血中メキシレチン濃度測定が治療に有用であった 心室頻拍の犬の1例

山野茂樹^{1, 2)}田中克幸¹⁾西田 幹²⁾藤原めぐみ²⁾原田佳代子²⁾海老澤崇史²⁾上地正実^{2)†}

1) 愛知県 開業 (カニエ動物クリニック: 〒497-0050 海部郡蟹江町学戸4-164)

2) 日本大学生物資源学部内科学研究室 (〒252-8510 神奈川県藤沢市亀井野1866)

(2008年5月12日受付・2008年10月8日受理)

要 約

失神発作を呈する拡張型心筋症の7歳齢、避妊雌、ゴールデン・レトリバーに対し、メキシレチン (3mg/kg, q12h) による治療を行った。本投与法で一年以上にわたり臨床徴候の改善が認められたが、心室頻拍と心室期外収縮による失神が再発したため、メキシレチンの血中濃度を測定したところ、有効血中濃度に達していなかった。そこで投与間隔を短縮 (3mg/kg, q8h) して有効血中濃度を維持すると、失神は認められなくなった。以上のことから、メキシレチン投与症例においては、臨床徴候に応じて血中メキシレチン濃度を測定し、その結果によって投薬量の調節を必要とすることが示唆された。——キーワード: 抗不整脈薬, 不整脈, 薬物動態。

----- 日獣会誌 62, 398~402 (2009)

拡張型心筋症は、心室の拡大と収縮・拡張不全を特徴とする進行性の心筋疾患である [1]。拡張型心筋症は、ドールベルマン・ピンシャーやボクサーなど純血種の大型犬に多く発症する [1, 2]。拡張型心筋症の病因は、感染性、薬物性、栄養性などが報告されているが、いまだ不明な点が多い [3, 4]。薬物療法の進歩により、拡張型心筋症の治療成績は向上したが、予後は不良なことが多い [1-4]。その原因として持続性心室頻拍、心室細動といった致死的心室不整脈があげられる [5, 6]。拡張型心筋症に認められる心室頻拍の薬物療法には、 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、メキシレチンなどの抗不整脈薬が使用される。今回、心室頻拍が認められた拡張型心筋症の症例にメキシレチンを投与し、その血中濃度測定値から適正投与量の設定を行った。その結果、臨床徴候が良好に維持されたのでその概要を報告する。

症 例

症例は、ゴールデン・レトリバー、避妊雌、7歳齢、体重36.4kg (BCS 5/5) で運動不耐を主訴に来院した。初診時の一般身体検査では、体温38.2度、呼吸数30回/分、心拍数78回/分であり、心雑音は聴取されなかった。血液検査において異常は認められなかった。胸部X線検査では、側面像の心臓椎体総計は10.5であり、腹

背像では、右心系の拡大が認められた (図1A, B)。心電図検査では、II誘導でQRS幅 (0.08秒) の延長が認められた。また、右心室起源と考えられる単発性の心室期外収縮が認められた (図2)。超音波検査では、右傍胸骨長軸断面2D像において心室中隔壁ならびに左心室自由壁の菲薄化、左心室腔の拡大が認められた (図3A)。同部位のカラードプラ像では軽度の僧帽弁逆流が認められた。僧帽弁Mモード像におけるE点中隔間隔は1.3cmと延長し、左室内径短縮率は12%と減少し収縮不全が示唆された (図3B)。以上のことから、拡張型心筋症を疑い、カルベジロール (アーチスト錠, 第一製薬株, 東京, 0.1~0.2mg/kg, QD) ならびにマレイン酸エナラプリル (エナカルド錠, メリアル・ジャパン株, 東京, 0.5mg/kg, QD) を処方し経過観察を行った。運動不耐は改善していたが、第80病日に失神を主訴に再来院した。失神時の状態は、悲鳴とともに後弓反張を起こすとのことであった。心電図検査では、多型性の心室頻拍が高頻度に認められた (図4)。心室頻拍の治療としてリドカイン (静注用キシロカイン2%, アストラゼネカ株, 大阪, 2mg/kg) を緩徐に静脈内投与したが、一時的に消失するも投与10分後にはふたたび心室頻拍が高頻度に認められた。さらにリドカインを投薬総量8mg/kgまで反復して投与したが、心室頻拍は再出現し

† 連絡責任者: 上地正実 (日本大学生物資源学科学部獣医学科獣医内科学研究室)

〒252-8510 藤沢市亀井野1866 ☎・FAX 0466-84-3482 E-mail: uechi.masami@nihon-u.ac.jp

図1 初診時胸部X線検査所見.

A: 側面像, 心臓椎体総計は10.5であった.

B: 背腹像, 心胸郭比は71%であった. また右心系の拡大が認められた.

た. そこで静注用リドカインより半減期が長いメキシレチン (メキシチールカプセル, 日本ベーリンガーインゲルハイムジャパン(株), 東京, 3mg/kg, q12h) を追加投与した. メキシレチンの投与後, 失神は認められず臨床症状が改善した. しかし, 10日後の心電図検査では, 依然として心室頻拍が認められた. その後, 臨床状態は安定していたが, 第483病日にふたたび失神を繰り返したため, ホルター心電図検査, 血中メキシレチン濃度の測定を行った. メキシレチン3mg/kg, q12hの投与では, 血中メキシレチン濃度は $0.18\mu\text{g/ml}$ と有効血漿濃度 ($0.5\sim 2.0\mu\text{g/ml}$) [7, 8] に達していなかった. そこで, メキシレチンの投与量を3mg/kg, q8hに変更し, 4日目の朝投薬前に血中メキシレチン濃度を測定したところ, $0.56\mu\text{g/ml}$ と有効血漿濃度に達した. ホルター心電図解析では, 心室期外収縮と心室頻拍の発現頻度が減少した (表1). 飼い主の都合により, メキシレチンを5mg/kg, q12hで投与したこともあったが, 状態は改善し失神は認められなくなった. しかし, 飼い主が長期に休薬したため, 第785病日に自宅にて突然死した.

考 察

拡張型心筋症の犬では75~80%に心房細動が認められる [9]. 人では90%に心室期外収縮, 40~70%に心室頻拍が認められている [10]. 拡張型心筋症における心室頻拍は, ドーベルマン・ピンシャーやボクサーに多く発症し, これらに犬種特異性がある [1, 2, 5]. Harpster [11] は, ボクサーに発症する拡張型心筋症を特にボクサー型心筋症と呼称し, 3つのカテゴリーに分類し

図2 初診時心電図検査所見 (較正曲線 1mV = 10mm)

II誘導でQRS幅 (0.08秒), QT間隔 (0.2秒) の延長が認められた. また右心室起源と考えられる単発性の心室期外収縮が認められた.

ている. カテゴリー1の犬は, 軽度の心室不整脈が認められるが, その多くが長期的に良好な経過を辿るとされている. カテゴリー2の犬は, 失神を主訴とし, 重度の心室不整脈により突然死することが多いとされている. カテゴリー3の犬は重度の心筋不全, 心不全を呈し, 徐脈性の上室, 心室不整脈が認められ, 予後不良とされている. 本症例はカテゴリー2の定義に合致した.

非選択性 β 遮断薬の一つであるカルベジロールは, 人において拡張型心筋症や他の慢性心不全の長期予後に有効である [12]. また, β 遮断薬は人で心室不整脈に対する抗不整脈作用は弱い, 心室期外収縮から心室頻拍や心室細動への移行を強く抑制し突然死を予防すること

図3 初診時超音波検査所見.

- A : 右傍胸骨長軸断面2D像. 心室中隔, 左心室自由壁の菲薄化, 左心室腔の拡大が認められた.
B : 右傍胸骨短軸断面M-mode像. 左室内径短縮率は12%と低下していた.

図4 第80病日心電図検査所見 (較正曲線1mV = 10mm)
多型性の心室頻拍が認められた.

が証明されている [13, 14]. 本症例は初診時よりカルベジロールを投薬したが, 第80病日に失神を繰り返し, 初診時に認められなかった心室頻拍が高頻度に認められた. このことから, カルベジロールの投薬量の増量を考慮するべきであったと考えられた [15].

カルベジロール投与後に現れた心室頻拍に対して, リドカインの静脈内投与が効果を示したため, カルベジロールとメキシレチンの経口投与を併用することとした. メキシレチンは, Vaughan Williams 分類のIb群に分類され, β 遮断薬と併用することで抗不整脈作用が増強する [16]. 犬におけるメキシレチンの推奨投薬量は3~10mg/kg, q12h~q8hであり, 半減期は3~4時間, 有効血漿濃度は0.5~2.0 μ g/mlと報告されている [7, 8]. メキシレチンは肝臓, 腎臓で代謝されることから, 肝臓, 腎臓機能障害が認められる場合, その血中濃度に影響を与えるとされている [7, 8]. この他, シメチ

ジンとの併用投与で血中濃度が上昇すると報告されている [17, 18]. 本症例のメキシレチンは, 3mg/kg, q12hで投与することによって失神が改善したことから, 治療開始初期は有効血漿濃度に達していたと考えられた. 第483病日までこの投与量で継続していたが, 失神の再発が認められた. この時に血中メキシレチン濃度を確認したところ, 有効血漿濃度に達していなかった. メキシレチンの長期投与による薬物耐性や尿酸化薬, リファンピシン, フェニトインを除く併用薬物による血中濃度の減少は報告されていない [19]. このため, 本症例における失神再発の原因として, 耐性や併用薬物による相互作用の可能性は低いと考えられた. メキシレチンの投与量を3mg/kg, q8hに変更した結果, 有効血漿濃度に達するようになり, 臨床徴候が改善したことから, オーナーの投与スケジュールが不完全であった可能性が高いと考えられた. ホルター心電図検査では, 心室期外収

表1 ホルター心電図解析結果 (解析時間: 24時間)

メキシレチン投与量	3mg/kg, q12 h	3mg/kg, q8 h
血中メキシレチン濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	0.18	0.56
総心拍数 (回/日)	113,400	127,454
平均心拍数 (回/分)	77	87
最小心拍数 (回/分)	40	47
最大心拍数 (回/分)	221	227
心室期外収縮総数	約20,000	約5,000
心室頻拍出現回数 (最高連発数)	527 (90)	201 (33)

縮の総数が約75%減少した。医学における心室不整脈に対する抗不整脈薬の治療目標は、心室期外収縮の総数を約75~80%に減少させることである。本症例においてもメキシレチン増量後に心室期外収縮総数が減少したことから、メキシレチン投与が不整脈治療に有効であったと考えられた。

以上のことから、メキシレチン投与症例においては、臨床徴候に応じて血中メキシレチン濃度を測定し、投与量を調節することが必要であると示唆された。

引 用 文 献

- [1] Sisson DD, O'Grady MR : Myocardial disease of dogs, Textbook of canine and feline cardiology, Fox PR, et al eds, 581-620, WB Saunders Company, Philadelphia (1999)
- [2] Meurs KM, Fox PR, Norgard M, Spier AW, Lamb A, Koplitz SL, Baumwart RD : A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher, J Vet Intern Med, 21, 1016-1020 (2007)
- [3] Karmer GA, Kittleson MD, Fox PR, Lewis J, Pion PD : Plasma taurine concentrations in normal dogs and in dogs with heart disease, J Vet Intern Med, 9, 253-258 (1995)
- [4] Keene BW, Panciera DP, Atkins CE, Regitz V, Schmidt MJ, Shug AL : Myocardial L-carnitine deficiency in a family of dogs with dilated cardiomyopathy, J Am Vet Med Assoc, 198, 647-650 (1991)
- [5] Calvert CA, Jacobs GJ, Pickus CW : Bradycardia-associated episodic weakness, syncope, and aborted sudden death in cardiomyopathic Doberman pinschers, J Vet Intern Med, 10, 88-93 (1996)
- [6] Tamburro P, Wilber DJ : Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy, Am Heart J, 124, 992-997 (1992)
- [7] Calvert CA : Diagnosis and management of ventricular arrhythmias in Doberman pinschers with cardiomyopathy. In, Kirk's current veterinary therapy XIII, Bonagura JD, eds, 799-806, WB Saunders Company, Philadelphia (1995)
- [8] Muir WW, Sams RA, Moise NS : Pharmacology and pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs, Textbook of canine and feline cardiology, Fox PR, et al eds, 2nd ed, 307-330, WB Saunders Company, Philadelphia (1999)
- [9] Liu SK, Tilley LP : Animal models of primary myocardial disease, Yale J Biol Med, 53, 191-211 (1980)
- [10] DeMaria R, Gavazzi A, Caroli A : Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark, Am J Cardiol, 69, 1451-1457 (1992)
- [11] Harpster N. K : Boxer cardiomyopathy. A review of the long-term benefits of antiarrhythmic therapy, Vet Clin North Am Small Anim Pract, 21, 989-1004 (1991)
- [12] Oyama MA, Sisson DD, Prosek R, Bulmer BJ, Luethy MW, Fuentes VL : Carvedilol in dogs with dilated cardiomyopathy, J Vet Intern Med, 21, 1272-1279 (2007)
- [13] Packer GW, Michael LH, Hartley CJ, Skinner JE, Entman ML : Central beta-adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs, Circ Res, 66, 259-270 (1990)
- [14] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group : Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure, N Engl J Med, 344, 1651-1658 (2001)
- [15] Uechi M, Sasaki T, Ueno K, Yamamoto T, Ishikawa Y : Cardiovascular and renal effects of carvedilol in dogs with heart failure, J Vet Med Sci, 64, 469-475 (2002)
- [16] Tanabe T : Combination antiarrhythmic treatment among class Ia, Ib, and II agents for ventricular arrhythmias, Cardiovasc Drugs Ther, 4, 827-834 (1991)
- [17] Labbé L, Turgeon J : Clinical pharmacokinetics of mexiletine, Clin Pharmacokinet, 37, 361-384 (1999)
- [18] Klein A, Sami M, Selinger K : Mexiletine kinetics in healthy subjects taking cimetidine, Clin Pharmacol Ther, 37, 669-73 (1985)
- [19] Bigger JT Jr : The interaction of mexiletine with other cardiovascular drugs, Am Heart J, 107, 1079-85 (1984)

The measurement of the blood mexiletine level benefited treatments in a dog with
ventricular tachycardia

Shigeki YAMANO*, Katsuyuki TANAKA, Miki Nishida, Megumi FUJIWARA,
Kayoko HARADA, Takashi EBISAWA and Masami UECHI†

* Kanie Animal Clinic, 4-164 Gakuto, Kanie-cho, Ama-gun, 497-0050

SUMMARY

A seven-year-old spayed female Golden Retriever that presented with dilated cardiomyopathy with fainting episodes was treated with Mexiletine (3 mg/kg, q12 h). The canine achieved remission of the clinical symptoms for more than one year under this treatment regimen. However, when the canine started to have fainting spells again caused by ventricular tachycardia and premature ventricular contraction, the blood concentration of Mexiletine was checked. It was found to be below the effective level. Therefore, the dosing interval was shortened (3 mg/kg, q8 h) to maintain an effective blood concentration of the drug, and the fainting episodes abated. These results suggest that in patients on Mexiletine, the blood concentration of Mexiletine should be measured when indicated by the clinical signs, and the dosage adjusted according to the measurement results. — Key words : antiarrhythmic drug, cardiac arrhythmia, pharmacokinetics.

† Correspondence to : Masami UECHI (Ninon University)

1866 Kameino, Fujisawa, 252-8510

TEL · FAX 0466-84-3482 E-mail : uechi.masami@nihon-u.ac.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 62, 398 ~ 402 (2009)

日本小動物獣医学会誌編集委員会委員

【編集委員】

◎西村 昌数 (帯広畜産大学名誉教授)
○中市 統三 (山口大学農学部教授)
宇塚 雄次 (岩手大学農学部教授)
西村 亮平 (東京大学大学院農学生命科学研究科教授)
大和 修 (鹿児島大学農学部教授)
稲葉 睦 (北海道大学大学院獣医学研究科教授)
今井 壯一 (日本獣医生命科学大学獣医学部教授)
梅村 孝司 (北海道大学大学院獣医学研究科教授)

川村 清市 (北里大学名誉教授)
月瀬 東 (日本大学生物資源科学部教授)
中澤 宗生 (動物衛生研究所動物疾病対策センター長)
中山 裕之 (東京大学大学院農学生命科学研究科教授)
森友 靖生 (東海大学阿蘇校舎農学部教授)
(◎委員長, ○副委員長)

編集発行人 日本小動物獣医学会
会長 大橋 文人

『*投稿を希望される方は、学会誌投稿規程 (第61巻第12号967頁) 及び三学会誌投稿の手引き (第62巻第3号240頁) をご参照ください』