

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3年4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 渉	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	杏林大学医学部付属病院薬剤部

(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、

- ① 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
- ② 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。

お薬を服用中に、不整脈が発生することがあります。また、不整脈を治療するための薬により、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。

お薬を服用中に、「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」、「失神」、「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に受診できるようにしておいて下さい。

1. ^{しんしつひんぱく}心室頻拍とは？

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、こ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、分子標的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」、「失神」、「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に受診できるようにしておいて下さい。

発作が起きている時には心電図で確認ができ、発作が起きている時で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 β 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チャンネル遮断を有する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で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（2 g 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 2 g 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			成 分 名
I	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
II		交感神経 β受容体遮断作用			プロプラノロール など
III		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
IV		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、脂質異常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 間隔が正常化せずに、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、

- ① 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）
- ② 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）
- ③ 徐脈
- ④ 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
- ⑤ 心筋梗塞、心不全や心肥大などの心疾患
- ⑥ 糖尿病（K 電流が減少することが報告されている）
- ⑦ 患者の薬物代謝系の障害（原因薬剤の血中濃度の上昇）
- ⑧ 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）
- ⑨ 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）
- ⑩ 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。

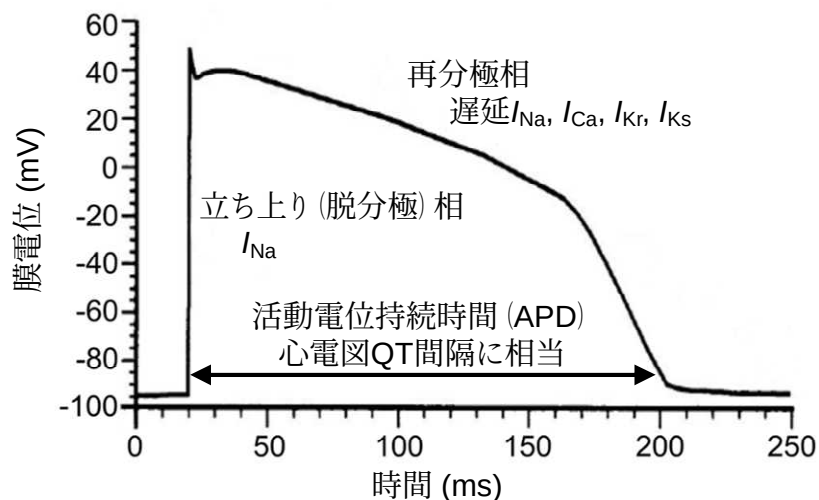
(4) 発症メカニズム

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）

- ①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。
- ②強力な Na チャ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）

- ①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。
- ②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。

③患者は動悸やめまいを訴え、意識消失を引き起こす。

④K 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

- ① 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。
- ② 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。
- ③ QT 間隔延長の原因として徐脈が関与している場合は、β 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 から開始：適宜調整）もしくは右心房からの人工ペーシ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。

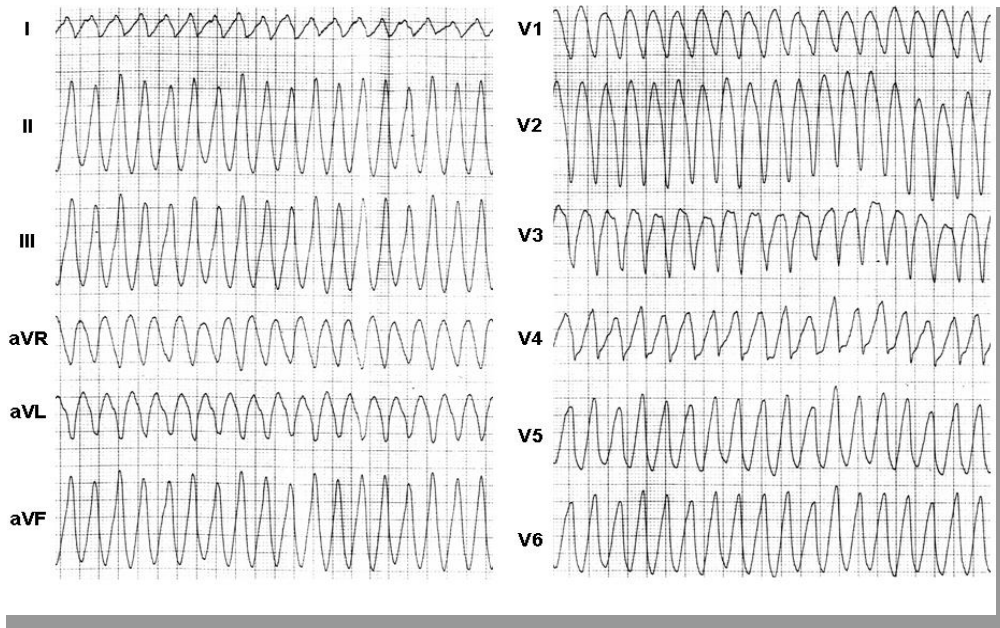
6. 典型的症例概要

【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/日が始動された。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

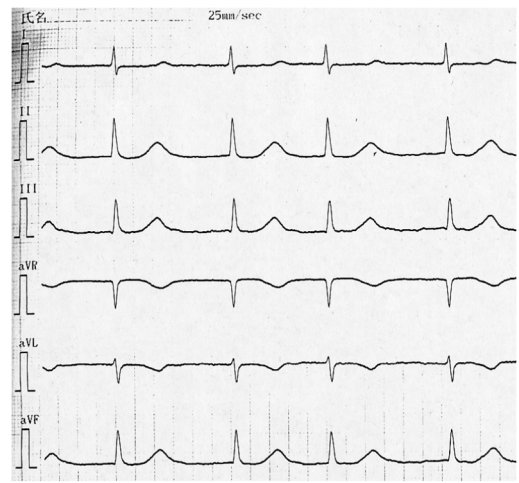


図 3C



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。

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ないうことに留意。

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. 23.0 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 (2019年 8月集計)	心室性頻脈	ピルシカイニド塩酸塩水和物	12
		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
		ゲムシタビン塩酸塩	2
		デクスメデトミジン塩酸塩	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	33
		合 計	72

平成30年度 (2019年 8月集計)	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
		ペプリジル塩酸塩水和物	2
		ペムブロリズマブ（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.23.0 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/Q T 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 (Preferred 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 (Preferred Term) 心室性頻脈性不整脈	Ventricular tachyarrhythmia

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 23.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27～令和元年度 （令和2年8月集計）	心室性頻脈	精神神経用剤(117)	27
		不整脈用剤(212)	6
		高脂血症用剤(218)	1
		その他の化学療法剤(629)	1
	心室性頻脈性不整脈	合計	35
		合計	0

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考 4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和 55 年 5 月 1 日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成 16 年 4 月 1 日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡の時から2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を

購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)