

三環系抗うつ薬投与中に痙攣を伴う意識消失発作を生じBrugada症候群と診断した1例

相原英明*¹ 青沼和隆*¹ 吉田健太郎*¹ 美崎昌子*¹
久賀圭祐*¹ 渡辺重行*¹ 山口 巖*¹ 遠藤 剛*²
堀 孝文*² 朝田 隆*²

三環系抗うつ薬内服中の患者に失神発作と心電図上右側胸部誘導にて coved 型 ST 上昇を認め、Brugada 症候群と診断した症例を経験した。症例は 43 歳男性。他院の心療内科で三環系抗うつ薬内服により治療が行われたが十分なコントロールに至らず当院精神科へ紹介入院となり、様々な内服薬と電気痙攣療法(ECT)が施行された。しかし、改善はわずかであり、三環系抗うつ薬のノルトリプチリンの内服を開始したところ、突然 1 分間の間代性の痙攣を伴う意識消失発作が出現し、その直後の心電図上で右側胸部誘導における coved 型 ST 上昇を認めた。Brugada 症候群の疑いにより循環器内科へ転科となった。ピルジカイニド負荷テストでは陽性であり、VT 誘発試験では右室心尖部からの 2 連発刺激で VF が誘発された。以上の結果から、Brugada 症候群と診断し ICD 植込みを行った。

I. はじめに

三環系抗うつ薬の副作用として、QT 延長・心室頻拍の存在はよく知られているが、これらの薬剤と Brugada 症候群の関係については報告が少ない。今回、三環系抗うつ薬内服中の患者に失神発作と心電

図上右側胸部誘導にて coved 型 ST 上昇を認め、Brugada 症候群と診断した症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例は 43 歳男性。32 歳より強迫行為が出現し、39 歳時には抑うつ状態に確認強迫を認めたため他院の心療内科を受診し、抗うつ薬の投与が開始された。当時より三環系抗うつ薬の内服により治療が行われたが十分なコントロールに至らず、2004 年 7 月、当院精神科へ紹介入院となった。

既往歴には 42 歳時に大腸ポリープを指摘される以

Keywords

- Brugada 症候群
- tri-cyclic antidepressant (三環系抗うつ薬)
- Na⁺チャンネル

*1 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学循環器内科学 (〒305-0005 茨城県つくば市天久保 2-1-1)

*2 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学精神病態医学

Marked ST elevation associated with convulsion attack induced by tri-cyclic antidepressant : potentially drug induced Brugada syndrome
Hideaki Aihara, Kazutaka Aonuma, Kentaro Yoshida, Masako Misaki, Keisuke Kuga, Shigeyuki Watanabe, Iwao Yamaguchi,
Tsuyoshi Endo, Takafumi Hori, Takashi Asada

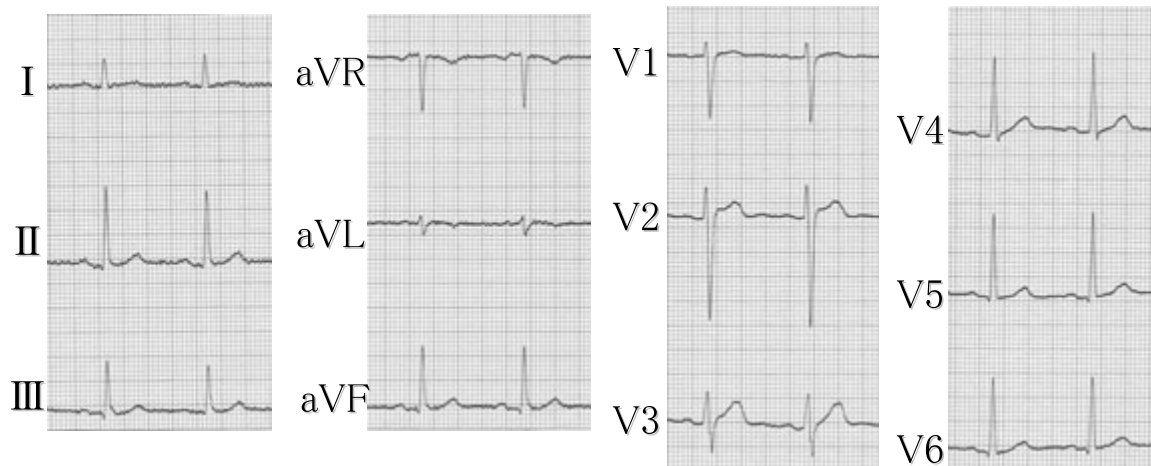


図1 安静時心電図

- ◆ PQ 180 msec, QRS 100 msec, QT/QTc 320/360 msec
- ◆ Saddle-back型ST elevation (≤ 0.15) in V_2

外に特記事項なし。家族歴には心疾患や突然死を認めず、飲酒歴は機会飲酒で、喫煙歴は一日15本を20年間であった。

入院時の心電図(図1)は、PQ 180 msec, QRS 100 msec, QT/QTc 320/360 msecと正常範囲内であり、 V_2 に局限した0.1 mm程度 saddle-back 型の非特異的なST上昇を認めるのみであった。

入院後、様々な内服薬と電気痙攣療法(ECT)が施行されたが著効は得られず、三環系抗うつ薬のノルトリプチリンの内服が開始され、最大量の150 mgまで増量したところ症状は徐々に改善し、外泊も可能な状態まで回復を認めた。しかし、10月末より口渇や手足の振戦が出現し、薬剤の副作用と考えられ、120 mgへと減量されて経過観察となっていた。

11月初旬、談話室にて休憩中に突然1分間の間代性痙攣を伴う意識消失発作が出現し、約20分後には意識状態は改善した。その時の心電図上に右側胸部誘導にてcoved型ST上昇を認め、意識消失発作や発作直後の心電図よりBrugada症候群が疑われ、当院循環器内科へ転科となった。

意識消失発作直後に施行された心電図(図2)では、 $V_{1,3}$ でのcoved型のST上昇を認めた。このST上昇は減弱しながらほぼ20時間持続し、翌日には入院時

心電図へと回復していた。

発作直後の血液検査ではCK(538 U/L)の上昇を認めたがCK-MBの上昇は認めず、これは痙攣発作による影響と考えられた。

心エコー検査ではEF 63%であり、局所壁運動異常を認めず、加算平均心電図ではTotal QRS Duration: 111 msec ($N \leq 120$ msec), Duration Under $40 \mu V$: 40 msec ($N < 37$ msec), RMS last 40 msec: $15.0 \mu V$ ($N > 20 \mu V$)を示し陽性と考えられた。

さらなる精査の目的で施行されたVT誘発試験では右室心尖部からの基本周期400 msecにおける2連発刺激(210~190 msec)により、多形性VTが誘発され、その後心室細動へ移行した。この時には意識消失を認め、DC 360 Jにて洞調律に復帰した(図3)。

ピルジカイニド負荷テストは1 mg/kg(75 mg)を静脈投与し、心電図を経過観察とした結果、 $V_{1,3}$ でST上昇を認め、特に $V_{1,2}$ ではcoved型へと変化する陽性所見であった(図4)。

VT誘発試験が陽性であったこと、安静時心電図でsaddle-back型ST上昇を呈し、ピルジカイニド負荷ではsaddle-back型からcoved型のST上昇へ変化したことから、Brugada症候群と診断し、12月中旬

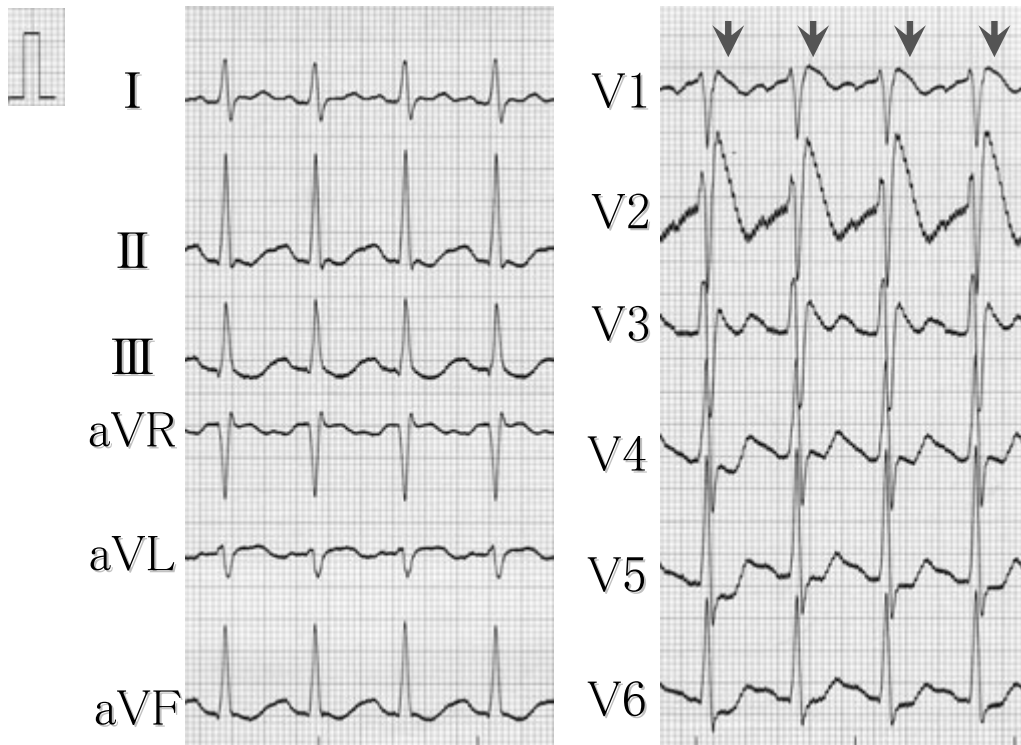


図2 意識回復後の心電図

にICD植込みを行った^{1), 2)}。

ICD導入後はVT/VFを認めず、意識消失発作の出現はない。一方で、精神疾患の治療のためにノルトリプチリンを中断することは不可能であったため、60 mg内服の状態で退院し現在外来通院となっている。

Ⅲ. 考 察

環系抗うつ薬(CA：cyclic antidepressant)による心電図上のQT延長作用はよく知られた合併症であるが、一方でST上昇の報告は多くない。

Babalariosら³⁾は、三環系抗うつ薬(TCA：tricyclic antidepressant)を過量投与中に心電図上V₁₋₃のcoved型ST上昇を呈した症例を報告している。同症例は三環系抗うつ薬中止後にST上昇が消失していることが確認されている。その他にも、Bolognesiら⁴⁾やRouleauら⁵⁾も同様の報告をしている。このなかには四環系抗うつ薬やSSRI(セロトニン選択性再取り込み阻害薬)も含まれている(図5)。

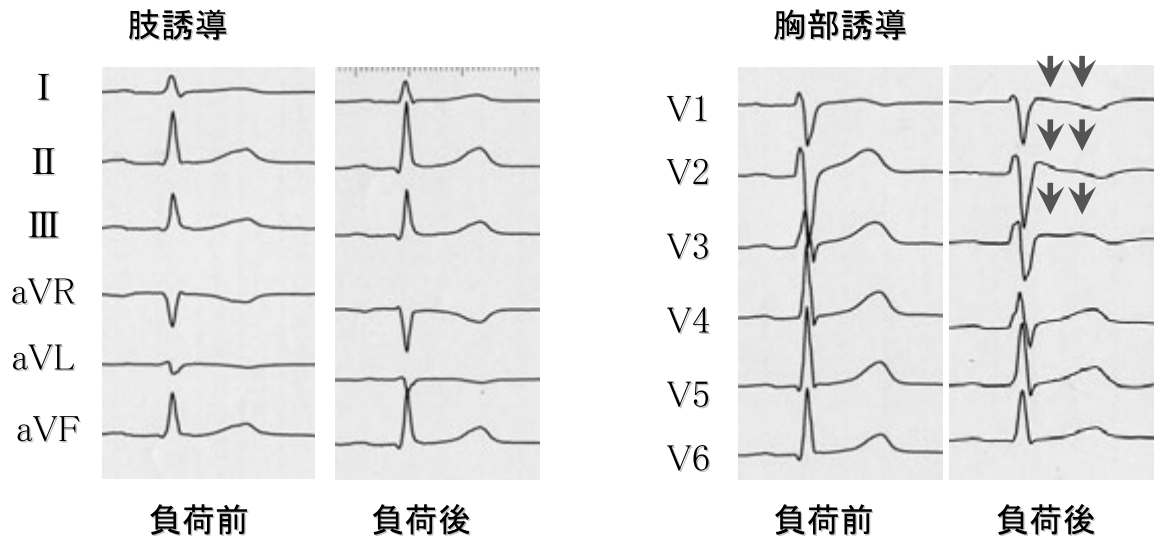
また、Goldgran-Toledanoら⁶⁾は環系抗うつ薬の過剰内服により入院した患者に関して、抗うつ薬の血中濃度が高い群にBrugada様の心電図変化を有意に多く認めたと報告している。

以上のように、通常使用量以上の三環系を含む抗うつ薬の使用にてBrugada様のST上昇を示す報告は過去に認めるものの、本症例のように通常量の使用でBrugada様の心電図変化をきたしたという報告はほとんどない⁷⁻⁹⁾。

三環系抗うつ薬がBrugada症候群の素因をもつ患者を顕在化したのか、あるいは直接的にBrugada様の心電図変化を引き起こしたのか議論となる点と考えられるが、本症例では難治性の抑うつ状態・強迫症状を認め、他剤での代用が困難であった。VT誘発試験時にも、ノルトリプチリン30 mg/dayが投与されていたが、難治性の抑うつ状態・強迫症状により、薬剤の中止や他剤への変更が困難であり、薬剤内服下での試験であったが、ICD植込みの適応があると考えられた。



図3 VT Induction



Pilsicainide 1mg/kg(75mg) i.v.

図4 ピルジカイニド負荷テスト

報告	掲載論文	年齢	性別	薬物	ST上昇
Babalia ros et al.	ClinCardiol 2002 25(8) 395-8			Tricyclic antidepressant (TCA)	
Roberto B et al	Am J cardiol 1996 79:242-5	39	♀	Maprotiline(50mg)140C (tetracyclic)	Coved
		25	♀	Amitoliptyline(25mg)150C (TCA)	Coved
Frederic R et al	J carddiovasc electro 2001 12:61-5	60	♀	Amitoliptyline800mg (TCA)	Coved
		42	♂	Fluoxetine560mg (SSRI)	Coved
		46	♂	Trifluoperazine300mg, loxapine200mg daily	Coved

図5 向精神薬の過剰投与とST上昇の報告

〔文 献〕

環系抗うつ薬がBrugada様心電図の特徴であるV_{1,2}でのST上昇を引き起こす理由として、Barberら¹⁰⁾は三環系抗うつ薬がNa⁺チャンネルをブロックすることを報告している。右室流出路では内向き電流であるNa⁺電流、Ca²⁺電流と外向き電流であるI_{to}のバランスで再分極相であるSTが形成されているが、Na⁺チャンネルブロックにより相対的に外向き電流が増加し、ST上昇につながるとしている。

薬剤投与量の点では本症例に使用されていたノルトリプチリンの血中濃度は、発作直後の検査では推奨されている値をやや上回るものの、環系抗うつ薬の至適血中濃度に関しては厳密な基準が定められておらず、決して高値とはいえない程度であった。

抗うつ薬によるBrugada様心電図の発現は過量の抗うつ薬の投与・内服によるものが多いと報告されているが、本症例のように通常使用量でもcoved型ST上昇を呈する症例が存在することが示された。

Brugada症候群の患者に対してICD植込み後にVT/VFやICD作動がストレスとなり、抑うつ状態から抗うつ薬を必要とする症例も経験されるところであり、抗うつ薬を使用中の患者では心電図所見に十分注意する必要があると考えられた。

- 1) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A : Brugada syndrome : report of the second consensus conference : endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation, 2005 ; 111 : 659 ~ 670
- 2) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA ; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome : consensus report. Circulation, 2002 ; 106 : 2514 ~ 2519
- 3) Babaliaros VC, Hurst JW : Tricyclic antidepressants and the Brugada syndrome : an example of Brugada waves appearing after the administration of desipramine. Clin Cardiol, 2002 ; 25 : 395 ~ 398
- 4) Bolognesi R, Tsialtas D, Vasini P, Conti M, Manca C : Abnormal ventricular repolarization mimicking myocardial infarction after heterocyclic antidepressant overdose. Am J Cardiol, 1997 ; 79 : 242 ~ 245
- 5) Rouleau F, Asfar P, Boulet S, Dube L, Dupuis JM, Alquier P, Victor J : Transient ST segment elevation in right precordial leads induced by psychotropic drugs : relationship to the Brugada syndrome. J Cardiovasc Electro Physiol, 2001 ; 12 : 61 ~ 65
- 6) Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP : Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada

- syndrome. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 1951 ~ 1952
- 7) Pimentel L, Trommer L : Cyclic antidepressant overdoses. A review. *Emerg Med Clin North Am*, 1994 ; 12 : 533 ~ 547
- 8) Newton EH, Shih RD, Hoffman RS : Cyclic antidepressant overdose : a review of current management strategies. *Am J Emerg Med*, 1994 ; 12 : 376 ~ 379
- 9) Lavoie FW, Gansert GG, Weiss RE : Value of initial ECG findings and plasma drug levels in cyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med*, 1990 ; 19 : 696 ~ 700
- 10) Barber MJ, Starm CF, Grant AO : Blockade of cardiac sodium channels by amitriptyline and diphenylhydantoin. Evidence for two use-dependent binding sites. *Circ Res*, 1991 ; 69 : 677 ~ 696