

## 《症例報告》

## ピルジカイニド中毒が原因と思われるペースング不全の1例

竹中奈苗, 近藤史明, 高橋純一, 川田泰正, 古谷敏昭, 高橋清英

**要旨：**症例は96歳の女性。94歳時に一過性完全房室ブロックによる失神のためVVIペースメーカー植え込みが行われている。半年毎にペースメーカーチェックを行っているが心室ペースング閾値は0.4-0.6V (pulse width 0.4ms)と問題なかった。今回、意識障害にて搬送され、脱水からの腎機能低下と、アンモニア上昇の関与が考えられ入院。第8病日心拍数40bpmの徐脈を認め、ショック状態となった。ペースング不全がありペースメーカーチェックを行ったところ、心室ペースング閾値の上昇を認めた。ピルジカイニド内服によるペースング閾値上昇が疑われ、内服中止にて従来と同じペースング閾値にまで改善した。ピルジカイニドの血中濃度は $3.7\mu\text{g}/\text{mL}$  (有効治療域: 0.2~0.9)と上昇しており中毒域であった。高齢者は容易に血中濃度が上昇しやすく適切なモニタリングと対応が必要である。

## 症例 96歳女性

**既往歴：**慢性心不全 完全房室ブロック ペースメーカー植え込み後発作性心房細動 高アンモニア血症 高血圧 脂質異常症 2型糖尿病 慢性腎臓病

94歳時に一過性完全房室ブロックによる失神のためVVIペースメーカー(Biotronik Evia R-T)植え込みが行われた。その後半年毎にペースメーカーチェックを行っているが心室ペースング閾値は0.4-0.6V (pulse width 0.4ms)と問題なく、出力は1.5V (pulse width 0.4ms)に設定されていた。ホームモニタリ

ング(図1)でも特に異常は指摘されていなかった。2016年11月某日 顔色不良であり呼びかけに反応がなかったため、救急要請となった。

**来院時身体所見：**身長150cm 体重50kg GCS:E4V2M4 対光反射異常なし、血圧153/80mmHg、心拍数60bpm、体温36.2度、Spo2100%(リザーバーマスク10L酸素投与)頸動脈怒張なし、肺雑音なし、心雑音なし、腹部は平坦で軟、下腿浮腫なし。

**来院時検査所見：**WBC  $9630/\text{mm}^3$ , RBC  $380 \times 10^4/\text{mm}^3$ , Hb  $11.7\text{g}/\text{dL}$ , Ht 34.1%, MCV 89.7

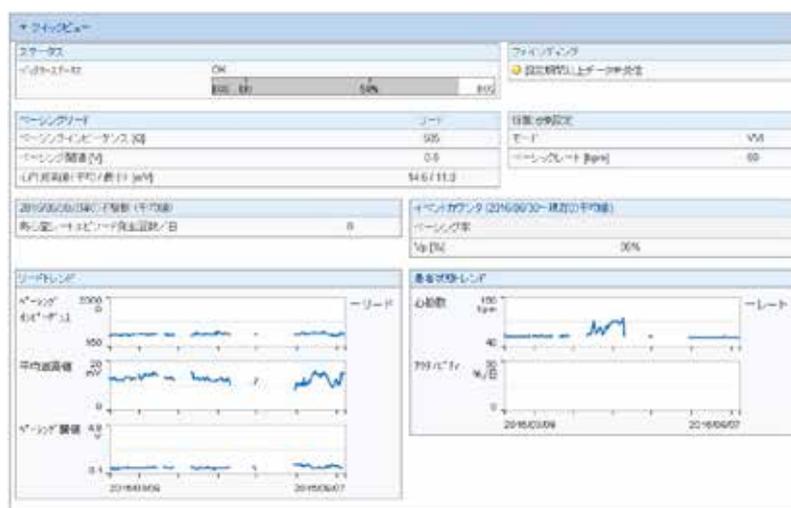


図1 ホームモニタリングによるペースメーカーステータス

fL, MCH 30.8 pg, MCHC 34.3%, PLT  $30.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ , PT 14.5sec, APTT 28.1sec, フィブリノーゲン 329mg/dL, GOT 28U/L, GPT 11U/L, LDH 323 U/L, ALP 270 U/L, T-bil 0.8mg/dL, CPK 125 U/L, TP 7.3 g/dL, Alb 2.9g/dL, Na 130mEq/L, K 4.3mEq/L, Cl 98mEq/L, BUN 38.4mg/dL, Cr 1.54mg/dL, eGFR 24mL/分, NH3  $118\mu\text{g}/\text{dL}$  CRP 0.44 mg/dL, Glu142mg/dL BNP 825pg/mL, 血液ガス分析(酸素10L/分吸入下): pH 7.508, pCO2 26mmHg, pO2 404mmHg, HCO3 20.9mEq/L, BE -1.9mEq/L

心電図(図2). ペースメーカー調律. 心拍数 60/mm.

頭部 CT: 頭蓋内出血は認めず

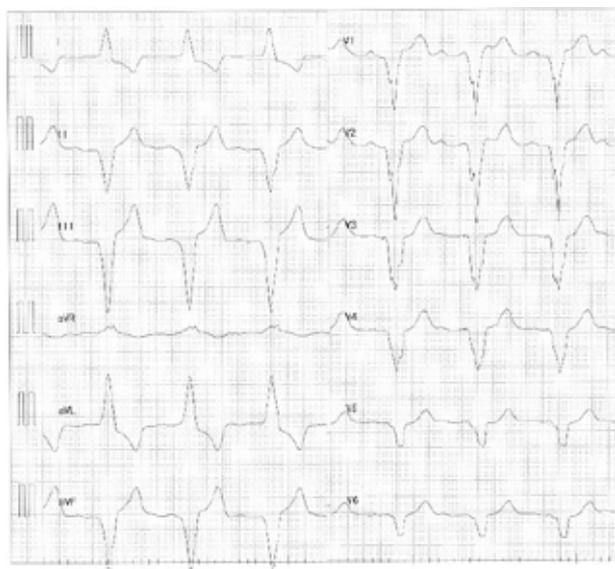


図2 来院時心電図

### 入院後の経過

意識障害の原因として 脱水からの腎機能低下と、アンモニア上昇の関与が考えられ入院, 肝不全用アミノ酸製剤の点滴が行われた. 第3病日には, E4V5M6まで改善したため, 食事と以前から処方されていた内服を再開した. 第7病日より経口用二糖類製剤等の作用による下痢がみられるようになっていた.

第8病日午前9時30分突然 心拍数40bpmの徐脈を認め, BP 78/31mmHgとショック状態となった. ドパミンを5 $\mu$ gで投与開始. モニター心電図

(図3)にてペースング不全を認めた. 胸部レントゲン上はリード断線や dislodge は認めなかった. ペースメーカーチェックを行ったところ, 心室リードインピーダンスは565 $\Omega$  (pulse width 0.4ms)と変動はなくリードの異常は認めなかったが, ペースング閾値は5.0-6.0V (pulse width 0.4ms)と上昇していた. 設定を7.5V (pulse width 1.5ms)に変更することで, 心拍数を増加させることができた. ピルジカイニド100mg分2を内服されており, ピルジカイニド内服によるペースング閾値上昇が疑われた. 採血検査にて BUN 24.9mg/dL, Cr 1.70mg/dLと腎機能低下の進行あり, 下痢による脱水からの腎機能低下がピルジカイニドの作用を増強していると考えられた. ピルジカイニドの内服は一旦中止とした. ピルジカイニド血中濃度は3.7 $\mu$ g/mL (有効治療域: 0.2~0.9)と上昇しており中毒域にあったことがあきらかになった. ピルジカイニド内服中止翌日にはペースング閾値は1.4V (pulse width 0.4ms)と改善した. 翌々日には1.0V (pulse width 0.4ms)と従来と同じペースング閾値にまで改善したため, ペースメーカーの設定をもとの出力1.5V (pulse width 0.4ms)にもどした. ドパミンは徐々に減量, 投与終了とした. 第11病日には, BUN 16.2mg/dL, Cr 0.87mg/dLと腎機能低下も従来と同じ程度にまで改善した. ピルジカイニドは発作性心房細動を抑制するために内服していたようであるが, 治療方針を心拍数コントロールの方針として内服再開はしなかった. 後日判明したことがあるが, ピルジカイニドを内服すると調子が悪くなるため, 薬剤を管理していた家族の判断で内服はして

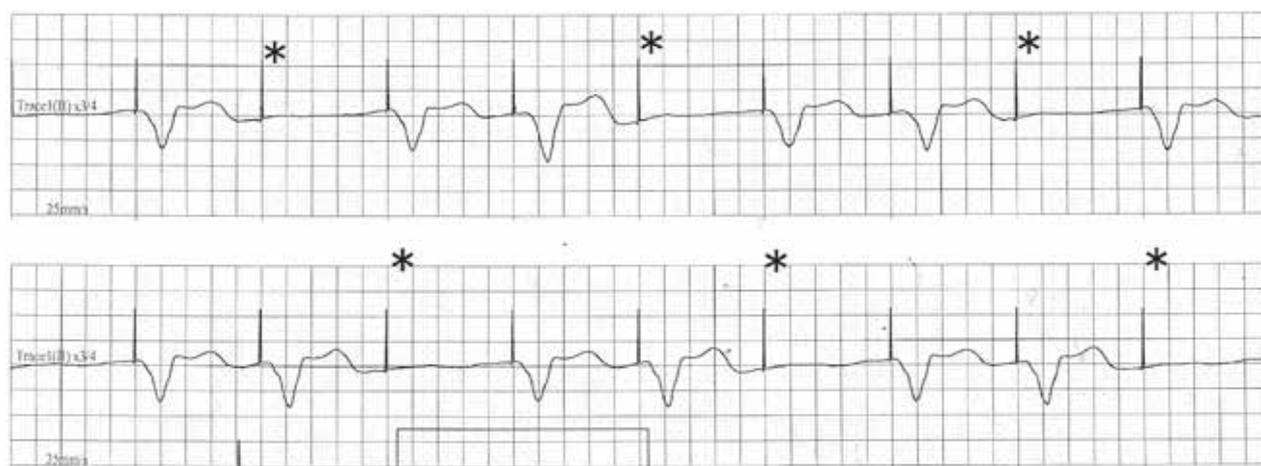


図3 モニター心電図 \*ペースング不全をみとめる

いなかったとのことであった。

## 考察

本症例はペースメーカー患者に生じたピルジカイニド中毒が主因と考えられたペースメーカー不全の症例である。ペースメーカー閾値上昇の原因としては、従来リードの断線、ペースメーカーリード先端の移動、アミロイドーシスやサルコイドーシスに代表される心筋の器質的変化や、抗不整脈投与などが報告されている。抗不整脈薬はペースメーカー刺激閾値や除細動閾値を上昇させる場合があることが知られており、Naチャンネルブロッカー作用が強いほど大きい。従ってフレカイニドやピルジカイニドは、最も顕著にペースメーカー刺激閾値上昇をもたらす。アミオダロン、プロパフェノン、メキシレチンでもペースメーカー閾値上昇が報告されている。<sup>1)~4)</sup>ピルジカイニドは1981年に本邦にて合成された抗不整脈薬で、心筋細胞の活動電位持続時間を変化させずに、Vmaxを抑制することにより抗不整脈作用を発揮し、Vaughan - Williams分類のclass Ic群に分類される。ピルジカイニドは、発作性心房細動をはじめとする、上室性頻拍症の治療に使用される機会の多い抗不整脈薬である。ピルジカイニドは尿中未変化体排泄率が75-86%とそのほとんどが腎排泄であり、主に糸球体濾過と尿細管(カチオン輸送系)分泌を介している。このため、腎機能低下例や高齢者といった潜在的腎機能低下例においては、容易に中毒域に達しやすい。<sup>5)</sup>他に高齢者は、①消化管からの薬物の吸収は低下しているが、初回肝通過効果が低下しているため、薬物血中濃度の上昇が急速である②体内水分量が減少しているため薬物濃度が上昇しやすい③血中アルブミン濃度の低下しているため蛋白非結合遊離型の薬物濃度が上昇し、薬物の作用が増強すると言った問題があげられる。本症例は、体の小さな高齢女性に、抗アンモニア血症に対する加療として下剤を使用したこと、基礎疾患に心不全があったため利尿剤を使用したことが脱水を助長し、腎機能をさらに低下させ中毒域に達したと考えられる。しかし、ピルジカイニドはこういった中毒域での閾値上昇に伴うペースメーカー不全のみならず、有効治療域内においても血中濃度の上昇に比例してペースメーカー閾値は上昇することも報告されている。<sup>6)</sup>従って、適切なペースメーカーチェックによ

る閾値の測定、ペースメーカー設定の変更が必要である。また現在ペースメーカーには、自動出力調整機能が搭載されている。従来はペースメーカー閾値の2倍程度の安全域をとった固定出力のまま設定していたが、自動閾値測定機能および出力調整機能をONの状態に変更することで、ペースメーカー閾値の上昇に対応することが出来る可能性がある。<sup>7-9)</sup>

## 結語

ペースメーカー不全をきたす病態のひとつとして、抗不整脈投与を認識しておく必要があると考えられた。とくに高齢者は容易に血中濃度が上がりやすく、適切なモニタリングとペースメーカー設定変更が必要である。

## 参考文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2012年度合同研究班報告)
- 2) 賀来 文治, 油尾 亨, 藤田 主税, 吉田 太治, 下島 正也, 勝田 省嗣, 田口 富雄, 新田 裕, 平岩 善雄: 心房と心室のペースメーカー閾値の大きな差を認めた、ピルジカイニドによる急性中毒が主因と思われるペースメーカー不全の1例. 心臓 (0586-4488)45巻9号 Page1145-1152(2013.09)
- 3) 渡邊 剛士, 木崎 嘉久, 陣林 伯男, 野田 恭之: ペースメーカー植込み後、ピルジカイニド使用によりペースメーカー閾値が変動した一例. Circulation Journal (1346-9843) 67巻 Suppl. II Page872(2003.04)
- 4) 中島 淑江, 荻野 達夫, 松本 万夫, 西村 重敬: ペースメーカー植込み後ピルジカイニド内服で著明な心室刺激閾値上昇を認めた洞不全症候群の1症例. 不整脈 (1343-8433)17巻2号 Page316(2001.04)
- 5) 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン(2013-2014年度合同研究班報告)
- 6) Tamura Mieko, Noda Makoto, Murakami Tasuku, Watanabe Shingo, Ooyama Akiko, Yamamoto Yasuhito, Tashiro Hironori, Usui Michio, Ichikawa Kenichirou: The Awareness of Incapability for Automatic Mode Switching in a Patient Receiving Pilsicainide after Dual-Chamber Pacemaker Implantation. Journal of Arrhythmia (2011.09) 27Suppl:(1880-4276)
- 7) 國吉 裕二, 馬場 健太郎, 黒田 友武, 大城 亘, 新城 哲治, 新崎 修, 玉城 正弘, 嘉数 真教, 大庭 景介, 嘉数 敦, 親川 明香: 心室出力自動調整機能(AutoCapture)

により、薬剤の銘柄変更によるペースング閾値上昇に対応しえたと考えられる1症例. Source : Journal of Arrhythmia (1880-4276)26巻 Suppl. Page189(2010.04)

- 8) 竹政 啓子：ペースング閾値の想定外の日差変動により心室ペースング不全を来した完全房室ブロックの1例. Therapeutic Research Volume 38, Issue 2, 155 - 157 (2017)