

血液吸着が著効した急性テオフィリン中毒の1例

相方 靖史¹⁾ 酒井 陽子¹⁾ 加藤 道久¹⁾ 郷 律子¹⁾
 神山 有史²⁾ 細川 忍³⁾ 阪田 章聖⁴⁾

- 1) 徳島赤十字病院 麻酔科
 2) 徳島赤十字病院 救急部
 3) 徳島赤十字病院 循環器科
 4) 徳島赤十字病院 外科

要旨

急性テオフィリン中毒患者に対し血液吸着を行った症例を経験したので報告する。症例は56歳女性。風邪薬と間違えてテオフィリンをおよそ1000mg内服し、その後嘔気が強くなり救急車にて当院に搬送された。入院時意識清明であったが、ICU入室後全身痙攣、頻脈および不整脈を認めた。入院時の血中テオフィリン濃度は99.3 μ g/mlであった。血液吸着を施行したところ頻脈や不整脈は消失し、血中テオフィリン濃度は19.2 μ g/mlと低下した。第2病日再び血液吸着を施行し、血中テオフィリン濃度は2.5 μ g/ml未満に低下した。その後は肝機能障害や無気肺、CK値上昇を認めたものの経過観察にて改善し、第7病日退院となった。本症例では血液吸着が急性テオフィリン中毒に有効であったと考えられる。

キーワード：血液吸着、テオフィリン中毒

はじめに

テオフィリンをはじめとするキサンチン誘導体は、気管支喘息など慢性閉塞性肺疾患の治療薬としてよく使用されている。これらの薬剤の血中濃度は治療域が狭く、比較的少量の投与でも中毒を起こしたという報告もあり注意が必要である¹⁾。今回誤薬によって大量にテオフィリンを服用した患者に対し、中毒症状改善に血液吸着が著効した1症例を経験したので報告する。

症例

患者：56歳、女性。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成14年5月6日午後2時ごろ同居人のテオドール[®]およそ10錠（テオフィリン1000mg）を風邪薬と間違えて数回に分けて内服した。午後8時ごろより嘔吐が頻回となり自宅にて様子を見ていたが、症状増悪するため5月7日の午前7時に救急車にて来院した。

現症：意識清明。嘔気、嘔吐あり。心拍数130拍/分、不整、血圧113/80mmHg、呼吸回数29回/分、SpO₂99%（酸素3L/min.、経鼻カニューレ）。瞳孔左右同大、径3mm。肺雑音（-）、心雑音（-）、腹部平坦軟、腸蠕動聴取可能。下腿浮腫なし。運動障害なし。
 入院後経過：ICU入室時心電図モニターにて心室性期外収縮が頻発しR on Tや二段脈も認め（図1）、リドカインの持続静脈内投与を開始した。頻脈に対してはベラパミル1.25mgの投与を行った。ICU入室時の検査所見を表1に示す。内服後長時間経過していたため胃洗浄は行わず活性炭および下剤の投与と血液吸着を施行することとした。活性炭50gとクエン酸マグネシウム34gを経鼻胃管より注入したところ強直性の全身痙攣が出現し意識消失したが、ジアゼパム10mg静脈内投与により痙攣は消失した。その後FDLカテーテルを大腿静脈より挿入し血液吸着を開始した。血液吸着はクラレDHP-1[®]を使用して3時間30分間行った。血液吸着施行中より次第に不整脈の出現頻度は減少し、終了時には洞調律に回復した。血液吸着終了後血中カリウム濃度が2.72mEq/Lに低下しており、KCL20mEqを静脈内投与した。血液吸着を施行した後も



図1 ICU入室時心電図

痙攣様の発作が一度出現したが、経過観察にて消失した。5月8日に再度活性炭25gとクエン酸マグネシウム34gの注入および血液吸着を施行した。2回目の血液吸着もクラレDHP-1®を使用し2時間50分間行った。以後不整脈や痙攣発作などの症状は認めなかった。肝機能障害とCKの上昇を認めたが、これらは経過観察にて改善傾向を認めたため、5月13日退院となった。

後日血中テオフィリン濃度の測定結果が明らかになったが、来院時99.3μg/mlと異常高値を示していた。1回目の血液吸着施行後は19.2μg/mlと治療域にまで著明に低下し、2回目の血液吸着施行前は3.6μg/ml、施行後は2.58μg/ml未満であった。

考 察

テオフィリンは気管支拡張薬としてよく用いられる薬剤であるが、その血中濃度の治療域は10~20μg/mlと狭く、血中濃度が40μg/mlを超えると致死性不整脈や致命的痙攣が出現する可能性が高くなり、さらに高濃度になると横紋筋融解症やそれによる急性腎不全をきたすことがあるといわれている²⁾⁴⁾(図2³⁾)。

今回の症例では内服後かなりの時間が経過していたため胃洗浄は行わなかった。テオフィリン製剤は徐放剤が多く内服後長時間上部消化管に停滞するとされ、内服後12時間たっても吐物中にテオフィリン製剤が含まれていたという報告もあり⁴⁾、胃洗浄を試みる価値があったかもしれない。テオフィリン中毒の場合テオフィリンに対する特異的な拮抗薬や解毒薬がないため治療に緊急を要する場合は活性炭の経口投与が推奨されている。しかしテオフィリン濃度が高い場合は強い嘔気があり経口投与できないことが多く、そのため経

表1

血液検査		生化学	
Ht	46.0 %	AST(GOT)	24 U/L
Hb	15.8 g/dl	ALT(GPT)	15 U/L
RBC	485 10 ⁴ /μ	γ-GT	562 U/L
WBC	19620 /μl	LD	204 U/L
PLTS	24.1 10 ⁴ /μ	CK	482 U/L
MCHC	34.3 %	総ビリルビン	1.1 mg/dl
MCH	32.6 pg	T-CHOL	311 mg/dl
MCV	94.8 fl	T-Pro	8.3 g/dl
凝固検査		免疫炎症	
PT 秒	10.8 秒	CRP	5.5 mg/dl
PT%	129 %	尿 検査	
PT-INR	0.84	尿比重	1.029
APTT	28.8 秒	尿 PH	6.0
Fib	372 mg/dl	尿 蛋白	2+
糖 検査		尿蛋白定量	174 mg/dl
血糖	211 mg/dl	尿 糖	+-
電解質		尿糖定量	50 mg/dl
Na	141 mEq/l	尿ケトン体	1+
K	2.4 mEq/l	尿 潜血	2+
Cl	92 mEq/l	ウロビリ	0.2 mg/dl
Ca	10.5 mg/dl	尿白血球	- LEU/ul
BUN	14 mg/dl		
Cre	1.1 mg/dl		

鼻胃管を挿入したうえで投与する方法もある。嘔気に対する治療薬として、シメチジンはテオフィリンの血中濃度を上昇させるため禁忌であり、ラニチジンやメトクロプラミド、ドロペリドールなどを使用すべきである。最近ではテオフィリン中毒の嘔気に対して5-HT阻害薬であるオンダンセトロンが有効であるとの報告もある。また嘔吐による誤嚥の可能性が強い場合には気管内挿管した上で行うことも考慮すべきである(図3)⁵⁾。テオフィリン内服1時間後の活性炭50g投与で91.2%、内服6時間後の活性炭50gの投与で57.3

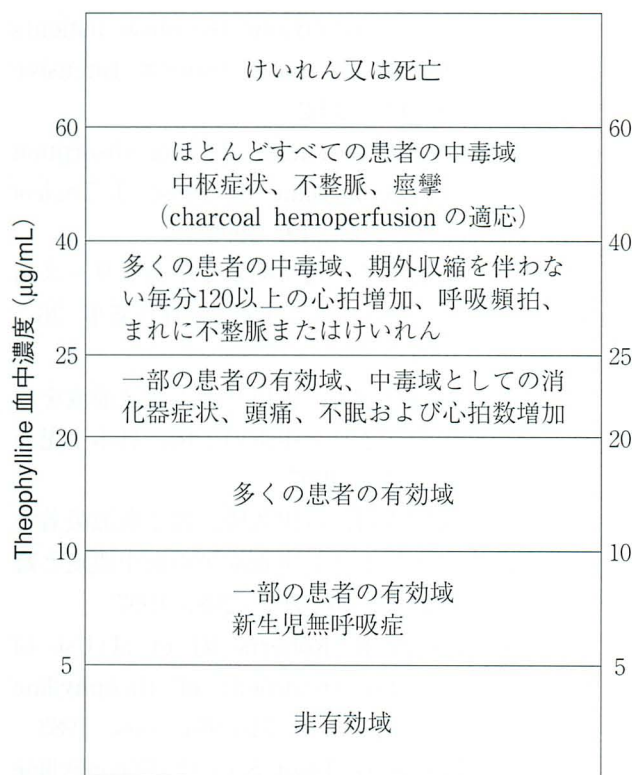


図2 血中テオフィリン濃度と臨床症状および副作用との関係 洞井由紀夫他、文献³⁾

%のテオフィリン吸収抑制効果が得られたとの報告もあり活性炭の投与は有効である。一方、ソルビトールを用いた下剤の投与は効果がないとされる⁶⁾。

今回のような重症例では痙攣発作や致死的な不整脈を認めることがある。痙攣発作に対する治療として一般的にジアゼパムの投与が行われるが、ジアゼパムが無効な場合はチアミラールナトリウムやフェノバルビタールの使用も考慮する。頻脈に対してはベラパミルを使用することが多いが、ベラパミルはテオフィリンの血中濃度を上昇させるので使用には注意が必要である。多源性心室性不整脈や R on T、short run といった不整脈にはリドカインを投与する。今回の症例でも不整脈に対しリドカインの投与を行ったが、痙攣発作が起これ、その原因としてリドカイン中毒を疑ったため中止した。

すでに血中に吸収されてしまったテオフィリンについては排泄促進を期待して大量輸液および強制利尿を有効とする報告もある⁷⁾。しかし今回の症例のように血中濃度が著明に高値であり痙攣発作や上室性および心室性不整脈が起これている重症例では緊急に血液吸着を行うべきであり³⁾⁸⁾⁹⁾、血中濃度が60~70µg/mlでは絶対的適応とする意見もある¹⁰⁾。血液吸着のほか

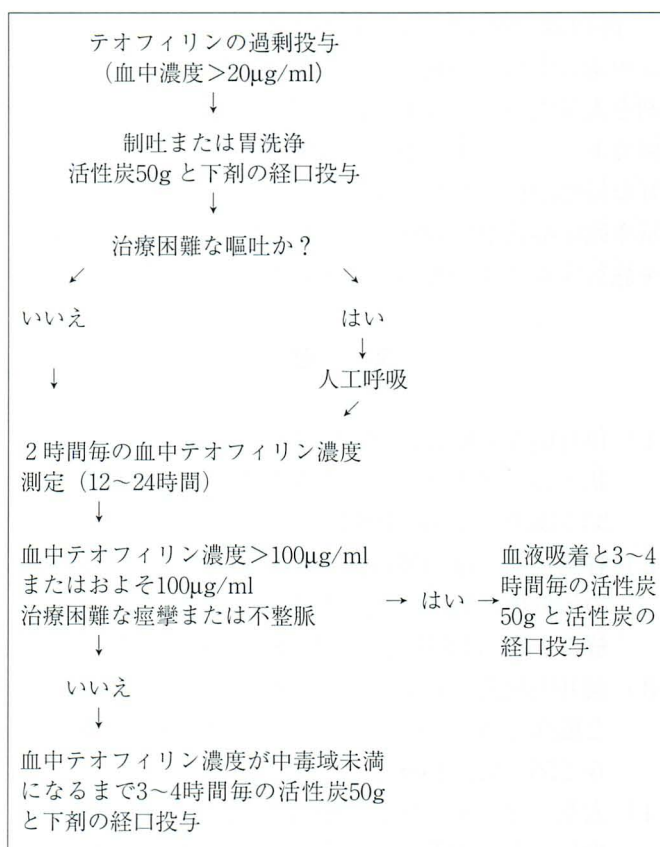


図3 急性テオフィリン中毒の治療アルゴリズム Henderson A 他、文献⁵⁾

血液透析を行った報告¹¹⁾もあるが効率としては血液吸着より劣る。一般にテオフィリンクリアランスは血液吸着で60~225ml/min.、血液透析で30~50ml/min.といわれており、テオフィリン中毒に対しては血液吸着を選択すべきである。血液吸着を行うとテオフィリンの血中消失半減期は自然経過より約2倍短くなったという報告もあり⁹⁾¹²⁾、その有効性は高いと考えられる。今回経験した症例でもテオフィリン血中濃度は入院時99.3µg/mlであったが1回目の血液吸着を施行した後は19.2µg/mlと著明に低下しており、一度だけ痙攣様の症状が見られたが不整脈や頻脈、嘔気などのテオフィリン中毒症状は改善した。当院ではテオフィリンの血中濃度は外注検査となるため1回目の血液吸着施行後の血中濃度がわからず、翌日にも2回目の血液吸着を行った。2回目の血液吸着ではテオフィリン濃度3.6µg/mlが、2.5µg/ml未満に低下した。2回目の血液吸着以後中毒症状はほぼ消失したが、CKが3920U/Lまで上昇していた。CK上昇はテオフィリン中毒の際にみられる横紋筋融解によるものと考えられた。

今回われわれは血液吸着が著効した急性テオフィリン中毒の1例を経験した。誤薬によりテオフィリン製剤を大量内服し、服用後長時間経過した重度の中毒症例であったが、速やかに血液吸着を施行することで良好な経過が得られた。急性テオフィリン中毒では服用量や臨床症状から判断し、重症例では早期に血液吸着を施行する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 伊丹儀友, 越智仁司, 敷浪敏明, 他: 痙攣を主症状としたテオフィリン中毒の1例. 小児科臨床 35: 2892-2894, 1982
- 2) 青島正大, 亀山伸吉, 村井容子, 他: 気管支喘息の治療中に発症したテオフィリンによる横紋筋融解の1例. 日胸疾会誌 29(8): 1064-1069, 1991
- 3) 洞井由紀夫, 石崎高志: 血中薬物濃度測定の意義と臨床応用-テオフィリン-. Pharma Medica 6: 55-61, 1988
- 4) 大友 守, 薫 雅子, 小川忠平, 他: 経口活性炭投与が有効であったテオフィリン中毒の2例 徐放性製剤大量服用時の問題点も含めて. 同愛医学誌 20: 50-57, 1998
- 5) Henderson A, Wright DM, Pond SM et al: Management of theophylline overdose patients in the intensive care unit. Anaesth Intensive Care 20: 56-62, 1992
- 6) Neil A, John A: Prevention of drug absorption in stimulated theophylline overdose. J Toxicol Clin Toxicol 33: 43-49, 1995
- 7) 大橋教良, 石沢淳子, 辻川明子: 中毒シリーズ第61回-テオフィリンによる中毒-. 月刊薬事 36: 147-149, 1994
- 8) 田代紀陸, 部谷真奈美, 古川 漸: 血液灌流を施行した急性テオフィリン中毒の1例. 日本小児科学会誌 101: 1540, 1997
- 9) 木本裕郎, 廣實清司, 吉田久博, 他: 血液吸着を要した急性テオフィリン中毒症例の血中濃度と臨床経過. 中毒研究 10: 207-208, 1997
- 10) Park G, Spector R, Roberts RJ et al: Use of hemoperfusion for treatment of theophylline intoxication. Am J Med 74: 961-966, 1983
- 11) Buffard J, Lardet G, Tssot S et al: Theophylline intoxication: toxicokinetic evaluation of hemodialysis. Intensive Care Med 19: 122, 1993
- 12) 岡田芳明: 急性薬物中毒に対する血液浄化法. 救急医学 17: 185-187, 1993

A Case of Acute Theophylline Intoxication Responded to Direct Hemoperfusion

Yasufumi SAGATA¹⁾, Yoko SAKAI¹⁾, Michihisa KATO¹⁾, Ritsuko GO¹⁾
Arifumi KOHYAMA²⁾, Shinobu HOSOKAWA³⁾, Akihiro SAKATA⁴⁾

- 1) Division of anesthesiology, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Emergency and Critical Care Medicine, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Cardiology, Tokushima Red Cross Hospital
- 4) Division of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital

We report a patient who was successfully treated by direct hemoperfusion to acute theophylline intoxication. The patient was a 56-year-old woman who took about 1000mg theophylline by mistake as the cold medicine. She was transferred to our hospital by ambulance. Although her consciousness was clear, she suffered from severe nausea, tachycardia and arrhythmia. After admission to the ICU, convulsion occurred. Her blood theophylline concentration was 99.3µg/ml. We performed hemoperfusion against acute theophylline intoxication. After hemoperfusion, blood theophylline concentration decreased to 19.2µg/ml and tachycardia and arrhythmia disappeared. On the second hospital day, hemoperfusion was performed again. Her general condition improved except mild liver dysfunction and elevated CK levels. Therefore, she was discharged on the 7th hospital day.

In this case, hemoperfusion was useful for treating acute theophylline intoxication.

Key words: direct hemoperfusion, theophylline intoxication

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 8 :101-105, 2003

