

コハク酸シベンゾリンにより遷延する低血糖症を来した 維持透析患者の一例

大阪府済生会吹田病院循環器内科

上原 彰 允, 菅生 裕 輝, 横内 剛, 立石 恵 実
中川 陽 子, 石神 賢 一

大阪府済生会吹田病院腎臓内科

神吉 智 子, 杉本 雅 史, 濱野 一 将

A CASE OF PROLONGED HYPOGLYCEMIA INDUCED BY CIBENZOLINE SUCCINATE IN A HEMODIALYSIS PATIENT

AKIMASA UEHARA, YUKI SUGO, GO YOKOUCHI, EMI TATEISHI,
YOKO NAKAGAWA and KENICHI ISHIGAMI
Department of Cardiology, Saiseikai Suita Hospital

TOMOKO KANKI, MASAFUMI SUGIMOTO and KAZUMASA HAMANO
Department of Nephrology, Saiseikai Suita Hospital

Received February 27, 2016

Abstract : Cibenzoline succinate (Cibenzoline, CZ) may cause hypoglycemia as a side effect. Because CZ is mainly excreted by kidney, it is contraindicated in patients who are on hemodialysis. We experienced a case of prolonged hypoglycemia induced by CZ in a dialysis patient. He was prescribed CZ as medication to be taken as needed for palpitations related to atrial fibrillation attacks. Approximately 9 months later, he was brought to our hospital by ambulance due to chest oppression and general fatigue. He developed hypoglycemic coma on the third hospital day. The high serum concentration of immunoreactive insulin and serum C-peptide immunoreactivity suggested enhanced insulin secretion. The toxic plasma concentration of CZ (2,140 ng/ml) indicated that his hypoglycemic coma was induced by CZ. He needed intravenous hypertonic glucose injection for about 20 days to prevent the recurrence of hypoglycemia. The hypoglycemia induced by CZ may be prolonged over a few weeks in patients with reduced renal function, including patients on hemodialysis.

Key words : Cibenzoline ; to be taken as needed , Hypoglycemia, drug induced ; Atrial Fibrillation ; Renal dysfunction ; Hemodialysis

緒 言

コハク酸シベンゾリン (Cibenzoline succinate, 以下, CZ と略す) は Vaugham-Williams 分類では I a 群に分類される抗不整脈薬であり心房細動などの不整脈診療にしばしば用いられるが, 副作用の一つとして低血糖症がある。CZ は主として腎より未変化体で排泄される腎排泄型の薬物であり, 腎機能低下例や高齢者ではシベンゾリン濃度の上昇に起因する低血糖症に注意しなければならない。今回, 発作性心房細動に対する頓用薬として処方された CZ により, 遷延する低血糖症を発症した症例を経験した。

症 例

症 例：75 歳男性。

主 訴：胸部圧迫感, 全身倦怠感。

既往歴：慢性腎不全 (60 歳), 閉塞性下肢動脈硬化症 (70 歳), 脳梗塞 (72 歳)。

入院時内服歴：ベラパミル 80 mg 分 2, シベンゾリン 100 mg 動悸時頓用, 沈降炭酸カルシウム 3 g 分 3, アルファカルシドール 0.25 μ g 分 1。

家族歴：姉に高血圧症, 脳出血。

嗜好歴：喫煙歴は 20 本 / 日を 50 年間, 飲酒歴は機会飲酒。

現病歴：慢性糸球体腎炎による慢性腎不全の診断で 1997 年に血液透析が導入された。発作性心房細動に対してベラパミル 80 mg とアプリジン 20 mg が投与されていた。アプリジンは洞調律維持効果に乏しかったため投与を中止され, 2009 年 7 月より動悸発作に対して CZ 100 mg が新たに頓用で処方された。当時の非発作時の心電図は正常洞調律で房室ブロックや心室内伝導障害は確認されておらず, QT も延長していなかった。CZ の頓用により動悸症状の軽快が得られており, また当時は月に数回服用する程度であったため頓用による処方が継続されていた。2010 年 4 月下旬に胸部圧迫感と全身倦怠感を主訴に当院へ救急搬送された。胸部圧迫感の原因として急性冠症候群は否定されたが, 自覚症状が持続したために精査を目的として当科へ入院した。

入院時現症：身長 166 cm, 体重 50.0 kg, BMI 18.1 kg/m², 意識清明, 体温 36.1 $^{\circ}$ C, 血圧 132/78

mmHg, 脈拍 90 回 / 分・整, SpO₂ 97 % (室内気), 心音：純で心雑音を聴取しない。呼吸音：正常肺胞音で呼吸副雑音を聴取しない。下腿に浮腫を認めない。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球の軽度高値を認めるが CRP は正常。心筋逸脱酵素の上昇なし。血清 Cr 9.4 mg/dl。血糖値 67 mg/dl。

入院時胸部 X 線写真：心胸郭比 55 % と心拡大あり, 左胸水を少量認めるが, 肺うっ血像はなし。

入院時心電図 (Fig. 1)：脈拍 90 bpm, 洞調律, 左軸偏位, I 度房室ブロック, 心室内伝導障害 (QRS 188 msec), QT 延長 (QTc 513 msec)。

入院時心臓超音波検査：LVDd 47.0 mm, LVDs 28.7 mm, LVEF 69 % と左室収縮能は正常で, 左室局所壁運動異常なし, IVST 14.0 mm, PWT 14.4 mm と左室肥大を認める, MR (軽度), TR (軽度)。

入院後経過：1 号液で輸液ルートを確認したうえで経過を観察した。経過中の血液検査や心電図検査は入

Table 1. Laboratory data on admission

CBC		T-Bil	0.4 mg/dl
WBC	9,500 / μ l	BUN	25.4 mg/dl
RBC	372 $\times 10^4$ / μ l	Cr	9.4 mg/dl
Hb	12.1 g/dl	Na	144 mEq/l
Ht	38.6 %	K	3.7 mEq/l
Plt	16.5 $\times 10^4$ / μ l	Cl	105 mEq/l
		Ca	10.3 mg/dl
Biochemistry		CRP	0.1 mg/dl
TP	7.0 g/dl	BS	67 mg/dl
Alb	3.7 g/dl	Cibenzoline	2,140 ng/ml
AST	10 IU/l		
ALT	9 IU/l	Endocrinology	
LDH	215 IU/l	serum IRI	30.9 μ U/ml
CK	42 IU/l	serum CPR	27.4 ng/ml

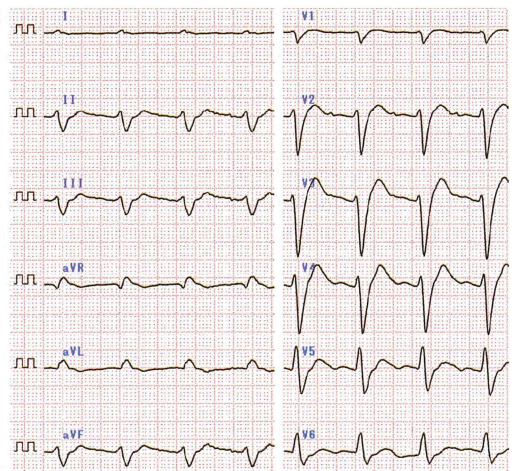


Fig. 1. ECG on admission revealed left axis deviation, first-degree atrioventricular block, intraventricular conduction disturbance (QRS 188 msec), and QT prolongation (QTc 513 msec).

院時と比べて変化を認めなかったが、入院した後も胸部圧迫感を時折訴えていた。また、食事摂取量は2～3割程度に低下していた。第2病日の透析開始時の血液検査で血糖値（以下、BSと略す）40 mg/dlの低血糖を認めたが意識は清明であった。50%ブドウ糖液20 mlの静注で低血糖は改善したために帰室した。第3病日の日中までは意識は清明であったが、同日の深夜に意識レベルが低下して、BS 12 mg/dlの著明な低血糖を認めた。50%ブドウ糖液20 mlの静注により速やかに意識レベルの改善を認めたため、低血糖性昏睡と診断した。しかしその後も低血糖を反復し、翌朝までに50%ブドウ糖液20 mlを合計6 A 静注されたが30～40 mg/dl 台の低血糖が遷延した。そのため、右内頸静脈に中心静脈ルートを確認して50%ブドウ糖液の投与を20 ml/hの速度で開始した。第4病日の血液検査では血中インスリン（S-IRI 30.9 μ U/ml）と血中Cペプチド（S-CPR 27.4 ng/ml）がともに高値を示し、低血糖の遷延にも関わらずインスリン分泌が亢進していることが示唆された。

その時点で改めて家人へ問診したところ、2010年3月中旬頃から動悸発作の頻度が増加したため、CZ 100 mg錠を1日1～2錠、1～2日毎に頓用するようになっていたことが判明した。入院前日には1日4錠を、入院直前は2錠を服用していた。第4病日にCZの血中濃度を測定したところ、2,140 ng/mlの著明高値を示した。

50%ブドウ糖液の持続点滴を開始後は低血糖を来さずに経過したが、食欲は低下したままで5割以下しか食事を摂取できていなかった。入院後も安静時に胸部圧迫感を幾度か訴えたため、第13病日に冠動脈造影検査を施行したが、冠動脈には有意狭窄を認めなかった。空腹時血糖値が安定していたため、第14病日にブドウ糖液の持続点滴を中止したところ、60 mg/dlの低血糖を再度認めたため10%ブドウ糖液の投与を20 ml/hの速度で開始した。その後は徐々に食欲も回復して全量を摂取できるようになり、再び血糖値も安定した。第14病日の血液検査ではS-IRI 8.2 μ U/ml、S-CPR 15.0 ng/mlと、第4病日に比較してインスリン分泌亢進は改善傾向を示し、CZの血中濃度も463 ng/mlに低下していた。

第19病日に10%ブドウ糖液の投与を中止したが、その後は退院まで低血糖を来さずに経過することがで

きた。退院前の心電図検査は正常洞調律で、入院時に認めたI度房室ブロックや心室内伝導障害の所見は消失し、QRS幅も正常化していた（Fig. 2）。第19病日に測定したCZの血中濃度は49 ng/mlと治療有効濃度以下まで低下していた。また、第20病日のS-IRIは4.1 μ U/ml、S-CPRは5.6 ng/mlに低下しており、インスリン分泌の亢進もさらに改善を示していた。低血糖症の再発なく、胸部圧迫感などの自覚症状も軽快していたため第28病日に退院した。

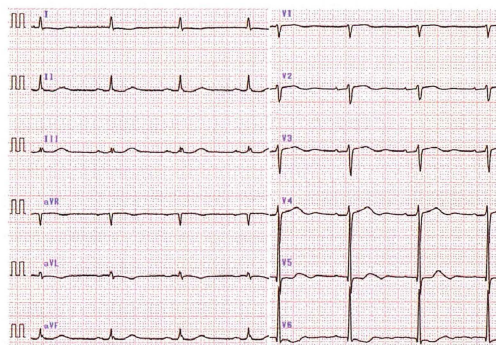


Fig. 2. ECG on the 17th hospital day revealed normal axis, disappearance of atrioventricular block and intraventricular conduction disturbance (QRS 97 msec), and improvement of QT prolongation (QTc 445 msec).

考 察

コハク酸シベンゾリン（Cibenzoline succinate、以下、CZと略す）はVaughan Williams分類のI a群に分類される抗不整脈薬であり、心房細動などの不整脈に対してしばしば用いられる。副作用として低血糖症があるが、腎排泄型の薬剤であるため透析患者を含む腎機能低下患者においては半減期が延長することで、低血糖症が遷延しうる。またCZ中毒症状として、胸部圧迫感や全身倦怠感といった自覚症状や、QRS幅延長を初めとした心電図異常が知られている。

器質的心疾患のない発作性心房細動に対して、CZを初めとしたNaチャンネル遮断薬は高い有効性が示されている。処方した頓服薬を発作時に自分で服用させる方法は抗不整脈薬単回経口投与方法（pill-in-the-pocket）と呼ばれ、CZの他にピルジカイニド、フレカイニド、プロパフェノンなどが使用される。発症

48 時間以内の発作性心房細動例に対する CZ 200 mg の単回投与には、75～85%の不整脈停止効果があったと報告されている^{1,2)}。維持透析例であった本例では頓用により容易に有効血中濃度が維持されることで、高い薬物的除細動効果を示していたものと考えられるが、最終的に血中濃度が中毒域に達して遷延性低血糖症などの CZ 中毒症状を来した。本例においても CZ の頓用処方は避けることが望ましかったと考えるが、一般的に抗不整脈薬単回投与方法においては過量服用による副作用発現を予防するため、腎機能にかかわらず不用意な追加服用をしないことを指導する必要がある。

ピルジカイニドが純粋な Na チャネル遮断薬であるのに対し、CZ は強力な Na チャネル遮断作用に加え、K チャネル、Ca チャネル、ムスカリン受容体に対する抑制作用も併せ持ち、その高い洞調律維持効果に関与していると考えられている³⁾。一方で、膵臓においてはスルホニルウレア薬と同様に ATP 感受性 K チャネルをブロックすることにより膵β細胞内の Ca 濃度を高め、インスリン分泌を促進するとされる⁴⁻⁷⁾。CZ による低血糖症を来した症例の報告では血中インスリン値はいずれも高値であり⁸⁻¹⁰⁾、CZ によるインスリン過剰分泌が低血糖症の原因と考えられている。本例においても低血糖性昏睡発症時の血中インスリン値、血中 C ペプチド値はともに高値であったが、Fig. 3. に

示すように CZ 血中濃度の低下に伴ってインスリン分泌も低下し、低血糖症が軽快した。

CZ は主として腎より未変化体で排泄される腎排泄型の薬物である。トラフ濃度の上昇に伴い空腹時血糖値が低下すると報告されており¹¹⁾、特に腎機能低下例や高齢者では CZ のクリアランス低下により CZ 濃度が上昇し、低血糖症を発現するリスクが高い。CZ の蛋白結合率は約 50 %だが分布容積は 7 L/kg と大きいため血液透析ではほとんど除去されないと考えられている¹²⁾。CZ の血中消失半減期は、腎機能正常者の 7.3～7.4 時間に対して透析患者では 22.4～23.6 時間と著明に延長する^{13,14)}。低容量 (25～50 mg/日) の CZ は維持透析例に対しても比較的安全に投与可能であったとの報告もあるが¹⁵⁾、前提として血中濃度や心電図の慎重なモニタリングが不可欠であり、基本的には維持透析例に対する CZ 投与は禁忌とされている。CZ による低血糖症は数日～10 日以上にわたって遷延しうると報告され^{9,16)}、本例においても入院時に著明高値を示した CZ 血中濃度が正常域に低下して低血糖症が軽快するまでに約 20 日間を要した。低血糖症を来した症例においては遷延する可能性があることを念頭に、投与中止後も注意深く観察する必要がある。

CZ 中毒症状としては低血糖症の他に悪心・嘔吐などの消化器症状、胸部圧迫感や脱力感などが知られており、さらに重篤な場合には QRS 幅の著しい延長や

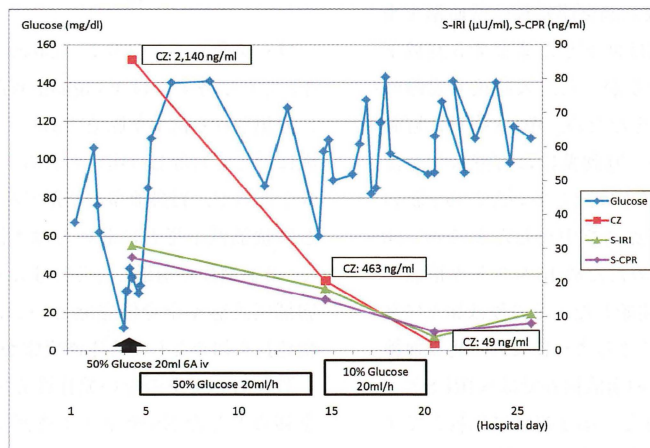


Fig. 3. Clinical course

CZ: plasma cibenzoline level (trough, 70～250 ng/ml)

S-IRI: serum immunoreactive insulin (5～10 μ U/ml)

S-CPR: serum C-peptide immunoreactivity (1～3 ng/ml)

心原性ショックを来す症例もある^{17,18)}。CZの頓用開始から約3ヶ月後には頓用頻度が少なかったため明らかな心電図異常を認めていなかったが、入院時にはI度房室ブロック、心室内伝導障害、QRS幅の延長、QT延長を認めていた(Fig. 1)。CZの血中濃度が低下した後は同所見は消失しており(Fig. 2)、CZ中毒による所見であったと考えられた。また、入院当初は胸部圧迫感をしばしば訴えていたが、有症状時にも心電図では明らかな変化を認めなかったこと、後に施行した心臓カテーテル検査でも冠動脈の器質的病変を認めなかったことから、虚血性心疾患の合併は否定された。入院前日および当日朝にCZ頓用を頻回に繰り返しており、急性の中毒症状として胸部圧迫感を自覚していたものと考えられる。同症状についてもCZの血中濃度低下にともなって軽快した。本来は発作性心房細動による動悸発作症状に対する頓用薬として処方されていたが、入院直前には動悸症状のみならずCZ中毒による胸部圧迫症状に対してさらに同薬を繰り返し服用することで、さらなる症状悪化を来していたものと考えられる。

本例においてCZは定期内服薬ではなく頓用薬として処方されていたこともあって、日常診療においてCZを服薬していることへの認識が希薄になり、実際の服用状況が正確に把握できていなかったと考えられる。また、維持透析患者においては維持透析施設での投薬に加え、各種合併症のために併診されている他院、他科においても投薬を受けている症例が多い。処方薬局とも連携し病院施設間で病歴や投薬内容を正確に共有することで、禁忌薬の有無や投与用量の確認を日頃から行い副作用発現を事前に回避することが望まれる。本例においても入院の時点でより詳細に問診することでCZを頻繁に頓用していたことを把握し、CZ血中濃度の測定や血糖値の定期測定を行うなどすることで、低血糖性昏睡の発症を予防できた可能性もあったと考える。

結 語

頓用薬として処方されたCZにより、低血糖症を発症した症例を経験した。維持透析患者においては低血糖症が遷延する可能性があり、慎重な経過観察を要する。

文 献

- 1) 島田 恵・横塚 仁・井上宗信・小山卓史・小玉博明・鈴木喜之・大木貴博・木村謙介・真鍋知宏・大橋成孝・石 誠・三田村秀雄・小川 聡：コハク酸シベンゾリン単回経口投与による発作性心房細動停止効果。心電図。26(5)：710-719, 2006.
- 2) 戸叶隆司・中里祐二・土屋洋人・林英守・佐々木玲聡・関田 学・河野安伸・安田正之・住吉正孝・代田浩之：発作性および持続性心房細動に対するシベンゾリン経口単回投与による薬理的除細動に関する検討。心電図。29(1)：50-57, 2009.
- 3) Komatsu, T., Sato, Y., Tachibana, H., Nakamura, M., Horiuchi, D. and Okumura, K. : Randomized crossover study of the long-term effects of pilsicainide and cibenzoline in preventing recurrence of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: influence of the duration of arrhythmia before therapy. *Circ J.* 70(6): 667-672, 2006.
- 4) Horie, M., Hayashi, S., Yuzuki, Y. and Sasayama, S. : Comparative studies of ATP sensitive potassium channels in heart and pancreatic beta cells using Vaughan-Williams class Ia antiarrhythmics. *Cardiovasc Res.* 26(11): 1087-1094, 1992.
- 5) Sakuta, H., Okamoto, K. and Watanabe, Y. : Antiarrhythmic drugs, clofilium and cibenzoline are potent inhibitors of glibenclamide-sensitive K⁺ currents in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol.* 109(3): 866-872, 1993.
- 6) Horie, M., Ishida-Takahashi, A., Ai, T., Nishimoto, T., Tsuura, Y., Ishida, H., Seino, Y. and Sasayama, S. : Insulin secretion and its modulation by antiarrhythmic and sulfonylurea drugs. *Cardiovasc Res.* 34(1): 69-72, 1997.
- 7) Mukai, E., Ishida, H., Kato, S., Tsuura, Y., Fujimoto, S., Ishida-Takahashi, A., Horie, M., Tsuda, K. and Seino, Y. : Metabolic inhibition impairs ATP-sensitive K⁺ channel block by sulfonylurea in pancreatic beta-cells. *Am J Physiol.* 274(1 Pt 1): E38-E44, 1998.

- 8) 真嶋隆文・高木千恵子・小池雄太・重本道香・山田敬行・赤城 格：コハク酸シベンゾリンによる低血糖症の1例。日内会誌。93(10)：2197-2200, 2004.
- 9) 村上雅子・瀧島 勲・沖 隆・中村浩淑：抗不整脈薬による低血糖昏睡発症が考えられた1例。ホルモンと臨床。55：199-203, 2007.
- 10) 濱本純子・岡内省三・瀬分淑子・蛭川英典・木村友彦・辰巳文則・菅田有紀子・川崎史子・柱本 満・松木道裕・加来浩平：コハク酸シベンゾリンにより低血糖を来した高齢者の1例。糖尿病。51(8)：777-781, 2008.
- 11) 上野和行・森井 恵・石田茂伸・玉村 晃・松元加奈・小田あゆみ・高田充隆・鎌倉史郎・柴川雅彦：シベンゾリン投与患者における血清中シベンゾリン濃度と空腹時血糖値の関係。病院薬学。26(3)：304-308, 2000.
- 12) 久賀祥男・田中友隆・岡信秀治・吉見聡・実綿倫宏・藤野初江・守屋 尚・大屋敏秀：コハク酸シベンゾリン中毒による低血糖症の1例。総合臨床。58(10)：2192-2195, 2009.
- 13) Canal M., Flouvat B., Aubert P., Guedon, J., Prinseau, J and Baglin, A. : Pharmacokinetics of cibenzoline in patients with renal impairment. J Clin Pharmacol. 25(3): 197-203, 1985.
- 14) Aronoff, G., Brier, M., Mayer, M. L., Barbalas, M., Aogaichi, K., Sloan, R., Brazzell, R. and Massarella, J. : Bioavailability and kinetics of cibenzoline in patients with normal and impaired renal function. J clin pharmacol. 31(1): 38-44, 1991.
- 15) Honda, T., Soejima, H. and Honda, T. : Long-term low-dose cibenzoline in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. Jpn Circ J. 64(1): 72-75, 2000.
- 16) 大槻郁人・高桑一登・佐藤順一・高橋広巳・荒川穰二：コハク酸シベンゾリン中毒により重篤な低血糖が遷延した透析患者の1例。日救急医学会誌。24(11)：941-946, 2013.
- 17) 小篠揚一・高村政志・井 清司・北田英貴・上木原宗一・早野俊一：慢性腎不全にて維持透析中の患者に生じた急性シベンゾリン中毒の1症例。中毒研究。16：335-338, 2003.
- 18) 神尾 学・横山太郎・小林未央子・柏浦正広・阿部裕之・田邊孝大・明石暁子・濱邊祐一：コハク酸シベンゾリン過量服薬の一症例。日集中医誌。22(1)：51-52, 2015.