

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) の関与が示唆された洞機能不全の1例

Sick Sinus Syndrome Induced by Garenoxacin Mesilate Hydrate (GRNX) : A Case Report

若月 昭子* 田崎 龍之介 宇佐美 嘉正 村田 真野 田中 宏治 北野 勝也 中島 伯
Akiko WAKATSUKI, MD*, Ryunosuke TAZAKI, MD, Yoshitada USAMI, MD, Shinya MURATA, MD,
Koji TANAKA, MD, PhD, Katsuya KITANO, MD, Osamu NAKAJIMA, MD, PhD

市立枚方市民病院循環器科

要約

症例は87歳の女性で、感冒症状に対し近医でGarenoxacin mesilate hydrate (以下GRNX)が処方され、翌日から気分不良と嘔吐が出現し当院を受診した。心電図モニターで徐脈と補充調律がみられ、血液検査で、軽度の炎症反応(白血球9,850/ μ l, CRP 1.0 mg/dl)と心筋逸脱酵素上昇(CK 224 IU/l, AST 52 IU/l, LDH 242 IU/l)を認めたが、12誘導心電図で有意なST上昇はなかった。洞機能不全に対し一時的ペースングを行い、GRNXは中止したところ、入院翌日より洞調律となり、入院5日目に一時的ペースメーカーを抜去した。後日施行した洞結節回復時間は正常範囲であり、臨床経過より洞機能不全の原因としてGRNXの関与が示唆された。

<Keywords> 徐脈(薬剤性)
不整脈
ペースング

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 229 – 233

はじめに

徐脈は様々な原因で生じるが、薬剤性の徐脈はしばしば経験される。βブロッカーやCa拮抗薬などの循環器系薬剤はもちろん、lithiumやdonepezilといった循環器系薬剤以外にも徐脈が誘発されることがあり、临床上注意を要する^{1,2)}。今回、Garenoxacin mesilate hydrate (ジェニナック®以下GRNX)を内服翌日に洞機能不全をきたした1例を経験し、GRNXの関与が示唆されたので報告する。

症例

症例 87歳，女性。

主訴：気分不良，繰り返す嘔吐。

家族歴：特記すべきものなし。

既往歴：60歳頃より糖尿病，高血圧症，脂質異常症で加療中(定期処方を下記に示す)。84歳，右尿管癌(右尿管全摘術)。

定期処方：amlodipine 5 mg/日，olmesartan 20 mg/日，rosuvastatin 2.5 mg/日，mosapride 5 mg/日，nizatidine 75 mg/日，混合型インスリン 朝25，夕30単位。

現病歴：2010年7月中旬，感冒症状に対し近医で定期処方に加えGRNX，montelukast，総合感冒薬ピーエイ錠®(サリチルアミド，アセトアミノフェン，無水カフェイン，プロメタジンメチレンジサリチル酸塩)が処方された。GRNXは，昼・夕食後の2回と翌朝食後に200 mgずつ，ピーエイ錠®は昼・夕食後と翌朝食後に2錠ずつ，montelukastは就寝前に1回内服した。翌日正午に気分不良を生じ嘔吐したため，それ以降は薬剤は服用できず，全身倦怠が著明となり夕方当院を受診した。

身体所見：身長140.4 cm，体重56.5 kg，BMI 28.1%，意識清明，脈拍30～40/分不整，血圧92/48 mmHg，体温36.4℃。心音は不整，心雑音聴取せず，呼吸音は清。腹部：自発痛・圧痛なく，膨満しているが腹壁軟で肝脾触知せず，下腿浮腫なし。

検査所見：血液検査(表1)では，軽度の炎症反応(白血球9,850/ μ l, CRP 1.0 mg/dl)と心筋逸脱酵素の上昇(CK 224 IU/l, AST 52 IU/l, LDH 242 IU/l)を認め，トロ

*市立枚方市民病院循環器科
573-1013 枚方市禁野本町2-14-1
E-mail: wktkakko@yahoo.co.jp
2011年1月28日受付，2011年3月2日改訂，2011年3月4日受理

表1 救急外来受診時血液検査データ.

血液一般
WBC $9.85 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Neut 70.7%, Ly 17.3%, Mono 6.0%, Eos 4.3%, Baso 0.4%)
RBC $477 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 12.9 g/dl, Ht 39.1%, Plt $22.8 \times 10^4/\mu\text{l}$
生化学
AST 52 IU/l, ALT 31 IU/l, LDH 242 IU/l, γ -GTP 37 IU/l, ChE 244 IU/l, T-Bil 0.51 mg/dl, BUN 29.6 mg/dl, Cre 1.74 mg/dl, CK 224 IU/l, T-Chol 159 mg/dl, Amy 39 IU/l, Na 136 mEq/l, K 5.8 mEq/l, Cl 102 mEq/l, CRP 1.0 mg/dl, HbA1c 7.5%, 血糖値 176 mg/dl
トロポニン T (+)
F-T4 1.04 ng/dl, TSH 4.89 $\mu\text{IU/ml}$

炎症反応と心筋逸脱酵素の軽度上昇, 軽度の腎障害を認めた. トロポニン T は陽性であった.

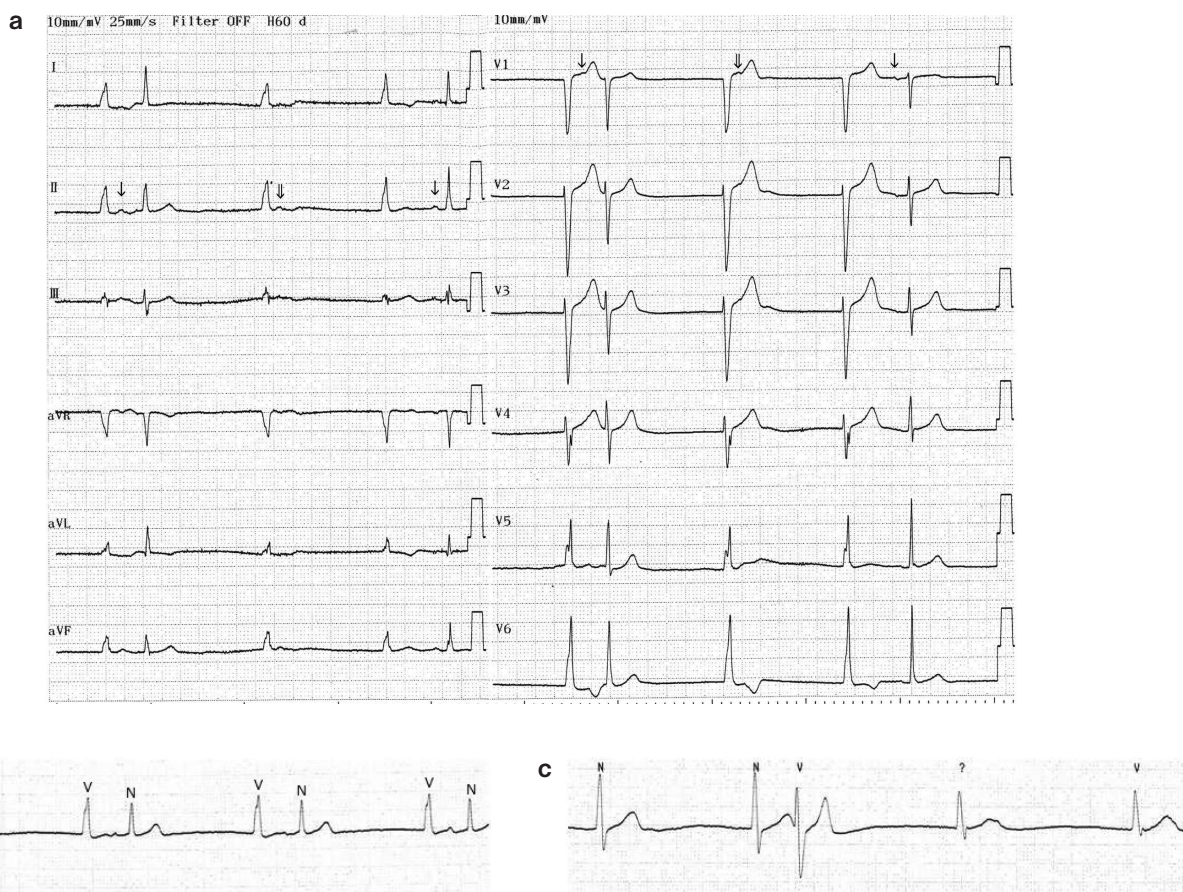


図1 心電図.

a: 救急外来受診時12誘導心電図. 四肢誘導・胸部誘導ともにQRS幅の狭い第2,5心拍は先行するP波(↓)を認めるが, 第2心拍は第5心拍よりもPQ時間が延長し, 第3心拍のST部分に含まれるP波(↓)の後はQRSが脱落していることからWenckbach型の房室ブロックを呈していると思われる. 第1,3,4心拍は先行するP波を認めず幅の広いQRS波であり, 心室性補充調律と思われる. 有意なST上昇は認めない.

b: モニター心電図. P波(30/分)が先行する幅の狭いQRS波(N)と, 先行するP波を認めない幅の広いQRS波(V)が2段脈を呈している. 洞機能不全による洞徐脈(N)と心室性補充調律(V)と思われ, この時脈拍は30/分であった.

c: モニター心電図. P波の先行しない幅の狭いQRSが2拍(N)出現し, 第3心拍目(V)は電気軸が異なるものの先行するP波は不明であり, 第4, 5心拍(?, V)もやはり先行するP波を認めずT波の下降脚上部にいずれもP波らしきものを認めている. 接合部調律を思わせるが期外収縮(第3心拍)出現により異所性自動能の出現部位が移動したと思われる.



図2 一時的ペースメーカー留置後の胸部レントゲン写真（臥位）。CTR = 61%。右室心尖部に体外式のペースングリードを留置した。

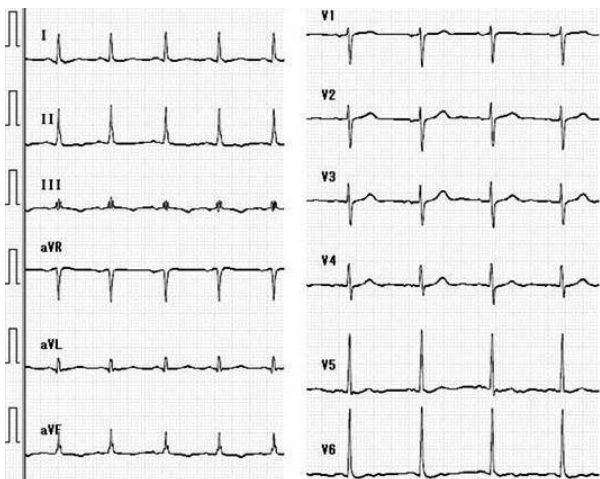


図3 入院5日目の12誘導心電図。
心拍数 79/分。洞調律，ペースング波形を認めず。

ポニンTは陽性であった。BUN 29.6 mg/dl, Cre 1.74 mg/dl, K 5.8 mEq/lと軽度腎障害も示唆された。心電図では、高度房室ブロックと洞機能不全による徐脈、心室性補充調律などが混在した(図1a～c)。有意なST上昇はなかった。臨床経過：血液検査で心筋逸脱酵素の上昇を認めたが、心電図では有意なST-T変化はなく、心電図およびモニター波形より洞機能不全と判断し、緊急で右室心尖部からの一時的ペースングを開始した(図2)。ペースング開始後、速やかに気分不良は軽減し、入院後は定期処方のみを継続した。

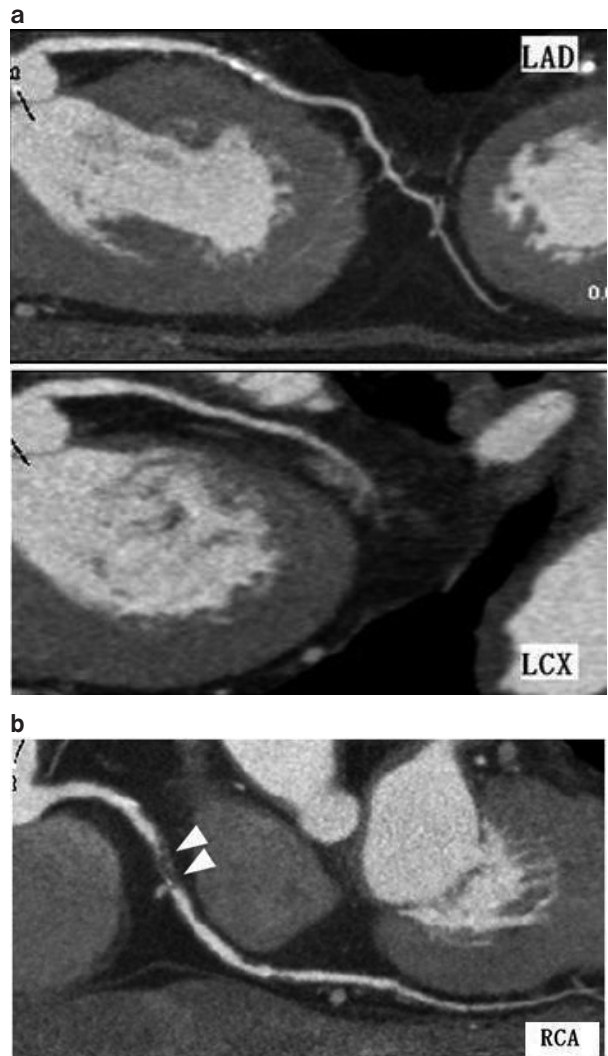


図4 冠動脈CT。
a: 左冠動脈(LCA)。前下行枝(LAD)と回旋枝(LCX)には有意な狭窄はなかった。
b: 右冠動脈(RCA)。近位部(△)に高度狭窄を認めた。

入院翌日には心電図モニター上、自己の洞調律が回復したため(図3)、入院5日目に一時的ペースングを中止した。入院時に行った経胸壁心エコー(AoD 31 mm, LAD 34 mm, Dd 45 mm, Ds 30 mm, IVSd 9 mm, PWd 9 mm, EF = 64%, FS = 34%)では、虚血性心疾患を示唆する左室壁運動低下は認めず、心サルコイドーシスなどの心筋疾患を示唆する形態的異常所見もなかった。冠動脈CTでは右冠動脈近位部に高度狭窄が認められたため、冠動脈造影を施行したところ、同部位は閉塞し左前下行枝から右冠動脈末梢への豊富な側副血流を認めた(図4, 5)。

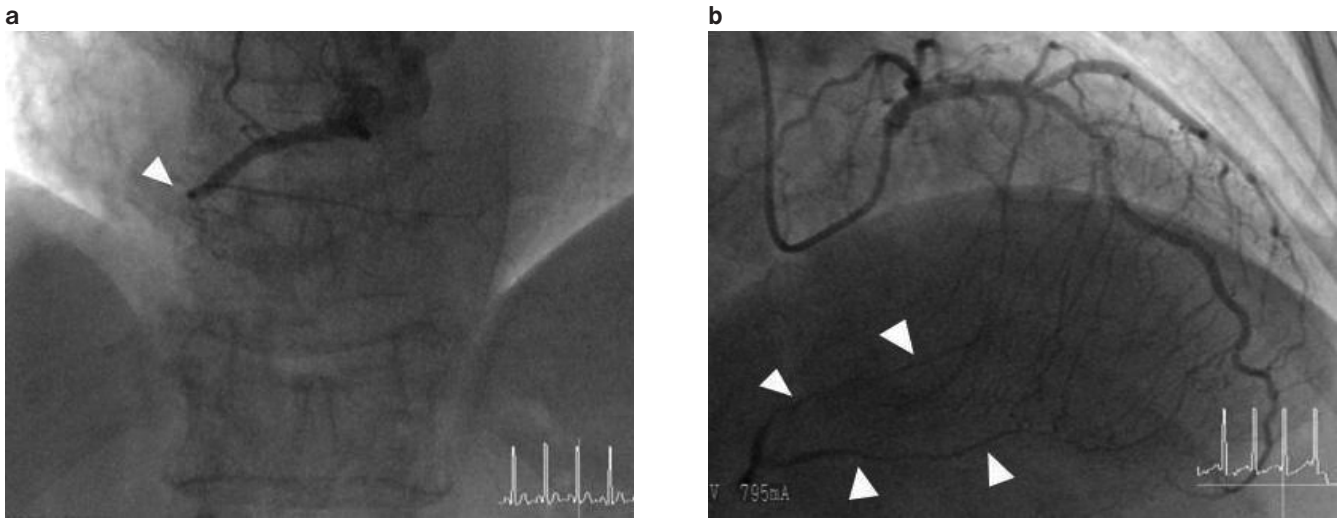


図5 冠動脈造影。
 a: RCA (正面 cranial 30°)。RCAは閉塞していた(△)。
 b: LCA (RAO 10°, cranial 25°)。LCAからRCA末梢への豊富な側副血流を認めた(△)。

その後もモニター監視を継続したが洞調律が維持されており、入院20日目に測定したsinus node recovery time (SNRT)は、高位右房ペースング150/分を30秒でSNRTは最長1,500 msecであったため、恒久的ペースメーカーを植え込むことなく退院した(図6)。退院後も、ホルター心電図で徐脈は認めず、退院後5カ月を経た現在も洞調律で経過している。

考 察

本例は一過性の洞機能不全で徐脈を来し、臨時薬剤中止と一時的ペースングで回復しえた症例である。

本例では、心筋逸脱酵素が軽度上昇し、トロポニンT陽性で、冠動脈CTでは右冠動脈近位部の高度狭窄が疑われ、冠動脈造影で同部位は閉塞していた。しかし、閉塞部より末梢へは左前下行枝から豊富な側副血流を認めたことや、心電図で有意なST上昇を認めなかったこと、経胸壁心エコーで壁運動異常がなかったことから、この閉塞は慢性閉塞と判断した。また、一時的ペースングのみで症状が速やかに改善したことから、本例のエピソードは急性冠症候群ではなく、心筋逸脱酵素の上昇は徐脈によって二次的な虚血が生じた結果と判断した。

本例は、84歳時に右尿管癌(右尿管全摘術)を受けた時の術前心電図は正常洞調律であったこと、またSNRTは正常範囲内で、基礎疾患としての洞機能不全の可能性は否

定的であった。

次いで検討すべきは二次性徐脈であるが、一般的な原因としては、甲状腺機能低下、低体温、高カリウム血症、薬剤等があげられる¹⁾。本例は甲状腺ホルモン低下なく、血中カリウム濃度は5.8 mEq/lと徐脈を来すものではなく、低体温もなかった。一時的ペースングに加え、前医の臨時処方薬中止後に回復したことから、臨時処方薬による薬剤性徐脈が疑われた。本例の臨時処方薬はGRNX, montelukast, 総合感冒薬ピーエイ錠[®]であったが、montelukastは動悸、ピーエイ錠[®]は頻脈の報告があるが、ともに徐脈の報告はない³⁾。一方、GRNXでは、徐脈、洞性不整脈が重大な副作用として注意喚起されている⁴⁾。徐脈を誘発する薬剤は、副交感神経刺激薬やβブロッカーに代表される交感神経遮断薬、Ca拮抗薬のほか、amiodaroneやpropafenoneのような抗不整脈薬、donepezilなどはよく知られているが、キノロン系抗菌薬による徐脈の報告は極めてまれである^{1,2)}。

GRNXは2007年10月に発売された経口キノロン系抗菌薬であるが、他の抗菌薬と比較して経口吸収は良好で速やかに血漿中濃度が上昇し(Tmax 2.46 h)、高い血漿中濃度(最高血漿中濃度Cmax 7.19 μg/ml)が得られ、半減期は11時間である⁴⁾。また、GRNXの代謝経路は硫酸抱合が主で、臨床投与量での血漿中濃度においてCYP阻害および誘導作用を示さず、CYPが関与する薬物と併用した場合も併用薬の体内動態に影響を与えることは少ないと推定されている⁵⁾。

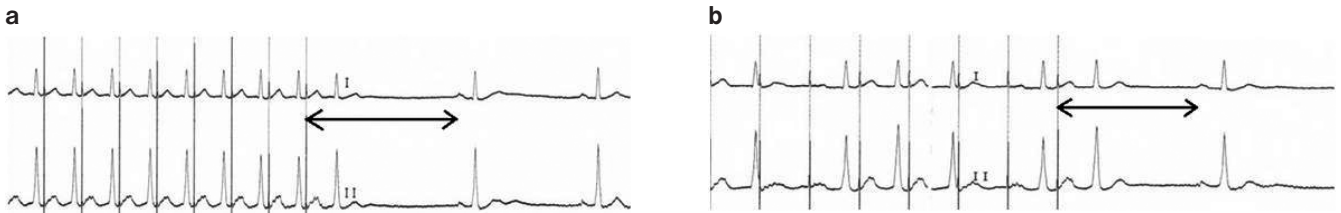


図6 SNRT測定。

a: 高位右房ペースング150/分を30秒→1,500 msecの停止。 b: 高位右房ペースング150/分を90秒→1,200 msecの停止。

排泄は尿中へ41.8%, 糞中へは45.4%でほぼ同程度である⁴⁾。

本例では、初回服用翌日より徐脈と気分不良が生じたが、服用中止2日目に自己脈が維持されるようになった。杉山らは、GRNX 400 mg単回の服用後2時間で徐脈が生じ、GRNXの血中濃度に依存して経過した1例を報告したが、本例では当初GRNXの関与に気づかなかつたため、残念ながら血中濃度は測定していない⁶⁾。しかし、本例は一過性に回復した洞機能不全であり、入院後は服用していない臨時処方薬が契機になった可能性が高く、臨時処方薬の中でも過去の報告例と副作用情報からGRNXが原因である可能性が高いと判断した。

現在のところ、GRNXによる徐脈の機序は不明ではあるが、GRNXが心房壁や洞結節にのみ存在するアセチルコリン感受性カリウムチャネルあるいは副交感神経を刺激するためと推察されている⁶⁾。我々は、GRNXに対するアレルギー機序も考慮して、本例のGRNXによるリンパ球幼若化試験(DLST)を行ったが陰性であったためIV型アレルギーの関与は否定的と考えた。

GRNXの投与量は本来1日1回400 mgであるが、本例では1回200 mgを1日2回と指示され、処方日の昼食後と夕食後および翌朝食後に200 mgずつ服用しており、結果的に24時間以内に600 mgを内服していた。87歳という高齢にしては投与量が過量となっていたこと、また腎機能低下による代謝の低下も副作用の発現を助長した可能性があった。高齢者に対する薬剤投与は慎重に行わなければならないことが痛感させられた。

また本例では消化器症状として嘔吐があったが、GRNX自体の消化器系の副作用として嘔吐が生じる⁴⁾。その副作用での嘔吐と、徐脈により消化管の血流が減少し、蠕動運動

不良が生じたため生じた迷走神経を介する嘔吐と、徐脈による腎血流量の減少に伴い、GRNXの代謝が遅延し、嘔吐が増悪したものと思われた。

GRNXによると思われる薬剤性洞機能不全の1例を経験した。薬剤性徐脈を診断する場合には、循環器系に直接作用する薬剤以外にも、経口キノロン系薬剤のように徐脈の副作用が意外な薬剤にも注意が必要であると実感させられた。(本論文の主旨は第110回日本循環器学会近畿地方会; 於京都市で報告した。)

文 献

- 1) Pogazhendhi Vijayaraman, Kenneth A. Ellenbogen, Bradyarrhythmias. In: Valenrin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert A.O' Rourke, Robert Roberts, Spencer B. King III, Ire S.Nash, Eric N.Prystowsky, editors. *Hurst's The Heart*. 11th ed., USA: The McGraw-Hill Companies; 2004. p. 893-907.
- 2) Tanaka A, Koda S, Hiramatsu Y. Donepezil-induced adverse side effects of cardiac rhythm: 2 cases report of atrioventricular block and torsade de pointes. *Intern Med* 2009; 48: 1219-1223.
- 3) 財団法人日本医薬情報センター, editors, JAPIC「医療用医薬品集」2011. 第一版. 東京:丸善株式会社; 2010: p.2018-2020, p. 2793-2796.
- 4) Tsuda H. Pharmacological properties and clinical efficacy of garenoxacin mesilate hydrate, a quinolone antimicrobial. *Folia Pharmacol Jpn* 2008; 132: 111-118.
- 5) Nakamura T, Tobise C, Kato H, Katai M, Hayakawa H, Todo Y. In vitro metabolism and the effect on human cytochrome P450s of garenoxacin. *Jpn J Chemother* 2007; 55(S-1): 87-94.
- 6) Sugiyama C, Kojima Y, Hashimoto Y, Morishita K, Sato H, Kumada H, Morita N. Sick sinus syndrome after a single oral administration of garenoxacin. *J Arrhythmia* 2010; 26: 62-66 (in Jpn with Eng abstr).