<症例報告>

メキシレチンおよびリドカインによる
薬剤性重症肝障害の1例柿木嘉平太 橘 良哉^{1,2)} 米島 博嗣
荻野 英朗 里村 吉威 鶴浦 雅志¹⁾

要 旨：症例は63歳女性。1998年4月より心室頻拍症のためメキシレチン(商品名：メキシチール)を内服していた。5月1日心室頻拍症の治療目的に入院した際、GOT 88 IU/l, GPT 245 IU/lと肝障害を認めた。肝炎ウイルスマーカー、自己抗体は陰性で、薬剤性肝障害が疑われた。メキシレチンを中止しリドカイン(商品名：キシロカイン)の持続点滴に変更したところ5月11日には発熱、皮疹が出現し、GOT 1508 IU/l, GPT 2146 IU/l, T. Bil. 28.3 mg/dlと肝障害は重症化した。ステロイド投与と血漿交換を行い肝障害は改善傾向を示したが、心室性頻拍の再発に対しリドカインの再投与を行ったところ肝障害が再発した。メキシレチン及びリドカインは肝障害の副作用報告の少ない薬剤であるが時に重症肝障害を来しうと考えられた。

索引用語： 薬剤性肝障害 メキシレチン リドカイン

はじめに

メキシレチン(商品名メキシチール)及びリドカイン(商品名キシロカイン)は共にIb群に分類される抗不整脈薬であり、主に心室性不整脈の治療薬として使用されている。その副作用には循環器系・中枢神経系の障害が多く肝障害の報告は少ない^{1,2)}。今回、メキシレチン、リドカインの2剤に対して重度の薬剤性肝障害を来した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：63歳、女性。

主訴：動悸。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

1997年5月頃よりめまいを自覚し、7月の健診で不整脈を指摘された。9月より近医で β blocker(フマル酸プロプロロール、商品名メインテート)の投与を開始

されたが改善せず、1998年3月30日、不整脈の精査目的に当科受診となった。当科受診時に胸部不快感が出現し、その際に行った心電図にて心室性頻拍(VT)を認めたため(図1)、同日第1回入院となった。リドカイン(1000 mg/day)の持続点滴にてVTは消失し、4月13日よりメキシレチン(300 mg/day)の内服に変更された。VTの発現頻度は減少し一時退院となった後、5月1日VTに対してカテーテルアブレーションを施行するため再入院となった。

図1 当科受診時心電図(第II誘導)：心室性頻拍を認めた

A case of mexiletine and lidocaine induced severe liver injury

Kaheita KAKINOKI, Yosiya TACHIBANA^{1,2)}, Hiroshi YONEJIMA, Hidero OGINO, Yoshitake SATOMURA, Masashi UNOURA¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

²⁾First Department of Internal Medicine, Kanazawa University School of Medicine

¹⁾富山県立中央病院内科

²⁾金沢大学医学部第1内科

<受付日2000年7月18日>

表 検査成績

		第1回入院 1998.3.30	第2回入院 1998.5.1	1998.5.6
Hematology				
WBC	(/ μ l)	5700	4800	10800
Neut	(%)	61.5	57.2	48.0
Eos	(%)	0.7	5.2	11.0
Lymph	(%)	35.3	32.5	38.0
Mono	(%)	1.6	3.8	0.0
Baso	(%)	0.9	1.3	1.0
Atypical-Lymph	(%)	0.0	0.0	2.0
RBC	(/ μ l)	408×10^4	376×10^4	411×10^4
Hb	(g/dl)	12.4	11.3	12.0
Ht	(%)	37.3	34.2	36.8
Plt	(/ μ l)	27.4×10^4	16.3×10^4	15.7×10^4
Coagulation				
HPT	(%)	N.D.	N.D.	28
Blood Chemistry				
TP	(g/dl)	7.2	6.0	4.3
ZTT	(K.U)	3.0	2.5	7.8
TTT	(K.U)	3.2	1.9	12.7
AST	(IU/l)	21	88	719
ALT	(IU/l)	19	245	1014
LDH	(IU/l)	415	468	1384
ALP	(IU/l)	189	690	842
γ GTP	(IU/l)	15	191	229
T-Bil	(mg/dl)	0.7	0.5	2.9
ChE	(IU/l)	12.1	8.5	3.5

N.D. : not done

第1回入院時検査成績：検査所見上は明らかな異常は認められなかった(表)。

第2回入院時検査成績：AST 88 IU/l, ALT 245 IU/l とトランスアミナーゼ値の上昇及び ALP 719 IU/l, γ GTP 229 IU/l と胆道系酵素の上昇を認めた(表)。ウイルスマーカーでは IgM-HA-Ab, HBsAg, HCV-Ab, EBV.VCA-IgG, EBV.VCA-IgM, EBV.EBNA, CMV-IgM はいずれも陰性であり、抗核抗体も陰性であった。

腹部 CT：肝臓、脾臓は腫大し、胆嚢壁の肥厚を認めたが、肝内胆管の拡張は認められなかった。

臨床経過(図2)：第2回入院時に肝障害を認め、心室性期外収縮(PVC)の頻発もみられたことから入院後メキシレチンを中止しリドカインの持続点滴(1000 mg/day)を開始した。5月3日の朝より38°C台の発熱と全身性の皮疹が出現し、5月6日の採血にて白血球数 $10800/\mu$ l, 好酸球分画 11%, AST 719 IU/l, ALT 1014 IU/l, 総ビリルビン値 2.9 mg/dl, ヘパプラスチ

ンテスト(HPT)28%と好酸球増加と肝障害の増悪を認めた。発熱・皮疹と好酸球増加を伴う肝障害であることから薬剤性肝障害を疑い、投与中のすべての薬剤を中止した。しかし、5月11日には AST 1508 IU/l, ALT 2146 IU/l, 総ビリルビン値 28.3 mg/dl と肝機能はさらに増悪し黄疸も著明となり HPT は13%に低下し、意識障害は認めなかったが劇症化も危惧されたためプレドニゾロンを 40 mg/day より開始し新鮮凍結血漿40単位を用いた血漿交換療法を2回行った。その後、肝機能は改善傾向を示し、6月12日には AST 53 IU/l, ALT 112 IU/l, 総ビリルビン値 5.9 mg/dl まで改善した。しかし、その一方で PVC が頻発し、時々 VT も認めるようになったため、リドカインの持続点滴を6月12日より再開した。すると、6月23日の採血では AST 293 IU/l, ALT 405 IU/l と肝障害は再度増悪傾向を認めたため、リドカインを中止し、PVC の治療に対しては6月30日にカテーテルアブレーションを行い VT は消失した。また、これら2剤を中止後は肝機能は正常

図2 臨床経過

化した。なお、経過中VTによる血圧低下は認めずショック肝に基づく再還流障害の可能性は低いものと考えられた。以上より、本例での薬剤性肝障害はメキシレチンとリドカインの2つの薬剤が原因となっているものと考えられた。なお、リドカイン・メキシレチン・フマル酸ブソプロロールに対してリンパ球刺激試験を行ったが、いずれも陰性であった。

考 察

薬物による肝障害は、薬物あるいは代謝産物の肝毒性による肝障害と、アレルギー反応に基づく肝障害の2つが考えられる。アレルギーに基づく肝障害では薬物やその代謝産物が細胞成分と結合して抗原性を獲得し、特定の患者において免疫反応が惹起され細胞性免疫を主体とした肝障害が起こることが推定されている^{3,4)}。そのためアレルギー症状としての発熱、発疹や好酸球増加などを伴うことが多く³⁻⁶⁾、本例でも著明な発熱、発疹及び好酸球増加を伴った肝障害が認められ、メキ

シレチン及びリドカインあるいはこれらの代謝産物によって免疫反応が惹起されたものと考えられた。なお、これら2剤に対して施行したリンパ球刺激試験が陰性であったことは、ステロイド投与によりリンパ球機能が変化していた可能性やこれら2剤の代謝産物が抗原になっているために刺激されなかった可能性などが考えられた。

近年、本邦での薬剤性肝障害の原因薬剤としては、為田らの本邦での過去10年間のアンケートによる全国集計によると、抗生物質、向神経薬について循環器用剤がその原因薬剤として多く認められている⁷⁾。しかし循環器用剤の中でもメキシレチンやリドカインに関しては肝障害の報告は稀である。リドカインのanalogueで心室性不整脈の経口剤として用いられているTocainideによる肝障害がいくつか報告されているが^{8,9)}、我々の調べ得た範囲ではメキシレチン及びリドカインによる薬剤性肝障害の報告は自験例を含め4例の報告

図3 リドカインとメキシレチンの構造式と誘導体

しかない¹⁰⁻¹²⁾。上松らは硬膜外ブロックに使用したリドカインによって発熱を伴う肝障害の1例を報告し¹⁰⁾、また Higa らはメキシレチンの使用によって hypersensitivity syndrome を来し肝障害を認めた1例を報告している¹¹⁾。Geisler は本症例と同様に、メキシレチンの投与にて肝障害が出現したため同薬を中止し、その後リドカインを投与して再度肝障害が出現した症例を報告し、2つの薬剤の化学構造が類似していることから、共通の免疫反応が生じた可能性を示唆している¹²⁾。

メキシレチン及びリドカインの化学構造は非常に類似しており(図3)、主に肝臓のミクロゾームで代謝され、4ヒドロキシ体等の代謝産物となり尿中へ排泄される^{13,14)}。この2剤はその類似性から共通の抗原性を有し、ある特定の患者に対して免疫反応を誘発し薬剤アレルギー性肝障害を引き起こす可能性があると考えられる。

本症例では、心室性不整脈の治療のため第1回入院時よりメキシレチンの投与が開始され、第2回入院時のリドカイン開始前の検査所見にて肝障害を認めたことから初回の肝障害はメキシレチンによる薬剤性肝障害と考えられた。全ての薬剤が中止され、肝機能は改善傾向がみられていたが、リドカインの再開にて再度肝機能の増悪を認め、これは偶然の再投与によるチャレンジ試験に相当するものと考えられた。カテーテルアブレーション後にこれらの2剤を中止することができ、肝機能は正常化した。以上の経過より本症例の肝障害もメキシレチンとリドカインの2剤に共通した薬剤性肝障害と考えられた。

結 語

今回、メキシレチンとリドカインという化学構造の類似した2薬剤に対して薬剤性肝障害を来したと考え

られる1例を経験した。メキシレチン及びリドカインは共に肝障害の副作用報告の少ない薬剤であるが、時に重症肝障害を来すことがあり、一方の薬剤でアレルギー反応を示す症例にはもう一方の薬剤を使用する際に注意が必要と思われた。

文 献

- 1) 医療薬日本医薬品集。日本医薬情報センター編、第23版、薬業時報社、東京、2000
- 2) Heger JJ, Nattel S, Rinkenberger RL, et al : Mexiletine therapy in 15 patients with drug-resistant ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 45 : 627-632, 1980
- 3) Zimmerman HJ : Drug-induced liver disease. *In* : Schiff's disease of the liver, Edited by Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, volume 2, 8th edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999, p973-1064
- 4) 清水秀剛, 佐藤信紘, 金原 猛, 他 : 薬剤性肝障害。「非肝炎ウイルス性肝障害-肝と自己免疫, 薬物, アルコール」戸田剛太郎編, メジカルビュー社, 東京, 1999, p191-209
- 5) Zimmerman HJ, Ishak KG : General aspects of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 24 : 739-757, 1995
- 6) Roujeau JC, Stern RS : Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 10 : 1272-1285, 1994
- 7) 為田靱彦, 足立幸彦, 渡辺明治 : アンケート調査による薬剤性肝障害の全国集計結果。肝臓 40(Supple. 3) : 82, 1999

- 8) Tucker LE : Tocainide-induced granulomatous hepatitis. JAMA 255 : 3362, 1984
 - 9) Nauta IL, Ruland CM, Hertzberger DH, et al : Heart failure and hepatitis in a patient taking tocainide. Int J Cardiol 5 : 89—90, 1984
 - 10) 上松治孝, 日江井邦彦, 川崎浩伸 : 帯状疱疹痛治療中に発症した不明熱と肝機能障害。麻酔 43 : 405—408, 1994
 - 11) Higa K, Hirata K, Dan K : Mexiletine induced sever skin eruption, fever, eosinophilia, atypical lymphocytosis, and liver dysfunction. Pain 73 : 97—99, 1997
 - 12) Geisler C, Keiding S : Kolestatisk hepatitis under behandling med meksiletin/lidokain. Ugeskr Laeger 146 : 1212—1213, 1984
 - 13) Beckett AH, Chidomere EC : The identification and analysis of mexiletine and its metabolic products in man. J Pharm Pharmacol 29 : 281—285, 1977
 - 14) DiFazio CA, Brown RE : Lidocaine metabolism in normal and phenobarbital pretreated dogs. Anesthesiology 36 : 238—243, 1972
-