クラリスロマイシンにてtorsades de pointesが 出現したQT延長症候群の1例

群馬大学第二内科

山口昭三郎 金古善明 山岸高宏 大山良雄 天野晶夫
新井昌史 中村哲也 長谷川昭 倉林正彦

概要 67歳，女性．クラリスロマイシンの投与を受けた後，torsades de pointesが頻発した．内服中止後に頻拍は消失し，本剤により惹起されたQT延長症候群と診断した．内服中止後も，QTc延長（0.51秒）とV2-6の二相性T波，イソプロテレノール，メキシレチン静注投与後のTU波の形態変化を認め，基礎に再分極異常の存在が示唆された．本剤は使用頻度の高い薬剤であり，投与後の経過に十分留意する必要がある．

〔日内会誌 92：143～145，2003〕

Key words：クラリスロマイシン，QT延長症候群，torsades de pointes

はじめに

クラリスロマイシンは，呼吸器系感染症や*Helicobacter pylori*の除菌等に広く汎用されているマクロライド系抗生物質である．今回，基礎に再分極異常が存在するうに本剤の投与によりtorsades de pointesを生じたQT延長症候群を経験したので報告する．

症 例

患者：67歳，女性．主訴：ふらつき感．既往歴：高血圧，高脂血症．家族歴：心疾患（－），突然死（－）．現病歴：今までめまい，失神等の症状はなかった．2001年5月初旬より感冒様症状出現，近医よりクラリスロマイシン400mg/日が処方された．その後より気が遠くなるようなふらつき感を自覚するようになった．投与3日後に心室性期外収縮の多発を認めたため，内服を中止した．同日のHolter心電図にてtorsades de pointesの多発（図1）を認め，内服中止8日目に当院に入院となった．入院時現症：身長149

cm，体重58kg，血圧140/60mmHg，脈拍80/分整，理学的に異常所見なし．入院時検査所見：Cr 0.6mg/dl，Na 145mEq/l，K 4.1mEq/l，Cl 106mEq/l，Mg 2.2mEq/l．胸部写真：CTR 54%，肺野 異常なし．心電図（クラリスロマイシン服薬中止後9日目，図2A）：正常洞調律，心拍数58/分，QTc 0.51秒，II，III，aVFで陰性T波，V2-6で二相性T波，V2-6で陽性U波を認める．心エコー：左房の軽度拡大，左室の肥大・拡大（－）．心臓カテーテル検査：正常冠動脈．左室壁運動正常（駆出率65%）．イソプロテレノール及びメキシレチン負荷試験（図2B，C）：胸部誘導のTU波の形態変化を認めた．

臨床経過

クラリスロマイシンの内服中止後はふらつき感等の自覚症状，心室性不整脈は消失した．他に電解質異常，薬剤等のQT延長をきたす原因や明らかな器質的心疾患を認めなかった．以上より，クラリスロマイシンにより惹起されたQT

〔平成13年9月8日 第493回関東地方会推薦〕

Clarithromycin-induced torsades de pointes

Shozaburo Yamaguchi, Yoshiaki Kaneko, Takahiro Yamagishi, Yoshio Ohyama, Masao Amano, Masashi Arai, Tetsuya Nakamura, Akira Hasegawa and Masahiko Kurabayashi: Second Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine, Maebashi

図 1. クラリスロマイシン服用後 3 日目の Holter 心電図記録. QT の延長と torsades de pointes の頻発を認めた. torsades de pointes の出現直前に U 波の増高 (白抜き矢印) を認める.

図 2. (A) クラリスロマイシン内服中止 9 日目の 12 誘導心電図. QTc 0.51 秒と延長, V2-6 二相性 T 波, V2-6 陽性 U 波を認める. (B) イソプロテレノール持続静注後, 胸部誘導の陰性 T 波が浅くなる. (C) メキシレチン 125mg 静注投与後の 12 誘導心電図. 胸部誘導の陰性 T 波, 陽性 U 波が浅くなる.

延長症候群と診断した。以後、一年間、自覚症状なく経過している。

考 察

クラリスロマイシンは、副作用としてQT延長、torsades de pointesを生じることで知られているエリスロマイシンと同じマクロライド系抗生物質である。本剤の健常例に対するQT延長は軽微とされるものの¹⁾近年シサプリドとの併用例²⁾や単独投与例^{3,4)}においてtorsades de pointesを生じる例が報告されている。エリスロマイシンは、心筋遅延整流K電流を抑制し活動電位持続時間を延長してtorsades de pointesの発生基盤を形成するが⁵⁾、同様の分子構造を有するクラリスロマイシンの代謝活性物質である14(R)-hydroxy-clarithromycinが同様の薬理作用を有するものと推定されている³⁾。本剤は、肝にて大部分が代謝され一部が腎から排泄されるため、肝腎機能低下例では代謝活性物質が蓄積し副作用が出現しやすい⁶⁾。

最近、クラリスロマイシン誘発QT延長例の心筋遅延整流Kチャネルに共役するチャネル蛋白の異常(MinK related peptide 1 のミスセンス変異)と同剤による外向きカリウム電流抑制の増強が確認された⁷⁾。これは、先天性QT延長症候群のみならず、いわゆる“後天性”例においても再分極異常が潜在的な存在し薬剤投与により顕性化しうることを意味している。本例におけるイ

ソプロテレノール及びメキシレチンによるTU波の形態変化は、先天性例に対するそれ⁸⁾と同様に何らかの再分極異常を反映するものと考えられた。

クラリスロマイシンは使用頻度の高い薬剤であり、投与後の経過に十分留意する必要があると考える。

文 献

- 1) van Haarst AD, et al: The influence of cisapride and clarithromycin on QT intervals in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 64: 542-546, 1998.
- 2) Sekkarie MA: Torsades de pointes in two chronic renal failure patients treated with cisapride and clarithromycin. Am J Kid Dis 30: 437-439.
- 3) Lee KL, et al: QT prolongation and torsades de pointes associated with clarithromycin. Am J Med 104: 395-396, 1998.
- 4) Kamachi H, et al: Clarithromycin associated with torsades de pointes. Jpn Circ J 63: 421-422, 1999.
- 5) Rubert M, et al: Electrophysiological mechanism in a canine model of erythromycin-associated long QT syndrome. Circulation 88: 1832-1844, 1993.
- 6) Chu SY, et al: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of clarithromycin, a new macrolide antimicrobials. J Clin Pharmacol 88: 1832-1844, 1993.
- 7) Abbott GW, et al: MiRP 1 forms Ikr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. Cell 97: 175-187, 1999.
- 8) Schwartz PJ, et al: Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na channel blockade and to increases in heart rate. Circulation 92: 3381-3386, 1995.