

Case 12-2018 心停止をきたした 30 歳女性

Dr. Emily C. Cleveland (救急医療) : 30 歳女性が心停止のためこの病院の救急科に運ばれた。

このプレゼンテーションの日の朝、患者は寝室内で呼びかけに反応しない状態で見つかった。彼女の母親が午前 8 時 45 分に救急医療班に電話し、消防隊の到着時から初期対応者によって心肺蘇生法が開始され、続けられた。心調律は AED で評価され、ショックが施行された。二次救命処置を行うことができる救急医療班のスタッフが午前 8 時 54 分に到着し、患者の脈拍がないことに気がついた。心肺蘇生法は続けられ、骨髄内アクセスが確立された。心電図は外部モニターに示され、除細動器は明らかに幅の延長した徐脈を示していた。心肺蘇生は続けられ、気管挿管、重炭酸ナトリウム、エピネフリン、そして塩化カルシウムが骨髄内投与された。自己心拍が戻った。

この患者が自宅から救急車まで運ばれる間に再度脈拍が消失した。心肺蘇生法が再び始められ、エピネフリンが投与されると脈が戻った。午前 9 時 16 分、脈拍は 94 回/分、血圧は 66/33mmHg、呼吸数 7 回/分であった。末梢静脈カテーテルが挿入され生理食塩水の急速静注が行われた。その後、血圧は 54/24mmHg であった。ドーパミンの持続静注が開始され、患者はこの病院の救急診療部に運ばれた。到着時間は午前 9 時 38 分であった。

救急診療部に患者が到着した時、入手できる病歴は限られていた。患者の母親によると、患者は大酒を飲んで、昨夜は酔っていたようだったが、患者が寝室へ向かう前の朝 7 時 45 分の時点では状態はよさそうだったとのことだった。この患者はまたたばこを吸っており、鬱病、不安神経症、物質使用障害（アルコール、オピオイド、コカインを含む）、そして MRSA による皮膚膿瘍の既往があった。現在の投薬の詳細は不明であった。電子カルテの記録を調べると、アモキシシリン-クラバン酸にアレルギーがあることが分かった。この患者はニューイングランド地方の都市部に母親と娘と従妹と一緒に住んでいた。患者は失業者であった。

診察すると、患者は知覚が鈍く、痛み刺激に反応しなかった。体温は 35.9°C、脈拍は 97 回/分、血圧 60/24mmHg、呼吸数 25 回/分、SpO₂ は機械的喚起補助 (FIO₂ 1.00) を受けた状態で 99% であった。瞳孔径は 6mm で対光反射はなかった。角膜反射、眼球頭反射、咳反射、咽頭反射は消失していた。換気呼吸を超える自発呼吸はなく、呼吸音は両肺で左右差はなかった。心電図が施行された。

Dr. David M. Dudzinski : この心電図 (Fig.1) では、脈が不整で QRS 幅が 220msec まで延長していることが最も注目すべき点である。QRS 幅延長の鑑別診断は直接の心室興奮 (心室頻拍や心室の早期興奮) や迷入心室伝導、心筋内の伝導遅延、重症心筋障害、低体温症、電解質異常 (高 K 血症を含む)、薬物の毒性作用がある。この QRS 群は V1 の広い陽性 R 波に右脚ブロックに類似した形態学的特徴をもっていた。その他の QRS 群で注目すべき点は、VR の陽性 R 波にもみられるように、前頭面でかなりの右方向 (北西) の軸があることだ。この異常所見は心室頻拍や電極の置き間違い、右心症、もしくは明白な中毒症候群を示唆する。この心電図はまた、QRS 幅延長を構成した後でさえ、補正 QT (QTc) 間隔のかなりの延長を示していた。

Dr. Cleveland : 臨床検査の結果が Table1 に示されている。追加の病歴が入手され、診断と治療マネジメントが決定された。

Dr. Joshua N. Goldstein : 私はこの患者の診療に参加して、この症例の診断に気がついている。この若い女性は家で呼びかけに反応せず、心停止の状態で見つかった。救急診療部で彼女の到着を準備している間、救急医療班のスタッフからの初期情報から、私たちは鑑別診断を考えることができた。

この患者のように若年で心停止が起こる場合、根本にある原因はたいてい心臓や、神経、外傷、毒物、代謝の疾患である。16 から 35 歳までの患者で、最もよくある原因は外傷や心疾患であり、最もよくある心調律は心停止、興奮収縮解離、そして心室細動または心室頻拍である。

この症例の場合、AED が除細動を試みたということは、最初の心調律は心室細動か心室頻拍であった可能性が高い。とはいえ除細動は他の幅が延長する心調律によっても引き落とされることもある。救急医療班のスタッフは、ショックが施行された後、患者は幅の延長した心調律を認め、時々脈が触知できたりできなかつたりしたと言っていた。この発言により、心室頻拍や興奮収縮解離を伴う他の幅の延長した心調律の可能性は低いと考えられる。幅の延長した心調律は、心筋虚血、副伝導路または変行伝導を伴う上室性頻拍、低体温症、高 K 血症、ナトリウムチャンネル阻害薬などの薬物使用が原因によって起こりうる。心室頻拍は QTc 間隔の後天的な延長を背景として起こり得る。QTc 間隔の後天的な延長は、異常な K、Mg、Ca 濃度や、また抗不整脈薬や抗生物質、抗ヒスタミン薬、制吐薬、抗精神病薬、抗鬱薬を含む数種類の薬物のうちのどれかを使用することによって引き起こされる。

この患者が救急診療部に来た時点で、蘇生と並行して初期評価が始められた。評価は、内服薬のリストや彼女の状態がよかった最終の時間を含む追加の病歴を入手することであった。彼女の状態のよかった最終時間は、彼女が呼びかけに反応しない状態で見つかる 60 分前だったと私たちは判断した。私たちは最初の身体診察で、気道が確保され、呼吸音が聴取でき、十分な血圧があることを確認した。私たちは胸に心臓の手術歴もしくはペースメーカー留置を思わせる手術痕がないか確認し、心雑音を聴き心不全徴候を評価した。また腕や足に透析に関連する瘻孔もしくは麻薬静注を連想させる注射痕がないか観察し、低体温症を評価するために直腸温を確認した。しかしこれらの所見はいずれも認めなかった。迅速調査で外傷の兆候は明らかではなく、外傷によって心停止が起こっている可能性は低くなった。脳卒中やくも膜下出血などの基本的な神経学的イベントは、これらの病態をよく呈する患者の年代よりこの患者は若い、まだ可能性があった。中毒症候群は、おそらく薬物の使用や、薬物の過剰摂取によって引き起こされ、K や Mg のような電解質の異常として可能性の高い鑑別診断として残った。

ベッドサイドで検査が行われ、臨床現場での即時検査により、迅速に心停止の原因についての情報が提供された。指腹での血糖検査がただちに行われ、低血糖症が否定された。ベッドサイドでの超音波検査により左室機能や心タンポナーデ、右室不全、気胸などの異常所見の確認がなされた。この患者では初期評価では心停止の原因は明らかではなかった。CBC、電解質測定 (K、Mg、Ca を含む) のため血液検体を採取し、薬物中毒のスクリーニング検査のため血液と尿の検体を採取した。

ラボでの検査結果を待つ間に、心停止を起こしうる原因に対する経験的治療が行われることがある。この治療には、低血糖の可能性に対してグルコース、低マグネシウム血症の可能性に対してマグネシウム、ナトリウムチャンネル遮断薬により起こり得る毒性効果の管理に用いる重炭酸ナトリウムの投与があげられる。患者が若年であること、精神疾患の既往があること、60 分前には異常が無かったこと、リズムが幅広く複雑であること、他の鑑別診断がないことを考えると、心停止は薬剤の影響によって発生した可能性が最も高い。我々が特に懸念していたのは、精神状態の変化、QTc 間隔の延長、心室頻拍に関係する三環系抗うつ薬などのナトリウムチャンネル遮断薬による毒性である。そのため、重炭酸ナトリウ

ムが経験的に投与された。

ダジンスキー先生、心電図の所見は三環系抗うつ薬の過剰服用の暫定診断に合うものでしたか。

Dr. Dudzinski: 三環系抗うつ薬の過剰服用で典型的に認められる心電図所見は、洞性頻脈、wide QRS 波、QTc 間隔の延長、および QRS 波の右方シフト、つまり終末起電力 (aVR 誘導で部分的に表れる陽性 R 波の所見) である。この患者の最初の心電図ではこれらの所見が全て認められ、三環系抗うつ薬の過剰服用による急性中毒症の疑いがより高くなった。三環系抗うつ薬の過剰服用で見られる所見には、他に PR 間隔の延長および Brugada パターンがある。

Dr. Joshua N. Goldstein's Diagnosis

三環系抗うつ薬の過剰服用

Pathological Discussion

Dr. Grace Linder: 本例の診断を確実にするため行われた検査は、血液毒性のスクリーニング検査であった。この病院の基本的な血液毒性スクリーニングは、アセトアミノフェン、サリチル酸、エタノールの定量的アッセイ法と、三環系抗うつ薬を検出する定性的イムノアッセイ法で構成されている。抗体を用いたイムノアッセイ法は、薬物使用のモニタリングに広く用いられている。また迅速性などの利点を有しており、本例のような重篤患者の毒物使用の可能性を確かめるのに重要である。

三環系抗うつ薬のイムノアッセイ法は、最もよく処方される三環系抗うつ薬およびその活性代謝物に対するポリクローナル抗体の混合物に対し反応する。したがって、イムノアッセイ法は非特異的な検査であり、陽性であっても単剤か多剤かの区別はできない。さらに、三環系薬剤は治療量以下から毒性量まであらゆるレベルで陽性になる可能性があり、必ずしも毒性を示すものではない。シクロベンザプリン、カルバマゼピン、クエチアピンを含むいくつかの薬物は、三環系薬剤と構造的類似性を有しており、三環系抗うつ薬に対するイムノアッセイ法では十分に偽陽性となり得る。ジフェンヒドรามミンは三環系ではないものの、偽陽性の原因となることが示唆されている。(この患者のような) 未知の投薬歴を有する患者において、三環系抗うつ薬のイムノアッセイ法が陽性であった場合、これらの干渉要因に曝露していた可能性を考慮して解釈する必要がある。この患者の血液毒性スクリーニング検査は、三環系抗うつ薬とエタノールが陽性であり、尿毒性スクリーニング検査はコカインが陽性であった。三環系抗うつ薬の過剰服用の診断は、臨床所見と病理所見との相互関係によって行われる。本例の場合、患者は三環系抗うつ薬の使用による毒性と一致する症状、特徴的な心電図所見、血液イムノアッセイ法陽性を認めていた。結局、彼女の寝室から空のドキシペピンのボトルが 2 本見つかっており、約 3000mg が無くなっていた。これは、体重 1kg あたり最大 46mg を内服したことを示している。三環系薬剤は 10~20mg/kg で臨床的に強い毒性をもたらす。

Dr. Virginia M. Pierce (病理学): エリクソン先生、三環系抗うつ薬中毒の確定診断の後、どのような治療が行われましたか?

Discussion of Management

Dr. Timothy B. Erickson: 三環系抗うつ薬中毒患者では、バイタルサインの詳細な観察と、抗ムスカリン薬の中毒検査、心臓および神経徴候の検査を継続的に行うことで治療戦略を立てることができる。こ

の患者で見られた様に、三環系抗うつ薬の毒性の症状は、服用後通常 60 分以内に出現し、毒性の主要徴候は 2 時間以内に臨床的に明らかとなる。服用後 6 時間以上無症状である患者では、症状が出現する可能性は低い。しかしながら、特に腸管運動を遅延させる同時経口摂取物がある場合には、毒性が遅れて出現することがある。ほとんどの死亡例は、暴露後最初の 24 時間以内に発生する。大量の三環系抗うつ薬服用後、長期に心室頻拍が持続した後でさえ、最大限の蘇生によって生存した例が報告されている。

この患者の治療の第一段階は、確実な気道確保、十分な酸素供給と換気補助の確保、等張晶質液静脈投与による蘇生開始である。その後、以下に挙げる主な治療戦略が検討される：胃洗浄、重炭酸ナトリウムの投与、難治性低血圧の管理のための直接作用型昇圧剤の投与、脂肪乳化剤静注療法、体外補助装置、抗不整脈薬の投与。

胃洗浄

三環系抗うつ薬中毒は致死的になり得るため、意識清明で従命反応があり、摂取後 1 時間以内に急性中毒症の明らかな兆候がない場合、活性炭による胃洗浄が考慮される。彼女の精神状態は正常でなく、誤嚥の危険性もあったため、活性炭をこの患者に投与することはできなかった。現在では胃洗浄による除染は推奨されていない。

重炭酸ナトリウム

重炭酸ナトリウムは、救急隊員と救急科にてこの患者に経験的に投与され、三環系抗うつ薬中毒患者の基本治療となっています。重炭酸ナトリウムの投与は、循環動態が不安定な場合または QRS 幅が 100 ミリ秒を超える患者に適応となる。この患者の血圧は 60/24 mmHg と低血圧であり、QRS 幅は 220 ミリ秒まで上昇していた。これらの所見より、重炭酸ナトリウムの投与基準を満たした。

三環系抗うつ薬による Na チャネル遮断では、QRS 幅が 100 ミリ秒を超え、発作が予測される。QRS 幅が 160 ミリ秒を超える場合は、不整脈が予測される。心電図にて aVR の R/S 比が 0.7 を超える場合や、aVR で R 波が 3mm を超える場合も、発作および不整脈が予測される。これらの徴候を有する患者では、重炭酸ナトリウムの投与は血液をアルカリ化し、細胞分裂を変化させ、タンパク質結合を増加させ、それによって遊離薬物レベルを低下させる。また、ナトリウム濃度を上昇させることで心筋 Na チャネルを安定化させ、それにより Na チャネル遮断を無効化する。

重炭酸ナトリウムの投与量は変化し得る。重度の三環系抗うつ薬中毒患者は、蘇生を促進するため重炭酸ナトリウムの大量投与を必要とする場合がある。この治療法は低カリウム血症の危険性があるため、頻回なカリウムの測定と、適切な栄養補充が推奨される。2017 年の初めにアメリカで始まった重炭酸ナトリウムの継続的な不足を考慮すると、心毒性を伴う三環系抗うつ薬中毒に対する補助治療であるが有効性の低い治療が施される。この治療は、動脈血 pH が最大までアルカリ化した後に、動脈血 pH が 7.50~7.55 (特に高ナトリウム血症が懸念される場合) になるまで行う治療的過換気または高張食塩水 (成人では 3%) の投与である。

昇圧剤

積極的な輸液による蘇生や重炭酸ナトリウムの静脈内投与に反応しない三環系抗うつ薬誘発性低血圧の患者には、直接作用型昇圧剤が投与されることがある。三環系抗うつ薬は末梢 α アドレナリン遮断を引

き起こすので、ノルエピネフリンやエピネフリンの方がドパミンよりも優れている。この患者は救急隊員によりドパミンが投与されたが、救急科に到着した後、ノルエピネフリンなどの別の薬剤に切り替えることを推奨する。

脂肪製剤静注療法

脂肪製剤静注療法は救急時の介入において局所麻酔薬として施行されていたが、その一方で3環系抗うつ薬を含む脂溶性薬物の過量服用の潜在的治療としても認められていた。最も有力な作用機序の説明としては、脂肪製剤投与により脂溶性薬物が分離し血管内脂質沈着を形成し、その薬剤の生物学的利用能を低下させるというものである。他の機序としては、心筋遊離脂肪酸の利用促進、一酸化窒素誘発性血管拡張の低下、および強心作用が言われている。

脂肪製剤静注療法が三環系抗うつ薬中毒に関して有効かどうかは不明であるが、いくつかの症例報告において有効であったことが示唆されている。脂肪製剤静注療法は重炭酸ナトリウムおよび昇圧剤不応性で循環動態が不安定な三環系抗うつ薬過量患者において考慮され得るものであり第一選択療法として使用すべきではない。本症例においては、患者が従来の治療を受けていたにもかかわらず持続的な循環動態不安定性を有していたことを考えると、脂肪製剤静注療法を施行することは妥当であろう。注目すべきことに、脂肪製剤静注療法は多くの血液検査において異常を認めたり、肺炎および急性呼吸窮迫症候群を潜在的に引き起こしたり、他の治療薬の有効性を低下させる可能性がある。したがって、脂肪製剤静注療法のリスク・ベネフィット評価は、ケースバイケースで実施すべきである。

体外支持療法

三環系抗うつ薬は高度の蛋白結合を有し広範囲に分布しているため、血液透析または血液浄化のような体外法による除去は一般的に無効である。いくつかの症例では、血行動態不安定性を伴う三環系抗うつ薬大量摂取後に早期の血漿交換および体外膜酸素化は有用であり、潜在的に命を救う可能性があることが報告されている。現在のガイドラインでは、病院外で自発循環が戻った心停止後意識不明の患者には治療的低体温症が推奨されている。この治療法により機能的神経学的転帰が改善される可能性がある。最近の報告では、三環系抗うつ薬などの重度の伝導障害および不整脈を引き起こすことが知られている薬物中毒後でさえ、軽度の治療的低体温が安全であることが示唆されている。したがって治療的低体温は、この患者において考慮すべき合理的な治療戦略であろう。

抗不整脈薬

三環系抗うつ薬中毒患者の治療に使用できる抗不整脈剤には、マグネシウム静注（QTc 間隔延長を認める場合）およびリドカインなどのIb型抗不整脈薬が含まれている。しかし、リドカインは発作のある患者には注意深く投与すべきである。クラスIaおよびIcの抗不整脈は避けるべきである。βブロッカーやアミオダロンなどのクラスIII剤は、低血圧や伝導異常を悪化させる可能性がある。ただし動物研究の1つに、三環系抗うつ薬中毒でアミオダロンに有害な影響を認めなかった報告はある。

その他考慮されるもの

注目すべきは、三環系抗うつ薬は抗コリン作動性を有するだけでなくα受容体拮抗作用、ノルエピ

ネフリン再取込阻害およびナトリウムチャネル阻害をもたらすことである。したがって、三環系抗うつ薬中毒患者に対してフィソスチグミンなど AchE 阻害薬の投与は、通常よりも効果に乏しく潜在的に有害である。AchE 阻害剤の一種であるフィソスチグミンは抗コリン作用薬中毒を認めている患者や正常 QRS 波（例えば、ジフェンヒドラミン毒性を有するもの）を認めている患者においては臨床的に有効である。しかし、三環系抗うつ薬過量服用患者、とりわけ徐脈または脚ブロックを認めている患者、wideQRS または QTc 延長を有する房室ブロックを認めている患者においてはこの薬剤の使用は避けるべきである、このような患者に投与すると完全房室ブロックや心静止などの副作用を認めることがあるという報告がある。

三環系抗うつ薬中毒は痙攣発作を引き起こす可能性がある。痙攣発作は典型的には自然軽快したり、ベンゾジアゼピンの静注によって寛解する。難治性痙攣発作の場合は、フェノバルビタールまたはプロポフォールが適応となりうる。痙攣発作が難治性の場合、乳酸蓄積による代謝性アシドーシスの悪化を避けるために、気管挿管および麻痺治療導入といった迅速な対応が求められる。アシドーシスは蛋白結合を低下させるとともに三環系抗うつ薬の遊離レベルを増加させることで神経毒性および心毒性を増長させる。

Dr. Pierce: Dr. Cleveland、この患者に何が起こったのか教えてください。

Dr. Cleveland: 患者が救急に搬送されてきた後、静注されていたドーパミンを中止しノルエピネフリンの持続静注を開始した。重炭酸ナトリウムは間欠的投与および持続投与を施行した。患者の脈は微弱であり、その後消失した。CPR を施行し、エピネフリンおよび追加の重炭酸ナトリウムを投与した後、循環動態が戻った。患者には筋収縮運動が認められており、痙攣発作が疑われたためミダゾラムを投与した。循環動態が安定した後低体温療法が開始された。血液毒性スクリーニングの結果を受けて、管理決定を専門家と協議して施行した。心電図検査は、広範囲に複雑なリズムを呈し続けた。重炭酸ナトリウムの投与を継続し、脂肪製剤静注療法および過換気療法を開始した。動脈血ガスを測定し、心電図検査は 1 時間ごとに実施した。

Dr. Pierce: Dr. Dudzinski、この患者の治療中に心電図所見はどのように変化しましたか？

Dr. Dudzinski: 三環系抗うつ薬中毒の患者を重炭酸ナトリウムで治療すると、QRS 幅、aVR 誘導の R 波高や R/S 比、そして QTc 間隔、QRS 波の右軸偏位は改善する。

患者提示から 3 時間後、重炭酸ナトリウム (600 meq) および脂肪製剤静注療法による治療を受けた後、QRS 幅は 140 msec に減少し、aVR 誘導の R 波高は減少し、心房運動が可視化となり (110 回/分で 1 度の房室伝導遅延を伴う可能性のある頻脈)、右軸偏位は改善していた。提示後 7 時間後には、aVR 誘導の R/S 比は負になった。提示後 24 時間後には、心拍数は 84 回/分に減少し、QRS 幅は約 110 ミリ秒であった。

Dr. Cleveland: 患者は ICU に入院となり重度炭酸ナトリウム、ノルエピネフリン、ミダゾラムおよび

ヒドロモルホン（モルヒネ）の持続静注が行われた。第 2 病日には心電図が正常化を認めたため重炭酸ナトリウムは終了となった。第 3 病日に、患者の低体温療法は解除された。彼女は誤嚥性肺炎の治療も受けた。低血圧は第 3 病日には寛解し、翌日抜管された。その後、患者はせん妄とアルコール離脱症の治療を受けた。

追加の問診で、患者は自殺未遂で 2 回過去に入院していたことが明らかになった。彼女は、今回の入院までの 2 ヶ月間、それまで 5 年間服用していた違法薬物使用を禁じていた。その 2 ヶ月間、彼女は絶望感を感じ、精神病薬を全量服用してしまったのだった。第 10 病日には頭部 MRI において異常を認めなかったため、患者は精神科施設に転院となった。患者は薬物乱用のために入院治療を拒否したが、精神科ケアのため 10 日間入院し帰宅した。

最終診断

ドキシペリン（三環系抗うつ薬）の過量服薬。