

質疑応答

(質問)QT 延長についてご教示下さい

(大阪府：Y. I.)

(回答)井 尻 好 雄\*

質問① なぜ臨床で QT 延長が見逃せないのですか？

顕著な QT 延長は、torsade de pointes (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、致命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。すなわち、QT 延長から TdP が起こり、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。

質問② QT 延長症はどのような状態の時になりやすいのですか？

QT 延長を認める病態として QT 延長症候群 (LQTS) がある。LQTS は、「先天性 LQTS」と「後天性 LQTS」に大別される。前者は、遺伝子異常に伴う左右の交感神経の不均衡により発現する場合や、Na<sup>+</sup> channel をコードする遺伝子 SCN5A、K<sup>+</sup> channel をコードする遺伝子 *HERG* (human ether-a-gogo related gene) などの欠損により発現することも確認されている。後者の発現に対する危険因子は、①低 K 血症 (外向き K<sup>+</sup> 電流が減少し、APD が延長する)、低 Mg 血症などの電解質異常 (利尿剤投与によるものも重要)、②徐脈、③甲状腺機能低下症、④心筋梗塞 (K<sup>+</sup>-channel に異常が生じる)、⑤薬剤や薬物間相互作用などがあると考えられている。

質問③ QT 延長の電気生理学的メカニズムについて教えてください

LQTS 発現に対する電気生理学的機序については以下のように考えられている。心筋細胞には多種類の膜電流が存在し、静止電位ならびに活動電位形成に関与している。細胞外の Na<sup>+</sup> および Ca<sup>2+</sup> 濃度は細胞内より高く、細胞外から細胞内への内向き電流として流れる Na<sup>+</sup> 電流は脱分極相を、Ca<sup>2+</sup> 電流はプラトー相を形成している。一方、細胞外の K<sup>+</sup> 濃度は細胞内より低く、活動電位の再分極相には遅延整流作用を示す外向き K<sup>+</sup> 電流ならびに時間非依存性の内向き整流作用を示す K<sup>+</sup> 電流が関与する。薬剤あるいは他の要因によってこれらの K<sup>+</sup> 電流が抑制されると、活動電位持続時間の延長に伴い QT 間隔が延長する。特に、後天性 LQTS に伴う TdP は、早期後脱分極 (early after depolarization: EAD) や遅延後脱分極 (delayed after depolarization: DAD) による triggered activity が重要な役割を演じており、さらに re-entry も関与していると考えられている。EAD は、なんらかの理由により APD が延長した場合、プラトー相終末部分の受攻期に出現する振動性電位である。EAD が閾値に達し、新たな伝導性の活動電位をもつ triggered activity (撃発活動) を生じる。EAD の原因として、①K<sup>+</sup> コンダクタンスの減少 (K<sup>+</sup> channel blocker)、②Na<sup>+</sup> コンダクタンスの増加 (トリカプト中毒時、家族性 LQTS)、③Ca<sup>2+</sup> コンダクタンスの増加 (交感神経興奮時、カテコラミン投与時)、などが考えられている。一方、DAD は心筋活動電位の終了直後に見られる膜電位の振動、すなわち振動性後電位である。DAD の振幅が大きくなったものが triggered activity である。なお、EAD や DAD への影響

\*大阪薬科大学臨床薬理学研究室

を検討する手段として、心筋の单相活動電位(MAP)の測定がある。MAP測定により、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ 電流について検討することが出来る。一方、ジギタリスによる不整脈は、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPaseの阻害による細胞内 $\text{Na}^+$ の上昇により、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 交換機構が活性化し、細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度が上昇することにより内向き電流が発生する。このため、筋小胞体膜が不安定となり、活動電位 phase 4 で筋小胞体から $\text{Ca}^{2+}$ が放出され、再び脱分極し、DADへと移行する場合がある。しかし、ジギタリス投与によるDADは $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPaseというポンプの働きによるものであることから、比較的緩やかに起こるものと考えられ、VFを誘発するTdPを惹き起こす可能性は低いと考えられる。

#### 質問④ なぜQT間隔は補正をかけるのですか？

QT間隔は、心拍数の増加に伴い短縮し、徐脈になると延長する。男女間で有意差を認めないが、女性では加齢とともにわずかに延長する傾向がある。したがって、質問①で答えたが徐脈をPP間隔の延長であるのか、あるいはQT間隔の延長であるのかを見極める必要がある。心拍数が異なる状況下でQT間隔を比較する場合には、実測値の代わりにBazett式で補正した値(QTc)が一般に臨

床で用いられている。補正式としては、その他にFredelicia, Van de Waterなどがある。Bazett式によるQTc値は、 $\text{QT}/\sqrt{\text{RR}}(\text{sec})$ で現わされ、徐脈ではRR間隔が延長するため実測されたQTよりQTc値は小さくなり、頻脈では大きくなる。先に述べた補正式は、QTcとRR間隔との相関性が最も低いものを採用する。通常、QTc値は、安静時でも運動負荷時においても一定であり、QTc値が変動し、0.44 secを越える場合をQT延長という。つまり、QTc値が正常(一定)である場合、安静時のQT間隔に対して、運動負荷時にはQT間隔が短縮されなければならない。

#### 質問⑤ QT延長を起こす薬物にはどのようなものがありますか？

QT延長の可能性がある薬物としては、抗不整脈薬、向精神病薬、抗生物質、その他いくつかの薬物がある。抗不整脈薬で考えると $\text{K}^+$ チャンネルを抑制し、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。 $\text{K}^+$ チャンネル阻害により、APDは制限なく延長する。また、terfenadineやastemizoleなどの抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬も挙げられる。Terfenadineやastemizoleはプロドラッグであり、

表1 Drugs that may cause QT prolongation

Anti-arrhythmic Drugs	Class Ia : quinidine, procainamide, disopyramide, cibenzoline Class Ic : propafenone Class III : amiodarone, sotalol Class IV : bepridil
Psychotropic Drugs	phenothiazine : chlorpromazine butyrophenone : haloperidol tricyclic : amitriptyline, imipramine, nortriptyline tetracyclic : maprotiline
Peripheral Anti-histamine Drug	terfenadine*, astemizole*, ebastine
Gastrointestinal prokinetic Agents	cisapride*
Macrolide Anti-biotics	erythromycin, clarithromycin
Anthracycline Anti-cancer Drugs	doxorubicin
Azole Anti-fungal Drugs	fluconazole, voriconazole
Sulfonylureas (SUs) and Glinides	SUs : gliclazide, glibenclamide glinides : mitiglinide**, nateglinide
Sulfa Drugs	pentamidine, ST mixture
New Quinolones	sparfloxacin, moxifloxacin
Molecular Targeted Cancer Drugs	2sunitinib, bortezomib, sorafenib, lapatinib, nilotinib
Others	probucole

\*The drugs were withdrawn from the market in Japan. \*\*Mitiglinide is marketed only in Japan and China.

抗ヒスタミン作用を有するのはその代謝物である（現在は発売中止となっている）。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 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、 $K^+$ 電流抑制によると考えられている。以上のように、QT 延長を起こす薬物は $K^+$ チャネルを抑制する薬物に多いと考えられる。

質問⑥ TdP の臨床症状と転帰および治療について教えてください

無自覚のまま、自然に元に戻ることも多い。初期症状は「めまい、動悸、胸が痛む、胸部・上腹

部の不快感（いずれの症状も普段とは異なるもの）」である。これらの初期症状は、VT により P 波が消失し、心臓から血液の駆出が停止しており、鼓動はするが脈は触知できないことに起因している。この時点での初期症状の時点であれば原因薬の一時中止や減量を行うことによりコントロール可能である。さらに、症状が進むと浮遊感、失神、痙攣などを呈し、VF へ移行すると突然死へと至る可能性がある。意識消失から痙攣、さらに心室細動に至ったような場合には、直ちに原因薬を中止することはもちろん、AED の使用および救急車の要請が必要である。そして、ICU や CCU のような施設に収容した上で、電解質の補正・除細動・lidocaine 投与・一時的ペーシング等を行わなければならない。なお、表1に QT 延長の可能性のある医薬品名を列記した。