

【原著・臨床】

急性骨髄性白血病寛解導入療法中フルコナゾール投与により
QT延長を認め torasades de pointes を呈した1例名取 一彦・和泉 春香・奥田 慎也・石原 晋・長瀬 大輔・藤本 吉紀
菅沢 康幸・荒井ちあき・加藤 元浩・梅田 正法・倉石 安庸

東邦大学医学部附属大森病院血液・腫瘍科*

(平成17年1月20日受付・平成17年5月17日受理)

造血器腫瘍では抗癌薬による多剤併用療法が有効であるが、その主な毒性である骨髄抑制に対する支持療法は治療全体の中で重要な位置を占めている。今回われわれは急性骨髄性白血病の寛解導入療法後、使用していた fluconazole (FLCZ) の副作用と思われる QT 延長を認め torasades de pointes を呈した1例を経験したので報告する。症例は急性骨髄性白血病(FAB分類:M2)と診断された48歳の男性である。寛解導入療法を3クール施行後の骨髄抑制期に内因性敗血症を併発し、血液培養で *Candida* が検出されたため FLCZ (400 mg/day) の投与が開始された。FLCZ 投与開始7日後に突然の意識消失が出現し、モニター上で心室性頻拍 (ventricular tachycardia; VT) を確認し胸骨叩打によって洞調律に回復したが、回復後の心電図上 QTc は 0.71 と延長を認めた。原因として血清 Ca の低下および FLCZ 投与が考えられたため血清 Ca 値補正に努め、FLCZ 投与を中止し AMPH-B の投与に変更した。しかし翌日に再び意識消失が出現し、心電図上では torasades de pointes を呈していた。血清 Ca 値が補正され QT 時間は正常化し VT は認めなくなったが、感染症の制御ができず死亡した。FLCZ による QT 時間延長から生ずる trosade de pointes に関しては文献的には1例報告があるのみであり認知度は低いが、QT 時間延長を伴う不整脈を認めた場合は trosade de pointes から VT への警戒を怠らず血清 Ca, Mg の検索とともに本薬剤の投与中止、代替薬への変更を速やかに行うことが必要であると考えられた。

Key words: fluconazole, torasades de pointes, acute myelogenous leukemia, QT-prolongation

造血器腫瘍は多剤併用化学療法により寛解率は向上し、長期予後も改善されつつある。しかし化学療法が強力になるに従いその毒性も著しくなっており、特に強い骨髄抑制期における支持療法は造血器腫瘍の治療全体の中で重要な位置を占めるようになってきているとよい。今回われわれは急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia; AML) の寛解導入療法後の骨髄抑制期に併発した内因性敗血症治療に対して使用していた fluconazole (FLCZ) の副作用と思われる QT 延長を認め torasades de pointes を呈した1例を経験したので報告する。

I. 材料と方法

【症例】48歳男性。

【主訴】労作時息切れ。

【現病歴】生来健康であったが、平成11年11月中旬より頭痛、労作時息切れ、下肢の紫斑が出現したため11月29日に近医受診し、汎血球減少症を指摘され当院紹介となった。

【既往歴】特記すべきことなし。

【家族歴】特記すべきことなし。

【嗜好品】タバコ：20本/日 アルコール：ビール500

mL/日。

【アレルギー】食物：なし 薬物：なし。

【入院時身体的所見】身長172cm、体重61kg、意識清明、血圧116/76mmHg、脈拍76/分整、体温36.2℃、呼吸数12回/分、眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄染なし、胸部聴診所見では心音純・整、呼吸音清、腹部所見ではやや膨隆するも軟、腸雑音やや亢進、肝脾腫なし、下肢浮腫あり、神経学的には異常を認めていない。

【入院時臨床検査所見】入院時検査所見では汎血球減少および白血球像にて芽球を57.2%に認めた (Table1)。

II. 結果

【入院後経過】(Fig. 1A)

入院後、末梢血液像および骨髄像よりAML (FAB分類:M2)と診断された。初回寛解導入療法としては低形成性白血病であることからCAG療法 (Table 2) を選択した。平成12年1月より開始し1クールで部分寛解を得て3月24日より2クール目を施行したが、その後の骨髄抑制期に内因性敗血症を併発したため第4世代セフェム系のマキシピーム、アミノグリコシド系のアミカシン等の投与を開始 (Fig. 1B)、解熱傾向がみられていた。しかし

Table 1. Laboratory findings

(血算)		(生化)		(骨髄穿刺所見)			
RBC	1.60 × 10 ⁶ mL	BS	100 mg/dL	AMY	40 IU/L	Ery	18.8%
Hgb	6.2 g/dL	CRP	0.2 mg/dL	P-AMY	15 IU/L	Blast	57.2%
Hct	17.5%	Na	137 mM	CK	117 IU/L	Myelo	0%
MCV	109.4 μm ³	K	4.2 mM	TC	139 mg/dL	Meta	0%
MCH	38.8 pg	Cl	100 mM	TG	42 mg/dL	Band	0%
MCHC	35.4%	Ca	9.0 mg/dL	LDH	392 IU/L	Seg	0.4%
Reti	6‰	P	4.2 mg/dL	ALP	154 IU/L	Eosi	1.2%
PLT	26 × 10 ³	Fe	245 μg/dL	LAP	8 U/L	Mono	0%
WBC	1.1 × 10 ³	TIBC	282 μg/dL	ChE	265 IU/L	Lym	19.2%
Baso	0.0%	TP	7.0 g/dL	(凝固系)		Plasma	2.8%
Eosi	0.0%	Alb	3.7 g/dL	PT	11.3 sec		
Blast	0.0%	T-Bil	0.7 mg/dL	PT INR	0.9		
Pro	0.0%	D-Bil	0.2 mg/dL	APTT	32.8 sec		
Myelo	0.0%	BUN	16 mg/dL	Fbg	378 mg/dL		
Meta	0.5%	Cr.	0.82 mg/dL	FDP	< 2.5 μg/dL		
Neut	7.0%	UA	51 mg/dL	D-dimmer	0.8 μg/dL		
Lym	86.0%	GOT	19 IU/L	(心電図所見)	異常なし		
AtyLY	6.0%	GPT	14 IU/L	(心エコー所見)	異常なし		
Mono	0.0%						
(骨髄液表面マーカー)							
CD1	0.9%	CD10	2.4%	CD13	96.6%	CD34	96.8%
CD2	2.3%	CD19	2.6%	CD14	1.2%	CD56	2.1%
CD3	4.4%	CD20	1.0%			CD41	9.2%
CD4	1.6%					CD33	89.6%
CD5	2.4%						
CD7	3.3%						
CD8	2.2%						
(骨髄液染色体検索染色体検査)							
45, XY, - 1. add (5)(q31). - 6. - 7, - 11, - 20, + mar2, + mar3, + mar4...2cells							
45, XY, - 3, - 6, - 7, - 12, ?16, - 17, - 17, - 18, - 18, + mar1, + mar6...1cell							
46, XY...4cells							

Table 2. CAG therapy regimen

	day1	day2	day3	day4	・・・	day14
ACR 14 mg/m ²	↓	↓	↓	↓		
Ara-C 30 mg/body	↓	↓	↓	↓	・・・	↓
G-CSF 300 μg/body	↓	↓	↓	↓	・・・	↓

骨髄穿刺により非寛解を確認された。4月下旬に突然 spike fever が出現し胸部レ線上で右中肺野，左下肺野に間質陰影を認め，さらに血液培養で *Candida* が検出されたため真菌性肺炎と診断し，24日よりAMP-Bの投与を開始した。5月下旬AMP-B投与を終了し，6月5日よりFLCZ400 mg投与開始した。12日突然の意識消失，モニター装着しVTを確認し(Fig. 2)，胸骨叩打にて洞調律に回復した。回復後の心電図上QTcは0.71と延長を認め，原因として最近2カ月の薬物投与歴からQT延長を副作用に有するものはFLCZであり，原因薬剤と判断しFLCZの投与を中止し，血清Ca補正に努めた。6月13日16時45分に再び意識消失が出現し，心電図上では tora-

sades de pointes よりVTを呈していた。硫酸マグネシウム静脈投与にて対処し洞調律に復した。その後は血清Ca値の補正およびFLCZ投与中止によりQTcは0.5前後にまで回復した(Fig. 3)。6月27日よりエンドトキシンショックとなり6月30日に死亡した。

III. 考 案

QT延長症候群(long QT syndrome: LQTS)とは心電図上著しいQT時間の延長と多彩なT波の異常を示し，多形性心室頻拍(trosade de pointes)を起こして失神や心停止による突然死を来す病態である。Trosade de pointesという用語はDessertenneらによって提唱された¹⁾。心電図上でQRS(=pointes)が時々刻々と変化するために

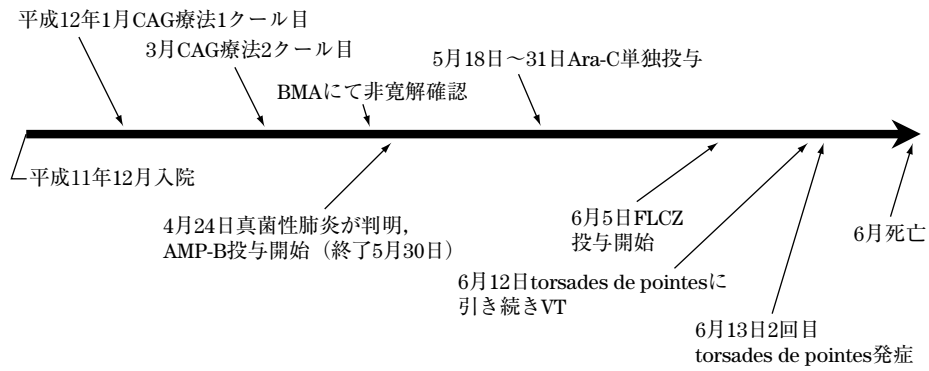


Fig. 1 A. Clinical course.

4/24~5/30AMP-B			6/5~6/12FLCZ
CFPM	AZT + CLDM	TEIC + PAPM/BP	PAPM/BP
5/21~6/4イセチオン酸ペンタミジン			

Fig. 1 B. Antibiotics.

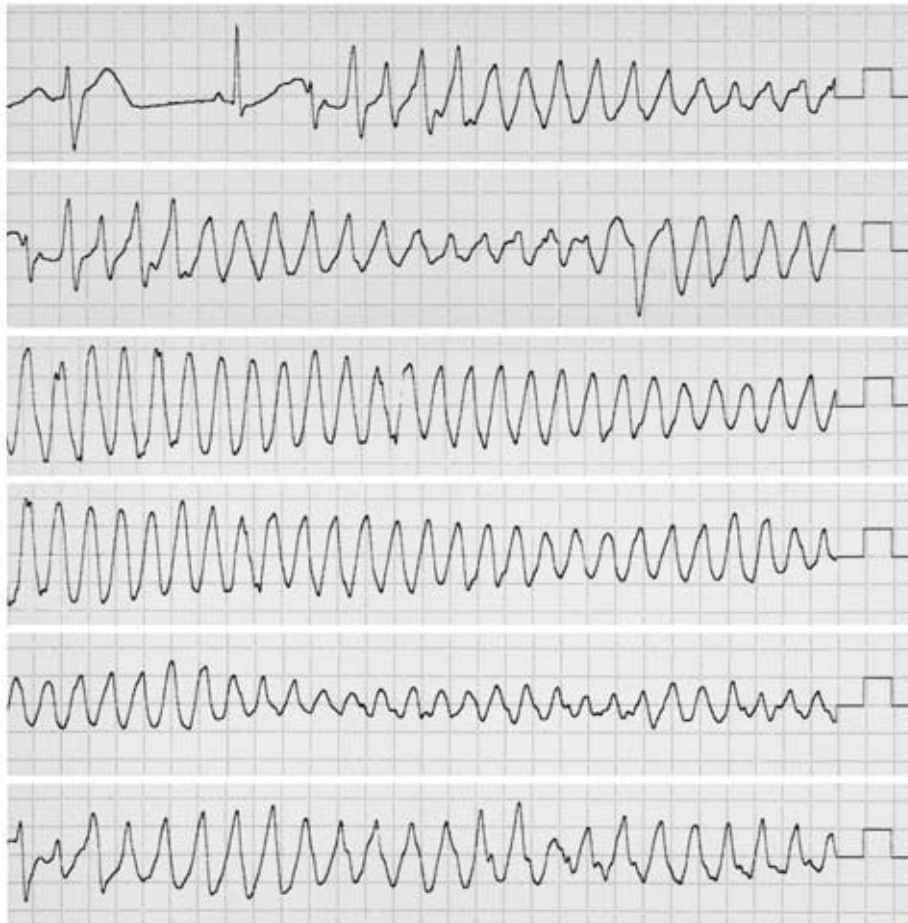


Fig. 2. Electrocardiography (ECG) showing VT following torsades de pointes.

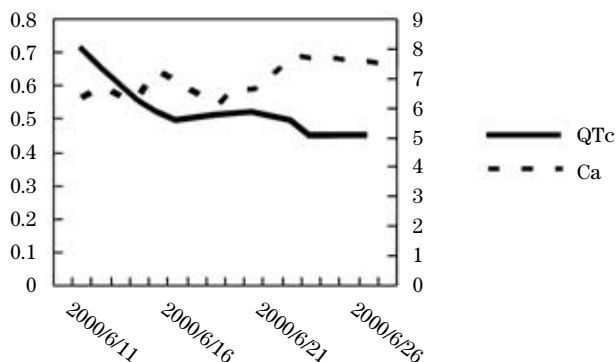


Fig. 3. Prolonged QT time and serum Ca level.

捻じれる (torsade = torsion) ようにみえることがこの名称の由来であると考えられる。家族性に発症する遺伝性 LQTS は古くより知られていたが²⁻⁴⁾、近年になって LQTS が心筋の興奮・伝導を担うイオンチャンネル遺伝子の変異により引き起こされることが解明されてきている⁵⁻⁹⁾。一方、日常診療で遭遇するいわゆる二次性 LQTS においても最近になってその一部に遺伝的背景が発見されるようになってきている。二次性 LQTS 症例における原因としては低 K 血症、低 Mg 血症などの電解質異常、洞不全症候群や房室ブロックなどによる徐脈、薬物による副作用等があげられている。このうち薬物誘発性 QT 延長症候群の原因となる薬剤としては抗不整脈薬をはじめとして抗アレルギー薬、抗菌薬、抗真菌薬、向精神薬、抗てんかん薬、腸管機能改善薬など多岐にわたっている^{10,11)}。このように循環器疾患に使用される薬剤に限らず多くの疾患に使用される薬物で LQTS が引き起こされる可能性がある。そしてこれらの薬剤のほとんどが心筋 K チャンネル、特に *Ikr* チャンネルを選択的に抑制するという特徴を有している^{12,13)}。すなわち、心筋細胞の脱分極に参与する Na イオンや Ca イオンの内向き電流が増加するか再分極に参与する K イオンの外向き電流が減少すれば膜電位が基線に復する時間、すなわち QT 時間が延長するということが LQTS の発症が説明されている。しかし、薬物による LQTS の発症はきわめてまれであり、この発症には固体側に何らかの原因があるのではないかと考えられる。この点について最近注目されているものに単一塩基多形型 (single nucleotide polymorphism; SNP) がある。この SNP は健常とされる集団の 1% 以上に発見される塩基配列の変化であるが、これが本症の発症における固体側の因子として関与していることが示唆されている¹⁴⁾。すなわち、本来はこの病態とは直接関連のない SNP が機能変化と結びついたり、薬剤に対する感受性を変化させるような修飾因子の働きをしている可能性があると考えられている。

通常、急性骨髄性白血病の寛解導入療法中の抗真菌薬投与は不可避であることが多く、FLCZ は本邦では 1989

年に厚生省認可となり、真菌感染症に対して、特にカンジダ感染症に繁用され良好治療成績を示している。しかも、FLCZ による QT 時間延長から発症する *torsade de pointes* に関しては現在のところ文献的には 1 例の報告があるのみであり、添付文書にも不整脈として 17 例を警告記載されているが、米国 FDA では触れられてはいず、投与症例数に対する本症の発症頻度がきわめて低いことから本症を考慮してその投与をためらう必要はないと思われる。しかし本薬剤使用中に QT 時間延長を伴う不整脈を認めた場合には *torsade de pointes* から VT への移行に対する警戒を怠らず血清 Ca, Mg の検索とともに投与中止、代替薬への変更を速やかに行うことが必要であると思われる。なお、薬剤 LQTS の報告例では腎障害、低 K 血症が認められている場合が多いが、本症例では血清 K 値は正常であり、腎障害なく他の報告ではみられない血清 Ca 値低下を認めていた。このことと本症発症の因果関係は不明であるが、興味のあるところであり、今後注意すべきことであると考えられた。

文 献

- 1) Dessertenne F, Gourgon R, Coumel A, et al: Tachycardie ventriculaire et torsades de pointes. *Ann Cardiol Angeiol* 20: 243~251, 1971
- 2) Romano C, et al: Aritmie cardiache rare in'eta. *Pediatr Clin Pediatr* 46: 658~683, 1963
- 3) Ward O C: A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 54: 103~106, 1964
- 4) Jervell A, Lange-Nielsen F: Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 54: 59~68, 1957
- 5) Rodden D M, Lazzara R, Rosen M, et al: Multiple mechanisms in the long QT syndrome: Current knowledge, gaps and future directions. *Circulation* 94: 1996~2012, 1996
- 6) Vincent G M: The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Ann Rev Med* 49: 263~274, 1998
- 7) Keating M T, Sanguinetti M C: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 104: 569~580, 2001
- 8) Donger C, Denjoy L, Bareth M, et al: KvLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 96: 2778~2781, 1997
- 9) Napolitano C, Schwartz P J, Brown A M, et al: Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrol* 11: 691~696, 2000
- 10) Crumb W, Caverio L I: QT interval prolongation by non-cardiovascular drugs: issued and solutions for novel drug development. *Pharm Sci Technol* 2: 270~280, 1999
- 11) Viskin S: Long QT syndromes and *torsade de pointes*. *Lancet* 354: 1625~1633, 1999
- 12) Keating M T, Sanguinetti M C: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 104: 569~580, 2001
- 13) Roden D M, Lazzara R, Rosen M, et al: Multiple

mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation* 94: 1996~2012,

1996

14) 堀江 稔: 二次性QT延長症候群と遺伝子異常。医学のあゆみ 200: 667~672, 2002

Long QT syndrome followed by torasades de pointes due to fluconazole in remission induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia

Kazuhiko Natori, Haruka Izumi, Shinya Okuda, Susumu Ishihara,
Daisuke Nagase, Yoshinori Fujimoto, Yasuyuki Sugawara, Chiaki Arai,
Motohiro Kato, Masanori Umeda and Yasunobu Kuraishi

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine,
5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, JAPAN

A 48-year-old man diagnosed with acute myeloid leukemia in November 1999 and undergoing bone marrow suppression after remission induction chemotherapy suffered fungal pneumonia treated with anti fungal fluconazole (FLCZ). On day 14 of the anti fungal treatment, he suffering from torsades de points, evidenced by a typical ECG pattern sign curve, was compatible with torasades de points. He felt palpitations and unclear consciousness and we found prolonged QT time on ECG and low serum Ca, QTtimenormalized when was FLCZ discontinued and was serum Ca was corrected. This very rare disorder is potentially fatal, and long QT time syndrome should be considered in pastients being treated with FLCZ for fungal infection.