

【症例報告】

## カルバマゼピンの長期投与による洞不全症候群を 呈したと思われる高齢者の1症例

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

陳 勁 一 八 木 秀 憲 青 山 尚 文  
溝 上 恒 男 望 月 正 武

(受付 平成 14 年 2 月 18 日)

### MANIFESTATION OF LATENT SICK SINUS SYNDROME (SSS) BY LONG TERM ADMINISTRATION OF CARBAMAZEPINE IN AN AGED PATIENT

Keiichi CHIN, Hidenori YAGI, Naofumi AOYAMA,  
Tsuneo MIZOGAMI, and Seibu MOCHIZUKI

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,  
The Jikei University School of Medicine*

An 85-year-old male with trigeminal neuralgia had been treated with carbamazepine for about 20 years. About three months ago, he began to have episodes of a transient near syncope, and 24-hour electrocardiographic monitoring showed sinus arrest (5.9 sec). To evaluate sinus function, electrophysiological study was performed 12 days after discontinuation of carbamazepine.

The sinus node recovery time (SNRT) measured at base-line state was normal, however the SNRT after denervation was 2,400 msec, suggesting the existence of latent sinus dysfunction. In this patient, latent sinus dysfunction appeared to be manifested by carbamazepine administration. Because carbamazepine was thought to be essential to his trigeminal neuralgia in this patient, a permanent dual-chamber pacing system (DDD mode) was implanted.

Sick sinus syndrome may have been induced by the administration of carbamazepine in some patients. Therefore, in aged patients who often have latent sinus dysfunction, its administration particularly requires special caution by ECG and clinical symptom.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2002 ; 117 : 193-8)

Key words: carbamazepine, trigeminal neuralgia, sick sinus syndrome, aged patient

#### I. 緒 言

カルバマゼピンはてんかん発作や、三叉神経痛の治療に一般に投与されており、循環器系に対する副作用として洞機能、刺激伝導系の抑制がまれに報告されている。今回われわれは、三叉神経痛に対するカルバマゼピンの長期服薬によって、潜

在的な洞機能不全が顕在化した高齢者の1症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

#### II. 症 例

患者：85歳，男性。

主訴：一過性眼前暗黒感。

既往歴：昭和35年にアデノイド切除術，昭和

45年に左歯槽上顎洞炎の手術歴がある。昭和56年から高コレステロール血症のため、当院循環器内科からイコサペント酸エチルを投与されている。平成7年に左眼底出血を加療した。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和45年に左歯槽上顎洞炎の手術を受けたが、術後から左上顎神経痛が出現した。この治療のため昭和55年から当院ペインクリニックに通院し、アルコールによる上顎神経ブロック

を受けていた。しかし疼痛のコントロールは徐々に不良となってきたため、平成11年からカルバマゼピン1日300mgの投与が開始された。その結果、疼痛は日常生活には支障を来さない程度に軽減していた。

ところが平成11年12月頃から、週に2-3回の一過性の眼前暗黒感が出現し始めた。そこでカルバマゼピン投与下で24時間心電図を施行したところ、午前10時11分に症状に一致した5.9秒の

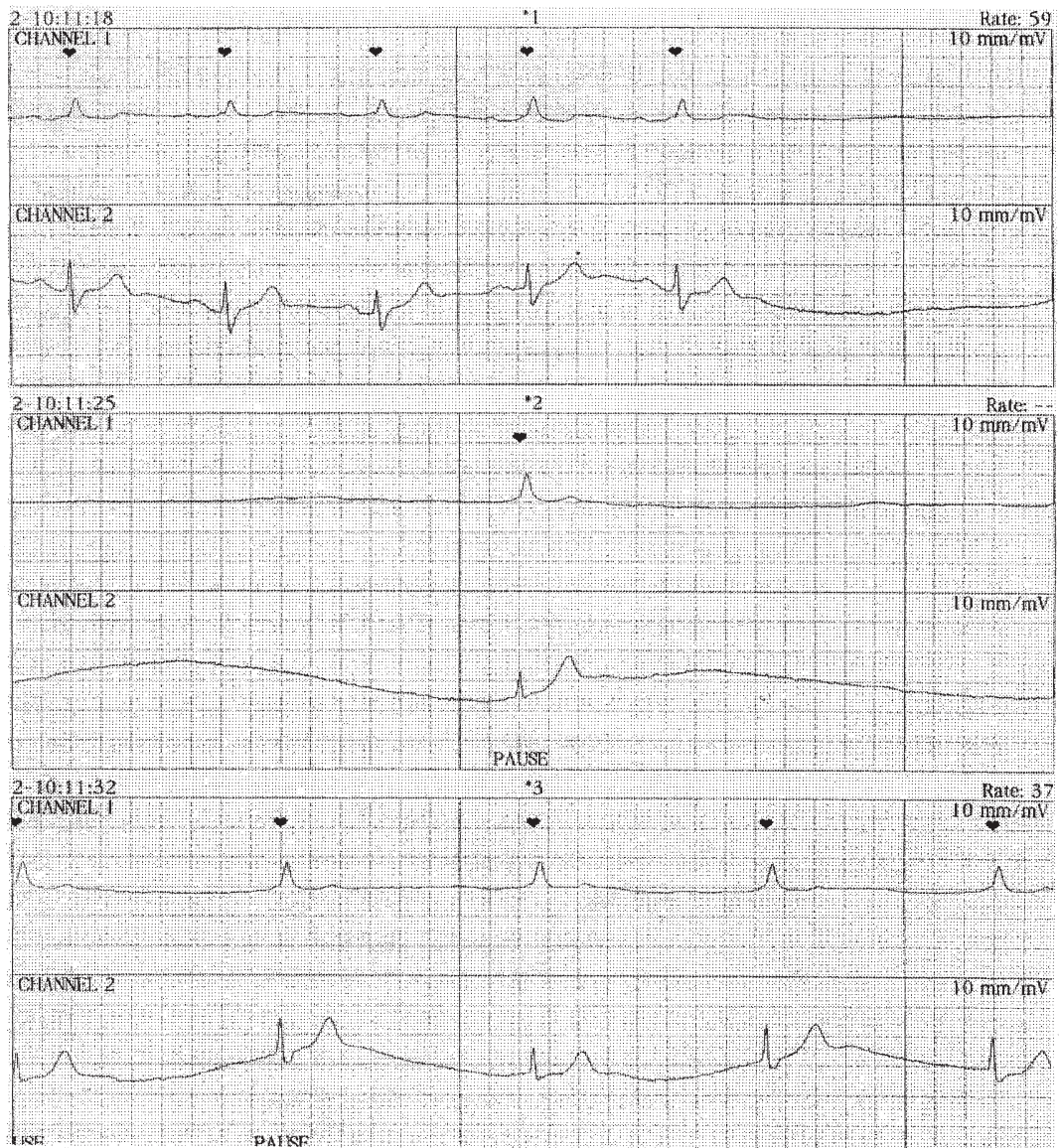


Fig. 1. 24-hour electrocardiographic monitoring shows longest sinus arrest (5.9 sec) with symptom.

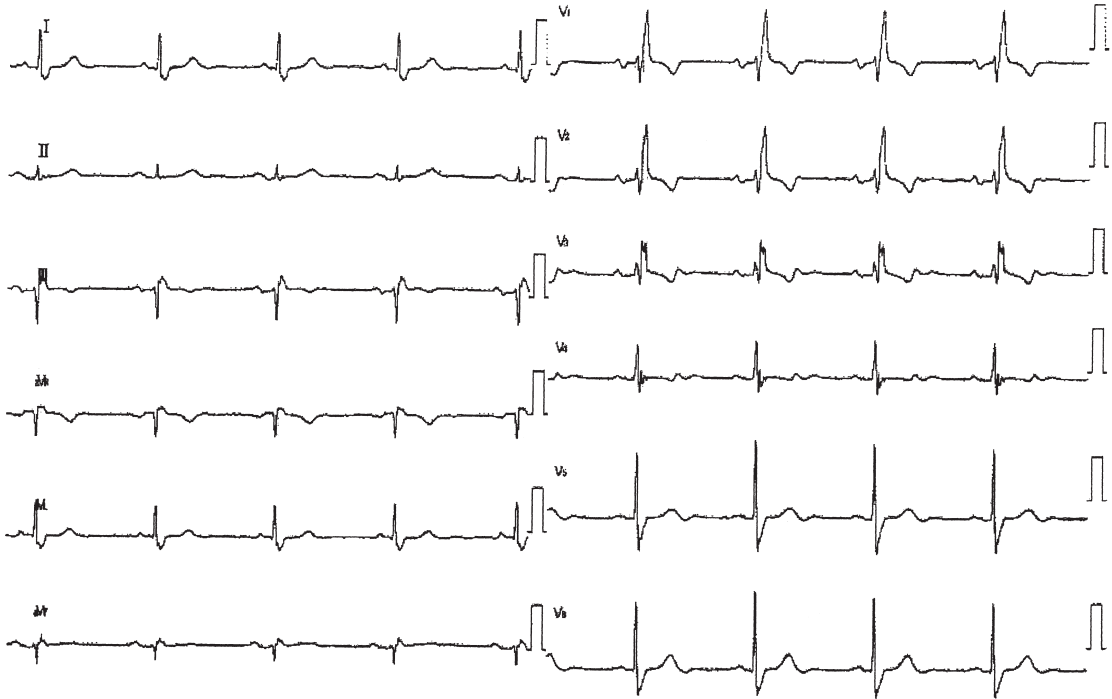


Fig. 2. Twelve-lead ECG on admission.

洞停止が認められた (Fig. 1)。洞不全症候群と診断したが、カルバマゼピン投与による副作用も疑われたため、平成12年2月18日からカルバマゼピンを中止し、精査加療の目的で2月22日当院循環器内科に入院した。

入院時現症：身長158 cm，体重60 kg，血圧114/70 mmHg，脈拍60/分，整，意識清明，頸静脈怒張なし，眼瞼結膜に貧血を認めず，甲状腺の腫大はなかった。心雑音や肺野のラ音を聴取せず。肝脾腫や下腿浮腫を認めなかった。神経学的に特記すべき異常所見はなかった。

入院時検査所見：血液検査は白血球7,300/ $\mu$ l，赤血球457万/ $\mu$ l，ヘモグロビン13.9 g/dl，血小板26.1万/ $\mu$ l，ナトリウム138 mEq/l，クロール98 mEq/l，カリウム4.7 mEq/l，マグネシウム3.5 mg/dl，カルシウム9.3 mg/dlで，その他の血算や生化学の血液検査に異常値を認めなかった。

甲状腺機能は甲状腺刺激ホルモン2.21  $\mu$ IU/ml，遊離型トリヨードサイロニン濃度1.89 pg/ml，遊離型サイロキシン濃度1.21 ng/dlで異常値を認めなかった。

心電図は洞調律で，PR間隔0.22秒のI度房室



Fig. 3. Chest X-ray on admission.

ブロックと右脚および左脚前肢ブロックを認めた。QT時間は正常で，ST-T変化を認めなかった (Fig. 2)。

胸部単純X線検査では，心胸郭比50%で，心陰影および肺野に異常を認めなかった (Fig. 3)。

心臓超音波検査では，左室拡張期径48.3 mm，



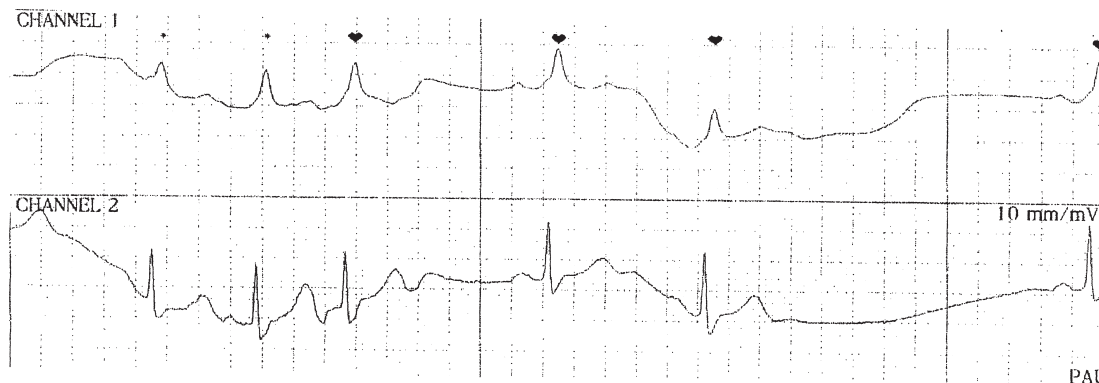


Fig. 4. The longest was R-R interval 2.3 sec on the 24-hour electrocardiographic monitoring.



Fig. 5. The sinus node recovery time (SNRT) after denervation was 2,400 msec, suggesting the existence of latent sinus dysfunction.

収縮期径 24.8 mm と左室拡大はなく、心室中隔 9.5 mm、後壁 10.7 mm と左室肥大も認めなかった。左室駆出率は 81.2%、内径短縮率は 50% と心機能は保たれ、壁運動異常も認めなかった。

入院後経過：入院後も引き続きカルバマゼピンを中止したまま、中止 6 日後に 24 時間心電図を施行した。その結果、洞停止は最長 2.3 秒のみであり、自覚症状も認めなかった (Fig. 4)。カルバマゼピン投与中止によって、眼前暗黒感の消失と洞停止の改善傾向が確認された。

カルバマゼピン中止 12 日後 (3 月 1 日)、洞機能評価のため電気生理学的検査を施行した。房室伝導機能については、入院時心電図で I 度房室ブ

ロック、右脚および左脚前肢ブロックを認めたが、電気生理学的検査では正常房室伝導であった。洞機能については、通常 sinus node recovery time (SNRT) は正常範囲内であったが、除神経 (硫酸アトロピン 2 mg および塩酸プロプラノロール 8 mg 静注下) 後の SNRT は 2,400 msec に延長したので、潜在的な洞機能不全の存在が示唆された (Fig. 5)。以上から、カルバマゼピンの長期投与によって洞不全症候群が顕在化したと考えられた。

しかし本症例では、長期間にわたり三叉神経痛に悩まされており、本人もより良好な疼痛コントロールを望んでいた。またこれまでの経過から、カ

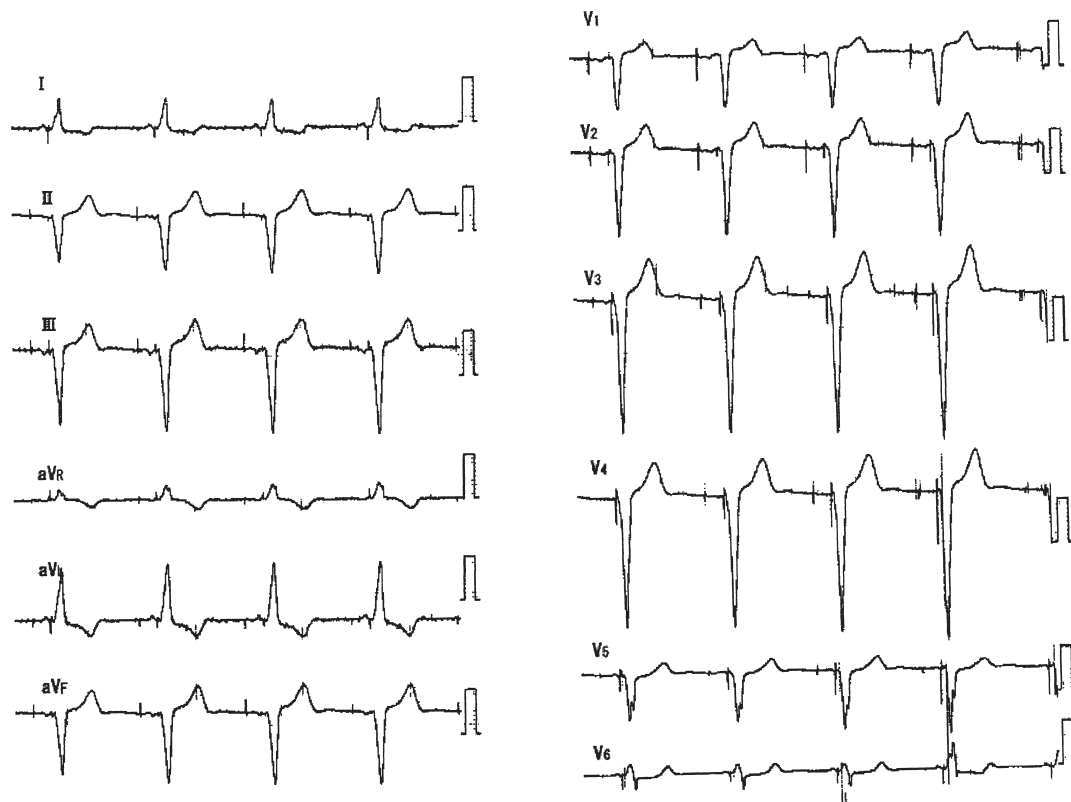


Fig. 6. ECG recorded during dual chamber pacing at a pacing rate 60 beats/min.

ルバマゼピン以外の薬剤では疼痛の改善を得ることが困難であることより、疼痛改善のために今後もカルバマゼピンの投与が不可欠であると思われた。

本症例は高齢であり、より良好な疼痛コントロールの希望が強く、結果的にカルバマゼピン内服続行を希望した。このため潜在的洞機能不全に対し、3月3日に恒久的ペースメーカー植え込み術(DDDモード)を施行した(Fig. 6)。手術後からカルバマゼピンの投与を再開し、疼痛は良好にコントロールされた。術後ペースメーカー不全もなく、3月12日に経過良好のまま退院した。以後眼前暗黒感は認められていない。

### III. 考 察

カルバマゼピンは、てんかん発作、躁病、精神分裂病の興奮状態や三叉神経痛に用いられる。三叉神経痛に対する用法としては、1日200mgから400mgで開始し600mgまで分服可能で、最大

800mgまで増量できる。その薬理的な作用機序はフェニトインと類似し、Naチャンネルをブロックする。一般的な副作用として眠気、めまい、ふらつき、脱力感、発疹、造血障害、肝障害、胃腸症状などがあげられている。

循環器系に対する作用としては電気生理学的に刺激伝導系の細胞膜の反応抑制、すなわちVaughan Williams分類のI型の抗不整脈薬に似た作用を有する<sup>12)</sup>。臨床的には、心臓の刺激伝導系への副作用として洞性徐脈、洞停止、完全房室ブロックなどが知られている。

本症例でも、カルバマゼピン内服下で症状に一致した洞停止を認めたが、内服中止後の24時間心電図において洞停止は改善傾向を示し、電気生理学的検査でもSNRTの延長はみられなかった。しかし、薬理的除神経後にはSNRTの延長が認められ、迷走神経系と交感神経系の影響を同時に遮断することによって、潜在性の洞結節機能異常の存在が示唆された。

杉浦の報告では、洞不全症候群の病理形態学的変化として洞結節細胞数の減少や洞結節周囲組織の線維化が指摘されている<sup>3)</sup>。一方、加齢による健康人の洞結節にも同様な形態学的変化が認められるとも報告されている<sup>3)</sup>。このような加齢による洞結節の形態学的変化も考慮すると、高齢者においては本症例のように潜在的な洞機能不全が存在し、カルバマゼピンの投与によって顕在化することと考えられた。

医学中央雑誌およびMEDLINEで検索し得た限りでは、カルバマゼピンによる不整脈発生報告に関して、1975～2002年の国内外の文献報告において54例の報告がある。うち徐脈性不整脈40例で、残りの14例は洞性頻脈であった。徐脈性不整脈のうち洞不全症候群は25例で、自験例と同様のRubensteinの分類のII型洞不全症候群(洞房ブロック、洞停止)は11例であった<sup>4)～10)</sup>。

これらの報告のなかには、カルバマゼピンの血中濃度と循環器系の副作用との関連を検討した報告もあるが、必ずしも用量依存性に重篤な不整脈が出現するとはいえなかった<sup>4)6)8)</sup>。ペースメーカー植え込み後、カルバマゼピンを入院前と同量で再開した際の本症例のカルバマゼピンの血中濃度は、ピーク時は $4.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ (正常値;  $4\text{--}8 \mu\text{g}/\text{dl}$ )、トラフ時は $7.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ で正常範囲内であったので、本症例においてカルバマゼピンの副作用が必ずしも用量依存性ではないことが確認された。

一般的に、カルバマゼピンの服用で洞停止が発生した場合には、服用中止により改善されることが多い。本症例はカルバマゼピンを長期投与した結果生じた洞機能不全症候群であるが、85歳と高齢であり、quality of lifeを考え恒久的ペースメーカー植え込み術を施行し、カルバマゼピンの投与続行を選択した。

本症例のように高齢者にカルバマゼピンを服用する際には、潜在的な洞機能不全が顕在化する可能性があるため、不整脈等の心電図変化やめまい等の失神の症状に注意しながら慎重に投与する必要があると考えられた。

#### IV. ま と め

今回カルバマゼピンの長期服用により洞不全症候群を呈したと思われる高齢者の1症例を経験し

た。電気生理学的検査の結果から潜在的な洞機能異常の存在が示唆され、カルバマゼピンの投与により洞機能不全症候群が顕在化したものと考えられた。

このように高齢者においては、潜在的な刺激伝導系の機能異常を有する場合もあることを念頭に置き、たとえ常用量であってもカルバマゼピンは慎重に服用する必要があると考えられた。

#### 文 献

- Steiner C, Wit AL, Wiess MB, Damato AN. The antiarrhythmic action of carbamazepine (Tegretol). *J Pharmacol Exp Ther* 1970; 173: 323-35.
- Bigger JT Jr, Schmidt DH, Kutt H. Relationship between plasma level of diphenylhydantoin sodium and its antiarrhythmic effects. *Circulation* 1968; 38: 363-74.
- 杉浦昌也. 洞機能障害の原理. *循環器科* 1981; 9: 20-30.
- Kasarskis EJ, Kuo CS, Berger R, Nelson KR. Carbamazepine induced cardiac dysfunction. *Arch Intern Med* 1992; 152: 186-91.
- Labrecque J, Cote MA, Vincent P. Carbamazepine induced atrioventricular block. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 572-3.
- 山口浩一, 高柳 寛, 林 輝美, 井上暁男, 山中俊彦, 酒井良彦 ほか. Carbamazepineにより洞不全症候群(III型)の心電図所見を呈した1例. *心臓* 1989; 21: 459-64.
- 佐々木一哉, 高橋路子, 芹澤 宏, 鈴木幸男, 岩淵直人, 熊谷直樹 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* 1994; 26: 864-8.
- Takayanagi K, Hisauchi I, Watanabe J, Maekawa Y, Fujito T, Sakai Y, et al. Carbamazepine-induced sinus node dysfunction and atrioventricular block in elderly woman. *Jpn Heart J* 1998; 39: 469-79.
- 川浪二郎, 木村吉雄, 原田信行, 三谷健一, 上田慶二. カルバマゼピンが原因と考えられる洞機能不全症候群を呈した老年者の2例. *日本老年医学会雑誌* 1998; 35: 581-2.
- Steckler TL. Lithium-and carbamazepine-associated sinus node dysfunction: nine-year experience in a psychiatric hospital. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 336-9.