薬剤性QT延長に対してintravenous lipid emulsion (ILE)を行った2症例

金尾 邦生*¹ 高橋 宏行*¹ 木村 慎一*¹
土井 賢治*² 田熊 清継*²

*¹ 済生会横浜市東部病院集中治療科 (〒230-8765 神奈川県横浜市鶴見区下末吉3-6-1)

*² 川崎市立川崎病院救急科 (〒210-0013 神奈川県川崎市川崎区新川通12-1)

Key words: ① ILE (intravenous lipid emulsion), ② QT prolongation

はじめに

薬剤性QT延長に対してILE (intravenous lipid emulsion) を行った急性薬物中毒の2症例を経験したので報告する。

症 例

【症例1】

42歳, 女性。

現病歴: 夫が室内で倒れていた患者を発見し救急要請。内服薬剤はミアンセリン30 mg, プロメタジン25 mgの2種各75錠, ニトラゼパム10 mg, トリアゾラム0.25 mg, ビペリデン1 mg, クロナゼパム1 mg, ゾルピデム10 mgの5種各25錠と計275錠であった。

来院後経過: 来院時, 意識レベルはGCS 3点 (E1V1M1), 血清電解質に異常値なし。下顎呼吸であり, 血液ガスで著明な呼吸性アシドーシスを認め, 気管挿管, 胃洗浄, 活性炭投与を施行した。来院直後の12誘導心電図で補正QT間隔 (corrected QT interval, QTc) 639 msecと延長を認めた。原因薬物としてミアンセリン, ニトラゼパムを疑い, 夫からinformed consent (IC) 取得の上, ILEを施行した。脂肪乳剤 (イントラリポス20%) の投与量は日本麻酔科学会ガイドラインに準じた¹⁾。投与後30分で意識はGCS 10点 (E3VTM6) まで回復した。来院後3時間の心電図でQTc 396 msecと改善を認めた (Fig. 1a)。同日緊急入

院となったが, 意識レベルは急速に改善, 自己抜管し, 看護師へ暴力などがあり, 同日自己退院した。

【症例2】

49歳, 男性。

現病歴: 友人が室内で倒れている患者を発見し救急要請。内服薬剤はオランザピン5 mgを217錠, ロラゼパム0.5 mgを120錠と合計337錠であった。

来院後経過: 来院時, 意識レベルはGCS 3点 (E1V1M1), 血清電解質に異常値なし。モニター上, 多形性心室性期外収縮が多発していた。12誘導心電図でQTc 595 msecと延長を認めた。原因薬物としてオランザピンを疑い, ILEを施行した。患者に家族はなくICは行えなかったが, 致死的不整脈に移行する可能性が高いと考え医師の判断で施行した。投与量は症例1と同様であった¹⁾。投与後30分の心電図でQTc 474 msecと改善を認めた (Fig. 1b)。意識レベルはGCS 8点 (E1V2M5) まで改善したが, 急速に覚醒するまでには至らなかった。第7病日に軽快退院した。

2症例ともQTcの計算はT波の終点が明瞭なII誘導にて用手的にBazett法を用い, 連続する3波形の平均値を示した。

考 察

ILEはWeinbergらがラットのブピバカイン中毒に対して有効性を示し²⁾, その後, 他の薬物中毒での症例報告が相次いだ³⁾。

Two cases of drug induced QT prolongation treated with intravenous lipid emulsion

Kunio Kanao *¹, Hiroyuki Takahashi *¹, Shinichi Kimura *¹, Kenji Doi *², Kiyotsugu Takuma *²

*¹ Department of Critical Care Medicine, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital (3-6-1 Shimosueyoshi, Tsurumi-ku, Yokohama, Kanagawa 230-8765, Japan)

*² Department of Emergency Medicine, Kawasaki Municipal Hospital (12-1 Shinkawadori, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-0013, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2017;24:353-4.

Fig. 1 Electrocardiograms on admission and after intravenous lipid emulsion of case 1(a) and case 2(b)

脂溶性の高い薬物に対して有効であり、オクタノール/水分配係数(log P)が2を超える薬物が適応とされる³⁾。

作用機序として、中毒物質が脂肪乳剤に取り込まれるとされるlipid sink説、脂肪乳剤によって心筋ミトコンドリア内の脂肪酸代謝を改善させるとされるfatty acid metabolism説、脂肪乳剤により心筋カルシウムチャンネルが活性化され心筋収縮力を改善させるとされるion channel modulation説などがある⁴⁾。

症例1ではミアンセリン、ニトラゼパムにQT延長の副作用が報告されており、それぞれのlog Pは4.26, 2.25であった。症例2ではオランザピンにQT延長の副作用が報告されており、log Pは2.8であった。いずれの薬剤も脂溶性が高く、ILEの効果が期待できると考えられた。

2症例とも来院時の血液検査で電解質に異常はなく、いずれの被疑薬も血中半減期が20～30時間程度と長い薬剤であったが、ILE施行後に短時間で大幅にQT延長が改善しており、ILEによる効果と考えられた。

QT延長は2症例とも速やかに改善したが、症例2では意識状態の著明な改善は認めなかった。症例1では人工呼吸により呼吸性アシドーシスが補正された影響も大きいと考えられる。Fatty acid metabolism説によれば、中枢神経ニューロンには脂肪酸代謝に限界があるため同説のみでは神経系への作用は説明できないとされており³⁾、QT延長のみ速やかに改善した症例2では上述のion channel modulation説の作用機序の方が解釈としては妥当とも考えられるが、実際には複数の作用機序が併存していると考えられる。

症例1では呼吸停止寸前であり、モニター上、著明なQT延長を認めた点、症例2ではモニター上、多形性心室性期外収縮が多発していた点から、速やかに解毒する必要があると考え、ILEを第1選択として施行したが、QT延長に対しての標準的治療(マグネシウム投与など)を先に行うべきであった。本症例では明らかな合併症は認めなかったが(症例1は自己退院したが

後日再度過量服薬で搬送された際の検査で異常は認めなかった)、ILEの安全性に関する検討は十分ではなく、ILE施行後に心停止となった例、ARDS(acute respiratory distress syndrome)、急性肺炎を生じた例³⁾などの有害事象の報告もあり、適応に関しては慎重に考慮する必要がある。現状では、ILEは標準的治療が無効な場合に行うべき治療である⁴⁾。またlipid sink説では、ILE後に再分布により薬物の血中濃度が再上昇する可能性が指摘されており⁴⁾、留意すべき点である。さらに、ILE後早期に消化管からの薬物吸収が増加する可能性もあり⁴⁾、活性炭投与も併せて検討すべきである。

ILEの症例報告の多くはショック、心停止に対しての報告であるが、本報告では薬剤性QT延長に対してILEを行った。標準的治療に先行してILEを行った点など反省点はあるが、薬剤性QT延長に対してILEが有効である可能性が示唆された。

本症例の要旨は、第42回日本集中治療医学会学術集会(2015年、東京)において報告した。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 公益社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン改訂第3版 VII 輸液・電解質液. Available from: http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication_4-7_20161125.pdf
- 2) Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5.
- 3) Cao D, Heard K, Foran M, et al. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. *J Emerg Med* 2015;48:387-97.
- 4) Cave G, Harvey MG. Should we consider the infusion of lipid emulsion in the resuscitation of poisoned patients?. *Crit Care* 2014;18:457.

受付日 2015年11月27日
採択日 2016年11月7日