

注意欠陥／多動性障害に対するアトモキセチン塩酸塩及び塩酸メチルフェニデート徐放薬投与における心電図変化に関する検討

森 地 振一郎¹⁾ 宮 島 祐¹⁾²⁾ 山 中 岳¹⁾
小 穴 信 吾¹⁾ 石 田 悠¹⁾ 森 下 那月美¹⁾
竹 下 美 佳¹⁾ 春 日 晃 子¹⁾ 河 島 尚 志¹⁾

¹⁾東京医科大学医学部小児科学分野

²⁾東京家政大学子ども学部子ども支援学科

【要旨】 注意欠陥／多動性障害（ADHD）の適応薬であるアトモキセチン塩酸塩製剤（ATX）、塩酸メチルフェニデート徐放薬（OROS-MPH）、および2剤併用における心電図変化、特にQT延長の有無について検討した。対象は当院で薬物療法を開始したADHD児54例で、ATX単独群（15例）、OROS-MPH単独群（34例）および2剤併用群（5例）の3群に分類した。各群において、心電図検査を治療開始前後に比較した早期検討群、投与開始3か月以内と1年以上経過後に実施した後期検討群にも分類し検討した。結果は2回の心電図検査のQTc値を前後で比較すると、早期検討群ではATX群（8例）、OROS-MPH群（6例）とも有意差があり、平均値がATX群で+19.5 ms、OROS-MPH群で+12.3 ms延長した。一方、後期検討群では、前後で有意差はなく、ATX群（7例）で-1.6 ms、OROS-MPH群（28例）で+7.0 msの変化だった。今回の治療量では全例で臨床的に無症状であり治療継続可能であった。薬剤漸増時には心電図変化と臨床症状に留意して安全な使用を試みるべきである。

はじめに

注意欠陥／多動性障害（Attention Deficit/Hyperactivity Disorder：ADHD）は、年齢に比して不適当な不注意、多動性、衝動性を有し、症状が7歳未満から存在する行動障害である¹⁾。これまで本邦では、ADHDに関する大規模なprospective randomized studyは行われておらず、海外でのエビデンスがガイドラインの根拠となって各施設で治療が行われている¹⁾²⁾。

現在、本疾患の適応薬としてアトモキセチン塩酸塩製剤（Atomoxetine：ATX、ストラテラ[®]）、塩酸メチルフェニデート徐放薬（osmotic controlled-release

oral system Methylphenidate：OROS-MPH、コンサータ[®]）が使用されているが、それぞれの特徴としてATXは持続性、OROS-MPHは速効性という違いがあるが、その選択基準は特にない³⁾⁴⁾。国内での治療効果に関する臨床データは蓄積されつつあり、その有用性が高いと認知されている。一方、ATXの副作用では口渇・不眠・吐気・食欲低下などが知られている⁵⁾⁶⁾。OROS-MPHの副作用には食欲減退・体重減少・不眠などがあるが、重篤なものは承認前および市販後の調査でも少ないとされている⁷⁾。両剤の副作用として循環器系への影響も挙げられ、その1つにQT延長があるが国内臨床試験における長期継続投与試験終了時点での発生頻度は1%以下と

平成27年1月17日受付、平成27年3月27日受理

キーワード：アトモキセチン塩酸塩、メチルフェニデート徐放薬、心電図、QT延長症候群
（別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学医学部小児科学分野）
TEL：03-3342-6111（内線62428） FAX：03-3344-0643 E-mail：smorichi@tokyo-med.co.jp

されている（ストラテラ®及びコンサータ®添付文書）。QT延長の原因は様々であるが⁸⁾、特に安全な使用が望ましい小児領域において向精神薬など薬物療法を行う上で、失神・突然死等を起こしうるQT延長症候群の危険性に留意することは不可欠である。今回我々は2剤の副作用のうち、心電図変化、特にQT延長の有無を中心に検討した。

対象及び方法

1. 対象

2008年1月から2012年12月までの5年間に東京医科大学病院小児科を受診し、ATXあるいはOROS-MPHを開始したADHD児のうち、6か月以上の経過観察期間があり、心電図検査を施行した54例を対象とした。うち高機能自閉症あるいは特定不能を含む広汎性発達障害（Pervasive Developmental Disorder：PDD）の併存例は36例であった。ATX単独治療をATX群、OROS-MPH単独治療をOROS-MPH群、ATXとOROS-MPH併用治療を併用群と分類した。さらに各々の群において、初回心電図検査を投与前3か月以内に実施し、2回目を投与後6か月以内に行い比較した群（以下、早期検討群）と、初回心電図検査が投与開始後3か月以内で、2回目を投与後1年以上経過した時点で比較した群（以下、後期検討群）にも分類し、心電図変化と臨床経過を後方視的に検討した。

ADHDの診断は、American Psychiatric Association

（1994）による Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV)⁹⁾の診断基準に従った。本研究にあたっては、研究の趣旨や概要、得られた情報を他の目的に使用しないことを十分に説明し、書面により保護者から同意を得たうえで実施した。

2. 心電図評価方法

対象患者に対して12誘導心電図ですべての誘導を記録する。QT間隔の測定はその最大値とする。QTc（補正QT時間）の補正式は、本邦で一般的に行われているIn Bazettの補正式（直前のRR間隔の平方根で割った値； $QTc = QT \text{ 時間 (秒)} \div \sqrt{RR \text{ 時間 (秒)}}$ ）で評価した。

薬剤性QT延長症候群はQTcが薬剤投与後に25%以上延長するか、500 msec（以下、msと記載）以上となる場合に診断される⁸⁾。今回はQT間隔（QTc）が30 ms以上の延長で催不整脈リスクが高く、また心拍数は20 bpm以上の上昇を心血管系の基礎疾患を有する患者の症状を悪化させる可能性があるとし（ストラテラ®及びコンサータ®添付文書）、薬剤による副反応として評価した。また先天性QT延長症候群は心電図所見の他、臨床所見や家族歴、既往歴を組み合わせたSchwartzらの診断基準¹⁰⁾を用いて評価した（Table 1）。診断基準の各点数の合計が4点以上で診断確定例、2または3点で境界例、1点以下は否定例と判定した。QT間隔のみの評価では、薬剤投与前で450 ms以上を疑い症例として集

Table 1 Diagnostic criteria for long QT syndrome (1993)

	Diagnostic criteria	Points
ECG findings	QTc	
	{ ≥ 0.48	3
	{ 0.46~0.47	2
	{ 0.45	1
	Torsade de pointes	2
	T-wave alternans	1
	notched T-wave in three leads	1
low heart rate for age	0.5	
Clinical history	syncope	
	with stress	2
	without stress	1
congenital deafness	0.5	
Family history	family members with definite LQTS	1
	unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate family members	0.5

計した。

3. 統計

患者背景の集計には χ^2 乗検定（性差）または関連する2群のt検定（開始年齢）を、早期検討群及び後期検討群の心電図変化所見の比較では、QTc/QRS・心拍数の2点変化量に対してウィルコクソン符号付順位和検定を使用した。また、薬剤投与量との相関性の評価にはピアソンの相関係数の有意検定を用いた。いずれもp値0.05以下を有意差ありと判定した。

結 果

1. 患者背景 (Table 2)

全54例の内訳は、ATX及びOROS-MPH開始年齢が6歳0か月から16歳1か月まで（平均8歳7か月）で、男児51例 女児3例であり、従来の報告と同様に男児が94%と有意に高かった。ADHDは不注意優勢型24例（44%）と混合型23例（43%）が大部分を占めており、PDD併存例は36例（66%）であった。対象者の薬剤開始年齢は6~9歳：40例、10~12歳：9例、13~16歳：5例で、低年齢層が

多かった。3群比較ではATX群：9.5±2.5歳、OROS-MPH群：8.2±2.4歳、併用群：9.2±3.2歳であり、有意な差は認めなかった。また患者の特性はATX群15例（うちPDD合併：12例）、OROS-MPH群34例（うちPDD合併：22例）、併用群5例（うちPDD合併：2例）であった。各群の投与量は、2剤の有効量1mg/kg/d前後（対象群治療量：OROS-MPH 0.5-1.8mg/kg/d、ATX 0.7-1.7mg/kg/d）で差は認めなかった。

2. 心電図の判定 (Table 3)

ATX群、OROS-MPH群、および併用群におけるQTc (ms)、心室性伝導を示すQRS間隔 (ms)、心拍数 (bpm)を比較した。早期検討群および後期検討群の変化値の検討において、早期検討群で有意にQTc延長と心拍数が上昇していた。なお、併用群の例数は限定されているため統計処理を行わなかった。

① 早期検討群の心電図所見

(A) QTc (ms)

ATX群（8例：1.1±0.2mg/kg/d）ではQTc平均変化値は+19.5msと延長し、30ms以上の副作用と判

Table 2 Patient profile

		Cases	Sex (male : female)	Age	Dose (mg/kg/d) (average ± standard deviation)	Period of ECG evaluation : months (average ± SD, median)
ATX group	Early administration group	15	8	9.5 ± 2.5	(before administration) 0 → (within 6 months after administration) 1.1 ± 0.2	5.8 ± 3.3 (6)
	Late administration group		7		(within 3 months after administration) 1.1 ± 0.2 → (at 1 year or later) 1.1 ± 0.3	11.4 ± 1.9 (11)
OROS- MPH group	Early administration group	34	6	8.2 ± 2.4	(before administration) 0 → (within 6 months after administration) 0.7 ± 0.2	4.8 ± 1.6 (4)
	Late administration group		28		(within 3 months after administration) 0.7 ± 0.2 → (at 1 year or later) 1.0 ± 0.4	12.8 ± 3.4 (13)
Dual therapy group	Early administration group	5	3	9.2 ± 3.2	(before administration) 0 → (within 6 months after administration) OROS-MPH : 0.8 ± 0.2 ATX : 1.1 ± 0.4	6.9 ± 2.1 (7)
	Late administration group		2		(within 3 months after administration) OROS-MPH : 1.5 ± 0.2 ATX : 1.2 ± 0.3 → (at 1 year or later) OROS-MPH : 1.2 ± 0.3 ATX : 1.4 ± 0.2	14.5 ± 2.5 (14.5)

Table 3 Comparison of QTc (ms) and heart rate (bpm) between groups

		cases		Schwartz points (average)	Period of ECG evaluation	QTc (ms) (average \pm SD, median)	heart rate (bpm) (average \pm SD, median)
ATX group	Early administration group	15	8	0	before administration → within 6 months after administration	402.9 \pm 16.7 → 422.4 \pm 16.0 ※(+19.5)	77.8 \pm 4.4 → 87.3 \pm 8.9 ※(+9.5)
	Late administration group		7	0	within 3 months after administration → at 1 year or later	425.1 \pm 19.9 → 423.5 \pm 20.9 (-1.6)	83.0 \pm 14.1 → 87.6 \pm 20.6 (+4.6)
OROS- MPH group	Early administration group	34	6	0.3 (1 case : 2 points)	before administration → within 6 months after administration	413.7 \pm 11.3 → 426.0 \pm 22.3 (+12.3)	73.2 \pm 8.1 → 81.4 \pm 11.2 ※(+8.2)
	Late administration group		28	0	within 3 months after administration → at 1 year or later	415.6 \pm 15.4 → 423.6 \pm 24.7 (+7.0)	84.5 \pm 11.3 → 83.7 \pm 15.8 (-0.8)
Dual therapy group	Early administration group	5	3	0	before administration → within 6 months after administration	419.0 \pm 19.6 → 426.3 \pm 6.2 (+7.3)	83.0 \pm 20.3 → 81.3 \pm 5.4 (-1.7)
	Late administration group		2	0	within 3 months after administration → at 1 year or later	407.0 \pm 6.0 → 422.0 \pm 12.0 (+15)	83.0 \pm 2.1 → 80.5 \pm 16.5 (-2.5)

※ $p < 0.05$

断できる延長例は8例中1例(13%)であった。OROS-MPH群(6例: 0.7 ± 0.2 mg/kg/d)では+12.3 msと延長し、30 ms以上の延長例は6例中1例(17%)であった。併用群(3例: MPH: 0.8 ± 0.2 mg/kg/d、ATX: 1.1 ± 0.4 mg/kg/d)は+7.3 msと延長していたが、30 ms以上の延長例はなかった。投与量とQTcの変化量を比較すると2剤とも正の相関を認めた(Fig. 1)。薬剤投与前の時点で先天性QT延長症候群の診断基準の一つであるQTc 450 ms以上の延長例はOROS-MPH群6例中1例(17%)であり、ATX群及び併用群では延長例はなかった。

(B) QRS 間隔 (ms)

QRS 間隔の平均変化値は、ATX群で+12.2 ms、OROS-MPH群で+9.0 ms、併用群でも+5.3 msといずれも延長傾向であり、ATX群で有意差を認めた。

(C) 心拍数 (bpm)

心拍数の平均変化値は、ATX群で+9.5 bpmと上昇しており、8例中2例(25%)で20 bpm以上と副作用と判断できる上昇を呈していた。OROS-MPH群では+8.2 bpmと上昇を示したが、20 bpm以

上の症例はなかった。併用群は-1.7 bpmと軽度低下しており、20 bpm以上の症例は認めなかった。投与量と心拍数の変化量を比較すると正の相関を認めた(Fig. 2)。

② 後期検討群の心電図所見

(A) QTc (ms)

ATX群(7例、投与量: 1.1 ± 0.2 mg/kg/d \rightarrow 1.1 ± 0.3 mg/kg/d)ではQTc間隔の平均変化値は-1.6 msと短縮傾向であったが、1例(14%)のみ副作用と判断できる延長(30 ms以上)を呈していた。OROS-MPH群(28例、投与量: 0.7 ± 0.2 mg/kg/d \rightarrow 1.0 ± 0.4 mg/kg/d)は+7.0 msと延長傾向を示し、2例(7%)で30 ms以上の延長を認めた。併用群(2例、OROS-MPH: 1.5 ± 0.2 mg/kg/d \rightarrow 1.2 ± 0.3 mg/kg/d、及びATX: 1.2 ± 0.3 mg/kg/d \rightarrow 1.4 ± 0.2 mg/kg/d)は少数例であるが+15.0 msと延長傾向であったが30 ms以上の延長例はなかった。

投与量とQTcの変化量を比較すると2剤とも投与量とQTc変化で相関性はなかった(Fig. 1)。

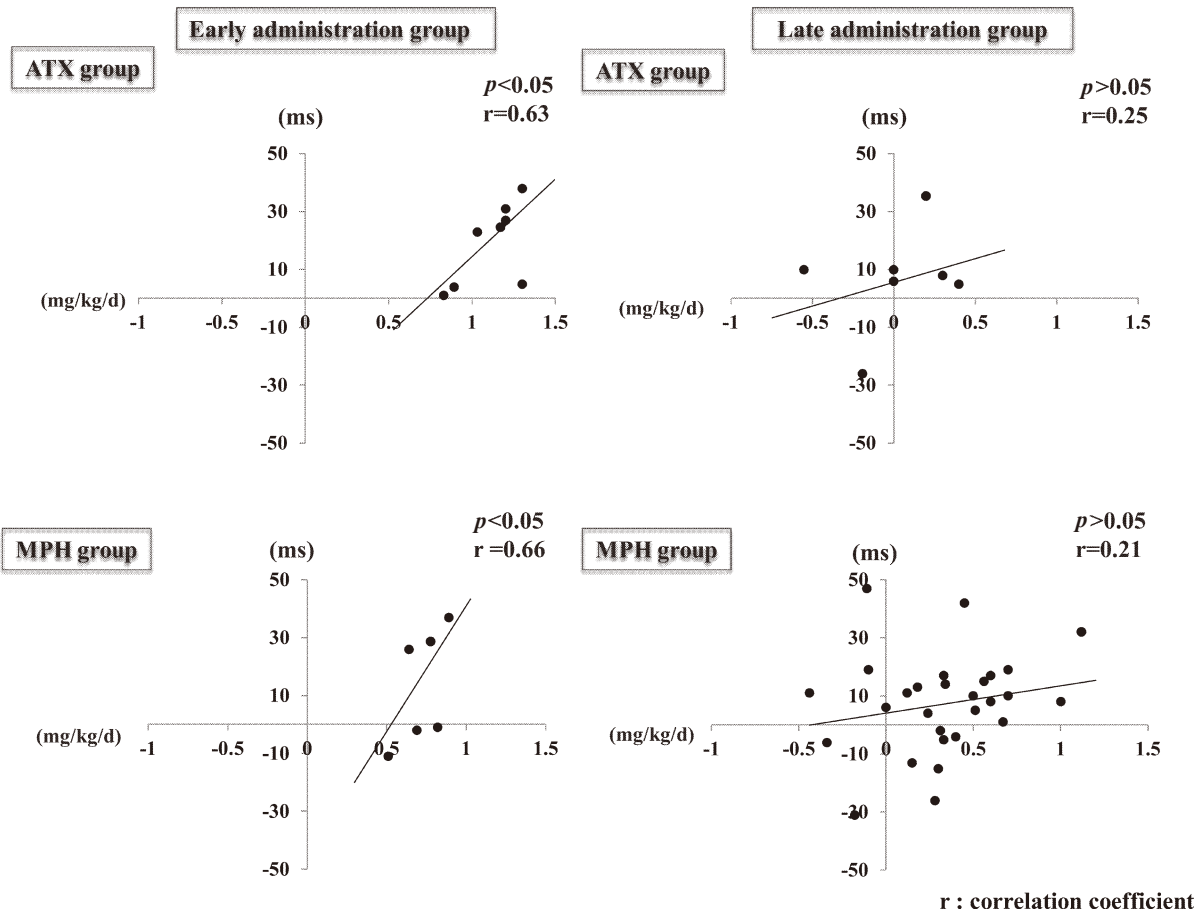


Fig. 1 Correlation between dose and QTc interval (ms) in each group

(B) QRS 間隔 (ms)

QRS 間隔の平均変化値は、ATX 群では +2.3 ms、OROS-MPH 群では +0.3 ms、併用群では +4.0 ms と軽度延長傾向にあったが、3 群間の有意差は認めなかった。

(C) 心拍数 (bpm)

心拍数の平均変化値は、ATX 群では +4.6 bpm と軽度上昇傾向を示し、20 bpm 以上上昇していたのは 7 例中 1 例 (14%) であった。OROS-MPH 群では -0.8 bpm と軽度低下していたが、28 例中 2 例 (7%) で 20 bpm 以上の上昇を認めた。併用群では -2.5 bpm と軽度低下していたが、3 群間の有意差は認めなかった。投与量と心拍数の変化量を比較すると相関性はなかった (Fig. 2)。

③ QT 延長を認めた症例に関する検討

今回対象例において経過観察中に QTc が 30 ms 以上延長した例は、ATX 群 15 例中 2 例 (前期検討群 1 例、後期検討群 1 例) で 13% であり、OROS-MPH 群 34 例中 3 例 (前期検討群 1 例、後期検討群

2 例) で 9% であった。また QT 延長による既往歴や家族歴を認めた例はなかった。心電図変化では、QT 間隔以外での異常所見は認めなかった。Schwartz らの基準¹⁰⁾ では、確定例 0 例、境界例 1 例 (OROS-MPH 群)、否定例 53 例であった。境界例の詳細は OROS-MPH 群の 11 歳 (治療開始年齢) 男児 2 点 (QTc: 455 → 551 ms) であった。

④ 著明な QT 延長をきたした自験例

今回の対象で、著明な QT 延長をきたした 12 歳男児例を示す (Fig. 3A)。本児は ADHD 不注意優勢型と特定不能の PDD (L. Wing の提唱するところの Asperger 症候群と近似)、および学習障害 (書字困難・算数障害) も併存しており、近医にてリタリン® (0.6 mg/kg/d) 処方され不注意症状には著効していたが、平成 20 年 1 月にリタリン® 処方不可能のため、12 歳で当科紹介となった。OROS-MPH 54 mg (1.4 mg/kg/d) でリタリン® と同等の効果を認め、その後渡米し、12~15 歳の 4 年間は米国の主治医により 72 mg (1.2 mg/kg/d) に増量され著効していた。

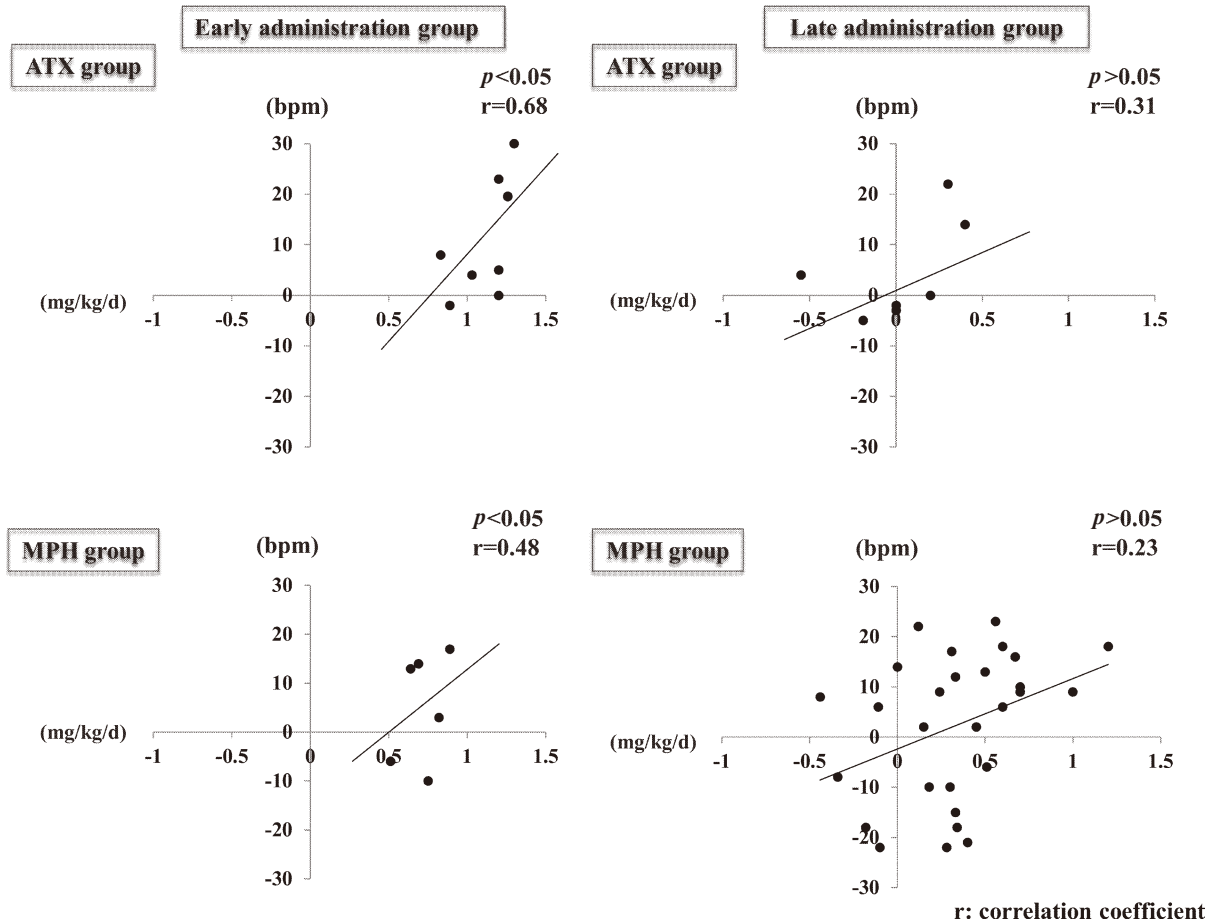


Fig. 2 Correlation between dose and heart rate (bpm) in each group

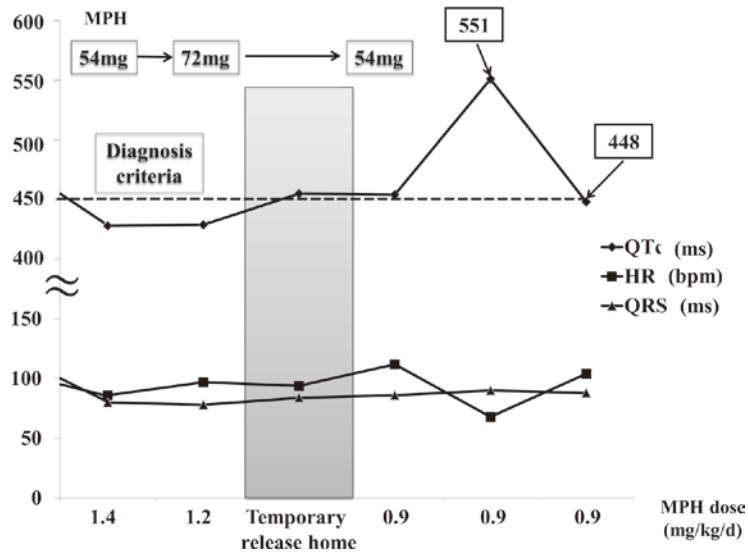
帰国後は 54 mg (0.9 mg/kg/d) に再調整し継続したところ、夏期休暇中の心電図検査で臨床的には無症状であったが、QTc 551 ms に延長していた (Fig. 3C)。Torsades de Pointes の発症はなかった。家族歴・既往歴に危険因子のないことを確認、さらに背景を再聴取したところ、本児は日常的に水分摂取が極端に少なく夏季でも発汗の少ないことが判明した。1日 1L の追加飲水を励行し、2週間後に心電図再評価したところ 448 ms まで改善し、その後は正常域を推移している。

考 察

ADHD 児に対する薬物療法において、症状を改善するための ATX あるいは OROS-MPH を投薬するうえで、副作用による不利益が生じないように配慮することは不可欠である。2剤の副作用に関する報告は少なくないが、循環器系の副作用のうち心電図異常、特に QT 延長の臨床的検討は本研究が本邦では初めての報告である。

QT 延長は心電図における QT 間隔の延長をきたし、時に多形性心室頻拍 (Torsades de Pointes) を誘発する心電図異常である。QT 延長症候群は大きく先天性と二次性に分類され、二次性の原因として主に薬物・電解質異常がある⁸⁾。複数の薬剤の相互作用により発症する例や、肝・腎機能の低下により薬物血中濃度が上昇し QT 延長をきたす例もあり、発症に至る危険因子に留意して治療することが重要である。湯浅らによると、先天性 QT 延長症候群の患者数は米国では 5,000~7,000 人の出生につき 1 人、有病者は 50,000 人で、毎年 3,000 例程度が突然死していると報告され、本邦では 20,000 人程度の患者がいると推定されている¹¹⁾。Schwartz スコアが 4 点以上の確診症例では、その 50~60% の症例で原因遺伝子が同定されている¹²⁾¹³⁾。これらの遺伝子変異あるいは SNP により軽度に変異が起き、潜在的に QT 延長症候群が起りうるという仮説が提唱されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

心筋に対し、向精神薬は Ia 群抗不整脈薬 (quini-



(A) Clinical course of marked prolongation of QT interval in 12-year-old boy



(B) Normal electrocardiogram findings before administration



(C) Electrocardiogram showing prolongation of QT interval after administration

Fig. 3

dine) 類似の電気生理的作用 (Na チャネル抑制作用) を有し、活動電位持続時間を延長することで QT 延長が起こるとされているが¹⁶⁾、ADHD 治療に用いられる 2 剤も QT 延長に関しては同様の機序が考えられるが、特に小児例では潜在的チャネロパチーの可能性も考慮しなければならない。また ATX はノルアドレナリンの再取り込みを選択的に阻害し、OROS-MPH はドパミントランスポーターに結合することでドパミンの再取り込みを阻害する作用から循環器系に影響することで心拍上昇例もあると考えられる。

今回の対象では境界例が 1 例であり、投与後にスコアが上昇 (2 → 3 点) していた。先天性 QT 延長症候群の鑑別のためにも心電図検査と併せて、家族歴、既往歴から先天性 QT 延長症候群など危険因子の有無を聴取すべきと考える。

薬剤中止後でも QT 間隔が 450 ms 以下に正常化しない場合は、先天性 QT 延長症候群の可能性を考慮し、① 顔面冷水試験、② 運動負荷心電図、③ ホルター心電図、④ 薬物 (エピネフリン) 負荷心電図などで精査を進めていく必要がある。今回の検討では 2 剤とも投与後に QT 間隔の延長傾向を認めたが、家族歴なく、自覚症状もなく全身状態が安定しており、薬物投与中止せず全例で治療継続可能であった。

ADHD 治療薬に関して、思春期・学童期における心拍数増加および血圧変動等の大規模研究は、我々の調査した限り本邦では報告されていない。今回の検討で 2 剤投与後に、副作用と判断できる心拍数の上昇を認めた症例は 9% (全対象 54 例中 5 例) と少数例で、2 剤間では臨床症状において明らかな差は認めなかったが、早期投与群において薬剤投与量の漸増と QT 間隔延長および心拍数増加は正の関係を示していた。また心電図所見では、副作用と判断できる 30 ms 以上の延長例は 9% (全対象 54 例中 5 例) であった。Michelson D ら⁶⁾によれば、ATX の用量固定プラセボ対照比較試験において、食欲不振、眠気の出現、拡張期血圧上昇、心拍数増加、体重減少について用量依存性が確認されている。また、川上宏人ら¹⁷⁾によれば薬剤性 QT 延長は用量依存性に重症化する傾向があると報告されており、薬物の長期投与は QT 延長の危険因子とされている¹⁸⁾。一方、投薬開始 3~10 日後にも発生しやすい¹⁵⁾との報告もある。今回の検討では、早期検討群では投与

量と QTc の変化量が正の相関を示しており (Fig. 1)、特に投与開始早期には心電図評価を定期的に行う必要があると思われた。

また薬物血中濃度と QT 間隔は必ずしも相関性は示さないとの報告¹⁹⁾もあるが、今回水分摂取が極端に少なかった症例で著明な QT 延長を認め、水分摂取量を安定させたところ回復した事実は、脱水により薬剤血中濃度が上昇し、結果的に副作用である QT 延長が助長されたと推測せざるを得ない。

今回の検討では症例数が少なく、かつ評価期間も比較的短期で一定していない問題が残るが、2 剤とも有効投与量 1 mg/kg/d 前後 (対象群治療量: OROS-MPH 0.5-1.7 mg/kg/d, ATX 0.7-1.7 mg/kg/d) では、投与中止あるいは治療すべき QT 延長には至らないとの結果が得られた。しかし、安全で適切な薬物治療を行うためには、薬物治療開始前の心電図検査と、薬剤漸増時に臨床症状の有無に留意し、水分摂取量や体調による脱水などの影響も考慮し、異常を認めた場合は速やかに服薬継続の可否と循環器疾患の検索のためにも適宜心電図検査を行うことが有益と考える。

今後、評価時期や方法を統一した上で、前方視的検討を長期的に行う必要があると考える。

文 献

- 1) 宮島 祐、田中英高、林 北見：小児科医のための注意欠陥／多動性障害 AD/HD の診断・治療のガイドライン 中央法規出版株式会社 (東京)、2007
- 2) 斎藤万比古、渡部京太：ADHD の診断・治療指針に関する研究会。注意欠陥・多動性障害—ADHD—の診断・治療ガイドライン じほう (東京)、2008
- 3) Wang Y, Zheng Y, Du Y, Song DH, Shin YJ, Cho SC, Kim BN, Ahn DH, Marquez-Caraveo ME, Gao H, Williams DW, Levine LR: Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Aust N Z J Psychiatry* **41**: 222-230, 2007
- 4) Sangal RB, Owens J, Allen AJ, Sutton V, Schuh K, Kelsey D: Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* **29**: 1573-1585, 2006
- 5) Caballero J, Nahata MC: Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther* **25**: 3065-3083, 2003
- 6) Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T: Atomoxetine ADHD

- Study Group ; Atomoxetine ADHD Study Group : Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder : A randomized, placebo-controlled, doseresponse study. *Pediatrics* **108** : e83, 2001
- 7) 宮島 祐、石田 悠 : 【小児の精神疾患 ADHD を中心に】 ADHD の薬物療法 (解説 / 特集)。 *Pharma Medica* **28** : 29-32, 2010
 - 8) 大江 透、相澤義房、新 博次 : 日本循環器学会 : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2005-2006 年度合同研究班報告) QT 延長症候群 (先天性・二次性) と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン。 *Circulation Journal* **71** : 1205-1270, 2007
 - 9) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th. (DSM-IV) : 78-85, 1994
 - 10) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS : Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* **88** : 782-784, 1993
 - 11) 湯浅慎介、村田光繁、相澤義泰、他 : 難病性疾患研究班、ヒト iPS 細胞を用いた致死的循環器疾患の病態解明と治療方法の開発。2012
 - 12) Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, Guatimosim S, duBell WH, Song LS, Haurogne K, Kyndt F, Ali ME, Rogers TB, Lederer WJ, Escande D, Le Marec H, Bennett V : Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* **421** : 634-639, 2003
 - 13) Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, Moss AJ, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Keating MT : Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KvLQTI, HERG SCNsA, KCNE1 and KCNE2. *Circulation* **102** : 1178-1185, 2000
 - 14) 堀江 稔 : 【薬剤性 QT 延長症候群】 薬剤性 QT 延長症候群における遺伝子背景 (解説 / 特集)。 *心臓* **38** : 16-20, 2006
 - 15) Makita N, Horie M, Nakamura T, Ai T, Sasaki K, Yokoi H, Sakurai M, Sakuma I, Otani H, Sawa H, Kitabatake A : Drug-induced Long-QT syndrome associated with a subclinical SCNsA mutation. *Circulation* **106** : 1269-1274, 2002
 - 16) 堀 広子、中村 純 : 抗精神病薬による QT 延長症候群。 *精神科* **10** : 32-34, 2007
 - 17) 川上宏人、桑原達郎、林 由子、加藤雅志、三賀史樹、上村秀樹 : 抗精神病薬により Torsades de pointes が出現した 2 症例。 *精神科治療学* **16** : 719-725, 2001
 - 18) Kitayama H, Kiuchi K, Nejima J, Katoh T, Takano T, Hayakawa T : Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease. *Eur J Clin Pharmacol* **55** : 259-262, 1999
 - 19) 相庭武司、鎌倉史郎 : 多形性心室頻拍。 *総合臨床* **50** : 769-774, 2001

Effect of ATX and OROS-MPH alone or in combination on QT prolongation in ADHD patients

Shinichiro MORICHI¹⁾, Tasuku MIYAJIMA¹⁾²⁾, Gaku YAMANAKA¹⁾, Shingo OANA¹⁾, Yu ISHIDA¹⁾, Natsumi MORISHITA¹⁾, Mika TAKESHITA¹⁾, Akiko KASUGA¹⁾ and Hisashi KAWASHIMA¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Tokyo Medical University

²⁾Department of Education for Childcare, Faculty of Child studies, Tokyo Kasei University

Abstract

Atomoxetine (ATX) and methylphenidate (delivered via an osmotic controlled-release oral system, OROS-MPH) are administered alone or in combination in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). The purpose of this study was to investigate the resultant electrocardiographic (ECG) characteristics, and prolongation of the QT interval, in particular, of therapy with these drugs. The QTc interval was measured in 54 pediatric ADHD patients receiving these drugs at our hospital. The values obtained were compared between before and at 6 months after administration (early phase) and between 3 months and 1 year after administration (late phase). Fifteen children were treated with ATX, 34 with OROS-MPH, and 5 with dual therapy. An increase in the QTc interval of 30 ms or more was observed in 2 (13%) patients receiving ATX and 3 (9%) receiving OROS-MPH compared with at baseline, whereas no QTc interval was observed in patients receiving dual therapy. No adverse reactions were observed and treatment was continued at the prescribed dose. These results suggest that careful note should be made of any changes in ECG readings or clinical symptoms before increasing the doses of these drugs in ADHD patients.

〈Key words〉: atomoxetine, methylphenidate, ECG, long QT syndrome
