

## キニジン投与後に肝障害のみられた1例

篠田 晋, 伊藤 明一, 長島 道夫  
 佐藤 弘房, 堀川 良史, 小林 光樹  
 千田 信之, 大谷 清, 鈴木 彦之

### はじめに

キニジンは、以前より極めて有効な抗不整脈剤として知られている。近年種々の抗不整脈剤が臨床に応用されるようになり、キニジン投与の機会が減少しているが、その有用性には変りがない。一方、キニジンの副作用として過敏症状、消化器症状、血液障害等があげられているが、肝障害は極めてまれであり、一般にはあまり知られていない。

われわれは、種々の抗不整脈剤によるコントロールに抵抗性を示した心室性不整脈を有する症例で、キニジン投与後に肝障害の出現した1例を経験したので報告する。

症例：HN, 33歳, 主婦。

家族歴, 既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：1978年(29歳時), 心室性期外収縮を指摘され, 1年間某医で加療を受けた。1982年5月中旬よりめまいが出現した。5月下旬, 感冒様症状で近医受診時, 心室性期外収縮の頻発を指摘され, ジソピラマイドの投与を受けた。しかし, 期外収縮が消失しないため, 6月30日当科を紹介され入院した。

入院時現症：意識清明, 脈拍不整76/分, 血圧104/60 mmHgで, 聴診上第4助間胸骨左縁に最強点を有するLevine II度の収縮期駆出性雑音を聴取し, III音も認められた。

表1. 入院時検査成績

血液		肝機能	
RBC	382×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	T. Bil	0.57 mg/dl
Hb	10.9 g/dl	GOT	12 U
Ht	33.8%	GPT	8 U
WBC	4,300/mm <sup>3</sup>	ALP	3.5 U
Band	1%	LAP	47 IU
Poly	52%	γ-GTP	5 mU/ml
Eosino	0%	ChE	5.45 IU
Baso	1%	LDH	288 U
Mono	8%	ZTT	7.4 U
Lymph	38%	T. Chol	114 mg/dl
尿, 糞便	異常なし	FBS	85 mg/dl
ESR	11 mm (1時間値)	HBsAg	(-)
CRP	(-)	T. Prot	6.7 g/dl
ASLO	120 Todd	Alb	4.0 g/dl
RA(-)		A/G	1.48
Na	138 mEq/l	BUN	13 mg/dl
K	4.1 mEq/l	Creatinine	0.79 mg/dl
Cl	105 mEq/l		

入院時検査成績：主なものを表1に示す。軽度貧血を認めるが、肝機能には異常を認めない。

胸部レ線(図1)では、肺野に異常なく心胸郭比は51%である。

心電図所見：12誘導心電図(図2)では、左脚ブロック波型を示す心室性期外収縮が認められた。房室伝導拍のPR間隔は0.16秒で、そのQRS幅は0.08秒で、電気軸は $+60^\circ$ である。ホルター心電図(図3)では、心室性期外収縮が24時間で30618個、2連発は26回、3連発は20回、4連発の心室性頻拍は2回認められた。

心エコー図所見：Mモード(図4)および断層心エコー図(図5)では、心室中隔が肥厚しており、僧帽弁は、systolic anterior movementの傾向を示し、肥大型心筋症を疑わせた。

臨床心臓電気生理学的検査所見：すでに述べた方法<sup>1)</sup>で、心電図とともに右房高位電位HRA、His束心電図HBE、右室電位RVを同時記録した(図6)。本検査時も心室性期外収縮がみられ、PA間隔30、AH間隔100、HV間隔45 msecと正

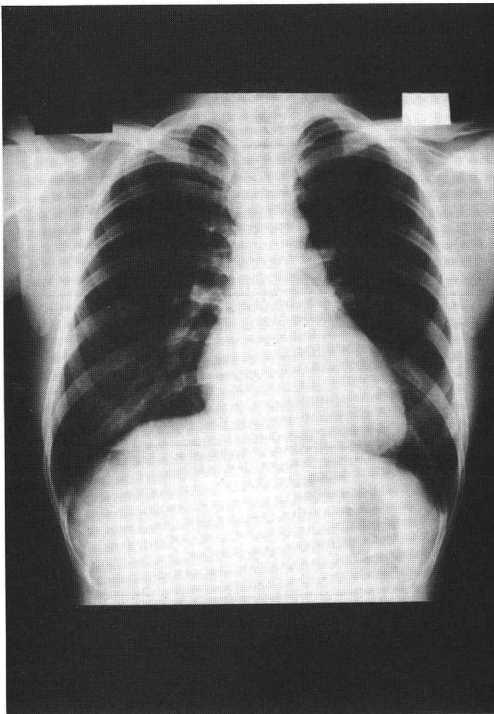


図1. 胸部レ線写真

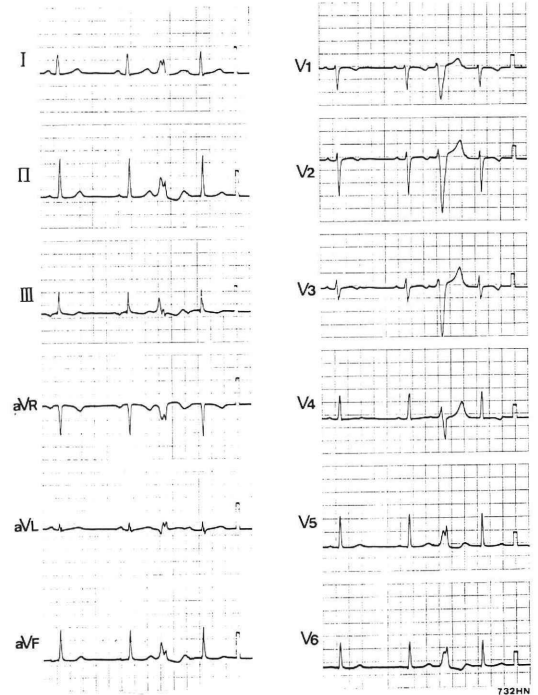


図2. 心電図

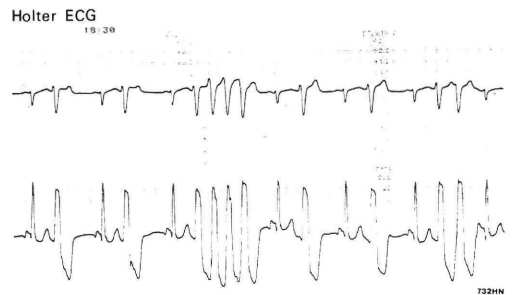


図3. ホルター心電図記録(2チャンネル)  
4連発の心室性頻拍を認める

常範囲であった(図6-a)。さらに図6-bのように、早期心室刺激を試みたが心室性頻拍は誘発されなかった。

臨床経過(図7)：入院後、心室性不整脈の治療としてまずプロプラノロール30 mg/日の投与を開始した。ついでジフェニールヒダントイン190 mg、ピンドロール0.2 mg、アルプレノロール10 mgの静注を試みたが心室性期外収縮に対して効果がみられなかった。ついで、プロカインアマイ

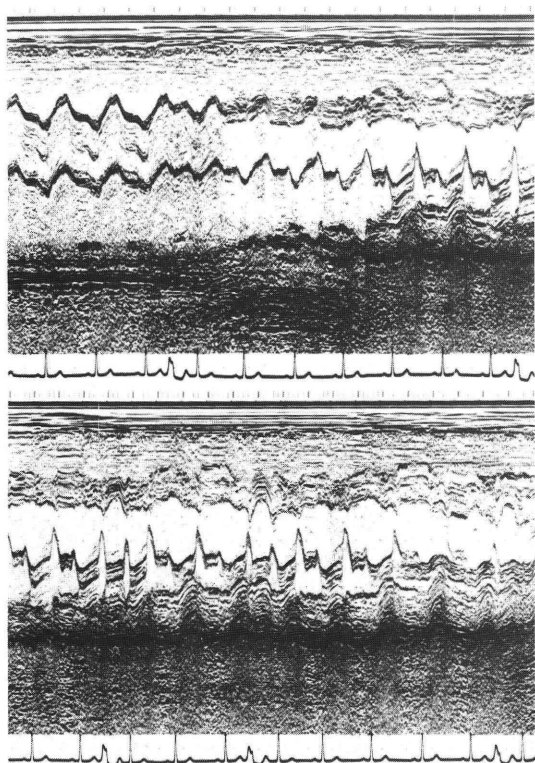


図4. Mモード心エコー図

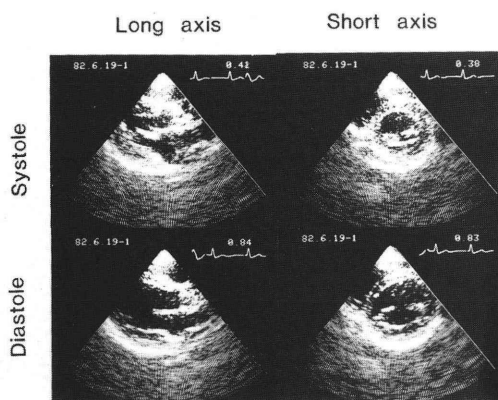


図5. 断層心エコー図。左に左室長軸断層像を、右に僧帽弁レベルでの短軸断層像を、上段は収縮期、下段は拡張期の像を示す。

ド 2000 mg/日を併用したが、消化器症状が強いため投与を中止した。さらにアジマリン 200 mg/日に変更し、その後 400 mg/日に増量したが、期外収縮は減少しなかった。そこでインデノロール 30

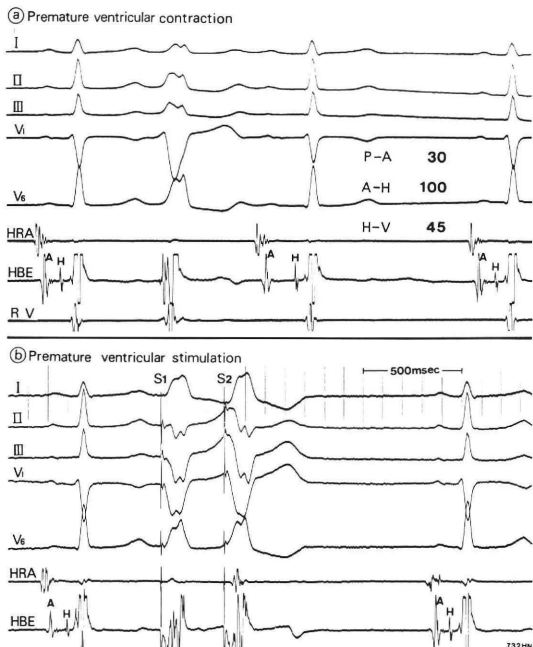


図6. His束心電図。心電図 I, II, III, V<sub>1</sub>, V<sub>6</sub> 誘導、右房高位電位 HRA, His束心電図 HBE, 右室電位 RV の同時記録を示す。(a) コントロール時、(b) 右室心尖部での早期心室刺激 (S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>) 時の記録を示す。

mg/日、さらには 60 mg/日を投与したが期外収縮は消失せず、極めて治療抵抗性であった。次に 8 月 18 日、硫酸キニジン 600 mg/日の投与を開始した。キニジン投与後のホルター心電図による検討では、24 時間で心室性期外収縮が 7,000 個と著明な減少を示した。しかし投与 11 日頃より発熱、悪心、全身倦怠感を認め、同時に GOT, GPT, ALP の上昇もみられたため、投与後 13 日目にキニジンによる肝障害を考え投与を中止した。投与後 14 日目には、全身に掻痒感を伴う発疹も出現した。投与中止後は全身倦怠感を除けば数日で症状の改善がみられた。肝機能の推移は、表 2 に示すようにキニジン中止後約 2 週間でほぼ正常値に復した。なお、HB<sub>s</sub> 抗原は陰性であった。

## 考 案

抗不整脈剤であるキニジンの副作用として、発熱、発疹、胃腸障害、血液障害、中枢神経障害が知られている。しかし、キニジンによる肝障害の

Clinical course

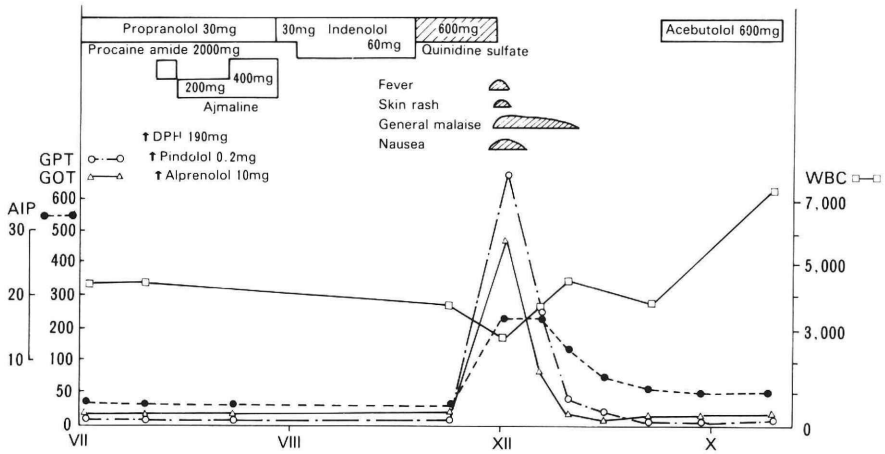


図7. 臨床経過

表2. 肝機能の推移

(正常値)	入院時 (7.1)	キニジン投与後 (投与期間 13日間 8.18~8.30)		
		7日目 (8.24)	14日目 (8.31)	28日目 (9.14)
T. Bil (0.2~1.2 mg/dl)	0.57	0.40	0.81	0.51
GOT (8~35 U)	12	18	489	17
GPT (4~30 U)	8	10	681	20
ALP (2.8~11.0 U)	8.5	3.4	17.4	8.4
LAP (38~801 IU)	47	49	155	87
γ-GTP (3~60 mU/ml)	5	7	112	41
ChE (4.3~9.6 IU)	5.45	5.08	5.24	6.01
LDH (140~400 U)	228	267	797	340
ZTT (0.8~12.0 U)	7.4	7.4	5.7	7.1

表3. Quinidine による肝障害の報告例

報告者	報告年代	年齢(才)	性	不整脈
Deisseroth ら	1972	77	女	心室性期外収縮
Murphy ら	1973	62	男	心室性期外収縮
Chajek ら	1974	69	男	上室性期外収縮
	1975	64	男	心房細動
Herman ら	1975	65	男	心室性期外収縮
奥村ら	1976	61	女	心房細動
Koch ら	1976	47	男	上室性期外収縮
Roque ら	1976	56	女	心室性頻拍
Geltner ら	1976	?	?	上室性及び心室性不整脈
水野ら	1978	27	女	心房細動
Rosin ら	1980	70	男	心室性期外収縮
著者例	1982	33	女	心室性期外収縮, 心室性頻拍

症例は、1969年 Colding<sup>2)</sup>により最初に報告されて以来、表3に示す文献の記載をみるのみで極めてまれとされている。<sup>3-12)</sup>

本例の場合、心室性期外収縮の頻発および心室性頻拍に対して種々の抗不整脈剤を使用した効果がみられないため、より強力な抗不整脈剤であるキニジンを投与せざるをえなかった。その結果、投与11日目より発熱、胃腸障害に加え肝機能の異常を示したが、投与を中止することにより数日で症状は改善し、2週間後には肝機能も正常化を示した。キニジン投与後の副作用の発現時期についてみると、他の報告でも2週間以内のものが多い。また肝機能障害については、GOT、GPT、ALPの上昇が主であり、総ビリルビンの上昇は欠くか軽度であることが多く、投与中止により肝機能はすみやかに改善するのが特徴的である。本例では、キニジンの再投与による肝障害の再現性をみておらず、かつ肝生検も施行しえなかったためその病像の詳細は不明であるが、以上の臨床経過や検査所見より肝障害がキニジンに起因するものと考えられた。

キニジンの投与の機会は、その副作用のためのみならず、最近の種々の抗不整脈剤の開発および臨床応用により、今後さらに少なくなると思われる。従って、キニジンによる肝障害の症例に遭遇する機会も減少していくことが予想される。その意味で、キニジン投与中には、従来知られている副作用に加え肝障害の可能性にも注意を払うべきと考えられる。

### おわりに

われわれは、心室性不整脈の有する症例にキニジンを投与後、肝障害の出現した1例を報告した。キニジンによる肝障害は極めてまれであるが、本

剤投与中は肝機能にも注意する必要があると考えられた。

### 文 献

- 1) 伊藤明一, 篠田 晋, 長島道夫ほか: ヒス束心電図の臨床応用. 仙台市立病院医誌 2: 3, 1981
- 2) Colding H: Et tilfaelde af kinidinallergi med feber og leverpavirkning. Ugeskr Laeg 131: 1657, 1969.
- 3) Deisseroth A, Morganroth J, Winokur S: Quinidine-induced liver disease. Ann Intern Med 77: 595, 1972.
- 4) Murphy PJ, Rymer W: Quinidine-induced liver disease?. Ann Intern Med 78: 785, 1973.
- 5) Chajek T, Lehrer B, Geltner D et al: Quinidine-induced granulomatous hepatitis. Ann Intern Med 81: 774, 1974.
- 6) Herman JE, Bassan HM: Liver injury due to quinidine. JAMA 234: 310, 1975.
- 7) 奥村英正, 多島信彦, 越村 修ほか: Quinidineによる肝障害. 内科 38: 487, 1976.
- 8) Koch MJ, Seeff LB, Crumley CE et al: Quinidine hepatotoxicity. Gastroenterology 70: 1136, 1976.
- 9) Roque JA: Hepatic injury associated with quinidine therapy. Rhode Island Med J 59: 407, 1976.
- 10) Geltner D, Chajek T, Rubinger D: Quinidine hypersensitivity and liver involvement. Gastroenterology 70: 650, 1976.
- 11) 水野 治, 鈴木 彰, 本田克二ほか: キニジンによると思われる肝障害の1例. 診断と治療 66: 150, 1978.
- 12) Rosin AJ, VanDijk YM, Grafstein I: Hepatosplenomegaly as a manifestation of quinidine hypersensitivity. Age and Ageing 9: 253, 1980.

(昭和58年7月30日 受理)