ネオスチグミン長期内服によるコリン作動性クリーゼの1例

大邊 寛幸 小張 祐介 遠山 昌平
小林 正和 小林 道生 石橋 悟

石巻赤十字病院救命救急センター (〒986-0861 宮城県石巻市蛇田西道下71)

Key words: ①neostigmine bromide, ②cholinergic crisis, ③anti-cholinesterase poisoning

はじめに

ネオスチグミン臭化物はコリンエステラーゼ阻害薬の一種であり、重篤な副作用としてコリン作動性クリーゼが知られているが、本邦のみならず海外でもその症例報告はない。今回、ネオスチグミン臭化物長期内服によるコリン作動性クリーゼの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：76歳，男性。身長172 cm，体重72 kg。

既往症：胸髄症術後の排尿障害に対してネオスチグミン臭化物30 mg/dayを2年前から内服。

現病歴：7日前より下痢をしていた。入院当日に冷汗と痰がらみが出現し、吸引が頻回必要となり、低酸素血症と意識障害も出現した。その後、初期波形がPEA (pulseless electrical activity) の心肺停止となったが、10分後に自己心拍再開し、当院に救急搬送された。

当院到着時：JCS 300，血圧64/37 mmHg，脈拍50/min・整，SpO₂ 98%（バッグバルブマスク換気下）。両側縮瞳 (pin-point pupils)，浅く弱い自発呼吸，多量の口腔内気道分泌物，流涎，流涙，著明な全身の発汗，下痢を認めた。動脈血ガス分析では，バッグバルブマスク純酸素換気下でpH 6.847，PaCO₂ 111 mmHg，PaO₂ 65.7 mmHgと2型呼吸不全を呈していた。生化学検査ではクレアチニン1.55 mg/dlの腎機能障害が

あり，血清コリンエステラーゼ値は16 U/l（基準値185～431 U/l）と異常低値を認めた。胸部X線写真では両肺野に浸潤影を認めた。頭部CTでは皮髄境界は一部不明瞭であった。簡易薬物スクリーニングキット (Triage®DOA，シスメックス) では全て陰性であった。

入院後経過：呼吸不全に対して気管挿管を施行したが，気道分泌物著明のために頻回の吸引が必要であった。徐脈は速やかに改善したが，血圧低下が著しく大量補液とカテコラミン投与を施行した。当初は有機リン中毒を疑い，胃洗浄，活性炭下剤投与，プラリドキシムヨウ化物1,000 mg/day投与を行った。しかし胃内容物は刺激臭がなく，前医長期入院中のベッド上生活で有機リンを摂取する病歴も聴取できなかった。そこで，ネオスチグミン臭化物30 mg/dayの長期内服歴からコリン作動性クリーゼを疑った。呼吸は徐々に改善し，第6病日にはP/F比200まで改善した。第8病日，瞳孔は正常となり口腔内気道分泌物も減少した。第16病日，血清コリンエステラーゼ値は124 U/lまで上昇した (Fig. 1)。第16病日，低酸素脳症による意識障害に対して気管切開を施行した。その後も意識障害が遷延し，1ヶ月時のcerebral performance category (CPC)，4，6ヶ月時のCPCともに3であった。血中・尿中農薬スクリーニング検査結果は有機リンを含め全て陰性であり，本症例はコリン作動性クリーゼと確定診断した。

A case of cholinergic crisis induced by long-term use of neostigmine bromide

Hiroyuki Ohbe, Yusuke Kobari, Shohei Toyama, Masakazu Kobayashi, Michio Kobayashi, Satoru Ishibashi

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Ishinomaki Red Cross Hospital (71 Hebita-nishimichinoshta, Ishinomaki, Miyagi 986-0861, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2017;24:149-50.

Fig. 1 Clinical course after admission
ChE, cholinesterase; Nad, noradrenaline; PAM, pralidoxime iodide.

考 察

ネオスチグミン臭化物はコリンエステラーゼを一時的に不活性化して、間接的にアセチルコリンの作用を増強させる薬剤であり、重症筋無力症や術後の便秘、排尿困難に対して投与される薬剤である。ネオスチグミン臭化物による副作用は、181例中7例(3.9%)に認められ、腹痛、悪心、嘔吐、発汗、下痢、流涎と報告されているが、重篤な副作用であるコリン作動性クリーゼの報告はいまだない¹⁾。コリン作動性クリーゼは、過剰なアセチルコリンによる上記の一連した全身の副交感神経刺激症状の結果として、呼吸不全や意識障害を併発した重症例と定義される²⁾。

コリン作動性クリーゼ発生の危険因子は高齢者、低体重、腎機能障害、肝機能障害、脱水、低栄養とされる³⁾。本症例においては、コリン作動性症状である下痢・嘔吐などの消化器症状が腎前性腎不全を招き、中毒症状をさらに増悪させ、重篤なコリン作動性クリーゼを発症し、重い後遺障害を残す結果となったと考えられた。

同じコリンエステラーゼ阻害薬であるジスチグミン臭化物ではコリン作動性クリーゼが多く報告されている⁴⁾。その理由として、同じ腎排泄だが半減期が4.47時間対0.87時間と長いこと、内服している患者数がジスチグミン臭化物の方が圧倒的に多いことが挙げられる^{1),4)}。

宮下らはジスチグミン臭化物内服患者において、血清コリンエステラーゼ残存率が50%以下に低下する

とコリン作動性症状発現の危険性が生じ、10%以下では呼吸困難、肺水腫、呼吸筋麻痺、昏睡など重篤な症状を呈すると報告している⁵⁾。本症例における血清コリンエステラーゼ残存率は約8%であった。下痢などの消化器症状が出現した時点で早期に血清コリンエステラーゼ値を測定することにより、慢性中毒を早期に見つけ、致命的合併症を防ぎ得た可能性がある。

本症例は、縮瞳などの症状と血清コリンエステラーゼ低値から有機リン中毒を疑った。有機リン剤・カーバメート剤はコリンエステラーゼ阻害作用を示し、コリン作動性クリーゼと臨床経過が酷似し、診断に苦慮したとの報告がある⁶⁾。初療での有機リン中毒との鑑別には有機リン摂取についての病歴の聴取と、胃内容物の強い刺激臭が有用と考えられている³⁾。

結 語

ネオスチグミン長期内服によるコリン作動性クリーゼの1例を経験した。急性呼吸不全を呈するコリンエステラーゼ阻害薬内服者は、コリン作動性クリーゼを鑑別に想起する必要がある。

本論文の要旨は、第43回日本集中治療医学会学術集会(2016年、神戸)にて発表した。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 塩野義製薬. 医薬品インタビューフォーム, ネオスチグミン臭化物散ワゴスチグミン®散(0.5%). 2016年12月改訂(改訂第11版).
- 2) 高橋美琴, 生方 智, 佐藤栄三郎, 他. 急性呼吸不全を呈した臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼ症例に関する検討. 日呼吸会誌 2011;49:877-84.
- 3) 小野寺 誠. ジスチグミン臭化物の急性中毒. 中毒研究 2008;21:161-7.
- 4) 鳥居薬品. 医薬品インタビューフォーム, ジスチグミン臭化物錠ウブレチド®錠5mg. 2014年2月改定(第8版). Available from: http://www.torii.co.jp/iyakuDB/date/if/if_ubr_t.pdf
- 5) 宮下理恵子, 大羽美津子, 小島康宏. 臭化ジスチグミンの適正使用を目指して —コリン作動性クリーゼ回避の取り組み—. 日病薬師会誌 2002;38:1261-3.
- 6) 新谷 裕, 箱田 滋, 木内俊一郎. 臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼを発症した前期高齢認知症患者の1例. 日臨救急医会誌 2009;12:453-7.

受付日 2016年 4月 7日

採択日 2016年 9月 13日