

● 一般演題

Carbamazepine による洞停止の2例

獨協医科大学越谷病院循環器内科 久内 格・前川佳彰・藤戸恒生
高柳 寛・酒井良彦・星 和宏
加瀬 誠・西村直久・諸岡成徳

はじめに

抗てんかん剤で三環系抗うつ剤三叉神経痛の治療に使われる carbamazepine は、抗不整脈作用を持つことも知られており^{1,2)}、その副作用として洞機能や刺激伝導系への抑制がまれに報告されている³⁻⁸⁾。

今回われわれは、carbamazepine の投与中、血中濃度が有効濃度にもかかわらず洞停止が起り、誘発試験で同剤の関与を確認しえた、まれな2症例を経験したので報告する。

1 症 例

【症例1】76歳女性

主訴：動悸，眼前暗黒感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1974年耳下腺脂肪腫を摘出後三叉神経痛が出現した。1976年乳癌にて手術を受け、1985年甲状腺機能低下にてチラーヂS 0.05mg服用を開始した。

現病歴：三叉神経痛増悪のため10月7日より carbamazepine 1日0.6gを服用した。服用2ヵ月後より動悸眼前暗黒感を伴うようになり、ホルター心電図上最長4秒間に及ぶ洞停止を認めたため、1987年1月12日当科入院となった。

入院時現症：身長145.6cm，体重51.8kg，血圧110/70mmHg，脈拍55/分，不整あり，眼瞼結膜軽度貧血あり，聴診上胸骨左縁第3肋間にLevine 2/6度の駆出性雑音を認めた。そのほか異常所見は認めなかった。

入院時検査所見：赤血球284/mm³，Hgb 10.0g/dlと軽度貧血，血沈は1時間53mmと亢進し，また，チラーヂンS服用中であるが，TSH 134 (μU/ml)，free T3 1.7 (pg/ml)，free T4 0.39 (ng/dl)と甲状腺機能低下症を認めた。胸部X線写真では，心胸比52%，肺野に異常は認められなかった。入院時心電図では，洞調律と房室接合部調律に加えて上室性期外収縮を認めため，ホルター心電図を施行，その結果より上室性頻拍と洞停止を示すRubenstein III型の洞不全症候群が疑われた。洞停止に関しては，carbamazepineの関与を疑い，第2病日に carbamazepineの血中濃度が6.38 μg/dlと有効血中濃度であることを確認したのちに，同剤の内服を中止とした。翌日より症状は軽快し心電図でも頻脈-徐脈発作も消失した。そこで入院第9病日に再度 carbamazepineを1日0.6gで投与開始し，心電図変化と血中濃度の推移をみながら発作の誘発を試みた。

図1はその経過で，横軸は投与後の時間経過で，縦軸はクロズドサークルで carbamazepine 血中濃度を示し，トレンドグラフで洞停止の頻度を示した。図1上段のA，B，C，D時点の心電図記録を下段に示した。心電図の経過は，誘発開始3時間後(A)では，洞調律であったが投与約41時間以降には，Bで示すように一過性上室性頻脈に続く洞停止発作が出現し，その頻度は漸増した。36時間後には自覚症状も強くなったため carbamazepineの内服を中止した。しかし，1時間あたりの3秒以上の洞停止

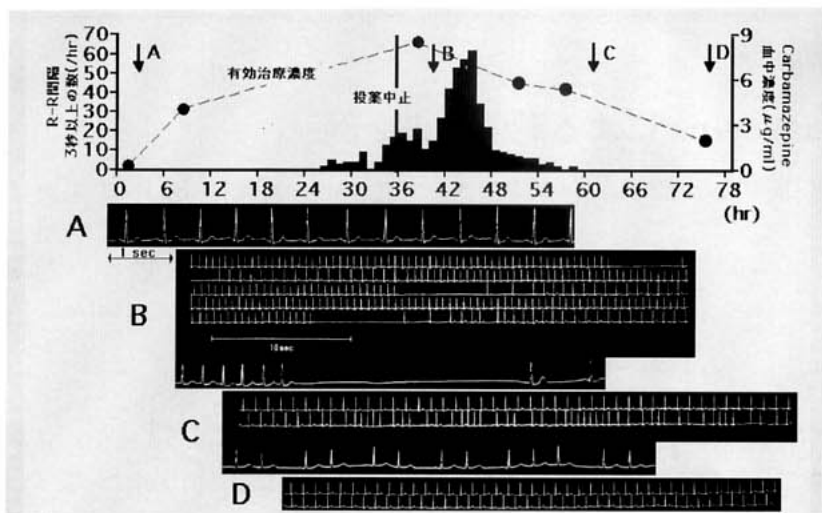


図1 症例1のcarbamazepine誘発試験とその後の時間ごとの心電図変化

の頻度は増え続け48時間後より漸減し61時間後には、Cのように洞調律に上室性期外収縮と時にその連発を認めるのみで、自覚症状も消失しその後洞調律となった。後日心臓電気生理学的検査を行い明らかな洞機能異常を認めなかった。

【症例2】73歳女性

主訴：意識障害

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1989年より胸痛症候群の診断で当科外来通院中。1995年6月23日から三叉神経痛が出現し、carbamazepine 1日0.6gを内服し、疼痛のコントロールをされていた。1996年10月24日、早朝起床しないために家人がきびき見に行ったところ意識がはっきりしないため、緊急入院となった。

入院時現症：身長149.8cm、体重50.5kg、血圧98/56mmHg、脈拍60/分、不整あり。意識レベルII-10、聴診上心雑音なく肺野にラ音は聴取しなかった。そのほか異常所見は、認めなかった。

入院時検査所見：異常所見認められず。入院約5ヵ月前の外来での心電図は洞調律で異常を認めなかった。10月24日入院時の心電図では、症例1と同様に洞調律と房室接合部調律に加え

上室性期外収縮を認めた。症例1での経験をもとに本例でもcarbamazepineによる洞停止を疑い同剤の内服を中止したところ、症状は軽快し心電図でも徐脈発作も消失した。第1病日に測定したcarbamazepineの血中濃度は、3.2μg/mlと有効血中濃度であった。そこで入院第10病日に再度carbamazepineを1日0.6gで投与を開始し、心電図変化と血中濃度の推移をみながら発作誘発を試みた。

図2はその経過で、横軸は投与開始後の時間経過、縦軸はクロズドサークルでcarbamazepine血中濃度を示し、トレンドグラフで洞停止の頻度を示した。図2上段のA、B、C時点の心電図記録を下段に示す。心電図の経過は誘発初期はA時点で洞調律であったが、30時間後には約2秒の洞停止が出現したためcarbamazepineの内服を中止した。投与約31時間後には血中濃度はピークに達し38時間後より1時間あたりの2秒以上の洞停止が出現し、Cのように約4秒の洞停止を認め、その後洞調律となった。

2 考 察

症例1と症例2の誘発試験を対比してみると(図3)、症例1では自覚症状出現後血中濃度の

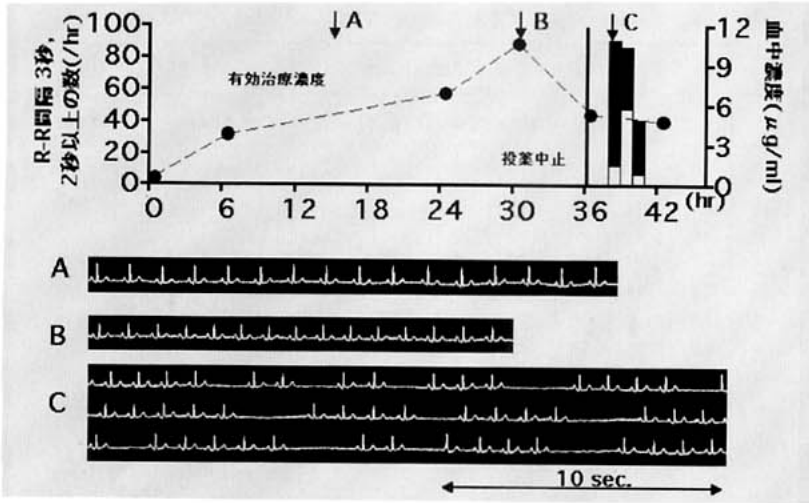


図2 症例2の carbamazepine 誘発試験とその後の時間ごとの心電図変化

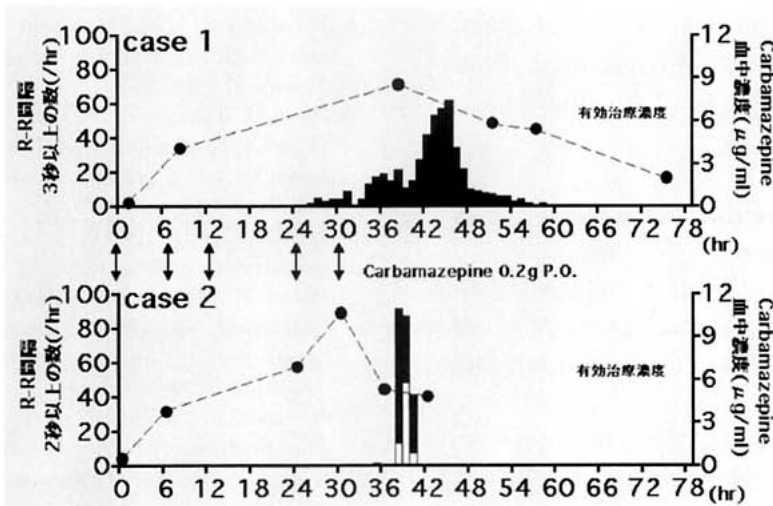


図3 症例1と症例2の誘発試験の対比

ピークから5時間遅れて洞停止は急増し、濃度が一定以下になるとその頻度は減少した。これに対し症例2では症状出現は認めなかったが、症例1と同様、血中濃度のピークから、7時間遅れて洞停止は、急増している。これは、同剤が血液から組織に移行したあとに洞機能を抑制し始め組織の濃度の減少とともに洞停止も少なくなったと考えられる。

carbamazepine の臨床例での心臓の刺激伝

導系への副作用として洞性徐脈、房室ブロック、洞停止などが報告されているが40例余⁹⁻¹²⁾にすぎず、そのなかでも洞停止をきたした例は表1のごとく本例を含め11例と少ない。投与量は、いずれの例においても常用量である。他併用薬は、ほとんどの例でみられず、その影響はないと思われる。血中濃度は6例は記載がなかったが、残り5例中1例だけ有効濃度を超えていたが、4例は有効濃度範囲内であった。血

表 1 Carbamazepine による洞停止の報告例

Maximum					
	Age	Sex	Carbamazepine level	Other drugs	Year
1.	80	F	800 mg/d	None	1979
2.	82	F	600 mg/d	None	1983
3.	86	F	400 mg/d	None	1983
4.	77	F	1200 mg/d	None	1978
5.	10	M	165 μ mol/l	Clonazepam	1978
6.	83	F	200 mg/d	None	1994
7.	66	F	300 mg/d	None	1978
8.	68	M	200 mg/d	Digoxin	1978
9.	73	F	1200 mg/d	None	1978
10.	76	F	600 mg/d	Levothyroxine sodium	1996
11.	73	F	600 mg/d	None	1996

中濃度の推移とこのような副作用との相関を検討した報告はなかったが、いずれも高齢であり潜在的洞機能障害が存在し、薬剤によって顕在化した可能性が考えられる。

結 語

1) carbamazepine により洞停止が誘発された 2 例を経験した。

2) carbamazepine による洞停止は血中濃度が最高値に達したのちに遅れて出現し、薬剤が洞結節組織中に移行したあとに洞機能抑制が出現すると考えられた。

3) carbamazepine は投与量にかかわらず、高齢者においては刺激伝導系の機能異常をきたしうることを念頭におき、投与開始後は心電図による慎重な経過観察が必要である。

文 献

- Steiner C, Wit AL, Weiss MB, Damato AN : The antiarrhythmic action of carbamazepine (Tegretol). *J Pharmacol Exp Ther* **173** : 323, 1970
- Bigger JT Jr, Shmidt DH, Kutt H : Relationship between plasma level of diphenylhydantoin sodium and its antiarrhythmic effects. *Circulation* **38** : 363, 1968
- Herzberg L : Carbamazepine and bradycardia.

Lancet **1** : 1097, 1978

- Beermann B, Edhag O, Vallin H : Advanced heart block aggravated by carbamazepine. *Br Heart J* **37** : 668, 1975
- Inoue H, Takayanagi K, Ueda K, Mifune J, Ohkawa S, Sugiura M : Three cases of sinoatrial block induced by anticonvulsants. *Jpn Heart J* **19** : 544, 1978
- Luca D : Cardiac side effects of phenytoin and carbamazepine. *Arch Neurol* **42** : 1067, 1985
- Boesen F, Andersen EB, Jensen EB, Jensen EK, Ladefoged SD : Cardiac conduction disturbances during carbamazepine therapy. *Acta Neurol Scand* **68** : 49, 1983
- Hewetson KA, Ritch AES, Watson RDS : Sick sinus syndrome aggravated by carbamazepine therapy for epilepsy. *Postgraduate Med J* **62** : 497, 1986
- Kasarskis EJ, Kuo CS, Berger R *et al* : Carbamazepine induced cardiac dysfunction. *Arch Intern Med* **152** : 186-191, 1992
- Labrecque J, Cote MA, Vincent P : Carbamazepine induced atrioventricular block. *Am J Psychiatry* **149** : 572-573, 1992
- 山口浩一, 高柳寛, 林輝美ほか : Carbamazepine により洞不全症候群 (3 型) の心電図所見を示した 1 例. *心臓* **21** : 459-464, 1989
- 佐々木一哉, 高橋路子, 芹沢宏ほか : Carbamazepine により徐脈-頻脈を伴う洞不全症候群を呈した 1 例. *心臓* **26** : 864-868, 1994