

シベンゾリン中毒により重症筋無力症様症状を呈した1例

中川 義浩¹⁾³⁾ 石崎 雅俊^{2)*} 小園 亜希³⁾
 花田 聖典³⁾ 東 敏信⁴⁾ 上山 秀嗣²⁾

要旨：症例は87歳男性。頻脈性不整脈のためシベンゾリン内服中であつた。内服開始5年後、昼より増悪する眼瞼下垂、顔面筋、四肢筋力低下をみとめ紹介受診となつた。抗アセチルコリン受容体抗体は陰性であつたが、エドロホニウムテストが陽性であり、重症筋無力症が疑われた。3年後、眼瞼下垂、筋力低下増悪のため入院となつた。低血糖、心伝導障害、腎機能障害をみとめ、シベンゾリン血中濃度は、著明高値(1,850 ng/ml)であつた。筋力低下はシベンゾリン中毒による症状と考え、本剤を中止したところ神経症状は改善した。重症筋無力症の鑑別として、腎機能障害を合併する際は、シベンゾリン中毒を念頭に置く必要がある。

(臨床神経 2018;58:41-44)

Key words：重症筋無力症、シベンゾリン中毒、治療薬物モニタリング

はじめに

シベンゾリンコハク酸塩錠(商品名 シベノール)はVaughan Williams 分類 class Ia に分類され、腎排泄型(60~80%)の頻脈性不整脈治療薬である。本剤は血液透析にて除去されず、透析患者では禁忌であり、腎機能障害患者は血中濃度上昇により、副作用が生じやすく、慎重投与とされている。また副作用として心伝導障害、低血糖、肝機能障害などが生じやすいとされるが、眼瞼下垂や筋力低下などは、稀である。

今回われわれはシベンゾリンコハク酸塩錠の過量投与により、重症筋無力症症状をきたした1例を経験したので報告する。

症 例

症例：87歳、男性

主訴：眼瞼下垂、歩行困難

既往歴：高血圧、頻脈性不整脈、頸椎症(右上肢筋力低下)。

家族歴：なし。

現病歴：2005年10月中旬、頻脈性不整脈のため近医にてシベンゾリンコハク酸塩錠 300 mg/日 が内服開始となつた。2009年11月、シベンゾリンコハク酸塩錠が 450 mg/日 に増量となつた。2010年2月下旬、昼より増悪する眼瞼下垂、顔

面筋、四肢筋力低下のため近医より当院紹介となつた。抗アセチルコリン受容体抗体陰性であつたが、日内変動、エドロホニウムテスト陽性より重症筋無力症が疑われた。その後、外来にてピリドスチグミン 120 mg/日 が開始となり、眼瞼下垂、筋力低下とも改善した。造影CT/MRIでは胸腺腫はみとめなかつた。2013年10月下旬、食欲不振、嘔吐を契機に、眼瞼下垂、四肢筋力低下が悪化し、重症筋無力症の増悪が疑われ、当院入院となつた。

入院時現症：身長 160.0 cm、体重 50 kg、体温 36.6°C、血圧 120/60 mmHg、脈拍 98 回/分・整、SpO₂ 97% (室内気)。神経学的所見では、脳神経で両側性眼瞼下垂をみとめ、眼球運動正常、眼輪筋・口輪筋正常であり、構音・嚥下障害はみられなかつた。右頸部~右上腕にかけて筋萎縮がみられた。MMTは頸屈 5、三角筋 (2, 5-)、上腕二頭筋 (3, 5-)、上腕三頭筋 (2, 5-)、手屈 (4, 5)、手伸 (4, 5)、腸腰筋 (5-, 4)、大腿四頭筋 (5-, 5-)、大腿屈筋 (5-, 4)、前頸骨筋 (5, 5)、ヒラメ筋 (5, 5)であつた。感覚、協調運動は正常範囲であつた。腱反射では右上腕二頭筋、上腕三頭筋反射減弱がみられ、病的反射はなく、便秘や排尿障害など自律神経障害はみとめなかつた。血液検査では、Hb 11.5 g/dl と軽度貧血をみとめ、BUN 29.7 mg/dl (3年前 22.3 mg/dl)、Cr 2.03 mg/dl (3年前 1.67 mg/dl) と腎機能障害をみとめた。抗アセチルコリン受容体抗体は陰性であつた。反復刺激検査では、右尺骨神経、右

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院神経内科 [〒 861-1196 熊本県合志市須屋 2659]

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構熊本医療センター薬剤部

²⁾ 独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院神経内科

³⁾ 独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院薬剤部

⁴⁾ 医療法人社団川口会川口病院循環器内科

(Received June 16, 2017; Accepted October 30, 2017; Published online in J-STAGE on December 22, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001070

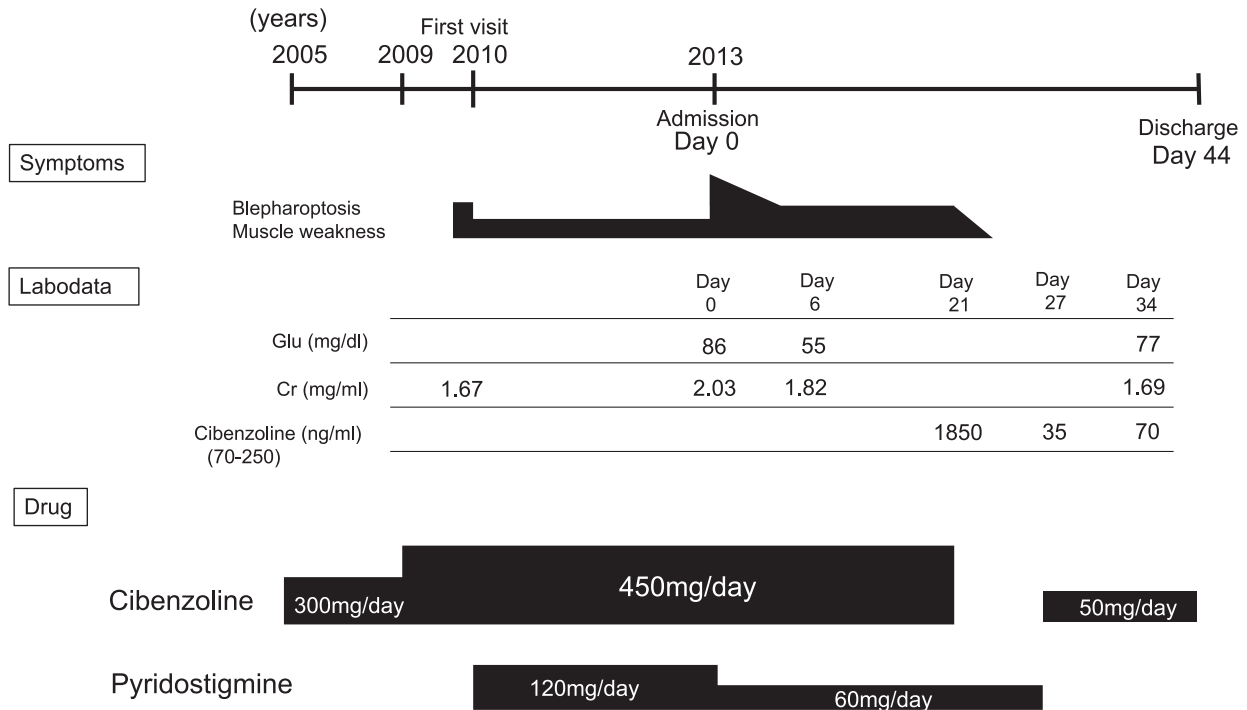


Fig. 1 Clinical course of this case.

He showed blepharoptosis and limb muscle weakness with diurnal variation from eight years ago. On the 21th hospital day, cibenzoline poisoning was diagnosed. These symptoms gradually improved after withdrawal of cibenzoline.

眼輪筋で行い、いずれも 3 Hz で減衰現象はみられなかった。心電図では、PQ 延長、wide QRS (138 ms)、QT 延長 (478 ms) をみとめたが、経胸壁心エコーでは軽度左房拡大以外は異常所見をみとめなかった。

入院後経過：入院時は消化器症状に起因する脱水、腎機能障害、重症筋無力症の増悪を考えた。補液を行い、ピロドスチグミン 120 mg/日から 60 mg/日に減量した。眼瞼下垂、筋力低下は軽度改善したが、十分ではなかった。入院後の血液検査における低血糖、腎機能障害、心電図異常から、薬剤師の助言により、シベンゾリンコハク酸血中濃度測定をおこなったところ、トラフ値は 1,850 ng/ml (治療有効濃度トラフ値 70~250 ng/ml) と著明に上昇しており、治療薬物モニタリングを行ったところ、推奨用量は 50 mg/日であった。本剤を中止し、5日後には、シベンゾリン血中濃度 35 ng/ml となり、眼瞼下垂は消失、四肢筋力は改善し、筋無力症症状はシベンゾリン中毒によるものと考えられた。また心電図異常、低血糖も改善した。その後シベンゾリンは 50 mg/日で維持投与とし、ピロドスチグミンを中止したが、症状の再燃はみとめなかった。既往の頸椎症による右上肢筋力低下が軽度残存するのみで、入院第 44 病日に自宅退院となった (Fig. 1)。

考 察

シベンゾリンコハク酸塩は Na チャネル遮断薬で、上室性不整脈に用いられる。約 85% が腎から排泄され、血中濃度が

800 ng/ml を超えると副作用が発現しやすくなるとされている¹⁾²⁾。また本剤の添付文書では、「腎不全があり、本剤の血中濃度が非常に高い場合は、まれに筋無力症状 (呼吸筋を含む) を起こしうる。」と記載されている。本症例と同様にシベンゾリンコハク酸塩過量投与により筋無力症様症状をきたした報告は 4 症例みられた (Table 1)^{3)~6)}。報告例は全て血液透析例で、そのうち 3 例は呼吸筋の筋力低下に伴い、気管内挿管、人工呼吸器管理であった。また本剤開始から筋力低下出現まで数日~2 ヶ月と比較的急性の経過であった。本症例では、呼吸不全を伴わず、投与開始から症状増悪を呈した今回の入院まで 8 年と極めて長期の経過をたどったことが特徴的であった。本症例の症状増悪の原因としては、消化器症状や脱水に伴う急激な本剤血中濃度上昇に伴うものと考えられた。

シベンゾリンコハク酸塩の副作用として筋力低下をきたす発症機序として、抗コリン作用によるものが指摘されている⁵⁾。また (1) 症状の日内変動、(2) エドロフォニウムテスト陽性、(3) ピロドスチグミン投与にて症状が安定していた点など、臨床像が重症筋無力症に類似しており、神経筋接合部における電位依存性ナトリウムチャネル遮断に起因することが推察された。高齢者では本症例のように脱水などにより容易に腎機能悪化、薬物濃度上昇をきたしやすい。また、筋力低下も加齢によるものと考えられることが多く、本症例のように経過が緩徐で、軽症な症例は見逃されやすく注意が必要である。

腎機能低下を合併したシベンゾリンコハク酸塩内服症例に

Table 1 Reports of myasthenia-like symptoms due to overdose of cibenzoline.

Age/ Sex	Dose of cibenzoline (mg/day)	Symptoms	Serum Cr (mg/dl)	Dialysis	Maximum blood concentration (ng/ml)	Other side effects	From starting of cibenzolin	Treatment	Reference
67/F	100	Blepharoptosis Muscle weakness	5.8	+	666	ECG abnormalitis	2 months	Withdrawal of cibenzoline HDF	3)
57/M	150	Muscle weakness Respiratory failure	Not listed	+	1,890	Not listed	4 days	HDF	4)
68/F	100	Blepharoptosis Muscle weakness Respiratory failure	10.1	+	2,930	ECG abnormalitis Hypoglycemia	5 days	HDF	5)
60/M	300	Blepharoptosis Respiratory failure	3.4	+	2,448	Not listed	3 days	Withdrawal of cibenzoline	6)
87/M	450	Blepharoptosis Muscle weakness	2.03	-	1,850	ECG abnormalitis Hypoglycemia	8 years	Withdrawal of cibenzoline	present case

F: female, M: Male, HDF: hemodialysis filtration.

おいては、薬剤の副作用として筋無力症症状を起こしうる可能性があることを念頭におく必要がある。

※本症例は PMDA (独立行政法人医薬品医療機器総合機構) に報告済であり、入院費、医療手当は支給済みである。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 大塚 実. コハク酸シベンゾリンの TDM, その治療血漿中濃度の基準について. *Pharm Med* 1996;14:155-165.
- 2) 医薬品インタビューフォーム. 日本薬局方シベンゾリンコハク酸塩錠 [Internet]. 東京: トーアエイヨー株式会社; 2016 Apr. [cited 2016 Nov 15]. Available from: <http://med.toaeiyo.co.jp/products/cibenoltab/pdf/if-cibt.pdf#search=%27シベノール+インタビューフォーム%27>. Japanese.
- 3) Kasuga A, Maruyama H, Sato T, et al. Myasthenia-like syndrome induced by overdosage of cibenzoline. *Intern Med* 1996;35:512-514.
- 4) Wakutani Y, Matsushima E, Son A, et al. Myasthenialike syndrome due to adverse effects of cibenzoline in a patient with chronic renal failure. *Muscle Nerve* 1998;21:416-417.
- 5) 黒川陽子, 渡辺岳志, 佐野克行ら. Cibenzoline 中毒に対して血液吸着・血液濾過透析が有効であった 1 例. *日透析医学会誌* 2003;36:1457-1459.
- 6) 川崎秀徳, 八幡兼成, 岡本千夏ら. シベンゾリンの過量投与に起因すると思われる筋無力症をきたした腎機能障害患者の 1 例. *日腎会誌* 2008;50:942-947.

Abstract**A case of myasthenia-like symptoms induced by cibenzoline overdose**

Yoshihiro Nakagawa¹⁾³⁾, Masatoshi Ishizaki, M.D.²⁾, Aki Kozono³⁾, Kiyonori Hanada³⁾,
Toshinobu Higashi⁴⁾ and Hidetsugu Ueyama, M.D.²⁾

¹⁾Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center

²⁾Department of Neurology, Kumamoto Saishunso National Hospital

³⁾Department of Pharmacy, Kumamoto Saishunso National Hospital

⁴⁾Department of Cardiology, Kawaguchi Hospital

The present patient was an 87-year-old man who had been taking cibenzoline for tachyarrhythmia. Five years after initiation of administration, he was referred to our hospital for ptosis that worsened from midday, as well as weakness of the facial and limb muscles. He tested negative for anti-acetylcholine receptor antibody but positive in the edrophonium test, suggesting that he had myasthenia gravis. He was admitted to our hospital 3 years later due to worsening symptoms of ptosis and muscle weakness. He had hypoglycemia, cardiac conduction defect, and renal dysfunction. In addition, blood concentration of cibenzoline was markedly high (1,850 ng/ml). We terminated the administration of cibenzoline, after which the patient's neurologic symptoms improved. Our findings suggest that cibenzoline toxicity must be considered in differentiating myasthenia gravis when a patient also presents with renal dysfunction.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:41-44)

Key words: myasthenia gravis, cibenzoline toxicity, therapeutic drug monitoring
