

症例報告

薬物性洞機能不全症候群を発症した 老年者陳旧性心筋梗塞の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

田中賢治, 山野 繁, 中嶋民夫, 橋本俊雄

A CASE REPORT OF DRUG-INDUCED SICK SINUS SYNDROME IN AN ELDERLY PATIENT WITH OLD MYOCARDIAL INFARCTION

KENJI TANAKA, SHIGERU YAMANO, TAMIO NAKAJIMA and
TOSHIO HASHIMOTO

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received October 10, 2001

Abstract: A case of drug-induced sick sinus syndrome (SSS) in a 60-year-old male with old myocardial infarction is reported. The patient had myocardial infarction in March 1989. He palpitated in August 1998. Paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT) diagnosed by ECG was medicated by disopyramide and procainamide. Then he had syncope attack in October 1998. A sinus arrest for 4.4 seconds was detected on 24-hour Holter ECG. Sinus node recovery time was within normal range after he stopped taking the antiarrhythmic agents. So the patient was diagnosed as having drug-induced SSS. The administration of more than two kinds of antiarrhythmic agents is not certainly safe. Disopyramide and procainamide are reported to have a direct depressant action on normal sinus node cell at the toxic level. In this case the patient had renal dysfunction, so the dose of the antiarrhythmic agents might be thought to increase to the toxic level.

Key words: drug-induced arrhythmia, elderly, sick sinus syndrome

はじめに

老年者の疾患は、病態が多彩であり多剤が併用投与されることが多い。そのため薬物相互作用が問題となることがある。一般に、薬物の副作用発現頻度は、加齢とともに上昇し、老年者では若年成人例の2～3倍に達するとされている^{1,2)}。その原因として加齢とともに心拍出量、腎糸球体濾過量、肝薬物代謝能、および血清アルブミン値が低下することによって考えられがちである。しかし、健常な老年者では、若年成人に比してこれらの値は、臨床で問題になる程度にまでは低下していない。む

しろ老年者では、疾病によってこれらの値が容易に低下することによって、高頻度に副作用発現が発現すると考えられている³⁾。

今回著者らは、発作性上室性頻拍に対して抗不整脈薬を多剤投与中に洞機能不全症候群を発症した老年者陳旧性心筋梗塞患者の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：60歳，男性。

主 訴：動悸，失神発作。

既往歴：60歳時，急性心筋梗塞。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：平成元年3月に心筋梗塞発症後から心室性不整脈が出現するようになり、メキシチレン 300 mg/日 が投与されていた。平成10年8月頃から動悸を自覚して受診した近医で発作性上室性頻拍と診断された。ジソピラミド 300 mg/日の内服でも発作頻度が減少しないので、プロカインアミド 500 mg/日 が追加された。同年10月上旬に失神発作が出現した。近医でのホルター心電図所見から洞機能不全症候群 (SSS) が疑われて当科に紹介された。

入院時身体所見：身長 168 cm。体重 76 kg。脈拍 54/分、整。血圧 152/88 mmHg。結膜に貧血と黄染はない。心音は純で、心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺胞音で、副雑音を聴取しない。下腿に浮腫を認めない。神経学的に異常を認めない。

入院時検査成績：赤沈は1時間値が 31 mm であり、軽度に促進していた。血液生化学検査では、血清クレアチニン値が 1.1 mg/dl に軽度上昇していた。腎機能はクレアチニン・クリアランスが 68 ml/分 であり、中等度低下していた (Table 1)。

入院時心電図所見では、不完全右脚ブロックを呈した (Fig. 1)。胸部レントゲンでは心胸郭比は、48% であった。ホルター心電図所見では、4.4 秒の洞停止を示した (Fig. 2)。

入院後経過：失神発作があったことと、症状出現時のホルター心電図所見とから洞機能不全症候群 (徐脈頻脈症候群) が疑われ、植込み型ペースメーカーの適応と考えられた。しかし、薬物性の洞機能不全症候群の可能性も考えられたので、入院後に投与中であったメキシチレン、ジソピラミド、およびプロカインアミドを中止した。抗不整脈薬の中止によって 35/分まで低下していた徐脈は 65/分に改善した。第7病日に発作性上室性頻拍が出現

Table 1. Laboratory deta on admission

Urinalysis		CK	83	IU/l
protein	(-)	CHE	332	IU/l
sugar	(-)	γ-GTP	23	IU/l
ocult blood	(-)	TP	7.6	g/dl
Heamatology		ALB	4.3	g/dl
RBC	4.53×10 ⁶ /μl	BUN	16	mg/dl
Hb	14.4 g/dl	Scr	1.1	mg/dl
Ht	43.6 %	UA	5.8	mg/dl
WBC	5,700 /μl	Na	136	mEq/l
Plts	23.7×10 ⁴ /μl	K	3.9	mEq/l
ESR	31 mm/1hr	Cl	104	mEq/l
Blood biochemistry		Ca	9.6	mg/dl
T-Bil	0.5 mg/dl	Glu	99	mg/dl
GOT	17 IU/l	Immunochemistry		
GPT	11 IU/l	CRP	0.2	mg/dl
LDH	379 IU/l	Renal function		
		Ccr	68	ml/min

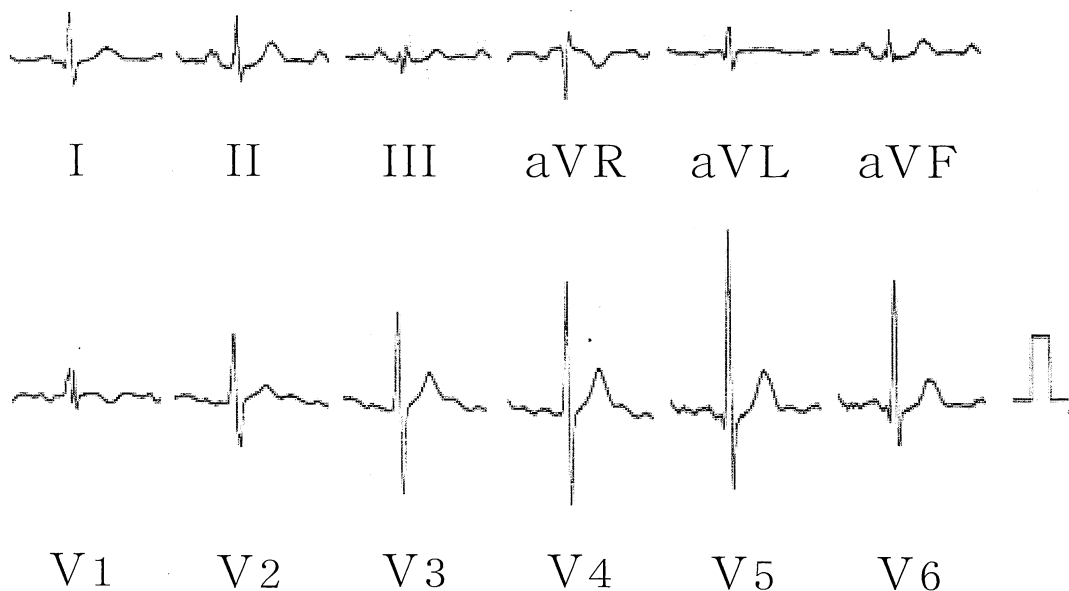


Fig. 1. Elctrocardiogram on admission. Elctrocardiogram shows incomplete right bundle branch block.

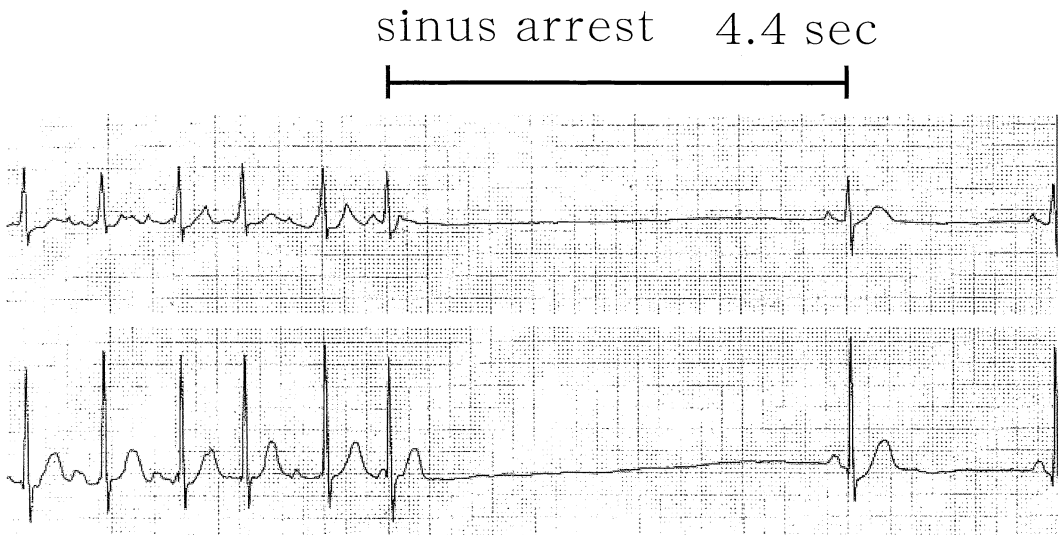


Fig. 2. Holter electrocardiogram on admission.
Holter electrocardiogram reveals a sinus arrest (4.4 seconds).

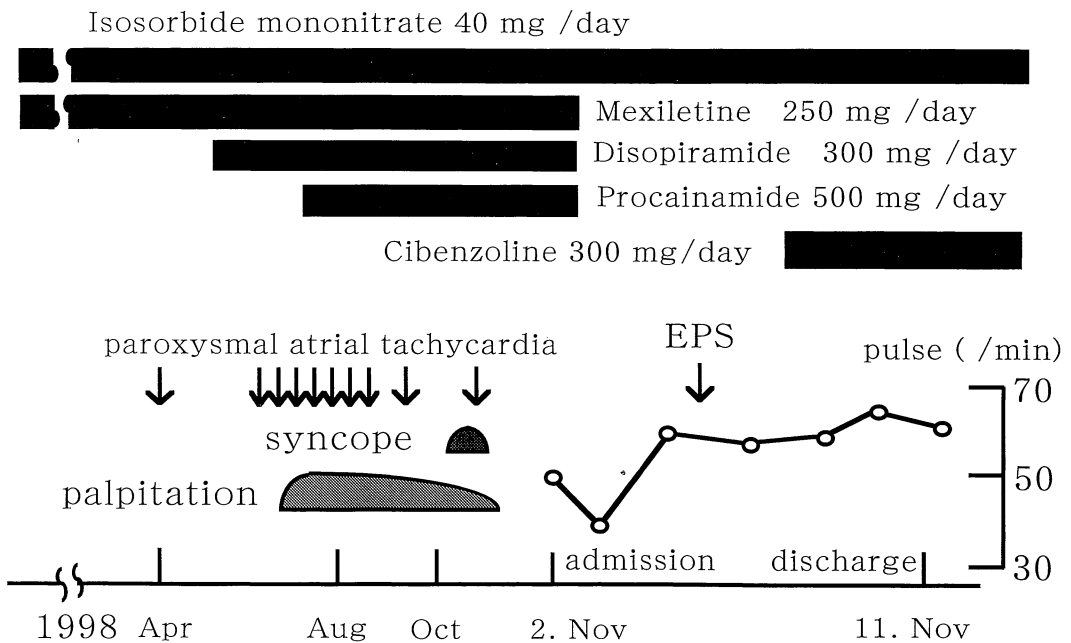


Fig. 3. Clinical course.
EPS; electrophysiologic study.

したが、安静で軽快した。第10病日に心臓電気生理学的検査を施行した。洞結節機能回復時間は1.30秒であり、正常範囲であった。明らかな器質性の洞機能異常はないと判断し、薬物性の洞機能不全症候群と診断した。発作性上室性頻拍に対してシベンゾリン 300 mg/日を開始し、徐脈が出現しないことを確認して第19病日に退院した (Fig. 3)。

考 察

1. 洞機能不全症候群の鑑別診断

洞機能不全症候群の病因は、器質性(内因性)と機能的(外因性)に大別されている。器質性洞機能不全症候群の約半数は特発性であるが、半数の症例では洞結節とその周囲の分化した細胞の変性・線維化および細胞数の減少⁴⁾や、右冠動脈洞結節枝の狭窄⁵⁾が報告されている。一方、機能的洞機能不全症候群としては薬物によるもの(ジギタリス⁶⁾、 β 遮断薬⁷⁾、Ca拮抗薬⁸⁾、Ia抗不整脈薬⁹⁾など)によるものが知られている。器質性洞機能不全症候群は症状や洞停止時間によってペースメーカーの植込みが考慮されるが、機能的洞機能不全症候群は一過性であり原因の除去によって消失する。

洞機能不全症候群の診断には症状と不整脈との関連を証明できるホルター心電図が不可欠である。失神発作のない症例、またはホルター心電図で症状と不整脈との関連が明らかでない症例では、心臓電気生理学的検査で洞結節機能回復時間を測定することが必要である。本例では、抗不整脈薬中止後に施行した電気生理学的検査で洞結節機能回復時間が1.30秒であり、正常範囲であったことから器質性の洞機能異常はないと判断した。本例は軽度の腎機能異常を合併しているが電解質に異常が認められなかったため、抗不整脈薬によって洞機能不全症候群が惹起され、抗不整脈薬の服用を中止することによって徐脈が改善したと考えられた。

2. 抗不整脈薬の洞機能抑制作用

プロカインアミドおよびジソピラミドは、Vaughan Williams 分類 Ia 群に属する抗不整脈薬であり、Na イオンチャンネルに結合し遮断することでNa イオンの細胞内への流入を抑えることで心筋の興奮伝導および刺激の生成を抑制する。洞結節細胞の興奮は、心筋細胞とは異なりCa イオンチャンネルからのCa イオンの細胞内への流入により生成される。そのためIa群の抗不整脈薬で洞結節細胞の興奮は抑制されないと考えられていた¹⁰⁾。しかし、現在その機序は明らかではないが、Ia群の抗不整脈薬が洞結節細胞を直接的に抑制する作用を有することが報告されている¹¹⁾。またプロカインアミドは、心拍

Table 2. Incidence of bradycardia due to antiarrhythmic drugs

Drug	Excretion	T _{1/2} (hour)	Incidence of bradycardia
Mexiletine	Liver	10	0.1 %
Disopyramide	Kidney	7.8	0.87 %
Procainamide	Kidney	2.6	unknown

数を直接作用によって抑制するが、抗コリン作用によって心拍数を増加させるので有効治療濃度の範囲では健康人の洞機能に影響を与えないとされている¹²⁾。しかし、洞機能不全症候群や発作性心房細動を有する症例で洞結節機能回復時間を延長する¹²⁾。また、プロカインアミドの過量投与で洞結節細胞に対する直接作用が優位を示し、洞機能正常例でも洞停止をきたす症例も報告されている¹³⁾。ジソピラミドは、プロカインアミドに比して強い抗コリン作用を有し、プロカインアミドと同様に有効治療濃度で健康人の洞機能には影響を与えず、むしろ洞結節機能回復時間を短縮する¹⁴⁾。しかし、ジソピラミドの過量投与は、プロカインアミドと同様に洞結節細胞の自動能を直接的に抑制するとされている¹⁴⁾。さらに、メキシチレンは、Vaughan Williams 分類 I b 群に属し、Naチャンネルを遮断する作用を有するが正常心拍では心筋の興奮伝導および刺激の生成を抑制することはない。しかし、メキシチレンは、洞不全を有する例において徐脈傾向を強めて洞房伝導を抑制する¹⁵⁾。

以上から、本症例で認められた洞不全症候群は、潜在的な洞機能不全が存在し、さらに抗不整脈薬の血中濃度が上昇したために発症に至ったものと推察される。

3. 老年者への抗不整脈薬の投与

本症例は、心筋梗塞後の難治性不整脈に対して腎排泄性のジソピラミドおよびプロカインアミドが常用量投与されていた。腎排泄性薬物の腎におけるクリアランスは糸球体濾過量(GFR)と尿管管分泌能に依存する。したがって、老年者、特に腎機能低下を伴う症例では腎排泄性薬物の体内からの消失半減期が延長することになる。本例ではクレアチニン・クリアランスが低下しており、ジソピラミドおよびプロカインアミドが過量投与になっていた可能性が考えられる¹⁶⁾ (Table 2)。

現在、抗不整脈薬の多剤併用は、効果、安全性のいずれも十分に確立されておらず、またメキシチレンとプロカインアミドのように互いに相乗作用を有するものもある。老年者に抗不整脈薬を投与する際には、投与量を適

宜調節し、できるだけ単剤投与とし、徐脈性不整脈の発症を症状と定期的な心電図検査によって監視し、慎重に投与する必要があると考えられる。

結 語

抗不整脈薬の多剤併用によって薬物性洞機能不全症候群が惹起された老年者陳旧性心筋梗塞の1例を経験した。

本論文の要旨は、第10回日本老年医学会近畿地方会(平成11年11月、大阪)で発表した。

文 献

- 1) Caranasos, G. J. and Stewart, R. B. : Drug-induced illness leading to hospitalization. *J. A. M. A.* **228** : 713-717, 1974.
- 2) Nolan, L. and O'Malley, K. : Prescribing for the elderly, part I : Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J. Am. Geriatr. Soc.* **36** : 142-149, 1988.
- 3) 森本茂人 : 老年者薬物療法. (日本老年医学会編, 老年医学テキスト), 第1版, メジカルビュー社, 東京, p83-89, 1997.
- 4) Sugiura, M. and Ohkawa, S. : A clinicopathologic study on sick sinus syndrome with histological approach to the sinoatrial node. *Jpn. Circ. J.* **44** : 497-503, 1980.
- 5) Jordan, J., Yamaguchi, I. and Mandel, W. : Characteristics of sinoatrial conduction in patients with coronary artery disease. *Circulation* **55** : 569-574, 1977.
- 6) Bolognesi, R., Benedini, G., Ferrari, R. and Visoli, O. : Inhibitory effect of acute and chronic administration of digitalis on the sick sinus node. *Eur. Heart. J.* **7** : 334-340, 1986.
- 7) Strauss, H. C., Gilbert, M., Svenson, R. H., Miller, H. C. and Wallace, A. G. : Electrophysiologic effects of propranolol on sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circulation* **54** : 452-459, 1976.
- 8) Kawai, C., Konishi, T., Matsuyama, E. and Okazaki, H. : Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine, on the sinoatrial and atrioventricular nodes. *Circulation* **63** : 1035-1042, 1981.
- 9) Katoh, T., Karagueuzian, H. S., Jordan, J. and Mandal, W. J. : The cellular electro-physiologic mechanism of the dual actions of disopyramide on rabbit sinus node function. *Circulation* **66** : 1216-1224, 1982.
- 10) Kus, T. and Sasyniuk, B. I. : Electrophysiological actions of disopyramide phosphate on canine ventricular muscle and purkinje fibers. *Circ. Res.* **37** : 844-854, 1975.
- 11) 武井泰彦, 田口修一, 黒田裕久, 田中久美子, 石川皓 : Disopyramide によると思われる洞停止を呈した1例. *薬理と治療* **16** : 199-202, 1988.
- 12) Bigger, J. T. Jr. and Reiffel, J. A. : Sick sinus syndrome. *Annu. Rev. Med.* **30** : 91-118, 1979.
- 13) 高柳 寛, 山口浩一, 井上晃男, 酒井良彦 : Procainamide, Disopyramide により著明に洞停止をみた発作性上室性頻拍の1例. *Jpn. Circ. J.* **52** : 29-30, 1988.
- 14) Nakajima, T., Kurachi, Y., Ito, H., Takikawa, R. and Sugimoto T. : Anticholinergic effects of quinidine, disopyramide, and procainamide in isolated atrial myocytes: Mediation by different molecular mechanism. *Circ. Res.* **64** : 297-303, 1989.
- 15) Yamaguchi, I., Singh, B. N. and Mandel, W. : Electrophysiological actions of mexiletine on isolated rabbit atria and canine ventricular muscle and purkinje fibers. *Cardiovasc. Res.* **13** : 288-296, 1979.
- 16) 五十嵐正男, 山科 章 : 不整脈の見かたと治療. 第5版, 医学書院, 東京, p383-406, 1997.