

Disopyramide 大量服用時の臨床経過：心停止をきたすも補助循環により救命しえた1例

A Patient With Disopyramide Intoxication Rescued by Percutaneous Cardiopulmonary Support

吉田 圭子
 木村 一雄
 日比 潔
 根本 豊治
 岩沢 祐二
 本郷洋一郎
 杉山 貢
 石川 利之*
 久慈 直光*
 柄久保 修*
 石井 當男*

Keiko YOSHIDA, MD
 Kazuo KIMURA, MD
 Kiyoshi HIBI, MD
 Toyoji NEMOTO, MD
 Yuji IWASAWA, MD
 Yoichiro HONGO
 Mitsugi SUGIYAMA, MD
 Toshiyuki ISHIKAWA, MD*
 Naomitsu KUJI, MD*
 Osamu TOCHIKUBO, MD*
 Masao ISHII, MD, FJCC*

Abstract

A 28-year-old man was admitted to our hospital in a hypotensive state 2 hours after taking 8,400 mg disopyramide. Infusion of catecholamine and gastric lavage restored normal blood pressure. However, 8 hours after taking the disopyramide he became hypotensive again and electrocardiographic findings revealed bizarre ventricular complexes resulting in ventricular flutter. Although standard cardiopulmonary resuscitation was not effective, his circulatory status was maintained by percutaneous cardiopulmonary support (PCPS). After 36 hours electrocardiography showed sinus rhythm, and his cardiac function became normal.

Patients with severe cardiac dysfunction or cardiac arrest caused by disopyramide intoxication can be supported by PCPS until cardiac function is restored.

J Cardiol 1998; 32(2): 95-100

Key Words

- Drug therapy (disopyramide overdose system)
- Assisted circulation (circulatory support)
- Cardiopulmonary resuscitation

はじめに

Disopyramideは抗不整脈薬として最も汎用されている薬物の一つである。薬理学的には刺激伝導系の伝導抑制、陰性変力作用などを有するが、大量服用例の臨

床経過の詳細な報告は少なく、更にその多くは急性期に死亡している。

今回我々は disopyramide 大量服用早期に胃洗浄、catecholamine 投与を行ったにもかかわらず、心停止となり、経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardiopul-

横浜市立大学医学部浦舟病院 救命救急センター, *第二内科: 〒232-0024 横浜市南区浦舟町3-46
 Department of Critical Care Medicine and *The Second Department of Internal Medicine, Urafune Hospital, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama
 Address for reprints: YOSHIDA K, MD, Department of Critical Care Medicine, Urafune Hospital, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama
 Manuscript received February 6, 1998; revised June 3, 1998; accepted June 4, 1998

monary support: PCPS)を用いて救命しえた症例を経験したので報告する。

症 例

症 例 28歳, 男性

主 訴: 意識障害

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1996年8月19日23時頃, disopyramide 100mg×84カプセルとcloxazolam 2mg×56錠を内服し, 推定服用2時間後に救急車にて当センターに搬送された。

入院時所見: 意識レベルはJapan Coma Scale 10であった。血圧88/60mmHg, 脈拍74/min, 不整。体温37.1℃。瞳孔両側ともに散大(7mm), 対光反射正常。顔面・上半身に紅潮あり, 四肢に冷感・チアノーゼあり。心音正常, 呼吸音清。

入院時X線写真所見(ポータブル撮影): 心胸郭比58.3%と心陰影拡大し, 両肺野に鬱血像あり。

心電図所見: 心室調律でQRS = 0.32 msec, QTc = 0.81 msecと延長(Fig. 1)。

Selected abbreviations and acronyms

PCPS = percutaneous cardiopulmonary support

IABP = intraaortic balloon pumping

心エコー図所見: 左室拡大なし。左室壁運動の瀰漫性低下を認めた。

血算・生化学的検査所見: GOT 295 IU/l, GPT 137 IU/l, LDH 599 IU/l, ALP 172 IU/l, creatinine 1.5mg/dl, 尿酸値12.0mg/dl, 血糖297mg/dl。他に異常値なし。

動脈血ガス分析(挿管下 $FI_{O_2} = 1.0$): pH 7.217, P_{CO_2} 30.2, P_{O_2} 302.1, BE -15.7mEq/lと代謝性アシドーシスを認めた。

入院後経過: 来院直後(服薬後2時間, 以下, 説明のない時間経過は服薬後の時間で示す)より血圧低下に対してcatecholamine投与を開始し, 胃洗浄, 活性炭注入を行った。これらの処置により血圧は安定し, 心拍数85/minの洞調律で右脚ブロックを呈し(Fig. 2), 心エコー図上の左室壁運動も軽度改善したが, 8時間後より再び徐脈性の心室調律(Fig. 3-A), 更には心室

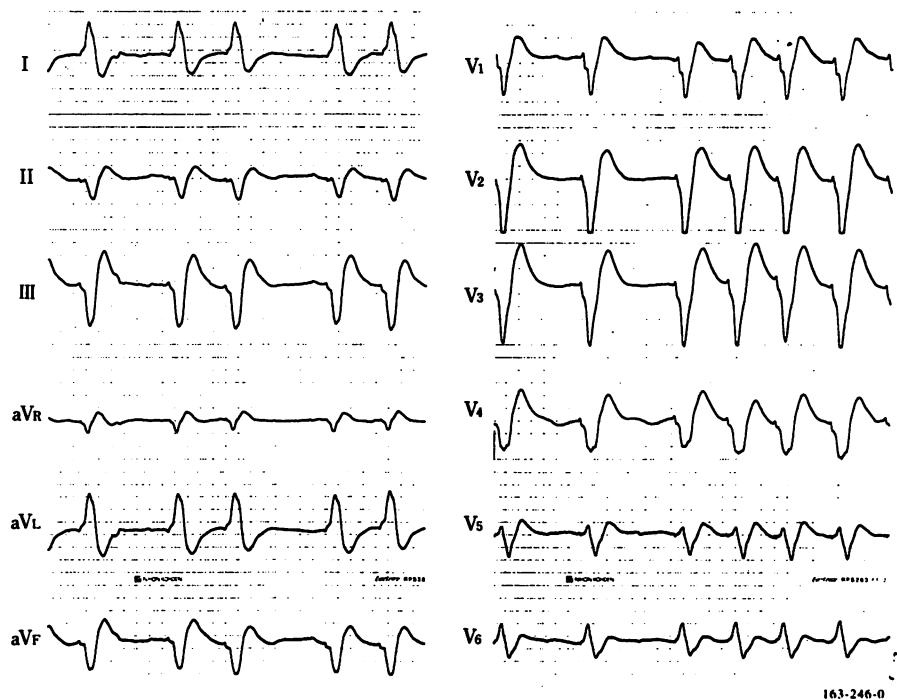


Fig. 1 Electrocardiogram on admission

Ventricular rhythm with disordered P wave and wide QRS (QTc = 0.81 msec).

頻拍から振幅の小さい心室粗動が出現し(Fig. 3-B-1, B-2; 連続記録), 心停止となった. 通常の心肺蘇生術に反応しないため, 心停止46分後にPCPSを施行,

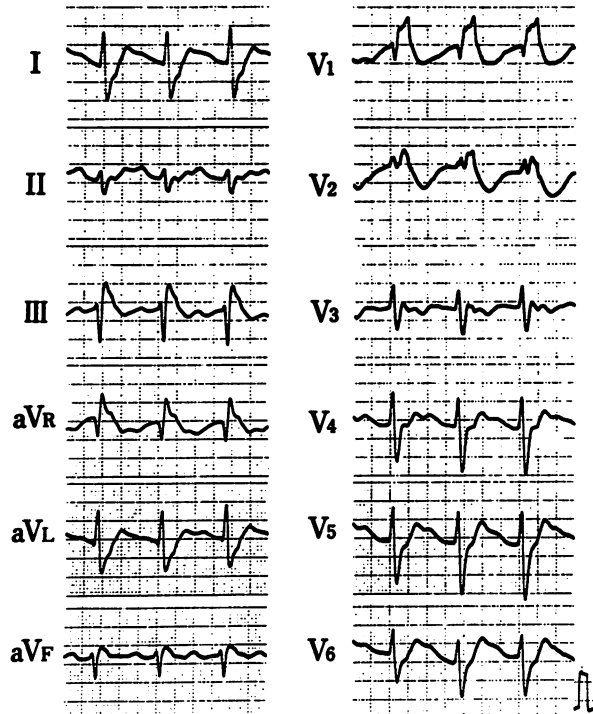


Fig. 2 Electrocardiogram recorded 1 hour after admission. Gastric lavage and infusion with catecholamine restored regular sinus rhythm with right bundle branch block (QTc = 0.67 msec).

続いて一時ペースング(rate = 80/min)を開始した. この時のdisopyramideの血中濃度は11.9 $\mu\text{g/ml}$ (治療域2.0-5.0)であった. PCPSにより循環動態は維持されるとともにペースングによる波形の混在したP波のみられない補充調律を認めた(Fig. 3-C; ペースング波形との二段脈を呈す). 22時間後(8月20日21時)に一過性のtorsade de pointesが出現したが(Fig. 3-D), 36時間後(8月21日11時)には再び洞調律となった(Fig. 3-E; disopyramide血中濃度5.3 $\mu\text{g/ml}$). 心エコー図所見では, PCPS開始直後は左室はほぼ全周性に無収縮の状態にあったが, 開始時より23時間後あたりから徐々に左室壁運動は回復し, 50時間後にPCPSから75時間後(8月23日12時)には, 大動脈内バルーンポンピング(intraaortic balloon pumping: IABP)から離脱出来た(disopyramide血中濃度4.1 $\mu\text{g/ml}$). 5日後(8月24日)にQTcはほぼ正常となり(Fig. 4), 心エコー図上も左室壁運動は正常化した(disopyramide血中濃度2.2 $\mu\text{g/ml}$). その後, 肝・腎機能および尿酸値も正常化し, 36日後, 神経学的後遺症を残すことなく退院した(Figs. 5, 6).

考 察

Disopyramideは抗不整脈薬として汎用されている薬剤の一つである. 体内薬物動態について詳しい研究がなされており, 通常の内服後の最大血中濃度到達まで

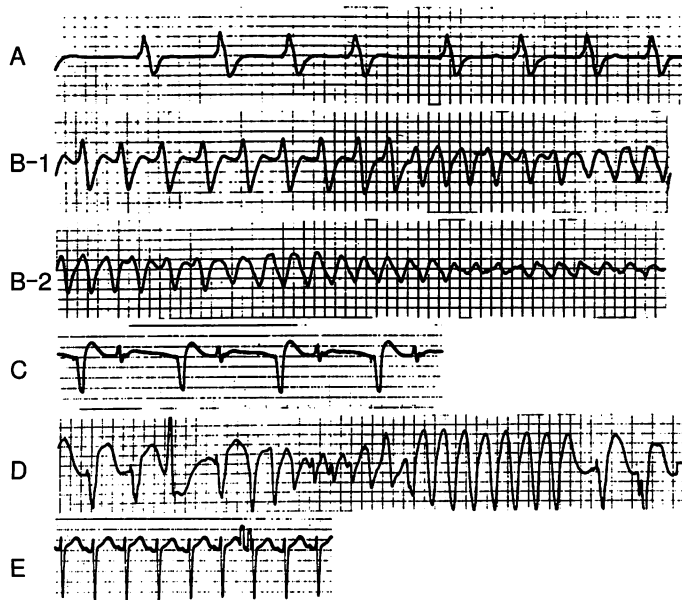


Fig. 3 Time course of electrocardiogram. Sudden bradycardia with idioventricular rhythm coincided with hypotension at 7:00 (A). Ventricular tachycardia (B-1) became ventricular flutter at 7:32 (B-2: B-1, B-2 are continuous records). Two hours after the start of percutaneous cardiopulmonary support (C: at 10:01), supraventricular or ventricular escape beats appeared among the pacing beats, and 14 hours later, torsade de pointes transiently appeared (D: at 21:48), but sinus rhythm was restored next morning (E).

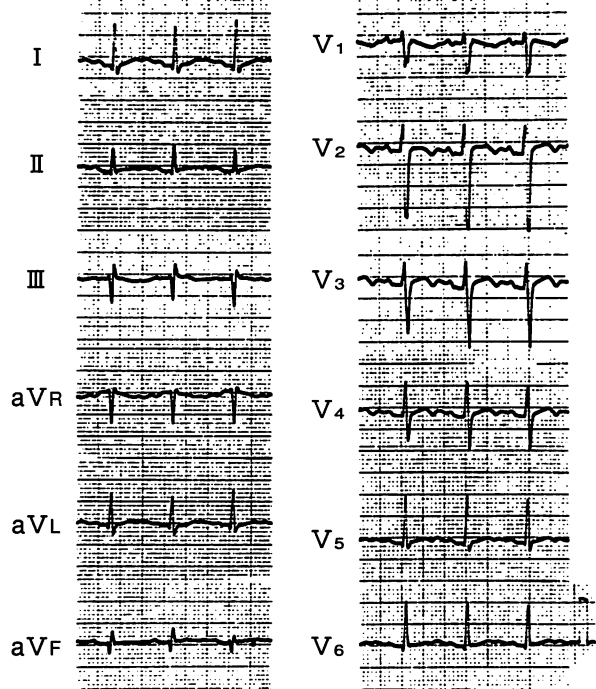


Fig. 4 Electrocardiogram 5 days after admission when cardiac function was normal
Sinus rhythm with flat or inverted T wave (QTc = 0.44 msec).

の時間は2-3時間、半減期は5-7時間とされている¹⁾。一方、大量服用例の報告は少なく、我々の調べた限りではO'Keeffeら²⁾が1978年に初めて報告して以来、現在までに10数例の報告をみるのみである。その多くは急性期に死亡しているが、服薬から死亡までの推定時間は1-28時間と様々であり³⁻⁶⁾、この中で遅延性の心停止をきたした症例が存在することは注目すべきであると思われる。本症例においても、到着後ただちに胃洗浄を行ったにもかかわらず、服用8時間後に急激な循環動態の悪化をきたし心停止となった。過去の報告でも、中毒時には消化管からの吸収遅延や⁶⁾、更には活性代謝物の影響⁷⁾により、最大作用発現時間が正常時より遅延する可能性が推測されており、注意を要すると考えられた。

また、初期の急激な血圧低下には強心薬が有効であるとされているが^{3,5,6,8-11)}、上記の薬物を用いて一旦血圧を維持した後に、再び心室細動またはペースング不応の房室ブロックにより心停止をきたした症例が複数みられ、そのような場合の救命例は1例もなかった^{3,5,6,8,9)}。本症例でも心停止状態を通常の心肺蘇生術により自己心拍を再開させることは困難であった。Disopyramide大量服用数時間経過後の心停止に対し、蘇生に成功し、救命・社会復帰に至った報告は我々の

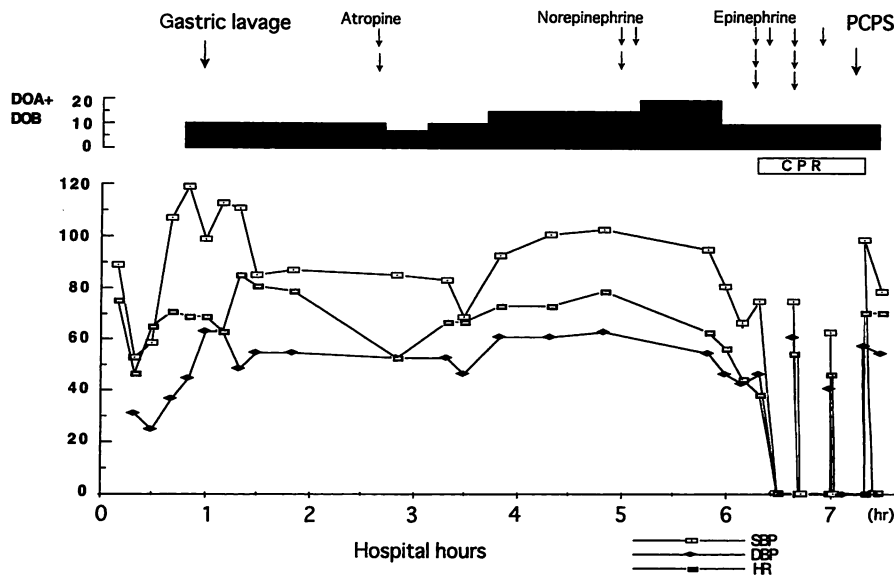


Fig. 5 Clinical course from admission to the start of percutaneous cardiopulmonary support (PCPS)
CPR = cardiopulmonary resuscitation; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate; DOA = dopamine; DOB = dobutamine.

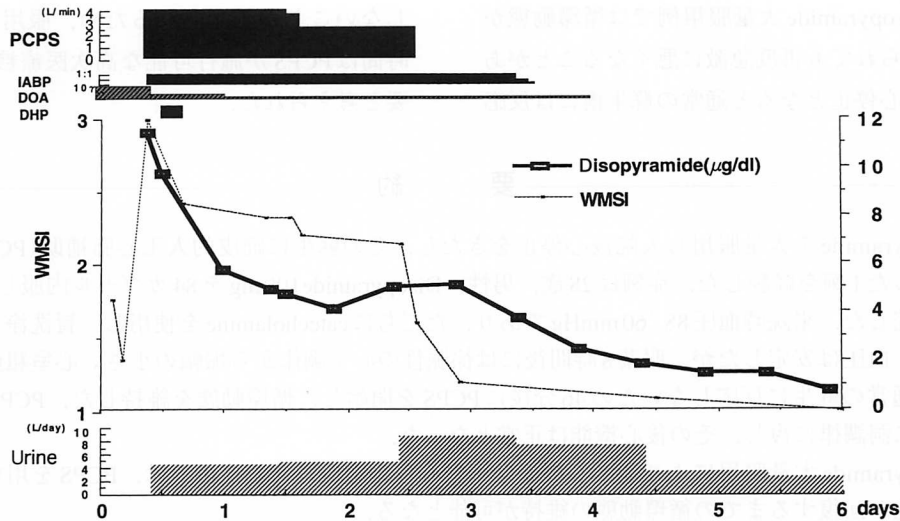


Fig. 6 Clinical course after admission

IABP=intraaortic balloon pumping; DHP=direct hemoperfusion; WMSI=wall motion score index. Other abbreviations as in Fig. 5.

調べた限りではこれが初めてであり、このような状況におけるPCPSの有用性が示唆された。

Disopyramide過量服用例の病態はその時間経過で急激に変動する。本症例では、来院時の胃洗浄、catecholamine投与などの処置により循環動態が安定したため、当初、IABPやPCPSなどの使用は考慮しなかった。本症例のような重症例では、IABP単独では循環虚脱状態を予防することや、このような状況に際して循環動態を維持することは不可能であると思われる。一方、PCPSは自己心拍に依存しない強力な循環補助装置であるが、現時点ではその使用による合併症も多く、本症例のように経過が予測出来ない場合には予防的使用は望ましくないと思われる。

薬物除去については、中毒時には血液透析¹²⁾や血液濾過^{10,13)}が有効であるとの動物実験および臨床例での報告があるが、*in vivo*では有効でなかったとの報告もあり^{9,11)}、いまだ確立された方法ではない。本症例では、PCPSを施行することによって、その開始直後から血圧が維持され、尿量が確保出来たために強制利尿を行えた。PCPS開始3時間後に3.5時間の血液濾過を併用したが、開始時期が遅かったためか、明らかな効果は認められなかった。到着後ただちに血液濾過を行ってれば、より速やかな回復を示し、PCPS導入に至らなかった可能性も考えられる。しかし、disopyramideと代謝物の血中濃度を測定し、それらの

低下とQTcの正常化、および症状の消失との時間的不一致を認めた報告¹⁴⁾では、血中濃度が低下した後にも組織内の濃度が高い可能性が推測されており、早期から薬物除去を行った場合にも、循環虚脱状態をきたした可能性は否定出来ないと思われた。

また、同時に服用したcloxazolamの作用については、単独での中毒量・致死量は2.2–3.3g/kgであり、本症例の服用量はこれよりはるかに少なく、またdisopyramideとの相互作用についての報告はないことから、心停止に至った経過における影響は考えにくいと思われた。

以上より、考えられるdisopyramide過量服用例の対策としては、1)胃洗浄、活性炭注入、2)強心薬による循環動態の維持、3)血液透析または血液濾過に加え、本例のような遅発性心停止が生ずる可能性を考慮して、4)PCPSの準備が必要であると思われた。

結 論

PCPSにて救命しえたdisopyramide大量服用の1例を経験した。Catecholamine投与、胃洗浄、活性炭投与などの処置により一旦は血行動態の安定が得られ、心電図所見も改善したが、その後再び急激に悪化し、通常報告されている最大血中濃度到達時間を大幅に過ぎてから、心停止となった。通常の心肺蘇生術には反応せず、循環動態の維持にPCPSが有効であった。以上

の経過から、disopyramide大量服用例では循環動態が一時期改善がみられても再度急激に悪くなることがあり、また、一旦心停止となると通常の蘇生術には反応

しないことが予測されるため、服用後少なくとも24時間はPCPSが施行可能な高次医療機関での治療が必要と考えられた。

要 約

Disopyramideを大量服用し入院後心停止をきたし、その蘇生に経皮的人工心肺補助(PCPS)が有効であった1例を経験した。症例は28歳、男性。Disopyramide100mgを84カプセル内服し、2時間後に来院した。来院時血圧88/60mmHgであり、ただちにcatecholamineを使用し、胃洗浄を行ったところ、血圧は安定したが、服薬8時間後には徐脈性の心室調律から振幅の小さい心室粗動が出現した。通常の蘇生に反応しないため46分後にPCPSを開始し、循環動態を維持した。PCPS開始36時間後に洞調律に復し、その後心機能は正常となった。

Disopyramide大量服用により高度心機能低下や心停止をきたした症例では、PCPSを用いることで心機能が回復するまでの循環動態の維持が可能となる。

J Cardiol 1998; 32(2): 95-100

文 献

- 1) Bryson SM, Whiting B, Lawrence JR: Disopyramide serum and pharmacologic effect kinetics applied to the assessment of bioavailability. *Br J Clin Pharmacol* 1978; **6**: 409-419
- 2) O'Keeffe B, Holt DW, Hayler AM, Medd RK: Convulsion after disopyramide. *Lancet* 1978; **II**: 1208
- 3) Hayler AM, Holt DW, Volans GN: Fatal overdose with disopyramide. *Lancet* 1978; **I**: 968-969
- 4) Sathyavagiswaran L: Fatal disopyramide intoxication from suicidal/accidental overdose. *J Forensic Sci* 1987; **32**: 1813-1818
- 5) Powell F, Smith P, Carey O: Fatal disopyramide overdose. *Ir Med J* 1978; **71**: 552
- 6) Wayne K, Manolas E, Sloman G: Fatal overdose with disopyramide. *Med J Aust* 1980; **1**: 231-232
- 7) Baines, MW, Davies JE, Kellett DN, Munt PL: Some pharmacological effects of disopyramide and a metabolite. *J Int Med Res* 1976; **4**(Suppl I): 5-7
- 8) Hayler AM, Holt DW, O'Keeffe B: Treatment of disopyramide overdose. *Med J Aust* 1979; **1**: 234
- 9) Hayler AM, Medd RK, Holt DW, O'Keeffe BD: Experimental disopyramide poisoning: Treatment by cardiovascular support and with charcoal hemoperfusion. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; **211**: 491-495
- 10) Henry J, Volans G: ABC of poisoning. *Br Med J* 1984; **289**: 1062-1064
- 11) Holt DW, Helliwell M, O'Keeffe B, Hayler AM, Marshall CB, Cook G: Successful management of serious disopyramide poisoning. *Postgrad Med J* 1980; **56**: 256-260
- 12) Karim A, Horn JR, Hughes ML: Disopyramide dialysability. *Lancet* 1978; **II**: 214
- 13) Gosselin B, Mathieu D, Chopin C, Wattel F, Dupuis B, Haguenoer JM, Desprez M: Acute intoxication with disopyramide: Clinical and experimental study by hemoperfusion an Amberlite XAD 4 resin. *Clin Toxicol* 1980; **17**: 439-449
- 14) 堀川良史, 伊藤明一, 篠田 晋, 永島道夫, 富岡 洋, 小林光樹, 佐藤弘房, 鈴木彦之: Disopyramide 10g内服後出現した心室性頻拍を治療しえた1例. *内科* 1985; **55**: 366-369