

## 二次性QT延長

## 「QT延長症候群患児の管理基準に関する研究」委員会

代表研究者：

吉永 正夫(国立病院機構九州循環器病センター)  
 長嶋 正實(あいち小児保健医療総合センター)  
 新村 一朗(横浜市立大学医学部, 新村医院)  
 柴田 利満(しばた医院)

本文中の略語

APD：活動電位持続時間, HERG：human *ether-à-go-go* related gene( $I_{Kr}$ チャネルの責任遺伝子), CYP：チトクローム,  $I_K$ ：遅延整流 $K^+$ チャネル,  $I_{Kr}$ ：急速活性化遅延整流 $K^+$ チャネル,  $I_{Ks}$ ：緩徐活性化遅延整流 $K^+$ チャネル,  $I_{K1}$ ：内向き整流 $K^+$ チャネル,  $I_{to}$ ：一過性外向き電流,  $I_{Ca-L}$ ：電位依存性T型 $Ca^{2+}$ チャネル, Tdp：倒錯型心室頻拍  
 \*商品名は一般薬品名の後の( )内に記載した。

## 序

日本小児循環器学会研究委員会の一つである「QT延長症候群患児の管理基準に関する研究」委員会では、先天性QT延長症候群患児の登録制度を開始し管理基準作成に向けて検討を続けている。一方、二次性QT延長症候群に関してかなりの情報が蓄積されているので、二次性QT延長に関して会員に情報提供したらどうかという意見が出た。折しも創薬時におけるQT/QTcの取り扱いに関するTask Force Report<sup>1)</sup>や International version of the draft<sup>2)</sup>が報告され、現在このdraftの日本版も作られているとうかがっている。

そこで、「QT延長症候群患児の管理基準に関する研究」委員会委員で分担して、二次性QT延長について情報検索し、薬物、徐脈、電解質異常、中枢神経異常、その他に分けて記載した。会員の参考になれば幸いである。もちろん、薬物服用後のQT延長に関しては、先天性のQT延長症候群の変異遺伝子を持ちながらも症状のなかった人に、薬物負荷が行われることによってQT延長が引き起こされる人もいる。現在QT延長症候群に関する責任遺伝子は8種類が報告されているが、今後ますます遺伝子診断が重要になっていくと考えられる。

## 【参考文献】

- 1) Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, et al: Independent Academic Task Force; Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 475-495

2) The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. Draft ICH Consensus Guideline, Released for Consultation, 10 June 2004, at Step 2 of the ICH Process

## 薬物

## 1. 抗不整脈薬

1950年代ころからキニジン投与中に心室頻拍・細動の報告があり、小児においても失神の原因がキニジンによるQT延長からのTdpであることが報告された<sup>1)</sup>。QT延長はAPDの延長であり、これが不応期不均一性の増大を来し、リエントリー頻拍ならびに後脱分極を促進し、撃発活動によるTdpを誘発する。これには $K^+$ 電流抑制作用(特に $I_{Kr}$ イオン電流抑制)が大きく関与している。

$K^+$ 電流抑制作用が最も大きいIII群薬には、アミオダロン(アンカロン)、ソタロール(ソタコール)、ニフェカラン(シンビット)などがあるが、すべての $K$ チャネル遮断薬がQT延長をもたらす。また $I_{Kr}$ 電流抑制に認められる逆頻度依存性により頻拍停止後に作用が増強し、急激なQT延長によりTdpの発生頻度は増加する。 $I_{Ks}$ 作用をも有するアミオダロンは逆頻度依存性がなく、使いやすい薬剤である。

$Na$ チャネル遮断作用が主作用であるI群薬において、 $K$ チャネル遮断作用が認められる薬剤は、キニジン(キニジン)、ジソピラミド(リスモダンほか)、ピルメノール(ピメノール)、プロカインアミド(アミサリン)、シベンゾリン(シベノール)が該当する。さらに不応期延長作用が少ない

別刷請求先：〒892-0853 鹿児島市城山町8-1

国立病院機構九州循環器病センター 吉永 正夫

I群薬のフレカイニド(タンボコール)およびアプリンジン(アスペノン)においても $I_{Kr}$ 遮断作用が認められ、Ia群ほどの危険性は少ないが注意が必要である。I群薬でKチャンネル遮断効果のないメキシレチン(メキシチール)においてはTdpの報告があるが、通常量では問題はない。プロパフェノン(プロノン)およびビルジカイニド(サンリズム)はKチャンネル遮断効果はないが、Tdpの報告があり、Brugada症候群の心室細動の誘発に關与する薬剤でもあり、心機能低下時およびQT延長時は使用を禁止する必要がある。Caチャンネル遮断作用が主症状であるベプリジル(ベプリコール)にもKチャンネル抑制作用がある。III群薬のソタロールではTdpは2.4%に出現したとの報告<sup>2)</sup>があるが、やや弱いKチャンネル抑制作用を有するNaチャンネル遮断薬のIa群薬(キニジン、ジソピラミド、プロカインアミド)においてもTdpは2~8%に生じる。これらの薬剤は初期投与後3~5日以内に、10%の催不整脈が報告されている<sup>3)</sup>ので、原則として入院中に投与を開始する。QTcが500msecないし550msec以上では薬剤減量または中止すべきである。また肝代謝酵素および併用薬さらには先天性QT延長症候群である場合<sup>4)</sup>には副作用が大きく生じる危険性がある。女性の場合は、男性よりもTdpを起こす確率が2倍以上である。

#### 【参考文献】

- 1) Webb CL, Dick M II, Rocchini AP, et al: Quinidine syncope in children. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1031-1037
- 2) Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB: Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990; 65: 74-81A
- 3) Pfammatter JP, Paul T, Lehmann C, et al: Efficacy and proarrhythmia of oral sotalol in pediatric patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1002-1007
- 4) Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al: KVLQT 1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2778-2781

(文責：日本赤十字社和歌山医療センター 中村 好秀)

## 2. 血管拡張薬

血管拡張薬には、血管・骨格筋に直接作用する薬剤(プロスタグランジン製剤、パパペリン系薬、ニコチン酸系薬、トコフェノール系、Ca拮抗薬など)や神経作動性血管拡張薬( $\beta$ 受容体興奮薬、 $\alpha$ 受容体抑制薬、血管運動中枢抑制薬)などがあるが、Tdpを生じ、日本医薬品集に収載されているのは、次の2剤である。

### 1) 血管拡張・鎮痙剤；塩酸パパペリン<sup>1-6)</sup>(塩酸パパペリン)

非特異的平滑筋弛緩薬で、直接、平滑筋細胞膜に作用して、細胞外カルシウムイオンの細胞内への流入を抑制する、cAMPの分解酵素であるホスホジエステラーゼの活性を阻害して、細胞内cAMP量を増大する、酸化的リン酸化

反応を抑制する、などがあり、3つの機序が組み合わさって弛緩作用を起こしていると考えられている。

冠動脈内静注時にTdpを生じた報告がある。

2) カルシウム拮抗薬；塩酸ベプリジル<sup>7-13)</sup>(ベプリコール) 心筋のNaチャンネルやCaチャンネルを抑制し、心筋の刺激伝導速度を抑え、加えてKチャンネルを抑制することにより、心筋の不応期を延長し抗不整脈作用を現すが、その反面、徐脈とQT延長からTdpを起こしうる。塩酸ベプリジルによるTdpの頻度は0.01~1%と報告されている。

ほかにfenoxedil<sup>14)</sup>、lidoflazine<sup>15)</sup>、perhexiline<sup>16)</sup>、prenylamine<sup>17)</sup>、vincamine<sup>18)</sup>はQT時間延長の報告があるが、日本医薬品集には未収載である。

#### 【参考文献】

- 1) Inoue T, Asahi S, Takayanagi K, et al: QT prolongation and possibility of ventricular arrhythmias after intracoronary papaverine. *Cardiology* 1994; 84: 9-13
- 2) Jain A, Jenkins MG: Intracoronary electrocardiogram during torsade des pointes secondary to intracoronary papaverine. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18: 255-257
- 3) Kern MJ, Deligonul U, Serota H, et al: Ventricular arrhythmia due to intracoronary papaverine: Analysis of QT intervals and coronary vasodilatory reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 19: 229-236
- 4) Talman CL, Winniford MD, Rossen JD, et al: Polymorphous ventricular tachycardia: A side effect of intracoronary papaverine. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 275-278
- 5) Vrolix M, Piessens J, De Geest H: Torsades de pointes after intracoronary papaverine. *Eur Heart J* 1991; 12: 273-276
- 6) Zhang X, Shen W, Cai X, et al: Polymorphous ventricular tachycardia after intracoronary papaverine: A report of 3 cases. *Chin Med Sci J* 1993; 8: 248-249
- 7) Chouabe C, Drici MD, Romey G, et al: HERG and KvLQT1/IsK, the cardiac K<sup>+</sup> channels involved in long QT syndromes, are targets for calcium channel blockers. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 695-703
- 8) Chouabe C, Drici MD, Romey G, et al: Effects of calcium channel blockers on cloned cardiac K<sup>+</sup> channels I<sub>Kr</sub> and I<sub>Ks</sub>. *Therapie* 2000; 55: 195-202
- 9) Coumel P: Safety of bepridil: From review of the European data. *Am J Cardiol* 1992; 69: 75-78D
- 10) Coumel P, Leclercq JF, Naditch L, et al: Evaluation of drug-induced QT interval modifications in dynamic electrocardiography: The case of bepridil. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7: 61-68
- 11) Singh BN: Bepridil therapy: Guidelines for patient selection and monitoring of therapy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 79-85D
- 12) Singh BN: Safety profile of bepridil determined from clinical trials in chronic stable angina in the United States. *Am J Cardiol*

1992; 69: 68–74D

- 13) 佐伯知昭, 加藤正子, 岡田雅美, ほか: Bepridil hydrochlorideにより著明なQT延長からtorsades de pointesを起こした1例. 内科 2003; 91: 961–963
- 14) Guillou M, Cariou A, Blanc JJ, et al: Letter: Spike torsade. Possibly caused by a peripheral vasodilator: Fenoxedil. *Nouv Presse Med* 1975; 4: 2118 (in French)
- 15) Keren G, Tepper D, Butler B, et al: Studies on the possible mechanisms of lidoflazine arrhythmogenicity. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 742–747
- 16) Walker BD, Valenzuela SM, Singleton CB, et al: Inhibition of HERG channels stably expressed in a mammalian cell line by the antianginal agent perhexiline maleate. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 243–251
- 17) Riccioni N, Bartolomei C, Soldani S: Prenylamine-induced ventricular arrhythmias and syncopal attacks with Q-T prolongation. Report of a case and comment on therapeutic use of lignocaine. *Cardiology* 1980; 66: 199–203
- 18) Dany F, Liozon F, Goudoud JC, et al: Severe ventricular arrhythmia following parenteral administration of vincamine. Predisposing factors in 6 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1980; 73: 298–306 (in French)

(文責: 鹿児島大学大学院小児発達機能病態学  
島子 敦史)

### 3. 抗うつ薬(三環系・四環系), 抗精神薬

抗うつ薬・抗精神薬もQT延長を引き起こし, 突然死の原因となりうる(表1)<sup>1)</sup>. その頻度に関しては, 一般人口に対して, 抗精神薬を投与されている患者の突然死の頻度は約2倍であったとされる報告<sup>2)</sup>はあるが, 正確な実態が把握されていないのが現状である. 日本の統合失調症患者はほぼ100万人と推定されるので, 単純に考えても年間1,000~1,500人が突然死で死亡しているということになる. 常用量の範囲内でも致死性不整脈から突然死を起こしうるので, 処方の際には十分に注意しておく必要がある<sup>3)</sup>.

心筋障害例, 心不全例, もともとQT延長症候群例など致死性不整脈の極めてハイリスクの患者等, いつ致死性不整脈が生じるかの予測が立たない際には, できる限り不整脈を起こし難い薬剤を投与すべきである. また, 使用しても, 最小用量を慎重に使用し, 使用後はQTc時間や不整脈をきめ細かくモニターし, QTc延長傾向や軽度の不整脈の出現をとらえた段階で, 素早く対処するようにならなければならない<sup>3)</sup>.

感染症などで心筋障害の新たな所見, たとえばST-T異常のボーダーラインの所見がある場合は, 慎重な観察が必要であり, 特にQTc時間の延長ないしは要注意所見があれば, 抗うつ薬・抗精神薬は極めて慎重に扱うべきである. 抗精神薬を長期大量投与していた患者が外科手術を受けた

後, 突然死しやすいとの報告がある<sup>3)</sup>.

### 【参考文献】

- 1) Yap YG, Camm AJ: Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89: 1363–1372
- 2) Glassman AH, Bigger JT Jr: Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774–1782
- 3) オーストラリア治療ガイドライン委員会(編): 向精神薬治療ガイドライン. 東京, 特定非営利活動法人医薬ビジランスセンター, 2001

(文責: 東京女子医科大学国際分子細胞免疫研究センター  
古谷 道子)

### 4. 抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー剤

$I_{Kr}$ には2種類の成分があり, 早く活性化される成分 $I_{Kr}$ と, 遅く活性化される $I_{Ks}$ とがある.  $I_{Kr}$ はその活性化の時定数が約200~300ms秒であり, 1拍ごとの活動電位再分極の形成, 特に第3相を決定する.  $I_{Kr}$ をコードする遺伝子はHERGであり, 膜6回貫通型のKチャンネルに属する. このチャンネル電流は一部の抗アレルギー剤により抑制され, 薬物による後天性QT延長症候群をもたらすことが報告されている<sup>1, 2)</sup>.

抗アレルギー薬は, 大きく(1)ヒスタミンH1拮抗薬と, (2)その他として, (a)メディエーター遊離抑制薬, (b)トロンボキサン阻害薬, (c)ロイコトリエン拮抗薬, (d)Th2サイトカイン阻害薬に分類がなされている. この中では, ヒスタミンH1拮抗薬が二次性QT延長症候群の原因になることが知られている.

#### 1) 抗ヒスタミン薬

鎮静作用を持つ第一世代(クロルフェニラミン(ポララミン), ジフェンヒドラミン(レスタミン), クレマスチン(タベジール)など)と抗ヒスタミン作用を持つ塩基性抗アレルギー薬である第二世代(テルフェナジン(トリルダン), アステミゾール(ヒスマナール), エバスチン(エバステル), ロラタジン(クラリチン), オキサトミド(セルテクト), メキタジン(ニポラジン), ケトチフェン(ザジテン), エピナスチン(アレジオン), セチリジン(ジルテック), 塩酸フェキソフェナジン(アレグラ)など)に分けられる(第二世代は鎮静作用を示さない第一世代の代替品として開発された). 第二世代の中にKチャンネルHERG電流阻害の影響によりQTc延長作用がある薬剤がある.

特にテルフェナジン, アステミゾールは $I_{Kr}$ 直接阻害作用に加えて, 過量投与, 肝機能障害, 他の薬剤(抗不整脈薬・抗精神薬・三環系抗うつ薬)との相互作用(P450(CYP3A)の阻害)によってもQT延長・Tdpが生じ, そのため現在は市場から撤退している<sup>3, 4)</sup>.

塩酸フェキソフェナジンは, CYP3A4を介して得られるテルフェナジンの活性代謝物であり, 薬物代謝活性の阻害に

表 1 抗精神病薬・抗うつ薬とQT延長<sup>1)</sup>

分類	成分	QT延長	小児突然死の報告	QT延長を引き起こすため併用禁忌の薬剤	備考		
A群：高力価群	ブチロフェン系	ハロペリドール	(TdP)	テルフェナジン, アステミゾール	QT延長症候群, 重篤な不整脈または既往歴に禁忌		
		スピベロン	(TdP)	テルフェナジン, アステミゾール			
	フェンチアジン系	マレイン酸フルフェナジン	(突然死)	テルフェナジン, アステミゾール		テルフェナジン, アステミゾール	
		マレイン酸フルフェナジン	(突然死)	テルフェナジン, アステミゾール		テルフェナジン, アステミゾール	
	ベンザト系 非定型抗精神病薬	フルフェナジン	(突然死)	テルフェナジン, アステミゾール		テルフェナジン, アステミゾール	
		プロクロルペラジン	(突然死)	テルフェナジン, アステミゾール		テルフェナジン, アステミゾール	
		ネモナプリド				テルフェナジン, アステミゾール	
		リスベリドン				テルフェナジン, アステミゾール	
		クロルプロマジン	(TdP, 突然死)	テルフェナジン, アステミゾール		テルフェナジン, アステミゾール	
		レボプロマジン	(突然死)	テルフェナジン, アステミゾール		テルフェナジン, アステミゾール	
B群：低力価群	フェンチアジン系	チオリダジン	(TdP, 突然死)	テルフェナジン, アステミゾール, キニジン等QT延長を起こすことが知られている薬剤, 肝薬物代謝酵素CYP2D6を阻害する薬剤または代謝される薬剤 (SSRI: フルボキサミン, ハロキセチン, 三環系抗うつ剤: イミプラミン, アミトリアジン, クロミプラミン等, β遮断薬: プロプラノロール, ビンドロール等)	QT延長症候群, 重篤な不整脈または既往歴に禁忌		
		塩酸プロロピラミン(塩酸ピロピラミン)		テルフェナジン, アステミゾール			
	C群：中間・異型群	ブチロフェン系 非定型抗精神病薬	塩酸プロロピラミン(塩酸ピロピラミン)			テルフェナジン, アステミゾール	
			アマルグエチアピド			テルフェナジン, アステミゾール	
		フェンチアジン系	プロベリダジン	(突然死)		テルフェナジン, アステミゾール	テルフェナジン, アステミゾール
			ソテピド			テルフェナジン, アステミゾール	テルフェナジン, アステミゾール
		イミジベンジル系	カルピプラミン			テルフェナジン, アステミゾール	テルフェナジン, アステミゾール
			塩酸クロガブラム			テルフェナジン, アステミゾール	テルフェナジン, アステミゾール
		ブチロフェン系	塩酸モサプラミン			テルフェナジン, アステミゾール	テルフェナジン, アステミゾール
			フロムベリドール			テルフェナジン, アステミゾール	テルフェナジン, アステミゾール
インドール系		ピモジド	(TdP, 突然死)	テルフェナジン, アステミゾール等QT延長を起こすことが知られている薬剤, CYP3A4を阻害する薬剤(HIVプロテアーゼ阻害薬, アンソル系抗真菌薬, クラスロマイシン, エリスロマイシン), (注意) グレーブフルーツジュース	テルフェナジン, アステミゾール		
		オキシヘルチン		テルフェナジン, アステミゾール	テルフェナジン, アステミゾール		
ベンザト系 非定型抗精神病薬	レルベピド		テルフェナジン, アステミゾール	テルフェナジン, アステミゾール			
	スルピリド	(TdP)	テルフェナジン, アステミゾール	テルフェナジン, アステミゾール			
D群：特効型抗精神病薬	2 週特効薬 4 週特効薬	塩酸ペロロスピロン水和物	(TdP)	チオリダジン, イミプラミン, ピモジド等QT延長を起こすことが知られている薬剤 (注意) チオリダジン, イミプラミン, ピモジド等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QT延長を起こすことが知られている薬剤 (注意) チオリダジン, イミプラミン, ピモジド等QT延長を起こすことが知られている薬剤		
		オランザピド		チオリダジン, イミプラミン, ピモジド等QT延長を起こすことが知られている薬剤			
	モノアミン再取り込み阻害薬	エナント酸フルフェナジン		テルフェナジン, アステミゾール		テルフェナジン, アステミゾール	
		デカン酸ハロペリドール		テルフェナジン, アステミゾール		テルフェナジン, アステミゾール	
	モノアミン再取り込み阻害薬	塩酸フルトリチリン(三環)		テルフェナジン, アステミゾール		テルフェナジン, アステミゾール	
		アモキシピド(三環)		テルフェナジン, アステミゾール		テルフェナジン, アステミゾール	
	セロトニン系 > ノルアドレナリン系	塩酸マプロチリン(四環)	(TdP)	チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール		チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール	
		塩酸イミプラミン(三環)	(TdP)	チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール		チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール	
	セロトニン系 > ノルアドレナリン系	塩酸アモソリチリン(三環)	(TdP)	チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール		チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール	
		マレイン酸トリプラミン(三環)	(TdP)	チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール		チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール	
選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)	塩酸フルフェナジン(三環)	(TdP)	チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール	チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール			
	塩酸ロフェプラミン(三環)	(TdP)	チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール	チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール			
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)	塩酸ラソピド		チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール, シサブリド	チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール, シサブリド			
	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	チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール			
シナプス前α2-アドレナリン受容体を阻害する薬物	塩酸ハロキセチン水和物		チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール	チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール			
	塩酸ミランセリン(四環)		チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール	チオリダジン, テルフェナジン, アステミゾール			
ドパミン系薬物	スルピリド	(TdP)	チオリダジン, イミプラミン, ピモジド等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QT延長を起こすことが知られている薬剤			

よる副作用発現機序を介さないことから、より安全性が高いとされている。承認前1999年にLancetでQT延長の報告がされたが、その後の検討によりQTc延長はフェキソフェナジンの影響ではなく、 $I_{Kr}$ 電流のHERG遺伝子の異常によるものであったことが確認され、因果関係は否定された。発売後もQT延長の報告はない<sup>5-7)</sup>。

その他の第二世代は、 $I_{Kr}$ 直接阻害作用はとて弱いとされており、QT延長・TdPの報告はない<sup>8-13)</sup>。

## 2) その他の抗アレルギー薬

その他のメディエーター遊離抑制薬・トロンボキサン阻害薬・ロイコトリエン拮抗薬・Th2 サイトカイン阻害薬については、QT延長の報告は現在のところ見当たらず、University of Arizona Centers for Education and Research on Therapeuticsにも登録されていない。

## 【参考文献】

- 1) 平岡昌和：再分極のメカニズムと遺伝性QT延長症候群におけるイオンチャネル異常。循環器科 1999；46：254-263
- 2) Hindmarch I, Shamsi Z: Antihistamines: Models to assess sedative properties, assessment of sedation, safety and other side-effects. Clin Exp Allergy 1999; 29: 133-142
- 3) Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD: Safety of antihistamines in children. Drug Saf 2001; 24: 119-147
- 4) Roy M, Dumaine R, Brown AM: HERG, a primary human ventricular target of the nonsedating antihistamine terfenadine. Circulation 1996; 94: 817-823
- 5) Pinto YM, van Gelder IC, Heeringa M, et al: QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine. Lancet 1999; 353: 980
- 6) Giraud T: QT lengthening and arrhythmias associated with fexofenadine. Lancet 1999; 353: 2072-2073
- 7) Scherer CR, Lerche C, Decher N, et al: The antihistamine fexofenadine does not affect  $I_{Kr}$  currents in a case report of drug-induced cardiac arrhythmia. Br J Pharmacol 2002; 137: 892-900
- 8) Crumb WJ Jr: Loratadine blockade of  $K(+)$  channels in human heart: Comparison with terfenadine under physiological conditions. J Pharmacol Exp Ther 2000; 292: 261-264
- 9) Moss AJ, Morganroth J: Cardiac effects of ebastine and other antihistamines in humans. Drug Saf 1999; 21: 69-80
- 10) Goto A, Adachi Y, Inaba A, et al: Identification of human p450 isoforms involved in the metabolism of the antiallergic drug, oxatamide, and its inhibitory effect on enzyme activity. Biol Pharm Bull 2004; 27: 684-690
- 11) Ki I, Inui A, Ito T: Effects of histamine H1 receptor antagonists on action potentials in guinea-pig isolated papillary muscles. Arch Int Pharmacodyn Ther 1996; 331: 59-73
- 12) Ohmura T, Chachin M, Tarui S, et al: Effects of terfenadine, astemizole and epinastine on electrocardiogram in conscious cynomolgus monkeys. Eur J Pharmacol 1999; 378: 169-175
- 13) DuBuske LM: Second-generation antihistamines: The risk of ventricular arrhythmias. Clin Ther 1999; 21: 281-295

(文責：医薬品医療機器総合機構新薬審査第三部  
水上 愛弓，  
鹿児島大学大学院小児発達機能病態学  
島子 敦史)

## 5. 抗高脂血症薬；プロブコール(シンレスタール，ロレルコ)

1977年米国ダウ・ケミカル社で開発されたビス・フェノール骨格を有する高脂血症治療剤でありHMG CoA reductase阻害剤とは構造的に異なるものである。

### 1) QT延長との関係(動物)

1973年，プロブコール治験中，プロブコールの2年間の投与により，32匹中14匹のイヌの恐らく心室細動によると思われる突然死が報告されたが，ハツカネズミ，ラット，サルでは死亡例は認めず，種特異的な現象と考えられた<sup>1)</sup>。

1982年，赤毛ザルにおいてプロブコールが濃度依存的に心電図QTc時間を延長し8匹中4匹が心室性不整脈で死亡したことが報告された<sup>2)</sup>。しかしながら，QTc延長はプロブコールによるものではなく，高脂肪食によるものであるとする反論もあり<sup>3)</sup>，プロブコールが直接の原因になったかどうかは明らかにはされていない。

プロブコールがQT延長を起こす機序に関しては不明であるが，心筋のエピネフィリンに対する感受性亢進による種特異的現象と考えられている。

### 2) QT延長との関係(人)

人において，プロブコール投与によりQTcの延長を来すとする報告は多い<sup>4)</sup>。そのほとんどは，QTc時間の正常範囲内でのわずかな変動であり，QTc > 0.45秒を超えて異常に延長する例の報告はごくわずかである。心室性不整脈惹起性はないとする報告が多いが，中にはQTcの異常延長を来し心室性不整脈と関係したとの報告も存在する<sup>5)</sup>。対象例中に高脂血症に心疾患を併せ持つ例が混じり，すでに抗不整脈剤等のQTc延長を引き起こす薬剤を内服している例が存在し，プロブコール単独とQTc延長との関係を明らかにすることが困難になりやすいことにも注意を要する。

個々においてプロブコールがQTc時間の延長を来すか否かの予測因子は明らかにされていないが，投与前のQTc時間がすでに異常延長している例，QTc延長を来すことが明らかな薬剤との同時内服には注意を要するとされている。性差はないとするものや，女性の方がQTc延長を来しやすいとの報告がある<sup>5,6)</sup>。

プロブコール内服開始3カ月後，6カ月後と投与開始前に比して有意にQTc時間の延長を示し，7カ月以後は投与前に

比して差がないとの報告がある．内服開始前後は心電図にてQTcの異常延長の有無を確認しておくことが安全であろう．

#### 【参考文献】

- 1) Marshall FN, Lewis JE: Sensitization to epinephrine-induced ventricular fibrillation produced by probucol in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973; 24: 594–602
- 2) Troendle G, Guerigian J, Sobel S, et al: Probuco and the QT interval. *Lancet* 1982; 1: 1179
- 3) Martz BL: Probuco and the QT interval. *Lancet* 1982; 1: 1365
- 4) Dujovne CA, Atkins A, Wong B, et al: Electrocardiographic effects of probucol. A controlled prospective clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 735–739
- 5) Reinoehl J, Frankovich D, Machado C, et al: Probuco-associated tachyarrhythmic events and QT prolongation: Importance of gender. *Am Heart J* 1996; 131: 1184–1191
- 6) Ohya Y, Kumamoto K, Abe I, et al: Factors related to QT interval prolongation during probucol treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 47–52

(文責：大阪大学大学院医学研究科小児発達医学講座  
黒飛 俊二)

## 6. 抗菌剤

### 1) マクロライド系薬剤とニューキノロン

最近の総説に取り上げられた薬剤で，小児科日常診療に関わりの深い抗生剤・化学療法剤は，マクロライド系薬剤とニューキノロンである<sup>1,2)</sup>．マクロライド系抗生剤では，14員環系のエリスロマイシンとクラリスロマイシンが，併用薬剤(1群抗不整脈剤，カルシウム拮抗剤，抗精神剤，抗ヒスタミン剤など)と相乗作用し，QT延長・Tdp発症の原因となる<sup>3)</sup>．肝臓CYP450代謝の抑制を介して作用するので，肝障害，フォンタン術後の患児などに注意を要する．エリスロマイシンのカリウムチャンネルへの直接作用に関する研究でIK電流抑制が報告されている<sup>4)</sup>．しかし，*in vivo*では*in vitro*ほどの影響がみられないのは，生体内では心筋細胞へ到達し難いからという<sup>5)</sup>．エリスロマイシン静注がQT時間を延長させるという臨床観察は，血中高濃度による作用とされ興味深い<sup>6)</sup>．電解質異常(低カリウム)，心機能障害などを背景に，カリウムチャンネルのさまざまな遺伝変異が薬剤投与により顕在化することも知られてきた<sup>7)</sup>．

アジスロマイシン(ジスロマック)ではCYP450の抑制はなく，相対的な危険度は低いとされているが<sup>8)</sup>，国内でも先天性QT延長症候群の30歳女性でTdpを生じたので，添付文書が改訂された<sup>9)</sup>．

その他，化学療法剤では，ニューキノロンにQT延長・Tdp発症の報告が多く，特に，スパルフロキサシン(スバラ)，ガチフロキサシン(ガチフロ)，レボフロキサシン(クラビット)などは注意を要する<sup>10,11)</sup>．腎機能障害者への投与でQTcが延

長する<sup>12)</sup>．ST合剤(TMP/SMX；バクタ)も同様である<sup>7)</sup>．

頻度に関しては，FDA databaseをもとに算出した報告がある<sup>13,14)</sup>．1987～2000年に156例のVT/Tdp，うち半数の78例がマクロライド系薬剤の単独処方であった．また，処方1,000万人あたりのTdp発生頻度が，次のように報告されている；エリスロマイシン1.1，クラリスロマイシン3.4，アジスロマイシン0.8，ガチフロキサシン27.0，レボフロキサシン5.4，シプロキサシン0.3．最近，メディケイド資料をもとにした疫学調査でも，心原性突然死に関して，エリスロマイシン使用患者で2倍，エリスロマイシンとCYP450阻害剤併用では5倍のリスク上昇が示された<sup>15)</sup>．

#### 【参考文献】

- 1) Yap YG, Camm AJ: Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89: 1363–1372
- 2) Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013–1022
- 3) Kundu S, Williams SR, Nordt SP, et al: Clarithromycin-induced ventricular tachycardia. *Ann Emerg Med* 1997; 30: 542–544
- 4) Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, et al: Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: Fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 218–225
- 5) Hanada E, Ohtani H, Hirota M, et al: Inhibitory effect of erythromycin on potassium currents in rat ventricular myocytes in comparison with disopyramide. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55: 995–1002
- 6) Mishra A, Friedman HS, Sinha AK: The effects of erythromycin on the electrocardiogram. *Chest* 1999; 115: 983–986
- 7) Sesti F, Abbott GW, Wei J, et al: A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 10613–10618
- 8) Rubinstein E: Comparative safety of the different macrolides. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18 (Suppl): S71–76
- 9) ジスロマック使用上の注意改訂．東京，ファイザー株式会社，2003
- 10) Jannini PB: Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1: 121–128
- 11) Chiba K, Sugiyama A, Hagiwara T, et al: *In vivo* experimental approach for the risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents-induced long QT syndrome. *Eur J Pharmacol* 2004; 486: 189–200
- 12) Dorr MB, Johnson RD, Jensen B, et al: Pharmacokinetics of sparfloxacin in patients with renal impairment. *Clin Ther* 1999; 21: 1202–1215
- 13) Shaffer D, Singer S, Korvick J, et al: Concomitant risk factors in

reports of torsades de pointes associated with macrolide use: Review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Clin Infect Dis 2002; 35: 197–200

14) Hopefl A: The cardiac risks of noncardiac medications: Should you make formulary changes? P&T 2002; 27: 432–433

15) Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al: Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. N Engl J Med 2004; 351: 1089–1096

(文責：九州厚生年金病院小児科 城尾 邦隆)

## 2) 抗ウイルス薬；塩酸アマンタジン<sup>1, 2)</sup>

塩酸アマンタジンは、パーキンソン病治療薬、あるいは抗ウイルス薬として投与される薬剤である。その機序は、パーキンソン病においては、ドパミンの放出促進・再取り込み抑制作用である。Tdpを誘発したといういくつかの報告があり、その機序については、カテコラミンの増加により誘発されたとする説があるが、十分解明されていない。

### 【参考文献】

1) Pimentel L, Hughes B: Amantadine toxicity presenting with complex ventricular ectopy and hallucinations. Pediatr Emerg Care 1991; 7: 89–92

2) Sartori M, Pratt CM, Young JB: Torsade de Pointe. Malignant cardiac arrhythmia induced by amantadine poisoning. Am J Med 1984; 77: 388–391

(文責：あいち小児保健医療総合センター 安田東始哲)

## 3) 抗真菌薬，駆虫薬

抗真菌剤の全身投与は、悪性腫瘍患者の全身感染などに行われることが多い。このため腎不全、電解質異常などが基礎にあることがあり、また、アムホテリンBなど腎機能障害を来すことがあるので、注意が必要である。腎不全、低K、投与量が多い、短時間で投与の場合にQT延長を来すことが多い。

アゾール系(ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、D0870)

ケトコナゾール(ニゾラル<sup>®</sup>)、フルコナゾール(ジフルカンほか)とテルフェナジン(トリルダン)の併用、フルコナゾールとアミトリプチン(トリプタノールほか<sup>®</sup>)、イトラコナゾール(イトリゾール)とテルフェナジン、シサプリド(アセナリン、リサモール)、トリアゾラム(ハルシオンほか)、prinizideとの併用でQT延長が報告されている。フルコナゾール<sup>3)</sup>や、同じアゾール系抗真菌剤であるD0870<sup>4, 5)</sup>では単剤でもQT延長を起こす。D0870は、イヌの実験で用量依存性にQTが延長することが分かっている<sup>5)</sup>。I<sub>Kr</sub>抑制やI<sub>Ca-L</sub>の抑制が疑われているが、実験的に証明されていない。

キャンディン系(ミカファンギンナトリウム)

より安全とされるミカファンギンナトリウム(ファンガー

ド)でも治療中にQT延長によるTdpで重篤な脳障害を来した例が報告されている<sup>6)</sup>。

イセチオン酸ペンタミジン(ベナンボックス)

実験的に一晚以上の時間で、I<sub>Kr</sub>電流の $\alpha$ サブユニットを規定するHERG Kチャンネルを抑制しQT延長を来すことが報告されている<sup>7)</sup>。

### 【参考文献】

1) Zimmermann M, Duruz H, Guinand O, et al: Torsades de Pointes after treatment with terfenadine and ketoconazole. Eur Heart J 1992; 13: 1002–1003

2) Dorsey ST, Biblo LA: Prolonged QT interval and torsades de pointes caused by the combination of fluconazole and amitriptyline. Am J Emerg Med 2000; 18: 227–229

3) Wassmann S, Nickenig G, Bohm M: Long QT syndrome and torsade de pointes in a patient receiving fluconazole. Ann Intern Med 1999; 131: 797

4) Matsunaga T, Harada T, Hirata Z, et al: D0870, an antifungal agent, induces reverse use-dependent QT prolongation in dogs. J Vet Med Sci 2000; 62: 491–497

5) Matsunaga T, Harada T, Harada T, et al: QT prolongation and torsades de pointes induced by an antifungal agent, D0870, in conscious dogs. Toxicology 1999; 132: 187–199

6) 河上千尋, 渡邊温子, 細野亜古, ほか: 抗真菌剤投与に関連する心室性不整脈(Torsade de Pointes)をきたした急性骨髄性白血病の1例(会議録), 日児誌 2005; 109: 251

7) Kuryshv YA, Ficker E, Wang L, et al: Pentamidine-induced long QT syndrome and block of hERG trafficking. J Pharmacol Exp Ther 2005; 312: 316–323

(文責：日本大学医学部小児科 住友 直方)

## 7) 麻酔<sup>25)</sup>(表2)

無治療のQT延長症候群では、手術中の悪性心室頻拍のリスクが高い<sup>1-6)</sup>。さらに $\beta$ ブロッカー投与例においても周術期の危険なTdpを完全には防げない。実際に周術期のLQTSの管理はTdpへの速やかな対処と知りうる限りTdpの要因を防ぐこととなる。

麻酔薬のQT間隔への影響については今までも多くの研究がなされてきたが、臨床では併用薬剤使用のため結論を出すのが困難である。また健常人とLQTSとでは反応の異なる薬剤がある。単独の薬剤のQT間隔に対する影響については、動物実験で数種類の麻酔薬のQT間隔への影響に関する情報は出てきた。しかし臨床での現象はしばしば不明瞭で、いまだにLQTSに使う最も安全な麻酔薬を推薦することが難しい。

### 1) 吸入薬

吸入薬でLQTSに完全に安全であると知られているものはない。ハロタン(フローセン)、エンフルラン(エトレン)、

表 2 QT延長症候群の患者に対する麻酔管理<sup>25)</sup>

$\beta$ ブロッカーは周術期Tdpの完全な予防とはならない  
Tdp発生時の迅速な対応・最大限にTdp発生のリスク増強因子を避けることがポイント

**術前**

治療の $\beta$ ブロッカー継続(運動中130bpmを超えない程度の量が目安)  
 $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ を正常域にしておく  
 QT間隔を延長する薬を避ける  
 遺伝子に適応した治療を続ける  
 不安に対する前投薬  
 有症状の場合ペーシングも考慮する

**術中**

PM/ICDのある場合はsettingをチェック  
 麻酔導入前に1誘導以上のECGモニター  
 Aラインもできるだけ用いる  
 中心静脈ライン  
     緊急ペーシング用  
      $\beta$ ブロックを十分に行うため  
 チオペンタールまたはプロポフォールを導入に用いる  
 プロポフォールを継続  
 ハロタン 避ける；すべてのQTc延長する薬を避ける  
 ベクロニウム 恐らく安全  
 シサトラクリウムは理論上attractive だが臨床経験なし  
 リバースはできれば避ける  
 交感神経刺激を最小限に  
     喉頭展開や挿管中はtopical LA/esmolol(  $\beta$ 1 blocker ISA + T<sub>1/2</sub> 3.6min )  
     適当であれば局所の手技  
     外科的麻酔esmolol/short-acting opioidが効いているうちに抜管  
 正常酸素血, 正常体温, 正常血糖値を保つ  
 血清 $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ を正常に保つ

**術後**

ECGモニター継続  
 静かな環境  
 $\beta$ ブロッカー治療継続  
 HCU/ICUでのモニタリング  
 十分な鎮痛

**Tdpの処置**

治療；Tdpが持続する時 DC  
 短いTdpの反復に対する治療および予防  
      $Mg^{2+}$  30mg/kg を 2~3 分でIV後 2~4mg/h点滴  
     Tdpが消失しない時は15分後に再度IV  
     経静脈ペーシング( 90~110bpm )

Booker PD, et al: Long QT syndrome and anaesthesia. Br J Anaesth 2003; 90: 349–366 (Table 3) から許可を得て転載 . Copyright 2003 Oxford University Press

イソフルラン(フォーレンほか), セボフルラン(セボフレ  
 ン), すべては単独で健常人のQT間隔を延長させ正常上限ま  
 で引き伸ばしうる<sup>7,8)</sup>. これらは $I_K$ の流れを抑制しAPDを延  
 長させる. ハロタンはイヌの実験で再分極のtransmural disper-

sionを増大させた<sup>9)</sup>.

$\beta$ ブロッカーを投与されたLQTSの患者に対して, 4種類と  
 も事故が起こらない薬として使用されていたが, セボフル  
 ランは特にQTcを著明に延長する<sup>10, 11)</sup>.  $\beta$ ブロッカーを投与



されたLQTS患者でエンフルラン、イソフルランによるPVC bigeminyやTdpの副作用報告がある<sup>1, 12)</sup>。ハロタンではLQTSと診断されていなかったβブロッカー非投与例で術中悪性不整脈のレポートが6例報告されている<sup>1, 3, 5)</sup>。少なくともtransmural dispersionの増大を来すハロタンはLQTS例では避けるべきであろう。他の3剤のtransmural dispersionについては今後の研究の結果待ちである。いずれにしろ、4剤はQT間隔を延長させうる薬のリストに加えられるであろう。

## 2 静注薬

チオペンタール(ラボナール)は健康な成人および小児のQTcを延長する<sup>13-15)</sup>。ペンバルビタール塩(ネンブタール, ラボナ)は動物のコントロールおよびイオンチャネルを抑制したLQT2/LQT3モデルの場合においてもTdpの発生を抑制した。これは全体のAPDを延長したがtransmural dispersionを減少させた。

プロポフォール(ディプリバン)はTdpのリスクの高いLQTS 2例のICD植込み時に使用されQTc, QT dispersionへの影響が好ましいものであったという報告は今後の研究に役立つであろう。前投薬を受けた健康な成人<sup>16)</sup>・小児<sup>17)</sup>でQT間隔を延長しうる(チオペンタールよりは軽度<sup>15)</sup>)がQTcに影響しないという研究も散見される<sup>18, 19)</sup>。

ミダゾラム(ドルミカム)単独では健康成人ではQTcに影響しない<sup>20, 21)</sup>。他のベンゾジアゼピンは不明である。メトヘキシタールは健康成人のQTcを延長するが、小児でははっきりしない。塩酸ケタミン(ケタラール)のQTに対する効果についてはレポートがないが、交感神経様性質を持つため避けるべきであるだろう。

まとめると、極めて限られた臨床経験から言えることは、プロポフォールがLQTSの患者には適して麻酔の維持にも使用可能と考えられる。プロポフォールが適するのはtransmural dispersionへの有利な効果によるものである。QTcを延長してもtransmural dispersionを減少させるのであれば受け入れられるという理論からすればチオペンタール、ペンバルビタールも良い選択肢である。

ミダゾラムは安全なようだがtransmural dispersionの情報はなくQTcの研究も数少ない。

## 3 神経筋遮断薬

現代でよく使用される薬の中ではスキサメトニウムが唯一QTc延長作用の報告あり<sup>15, 20)</sup>。スキサメトニウム(サクシン, レラキシン)とバンクロニウム(ミオブロック)はLQTS例での使用で不整脈のあった例となかった例と報告あり。ベクロニウム(マスキュラックス, マスキュレート)は自律神経への影響がなく、一部のLQTS例に使用されてきたが、これまでに事故の報告はされていない。

アトラクリウム, シサトラクリウムの経験もないが、後者は血行動態の安定性とリバースがない点で理論的に有利である。今後これらの心臓イオンチャネルに対する電気生理学的效果の研究が至急望まれる。

## 4) コリンエステラーゼ・抗コリン剤

アトロピンとグリコピロレートは健康人のQT間隔を延長させる<sup>22, 23)</sup>。交感神経系トーンに対抗しないことがAPDを延長することにつながると理解されている。糖尿病で迷走神経の除神経の状態まで次第に進行するとQTcが延長し麻酔中の不整脈の頻度が増す。LQTS例でアトロピンがTdpを引き起こした報告あり<sup>24)</sup>。ネオスチグミン(ワグスチグミン)の真の効果は知られていないが、投与後に起きる徐脈はLQTSの一部でpause dependentのTdpを誘発する可能性があるため望ましくない。情報が少ないため、すでにLQTSと診断された例では神経筋ブロックの拮抗はできるだけ避けるのが最善であろう。

## 【参考文献】

- 1) Joseph-Reynolds AM, Auden SM, Sobczyk WL: Perioperative considerations in a newly described subtype of congenital long QT syndrome. *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 237-241
- 2) Adu-Gyamfi Y, Said A, Chowdhary UM, et al: Anaesthetic-induced ventricular tachyarrhythmia in Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Can J Anaesth* 1991; 38: 345-346
- 3) Holland JJ: Cardiac arrest under anaesthesia in a child with previously undiagnosed Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Anaesthesia* 1993; 48: 149-151
- 4) Medak R, Benumof JL: Perioperative management of the prolonged Q-T interval syndrome. *Br J Anaesth* 1983; 55: 361-364
- 5) Richardson MG, Roark GL, Helfaer MA: Intraoperative epinephrine-induced torsades de pointes in a child with long QT syndrome. *Anesthesiology* 1992; 76: 647-649
- 6) Wig J, Bali IM, Singh RG, et al: Prolonged QT interval syndrome. Sudden cardiac arrest during anaesthesia. *Anaesthesia* 1979; 34: 37-40
- 7) Kuenszberg E, Loeckinger A, Kleinsasser A, et al: Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unpremedicated female adults. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 662-664
- 8) Schmeling WT, Warltier DC, McDonald DJ, et al: Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesth Analg* 1991; 72: 137-144
- 9) Weissenburger J, Nesterenko VV, Antzelevitch C: Transmural heterogeneity of ventricular repolarization under baseline and long QT conditions in the canine heart *in vivo*: Torsades de pointes develops with halothane but not pentobarbital anesthesia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 290-304
- 10) Carlock FJ, Brown M, Brown EM: Isoflurane anaesthesia for a patient with long Q-T syndrome. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 83-85
- 11) Gallagher JD, Weindling SN, Anderson G, et al: Effects of sevoflurane on QT interval in a patient with congenital long QT

- syndrome. *Anesthesiology* 1998; 89: 1569–1573
- 12) Brown M, Liberthson RR, Ali HH, et al: Perioperative anesthetic management of a patient with long Q-T syndrome (LQTS). *Anesthesiology* 1981; 55: 586–589
- 13) McConachie I, Keaveny JP, Healy TE, et al: Effect of anaesthesia on the QT interval. *Br J Anaesth* 1989; 63: 558–560
- 14) Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L: QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using five non-depolarizing muscle relaxants for intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 623–628
- 15) Saarnivaara L, Lindgren L: Prolongation of QT interval during induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 126–130
- 16) Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L: QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 276–281
- 17) Saarnivaara L, Hiller A, Oikonen M: QT interval, heart rate and arterial pressures using propofol, thiopentone or methohexitone for induction of anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 419–423
- 18) Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loekinger A, et al: Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the QT interval. *Anesth Analg* 2000; 90: 25–27
- 19) Paventi S, Santevecchi A, Ranieri R: Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval. *Minerva Anestol* 2001; 67: 637–640
- 20) Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM, et al: The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 364–368
- 21) Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikranielis A, et al: The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12: 577–583
- 22) Annala P, Yli-Hankala A, Lindgren L: Effect of atropine on the QT interval and T-wave amplitude in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1993; 71: 736–737
- 23) Saarnivaara L, Simola M: Effects of four anticholinesterase-anticholinergic combinations and tracheal extubation on QTc interval of the ECG, heart rate and arterial pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 460–463
- 24) Beccaria E, Brun S, Gaita F, et al: Torsade de pointes during an atropine sulfate test in a patient with congenital long QT syndrome. *Cardiologia* 1989; 34: 1039–1043
- 25) Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ: Long QT syndrome and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90: 349–366

(文責：横浜市立大学医学部小児科 岩本 眞理)

## 8. その他

### 1) 抗癌薬

投与によりQT延長およびQT dispersionの延長を来す可能性の高い抗癌剤( Arizona CERT; <http://www.arizonacert.org/> )

アンソラサイクリン系薬剤は優れた抗癌剤であり広く使用されている。しかし、その急性・慢性心毒性のために臨床における使用は制限されることも多い。近年、アンソラサイクリン系薬剤の心毒性はおもに酸化還元反応を介するものであることが報告され、臨床的にも酸化還元反応のキレート剤が心毒性抑制効果をもたらすことが認められている。また、心毒性の一部は心筋細胞のアポトーシスによる可能性が高いことも明らかにされつつある<sup>1-4)</sup>。

アンソラサイクリン系薬剤による心毒性は臨床的に、急性期にみられる心電図異常と容量依存性の心機能異常に分けて考えられてきた。急性期の異常はアンソラサイクリン投与数時間後から数日以内に呈することが多く、しばしば一過性である。Cortesらはダウノルピシンの治療を受けた成人100例中、急性期に心電図異常を25人に認めたと報告している。おもな異常はST異常、QT延長、不整脈などである。Von Hoffらによれば、小児の急性期心電図異常は成人で出現する頻度比べて低いとしている<sup>5)</sup>。ただし、これらの心電図異常は後に出現する可能性がある蓄積性の心不全を予測する因子ではないことを指摘している。

以下に挙げる報告をまとめると、アンソラサイクリン系薬剤投与急性期においては、QT延長という心電図異常は存在するものの臨床的に問題となることは少ないようである。慢性期においては総投与量が550mg/m<sup>2</sup>を超えると5~7%の患者に心不全を引き起こすとされているが、小児の場合は成人に比べ投与量が少なくても心機能異常を来しやすいと報告されている。具体的にはアンソラサイクリン系薬剤総投与300mg/m<sup>2</sup>において運動負荷をかけた時にQT延長が認められている。病理学的には240mg/m<sup>2</sup>で心筋に何らかの変化が生じている報告がある。また、radiationの有無が臨床的に重要であり、薬剤プラスradiationの場合、心機能異常、心電図異常の発生がより増えることが知られている<sup>5)</sup>。

まとめると、アンソラサイクリン系薬剤による二次性QT延長は急性期に認められることがあるが、臨床的に問題となる頻度は少ない。また心電図異常は慢性期の心機能異常の予測因子にはならない。慢性期は心機能異常に伴うQT延長が認められることがあるが、小児での頻度は少ない。QT延長が出現する可能性がある総投与量は成人より少なく、運動負荷時に認められる(表3-1)。

大量投与によりQTおよびQT dispersionの延長を来す可能性の高い抗癌剤

シクロフォスファミドはアルキル化剤で悪性腫瘍の治療に広い適応を有する。シクロフォスファミドの心電図異常は頻脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮が多く、総投与量120mg/m<sup>2</sup>以下の投与で発生する可能性があるとしてい

表 3-1 アンソラサイクリン類の対象疾患

Generic and brand name	Clinical use
アクリルピシン(アクリシノン)	胃癌, 肺癌, 乳癌, 卵巣癌, 悪性リンパ腫
イダルピシン(イダマイシン)	急性骨髄性白血病
エビルピシン(ファルモルピシン)	膀胱癌, 胃癌, 悪性リンパ腫
ダウノルピシン(ダウノマイシン)	急性白血病
ドキシソルピシン(アドリアシン)	悪性リンパ腫, 肺癌, 消化器癌, 骨肉腫, 膀胱癌
ピラルピシン(テラルピシン)	急性白血病, 悪性リンパ腫, 胃癌, 乳癌, 膀胱癌
ミトキサントロン(ノバントロン)	急性白血病, 悪性リンパ腫, 乳癌, 肝細胞癌

表 3-2 シクロフォスファミドの対象疾患

Generic and brand name	Clinical use
シクロフォスファミド(エンドキサン)	急性白血病, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫

表 3-3 三酸化ヒ素の対象疾患

Generic and brand name	Clinical use
三酸化ヒ素(トリセノックス)	急性白血病

る。12歳以下での心毒性の発生は比較的まれで、致死的な心機能異常は高齢者でradiationやアンソラサイクリン系薬剤の投与を受けている患者に多い。QT延長に関する報告は少ないが、成人を対象としたもので1,400mg/m<sup>2</sup>のhigh-doseシクロフォスファミド投与やradiationの併用によりQT延長が認められ注意が必要との報告がある(表 3-2<sup>3)</sup>。

投与によりQT延長を来しTd<sub>p</sub>を起こす可能性のある抗癌剤

トリセノックスの主成分は、亜ヒ酸と俗称される三酸化ヒ素(arsenic trioxide)である。米国のCell Therapeutics社製。この医薬品の作用は、白血病のなかでも特殊な「急性前骨髄球性白血病(acute promyelocytic leukemia = APL)の治療に使用される。しかし、ヒ素入りの薬は副作用も強いので、FDAによると、白血球の急激な活性化による心臓や肺の炎症、拍動の異常、不整脈、吐き気、嘔吐、頭痛、疲労感などが挙げられるという。中には致死性の副作用もあるので、注意深く患者をモニターする必要がある(表 3-3)。

#### 【参考文献】

- 1) Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, et al: Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2746–2753
- 2) Schwartz CL, Hobbie WL, Truesdell S, et al: Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1906–1910

- 3) Nousiainen T, Vanninen E, Rantala A, et al: QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med* 1999; 245: 359–364
- 4) Iwata N, Karasawa M, Omine M, et al: Aclurubicin-associated QTc prolongation and ventricular fibrillation. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 527–529
- 5) Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard M, et al: Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med* 1977; 62: 200–208
- 6) Nakamae H, Tsumura K, Hino M, et al: QT dispersion as a predictor of acute heart failure after high-dose cyclophosphamide. *Lancet* 2000; 355: 805–806
- 7) Kupari M, Volin L, Suokas A, et al: Cardiac involvement in bone marrow transplantation: Electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 91–98

(文責：旭川医科大学小児科 津田 尚也)

#### 2) 消化器病薬

##### シサプリド

シサプリドは、消化管運動機能亢進薬として用いられているが、著明なQT延長作用があることから慎重な使用が喚起されている<sup>1)</sup>。

シサプリドの作用は、I<sub>Kr</sub>のブロックにより活動電位再分極相の延長を来し<sup>2)</sup>、心電図上ではQT延長を来す。関与するカリウムチャネルの開口のブロックに対しては、立体構

表 4 相互作用によりシサプリドとの併用を注意すべき薬剤

- |  |
|--|
| 1) 抗菌薬<br>アゾール系抗真菌薬, エリスロマイシン, クラリスロマイシン |
| 2) 抗ウイルス薬<br>インジナビル, リトナビル, ネルフィナビル      |
| 3) 抗アレルギー薬<br>テルフェナジン                    |
| 4) 食品<br>グレープフルーツジュース                    |

造の異なるシサプリドの光学異性体では作用が異なるという報告から立体的な配置が関係しているとされている<sup>3)</sup>。

この $I_{Kr}$ 電流ブロック作用は、カリウムチャンネルに係した遺伝子異常がある例では一層のQT延長を来しTdpを引き起こす危険が高くなる<sup>1)</sup>。

本薬は、肝CYP3A4により代謝される。したがって、この代謝阻害作用のある薬物や食品とは相互作用を来し、血中濃度が上昇することによって、QT延長やTdpをより誘発することになる。相互作用の点から併用に注意が喚起されている薬物、食品を表4に示す。

シサプリドのTdp誘発の機序は次のように考えられている<sup>4)</sup>。 $I_{Kr}$ 電流に係するカリウムチャンネルは、心筋壁の心内膜側、心外膜側、両者の中層部のM細胞で分布が異なり、特にM細胞に多い。そのため、シサプリドのカリウム電流ブロック作用はM細胞に対して強く作用することになる。その結果、再分極の不均一性、特に貫壁性の再分極不均一性の増大が引き起こされる。一方、シサプリドには、カルシウムチャンネルに係する早期後脱分極 (early after depolarization) 誘発作用もある。この両者の作用が本薬のTdp発生に関与していると考えられている。

#### シメチジン

H<sub>2</sub>受容体拮抗薬として広く用いられている。本薬は、(1)肝CYP3A4の代謝阻害作用があり、(2)肝血流量を減らし、(3)腎尿管での排泄低下作用がある<sup>5,6)</sup>。抗不整脈薬などQT延長作用がある薬物は、その代謝に上記の機序が関与するものがしばしばみられ、その場合には、薬物相互作用を生じ、血中濃度の上昇による著明なQT延長に留意する必要がある。実際に本薬との相互作用により、キニジンでは37%、プロカインアミドでは35%、プロパフェノンでは24%血中濃度が上昇するという報告がある<sup>6)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, et al: Drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. J

Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 475–495

- 2) Rampe D, Roy ML, Dennis A, et al: A mechanism for the proarrhythmic effects of cisapride (Propulsid): High affinity blockade of the human cardiac potassium channel HERG. FEBS Lett 1997; 417: 28–32
- 3) Desta Z, Kivisto KT, Lilja JJ, et al: Stereoselective pharmacokinetics of cisapride in healthy volunteers and the effect of repeated administration of grapefruit juice. Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 399–407
- 4) Di Diego JM, Belardinelli L, Antzelevitch C: Cisapride-induced transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the canine left ventricular wedge preparation during epicardial stimulation. Circulation 2003; 108: 1027–1033
- 5) Abel S, Nichols DJ, Brearley CJ, et al: Effect of cimetidine and ranitidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of dofetilide. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 64–71
- 6) Baciewicz AM, Baciewicz FA Jr: Effect of cimetidine and ranitidine on cardiovascular drugs. Am Heart J 1989; 118: 144–154

(文責：曙町クリニック 泉田 直己)

#### 高度徐脈；完全房室ブロック

##### 1. はじめに

従来より血行動態的な影響として、徐脈によるstroke volumeの増加、心室の拡張と心室筋細胞の肥大、APDの延長、QT間隔の延長、と説明されてきた。しかし、近年は慢性の徐脈や心室肥大によるelectrical remodelingによってAPD延長と再分極過程の不均一性が生じることが報告されつつある。さらに、先天性完全房室ブロック (CCAVB) の主因であるSLEその他の結合組織疾患に罹患の母親から胎盤経由で胎児に移行するSSA/Ro antibody, SSB/La antibodyが、その他には異常なく正常に発育している胎児に対して、房室伝導障害を生じるとともに心筋イオンチャンネルにも影響を及ぼすことが知られるようになった。すなわち、慢性完全房室ブロック作成動物心筋の電気生理学的特性やmaternal antibody使用の動物実験より心筋のイオンチャンネルへの影響(L-type Ca<sup>2+</sup>チャンネルのdownregulationなど)が研究され、先天性房室ブロックの病因が解明されつつある。

前記のようにanti-SSA/Roおよびanti-SSB/Ro抗体が胎児の房室伝導障害や心室再分極異常 (QT延長と再分極過程の不均一性) を生じることが知られているが、房室ブロックを呈さないanti-Ro陽性乳児にもQT間隔の延長傾向が報告<sup>1)</sup>されている。Clancyら<sup>2)</sup>はanti-La/Ro抗体陽性の母親を持つ死亡胎児の詳細な免疫組織化学分析より、胎盤経由の自己抗体が胎児の心筋細胞表面に移動したLa/Ro抗原と接触し、これらのopsonizeされた心筋細胞 (おもに刺激伝導系細胞) がmacrophageによって貪食され、線維化を引き起こすfactor (TNF- $\alpha$ など) が

macrophageから分泌され、このようにしてIgG結合による継続性の炎症とmacrophageによる取り込みによってapoptosisは進行し、線維化、壊死に至るとした。動物実験では心室肥大が生じる以前に心室再分極異常がみられたことは、心室肥大のみが心室再分極異常の成因ではないことを立証した<sup>3)</sup>。さらに、anti-SSA/Ro陽性の成人症例にもLP陽性、QT延長傾向、心臓交感神経活動の亢進がみられたとの報告<sup>4)</sup>もある。

## 2. 先天性完全房室ブロック( CHB )症例の検討

Esscherら<sup>5)</sup>はCCAVB 273例にQTcを計測し、21.6%にQTc延長を認め、そのうち症候性は15.3%であった。孤立性CAVBでQTc延長と脚ブロックを合併した10例は症候性であった。QTc延長例は心室拍数は有意に低下し、心室拍数低下とQTc延長合併例は予後は非合併例と比較して不良、11例は症状発生1カ月前よりQTc延長を認めた。以上よりCCAVB症例にみられるQTc延長は予後判定に有意義とした。Villainら<sup>6)</sup>は日齢4以降の継続性のQTc延長(0.46~0.70sec)15例を対象に臨床経過を観察し、新生児期におけるQTc延長の臨床的な意義を検討した。QTc 0.60を超える8例はTdp、VT or 2度房室ブロックを呈した。12/15例は $\beta$ -blocker治療を、うち5例に心室pacingを併行した。4例は1カ月以内に死亡し、6例はLQTSとして $\beta$ -blocker治療を継続した。5例(33%)は1年以内にQTcは正常値内となった(ただし、QTc 0.50 secの症例に多くみられた)。Cimazら<sup>1)</sup>はanti-Ro陽性21症例とanti-Ro陰性7症例を対象にQTを計測した。陽性例QTc  $442 \pm 35$ ms、陰性例QTc  $403 \pm 16$ msと陽性例で有意なQTc延長を認めた( $p = 0.001$ )。なお、QTc 440ms以上は陽性例で43%にみられた。Holter心電図施行の5例でQT延長を確認し、 $\beta$ -blockerにて治療した。Brucatoら<sup>7)</sup>はCHBを有さないanti-Ro/SSA抗体陽性児について生後6カ月間(多くは3カ月時)にQT間隔を測定した。抗体陽性の21例中16例はanti-52kDと60kDに陽性で、4例はanti-60kD陽性、1例はanti-52kDのみ陽性であった。anti-Ro/SSA陰性7乳児を対照とした。QTc  $442 \pm 35$ ms(対照 $403 \pm 16$ ms,  $p = 0.001$ )、QTc 440ms以上は9/21(43%)であった。Lazzeriniら<sup>4)</sup>はanti-Ro/SSA抗体陽性の結合組織疾患を有する31成人例のQTcをanti-Ro/SSA抗体陰性の結合組織疾患26成人例を対照として計測した。QTc  $445 \pm 21$ ms(対照例 $419 \pm 17$ ms,  $p = 0.000005$ )とantibodies陽性例でQTcの有意の延長をみた。正常上限値のQTc 440ms以上は抗体陽性例の58%、対照例では皆無であった。両群ともにheart rate variabilityの低下(心臓交感神経活動の亢進)、late potential陽性の傾向を示したが、両群間で有意差はなかった。anti-Ro/SSA抗体陽性児は出生時QT延長傾向を示すが、生後1年の間にmaternal antibodiesの消失とともにECG異常も消失した。以上より抗体陽性の結合組織疾患症例は致死性不整脈のリスクが高いとした。

次に、先天性完全房室ブロックに関する臨床論文として

はEronenら<sup>8)</sup>、Moakら<sup>9)</sup>が、pacemaker装着の適応条件にQTc延長を採用している論文としてはMichaelsonら<sup>10)</sup>、Millan<sup>11)</sup>、Friedmanら<sup>12)</sup>の報告があり、Eronenら<sup>8)</sup>、Moakら<sup>9)</sup>は予後因子としての拡張型心筋症(DCM)の併発を強調した。

## 3. 母親のanti-Ro, anti-La抗体を使用しての動物実験

Boutjdirら<sup>13)</sup>はCCAVB児出産の母親のanti-52kD-SSA/Ro抗体がヒト胎児心に対して完全房室ブロックを作成し、L-type  $Ca^{2+}$ 電流を低下させたことより、anti-SSA/Ro抗体がCCAVB成因而とした。Mazelら<sup>14)</sup>はCHB児を出産の母親のanti-SSA/Ro and anti-SSB/La抗体を含有する生成IgGを妊娠マウスに静注して子マウスに洞性徐脈とPR間隔の延長を認めた。以前より細胞内のRo/La抗原が細胞外の循環しているantibodyに接触できるようになる(become accessible)のかは疑問とされていた。ある仮説では胎児の発育過程でストレス蛋白やホルモンの影響、ウイルス感染、apoptosisなどによってRo/La抗原が細胞膜に移行することによるという。Xiaoら<sup>15)</sup>はCHB児出産の母親の抗SSA/RoまたはSSB/La自己抗体が陽性のIgGをXenopus oocyteに注入して、心臓L-typeおよびT-type  $Ca^{2+}$ チャネルへ、 $Na^{+}$ チャネル、 $K^{+}$ チャネル( $I_{Ks}$ -minK+KvLQT1)への影響を検討した。母親の自己抗体はL-type  $Ca^{2+}$ チャネルもpore-forming  $\alpha 1c$ -subunitと相互に作用し、さらにT-type  $Ca^{2+}$ チャネルをも軽度抑制した。しかし、autoantibodies positive IgGは $Na^{+}$ チャネル( $I_{Na-HH1}$ )およびKチャネル( $I_{Ks}$ -minK+KvLQT1)には影響を与えなかった。immune injuryの機序としては、心筋炎の可能性、催不整脈性、特に房室伝導障害、心筋細胞のapoptosisに関与(anti-SSA/Roおよびanti-SSB/La自己抗体はapoptoticな胎児心筋細胞に結合しmacrophageからのTNF- $\alpha$ 分泌を促す)が挙げられる。

胎児心室筋のL-type  $Ca^{2+}$ チャネル密度は成人と比較して低く、sarcoplasmic reticulum(SR)の量も少ない。maternal antibodyの胎児心筋Caチャネルに対する慢性的遷延性のexposureは $Ca^{2+}$ チャネルのdownregulationを惹起し、ついには死に至せうる。さらに、細胞内のSSA/Ro抗原やSSB/La抗原が循環血液中の自己抗体に曝されて炎症、線維化、最終的には石灰化を生じる。したがって、炎症はCCAVB発生に必須ではなく、これらの抗体が直接 $Ca^{2+}$ チャネルに抑制的に作用してCCAVBを生じる。Quら<sup>16)</sup>はヒト胎児心筋細胞の実験よりXiaoら<sup>15)</sup>の成績と同様にmaternal anti-Ro/La抗体がヒトL-type  $Ca^{2+}$ チャネルを抑制することを証明し、L-type  $Ca^{2+}$ チャネルはmaternal antibodiesの標的であり、CHB患児にみられる電気生理学的異常の責任部位であろうとした。Huら<sup>17)</sup>の報告ではCHB児出産の母親のribonucleoproteins 48-kD SSB/La, 52-kDa SSA/Roおよび60-kD SSA/Roと反応する自己抗体を含む精製IgGはイエウサギ洞結節細胞の( $Ca_L$ ), ( $Ca_T$ )電流の抑制と著明な洞性徐脈を惹起した。 $I_K$ や $I_f$ 電流には影響しなかった。anti-SSA/Roおよび-SSB/La antibodyは房室プロッ

クに加えて洞結節にも作用して徐脈を生じる可能性を示唆した。

#### 4. 慢性完全房室ブロック作成動物による実験成績

Voldersら<sup>18)</sup>は慢性完全房室ブロック作成犬の心室筋細胞の活動電位(AP)を測定し、1相とプラトー相には変化なく、APDは対照(健常犬)と比較してRVよりLVで著明に延長し、両心室間の再分極不均一性は増大(RVのAPD延長は軽度)した。K<sup>+</sup> channel blockerのalmokalantは対照より著しくAPDを延長し、EAD(early after depolarization)発生頻度を増加した。

Voldersら<sup>19)</sup>はAV block作成後9 ± 1週のイヌのRV & LV心筋細胞のI<sub>tot</sub>, I<sub>K1</sub>, I<sub>Kr</sub>, I<sub>Ks</sub>を測定した。I<sub>tot</sub>電流密度と電流特性、I<sub>K1</sub>外向き電流は対照(健常犬)と比較して不変であり、I<sub>Kr</sub>とI<sub>Ks</sub>の電流密度の活性化と不活性化に対する電位依存性に差はみられなかった。しかし、I<sub>Ks</sub>の電流密度は左室で-50%、右室で-55%と有意に低下した。すなわち、両心室心筋細胞のI<sub>Ks</sub>のdownregulationが房室ブロック作成犬で認められた。ヒトおよび実験動物での心肥大や心不全での研究ではK<sup>+</sup>電流のdownregulationが心室筋の不均一なAPDの延長を生じ、それが心室性不整脈および急性心臓死の危険性と関連づけられている。I<sub>tot</sub>は心肥大の代償期より末期までの広範囲な時期で低下し、I<sub>tot</sub>はAPD延長に関与している。ただし、本実験ではI<sub>tot</sub>の有意な低下はみられなかった。さらに、房室ブロック犬にみられたacquired Tdp(カテコラミン関与)の危険性の増強やQT延長の際にみられるT波形およびI<sub>Ks</sub>電流低下などはLQT1とLQT2に類似している。Sipidoら<sup>20)</sup>は慢性房室ブロック作成犬の心室筋細胞で実験し、LVdP/dtは低頻度のpacingでは増強したが、高頻度pacingでは漸減した。低頻度pacingにおけるSRのCa放出とSRCa含量は増加した。L-type Ca<sup>2+</sup>チャンネルを介してのCa<sup>2+</sup> influxは不変であり、Na/Ca交換電流の増強がみられた。Na/Ca交換電流の増強は房室ブロックに対する収縮適応を改善するためと思われる。しかし、細胞内のCa過負荷、不均一な活動電位(AP)の形成、自発性Ca<sup>2+</sup>放出によるtriggered activityの発生などの催不整脈性の原因となる。Remakersら<sup>21)</sup>はAVB作成犬ではI<sub>Ks</sub>のchannel subunitであるKCNQ1 and KCNE1のmRNA発現と蛋白発現は低下していたとした。辻ら<sup>22, 23)</sup>は房室ブロック作成のイヌとイエウサギの比較実験をした。AVBイエウサギはAVB犬よりもQT, APDの延長度が大きく、Tdp, 心臓急死の頻度は高いとした。AVBイエウサギではI<sub>Ks</sub>のみならずI<sub>Kr</sub>も低下し、AVB犬ではRVでI<sub>Ks</sub>とI<sub>Kr</sub>は低下し、LVではI<sub>Ks</sub>のみ低下し、肥大はRV > LVであった。APD延長はLV > RV, INa-Ca電流の内向き成分はRVよりLVで増加した。I<sub>tot</sub>はAVB犬・イエウサギともに不変であった。AVB犬では肥大の進行とelectrical remodelingの進行とは必ずしもparallelではなかった。AVBイエウサギではKCNQ1 and KCNH2(I<sub>Kr</sub>のmajor alpha-subunit)のmRNAおよび蛋白発現が減少した。た

だし、KCNE1の蛋白発現は不変であった。以上より、慢性房室ブロック作成動物におけるelectrical remodelingはK<sup>+</sup> channel subunitのKCNQ1, KCNE1, KCNH2の遺伝子・蛋白発現の変化に起因するといえる。

#### 5. まとめ

1) 完全房室ブロックという心室拍数の低下に対する代償性のstroke volume増加に基づく心肥大 心室筋活動電位の延長 QT間隔の延長と心室再分極過程の不均一性 催不整脈性の亢進。

2) 先天性完全房室ブロックの主因とされるconnective disease罹患のanti-SSA/Ro抗体またはanti-SSB/La抗体陽性の母親より出産する房室ブロック児ではQT延長が認められているが、房室ブロックを有さない抗体陽性の児にもQT間隔延長傾向が報告されている(自己抗体によるL-type Ca<sup>2+</sup>チャンネルへの直接的な関与を示唆)。

3) 自己抗体陽性のIgGによる動物実験やヒト胎児の実験では自己抗体が直接にL-typeおよびT-type Ca<sup>2+</sup>チャンネルを抑制することが認められた。electrical remodelingなる概念の導入。

4) 慢性の房室ブロック作成動物実験では、I<sub>Kr</sub>, I<sub>Ks</sub>電流の低下やNa/Ca交換電流の増強によるAPD延長や心筋細胞内のCa<sup>2+</sup>過負荷によるQT延長、再分極の不均一性、triggered activityの発生がみられている。心肥大とelectrical remodeling形成の時期に時間差がみられる(肥大開始よりもremodeling開始が早期である)。

5) 原因不明の特発性の先天性完全房室ブロックによる心肥大ではどのような心筋イオンチャンネルのremodelingが生じてくるのか。基礎的、臨床的な研究が待たれる。

#### 【参考文献】

- 1) Cimaz R, Stramba-Badiale M, Brucato A, et al: QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1049–1053
- 2) Clancy RM, Kapur RP, Molad Y, et al: Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 173–182
- 3) Schoenmakers M, Ramakers C, van Opstal JM, et al: Asynchronous development of electrical remodeling and cardiac hypertrophy in the complete AV block dog. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 351–359
- 4) Lazzarini PE, Acampa M, Guideri F, et al: Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1248–1252
- 5) Esscher E, Michaelsson M: Q-T interval in congenital complete heart block. *Pediatr Cardiol* 1983; 4: 121–124
- 6) Villain E, Levy M, Kachaner J, et al: Prolonged QT interval in

- neonates: Benign, transient, or prolonged risk of sudden death. *Am Heart J* 1992; 124: 194–197
- 7) Brucato A, Cimaz R, Stramba-Badiale M: Neonatal lupus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 279–299
- 8) Eronen M, Siren MK, Ekblad H, et al: Short- and long-term outcome of children with congenital complete heart block diagnosed in utero or as a newborn. *Pediatrics* 2000; 106: 86–91
- 9) Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, et al: Congenital heart block: Development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 238–242
- 10) Michaelsson M, Riesenfeld T, Jonzon A: Natural history of congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2098–2101
- 11) Millan F, Becker E, Iturralde P, et al: Complete congenital heart block. Its natural history and evolution. *Arch Inst Cardiol Mex* 1999; 69: 241–249
- 12) Friedman RA, Fenrich AL, Kertesz NJ: Congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1681–1688
- 13) Boutjdir M, Chen L, Zhang ZH, et al: Arrhythmogenicity of IgG and anti-52-kD SSA/Ro affinity-purified antibodies from mothers of children with congenital heart block. *Circ Res* 1997; 80: 354–362
- 14) Mazel JA, El-Sherif N, Buyon J, et al: Electrocardiographic abnormalities in a murine model injected with IgG from mothers of children with congenital heart block. *Circulation* 1999; 99: 1914–1918
- 15) Xiao GQ, Hu K, Boutjdir M: Direct inhibition of expressed cardiac L- and t-type calcium channels by IgG from mothers whose children have congenital heart block. *Circulation* 2001; 103: 1599–1604
- 16) Qu Y, Xiao GQ, Chen L, et al: Autoantibodies from mothers of children with congenital heart block downregulate cardiac L-type Ca channels. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1153–1163
- 17) Hu K, Qu Y, Yue Y, et al: Functional basis of sinus bradycardia in congenital heart block. *Circ Res* 2004; 94: e32–38
- 18) Volders PGA, Sipido KR, Vos MA, et al: Cellular basis of biventricular hypertrophy and arrhythmogenesis in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsades de pointes. *Circulation* 1998; 98: 1136–1147
- 19) Volders PGA, Sipido KR, Vos MA, et al: Downregulation of delayed rectifier K<sup>+</sup> currents in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsades de pointes. *Circulation* 1999; 100: 2455–2461
- 20) Sipido K, Volders PGA, de Groot M, et al: Enhanced Ca<sup>2+</sup> release and Na/Ca exchange activity in hypertrophied canine ventricular myocytes: Potential link between contractile adaptation and arrhythmogenesis. *Circulation* 2000; 102: 2137–2144
- 21) Ramakers C, Vos MA, Doevendans PA, et al: Coordinated down-regulation of KCNQ1 and KCNE1 expression contributes to reduction of I<sub>Ks</sub> in canine hypertrophied hearts. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 486–496
- 22) Tsuji Y, Opthof T, Yasui K, et al: Ionic mechanisms of acquired QT prolongation and torsades de pointes in rabbits with chronic complete atrioventricular block. *Circulation* 2002; 106: 2012–2018
- 23) 辻 幸臣, 安井健二, 因田恭也, ほか: 完全房室ブロックに伴うリモデリングと心室性不整脈. *心臓* 2004; 36: 407–412

(文責: 新村医院 新村 一郎)

## 電解質異常

### 1. 低K血症

#### 1) I<sub>K1</sub>チャネル機能とK<sup>+</sup>イオン<sup>1,2)</sup>

I<sub>K1</sub>チャネルはK<sup>+</sup>イオンを内向きにも外向きにも流す特性を有し、活動電位のうち、特に静止膜電位を維持する機能を担っている。膜電位がK<sup>+</sup>の平衡電位より深く(マイナス方向に)なれば内向きに、浅く(プラス方向に)なれば外向きに電流を流して、結果的に静止時膜電位を平衡電位(-90mV)に維持している。一方、I<sub>K1</sub>チャネルは-40~-90mVの間では外向き電流を流しており、膜の再分極にも関与している。このI<sub>K1</sub>チャネルは細胞外K<sup>+</sup>イオン濃度に依存しており、細胞外K<sup>+</sup>が低ければ流れにくく、高ければ流れやすい。したがって、低K血症ではこの外向き電流は少なくなって、活動電位の第3相の傾きが緩やかになり、APD延長が生じる。心電図上では、T波の平低化やQT時間延長を起こす。

### 2. 遺伝的背景を持つ患者での低K血症

遺伝的背景を持つ無症状のQT延長症候群患者で、低K血症が症状出現のトリガーになることも知られている。これはKCNQ1異常を示す患者(LQT1)<sup>3)</sup>でもC-terminal HERG異常(LQT2)<sup>4)</sup>を示す患者でも報告されており、他の薬剤での二次性QT延長症候群だけでなく、低K血症で誘発されるTdPでも遺伝子検索が必要と考えられる。

### 3. 低K血症の関与に関する実験的研究

QT延長症候群患児の心電図に出現するnotched T wave出現と低K血症との関連を示す論文もある。動脈血で灌流されたままの左室心筋での実験的研究で、ソタロール負荷(LQT2の実験モデル)中に低K状態におくと、心室壁中央のM細胞と心内膜側細胞との活動電位のピークと持続時間に差が生じ、これがnotched T wave出現とQT延長を起こすと報告されている<sup>5)</sup>。

#### 4. 低Mg血症<sup>2)</sup>

臨床的に起こる程度の低Mg<sup>2+</sup>血症が電気生理学的異常や心電図異常はほとんど起こさないといわれている。ただし、低Mg<sup>2+</sup>は低Ca<sup>2+</sup>と同様、QT延長、APD延長を招き、Tdp発生につながるとされている。症例報告でも低Mg<sup>2+</sup>によるTdpの報告<sup>6)</sup>があるが、低Mg<sup>2+</sup>単独というより利尿剤使用などによる低K<sup>+</sup>血症を引き起こしていると考えられる例がある。

反対にMg<sup>2+</sup>は早期後脱分極を抑制する作用を持つといわれ、実際MgSO<sub>4</sub>静注はTdp治療の際の特効薬としての実績がある。

#### 【参考文献】

- 1) 山下武志：心筋細胞の電気生理学。東京，メディカル・サイエンス・インターナショナル，2002，pp35-41，139-142
- 2) 杉本恒明(編)：新不整脈学。飯沼宏之：電解質異常と不整脈。東京，南江堂，2003，pp475-478
- 3) Kubota T, Shimizu W, Kamakura S, et al: Hypokalemia-induced long QT syndrome with an underlying novel missense mutation in S4-S5 linker of KCNQ1. J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11: 1048-1054
- 4) Berthet M, Denjoy I, Donger C, et al: C-terminal HERG mutations: The role of hypokalemia and a KCNQ1-associated mutation in cardiac event occurrence. Circulation 1999; 99: 1464-1470
- 5) Yan GX, Antzelevitch C: Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. Circulation 1998; 98: 1928-1936
- 6) Onagawa T, Ohkuchi A, Ohki R, et al: Woman with postpartum ventricular tachycardia and hypomagnesemia. J Obstet Gynaecol Res 2003; 29: 92-95

(文責：国立病院機構九州循環器病センター  
吉永 正夫)

#### 中枢神経疾患

中枢神経疾患ではさまざまな心電図異常がみられるが、特にST-T変化、QT間隔の延長など心筋再分極過程の異常を呈することが多い。くも膜下出血(subarachnoid hemorrhage: SAH)は他の頭蓋内病変と比べて心電図異常、不整脈を呈する率が高く<sup>1)</sup>、Tdpなど重篤な心室性不整脈を発症して生命予後にも関係するため、古くから注目されている。脳内出血の部位別では、前頭葉出血の症例にQT間隔の延長が多くみられるという報告がある<sup>2)</sup>。

成人SAH 70例を対象としたホルター心電図による前方視的検討<sup>3)</sup>によれば、SAHの急性期における有意な不整脈の頻度は約40%、重症な心室性不整脈は20%、Tdpなど生命予後

を左右する悪性の心室頻拍は3例(4%)であった。また、約40%の症例でQTc延長が認められたが、著明に延長(QTc = 587 ± 64msec)していたTdpなどの3例を除けば、QTc値と不整脈の重症度との間に相関はなかった。他の文献集計<sup>4)</sup>によれば、心電図が記録できたSAH 1,139例中、Tdpが認められたのは20例(1.8%)で、そのQTcは0.56 ~ 0.86secであった。しかし、SAHの急性期にはさまざまな病態が関連し、SAH以外の因子がQT間隔やTdp発生に影響している可能性も大きく、純粋にSAHが原因となってTdpが発生する頻度はさらに低いものと推測される<sup>4)</sup>。特に影響が大きいのは電解質異常である。SAHでは低カリウム血症、低マグネシウム血症などの電解質異常の合併率が高く、それらにより二次的にTdpが誘発されることも多い。SAHの急性期にはカテコラミン過剰分泌がみられ、血清カテコラミン濃度の上昇はカルシウムチャンネルを介してQTcを延長させるとともに、低カリウム血症を招いてQTc延長を増強すると考えられている<sup>5)</sup>。治療で用いられる利尿剤やコルチコステロイド、人工呼吸による呼吸性アルカローシスは低カリウム血症を助長する。また、中枢神経系作動薬が投与されるため、それらがQT間隔延長やTdpの原因となることもある。一方、動物実験では、くも膜下腔への血液の注入によりQT間隔は有意に延長し、心室性不整脈が誘発されることが証明された<sup>6)</sup>。これはSAH自体がTdpの原因となることを示している。

急性期のSAH症例を対象とした臨床研究によれば、QT間隔延長を来すおもな危険因子は、女性であることと低カリウム血症(3.5mEq/l以下)である。女性のSAHでは血清カリウム値とQTcの間に負の相関も認められた<sup>7)</sup>。この性差の理由は不明であるが、性ホルモンの関与などが推定されている。小児期はSAH自体が少ないため、SAHとQT間隔延長に関するまとまった報告はなく、思春期前の小児でも性差があるかどうかについては不明である。以上のことからSAHの急性期治療においては血清カリウム値を十分監視することが重要であり、特に女性ではカリウムを含まない初期輸液は避けるべきである。血清カリウム値は4.5 ~ 5.0mEq/lに保つことが望ましい。Tdpがみられた場合はその再発予防が重要であり、マグネシウムの静注が有効である。徐脈がTdpを誘発している時は一時的体外ペースティングも行われる。長期的なTdpの予防は基本的に他の原因によるQT間隔延長の場合と同様で、β受容体遮断剤などが有効である<sup>8)</sup>。

#### 【参考文献】

- 1) Rudehill A, Olsson GL, Sundqvist K, et al: ECG abnormalities in patients with subarachnoid haemorrhage and intracranial tumours. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50: 1375-1381
- 2) Yamour BJ, Sridharan MR, Rice JF, et al: Electrocardiographic changes in cerebrovascular hemorrhage. Am Heart J 1980; 99: 294-300
- 3) Andreoli A, di Pasquale G, Pinelli G, et al: Subarachnoid



表 5 甲状腺機能低下症の分類

- 1) 原発性(甲状腺性; primary hypothyroidism): 甲状腺ホルモン産生に關する甲状腺組織の減少による低下症  
 先天性甲状腺欠損症(agenesis or hypogenesis of thyroid)  
 慢性甲状腺炎(橋本病; chronic thyroiditis or Hashimoto disease)  
 特発性粘液水腫(idiopathic myxedema)  
 医原性(iatrogenic hypothyroidism)  
 手術, 放射線, 放射性ヨードなど  
 甲状腺ホルモン生成障害による低下症  
 先天性  
 酵素欠損症, サイログロブリン合成障害など(goitrou cretinism or dysmorphonogenesis)  
 後天性  
 ヨード欠乏, ヨード過剰(iodine deficient or iodine-induced hypothyroidism),  
 抗甲状腺薬など(hypothyroidism due to chemical agents)
- 2) 二次性(下垂体性; secondary or pituitary hypothyroidism)  
 下垂体機能低下症(panhypopituitarism)  
 TSH単独欠損症(isolated TSH deficiency)
- 3) 三次性(視床下部性; tertiary or hypothalamic hypothyroidism)
- 4) ホルモン不応症(syndrome of resistance to thyroid hormone)  
 全身型  
 下垂体型

hemorrhage: Frequency and severity of cardiac arrhythmias. A survey of 70 cases studied in the acute phase. Stroke 1987; 18: 558-564

4) Machado C, Baga JJ, Kawasaki R, et al: Torsade de Pointes as a complication of subarachnoid hemorrhage: A critical reappraisal. J Electrocardiol 1997; 30: 31-37

5) Darbar D, Smith M, Morike K, et al: Epinephrine-induced changes in serum potassium and cardiac repolarization and effects of pretreatment with propranolol and diltiazem. Am J Cardiol 1996; 77: 1351-1355

6) Lorenzo NY, Earle AM, Peterson LL, et al: The relationship of the subarachnoid injection of blood and blood fractions with cardiac rate change and arrhythmias. J Neuro Sci 1994; 127: 134-142

7) Fukui S, Kato H, Tsuzuki N, et al: Multivariate analysis of risk factors for QT prolongation following subarachnoid hemorrhage. Crit Care 2003; 7: R7-12

8) Khan IA: Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. Am J Med 2002; 112: 58-66

(文責: 筑波大学臨床医学系小児科 堀米 仁志)

## その他

1. 急性心筋炎  
 小児例では, リウマチ熱<sup>1)</sup>や川崎病<sup>2)</sup>に合併したQT延長の

報告がある<sup>3)</sup>. 成人を含めた報告では, インフルエンザ<sup>4)</sup>や結核<sup>5)</sup>による心筋炎でQTが延長した報告もある. また心筋生検を施行した20例の報告<sup>6)</sup>(1例にコクサッキーB3抗体価の上昇が認められたが, それ以外では明らかな抗体価の上昇は認められていない)があり, そのうち14例にQT延長が認められている. 治療には一時的な心臓ペースングでオーバードライブをかける必要がある場合がある<sup>7, 8)</sup>.

## 2. 心筋虚血, 心筋梗塞

成人領域では, 虚血心におけるQT延長を含む心電図変化の研究は, すでに確立された分野<sup>9-15)</sup>であり, さらにQT dispersionの検討<sup>16)</sup>は心機能などの予後評価にも利用されている. 小児領域では成人領域ほど多くの報告はない<sup>17, 18)</sup>が, 剖検心37例を含む報告がある<sup>19)</sup>. 著しい大動脈弁上狭窄を伴ったWilliams症候群の症例に, 左冠動脈閉塞を合併しQTが延長した報告<sup>20)</sup>もある.

## 3. 甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症の分類を表5に示す. 典型的な症状を呈する甲状腺機能低下症においては, 徐脈とQT延長が知られている<sup>21-23)</sup>. ガスリー検査で検出された児の中には, 徐脈もQT延長も呈さない児が含まれるという報告<sup>24)</sup>もある. また, Sheehan症候群に合併した症例<sup>25)</sup>, Addison病に合併した症例の報告<sup>26)</sup>がある. autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndromeでは21q22.3に責任遺伝子

が同定されている<sup>27)</sup>。

#### 4. 低カロリー性食事療法

肥満でQTが延長し心室細動を起こしたという報告がある<sup>28)</sup>。突然死のリスクを上げる条件の一つと考えられる。その原因としては、遊離脂肪酸の増加、交感神経・副交感神経系のアンバランスなどが指摘されているが、詳細は不明である。その反対に、神経性食欲不振症などの著しい飢餓状態でQTが延長することも知られている<sup>29-32)</sup>。一方、低カロリー食事療法によるQT延長の文献は少ない<sup>33, 34)</sup>。国内では、アルコール依存者の血清中のMg, K, Ca低下に伴うQT延長によるtorsades de pointesの報告<sup>35)</sup>がある。

#### 【参考文献】

- 1) Liberman L, Hordof AJ, Alfayyadh M, et al: Torsade de pointes in a child with acute rheumatic fever. *J Pediatr* 2001; 138: 280-282
- 2) Ichida F, Fatica NS, O'Loughlin JE, et al: Correlation of electrocardiographic and echocardiographic changes in Kawasaki syndrome. *Am Heart J* 1988; 116: 812-819
- 3) Pedersen DH, Zipes DP, Foster PR, et al: Ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in a young population. *Circulation* 1979; 60: 988-997
- 4) 伊藤鹿島, 中川 晋, 岡田徹也, ほか: インフルエンザ心筋炎を契機にTorsade de pointes (TdP) をきたしたQT延長症候群の一例. *Circ J* 2002; 66( Suppl ): 1042
- 5) Diaz-Peromingo JA, Marino-Callejo AI, Gonzalez-Gonzalez C, et al: Tuberculous myocarditis presenting as long QT syndrome. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 340-342
- 6) Ramamurthy S, Talwar KK, Goswami KC, et al: Clinical profile of biopsy proven idiopathic myocarditis. *Int J Cardiol* 1993; 41: 225-232
- 7) 川村正樹, 副島洋行, 柚本和彦, ほか: Torsades de Pointesによる失神発作を主徴とした急性心筋炎の1例. *心臓* 1999; 31( Suppl ): 147-151
- 8) 安田隆志, 宮坂陽子, 辻 久子, ほか: 心筋炎によると思われるQT延長と上室性期外収縮後のST上昇をきたしたTorsades de pointes (Td) を繰り返した1症例. *Jpn Circ J* 1998; 62( Suppl ): 733
- 9) Kabakci G, Onalan O, Batur MK, et al: What is the optimal evaluation time of the QT dispersion after acute myocardial infarction for the risk stratification? *Angiology* 2001; 52: 463-468
- 10) Kirchhof P, Eckardt L, Arslan O, et al: Prolonged QRS duration increases QT dispersion but does not relate to arrhythmias in survivors of acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 789-795
- 11) Obayashi T, Tokunaga T, Iiizumi T, et al: Transient QT interval prolongation with inverted T waves indicates myocardial salvage on dual radionuclide single-photon emission computed tomography in acute anterior myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001; 65: 7-10
- 12) 三角郁夫, 保坂文駿, 中尾浩一, ほか: 左主幹部による心筋梗塞に心房粗動または心室頻拍を合併した2症例ニフェカラントの効果と安全性について. *日本集中治療医学会雑誌* 2003; 10: 353-357
- 13) 丹野 郁, 小林洋一: 不整脈診断の進歩 Microvolt T wave alternansの解釈と臨床的意義. *医学のあゆみ* 2002; 200: 683-688
- 14) 徳田 衛, 三橋弘嗣, 宮城嶋賢二, ほか: 手術後のMyocardial Stunningに伴った心室頻拍. *Therapeutic Research* 2000; 21: 1244-1246
- 15) 山本誠一, 泉 礼司, 山本克紀, ほか: 慢性右室負荷疾患の圧負荷, 容量負荷と心電図QT時間との関連. *医学検査* 1999; 48: 471
- 16) Day CP, McComb JM, Campbell RW: QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-344
- 17) Neural mechanisms in sudden cardiac death: Insights from long QT syndrome. *Lancet* 1991; 338: 1181-1182
- 18) Berul CI, Sweeten TL, Dubin AM, et al: Use of the rate-corrected JT interval for prediction of repolarization abnormalities in children. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1254-1257
- 19) Towbin JA, Bricker JT, Garson A Jr: Electrocardiographic criteria for diagnosis of acute myocardial infarction in childhood. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1545-1548
- 20) Bonnet D, Cormier V, Villain E, et al: Progressive left main coronary artery obstruction leading to myocardial infarction in a child with Williams syndrome. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 751-753
- 21) Osborn LA, Skipper B, Arellano I, et al: Results of resting and ambulatory electrocardiograms in patients with hypothyroidism and after return to euthyroid status. *Heart Dis* 1999; 1: 8-11
- 22) Eiferman C, Chanson P, Cohen A, et al: Torsade de pointes and QT prolongation in secondary hypothyroidism. *Lancet* 1988; 2: 170-171
- 23) Fredlund BO, Olsson SB: Long QT interval and ventricular tachycardia of "torsade de pointe" type in hypothyroidism. *Acta Med Scand* 1983; 213: 231-235
- 24) Asami T, Suzuki H, Yazaki S, et al: Effects of thyroid hormone deficiency on electrocardiogram findings of congenitally hypothyroid neonates. *Thyroid* 2001; 11: 765-768
- 25) Nunoda S, Ueda K, Kameda S, et al: Sheehan's syndrome with hypomagnesemia and polymorphous ventricular tachycardia. *Jpn Heart J* 1989; 30: 251-256
- 26) Jzumi C, Inoko M, Kitaguchi S, et al: Polymorphic ventricular tachycardia in a patient with adrenal insufficiency and hypothyroidism. *Jpn Circ J* 1998; 62: 543-545

- 27) Buzi F, Badolato R, Mazza C, et al: Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: Time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3146–3148
- 28) Corbi GM, Carbone S, Ziccardi P, et al: FFAs and QT intervals in obese women with visceral adiposity: Effects of sustained weight loss over 1 year. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2080–2083
- 29) Mont L, Castro J, Herreros B, et al: Reversibility of cardiac abnormalities in adolescents with anorexia nervosa after weight recovery. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 808–813
- 30) Frank S, Colliver JA, Frank A: Low-energy diets and prolonged QT intervals. *JAMA* 1987; 257: 1601–1602
- 31) 瀧本禎之, 吉内一浩, 宮坂菜穂子, ほか: 摂食障害患者のQT間隔とQT Dispersion(第2報). 第56回循環器心身医学研究会会合記録 2000; 2–4
- 32) 山田さつき, 山口 巖, 久賀圭祐, ほか: 反復する torsades de pointes から心室細動に移行し, 心肺蘇生された神経性食欲不振症の1例. *心臓* 1998; 30: 79–82
- 33) Mao S, Medeiros DM, Hamlin RL: Marginal copper and high fat diet produce alterations in electrocardiograms and cardiac ultrastructure in male rats. *Nutrition* 1999; 15: 890–898
- 34) Thwaites BC, Bose M: Very low calorie diets and pre-fasting prolonged QT interval. A hidden potential danger. *West Indian Med J* 1992; 41: 169–171
- 35) 川俣哲也, 長尾 建, 菊池 学, ほか: Torsades de pointes の2例. *日本救急医学会関東地方会雑誌* 1999; 20: 542–543

(文責: 新潟大学小児科 佐藤 誠一)

## 5. 神経性食欲不振症

神経性食欲不振症(anorexia nervosa: AN)のうち, 80%に心疾患, 10%に突然死が認められるといわれている<sup>1)</sup>.

QT間隔についての報告がいくつかなされている. 41例のANを18カ月間観察したところ, 対照群と比較して, 12誘導の最大QT間隔は, AN群で有意に延長していた(平均435ms vs 405ms,  $p = 0.0004$ ). そのうち6例に延長(正常対照群から得た回帰式の95%以上)が認められ, うち2例が突然死した. しかし, 治療前後におけるBazettの補正值(QTc)には, 有意差が認められなかった(前435ms vs 後432ms). したがって, 最大QT間隔が病状と平行するとしている<sup>2)</sup>. 30人のANと対象群を比較した報告では, AN群において40%にQTc延長を認め, 平均QTcも有意に延長していた[0.421s(0.334 ~ 0.500s) vs 0.390s,  $p < 0.001$ ]. QT dispersionについては, 30人のAN群において, QT dispersion(QTd)が有意に増大していた(QTd 59.3 ± 23.0 vs 38.4 ± 8.0ms,  $p < 0.001$ )<sup>3)</sup>.

### 【参考文献】

- 1) Neumarker KJ: Mortality and sudden death in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1997; 21: 205–212
- 2) Cooke RA, Chambers JB, Singh R, et al: QT interval in anorexia nervosa. *Br Heart J* 1994; 72: 69–73
- 3) Durakovic Z, Durakovic A, Korsic M: Changes of the corrected Q-T interval in the electrocardiogram of patients with anorexia nervosa. *Int J Cardiol* 1994; 45: 115–120
- 4) Vazquez M, Olivares JL, Fleta J, et al: Cardiac disorders in young women with anorexia nervosa. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 669–673 (in Spanish)

(文責: あいち小児保健医療総合センター 安田東始哲)