

日本中毒学会学術委員会（執筆責任者：坂本哲也）

【要約】

急性中毒では原因となる薬毒物によっては生命危機に陥る危険のある循環障害が生じることがあるので迅速な対処が要求される。急性中毒で生じる循環障害は、不整脈、低血圧（ショック）、異常高血圧の三つに大別され、それぞれに対して適切な治療が必要となる。原因となった薬毒物の分析結果に従った特異的治療を施行できることは稀であり、症状に応じた対症療法が重要となる。

不整脈の治療は原則としてACLS (Advanced Cardiovascular Life Support) のガイドラインに従って、不整脈のタイプに合わせた薬物療法や電氣的治療を行う。薬物療法には、抗不整脈薬を用いる場合と自律神経系への影響による不整脈に対する交感神経系 / 副交感神経系の刺激薬 / 遮断薬を用いる場合がある。三環系抗うつ薬中毒に対するQRS 幅増大やQTc 延長に対しては重炭酸ナトリウム投与が推奨されている。電氣的治療には房室ブロックなどの徐脈性不整脈に対する体外ペーシングと脈のある心室頻拍に対するDC カルディオバージョン、無脈性心室頻拍や心室細動に対する除細動などがある。Torsades de pointes にはオーバードライブペーシングが推奨されている。高カリウム血症などの電解質異常による不整脈は電解質の補正によって治療する。

低血圧（ショック）に対しては、まず細胞外液補充液（生理食塩液、乳酸リンゲルまたは酢酸リンゲル）の急速輸液により適切な循環血液量を確保することが重要である。急性中毒によるショックの原因として、循環血液量減少性ショック、末梢血管拡張性ショック、心原性ショックなどがある。末梢血管が拡張している場合は適切な血管収縮薬、心筋収縮力が低下している場合は適切な陽性変力作用薬が必要となる。不整脈が原因で心拍出量が低下している場合は不整脈自体の治療を行う。心肺停止に至るような最重症例ではIABP やPCPS などの補助循環装置による治療を考慮する。

異常高血圧は低血圧（ショック）に比べて軽視されがちであるが、頭蓋内出血や心筋障害、心不全を招く危険性があるので治療が必要である。また、原因となった薬毒物の影響が切れると、引き続き低血圧（ショック）を生じることがある。頻脈性不整脈を合併することが多いが、遮断薬単独による治療は危険であり、ベンゾジアゼピン系薬物による鎮静が第一となる。異常高血圧は急性冠症候群を合併することがあり、その際にはニトログリセリンなどの冠動脈拡張薬の併用が必要となる。

【原因・病態】

不整脈

a．徐脈

徐脈を生じる薬毒物には、副交感神経系刺激薬、交感神経系遮断薬、三環系抗うつ薬などのようなナトリウムチャンネルブロッカーなどがある。フェニルプロパノールアミンなどの血管収縮薬により高血圧とともに反射性の徐脈をきたす場合がある。薬毒物による低体温によっても徐脈となる。

表1 徐脈を生じる薬毒物

副交感神経系刺激薬

有機リン系殺虫剤

カーバメート系殺虫剤

ジギタリス

交感神経系抑制薬

遮断薬

麻薬（モルヒネなど）

膜安定化作用薬（ナトリウムチャンネルブロッカー）

三環系抗うつ薬

抗不整脈薬（Ia群：プロカインアミド、ジソミラミドなど）
（Ic群：フレカイニドなど）

その他

Ca拮抗薬

血管収縮薬（フェニルプロパノールアミンなど）

b．頻脈

頻脈を生じる薬毒物には、交感神経系刺激薬、副交感神経系遮断薬、血管拡張薬などがある。それ以外に、高体温、ショック、組織低酸素などでも代償性の頻脈を生じるが、治療は原因となる病態に行う必要があり対処療法のみを行うべきではない。

表2 頻脈を生じる薬毒物

交感神経系刺激薬

アンフェタミン

カフェイン

コカイン

テオフィリン

副交感神経系遮断薬

アトロピン

三環系抗うつ薬

抗精神病薬（フェノチアジン系など）

抗ヒスタミン薬

その他

血管拡張薬

高体温

循環血液量減少性ショック

末梢血管拡張性ショック

組織低酸素

c . 心室性不整脈

致死的な心室性不整脈（心室頻拍、心室細動、torsades de pointed など）を生じる薬毒物は、交感神経系刺激薬、副交感神経系遮断薬、膜安定化作用薬（ナトリウムチャンネルブロッカー）、心筋毒性薬毒物、心筋のカテコールアミン感受性亢進薬などがある。膜安定化作用のある薬毒物は心室伝導を延長させてQRS 幅増大（0.12 秒以上）、QTc 延長（0.42 秒を超える）を生じることにより、低血圧を伴う致死的な心室性不整脈を生じる。

表3 心室性不整脈を生じる薬毒物

交感神経系刺激薬

アンフェタミン

コカイン

テオフィリン

心筋の感受性増加

芳香族炭化水素溶剤

フッ化物

ジギタリス

QRS 幅増大・QTc 延長

三環系抗うつ薬

抗精神病薬（フェノチアジン系など）

抗不整脈薬（Ia 群：プロカインアミド、ジソミラミドなど）

（ III 群：アミオダロンなど）

トリカプト

ヒ素

低血圧（ショック）

循環血液量減少性ショックは、薬毒物による血管透過性亢進の結果、血管内細胞外液が血管外細胞外液に移行して生じる場合、薬毒物による凝固止血障害で出血傾向を生じ血液を喪失する場合、腐食性薬毒物による局所壊死による体液喪失の場合、消化管刺激作用による著しい下痢や嘔吐の場合などに発生する。急性中毒の循環血液量減少性ショックは次の末梢血管拡張性ショックや心原性ショックを合併することが多いので注意を要する。

末梢血管拡張性ショックは、薬毒物により末梢血管が拡張することにより生じる。薬毒物による直接の作用である場合が原則であるが、腐食性薬毒物による炎症により敗血症性ショックの病態を呈する場合もある。高体温をきたす薬毒物も末梢血管拡張によるショックを生じる。通常、アナフィラキシーショックは薬物によって生じても薬物中毒としては取り扱わない。

心原性ショックは低心拍出量によるものであるが、心筋収縮力の低下による場合と、徐脈性もしくは頻脈性不整脈による場合がある。一般に心原性ショックでは末梢血管は代償性に収縮するが、薬毒物による場合は低心拍出量にもかかわらず末梢血管が拡張し、ショックを更に悪化させることがある。薬毒物による低体温によっても心拍出量が低下してショックとなる。

表4 低血圧を生じる薬毒物

循環血液量減少性ショック

アマトキシシ（キノコ毒）

ヒ素

コルヒチン

強酸・強塩基

末梢血管拡張性ショック

血管拡張薬（カルシウムチャネルブロッカー、亜硝酸塩など）

三環系抗うつ薬

抗精神病薬（フェノチアジン系など）

麻薬（モルヒネなど）

2 刺激薬

心原性ショック

遮断薬

三環系抗うつ薬

抗不整脈薬（Ia 群：プロカインアミド、ジソミラミドなど）

（Ic 群：フレカイニドなど）

バルビツレート

有機リン系殺虫剤

カーバメート系殺虫剤

異常高血圧

異常高血圧は交感神経系刺激薬や副交感神経系遮断薬で生じる。アンフェタミンやコカインなど中枢神経系の興奮作用を持つ交感神経系遮断薬は、高体温と筋肉の過剰運動、硬直、痙攣などを伴うのが特徴であり、横紋筋融解症による腎不全や急性冠症候群、頭蓋内出血などを合併する頻度が高い。末梢血管抵抗の増加により心臓後負荷が増加すると左心不全を呈する。有機リン中毒の初期には交感神経節前繊維のニコチン性コリン受容体を刺激して高血圧を呈する場合がある。

表5 異常高血圧を生じる薬毒物

交感神経系刺激薬

アンフェタミン

コカイン

テオフィリン

エフェドリン

LSD

血管収縮薬（フェニルプロパノルアミンなど）

麦角誘導体（エルゴタミンなど）

有機リン系殺虫剤（初期のみ）

副交感神経系遮断薬

アトロピン

三環系抗うつ薬

抗精神病薬（フェノチアジン系など）

抗ヒスタミン薬

【治療】

不整脈

a. 徐脈

一般に臨床症状を伴わない徐脈は治療の必要がない。硫酸アトロピンは一回1mgを極量0.03mg/kg（心停止時は0.04mg/kg）まで3～5分毎に投与可能であるが、度type2や度房室ブロックによる徐脈に対しては有効であることは少ない。有機リン系殺虫剤やカーバメート系殺虫剤による徐脈に対しては著効を呈することが多く、推奨される初回投与量は2～4mgである。イソプロテレノールは末梢血管拡張による低血圧や心室性不整脈の危険があるので、大量の遮断薬中毒に限って使用すべきである。イソプロテレノールの推奨される投与量は2～10μg/分である。

治療に抵抗する重症の徐脈に対しては経皮的もしくは経静脈的心臓ペースングが適応となる。緊急時には経皮的なペースングを開始し、準備ができ次第、経静脈的心臓ペースングに切り替える。ペースングにも反応せず、徐脈に重篤なショックを合併する場合は、塩酸ドパミン及びエピネフリンの持続投与を考慮する。

その他、特異的な治療として、遮断薬に対するグルカゴン投与（5～10mg 静注、適応未認可）、三環系抗うつ薬などの膜安定化作用薬に対する炭酸水素ナトリウム（1～2 mEq/kg 静注、10分毎）、カルシウムチャネルブロッカーに対する塩化カルシウム（8～16 mg/kg 静注）などの適応があれば考慮する。

b . 頻脈

薬毒物中毒に対する頻脈に対して、一般的に不整脈のリズム治療として用いられるATP や同期カルディオバージョンは安易に行うべきでない。原因である薬毒物中毒がある限り、再発性もしくは難治性であることが多いからである。交感神経系刺激薬による頻脈に対してはプロプラノロール(0.03mg/kg、緩徐静注、数分毎に反復)の投与を考慮する。副交感神経系遮断薬による頻脈に対してはネオスティグミン(0.01~0.03mg/kg 静注、適応未認可)の投与を考慮するが、膜安定化作用薬による頻脈では刺激伝導系の抑制により心停止の危険があるので禁忌となる。中枢神経系興奮作用のある薬毒物の場合は、ベンゾジアゼピン系薬物による鎮静によって頻脈が軽減することが多い。高体温やショック、組織低酸素による二次性の頻脈は原因に対する治療が優先する。

c . 心室性不整脈

心室細動もしくは無脈性心室頻拍であれば直ちに電氣的除細動を試みる。初回の除細動に成功しない場合は気管挿管を行い、バゾプレシン40 単位1 回(適応未認可)もしくはエピネフリン1mg を3~5 分毎静注を繰り返して30~60 秒後に除細動を行う。エピネフリンの投与量は1 回1mg とし、薬毒物中毒による心室細動には大量投与を試みるべきではない。初回のバゾプレシンまたはエピネフリンで効果がなければ、リドカイン1.0~1.5mg/kg(極量3.0mg/kg)の反復投与を行い30~60 秒後に除細動を行う。

脈のある心室頻拍の場合、ショック症状を呈していれば、まず同期カルディオバージョンを試みるべきであるが、循環動態が安定していれば抗不整脈薬による治療を優先する。交感神経系刺激薬による心室頻拍は単形性である場合が多く、リドカイン1.0~1.5mg/kg(極量3.0mg/kg)が有効であることが多い。プロカインアミドやジソピラミドなどのIa 群の抗不整脈薬は、三環系抗うつ薬などの

他の膜安定化作用薬による心室頻拍には

禁忌である。フッ化物や芳香族炭化水素溶剤により心筋の感受性増加が原因となっている場合は、プロプラノロール(0.03mg/kg、緩徐静注、数分毎に反復)の投与が適応となる。

膜安定化作用薬によるQRS 幅増大とQTc 延長に引き続くtorades de pointes に対しては、動脈血pH 7.50~7.55 を目標に、炭酸水素ナトリウム(1~2 mEq/kg 静注、10 分毎)を繰り返す。Torades de pointes は難治性であることが多いが、低酸素血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症が増悪因子となるので補正する必要がある。低マグネシウム血症が疑われる場合だけでなく血中マグネシウム濃度が正常である場合も、硫酸マグネシウムを1~2g を1~2 分かけて静注する。ただし、マグネシウムによる血圧低下に注意する必要がある。Torades de pointes に対しては、可能であれば100~120/分の電氣的オーバードライブペーシングが推奨される。電氣的オーバードライブペーシングができない場合は、イソプロテレノールによる薬理的オーバードライブペーシングを考慮する。リドカインとフェニトインはtorades de pointes に対しては効果が不明であるが、選択肢の一つとして考慮される治療薬である。Torades de pointes に対する電氣的除細動は、不整脈の持続または再発により無効であることが多い。

低血圧（ショック）

低血圧に対しては、まず循環血液量を回復するために、細胞外液補充液（生理食塩液、乳酸リンゲルまたは酢酸リンゲル）の急速輸液を行う。適切な輸液によってもショックから離脱できなければ塩酸ドパミン5～20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与を開始する。不整脈や低体温が原因であれば、それを治療する。心拍出量が低下していれば塩酸ドブタミン5～20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、末梢血管が拡張していればノルエピネフリン1.0～30 $\mu\text{g}/\text{分}$ の投与を追加するが、その判断のためには肺動脈カテーテルによる循環動態の把握が望ましい。

徐脈と同様、特異的な治療として、遮断薬に対するグルカゴン投与（5～10 mg 静注、適応未認可）、三環系抗うつ薬などの膜安定化作用薬に対する炭酸水素ナトリウム（1～2 mEq/kg 静注、10分毎）、カルシウムチャネルブロッカーに対する塩化カルシウム（8～16 mg/kg 静注）などの適応があれば考慮する。

心肺停止に至るような最重症例ではIABP やPCPS などの補助循環装置による治療を考慮する。薬毒物による心肺停止は長時間の心肺蘇生後にも良好な神経学的結果が得られることがあるので、他の原因による心肺停止より長時間（時に3～5時間）にわたる蘇生を試みるべきである。

異常高血圧

異常高血圧に対しては速やかな降圧が必要となる。目標とする血圧は、患者が慢性高血圧であったか、若年者であるかなどによって異なる。中枢神経系興奮作用のある薬毒物による異常高血圧に対しては、まずベンゾジアゼピン系薬物による鎮静が適応となる。鎮静のみでは十分に降圧できない場合は、ニトログリセリンもしくはニトロプルシッドを併用する。特に急性冠症候群を合併する場合はニトログリセリン10～20 $\mu\text{g}/\text{分}$ の持続静注が冠動脈拡張作用を合わせ持つので適応となる。異常高血圧に対してはカルシウムチャネルブロッカーであるニカルジピン0.5～6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続投与も有効である。

急性中毒による異常高血圧に対し、プロプラノロールの単独使用は禁忌である。プロプラノロールが β_2 受容体を遮断すると刺激作用が増悪して高血圧が悪化する危険があるからである。フェニルプロパノールアミンなどによる刺激作用で生じる異常高血圧に対してはフェントラミン1～5mg 静注が適応となる。