Cibenzoline 中毒に対して血液吸着・血液濾過透析が有効であった 1 例

黒川 陽子^{*1} 渡辺 岳志^{*1} 佐野 克行^{*1} 漢人 恒憲^{*2}
小川 淳^{*2} 尾崎 征史^{*2} 谷口 元昭^{*2}
町立浜岡総合病院泌尿器科^{*1} 同透析センター^{*2}

key words : cibenzoline, 血液吸着, 血液濾過透析

〈要旨〉

血液透析患者に発生した cibenzoline 中毒について文献的考察を加えて報告する。68 歳女性、1982 年より慢性腎不全にて血液透析施行されていた。2002 年 7 月中旬より眼瞼下垂が出現し、その後下肢脱力感、構音障害が出現したため当科へ緊急入院となった。本例は上室性頻拍のため約 1 か月前より cibenzoline を内服していたため同薬剤の蓄積を疑い血液吸着 (DHP)、血液濾過透析 (HDF) 施行、cibenzoline 血中濃度は 2,930 ng/mL から 536 ng/mL へと低下し症状も改善した。その後一過性に重篤な低血糖が認められたが中心静脈からの糖補充により改善した。

Hemoabsorption and hemodiafiltration for cibenzoline poisoning ; a case report

Yoko Kurokawa^{*1}, Takeshi Watanabe^{*1}, Katsuyuki Sano^{*1}, Tsunenori Kando^{*2}, Atsushi Ogawa^{*2}, Seishi Ozaki^{*2}, Motoaki Taniguchi^{*2}

Department of Urology^{*1} and Dialysis Center^{*2}, Hamaoka Municipal Hospital

A 68-year-old female with a 20-year-history of regular hemodialysis complained of blepharoptosis, and lower extremity paralysis. She had previously demonstrated paroxysmal supraventricular tachycardia and had been treated with cibenzoline for a month. Under a diagnosis of drug poisoning, hemoabsorption twice and hemodiafiltration were performed four times. During treatment, she demonstrated hypoglycemia. The concentration of cibenzoline in the serum decreased from 2,930 ng/mL to 536 ng/mL. She was discharged without any sequelae after 3 weeks of hospitalization.

はじめに

Cibenzoline (商品名シベノール, 藤沢薬品) は Vaughan-Williams 分類の class I a に相当する抗不整脈薬で、上室性・心室性不整脈に有効であることが示されている。しかし副作用として抗コリン作用等があり投与には慎重を要する薬物である。Cibenzoline の薬物代謝は腎排泄で一般には血液透析では除去されず HDF や DHP でわずかに除去されるとされてい

る¹⁾。今回われわれは cibenzoline を内服中の慢性血液透析患者で重症筋無力症様症状を呈し、その後重篤な低血糖を起こした症例に対して DHP および HD を行い、その時の血中濃度の測定を同時に行い得た 1 例を経験したのでここに報告する。

I. 症 例

68 歳, 女性.

主訴: 下肢脱力感, 眼瞼下垂, 構音障害.

図1 臨床経過

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1982年から慢性腎不全のため血液透析（透析条件：HDF，ダイアライザーAPS-130 S，QB 170 mL/min，4 hr）を受けており，2002年7月10日より上室性頻拍にて cibenzoline の投与を受けていた。入院前までの総内服量は2,000 mgであった。7月中旬より眼瞼下垂が出現し外来にて原因検索を予定していたところ7月29日未明に上記主訴が出現，救急車で来院した。頭部CTにて明らかな異常は認められなかったが精査のため同日緊急入院となった。

入院時検査所見：生化学 UA 8.2 mg/dL，BUN 77 mg/dL，Cre 10.1 mg/dL，Na 142 mEq/L，K 5.3 mEq/L，Cl 103 mEq/L，Ca 10.1 mg/dL，IP 4.9 mg/dL，Glu 96 mg/dL。

入院後経過（図1）：7月29日朝には脱力感，眼瞼下垂，構音障害は改善していたが，胸部不快感・動悸が出現し徐々に増悪した。心電図モニター上では伝導遅延が認められた（図2）。心エコーを施行したが壁運動の asynergy 等明らかな異常は認められなかった。

午後になり意識レベル，呼吸状態が悪化したため気管内挿管を施行し人工呼吸管理とした。患者は約3週間前から cibenzoline を内服していること，血清生化学所見や画像所見上有意な所見が認められないことから，cibenzoline 蓄積による症状が強く疑われたため，同日 DHP を施行した。DHP 施行前には心電図モニター上心室性頻拍が認められたが，DHP 施行後は改善した。後日報告された血中 cibenzoline 濃度は2,930 ng/mLであった。翌日（7月30日）意識状態が改善したため抜管し自然呼吸とし，通常使用していたものよ

り膜孔が大きいダイアライザー（FB 130 F，80 Å）を用いて血液濾過透析を行った。同日，透析中より血糖値が50 mg/dL 台と低血糖が続いており適宜補正していた。しかし夜になり補正しても改善しなくなり，意識状態が再び悪化したため低血糖による意識障害を疑い中心静脈より高カロリー輸液を開始した。8月1日にも DHP を施行した。

その後は低血糖は改善し，8月2日には心電図モニター上 QRS 幅の改善が認められた。8月7日には中心静脈ラインを抜去し8月18日退院した。

II. 考 察

Cibenzoline は分子量380.44で蛋白結合率50.5%～53.4%で，ナトリウムチャネル遮断により抗不整脈効果を発揮する薬物で，頻脈性不整脈の治療に広く用いられている。副作用としては，低血糖，催不整脈作用，うつ血肝，心不全などがあるが，その他に抗コリン作用による重症筋無力様症状を起こすことがあると報告されている²⁾。大塚ら³⁾によればこれらの副作用は血中濃度が800 ng/mLを超えると発現しやすくなるとされている。本症例では症状が増悪した際の血中濃度は2,930 ng/mLと，文献上警告されている値に比して大幅に高値を示していた。しかし，10日以上前から軽度の筋無力様症状の訴えがあったことより実際は2,930 ng/mLよりも低い値で症状が発現していたと思われる。

図1に本症例で施行した血液浄化療法と血中 cibenzoline 濃度の変化をまとめた。経過中に2回の DHP

図 2 心電図モニターの経過

と 5 回の HDF を施行し血中 cibenzoline 濃度の低下が認められた。血中濃度のモニタリング頻度が少ないので血中濃度のリバウンドがどの程度であったか不明であるため、HDF、DHP のどちらがより効果的であったかは今回の検査結果のみでは断定できない。しかし、DHP は使用回数に限りがあることから、現実的には DHP、HDF の両方を行っていくことが必要と思われる。また今回の経過では血中 cibenzoline 濃度が低下傾向にあるときに重篤な低血糖が出現した。この原因としては、薬剤のリバウンド現象により、一旦低下した血中 cibenzoline 濃度が再上昇し、その結果低血糖に陥った可能性もあると考えられる。

Cibenzoline は腎代謝であり、血液透析では除去されないことから腎機能障害患者では慎重投与、透析患者では禁忌とされている。しかし、透析患者の寿命の延長とそれに伴う循環器系合併症の増加、内服薬の複雑化によりこのような事態が再び起こることも懸念される。処方側の注意を喚起することは当然であるが、発生した場合、速やかに、できる限り膜孔の大きいダイアライザーでの血液濾過透析を行うことが症状の改

善につながると思われる。可能であれば血液吸着の併用が望ましい。

結 語

Cibenzoline 蓄積による重篤な副作用出現に対して血液濾過透析、血液吸着にて救命しえた 1 例を報告した。

文献

- 1) Aroneff G, Brier M, Mayar ML, Barbalas M, Aogaichi K, Saloan R, Brazzel R, Massarella J: Bioavailability and kinetics of cibenzoline in patients with normal and impaired renal function. J Clin Pharmacol 31: 38-44, 1991
- 2) 岩田一城, 清水 武, 磯村 忍, 加藤文男, 加田賢治, 大津稔彦: シベンゾリンにて重症筋無力症を呈した慢性腎不全の一例. Jpn Circ J 58(Suppl III): 916, 1994
- 3) 大塚 実: コハク酸シベンゾリンの TDM, その治療血漿中濃度の基準について. Pharma Medica 14: 155-166, 1996