

麻痺性イレウスが関与したと思われた臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼの一例

櫻井 聖大 山田 周 北田 真己 橋本 聡
橋本 章子 木村 文彦 原田 正公 高橋 毅

要約：臭化ジスチグミン(ウブレチド[®], 鳥居薬品)は排尿困難に使用されるコリンエステラーゼ阻害薬である。重篤な副作用としてコリン作動性クリーゼを起こすことが報告され、その使用量は制限されるようになった。ただ、その後もコリン作動性クリーゼの報告は散見される。我々は、重症肺炎とそれに伴う麻痺性イレウスからショックに至った症例を経験した。当初は敗血症性ショックを疑ったが、臭化ジスチグミンを内服していたことと、コリンエステラーゼ活性の著明な低下を伴っていたことから、コリン作動性クリーゼによるショックが考えられた。臭化ジスチグミンはその大半が便中に排泄されることから、麻痺性イレウスのように消化管蠕動が低下している場合には血中濃度が上昇し、コリン作動性クリーゼを起こす可能性があり注意が必要と思われた。

Key words: ① distigmine bromide, ② paralytic ileus, ③ cholinergic crisis

はじめに

臭化ジスチグミン(ウブレチド[®], 鳥居薬品)は排尿困難や重症筋無力症に使用されるコリンエステラーゼ(cholinesterase, ChE)阻害薬だが、コリン作動性クリーゼを起こすことが報告されるようになり、排尿困難における使用量が制限されるようになった。しかし、その後もコリン作動性クリーゼの報告は散見され、重症度ゆえに忘れてはならない合併症である。我々は、重症肺炎とそれに伴う麻痺性イレウスからショックに至った症例を経験した。当初は敗血症性ショックを疑ったが、臭化ジスチグミンを内服していたことと、血清ChE活性が著明に低下していたことから、コリン作動性クリーゼと診断した。コリン作動性クリーゼの発症に麻痺性イレウスが関与したと思われたので報告する。

症 例

症例：62歳，男性。

既往歴：2型糖尿病と高血圧で内服加療中。脳梗塞の既往があり、神経因性膀胱に対して2ヵ月前からウ

ブレチド[®]5 mg/dayの内服が開始された。意思疎通は問題なく、軽度の嚥下障害のため経口摂取と経管栄養を併用されていた。

現病歴：脳梗塞後のリハビリ目的に前医に入院中。もともと便秘気味で、前日に浣腸されていた。某日夕方までは著変なく、夕方の経管栄養も投与されたが、20時頃に突然ショックと呼吸不全を来した。酸素投与やドパミン投与されるも改善なく、翌日の昼に当院に転院となった。

来院時現症：意識レベルはGlasgow coma scale (GCS) 10点 (E3V2M5)、瞳孔は両側2.5 mmで対光反射は鈍であった。ドパミン10 μg/kg/min投与下で血圧113/44 mmHg、心拍数60 /min、リザーバーマスクにて酸素10 l投与下でSpO₂は100%であった。両肺野にcoarse crackleを聴取し、腹部聴診で腸蠕動音は消失し、腹部膨満を認めた。発汗著明で流涎も多かった。

画像所見：胸腹部CTでは両肺にびまん性の浸潤影を認め、誤嚥性肺炎が疑われた。小腸は拡張し、身体所見と併せて麻痺性イレウスと思われた (Fig. 1)。

血液検査：CRP 6.48 mg/dl, WBC 14,500 /μlと炎

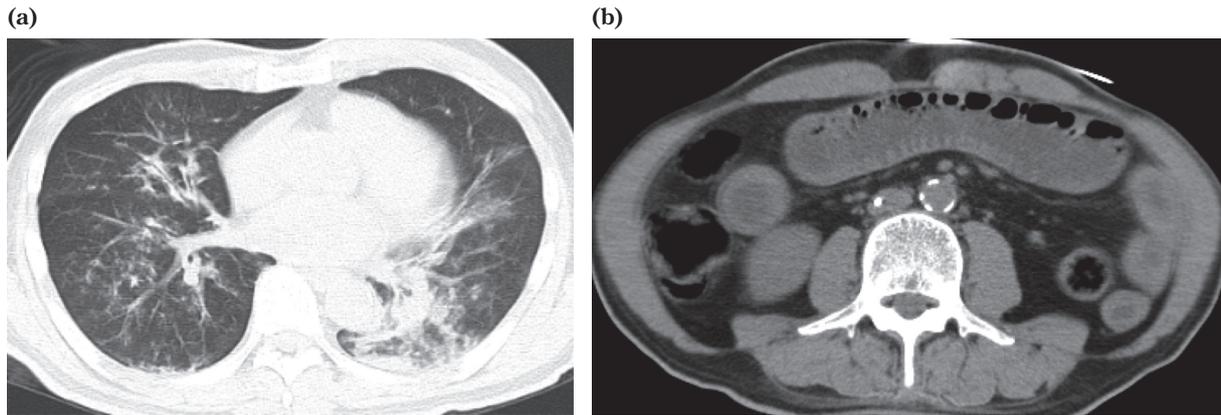


Fig. 1 Chest and abdominal CT on admission
 (a) Chest CT shows infiltrative shadow and granular shadow on lung fields.
 (b) Abdominal CT shows expansion of the small intestine.

症所見を認め、血清ChEは7 IU/lと著明に低下していた。Blood urea nitrogen (BUN) 33 mg/dl, Cr 1.03 mg/dlと軽度の腎機能障害を認めた。発症前のCrは0.3 mg/dl程度であり、血液濃縮所見を認めたため、腎前性の腎機能障害が疑われた。動脈血液ガス分析では酸素10 l投与下にpH 7.350, PaO₂が71.0 mmHg, PaCO₂が35.0 mmHg, BEが-5.5 mmol/l, lactateは5.4 mmol/lと高度のI型呼吸不全と乳酸アシドーシスを認めた。

来院後経過：血圧の変動が顕著で、収縮期血圧が150 mmHg台から突然30 mmHg台に低下することが度々であった。プロポフォールで鎮静下に気管挿管し、ICU入室とした。当初は誤嚥性肺炎とそれに伴う麻痺性イレウスによる敗血症性ショックが疑われたため、細胞外液負荷とカテコラミンで循環の維持を試みた。ICU入室時、鎮静下に意識レベルはGCS 3点(E1VTM1), ドパミン15 μg/kg/min, ノルアドレナリン0.05 μg/kg/min投与下で血圧37/22 mmHg, 心拍数53 /min, 瞳孔は縮瞳していた。血圧は不安定で変動が激しく、徐脈であった。ICU入室後に血清ChEが7 IU/lと異常低値であることが判明し、処方薬に臭化ジスチグミンがあったことから、著明な副交感神経症状と併せてコリン作動性クリーゼの診断に至った。

誤嚥性肺炎に対して、人工呼吸器管理下にメロペネム1.5 g/dayとクリンダマイシン1,200 mg/dayの点滴静注を行い、麻痺性イレウスは胃管による減圧を行った。コリン作動性クリーゼには硫酸アトロピンを0.5 mg/hrで持続静注し、適宜ボラス投与も行った。

第2病日には排便を認め、縮瞳も改善。次第に循環動態も安定化したためカテコラミンを漸減、第3病日には終了した。第4病日には硫酸アトロピンも終了し、

呼吸状態も改善したため、同日に人工呼吸器を離脱し、抜管。リハビリを経て、後遺症なく第31病日に紹介元に転院となった。なお、血清ChEは転院時まで正常化しなかった。臨床経過をFig. 2に示す。

考 察

臭化ジスチグミンは可逆的・持続的にChE活性を阻害し、副交感神経支配臓器ではムスカリン様作用が、神経筋接合部ではニコチン様作用が出現する。重症筋無力症や、低緊張性膀胱による排尿困難に適応を持つが、重篤な副作用としてコリン作動性クリーゼが報告されるようになり、2010年3月1日より排尿困難での用量は1日5 mgに制限された¹⁾。

コリン作動性クリーゼの前駆症状は下痢、嘔吐などの消化器症状が多く、その発症時点で臭化ジスチグミンの内服を中止すべきである²⁾。診断に際しては、消化器症状に加えて縮瞳、流涎、徐脈といった副交感神経症状の把握と共に、血清ChE活性を測定する。ChE活性の低下の程度と症状は相関しないとの報告³⁾もあるが、検査は簡便で、補助診断としては有用である⁴⁾。ChEは個体間差が大きく、血清Albumin (Alb)値を用いたChE/Alb比が補助診断や、臭化ジスチグミンの投与量設定に有用との報告もある⁵⁾。

治療は原因物質の除去と対症療法が中心で、可能な胃洗浄や下剤投与を行い、全身管理を行う。硫酸アトロピンは、適切な全身管理のもとでは必須ではないとの報告もあるが⁴⁾、気道分泌物の抑制や徐脈の改善などにつながる可能性があり、筆者は使用すべきと考えている。

臭化ジスチグミンの経口摂取における血中半減期は、α相で4.47±2.03時間、β相で69.5±5.1時間と長

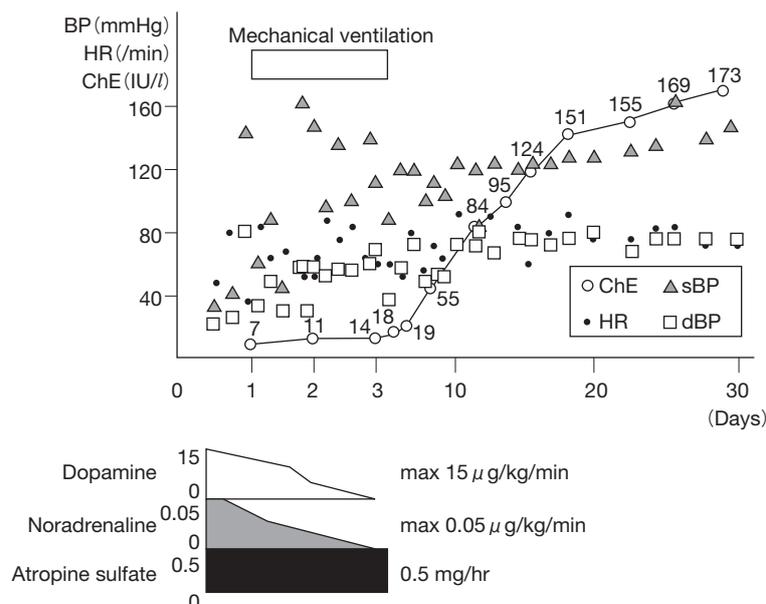


Fig. 2 Clinical course
 ChE, cholinesterase; dBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; sBP, systolic blood pressure.

い。投与216時間までに88.0%が未変化体のまま糞中に排泄され、bioavailabilityが低いことも特徴である。また吸収された臭化ジスチグミンの排泄は85.3%が腎、3.9%は糞中であり⁶⁾、内服により大半が利用されずに糞中に排泄され、吸収された一部の臭化ジスチグミンは主に腎で排泄される。このことから早川らは、腎機能低下時にはコリン作動性クリーゼに注意すべきと注意喚起している⁷⁾。さらにイヌモデルでは、空腹時はmaximum drug concentration (Cmax)が約9.4倍高値であり、絶食で血中濃度は上昇する¹⁾。コリン作動性クリーゼの危険因子として高齢、低体重、腎機能障害、脱水、肝機能障害、低栄養などが指摘されている⁸⁾が、本症例では軽度の腎機能障害と脱水があった。

本症例では、臭化ジスチグミンの服用量は5 mg/dayで、排尿困難における常用量だった。コリン作動性クリーゼの18%は5 mg/dayで発症していたとの報告もあり⁷⁾、常用量でも発症しうることを念頭に置く必要がある。またいつからか詳細は不明だが、本症例では重症肺炎による麻痺性イレウスから消化管蠕動の低下を来し、消化管内で薬剤の停滞を起こしていたと考えられる。状態悪化後の絶食も相まって、臭化ジスチグミンの吸収が亢進し、血中濃度の上昇に影響を与えた可能性がある。具体的に血中濃度とコリン作動性クリーゼ発症との関連を示した報告はないが、用量依存性に発現頻度が増加するとされている¹⁾。今回血中濃度は測定していないが、脱水や腎機能障害といった危

険因子の存在下に麻痺性イレウスを起こしたことで、臭化ジスチグミンの血中濃度が上昇し、コリン作動性クリーゼを来した可能性が考えられた。麻痺性イレウスにより、内服中のフェニトインの血中濃度が普段の6倍以上に上昇したとの報告がある⁹⁾。臭化ジスチグミンとはbioavailabilityが違うため単純に比較はできないが、麻痺性イレウスでの内服薬の体内動態には注意が必要と思われた。全身状態が不良な場合、消化管蠕動の低下や脱水、腎機能低下、絶食などといった状態は珍しくなく、臭化ジスチグミンを投与する際はコリン作動性クリーゼに注意が必要と思われた。

結 語

臭化ジスチグミンの常用量投与でコリン作動性クリーゼを発症した症例を経験した。臭化ジスチグミンの大半が吸収されずにそのまま便中に排泄されることから、麻痺性イレウスなどの消化管蠕動の低下がある場合には排泄遅延から血中濃度の上昇を来し、コリン作動性クリーゼを起こす可能性があり注意が必要である。

本論文の主旨は第40回日本集中治療医学会学術集会(2013年, 長野)で発表した。

本稿の全著者に規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 鳥居薬品. ウブレチド®錠5mg. 医薬品インタビューフォーム改訂第7版. 2011.
- 2) 小野寺 誠. ジスチグミン臭化物によるコリン作動性クリーゼ. 日集中医誌 2011;18:176-7.
- 3) 大中博品, 中村敏明, 矢野良一, 他. ウブレチド®錠. 薬局 2009;60:2631-8.
- 4) 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.
- 5) 刈米和子, 鳥谷佳見, 栗原利和, 他. コリン作動性クリーゼのリスク回避指標の探索. 臨病理 2010;58:972-8.
- 6) Vree TB, Waitzinger J, Hammermaier A, et al. Absolute bioavailability, pharmacokinetics, renal and biliary clearance of distigmine after a single oral dose in comparison to i.v. administration of ¹⁴C-distigmine-bromide in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther 1999;37:393-403.
- 7) 早川峰司, 丸藤 哲, 森本裕二, 他. 常用量のジスチグミンによるコリン作動性クリーゼ. 日救急医学会誌 2001;12:256-60.
- 8) 山中滋木, 藤田一郎, 室田卓之, 他. 臭化ジスチグミン(ウブレチド®)によるコリン作動性クリーゼを呈した1例. 泌紀 2002;48:21-3.
- 9) Miura T, Kasai H. Intestinal obstruction and phenytoin intoxication. Pediatr Int 2009;51:431-2.

Abstract

A case of cholinergic crisis caused by distigmine bromide administered for paralytic ileus

Toshihiro Sakurai, Shu Yamada, Maki Kitada, Satoshi Hashimoto, Shoko Hashimoto, Fumihiko Kimura, Masahiro Harada, Takeshi Takahashi

Department of Emergency and Critical Care Medicine, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center

1-5 Ninomaru, Chuo-ku, Kumamoto, Kumamoto 860-0008 Japan

Distigmine bromide, an anticholinesterase, is available for the treatment of strangury. Because this drug was reported to cause cholinergic crisis as a severe side effect, the clinical dose has been limited. However, cases of cholinergic crisis are still reported. We experienced a case of shock caused by severe pneumonia and paralytic ileus. Initially, the condition was considered as septic shock. However, it was later, diagnosed as cholinergic crisis because the patient took distigmine bromide and the serum cholinesterase level decreased significantly. Because most of the drug is excreted in the feces, drug concentration in the blood increases when gastrointestinal peristalsis decreases, which is observed in conditions such as paralytic ileus, we must be aware that cholinergic crisis may occur in patients with paralytic ileus.

Key words: ① distigmine bromide, ② paralytic ileus, ③ cholinergic crisis

J Jpn Soc Intensive Care Med 2014;21:635-638.