、一方向性ブロックをつくることなどに関係してくると思います。

土谷 ありがとうございます。

外山(座長) 心不全になると、これまで心臓で同方向性だったQRSとTの振れが逆方向性になります。心室壁内を内側から外側へ向けて再分極相が短縮することによる心室グラディエントがなくなることを意味します。

これが、心不全でT波が逆転するメカニズムであると考えられます。動物実験では事実、心外膜外の I_{to} が減少して心外膜と内膜側の再分極のグラディエントが減少し、QT延長がみられます。

それを支援するのがアミオダロンであると位置づけた場合、QTc dispersionをあまり標的にすると、アミオダロンの効果を見落とすのではないのでしょうか。

清水 アミオダロンはQTを延長させているわけですから、transmural dispersionやQTc dispersionが同じでQTを延長させていれば、それはやはり抗不整脈作用をもつと思います。QTを延長させていることは、不応期を延長させているわけですから。

外山 心不全に対して効いているわけではないのですか。

清水 アミオダロン投与後の心電図を見ると、多くの場合、T波は平低化します。Tc peak-endは確かに少し小さくなる印象があります。QTを延長させると同時にT波が平低化して、transmural dispersionが小さくなりますから抗不整脈作用を発揮するのだと思います。

外山 土谷先生のお話も、また後でお聞きしましよ

う。ありがとうございました。

山口 1つ、質問させてください。本日の講演にもsubstrateが必ずしも固定していなくて、動揺するという話が出ましたが、QTをsubstrateとしてよいかどうかは別にして、薬物動態があるわけですから、必ずしもQTc dispersionは一定ではありません。

そうしますと、いまの先生のお話ではQTが延長し、QTのばらつきが多いから、torsade de pointesが起きやすいということは不自然な感じがします。何か最も起きやすいQTc dispersionがあってもよいのでしょうか。

ただ、大きい、小さいというだけでなく、そういうことが考えられると思いますが、いかがでしょうか。

清水 QT延長作用を有する薬物の効果は、QT自体を延長させる作用と、ばらつきを大きくする作用のバランスで決まると思っています。ばらつきは貫壁性でも、空間的でもそうですが、ばらつきを相対的に大きくしすぎると、悪い方に出てしまうということだと思います。

山口 ありがとうございました。非常に重要な問題点で、まだ奥深いものを秘めていると思います。