薬物誘発性QT延長と不整脈

3. Thorough QT/QTc自動計測と手動計測の問題点

笠巻祐二^{*1} 太田昌克^{*1} 飯島 潔^{*1} 渡辺一郎^{*1}
小沢友紀雄^{*1} 平山篤志^{*1} 山来 貴^{*2} 金子睦雄^{*2}

ICH(日米EU三極医薬品規制調和国際会議)-E14ガイドラインにより、新薬開発に際して、QT/QTc延長リスクの綿密な検討が義務づけられるようになってきた。今回われわれは、より厳密なQT計測のための新しいソフトを開発し、QT計測の基本的な問題点について検証した。フクダ電子社製QT計測ソフトQTD-2で自動計測し、さらに選択した1心拍の全誘導のQT間隔の自動計測値と手動計測(修正)値を比較検討した結果、接線法のQT間隔は、自動・手動ともに微分法に比べて短く、修正値は小であった。一方、微分法のQT間隔は、接線法に比べて目視計測に近いが、修正値は大であった。誤差要因は接線法ではT波高の大小、基線と接線の定義、微分法では筋電ノイズ、また両方法ともドリフト、低振幅、T波形状などが主であった。12誘導の各誘導の計測値では、IIとV₃~V₆で修正が少なかった。Thorough QT/QTcの計測には、測定者間の差が小さく再現性に優れた接線法もしくは目視計測に近い微分法のいずれかをを用い、記録・計測マニュアルを作成したうえでQT計測に精通した判読者の目視による修正を加えるのがよいと思われる。また、ノイズの少ない綺麗な心電図を記録し、計測しやすい心拍・誘導を厳選して、計測することも重要である。(心電図, 2008 ; 28 : 202~209)

Keywords

- Thorough QT/QTc
- Tangent method
- Differential threshold method
- Automated measurement
- Manual measurement

*1 日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1)

*2 フクダ電子株式会社 心電開発部

I. はじめに

1995年に米国で発生した抗ヒスタミン剤により致死的心室性不整脈から心停止に至った医療事故を契機に開発段階における臨床試験で心臓安全性、特に、QT/QTc間隔に対する薬剤の影響を検討することの重要性が唱えられた^{1), 2)}。本邦でも2005年5月の日

Drug-induced long QT syndrome and arrhythmia

Comparison of automated measurement and manual measurement in thorough QT/QTc interval

Yuji Kasamaki, Masakatsu Ohta, Kiyoshi Iijima, Ichiro Watanabe, Yukio Ozawa, Atsushi Hirayama, Takashi Yamaki, Mutsuo Kaneko

図1
接線法による計測方法

図2
微分法による計測方法

米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)において日米EUで合意されたE14ガイドラインにより、現時点で規制化されていないものの、新薬開発に際して、QT/QTc延長リスクの綿密な検討が義務づけられるようになってきた。QT/QTc延長によって致死的心室性不整脈が発生するということは既知の事実であるため、QT/QTc間隔の正確な計測はきわめて重要といえる。現在、QT/QTc計測法にはいくつかの方法が存在するものの、いずれも一長一短である。そのような状況において、Thorough QT計測という視点での標準化された方法は現段階ではない。E14ガイドラインによれば、Thorough QT試験におけるQT/QTc判読に関して、半自動化計測方法(判読

者と解析ソフトの組み合わせ)は、適切な保証があれば受け入れ可能としている。今回われわれは、綿密で客観的な、Thorough QT計測を念頭に置いた自動解析ソフトを開発し、微分法と接線法の自動と手動の計測値からQT計測の技術的な問題点を検証した。

Ⅱ. 方 法

フクダ電子社製心電計FX-7402を用いて、健常者38名(男性35名；平均36.6歳，女性3名；平均36歳)の安静時12誘導心電図データをICカードに記録した。このデータをフクダ電子社製QT計測ソフトQTD-2(微分法および接線法によるT波計測，基線

図3 誘導別の計測不能件数，修正値の総和

の補正，その他)で自動計測し，さらに選択した1心拍の全誘導のQT間隔を自動計測と手動計測(修正)により求めた値を比較検討した．図1，2にそれぞれ接線法，微分法によるQT間隔の自動計測方法を示す．接線法は，T波下行脚の最大傾斜部を微分波形のマイナスの最大値を参考に決定し，それに対して接線を引き，その接線が基線と交差するポイントをT波終点としてQRSの立ち上がりからの間隔を計測するものである．一方，微分法は，T波の微分波形の値がノイズレベルに復帰する最初のポイントをT波終点としてQRSの立ち上がりからの間隔を計測するものである．検討項目は，①誘導別の手動計測不能件数，修正値の総和，②接線法・微分法，自動・手動によるQT計測値，③計測値の誤差要因，④接線法では，最小二乗法の接線幅の範囲によるQT計測値に関する自動・手動の比較検討である．統計学的処理に用いた解析ソフトはmini-statmateで，2群間のデータの比較には，Student paired t testを用い， $p < 0.05$ を有意差ありとした．

Ⅲ．結 果

1. 誘導別の手動計測不能件数，修正値の総和

接線法，微分法いずれにおいても手動計測不能件数が多い，あるいは自動と手動との差が大なのは，Ⅲ， aV_L ， aV_F ， V_1 誘導であった．一方，修正値の総和については，接線法による12誘導の各誘導の計測値では，Ⅱと $V_3 \sim V_6$ で修正が少なかったが，微分法では，いずれの誘導でも修正値の総和は大であった．

2. 接線法・微分法，自動・手動によるQT計測値

1) 全症例でのQT計測値の比較

接線法のQT間隔は，自動・手動ともに微分法に比べて短く，修正値は小であった．微分法のQT間隔は，接線法に比べて目視計測に近かったが，修正値は大であった(図3)．

2) QT平均値の比較

自動計測では，接線法，微分法のQT間隔の平均値は各々364.2 msec，390.8 msecであり，接線法で有意に短かった($p < 0.001$)．一方，手動計測でも，接線法，微分法のQT間隔の平均値は各々365.1 msec，391.5 msecであり，接線法で有意に短かった($p < 0.001$)(図4)．

図4
全症例でのQT計測値の比較

図5
QT平均値の比較

3) 判定者による修正値の比較

修正値の平均値は、接線法で1.8 msec、微分法で6.7 msecであり、接線法で有意に小であった ($p < 0.001$) (図5)。

3. 計測値の誤差要因

図6, 7に具体例を示す。すなわち、誤差要因としてあげられるドリフト、筋電ノイズは、接線法では基線や接線、微分法では基線やT波終点の同定に影響する。また、低振幅波形は、接線の引き方により影響を受け、特に微分法では目視との認識点の違いにより、自動と手動で差が出やすい傾向がある。一方、T波形状も重要であり、T波・U波の認識によって、T波終点が変わる。また、T波終末部の緩やかな変化、T波高の大小によって、接線法では誤

差が大きく、微分法のほうが目視に近いT波終点となる場合がある(図8)。

4. 接線法による最小二乗法の接線幅の範囲と自動・手動によるQT計測値の比較

計測者Aと計測者Bの手動によるQT計測値は、各々370.6msec, 370.9msecで、ほとんど同様であった。一方、自動計測によるQT計測値は、最小二乗法の接線幅を $\pm 10 \text{ msec} \sim \pm 50 \text{ msec}$ まで変化させた場合、 $\pm 20 \text{ msec}$ とした場合が目視による接線と最もよく一致し(371.1 msec)、このときのみ有意差を認めなかった(図9)。

図6
判定者による修正値の比較

図7 計測値の誤差要因
—ドリフト、筋電ノイズ、低振幅—

図8 計測値の誤差要因—T波形状—

IV. 考 察

1. Thorough QT/QTc試験の背景

薬剤による心電図QT間隔の延長が、ときに重症心室性不整脈を惹起することは既知の事実である。この催不整脈作用は、抗不整脈薬のみならず、抗生物質、抗アレルギー薬、消化管運動改善薬などの一般的な医薬品でも認められることが知られている³⁾。過去にはtorsades de pointesから突然死に至った例も報告されており、そのためこのような薬剤誘発性

QT延長症候群からの致死的な医療事故を防止すべく、新薬はすべて開発段階における臨床試験でQT/QTc間隔に対する薬剤の影響を検討することが義務づけられた。国際的な新薬開発ガイドラインとして、ICHは基礎試験におけるS7B「ヒト医薬品の心室再分極遅延の潜在的可能性に関する非臨床の評価」⁴⁾と臨床試験におけるE14「非抗不整脈薬におけ

図9 最小二乗法の接線幅の範囲と自動・手動によるQT計測値比較

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⁵⁾の検討を進め、2005年5月のICHにおいて日米EUで合意され、EUおよび米国では、すでに両ガイドラインとも規制化されている。日本国内では、いまだ規制化されてはいないが、すべての新薬開発の基礎および臨床試験に心室再分極(QT/QTc間隔)に関する試験が義務づけられ、臨床開発の早期に心電図による評価すなわち綿密なThorough QT/QTc試験を行うことが必須となった。

2. ICH-E14ガイドラインの要件

ICH-E14ガイドライン⁵⁾では、被験薬の心室再分極に対する薬理作用に閾値があるか否かを決定することを目的として臨床試験の初期段階における綿密なThorough QT/QTc試験を、健常人を対象として行うよう求めている。被験薬の評価に関しては、「片側95%信頼区間の上限が10 msec未満」が試験の精度として求められ、その条件を満たしたときにQT延長の陰性基準を、QT/QTc間隔の延長が5 msec程度より大きくないことと定義している。すなわち、求められているQT間隔の計測精度は5 msec以内であることを意味している。通常われわ

れが日常臨床で用いている計測法でQT間隔の計測精度を5 msec以内にするには容易ではない^{6), 7)}。現時点でICH-E14ガイドラインが求めている条件としては、詳細なQT/QTc間隔の計測には熟練した判読者が行うこと、すなわち十分な訓練を受け、一貫性ある技術を身につけたものによる計測が求められる。さらに、QT/QTc間隔の計測について、心電計のアルゴリズムによる自動計測を評価に用いることは受け入れられず、少数の熟練した判読者による用手計測が求められている。ただし、半自動化計測方法は適切な保証があれば受け入れ可能であるとしている。また、将来、自動計測技術の妥当性が示されれば、ガイドラインを修正して自動化計測も許容されると既述している。

3. Thorough QT計測を念頭に置いた自動解析ソフトの検証

ICH-E14ガイドライン⁵⁾では、心毒性評価のための心電図計測とQT/QTcの解析に関しての必要条件として以下のものを推奨している。すなわち、①少数の熟練した判読者が計測する、②心電図データのデジタル信号処理、③各被験者のすべての心電

図は同一人が判読する、④記録時間、投薬、被験者の識別の盲検化、⑤計測者間、計測者内での計測誤差の確立、⑥QT/QTc計測システムの正確性と精度の記述、⑦心電図診断および有害事象の決定基準を事前に作成する、などである。今回われわれは、綿密で客観的な、Thorough QT計測を念頭に置いた自動解析ソフトを開発し、接線法と微分法の自動と手動の計測値からQT計測の技術的な問題点を検証した。接線法とはT波終点の同定をT波下行脚の接線が基線と交わる点を求める方法で、微分法とは心電図波形を一次微分してその波形を用いて閾値法で求める方法である。微分法は厳密には微分波形閾値法とよぶべきものである。今回の結果、誘導別の手動計測不能件数は接線法、微分法のいずれを用いてもⅢ、aV_L、aV_F、V₁誘導で大であり、ⅡとV₃～V₆で小であった。また、修正値の総和は、微分法では、いずれの誘導でも修正値の総和は大であったが、接線法においては、ⅡとV₃～V₆で小であった。ガイドラインでは、QT/QTc計測方法において第Ⅱ誘導を優先誘導としているが、今回の結果から少なくとも第Ⅱ誘導の妥当性は示された。次に接線法・微分法、自動・手動によるQT計測値については、自動・手動計測いずれにおいても、QT間隔の平均値は接線法で有意に短かった。これは従来から指摘⁸⁾されているように、接線法はT波下行脚の形状に影響され、T波下行脚の最大傾斜部がT波頂点近くに存在する場合にはその接線と基線の交点は実際に基線に復する点よりも前方になるためである。この場合、接線法で計測したQT間隔は目視法で計測した値よりも短くなることになる。今回は健常者を対象としており、ほとんどの例ではT波下行脚の最大傾斜部がT波頂点近くにあったため短くなったと思われる。一方、判読者による修正値の比較では、微分法に比し、接線法で有意に小であり、また接線法による2人の計測者間の手動によるQT計測値の測定誤差は0.3 msecときわめて良好であった。そのため接線法ではQT間隔が微分法よりも短く計測される傾向にあるが、計測誤差は十分に少ないと思われた。

計測値の誤差要因の検討では、ドリフト、筋電ノイズに関しては、接線法では基線や接線、微分法では基線やT波終点の同定に影響することが示された。また、低振幅波形は、接線の引き方および微分法では目視との認識点の違いにより、自動と手動で差が出やすい傾向があった。さらに、T波形状も重要な要因で、T波・U波の認識によって、T波終点が異なる。特に、T波終末部の緩やかな変化、T波高の大小によって相異がみられ、接線法では誤差が大きく、微分法のほうが目視に近いT波終点となる場合があることが判明した。これらの誤差要因の多くについては、すでに報告⁸⁾されており、微分法では基線設定や閾値設定の影響を受け難いが、交流波の混入に弱い、また接線法では、T波下行脚の傾斜が緩い場合は誤差が大きくなることから容易に理解される。接線法による最小二乗法の接線幅の範囲と自動・手動によるQT計測値の比較では、 ± 20 msecとした場合が目視による接線と最もよく一致した。接線幅を ± 20 msec以上に広げた場合にはQT計測値が大きくなったが、これはあまり接線幅を広くするとT波頂点に近くなり傾斜が緩くなるためと思われる。また、今回の検討では、自動計測からの基線の修正、QRS開始点の修正などが必要となるほどの誤差は少なかった。自動計測法によりQT計測値の正確性を検討した報告⁹⁾では、QT計測に熟達した循環器医4名の用手計測値と比較した結果、自動計測値と用手計測値との差は過去の用手計測者間のばらつきよりも大きく、信頼できるものとはいい難かったとしている。特に閾値法による計測や、波高の小さいT波の計測では不正確であったとしている。われわれが用いた自動計測による接線法では、QT計測値の自動・手動による修正値は小さく、少なくとも閾値法あるいは微分法に比し正確性は高いと思われる。手動による修正を併用した自動計測法についての過去の報告⁸⁾では、用手的修正を併用した自動計測法は用手法に比し再現性に優れており、信頼性も高かったとしている。

V. おわりに

われわれの今回の結果からも Thorough QT/QTc の計測には、計測者間の差が小さく再現性に優れた自動計測による接線法もしくは目視計測に近い微分法のいずれかを用い、記録・計測マニュアルを作成したうえでQT計測に精通した判読者の目視による修正を加えるのがよいと思われる。また、ノイズの少ない綺麗な心電図を記録し、計測しやすい心拍・誘導を厳選して、計測することも重要である。

〔文 献〕

- 1) Shah RR : Drugs, QTc interval prolongation and final ICH E14 guideline : an important milestone with challenges ahead. *Drug Saf*, 2005 ; 28 : 1009 ~ 1028
- 2) Shah RR, Hondeghem LM : Refining detection of drug-induced proarrhythmia : QT interval and TRIaD. *Heart Rhythm*, 2005 ; 2 : 758 ~ 772
- 3) Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ,

Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R : The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-arrhythmic drugs : clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2000 ; 21 : 1216 ~ 1231

- 4) ICH S7B : The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. 2005 ; Step 4 : 12
- 5) ICH E14 : The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. 2005 ; Step 4 : 12
- 6) 加藤貴雄 : 薬剤によるQT延長をどのように評価するか. 特にQT間隔計測の実際と問題点. *心臓*, 2006 ; 38 : 4 ~ 8
- 7) 加藤貴雄 : QT延長症候群の心電図変化. *心電図*, 2008 ; 28 (Suppl. 2) : 5 ~ 19
- 8) 有田 眞, 犀川哲典, 小野克重 (編) : QT間隔の診かた・考え方. 医学書院, 2007
- 9) McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A : Comparison of automatic QT measurement techniques in the normal 12 lead electrocardiogram. *Br Heart J*, 1995 ; 74 : 84 ~ 89