

抗不整脈薬コハク酸シベンゾリンによる 低血糖昏睡が疑われた1例

瀧島 勳 村上 雅子 上田 朝美
本多 正典

静岡赤十字病院 内科

要旨：症例は64歳男性。13年前に十二指腸潰瘍で胃部分切除術の既往と拡張型心筋症、発作性心房細動で近医にて内服薬投与されていたが糖尿病は指摘されていなかった。意識障害と一過性の呼吸停止を呈して当院に救急搬送された。来院時はJapan coma scale (JCS) 300であり、低血糖と腎機能障害を認めたが、輸液にてJCS 1まで著明な意識レベルの改善を示した。入院後も50 mg/dl前後の低血糖が持続し、50 μ U/mlの高インスリン血症を認めたためインスリノーマを疑い腹部造影 magnetic resonance imaging を施行したが明らかな異常は認めなかった。入院時のコハク酸シベンゾリンの血中濃度が1708 ng/mlと高値で、同薬剤の休薬後は速やかにインスリン値が正常となった。コハク酸シベンゾリンは膵B細胞のATP感受性K⁺チャンネル (KATP) を抑制することでインスリン分泌を促進する。以上より腎機能障害によるコハク酸シベンゾリン中毒で高インスリン血症を誘発し低血糖昏睡をきたしたものと考えられた。

Key words：コハク酸シベンゾリン、低血糖昏睡

I. はじめに

低血糖はインスリン注射や血糖降下薬による医原性を始めとしてインスリノーマ、肝疾患、アルコール、内分泌疾患、インスリン自己免疫症候群、ダンピング症候群など様々な原因にて起り得る。今回我々は抗不整脈薬 Vaughan Williams 分類で I a 群のコハク酸シベンゾリンにより低血糖昏睡が誘発されたと考えられる症例を経験したため報告する。

II. 症 例

症例：64歳、男性

主訴：意識障害、嘔吐、水様下痢便

既往歴：胃潰瘍で胃部分切除（51歳）、拡張型心筋症、高血圧症

内服：①コハク酸シベンゾリン 200 mg/day, ②カンデサルタン 4 mg/day, ③マレイン酸エナラプリル 5 mg/day, ④メチルジゴキシン 0.1 mg/dl, ⑤フロセミド 40 mg/day, ⑥硝酸イソソルビド 40 mg/day, ⑦アロプリノール 300 mg/day, ⑧ロフラゼブ酸エチル 4 mg/day, ⑨クアゼパム 15 mg/day

内服治療歴：①2004年1月から、②2004年2月から、③～⑨2003年以前から

家族歴：特記すべき事項なし

生活歴：ビール 500 ml/day, アレルギーなし

現病歴：51歳時に胃潰瘍で胃部分切除術を施行された。拡張型心筋症で近医に通院加療中であったが日常生活に支障はなかった。2004年9月30日8時30分頃いつものように犬の散歩から帰り朝食を食べた後、突然嘔気・嘔吐が出現し水様下痢便も出現した。胸痛や動悸・呼吸苦は認めなかった。9時30分頃、家人に自室で倒れているところを発見され、呼吸減弱し呼びかけに反応を示さなかった。救急隊到着時には頸動脈は触知したが一過性に呼吸停止を認めた。マスク換気にて約2分後に自発呼吸が再開し当院救急外来に救急搬送された。来院時はJCS 300で著明な顔面発汗あり血圧 61/41 mmHg, 血糖 46 mg/dlであった。補液とブドウ糖、昇圧剤投与でJCS 10まで意識改善を示し、精査目的で同日入院となった。低血糖を指摘されたのは今回が初めてであった。

入院時現症：身長 163 cm, 体重 58.0 kg, 体温 34.

3°C, 脈拍 85/分・整, 血圧 61/41 mmHg, 意識昏睡, 顔面発汗著明, 瞳孔不同なし, 対光反射あり, 貧血黄疸なし, 表在リンパ節触知せず, 頸静脈怒張なし, 心音減弱, 腹部所見に異常なし, 浮腫なし, 神経学的所見に異常なし.

検査所見: 血中蛋白・アルブミンの低下, 腎機能低下と低血糖・高インスリン血症, コハク酸シベンゾリン血中濃度高値を認めた(表1). 心電図は左脚ブロックで著明な QRS 時間の延長を認めた(図1). 胸部単純 X 線は cardiothoracic ratio 63.8%と拡大認めるが 2004 年 3 月と著変なく肺水腫の所見なし. 頭部 computed tomography に明らかな出血を疑う所見なし. 心エコーで心尖部以外壁運動低下, 左房・左室の拡張, 中等度の僧帽弁逆流, 軽度の三尖弁逆流・大動脈弁逆流であった. 腹部造影 magnetic resonance imaging (MRI) で異常所見なし経過: 入院後昇圧剤で収縮期血圧 80 mmHg 以上を保ち, 尿量・呼吸状態は良好であった. 胸部 X 線と心エコー検査の結果明らかな心不全の所見は認めなかった. 意識状態も来院 5 時間後には JCS 1 まで改善したが, 自宅で意識消失したことは覚えていなかった. 補液とブドウ糖静注を 1~2 時間毎に投与したが血糖 50~70 mg/dl 前後の低血糖が遷延し, 第 2 病日早朝空腹時の血糖値は 51 mg/dl で血中イ

ンスリン値は 50 μ U/ml であった. インスリンノーマの鑑別のため腹部造影 MRI を施行したが明らかな異常は認めなかった. 入院時のコハク酸シベンゾリンの血中濃度が異常高値であり, 同薬剤の休薬後は徐々に血糖値は安定し空腹時の血中インスリン値も 6 μ U/ml となった. 入院時に著明な QRS 時間の延長を認めた心電図も徐々に QRS 時間が短縮し第 4 病日には 2004 年 3 月の心電図とほぼ同様の波形まで改善した(図1). コハク酸シベンゾリンの休薬後は状態安定しているため 10 月 7 日に退院となった.

III. 考 察

コハク酸シベンゾリンによる低血糖昏睡が推測された症例である. コハク酸シベンゾリンは Na チャネルを抑制することで抗不整脈作用を発揮する Vaughan Williams 分類の I a 群であるが細胞内 ATP 感受性 K⁺チャネル (KATP) に抑制作用も有している^{1,2)}. KATP を抑制して心筋虚血時での活動電位の持続時間の短縮を抑える作用を持っているが KATP は心筋細胞だけでなくインスリンを分泌している膵臓の B 細胞にも存在する. 通常は食事で血糖値が上昇し ATP が産生され B 細胞の KATP が閉じることによりインスリンが放出される(図2)が, コハク酸シベンゾリンは ATP を介さずに直接

表 1 検査結果

尿検査		生化学		免疫血清	
比重	1.019	TP	<u>5.6 g/dl</u>	CRP	0.23 mg/dl
pH	5.5	Alb	<u>3.3 g/dl</u>	HBS-Ag	(-)
蛋白	100 mg/dl	T-Bil	0.4 mg/dl	HCV-Ab	(-)
糖	(-)	AST	23 IU/L	梅毒 TP	(-)
ケトン体	(-)	ALT	11 IU/L	梅毒 RPR	(-)
潜血	(2+)	LDH	159 IU/L		
		ALP	129 IU/L	血中 C-peptide	2.48 ng/ml (Day3)
血液検査		Cho-E	<u>3561 IU/L</u>	血中 C-peptide	3.26 ng/ml (Day5)
WBC	6250 / μ l	BUN	19.6 mg/dl	<u>血中インスリン</u>	<u>50 μU/ml (Day2)</u>
RBC	<u>299 $\times 10^4$ /μl</u>	CRE	<u>1.4 mg/dl</u>	血中インスリン	4 μ U/ml (Day5)
Hb	<u>10.0 g/dl</u>	UA	<u>8.7 mg/dl</u>	尿中 C-peptide	83.7 μ g/day (Day5)
Ht	<u>29.6 %</u>	CK	89 IU/L	ソマトメジン C	250 ng/ml
Plt	<u>12.1 $\times 10^4$ /μl</u>	Amy	57 IU/L	インスリン抗体	4.4 %
		BS	<u>46 mg/dl</u>	ジゴキシン	1.970 ng/ml
凝固		FBS	<u>51mg/dl (day2)</u>	<u>コハク酸シベンゾリン</u>	<u>1708 ng/ml (Day1)</u>
PT	90 %	FBS	86mg/dl (day5)		(正常 70-250)
APTT	30 sec	HbA1c	4.8 %		
FIB	301 mg/dl				

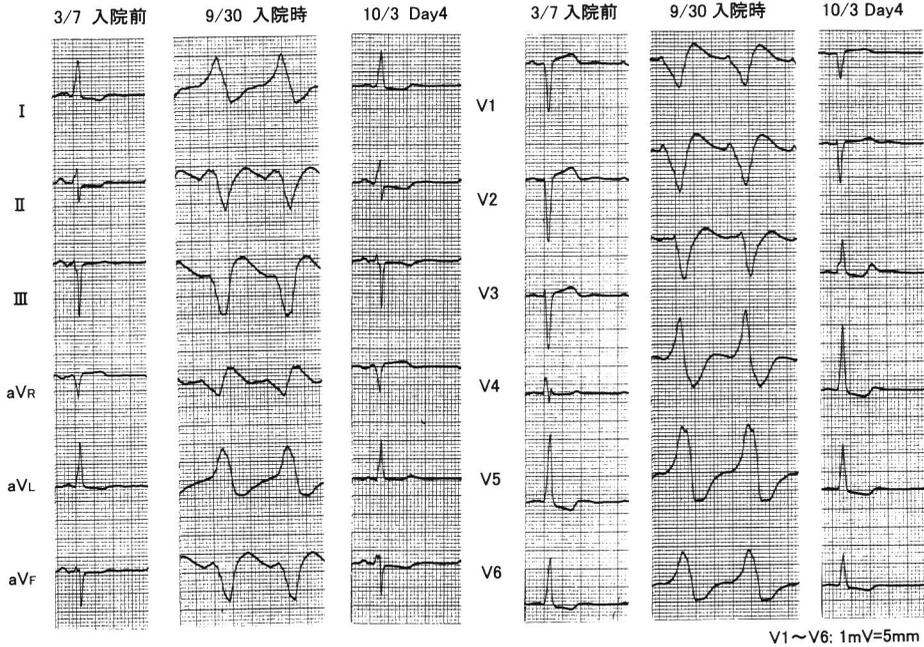


図1 入院前後の心電図変化

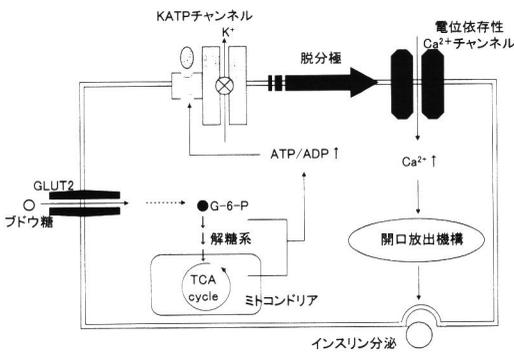


図2 膵B細胞でのブドウ糖刺激によるインスリン分泌機構

KATP を閉じることでインスリン分泌を促す作用を持っている。これは速攻型食後血糖降下薬のナテグリニドと作用機序は同様である。この作用による低血糖発作はコハク酸シベンゾリンの血中濃度が中毒域になっている場合が多いとされる³⁾。本例ではコハク酸シベンゾリンの血中濃度が異常高値であり、低血糖時のインスリン値の上昇も認めたことから上記の作用が今回の低血糖昏睡の原因と考えられた^{4,5)}。来院時に心電図で著明な QRS 時間の延長とショック状態のため拡張型心筋症の増悪が疑われたが心機能に著変なく、徐々に QRS 時間の短縮と血

圧の安定を認め、いずれもコハク酸シベンゾリンの副作用と考えられた。コハク酸シベンゾリンの承認以降の同薬剤内服患者 1280 例の副作用調査では低血糖 0.39%、低血糖昏睡 0.08%、QRS 時間延長 0.23%、腎機能障害 0.08%であった³⁾。本症例ではコハク酸シベンゾリンの内服は 2004 年 1 月から 200 mg/day で開始されていた。血中濃度上昇の原因として腎機能障害と胃切除後によるコハク酸シベンゾリン内服後の血中濃度の急上昇⁶⁾が考えられる。コハク酸シベンゾリンは多剤無効の不整脈に対しても臨床効果が期待でき、投与量と最高血中濃度が直線相関を示すため投与量の調節が容易とされる³⁾。しかし、高齢者や腎機能・心機能の低下した患者では低用量から投与する必要があり、心電図や血中濃度の測定が重要と考えられる。

本症例は低血糖時に高インスリン血症を認めているため鑑別診断として、factitious hypoglycemia, インスリノーマ, インスリン自己免疫症候群, ダンピング症候群が上げられる。インスリノーマは画像診断で腫瘤を発見できず、低血糖発作の再発を認めていないため否定的である。インスリン抗体とソマトメジン C (Insulin-like growth factor- I ; IGF- I) は正常範囲でありインスリン自己免疫症候群も否定的であった。胃部分切除術後でありダンピング症候

群も疑われるが入院後より絶食中であつたため否定的と考えた。第5病日以後に血中インスリン値が正常化し、その後も低血糖発作の再発は認めないことから、コハク酸シベンゾリン中毒による factitious hypoglycemia と考えられる。また、毎日ビール 500 ml/day の飲酒があり血中蛋白・アルブミンの軽度低下から低栄養による低血糖の関与も考えられる。胃部分切除後のダンピング症候群の関与も否定できない⁶⁾ため今後外来で糖負荷テストを予定している。

IV. 結 語

抗不整脈薬コハク酸シベンゾリン中毒で、高インスリン血症による低血糖昏睡をきたしたと推測される1例を経験した。

腎機能障害、慢性心不全、胃部分切除後がコハク酸シベンゾリン血中濃度上昇に関与している可能性がある。

文 献

- 1) 藤本新平, 清野裕. 脾B細胞のインスリン分泌機構. 医のあゆみ 1997; 別 (内分泌・代謝疾患 state of arts): 94-97.
- 2) 佐藤俊明, 呉博威, 清末達人ほか. I a 群抗不整脈薬による ATP 感受性 K⁺チャネルの抑制とその臨床的意義. JPN J ELECTROCARDIOL 1993; 13 (1): 3-9.
- 3) 長山百合. 抗不整脈薬シベノール錠®の臨床効果と副作用. 治療の最前線 1995; 2 (3): 114-117.
- 4) 森谷普, 岩永史郎, 池田史彦ほか. インスリン分泌過剰が考えられ, 抗不整脈薬 cibenzoline 投与下に低血糖発作をきたした1例. 心臓 1990; 22 (9): 1111-1116.
- 5) 田中正巳, 松尾耕一, 正田浩之ほか. 抗不整脈薬コハク酸シベンゾリン中毒による低血糖昏睡の1例. 日内分泌会誌 2002; 78: 117.
- 6) 谷山真規子, 多田毅, 吉川昌樹ほか. コハク酸シベンゾリン, ジソピラミド服用中に低血糖を起こした心室中部閉塞性肥大型心筋症の1例. 尾道市病院誌 2003; 18 (2): 87-90.

1) 藤本新平, 清野裕. 脾B細胞のインスリン分泌

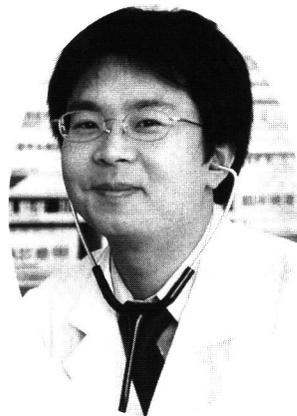
Hypoglycemic Syncope Related by Cibenzoline

Isao Takishima, Masako Murakami, Tomomi Ueda,
Masanori Honda

Department Internal Medicine, Shizuoka Red Cross Hospital

Abstract : A 64-year old man, who was operated gastric partial resection 13 years ago, has been treated at a clinic because of dilated cardiomyopathy and paroxysmal atrial fibrillation. He had never been point out diabetes mellitus. He was admitted to our hospital because of disturbance of consciousness and transient respiration cease. Blood examination revealed hypoglycemia and mild renal dysfunction. Administration of dopamine hydrochloride and glucose made his vital sign stable and improvement his consciousness. The attack seemed to be induced by a high level of serum insulin, probably due to cibenzoline, a class I a antiarrhythmic drugs. The level of cibenzoline in blood was abnormally high. After cessation of the drug, high level of serum insulin was improved. We diagnosed his case as hypoglycemic syncope induced by cibenzoline.

Key words : cibenzoline, hypoglycemic syncope



連絡先：瀧島 勳；静岡赤十字病院 内科

〒 420-0853 静岡市追手町 8-2 TEL (054)254-4311