

《症例報告》

ベタネコール(ベサコリン[®])が原因と考えられた
コリン作動性クリーゼの一例矢野彰彦¹, 安富義親², 溝渕 樹², 坂東弘基²

要旨: 症例は61歳女性の台湾人女性。呼吸困難を主訴に救急搬送された。来院時、著明な酸素化低下を認めた。既往に気管支喘息があることから、気管支喘息重積発作として加療が開始されたが、入院経過中にベタネコールの内服歴があることが判明した。来院時、ショックバイタルであるにも関わらず徐脈であったこと、縮瞳や多量の流涎を認めていたことなどから、コリン作動性クリーゼが疑われた。人工呼吸器装着、カテコラミンの投与と全身管理が行われた。頻度は低いが、コリン作動薬服用時にはコリン作動性クリーゼにも注意が必要である。

キーワード: ベタネコール, コリン作動性クリーゼ

はじめに

ベタネコールはコリン作動薬であり、慢性胃炎や術後の消化管機能低下、尿閉などへの使用機会が多い。

本症例はベタネコール内服中にコリン作動性クリーゼを発症したと考えられる一例である。ベタネコールによるコリン作動性クリーゼは文献的に報告が少なく、薬物動態をふまえて報告する。

症例

患者: 61歳, 台湾人女性

主訴: 呼吸困難

既往歴: 気管支喘息, 不安神経症, 高血圧症, 過活動膀胱

内服薬: クエチアピン 250mg, ロラゼパム 6mg, アミトリプチン 50mg, レボドパ 750mg, ベンラファキシン 225mg, バルプロ酸 500mg, アムロジピン 2.5mg, バルサルタン 80mg, ドキサゾシン 4mg, ミラベグロン 25mg, エスタゾラム 2mg, ベタネコール 75mg

嗜好歴: 飲酒歴なし, 喫煙歴なし

現病歴: 台湾から夫と旅行中。この日は、朝から気分不良があった。夜間になって、呼吸苦を訴え、冷や汗を認めたため救急要請。救急隊の患者接触時、SpO₂ 60%と低下を認め、リザーバーマスク15L酸素投与下で当院搬送となる。

来院時身体所見: E1V1M1, 瞳孔径 2.5mm/2.5mm, 非観血的血圧測定不能, 心拍数 60回/分(整), 四肢冷汗冷感著明, 肺音: 両側性に喘鳴を聴取しない, 心音: 整, 明らかな心雑音を聴取しない

来院時血液検査所見《Table 1》: 来院時には混合性アシドーシス, 炎症反応の軽度上昇を認めるのみであった。

Table 1: 入院時検査所見

WBC	21460 / μ l	ALB	4.1 g/dL
RBC	555×10^4 / μ l	CPK	74 U/L
HgB	11.7 g/dl	BUN	40.3 mg/dL
HcT	38.60%	Cre	1.59 mg/dL
MCV	69.5 fl	Na	151 mEq/L
PLT	34.3×10^4 / μ l	Cl	114 mEq/L
PT	11.3 秒	K	3.6 mEq/L
APTT	25.3 秒	Glu	137 mg/dl
FDP	3.6 μ g/ml	CRP	0.63 mg/dL
D-dimer	2.4 μ g/ml	PCT	0.94 mg/dL
GOT	17 U/L	BNP	27.5 pg/ml
GPT	14 U/L	pH	7.148
LDH	201 U/L	pCO ₂	58.5 mmHg
ALP	348 U/L	pO ₂	293 mmHg
T-Bil	0.4 mg/dL	HCO ₃	20.3 nmol
TP	7.3 g/dL	COHb	0.70%

¹ 高知赤十字病院 初期臨床研修医

² 〃 内科

胸部 X 線《Figure.1》：左肋骨横隔膜角は鈍，両側肺野に浸潤影を認める



Figure 1：入院時胸部 X 線



Figure 2：入院時 CT (肺野条件)

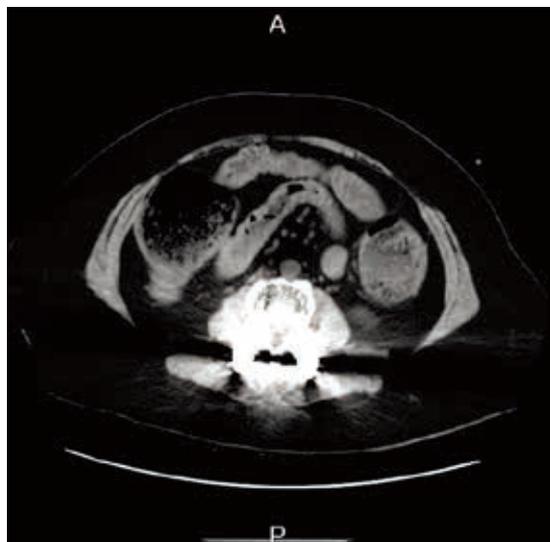


Figure 3：入院時 CT (腹部条件)

全身 CT 画像《Figure 2,3》：両側肺背側に浸潤影と胸水を認める，腹水貯留なし，多量の宿便を認める

経過：初診時の身体所見，検査所見から当初気管支喘息重積発作として気管内挿管の上，人工呼吸管理，カテコラミンの持続静注，および肺炎合併を疑いメロベネムの投与が開始され，ICU での集学的管理となった。台湾から訪日中であり，第2病日に内服薬と既往歴の詳細が判明した。もともと便秘があり旅行中にはしばらく排便がなかったこと，ベタネコール内服中であること，来院時に副交感神経優位症状（縮瞳，徐脈，流涎）を認めていたことから，コリン作動性クリーゼが疑われた。入院時よりカテコラミンの持続投与がなされており，バイタルは安定して推移した。

《Figure 4》：経過中に誤嚥性肺炎を疑う一過性の炎症反応上昇を認めたが，抗生剤の継続にて改善を認めた。以降は台湾の病院でのフォロー方針となり，第13病日に独歩退院となった。

考察

コリン作動性クリーゼはアセチルコリン過剰状態に起因する，呼吸不全や意識障害を併発した状態と定義されている。症状としては，悪心，嘔吐，腹痛，下痢，唾液分泌過多，血圧低下，縮瞳などである。コリン作動薬を原因とする発症がほとんどであり，治療にはアトロピン硫酸水和物が用いられる。本症例では，アトロピン硫酸水和物は使用していないが，カテコラミンの持続投与を行ったことが，代替的作用を呈したと考えられる。

コリン作動薬には大別して直接型と間接型の2種類が存在する。前者はムスカリン受容体に直接的にアゴニストとして作用するもので，ベタネコールなどが含まれる。後者はコリンエステラーゼ（Cholinesterase：ChE）を阻害することによりアセチルコリンを蓄積させ，間接的に副交感神経を興奮させるもので，ジスチグミンなどが含まれる。コリン作動性クリーゼの診断において，間接型副交感神経興奮薬を原因とする場合には血清 ChE の低値が参考所見となり得るが，直接型副交感神経興奮薬では血清 ChE 値には影響を与えないことが知られている。本症例においても ChE 値 298U/L と正常範囲内であり，参考所見とはなり得なかった。

ベタネコールによる副作用としての自律神経障害

文献

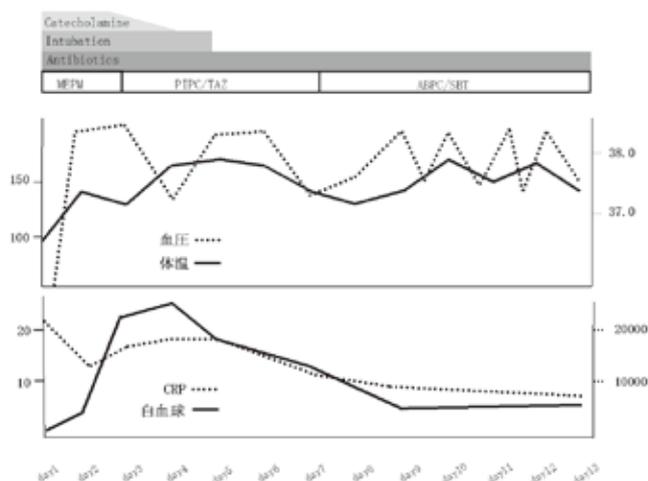


Figure 4: 本症例の経過

は発生頻度が低く、発汗など軽微な症状を含めても全843症例中12例(0.014%)であった¹⁾。実際にベタネコールによるコリン作動性クリーゼの症例報告は、地方学会での報告症例3例を得たのみであった^{2) 3) 4)}。一方、コリンエステラーゼ阻害薬であるジスチグミンではコリン作動性クリーゼの発症頻度は0.2%とされ、症例報告も散見される。その理由として、半減期が4.47時間と長いことやジスチグミン臭化物の内服患者の方が圧倒的に多いことなどが考えられる⁵⁾。

また、ベタネコールの排泄経路は尿及び胆汁であり、経口摂取した際には46.0%が糞中に排泄される¹⁾。過去の症例報告では、便秘による腸管循環によりベタネコールの作用が増強した可能性について言及されている⁴⁾。本症例においても、来院時CTにて多量の宿便を認めており、便秘が背景に存在したものと考えられる。糞中排泄された代謝産物の腸管吸収率等は不明であるが、ベタネコール排泄不全がコリン作動性クリーゼ発症の一端となった可能性が考慮される。

さらに、本来、気管支喘息既往患者へのベタネコールの使用は禁忌となっていることも留意する必要がある。

結語

コリン作動薬内服患者のバイタルサイン不良および徐脈、縮瞳、流涎などの副交感神経優位症状を認めた場合には、コリン作動性クリーゼを鑑別に挙げる必要がある。

- 1) サンノーバ株式会社, エーザイ株式会社, 医薬品インタビューフォーム, ベサコリン® 散5% 2015年4月改訂(改訂第7版)
- 2) 関戸裕子ほか: 塩化ベタネコールによるコリン作動性クリーゼの1例, 第300回日本内科学会九州地方会
- 3) 江口周一郎ほか: ベタネコールにてコリン作動性クリーゼを来した1例, 第212回日本内科学会北陸地方会
- 4) 廣田哲也ほか: ベタネコール塩化物によるコリン作動性クリーゼの1例, 日本臨床救急医学会雑誌 17巻2号 249頁
- 5) 鳥居薬品社内資料. ウブレチド® 錠5mg 添付文書2011年8月改訂(改定第7版)

