

統合失調症患者を対象とした抗精神病薬とQT間隔との関連の検討

QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia.

尾関祐二^{1,2}、藤井久彌子¹、栗本直樹³、山田尚登³、大川匡子⁴、青木建亮⁵、高橋 淳⁵、
石田展弥⁶、堀江 稔⁷、功刀 浩²

1. 獨協医科大学 精神神経医学講座
2. 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部
3. 滋賀医科大学 精神医学講座
4. 滋賀医科大学 睡眠医学講座
5. 水口病院
6. 琵琶湖病院
7. 滋賀医科大学 呼吸循環器内科

【目的】

抗精神病薬は稀ではあるが突然死を引き起こし、その原因の一つとして致死性不整脈がある。心電図のQT間隔は致死性不整脈の予測因子であることから、抗精神病薬とQT間隔の関係は古くから注目されている。しかし、抗精神病薬がQT間隔を延長するとの情報の多くは治験段階のものや症例報告に基づくものであり、第二世代抗精神病薬など新規の向精神薬が使用されるようになってからは大規模な調査は少ない。このため我々は実際に治療を受けている患者を対象に内服状況とQT間隔の関連を検討した。

【対象・方法】

精神科病院に入院中の統合失調症患者1017人(男性:534人、女性:483人)を対象に、QT間隔を調べた。QT間隔は心拍数に影響を受けるため、RR間隔で補正したQTcを用いた(Bazettの補正式[$QTc = QT/RR^{1/2}$])。内服薬とQTcとの関連は、各薬剤を標準薬へ等価換算を行った上で比較した。すなわち、抗精神病薬はクロルプロマジン、抗パーキンソン薬はビペリデン、ベンゾジアゼピン系薬物はジアゼパムに換算した。バルプロ酸、カルバマゼピン、炭酸リチウムも同時に検討した。抗精神病薬に関しては、個々の薬剤投与量とも関連を検討した。

【結果】

QTcが男性で470msec以上、女性で480msec以上の異常値を示した患者は23人(2.6%)であった。等価換算した各薬物、性別、年齢を独立変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、抗精神病薬とQTc延長との間に有意な関連が見られ、変数減少法を用いた補正による100mgあたりのQTc延長に対する相対危険度は1.07($p < 0.001$)であった。

各抗精神病薬とQTc延長との関連をロジスティック回帰分析で検討したところ、ハロペリドール静脈内投与、クロルプロマジン、スルトプリドの経口投与が用量依存的にQTc延長を引き起こすことが示された。ハロペリドール2mg静脈内投与、クロルプロマジン100mg経口投与及びスルトプリド100mg経口投与で、各々のQTc延長の相対危険率は1.29 ($p < 0.001$), 1.37 ($p < 0.005$) 1.45 ($p < 0.001$)であった。

QTc間隔を連続変数として、各抗精神病薬とQTc間隔との関連を重回帰分析にて検討したところ、ハロペリドール静脈内投与、クロルプロマジン、レボメプロマジン、スルトプリドが、用量依存的にQTc間隔を延長させることが明らかになった。

【考察】

我々の結果からは、これまで同様、第一世代抗精神病薬の一部にQT間隔延長させる作用があることが確認され、第二世代抗精神病薬は致命的な不整脈を原因とした突然死を起こす可能性が比較的低いと推測された。しかし第一世代と第二世代の抗精神病薬で突然死のリスクに変わりはないとする大規模調査があり、そうした報告との関係を今後検討する必要がある。