

高マグネシウム血症の関与が示唆されたリチウム服用中の洞不全症症例について

Sick sinus syndrome due to lithium intoxication and hypermagnesemia: A case report

石破光咲子¹⁾
Misako Ishiba平井 俊浩¹⁾
Toshihiro Hirai井澤 和真¹⁾
Kazuma Izawa八巻 多¹⁾
Masaru Yamaki酒井 博司¹⁾
Hirotsuka Sakai佐藤 伸之²⁾
Nobuyuki Sato川村祐一郎²⁾
Yuuichiro Kawamura長谷部直幸²⁾
Naoyuki Hasebe

Key Words : lithium, magnesium, sick sinus syndrome

はじめに

マグネシウム (Mg) は洞結節回復時間延長作用、自動能抑制・房室結節伝導抑制作用、副伝導路伝導速度抑制作用、ヒス心室伝導時間抑制作用などの電気生理学的作用を有し、心房細動、多源性心房頻拍、発作性上室性頻拍、心室性期外収縮、多形性心室頻拍 (Torsade de Pointes) 等の種々の不整脈に有効であることが示されている。一方、リチウムも血中濃度上昇時に洞結節機能抑制作用し、洞機能不全症を誘発することが知られている。今回我々は精神科疾患に対する炭酸リチウム (Li) 治療中に、Mg とリチウムの血中濃度が上昇し、その相乗作用で洞機能が悪化した可能性が考えられる症例を経験したので報告する。

症 例

現病歴: 60 歳代男性、難治性てんかんにて当院精神科に長期入院中だった。普段より易怒性があり医療スタッフへの暴力行為が目立つようになったため、2013 年 2 月より新たに炭酸リチウム 800mg/ 日の内服を開始された。当時の患者の内服内容は表 1 に示す通りで、種々の抗てんかん薬、抗精神病薬の他、緩下薬として酸化 Mg 1.2g/ 日を内服中であつた。リチウム内服前の血清 Mg は 2.0mEq/l であつた。リチウム内服開始後 5 週間の時点での心電図は心拍数 68/ 分の正常洞調律であり、血清リチウム濃度は 0.87mEq/l と治療域で、血清 Mg 濃度は 2.6mEq/l と正常よりはやや高値だ

つた。リチウム内服開始から 7 週間後の 3 月 24 日、意識が朦朧として立ち上がれなくなるなどの症状があり、心電図で洞停止が頻発していることがわかったため、当科に紹介された。

身体学的所見: 身長 186cm, 体重 84.8kg, HR 38/ 分, BP 113/55mmHg, SpO2 96%(room air), 心雑音は聴取されなかった。

症状時心電図 (図 1): 心拍数 38/ 分、3 ~ 7 秒の洞停止が頻発。ST-T の異常は見られなかった。

洞不全時血液検査 (表 2): 血清 Na 濃度は正常で、血清 K 濃度は軽度上昇のみだったが、血清 Mg 濃度と炭酸リチウム濃度の上昇 (Mg 4.0mEq/l, 炭酸リチウム 1.62mEq/l) が認められた。

以上の結果より、高 Mg 血症とリチウム中毒が洞不全の原因になっていると考えられた。

臨床経過: 腎不全がない状況での高 Mg 血症であるため、リチウムによる Mg 排泄阻害が関与していると考え、炭酸リチウムと酸化 Mg の内服を中止し、生理食塩水 2000ml/ 日でハイドレーションを行った。洞不全による徐脈に対しては、大腿静脈から体外式一時的ペースメーカーを挿入し、その後意識は清明となり、血圧も保持された。リチウム中止後 4 日目、Mg 2.8mg/dl まで下降しており、心拍数 71/ 分の正常洞調律 (図 2) に復帰した。

その後、リチウムの内服は中止し、酸化 Mg の内服は再開して経過をみているが、Mg 2.0mEq/l 前後と正常域で洞不全の再発は認めていない。

考 察

炭酸リチウムは躁鬱病や難治性の鬱病の治療薬として標準的に用いられている。今回の症例では

¹⁾ 名寄市立総合病院循環器科
Department of Cardiovascular Medicine,
Nayoro City General Hospital

²⁾ 旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科学講座
Division of Cardiology, Nephrology, Pulmonology and
neurology, Asahikawa Medical University

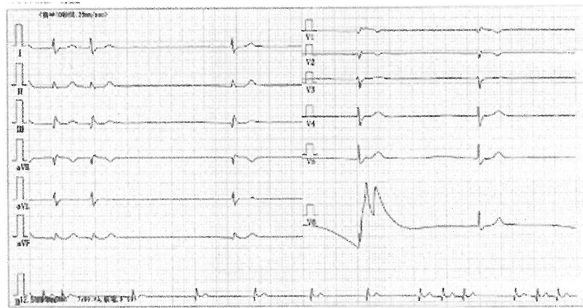


図1 症状時12誘導心電図

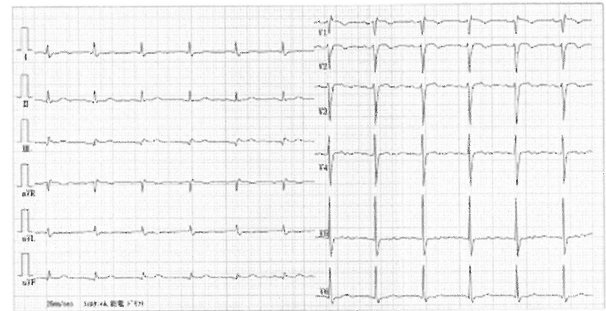


図2 症状改善時12誘導心電図

表1 患者の内服薬

カルバマゼピン細粒 3.3g/ 日
 バルプロ酸ナトリウム 1000mg/ 日
 アズレンスルホン酸ナトリウム 3.6g/ 日
 クロバザム 36mg/ 日
 ゴニサミド 600mg/ 日
 オランザピン 20mg/ 日
 ネオファーゲン C 配合錠 4 錠 / 日
 パンテチン散 240mg/ 日
 酸化マグネシウム 1.2g/ 日
 センノシド 24mg/ 日
 モニラックシロップ 60ml/ 日
 レボカルニチン 1.8g/ 日
 レボメプロマジン酸塩 15mg/ 日
 フルニトラゼパム 0.5mg/ 日

表2 洞不全時の血液検査結果

WBC 12200/ μ l	Na 137mEq/l
RBC 352 \times 104/ μ l	K 5.2mEq/l
Hb 11.4 g/dl	Cl 109mEq/l
Plt 27.1 \times 104/ μ l	Mg 4.0mEq/l
AST 19 IU/l	Li 1.62mEq/l
ALT 19 IU/l	CRP 0.91mg/dl
LDH 189 IU/l	CK 49 U/l
T-Bil 0.3 mg/dl	Ca 8.5mg/dl
BUN 33.2 mg/dl	
Cre 0.87 mg/dl	
eGFR 68.4ml/min/1.73m ²	

表3 リチウム中毒における血液透析の適応⁴⁾

- ・血清リチウム濃度 > 6mEq/l: 全ての患者
- ・血清リチウム濃度 > 4mEq/l: 慢性にリチウム内服をしている患者
- ・血清リチウム濃度 2.5~4mEq/l: 重症の神経症状、腎不全、不安定な血行動態や神経症状がある患者
- ・血清リチウム濃度 < 2.5mEq/l: 末期腎不全、入院後のリチウム濃度の上昇がある 30 時間以内に 1mEq/l 以上のリチウム濃度上昇のある患者

表4 高 Mg 血症の原因

- ・急性アシドーシス
- ・Mg の過剰摂取 (下剤, 制酸薬など)
- ・腎不全 (慢性、急性、横紋筋融解症)
- ・リチウム療法
- ・家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症
- ・低甲状腺機能症
- ・アジソン病
- ・ミルク・アルカリ症候群
- ・鬱病

患者の易怒性を抑制するために使用された。リチウム療法は治療域 (0.8~1.2mEq/L) と中毒域 (>2.0mEq/L) が近接しているため、血中濃度のコントロールに難渋することも多い。中毒症状としては振戦、嘔気、下痢、めまいなどがあるが、洞不全による徐脈も認められる¹⁾。リチウムはペースメーカー (HCN) チャネルや Na-Ca 交換系に働き、洞不全症候群を誘発し得ることが古くから報告されているが、リチウムはさらにペースメーカー Na チャネルにも抑制的に作用し、リチウムによる洞不全は血中濃度が正常域でも発症し得ることも多く報告されている²⁾。

リチウム中毒に対する治療としては、臨床症状や血中濃度によって血液透析が必要になる場合があり、Timmer らは表 3 のような適応基準を示している³⁾。本症例では炭酸リチウム濃度は 2.5mEq/l 未満であり、重篤な神経症状や腎障害もないため、血液透析は必要ないものと判断し、リチウムの内服中止と生理食塩水によるハイドレーションのみで経過観察を行った。

一方、Mg は洞結節回復時間の延長、自動能抑制、房室結節伝導抑制など刺激伝導系抑制作用、Ca チャネルに対する抑制作用などを有するため、高 Mg 血症においても洞不全や房室ブロックが起きることが知られている。一般には Mg > 3mEq/l で PR, QRS, QT 間隔の延長、徐脈傾向を呈し、Mg > 7mEq/l では完全房室ブロックや心停止を起こすとされる⁴⁾。

血漿中 Mg の上昇した場合、尿細管での Mg 再吸収が抑制され、尿中に排泄されるため、高 Mg 血症は通常起こらない。高 Mg 血症は Mg 摂取量が多く、かつ慢性腎不全や脱水などによる腎排泄障害を合併している場合に起こりやすい。高 Mg 血症をきたす原因を表 4 に示す。一般に腎障害と伴わない高 Mg 血症は稀だが、本症例では eGFR 68.4ml/min/1.73m² と腎不全の合併はない。その他、甲状腺機能低下症、アジソン病の臨床症状や高 Ca 血症はなく、急性アシドーシスをきたすよ

うな病態もなかった。表 4 にあるリチウム療法による高 Mg 血症の機序としては、腎尿細管での競合排泄障害が言われている。臨床経過では炭酸リチウムと酸化 Mg の中止のみで、血漿 Mg 濃度は速やかに低下し、洞不全から回復を得た。また、リチウムの内服を中止し、後に酸化 Mg の内服は再開したが、その後 Mg 血中濃度は正常域であり、洞不全の再発を認めていないことも考え合わせると、酸化 Mg の常用内服 (1.2g/日) に加え、リチウムによる Mg の尿細管排泄阻害が起り、高 Mg 血症を呈したものと考えられた。本症例ではリチウム濃度の上昇は軽度で、血清 Mg 濃度も 4mEq/l と高度洞不全をきたす程の値ではない。したがって、リチウム中毒と高 Mg 血症の両方が相乗的に作用した結果、洞不全による高度徐脈を起こしたと考えられた。

結 論

高 Mg 血症の関与が示唆されたリチウム服用中の洞不全症例を経験した。時として致死的になりえる症候であり、精神科領域でリチウムを投与する際には、リチウム濃度だけでなく、血清 Mg 濃度にも注意を払う必要があり、心電図の定期検査も行うべきだと考えられた。

参 考 文 献

- 1) Acosta Martinez J et al: Sinus node disfunction due to lithium intoxication. Rev Esp Cardiol 64: 243-4, 2011
- 2) Oudit GY, Korley V, Backx PH, et al: Lithium induced sinus node disease at therapeutic concentration: linking lithium-induced blockage of sodium channels to impaired pacemaker activity. Can J Cardiol 23: 229-32, 2007
- 3) Sadosty AT, Groleau GA, Atcherson MM: The use of lithium levels in the emergency department. J Emerg Med 17: 87-91, 1999
- 4) R Swaminathan: Magnesium Metabolism and its Disorders. Clin Biochem Rev 24: 47-66, 2003