

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

心室頻拍

平成21年5月
(令和2年 月改定)
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

一般社団法人日本循環器学会

高橋 尚彦	大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座教授
池田 隆徳	東邦大学大学院医学研究科循環器内科学教授
木村 正臣	弘前大学大学院医学研究科不整脈先進治療学講座 准教授
志賀 剛	東京慈恵会医科大学臨床薬理学教授
清水 涉	日本医科大学付属病院循環器内科主任教授
中尾 功二郎	社会医療法人財団白十字会 佐世保中央病院 循環器内科部長
萩原 誠久	東京女子医科大学循環器内科教授・講座主任
本荘 晴朗	名古屋大学環境医学研究所心・血管分野准教授
鈴木 敦	東京女子医科大学循環器内科講師
篠原 徹二	大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座助教

(敬称略)

一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部・准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一	福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林 進	杏林大学医学部附属病院薬剤部

(敬称略)

重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院
皮膚疾患研究所所長

五十嵐 隆 国立成育医療研究センター理事長

犬伏 由利子 一般財団法人消費科学センター理事

薄井 紀子 東京慈恵会医科大学教授

笠原 忠 自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授

川名 三知代 公益社団法人日本薬剤師会理事

木村 健二郎 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長

城守 国斗 公益社団法人日本医師会 常任理事

黒岩 義之 財務省診療所健康管理医 / 横浜市大名誉教授

齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長

多賀谷 悦子 東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任

滝川 一 帝京大学医療技術学部学部長

西谷 敏彦 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役

森田 寛 お茶の水女子大学名誉教授 / 堀野医院副院長

座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること

重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」(4年計画)として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

心室頻拍

英語名：Ventricular tachycardia

同義語：なし

A . 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

不整脈の治療薬を服用中に、新たな不整脈が発生することがあります。心不全を生じることもあります。

抗不整脈薬を服用中に、「めまい」、「^{どうき}動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」のような症状がみられた場合には、危険な不整脈の初期症状の可能性がありますので、すぐに医師・薬剤師に連絡してください。「体がだるい」、「食欲がない」、「なんとなくボーっとする」といった症状も危険信号です。

また、「意識消失」、「けいれん」のような副作用が起こる可能性があることをあらかじめ家族等に知らせておき、症状がみられた場合には、救急車等を利用して医療機関を受診できるようにしておいて下さい。

1 . 心室頻拍しんしつひんぱくとは？

不整脈を治療するためのお薬は、ときに、不整脈を悪化させたり、新たな不整脈を引き起こしたりすることがあります。また心不全を引き起こすこともあります。しかし、今ある不整脈を放置することの方が危険な場合もあるので、そのような場合はお薬による治療が優先されます。また、不整脈の治療薬以外にも、抗精神病薬、抗うつ薬、抗菌薬のように不整脈を起こす可能性のある薬があります。また、一つの薬だけでは起こらなくても、薬の飲み合わせにより、不整脈が起こることもあります。

心室頻拍は不整脈の一種で、本人の自覚症状がないまま正常に戻り、本人の知らないうちにこれを繰り返すこともあります。

また、心室頻拍は、突然の意識消失やけいれんを起こすことが多く、しかもこれが短時間のうちに回復して反復したり、さらには心室細動に移行して突然死へといたる可能性もあります。

心室頻拍の主な初期症状として、「めまい」、「動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」などが知られています。

2 . 早期発見と早期対応のポイント

お薬を服用中に、「めまい」、「動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」のような症状がみられた場合には、危険な不整脈の初期症状の可能性があるので、すぐに医師・薬剤師に連絡してください。「体がだるい」、「食欲がない」、「なんとなくボーっとする」といった症状も危険信号です。また、「意識消失」、「けいれん」のような副作用が起こる可能性があることをあらかじめ家族等に知らせておき、症状がみられた場合には、救急車等を利用して医療機関を受診できるようにしておいて下さい。

発作が起こっている時には心電図で確認ができ、発作が起こっていない時も特徴的な心電図の変化が認められます。特に、不整脈の薬を服用中の場合は、新たな不整脈が生じている可能性がありますので、危険な不整脈になる前に心電図のチェックを受けるなど、専門医の診察を受ける必要があります。

受診する際には、服用している医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのかなどを医師に知らせてください。



医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品

副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

電話:0120-149-931(フリーダイヤル)[月~金]9時~17時(祝日・年末年始を除く)

B . 医療関係者の皆様へ

1 . 早期発見と早期対応のポイント

薬剤投与後、不整脈が新たに出現した場合、または既存の不整脈が増加するか重症化した場合、「薬剤の催不整脈作用」と定義される¹⁾。このうち、QRS波が単形性の心室頻拍 (ventricular tachycardia : VT) と torsade de pointes (TdP、フランス語で「棘波の捻れ」を意味する) と呼ばれる QT 間隔延長に伴う多形性の VT がその代表である。ジギタリスや遮断薬もその投与量・患者の基礎疾患によっては催不整脈作用を示すことが知られているが、通常量の抗不整脈薬によっても薬剤の催不整脈作用で VT や TdP が発生することがあり注意を要する。

単形性の VT は強力な伝導抑制作用を有する Na チャネル遮断を有する I 群抗不整脈薬、(とくに Ia 及び Ic 群抗不整脈薬 : 表を参照) の投与後に起きやすく、幅広い QRS (0.12 秒以上) で一定の QRS の頻拍を呈する。この VT は一旦停止しても直ちに再発し繰り返すことが多い (反復性 VT)。多くは重症の陳旧性心筋梗塞や拡張型心筋症などの器質的心疾患を有し、持続性 VT の既往を有する患者に生じやすい²⁾。予防策として、とくに VT の既往を有する重症の器質的心疾患患者に対しては Ia および Ic 群抗不整脈薬を投与しないことが重要である³⁾。TdP は、QT 間隔延長に伴って発生することが多く QRS 波の振幅と極性が基線を軸としてねじれ (torsade、英語では torsion)、典型的には QRS 波の先端 (pointe、英語では peak) が統一性のとれたローテーションを示す⁴⁾。ともに突然死の危険性が高いため、その予防と早期発見・早期対応が極めて重要である⁵⁾。

早期発見のポイントは症状と投薬後の心電図検査である。症状としては、頻脈に基づく動悸・めまい・失神がある。ただし、症状が出現してからは手遅れとなる可能性もあるため、VT が発生する前に対応すべきである。このためには心電図検査が有用で、とくに抗不整脈薬を投与した場合は 4 日～1 週間後に心電図を記録し、QRS 幅の拡大と QT 延長の有無を確認する。薬剤によっては 3～4 週間後に QT 間隔延長が現れることもあるので注意する。また、長期間内服を継続して安定していた場合でも一部の医薬品やグレープフルーツなどの一部の食品による薬物相互作用により QT 間隔延長をきたすことがある。具体的には QRS 幅が投薬前に比して 25% 以上拡大した場合 (例えば 0.12 秒以上となった場合) や QT 間隔が 0.5 秒以上に延長した場合は投薬量を減量するか、中止する。

早期対応のポイントは、被疑薬を中止し助長因子 (低カリウム血症や徐脈など) を補正し、また電氣的除細動器を含む救急蘇生具を準備すること

である。対応が困難であれば専門施設へ搬送する。単形性のVTは反復しやすく、その対応はしばしば困難で、薬剤を中止するとともに、血行動態が悪化すれば一時的に補助循環を行う必要がある。一方、繰り返し発生するTdPの予防には硫酸マグネシウムの静注（2gを2～5分間で投与）が有効である⁶⁾。効果が不十分であればさらに2g追加投与する。徐脈はTdPの誘因となるため、イソプロテレノールの点滴静注やアトロピン硫酸塩の静注、体外式ペースングにより心拍数を増加させる。

表1 Vaughan Williams 分類

分類		主な作用機序		市販薬	
	a	膜安定化作用 (Naチャンネル抑制)	活動電位 持続時間延長	Naチャンネルとの結合、解離 intermediate	キニジン プロカインアミド ジソピラミド
				slow	シベンゾリン ピルメノール
	b		活動電位 持続時間短縮	intermediate	アプリンジン
				last	リドカイン ジフェニルヒダントイン メキシレチン
	c		活動時間 持続時間不変	intermediate	プロパフェノン
				slow	フレカイニド ピルシカイニド
		交感神経 受容体遮断作用		プロプラノロール など	
		活動電位持続時間延長作用 (Kチャンネル抑制)		アミオダロン	
		Ca拮抗作用		ベラパミル ジルチアゼム ベプリジル	

(Harrison DC : Antiarrhythmic drug classification : new science and practical application, Am J Cardiol, 56 : 185187. 1985 を改変)

(1) 副作用の好発時期

QT 間隔延長作用のある薬剤は通常、服薬後直ぐにその電気生理学的作用を発現する。従って、薬剤服薬後数日後に QT 間隔延長、TdP が起きるが、必ずしもそうでない薬剤も存在する。例えば、高脂血症治療薬のプロブコールは服薬後数週から数ヵ月後に QT 間隔が延長してくることも知られている。また、この薬剤は中止してもすぐに QT 間隔が正常化せず、その回復にも同じように時間を要する。抗不整脈薬のベプリジルも服薬開始後まもなく QT 間隔延長作用が発現するが、その作用は血中濃度の上昇とともに徐々に増強してくることもある⁷⁾。これらの薬剤は脂溶性が高く、長期投与によって心筋組織に蓄積してくるためと考えられている。

(2) 患者側のリスク因子

TdP を助長する患者側の因子として、

高齢者（一般的に徐脈傾向であること、潜在的な腎機能障害など）
女性（これに関連して月経周期によって、QT 間隔延長作用を持つ薬剤への反応性も異なってくることも知られている）

徐脈

低カリウム血症や低マグネシウム血症などの血清電解質異常

心筋梗塞、心不全や心肥大などの心疾患

糖尿病（K 電流が減少することが報告されている）

患者の薬物代謝系の障害（原因薬剤の血中濃度の上昇）

肝臓での代謝酵素阻害作用を持つ薬剤の併用（原因薬剤の血中濃度の上昇）

利尿剤の多用、重症の下痢、過度のダイエットなど（低カリウム血症との関連）

患者の遺伝的素因（遺伝性 QT 延長症候群の原因である K チャネル（HERG チャネルや KVLQT1 チャネル）あるいはそれらの付属蛋白をコードする遺伝子多型もチャネル機能の働きを変えたりすることにより、QT 間隔延長作用のある薬剤に対する感受性を上げる結果、QT 間隔延長を起こす可能性が指摘されている。⁸⁾⁻¹¹⁾)

(3) 投薬上のリスク因子

薬剤の併用によって薬物相互作用がおき、QT 間隔延長作用が増強する可能性も考慮しなければならない。薬物相互作用には薬力学的薬物相互作用と薬物動態学的薬物相互作用がある。前者は複数の薬剤の薬理学的作用が重なることで QT 間隔延長が増強するものであり、後者は薬剤を併用することで QT 間隔延長作用を持つ薬剤の代謝や排泄が抑制され、その血中濃度が上昇して作用が増強するものである。薬力学的薬物相互作用の例としては、ループ利尿薬やチアジド系利尿薬を用いた場合、低カリウム血症を引き起こすため、HERG チャネル抑制作用を持つ QT 間隔延長作用のある薬剤の作用を増強させる。細胞外カリウム濃度が低下すると I_{Kr} ばかりでなく、内向き整流 K 電流 (I_{K1}) も流れにくくなり、活動電位再分極が遅延することが知られている。薬物動態学的薬物相互作用の例としては、抗生物質のエリスロマイシンやクラリスロマイシン、抗真菌薬のイトラコナゾール等の薬剤はそれ自身でも QT 間隔延長作用の報告があるが、チトクローム P450（具体的には CYP3A4）という薬物代謝酵素活性を抑制するため、この酵素で代謝される薬剤の作用を増強する。例えばエリスロマイシンはキニジンやジソピラミドの血中濃度を上昇させ、それらの QT 間隔延長作

用を増強させる可能性がある。

2．副作用の概要

(1) 自覚症状

VT が出現すると心臓は有効な収縮を得られないため、全身へ十分な血液を駆出できなくなる。ある程度体血圧が維持されていれば、動悸や胸部不快感、冷汗、全身倦怠感などを訴える。しかし多くの例は十分な脳血流を維持することができなくなるため、めまい、頭から血が引く、目の前が暗くなる、あるいは意識消失(失神)などの訴えがある。これらは動悸や胸部不快感などの前駆症状を伴うこともあるが、何の前触れもなく突然出現することも多い。さらに頭を起こしたり、立ち上がることによって意識消失を来したり、症状が増悪することがある。VT が停止すれば自覚症状は回復するが、持続すると症状が遷延し、意識消失から死に至ることもある。

(2) 他覚症状

血圧の低下に伴い顔面蒼白、発汗、動脈拍動消失が認められ、脳虚血を来たすと意識消失、眼球上転、呼吸停止などを伴う。VT が持続し、脳虚血時間が長くなると尿失禁や大便失禁、さらには痙攣を来たすこともある。また、意識消失時には転倒し、外傷や打撲、出血などを呈していることがあり、頭部や顔面部分に受傷が認められることもある。

(3) 検査所見

心電図が診断に重要である。VT には QRS 波形が単一の単形性と QRS 波形が変化する多形性の TdP がある。VT が認められていなくても QRS 幅の増大(25%以上)や QT 間隔の過度な延長(0.50 秒以上)は VT 発現の予知になる。とくに後者では TdP 発現の危険性が高い。また、徐脈、低カリウム血症、低マグネシウム血症ではさらに QT 間隔が延長し、VT 発現を助長する。抗不整脈薬使用時には血中濃度モニタリングも有用であり¹²⁾、高値の場合は注意が必要である。

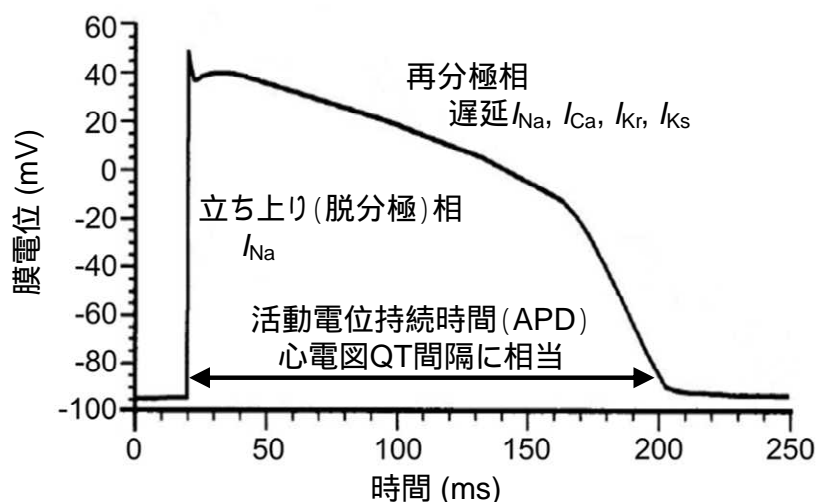
(4) 発症メカニズム

薬剤による心室不整脈発生のメカニズムは活動電位の立ち上り(脱分極)相の変化と再分極相の変化に分けて説明することができる。心室筋の活動電位の立ち上り相は Na チャネルを通る速い内向き Na 電流(I_{Na})により形成される(図1)。I 群抗不整脈薬は I_{Na} を遮断することで、活動電位の立ち上りを緩やかにし、心室筋細胞の興奮性・伝導性を低下させる。この作用は虚血などにより傷害を受けた心筋でとくに著しく、局所的な伝導ブ

ロックからリエントリーが発生しやすくなる。その結果、反復性 VT が発生する場合がある¹³⁾。

活動電位の再分極は、Na 電流の不活性化されない成分（遅延 I_{Na} ）や Ca 電流（ I_{Ca} ）を主体とする内向き電流と、種々の K チャネルを通る外向き電流のバランスで規定され、（図 1）心室筋では遅延整流型 K 電流（ I_K ）の果たす役割が大きい。 I_K には活性化の速い成分（ I_{Kr} ）と活性化の遅い成分（ I_{Ks} ）がある。 I_{Kr} チャネルは、その主要サブユニットの遺伝子の名前から HERG チャネルと呼ばれる。I 群抗不整脈薬の一部（Ia 群）と III 群抗不整脈薬の大部分は I_{Kr} を抑制することで外向き電流を減らし、活動電位持続時間（APD）の延長をもたらす（心電図では QT 間隔が延長）。この変化は心室筋の不応期を延長して、リエントリーの成立・維持を妨げるように作用する。しかし、APD が過度に延長すると、再分極の途中から早期後脱分極（EAD）と呼ばれる膜電位振動が生じ、反復性の自発興奮（撃発活動）が発生することがある¹⁴⁾。また、APD が過度に延長した状態では、心室内の再分極の不均一性も著しく増大し、リエントリーの形成が促進される。心電図 QT 間隔の延長に伴う TdP の開始には EAD による撃発活動が関与し、心電図 QRS 軸のねじれを伴う頻拍の持続は心室内を不規則に移動する渦巻き型のリエントリーによると考えられている¹⁵⁾。このリエントリーの興奮波が細かく分裂すると心室細動に移行する。抗不整脈薬以外の薬剤（マクロライド系抗生物質、抗うつ薬、抗アレルギー薬、消化器用薬、抗真菌薬、向精神薬など）にも I_{Kr} を抑制するものがあり、QT 間隔延長から TdP の発生を促す危険性がある¹⁾。徐脈、低カリウム血症、心不全などの病態¹⁶⁾では、心室筋活動電位再分極における内向き電流に対する外向き電流の割合が減少しており（再分極予備能の低下）¹⁴⁾薬剤による I_{Kr} 抑制が TdP を発生させやすい¹⁶⁾。

図1 心室筋の活動電位と各時相で流れるイオン電流



3 . 副作用の判別基準（判別方法）

薬剤の投与に伴って、それまでなかったVTが新たに出現したり、既存のVTが悪化したりする徴候が観察された場合、薬剤の催不整脈作用によるVTの可能性を考える。診断には、心電図記録によってVTの発生を確認する必要がある。そのため、VT出現を疑った際には12誘導心電図のほか、ホルター心電図、携帯型イベント記録心電図などを駆使して記録することを可能な限り試みる。

薬剤の副作用として出現するVTには、主に以下の2種類があるのでそれぞれについて概説する。

(1) QRS波が単形性のVT(6.の症例1を参照)

持続性あるいは反復性VTである。後者は数秒から数十秒持続する単形性のVTを、数拍の洞調律を挟んで繰り返すものをいう。

強力なNaチャンネル遮断を有する薬剤(Ia及びIc群抗不整脈薬など)による伝導遅延を基盤として発生することが多い。

(2) TdP(QT間隔延長に伴う多形性VT)(6.の症例2を参照)

心電図のQRS波の極性が1拍ごとに刻々と変化し、基線を中心にリボン状に振れていくように見える特殊な形態のVTで、ほとんどQT間隔の延長を伴うが、稀に明らかなQT間隔延長がなくても発生することが

ある。

多くは数秒から十数秒で自然停止するが、長時間持続して心室細動に移行し、突然死する可能性がある。

患者は動悸やめまいを訴え、意識消失を引き起こす。

Kチャネル遮断作用を有する薬剤（Ia群あるいはⅢ群抗不整脈薬など）によって起こることが多い。

4．判別が必要な疾患と判別方法

VTの多くは薬剤以外の原因でも起こる。虚血性心疾患、心筋症、心筋炎、うっ血性心不全などさまざまな基礎心疾患を有する症例でVTが発生することがあるので、VTを見たらまず基礎心疾患の検討を行い、その心機能を正確に把握しておくことが、鑑別診断はもちろん治療方針を決定する上でも重要である。また、基礎心疾患のない症例における特発性VTも稀ではないので、これらの薬剤と関連のないVTとの十分な鑑別が必要である。

単形性VTにおいて、基礎心疾患の悪化や心機能の低下、心不全の併発などによってそれまでの非持続性から反復型VTに移行することが多い。一方、TdPおよびその前兆と考えられるQT間隔延長は、先天性QT延長症候群（LQTS）患者において認められるほか、低カリウム血症などの電解質異常、徐脈、脳神経疾患、自律神経異常など、薬剤以外のさまざまな後天的な原因によっても引き起こされることに注意する。

ある薬剤の投与中に新たに発生したVTが、その薬剤の副作用（催不整脈作用）によると断定するのは困難なことが多い。被疑薬の再投与によって同じVTが再発するのを確認する（チャレンジテスト）のが最も確実な診断法であるが、専門スタッフの揃った医療機関でQT間隔延長を正確にモニターすることができ、かつVT再発に直ちに対処しうる体制が整っていることなど極めて危険性が高いので、特殊なケースを除いて勧められない。通常は、薬剤以外の可能性を一つ一つ除外していく除外診断に頼らざるを得ない。

また、薬剤の可能性を考える場合も、一つの薬剤が単独でVT発生に関与したと断定しうることは稀である。実際には、同時に投与されていた複数の薬剤の相互作用と考えられる場合や、薬剤と他の要因が複合的に関与したと判断されることも多いので、総合的に評価することが必要である。

5．治療方法

（1）基本方針

薬剤の投与中に新たに発現したVTに対する治療の基本は、投与している

薬剤を直ちに中止することである。薬剤に対する過敏性によって発現することもあるが、多くは血中濃度が基準値をオーバーしていることで発現するためである。中止することで徐々にVTの発現は減少していくが、完全に消失するまでには数日要することもある。そのため、危険性の高いVTの発現を速やかに減少させたい場合は、緊急の臨時血液透析(または血液吸着)による薬剤の除去を試みる。ただし、これは透析による透過性(目安として30%以上)を有する薬剤に限定される。経過中にVTは心室細動に移行することがあるので、近くに除細動器(AEDを含む)を必ず備えておく。

(2) QT 間隔延長に起因する TdP の場合

速やかに硫酸マグネシウムの静注(2 g)を行う。必要あれば、その後に持続点滴(2~20 mg/min)を行い、QT 間隔の正常化を図る。

QT 間隔延長の原因として低カリウム血症が関与している場合は、塩化カリウムを補液製剤に混注して点滴で徐々に血清カリウム値を補正する。この場合、注意しなければならないのは急速に補正してはならないことである。まれではあるが心停止をきたすことがある。

QT 間隔延長の原因として徐脈が関与している場合は、刺激薬であるイソプロテレノール(イソプレナリン)の点滴静注(0.005 µg/kg/min: 適宜調整)もしくは右心房からの人工ペースティングで心拍数を上昇させてQT 間隔を短縮させる。上昇させる心拍数の目安は100/分である。

薬剤の除去で徐々に自己心拍が上昇し、QT 間隔が正常になれば中止する。

6 . 典型的症例概要

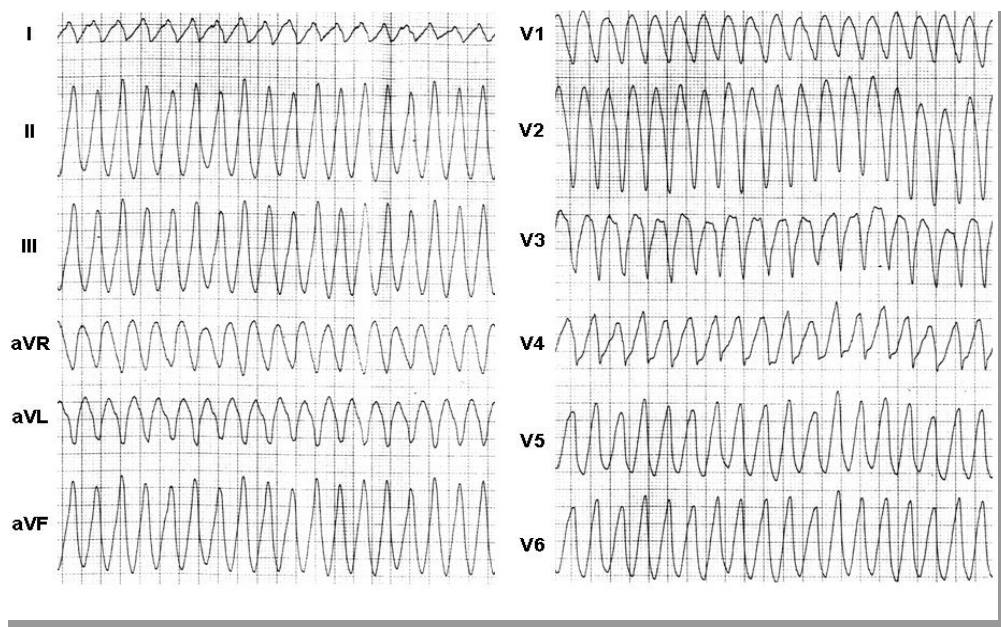
【症例1】 50歳代、女性

主訴：動悸

数年前から5分間程度持続する動悸症状を自覚するようになった。しかし、外来での12誘導心電図検査やホルター心電図検査で頻脈性不整脈は検出されなかった。最近2ヶ月間で動悸の頻度が増してきたため、近医を受診。動悸の性状から発作性心房細動によるものではないかと判断されピルシカイニド(150mg/日)の内服を開始されたところ、これまでとは異なる持続する強い動悸症状が出現したため緊急受診された。

既往歴・家族歴に特記事項なし。来院時は12誘導心電図で単形性のVTが認められた(図2)。その後も繰り返しVT発作が認められていたが、ピルシカイニドの服用を中止し時間経過とともにVT発作は消失した。血液生化学所見、心機能に問題なく、器質的心疾患を合併しない正常心機能症例で認められたVTであったことから、本症例のVTはピルシカイニドによる副作用と診断した。

図 2



【症例 2】

主訴：意識消失発作

12 年前より心房細動を認めている。7 年前に重症僧帽弁狭窄症に対して僧帽弁置換術を受けた。このとき一過性に洞調律に復したため、ジソピラミド徐放剤 300mg/日が開始された。4 年前より年 1 回程度、数秒間の意識消失発作が出現するようになった。12 誘導心電図検査所見は、ジソピラミド投与前は心房細動調律で、QT 時間 0.44 秒、QTc 0.40 秒と、正常範囲内であったが（図 3A）、ジソピラミド投与後は QT 時間 0.68 秒と著明な延長を認めていた（図 3B）。原因精査目的で行われたホルター心電図検査で、意識消失発作時に TdP 所見を認めた（図 3C）。意識消失発作出現時の血清カリウム値は 3.2mEq/L と低く、ジソピラミドの薬物血中濃度は基準値よりも高い濃度であった。

既往歴・家族歴に特記事項なく、頭部 CT でも明らかな異常所見を認めなかったことから、意識消失発作の原因は薬剤性 QT 延長症候群に伴う TdP と診断した。直ちにジソピラミドを中止したところ、QT 時間は数日で正常化し、以降意識消失発作は認めなくなった。

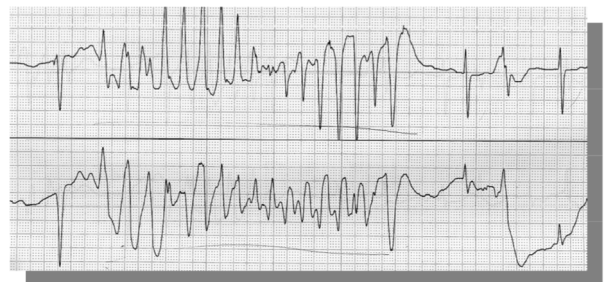
図 3A



図 3B



図 3C



7 . 引用文献・参考資料

1. Kerin NZ, Somberg J. Proarrhythmia. Definition, risk factors, causes, treatment, and controversies. *Am Heart J* 1994; 128: 575-585.
2. Morganroth J. Risk factors for the development of proarrhythmic events. *Am J Cardiol* 1987; 59: 32E-37E.
3. 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン. 不整脈薬物治療ガイドライン(2020年改訂版)
4. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. *Arch Mal Coeur* 1966; 59: 263-272.
5. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン (2017年改訂版)
6. Tzivoni D, Keren A, Cohen AM, et al. Magnesium therapy for torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1984; 53: 528-530.
7. Shiga T, Suzuki A, Naganuma M, et al. Clinical outcome in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation receiving bepridil. *Circ J* 2011; 75: 1334-1342.
8. Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culberson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12329-12333.
9. Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2778-2781.
10. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 691-696.
11. Horie M, Makita N, Nakanura T, Ai T, Otani H, Sawa H, Kitabatake A. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 2002; 106: 1269-1274.
12. 日本循環器学会/日本 TDM 学会合同ガイドライン (2013-2014 年度合同研究班報告). 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン (2015 年版)
13. 森田 宏, 大江 透: 心室頻拍の分類と機序. 井上 博 編: 「新不整脈学」東京南江堂 2003: 318-322.
14. Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *New Eng J Med*. 2004: 350; 1013-1022.

15. Garfinkel A, Qu Z: Nonlinear dynamics of excitation and propagation in cardiac muscle. In Zipes DP, Jalife J. eds.: Cardiac Electrophysiology. From cell to Bedside, 4th ed. WB Saunders. 2000: p327-335.
16. Roden DM. Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: predicting torsades de pointes. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 1029-1034.

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、PMDAの医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したものを。

注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。

- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.1 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成29年度	心室性頻脈	ピルシカイニド塩酸塩水和物	1 2
		シベンゾリンコハク酸塩	4
		カルベジロール	3
		アミオダロン塩酸塩	2
		カルボプラチン	2
		クロピドグレル硫酸塩	2
		ゲムシタピン塩酸塩	2
		デクスメドミジン塩酸塩	2
		ドネペジル塩酸塩	2
		ドパミン塩酸塩	2
		フレカイニド酢酸塩	2
		ベプリジル塩酸塩水和物	2
		レナリドミド水和物	2
		その他	3 3
			合 計

平成30年度	心室性頻脈	シベンゾリンコハク酸塩	4
		塩酸セルトラリン	4
		ボルテゾミブ	3
		シロスタゾール	3
		ドネペジル塩酸塩	3
		フレカイニド酢酸塩	3
		アナグレリド塩酸塩水和物	2
		アミオダロン塩酸塩	2
		オシメルチニブメシル酸塩	2
		カルベジロール	2
		ベプリジル塩酸塩水和物	2
		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）	2
		リドカイン塩酸塩・アドレナリン	2
		ロピバカイン塩酸塩水和物	2
		その他	54
		合 計	90

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.22.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付 薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に「心室性頻脈」の表現をもつ PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を示す (MedDRA では、「頻拍」でなく「頻脈」を使用)。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) では、「不整脈 (SMQ)」があり、その下位のサブ SMQ に「心室性頻脈性不整脈 (SMQ)」がある。さらに、単独の SMQ として「トルサード ド ポアン / QT 延長 (SMQ)」も提供されている。これらを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
PT : 基本語 (Prwefferred Term) 心室性頻脈	Ventricular tachycardia
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) QRS 幅の広い心室性頻脈 再発持続性心室性頻脈 再発心室性頻脈 持続性心室性頻脈 多形性心室性頻脈 単形性心室頻脈 発作性心室性頻脈 非持続性心室性頻脈 頻発型心室性頻脈	Wide complex ventricular tachycardia Recurrent sustained ventricular tachycardia Recurrent ventricular tachycardia Sustained ventricular tachycardia Multifocal ventricular tachycardia Monomorphic ventricular tachycardia Tachycardia paroxysmal ventricular Non-sustained ventricular tachycardia Incessant ventricular tachycardia
PT : 基本語 (Prwefferred Term) 心室性頻脈性不整脈	Ventricular tachyarrhythmia