



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	常用量のジスチグミンによるコリン作動性クリーゼ
Author(s)	早川, 峰司; Hayakawa, Mineji; 丸藤, 哲 他
Citation	日本救急医学会雑誌, 12(5), 256-260
Issue Date	2001-05
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/47092">https://hdl.handle.net/2115/47092</a>
Type	journal article
File Information	nk12-5_256-260.pdf



常用量のジスチグミンによるコリン作動性クリーゼ

A case of cholinergic crisis induced by a usual dose of distigmine bromide

ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼ

早川 峰司、丸藤 哲\*、森本裕二\*、  
武山 佳洋、中村 宏治、古根 高、松原 泉

Mineji Hayakawa, Satoshi Gando\*, Yuji Morimoto\*,  
Yoshihiro Takeyama, Kouji Nakamura,  
Takasi Furune, Izumi Matsubara

市立札幌病院 救命救急センター  
\*北海道大学 医学部 侵襲制御医学講座

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Sapporo City General Hospital  
\*Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hokkaido University Graduate  
School of Medicine

〒060 - 8604  
札幌市 中央区 北 11 条 西 13 丁目  
市立札幌病院 救命救急センター  
早川 峰司  
Tel: 011 - 726 - 2211 Fax: 011 - 726 - 7912  
e-mail: miniji@dream.com

1)	2)	3)
cholinergic crisis	distigmine bromide	anticholinesterase poisoning
コリン作動性クリーゼ	臭化ジスチグミン	抗コリンエステラーゼ薬中毒

排尿困難に対して、コリンエステラーゼ阻害薬であるジスチグミンが古くから用いられている。今回、常用量のジスチグミンを4回内服したのみで、コリン作動性クリーゼからショック状態に陥った症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症例

患者：82才の男性

既往歴：軽度の腎機能低下（BUN 39mg/dL、Cre 2.9mg/dL）

現病歴：前医にて、前立腺肥大症に対し経尿道的前立腺切除術を施行したが、残尿が多いため、術後2週目よりジスチグミン 5mg×2回/日の内服を開始した。4回目の内服の後より、唾液様嘔吐、著明な発汗、チアノーゼ、血圧および意識レベルの低下を認め、当院搬入となった。

搬入時所見：ドパミン  $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  投与下で  
血圧  $90/40\text{mmHg}$ 、心拍数  $86/\text{min}$ 、四肢の冷感  
は著明であった。前医で除脈に対しアトロ  
ピン  $0.5\text{mg}$  を静脈内投与されていた。意識レ  
ベルは Japan coma scale 300 と低下してお  
り、瞳孔は両側とも針穴様で対光反射は確認  
できなかった。動脈血ガス分析は、100% 酸素  
 $5\text{L}/\text{min}$  マスク投与下にて、 $\text{pH}7.044$ 、 $\text{PaO}_2$   
 $80.2\text{mmHg}$ 、 $\text{PaCO}_2$   $75.1\text{mmHg}$ 、Base Excess  
 $-11.3\text{mmol}/\text{L}$  を示していた。頭部 computed  
tomography、胸部および腹部単純 X 線では明  
かな異常を認めなかった。血液検査にて血清  
コリンエステラーゼ(以下 S-ChE と略す)は  $3$   
 $\text{IU}/\text{L}$ (正常値  $181\sim 392\text{IU}/\text{L}$ )を示していた。  
治療経過：S-ChE の異常低値と臨床症状より  
コリン作動性クリーゼによるショックと診断  
し、集中治療室(以下 ICU と略す)に入室した。  
気管内挿管施行後、人工呼吸管理とした。輸  
液とカテコラミンの投与により循環動態は改  
善し、約 6 時間後全身状態は安定した。ジス

チグミンの最終内服からは4時間以上経過していたが、活性炭と下剤を胃管より投与した。投与した活性炭は約20時間後に糞便中に確認された。全身状態が安定したため、保存的にChEの自然回復を待つ方針とした。アトロピンは積極的には使用せず1.5mg/日の定期投与をICU入室7日目まで継続した。経過中、徐脈や唾液などの分泌物の増加は認めなかった。ICU入室4日目、依然S-ChEは20IU/Lと低値を示していたが、FiO<sub>2</sub> 0.4にてpH 7.431、PaO<sub>2</sub> 103mmHg、PaCO<sub>2</sub> 35mmHg、BE -1.1mmol/Lと呼吸状態が改善していたため抜管した。抜管後も、縮瞳と筋線維束攣縮を認めていた。ICU入室6日目には筋線維束攣縮も認められなくなり、良好な経過を経てICU入室10日目にICUを退室となった。治療経過中のS-ChEと赤血球ChE(以下RBC-ChEと略す)の変動をFig. 1に示す。S-ChE及びRBC-ChEの回復は臨床症状の回復に比べて遅く、回復の指標とはなり得なか

った。

## 考 察

ジスチグミンはカーバメイト系の ChE 阻害薬に属し、排尿障害や重症筋無力症に古くから使用されている。可逆的に ChE を阻害し、シナプス間隙のアセチルコリンの蓄積を起こすことにより、間接的にアセチルコリンの作用を増強、持続させる。その結果として、副交感神経支配臓器でムスカリン様作用が、神経筋接合部でニコチン様作用が出現する。

今回は常用量のジスチグミンによりコリン作動性クリーゼを来たした症例を経験した。本症例で特徴的な点は以下の 2 点である。

- 1) 常用量で発症している。
- 2) 内服開始から発症までが短期間である。

ジスチグミンの臨床投与量は 5～20mg/日である。今回の投与量は 10mg/日であり、過

量投与ではない。また、過去にも、臨床投与量からコリン作動性クリーゼを来たした報告はあるが、その4分の3は15mg/日以上である(Fig. 2a.)<sup>1-17)</sup>。また、発症までの総投与量で見ても90%以上が合計30mg以上である(Fig. 2b.)<sup>1-17)</sup>。本症例の発症までの総投与量20mgより少ない報告は15mgの1例<sup>2)</sup>のみである。臨床投与量で、コリン作動性クリーゼを来たす原因として、腎機能低下がある。過去の報告においても、腎機能の低下がコリン作動性クリーゼ発症の原因であったとするものは多い<sup>1,4-6,13,14)</sup>。本症例では投与以前から血清クレアチニンが2.9mg/dLと上昇しており、腎機能低下が存在していた。本症例の搬入時におけるジスチグミン血清濃度は126ng/mlであり、健常成人への5mg単回経口投与時<sup>18)</sup>の25倍以上の高値を示していた。ジスチグミンは第4級アンモニウム塩であるため測定が困難であり、人体での薬物動態についての報告はほとんどなく、不明な点が多

い。Vree et al<sup>18)</sup>は放射性同位元素を用いて、ジスチグミンの排泄半減期が 69 時間、その累積排泄は 85% が腎であることを報告している。代謝に関する報告はないため推測の域を出ないが、腎機能低下を伴った本症例では連続投与により薬物が蓄積し、血中濃度の著しい上昇より中毒を発現するに至ったと推測される。また、薬剤添付文書には Vree et al の報告<sup>18)</sup>をもとにジスチグミン経口投与の際の累積排泄率が糞便中に 88% であると記されている。しかし、これは経口投与ではジスチグミンのほとんどが吸収されず、そのまま糞便中に出てきているにすぎない<sup>18)</sup>。つまり、ジスチグミンの排泄は腎が主体であり、胆汁ではない。しかし、添付文書の記載では、胆汁排泄が主であるかのような誤解が生じる。また、明かに腎排泄が主であるにもかかわらず、腎機能低下症例への投与について殆ど警告されていない。今回の症例では、添付文書には 5mg/日から投与すべきと記載があるに

もかかわらず、10mg/日から投与を開始してしまつた前医も不適切であつた。しかし、添付文書にも改善すべき点があると考ええる。

投与開始から発症までの期間は3日以上が大部分を占めており、本症例の2日(投与回数4回)というのは、短い部類に入る(Fig. 2c.)<sup>1-17)</sup>。投与量が腎機能に比較して多かつたことが原因と考えられる。このため、添付文書にも記載されているが、投与を少量(5mg/日)から開始すると共に、投与間隔を十分にとり、投与開始から数週間は副作用発現を嚴重に監視すべきである。

ジスチグミンは有機リンと異なり可逆的にChEを阻害する。しかし、本症例では搬入時にS-ChEは3IU/Lと異常低値を示しており、その回復も10日以上を要した。ジスチグミンは血中半減期が69時間、作用消失まで1週間を要する薬剤である<sup>7)</sup>ことが原因であると考えられるが、ジスチグミン-ChE複合体がそのまま体内に存在するのか、有機リン中

毒のときと同様に代謝、排泄されてしまうのかは明らかではない。過去の報告においても、S-ChE 及び RBC-ChE の回復は臨床症状の回復に比べて非常に遅い<sup>6,14)</sup>。このため、検査値ではなく、臨床症状を目安にして治療を行うべきと考える。

本症例では、治療は対症療法が中心であった。アトロピンは、副交感神経を遮断することにより、除脈や分泌物の増加などの臨床症状を一時的に改善する。しかし、緊急避難的であり、根本的な治療ではない。本症例では、気管内挿管が施行されており分泌物の誤嚥や致命的な徐脈も認めなかった。このため、アトロピンの積極的な投与は行っていない。また、本症例と同じくコリン作動性クリーゼを示す有機リン中毒のときに用いられる PAM<sup>®</sup> は、有機リンのリン基質と結合することにより、解毒作用を発現する。このため、リン基質を持たないジスチグミンなどのカーバメイト系薬剤には、薬理的に効果が期待できな

いため、本症例では使用しなかった。

## 結語

常用量のジスチグミンによるコリン作動性クリーゼを経験した。常用量投与であっても、腎機能低下が合併するときにはクリーゼ発症の危険性が高く、厳重な注意が必要である。また、S-ChE等の検査値は回復の指標にはならず、臨床症状を十分に観察し治療にあたる必要がある。

## 文献

- 1) 松尾康滋，井上雅晴，高橋修，他：透析患者に生じたジスチグミン投与による急性中毒症状の1例．日透析医学会誌 1999；32：700.
- 2) 多田羅竜平，小林充，中村紀子，他：臭化ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼを呈した長期臥床患者3例．日内会誌 1998；87：1566-7.
- 3) 山中滋木，藤田一郎，三上修，他：臭化ジスチグミン(ウブレチド®)によるコリン作動性クリーゼを呈した1例．泌紀 1998；44：535.
- 4) 宮原誠二，中庭功雅，山村光一，他：二日間の臭化ジスチグミン投与によりコリン作動性クリーゼを来たした一例．日集中治療医会誌 1998；5：304.
- 5) 古賀聖名子，宮田久嗣，角徳文，他：抗コリンエステラーゼ薬ジスチグミン(ウ

ブレチド®)によるコリン刺激症状と血清AChE,BChE活性の関連について. 日神経薬理誌 1997; 17: 143-7.

- 6) 金子教宏, 金重博司, 鈴木一 : 臭化ジスチグミンにより低コリンエステラーゼ血症を来し急性呼吸不全を呈した1例. 日集中治療医学会誌 1996; 3: 277-81.
- 7) 弥富俊太郎, 平間久雄, 鈴木克晶, 他 : 低ChE血症を呈し, 診断に苦慮した臭化ジスチグミン中毒の1例. 中毒研究 1996; 9: 455-6.
- 8) 中尾康夫, 青山真樹, 柳田尚之, 他 : 消化管壊死を伴ったジスチグミンによると考えられた低コリンエステラーゼ血症の1症例. 麻酔 1996; 45: 1176.
- 9) 江口清, 小宮山剛平, 近藤徹 : 臭化ジスチグミンにより急性中毒症状を示した頸髄損傷の1例. J Clin Rehabil 1995; 4: 479-82.
- 10) 角徳文, 古賀聖名子, 児玉健 他 : ジス

チグミン(ウブレチド®)によりコリン作動性クリーゼを呈した1例．東京精医学会誌 1995；13：28-31.

11) Hameed A, Charles TJ : Cholinergic crisis following treatment of postoperative urinary retention with distigmine bromide. Br J Clin Pract 1994；48：103-4.

12) 金子教宏，金重博司：ジスチグミンにより低コリンエステラーゼ血症を来し、呼吸不全を呈した一例．ICUとCCU 1993；17：177.

13) 岩壁秀樹，河本英作，高橋裕，他：排尿障害に使用したコリンエステラーゼ阻害剤 Distigmine bromide(Ubretid®)による急性中毒の1例．内科 1992；70：765-7.

14) 植木正明，白川洋一，相引眞幸，他：臭化ジスチグミン中毒の1症例．中毒研究 1991；4：383-5.

- 15) 寺島正佳, 五十嵐丈太郎, 橋口良一,  
他 : ジスチグミンによると思われた低コ  
リンエステラーゼ血症の1例 . 臨麻  
1991 ; 15 : 931-2.
- 16) Bosch EP, Subbiah B, Ross MA :  
Cholinergic crisis after conventional  
doses of anticholinesterase medications  
in chronic renal failure. Muscle  
Nerve 1991 ; 14 : 1036-7.
- 17) 秋田敏, 栗並茂, 田代裕基 : 臭化ジス  
チグミンによりショック症状を呈したと  
思われる糖尿病の1例 . 糖尿病 1989 ; 32 :  
153.
- 18) 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  
<sup>14</sup>C-distigmine-bromide in healthy

volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther  
1999 ; 37 : 393-403.

## Abstract

**A case of cholinergic crisis induced by a usual dose of distigmine bromide**

Mineji Hayakawa<sup>1</sup>, Satoshi Gando<sup>2</sup>, Yuji Morimoto<sup>2</sup>,

Yoshihiro Takeyama<sup>1</sup>, Kouji Nakamura<sup>1</sup>,

Takasi Furune<sup>1</sup>, Izumi Matsubara<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Department of Emergency and Critical Care Medicine,*

*Sapporo City General Hospital*

*<sup>2</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine,*

*Hokkaido University Graduate School of Medicine*

Distigmine bromide is an anticholinesterase, available for the treatment of urinary retention. We describe a case of life-threatening cholinergic crisis induced by a usual oral dose of distigmine bromide for postoperative urinary retention. An 82-year old man with mild chronic renal failure was transferred to our emergency room due to a cholinergic crisis accompanied with cyanosis, hypotension, and consciousness disturbance. The

patient was orally administered 10mg/day of distigmine bromide for two days. The patient's serum cholinesterase level decreased to 3 IU/l. Mechanical ventilation, fluid resuscitation, and inotropic support were performed. A few days following admission, in spite of continuous low levels of serum cholinesterase, his toxic symptoms almost disappeared. Extubation was performed, and the patient had an uneventful recovery.

We should be aware of the possibility of cholinergic crisis when patients with renal failure are prescribed for distigmine bromide. During cholinergic crisis, toxic symptoms are not paralleled with serum cholinesterase level. We should treat for cholinergic crisis with carefully observing clinical symptoms.

**Key words :** cholinergic crisis

distigmine bromide

anticholinesterase poisoning

## Figure legends

Fig. 1. Time course of cholinesterase levels

S-ChE = serum cholinesterase, RBC-ChE (true) = red blood cell true cholinesterase, RBC-ChE (pseudo) = red blood cell pseudo cholinesterase

Fig. 2a. Summary of daily dose of distigmine administration

Fig. 2b. Total dose of distigmine used before cholinergic crisis

Fig. 2c. Duration of distigmine administration before cholinergic crisis.







