

Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc Interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death

Alexander H. Glassman, M.D., J. Thomas Bigger, Jr., M.D.

The American Journal of Psychiatry; Nov 2001; 158: 1774-1782

〔目的〕

抗精神病薬に伴う torsade de pointes と突然死のメカニズムを概説し、危険性を明確にする。

〔背景〕

torsade de pointes は悪性の心室性不整脈で、失神や突然死に関連している。1966年に初めて記載されて以降、循環器薬や先天性 QT 延長疾患に限定された問題と見なされてきた。しかし、1990年に第二世代抗ヒスタミン薬 terfenadine に関連した torsade de pointes の最初の報告がなされて以来、非循環器薬が心疾患のない健常人に不整脈を引き起こす可能性が明らかになった。現在では、別の第二世代抗ヒスタミン薬 astemizole、抗マラリア薬(キニーネ、halofantrine)、抗真菌薬(スパルフロキサシン、grepafloxen)、マクロライド系抗菌薬(エリスロマイシン、クラリスロマイシン)、消化管運動促進薬 cisapride、そして、抗精神病薬でも torsade de pointes が引き起こされることが明らかになっている。

〔方法〕

torsade de pointes の元々の概念や家族性と薬剤誘発性の区別、torsade de pointes や突然死における非循環器薬の役割の認識について概説する。

QTc 延長、K チャネル、QT 延長症候群と薬剤の両方からの torsade de pointes に関する evidence を概説する。

抗精神病薬による torsade de pointes に関するリスクを分析し、健常群と統合失調症群での疫学的データに基づいて突然死の頻度を推定する。

〔結果〕

torsade de pointes を引き起こす全ての薬剤は QTc 間隔を延長し、整流 K チャネル(I_{Kr} チャネル)に結合するが、関連は明確ではない。

torsade de pointes や突然死の予測は、用量依存性、500msec を超える QTc 延長のパーセンテージ、薬剤相互作用のリスクを分析することによって、改善される可能性がある。

不測の突然死は、抗精神病薬投与群は健常群よりも約 2 倍の頻度で起こるけれども、観察人年 1 万あたり 10-15 に過ぎない。

〔結論〕

ピモジド、sertindole、ドロペリドール、ハロペリドールは torsade de pointes と突然死を引き起こすことが実証されている。最も高リスクなのは thioridazine である。

オランザピン、クエチアピン、リスペリドンとの関連はなかった。

Ziprasidone は QT 間隔を延長するが、torsade de pointes や突然死を招くことを示唆する evidence はない。

広範な使用だけが、Ziprasidone が全く安全であることを証明することができる。

これまでのところ、全ての抗精神病薬が重篤な有害事象を引き起こす可能性がある。

治療のリスクと有効性のバランスをとることが精神医学にとって課題である。