仙台市立病院医誌　22, 119-125, 2002

索引用語
シベンゾリン
腎不全
催不整脈作用

腎不全を原因とするシベンゾリン中毒の2例

柿坂庸介，小田倉弘典，滑川明男
櫻井薫，石田明彦，大友潔
佐藤公雄，林英守，伊藤明一*

はじめに

シベンゾリンはVaugham-Williams分類上Ia群に分類される抗不整脈薬であり日常診療においてしばしば用いられている。本剤は腎排泄型薬剤であり腎疾患患者に対しては血中濃度に留意しつつ慎重に投与されるべきであるが，今回われわれは腎不全が関与したシベンゾリン中毒を2例経験したため文献的考察を加えて報告する。

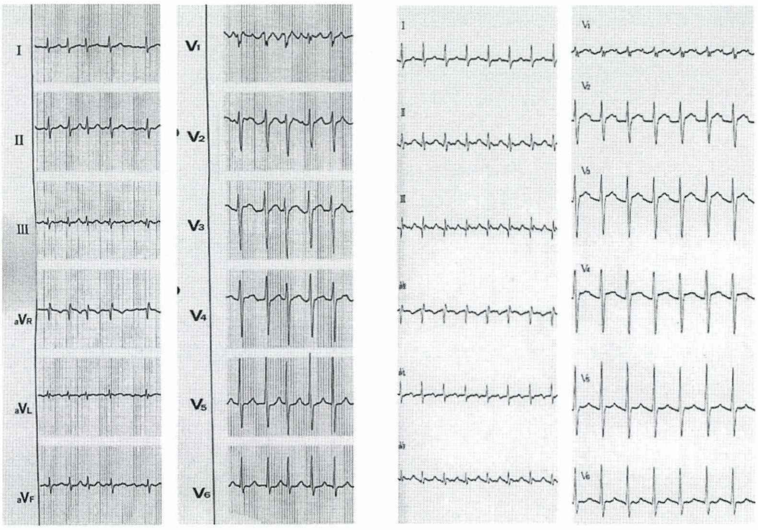
症例提示

症例1：54歳男性，内科医

主訴：意識消失

既往歴：24歳C型肝炎，24歳より慢性腎不全に対し週3回の維持透析を行っている。

現病歴：平成12年より発作性心房細動（**図1a**）に対し近医からシベンゾリン100 mg/日が投与されていた。その後は心房粗動が頻発したため（**図1b**）カテーテルアブレーションを薦められていたが本人の希望で薬物療法が選択された。心房細動が出現する際に胸部の不快感を覚えるため，自己判断でシベンゾリン内服量を増やしていた。平成13年8月22日，職場で歩行中に突然意識消失し，救急車で当院救急外来に搬送された。



a　　b

図1.　入院前に認めた心房細動（左）と心房粗動（右）
シベンゾリン投与で心房細動は粗動化した。

仙台市立病院循環器科
＊ 伊藤医院

Presented by Medical*Online

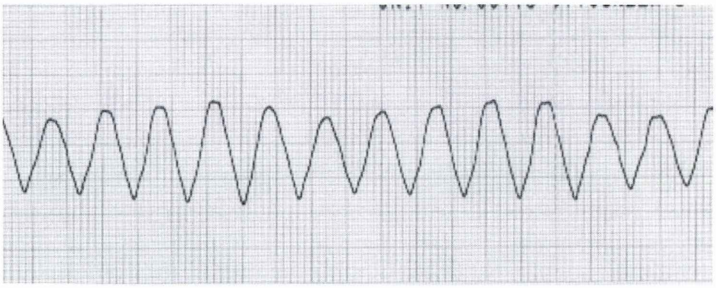
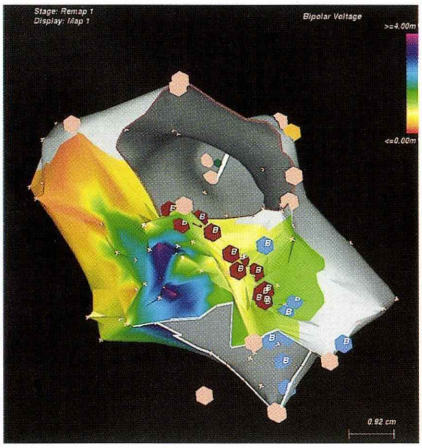


図 2. 来院時モニター心電図
心拍数 240 回/分の心室頻拍様波形を認めた。



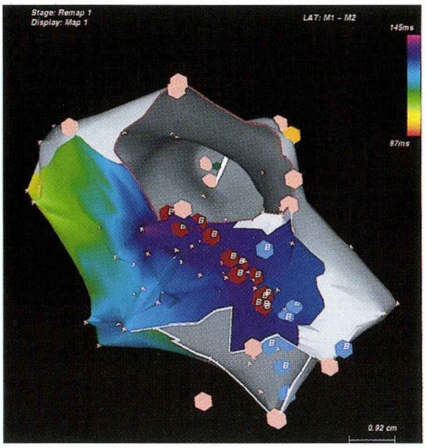


図 3, 図 4. カテーテルアブレーション後の Electro-anatomical mapping（左前斜位尾頭側方向）
三尖弁一下大静脈間の線状焼灼により伝導ブロックが確認された。

入院時現症：意識レベルは JCSIII-300，血圧は測定不可，脈拍は触知せず，自発呼吸を認めなかった。

入院時検査所見：モニター心電図上では心拍数 248 回/分の幅広い QRS を認めた（**図 2**）ためただちに直流除細動を施行し洞調律（心拍数 123 回/分）に復帰した。QTc は 0.40 であった。

血液検査所見：WBC 6,500/μl, RBC 499×10^4/μl, Hb 12.9 g/dl, Ht 40.6%, PLT 16.6×10^4/μl, CRP 0.24 mg/dl 以下, Na 143 mEq/l, K 4.6 mEq/l, Cl 100 mEq/l, BUN 55 mg/dl, Cr 11.1 mg/dl, TP 7.3 g/dl, alb 3.8 g/dl, 補正 Ca 値 9.5 mg/dl, GOT 21 IU/l, GPT 21 IU/l, TB 0.8 mg/dl, FBS 48 mg/dl, CK 86 IU/l, 尿酸 7.6 mg/dl, 血中シベンゾリン濃度 980 ng/ml。

入院後経過：洞調律復帰後血圧は安定し，来院後 4 時間で意識は清明となった。入院中心房粗動が出現し心拍数 180 回/分程まで上昇し収縮期血圧が 100 mmHg まで低下するため，ジゴキシン 0.125 mg/日の隔日投与で心拍コントロールを行った。意識回復後，本人の談により当院入院数日前からの動悸に対して，シベンゾリンを 200-300 mg/日に増量して服薬していたことが判明した。これらのことより来院時の幅広い QRS の頻拍は心室頻拍あるいは 1:1 房室伝導に伴う心房粗動である可能性が強いと考えられた。カテーテルアブレーションの適応と考えられたため，Electro-anatomical mapping システムを用いカテーテルアブレーションを施行し（**図 3, 4**）三尖弁一下大静脈間を線状に焼灼した。心房細動に対し

Presented by Medical*Online

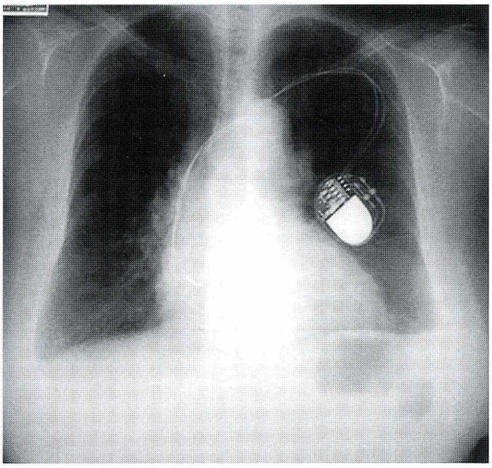


図 5.　来院時胸部 X 線写真

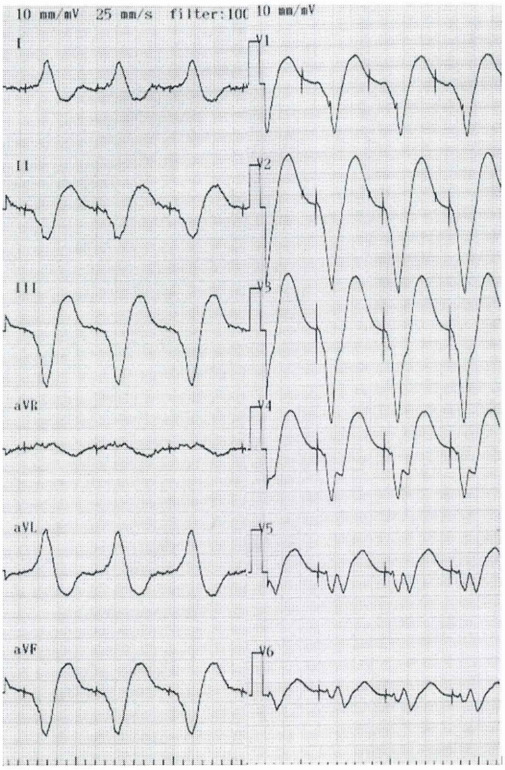


図 6.　来院時心電図（心房心室順次ペーシング 80 回/分）

ては肝代謝型のプロパフェノンの内服で様子を見ることとした。

症例 2：75 歳女性

主訴：意識障害

既往歴：昭和 60 年より房室結節リエントリー性頻拍，心房細動を指摘されそれぞれにベラパミル 240 mg/日，シベンゾリン 300 mg/日が投与されていた。

平成 9 年，洞不全症候群に対し恒久式ペースメーカー植え込み術が施行されていた。

現病歴：平成 13 年 8 月頃より階段昇降時の息切れ（NYHAII 度），発作性夜間呼吸困難，起座呼吸が出現した。心不全の診断で 9 月 7 日に入院となった。

入院時現症：意識は清明，血圧 102/60 mmHg，脈拍 80 回/分，SaO_2 93%，体温 36.1°C，心雑音を認めず，両肺背側に湿性ラ音を聴取した。腹部は軟かつ平坦で肝，脾は触知しなかった。頸静脈怒張を認めず，前頸骨部にも明らかな浮腫を認めなかった。

入院時検査所見：WBC 7,500/μl，RBC 334×10^4/μl，Hb 10.7 g/dl，Ht 31.5%，PLT 16.6×10^4/μl，CRP 0.69 mg/dl，Na 146 mEq/l，K 3.5 mEq/l，Cl 103 mEq/l，BUN 13 mg/dl，Cr 1.3 mg/dl TP 6.9 g/dl，alb 4.0 g/dl，補正 Ca 値 9.3 mg/dl，GOT 20 IU/l，GPT 8 IU/l，TB 0.5 mg/dl，FBS 96 mg/dl，CK 62 IU/l，UA 5.3 mg/dl，ACTH 36（7-56）pg/ml，コルチゾール 22.0（4.0-23.3）μg/dl，FT 31.50（2.00-4.10）pg/ml，FT4 0.87（0.80-1.80）ng/dl，h-TSH 0.19（0.35-3.80）μIU/ml。胸部 X 線上心胸郭比 57%（PA：立位）で右下肺にうっ血像を認めた（**図 5**）。心電図は心房心室順次ペーシングで 80/分であった（**図 6**）。

入院後経過：心不全が軽度であり，以前より無投薬では房室結節リエントリー性頻拍，心房細動のコントロールが難しかったためベラパミルを 120 mg に減量し，シベンゾリンは投与量を維持した。利尿剤（ループ利尿薬，K 保持性利尿薬）の投与を行い，体内水分バランスを負に維持した。第 6 病日（9/12）までには心不全の自覚症状は改善傾向を示していたが，胸部 X 線上心胸郭比の改善を認めなかったため心房利尿ペプチドとドパミンの投与を開始した。血中クレアチニンの上昇を認めていたが，末梢静脈圧は 10 から 15 mmH_2O であ

Presented by Medical*Online

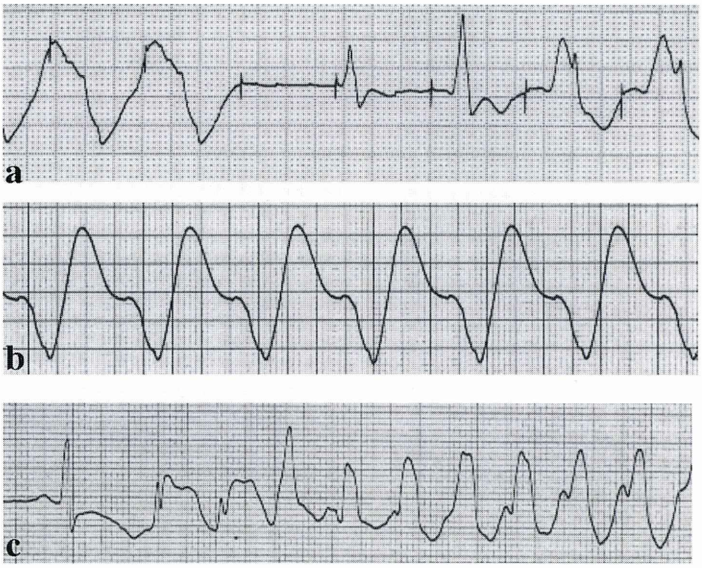


図 7.　シベノール中毒時の心電図
a.　ペーシング不全
b.　心室ペーシング（75 回/分）
c.　多形性心室頻拍

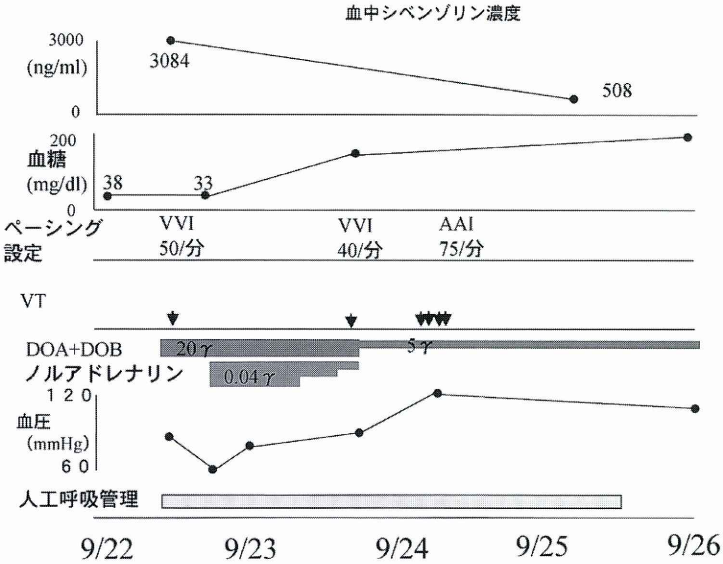


図 8.　ICU 転棟後経過表
VT：心室頻拍，DOA：ドパミン，DOB：ドブタミン

り心不全の治療を優先し負の水分バランスを維持させた。第 15 病日（9/21）午後 8 時ごろから呼吸困難と冷汗が出現した。明らかな心不全の所見は認めなかったが食後 2 時間血糖は 38 mg/dl と低血糖を認めた。その際の心電図は心房心室順次ペーシングであったが QRS 幅は 0.28 秒と極端な

Presented by Medical*Online

延長が認められた。第16病日未明より意識状態は悪化傾向を呈し，意識レベルはJCSIII-200で下顎呼吸や血圧低下も出現したため呼吸および循環動態の管理目的にICUへ転室した。

ICU入室時現症：意識レベルはJCSIII-200，血圧90/45 mmHg，脈拍80回/分，SaO_2 100%（FiO_2 0.5），体温34.0°C，心雑音及び肺雑音を認めない。頚静脈怒張及び前頚骨部浮腫を認めない。

ICU入室時検査所見：WBC 9,700/μl，RBC 288×10^4/μl，Hb 9.2 g/dl，Ht 27.3%，PLT 13.0×10^4/μl，CRP 4.64 mg/dl，Na 117 mEq/l，K 5.2 mEq/l，Cl 78 mEq/l，BUN 31 mg/dl，Cr 3.1 mg/dl，FBS 201 mg/dl，CK 91 IU/l，血液ガス（$O_2$3L/分）pH 7.127，PCO_2 88.8 mmHg，PO_2 124.0 mmHg，HCO_3 28.1 mM/l，BE-4.2 mEq/l。血中シベンゾリン濃度3,084 ng/ml。胸部X線上心胸郭比66%（AP：臥位）で，うっ血像を認めない。モニター心電図上ペーシング不全（**図7a**），幅広いQRSを示すペーシング波形（**図7b**）および多形性心室頻拍を認めた（**図7c**）。

転棟後経過（図8）：明らかな心不全の所見を認めず，腎不全の増悪及びペーシング波形の異常，低血糖を認めたことよりシベノール中毒が疑われ，後日血中濃度の異常高値が判明した。心不全の加療のために慢性的な脱水状態にあったことや薬剤（ベラパミル，シベンゾリン）による心機能抑制，血圧の低下が腎前性腎不全を引き起こし，かつその間シベンゾリンの投与量が減量されなかったことが血中濃度の異常高値を引き起こしたと考えられた。低ナトリウム血症及びショック状態を認めこれらが意識障害の一因を担ったと考えられた。さらにシベンゾリンによると思われるペーシング不全を認め，心室性期外収縮や多形性心室頻拍も認められたため（**図7**），直流除細動後リドカインと硫酸マグネシウムの投与を行った。ペースメーカーはVVIモードに設定していたがペーシング及びセンシング不全を認め，心房ペーシングも80回/分以上ではPQの延長を認めるためAAIモード75回/分で観察を行った。その後はセンシング不全を認めず順調に経過していたが，服薬中止後心房細動や発作性上室性頻拍を認めるようになったためベラパミルを再開し，シベンゾリンに変えてプロパフェノンを開始した。その後循環動態は安定したが胆石胆嚢炎を認めたため，加療目的に第56病日消化器科に転科となった。

考　察

シベンゾリンは抗不整脈薬の中でVaugham-Williams分類上Ia群薬とされ，Scillian-Gambit分類上では強いNaチャネル遮断作用，中等度のKチャネル遮断作用，弱いCaチャネル遮断作用があるとされているマルチチャネルブロッカーである。ブロック作用は活性化チャネルに対し，遅いキネティクスで作用するために活動電位0相の立ち上がり速度（Vmax）は使用依存性に抑制され，心筋の興奮性および伝導性の低下がもたらされリエントリーや撃発活動が抑制される。Kチャネル遮断は膜電位依存性Kチャネルのみならず ATP感受性，アセチルコリン感受性チャネル遮断をするとされその薬理作用機序からその臨床的意義を研究されている。またCaチャネル遮断作用も若干ながら認められている。ジソピラミドと比べ抗コリン作用が弱い[1,2]，腎排泄型である，などの特徴を有する薬剤である。

心房細動を洞調律化させる目的でIa群薬剤を投与することがあるが，その際心房細動の粗動化とともにそれまで抑制されていた房室伝導が1：1伝導を呈し心室レートの促進を認めることがある。前に述べたようにシベンゾリンの抗コリン作用は他のIa群役に比べると弱いといわれているが，心臓に多いムスカリン受容体サブタイプM2に対しての抗コリン作用は比較的強いという報告がある[1]ように，房室伝導の抑制は期待するほどなされないと考えられる。以上から症例1の来院時モニター心電図（**図2**）は心室頻拍あるいは粗動化した心房の興奮が心室に1：1で伝導したもののいずれかであると考えられ，この頻拍によって臨床的には心ポンプ作用の破綻によるショック状態になったものと考えられる。症例1では心房細動の予防目的でシベンゾリンに代えてプロパフェノンが投与されたが，今後心房細動が粗動化した際に**図2**のような頻拍が再度出現することも考え

Presented by Medical*Online

られたため心房粗動に対するアブレーションは必須と考えられた[3]。

症例2においてはシベンゾリンによると思われる心抑制作用及びショック状態，催不整脈作用，ペーシング不全など多彩な所見を認め，低血糖は両症例において認められた。Sugiyamaら[4]が血中Ia群抗不整脈薬濃度と陰性変力作用の間には正相関が認められると報告している。またシベンゾリンの血中濃度異常高値時に呼吸不全や眼瞼下垂などの重症筋無力症様症状が出現するとする報告[5,6]も認められる。症例2において患者は明らかな呼吸器系疾患や神経疾患の既往を有さないこと，シベンゾリン中毒からの回復後は心機能に異常を認めないこと，経過中心不全の加療自体は良好に経過しておりその増悪がおこったとは考えにくいことなどから今回の呼吸状態の悪化を伴う心原性ショックの原因は心不全の増悪よりむしろシベンゾリン中毒で説明できる。中毒の急性期には**図8**の如く心室性期外収縮やセンシング不全，多形性心室頻拍が認められたが，血中濃度の低下に伴ってこれらの心室性不整脈は認めなくなった。

同時期に著明な低血糖も認められている。低血糖の鑑別診断としては摂食不良，副腎や甲状腺のホルモン異常，肝機能障害，悪性腫瘍，インスリノーマ等が挙げられる。著しい摂食不良は認めない点や，甲状腺機能の軽度低下のほか異常を認めないこと，画像上も明らかな腫瘍性腫瘤を認めずシベンゾリン中毒が改善した状態で低血糖発作を認めないことより前述の鑑別疾患のいずれも否定的であった。一方血中シベンゾリン濃度の高値の際に低血糖が出現することは報告されているが[7]，その病態はシベンゾリンが膵臓のβ細胞に存在するATP感受性Kチャネルを抑制しその結果細胞内Ca濃度が上昇しインスリンが分泌されると考えられており，血糖降下剤のスルホニルウレアの機序と同様である。以上より一連の病態はシベンゾリン中毒による一元的な説明が可能である。

シベンゾリン使用に際し，膵β細胞からのインスリン分泌を促進させる血糖降下剤との併用には留意することはもちろんであるが，β遮断剤の併用時に低血糖の出現を見たとする報告もあり注意を要する。ACE阻害剤でも低血糖を認めたとする症例報告が散見される[8]が，フランスにおける大規模試験でACE阻害剤は関係がない[9]と結論づけられている。本症例ではアンギオテンシンII受容体拮抗薬であるロサルタンが投与されていたが，低血糖に関与した可能性は低いと考えられる。シベンゾリンは腎排泄型薬剤であるので腎不全患者に対する投与は慎重であるべきであり，その血中濃度維持の難しさから透析患者に対しては禁忌とするむきもある。症例1の如く慢性透析導入患者において本剤投与中に血中濃度異常高値をみとめ低血糖を起こした報告も散見されるが血中濃度を間欠的にモニタリングしつつ少量投与にて良好な血中濃度を保ったとする報告もある[10]。

ペーシング不全および閾値上昇はその機序の全容が明らかになってはいないが，I群抗不整脈薬の薬理作用からその機序の推測が行われている。Bianconiらはペーシング閾値の上昇を活動電位0相の抑制が関与するとしている[11]。Mossらはペーシングスパイクから QRS までの時間が徐々に延長し最終的にペーシング不全を認めると報告している[12]が症例2（**図7a**）でもペーシングスパイクからQRS波形までの時間が徐々に延長しており同様の所見が認められている。

ま と め

腎機能障害を伴う発作性心房細動例においてシベンゾリン投与による重篤な不整脈および合併症を呈した2例を経験した。軽度の腎機能障害であっても抗不整脈薬の慎重投与が必要であると考えられた。

文 献

1) Yamamoto N et al: A comparison of the binding characteristics of class I antiarrhythmic agents for human muscarinic m1-m3 receptors. J Cardiovasc Pharmacol **34**: 53-59, 1999
2) Wu SN et al: Molecular mechanism of cibenzoline-induced anticholinergic action in single atrial myocytes: comparison with effect of

Presented by Medical*Online

disopyramide. J Cardiovasc Pharmacol **23**: 618-623, 1994
3) 小田倉弘典：峡部アブレーションは細動にも有効か．循環制御 **22**: 75-77, 2001
4) Sugiyama A et al: Negative chronotropic and inotropic effects of class I antiarrhythmic drugs assessed in isolated canine blood-perfused sinoatrial node and papillary muscle preparations. Heart Vessels **14**: 96-103, 1999
5) Similowski T et al: Neuromuscular blockade with acute respiratory failure in a patient receiving cibenzoline. Thorax **52**: 582-584, 1997
6) Kasuga A et al: Myasthenia-like syndrome induced by overdosage of cibenzoline. Intern Med **35**: 512-514, 1996
7) 森谷　晋　他：インスリン過剰分泌が考えられ，抗不整脈薬 cibenzoline 投与下に低血糖発作をきたした 1 例．心臓 **22**: 1111-1116, 1990
8) Ogimoto A et al: Hypoglycemic syncope induced by a combination of cibenzoline and angiotensin converting enzyme inhibitor. Jpn Heart J **42**: 255-259, 2001
9) Moore N et al: Reports of hypoglycemia associated with the use of ACE inhibitors and other drugs: a case/non-case study in the French pharmacovigilance system database. Br J Clin pharmacol **44**: 513-518, 1997
10) Honda T et al: Long-term low-dose cibenzoline in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. Jpn circ J **64**: 72-75, 2000
11) Bianconi L et al: Effects of oral propafenone therapy on chronic myocardial pacing threshold. PACE **15**: 148-154, 1992
12) Moss AJ et al: Clinical and pharmacological factors associated with pacemaker latency and incomplete pacemaker capture. Br Heart J **31**: 112-117, 1969

Presented by Medical*Online