

症 例

## 絶食時のジスチグミン臭化物内服を契機に コリン作動性クリーゼを発症した 1 例

岡山赤十字病院 泌尿器科<sup>1)</sup>, 鳥取市立病院 泌尿器科<sup>2)</sup>,  
岡山市立市民病院 泌尿器科<sup>3)</sup>, 岡山赤十字病院 薬剤部<sup>4)</sup>

小田 浩司<sup>1)</sup>, 笹岡 丈人<sup>2)</sup>, 榮枝 一磨<sup>3)</sup>, 山下 真弘<sup>1)</sup>,  
花房 伸幸<sup>4)</sup>, 甲斐 誠二<sup>1)</sup>, 森 英樹<sup>4)</sup>, 竹中 皇<sup>1)</sup>

(令和 2 年 8 月 12 日 受稿)

### 要 旨

症例は98歳，女性．既往歴に左腎盂尿管移行部狭窄症があり，全身麻酔下での尿管ステントの定期交換中であつた．排尿障害に対しては4年前からジスチグミン臭化物の内服中であり，副作用なく経過していた．尿管ステント交換術目的に入院され，手術予定の12時間前から絶食，5時間前の絶飲食の上，ジスチグミン臭化物の内服を行った．内服4時間後から，嘔気，腹痛，下痢，唾液分泌過多を認め，血液検査でコリンエステラーゼ30U/Iと低下がみられ，コリン作動性クリーゼと診断した．直ちに硫酸アトロピン投与とジスチグミン臭化物の内服を中止し，症状も改善した．ジスチグミン臭化物の添付文書には，イヌの動物実験で絶食によりCmaxが約9.4倍，AUC0-24が約6.6倍高値を示したとの記載がある．今回我々は絶食時のジスチグミン臭化物投与により血中濃度が上昇し，コリン作動性クリーゼを発症したと考えられた1例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する．

**Key words** : distigmine bromide, cholinergic crisis

### 緒 言

ジスチグミン臭化物は，手術後及び神経因性膀胱などの低緊張性膀胱による排尿困難に対して使用されるコリン作動薬（コリンエステラーゼ阻害薬）の一種である．死亡例を含む重篤なコリン作動性クリーゼの副作用報告があり，2010年より添付文書での警告表示とともに用量を1日5～20mgから1日5mg上限へ減量された．「使用上の注意」として高齢者や腎障害などの記載があるが，食事の影響については注意喚起に乏しく一般的にも知られていない．今回，術前の絶食によってコリン作動性クリーゼになったと考えられる，ジスチグミン内服患者の一例を経験したので報告する．

### 症 例

患 者：98歳女性  
主 訴：特になし  
既往歴：高血圧症，慢性貧血，慢性腎臓病，認知

症，神経因性膀胱，左腎盂尿管移行部狭窄症  
内服薬：ジスチグミン臭化物 5 mg，ウラピジル，ニフェジピン，ドキサゾシン，ランソプラゾール  
現病歴：排尿障害に対して4年前からジスチグミン臭化物の内服中であり，副作用なく経過していた．左腎盂尿管移行部狭窄症に対して尿管ステントを3～4か月毎に交換しており（図1），全身麻酔下での左尿管ステント交換目的に入院となる．  
入院時現症：身長140cm，体重42kg，BMI 21.6kg/m<sup>2</sup>，バイタルサインは正常．  
入院時検査成績：血液検査：WBC 4,620/μL，RBC 335万/μL，Hb 9.9g/dL，PLT 19.6×10<sup>4</sup>/μL，PT 101%，PT-INR 0.99，APTT 29.0s，TP 6.8g/dL，Alb 3.5g/dL，BUN 19.7mg/dL，Cr 1.00mg/dL，eGFR 38.5mL/min，Na 138mEq/L，K 4.7mEq/L，Cl 108mEq/L，AST 16U/L，ALT 6U/L，ALP 258U/L，ChE 102U/L．  
臨床経過：全身麻酔下での尿管ステント交換目的に手術前日に入院となった．手術は12時からの予

定であった。前日18時に夕食は全量摂取し、24時から絶食管理とした。手術当日7時から絶飲食とし、その時にジスチグミン臭化物5mgを内服した。11時ころより下痢症状を伴い、さらに腹痛や嘔吐、唾液や喀痰の増加がみられた。血液検査でChE値30U/Lと著明な低下を認めたためコリン作動性クリーゼと診断し、ジスチグミン臭化物の内服中止と硫酸アトロピンを投与した。コリン作動性クリーゼ発症から2日後には下痢などの症状は消失

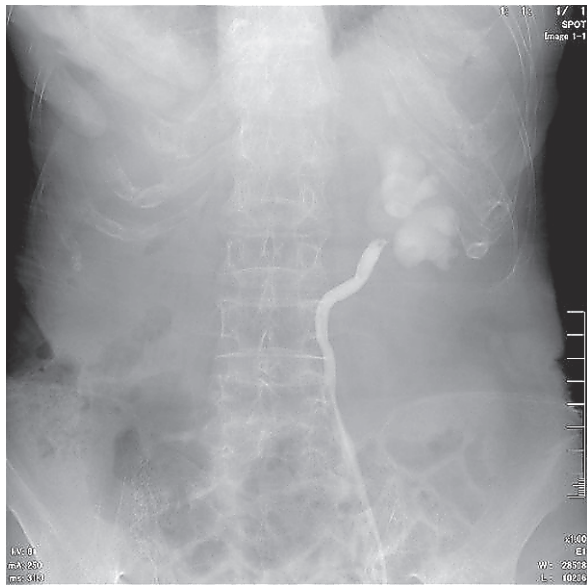


図1 逆行性腎盂造影  
尿管ステント留置前の逆行性腎盂造影では、左腎盂尿管移行部に狭窄と腎盂の拡張を認めた。

し、ChE値も改善がみられた。その2日後に尿管ステント交換を行い、入院7日目に軽快退院となった(図2)。

## 考 察

ジスチグミン臭化物はコリンエステラーゼに可逆的に結合することで、アセチルコリンの分解を抑制し、アセチルコリン作用を増強させるコリンエステラーゼ阻害薬である。膀胱平滑筋のムスカリン受容体に作用し、収縮能を改善させる<sup>1)</sup>ため、脳血管疾患による神経因性膀胱や精神科領域の薬剤性排尿障害の治療に用いられる。コリンエステラーゼ阻害薬の効果によりアセチルコリンが過剰に蓄積すると、ムスカリン毒性およびニコチン毒性の両方の症状を引き起こす<sup>2)</sup>。これらの症状には、けいれん、唾液分泌の増加、流涙、筋力低下、麻痺、下痢、および霧視などがあり、重症例では循環不全や呼吸不全を引き起こし死に至る場合もある(図3)。多くの症例では、投与開始後2週間以内にこれらの症状が発現するとされている<sup>1)2)</sup>。ジスチグミン臭化物によるコリン作動性クリーゼ発症の危険因子として、脱水、低体重、低栄養、高齢、腎機能障害、肝機能障害などが挙げられる<sup>3)4)</sup>。検査上の特徴はChE活性の極端な低下であり<sup>5)</sup>、同剤使用中に低値を示した場合は、クリーゼ発症に十分な注意を払い、副作用症状を認めれば直ちに投与を中止し、硫酸アトロピン投与、気道確保

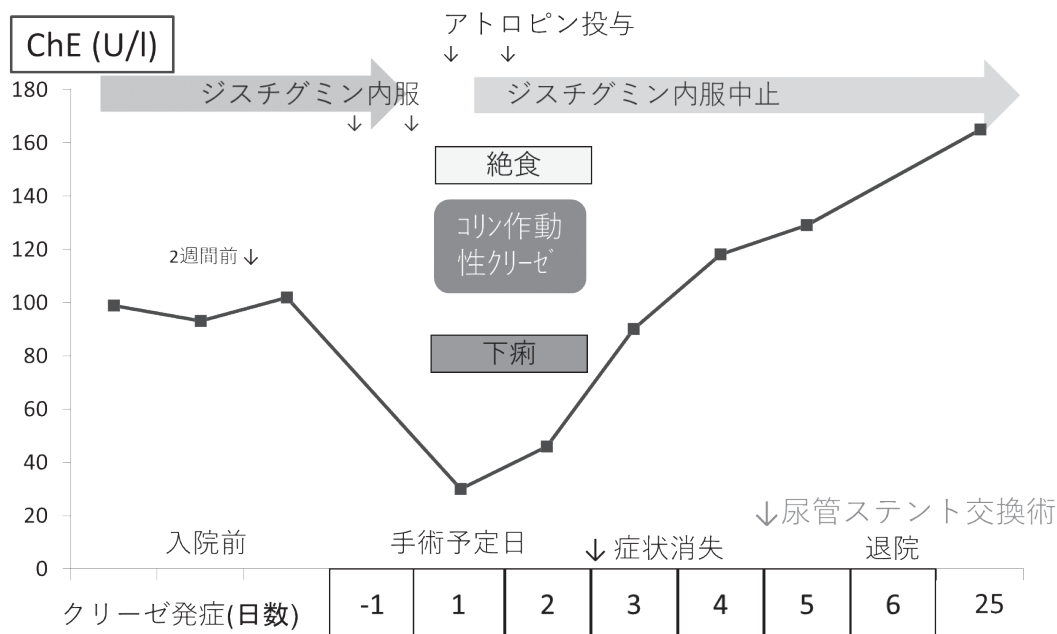


図2 臨床経過とコリンエステラーゼ値の推移

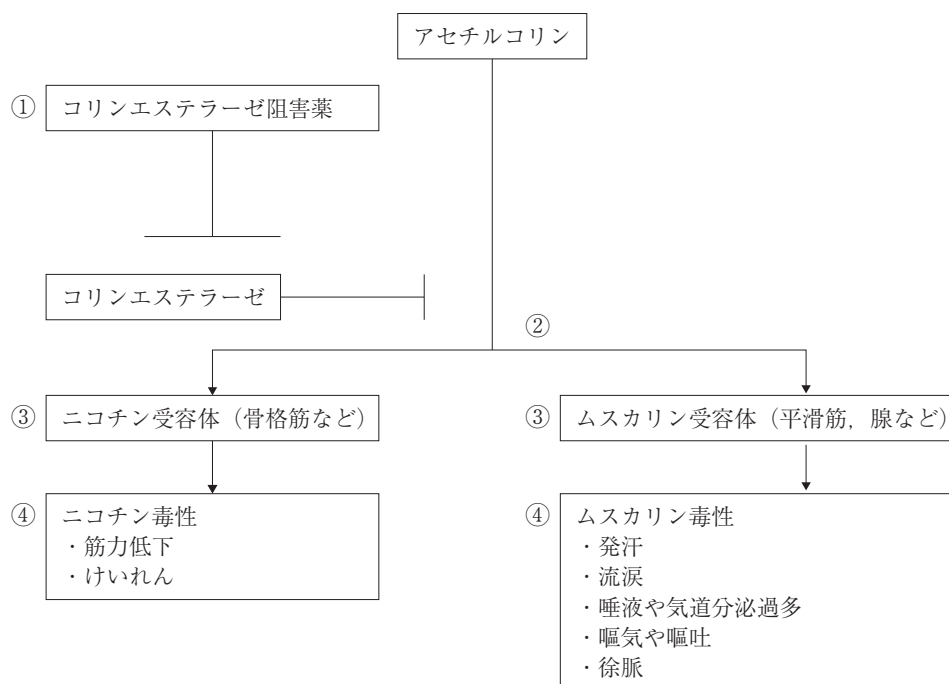


図3 コリン作動性クリーゼの作用機序 (文献7より一部引用)

- ① コリンエステラーゼ阻害薬がコリンエステラーゼに結合し、アセチルコリンの分解を抑制する。
- ② アセチルコリンが過剰に蓄積する。
- ③ ニコチン受容体とムスカリン受容体へのアセチルコリン作用が亢進する。
- ④ ニコチン毒性とムスカリン毒性の両方の症状を引き起こす。

などの対症的集中治療を行うべきである。

本症例は高齢で腎機能障害もあり、コリン作動性クリーゼの危険因子はもともと伴っていた。しかし、今回のクリーゼ発症は、ChE値が比較的low値で管理されていたこと、絶食中にジスチグミン臭化物を内服して数時間後に突然症状が出現したこと、症状出現時の血液検査で入院前と比較してChE値が著明に低下していたこと、4年前から長期投与されており、その間腎機能の悪化や他剤併用等はなかったことから、クリーゼを発症しやすい状況での絶食が直接的な誘因になったと考えられる。ヒトにおける体内動態について詳細な報告はこれまではないが、添付文書によると、イヌにジスチグミン臭化物を絶食時または給餌後に単回投与したところ、絶食群は給餌群に比較して、最高血中濃度 (Cmax) が約9.4倍、投与後24時間の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC0-24) が約6.6倍と高値を示し、体内動態に食餌が影響することが示唆されている<sup>1)</sup>。また、佐藤らによると、絶食中にジスチグミン臭化物を投与したことで、生体利用率 (BA) が上昇し、これにより体内動態が変化し、排泄遅延により長時間にわたりジスチグミン臭化物のChE阻害作用が遷延したことで、

コリン作動性クリーゼ発症のリスクが高まった可能性がある<sup>6)</sup>と報告している。排尿障害を有する患者に接する機会が多い泌尿器科医にとって、ジスチグミン臭化物は頻繁に使用する立場にあり、絶食時に本剤を使用する場合は、コリン作動性クリーゼ発症に十分注意しなければならない。

## 結 語

絶食時のジスチグミン臭化物内服を契機に発症したコリン作動性クリーゼの一例を経験した。絶食時にジスチグミン臭化物を使用する場合は、その必要性を十分に検討し、中毒症状の出現に注意が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第317回日本泌尿器科学会岡山地方会にて報告した。

## 文 献

- 1) ウブレチド<sup>®</sup>錠 5 mg添付文書 鳥居薬品株式会社, 2011.
- 2) Adeyinka A, Kondamudi NP : Cholinergic Crisis.

StatPearls[Internet], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482433/>, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020.

- 3) 山中滋木, 藤田一郎, 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1例. 泌尿器科紀要 48: 21—23, 2002.
- 4) 植木正明, 白川洋一, 他: 臭化ジスチグミン中毒の1症例. 中毒研究 4: 383—385, 1991.
- 5) 岩城秀樹, 河本英作, 他: 排尿障害に使用したコリンエステラーゼ阻害薬 Distigmine bromide (Ubretid®) による急性中毒の1例. 内科 70: 765—767, 1992.
- 6) 佐藤史織, 山本栄士, 他: コリンエステラーゼ阻害薬2剤併用によるコリン作動性クリーゼが疑われた1症例. 日本臨床救急医学会雑誌 18: 599—604, 2015.
- 7) Wendell LC, Levine JM: Myasthenic Crisis. *Neurohospitalist* 1(1): 16—22, 2011.

## <Abstract>

### A case of cholinergic crisis caused by oral administration of distigmine bromide during fasting

Koji Oda<sup>1</sup>), Taketo Sasaoka<sup>2</sup>), Kazuma Sakaeda<sup>3</sup>), Masahiro Yamashita<sup>1</sup>), Nobuyuki Hanafusa<sup>4</sup>), Seiji Kai<sup>1</sup>) Hideki Mori<sup>4</sup>) and Tadasu Takenaka<sup>1</sup>)

<sup>1</sup>)Department of Urology, Japanese Red Cross Okayama Hospital,

<sup>2</sup>)Department of Urology, Tottori Municipal Hospital,

<sup>3</sup>)Department of Urology, Okayama City Hospital,

<sup>4</sup>)Department of Pharmacy, Japanese Red Cross Okayama Hospital

The case is a 98-year-old woman. The patient had a history of left ureteropelvic junction stenosis and was undergoing regular replacement of the ureteral stent under general anesthesia. She had been taking distigmine bromide for four years and had no side effects. She was admitted to our hospital for the purpose of ureteral stent replacement. She fasted for 12 hours before the scheduled operation and was given distigmine bromide. Four hours after oral administration, she developed nausea, abdominal pain, diarrhea, and excessive salivation. A blood test showed a reduced cholinesterase level of 30U/I, and the patient was diagnosed with cholinergic crisis.

Immediately after the administration of atropine sulfate and discontinuation of oral distigmine bromide, her symptoms improved. The package insert of distigmine bromide states that Cmax was about 9.4 times higher and AUC0-24 was about 6.6 times higher after fasting in animal experiments in dogs. In this case, it was considered that administration of distigmine bromide to a fasting patient increased the blood acetylcholine level and caused cholinergic crisis. We report a case of cholinergic crisis caused by oral administration of distigmine bromide during fasting.