

症 例 短 報

ジフェンヒドラミン大量服用により眼球クローヌスが認められ、心電図変化にて痙攣発作を予測し得た1例

上田 剛士, 吉田 雄介

洛和会丸太町病院救急・総合診療科

原稿受付日 2013年8月5日, 原稿受領日 2013年10月21日

I 症 例

患者: 25歳, 女性。

現病歴: 不安が強くなったため睡眠薬として市販されていたジフェンヒドラミン製剤 99錠 (ジフェンヒドラミン換算で 1,350 mg) を内服し, 自分で救急車を要請した。他の薬剤やアルコール摂取はしていない。

既往歴: 適応障害, パニック障害にて心療内科に通院歴があるが, 現在は通院をしておらず常用薬はない。4年前, 3年前に薬物大量服用歴がある。

嗜好歴: 喫煙歴なし。飲酒歴なし。

身体所見: 血圧 155/101 mmHg, 心拍数 144/min・整, 体温 37.6℃, 呼吸数 32回/min, SpO₂ 96% (室内気)。GCS: E4V3M6。瞳孔: 4 mm 左右同大, 対光反射消失。眼球運動障害は認めず。無秩序・不規則な不随意眼球運動 (眼球クローヌス) を認める。口腔内軽度乾燥。四肢末梢は温かく乾燥。肺野: 清。心臓: 心雑音なし, 過剰心音なし。腹部: 軟・圧痛なし, 腸蠕動音低下, 下腹部膨隆。四肢にミオクローヌスは認めない。腱反射は正常で, クローヌスは誘発しない。

検査所見

動脈血ガス分析: pH 7.390, PCO₂ 47 mmHg, PO₂ 78 mmHg, HCO₃ 21 mEq/L, 乳酸値 1.4 mEq/L。

血液検査: 白血球 6,800/μL, Hb 14.4 g/dL, 血小板 18.2 万/μL, CRP 0.1 mg/dL, T-bil 0.9 mg/

dL, AST 23 U/L, ALT 18 U/L, γ-GTP 24 U/L, ALP 218 U/L, LDH 169 U/L, CPK 83 U/L, BUN 5.4 mg/dL, Cr 0.5 mg/dL, Na 145 mEq/L, K 3.4 mEq/L, Cl 107 mEq/L。

尿中乱用薬物検出キット (トライエージ® DOA): 陰性。

心電図 (Fig. 1): 洞性頻脈, 右軸偏位, 時計方向回転, QRS 幅 0.09 秒, QTc 0.44 秒, aV_R にて R 波増高。

来院後の経過: 救急室で診療中に全身強直間代性痙攣発作をきたした。痙攣発作は数分で自然止癒した。経鼻胃管より胃内容物を吸引し活性炭と下剤の投与を行い, 尿閉に対して尿道バルーン留置を行った。また 7% 炭酸水素ナトリウム溶液 250 mL 投与を 12 時間かけて行い, 痙攣発作の再発は認めなかった。24 時間後には症状はすべて消失し, 心電図も正常化した (Fig. 2)。

II 考 察

眼球クローヌスとはまったく無秩序, 不規則で多方向かつ予測できない不随意的異常眼球運動をさし, 規則的な運動である眼振とは区別される。ジフェンヒドラミン中毒において眼振はまれではないが, 眼球クローヌスは 2005 年に初めて報告されて以来 3 例が報告されているのみで^{1)~3)}, 発症頻度は不明である。ジフェンヒドラミンが広く流通している薬剤であることを考えると, この徴候は軽視されている

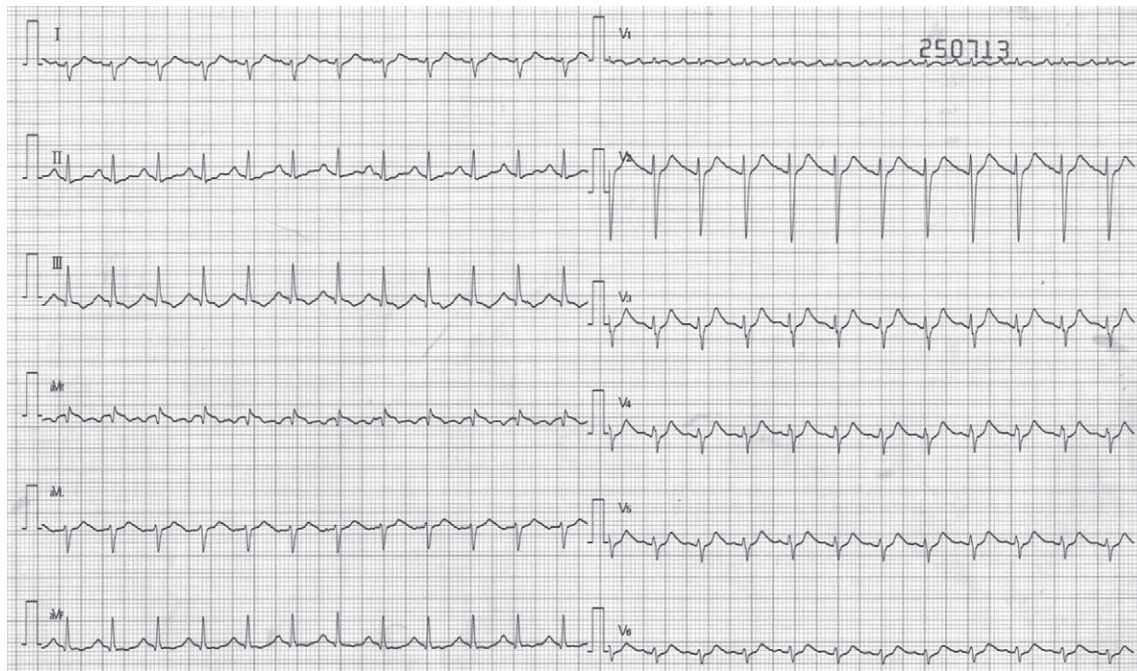


Fig. 1 ECG on admission

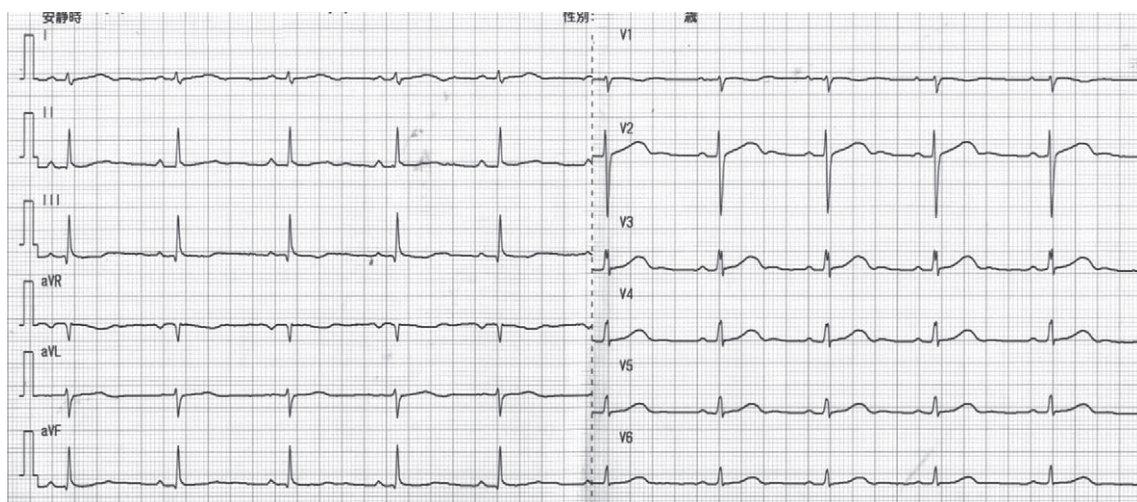


Fig. 2 ECG 24 hours later

可能性がある。ジフェンヒドラミン中毒では中脳～橋に存在する眼球運動に関与するコリン作動性神経線維が障害され眼球クローヌスが起こると推測されている¹⁾。抗コリン症候に加えて眼球クローヌスを認める薬物中毒は他の抗ヒスタミン薬(セチリジン⁴⁾)や三環系抗うつ薬⁵⁾で報告されており、両者に共通なトキシドローームと考えてよいと思われる。それ以外には有機リン中毒⁶⁾、有機塩素系農薬中毒⁷⁾、コカイン中毒⁸⁾で眼球クローヌスの報告がある。

またジフェンヒドラミンも三環系抗うつ薬と同様にナトリウムチャネル拮抗作用があり、心電図にて

QRS延長が認められることが知られている。高用量のジフェンヒドラミンを服用するとカリウムチャネル拮抗作用を介してQT延長を呈し得ることも三環系抗うつ薬と同様である。三環系抗うつ薬ではQRS延長やQT延長に加えaVR誘導のR波増高が不整脈や痙攣の予測因子であることが知られているが、急性ジフェンヒドラミン中毒におけるaVR誘導のR波増高の意義についてはよくわかっていない。

本症例ではQRS延長は認めずQT延長も軽度であったが、aVR誘導におけるR/S比は三環系抗うつ薬中毒で痙攣や不整脈を予測する基準である0.7を

大きく上回る1.0であった。そのため集中治療室入室までは救急室の中でももっとも目の届く診察ベッドにて監視し、痙攣が起こったときにも迅速な対応を行うことができた。

急性ジフェンヒドラミン中毒により痙攣をきたした過去の報告で12誘導心電図が確認できた4症例のうち、3症例はaV_RでのR波増高が明らかであり^{9)~11)}、残る1例もaV_RのR波高の経時変化が確認された¹²⁾。このことからジフェンヒドラミン中毒においてaV_RのR波増高を認めれば痙攣の発症率が高いと推測される。

ジフェンヒドラミン中毒や三環系抗うつ薬中毒において炭酸水素ナトリウムの投与は心電図変化、低血圧、心室性不整脈を改善させることが知られているが、痙攣予防に対する効果は明らかにはされていない。本症例では血行動態破綻、不整脈、QRS延長は認めず、またpHモニターのための頻回採血は不穏により困難であったことから、三環系抗うつ薬中毒で推奨されるpH 7.50~7.55に保つような大量の炭酸水素ナトリウムの投与は行わず、電解質異常をきたさない程度の少量投与にとどめた。幸いその後の経過は良好であったが、不整脈予防のために十分な炭酸水素ナトリウムの投与を行うべきであった可能性はある。

急性薬物中毒患者において抗コリン症候に加え眼球クローヌスを認めれば三環系抗うつ薬中毒もしくはジフェンヒドラミン中毒を考えるべきである。この場合、心電図にてQRS延長、QT延長、aV_R誘導におけるR波増高のいずれかを認めれば痙攣や不

整脈のリスクが高く、炭酸水素ナトリウムの投与を検討すべきである。

【文 献】

- 1) Hermann DM, Bassetti CL : Reversible opsoclonus after diphenhydramine misuse. *Eur Neurol* 2005 ; 53 : 46-7.
- 2) Irioka T, Yamanami A, Uchida N : Opsoclonus caused by diphenhydramine self-poisoning. *J Neuroophthalmol* 2009 ; 29 : 72-3.
- 3) Carstairs SD, Schneir AB : Images in clinical medicine : Opsoclonus due to diphenhydramine poisoning. *N Engl J Med* 2010 ; 363 (27) : e40.
- 4) Fraunfelder FW, Fraunfelder FT : Oculogyric crisis in patients taking cetirizine. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 137 : 355-7.
- 5) Au WJ, Keltner JL : Opsoclonus with amitriptyline overdose. *Ann Neurol* 1979 ; 6 : 87.
- 6) Pullicino P, Aquilina J : Opsoclonus in organophosphate poisoning. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 704-5.
- 7) Martinez AJ, Taylor JR, Dyck PJ, et al : Chlordecone intoxication in man. II. Ultrastructure of peripheral nerves and skeletal muscle. *Neurology* 1978 ; 28 : 631-5.
- 8) Elkardoudi-Pijnenburg Y, Van Vliet AG : Opsoclonus, a rare complication of cocaine misuse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 60 : 592.
- 9) Husain Z, Hussain K, Nair R : Diphenhydramine induced QT prolongation and torsade de pointes : An uncommon effect of a common drug. *Cardiol J* 2010 ; 17 : 509-11.
- 10) Jang DH, Manini AF, Trueger NS : Status epilepticus and wide-complex tachycardia secondary to diphenhydramine overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2010 ; 48 : 945-8.
- 11) Levine M, Lovecchio F : Diphenhydramine-induced Brugada pattern. *Resuscitation* 2010 ; 81 : 503-4.
- 12) Joshi AK, Sljapic T, Borghei H : Case of polymorphic ventricular tachycardia in diphenhydramine poisoning. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 ; 15 : 591-3.