

## 携帯型心電計を用いた薬局薬剤師による QT 延長薬のリスク管理

篠崎 幸喜

Risk Management of QT-prolonging Drugs by Community Pharmacists  
by Using a Mobile Electrocardiograph

Kohki SHINOZAKI

Hikuma Pharmacy, 5-17-8 Hikuma, Naka-ku, Hamamatsu, Shizuoka 430-0901, Japan

(Received May 27, 2010; Accepted July 30, 2010; Published online August 6, 2010)

Prolongation of the QT interval is associated with a high risk of serious arrhythmia, i.e., torsades de pointes (TdP). However, in many cases, the QT-prolonging drug(s) is prescribed without performing a thorough check-up of the patient's condition, especially an electrocardiogram. In addition to patient interview, we used an electrocardiogram obtained with a mobile electrocardiograph (RMH-ECG) in a community pharmacy in order to improve the risk management for QT-prolonging drugs. A comparison of the results obtained using RMH-ECG (modified I) and 12-lead ECG (I) revealed that both corrected QT (QTc) values were almost identical, and the correlation coefficient was 0.96. In one month, 5 of 948 patients who visited our pharmacy and continuously took QT-prolonging drugs had additional risk factors for TdP (advanced age, female, and drug-drug interaction). We monitored the QT interval of one of these patients. She had received erythromycin for 19 months along with other drugs metabolized by a P450 (CYP3A4); benidipine and prednisolone (for over 2 years), and tacrolimus (for 13 weeks). Three RMH-ECG tests at every 2 weeks revealed that QTcs were normal (0.43–0.45 s); therefore, we dispensed drugs without any change in the prescription. Approximately 1 in 1200 individuals has a prolonged QT interval without any subjective symptoms, and the time window of drug-induced TdP is considered to be from several hours to months after taking these drugs. Therefore, we think that an ECG test should be performed in community pharmacies before dispensing QT-prolonging drugs and that the QT interval should be monitored.

**Key words**—mobile electrocardiograph; community pharmacy; QT-prolongation

## 背景と目的

「ハイリスク薬」の概念が提唱、調剤報酬化され、薬剤師による薬剤のリスク管理への期待と責任が増大している。一方で、「ハイリスク薬」への明確な分類はなされていないが、服用により QT 間隔の延長を来す可能性がある薬剤 (QT 延長薬, Table 1)<sup>1,2)</sup> も、致死性の不整脈である torsade de pointes (TdP) を発現する可能性があるためハイリスクとなり得る。薬剤性の TdP 発現の頻度に関する知見は少ないが、QT 延長薬で 0.001–8%,<sup>1)</sup> 抗不整脈薬で 2.0–8.8%<sup>3)</sup> とされている。

一方で、Table 1 に示したように QT 延長薬は抗不整脈薬等の心疾患に対する薬剤に限らないため注意が必要である。実際、抗ヒスタミン薬 (トリルダ

ン) や胃腸機能改善薬 (アセナリン) 等、TdP の発現や相つぐ死亡例の報告のため市場から撤退したケースもある。<sup>4)</sup> この状況を受け、医薬品臨床開発のガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」<sup>5)</sup> が作成され、平成 22 年 11 月以降に申請される医薬品についてはこの適用を受ける。一方で、従来の薬剤は QT 間隔への影響に対する検討がかならずしも十分ではないと考えられる。

TdP の発現には QT 延長も含めいくつかの危険因子が存在する (Table 2)。<sup>1)</sup> 日常診療においてはこれらを踏まえた上で QT 延長薬が処方されているであろう。しかしながら、多くの場合、特に急病等で QT 延長薬を処方する前に心電図 (ECG) 検査を行い、QT 延長や徐脈の有無等を確認するという状況にはないのが実情であろう。場合によっては QT 延長や TdP 発現のリスクがあることや相互作

Table 1. QT-prolonging Drugs

一般名	商品名 (代表薬)
Disopyramide	リスモダン®
Quinidine	硫酸キニジン®
Procainamide	アミサリン®
Amiodarone	アンカロン®
Sotalol	ソタコール®
Droperidol	タラモナール®
Chlorpromazine	コントミン®
Haloperidol	セレネース®
Pimozide	オーラップ®
Domperidone	ナウゼリン®*
Probucol	シンレスタール®
Clarithromycin	クラリス®
Erythromycin	エリスロシン®
Pentamidine	ベナンボックス®
Sparfloxacin	スパラ®

Modified from the AHA scientific statement.<sup>1)</sup> \*There is no description of the QT-prolongation in its package insert. However, there are some reports of the event.<sup>2)</sup>

Table 2. Risk Factors for Drug-induced Tdp

QTc > 500 ms
QT 延長薬の併用, 急速静注
心疾患 (うっ血性心不全, 心筋梗塞等)
高齢 (65 歳以上)
女性
電解質異常 (低 K 血症, 低 Mg 血症, 低 Ca 血症)
利尿薬 (心疾患や低 K 血症, 低 Mg 血症等と関連)
肝代謝能低下 (肝機能障害, 薬物相互作用)
徐脈 (洞性徐脈, 心ブロック等)
遺伝子異常 (先天性 QT 延長症候群)
遺伝子多型 (心室再分極予備力の低下)

Modified from the AHA scientific statement.<sup>1)</sup>

用によりそのリスクが高まることに対する検討が不十分のまま処方されている可能性も否定できない。

処方せんを受ける薬局薬剤師としては、投薬時に危険因子を確認することが重要であり、われわれも細心の注意を払って患者インタビューや服薬指導を行っている。可能ならば血液検査値の確認も行い、リスク管理に活かしている。今回、われわれは QT 延長薬に対するリスク管理のさらなる向上を目指し、新たに薬局内にて ECG 検査を行う試みを開始したのでここに報告する。

## 方 法

ECG 検査は携帯心電計リードマイハート PLUS (RMH) (RMH-ECG) (修正心電図第 I 誘導),<sup>6)</sup> Kenz Cardico 1208 (12 誘導 ECG) にて行った。対象は薬剤性 TdP 発現の危険因子を多数持つ QT 延長薬服用患者及び希望者とした。検査の実施については RMH-ECG の場合は薬剤師の補助の下、対象者自身が行い、12 誘導 ECG の場合は看護師が行った。検査場所は診療所診察室又は薬局投薬口とした。検査時期は QT 延長薬投薬前又は随時とした。検査時間は 10-30 秒とした。解析は付属ソフトにて行った。RMH-ECG の場合、基線の乱れの少ない 5 心拍以上の領域を選択し QT を求め、その領域が複数ある場合はそれらの平均値を算出した。また、QT は心拍数の影響を受けるため、それを補正した QT (QTc) も求めた (Bazett 法)。<sup>5)</sup> RMH-ECG の場合、付属ソフトでの波形認識が不十分な場合は接線法<sup>7)</sup>にて QT を求め、Bazett 法にて QTc を算出した。評価は QT 延長に関するガイドライン<sup>3,5)</sup>を参考に、QT/QTc > 0.45 秒 (s) (男性), > 0.46 s (女性) を QT 延長, 40 拍/分 (bpm) 以下を徐脈とし、所見を認めた場合は疑義照会又は医療機関に紹介することとした。

血液検査値については、RMH-ECG 検査対象者が持参したデータ [医療機関にて採血後、検査会社 (株) エスアールエル) にて測定したもの] を参照した。

なお、データの論文化については当該患者からの同意を得ている。

## 結 果

**1. RMH-ECG の QTc は 12 誘導 ECG の QTc とよく相関する** まず、RMH で得られる QTc と 12 誘導で得られる QTc との一致の程度を調べた。希望者 8 名について、診療所内にて 12 誘導 ECG 検査を実施した直後、RMH-ECG 検査を実施した。Figure 1 上段に 12 誘導 ECG の一例を、下段に RMH-ECG の一例を、Fig. 2 に両 ECG により得られた QTc を示した。QTc が 0.40 s 以上で多少のバラツキを認めたものの、相関係数は 0.96 ( $p < 0.001$ ) と良好であった。

**2. QT 延長薬を継続服用かつ他の薬剤性 TdP 発**



Fig. 1. Comparison of the Results of 12-lead ECG (I; upper) and RMH-ECG (lower)  
Both QTcs were 0.37 s.

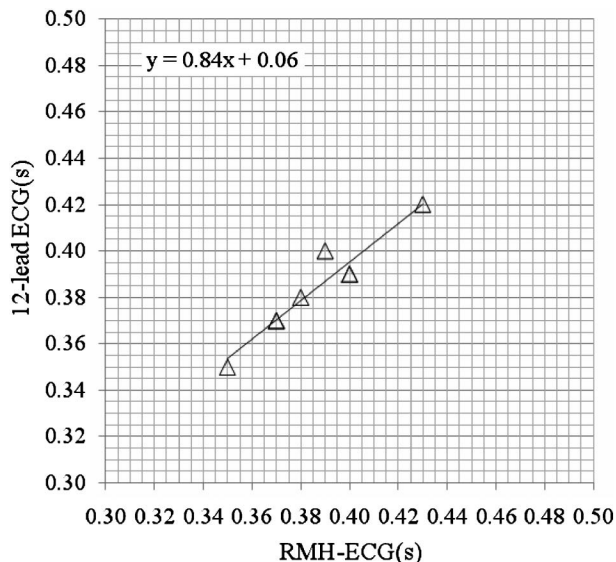


Fig. 2. Comparison of QTcs Obtained Using 12-lead ECG and RMH-ECG  
The correlation coefficient was 0.96 ( $p < 0.001$ ).

現危険因子を多数持つ患者の検索 今回、QT 延長薬を継続服用かつ他の薬剤性 TdP 発現危険因子として、高齢、女性、QT 延長薬との相互作用を持つ患者に着目した。平成 22 年 4 月の 1 ヶ月間において当薬局に来局した患者 948 名について該当患者を検索したところ、5 名存在した (Table 3)。

3. QT 延長薬継続服用中である患者の QT モニタリング 2. による検索で該当した一例 (Table 3 の No. 1) について QT のモニタリングを行った。

この患者は慢性気管支炎にて QT 延長薬の 1 つであるエリスロマイシン (400 mg/日) を初回の RMH-ECG 検査までに 1 年 9 ヶ月間継続服用中であった。相互作用薬 (主に CYP3A4 代謝によるもの)<sup>8)</sup> であるタクロリムスは、RMH-ECG 測定前までに 1 mg/日を 5 週間、2 mg/日を 8 週間服用していた。ベンジピン塩酸塩 (4 mg/日) 及びプレドニゾロン (2 mg/日) はエリスロマイシン追加以前よ

Table 3. Patients Who Visited Our Pharmacy and Had Several Risk Factors for Drug-induced TdP in Addition to Being of Female

No.	QT drug	age	Interaction drugs
1	Erythromycin	65	Tacrolimus Benidipine Prednisolone
2	Erythromycin	68	Amlodipine
3	Clarithromycin	68	Amlodipine
4	Disopyramide	85	Diltiazem
5	Domperidone	90	Tiapride

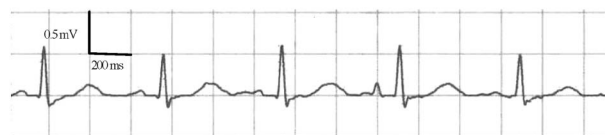


Fig. 3. ECG of a Patient with Several Risk Factors (Advanced Age, Female, Drug-Drug Interactions in Addition to Administration of the QT-prolonging Drug Erythromycin) for TdP  
QT was 0.34 s; heart rate, 104 bpm; and QTc, 0.45 s.

り服用していた。その他の併用薬は、アレンドロン酸ナトリウム (5 mg/日)、アルファカルシドール (0.75 μg/日)、乳酸カルシウム (2 g/日)、ロキソプロフェンナトリウム (180 mg/日)、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物 (45 mg/日)、チオトロピウム (18 μg/日) であった。

ECG 検査第 1 回目時に得た血液検査値は、AST: 29 U/l, ALT: 14 U/l, γGTP: 26 U/l, BUN: 14.3 mg/dl, CRE: 0.58 mg/dl, Na: 140 mEq/l, Cl: 98 mEq/l, K: 3.5 mEq/l, Ca: 8.9 mg/dl であった。血清 K 低値も薬剤性 TdP 発現の危険因子の 1 つ (Table 2) であるが、この値は正常 (3.6–5.0 mEq/l) 下限程度であった。

2 週毎の来局時、薬局投薬口にて RMH-ECG 検査を行った (Fig. 3)。QT は 0.33–0.34 s、心拍数は 96–104 bpm、QTc は 0.43–0.45 s で推移した。QT/QTc 延長、徐脈はみられず、自覚症状もないため処方通りの投薬を実施した。

### 考 察

1. 町の薬局でも ECG 検査による薬剤リスク管理が可能 RMH-ECG の QRS 幅、ST 部分については 12 誘導 ECG と相関することは既に確認さ

れている。<sup>6)</sup> 今回、RMH-ECG 検査にて得た QTc が、調べた範囲内において 12 誘導とほぼ一致かつよく相関することを初めて示した。したがって、RMH-ECG は、ECG の第一次検査という位置づけで薬局にて実施する検査としては十分有用であると考え、異常所見がみられた場合は疑義照会や医療機関に紹介し精査を依頼するとよいと考える。両 ECG の比較データをさらに蓄積し、必要に応じ補正をすることでより精度の高い判定が可能になろう。

今回、薬局にて投薬時に ECG 検査を実施するという試みに対して、検査を勧めた患者の反応は良好で、拒否例は出なかった (6 例中 0 例)。また、当薬局において、薬剤性 TdP 発現リスクを多数持った患者が存在することを示した。したがって、町の薬局にて ECG 検査を行い薬剤のリスク管理を行っていくことは現実的であり実践可能であると考え。

実際、薬局において携帯型心電計を業務に使用している例<sup>9,10)</sup> もあり、携帯型心電計の有用性に関する報告<sup>11)</sup> も出つつあるが、QT 延長に着目したリスク管理の実施例としては本報告が初となる。今回、QT/QTc に的を絞ったが、ECG で得られる他の情報 (QRS 幅, ST 等) の活用も可能であろう。

**2. ECG 検査意義** 投薬前の QT 延長は TdP 発現の危険因子 (Table 2) であり、明確な閾値は不明なものの、QTc が 10 ms 延長する毎に TdP 発現リスクが 5-7% 増加するとの報告がある。<sup>1)</sup> 先天性の QT 延長症候群患者数は、米国では 5000-7000 人に 1 人であり、発症時期は生涯を通じてのようである。<sup>12)</sup> 日本ではその総数は明らかにされていないが、無症状の QT 延長を示す例は 1200 人に 1 人程度とされている。<sup>13)</sup> したがって、薬局において QT 延長薬の投薬前に ECG 検査を行うことは有意義であり、無症状の先天性 QT 延長患者を捉える可能性もある。この意味において、QT 延長薬服用患者全例について ECG 検査を行うのが理想的ではあるが、数的・時間的観点から当薬局では非現実的であった。したがって、われわれは危険因子をより多く持つ患者に着目した。QT 延長の機序の説明として「心室再分極予備力 (repolarization reserve)」の概念があるが、危険因子が多いほどそれが障害され、QT 延長が顕在化されると考えられるためである。<sup>1,14)</sup>

薬剤性 QT 延長の好発時期は服用後数時間程度か

ら数ヵ月程度とされている。<sup>15)</sup> 今回の症例においては、薬剤性 QT 延長の危険因子を多数持ち、かつ、QT 延長薬の相互作用薬が増量になって 2 ヶ月と好発時期であった。調べた範囲において ECG は正常であったが、少なくとも好発時期の間は継続して QT モニタリングをすることが重要であろう。

一方で、患者の ECG 検査意義に対する理解が不十分であると、心臓に影響する怖い薬を飲まされるのではないかとの疑念から、服薬コンプライアンスの低下も招き得ることも考慮すべきである。ECG 検査意義の十分な説明が求められる。また、ECG 検査に対する薬剤師の責任意識も重要であり、十分な研鑽と医療機関との連携が求められる。しかしながら、それらがうまくできれば、患者さんとのよりよい関係につながり、より根拠を持った疑義照会や服薬指導が可能になるだろう。

**謝辞** 本報告に全面的に協力して下さった、はやかわクリニックの皆様、小野田由美子さんを始めひくま薬局の皆さんに感謝致します。

## REFERENCES

- 1) Drew B. J., Ackerman M. J., Funk M., Gibler W. B., Kligfield P., Menon V., Philippides G. J., Roden D. M., Zareba W., *Circulation*, **121**, 1047-1060 (2010).
- 2) Drolet B., Rousseau G., Daleau P., Cardinal R., Turgeon J., *Circulation*, **102**, 1883-1885 (2000).
- 3) The Japanese Circulation Society, *Circ. J.*, **71** (Suppl.), 1257-1270 (2007).
- 4) Kamiya K., *Farumasia*, **43**, 1097-1102 (2007).
- 5) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T091029I0030.pdf>, cited 31 August, 2010.
- 6) ReadMyHeart PLUS manual and manufacturer data.
- 7) MacLaughlin N. B., Campbell R. W. F., Murray A., *Br. Heart J.*, **74**, 84-89 (1995).
- 8) Sugiyama Y., Hisaka A., Ohno Y., Suzuki H., Maeda K., *PharmaTribune*, **1** (Suppl.), 2009.
- 9) Okumura T., Sakakibara M., Oguri M., Shimada S., Okada K., Sawamura A., Arai K., Horie M., Itou M., Ashihara T., Inagaki K., Abstracts of papers, the 17th Annual

- Meeting of Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences, Gunma, September 2007, p. 357.
- 10) Hazama K., "Yakuzaishi no tameno Vital Sign," NANZANDO Co., Ltd., Tokyo, 2010.
  - 11) Kasahara Y., *J. Clin. Lab. Inst. Reag.*, **32**, 3–8 (2009).
  - 12) Kanbara K., Motomiya T., Takemura H., Tsunematsu N., Mochida Y., Abstracts of papers, the 104th Annual Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine, Osaka, April 2007, p. 130.
  - 13) The Japanese Circulation Society, *Circ. J.*, **69** (Suppl.), 1253–1265 (2005).
  - 14) Kamiya K., *Saishin Igaku*, **60**, 2309–2316 (2005).
  - 15) Ministry of Health, Labour and Welfare, (<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905019.pdf>), Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Web, cited 25 May, 2010.