

薬物の「副の作用」としてのQT延長

加藤 隆 児*, 井 尻 好 雄*, 田 中 一 彦*

はじめに

医薬品の効果は *in vitro* あるいは *in situ* での薬理的なスクリーニングを行った後、治験が行われる。「主の作用」は確認済みで、第1相試験で動態学的安全性試験が行われ、その後は用量設定試験を行い、製造承認、販売となる。このため「主の作用」以外に「副の作用」があったとしても、それらをスクリーニングすることはほとんどない。重篤副作用は臨床に出てからの「市販後調査」待ちということになることが多い。ここでは薬物の「副の作用」としてのQT延長について概説する。顕著なQT延長は、トルサード・ド・ポアント (TdP) と呼ばれる重篤な多形性心室頻拍を惹起す

ることがある。TdPは頻脈持続中のQRS波の極性が基線上を捻れるように変化する心室頻拍(VT)であり、頻拍中は150~300/分の頻拍数となるため、失神などの重篤な症状が発現しやすい。時として心室細動(VF)へと移行し、致死的となる場合があるので不整脈の中でも特に重要視されている。QT延長からTdPが起り、VFに移行することが生命に対して危機的となるため、QT延長を見極めることが重要である。

QT延長の可能性がある薬物

QT延長の可能性がある薬物としては、抗不整脈薬、向精神薬、抗生物質、その他いくつかの薬物がある(表1)。

表1 QT延長を起こすと考えられる薬剤

1) 抗不整脈薬	Ia群 : quinidine, procainamide, disopyramide, cibenzoline Ic群 : propafenone III群 : amiodarone, sotalol IV群 : bepridil
2) 向精神薬	フェノチアジン系 : chrolpromadine ブチロフェノン系 : haloperidol 三環系抗うつ剤 : amitriptyline, imipramine, nortriptyline 四環系抗うつ剤 : maprotiline
3) 抗ヒスタミン剤	terfenadine*, astemizole*, ebastine
4) 消化管運動促進剤	cisapride*
5) マクロライド系抗生物質	erythromycin, clarithromycin
6) アントラサイクリン系抗がん剤	doxorubicin
7) アゾール系抗真菌薬	fluconazole, voriconazole
8) スルホニルウレア系(SU剤)およびグリニド系経口糖尿病薬	SU剤 : glicepiride, glibenclamide グリニド系 : mitiglinide, nateglinide
9) サルファ剤	pentamidine, ST合剤
10) ニューキノロン系抗菌剤	sparfloxacin, moxifloxacin
11) 分子標的性抗がん剤	sunitinib, bortezomib, sorafenib, lapatinib, nilotinib
12) その他	probutol

*: 現在は市場から姿を消している。

A. 抗不整脈薬

Vaughan Williams 分類の Ia 群に分類される薬物では、 Na^+ チャネルの抑制作用(脱分極相)により、活動電位立ち上がり速度(\dot{V}_{max})が減少し、心室活動電位持続時間(APD)が延長する。 \dot{V}_{max} の抑制は、APDが延長するものの、持続的脱分極状態から Ca^{2+} がオーバーロードするには限界がある。 Na^+ チャネルの異常でTdPを考えた場合、 SCN5A 欠損のような状況ではない限り¹⁾、発現しにくいと考えられる。 K^+ 電流においては、 K^+ チャネルを抑制し、再分極時間を延長させることによりAPDが延長し、TdPが発生しやすいと考えられる。 K^+ チャネル阻害により、APDは制限なく延長する。Ic群に分類されるpropafenoneは、 β -遮断作用を有するため徐脈傾向となることが要因とも考えられている。

III群に分類されるamiodarone, sotalol, bretiliumは、主に外向き K^+ 電流抑制(再分極相)によるAPDの延長、さらには β -遮断作用を有するため徐脈傾向となり、TdPが発現しやすい要因をもつ。

IV群に分類されるbepridilはCa拮抗薬に分類されているが、 Na^+ チャネルの抑制作用、外向き K^+ 電流抑制などを有するため、APDが延長しTdPが発現すると考えられている。

B. 向精神薬

抗精神病薬(フェノチアジン系, chlorpromazine; ブチロフェノン系, haloperidol), 三環系抗うつ剤(amitriptyline), 四環系抗うつ剤(maprotiline)などには、QT延長およびTdPが認められている。作用機序は, quinidine様作用と考えられているが、松島ら²⁾は、さらに電解質平衡障害、心筋膜酵素系の障害、心筋組織の変性、自律神経中枢への影響などの様々な因子が関与すると論じている。

C. 末梢性抗ヒスタミン剤

Terfenadine や astemizole などの抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー剤がこの群に入る。Terfenadine や astemizole はプロドラッグであり、抗ヒスタミン作用を有するのはその代謝物である。これらの親化合物には、少なからず K^+ 電流の抑制作用がある。このため、astemizole の過剰投与時や terfenadine 投与時に QT 延長を伴う心室性不整脈が認められ、死亡例が発生した。Terfenadine は発売 5 年間で重篤な不整脈の副作用が 7 例認められ、1995 年に「警告」の欄が設けられるとともに

「使用上の注意」が改訂された。しかしながら、その後の 2 年間で QT 延長、心室性不整脈など致死に至る恐れのある「副的作用」が 10 例発現し、1997 年に「緊急安全性情報」が提出され、本薬剤の使用に当たり十分な注意が喚起され、2001 年に発売が中止された。Astemizole については 1999 年に販売中止となった。Terfenadine による QT 延長の機序は、遅延外向き K^+ チャネルの抑制を介した心筋の再分極時間延長とされており、抗ヒスタミン作用を持つ代謝物に K^+ チャネルの抑制作用は少ないと言われている³⁾。これらの薬剤による QT 延長や TdP の発現は抗ヒスタミン作用ではなく、むしろ K^+ 電流抑制によると考えられている。一方、ebastine は、現時点では QT 延長の「副的作用」は報告されていないが、terfenadine に比べるとかなり弱いものの、遅延整流 K^+ 電流を遮断するという報告がある^{3,4)}。このようなことから、terfenadine の代謝物である fexofenadine が開発されるに至った。Fexofenadine は安全とは言われているが、terfenadine と構造が似ていることから terfenadine と同様の作用を示す可能性が考えられる。以上のことから、ebastine および fexofenadine についても注意が必要と考えられる。

D. 消化管運動促進剤

Cisapride は、糖尿病性 QT 延長を起こすと言われ、市場から撤退した薬剤である。Cisapride は実験動物の摘出心筋細胞における APD を延長、麻酔動物における単相活動電位持続時間(MAPD)を用量依存的に延長し、QT 延長と TdP を発現する⁵⁾。Mosapride は、cisapride と類似した化学構造を持つ消化管運動促進剤であるが、APD や MAPD に影響を与えず、QT 延長や TdP 発現などの心電図異常を惹起しないことが動物実験で報告されている⁵⁾。このように、本群薬剤による QT 延長は、その主作用であるセロトニン作用ではなく、むしろその物質が有する K^+ チャネルの抑制作用に基づくと考えられる。

E. マクロライド系抗生物質

Erythromycin は、遅延整流 K^+ 電流を抑制することにより QT の延長を来す^{6,7)}。

F. アントラサイクリン系抗がん剤

アントラサイクリン系薬剤では、doxorubicin が心筋障害を来すことがよく知られており、4 相

で脱分極に対する感受性を増強させるものと考えられる⁸⁾。

G. アゾール系抗真菌剤

Fluconazole や voriconazole など、アゾール系抗真菌剤においてQT延長が報告されている。アゾール系抗真菌剤は、薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されると共に、CYP3A4を阻害することが報告されている。QT延長に関しては、薬剤自身の血液中濃度上昇による場合と、CYP3A4で代謝される他の薬剤の血液中濃度を上昇させることで、その薬剤が原因となる場合がある。後者にはerythromycinなどが挙げられる。したがって、併用薬剤にも注意が必要である。

H. スルホニルウレア系(SU剤)およびグリニド系経口糖尿病薬

SU剤およびグリニド系薬剤は、ATP依存性K⁺チャンネルの阻害剤であることはよく知られており、Ia群抗不整脈薬とSU剤およびグリニド系薬剤の血糖低下の作用機序が類似していることも明らかになりつつある⁹⁾。したがって、SU剤およびグリニド系薬剤が、心臓のATP依存性K⁺チャンネルに影響を及ぼすことがあれば、QT延長を発現する可能性がある。

I. サルファ剤

Pentamidine や ST 合剤は、SU剤と同様にQT延長や低血糖という副作用があるが、SU剤がサルファ剤からモディファイされているということを考えると、同系統の薬剤ということになり、ATP依存性K⁺チャンネルに影響を及ぼしている可能性がある。

J. ニューキノロン系抗菌剤

ニューキノロン系抗菌剤であるsparfloxacin や moxifloxacin でQT延長によるTdPが報告されている。その機序としては、K⁺チャンネルの阻害とされている。Gatifloxacinの錠剤は、低血糖発現により販売中止となった。

K. 分子標的性抗がん剤(---ib)

Sunitinib, bortezomib, sorafenib, lapatinib, nilotinibなどにQT延長や心筋障害が報告されている。

L. その他

ProbucolによるQT延長は、カテコラミン感受性の変化ではないかとの報告があるが¹⁰⁾、さらに検討されなければならない。低K、低Mg血症を惹き起こす利尿剤、ヒスタミンH₂受容体拮抗剤のcimetidine、造影剤などによるQT延長が知られている。

薬物間相互作用

薬物間相互作用は、QT延長の発現に重要な因子の1つである。薬物間相互作用は、薬力学的相互作用と薬動学的相互作用に大別される。

A. 薬力学的相互作用

QT延長を来しやすいと考えられる薬剤を表1に示したが、これらの薬剤同士を併用するとQTを延長させる薬理作用が相加的に増強するため、併用は減量あるいは、回避するなどが必要である。

B. 薬動学的相互作用

薬物代謝阻害により血中濃度が上昇し、QT延長が発現した場合である。erythromycin、アゾール系抗菌剤、分子標的性抗がん剤は、ミクロゾーム(肝臓以外にも存在する)の薬物代謝酵素であるCYP3A4により代謝を受けるため、同じ分子種の酵素で代謝される薬剤との併用や、CYP3A4阻害剤との併用時には、これら薬剤の血中濃度が単独投与時に比べ上昇する(表1)。前者は競合的拮抗、後者を非競合的拮抗と言い、通常、後者の方が血中濃度上昇は激しい。

Terfenadineは、表2に示したCYP3A4阻害剤との併用によって未変化体血中濃度が上昇した結果、心電図異常が発現したと考えられている。このような薬物間相互作用から、以下に示す薬剤が併用禁忌薬剤となっている。なお、terfenadineのカルボン酸型活性代謝物そのものであるfexofenadine

表2 薬剤性QT延長に影響を及ぼす薬剤

(1)CYP3A4で代謝されて競合的拮抗する薬剤 HIV protease inhibitor: indinavir, saquinavir, ritonavir, nelfinavir
(2)CYP3A4を阻害し、非競合的拮抗をする薬剤 アゾール系抗真菌剤 : itraconazole, ketoconazole, miconazole, fluconazole, voriconazole マクロライド系抗生物質 : erythromycin, clarythromycin

が発売された。Fexofenadine には terfenadine のような心臓に対する「副の作用」が現われないとされているが、構造が類似していることから「副の作用」発現に注意が必要である。

一方、ebastine の生体における代謝は、ミクロゾームの酵素である CYP3A4 および別の代謝酵素でも代謝されていると考えられており、非臨床試験から臨床試験への外挿は慎重を期せねばならないが、理論上、ebastine は、terfenadine よりも TdP 発現の可能性が低いと考えられる。

その他、グレープフルーツジュースは、CYP3A4 を阻害することが報告されており¹¹⁾、erythromycin、アゾール系抗菌剤、分子標的性抗がん剤 (—tinib) などの血中濃度が上昇し、QT 延長が発現する可能性がある。

QT 延長に対する対応について

薬物誘発性の QT 延長については、QT の延長が問題なのではなく、TdP や VF へ移行することが臨床的に問題である。したがって、QT の延長が単なる徐脈 (PP 間隔の延長) か QT 延長による徐脈かを見分ける必要がある。Ia 群に属する抗不整脈薬は、QT 延長が主の作用であるため、これがなければ効果もないということである。しかし、他の薬剤による QT 延長は、その薬剤の作用部位とは全く異なった心臓で「副の作用」を示すため、前項 (QT 延長の可能性のある薬物 : A. 抗不整脈薬) 以外の薬剤は担当の医師が専門外の「副の作用」であることが多く、初期症状を捉えることが非常に困難であった。その初期症状を捉えるためには、①どのような薬剤が原因となるのか、②生体側の因子 (普通はならないが、病気の時に起こりやすいなどの因子)、③薬物間相互作用、に着目する必要がある。

患者に対しては、TdP の初期症状である「めまい、動悸、胸が痛む、胸部・上腹部の不快感 (いずれも普段とは異なる)」などの症状に気付いた場合には、服薬を中止してすぐに主治医に連絡するように説明する。

まとめ

薬物による「副の作用」は、中毒性 (用量依存性) のものとアレルギー性のものに大別される。前

者は、血中濃度が高くなり過ぎた時に発現する用量依存的な「副の作用」であり、予知可能な「副の作用」である。すなわち、「副の作用」はその薬物の作用「主の作用」の延長である。後者は、過敏性に属するものであり、用量に無関係に発現するために予知することが困難な「副の作用」である。QT 延長は前者に属するため予知が可能である。本講座のタイトルとしての「「副の作用」としての QT 延長」は、抗不整脈作用の「主の作用」の延長線上に存在した場合、専門医による確認が行われたため、重篤化する前に予防・治療が出来る。しかし、前項 (QT 延長の可能性のある薬物 : B. ~L.) で採り上げた薬剤 (向精神薬、抗ヒスタミン剤、消化管運動促進剤、抗生物質、抗がん剤など) で QT 延長が起こると、その大半が担当医の専門外、想定外という状況下であるため、予防・治療が困難となる。

過去の経緯で言えば、かゆみ止め (抗ヒスタミン剤) が、まさかの致死性不整脈を起こした事件であり、cisapride に至っては、「糖尿病性 QT 延長」という新しい言葉が登場し、市場から姿を消している。さらに血糖降下剤である SU 剤と Vaughan-Williams 分類の Ia 群に属する抗不整脈薬 cibenzoline との作用機序が類似していることは興味深い。

このように本来予知できるはずの QT 延長は、「主の作用」を追いかけるあまり、「副の作用」が確認できなかったため、予測することが出来ず多くの事故を惹き起こす結果となった。このような経験を生かして、「事後対策型」から「予測・予防型」の医療へと展開することになった。なお、創薬時に QT 延長に関するスクリーニングテストが International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) から出されているガイドライン (ICH S7B) にて規定されている (<http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>)。これら以外に重要なことは、創薬時に薬剤として K⁺チャネル阻害作用を持たない物質を探索すべきである。探索方法としては、創薬時に HERG を用いた検討や MAP を用いたスクリーニング法¹²⁾が挙げられる。

文 献

- 1) Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson DW Jr, et al; Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation* 2007; 116: 2325-45.
- 2) 松島英介, 融 道男, 櫻田春水: 循環器疾患と向精神薬. *神経精神薬理* 1994; 16: 619-26.
- 3) Valenzuela C, Delpón E, Franqueza L, et al: Comparative effects of non-sedating histamine H1 receptor antagonists, ebastine and terfenadine, on human Kv1.5 channels. *Eur J Pharmacol* 1997; 326: 257-63.
- 4) Ko CM, Ducic I, Fan J, et al: Suppression of mammalian K⁺ channel family by ebastine. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 233-44.
- 5) Carlsson L, Amos GJ, Andersson B, et al: Electrophysiological characterization of the prokinetic agents cisapride and mosapride in vivo and in vitro: Implications for proarrhythmic potential? *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 220-7.
- 6) Rubart M, Pressler ML, Pride HP, et al: Electrophysiological mechanisms in a canine model of erythromycin associated long QT syndrome. *Circulation* 1993; 88: 1832-44.
- 7) Daleau P, Lessard E, Groleau MF, et al: Erythromycin blocks the rapid component of the delayed rectifier potassium current and lengthens repolarization of guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995; 91: 3010-6.
- 8) Mitrius JC, Vogel SM: Doxorubicin-induced automaticity in cultured chick heart cell aggregates. *Cancer Res* 1990; 50: 4209-15.
- 9) 佐藤俊明, 呉 博威, 清水達人, 他: Ia群抗不整脈によるATP感受性カリウムチャンネルの抑制とその臨床的意義. *Jpn J Electrocardiology* 1992; 12: 526.
- 10) Hayashi K, Shimizu M, Ino H, et al: Probucool aggravates long QT syndrome associated with a novel missense mutation M124T in the N-terminus of HERG. *Clin Sci* 2004; 107: 175-82.
- 11) Kato M: Intestinal first-pass metabolism of CYP3A4 substrates. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2008; 23: 87-94.
- 12) Kato R, Watanabe R, Miki H, et al: Does the sedative agent, JM-1232(-) cause QT prolongation with subsequent torsades de pointes? *Life Sci* 2009; 85: 737-41.