

症 例 報 告

臭化ジスチグミン内服中に腸閉塞をきたし 急速に呼吸不全に至ったコリン作動性クリーゼの1例

小林 和紀, 関口 博史, 佐藤 信宏, 廣瀬 保夫
新潟市民病院救急科

原稿受付日 2015年3月26日, 原稿受領日 2015年11月2日

Bowel obstruction-induced cholinergic crisis with progressive respiratory failure following distigmine bromide treatment

Kazuki Kobayashi, Hiroshi Sekiguchi, Nobuhiro Sato, Yasuo Hirose
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Niigata City General Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2016 ; 29 : 26-29)

A 54-year-old female experienced rapid respiratory failure while being transported in an ambulance to our emergency department for evaluation and management of constipation and abdominal pain. The patient was on treatment with distigmine bromide for postoperative urination disorder and magnesium oxide for constipation. Increased salivary secretions, diminished respiratory excursion, type 2 respiratory failure (PaCO_2 : 65 mmHg), low serum cholinesterase, and hypermagnesemia were detected. Imaging studies revealed that the patient had bilateral aspiration pneumonia, fecal impaction in the rectum, and a distended colon causing ileus. The patient was mechanically ventilated and was weaned off the ventilator on day 3. Therapeutic drug monitoring after discharge revealed that the serum level of distigmine bromide on admission was markedly elevated (377.8 ng/mL vs. the normal therapeutic level of 5~10 ng/mL).

Distigmine bromide induced a cholinergic crisis with a resultant increase in airway secretions and respiratory failure. In this particular case, orally administered distigmine bromide was excessively absorbed because of prolonged intestinal transit time secondary to fecal impaction and sluggish bowel movement; this caused a cholinergic crisis and hypermagnesemia contributing to respiratory failure. Clinicians should be aware that bowel obstruction in a patient treated with distigmine bromide can increase the risk of a cholinergic crisis.

Key words : bowel obstruction (ileus), cholinergic crisis, distigmine bromide, hypermagnesemia, respiratory failure

はじめに

コリン作動性クリーゼは、コリンエステラーゼ阻害薬の過剰状態である。下痢・腹痛・嘔吐、唾液・喀痰過多、徐脈、発汗などが起こり、呼吸不全や意識障害に至る¹⁾。われわれは、排尿障害治療薬の臭化ジスチグミン(ウブレチド[®])が原因であるコリン作動性クリーゼにより急性呼吸不全をきたした1例を経験した。本例では、便秘による腸閉塞がコリン作動性クリーゼの発症に関与したと考えられたので、文献的考察を加えて報告する。

I 症 例

患 者 : 54歳, 女性。

既往歴 : 1年5カ月前に子宮脱の手術を受け、術後排尿障害に対して臭化ジスチグミン(ウブレチド[®]) 10 mg/day が長期投与されていた。便秘症のため酸化マグネシウム(マグラックス[®]) 1,000 mg/day を、また統合失調症にてオランザピン、クエチアピン、ビペリデン、クアゼパム、ラメルテオン、タンドスピロンを内服していた。

現病歴 : 1カ月前から食事中のよだれがめだっていた。便秘と腹痛を主訴に、かかりつけ精神科開業医へ救急搬送された(体動困難も訴えていたと後に判明した)。精神科で対応困難と判断され、内科的な精査を目的に当院へ紹介され、救急車による転院搬送中に呼吸状態が急激に悪化した。

来院時所見 : 意識 GCS E3V2M6, 瞳孔 4+/4+, 呼吸数 25 回/min, SpO₂ 51% (酸素 10 L/min), 血圧 97/46 mmHg, 脈拍 55 回/min, 体温 34.3℃。唾液分泌が多量で、自発呼吸はみられたが胸郭運動は微弱であった。血液検査では、II型呼吸不全、コリンエステラーゼ低値、高マグネシウム血症が認められた(**Table 1**)。バッグバルブマスク換気にてSpO₂ 90%台に上昇し、気管挿管を施行して人工呼吸を開始した。CTでは、両肺背側に浸潤影を認めた。また、直腸～S状結腸に硬便を認め、口側の腸管は横行結腸まで拡張していた(**Fig. 1**)。

入院後経過 : 宿便イレウスによるコリン作動性クリーゼおよび高マグネシウム血症を考え全身管理を

Table 1 Key laboratory findings

<Blood>		<Chemistry>	
WBC	17,300 / μ L	AST	52 IU/L
Hb	14.1 g/dL	ALT	52 IU/L
PLT	266,000 / μ L	ALP	264 IU/L
		ChE	3 IU/L
<Arterial blood gas>		T-bil	0.3 mg/dL
pH	7.25	AMY	122 IU/L
PaCO ₂	65 mmHg	BUN	18.5 mg/dL
PaO ₂	45 mmHg	Cr	0.69 mg/dL
HCO ₃ ⁻	27.7 mEq/L	Na	138 mEq/L
BE	-1.0 mEq/L	K	2.4 mEq/L
	(oxygen at 10 L/min)	Ca	10.3 mg/dL
		Mg	11.5 mg/dL
		CRP	0.0 mg/dL

Test results were indicative of type 2 respiratory failure, low serum cholinesterase, and hypermagnesemia. PaCO₂ : partial pressure of arterial carbon dioxide, PaO₂ : partial pressure of arterial oxygen

行った。アトロピン 0.5 mg を静脈注射すると、徐脈の改善と血圧の上昇がみられ、その後は 0.2 mg/hr の用量で持続静脈注射した。人工呼吸や輸液負荷による呼吸循環管理、および肺炎に対する抗菌薬投与を開始した。宿便イレウスに対しては、摘便すると小石のような便が排出され、適宜グリセリン浣腸を併用して便処置を施行した。血圧低値のため第2病日の朝から第3病日の朝までドパミン持続投与を要した(最大 14 μ g/kg/min)。第3病日に人工呼吸とアトロピン持続投与を終了した。第9病日に酸素投与を終了した。第21病日に肺炎治療を終了し、第26病日に退院した。

本例の臭化ジスチグミン血中濃度は、377.8 ng/mLであった。

II 考 察

本例では、宿便イレウスによって内服薬が停滞し、臭化ジスチグミンと酸化マグネシウムの過剰吸収が起こり、コリン作動性クリーゼおよび高マグネシウム血症によって急性呼吸不全と誤嚥性肺炎に至ったと考えられる。来院時に立てたこの仮説が正しければ、薬剤の効果が減弱すれば改善に向かうはずであり、全身管理および肺炎治療にて慎重に経過を追う方針としたところ、治療に成功した。なお、大量服薬のエピソードはなかった。

臭化ジスチグミンは、カーバメート系の可逆的か

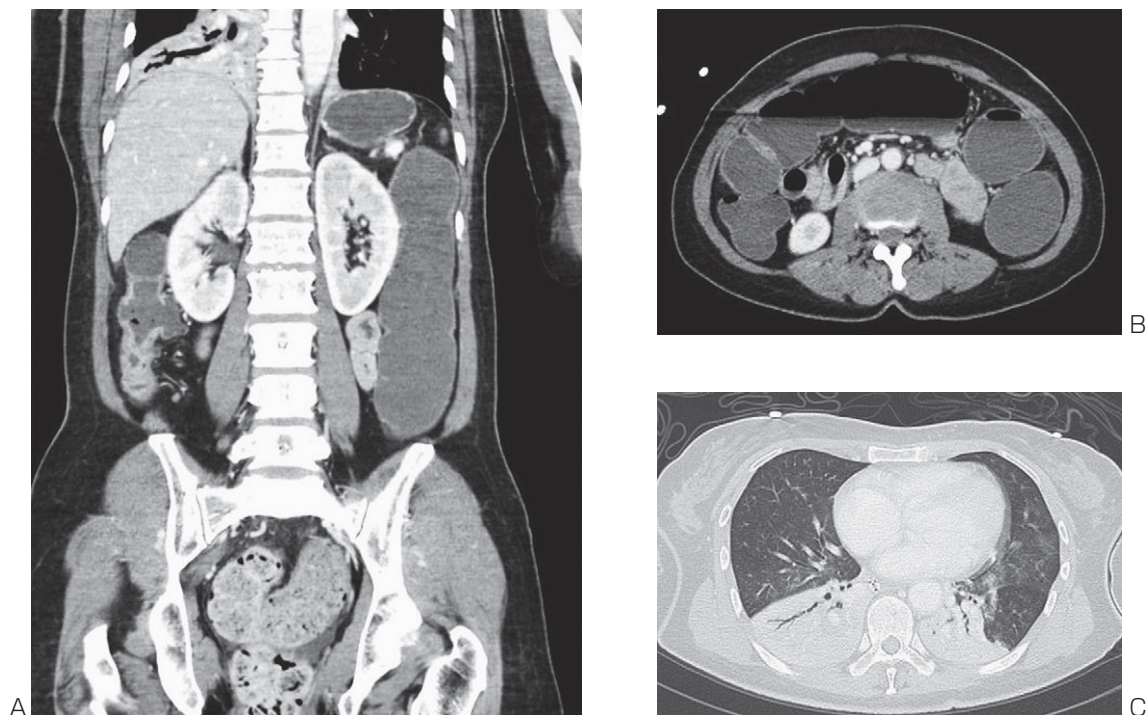


Fig. 1 Computed tomography (CT) scan

Coronal CT scan of the abdomen (Panel A) shows a rectum and sigmoid colon clogged with hard feces. Axial CT scan of the abdomen (Panel B) shows distended bowel from the transverse colon onward. Axial CT scan of the chest (Panel C) shows consolidation in the posterior lung fields bilaterally

つ持続的なコリンエステラーゼ阻害薬である。膀胱に走行する副交感神経の末端でコリンエステラーゼを可逆的に阻害して、アセチルコリンの作用を増強・持続させ、排尿筋を収縮させて排尿困難を改善する¹⁾。

コリン作動性クリーゼとは、コリンエステラーゼ阻害薬の投与中に起こるアセチルコリン作用の過剰状態のことである。初期症状としては、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、徐脈、発汗、流涎、喀痰排出などがみられ、中等症以上では、縮瞳、線維束攣縮、意識障害、呼吸不全、痙攣などを認める¹⁾。呼吸不全は、大部分がⅡ型呼吸不全を呈し、約半数が発症時に肺炎を併発すると報告されている²⁾。全身管理およびアトロピン投与により治療するが、有機リン中毒とは異なり、プラリドキシム (pralidoxime ; PAM) は投与されない³⁾⁴⁾。

臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼのリスク因子は、10 mg/day 以上の内服、年齢 65 歳以上、開始 2 週間以内であるが、1 年以上の長期投与例も少なくないことが知られている¹⁾⁻³⁾。本例で

は、初診から 1 年 5 カ月前の子宮脱の手術後に排尿障害を発症して以来、臭化ジスチグミン 10 mg/day の内服を継続していた。高用量ではあるが、長期内服していても有害事象を起こさず経過していたともいえる。

本例では、初診時の臭化ジスチグミン血中濃度は 377.8 ng/mL と上昇しており、治療域と推定されている 5~10 ng/mL¹⁾ を大幅に上回っていた。臭化ジスチグミンの bioavailability は 4.65% である⁵⁾。腸閉塞によって消化管機能に変化すると、糞中排泄されるべき分が吸収され得るものと推測される。櫻井ら⁶⁾ は、血中薬物濃度は未測定であるが、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る 1 例を報告している。本例では、臭化ジスチグミンの血中濃度の上昇に加えて、高マグネシウム血症も合併していた。マグネシウム製剤を内服中に腸閉塞を合併すると、腎不全がなくともマグネシウムが過剰に吸収されて重度の高マグネシウム血症を起こすことが報告されている⁷⁾⁸⁾。本例における高マグネシウム血症も同様の機序によることが強

く示唆され、腸閉塞が臭化ジスチグミンの血中濃度を上昇させる一因になったことを支持する所見と考えられる。臭化ジスチグミンの血中濃度の推移と臨床症状の変化との関連も興味あるところであるが、本例では検体保存の事情により初診時の次の測定が第11病日の0.3 ng/mL、その次が第18病日の検出感度以下となってしまった。本例では副作用報告が遅くなってしまい、来院時の検体は保存していたが、詳細な薬物動態を解析するための検体確保ができなかった。報告の必要性を認めた副作用は速やかに報告するよう努めるべきである。また、後に血中濃度を測定する可能性がある場合は、経時変化を解析し得るように検体を確保することが望ましい。

本例が宿便イレウスを発症した原因は明らかではないが、元々の便秘症がとくに誘因なく悪化したものと推測される。コリン作動性クリーゼでは消化管運動の亢進により下痢や腹痛を起こすことが多く¹⁾、また高マグネシウム血症でも下痢が臨床症状の1つであり⁴⁾、便秘への因果関係は考えにくい。本例は普段から3日に1回程度の排便頻度であったという。定期内服薬のうちオランザピン、クエチアピンには麻痺性イレウスの副作用が報告されており、元々の便秘症に影響していた可能性がある。

腸閉塞が急性薬物中毒の発生に関与したものとしては、麻痺性イレウスの治療中にフェニトインの内服を継続していたところ、血中薬物濃度が上昇してフェニトイン中毒による痙攣重積発作を起こした1例が報告されている⁹⁾。臭化ジスチグミンや酸化マグネシウムに限らず、経口内服薬を投与する際には、腸閉塞によって血中薬物濃度が上昇して中毒を起こすリスクを念頭に置くべきと考えられる。

要旨

54歳、女性。便秘と腹痛の精査のため当院へ転院搬送される間に呼吸状態が急激に悪化した。術後排尿障害に対して臭化ジスチグミン、便秘症に対して酸化マグネシウムを内服していた。唾液分泌が多量で、自発呼吸あるも胸郭運動が弱く、Ⅱ型呼吸不全、コリンエステラーゼ低値、高マグネシウム血症を認めた。両肺に誤嚥性肺炎を認め、直腸は硬便で閉塞して結腸がイレウス様に拡張していた。気管挿管して人工呼吸を開始し、第3病日に離脱した。来院時の臭化ジスチグミン血中濃度は377.8 ng/mLと著明に

結 論

臭化ジスチグミンの内服中に腸閉塞を起こすと、コリン作動性クリーゼのリスクが増すので注意しなければならない。

本研究における臭化ジスチグミン血中濃度は、当院からの副作用報告に基づき、すべての保存検体を鳥居薬品株式会社が後日測定したものである。

なお本稿の要旨は、第16回日本臨床救急医学会総会・学術集会(2013年7月、東京)で発表した。

【文 献】

- 1) 鳥居薬品株式会社資料：ウブレチド®錠5mg。2011.
- 2) 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；49：877-83
- 3) 小野寺誠：ジスチグミン臭化物の急性中毒。中毒研究2008；21：161-7.
- 4) 上條吉人：臨床中毒学, 医学書院, 東京, 2009, pp246-50, pp421-3.
- 5) 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.
- 6) 櫻井聖大, 山田周, 北田真己, 他：麻痺性イレウスが関与したと思われる臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼの一例。日集中医誌2014；21：635-8.
- 7) McLaughlin SA, McKinney PE : Antacid-induced hypermagnesemia in a patient with normal renal function and bowel obstruction. *Ann Pharmacother* 1998 ; 32 : 312-5.
- 8) Kontani M, Hara A, Ohta S, et al : Hypermagnesemia induced by massive cathartic ingestion in an elderly woman without pre-existing renal dysfunction. *Intern Med* 2005 ; 44 : 448-52.
- 9) Miura T, Kasai H : Intestinal obstruction and phenytoin intoxication. *Pediatr Int* 2009 ; 51 : 431-2.

上昇していた(治療域5~10 ng/mL)。

臭化ジスチグミンの過剰状態はコリン作動性クリーゼと呼ばれ、気道分泌過多や呼吸不全を起こす。本例は宿便イレウスにより内服薬が停滞して過剰に吸収され、コリン作動性クリーゼと高マグネシウム血症を起こして呼吸不全に至ったと考える。臭化ジスチグミン内服中に腸閉塞を起こすと、コリン作動性クリーゼのリスクが増すので注意を要する。