

# 抗不整脈薬による催不整脈作用

医薬情報委員会  
フレアボイド報告評価小委員会

薬による催不整脈作用とは、心臓病治療薬、非心臓病治療薬を問わず、薬の投与により既存の不整脈が増悪した場合、または新たな不整脈が発生した場合と定義されます<sup>1)</sup>。抗不整脈薬では、その薬理機序から過量投与や血中濃度の上昇により催不整脈作用を引き起こす危険性を必ず有しており、抗不整脈効果のみならず安全性の面からも慎重な使用が要求されます。今回は、抗不整脈薬による催不整脈作用による副作用について症例を呈示し、臨床における薬学的アプローチについて考えてみます。

## ◆事例 1

患者情報：70歳代，女性（身長156cm，体重59kg）  
原疾患：健診にて心電図異常を指摘され，精査の結果，閉塞性肥大型心筋症と診断されている。  
処方情報：上記疾患に対し，β遮断薬であるアテノロール100mg/日 分2朝・夕の内服治療を開始。以降，自覚症状の増悪はなく，NYHA心機能分類I度で経過。  
臨床経過：  
2001年10月 心房細動が出現し，それを契機に心不全を来し，入院。

心房細動は電気的カウンターショックにて除細動に成功し，洞調律に復すとともに心不全も改善。

心房細動予防と閉塞性肥大型心筋症に伴う左室流出路の圧較差軽減作用を期待し，I群抗不整脈薬であるピルメノール100mg/日 分2朝・夕を上記アテノロールと併用開始した。

以後，洞調律を維持し，心不全症状の悪化なく経過。  
2004年秋頃 発作性心房細動を繰り返す。2004年10月18日にピルメノールを中止し，フレカイニド200mg/日 分2朝・夕に変更した。

2004年10月28日 歩行中に失神。

2004年10月29日 外来受診し，緊急入院。意識清明。

バイタルサイン：血圧100/54mmHg，脈拍68bpm（不整），理学所見上，心不全徴候は認めなかった。

心電図：心房細動を呈し，QRSレートは67/分であったが，QRS幅はフレカイニド導入前に比し96msecから120msecと延長していた。

入院時の服薬内容：

フレカイニド	200mg	分2	朝・夕
アテノロール	100mg	分2	朝・夕
スピロラクソン	25mg	分1	朝
ワルファリン	3mg	分1	朝

入院時の血清生化学検査所見：

尿素窒素16.6mg/dL，クレアチニン0.92mg/dL，クレ

アチニン・クリアランス（Cockcroft & Gaultの式による換算）52mL/分，ナトリウム141mEq/L，カリウム4.5mEq/L，クロール103mEq/Lと腎障害はなく，他血算，一般生化学検査上，特記すべきことはなかった。

【ICU担当薬剤師】 入院直後のICUラウンドにおいて，フレカイニドによるNaチャンネル遮断効果の増大が疑われることを説明してフレカイニドの一時中止を提案するとともに，フレカイニドの血中濃度測定を提案した。

ICUラウンドでは，主治医がフレカイニド中止を決定した。

2004年10月30日

午前6時（最終服薬後22時間）採血，フレカイニド血中濃度は1,271ng/mL

午後3時 心房細動が自然停止したが，その際約10秒の洞停止を認めたため（図1），ただちに一時的ペースメーカーを挿入し徐脈対策を行った。

午後10時30分 ベッド上安静時，突然120/分の持続性心室頻拍が出現し（図2），血圧が60mmHgまで低下したため電気的カウンターショックにて停止した。

以降，洞停止や心室性頻脈性不整脈の出現は認めなかった。

## 《薬剤師のケア》

薬による催不整脈作用が疑われた場合，不整脈の対処とともに原因と考えられる薬を中止する必要があります。原因薬が特定できない場合でも，疑わしいものは可能な限り中止すべきと考えられます。

まず，不整脈の種類から，その不整脈を引き起こす可能

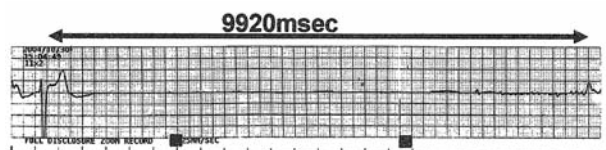


図1 心房細動自然停止時に認められた洞停止

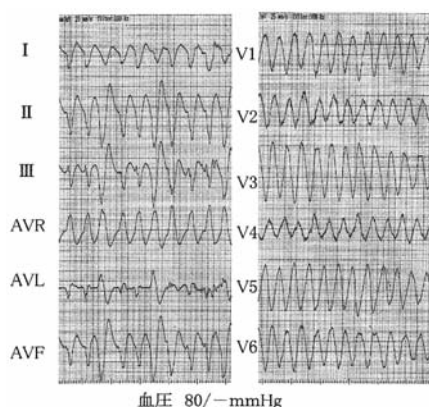


図2 入院翌日に認められた持続性心室頻拍

性のある薬剤を検索します。その際、薬学的知識が生かされます。不整脈が薬剤性でない場合ももちろんありますが、本事例の場合、入院時の心電図変化から失神の原因として洞停止あるいは心室性頻脈性不整脈などフレカイニドによる催不整脈作用が強く疑われたため、その投与を中止し、血中濃度および心電図変化のモニタリングを開始しました。

本症例は、フレカイニドの投与量が200mg/日と常用量であったにもかかわらず、治療開始後11日目に失神発作を来し、最終服薬後22時間目の血中濃度でさえ1,271ng/mLと高値を示していました。血中濃度が高値である場合は、高値となる原因を検索する必要があります。過量投与であったのか、もしくは肝障害、腎障害等の薬物の代謝・排泄に影響をもたらす原因(併用薬による相互作用も含めて)があったのかを検索する必要があります。特に、Naチャンネル遮断薬は腎排泄型の薬剤が多く、高齢者や透析患者は血中濃度が高くなる症例が多く見受けられます。しかし、本例の場合、明らかな腎機能障害、肝障害を併発しておらず、フレカイニドと薬物動態学的相互作用を来す併用薬はありませんでした。

#### 《薬の個体差をもたらす要因》

薬への反応性の個体差をもたらす主な要因として、吸収、分布、代謝、排泄という薬物の体内動態があります。薬物代謝には大きく2種の反応があります。第I相反応は酸化、還元、加水分解などでチトクロムP450酵素(CYP)により代謝を受けます。第II相反応はグルクロン酸抱合、硫酸抱合、アセチル抱合などの抱合反応であり、薬によりその代謝様式は異なります。CYPは幾つかの分子種に分かれ、各薬物によりどの代謝酵素により代謝を受けるか決まっています。また、併用する薬物によってはその代謝酵素の活性を低下させたり(酵素阻害)、高めたり(酵素誘導)することがあります。各個人の薬物代謝酵素活性は遺伝的に規定される素因と食物、喫煙、環境ホルモンなどの環境

因子によって決まります。例えば、遺伝的に代謝酵素の活性が高い人と低い人を認めることがあります。このような遺伝多型性(polymorphism)を示す薬物代謝酵素として、CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, アセチル抱合酵素(NAT2)などが報告されています。酵素活性のない人はpoor metabolizerといわれ、日本人(東洋人)に占める各酵素のpoor metabolizerはCYP2D6で1%以下、CYP2C9で約3%、CYP2C19で約20%、NAT2では約10%(slow acetylator)であることが示されています<sup>2)</sup>。本事例で問題となっているフレカイニドは、多くのβ遮断薬などを代謝するCYP2D6により代謝を受けることが知られています。CYP2D6欠損者は日本人には少ないといわれていますが、欧米人に比しこの代謝酵素の活性自体が低いといわれています。この理由として、日本人にはCYP2D6\*10という変異遺伝子を有しているグループが多く、この遺伝子から生じたCYP2D6の酵素活性が低いことが指摘されています<sup>3)</sup>。特に、CYP2D6\*10をホモ接合体で有するヒトはCYP2D6\*1をホモ接合体で有する場合と比較して半分近く代謝活性が低下しているといわれます<sup>4)</sup>。本例ではフレカイニド血中濃度上昇の原因としてCYP2D6の代謝活性の低下を疑い2D6のgenotypingを行ったところ、\*10/\*10のホモ接合体であることが判明しました。このことによりCYP2D6の代謝活性の低下からフレカイニドの代謝が抑制され、フレカイニド血中濃度が上昇し、催不整脈作用を来した可能性が考えられます。

抗不整脈薬は治療効果、副作用の個体差が大きいため、安全かつ効果的に抗不整脈薬を使用するためには、まず初期投与量の設定を慎重に行い、臨床効果、心電図変化や自覚症状変化の観察を行うことは言うまでもなく、さらに、薬物血中濃度モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring: TDM)を併せて投与設計を進めていくことが助けになると思われます。抗不整脈薬による催不整脈は重篤化する可能性が高いため、薬学的知識を生かした薬剤師のサポートは重要であると考えられます。

#### 参考文献

- 1) D.P. Zipes: Proarrhythmia effect of antiarrhythmic drugs, *Am. J. Cardiol.*, **59**, 26E (1987).
- 2) A.R. Boobis, T. Shiga, R.J. Edwards: Genetic Polymorphisms and Cardiovascular Drug Metabolism. *Cardiovascular Pharmacogenetics.* (Martin R Wilkins ed.) Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2003, p. 39-77.
- 3) T. Tateishi, M. Chida, N. Ariyoshi, Y. Mizorogi, T. Kamataki, S. Kobayashi: Analysis of the CYP2D6 gene in relation to dextromethorphan O-demethylation capacity in a Japanese population, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **65**, 570-575 (1999).