

# VF storm 発生に選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の関与が疑われた Brugada 症候群の 1 症例

四倉昭彦 吉田 泉 櫻井正之

症例は 22 歳男性。2000 年 8 月 18 日、心室細動 (VF) から蘇生された。器質的心疾患はなかったが、安静時心電図の右脚ブロックと V<sub>2</sub>~V<sub>4</sub> の ST 上昇ならびに祖父が 36 歳で突然死した家族歴から、Brugada 症候群を疑われ当院転院となった。プログラム刺激 (700/220/180/180 msec) で VF が誘発されたため、2000 年 10 月 10 日、植込み型除細動器 (ICD) 植込みを実施した。2001 年 6 月から週 2~3 回 ICD が作動し、不安から抑うつ状態となった。6 月 19 日、精神科より選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のパロキセチン 10 mg が処方され、7 月 3 日から 20 mg に増量された。7 月 15 日 5 回、7 月 16 日 9 回、7 月 17 日 12 回の ICD 作動を認め、7 月 17 日パロキセチンを自己中止し、7 月 18 日当院再入院となった。経過観察を行ったところ 7 月 18 日 8 回、7 月 19 日 3 回、7 月 20 日 1 回と ICD 作動が減少した。経過から SSRI が VF storm 発生に関与したと考えられた。

## I. はじめに

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) は、心血管系に与える影響が少ないため、その有用性・安全性の面から三環系抗うつ薬に代わり、うつ病治療の第一選択薬に位置づけられている。パロキセチンは、2000 年 11 月に本邦で承認された SSRI である。2007 年の市販後調査によると、心血管系の副作用出現頻度は 4,530 例中 44 例 (0.97%) であった。4,530

例のうち動悸が 21 例 (0.46%)、頻脈が 1 例 (0.02%)、血圧異常などが 22 例 (0.49%) と、心血管系の副作用はきわめて低値であることが報告されている<sup>1)</sup>。

植込み型除細動器 (ICD) 患者の 24~87% が不安を訴え、24~33% が抑うつ症状を有しているとの報告もあり<sup>2)</sup>、かかる症例にはパロキセチンなどの SSRI が投与される可能性が十分に考えられる。今回われわれは、これまで心血管系に与える影響が少ないとされてきたパロキセチン投与により心室細動 (VF) storm となった Brugada 症候群を経験した。これまで SSRI による VF 増悪の報告はなく、貴重な症例と思われる。

## II. 症 例

症例は 22 歳男性。生来健康であったが、2000 年

**Keywords**

- Brugada 症候群
- 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
- パロキセチン
- 心室細動ストーム

カレスサッポロ北光記念病院  
(〒065-0027 札幌市東区北 27 条東 8 丁目 1-6)

*A Case with Brugada Syndrome whose VF Storm was Probably Caused by Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)*  
Akihiko Yotsukura, Izumi Yoshida, Masayuki Sakurai

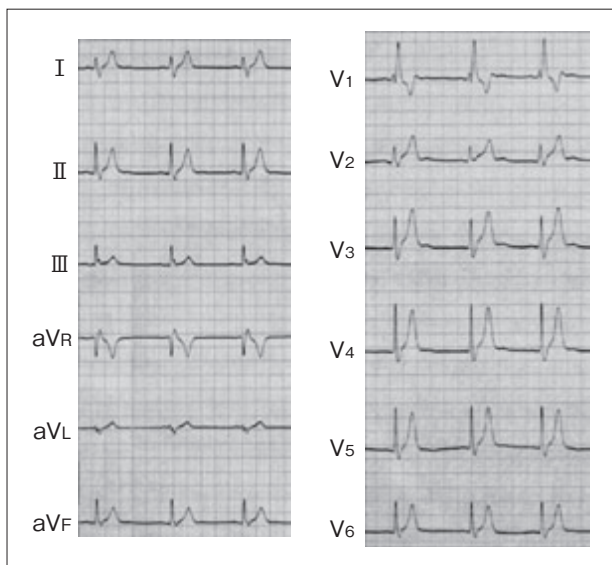


図1 心肺停止から蘇生され当院を初診した際の安静時12誘導心電図

完全右脚ブロックとV<sub>2</sub>~V<sub>4</sub>のST上昇を認めた。

8月18日午前10時37分、自宅で歯磨き中に心肺停止となり近医で蘇生された。アセチルコリン負荷を含む冠動脈造影、左室造影に異常はなかったが、安静時心電図で右脚ブロックとV<sub>2</sub>~V<sub>4</sub>のST上昇ならびに母系祖父が36歳で突然死する家族歴より、Brugada症候群の疑いで当院に転院した。入院時現症は血圧110/70 mmHg、脈拍数68/分(整)で、心雑音は聴取しなかった。蘇生後脳症による高次脳機能障害を認め、ボタンをはめる、靴紐を結ぶなどの複雑な作業が行えず、漢字は読めるが書くことはできなかった。入院時の心電図は洞調律で心拍数58/分、PQ時間0.16秒、QRS幅0.14秒、QT時間0.40秒で、完全右脚ブロックおよびV<sub>2</sub>~V<sub>4</sub>のST上昇を認めた(図1)。心エコー図検査、安静血流心筋シンチに異常なく、左室駆出率は59.1%と心機能も良好であった。ホルター心電図では心拍数49~119(平均65)/分、心室期外収縮を29回/日認めたが、連発はなかった。加算平均心電図ではFQRS143 msec、LAS<sub>40</sub>74 msec、RMS<sub>40</sub>17 $\mu$ Vと、右脚ブロックを考慮してもLAS<sub>40</sub>とRMS<sub>40</sub>の2項目が陽性であった。電気生理学的検査では洞結節機能および房室伝導に異常なく、右室心尖部からの3連期外刺激

(700-220-180-180 msec)でVFが誘発されたが、360Jの直流通電1回で停止した。以上から、安静時心電図にcoved型のST上昇を認めないものの心肺停止の原因はBrugada症候群によるVFが有力と診断し、2000年10月10日、ICD植込みを行った。術後は順調で、外来で経過を観察している。

### Ⅲ. ICD 植込み後の経過

図2にICD植込み後の経過を示す。2001年4月29日、VFが再発してICDの正常作動を認めた。この後、週1回程度ICDの作動を認め、6月から週2~3回に作動回数が増加した。作動に対する強い不安から気分が落ち込み、蘇生後脳症で経過観察されていた近医精神科を6月19日受診した。抑うつ状態の診断でパロキセチン10 mgを処方、2週間後の7月3日から20 mgに増量された。7月12日から7月14日は毎日2回のICD作動を認め、7月15日は5回、7月16日は9回、7月17日は12回とICD作動回数が増加し、いわゆるVF storm状態となった。患者自身がパロキセチン増量後にICD作動が多くなったと判断し、7月17日パロキセチンを自己中止後、7月18日当院を再来した。心電図は以前のものとは異なりtype 1 Brugada型心電図を呈していた(図3)。被偽薬はすでに中止されていたため、入院経過観察したところ7月18日は8回、7月19日は3回、7月20日は1回とICD作動が減少した。

### Ⅳ. 考 察

時間的な経過からパロキセチンがVF stormに影響を及ぼしたことに疑いの余地はない。文献的にも向精神薬によりBrugada型心電図を呈する症例があることが報告されている。2001年Rouleauらは、向精神薬によりBrugada型の心電図変化をきたした3例を報告した<sup>3)</sup>。2例はフェノチアジン系薬と三環系抗うつ薬の併用で、うち1例はVFも出現したため、ICD植込みを行っている。2例とも休薬後は心電図が正常化し、ICD例では作動なく経過した。ほかの1例は42歳の男性で、心血管系への影響の

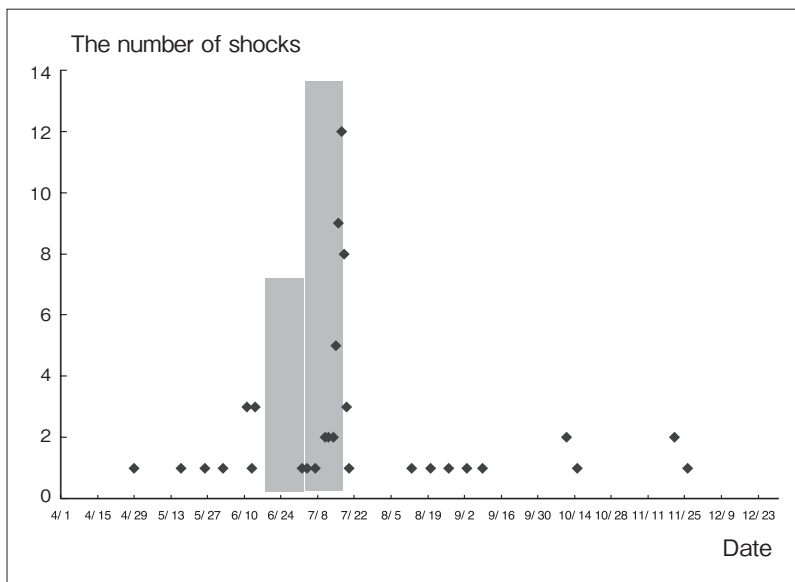


図 2

ICD 植込み後の経過

縦軸の数字は◆であらわすショック回数。横軸は日付で2週間ごとに月/日の形式で記載。中央の棒グラフの低い方はパロキセチン 10 mg の投与期間、高い方はパロキセチン 20 mg の投与期間をあらわす。パロキセチンを 10 mg から 20 mg に増量した後から作動回数が増加し、中止後は速やかに減少した(詳細は本文参照)。

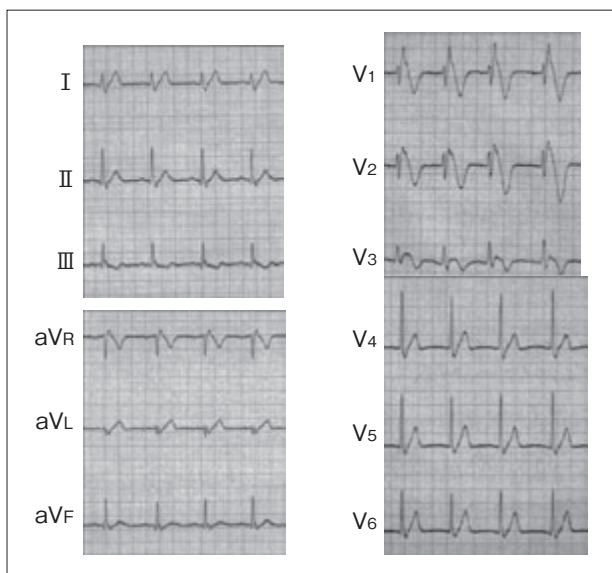


図 3 VF stormで当院に再入院した際の安静時 12 誘導心電図

パロキセチンは前日から中止されていたが、以前に認めなかった coved 型の ST 上昇を認めた。

少ない SSRI のフルオキセチンの過量投与後に type 1 の Brugada 型心電図を呈し、休薬後 4 日で心電図が正常化した。一般に、向精神薬による心電図異常の多くは QT 延長、T 波の平定化およびノッチの出現で、かかる ST 上昇の報告はないため、潜在的な Brugada 症候群に向精神薬が投与されたことで顕性

化した可能性があるとは彼らは考察した。次いで 2009 年 Stirnimann らは、Brugada 症候群に SSRI のフルボキサミンが投与された症例を報告した<sup>4)</sup>。16 歳男性で、兄が VF 蘇生例、また本人、兄および父に *SCN5A p.W822X* の変異が証明されていた。ICD の予防的植込みを受けた後、フルボキサミンを投与され、正常であった心電図が type 1 Brugada 型心電図に変化したため休薬したところ、改善した。VF の発生はなかったものの、家族を含め SSRI の服用を避けるよう指導がなされている。さらに 2010 年 Sawhney らは、SSRI のパロキセチンによる Brugada 型心電図変化を呈した症例を初めて報告した<sup>5)</sup>。以上のとおり、種々の SSRI 投与により Brugada 型心電図となる症例があることが報告されているが、本症例のように VF storm をきたしたとの報告はこれまでになく、ICD 植込み後の抑うつ状態に対する薬物治療を考えるうえで大変重要な症例と思われた。SSRI がなぜこのような心電図変化をもたらすかを調べるため、前出の Stirnimann らはパッチクランプ法を用いてフルボキサミンが心筋イオンチャンネルに与える影響を検討した<sup>4)</sup>。この結果、フルボキサミンは 57.3 mM の濃度で  $\text{Na}^+$  電流 ( $I_{\text{Na}}$ ) を 50% 抑制することが明らかとなり、この  $I_{\text{Na}}$  の抑制作用が心電図変化の原因であると考察した。

すなわち, Brugada症候群の本質は  $I_{Na}$  の減少による心外膜側での一過性外向き  $K^+$  電流 ( $I_{to}$ ) の相対的亢進であるため, フルボキサミンによる  $I_{Na}$  の抑制は  $I_{to}$  の相対的亢進をさらに増長し, 心電図変化をきたしたものと考えられた. 近年, ほかの SSRI においても心筋イオンチャンネルに与える影響が報告されており<sup>6)</sup>, フルオキセチンとシタロプラムは  $I_{Na}$  のみならず, 急速活性化遅延整流  $K^+$  電流, L 型  $Ca^{2+}$  電流を抑制し, 前者はさらに  $I_{to}$  も抑制することが判明している. しかし, 様々な SSRI の各心筋イオンチャンネルに与える影響は実験方法の違いなどから直接比較が困難で, いずれの SSRI が Brugada 症候群患者に投与する際適しているかなどの知見を得るには至っていない. 一方, Lefnert らは, ネコ脳脊髄液にセロトニン前駆物質を投与したところ, セロトニンおよびその代謝産物が 3~8 倍に増加し, それに伴い VF 閾値の 42% の上昇と心室有効不整期の 7% の延長が認められ, 交感神経緊張の抑制がこの機序であることを報告した<sup>7)</sup>. すなわち, SSRI 投与により増加した脳内セロトニンは, 通常は不整脈を抑制する方向にはたらくが, Brugada 症候群においては交感神経を抑制してさらなる内向き電流の減少をきたす可能性がある. したがって, SSRI がイオンチャンネルに与える直接作用とセロトニンを介する交感神経抑制作用とがあいまって, 症例によっては今回のような VF storm を惹起する可能性が十分にあると思われた.

## V. ま と め

SSRI のパロキセチン投与により VF storm をきたした Brugada 症候群の 1 例を経験した. その機序には SSRI 直接の  $I_{Na}$  抑制作用,  $I_{Ca}$  抑制作用ならびにセロトニンを介した交感神経抑制作用などが考えられた. Brugada 症候群に SSRI を投与した後は, 心電図を慎重にモニターしたうえで, 投与継続の可否ならびに投与量を慎重に検討する必要がある.

## 【文 献】

- 1) 上島国利, 中村 純, 坪井康次, 樋口輝彦: 塩酸パロキセチン水和物の有効性・安全性の総括—市販後調査より—, 臨床精神薬理, 2007; 10: 1045~1061
- 2) Sears SF Jr, Conti JB: Quality of life and psychological functioning of icd patients. Heart, 2002; 87: 488~493
- 3) 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 Electrophysiol, 2001; 12: 61~65
- 4) Stirnimann G, Petitprez S, Abriel H, Schwick NG: Brugada syndrome ECG provoked by the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. Europace, 2010; 12: 282~283
- 5) Sawhney V, Thomas G, Webster P, Schilling R: Resolution of Brugada-pattern ECG after withdrawal of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. Heart, 2010; 96: 1165~1166
- 6) Pacher P, Kecskemeti V: Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? Curr Pharm Des, 2004; 10: 2463~2475
- 7) Lefnert H, Lombardi F, Raeder EA, Lorenzo AV, Verrier RL, Lown B, Wurtman RJ: Increased release of brain serotonin reduces vulnerability to ventricular fibrillation in the cat. J Cardiovasc Pharmacol, 1987; 10: 389~397