

## アミオダロンとクロナゼパムの相互作用により 徐脈をきたした透析患者の1例

京都第二赤十字病院 研修医

長谷川 知早

京都第二赤十字病院 代謝・腎臓・リウマチ内科

成宮 博理 山田 博之 出口 雅子

**要旨：**症例は74歳の男性。慢性維持透析患者で、発作性心房細動に対してアミオダロン（AMD）、むずむず脚症候群に対してクロナゼパムを内服していた。徐脈と下肢脱力を自覚し、当院救命センターを受診した。来院時の脈拍は39回/分の洞性徐脈であったが、他の身体所見には異常はなかった。血液検査ではKが7.6 mEq/Lであり、徐脈の原因を高K血症と考え、グルコン酸カルシウムの投与、GI療法、血液透析を行った。当初はこうした治療に反応して脈拍は上昇したが、血清K値が正常化した後も、脈拍は50回/分以上に上昇しなかった。AMDが徐脈を誘発していると考えられた。しかし、AMDの投与量は適応用量範囲内で、血中AMD濃度やその代謝物の血中濃度は経過中に上昇していた。また、クロナゼパムを中止し、プラミベキソールとともに同量のAMDを投与したところ、脈拍は70～80回/分と安定した。こうしたことから、本例ではAMDとクロナゼパムの相互作用により徐脈をきたしたと考えられた。

**Key words：**透析患者、徐脈、アミオダロン、クロナゼパム

### はじめに

近年の研究により慢性腎臓病と心血管疾患の関連が指摘されるようになり、心腎連関として注目を集めている。特に腎機能が低下した患者や維持透析患者では、循環器疾患の合併頻度が増加しており<sup>1)</sup>、循環器病の治療に腎機能を考慮した薬物投与を考える必要がある。一方で生活習慣の変化などから、むずむず脚症候群や不眠などの疾患も増加しており、使用される薬剤も多岐にわたる。さらに透析患者においては、透析による除去効率なども考慮に入れた処方が必要となり、各病態に見合った薬の投与計画を立てる必要がある。今回我々は、アミオダロン（AMD）とクロナゼパムの相互作用による徐脈を呈したと考えられた症例を経験したため報告する。

### 症 例

74歳の男性

【主訴】徐脈、下肢脱力

【既往歴】原因不明の腎不全のため7年前より週

3回の血液透析、うっ血性心不全、狭心症、発作性心房細動、むずむず脚症候群

【内服薬の経過】半年程前から発作性心房細動に対してAMDを100 mg/日から200 mg/日に増量されていた。約2ヵ月前にむずむず脚症候群に対して他院でジアセパムを投与された際に徐脈をきたしたため、ジアセパムは中止され、AMDも100 mg/日に減量されていた。26日前よりむずむず脚症候群に対して当院でクロナゼパム0.5 mg/日

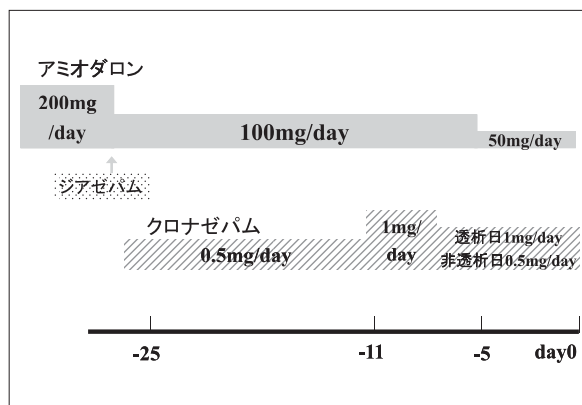


図1 内服薬の経過

の内服が開始されたが、症状に改善がないため1 mg/日に増量されていた。しかし、本人の自己判断で、透析日以外はクロナゼパムを0.5 mg/日に調節されていた。(図1)

#### 【現病歴】

来院日7日前にも自宅で血圧98/48 mmHg、脈拍38回/分と血圧低下、徐脈とともに下肢脱力を認めためたため当院救命センターを受診していた。来院時は血圧122/60 mmHg、脈拍47回/分とやや改善しており、心電図では洞性徐脈で、軽度の陰性T波を認めた。その後、当院循環器科を受診し、徐脈がAMDによるものという判断で、AMDが100 mg/日から50 mg/日に減量されていた。今回の来院日当日も、同様の徐脈と下肢脱力を自覚し

て当院救命センターを受診し、入院した。

#### 【入院時身体所見】

脈拍39/分と徐脈を認め、血圧は122/60 mmHgであった。胸部聴診では収縮期駆出性雑音を聴取した。腹部には異常所見はなく、下肢に浮腫を認めなかった。

#### 【検査結果】

血液検査では血清Kが7.6 mEq/Lと上昇していた。またFT3 1.65 ng/dlと軽度の低下を認めたが、前回の値と比較して著変はなかった(表1)。来院時の心電図では心拍数は39回/分の洞調律でQRS幅は114 msecであったが、P波の消失やT波の増高、QTcの延長は認めなかった(図2)。

【入院後の経過】今回徐脈の原因として高K血症の可能性を考え、入院日当日にグルコン酸カルシウム水和物425 mgの投与、GI療法(50%ブドウ糖40 ml+ヒト速効型インスリン 2単位)、血液透析(1回目:HD, VPS-15 HA, 2 h 5 min, 除水量1000 ml, 2回目:HD, VPS-15 HA, 4 h 30 min, 除水量1500 ml)を2回行った。緊急血液透析を行った直後の心電図では、脈拍は65回/分に改善したが、施行6時間後の心電図で脈拍は再び42回/分に減少し、QRS幅もやや広がり陰性T波を認めた(図3)。すなわち、当初これらの治療により血清K値の増減と逆相関の関係を示す脈拍の経過を認めたが、その後血清K値が3

表1 血液生化学検査

血液生化学検査			
CRP	0.10 mg/dl	Na	141 mEq/L
TP	6.8 g/dl	K	7.6 mEq/L
T-Bil	0.3 mg/dl	Cl	103 mEq/L
AST	26 U/L	Ca	8.9 mg/dl
ALT	22 U/L	WBC	5300/ $\mu$ l
LDH	239 U/L	RBC	$350 \times 10^4$ / $\mu$ l
CPK	263 U/L	Hb	12.2 g/dl
Amy	161 U/L	Hct	36.70%
血糖	108 mg/dl	Plt	$14.2 \times 10^4$ / $\mu$ l
BUN	69.8 mg/dl	PT-INR	0.96
Cr	13.46 mg/dl	APTT	25.9 sec
		Fib	340 mg/dl

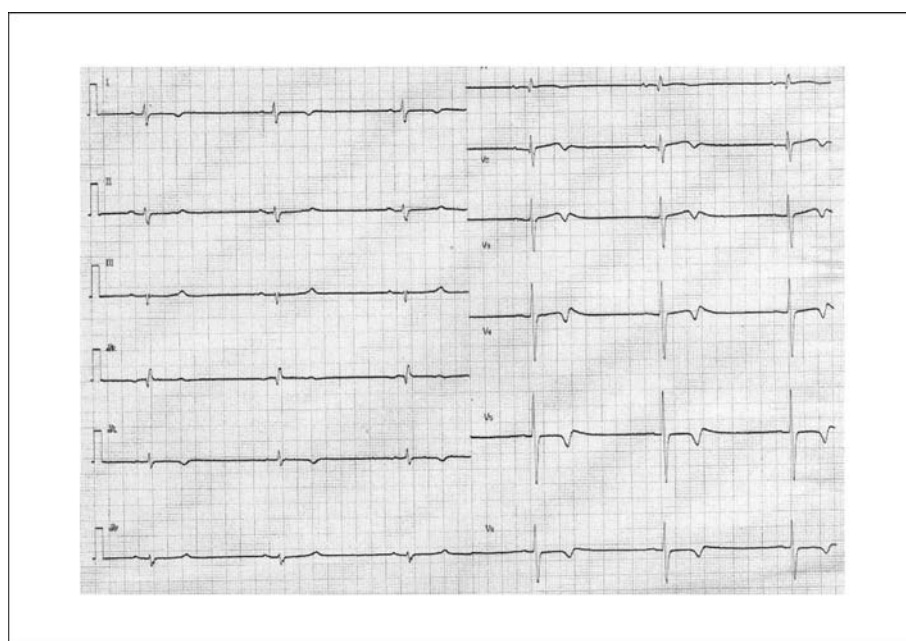


図2 来院時心電図

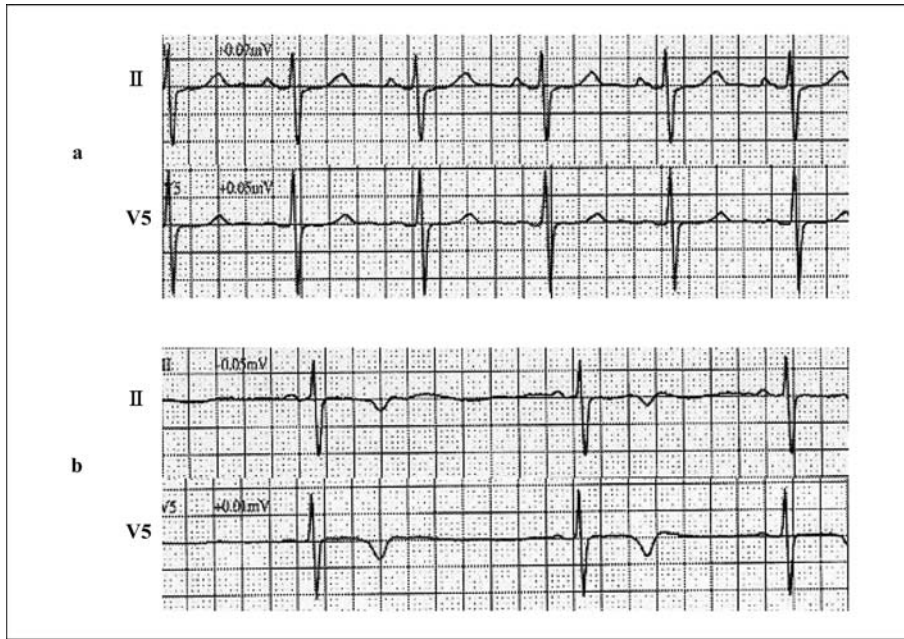


図 3 心電図変化  
a 血液透析施行直後 b 血液透析 6 時間後

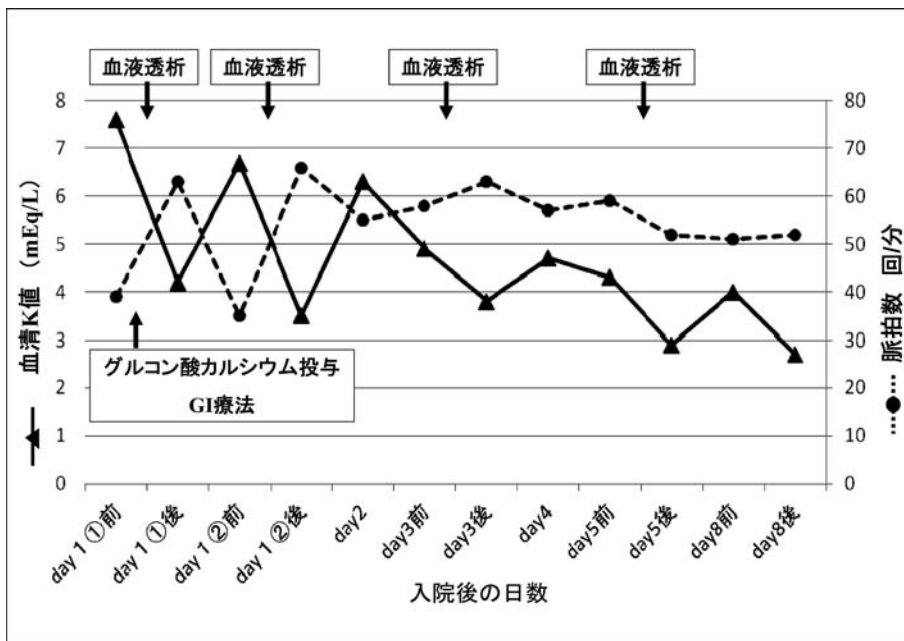


図 4 血清 K 値と脈拍の経過  
横軸の前および後は、透析前および透析後を表す。

～4 mEq/l に安定して低下した後も脈拍は 50 回/分前半と徐脈が持続した (図 4)。なお、AMD およびその代謝産物であるデスエチル AMD の血中濃度は脈拍とは関連がなかった (表 2)。

クロナゼパムを中止し、むずむず脚症候群の症状は悪化したが、脈拍は 70～80 回程度に回復し、下肢の脱力も消失したため退院した。退院後にプ

表 2 アミオダロンの血中濃度、デスエチルアミオダロンの血中濃度と脈拍の関係

AMD (ng/ml)	DEA (ng/ml)	脈拍 (回/分)
422	542	42
734	754	54
994	994	52

AMD: アミオダロン, DEA: デスエチルアミオダロン

ラミペキソールを処方し、むずむず脚症候群は軽快し、脈拍は低下しなかった。

## 考 察

現在までに AMD とクロナゼパムの2剤における相互作用についての報告はほとんどない。Daniel<sup>2)</sup>は、AMD は肝臓ミクロソームの酵素を妨げることでクロナゼパムの肝臓での酸化性代謝を抑制し、結果クロナゼパムの作用を増強させると報告している。クロナゼパムの作用機序に関して、Arroyo<sup>3)</sup>はベンゾジアゼピンは L 型カルシウムチャネルの機能を阻害することで洞房ブロックをきたすと報告している。また Michael<sup>4)</sup>はジアゼパムは T 型と L 型双方のカルシウムチャネルに作用するのに対して、クロナゼパムは L 型カルシウムチャネルのみに作用して徐脈を誘発させる可能性があると報告している。今回、高 K 血症による徐脈の可能性も考慮し様々な治療を行ったが、血清 K 値が安定して低下した後も徐脈が遷延した。徐脈の他の原因として最も考えやすいのは、AMD の副作用である。AMD は K チャネル（遅発性整流性）を抑制し、活動電位持続時間（APD 延長）および不応期を延長する。この結果、洞結節での発火頻度を低下させ、自動能の抑制やリエントリー回路の切断を介して、心電図では PR, QRS, QT 間隔が延長する。こうしたことから、AMD による徐脈が疑われるが、今回の症例では AMD の血中濃度と脈拍に関連がなかったことや、退院後にも AMD を 100 mg/日で内服しているが脈拍は 70~80/分程度で徐脈をきたしていないことなどから、AMD 単独で誘発された徐脈とは考えにくい。これらのことより、今回は AMD によりクロナゼパム代謝が低下し、クロナゼパムの L 型カルシウムチャネルをブロックする作用増強されたために、洞房ブロックをきたし徐脈に至ったと考えられた。退院後はプラミペキソールを処方し、むずむず脚症候群は軽快し、徐脈や下肢脱力も認めていない。

透析患者に対する薬物投与は、その代謝経路や排泄に注意する必要がある。副作用が強く発現する可能性がある。AMD は肝代謝で胆汁排泄型の薬剤であり、脂肪や肝臓、肺に広く分布し、血中

半減期が約 19 日から 53 日と極めて長いことが知られている。透析でも除去されない薬剤であり、本症例でも透析後の AMD 血中濃度は低下していない。一方、添付文書によると、クロナゼパムは肝代謝であるが尿中排泄は 40~60% とされ、透析での除去もされにくいと考えられている。腎機能が低下した患者や透析患者でも減量する必要はないとされ、透析患者のむずむず脚症候群に対して 0.5~1.0 mg/日程度で有効であり、血中濃度と効果の間に関連はなく、抗けいれん剤としての有効濃度未満であったという報告<sup>5)</sup>がある。本症例でもクロナゼパムの血中濃度は、経過中には有効域まで達していなかった。透析患者においては、血中濃度では判断できない様々な薬理作用が増強する可能性が示唆され、本症例のように薬剤の相互作用などにも注意する必要があると考えられた。

## 結 語

AMD とクロナゼパムの相互作用により徐脈をきたしたと考えられた透析患者の1例を経験した。AMD もクロナゼパムも血液透析で除去されないため、高 K 血症が改善した後もこれら薬剤の相互作用により徐脈をきたす可能性を考慮し、注意して経過を観察する必要がある。

## 引 用 文 献

- 1) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; **351**: 1296-1305.
- 2) Daniel M. W, Allan J. E, John H. L. Amiodarone-Clonazepam Interaction. *Ann Pharmacother.* 1993; **27**: 1463-1464.
- 3) Arroyo Plasencia AM, Ballentine LM, Mowry JB. Benzodiazepine-associated atrioventricular block. *Am J Ther* 2012; **19**: e 48-52.
- 4) Mullins ME. First-degree Atrioventricular Block in Alprazolam Overdose Reversed by Flumazenil. *J Pharm Pharmacol.* 1999; **51**: 367-370.
- 5) 齊田光彦, 麻生和義, 内田俊浩, 他. 維持透析患者の restless legs syndrome (RLS) に対する clonazepam の効果. *日透析療会誌* 1992; **25**: 667-668.

## Bradycardia associated with concomitant amiodarone and clonazepam in dialysis patient

Junior Resident, Kyoto Second Red Cross Hospital

Chisa Hasegawa

Division of Metabolism, Nephrology and Rheumatology, Kyoto Second Red Cross Hospital

Hikomichi Narumiya, Hiroyuki Yamada, Masako Deguchi

### Abstract

A 74-year-old man with end-stage renal disease required hemodialysis 3 times a week. He had been taking amiodarone (100 mg/day) for paroxysmal atrial fibrillation and clonazepam for restless leg syndrome. He was admitted to the hospital because he experienced weakness in his legs and had fainted. His vital signs and findings of physical examination were normal, except for a pulse rate of 39 beats/min. Electrocardiography showed sinus bradycardia. The serum potassium level was 7.6 mEq/L. We considered hyperkalemia to be the cause of bradycardia and started treatment with calcium gluconate, glucose/insulin therapy, and emergent hemodialysis. Initially, his pulse rate responded positively to these therapies, however, his pulse was still approximately 50 beats/min even after the serum potassium level had normalized with these treatments. We expected that amiodarone may have induced bradycardia; his pulse rate was not changed, nevertheless the administered dose of amiodarone was within the prescribed limits, and the serum levels of amiodarone and N-monodesethyl amiodarone had elevated in this clinical course. Furthermore, his pulse rate was 70 to 80 beats/min when he was taking the same dose of amiodarone and pramipexole. Therefore, we concluded that bradycardia in this case may have been caused by the interaction of amiodarone and clonazepam.

**Key words** : dialysis patient, bradycardia, amiodarone, clonazepam