
ジソピラミドとクラリスロマイシンの併用により 重篤な低血糖症状を呈した血液透析患者の一例

寺邑朋子、守澤隆仁^{*}、高橋美由紀^{*}、青柳武志^{*}、高橋俊博^{*}、
伊藤利子^{*}、佐々木 忍^{*}、泉谷晴義^{*}、鈴木寿文^{*}、高橋きよえ^{*}
医療法人あけぼの会花園病院内科、同 透析室^{*}

Severe Hypoglycemia Induced by Interaction between Disopyramide and Clarithromycin in a Hemodialysis patient

Tomoko Teramura, Takahito Morisawa^{*}, Miyuki Takahashi^{*},
Takeshi Aoyagi^{*}, Toshihiro Takahashi^{*}, Toshiko Itou^{*}, Shinobu Sasaki^{*},
Haruyoshi Izumiya^{*}, Hisanori Suzuki^{*}, Kiyoe Takahashi^{*}
Hanazono Hospital

<諸言>

ジソピラミドはVaughan-Williams分類Class I aに属する抗不整脈薬であり、期外収縮、発作性上室性頻脈、心房細動の治療に頻用されている。この薬剤の重大な副作用の一つとして低血糖があり、高齢者、糖尿病、肝障害、透析患者を含む腎障害、栄養状態不良の患者に出現しやすい。今回我々はジソピラミド単独使用時には無症状であったがマクロライド系抗生物質であるクラリスロマイシンとの併用により重篤な低血糖症状を呈した血液透析患者の一例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

<症例>

症例は74歳の女性。腎不全の原疾患は腎硬化症である。糖尿病の合併はない。平成23年10月他院で血液透析導入。その後当院に転院し、週3回の維持透析を行っていた。心房細動に対し前医でジソピラミド150mg/日を処方されており、当院転院後は100mg/日に減量して内服を継続していた。

<臨床経過> (図1)

平成24年3月17日から22日までの6日間、上気道炎に対しクラリスロマイシン400mg/日を投薬した。翌23日の透析終了直前に意識消失し血圧測定不能となった。生理食塩水注入で速やかに血圧は160mmHg台に回復したが、翌日まで心拍数毎分40程度の徐脈がみられ、通常時に比べ動作や会話が鈍重で食欲不振（摂取量は普段の7割程度）が続いた。26日朝、意識レベル低下（呼ぶと

開眼するが発語はなくぼんやりしている)、発汗と四肢軽度脱力がみられ、採血の結果、低血糖(血糖値44mg/dl)を認めた。ブドウ糖を含む輸液と50%ブドウ糖追加投与による補正を行ったが低血糖状態は翌日まで遷延した。低血糖発作発現時の血中ジソピラミド濃度は4.4 μ g/mlであり、クラリスロマイシン投与前の2.4 μ g/mlよりも高値であったが治療濃度範囲内(2.0~5.0 μ g/ml)であった。また、低血糖にもかかわらず血中インスリン濃度は17.5 μ IU/mlと高値を示していた。

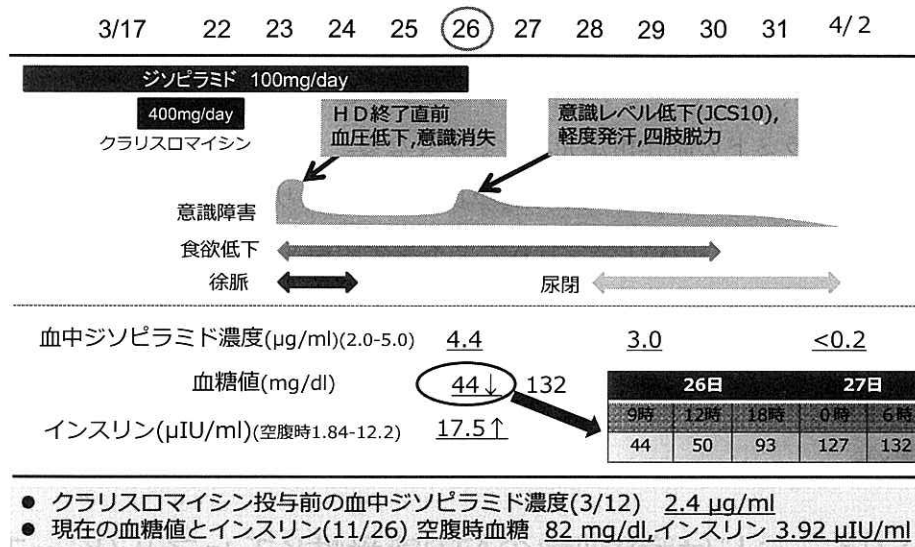


図1 臨床経過

<考察>

本邦における透析患者に発症したジソピラミドによる低血糖は調べ得た限りでは37例が報告されている¹⁾⁻¹⁸⁾。ほとんどが非糖尿病患者であり、血中ジソピラミド濃度が治療濃度範囲を超えていたのは記載のあった22例中7例のみであった。血中インスリン濃度は記載のあった7例全例で高値であった。クラリスロマイシン併用による低血糖の報告は5例であった(表1)。

表1 透析患者に発症したジソピラミドによる低血糖の報告(国内例)

症例報告数	37例
透析方法	HD 35例 CAPD 2例
性別	男性 20例 女性 17例
年齢	43~84歳 平均65.5歳
糖尿病	4例(記載のあった27例中)
発症までのDP投与期間	1日~10年
DP投与量	50~600mg/day
DP濃度高値(>5.0 μ g/ml)症例	7例(記載のあった22例中)
血中インスリン濃度高値症例	7例(記載のあった7例中)
CAM併用例	5例
発症までのCAM投与期間	3~14日

DP:ジソピラミド CAM:クラリスロマイシン

腸管から吸収されたジソピラミドの約75%は未変化体のまま尿中に排泄され、約25%は肝で薬物代謝酵素CYP3Aにより活性代謝物であるmono-N-dealkyldisopiramide (MND)に変換されてから尿中に排泄される。ジソピラミドとMNDはそれぞれ分子量339.48、297.4の小分子量物質であるが、血液中では分子量44,100の α 1酸性糖蛋白に結合して存在するため透析で除去されにくい。このため、透析患者ではジソピラミドおよびMNDの排泄が遅延し血中濃度が上昇しやすくなる。

一方、クラリスロマイシンも投与量の30–50%が未変化体及び活性代謝物として尿中に排泄されるため重篤な腎機能障害時には血中に蓄積する傾向にある。また、クラリスロマイシンにはCYP3A阻害作用があり、ジソピラミドと併用するとジソピラミドの代謝を抑制してその作用を増強させるため、ジソピラミドの副作用が発現しやすくなる。

ジソピラミドによる低血糖の主要な機序は膵ラ氏島のインスリン分泌促進である。膵臓の β 細胞では解糖系で産生されたATPがATP感受性Kチャンネルを閉鎖することで細胞膜が脱分極し、細胞内へのカルシウム流入を介してインスリンが分泌される。ジソピラミドはATP感受性KチャンネルのサブユニットKir6.2に直接結合してチャンネルを閉鎖することによりインスリン分泌を促進する¹⁹⁾ (図2)。活性代謝物MNDにも同機序によるインスリン分泌促進作用があるが、その作用はジソピラミドの方が強い。

- ジソピラミドは膵 β 細胞のATP感受性Kチャンネル(KATPチャンネル)のサブユニットKir6.2に直接結合してチャンネル活性を抑制することによりインスリン分泌を促進する。

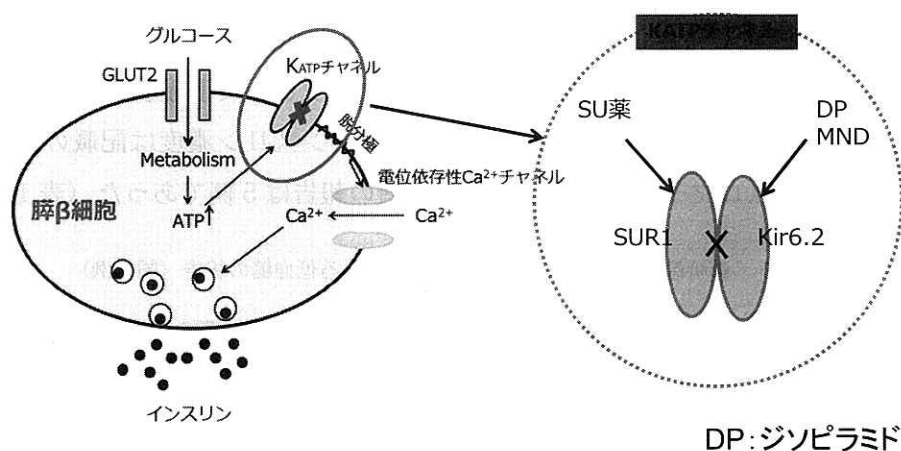


図2 ジソピラミドによる低血糖の機序

本例ではジソピラミド単独投与時に低血糖を認めたことはなく、クラリスロマイシン併用後に低血糖が出現した。クラリスロマイシンによりジソピラミドの代謝が抑制され、ジソピラミド血中濃度が単独投与時よりも上昇してインスリン分泌がより促進した結果と考えられる。実際、血中インスリン濃度は低血糖にもかかわらず高値であり、インスリン分泌促進を確認することができた。

血中ジソピラミド濃度は低血糖時においても治療濃度範囲であったが発症前と比べると高値であ

った。今回測定は行っていないが活性代謝物MNDの血中濃度も単独投与時より上昇していたと考えられ、両者を合わせて低血糖を来すレベルに達したと思われた。

腎不全ではインスリンの代謝・分解が遅延し、糖新生も低下している。これらはジソピラミドによる低血糖が遅延した要因と考えられた。

<結語>

ジソピラミドとクラリスロマイシンの併用で重篤な低血糖をきたした血液透析患者の一例を経験した。両者の併用に際してはジソピラミド血中濃度のモニタリングに加えて、血糖値を観察しながら慎重に投与する必要があると考えた。

参 考 文 献

- 1) 廣澤成美、松田泰子、大田垣美穂、逸見由紀子、蓮沼行人、岡 伸俊、大前博志、吉矢邦彦：ジソピラミド投与により重篤な低血糖症状に至ったと思われる透析患者の一例、日病薬誌 39：435-437、2003
- 2) M. Abe, T. Maruyama, Y. Fujii, M. Kitai, K. Okada, K. Matsumoto and M. Soma：Disopyramide-induced hypoglycemia in a non-diabetic hemodialysis patient：a case report and review of the literature. Clin Nephrol. 76：401-406, 2011
- 3) Haruko Iida, Toshihiro Morita, Etsu Suzuki, Kuniaki Iwasawa, Teruhiko Toyo-oka, and Toshiaki Nakajima：Hypoglycemia induced by interaction between Clarithromycin and Disopyramide. Jpn Heart J 40：91-96, 1999
- 4) 西岡久之、中川陽子、西浦公章、赤井靖宏、金内雅夫、橋本俊雄：ジソピラミドにより遷延性低血糖を呈した維持血液透析中の糖尿病性腎不全の1例、奈良県医師会透析部会誌 7：61-65
- 5) 大津稔彦、若山輝幸、伊藤達雄、稲垣 豊、天野 泉：ジソピラミド服用中に低血糖を起こした透析患者の1例、透析会誌 26：1191-1195、1993
- 6) 柴田 茂、岡田保誠、山口和将、石田順朗、小島直樹、寺田泰蔵、稲川博司、範田正毅：ジソピラミド（リスモダン）とクラリスロマイシン（クラリス）の併用が関与した低血糖性昏睡の1例、日救急医学会誌 23：62-63、2002
- 7) 片山 弘、高橋 明、藤田保男、岡本 伸、平松 信：ジソピラミドとクラリスロマイシンの併用で低血糖性片麻痺を呈した血液透析患者の1例、臨床透析 20：137-140、2004
- 8) 菊池 洋、外牧洋之：Disopyramideによる低血糖後に横紋筋融解症の出現をみた1透析患者、透析会誌 29：1549-1554、1996
- 9) 鈴木勝雄、高田 徹：Disopyramideによる遷延性低血糖を認めたCAPD患者の1例、函館五稜郭病院医誌 8：30-33、2000

-
- 10) 中村 恵、池田裕次、西本 愛、藤崎大整、大塚容子、富吉義幸、酒見隆信、桑原守正、藤崎伸太：Disopyramideにより著明な低血糖と麻痺性イレウスをきたした透析患者の1例、透析会誌 32：1407-1411、1999
 - 11) 菊池 史、峰 正英、雨宮 裕、矢崎恒忠：Disopyramideの血中濃度のモニタリングにもかかわらず低血糖を繰り返した一症例、透析会誌 33 (Suppl.1)：886、2000
 - 12) 古木 勲、塗谷栄治、廣田幸次郎、西塚一男、吉田昌弘、米田高宏、池田謙三：低血糖による意識障害で救急搬送され、その後、心室頻拍発作を繰り返した慢性腎不全患者のジソピラミド中毒、日救急医学会誌 14：671、2003
 - 13) 佐藤弘章、根来憲介、山本雄太、土橋雅行：ジソピラミド投与長期経過後に遷延性低血糖を来した血液透析の1例、大阪透析研究会会誌 24：129、2006
 - 14) 藤井由季、阿部雅紀、丸山高史、北井真貴、岡田一義、松本紘一：Disopyramideにより遷延性低血糖を生じた非糖尿病透析患者の一例、透析会誌43 (Suppl.1)：403、2010
 - 15) 宮本敢右、山口 諭、北川 渡、三浦直人、山田春生、西川和裕、今井裕一：ジソピラミド投与中にショック肝となり低血糖を呈した血液透析患者の一例、透析会誌41 (Suppl.1)：708、2008
 - 16) 傍島祐司、青木孝彦：Disopyramideにより低血糖発作きたした透析患者の一例、透析会誌 40 (Suppl.1)：687、2007
 - 17) 星 佐弥子、唐木千詠、陳 進陽、高橋良当、佐中 孜：ジソピラミドとクラリスロマイシンとの併用により遷延性低血糖を来した肝腎不全の1例、糖尿病 49：588、2006
 - 18) 知念葉子、田仲英明、吉原邦男：ジソピラミド、クラリスロマイシン併用により低血糖を生じたCAPD患者の1例、糖尿病 43：749、2000
 - 19) Hayashi S, Horie M, Tsuura I, Okada Y, Seino Y, Sasayama S. : Disopyramide blockspancreatic ATP-sensitive K⁺ channels and enhances insulin release. Am J Physiol265: C337-C342,1993
 - 20) 清水淳一：抗不整脈薬による低血糖症、日病薬誌 45：1191-1194、2009