

ベラパミルは血清LDH値を上げるか？

前回237号の続きというより、前回の話題の発端となった症例検討会での話になります。

弁膜症で僧房弁の置換手術をした後の患者さんで、術前からかどうかは分かりませんが、ワーファリン、パラミジン、アズセミドなど心不全や心房細動を示唆する処方がでています。術後に心房細動をよりコントロールするためカレートコントロール用にベラパミルが処方されました。

1) 薬歴からのS情報（患者さんのお話）の流れ

- ①LDH値が300と高めだった（基準値は120～240U/L）。
- ②医師はベラパミルのせいでLDHが高くなったのかもしれないと言っていた。
- ③医師は手術後で血液（赤血球）が壊れたせいかもしれないと言っていた。
- ④LDH値が高めを推移して心配なので別病院に転院した。
- ⑤LDH値が300→900→1200U/Lと推移したため、再度の僧房弁置換手術をした。
- ⑥前回の人工弁では隙間が開いており、血液が逆流して、それが原因で赤血球が壊れてLDHが血中に漏出したらしい。

2) 医師の話②からベラパミルはLDH値を上げる副作用があるかのチェック

先発薬のワソラン錠ならびにワソラン注射®の添付文書を見ても、LDH値の上昇もしくはそれに関連するような副作用の記載はありません。

では、医師は何故『②ベラパミルが原因かもしれない』と言ったのでしょうか？

今回は、この付近の理由を私の手前味噌流の推測で展開してみます。

3) ベラパミルとはどんな薬か

Caチャンネル拮抗薬の一つです。心臓血管系のCaチャンネルのうち、ベラパミルは特に心臓のCaチャンネルを選択的に阻害します。ちなみに血管のCaチャンネルに選択性の高い薬がジヒドロピリジン系の薬(アムロジピンなど)で末梢血管の拡張薬として高血圧用薬や狭心症用治療薬として利用されています。また心臓と末梢血管の中間位の選択性のジルチアゼム(ヘルベッサ®)では、内服薬はジヒドロピリジン系よりはマイルドな末梢血管拡張作用を期待して軽症～中等症高血圧と狭心症に、注射薬は直接静脈に薬剤を入れることから心臓への作用の強さを期待して上室性頻脈にも適応を持っています。

心臓の収縮・拡張は心臓にある刺激伝導路を伝わる電気信号によります。始まりの洞結節から心房筋へ延び、さらに心房と心室の中間地点の房室結節に収束してさらに下降して心室筋へと伝導していきます。一般の心房筋や心室筋収縮はNaチャンネルの開口から発生する脱分極から始まり、そのあとCaチャンネルやKチャンネルの開口があつて心筋が収縮していきます。一方、収縮開始の電気信号の出発点である洞結節や中間地点の房室結節ではNaチャンネルではなくCaチャンネルが最初

の脱分極に関与してきます。従ってベラパミルのようなCaチャンネル拮抗薬は洞結節や房室結節に主に作用することになり、心臓の上部(上室性)に起因する頻脈に対応することになります。

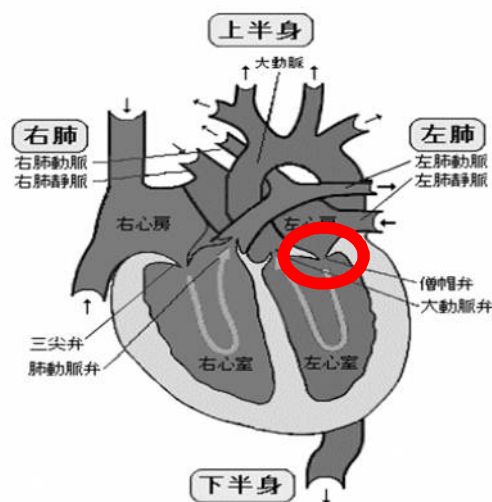
ベラパミルは心室性頻脈への効果は弱く、適応は「心房細動・粗動、発作性上室性頻拍」と上室性になっています。またジルチアゼムの注射の適応も「頻脈性不整脈(上室性)」と上室性に限定されています。

4) 僧房弁の弁膜症とは

左心房から左心室の間にある血液の逆流を防ぐ弁が僧房弁になります(図の○印)。弁膜症には弁が閉じにくくなるタイプと開きにくくなるタイプがありますが、今回は患者さんとのやりとりから**弁が閉じにくくなっていったタイプ**と考えられました。

僧帽弁の人工弁が閉じにくくなるとどういふ状況が出てくるのでしょうか。

- ①全身に血液を送り出そうとして**左心室が収縮**する。
- ②僧帽弁が閉じ切っていないので、左心室が収縮した際に**一部の血液が左心房へ逆流**する。全身への**血流量が十分でない**ため、その分**左心室が頑張って収縮**し大動脈へ血液を送り出そうとする。時間が経過するとやがて**左心室が肥厚し疲弊**し始め、場合によっては**心不全状態**になる。
- ③左心室から逆流を受ける**左心房も血液が滞留**し、血液を左心室へも送り出しにくくなり、**肺へ逆流圧**をかけることになる。やがて**左心房も疲弊**し**心不全状態**になる。また心不全は**心房細動と連動**し心房内に**血栓形成リスク**を生じる。
- ④**左心房からの肺への逆流**は**肺水腫**(肺に水がたまる)が起こり、さらに**右心にも逆流圧**を生じて、血液量の排出量の多い肝臓へも影響を与えて**うっ血肝(肝肥大)**を引き起こす……



5) 再び医師の話②の検討

2) からベラパミルに血清LDH値を直接上げるような副作用はありませんでした。医師の話②が正しいとするとベラパミルがLDH値を上げるのはどのような機序が考えられるのでしょうか?

この患者さんはもともと人工弁が閉じ切らずに**血液の逆流傾向**がありました。この血液の逆流過程で赤血球が壊れて、中に存在するLDHが血中へと漏れ出して血清LDH値が高くなっていた背景があります。

そのような背景の中でベラパミルを投与された状況を考えます。ベラパミルは3) で示したように**心房の動き(収縮)を抑制**します。すると心房は心室からの逆流を抵抗なくそのまま受け止めて**肺への逆流を許してしまう環境**を作ってしまう。そして血液の逆流の機会がさらに増えることで**赤血球の破壊も進み**、中に含まれていたLDHが血液へたくさん流出して、LDHのさらなる高値という結果を導いた。

というのが私の推論でしたが……果たしてどうでしょうか?

(終わり)