

特集 向精神薬の適正使用と副作用モニタリング

向精神薬の循環器系副作用モニタリング

百村 伸一

向精神薬を含む各専門領域の治療薬によって様々な循環器系の副作用が起こりうることが知られているが、ここでは頻度が高く致死的になりうる合併症として心筋炎・心筋症、QT 延長症候群に焦点をあてる。心筋炎は心筋を主座とする炎症性疾患であり、しばしば心膜まで炎症が及び、その場合は心膜心筋炎と呼ばれる。ウイルスをはじめとして様々な原因で起こりうるが薬剤もしばしば心筋炎の原因となる。その結果心機能が低下すると呼吸困難などの急性心不全症状を呈し、最重症の劇症型心筋炎ではショックに至ることもある。薬剤性心筋炎の治療としては原因として疑われる薬剤の中止が原則であるが、心機能低下例に対しては強心薬静脈内投与、さらに重症の場合は上記に加えて補助循環が一時的に必要となることもある。薬剤誘発性の心筋症については主に拡張型心筋症の病態、つまり左室の拡張と収縮機能の低下が前面に立つ。血液系腫瘍にたいして用いられるアントラサイクリン系薬剤がとくに薬剤性心筋症を引き起こすことがよく知られているが向精神薬でも報告がある。次に QT 延長症候群も様々な薬剤によって誘発されることが知られている。QT 延長症候群は心電図上の QT 時間が延長するみならず、その結果誘発される心室性不整脈、とくに Torsade de pointes 型の心室頻拍が時に致死的となることが問題である。これらの重篤な循環器系合併症を起こす可能性のある薬剤を投与する際には、開始前および開始後も定期的に心電図検査を施行し、心症状の問診を行い、心電図異常が新たに出現した場合には速やかに循環器医にコンサルトをし、さらなる循環器系の評価を行うことが望まれる。

<索引用語：心筋炎，心筋症，QT 延長症候群，モニタリング>

はじめに

各分野の治療薬によって様々な循環器系の副作用が薬剤によって引き起こされることは知られている（表 1）。たとえばアントラサイクリン系薬剤による心筋障害、向精神薬、抗アレルギー薬による QT 延長などが有名で、とりわけ向精神薬、抗精神病薬については多彩な循環器系副作用が報告されている。最近では統合失調症に用いられるクロザピンが心筋症や心臓突然死の原因となることがオーストラリア、ニュージーランドを中心に報告され注目されている。

ここでは、薬剤によって起こりうる主な循環器系副作用の中でも、致死性イベントに結びつきうる心筋炎・心筋症と QT 延長症候群に焦点をあて

表 1 薬剤によって起こりうる心血管系有害事象

- | |
|------------|
| ・心筋炎，心筋症 |
| ・心膜炎，心膜液貯留 |
| ・不整脈，QT 延長 |
| ・血管炎 |
| ・高血圧 |
| ・肺高血圧 |
| ・心臓弁膜症 |

て解説し、さらに副作用モニタリングについて提案を行う。

I. 薬剤誘発性心筋炎

心筋炎は心筋を主座とした炎症性疾患であり、心膜まで炎症が及ぶと心膜心筋炎と呼ばれる²⁾。

表2 心筋炎の原因, 分類

病因分類	組織分類	臨床病型分類
ウイルス	リンパ球性	急性
細菌	巨細胞性	劇症型
真菌	好酸球性	慢性(遷延性)
リケッチア	肉芽腫性	(不顕性)
スピロヘータ		
原虫, 寄生虫		
その他の感染症		
薬物, 化学物質		
アレルギー, 自己免疫		
膠原病, 川崎病		
サルコイドーシス		
放射線, 熱射病		
原因不明, 特発性		

(文献2より引用)

心筋炎には様々な原因があり(表2), 主要な原因はウイルスであるが様々な疾患の治療に用いられる薬剤も心筋炎の原因となりうる(表3)。

心筋炎の症状は, まずは胸痛であり, 心機能が低下すれば息切れなどの心不全症状を呈する。またウイルス性であれば感冒様症状が先行することもある。胸痛は合併する心膜炎によるもので心筋梗塞のような絞扼感というよりは, 鋭い痛みของのことが多く, 体位によってその程度が変化する。一般に頻脈となり, また心膜炎に伴い心タンポナーデの状態となれば血圧(脈圧)は低下し, 静脈圧上昇に伴い頸静脈怒張がみられ, 心音は減弱する。最も重症な病型である劇症型心筋炎では高度の心ポンプ機能低下からショック状態に陥ることもある。心筋炎に特徴的な聴診所見はないが, 高度の左心機能低下に伴う左室充満圧を反映しIII音ギャロップを聴取することもある。心膜炎を合併すれば心膜摩擦音を聴取することもある。心不全を合併すればその程度に応じて肺にはラ音(crackles)を聴取する。胸部X線写真では肺うつ血像(肺血管影の増強), 肺水腫像(肺門中心のいわゆる butterfly shadow)を呈する。心陰影の拡大は明らかでないことも多い。胸膜炎を合併すれば胸水を認めることもある。心電図所見では冠動脈支配と一致しない比較的広範囲のST上昇を認

表3 薬剤性心筋炎の原因となりうる薬剤

1. 鎮痛消炎薬
インドメタシン, オキシフェンブタゾン, フェニルブタゾン
2. 向精神薬
抗うつ薬(三環系): イミプラミン, クロミプラミン, アミトリプチリン, ノルトリプチリン, ドスレピン, アモキサピン
抗躁薬: 炭酸リチウム, シュウ酸リチウム
抗てんかん薬: フェニジン, フェニトイン, カルバマゼピン
3. 利尿薬
アセタゾラミド, ヒドロクロロチアジド, スピロノラクトン, クロルタリドン
4. 降圧薬
メチルドパ
5. 抗がん薬
アドリアマイシン, ダウノルビシン, ミトキサントロン
6. 抗生物質
アムホテリシンB, アンピシリン, クロラムフェニコール, ペニシリン薬, テトラサイクリン, ストレプトマイシン
7. サルファ薬
スルファジアジン, スルフィソキサゾール
8. 抗結核薬
イソニアジド(INH), パラアミノサリチル酸(PAS)
9. 生物学的製剤
破傷風トキソイド, インターフェロン α , インターロイキン2
10. 抗糖尿病薬
スルフォニルウレア
11. その他
カテコールアミン薬, コカイン, アンフェタミン, ヒ素

最近では向精神薬のクロザピンによる心筋炎が報告されている。

(文献2より引用)

める。病期に応じて陰性T波もみられる。心膜炎を合併する場合はII誘導などのPR低下を認める。房室伝導障害を伴うこともある。

血液検査所見ではCRP陽性, 白血球増多などの炎症所見がみられるがウイルス性, 薬剤性では白血球増多を伴わないことも多い。心筋逸脱酵素(トロポニン, CPK, AST, ALT, LDH)の上昇を認め, 心電図所見とともに心筋梗塞との鑑別が問題となる。心エコーでは心筋障害の程度に応じ

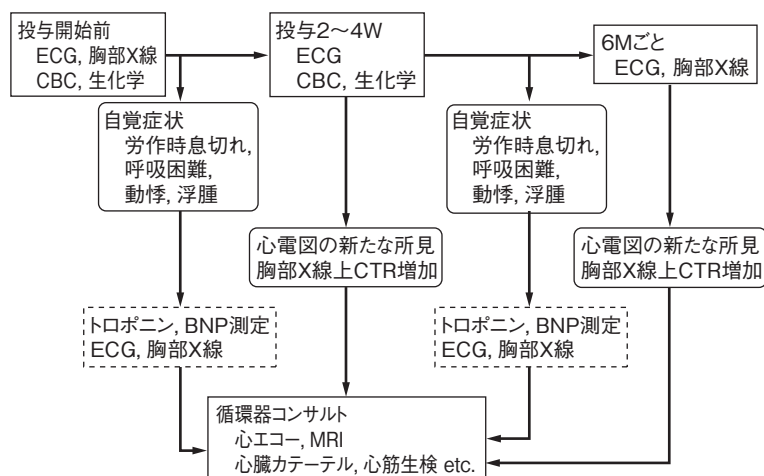


図1 心筋炎, 心筋症を起こしうる薬剤を投与中の患者における循環器系検査

て左室収縮機能の低下を認める。左室壁は浮腫に伴い一時的に肥厚する。心膜炎を伴えば心膜液貯留を認める。MRIも心筋炎の診断に有用でガドリニウム (Gd) 造影 CMR により、シネモードに加えて T1 早期の強調画像や遅延造影において信号強度の増強 (late gadolinium enhancement: LGE) 像が認められ、さらに T2 強調画像など炎症部位に一致した所見 (主に炎症性浮腫像) が心筋炎診断に有用である。心筋梗塞との鑑別のため冠動脈造影により有意狭窄のないことを証明する必要に迫られる場合もあるが、最近では MDCT により冠動脈狭窄の非侵襲的な評価が可能となった。急性期の心筋生検は確定診断のために必要であり、間質への細胞浸潤、間質の浮腫、心筋細胞の断裂、融解、消失などの所見が得られる。また特殊なタイプの心筋炎 (たとえば好酸球性心筋炎) ではステロイド治療適応を判断するためにも生検は必要である。

治療としては薬剤性が疑われる場合にはその薬剤の中止が原則である。一般療法としては心機能のサポートが中心となる。収縮障害が著明な場合にはカテコールアミンなどの強心薬、さらに左室機能障害が高度の場合には IABP、や PCPS などの機械的補助循環も必要となる。ステロイドが有効な場合もある。

薬剤誘発性心筋炎の原因となる薬剤として、精神科領域で最近注目されているものにクロザピンがある。1999 年に Kilian ら⁴⁾が 15 例の心筋炎と 8 例の心筋症を Lancet に報告して以来、オーストラリアを中心として症例が蓄積されている。ただし、ノバルティス社による米国、カナダ、イギリスも加えた 4 カ国、36 万人の集計では心筋炎の発生頻度は 0.13% と高くはない。またわが国での臨床試験 77 名の集計では心筋炎の発生はなく心膜炎 1 例、心膜炎患 1 例、心膜液貯留は 4 例にすぎなかった。

II. 心筋症³⁾

心筋症は文字通り心筋に病変の主座がある疾患で、①拡張型心筋症、②肥大型心筋症、③拘束型心筋症、④不整脈源性右室心筋症などの病型に分けられるが、病因からみると原因不明の特発性と何か原因があつて、その結果心筋が障害される特定心筋疾患に分けられる。薬剤性心筋症はこの特定心筋疾患に含まれるもので、ほとんどの場合左室の収縮低下と左室拡大を主病態とする拡張型心筋症の病型をとる。その中には薬剤の直接作用により心筋の障害が起きるものに加えて、過敏性や薬剤性心筋炎の慢性期に心機能の低下が持続するものも含まれていると考えられる。

薬剤による心筋障害が進行する場合もある。薬剤性心筋症として最も有名なものはアントラサイクリン系薬剤によるものである。アントラサイクリン系薬剤による心筋症は薬剤の総投与量と関連している。ドキソルビシンでは400 mg/m²BSAを超えると心筋症の発症率が高まる。精神科領域で用いられる薬剤に起因する心筋症はさほど多くないが、最近注目されているのは既出のクロザピンである。

心筋炎、心筋症を起こしうる可能性のある薬剤を投与する際の循環器系モニターのアルゴリズム案を図1に示した。投与前に心電図、血液生化学などの一通りの検査は行っており、投与後は2~4週後にまずルーチン検査を行うことが望ましい。

Ⅲ. QT 延長症候群

QT 延長症候群 (LQTS) はわが国のガイドライン¹⁾によると、心電図に QT 延長を認め、torsade de pointes (TdP) と呼ばれる特殊な心室頻拍、あるいは心室細動などの重症心室性不整脈を生じて、めまい、失神などの脳虚血症状や突然死をき

たしうる症候群であると定義される。QT 間隔は脈拍の影響を受けるので、一般に Bazett 式により心拍数で補正した QT 間隔 (QTc) が用いられる [QTc 時間 = 実測 QT 時間 (秒) ÷ √RR 時間 (秒)]。また QTc には性差があり、男性では 470 msec 以上、女性では 480 msec 以上であれば LQTS の可能性が高く、男性で 410 msec 以下、女性で 430 msec 以下であれば LQTS は考えにくいとされている (ガイドライン)。

薬剤誘発性 LQTS は薬剤投与後に QT 時間が過度に延長し、それに起因する torsade de pointes (図2) が生じることで診断され、様々な分野の薬

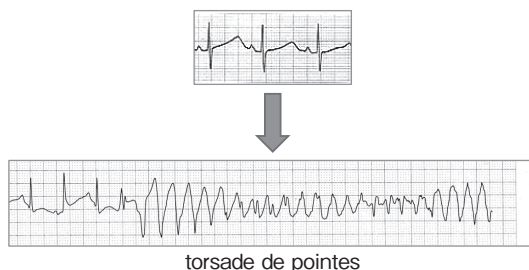


図2 QT 延長から torsade de pointes

表4 QT 延長症候群の分類

先天性 QT 延長症候群	
遺伝性 QT 延長症候群	
Romano-Ward 症候群 (常染色体優性遺伝)	
Jervell-Lange Nielsen 症候群 (常染色体劣性遺伝): 先天性聾聾を伴う	
特発性 QT 延長症候群	
二次性 QT 延長症候群	
薬物誘発性	抗不整脈薬: I 群薬 (キニジン, プロカインアミド, ジソピラミドなど) III 群薬 (アミオダロン, ソタロール, ニフェカラント) 向精神薬: フェノチアジン系 (クロルプロマジンなど), 三環系抗うつ薬 抗生物質・抗ウイルス薬: エリスロマイシン, アマンタジン 抗潰瘍薬: H ₂ 受容体拮抗薬 (シメチジンなど) 消化管運動促進薬: シサプリド 抗アレルギー薬: テルフェナジン 高脂血症治療薬: プロブコール 有機リン中毒
電解質異常	低 K 血症, 低 Mg 血症, 低 Ca 血症
徐脈性不整脈	房室ブロック, 洞不全症候群
各種心疾患	心筋梗塞, 急性心筋炎, 重症心不全, 心筋症
中枢神経疾患	クモ膜下出血, 頭部外傷, 脳血栓症, 脳外科手術
代謝異常	甲状腺機能低下症, 糖尿病, 神経性食欲不振症

(文献1より引用)

表5 薬剤性 torsade de pointes の危険因子

女性
低 K 血症
徐脈
最近洞調律化された心房細動例
心不全
ジギタリス投与
薬の血中濃度の上昇（薬物の相互作用による）
薬物の急速な静注投与
薬物投与前の QT 延長
先天性 QT 延長症候群
イオンチャネルの多型性
重度の低 Mg 血症
QT 延長作用のある薬物の併用

(文献1より引用)

剤で起こりうる（表4）。当該薬剤のみによって引き起こされるのではなく、それに危険因子（表5）が関与していることも多い。心筋炎と同様、様々な薬剤がLQTSの原因となりうる（表5）。とくに向精神薬はLQTSをきたしうるものが多い。モーズレイ処方ガイドライン第10版⁵⁾では向精神薬をそのQTへの影響度によって作用なし、低度作用、中等度作用、高度作用、効果不明に分類しており、高度作用にはハロペリドール、メサドン、ピモジド、セルチンドールが含まれ、中等度作用にはクロルプロマジン、イロペリドン、メルベロン、クエチアピン、シプラシドン、ゾテピン、三環系抗うつ薬が含まれている。

1. 治療

薬剤誘発性LQTSが疑われた場合には、当該薬剤を中止することが原則であるが、同時に上記の誘発因子のうち、是正できるものは是正することも重要である。モーズレイ処方ガイドライン⁵⁾ではQTc延長の程度によって対応法を示している。それによると、①QTc<440 ms（男性）、QTc<470 ms（女性）であれば非特異的T変化がなければ経過観察、②QTc>440 ms（男性）、QTc>470 ms（女性）かつQTc<500 msであれば減量あるいは他剤への変更を検討、心電図検査を繰り返し施行し、循環器医への相談が推奨される、③QTc

表6 薬剤性QT延長症候群：治療

発作急性期（QT延長に伴うTdPを認める場合）
1. QT延長の原因となった薬剤を中止する。（エビデンスA）
2. 硫酸マグネシウム静注 硫酸マグネシウム2gを数分で静注する。さらに状態により2~20 mg/分で持続静注する。（エビデンスB）
3. ペーシング 頻度100/分で心房または心室ペーシングを行う（房室伝導が不良であれば心室刺激）。（エビデンスB）
4. イソプロテレノール 点滴投与で心拍数100/分を目標に投与量を調節する。基本的には心室ペーシングまでのつなぎである。（エビデンスB）
5. カリウム点滴静注 カリウムが正常範囲でも4.5~5 mmol/Lを目標に点滴投与する。（エビデンスC）
6. リドカイン静注 通常50~100 mgを数分で静注した後維持点滴を行う。

(文献1より引用)

>500 msであれば原因薬剤の中止および他剤への変更、速やかに循環器医へ相談する、④非特異的T変化の出現の場合には治療を再考し、減量あるいは他剤への変更を検討、速やかに循環器医へ相談する、となっている。

QT延長からtorsade de pointesをきたした場合には循環器医による緊急対応が必要となる（表6）¹⁾。

さらにLQTSをきたしうる薬剤を投与する際の循環器系モニターのアлゴリズム（案）を図3に示した。原因薬剤の中止に加えて、心筋炎の場合と同様にQT延長をきたす可能性のある薬剤を投与する際には、投与前に心電図をとっておくことが重要である。

おわりに

向精神薬には重篤な心血管系副作用を起こす可能性があることを常に念頭におき、その可能性の高い薬剤では投与前から心電図などのモニタリングを行うことが望ましい。また心血管系副作用が疑われた場合に速やかに循環器医にコンサルトで

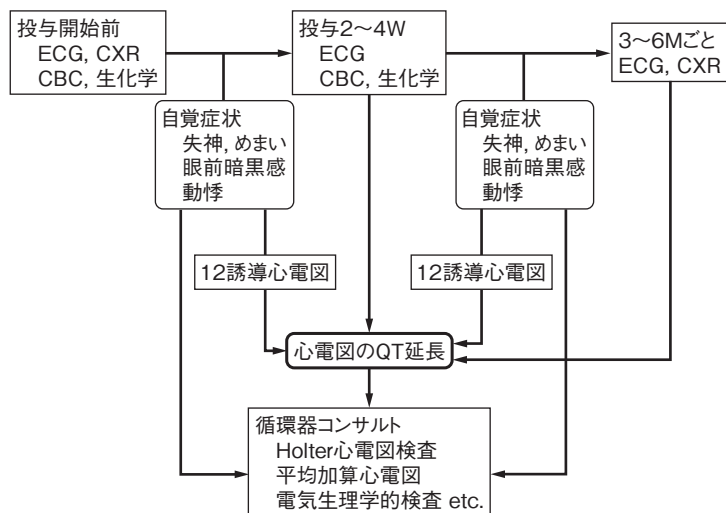


図3 QT延長症候群を起こしうる薬剤を投与中の患者における循環器系検査

きる院内での連携の構築も重要である。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2005～2006 年度合同研究班報告). QT 延長症候群 (先天性・二次性) と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン. 班長: 大江 徹 (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_ohe_h.pdf)
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告). 急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン (2009 年改訂版), 班長: 和泉 徹 (<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/>

JCS2009_izumi_h.pdf)

- 3) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009～2010 年度合同研究班報告). 拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン. 班長: 友池仁暢 (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_tomoike_h.pdf)

4) Kilian, J. G., Kerr, K., Lawrence, C., et al.: Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. Lancet, 354; 1841-1845, 1999

5) Taylor, D., Paton, C., Kapur, S.: The Maudsley Prescribing Guidelines 10th ed. Informa Healthcare, London, 2009 (内田裕之, 鈴木健文, 渡邊衡一郎監訳: モーズレイ処方ガイドライン第 10 版. アルタ出版, 東京, 2011)

Cardiovascular Monitoring of Psychotropic Drugs

Shin-ichi MOMOMURA

Jichi Medical University Saitama Medical Center

It has been reported that a variety of cardiovascular side effects are induced by drugs, including psychotropic drugs. Among them, myocarditis/cardiomyopathy and long QT syndrome are addressed in this article. Myocarditis is due to inflammation of the myocardium, and the pericardium is also often involved. In that case, it is called myopericarditis. Myocarditis is caused by a variety of etiologies, including viruses, bacteria, inflammatory diseases, and drugs. Psychotropic drugs such as clozapine have been reported to induce myocarditis. In critical cases, the hemodynamics deteriorate due to cardiac insufficiency, which can be fatal. The principal of treatment of drug-induced myocarditis is, of course, cessation of the causative drug. Cardio-circulatory support including inotropes and, in severe cases, mechanical support, are also necessary. Cardiomyopathy can also be induced by drugs. Drug-induced cardiomyopathy usually presents as dilated cardiomyopathy, characterized by left ventricular dilatation and reduced contraction. Anthracyclin is well-known as a cause of drug-induced cardiomyopathy. The treatment of drug-induced cardiomyopathy is in accordance with chronic heart failure. Long QT syndrome (LQTS) is also a relatively common manifestation of the cardiovascular side effects of drugs. Especially, many psychotropic drugs can induce LQTS. LQTS does not simply mean prolongation of the QT interval in electrocardiography, but it includes life-threatening ventricular arrhythmia derived from QT prolongation. Torsade de Pointes is a common ventricular arrhythmia accompanying LQTS. To avoid or detect the occurrence of these serious cardiovascular side effects in time, careful monitoring based on ECG, symptoms, and blood tests is recommended when a drug reported to induce such side effects must be used. ECG must be routinely taken before the drug is initiated. In 2 to 4 weeks after initiation, ECG may be taken regardless of the cardiovascular symptoms. If any ECG changes are noted, such as QT prolongation or ST change, consultation with a cardiologist and further evaluation are required. After the initial check-up for cardiovascular side effects, ECG should be taken regularly every 3 to 6 months. If new changes in ECG or any symptoms suggesting cardiovascular disease, such as palpitation, chest pain, and exertional dyspnea, cardiology consultation is again needed. To detect early myocardial damage due to myocarditis or cardiomyopathy, the measurement of serum troponin T or I is also useful.

< Author's abstract >

< **Keywords** : myocarditis, cardiomyopathy, long QT syndrome (LQTS), monitoring >