

東海大学大学院平成 26 年度博士論文

非循環作動薬の過量内服に伴う
QT 延長に関する研究

指導 猪口 貞樹教授

東海大学大学院医学研究科
先端医科学専攻
三浦 直也

この学位申請論文は、The American Journal of Emergency Medicine と Journal of AOAC International に掲載された主要公刊論文を基に作成された。

The American Journal of Emergency Medicine と Journal of AOAC International に掲載された主要公刊論文の一部を学位申請論文に用いることに加えて、学位申請論文を機関リポジトリ[電子書庫システム]で公開することの承諾を得ている。

非循環作動薬の過量内服に伴う QT 延長に関する研究

総括 (Summary)

研究の背景

Torsades de pointes (TdP) は、多形性心室頻拍と定義され、心室細動に移行する致死的不整脈で、危険因子として心電図における QT 間隔 (QT) 延長がある。QT 延長を起こす薬物は抗不整脈薬、向精神薬、抗アレルギー薬、抗生物質等多岐にわたっている。救急外来には、様々な薬剤の過量内服患者が来院するが、このうち非循環作動薬の過量内服がどの程度 QT 延長および TdP の危険因子となっているかについては、現在まで十分な研究がなされていない。本研究では、近年高度 QT 延長が報告された中枢性筋弛緩薬過量内服例に対する液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry ; 以下 LC/MS/MS) を用いた迅速血中濃度測定法を開発【研究 1】、さらに救急外来来院頻度の高い向精神薬過量内服例を対象として各薬剤血中濃度の QT 延長および TdP に対する危険性を検討した【研究 2】。

【研究 1 : LC/MS/MS を用いた中枢性筋弛緩薬の迅速同時定量法の開発】

研究方法 1

- ① エペリゾン、チザニジン、トルペリゾンの標準物質を用い、エペリゾン- d_{10} とチザニジン- d_4 を内部標準物質 (IS) とした。血清存在下の各サンプルをモノスピン C18 カラムにより抽出後、LC/MS/MS にて分析した。バリデーションとして直線性、検出限界 (LOD)、低濃度定量限界 (LLOQ)、正確さ (accuracy) と精度 (precision)、回収率とマトリックス効果、安定性、他の化合物による干渉、希釈安定性を計測した。
- ② 開発した分析法により、エペリゾン過量内服例の血清の定量分析を行った。

結果 1

- ① モノスピンカラムによる抽出後、直接 LC/MS/MS 分析を行うことで、ヒト血

清中の中枢性筋弛緩薬（エペリゾン、トルペリゾン、チザニジン）を迅速かつ効率的に同時分析できることが確認された。LOD と LLOQ はそれぞれ 0.25ng/ml、0.5ng/ml と高く、50 種類の化合物を添加後に抽出しても、定量には影響がなかった。各薬剤の日内、日間 precision (RSD)は 15%以下、accuracy は 96%以上であった。

- ② 病院到着時の血中エペリゾン濃度は 416.9 ng/ml、その後徐々に低下し、第 5 病日には検出できなくなった。血中エペリゾン濃度の減少と共に、QTc は正常化した。

【研究2：向精神薬過量内服患者におけるQT延長の危険因子】

研究方法 2

2009 年 4 月から 2012 年 3 月までに当院救急外来に来院した、経口による向精神薬過量服用成人例（18 歳以上、急性発症、血液から向精神薬が検出され、臨床的に中毒が疑われる）649 例を対象として後ろ向き観察研究を行った。

- ① 対象を $QTc < 440 \text{ ms}$ 、 $440 \text{ ms} \leq QTc < 500 \text{ ms}$ 、 $QTc \geq 500 \text{ ms}$ の 3 グループに分け、当該グループを目的変数として順序ロジスティック回帰分析を行った。説明変数は、年齢、性別、精神疾患有無、血清カリウム濃度、血清アルコール濃度、心拍数、各向精神薬血中濃度（検出せず、治療域、中毒域）。
- ② 対象を QT-脈拍ペアが QT ノモグラムの危険ラインより上（危険域）になるか否かで 2 グループに分け、これを目的変数として、それぞれの薬剤血中濃度（検出せず、治療域、中毒域）について単変量ロジスティック回帰分析を、さらに年齢、性別、血清カリウム濃度を説明変数に加えて、多変量ロジスティック回帰分析を行った。

結果 2

- ① QTc の順序ロジスティック回帰分析では、年齢、女性、血清カリウム濃度、心拍数、治療域と中毒域のフェノチアジン系抗精神病薬（治療域：OR 1.56 [95% CI, 1.02-2.39, $p = 0.039$ ；中毒域：OR 3.85 [95% CI, 1.85-8.02, $p < 0.001$ ）、中毒域の三・四環系抗うつ薬 (OR 2.39 [95% CI, 1.16-4.91], $p = 0.018$) が独立危険因子であった。
- ② QT ノモグラム上危険域となる薬剤は、調整後も中毒域のフェノチアジン系抗精神病薬および三環系抗うつ薬であった (OR 3.87 [95% CI, 1.35-11.1], $p = 0.012$ ；OR 4.94 [95% CI, 1.83-13.3], $p = 0.005$)。

結論

本研究の結果、モノスピнкаラムによる抽出後、直接 LC/MS/MS 分析を行うことで、ヒト血清中の中枢性筋弛緩薬を迅速かつ効率的に同時分析できることが

確認された。この方法は、高感度、高特異度、高精度であり、過量内服例での確定診断も可能であった。今後さらに計測例を増やし、血中濃度測定の臨床的意義について検討する必要がある。

中毒域のフェノチアジン系抗精神病薬および三環系抗うつ薬は、QTc延長の独立危険因子であり、またQTノモグラム上危険域となる危険因子でもあった。従って、これらの薬剤が中毒域である場合、QT延長とTdPの可能性に注意する必要がある。救急外来でこれらの過量内服が疑われる場合には、QTcに加えて、QTノモグラムで危険域にあるかどうかを反復して確認すべきである。

研究の背景 (Background and Introduction)

Torsades de pointes (TdP)は、多形性心室頻拍と定義され、心室細動に移行する致死的不整脈である。TdPの危険因子として心電図におけるQT間隔(QT)延長があげられる。QT延長を起こす疾患は、先天性QT延長症候群が最も頻度が高く、次に薬剤性の頻度が高い。薬剤性QT延長は、主に薬物が遅延整流性カリウムチャネル(IKr)を抑制することが原因で起こり、IKrはヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子(human ether-a-go-go related gene; hERG)によりコードされている。

QT延長を起こす薬物は抗不整脈薬、向精神薬、抗アレルギー薬、抗生物質等多岐にわたっている。救急外来には、様々な薬剤の過量内服患者が来院するが、このうち非循環作動薬の過量内服がどの程度QT延長およびTdPの危険因子となっているかについては、現在まで十分な研究がなされていない。特に過量内服例は自傷行為による場合が多く、またしばしば意識障害を伴っているため、内服した薬剤と推定内服量が不明瞭な場合が多いことが課題となっていた。そこで本研究では、高度QT延長が報告されている中枢性筋弛緩薬過量内服例に対する迅速血中濃度測定法を開発し、実際の過量内服例に対して血中濃度測定を行った(以下**研究1**)。また、救急外来来院頻度の高い向精神薬過量内服例を対象として、各薬剤血中濃度のQT延長およびTdPに対する危険性について検討した(以下**研究2**)。

中枢性筋弛緩薬は腰痛などの整形外科疾患に対して本邦でも広く用いられている薬剤である。このうちエペリゾン

(4'-ethyl-2-methyl-3-piperidino-propiofenone hydrochloride)は、脊髄とsupraspinal structuresに存在する α 線維と γ 線維の活動性を減弱することによって効果を示す薬剤である。加えて、平滑筋において、カルシウムスパイクの活動抑制によると考えられる血管拡張を起こし、抗痙攣作用を及ぼす。塩酸エペリゾン過量内服時のQT延長については、これまでほとんど報告されていな

かったが、2010 年、過量内服後に高度な QT 延長を呈し、その後 TdP を起こした症例が報告された。エペリゾンと同効能を持つイミダゾリン誘導体であるチザニジン

(5-chloro-*N*-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl benzo[c](1,2,5)thiadiazol-4-amine)は、IKr を抑制することが知られている。さらに塩酸エペリゾンと同じピペリジン誘導体であるトルペリゾン(2-methyl-1-(4-methylphenyl)-3-(piperidinyl)-1-propanone hydrochloride)も過量服用により QT 延長を起こす可能性がある。一方、これらの薬剤を迅速に同時測定する方法はこれまで報告されていない。本研究では、LC-MS/MS を使用し、エペリゾン、トルペリゾン、チザニジンに対する高感度、高特異度の迅速同時定量法を開発し、実際に塩酸エペリゾン過量内服患者における血中濃度測定を行った（研究 1：LC/MS/MS を用いた中枢性筋弛緩薬の迅速同時定量法の開発）。

向精神薬は QT 延長を起こす薬物のひとつとして知られており、治療域の抗精神薬/抗うつ薬は QT 延長、心臓突然死、致死的不整脈の危険因子である。QT 延長はまた、抗精神薬/抗うつ薬過量服用患者における心血管系有害事象の危険因子でもある。いくつかの抗精神薬/抗うつ薬では、過量服用に伴う QT 延長と TdP の症例が報告されているが、救急外来における向精神薬過量服用例において、どの過量内服薬が QT 延長と TdP の危険因子であるかは十分には検討されていない。

QT 延長を評価するために、Bazett's formula を使用した corrected QT (以下 QTc)が、心拍数の影響を調整するために広く使われている。Bazett's QTc の正常域は 440ms 以下と考えられているが、個人差がみられ、TdP のリスクは 500ms 以上の際、増大することが報告されている。また、最近 Isbister らが作成した QT-heart rate nomogram(以下 QT ノモグラム)が、TdP のリスクを評価するために使われている。薬剤性 TdP のシステマティックレビューでは、QT-脈拍ペアが QT ノモグラムの危険ラインを超えることは TdP の危険因子であり、QTc>440 または>500ms を判定基準とするよりも正確にリスク評価できると報告されている。

本研究では、自施設の救急外来に来院または救急搬送された急性向精神薬過量服用例を対象に、各向精神薬血中濃度の QT 延長および TdP に対する危険性を、QTc および QT ノモグラムを用いて検討した（研究 2：向精神薬過量内服患者における QT 延長の危険因子）。

考察と展望 1 (Discussion)

本研究の結果、モノスピнкаラムによる抽出後、直接 LC/MS/MS 分析を行うことで、ヒト血清中の中枢性筋弛緩薬（エペリゾン、トルペリゾン、チザニジン）を迅速かつ効率的に同時分析できることが確認された。またこの方法は、LOD と LL0Q がすべての化合物でそれぞれ 0.25ng/ml と 0.5ng/ml と高感度であった。また 50 種類の化合物を添加後に抽出しても、中枢性筋弛緩薬の定量には影響がなく、高特異度であった。さらに、エペリゾン、トルペリゾン、チザニジンの日内、日間精度 (RSD) は、各々 6.7-14.6、9.1-13.6、7.2-12.9%、正確さは、98.9-102.3、98.3-103.1、96.0-104.2% といずれも高精度であった。

エペリゾンの薬理的、中毒学的分析において、これまでは GC-MS と LC-MS/MS が、最近では LC-MS/MS が血清の塩酸トルペリゾンの測定に使用されている。さらに high-performance liquid chromatography と LC-MS/MS がヒト血清、血漿における塩酸チザニジンの濃度測定に使用されている。これら内服物質の診断確定のために上記のような手法が可能であるが、迅速な同時定量法は開発されておらず、本研究が初めての報告である。

Nirogi らによるチザニジンの抽出では、1 ml のヒト血清を 5 ml のジエチルエーテル-ジクロロメタンを用いて抽出、Choi らは 0.2 ml のヒト血漿からトルペリゾンを有機溶媒で抽出し、いずれもその後 LC/MS/MS によって分析している。これらの方法は、液-液抽出であり乾固と再溶解を必要とする。同様に、C18 SPE カラムを試料調整に使用しても、乾固と再溶解を必要とするため時間を要する。モノスピнкаラムは乾固体と誘導体化が必要なく直接 LC/MS/MS 分析が行える。これまで、ヒト血清中のこれら化合物をモノスピнкаラムにより同時抽出して LC/MS/MS 分析を行った報告はない。

エペリゾンが QT 延長を引き起こす機序ははっきりしていない。In vivo の研究ではニコチン、ムスカリン受容体を抑制することで心抑制を起こすとの報告がある。また同効能をもつチザニジンはホールセル・パッチ・クランプ試験で IKr を抑制することが報告されており、エペリゾンも IKr もしくはムスカリン受容体の抑制によって QT 延長が起こることが推測される。トルペリゾンの過量内服による QT 延長・TdP の報告はないが、トルペリゾン中毒の剖検例は 3 例報告されている。肉眼的、顕微鏡的にも死因は特定できず、心臓突然死であった可能性も推測された。中枢性筋弛緩薬の過量内服例は報告例がまだ少ないが、QT 延長・TdP の危険が起こる可能性は高いと考えられる。以上から、迅速かつ高精度の確定診断を同時に行う本分析法は臨床上有用と思われる。

QT 間隔は年齢、性別、人種、脈拍、血清電解質等様々な要因が影響する。本研究では臨床例への適用は 1 症例のみであり、QT 間隔と血中エペリゾン、トル

ペリゾン、チザニジン濃度との相関性は検討できていない。今後症例数を増やし血中濃度と QT 間隔の相関性、さらに種々の因子を調節した上でも血中濃度が QT 延長、TdP の危険因子となるかにつき検討する必要がある。

考察と展望 2 (Discussion)

本研究の結果では、フェノチアジン抗精神病薬が治療域もしくは中毒域であること、三・四環系抗うつ薬が中毒域であることは救急外来における急性薬物中毒患者において、背景因子、他の薬剤の影響を調整してもなお QTc 延長の独立危険因子であった。一方、非定型抗精神病薬、ベンザミド系抗精神病薬、SSRIs、SNRIs、NaSSAs、トラゾドン、リチウム、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ベンゾジアゼピンが中毒域であることは、危険因子ではなかった。非ベンゾジアゼピン系抗不安薬が治療域であることは、QTc 短縮の独立因子であった。

649 人の患者中 35 人 (5.4%) で、QT-脈拍ペアが QT ノモグラムの危険域であった。フェノチアジン系抗精神病薬、三環系抗うつ薬がそれぞれ中毒域であることは、年齢、性別、血清カリウムを調整した上でも、QT ノモグラム上危険域となる有意な危険因子であった。これらの結果は救急外来に来院するフェノチアジン系抗精神病薬（レボメプロマジン、クロルプロマジン、プロメタジン）もしくは三環系抗うつ薬の過量服用が考えられる患者において、QT 延長と TdP が起こる可能性があることを示唆している。

今までの臨床試験において IKr を抑制することにより抗精神病薬は QT 延長を起こすことが示されており、特に治療域の定型抗精神病薬が QT 延長を引き起こすとされている。向精神病薬を使用している精神疾患患者を対象に、QTc ≥ 456 mmsec を QT 延長と定義した研究では、チオリダジンが独立危険因子であった。また 18 歳以上の向精神病薬を処方されている統合失調症の患者を対象に、QTc の正常上限を 453 ms に設定した研究では、flupenthixol decanoate、クロルプロマジン、fluphenazine decanoate が危険因子であった。

一方、非定型抗精神病薬は一般的に定型抗精神病薬よりも QT 延長の危険は低いとされている。向精神病薬を処方されている統合失調症を対象とし、QTc 延長を男性 >470 ms、女性 >480 ms と定義した研究では、定型抗精神病薬であるクロルプロマジン、頸静脈投与のハロペリドールとベンザミド系抗精神病薬のスルトブリドが有意の危険因子であったが、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、zotepine などの非定型抗精神病薬は危険因子ではなかった。また、無作為化介入試験により薬剤投与前後の QTc の変化を測定した研究では、非定型抗精神病薬のオランザピン、リスペリドン、クエチアピンはチオリダジンより

QTc の延長を起しにくく、経口投与のハロペリドールと同等であったことから、定型抗精神病薬よりも安全と報告されている。この研究では、ジプラジドンはオランザピン、リスペリドン、クエチアピン と比べて QTc 延長を起しやすく、非定型抗精神病薬の中でも QT 延長の危険は薬剤によってやや異なると述べている。

現在、急性抗精神病薬過量服用における QT 延長の研究は充分なされていない。チオリダジン過量内服例では、QTc が推定内服量に依存して延長すること、またアミスルピリドの過量内服が QT 延長および Tdp の危険因子であることが報告されているが、その他の急性抗精神病薬過量が危険因子であるか否かは明らかでない。

抗精神病薬使用患者は突然死の危険が高いことが、多くの臨床研究で示されている。抗精神病薬の使用者を対象に、心臓突然死または致死的心室性不整脈の発生率を検討した研究では、オランザピンを参照とした心臓突然死または致死的心室性不整脈の調整ハザード比は定型抗精神病薬であるクロルプロマジン、ハロペリドールが有意に高く、非定型抗精神病薬のクエチアピンは低いことが報告されている。一方、定型抗精神病薬および非定型抗精神病薬を現在使用している患者は、いずれも現在使用していない患者に対して突然死の発生率が高いとの報告があり、また突然死のリスクは容量依存性に上昇する。以上の研究結果は、非定型抗精神病薬使用者は定型抗精神病薬使用者よりも QT 延長を来しにくいが、必ずしも突然死の危険が低いとは言えないことを示しており、抗精神病薬使用者の突然死には TdP 以外の様々な要素が関与していることが示唆される。

本研究では、向精神病薬過量内服患者において、フェノチアジン系の定型抗精神病薬の血中濃度が治療域または中毒域であることは、QTc 延長の独立危険因子であり、一方非定型抗精神病薬の血中濃度が中毒域であることは有意の独立危険因子ではなかった。QT ノモグラムを基準とした場合も、フェノチアジン系抗精神病薬の血中濃度が中毒域であることは QT ノモグラムで危険域となる有意な危険因子であったが、中毒域の非定型抗精神病薬は危険因子ではなかった。従って、救急外来の薬物過量内服患者では、フェノチアジン系抗精神病薬の過量内服には Tdp の潜在的危険性があり、一方非定型抗精神病薬の過量内服では危険性がより少ないと推測される。ハロペリドール（特に経静脈投与）は、QT 延長および Tdp の危険因子とされているが、本研究ではブチロフェノン系抗精神病薬の検出例は 2 例のみで、血中濃度が中毒域を示したものはなかったため検討項目から除外した。また、特に QT 延長を来しやすい定型抗精神病薬のチオリダジンは日本では販売が承認されておらず、本研究で使用例はなかった。また、本研究ではベンザミド系抗精神病薬は QTc 延長の独立危険因子ではなかったが、

検出されたのは QT 延長の報告が少ないスルピリドのみであった。QT 延長と TdP を来しやすいベンザミド系抗精神薬のうち、アミスルピリドは日本では販売が承認されておらず、スルトプリドも本研究では検出例がなかった。従って、今回の研究結果からスルピリド以外のベンザミド系抗精神薬過量内服による QTc 延長の危険性は評価できない。

本研究で中毒域の血中濃度が検出されたフェノチアジン系抗精神病薬はレボメプロマジン、クロルプロマジン、プロメタジンであった。チオリダジンやアミスルピリドとは異なり、これらのフェノチアジン系抗精神病薬の過量内服が Tdp の危険因子であるという明らかな証拠はこれまで報告されてこなかった。しかし、本研究の結果は、これらの薬剤の過量内服もまた Tdp の危険因子であることを示している。

抗うつ剤の使用が QT 延長を来すという報告は多い。向精神薬使用者の心電図をフォローアップした研究では、三・四環系抗うつ剤の使用者では不使用者より QTc が長かった。抗うつ剤かメサドンを処方されている成人患者を対象とした研究では SSRI のシタロプラム、エスシタロプラム、三環系抗うつ薬のアミトリプチリンが QTc 延長に有意に影響していたが、SNRI/NaSSA は有意ではなかった[13]。QT ノモグラムおよび QTc を基準に用いた抗うつ剤過量内服患者の検討では、シタロプラム過量内服例は他の薬剤と比較して QT-脈拍ペアが有意にノモグラム上になりやすく、また QTc $\geq$ 440 ms にもなりやすいが、SNRI/NaSSA は有意でないことが示されている。以上から、抗うつ剤の中でも、三環系抗うつ薬と SSRI のシタロプラムおよび類似薬剤が、特に QT 延長を来しやすいと考えられる。また、三・四環系抗うつ薬、SSRI/SNRI/NaSSA 以外の抗うつ剤であるトラゾドンは、過量内服例で QT 延長の報告が数例あるが、比較的 QT 延長を来しにくい薬剤とされている。リチウム使用者のうち QTc の延長しているものは、血中濃度が中毒域の場合が多いとされているが、TdP の報告は見られていない。

抗うつ剤使用患者に突然死が多いとの研究結果も多い。院外心肺停止患者を対象とした研究では、対象の15.2%が院外心停止時に抗うつ薬治療を受けていた。特にシタロプラムが最もよく使用されており(50.8%)、三環系抗うつ薬と SSRI、特にノルトリプチリンとシタロプラム、は院外心停止の危険因子であったが、SNRIs と NaSSAs は危険因子ではなかった。また、TdP 症例のシステマティックレビューでは、三・四環系抗うつ薬のアミトリプチリンとマプロチリン内服例の報告が多かった。突然死の症例を対象にした症例対照研究では、突然死のオッズ比は SSRIs が有意に高く、三環系抗うつ薬は有意でなかったとされているが、この研究の SSRIs にはシタロプラムが多く含まれていた。

これらの研究結果から、三・四環系抗うつ薬および SSRI（特にシタロプラムとその類似薬剤）の使用者は QT 延長を来しやすく、また不使用者に比べて突然

死の潜在的危険が高いと考えられる。なお、三環系抗うつ薬はIKrの他に、ナトリウム、カルシウムチャンネルをブロックしwide QRSを伴うQT延長をきたすことが報告されている。

本研究では、向精神薬過量内服患者において、三・四環系抗うつ薬の血中濃度が中毒域であることは、QTc延長の独立危険因子であったが、中毒域のSSRIs、リチウム、他の抗うつ剤（SNRIs、NaSSA、トラゾドン）は独立危険因子ではなかった。また、QT ノモグラムを基準とした場合にも、三環系抗うつ薬の血中濃度が中毒域であることはQT-脈拍ペアがノモグラム上危険域となる有意の危険因子であったが、中毒域のSSRIs、リチウム、他の抗うつ剤（SNRIs、NaSSA、トラゾドン）は危険因子ではなかった。従って、救急外来の薬物過量内服患者では、三環系抗うつ薬の過量内服にはTdPの潜在的危険性があるが、SSRI、リチウム、SNRIs、NaSSA、トラゾドンなど他の抗うつ薬過量内服では危険性がより少ないと考えられる。中毒域のSSRIsがQT延長の危険因子でなかった原因の一つは、SSRIsの中で特にQT延長と突然死を来しやすいシタロプラムおよび類似の薬剤が本研究では検出されなかったためと考えられた。

本研究のLimitationは、以下のとおりである。薬物血中濃度測定に使用した血液検体、QTcおよびQT-脈拍 ペアの計測に用いた心電図は、ともに来院時のものであり、一時点での評価である。多くの患者で服用の正確な時刻が不明であり、薬剤の体内動態についても検討しなかった。またQT ノモグラムを用いた解析では、QT-脈拍ペアがノモグラムの危険域となった症例が35例と少なかったため、同時に服用した他の薬剤による交絡を調整できなかった。さらに本研究の対象はほとんどが日本人であり、人種による影響は検討していない。

結論 (Conclusion)

モノスピンカラムによる抽出後、直接LC/MS/MS 分析を行うことで、ヒト血清中の中枢性筋弛緩薬（エペリゾン、トルペリゾン、チザニジン）を迅速かつ高精度・高特異度で同時分析できる。この分析法は、QT 延長・TdP の危険が高いこれら薬剤過量内服例の確定診断に有用と思われる。

救急外来で急性向精神薬過量内服患者を診療する際には、特にフェノチアジン系抗精神病薬（レボメプロマジン、クロルプロマジン、プロメタジン）および三環系抗うつ薬の過量内服によるQT延長とTdPの可能性に注意する必要がある。これらの過量内服が疑われる場合には、QTcに加えて、TdPの発生をより正確に予測できるIsbisterの QT ノモグラムで危険域にあるかどうかを反復して確認すべきである。