

特集 抗うつ薬の適切な使用法をもう一度考えてみる

抗うつ薬による心電図 QT 延長への対応

鈴木 雄太郎

薬剤性 QT 延長症候群の診断は、心拍数によって補正した QT 間隔 (QTc) が 500 msec 以上あるいは薬剤開始や置換、増量後に 60 msec 以上の延長が認められた場合に下され、この状態では torsade de pointes (TdP) と呼ばれる重症な心室性不整脈発症のリスクが上昇していると考えられている。QT 延長症候群は大きく先天性と二次性に分類され、二次性である薬物誘発性の中で、抗不整脈薬を除外した場合、抗精神病薬は TdP の原因として最も頻度が高いといわれている。

一方、2011 年に発売された escitalopram が QT 延長のある患者に投与禁忌とされ国内で注目を集めた。日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドライン (E14) は、新規薬剤について詳細な QT 延長作用評価試験 (Thorough QT/QTc 試験) を求めている。日本では 2010 年 11 月 1 日以降に申請された医薬品について適応されている。この試験の結果、escitalopram は海外承認用量の 30 mg 投与時にベースラインから最大 11.8 msec の延長が認められたため QT 延長のある患者に禁忌となった。しかし、日本では escitalopram の承認最大投与量は 1 日 20 mg であること、当施設での研究では抗精神病薬の中には escitalopram よりも大きい QT 延長作用をもつ可能性のある薬剤が存在するがこれまで TdP を引き起こしたという報告がほとんどないことなどから、escitalopram の QT 延長作用に注意は必要であるが、投与前に心電図検査を行って QT 間隔を確認するのであれば実臨床上大きな問題にはならないと考えられる。

2010 年以前に発売され現在使用されている多くの抗うつ薬や抗精神病薬についても QT 延長作用評価試験が行われることが望まれるが、実際には難しいと考えられる。また、QT 間隔を延長させる因子には、薬剤以外にも女性、低 K 血症、低 Mg 血症、徐脈性不整脈、各種心疾患、中枢神経疾患、薬物相互作用、遺伝子変異などがあり、薬剤性 QT 延長症候群はこうした様々な因子が相加的・相乗的に影響し合って出現するため、QT 延長の事前予測は困難である。したがって、臨床では慎重な心電図モニタリングが必要である。

<索引用語：抗うつ薬、薬剤性 QT 延長症候群、心電図、副作用>

はじめに

QT 延長症候群の一部は torsade de pointes (TdP) と呼ばれる重症な心室性不整脈を生じ、めまい、失神などの脳虚血症状、ひいては突然死をきたす可能性がある⁵⁾。QT 延長症候群は大きく先天性と二次性に分類され、二次性である薬物誘発性の中で、抗不整脈薬を除外した場合、抗精神病薬は TdP の原因として最も頻度が高いといわれている⁷⁾。一方、三環系抗うつ薬である clomip-

ramine および imipramine、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) である escitalopram は QT 延長症候群のある患者には投与禁忌とされており、また抗うつ薬の増強療法として抗精神病薬を併用することも稀ではないため、抗うつ薬の QT 延長作用も注目されている。本稿では、薬剤性 QT 延長の基本と抗うつ薬による QT 延長について最近の知見を交えて概説する。

表 1 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 and Lange-Nielsen 症候群 (常染色体劣性遺伝): 先天性聾を伴う
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, ニフェカラントなど) 向精神薬: フェノチアジン系 (クロルプロマジンなど), 三環系抗うつ薬など 抗生物質, 抗ウイルス薬: エリスロマイシン, アマンタジンなど 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: シサプリドなど 抗アレルギー薬: テルフェナジンなど 脂質異常症治療薬: プロブコールなど 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 5 より引用)

I. QT 延長症候群とは

QT 延長症候群とは, 心電図上における QT 時間が示す心室筋の活動電位持続時間, すなわち脱分極の始まりから再分極の終了までの時間が正常値より延長している状態を指す. 薬剤性 QT 延長症候群のほとんどは, 遅延整流 K^+ 電流の速い成分 (IKr) が抑制されることにより出現すると考えられている. しかし同じ薬剤を用いても, QT 延長をきたすとは限らない. これは薬剤に対する感受性の違いや, 後に述べる患者の様々な身体的状況の差異が QT 間隔に影響するためである. QT 間隔の正常値は男性 430 msec 以下, 女性 450 msec 以下とされているが QT 間隔は心拍数に影響されるため, 心拍数で補正した QT 間隔 (QTc) が用いられる. これまで臨床では Bazett の補正式 ($QTc = QT/RR^{1/2}$) が用いられてきたが, 頻脈になると実際の QT 間隔より QTc が延長してしまい, 一方徐脈では短縮してしまうため, 近年 Bazett の補正式に関しては否定的な見解が多

く^{2,3)}, 代わりに Fridericia の補正式 ($QTc = QT/RR^{1/3}$) などを用いることが推奨されている. 比較的新しい心電計の自動解析システムでは, 両方の補正值を表示するものもある.

II. QT 間隔と TdP

薬剤性 QT 延長症候群の診断は, QTc が 500 msec 以上あるいは薬剤開始や置換, 増量後に 60 msec 以上の延長が認められた場合に下され, TdP 発症のリスクが上昇していると判断され, 早期に原因薬剤の中止・減量が必要であると考えられている. しかし, この基準を満たさず, 上述した QTc 正常値を超えた場合は「QTc 異常」と診断され, 慎重な経過観察が必要であるが, この状態が直接 TdP 発症リスクの上昇と関係していることを示すエビデンスはない.

III. QT 間隔に影響する因子

QT 間隔を延長させる因子には, 薬物誘発性の

ほかに、低 K 血症、低 Mg 血症、徐脈性不整脈、各種心疾患、中枢神経疾患などがある（表 1）。

当施設では抗精神病薬投与が QT 間隔にどのような影響を与えるかを検討しているが、その結果は以下のとおりである。

- ①Olanzapine に QT 延長作用があり、その作用は女性において大きかった^{10,11)}。前述したように QT 間隔の正常値自体が、女性の方が男性に比べて長い、これに加えて女性では薬剤による QT 延長作用をより受けやすいことが示唆された。
- ②Risperidone による QT 延長作用は、睡眠中の心拍数の減少に影響されて、夜間に大きくなり、この時間帯において QT 延長リスクが増大する可能性が示唆された¹²⁾。
- ③Olanzapine は用量依存性に QT 間隔を延長させ⁸⁾、risperidone の主要代謝物である 9-OH risperidone は濃度依存性に QT 間隔を延長させ⁹⁾、QT 延長作用をもつ薬剤においては用量・濃度依存性があることを示した。

以上の結果は、抗うつ薬の研究ではないが、QT 延長作用を有する抗うつ薬でも同様の現象が存在すると考えている。

こうした因子以外にさらに QT 延長作用の予測を難しくしているのはリスク遺伝子の存在である。リスク遺伝子を有していても通常、再分極予備能（repolarization reserve）が存在し、簡単に QT 延長は発生しない。しかし、リスク遺伝子を有する個体では、この予備能が減少しており、IKr を抑制するような薬剤を使用した場合に、QT 延長を生じやすくなっていると考えられている。こうしたリスク遺伝子は近年、次々と報告されてきている。

このように QT 延長症候群は、こうした様々な因子が相加的・相乗的に影響し合って出現するものであり、QT 延長作用が報告されていない抗うつ薬でもリスクがないとはいえない。

IV. Escitalopram と QT 延長

表 2 に本邦で QT 延長に禁忌となっている向精神薬を挙げた。2011 年に発売された escitalopram

表 2 QT 延長に禁忌となっている向精神薬

・抗うつ薬
clomipramine, imipramine, escitalopram
・抗精神病薬
pimozide
・その他
fluvoxamine, paroxetine, sertraline は pimozide と併用禁忌

が QT 延長のある患者に禁忌とされ国内で注目を集めた。日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン（E14）⁴⁾は、新規薬剤について詳細な QT 延長作用評価試験（Thorough QT/QTc 試験）を求めている。日本では 2010 年 11 月 1 日以降に申請された医薬品について適応された。この結果、escitalopram は海外承認用量の 30 mg でベースラインから最大 11.8 msec の延長が認められ、QT 延長のある患者に投与禁忌となった。しかし、日本では escitalopram の承認最大投与量は 1 日 20 mg であること、当施設での研究では抗精神病薬には escitalopram よりも大きい QT 延長作用をもつ可能性のある薬剤があることなどから、著者は escitalopram だけが禁忌となっている状況に疑問を感じている。2010 年以前に発売され現在使用されている多くの抗うつ薬や抗精神病薬は ICH ガイドラインで定められた詳細な QT 延長作用評価試験が行われていないということであり、必ずしも安全とはいえないと考えている。2014 年に発表されたメタアナリシスでは、SSRI にも QT 延長作用があるものの、三環系抗うつ薬よりは小さく、SSRI の中では citalopram に最も大きい QT 延長作用があった¹⁾。しかし、薬剤による QT 延長作用には大きな個体差があることを考えると、メタアナリシスだけでなく発売後であっても各抗うつ薬の詳細な QT 延長作用評価試験（Thorough QT/QTc 試験）を行うべきではないかと考えられる。

V. 実際の心電図モニタリングについて

TdP などの致死性不整脈を予防するための実証された心電図モニタリング法は存在しないが、

2013 年に日本精神神経学会薬事委員会によって作成された「向精神薬の副作用モニタリング・対応マニュアル」⁶⁾によれば、QT 間隔に影響を与える可能性のある薬剤を使用する場合、初診時および、初回用量設定時、用量変更時に心電図を行うことを推奨している。また、QTc 間隔が 500 msec 以上の場合は、原因薬剤の中止、および他剤への変更を行い、速やかに循環器科医へ相談するだけでなく、QTc 間隔が 500 msec 未満であっても正常値を超えた QTc 異常が観察された場合、原因薬剤の減薬あるいは他剤への変更を検討するだけでなく、循環器科医への相談が望ましいとしている。

我々が行っている全国レセプトデータ調査（未発表）では、抗うつ薬・気分安定薬を 3 年以上処方されている患者において、薬物治療開始後に心電図検査がほとんど施行されていない実態が明らかになっている。精神科クリニックでは心電計を設置していない施設も多いが、少なくとも QT 延長に禁忌となっている抗うつ薬を使用する場合は、心電図測定は必須と考えられる。

実際に QT 延長が観察された場合は、抗精神病薬以外の併用薬やそれらと抗精神病薬との薬物相互作用による影響、低 K 血症や心疾患などの身体疾患の存在なども見逃さないように慎重に評価することが大切である。

おわりに

日常臨床においては、抗精神病薬だけでなく、抗うつ薬による QT 延長症候群にも注意が必要である。薬剤性 QT 延長症候群の発症には薬剤間差に加えて大きな個体差が存在するため、定期的な心電図モニタリングが必要である。

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) Beach, S. R., Kostis, W. J., Celano, C. M., et al. : Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*, 75 (5) ; e441-449, 2014
- 2) Fanoe, S., Kristensen, D., Fink-Jensen, A., et al. : Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications : a proposal for clinical management. *Eur Heart J*, 21 ; 35 (20) ; 1306-1315, 2014
- 3) Fujii, K., Ozeki, Y., Okayasu, H., et al. : QT is longer in drug-free patients with schizophrenia compared with age-matched healthy subjects. *PLoS One*, 2 ; 9 (6) ; e98555, 2014
- 4) 医薬品医療機器総合機構 : ICH ガイドライン (<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0059.html>) (参照 2015-12-15)
- 5) 日本循環器病学会 : 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（2012 年改訂版）(http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_aonuma_h.pdf) (参照 2016-01-19)
- 6) 日本精神神経学会薬事委員会向精神薬の副作用モニタリング・対応マニュアルタスクフォース班 : 向精神薬の副作用モニタリング・対応マニュアル, 2013 (https://www.jspn.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=180) (参照 2016-01-28)
- 7) 佐藤友英, 近藤清廉 : 向精神薬, 強心薬などによる医原性不整脈, 不整脈学 (杉本恒明編). 南江堂, 東京, p.517-521, 1992
- 8) Suzuki, Y., Ono, S., Sugai, T., et al. : Dose-dependent effects of olanzapine on QT intervals and plasma prolactin levels in Japanese patients with stable schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*, 26 (6) ; 440-443, 2011
- 9) Suzuki, Y., Fukui, N., Watanabe, J., et al. : QT prolongation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite paliperidone. *Hum Psychopharmacol*, 27 (1) ; 39-42, 2012
- 10) Suzuki, Y., Sugai, T., Fukui, N., et al. : Sex differences in the effect of four second-generation antipsychotics on QTc interval in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*, 28 (3) ; 215-219, 2013
- 11) Suzuki, Y., Sugai, T., Ono, S., et al. : Changes in PR and QTc intervals after switching from olanzapine to risperidone in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68 (5) ; 353-356, 2014
- 12) Watanabe, J., Suzuki, Y., Fukui, N., et al. : Increased risk of antipsychotic-related QT prolongation during nighttime : a 24-hour holter electrocardiogram recording study. *J Clin Psychopharmacol*, 32 (1) ; 18-22, 2012

Long QT Syndrome Induced by Antidepressants

Yutaro SUZUKI

Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

A diagnosis of drug-induced long QT syndrome is made when the QT interval corrected for heart rate (QTc) is 500 msec or above or is prolonged 60 msec or more after initiating, substituting, or increasing the dose of the drug, and it is considered that the risk of severe ventricular arrhythmia, referred to as torsade de pointes (TdP), increases under these conditions. Long QT syndrome is divided into the two broad categories of congenital or secondary, and among drug-induced long QT syndrome, which is classified as secondary, antipsychotic drugs are considered to be the most frequent cause of TdP, excluding anti-arrhythmic drugs. At the same time, escitalopram, which became commercially available in 2011, garnered attention in Japan due to administration contraindication in patients with prolonged QT. The guidelines of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (E14) requires a detailed QT prolongation effect evaluation study (Thorough QT/QTc study) for new drugs, and in Japan, this has been adapted to drugs applied for on and after Nov 1, 2010. As a result of the study, escitalopram demonstrated a maximum of 11.8 msec prolongation from baseline when administered at 30 mg, which is the approved dosage overseas, and thus became contraindicated in patients with prolonged QT; however, since the approved dosage of escitalopram in Japan is 20 mg/day, and since the study at our site indicated that other antipsychotic drugs may have a QT prolongation effect greater than escitalopram, our findings suggest the necessity to determine inter-drug differences and dose dependency of the antidepressant drugs and antipsychotic drugs that were commercially available before 2010 and are still used today, by conducting QT prolongation effect evaluation studies.

Furthermore, the factors prolonging the QT intervals include a female sex, hypokalemia, hypomagnesaemia, bradyarrhythmia, various cardiac diseases, central nerve system diseases, drug interactions, and gene mutations; wherein, drug-induced long QT syndrome occurs due to the additive and synergistic effects of these factors, making it difficult to predict QT prolongation. Therefore, careful electrocardiogram monitoring is required in clinical settings.

< Author's abstract >

< **Keywords** : antidepressant, drug-induced long QT syndrome, electrocardiogram, side effect >
