

した後に、どのタイミングで持続静注を止めるのか、あるいは経口薬に如何に移行すべきかが、さらなる検討課題である。

坂本 篤裕

日本医科大学麻酔科学講座

(〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5)

Short-acting β_1 selective blocker in the treatment of postoperative atrial fibrillation

Key words: ①landiolol, ②perioperative management, ③atrial fibrillation

Atsuhiko Sakamoto

Department of Anesthesiology, Nippon Medical School
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

J Jpn Soc Intensive Care Med 2011;18:171~172.

文 献

- 1) Shrivasta R, Smith B, Caskey D, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: does prophylactic therapy decrease

- adverse outcomes associated with atrial fibrillation. J Intensive Care Med 2009;24:18-25.
2) De Decker K, Jorens PG, Van Schil P. Cardiac complications after noncardiac thoracic surgery: an evidence-based current review. Ann Thorac Surg 2003;75:1340-8.
3) 鈴木 聡, 森松博史, 江木盛時, 他. 食道癌術後の難治性発作性心房細動に対して塩酸ランジオールを使用した7例の検討. 日集中医誌 2011;18:215-20.
4) Jongnarangsin K, Oral H. Postoperative atrial fibrillation. Med Clin North Am 2008;92:87-99.
5) Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? Ann Surg 1997;226:501-11.
6) Dunning J, Treasure T, Versteegh M, et al. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:852-72.
7) 小川 龍監修, 清野清彦, 坂本篤裕編. 周術期における β 遮断薬の使い方: 内科的使用から超短時間作用型 β 遮断薬の応用まで. 東京: 真興交易医書出版部; 2004.
8) Iguchi S, Iwamura H, Nishizaki M, et al. Development of a highly cardioselective ultra short-acting beta-blocker, ONO-1101. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1992;40:1462-9.
9) Hoeks SE, Scholte Op Reimer WJ, van Urk H et al. Increase of 1-year mortality after perioperative beta-blocker withdrawal in endovascular and vascular surgery patients. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33:13-9.

受付日2010年5月28日

採択日2010年5月30日

今号のハイライト②

日集中医誌 2011;18:172~175.

三環系抗うつ薬中毒と急性呼吸不全

はじめに

急性薬物中毒により急性呼吸不全を呈する患者は、しばしば救急・集中治療の対象となることから、各薬物の作用や合併症への知識は診療を進める上で必須となる。中でも、向精神薬は本来の中枢機能抑制により高頻度で合併する誤嚥性肺臓炎・肺炎に加えて、それぞれの薬剤が有する呼吸・循環抑制作用も加わるため、それぞれの薬理作用と体内動態に対する十分な理解が必要である。

三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant, TCA) による急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress

syndrome, ARDS) については、1980年~1990年代にかけての海外での症例報告が散見されるが、本邦での報告は非常に乏しく、その意味で今号の伊藤らの症例報告¹⁾は貴重である。本稿では、TCAを中心とした抗うつ薬とARDSの関連について文献的考察をふまえ解説する。

三環系抗うつ薬 (TCA)

1957年にKlineらが抗結核薬iproniazideの抗うつ作用を見出し、抗うつ薬の歴史が始まった。1958年にKuhnがimipramineの抗うつ作用を発見し、1959年にimipramineが三環系抗うつ薬として臨床使用さ

れるようになった。抗うつ薬の作用機序は「モノアミン仮説」に基づいている。すなわち、うつ病は神経末端のシナプス小胞から放出されるモノアミン（セロトニン、ノルアドレナリン）が枯渇した状態であるため、脳内神経細胞末端でのモノアミンの再取り込みを阻害し、シナプス間隙でのセロトニン、ノルアドレナリンの血中濃度を増加させることで、うつ症状を改善すると考えられている。また、神経末端でのモノアミンの分解を抑制し、その濃度を高める目的で開発されたのがモノアミンオキシダーゼ (monoamine oxidase inhibitor, MAO) 阻害薬である。

一方、TCAは $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断作用、ヒスタミンH1受容体遮断作用、ムスカリン性アセチルコリン受容体遮断作用、fast Naチャンネル抑制作用、 γ -amino butyric acid (GABA) 受容体遮断作用があるため、起立性低血圧、便秘、尿閉、緑内障、種々の程度の意識障害、心室内伝導障害(QT延長)、致死性不整脈、心不全、心筋梗塞などの副作用が生じ、重篤な場合は死に至ることもある。

また一方、近年では選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI) の世界的な使用量が増加し、軽症例に加えて中等症～重症例の治療にも使用されるようになってきている。これは、三・四環系抗うつ薬に比べて抗コリン作用、中枢抑制作用、心血管系への作用が少なく、より致死毒性が低いため、基礎疾患などを気にせず投与できることが大きな理由と思われる²⁾。ただしSSRI, SNRIも、セロトニン症候群や大量服用時の意識障害に注意を必要とする。

TCAによる急性中毒

過量服薬による救急搬送患者の診療において、TCA服薬状況の確認は重要である。本人や現場の状況からの情報収集が困難な場合でも、うつ病などの精神障害の病歴やTCA処方歴のある患者に意識障害を伴うQRS幅延長(>100 msec)やQTc時間延長、心室性不整脈の出現を認めたら、TCAの急性中毒を疑う。ここでは、TCA中毒に特徴的な症状と、抗うつ薬による一般的な合併症の二つにわけて説明する。

1) 特徴的な症状とその対処

TCA中毒の主な死亡原因は、致死性心室性不整脈、ショック、痙攣重積、昏睡による呼吸抑制である³⁾。一般的な成人の中毒量の目安は10 mg/kg以上、致死量の目安は20 mg/kg以上とされる⁴⁾。致死性不整脈

や心室内伝導障害の発症原因は、TCAが心筋やHis-Purkinje組織に対しVaughan-Williams分類のIa群抗不整脈薬と同様にNaチャンネル抑制作用を有するためである⁵⁾。そのため、不整脈に対して、キニジン、ジソピラミド、プロカインアミドの使用は禁忌である。さらに心筋抑制と抗アドレナリン作用によりショック状態に至る⁶⁾。これらの症状か、QRS幅やQTc時間の延長がみられた場合には、速やかに炭酸水素ナトリウムを1~2 mEq/kg静注し、動脈血pH 7.50~7.55を目標に血液のアルカリ化を行い⁷⁾、輸液負荷に反応しない低血圧に対しては $\alpha 1$ アゴニスト(ノルアドレナリン)を使用する。

痙攣に対しては、ベンゾジアゼピン投与を行う。前述のごとくTCAはGABA受容体遮断作用があるため、GABA受容体アゴニストであるベンゾジアゼピン系薬剤が有効であると考えられる。逆の理由から、TCAが疑われる患者に対するフルマゼニルの使用は相対的禁忌と考えられる。また、痙攣に対して一般的に使用されるフェニトインはIb群抗不整脈薬であるため、TCA中毒患者への使用は控える。

中枢性呼吸抑制に対しては、タイミングを逸することないように気管挿管を行う。

TCA過量服薬から症状発症までの時間に関する観察研究では、痙攣や致死性不整脈は全て6時間以内に発生していたとの報告があり⁸⁾、中毒量を服用していれば無症状でも6時間の心電図モニター下の経過観察、中毒症状があれば24時間は入院させて心電図モニター下での管理を行う。

2) 一般的合併症

抗うつ薬や睡眠導入薬による急性中毒では、前述の薬理作用の結果から合併症が生じうる。時として合併症の方が重症で、致死的な状態となることがある。 $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断作用による血管拡張、ヒスタミンH1受容体遮断作用による意識障害が主たる原因と考えられるが、これらが複合的に作用し、誤嚥性肺臓炎・肺炎、低体温症、低血圧、筋挫滅症候群などの病態が生じる。

特に誤嚥性肺臓炎・肺炎は、急性中毒の合併症として頻度、致死率とも高く、注意を要する。誤嚥性肺臓炎は、意識障害から胃酸を誤嚥して起こる化学性肺炎であるのに対し、誤嚥性肺炎は、口腔内細菌による二次的細菌感染に起因する。ICUに入室した誤嚥性肺臓炎・肺炎患者の29~50%が過量服薬によるものであったとの海外の報告もある^{9)~11)}。Isbisterら¹²⁾の急性薬物中毒患者4,562人に対する後ろ向きコホート研究では、誤嚥性肺臓炎の発生率は1.6%であり、誤嚥

Table 1 透過性肺水腫の原因(文献13より改変引用)**直接的傷害**

・吸入, 吸引

煙, 有毒化学物質, NO₂(silo-filler's disease, 屋内スケートリンクで製氷車使用中), SO₂, CO, オゾン, NH₃, Cl₂, フォスゲン吸入, コカイン吸入, 催涙物質曝露(唐辛子スプレー, 催涙ガス, Mace®), 胃液吸入, ポリマー蒸気(ポリテトラフルオロエチレン), 硝酸ミスト吸入, 高濃度酸素, 水(溺水), その他の環境的・工業的・化学性ガス曝露

・薬剤・化学物質

バラコート, ヘロイン・モルヒネ, サリチル酸剤, プレオマイシン, アミオダロン, エチレングリコール, リチウム, エスクロルビノール, ポリエチレングリコール, メサドン, ケタミン依存症, プロボキシフェン, イブプロフェン(AIDS患者), パクリタキセル(乳癌患者, 静水圧性肺水腫の可能性), 低分子デキストラン, カルバメート・有機リン, H₂O₂, コカイン・アンフェタミン, ゲミシタピン, オレイン酸エタノールアミン, ベラパミル過量, ハイドロクロロサイアザイド, 子宮収縮抑制薬(リトドリン, テルブタリン), エルゴメトリン(性器出血に対し使用, 静水圧性肺水腫の要素), 三環系抗うつ薬(静水圧性の要素), トリアゾラム, IL-2(転移癌に使用, 透過性・静水圧性両者による肺水腫), 舌下ブプレノルフィン, サソリ刺傷, オコゼ刺傷, 紅茶キノコ(kombucha), 他の様々な薬剤・毒物

・感染症

ウイルス(ハンタウイルスなど), リケッチア, 細菌性(腸チフスなど), バベシア症, 真菌性, 結核性, 寄生虫性(カリニ, マラリア)

・その他

脂肪塞栓, 羊水塞栓, 空気塞栓, 潜函病, 肺挫傷, 造影薬, 胸郭への放射線照射, 慢性好酸球性肺炎

間接的傷害

Sepsis, アナフィラキシー, 多発外傷, 大量輸血, 抗リンパ球免疫グロブリン療法, DIC, 肺炎, 褐色細胞腫, 糖尿病性ケトアシドーシス, 心臓バイパス術後, 高地, 肺再膨張性, 神経原性, 鎌状赤血球症, 高体温, 低体温, 低ナトリウム血症性脳症, 子癇, 骨髄移植, 極端な運動, 腫瘍崩壊症候群(TLS)

AIDS, acquired immune deficiency syndrome; DIC, disseminated intravascular coagulation; IL-2, interleukin-2; TLS, tumor lysis syndrome.

性肺臓炎を合併した患者の方が非合併患者に比べて有意に死亡率が高かった(8.5% vs. 0.4%, odds ratio: 23, 95% confidence interval: 9~60, $P < 0.0001$)と報告している。また興味深いことに, TCAは他の薬剤と比較して, 誤嚥性肺臓炎の合併を高率に認め(19% vs. 7%, $P < 0.001$), 多変量解析の結果では, 誤嚥性肺臓炎の合併にはTCAが独立した予測因子の一つであるとしている。すなわち意識レベル低下, 嘔吐, 痙攣にかかわらず, TCA自体が誤嚥のリスク因子である可能性がある。しかし, 考察でも述べられているが, この後ろ向き観察研究における誤嚥性肺臓炎・肺炎の定義には「急性薬物中毒後の呼吸不全」が含まれており, 伊藤らの報告のように, 急性肺損傷(acute lung injury, ALI)がTCA自体により惹起されている可能性も否定できない。

TCAとALI/ARDS

基礎疾患を有し, ①急性発症, ②胸部X線で両側浸潤影, ③肺動脈楔入圧が18 mmHg以下または左心房圧上昇の臨床所見がない, の3項目を満たす場合に, ALI(P/F比 ≤ 300)・ARDS(P/F比 ≤ 200)と診断さ

れる。その病態は透過性肺水腫であり, 心不全などによる静水圧性肺水腫と区別される。しかし, この診断基準には原因や多臓器不全の有無が含まれておらず, 臨床的にはこれらを考慮して治療を進める必要がある。また臨床的には静水圧性肺水腫を合併する場合もあり, 必ずしも鑑別は容易でない。Table 1¹³⁾に示す如く, 透過性肺水腫の原因は直接的, 間接的の二つに大別でき, TCAも直接的原因の一つと考えられているが, 静水圧性の要因も否定はできないとされる。伊藤らも述べているように¹⁾, TCAによるARDS発症例の海外の報告は散見され, ラット肺分離モデルにおいてもTCAであるamitriptylineが用量依存性に気管収縮と肺血管収縮から肺うっ血を引き起こすとの報告もある¹⁴⁾。またSvensらの報告¹⁵⁾では, amitriptylineによりもたらされる急性の肺機能障害へのendothelin-1, 血小板活性化因子, プロテインキナーゼの関与を示唆している。

一方でマウスendotoxin-induced ALIモデルにおいて, imipramineは, 炎症性サイトカインであるtumor necrosis factor (TNF)- α ・interleukin (IL)-6や好中球遊走化の指標としてのmyeloperoxidase (MPO) 活性

を抑制し、肺保護的に作用する。すなわち、前述の報告とは逆に、imipramineがARDS改善に対して有効な可能性を示唆する最近の報告もみられ¹⁶⁾、その因果関係は明らかでない。

今号に掲載された伊藤らの報告¹⁾は、希死念慮によるTCA過量服薬患者の入院経過中に併発した急性呼吸不全の症例を提示している。この報告では、clomipramineの血中濃度と血中IL-8値の推移に注目し、急性呼吸不全の原因がTCAによる直接的傷害であった可能性を推測している。しかし、IL-8はあくまで炎症の程度の表す指標に過ぎず、TCAの直接作用によりALI/ARDSが発症したと結論するには、TCA中毒の主要な合併症である心機能低下による心原性肺水腫や誤嚥性肺臓炎・肺炎を慎重に除外する必要がある。心機能については、経胸壁心エコーによる心機能評価、体液量評価、血中brain natriuretic peptide (BNP)測定に加えて、これらで判断がつかず、病態が重篤な場合は、さらに右心カテーテルによる肺動脈楔入圧の測定も必要かもしれない。さらに、誤嚥性肺臓炎・肺炎を否定することは、薬物服用直後を除き困難な場合が多い。いずれにしろ、TCAをはじめとする急性中毒患者の診療に際しては、ALI/ARDSなどの重症病態に移行する可能性を常に念頭に置き、適切な検査とこれに基づく治療を行う必要がある。

林田 敬, 藤島清太郎
慶應義塾大学医学部救急医学教室
(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35)

Acute respiratory failure induced by tricyclic antidepressants

Key words: ①tricyclic antidepressants, ②acute respiratory failure, ③drug overdose

Kei Hayashida, Seitaro Fujishima
Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

J Jpn Soc Intensive Care Med 2011;18:172~175.

文 献

- 1) 伊藤敏孝, 武居哲洋. 三環系抗うつ薬の大量服用後発症した急性呼吸促進症候群の1例. 日集中医誌 2011;18:221-5.
- 2) 日本中毒学会編. 急性中毒標準診療ガイド. 東京: じほう; 2008.
- 3) Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila) 2007; 45: 203-33.
- 4) 上條吉人. 急性中毒(致死性). 臨精医 2007;36(増刊):271-5.
- 5) Connolly SJ, Mitchell LB, Swerdlow CD, et al. Clinical efficacy and electrophysiology of imipramine for ventricular tachycardia. Am J Cardiol 1984;53:516-21.
- 6) Reiter M. Calcium mobilization and cardiac inotropic mechanisms. Pharmacol Rev 1988;40:189-217.
- 7) Hutchinson MD, Traub SJ. Tricyclic antidepressant poisoning. UpToDate. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=EURRdC/Ho8wVg>
- 8) Foulke GE, Albertson TE, Walby WF. Tricyclic antidepressant overdose: emergency department findings as predictors of clinical course. Am J Emerg Med 1986;4:496-500.
- 9) Leroy O, Vandenbussche C, Coffinier C, et al. Community-acquired aspiration pneumonia in intensive care unit: Epidemiological and prognosis data. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1922-9.
- 10) Mier L, Dreyfuss D, Darchy B, et al. Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? A prospective evaluation using a protected specimen brush and quantitative cultures. Intensive Care Med 1993;19: 279-84.
- 11) Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. Chest 1999;115:178-83.
- 12) Isbister GK, Downes F, Sibbritt D, et al. Aspiration pneumonitis in an overdose population: frequency, predictors, and outcomes. Crit Care Med 2004;32:88-93.
- 13) Fraser RS, Müller NL, Colman NC, et al. Fraser and Paré's Diagnosis of Diseases of the Chest, 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999.
- 14) Dahlin KL, Låstbom L, Blomgren B, et al. Acute lung failure induced by tricyclic antidepressants. Toxicol Appl Pharmacol 1997;146:309-16.
- 15) Svens K, Ryrfeldt A. A study of mechanisms underlying amitriptyline-induced acute lung function impairment. Toxicol Appl Pharmacol 2001;177:179-87.
- 16) Yang J, Qu JM, Summah H, et al. Protective effects of imipramine in murine endotoxin-induced acute lung injury. Eur J Pharmacol 2010;638:128-33.

受付日 2010年 5 月 27 日
採択日 2010年 5 月 28 日