

Dr. Andrew S. Hoekzema (Medicine): 83 歳の女性が冬に悪心・嘔吐、下痢、混迷で病院に入院した。

入院 1 週間前に鼻漏、喉の痛み、空咳があり、患者は発熱を自覚していたが、自宅では体温を測定していなかった。家族や最近出会った人に体調の悪い人はいなかった。入院 2 日前に、吐き気、嘔吐、下痢が出現した。入院前日、患者は娘に何度も質問し、家族を認識できていないようだった。入院当日、患者の全身状態は衰弱しており、この病院に救急搬送された。

救急部では、頭痛、視力の変化、胸痛、息切れ、腹痛のいずれも報告されなかった。彼女には僧帽弁狭窄および僧帽弁逆流、心房細動を伴うリウマチ性心疾患の既往があり、駆出率 60% の心不全だった。他に骨粗鬆症、胸椎の圧迫骨折、クレアチニン値が 1.2mg/L ($106\ \mu\text{mol/L}$; 参照範囲、 $0.6\sim 1.5\text{mg/dl}$ [$53\sim 133\ \mu\text{mol/L}$])、eGFR 50ml/分 (基準範囲 > 60) の慢性腎臓病の既往、併存症があった。15 年前、彼女は僧帽弁切開術および弁輪形成術を施行したが、その術式は肺高血圧症、右心室拡張と運動低下、および重度の三尖弁逆流症を引き起こした再発重症僧帽弁逆流のために複雑であった。9 年前に、彼女は徐脈を伴う持続的な心房細動のために、恒久的ペースメーカーの取り付けと、弁形成術を伴うバイオプロテーゼ僧帽弁置換術および三尖弁再建を受けた。8 年前、経胸壁心エコーで、人工僧帽弁、三尖弁の人口弁輪がしっかりとくっついているのを確認し、また軽度の三尖弁逆流を認め、右心室のサイズと機能は正常であった。さらに、10 年前、胆嚢摘出術が行われていた。

患者は子ども達のうち一人と一緒に生活し、日常生活では独立しており、毎日 30 分間歩いていた。薬物療法にはフロセミド、スピロノラクトン、メトプロロール、シゴキシン、ワーファリンが含まれていた。彼女は娘が毎週管理してくれている錠剤入れから毎日薬を飲んでいて、ワーファリン療法は、プロトロンビン時間および PT-INR の測定により毎月モニターされており、ほとんどすべての結果が治療範囲にあった。患者はウガンダで生まれたが、子供と一緒に暮らすため 64 歳の時にニューイングランドに移住した。彼女はタバコを吸ったり、アルコールを飲んだり、違法な薬物を使用したりしていなかった。

患者のバイタルは BT 36.9°C 、BP $153/60\ \text{mmHg}$ 、HR $64\ \text{bpm}$ 、RR $18\ \text{回/min}$ 、SpO₂ 100% (RA) であった。体重は 39.2kg であり、BMI は 18.7 であった。患者はカヘキシアであり、体調は悪そうだった。意識はあるがどこかぼんやりしていて、質問に対し母国語で意味のない返事をしていて、ときたま単純な一動作の命令に従い、腕と脚を動かすことができた。脳神経検査の結果は正常であった (最初の脳神経の機能は評価されなかったが)。粘膜は乾燥していた。腸蠕動音は聴取でき、腹部は平坦、軟で圧痛はなかった。脈はときたま不整で、大きな S₂ 音と収縮期雑音が前胸部全体に広がっており、頸静脈は非観血的だった。下肺野にラ音が聴取された。下腿浮腫はなかった。CBC、肝機能、カルシウム、リンおよびリパーゼの血中濃度は正常であった。尿検査は、ケトン体 1+ を除いて正常であった (参照範囲、陰性)。インフルエンザ A、B ウイルスおよび RS ウイルスの核酸検査は陰性であった。他の実験室試験結果を表 1 に示す。

Dr. Victorine V. Muse: 胸部 X 線撮影 (図 1) では、中央胸骨切開術、心臓の左側のシングルリードペースメーカー、僧帽弁と三尖弁を修復した痕跡と、かなり大きく肺野全体に広がる心拡大および軽度の間質性肺水腫を認めた。頭部単純 CT では、著明な脳室、脈絡膜ならびに非特異的に散

在した脳室周囲の白質の低吸収域が明らかになった。頭蓋内出血、広範囲な梗塞、頭蓋内占拠病変は認めなかった。

Dr. Hoekzema:患者は入院し、検査が行われた。

鑑別診断

Dr. Melissa L.P. Mattison : 今回のケースは、上気道炎を疑う諸症状が数日間持続した後に、嘔気・嘔吐および下痢のために全身衰弱を来し、家族によって当院へ搬送された 83 才女性の例である。来院時、患者は家族を認識することができず、簡単な質問にも答えられなかった。急性・慢性・亜急性といった従来の臓器不全分類に基づいて、私は患者を急性脳不全 (Acute Brain Failure) と判断した。

これまで内服薬の準備は患者の娘が行っていたようだが、患者の認知機能は低下し、もはや服薬できる状態ではなかった。また健康意識も低く、言語面の問題もあったことから、彼女が実際にどこまで配薬を行っていたかは不明だった。患者の精神状態は明らかに急性の変化を生じていたが、全体の経過が急性・慢性のどちらであったかを判断するには、さらなる患者背景の情報が必要と思われた。そうした判断とは別に、Confusion Assessment Method (CAM) の定義に当てはめると、急性の注意力低下 (間欠的な従命)、支離滅裂な思考 (家族が認識できない)、意識レベルの変化 (全身衰弱や無気力) などの症状が見られ、患者はせん妄と呼ぶのに矛盾しない状態だった。

せん妄

本患者をせん妄と診断した場合、注意が必要になる。せん妄患者の入院期間中および診断後 1 年以内の死亡率は、非せん妄患者に比べて有意に高いからだ。そしてせん妄の診断後には、その誘因となった要素を見つけることが最重要課題となる。高齢の入院患者ではよく見られるような、一般的かつ可逆性の状態も、原因として十分考慮しなくてはならない。

薬剤

薬剤は特に高齢者のせん妄の原因として有名である。今回の患者はワーファリンを内服していたが、PT-INR は常に治療域内に収まっており、治療アドヒアランスは良好で正確に内服できていたことが窺える。向精神薬は処方されていなかったが、内服薬の数は多く (抗凝固薬、利尿薬、複数の心臓治療薬)、薬剤の有害事象のリスクは上がるだろう。離脱症候群もせん妄の原因となりうるが、患者はアルコール飲酒やベンゾジアゼピン系の薬剤を摂取していない。しかしながら、薬剤がせん妄の起因となった可能性はゼロではなさそうだ。

電解質および代謝障害

血中 Ca 濃度は未報告であるものの、患者には軽度の低 Na 血症があり、検尿からはケトン体が検出された。身体診察では粘膜乾燥を認め、下腿浮腫はなく、頸静脈は虚脱していた。総合的に解釈すれば、体液量不足が示唆される。患者の低 Na 血症は、有効循環血液量が維持できず持続的な抗利尿ホルモン (ADH) 分泌を来した結果であろう。低 Na 血症の程度は深刻ではなく、これのみ

でせん妄を説明することは難しい。しかし潜在的な体液量不足があり、せん妄を助長した可能性はある。

心肺障害

心臓および肺の障害は、低酸素血症または高炭酸ガス血症によるせん妄を引き起こすことがある。私はこの患者の動脈血ガスの検査結果を見ることはできないが、これらの異常を引き起こす肺疾患の病歴はない。さらに、私はこの患者の心電図検査の結果を見たことがないが、胸痛がなく正常なトロポニン T 値であり、これらの知見からは心筋梗塞は疑わしくない。肺聴診ではラ音が聴取され、胸部 X 線で軽度の肺鬱血、および NT-proBNP の上昇を認め、鬱血性心不全を示す所見を有していた。しかし、彼女の SpO₂ は正常であるため、心臓または肺の障害がせん妄の主な原因となる可能性は低い。

感染症

中枢神経系に関わる感染症は、せん妄のある患者、特に異常な神経学的所見のある患者、または感染症以外では考えられない患者にとって重大な考慮事項である。この患者の神経学的所見は特筆すべきことはなく、病歴からはけいれん発作に対する懸念は生じない。さらに、頭部単純 CT では、著明な脳室および非特異的な脳室周囲の白質の低吸収域のみが認められた。

中枢神経系以外の感染症もせん妄につながる可能性がある。よく疑われる2つの原疾患、尿路感染症と肺炎は、膿尿や胸部 X 線でコンソリデーションのない場合では可能性は低くなる。この患者の接触感染歴はわからないが、上気道感染後、冬に発症している。インフルエンザ A、B ウイルスおよび RS ウイルスの検査は陰性であったが、他のインフルエンザ様の病気は依然として可能性はありえる。19 年前にウガンダから移住したこの患者では、HIV や結核菌感染症など、より遠隔から感染した感染症もありうる。体重減少は報告されていないが、カヘキシアであると記述されており、BMI は 18.7 であった（18.5 未満の値は体重不足状態を示す）。しかし、彼女は普段は毎日 30 分間歩いていたため肉体的には健康で、おそらく彼女は本当にただの痩せた人だったのだろう。

この症例のどの特徴的な所見が、最も可能性の高い診断をくださるのに役立つだろうか？最も顕著な検査所見は、血清 Cr 濃度が基準値レベルの 1.2 mg/dL から増加し、1.6mg/dL (141 μ mol/L) まで上昇していたことであり、これは急性腎障害と一致する。しかしながら、この患者はもともと正常な基準値の血清 Cr 濃度にもかかわらず、eGFR が減少した慢性腎疾患を有していた。

GFR は、腎疾患がなくても年齢とともに自然に減少し、20 歳から 70 歳の間で 35 %減少する。GFR の推定は困難であり、特に高齢者、低筋肉量、クレアチニンは筋肉に由来するため、筋肉量の少ない人は、通常血中クレアチニン値が低くなるはずである。この患者の場合、MDRD の推算式による基準値の eGFR は、50 ml/min/1.73m²であり、ステージ 3A の慢性腎疾患と一致する結果であった。しかし、この eGFR は、MDRD の推算式が 1.73m²の体表面積を仮定しているため不正確である。この患者の体重は 39.2kg であるため、体表面積が 1.73m²になるには、身長を 215cm 以上にする必要があり。彼女は BMI 18.7、身長 145cm で、筋肉量は非常に低いと考えられた。Cockcroft-Gault 方程式もまた、GFR を推定する際のクレアチニンクリアランスの計算に使用さ

れる。この方程式は体重を考慮に入れており、体重が非常に少ない患者に役立つ。Cockcroft-Gault 方程式では、この患者の基準値のクレアチニンクリアランスは 22 ml/min であり、ステージ 4 の慢性腎疾患を示していた。

慢性腎疾患、急性腎不全、および高齢の組み合わせは、この患者の有害薬物事象のリスクを増加させる。有害薬物事象はよく起こることであり、入院患者の少なくとも 5% に発生し、外来患者の間ではより一般的に起こる。一般的に有害事象を引き起こす薬物には、経口血糖降下薬、経口抗凝固薬、抗血小板薬、および鎮静剤が含まれる。この患者はスピロラク톤を服用していた。スピロラク톤は、65 歳以上で、クレアチニンクリアランスが 35 ml/min 未満の患者には禁忌であり、運動失調、混乱、昏睡、高カリウム血症、悪心、嘔吐、下痢、および急性腎障害に関連してくる。その他のこの患者の状態の原因として可能性のあるものは、混乱、めまい、吐き気、嘔吐、下痢、衰弱、および視覚障害を特徴とするジゴキシン中毒である。ジゴキシンの主要な排泄経路は腎排泄であり、GFR の低下と関連してジゴキシンの血清濃度が上昇する可能性がある。約 20~30% のジゴキシンが血清アルブミンに結合しており、高齢、うっ血性心不全、腎不全などの因子が分布の量を減少させ、毒性の危険性を増加させる。

この患者は、スピロラク톤毒性に関連する運動失調やジゴキシン毒性に関連する視覚障害はなかったが、その他の点では症状の特徴が両方の病態によく合っていた。したがって、おそらくジゴキシンからの薬物毒性が、この症例に最も可能性の高い診断である。私は診断検査は血清ジゴキシン濃度を測る免疫測定であると推測する。

Dr. Meridale Baggett : 最初にこの患者を評価したときの臨床的な印象は何でしたか？

Dr. Leigh H. Simmons : この患者は数年間私の診察を受けていたが、不明な理由で復職しなかったために医療保障がなくなってから、ごくまれにしか診察に来ていなかった。定期健診および健康保険の選択を探す手助けをするために、彼女の家族に彼女を病院へ連れてくるように要望したが、医療費がかかることを心配して彼女の家族はそうすることを拒否した。私たちの抗凝固管理サービスを通じて、彼女の PT-INR は定期的にチェックされ、ほぼ常に治療範囲内であった。彼女の家族は一貫して彼女の薬をジェネリックで購入でき、かつ比較的安価なもので補充していた。

この患者が救急診療部にいたとき、患者の用心深い娘から、患者がこの突然の衰弱まで自宅での状態は良好であったことと、家族は患者がウイルス性の病気にかかっていると思っていたことを知った。この患者は病気で病院を受診することがめったになかったため、私は特に心配していた。救急診療部での私の最初の評価では、ウイルス性疾患が心不全または腎不全を引き起こしているかもしれないと考えていた。しかし、彼女の混乱状態は彼女の症状の中で最も気にかかる特徴であったため、ジゴキシン中毒の可能性を検討しジゴキシンの免疫測定を依頼した。

臨床診断：ジゴキシン中毒

Dr. MELISSA L.P. MATTISON' S DIAGNOSIS :

ジゴキシンとおそらくスピロラク톤関連の有害事象によるせん妄

この症例の診断検査は、ジゴキシンの免疫測定であった。救急診療部で採取した血液検体を検査したところ、ジゴキシンの濃度は 9.0 ng/mL (治療域 0.9~2.0) であった。PT-INR は 16 以上であった。

ジゴキシンの濃度は、狭い治療域と深刻な有害薬物事象の可能性があるため、ジゴキシンの濃度は頻りに測定される。この患者はまた、スピロラクトンを服用していたが、スピロラクトンはジゴキシン様免疫反応性物質として作用することにより、ジゴキシン濃度検査を妨げることが歴史的に報告されている。ジゴキシン様免疫反応性物質という言葉は、ジゴキシンの免疫測定を妨げる恐れがある外因性および内因性の広範な物質を含んでいる。内因性のジゴキシン様免疫反応性物質は、体液量が増加している患者で見られ、ナトリウム利尿作用を有するようである。外因性ジゴキシン様免疫反応性物質には、スピロラクトン、カンレノン、および漢方薬が含まれる。しかし、スピロラクトンおよび関連薬物は、この病院で使用されている現世代のジゴキシン免疫測定に干渉を引き起こすということは知られていない。

行いたい診断検査がジゴキシン免疫測定である場合、ジゴキシン結合抗体フラグメントを投与する前に血液サンプルを取得しなければならない。ジゴキシン濃度は、これらの抗体フラグメントが身体から排除されるまで、有意に測定することができず、抗体フラグメントが身体から排泄されるまで重度の腎機能障害の患者では、1 週間以上から数週間かかることがある。

私はこの入院の 19 年前、彼女がウガンダから移住した直後に彼女に会った。彼女は報告によると、何年間も持続的な心房細動を認めていたが、これは僧帽弁狭窄症と左房の拡張、および慢性的な圧負荷による心臓の癒痕化を考慮すると驚くべきことではなかった。私はジゴキシンと β ブロッカーが心房細動関連で心拍数をコントロールするためにウガンダで最初に処方され、その後心不全が進行しこれらの治療が継続されていたと推測した。

ジゴキシンのような強心配糖体は、これらの薬物の分子的作用がよく理解される何年も前には、最初の心不全の治療に用いられていた。この患者が現在心房細動および心不全を発症した場合、ジゴキシンが処方される可能性は低い。心房細動治療のためのジゴキシン使用は、有効性が高く毒性が少ない代替治療法としては減少している。非ヒドロピリジンカルシウムチャネル遮断薬および β ブロッカーは、安静時および運動中の心室応答を遅延させる。これらの薬剤が最大用量で心拍数を十分にコントロールできない場合に、ジゴキシンが時に追加される。しかし、ジゴキシンの迷走神経刺激作用は、運動中に起きるアドレナリン作用の上昇により打ち消されるので、ジゴキシンは運動中のコントロール不能な心拍数の予防にはあまり役に立たない。アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬、ネプリライシンアンジオテンシン受容体阻害剤、 β ブロッカーおよびミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を含むより効果的で毒性の低い治療法の登場により、心不全治療のためのジゴキシンの使用もまた減少している。ジギタリス調査グループが実施した試験では、症候性心不全患者の死亡率および駆出率の低下に関するジゴキシンの効果は示されておらず、またジゴキシンが血液中に高濃度に存在していた場合のジゴキシンによる有害事象が示されている。ジゴキシン結合抗体フラグメント (すなわち、ジゴキシン免疫 Fab) の投与により、黄視、悪心、徐脈および混乱を含むジゴキシン中毒の有害事象は必ずしも示されていない。ジゴキシン中毒の生命を脅かす症状には、心室頻拍、重度の徐脈、完全房室ブロック、およびショックが含まれる。ジ

ゴキシンに結合し、組織から薬剤を除去するジゴキシン免疫 Fab の投与は、生命を脅かす不整脈およびショックの治療、ならびに高 K 血症が存在する場合に起こる病態の予防として示されている。この患者は、血清 K 濃度が 5 mmol/L を超えており、これは生命を脅かす不整脈または死亡のリスクを増加させる。彼女はジゴキシン免疫 Fab により治療が行われた。投与量は慢性毒性のための投与計算表を用いながら、血清ジゴキシン濃度および体重に基づいて計算した。ジゴキシン免疫 Fab の投与に関連する有害事象は、心不全、低 K 血症、および羊の Fab エピトープに対する過敏症であるが、この患者ではこれらの有害事象はいずれも発生しなかった。

Dr. Simmons : 患者が退院する前に、私たちは入念に彼女の自宅状況を評価した。私たちは、患者にある記憶障害が生じ、彼女の娘は彼女が薬をうまく管理できていないのではないかと心配していることを知った。彼女の娘たちは、今回のことが自殺企図ではないと考えていたし、患者の精神状態が改善されると、医療面接から得られた患者情報はうつを示すようなものではなかった。しかし、認知力の評価は、短期記憶と実行機能の欠落を示していた。ワルファリンおよびジゴキシンは中止され、アピキサバンは脳卒中予防のために開始された。メディケイド（公的医療保険制度）の適用範囲が復活し、患者は退院した。心不全のため利尿剤の用量を調整したが、その他の点で彼女の病状は安定していた。入院後 12 ヶ月の間、彼女は 19 回の電話相談と 11 回の定期または緊急の初期診療と心臓病の診察を受けたが、入院も救急外来受診なかった。

この症例によって私たちが経験したことは、よく研究されている、保険に入っていないことで起こる健康影響のいくつかを強調していた。健康保険をもっていない患者では、不公平にも避けられたであろう死因が生じる。保険から外れた後に保険を取り戻した患者は、より多くの場合（この患者が行ったように）外来患者サービスを利用し始める。研究によると健康保険の取得による死亡率の改善があることが分かっている。私にとってこの患者の病歴で特に悲嘆に感じる部分は、彼女が複雑な心臓手術から生き延び、ペースメーカー留置を含む高度な心臓手術を受けたのに、結局その後定期的な健康保険の権利を失ってしまったことだ。この入院前にプライマリケアで定期的な訪問があれば、彼女の認知機能や服薬管理能力、必要な薬物療法の見直し、ジゴキシンのような高リスク薬物の中止などの話ができたかもしれない。

A Physician : この患者の最初の心電図は何を示していましたか？

Dr Randall M. Zusman : 私はこの病院でこの患者を診療した。入院時に得られた心電図 (Fig.2) は、基本的な心房細動のリズムを示し、心室の要求ペーシングは 60 回/分の割合であった。房室伝導が存在していた時、ジゴキシン過剰による規則的な心室反応の兆候があったが、ST 変化は古典的なジゴキシン中毒によるものよりは、基本的な伝導系疾患に一致していた。ジゴキシン免疫 Fab を投与した後、患者はペースメーカーにあまり依存しなくなった。心臓のリズムはより不規則になり、伝導系の遅延はそれほど顕著ではなくなった。この場合、ジゴキシン中毒の診断は、心電図の古典的所見に基づくというよりは、電解質異常、急性腎不全、および不注意なジゴキシンの過剰投与に基づいて診断された。

最終診断：ジゴキシン中毒