

『体温管理』

体温調節機構は、末梢と視床下部を結ぶ温度感受性ニューロンの刺激による自律神経反応、体性反応および行動反応によって行われる。つまり、中枢レベルによる体温調節機構だけでなく、末梢側では皮膚あるいは皮下組織レベルにおける血管運動性機能および汗腺による調節機構、そしてセロトニン・ノルエピネフリン・アセチルコリン・ドーパミン・ブロスタグランジン・βエンドルフィンや内因性視床下部ペプチド(アルギニン・バソプレッシン・ACTH・TRH・αMSH)などの神経伝達物質(ニューロトランスミッター)による調節機構がある。

本項では主に各種薬物によるこの体温調節機構の障害の結果生じる体温異常についてまとめる。薬物中毒に伴ういわゆる「偶発性」体温異常は省略する。

A. 高体温症 (hyperthermia)

【定義】

深部体温(昼間)は普通 36 から 37.5 であるが、これを越えた場合を「高体温症(hyperthermia)」であり、特に深部体温が 40.0 以上の場合を「重症高体温症」と定義する。高体温を来す原因は、過敏反応、体温調節機構の変化(傷害)、薬物投与に直接関連したもの、薬物の直接的薬理作用によるもの、特異的反応がある。また高体温に伴う重篤な合併症は共通しており、横紋筋融解症(rhabdomyolysis)、DIC、高K血症、腎不全、代謝性アシドーシス、肝不全などがあり、時として致命的な場合もある。

【原因・鑑別診断】

表 1 に高体温症を来す薬毒物を発生機序別にあげる。

表 1. 高体温症を来す薬毒物

- I. 皮膚からの熱放散の傷害
 - A. α-アドレナリン作動性
アンフェタミン・コカイン・エフェドリン・フェニルプロパノラミン・pseudoephedrine
 - B. 抗コリン作用による汗腺の機能障害
抗ヒスタミン剤・ベラドンナアルカロイド・環系抗鬱剤・フェノチアジン
- II. 心筋機能抑制
 - A. 心拍出量低下
抗不整脈剤・抗β-アドレナリン拮抗剤・カルシウムチャンネルブロッカー
 - B. 脱水による循環血液量減少
利尿剤・エタノール
- III. 視床下部の機能抑制
神経遮断薬(クロルプロマジン・チオリダジン・ハロペリドール・メトクロプラミド)
- IV. 行動反応傷害
エタノール・オピオイド・フェンシクリジン・催眠鎮静剤・コカイン

- V. 酸化的リン酸化の脱共役 (uncoupling)
ペンタクロロフェノール・ジニトロフェノール・サリチル酸
- VI. 興奮 (agitation)、痙攣、硬直などの筋肉活動上昇によるもの
アンフェタミン・カフェイン・コカイン・イソニアジド・リチウム・MAO インヒビター・フェンシクリジン・ストリキニーネ・交感神経系作動薬
- VII. 失調 (dystonia)
ブチロフェノン・フェノチアジン
- VIII. 離脱によるもの (withdrawal)
ドーパミン作動薬・エタノール・催眠鎮静剤

表 2. 高体温の鑑別診断

<機序>	<症状>
心拍出量の低下	心臓弁疾患・虚血性心疾患・高血圧性心疾患 肺性心 脱水症
発汗の減少	自律神経失調：糖尿病、高齢による広範囲の乾癬、 瘢痕 視床下部損傷
血管拡張の低下	自律神経失調：糖尿病、末梢血管疾患
内因性熱産生の増加	痙攣重積発作 甲状腺中毒症 精神病性興奮 視床下部損傷 パーキンソン病 発熱(感染症など)

【臨床症状・徴候】

高体温症の診断の鍵は、深部体温の測定であり、通常は直腸温が信頼できる。口腔内や腋窩温は信頼できない。患者は体温調節のために普通大量の発汗があるが、抗コリン剤によるものや脱水があれば皮膚は乾燥している。

持続する高体温は重篤な急性の合併症を来すことがある。発汗による循環血液量減少や末梢血管拡張により最終的に心拍出量が低下し、さらに体温調節機構を妨げることになる。また筋肉崩壊により高カリウム血症、ミオグロビン尿症、急性腎不全が起こる。最も重要なことは、持続する高体温によりもたらされる急性の脳損傷と痙攣である。非心原性肺水腫(ARDS)も起こる。突然死を起こすこともあり、多くの場合は致死的不整脈が原因である。

薬物による高体温症の場合、薬物によっては初期症状が異なる。たとえば、抗コリン剤に

よる場合皮膚は普通暖温かく、乾燥しているが、交感神経系興奮剤(アンフェタミンやコカイン)による場合皮膚は蒼白で湿っぽく、振戦や痙攣を伴っている。

類似した病態の把握

〔セロトニン症候群 (Serotonin syndrome)〕 中枢神経系のセロトニン値を上昇させる物質で発生するセロトニン受容体刺激の過剰状態によりもたらせる症候群で、自律神経系、神経運動系、精神(認知行動)系に異常を来す急性病態を指す。近年、SSRI(セロトニン選択的再吸収阻害剤)が抗鬱剤の主流として多く処方されるようになったため注意が必要である。症状には次の表に示すようなものがあり、このような症状を来す患者の診療に際して、感染や内分泌疾患だけでなく、上記の悪性症候群を含む薬物中毒を疑い、さらに、原因となり得る薬剤を服用していないかどうかを疑うことが必要である。また MAO インヒビター、環系抗鬱剤、合成麻薬であるメペリジン・デキストロメトルファンなどセロトニン値を変化させる物質を併用していると発症しやすいと言われている。いずれの場合も薬物同定分析検査が必要となる。

自律神経症状:発汗、頻脈、頻呼吸、下痢、血圧低下あるいは上昇

認知行動症状:錯乱、混迷、昏睡、興奮、不眠など

神経筋症状:硬直、痙攣、ミオクローヌス、振戦、悪寒、反射亢進、散瞳など

セロトニン症候群を来す薬剤としては、

- (a)セロトニン前駆物質の増加(L-ドーパ、リチウム、LSD など)
- (b)セロトニン放出促進(アンフェタミン、コカイン、MDMA、フェンフルラミンなど)
- (c)セロトニン再吸収阻害(SSRI、環系抗鬱剤など)
- (d)セロトニン代謝遅延(MAO 阻害薬) がある。

〔Neuroleptic malignant syndrome(NMS; 神経遮断性悪性症候群)〕 向精神薬(クロルプロマジンやハロペリドールなどの神経遮断薬)服用患者の 0.1-0.2%に発生する、筋硬直、発汗、過高熱、血中 CPK 上昇を主徴とした症候群であり、ドーパミン(D2)受容体遮断薬は特にNMSを引き起こしやすい。その他の症状・徴候として、頻脈、血圧変動、頻呼吸、意識障害、発汗、白血球数増加などがある。向精神薬の初めての投与や常用量でも発生することがある。中枢神経系におけるドーパミン代謝の阻害に関連したメカニズムが考えられている。

まとめると、悪性症候群に特異的なものは『錐体外路症状(筋強直)』であり、一方セロトニン症候群では精神症状・認知行動症状(錯乱、混迷、興奮、不安、焦燥、不眠)とミオクローヌスである。

参考

〔悪性高熱症 (malignant hyperthermia)〕 ある種の麻酔剤に対する遺伝性症候群で、広範な筋肉細胞の収縮により過剰な熱産生が起こり、急性の乳酸アシドーシスが発生する。エンフルレン、ハロセン、イソフルレンや脱分極性筋弛緩剤(サクシニールコリン)で発生する。多くの場合、トリガーとなった薬剤投与から数分～数時間で発症する。Duchenne 型筋ジストロフィーなどの筋・神経疾患では悪性高熱症を発症しやすい。また乳幼児突然死

症候群(SIDS)の原因となることもある。悪性高熱症では 24%に家族歴が認められているので、嚴重な家族歴聴取が必要である。また麻酔剤による悪性高熱症の患者の中 24 -50%に、以前の使用時には安全であったにもかかわらず発症がみられている。

【検査・モニタリング】

- 動脈血ガス分析
特有ではないが、呼吸性アルカローシスおよび代謝性アシドーシスが見られる
- 血液生化学・血算
BUN、クレアチニン、電解質(カリウム、カルシウム、リン)
LDH、CK(クレアチンホスホキナーゼ)、AST、ALT
血小板、フィブリノーゲン、PT・PTT
- 尿検査
ミオグロビン尿など
- 薬毒物分析
コカイン・アンフェタミン・フェンシクリジン、抗ヒスタミン、環系抗鬱剤、サリチル酸系薬物などを中心に分析する。また神経筋の過敏性がある場合はリチウムの分析を行う。MAOインヒビターや SSRI は通常既往歴と臨床所見から推測可能だが、分析で確認する。
- 心電図
心筋障害の有無や、高カリウム血症・低カルシウム血症による心電図変化、刺激伝導系の異常の有無など
- 他の原因による高熱・代謝亢進の原因検索(甲状腺クリーゼ、感染症、マラリアなど)

【治療】

1. 筋肉活動亢進の抑制 (筋肉の異常活動を制御することが持続する熱産生を抑える有効な手段である)
 - ◇ 痙攣に対して:ジアゼパム(5-20mg)静注あるいは他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与。クロールプロマジン(鎮静作用、末梢血管拡張作用があるが、循環血液量減少患者の場合は低血圧を起こすことがあるので注意する)。
 - ◇ 神経遮断性悪性症候群(Neuroleptic malignant syndrome)ではプロモクリプチン(ドーパミン作動薬)(2.5 - 10 mg)を1日 2-6回経口投与、あるいは胃管投与(5 - 30 mg/日)。
 - ◇ 筋硬直や活動亢進が持続する場合は非脱分極性筋弛緩剤(バンクロニウム 5 - 10 mg)を静注し、人工呼吸管理とする。
 - ◇ 悪性高熱症の場合は、ダントロレン (1 - 5mg/kg) を静注し、必要なら総量 10mg/kgまで3-5分ごとに静注を繰り返す。筋硬直を伴う他の高体温(悪性症候群や労作による熱中症、アンフェタミン中毒など)にもダントロレンが有効と言う報告がある。
2. 冷却 (深部体温が 41.1 (106 F)未満の場合は、38.3 (101 F)に低下させることを目標とする)

- ◇ 常温の水を浸したスポンジあるいはスプレー、扇風機などにより体表から冷却する。
- ◇ 冷却毛布 (hypothermia blanket)や氷を入れた生理食塩水を用いた胃洗浄や膀胱洗浄。
- ◇ 相対的な低体温に注意する。
- ◇ 解熱剤は多くの場合無効である。
- ◇ 必要な場合は体外循環回路を用いた冷却を行う。

3. 全身管理(深部体温が 41.1 (106 F) 以上の場合は全身管理が必要となる)

- ◇ 十分な酸素投与。
- ◇ 低血糖の補正、糖質カロリーの補給。
- ◇ 生理食塩水(1-2 リットル)の補液:CVP モニターや時間尿量 1-2 ml//kg を目標にする
- ◇ 高カリウム血症・低カルシウム血症などの電解質異常や代謝異常の補正。
- ◇ DIC、横紋筋融解やミオグロビン尿性腎不全、肝不全に注意をする。
- ◇ 興奮・筋硬直・痙攣の管理:ベンゾジアゼピン静注でも制御されない筋硬直にはダントロレン 1 mg/kg を静注する。

B. 低体温症 (hypothermia)

【定義】

健康な人が厳寒の環境にさらされると、低体温に陥ることがある。体温調節機構に傷害を与える薬毒物によっても同様に低体温が起こるが、環境中への暴露がない低体温は一般的に軽傷から中等症のことが多い。

深部体温が 35 未満を一般的に「低体温症」と定義し、32 以上- 35 未満を軽症、28 以上- 32 未満を中等症、20 以上- 28 未満を重症、20 未満を超重症と分類する。

病態生理学的には、皮膚の冷覚受容体への刺激により、ふるえ(shivering)、血管収縮などの視床下部反応が起こる、低体温に対する生体側の防御反応と言える。このふるえにより筋肉での熱産生が増加し、血管収縮によって低温が皮膚表面から身体深部に血流が移動することにより熱が維持される機構が存在する。この末梢と視床下部とを介した体温調節機構が傷害する薬毒物による低体温症が見られる。

【原因】

表 3. 低体温を来す薬毒物 (薬毒物別分類)

- ・ アルコール類: 行動機能障害、視床下部抑制、血管拡張による。
エタノール・イソプロパノール
- ・ β-アドレナリン受容体拮抗薬: 糖原分解の変化、脂質代謝の変化、心拍出量低下による。
プロプラノロール・メトプロロール

- ・ 中枢性 α -アドレナリン作動薬：視床下部抑制による。
グアナベンズ・クロニジン・メチルドーパなどの降圧薬
- ・ コリン作動薬：発汗障害、糖原分解障害による。
有機リン系殺虫剤・カーバメイト系殺虫剤・コリンエステラーゼ阻害薬(ネオスチグミン・臭化ジスチグミンなど)
- ・ 神経遮断薬：視床下部抑制による。
フェノチアジン系薬物(クロルプロマジン、ピペリジン、ブチロフェノンなど)
- ・ 催眠鎮静薬：行動機能障害、視床下部抑制による。
バルビツレート系催眠剤、泡水クロラール

表 4. メカニズムから見た低体温を来す薬毒物

- ・ ふるえ(shivering)を介さない熱産生の障害
 - β-アドレナリン受容体拮抗薬
 - コリン作動薬
 - 血糖降下剤
- ・ 冷覚の障害
 - 一酸化炭素
 - エタノール
 - 血糖降下剤
 - オピオイド
 - 催眠鎮静剤
- ・ 視床下部抑制によるふるえ(shivering)の障害
 - 一酸化炭素
 - エタノール
 - 全身麻酔薬
 - オピオイド
 - フェノチアジン
 - 催眠鎮静剤
- ・ 血管収縮の障害
 - α -アドレナリン作動薬
 - エタノール
 - フェノチアジン

【臨床症状・徴候】

臨床症状は低体温の程度により様々であるが、基本的には深部体温の低下に伴う中枢神経機能の低下である。深部体温測定により診断は容易であるが、低体温まで測定可能な体温計が必要である。32℃以下では意識障害が出現し、27℃以下では特に言語反応が消失する(GCSのV1)。

軽症から中等症の低体温症では、頻脈、過呼吸、ふるえ(shivering)がみられるが、27℃以下になるとこのような体温調節機構が破綻するために、ふるえはなくなり、徐脈、呼吸回数低下が進行する。

重篤な低体温症(20 以下)では患者は死亡しているようにみえる。重症低体温症では心筋の感受性が亢進し、細動を起こしやすい。動脈血ガス分析は、体温補正を行ったとしても判定は不正確になる。心電図異常(伝導系抑制による不整脈、Osborne 波(J wave、ST-T 変化)、徐脈、低血圧、相対的な循環血液量低下がみられる。

【検査・モニタリング】

- バイタルサイン、特に深部体温の測定
- 動脈血ガス分析(体温補正を行った測定結果で判定する！)
- 血液生化学・血算 (BUN、クレアチニン、電解質、血糖、CK、肝機能、血小板、フィブリノーゲン、PT・PTT)：特に低カリウム血症はほぼ全例にみられる。
- EKG：心筋冷却による刺激伝導障害、Osborne 波(J 波)
- Toxicology スクリーニング(薬毒物分析)

【治療】 基本は対症療法と臓器機能補助(特に循環の安定化)であり、加温が中心となる。

- 低体温による心停止には、急速内部加温による長時間の蘇生が有効と言われている。

体温が 30 未満の心停止：低体温による心停止では、低温自体が脳を保護するため予後は良い。低体温による心停止の心肺蘇生に関しては、ECC ガイドライン 2000(ACLS)による“低体温のアルゴリズム：低体温による心停止患者(深部体温が 30 未満)”では、3 回の除細動後、VF・無脈性 VT が続いていても、それ以上のショックをかけ続けてはならないとしている。この状態の患者の細動している心臓がそれ以上の電流に反応するためには、『復温』がまず必要であり、深部体温をモニターしながら積極的加温を行う。30 以上の場合は、標準の ACLS を施行する。

- 一般的には、酸素投与と、40 - 42 に加温した補液による加温。
- 軽症・中等症では体表から加温する(室温で毛布などをカバーする)だけで十分である。
- 低血糖あるいは麻薬中毒では、ビタミン B1 欠乏症を伴うこともあり、そのような患者が疑われる場合は、ブドウ糖・ナロキソン・サイアミン(ビタミン B1)投与を行う。
- 重症低体温症で、体表からの加温に反応しない場合や心機能が不安定(心室性頻拍や細動、心収縮停止など)では積極的に深部から加温しなければならない。加温・加湿した酸素投与、加温した液体による胃洗浄、加温した透析液を用いた腹膜灌流、体外循環回路を用いた加温(HD や人工心肺、FF バイパスなど)。
- 復温の目安として、中毒が原因の場合は、1 時間に 1 以下のゆっくりした復温を行う。基礎疾患のない健常者は急速に復温しても良い。
- <注意>低体温では、薬物代謝障害も同時に起こっており、復温後に薬物の副作用が現れることがあり、特に CPR 実施中は心臓病薬の繰り返し投与を出来るだけ避けること。
- <注意>低体温による低カリウム血症は、細胞内カリウムの変動によって起こるとされている。したがって、低体温患者の低カリウムを補正すると、復温後に高カリウム血症を来す場合があるので注意する。