症例報告

ICUにおける薬原性精神症状を呈した4症例

鈴木隆雄* 辻本登志英* 吉山 毅*

川口吉昭* 寒川孝佳* 木下達之*

要旨 ICUでの治療を要する患者には、多種の薬剤が使用されている。そのためにその薬剤の副作用の一つである薬原性精神症状を起こすこともあり、それがICUシンドロームとして取り扱われている可能性もある。今回、リドカイン、ファモチジン、硫酸アトロピン、ジゴキシン、プロプラノロールの副作用として薬原性精神症状を起こした症例について報告する。ICUシンドロームを診断するときには、薬原性精神症状を除外することが重要である。

I はじめに

ICU入室患者の中で、精神症状を呈した症例の多くはICU入室前には器質性疾患がなく、精神障害の既往もないため、ICUシンドロームとして取り扱われている。

ICUでの治療を要する患者には多くの場合、治療として多種の薬剤が使用されている。そのために副作用である薬原性精神症状を起こすこともあり、それがICUシンドロームとして取り扱われている可能性もある。

今回、ICUで常用される薬剤が原因と思われる薬原性精神症状について報告する。

II 症 例

1. 症例1 リドカイン

39歳、女性

Annuro-aortic ectasia および僧帽弁閉鎖不全症の診断にて Bentall 氏手術および僧帽弁輪縫縮術を受けた。術中より、心室性期外収縮が出現しリドカイン(1 mg/kg/h)の持続注入が開始された。手術後はドパミン 4 μ g/kg/min で心係数3.39L/分/m²と血行動態は安定しており、手術後18時間目で気管内チューブが抜管となった。抜管後は傾眠傾向であったが、術後25時間目より不穏興奮状態が出現し「点滴が落ちない」「殺してください」などの発語があるため、ジアゼパム 5 mg 静注で鎮静を行なうも、静脈ルート抜去行為なども出現したため四肢抑制を行なった。

当初ICUシンドロームとして対処したが、ジアゼパムではおさまらず、リドカインによる精神症状が疑われ、術後39時間目に心室性期外収縮発現も減少したので、リドカイン投与を中止した。リドカイン投与中止後、約3時間で不穏状態は消失し、同じ質問を繰り返す等の見当識

*和歌山赤十字病院麻酔科

受理日 1991. 9. 12

図 1

障害も消失した (図 1)。

2. 症例 2 ファモチジン

66歳，女性

料理中，てんぷら油に火がつき熱傷 (II～III 度，熱傷面積 42%) を負い救急入院となった。気道熱傷もあるため，気管内挿管による呼吸管理とともに輸液管理を行ない，第 3 病日に気管内チューブが抜管可能となった。第 4 病日より「パンを買いにいく」等の見当識障害および「孫がそこに寝ている」等の幻視の出現があり，ファモチジン 40mg/day の投与を中止した。第 5，6 病日も見当識障害および幻視は持続した。その間，スタッフとの会話は可能であるが，何度説明しても見当違いの質問を繰り返した。第 7 病日，見当識障害，幻視は消失し，そのことに関しての質問に対して「ここは病室なので自分でもおかしいと思いながらも，孫や虫がみえた」と答えた。

ファモチジン以外の使用薬剤は，来院当日にドパミン，ペンタゾシン，ヒドロキシジンを使用した後は，創部交換時のブトルファノール 1

～2 mg/day のみであった。経過中の肝，腎機能検査は正常範囲内であった。

3. 症例 3 硫酸アトロピン

69歳，女性

既往歴なし。家族がかまってくれず寂しかったとのことで，エストックス (有機リン殺虫剤) を杯 1/3 服薬した。1 時間後，当院緊急入院となり，胃洗浄後，輸液負荷，利尿剤，活性炭，下剤の投与とともに，PAM 2 g/day，硫酸アトロピン 1 mg/h を開始した。呼吸循環動態も落ち着いていたので，第 2 病日には ICU 退室となった。第 3 病日 20 時，天井に向かって「笹の音がする。坊さんが拝んでいる」と幻視，幻聴を呈した。PAM は第 2 病日で投与中止となっていたので，硫酸アトロピンの持続投与を中止した。同日 24 時にはほとんどおかしいことはいわなくなり，第 4 病日 2 時には完全に幻視，幻聴は消失した。

4. 症例 4 ジゴキシシン，プロプラノロール

58歳，男性

2 週間前に転倒して腹部を打撲し近医に入院

図2

となり、1日前に腹腔内出血にて脾臓摘出術を受けた。手術から数時間後、低血圧ショックとなり再開腹止血術を受けた。その手術後、痙攣発作の出現とともに、呼吸障害および意識障害を呈してきたため、手術翌日に当院へ転院となった。当院入院時、対光反射は正常なるも痛み刺激には反応（－）であった。脳波は low voltage であるが α 波優勢で頭部 CT は異常なかった。血液ガスは PaO_2 54.1mm Hg, PaCO_2 35.2mmHg (room air) で胸部レントゲンから嚥下性肺炎が疑われ、人工呼吸器による呼吸管理および循環管理が行なわれた。血液検査では GOT 212 IU/ℓ, GPT 111 IU/ℓ, 総ビリルビン 2.2mg/dℓ, アミラーゼ 509CU と異常値を示したが凝固系検査は正常範囲内であった。第2病日に痛み刺激に反応し、第4病日には呼びかけに反応するようになり、第5病日には呼吸循環も安定し気管内チューブも抜管可能となった。

第8病日、傾眠傾向の減少とともに見当識障害の出現、第9病日には天井を見て「小さな虫が這っている」等の幻視が出現した。しかしこちらからの求めに応じての新聞の読解は可能であった。そこで薬原性精神症状を疑い心房細動

による頻脈に対して使用していたジゴキシンを中止し、プロプラノロールを投与開始した。翌日夕刻には幻視が消失し、第13病日には意識清明となった(図2参照)。ところが、第14病日には再び見当識障害および幻視「天井から水が漏れる」が出現した。

プロプラノロールも精神症状を起こす可能性があるため、循環動態も安定してきたので、プロプラノロール投与も中止した。その2日後、「今から思うと、大分おかしいことをやっていたようだ」というように、意識は完全に正常化し第19病日に退院となった。

III 考 察

ICU シンドロームの定義とは、意識の清明期があった後に精神症状が出現し、回復すれば障害が残らない状態をいう¹⁾。

ICU においては、使用する薬剤も多岐にわたることが多く、その薬剤が精神症状を起こすことも考えられる。特に身体の機能が正常ではない状態においては、正常使用量の範囲内であっても、その薬剤の副作用の一つである精神症状を引き起こす可能性がある²⁾。

今回報告した症例のうち、血中濃度と精神症状の程度が相関したのはリドカインのみであった。リドカインは血中濃度が $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上になると副作用が出現しやすくなるといわれ³⁾、本症例でも最大 $5.28 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。

症例2のファモチジンは血中濃度を測定しておらず、また創部交換時のブトルファノールあるいは抗生物質の影響も否定はできないが、ファモチジン中止3日後には、精神症状が消失していることから、ファモチジンによる薬原性精神症状の可能性が一番大きい⁴⁾。同じ H_2 ブロッカーであるシメチジンでは、正常の肝腎機能を有する患者に通常量のシメチジンを投与して33%に精神症状が出現したとの報告がある⁵⁾。

症例3は硫酸アトロピンによる薬原性精神症状である。抗コリン作働性を有する薬剤が精神症状を起こすことはよく知られている⁶⁾。有機リン中毒の治療における硫酸アトロピンの適切な使用量については、一定した見解は現在示されていない。

症例4のジゴキシンの血中濃度は正常範囲内であり、プロプラノロールについては測定されていない⁷⁾。しかし本患者は出血性ショックの期間があり、それにより血液脳関門(BBB)、脳組織が障害を受け、正常血中濃度でも脳組織に普通以上の作用を及ぼした可能性がある。またジゴキシンの場合には正常血中濃度でも精神症状が出現したとの報告もあり、精神症状が果たして中毒量にならないと出現しないのかは不明である⁸⁾。

本症例ではショックによる脳障害は精神症状が2週間という短時間で完全消失していることから考えにくい。

ICU シンドロームではその環境が大きく影響するといわれる。今回の症例ではICUを退出

しても精神症状が続いたため、薬原性精神症状が考えられ、疑わしい薬剤の投与を中止したところ、精神症状が消失したものや(症例3, 4)、薬剤投与中止によりICU内にいても精神症状が消失しているものがあった(症例1, 2)。このように薬原性精神症状では、ICUの環境はその発生に影響が少ないといえる。

薬原性精神症状の診断が困難な点は、それが薬剤による副作用かどうかの一定の診断基準がないことである⁹⁾。またそれら薬剤の副作用の一つとして精神症状が報告されているにもかかわらず、薬剤の血中濃度だけではその薬剤が原因しているのか確定できない面がある。リドカインや硫酸アトロピンのように投与中止後、数時間で精神症状が消失するものはその診断が容易であるが、 H_2 ブロッカーのように数日を要するものでは¹⁰⁾、その診断確定も困難である。かつ、薬剤を一定量および一定期間投与したとしても、すべての症例に薬原性精神症状が出現するものではないことも、その診断をむずかしくしている。

これらの困難性ゆえ、本来は薬原性精神症状であるはずがICU シンドロームと診断されていることもある。薬原性精神症状が原因であれば、まずその薬剤の投与を中止すべきであるが、ICUで患者が不穏状態を呈した場合、直ちに精神安定剤の投与等の処置を行なうことが多く、これらが病態をさらに複雑にしているものと思われる。

治療薬剤による精神症状がICU シンドロームに含まれないのであれば¹¹⁾、治療中の患者に精神症状が出現した場合、薬原性精神症状がはっきり除外できてから、いわゆるICU シンドロームと診断すべきである。

参考文献

- 1) 黒澤尚：ICU シンドローム，ICU と CCU 9：613～619，1985
- 2) 川上澄，石岡昭：医原病，内科 47：577～581，1981
- 3) Foldes FF, Molloy R, McNall PG, et al. : Comparison of toxicity of intravenously given local anesthetic agents in man. JAMA 172：1493～1498，1960
- 4) Henann NE, Carpenter DU, Janda SM : Famotidine-associated mental confusion in elderly patients. Drug Intell Clin Pharm 22：976～978，1988
- 5) Cerra FB, Schentag JJ, McMillen M, et al. : Mental status, the intensive care unit, and cimetidine. Ann Surg 196：565～570，1982
- 6) Tune LE, Damlouji NF, Holland A, et al. : Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. Lancet 2：651～653，1981
- 7) Gershon ES, Goldstein RE, Moss AJ, et al. : Psychosis with ordinary doses of propranolol. Ann Int Med 90：938～939，1979
- 8) Eisendrath SJ, Gershengorn KN, Unger R : Digoxin-induced organic brain syndrome. Am Heart J 106：419～420，1983
- 9) Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, et al. : An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. JAMA 242：623～632，1979
- 10) Feldman M, Burton ME : Histamine₂-receptor antagonists. N Engl J Med 323：1672～1680，1990
- 11) 黒澤尚：ICU でみられる精神症状への対応，ICU と CCU 10：123～129，1986

著者連絡先 鈴木隆雄
〒640 和歌山県和歌山市小松原通4-20
和歌山赤十字病院麻酔科

A Drug-Induced Psychiatric Disturbance in 4 ICU Patients

Takao SUZUKI, Toshihide TSUJIMOTO, Takeshi YOSHIYAMA,
Yoshiaki KAWAGUCHI, Takayoshi SOHGAWA, Tatsuyuki KINOSHITA

Department of Anesthesiology, Wakayama Red Cross Hospital

Many kinds of drugs are used for patients in the ICU. There is a drug-induced psychiatric disturbance as the side effect (adverse reaction) of these drugs. This may be regarded as an ICU syndrome.

We have reported four cases of psychiatric disturbance induced by lidocaine, famotidine, atropine sulfate, digoxine, or propranolol.

It is important to rule out a drug-induced psychiatric disturbance, when an ICU syndrome is suggested.

The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia Vol. 12 No.3, 1992