

シベンゾリンの過量投与に起因すると思われる筋無力症をきたした腎機能障害患者の 1 例

川崎秀徳 八幡兼成 岡本千夏 今牧博貴
瀬田公一 菅原 照

Myasthenia-like syndrome induced by cibenzoline overdose in a patient with chronic kidney disease

Hidenori KAWASAKI, Kensei YAHATA, Chinatsu OKAMOTO, Hiroataka IMAMAKI, Koichi SETA,
and Akira SUGAWARA

Department of Nephrology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan

要 旨

症例は 60 歳代後半の女性。腎機能障害にて外来通院していた。入院 4 日前めまい、ふらつきにて救急外来を受診、心房細動が認められたためシベンゾリン 300 mg/日を投与された。その 3 日後より眼瞼下垂が出現し、重症筋無力症疑いにて入院となった。しかし抗アセチルコリンレセプター(AchR)抗体陰性、テンシロンテスト陰性であった。入院第 4 病日に肺炎および胸水貯留を認め、第 9 病日より 4 日間人工呼吸管理となったが、抗菌薬投与などにて改善した。第 16 病日から下痢を認め、同時期に腎機能も徐々に悪化した。右優位の眼瞼下垂、頭重感、脱力、咀嚼困難が徐々に進行、第 31 病日には呼吸困難感が出現した。前回のような肺炎、胸水は認めず、Pco₂の上昇を認めたため呼吸筋疲労による CO₂ナルコーシスと診断され、再び人工呼吸管理となった。シベンゾリンの過量投与による筋無力症を疑い投与を中止したところ、第 35 病日には人工呼吸器を離脱し得た。シベンゾリン投与中止 2 日目の誘発筋電図では、右顔面神経にて 5 Hz の反復刺激で waning 現象が認められたが、投与中止 11 日目には消失していた。シベンゾリン中止直後の血中濃度は著明高値(2,448 ng/mL)であった。腎機能障害患者に本剤を投与する場合には適応や投与量に十分注意し、副作用の発現に留意する必要がある。

A female in her late 60s with chronic kidney disease was admitted to the emergency department with complaints of dizziness four days prior to hospitalization. Cibenzoline (300 mg/day) was administered for atrial fibrillation, which was detected in an electrocardiogram. After three days, she experienced blepharoptosis and was admitted for suspected myasthenia gravis. However, the anti-acetylcholine receptor antibody and edrophonium tests were negative. On day four after hospitalization, she suffered from pneumonia with pleural effusion and she was put on a respirator for four days. From day 16 after hospitalization, she had diarrhea and her renal function worsened. At the same time, a gradual aggravation of right blepharoptosis, dull headache, weakness and difficulty in chewing were noted. She experienced dyspnea on day 31 after hospitalization. Chest X-ray film did not show a pneumonia shadow or pleural effusion, and arterial blood gases revealed hypercapnia ; she was diagnosed as having CO₂ narcosis due to respiratory muscle fatigue and was put on a respirator again. Myasthenia-like syndrome was suspected because of a probable overdose of cibenzoline and administration of cibenzoline was withdrawn. Her condition improved and she was taken off the respirator on day 35 after hospitalization. Repetitive stimulation of 5 Hz was applied to her right facial nerve along with evoked electromyogram(EMG) on days 2 and 11 after discontinuing cibenzoline. On day 2, the EMG showed a waning phenomenon, whereas no such phenomenon was seen on day 11. The blood concentration of cibenzoline immediately after withdrawal was extremely high (2,448ng/mL). When this drug is administered to a patient with chronic kidney disease,

attention must be paid to the indication, dose, and manifestation of the possible side effects.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 942-947.

Key words : cibenzoline, myasthenia-like syndrome, chronic kidney disease. CO₂ narcosis, waning phenomenon

はじめに

シベンゾリンは、Vaughan-Williams 分類 class Ia に分類され、最近用いられる Sicilian Gambit 分類では Na チャネルからの解離速度が遅い群に分類される抗不整脈薬で、頻脈性不整脈に用いられる。今回われわれは、シベンゾリンの過量投与に起因すると思われる筋無力症をきたし、投薬中止のみで改善した腎機能障害患者の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 60 歳代後半, 女性

主 訴 : 右眼瞼下垂

既往歴 : 36 年前 虫垂炎にて虫垂切除, 26 年前 高血圧症(内服加療中), 5 年前 甲状腺機能低下症(内服加療中)

家族歴 : 高血圧症(父・母), 脳出血(父), 脳梗塞(母)

現病歴 : 1 年前より腎機能障害を指摘され, フロセミド, カンデサルタン, ペリンドプリルエルブミン, アロプリノールの投薬を受け, 腎機能は血清クレアチニン値 2.2 mg/dL 前後, クレアチニンクリアランス 18 mL/min 前後であった。

入院 4 日前, めまい, ふらつきにて当院救急外来を受診した。受診時には症状は消失しており, 症状の原因は不明であったが, 心電図にて心房細動(脈拍 90 回/分前後)を認めため, シベンゾリン 300 mg/日を投与された。

3 日後の夕方, 物が見えにくいこと, 右眼を開けにくいことを自覚した。眼痛, 複視はなかった。その翌日になると左眼も普段より開けにくくなり, 家人からの指摘もあったため当院眼科を受診した。右動眼神経不全麻痺(pupil sparing)が認められ, 神経内科に紹介され受診した。脳 MRI・MRA にて明らかな異常を認めず, 重症筋無力症の疑いにて同日神経内科に緊急入院となった。

入院時現症 : 身長 149.4 cm, 体重 47.1 kg, BMI 21.1, 血圧 127/70 mmHg, 脈拍 88 回/分(整), 体温 36.4°C。頭頸部・胸腹部には特記すべき所見なし。

神経学的所見; 瞼裂の左右差(右 3 mm/左 7 mm)以外, 脳神経・運動神経・感覚神経・協調運動に異常所見を認めず。

入院後経過(Fig. 1) : 入院当初, 夕方に増悪する傾向のある右眼瞼下垂を認めるものの, その他は身体所見上特記す

べき異常を認めず, 髄液検査, テンシロンテストにても異常を認めず, ビタミン B 混合製剤, ニコチン酸の内服にて経過観察されていた。

第 4 病日より 38.8°C の発熱を認め, 胸部 X 線, 胸部 CT にて両側胸水を伴う右中葉の肺炎所見を認めた。この時点では心電図は洞調律となっており, 心エコーにて心機能低下は認められなかった, 第 6 病日よりセフォチアム(CTM) 1 g/日を投与したが, 臨床症状および検査値の改善を認めなかったため, 第 9 病日よりセフトリアキソン(CTRX) 1 g/日に変更した。同日夜に肺炎および胸水貯留によると考えられる呼吸不全をきたし, 胸部 X 線, 胸部 CT にて両肺野の浸潤影の増強および両側の胸水の著増を認めた。リザーバーマスクにて酸素 15 L 投与したが, 自発呼吸が弱くアンビューバッグでの加圧が必要な状態であったため, 呼吸不全に対して人工呼吸管理を開始し, 胸水貯留に対してトロッカーを留置した。その後呼吸状態の改善を認め, 2 日後に人工呼吸器を離脱し, トロッカーを抜去した。

第 16 病日より下痢を認め, 便培養より MRSA が少量検出されたためにバンコマイシン(VCM) 0.5 g/日の内服を投与した。また同時期より腎機能の悪化および尿酸値の上昇を認め, これは下痢による脱水も一因と考えられた。胸水に対しては, カルペリチド, トラセミド, トリパミドを投与し, 高尿酸血症に対してはアロプリノールを再開した。その経過で, 右優位の眼瞼下垂, 頭重感, 脱力, 咀嚼困難などは徐々に増悪していき, 第 31 病日に呼吸筋疲労に伴うと考えられる CO₂ナルコーシスをきたした(酸素 1 L/分経鼻投与下での動脈血: pH 7.100, Pco₂ 71.0 mmHg, Po₂ 139.8 mmHg, HCO₃⁻ 21.5 mmol/L, BE -8.4 mmol/L)。胸部 X 線では前回のような肺炎, 胸水所見は認めなかったが, 自発呼吸が非常に弱く, CO₂ナルコーシスに対して再度気管内挿管を行い, 人工呼吸管理を開始した。呼吸不全の原因は筋無力症と考えられたが, 薬剤性も疑い, 過去に報告があったシベンゾリンを中止した。文献上, シベンゾリンの除去には血液透析は無効とされていたので血液浄化治療は行わず, 薬剤の中止のみで経過観察していたところ, 呼吸状態は徐々に改善し, 4 日間で人工呼吸器を離脱し得た。シベンゾリン中止直後の血中シベンゾリン濃度は 2,448 ng/mL と著明に上昇しており, 中止 3 日目に 1,075 ng/mL, 中止 11 日目に感度以下と, 徐々に低下していった。

Table 1. Laboratory findings on admission

WBC	9,200/ μ L (4,000~8,000)	Na	144 mEq/L (138~146)	fT3	1.6 pg/mL (2.5~4.5)
RBC	318×10^4 / μ L (370~480 $\times 10^4$)	K	3.9 mEq/L (3.6~4.9)	fT4	0.9 ng/dL (0.7~1.7)
Hb	9.7 g/L (11.5~15.0)	Cl	110 mEq/L (99~109)	IgG	1,190 mg/dL (800~1,800)
Hct	30.3 % (36.0~43.0)	Ca	9.1 mg/dL (8.7~10.3)	IgA	115 mg/dL (90~450)
PLT	23.7×10^4 / μ L (11.0~35.0)	P	2.8 mg/dL (2.5~4.7)	IgM	122 mg/dL (60~280)
ESR	19 mm/hr (3~15)	TC	129 mg/dL (128~219)	C3	74 mg/dL (60~100)
TP	7.6 g/dL (6.3~7.9)	TG	94 mg/dL (30~149)	C4	34.3 mg/dL (20~50)
Alb	4.5 g/dL (3.4~4.9)	LDL-C	59 mg/dL (70~120)	Antinuclear antibody	1 : 160
T-Bil	0.4 mg/dL (0.3~1.2)	Glu	90 mg/dL (69~104)	Rheumatoid factor	42 IU/mL (under 15)
GOT	31 IU/L (13~33)	CRP	0.42 mg/dL (under 0.3)	Anti Jo-1 antibody	—
GPT	18 IU/L (6~27)	Fe	6 μ g/dL (43~172)	Anti acetylcholine receptor antibody	<0.2 nmol/L
γ GTP	80 IU/L (10~47)	UIBC	194 μ g/dL (69~104)	Urine protein	+/-
LDH	232 IU/L (119~229)	Ferritin	339.3 ng/mL (20~99)	Urine occult blood	—
CPK	87 IU/L (45~163)	Lactic acid	5.7 mg/dL (4~16)	Urine sugar	—
BUN	65 mg/dL (8~22)	Pyruvic acid	0.69 mg/dL (0.3~0.9)		
Cre	3.4 mg/dL (0.4~0.7)	Aldorase	1.8 IU/L (1.7~5.7)		
UA	8.4 mg/dL (2.3~7.0)	TSH	5.7 μ U/mL (0.34~3.5)		

The normal range is in parenthesis.

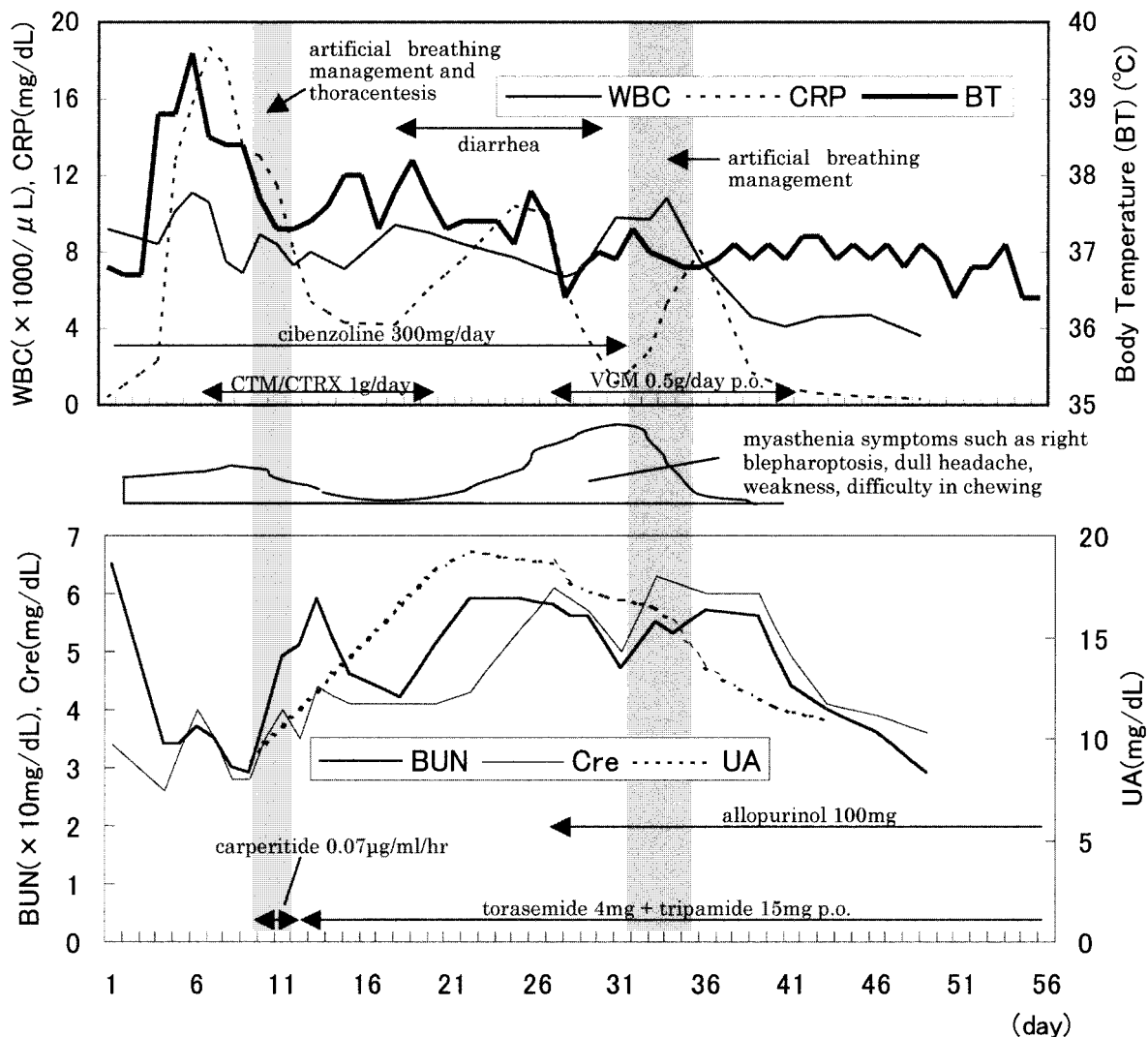


Fig. 1. Clinical course

CTM, CTRX, VCM are abbreviations of cefotiam, ceftriaxone, vancomycin, respectively.

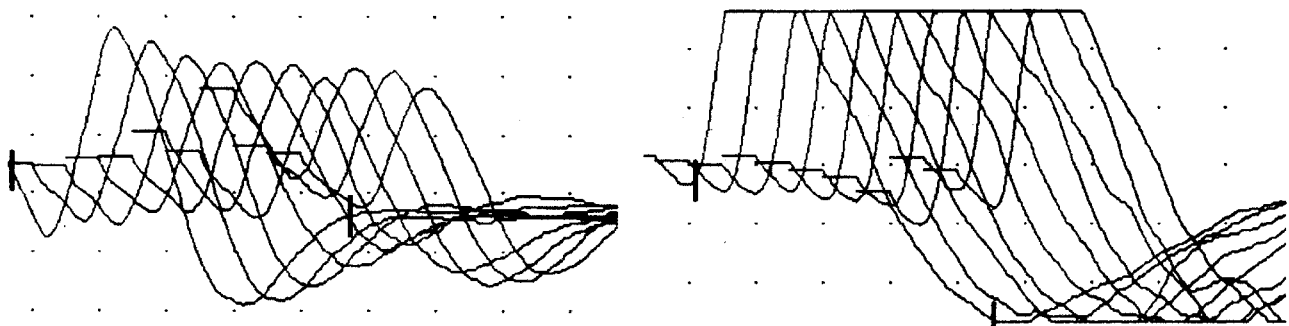


Fig. 2. The result of a repetitive nerve stimulation of 5 Hz to her right facial nerve

The left one is the record taken on day 2 after discontinuing cibenzoline, and the right one is that taken on day 11. The left one showed a waning phenomenon, but the right one showed no such phenomenon.

また、シベンゾリン投与中止 2 日目および中止 11 日目に誘発筋電図検査を施行したところ、シベンゾリン中止 2 日目に右顔面神経で認められていた waning 現象が中止 11 日目には消失していた (Fig. 2)。

その後も心房細動の出現は認められず、第 56 病日に軽快退院となった。

考 察

本症例は眼症状から始まり徐々に筋無力症状が進行し、呼吸不全にまで至った。当初重症筋無力症を疑っていたが、抗 AchR 抗体は陰性でテンシロンテストも陰性であった。シベンゾリン中止 2 日目の右顔面神経の誘発筋電図では waning 現象が認められたが、中止 11 日目には消失していることより、一連の筋無力症状はシベンゾリン過量投与によるものと考えられた。症状が進行したのは、下痢による脱水のため腎機能が悪化し、シベンゾリンの血中濃度がさらに上昇したためと考えられた。入院後間もなく肺炎に罹患しその治療を優先せざるを得なかったこと、その後の自覚症状も日によってさまざま、程度も変動し、肺炎の後遺症、下痢あるいは腎機能障害の進行によるものも考えられたため診断が難しく、シベンゾリン中止に至るまでに時間を要した。

シベンゾリンは Na チャネル遮断薬で、上室性・心室性不整脈に対して用いられる Vaughn-Williams 分類では class Ia, 最近用いられる Sicilian Gambit 分類では Na チャネルからの解離速度が遅い群に分類される抗不整脈薬である。副作用としては、催不整脈作用、心抑制、低血糖、肝機能障害などが知られているが、過量投与時に認められる副作用として筋無力症が問題となることがある¹⁾。本薬剤

は約 65% が腎から排泄され、有効血中濃度は 200~600 ng/mL で、血中濃度が 800 ng/mL を超えると副作用が発現しやすくなる^{2,3)}。Table 2 にシベンゾリン過量投与による筋無力症の報告例を示すが^{2,4~8)}、いずれも腎機能の低下した高齢者に認められており、腎機能障害患者に止むを得ず本剤を投与する場合には、投与量に十分注意し副作用の発現に留意する必要がある。上野らは日本人を対象としたシベンゾリン至適投与ノモグラムを作成している⁹⁾。これは、Cockcroft & Gault の推測式により求めたクレアチニクリアランスと体重により初期投与量を決定するものである。これによれば、本症例での投与量は 50 mg/日となり、300 mg/日は過量投与であったと考えられる。シベンゾリンは分子量がクレアチニンより 40% 大きく、蛋白結合率が 50~60% であるため、過量投与した場合の除去の方法として血液透析は効果がないとされているが¹⁰⁾、Table 2 に示したように、血液濾過や血液吸着が有効であったとの報告も認められた^{2,6,7)}。

シベンゾリンの血中消失半減期は正常腎機能患者では 7 時間程度であるのに対し、末期腎不全患者では 24 時間程度に延長する^{10,11)}。過去にも腎機能障害患者でシベンゾリン投与中止後も高い血中濃度が持続した症例が報告されているが¹²⁾、本症例でもシベンゾリン投与中止 3 日目で血中濃度は 1,075 ng/mL と著明高値であった。シベンゾリンの単回投与と反復投与での薬物動態を健常人にて比較した報告では、反復投与において腎外でのクリアランスが遅延するとされている¹³⁾。本症例での高い血中濃度の持続は腎外クリアランスの低下も関与していた可能性もある。また、シベンゾリンは肝ミクロソームで p-ヒドロキシ体、4, 5-デヒドロ体、不明の代謝物の 3 種に代謝される¹⁴⁾。代謝に関与するチトクローム P450 (CYP) は p-ヒドロキシ体は

Table 2. Reports of myasthenia-like syndrome induced by overdose of cibenzoline

Age	Gender	Primary disease	Dose of cibenzoline	Symptom	Onset after starting cibenzoline	Maximum blood concentration (ng/mL)	Treatment	Ref.
67	female	chronic kidney disease (under hemodialysis)	200 mg/day	muscle weakness blepharoptosis	2nd day	1,726	withdrawal of cibenzoline	4
67	female	chronic kidney disease diabetes mellitus abdominal aortic aneurysm Grave's disease	100 mg/day	muscle weakness blepharoptosis widened QRS complex QT prolongation	2nd month	not mentioned	extension of administration distance	5
72	male	acute renal failure after an operation of abdominal aortic aneurysm	not mentioned	failure of cardiac function	3rd day	1,845.5	CHF, HA	2
57	male	chronic kidney disease (under peritoneal dialysis)	150 mg/day	muscle weakness fatigability	4th day	1,890	artificial breathing management HDF (6 times)	6
68	female	chronic kidney disease (under hemodialysis)	100 mg/day	muscle weakness blepharoptosis dysarthria	5th day	2,930	artificial breathing management HDF (5 times) HA (2 times)	7
63	male	chronic kidney disease (under hemodialysis)	300 mg/day	muscle weakness hypoglycemia apnea VF	5th day	2,068	withdrawal of cibenzoline	8

VF : ventricular fibrillation, CHF : continuous hemofiltration, HA : hemoabsorption, HDF : hemodialysis filtration

CYP2D6, その他の代謝物は CYP3A4 とされている。併用薬によっては CYP を抑制するもの、あるいは同じ CYP を利用するため競合的に拮抗するものがある。本症例ではそのような併用薬はなかったが、CYP 抑制薬であるシメチジンとシベンゾリンの併用にて血中濃度が上昇したとの報告もあり¹⁵⁾、他剤を併用する場合は注意が必要である。

心房細動の治療については日本循環器学会よりガイドラインが発行されている¹⁶⁾。それによれば、心拍数が毎分 100 以上でショック、肺水腫の合併など緊急を要する場合はヘパリン投与のうえで電氣的除細動を行う。緊急性がない場合には薬物によるレートコントロールをまず行う。心拍数が毎分 99 以下の発作性心房細動の場合、発症後 48 時間以内ではヘパリン投与のうえで除細動を行う。48 時間を超える場合には経食道エコーができる施設ならそれを行い、心房の血栓が否定できればヘパリン投与のうえで除細動、できない施設あるいは血栓が確認されればワーファリンを投与し、3 週間以後に除細動を行う。またガイドラインによると、発作性心房細動の発作間欠期あるいは慢性心房細動除細動後の再発予防に際しては、その発作が初回であれば予防薬投与は行わないとされている。本症例は発作性心房細動と考えられるため、予防薬投与の必要はなかつ

たとえられる。予防薬投与の必要がある場合、血清クレアチニン 2.0 mg/dL 以上の例では腎排泄が主体の薬剤を禁忌としてあり、その他の薬剤も慎重投与となっている。禁忌となっていない薬剤にはジソピラミド、キニジン、プロパフェノン、ソタロールがあげられている。腎機能障害患者の不整脈治療では、薬剤選択とその投与量に注意を払う必要がある。

先に述べたように、シベンゾリンの副作用には低血糖があり、特に過量投与となった場合リスクが高まる。シベンゾリンは ATP 感受性 K チャネルを抑制するが¹⁷⁾、膵β細胞の K チャネルはインスリン分泌の制御に重要な役割を果たしている。膵β細胞の K チャネルの閉鎖はβ細胞を脱分極させ、電位依存性 Ca チャネルからの Ca 流入を促進し、インスリン分泌が刺激される¹⁸⁾。本症例でも自覚症状はなかったが、第 28 病日前後には朝食前 50 mg/dL 台の血糖値も認められていた。

本症例では経過中著明な高尿酸血症を認めた。腎機能障害患者では尿酸排泄低下のため高尿酸血症がしばしば認められるが、本症例では下痢により脱水となったこと、胸水コントロールのためサイアザイド系利尿薬およびループ利尿薬を使用していたことにより、尿酸排泄がさらに低下し

て高尿酸血症が増悪したものと思われた。胸水が認められていたため脱水であるかどうかの判断が難しかったが、尿酸値がここまで上昇した時点では利尿薬の減量は検討すべきであっただろう。

シベンゾリン以外で薬剤性筋無力症を起こした報告のある薬剤は、抗不整脈薬ではプロカインアミド、キニジンがあり、その他β遮断薬、抗リウマチ薬であるD-ペニシラミン、アミノグリコシド、ニューキノロン、エリスロマイシン、ポリペプチド系薬などの抗菌薬、抗コリン薬であるトリヘキシフェニジル、抗てんかん薬であるフェニトイン・トリメタジオン、インターフェロンα、リチウム、点眼薬であるチモロールがある^{19,20)}。また重症筋無力症を悪化させる薬剤も多く報告されており、抗不整脈薬ではプロパフェノン、ペラパミルがある^{19,20)}。シベンゾリンが筋無力症を起こす機序は不明であるが、キニジンでは前シナプス局所麻酔薬様作用、β遮断薬では後シナプスクラーレ様作用、プロカインアミドでは前・後シナプス膜安定化作用、D-ペニシラミンでは免疫学的作用とされている²⁰⁾。重症筋無力症症例ではもちろんだが、それ以外の症例でもこれらの薬剤を投与する場合、筋無力症症状の発現および悪化に留意すべきである。

ま と め

今回われわれは、シベンゾリン過量投与に起因すると思われる筋無力症をきたした腎機能障害患者の1例を経験した。シベンゾリンに限らず抗不整脈薬を腎機能障害患者に投与する場合、適応や投与量を十分考慮すべきであると思われた。

文 献

1. アステラス製薬. シベノール錠インタビューフォーム, 2005年4月改訂(第8版).
2. 小野知美, 中 敏夫, 別所俊哉, 坂井康仁, 豊田康誠, 友瀧佳明, 篠崎正博, 長谷川裕人, 阿部富弥. コハク酸シベンゾリン中毒に対する血液吸着の効果. 中毒研究 1996; 9: 354-355.
3. 大塚 実. コハク酸シベンゾリンの TDM, その治療血漿中濃度の基準について. Pharma Medica 1996; 14: 155-165.
4. 岩田一城, 清水 武, 磯村 忍, 加藤文男, 加田賢治, 大津稔彦. シベンゾリンにて重症筋無力症を呈した慢性腎不全の1症例. Jpn Circ J 1994; 58: 916.
5. Kasuga A, Maruyama H, Sato T, Nogawa S, Mitamura H, Saruta T. Myasthenia-like syndrome induced by overdosage of cibenzoline. Inter Med 1996; 35: 512-514.
6. Wakutani Y, Matsushima E, Son A, Shimizu Y, Goto Y, Ishida H. Myasthenia like syndrome due to adverse effects of cibenzoline in a patient with chronic renal failure. Muscle Nerve 1998; 21: 416-417.
7. 黒川陽子, 渡辺岳志, 佐野克行, 漢人恒憲, 小川 淳, 尾崎征史, 谷口元昭. Cibenzoline 中毒に対して血液吸着・血液濾過透析が有効であった1例. 透析会誌 2003; 36: 1457-1459.
8. 安井直子, 鷺田和夫, 金田大太, 鈴木 聡, 加藤智信. シベンゾリン中毒により筋無力症候群を来した1例. 臨床神経学 2006; 46: 597.
9. 上野和行, 土下喜正, 小林順二郎, 鎌倉史郎. 日本人を対象とした抗不整脈薬シベンゾリン至適投与ノモグラムの検討. Pharma Med 2002; 20: 155-161.
10. Aronoff G, Brier M, Mayer ML, Barbalas M, Aogaichi K, Sloan R, Brazzell R, Massarella J. Bioavailability and kinetics of cibenzoline in patients with normal and impaired renal function. J Clin Pharmacol 1991; 31: 38-44.
11. Canal M, Flouvat B, Aubert P, Guedon J, Prinseau J, Baglin A. Pharmacokinetics of cibenzoline in patients with renal impairment. J Clin Pharmacol 1985; 25: 197-203.
12. Takahashi M, Echizen H, Takahashi K, Shimada S, Aoyama N, Izumi T. Extremely prolonged elimination of cibenzoline at toxic plasma concentrations in patients with renal impairments. Ther Drug Monit 2002; 24: 492-496.
13. Massarella JW, Khoo KC, Szuna AJ, Sandor DA, Morganroth J, Aogaichi K. Pharmacokinetics of cibenzoline after single and repetitive dosing in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1986; 26: 125-130.
14. Niwa T, Shiraga T, Mitani Y, Terakawa M, Tokuma Y, Kagayama A. Stereoselective metabolism of cibenzoline, an antiarrhythmic drug, by human and rat liver microsomes: possible involvement of CYP2D and CYP3A. Drug Metab Dispos 2000; 28: 1128-1134.
15. Massarella JW, Defeo TM, Liguori J, Passe S, Aogaichi K. The effects of cimetidine and ranitidine on the pharmacokinetics of cifenline. Br J Clin Pharmacol 1991; 31: 481-483.
16. 日本循環器学会学術委員会合同研究班. 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2006年改訂版). 日本循環器学会ホームページ
17. Ishida-Takahashi A, Horie M, Tsuura Y, Ishida H, Ai T, Sasayama S. Block of pancreatic ATP-sensitive K⁺ channels and insulinotrophic action by the antiarrhythmic agent, cibenzoline. Br J Pharmacol 1996; 117: 1749-1755.
18. Bertrand G, Gross R, Petit P, Loubatières-Mariani MM, Ribes G. Evidence for a direct stimulatory effect of cibenzoline on insulin secretion in rats. Eur J Pharmacol 1992; 214: 159-163.
19. Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis. An update. Arch Intern Med 1997; 157: 399-408.
20. Barrons RW. Drug-induced neuromuscular blockade and myasthenia gravis. Pharmacotherapy 1997; 17: 1220-1232.