

症 例 報 告

BIS モニターが意識レベルの推移の観察に有用であった急性ベゲタミン-A[®] 配合錠中毒の 1 例

松本 紘典, 馬越 健介, 菊池 聡
竹葉 淳, 相引 眞幸
愛媛大学医学部附属病院救急部

原稿受付日 2013年8月30日, 原稿受領日 2014年8月5日

BIS values were useful on the evaluation of consciousness recovery in acute Vegetamin-A[®] poisoning : Report of a case

Hironori Matsumoto, Kensuke Umakoshi, Satoshi Kikuchi,
Jun Takeba, Mayuki Aibiki
Department of Emergency Medicine, Ehime University Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2014 ; 27 : 339-342)

A 37-year-old man was admitted to our hospital with acute phenobarbital poisoning. On arrival, he was in deep coma with respiration-circulatory depressions. The serum concentration of the agent was elevated to 149.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ which was consistent with a lethal concentration level. He underwent a gastric lavage, administration of activated charcoal, urinary alkalization and bowel irrigation. Respiration-circulatory status was recovered rapidly, while the serum concentration of phenobarbital did not decrease smoothly. Although the concentration of the agent decreased to 77.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$ that should be a comatose level, BIS values were gradually elevated, and then eventually the patient regained his consciousness. Because he was a chronic user of Vegetamin-A[®] containing phenobarbital, the serum level might not have been correlated with symptoms. BIS values were highly reflective of the consciousness level, so it could be a useful indicator for predicting the consciousness levels of patients in deep coma with acute poisoning from hypnotic agents.

Key words : BIS, poisoning, phenobarbital concentrations

はじめに

ベゲタミン-A[®] 配合錠の過量摂取による中毒事例は多い。ベゲタミン-A[®] 配合錠に含まれる薬剤のフェノバルビタールは、常用者において血中濃度高値にも関わらず、中枢神経系抑制作用の乏しいことがあり、血中濃度は診断には有用であるが、重症度評価には効果的でない¹⁾とされている。

今回、われわれは血中濃度の低下経過と臨床改善

経過は相関していたものの、血中濃度と臨床症状が乖離していた症例で、意識の回復の評価に BIS (bispectral index) が非常に有用であった 1 例を経験した。BIS とは、前額部に専用電極を装着する簡易脳波モニターである。算出法の詳細は公開されていないものの、脳波を解析し意識レベルや麻酔深度を 0~100 の数字で表示する。通常、BIS 値が 90~100 が覚醒状態、65~80 が鎮静状態で、全身麻酔では 40~65 の間に維持することが勧められている²⁾。鎮

静後の意識の回復の指標として有用である報告もあるが³⁾, 体動などの影響で BIS 値にばらつきがあるため意識の評価の指標としては信頼性に欠けるとの報告もある⁴⁾。本症例において, BIS 値が非常に意識の回復に応じ鋭敏に変化し, 有用な神経モニタリングであった。

I 症 例

患 者 : 37 歳, 男性。

既往歴 : 不眠症, うつ病にて近医加療中。

現病歴 : 家人へ外出先より薬物を過量摂取した旨の連絡があった 12 時間後に, 冷房のついた自家用車内で反応のない状態で発見された。車内ではベゲタミン-A[®] 配合錠 (塩酸クロルプロマジン 25 mg・フェノバルビタール 40 mg・塩酸プロメタジン 12.5 mg) の空包 180 錠分が発見された。

来院時現症 : 身長 168 cm, 体重 62 kg。意識レベルは Glasgow coma scale (GCS) 合計点 3 (E1V1M1) で, 瞳孔は 5/5 mm と散大し, 対光反射は消失していた。呼吸数は 20 回/min の浅呼吸で, SpO₂ 87% (大気下) であった。脈拍 85 回/min・整, 血圧 81/56 mmHg で, 体温は膀胱温で 32.6℃ と低体温であった。

来院時検査所見 (Table 1) : 動脈血ガス分析では, 低換気に伴う高二酸化炭素血症により呼吸性アシドーシスを認めたが, 代謝性アシドーシスは著明でなかった。血液生化学検査では, 高 CK 血症 (2,756 IU/L) と高カリウム血症 (6.8 mEq/L) を認め, 意識障害の遷延による圧挫症候群が考えられた。トライエージ[®] にてベンゾジアゼピンとバルビツレートが陽性となり, 血中フェノバルビタール濃度は 149.04 μg/mL であった。

来院後経過 : 経口気管挿管, 人工呼吸管理を開始し, 体表と輸液による加温を行った。胃管を挿入し, 残留薬剤を認めたため, 胃洗浄を行った。洗浄後に活性炭 50 g と D-ソルビトール[®] 100 g を胃管より投与した。

入院後経過 : ICU 入室時には膀胱温で 36℃ 台まで復温し得たが, 緩徐に血圧は低下し, 収縮期血圧 70 mmHg となった。心臓超音波検査では, 左室前

Table 1 Laboratory data on admission

<Hematology>		<Biochemistry>	
WBC	7,600 /μL	TP	6.6 g/dL
RBC	486×10 ⁴ /μL	Alb	4.5 g/dL
Hb	15.3 g/dL	T-bil	0.4 mg/dL
PLT	21.8×10 ⁴ /μL	AST	57 IU/L
		ALT	38 IU/L
<Blood gas analysis (O ₂ 10 L/min) >		LDH	239 IU/L
pH	7.274	ALP	135 IU/L
PaO ₂	198 mmHg	AMY	95 IU/L
PaCO ₂	62.5 mmHg	CK	2,756 IU/L
HCO ₃ ⁻	28.0 mmol/L	BUN	19 mg/dL
BE	-0.1 mmol/L	Cre	1.11 mg/dL
<Serum drug concentration>		Na	140 mEq/L
PB	149.04 μg/mL	K	6.8 mEq/L
		Cl	103 mEq/L
		CRP	0.14 mg/dL

負荷は維持されていたが, びまん性に左室壁運動は低下していたため, ドブタミンを使用し, 血圧を維持した。復温後も意識レベルは変わらず, 筋電図の混入のない BIS 値は 40 程度で経過した。第 2・3 病日と呼吸・循環動態は安定化し, ドブタミンも中止し得たが, 意識レベルの改善は認めず, また, フェノバルビタールの血中濃度も致死域で推移した (**Fig. 1**)。第 3 病日より 8.4% 炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化を開始した。また, 排便はなく, 腸蠕動低下状態にあり, ダブルバルーンタイプのイレウス管を内視鏡下に十二指腸へ留置し, 腸洗浄を開始した。十二指腸球部に留置した後方バルーンを拡張させ, イレウス管よりニフレック[®] 133.155 g を水に溶解して 2 L とし, 80 mL/hr で持続投与した。同時に観察した胃内には薬剤などによる胃石は認めなかった。投与後 14 時間で多量の排便がみられ, その後も継続して排便がみられるようになった。第 4 病日より BIS 値が 70~80 へと上昇し, 瞳孔所見の改善と, GCS で E1VTM5 まで意識レベルの改善を認めるようになり, 第 5 病日には血中フェノバルビタール濃度は 77.07 μg/mL であったが従命可能となり, 人工呼吸器を離脱し, イレウス管も抜去した。その後, 幻視があるものの, 意識レベルは GCS で E4V5M6 で経過し, 血中フェノバルビタール濃度が正常治療域となった第 9 病日には幻視も消失し, 第 10 病日に退院となった。本人よりベゲタミン-A[®] 配合錠を 180 錠内服したことを確

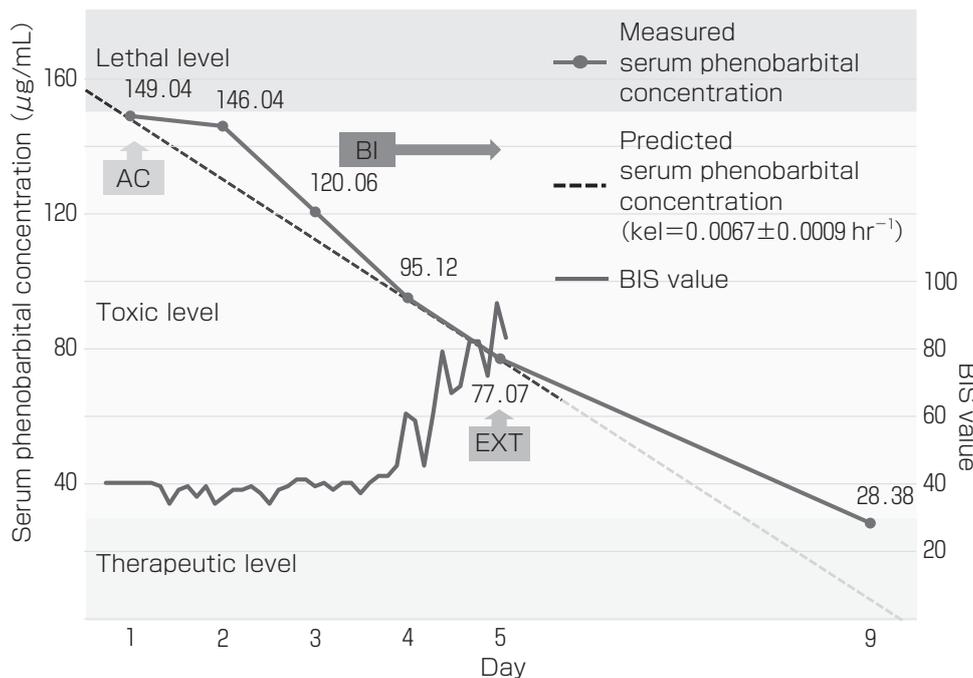


Fig. 1 Time course changes in serum phenobarbital concentration and BIS value

A predicted serum phenobarbital concentration was calculated with elimination rate constant ($k_{el} = 0.0067 \pm 0.0009 \text{ hr}^{-1}$)

BIS : bispectral index, AC : activated charcoal, BI : bowel irrigation, EXT : extubation of tracheal tube

認した。

II 考 察

今回、われわれはベゲタミン-A® 配合錠の大量内服により、血中フェノバルビタール濃度の低下経過と臨床改善経過は相関していたものの、血中濃度と臨床症状が乖離していた症例を経験した。

本症例はベゲタミン-A® 配合錠 180 錠を内服したとされ、これはフェノバルビタール摂取量として 7,200 mg に相当し、ヒト推定致死量の 1,500 mg をはるかに上回る摂取量であった⁵⁾⁶⁾。当院に搬入時の血中フェノバルビタール濃度も 149.04 µg/mL と、呼吸麻痺・死に至るとされる 150 µg/mL に近似する数値であった。ベゲタミン-A® 配合錠に含まれるクロルプロマジンの抗コリン作用や低体温により腸蠕動が低下していたが、胃洗浄が奏功し、結果として第 2 病日のさらなる血中濃度の上昇が阻止できたものと考えられた。腸洗浄は活性炭に吸着されにくく、腸管吸収が比較的遅い症例に考慮されるが⁷⁾、ベゲタミン-A® 配合錠による胃石形成⁸⁾や活性炭投与後に排便のない状態が持続すると薬剤の遅延吸収をきたすことがあり、腸洗浄も考慮され得る⁹⁾との報告もある。本症例は活性炭投与後も排便

のない状態が持続していたため、胃石がないことを確認し、さらに通常量より少量で腸洗浄も行ったが、排便がみられるようになったものの、その他の臨床経過に大きな変化はみられなかった。フェノバルビタールは 80~100% が胃と腸で速やかに吸収され、0.5~4 時間で最高血中濃度に達する²⁾。腸洗浄を第 3 病日に施行したため、腸内では服用後ほぼ薬剤は吸収されていたものと考えられる。本症例では、Fig. 1 に示すごとく血中濃度や薬物消失速度など、現在知られている薬物動態に近似した経過であった。血液吸着療法については、本症例は全身状態が安定しており、BIS 値の上昇や、血中フェノバルビタール濃度も低下傾向にあったため、施行しなかった。

来院時、GCS は E1V1M1 で、瞳孔は散大し、著明な意識障害を呈しており、また、呼吸および心機能抑制を認め、環境曝露の影響もあり低体温を伴う重篤な状態にあった。治療によって、入院後の経過は安定し、カテコラミンは早期に離脱でき、入院翌日には自発呼吸管理とした。本症例において、初診時致死領域とされるフェノバルビタール血中濃度と臨床症状は矛盾しなかった。しかし、入院後経過においては、60 µg/mL 以上で昏睡、呼吸抑制、血圧低下をきたすとされているにも関わらず血中濃度が

70~90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ という高値の中毒域でも覚醒状態であった。フェノバルビタール常用者において、血中濃度高値にも関わらず中枢神経系抑制作用の乏しいことがあり、血中濃度は診断には有用であるが、重症度評価には効果的でない¹⁾とされている¹⁾。本症例は、血中フェノバルビタール濃度と臨床症状に乖離のある症例であった。また、ベゲタミン-A® 配合錠中毒において、フェノバルビタール、クロルプロマジン、プロメタジンの各血中濃度を総合的に判断し臨床症状を評価する必要があるが、本症例においてはフェノバルビタールの血中濃度の低下状況と臨床症状の改善経過が関連しており、その他2剤の薬物の消失状況の指標となり得ることが考えられた。

本症例はフェノバルビタール血中濃度 120.06~149.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では BIS 値 40 前後で経過し、77.07~95.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となると BIS 値が 40 を超え、90 前後まで上昇し、フェノバルビタール血中濃度と BIS 値の推移が関連していた。意識障害が遷延しフェノバルビタール血中濃度高値が持続したため血液吸着療法の導入も考慮したが、BIS 値の上昇を認めたことで早期に回復の兆候をとらせることができ、本症例における過剰な治療は回避し得た。フェノバルビタール常用者にみられるような血中濃度とそこから想定される臨床症状が乖離する症例において、BIS モニターが意識回復の有用な指標であると考えられた。今後、ベゲタミン-A® 配合錠大量服用時におけるフェノバルビタール血中濃度と BIS 値の関係を詳細に検討することにより、ベゲタミン-A® 配合錠中毒における臨床経過が予測できる可能性がある。

結 語

ベゲタミン-A® 配合錠常用者において、フェノバルビタール血中濃度測定は治療効果の経時的な評価には有用であるが、それぞれの血中濃度の絶対値と臨床症状との乖離に注意する必要がある。また、そのさいの治療方針決定に BIS モニターが有用であった。

【文 献】

- 1) Bruno GR, Vassallo SU : Sedative-Hypnotics. In : Peter Viccellio eds. Emergency Toxicology. 2nd ed, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, pp863-76.
- 2) Johansen JW, Sebel PS : Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 1336-44.
- 3) Flaishon R, Windsor A, Sebel PS, et al : Recovery of consciousness after thiopental or propofol : Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 613-9.
- 4) Nasraway SA SA Jr, Wu EC, Kelleher RM, et al : How reliable is the bispectral index in critically ill patients? A prospective, comparative, single-blinded observer study. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 1483-7.
- 5) 内藤裕史 : バルビツール酸. 中毒百科 ; 事例・病態・治療, 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2001, pp339-42.
- 6) 亀井徹正 : バルビツレート. 日本中毒学会監, 急性中毒標準診療ガイド, じほう, 東京, 2008, pp87-90.
- 7) 白川洋一 : 腸洗浄. 日本中毒学会監, 急性中毒標準診療ガイド, じほう, 東京, 2008, pp39-46.
- 8) 宮本和幸, 峯村純子, 渡邊真樹子, 他 : 上部消化管内視鏡を用いた積極的な胃石除去が奏功した急性薬物中毒の1例. *中毒研究* 2012 ; 25 : 113-6.
- 9) 古谷良輔, 岡田保誠, 稲川博司, 他 : 活性炭の反復投与後に意識障害が再燃したベゲタミン® 中毒の1症例. *日救急医学会誌* 2008 ; 19 : 106-12.

要旨

症例は37歳、男性。ベゲタミン-A® 配合錠の空包180錠分とともに、自家用車内で深昏睡状態で発見され搬送された。来院時、深昏睡で呼吸循環抑制も伴っており、血中フェノバルビタール濃度は149.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。人工呼吸管理下に胃洗浄、腸洗浄、尿アルカリ化を図り、呼吸・循環動態は速やかに安定化したものの、血中濃度の低下は乏しかった。第4病日に BIS 値が搬入時から持続していた40から緩徐に70~80へと上昇し、それに伴い意識

レベルの改善を認め、第5病日に血中濃度が77.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高値でありながらも、全身状態が安定し、かつ意識清明であったため、人工呼吸器離脱後、気管チューブを抜管した。本症例はベゲタミン-A® 配合錠の常用者で、血中濃度と臨床症状の大きな乖離が認められた。一方、BIS 値の変化は臨床経過と非常に一致した変化を示し、神経モニタリングとして有用であった。