イソプロテレノールが有効であった塩酸ベプリジルに伴う torsades de pointes の 1 例

園部 奨太^{*1} 今宿 康彦^{*1} 義間友佳子^{*1} 助永 親彦^{*2}
稲森 雅幸^{*1} 薮田 浩一^{*1} 橋村 俊哉^{*1} 小多田英貴^{*1}

^{*1}八尾市立病院麻酔科, ^{*2}同 集中治療部 (〒581-0069 大阪府八尾市龍華町1-3-1)

Key words: ①torsades de pointes, ②isoproterenol, ③bepridil hydrochloride

はじめに

抗不整脈薬による torsades de pointes (TdP) の発症頻度は2.0～8.8%とされており, 塩酸ベプリジルについては, 心房細動および心房粗動例を対象とした臨床研究において, TdPを0.9% (4/459例) に認められたとの報告がある¹⁾。今回, 塩酸ベプリジル (ベプリコール[®]) によるTdPに対し, イソプロテレノールが有効であった症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 74歳, 女性。身長141 cm, 体重45 kg。

現病歴: 自宅で就眠中, 呼吸困難と胸部違和感が出現したため救急車にて当院搬送となった。

既往歴: 心房細動, 高脂血症, 高血圧。

内服歴: 塩酸ベプリジル200 mg, ロスバスタチン2.5 mg, アムロジピン5 mg。

来院時現症: 意識清明, 会話良好。血圧145/53 mmHg, 心拍数62 /min, 脈不整, 体温37.3℃, SpO₂ 100% (酸素10 l/min) であった。救急車内のモニター心電図は多形性心室頻拍およびQT延長が認められたためTdPと診断した (Fig. 1a)。救急外来の心電図では心室性期外性収縮が頻発していた (Fig. 1b)。救急外来で硫酸マグネシウム2 gを静脈内注射し, ICUへ入室した。

臨床経過: 入室直後に意識消失を来し, 心電図ではTdPを示していた。すぐに胸骨圧迫を開始すると, 速

やかにTdPは治まり意識も回復した。その後, 何度も同様の症状が繰り返された。徐脈を契機にTdPに移行していたため, 経皮的ペーシングを開始した。しかしペーシングには同期しなかったため, 塩酸ベプリジルによる心筋電位の低下, およびペースメーカーのsensing抑制の可能性²⁾を考慮しイソプロテレノールを投与したところ, 徐脈の改善とともにTdPは認められなくなった。イソプロテレノールは心拍数50～60/minを目標に投与量を調整し, 0.017～0.025μg/kg/minで持続投与した。硫酸マグネシウムの持続静注, カリウム補正も行った。イソプロテレノールはICU入室5日目で中止し, 硫酸マグネシウムは入室3日目から徐々に漸減して入室7日目に終了した。塩酸ベプリジルの血中濃度は入室直後1,910 ng/mlと著明に上昇していた (入院14日後: 1,790 ng/ml, 33日後: 443 ng/ml)。治療中の硫酸マグネシウムの血中濃度は中央値1.9 mmol/l (最小1.2 mmol/l, 最大2.7 mmol/l) であった。硫酸マグネシウム中止後も, TdPが認められないため入室7日目にICUを退室した。

考 察

薬物誘発性TdPにおいては, まず疑わしい薬剤を中止し, それでも頻回に起きるようであればQT時間を短縮させる治療を行う。本症例の特異的な点は, ①外来で発症直前までQT時間をモニタリングしていたにもかかわらず発症回避できなかった点, ②休薬後も高い血中濃度が持続した点, ③経皮的ペーシングは無効

Successful use of isoproterenol for bepridil hydrochloride-induced torsades de pointes

Shota Sonobe^{*1}, Yasuhiko Imashuku^{*1}, Yukako Yoshima^{*1}, Chikahiko Sukenaga^{*2}, Masayuki Inamori^{*1}, Koichi Yabuta^{*1}, Toshiya Hashimura^{*1}, Hideki Otada^{*1}

^{*1}Department of Anesthesiology, ^{*2}Intensive Care Unit, Yao Municipal Hospital (1-3-1 Ryuge-cho, Yao, Osaka 581-0069, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2014;21:521-522.

Fig. 1 ECG in an ambulance(a), ECG at emergency room(b)
ECG, electrocardiogram.

であったが、イソプロテレノールは投与直後から有効であった点である。

①について、塩酸ベプリジル投与開始後、約1カ月間は100 mg/dayで管理されていたが、その後200 mg/dayへ増量され、増量後37日目でTdPを発症した。本症例では、腎機能や心機能は正常で、併用薬に塩酸ベプリジルと代謝酵素（主にCYP2D6）を競合し、非線形性の薬物動態を来すような薬物（パロキセチンやシナカルセト）もなかった。外来では投与量は順守され心電図でモニタリングも行い、発症2日前にもQT時間の延長がないこと（QT/QTc: 420/418 msec）を確認していたが、TdP発症を予防できなかった。塩酸ベプリジルの致死的作用を回避するための至適投与量は150 mg/day以下、適切な血中濃度域は600～1,000 ng/mlと報告されている³⁾。一方、244例の血中濃度測定データにおいて、200 mg/dayを投与された成人男子の平均血中濃度は430 ng/mlで、TdPを生じた例の下限値が500 ng/mlであったと報告されている⁴⁾。本症例のように心電図でのモニタリングだけでは不十分な可能性があるため、投薬開始時と増量後にはtherapeutic drug monitoring (TDM)を行うべきと考えられた。

②について、塩酸ベプリジルは、低い生体利用率、長い排出半減期、代謝酵素（CYP2D6）の影響を受けるため、投与量と血中濃度が比例関係にない非線形性の薬物動態を示す。本症例では休薬2週間後の血中濃度

も1,000 ng/mlを超えていたため、休薬後も長期間の注意が必要であることがわかった。

③について、経静脈的体外ペースティングも検討されたが、イソプロテレノールが有効であったために、実施しなかった。イソプロテレノールの漸減のタイミング・方法は、QT時間や不整脈の頻度などを参考に行うが、本症例では漸減時に依然として血中濃度が高値であったため、漸減は慎重に行うべきと考えられた。

本稿の要旨は、第38回日本集中治療医学会学術集会（2011年、横浜）で発表した。

なお、本論文の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Yasuda M, Nakazato Y, Sasaki A, et al. Clinical evaluation of adverse effects during bepridil administration for atrial fibrillation and flutter. *Circ J* 2006;70:662-6.
- 2) Ohsawa M, Tanaka F, Kunugita F, et al. A case of sick sinus syndrome that developed torsades de pointes, pacing failure and sensing failure during administration of bepridil. *Jpn Heart J* 2003;44:783-8.
- 3) 鎌倉 令, 山田優子, 岡村英夫, 他. 不整脈例におけるベプリジルの至適投与量と血中濃度域. *心電図* 2011;31:150-7.
- 4) 栗田隆志, 安田正之, 中里祐二, 他. 催不整脈作用とその他の副作用について. *心電図* 2007;27:61-73.

受付日2013年4月3日
採択日2014年1月6日