

## Trimetaphan 中毒によると思われる Torsades de Pointes の 1 例

## A Case of Torsades de Pointes Probably Caused by Trimetaphan Intoxication

平田 一仁  
久島 昌弘  
川満 克紀  
安里 浩亮  
砂川 博司\*  
上原 元\*

Kazuhiro HIRATA  
Masahiro KYUSHIMA  
Katsunori KAWAMITSU  
Hiroaki ASATO  
Hiroshi SUNAGAWA\*  
Hajime UEHARA\*

### Abstract

A 42-year-old male was hospitalized in the surgical ward for abdominal pain due to stenosis of the splenic flexure of the colon and abscess around the stenosis. After segmental colectomy, the patient received intravenous continuous infusion of trimetaphan (Arfonad) to control his blood pressure. Twenty hours later, he developed bradycardia and hypotension followed by syncope. An electrocardiogram revealed marked prolongation of the QT interval and a prominent U wave associated with sinus bradycardia and/or sinus pause with junctional rhythm. Torsades de pointes type polymorphic ventricular tachycardia was the cause of the syncope, which appeared to be pause-dependent long QT syndrome caused by the ganglionic blocking action of trimetaphan in the presence of a hyperadrenergic state.

### Key Words

trimetaphan, long QT syndrome, torsades de pointes

### はじめに

QT 延長症候群 (long QT syndrome) は pause-dependent のものと adrenergic dependent のものとに分類されている<sup>1)</sup>。Pause-dependent 例の原因としては薬剤が最も多く<sup>2-8)</sup>、他に電解質異常<sup>9-11)</sup>、高度房室ブロックや洞機能不全による著明な徐脈などによって引き起こされるものもある<sup>12,13)</sup>。その発生機序として早期後脱分極 (early afterdepolarization) が注目されている<sup>1)</sup>。今回われわれは trimetaphan (アルフォナド) が原因と思われる本症候群から torsades de pointes を引き起こした症例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例 42 歳, 男, 無職

既往歴: 25 歳時, 膜性腎症によるネフローゼ症候群発症。32 歳時から, 慢性腎不全のため血液透析を受け

ている。40 歳時, 十二指腸球部および結腸脾弯曲部のカルチノイド腫瘍のため胃半切除と脾弯曲部の部分結腸切除術を受けている。

腎不全および高血圧に対し下記の投薬を受けており, 血圧は 160/90 mmHg 程度にコントロールされていた。アダラート L (nifedipine) 20 mg t.i.d., アルドメット (methyl dopa) 250 mg t.i.d., アルファロール (vitamin D) 1 µg q.d., マーズレン S 0.5 g t.i.d.

現病歴: 1992 年 5 月ころから, とくどき左上腹部痛出現, 37°C 台の微熱も認められた。腹痛は排便にて軽快する傾向が認められた。9 月には 39°C 台の発熱を認め, 抗生物質を投与し軽快した。しかし, その後も左上腹部痛が持続し当院を受診した。

入院時現症: 血圧 200/100 mmHg, 呼吸数 22/min, 心拍数 78/min, 体温 36.7°C。肺は聴診上清であり, 心音では第 2 音の亢進と第 4 音を認めた。腹部に圧痛はなかったが, 左側腹部に叩打痛が認められた。

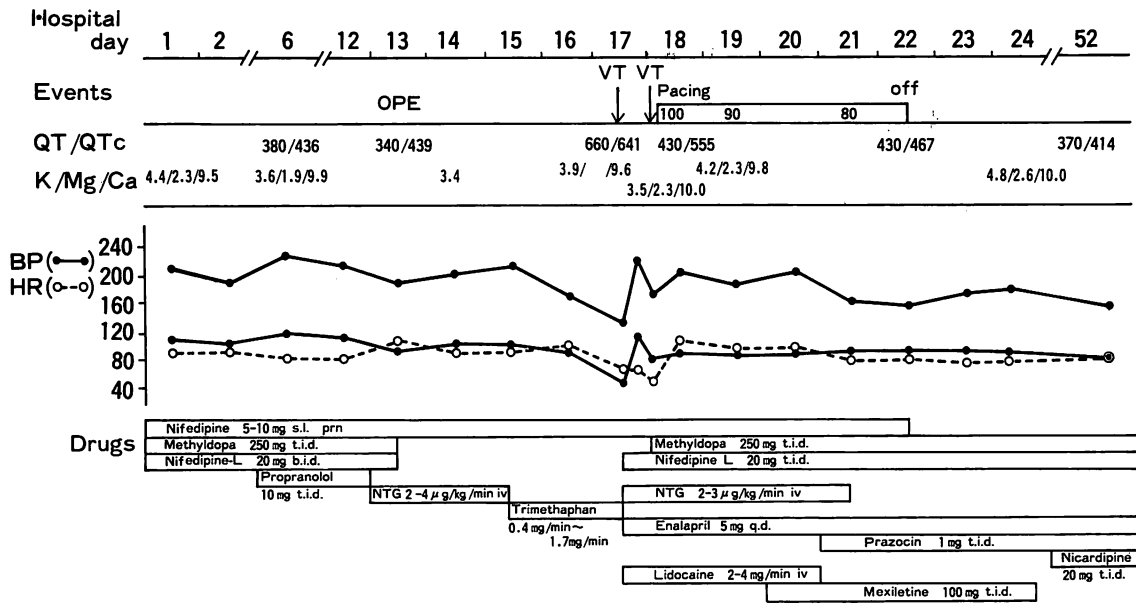


Fig. 1 Hospital course of the patient

OPE=abdominal surgery; VT=ventricular tachycardia; QT/QTc=uncorrected/corrected QT interval (msec); K/Mg/Ca=potassium (mEq/l)/magnesium (mg/dl)/calcium (mg/dl); BP/HR=blood pressure (mmHg)/heart rate (bpm)

入院時検査：BUN 40 mg/dl, Cr 12.1 mg/dl, Na 128 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 111 mEq/l, t-bil 0.2 mg/dl, Glu 138 mg/dl, GOT 13 IU/l, GPT 17 IU/l, ALP 78 U/l, LDH 222 IU/l, TP 5.5 g/dl, Alb 3.4 g/dl, Ca 9.5 mg/dl, P 5.0 mg/dl, Mg 2.3 mg/dl, Hb 8.5 g/dl, Ht 24%, WBC 4,400/mm<sup>3</sup>.

入院後経過 (Fig. 1)：入院後は経口摂取中止とし、経静脈の高カロリー輸液を施行し、週3回の維持透析はそのまま続行し、降圧剤は少量の水分とともに経口投与したが、血圧 180-220/90-120 mmHg とコントロール不良で propranolol を追加投与した。バリウム注腸 X線検査では脾弯局所の狭窄が認められ、腹部エコーおよび CT で狭窄部周辺の膿瘍と思われる所見をみたので、開腹手術が必要であると判断した。手術前に心危険度の評価を行った。心電図 (Fig. 2-A) では左室肥大による高電位と T 波の平低化を認めたが、QT/QTc 時間は正常上限 (<440 msec) であった。心エコー図では左室径の拡大と壁肥大 (左室拡張期径 60 mm, 左室壁厚 13 mm) を認めたが、収縮能は正常であった。十分手術に耐えられると判断し、第 13 病日に開腹し狭窄部の切除と周辺の洗浄を行った。膿瘍からは enterobacter cloaca が検出され、セフォキシチンを投与した。

術直後の心電図は術前と変化を認めなかった。術中

は nitroglycerin 2-4 μg/kg/min が投与されていたが、血圧のコントロールは不良であったので trimetaphan の点滴静注を開始し、0.4-1.7 mg/min の投与にて、血圧は 160/90 mmHg 程度にコントロールされてきたが、開始して約 20 時間後、急に動悸と気分不良を訴え、血圧は 120/60 mmHg に低下、心拍数も 50/min に低下した。心電図上 (Fig. 2-B) 洞徐脈、洞停止および接合部調律に伴い、著明な U 波が出現し、QT (U) 時間の著明な延長 (QT 660 msec, QTc 641 msec) が認められ、2 段脈、2 連発、3-4 連発から torsades de pointes type の多形性心室性頻拍 (Fig. 3-A-E) となり意識消失、全身痙攣を引き起こした。この時点における K は 3.9 mEq/l, Ca は 9.6 mg/dl と正常であった (Fig. 1)。この不整脈は lidocaine の静注にて改善したかにみえたが、その後 2-3 mg/min の持続点滴にもかかわらず数時間後に再度同様の心室性頻拍となり、失神発作を認めた。このとき、K は 3.5 mEq/l と低目であったが、Mg と Ca は正常であった (Fig. 1)。瞳孔は意識回復後も著明に散瞳し、対光反射も消失していた。Pause-dependent QT 延長と判断し、右室心尖部より 100/min にて VVI ペーシングを施行したところ、QT 時間の短縮を認め、その後期外収縮も心室性頻拍もまったく認められなくなった (Fig. 2-C)。患者は同時に心不全も起こしてい

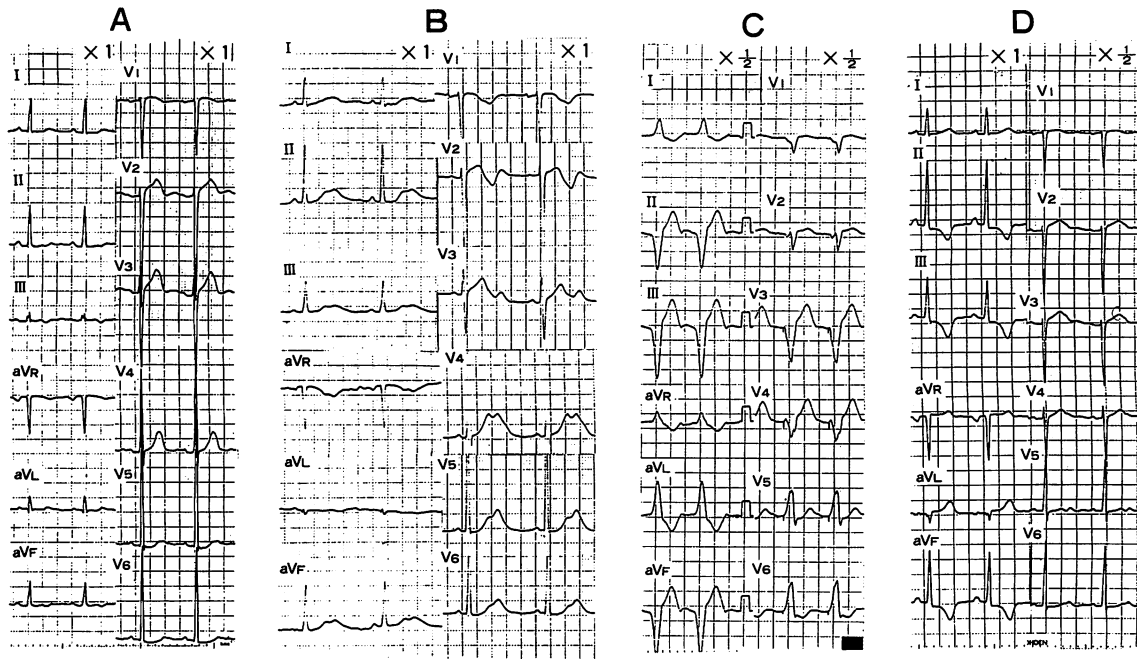


Fig. 2 Electrocardiographic findings

A : Preoperative (6th day). QT/QTc: 380/436 msec

B : Four days after the surgery (17th day) showing markedly prolonged QT (660 msec) and QTc (641 msec) with prominent U wave

C : During right ventricular pacing at 100 bpm. The QT interval is significantly shorter (430 msec) although QTc is still prolonged (555 msec)

D : Five days after the episode of torsades de pointes (22th day) showing markedly improved QT (430 msec) and QTc (467 msec)

たが、これは透析による除水にて改善した。

Trimetaphan 中毒の可能性を考慮して中止し nitroglycerin 静注, enalapril, nifedipine, methyldopa を投与した。

心室性頻拍発作が起こった5日後には心電図上 QT 時間は改善傾向を示したので、ペーシングは中止した (Fig. 2-D)。一時的に T 波の陰転化をみたが、CPK の上昇は認めず、心筋梗塞は否定された。退院前には QT 時間も完全に正常化しており、術前の心電図と同様になっていた。血圧についてはその後 prazosin と nifedipine を加える必要があったが、mexiletine は5日間使用しただけで中止した。

## 考 察

Pause-dependent QT 延長の主な原因は、1) 薬剤、2) 電解質異常、3) 徐脈であるが、このうち最も頻度が高いのは薬剤に関連したものであるといわれている。その中でも quinidine, disopyramide などの Ia 群の抗不整脈薬が大切であるが、他にも thioridazine, chlor-

promazine, amitriptyrine などの向精神薬、有機 P 中毒、erythromycin の静注などが報告されている<sup>2-8)</sup>。電解質異常では低 K 血症、低 Mg 血症、低 Ca 血症のいずれも原因になりうるということが知られている<sup>9-11)</sup>。完全房室ブロックや洞機能不全時の著明な徐脈もよく認められる原因の一つである<sup>12,13)</sup>。神経筋接合部遮断薬である suxamethonium chloride による torsades de pointes の報告はあるが、神経節遮断薬については trimetaphan も含め報告はない<sup>14)</sup>。

Pause-dependent QT 延長の発生機序として早期後脱分極 (EAD) が脚光を浴びている<sup>1)</sup>。これは実験的には aconitine や veratridine による内向きの Na 電流の増強、Cs による内向き整流 K チャンネルの抑制、低 Ca、低 K、徐脈、虚血などにより引き起こされる<sup>1)</sup>。この早期後脱分極がある閾値に達して引き起こす triggered activity が torsades de pointes の発生機序と考えられる。実際臨床的にも pause-dependent QT 延長では T 波と融合した著明な U 波を認め、torsades de pointes はこの背の高い U 波直後から発生することが多いといわ

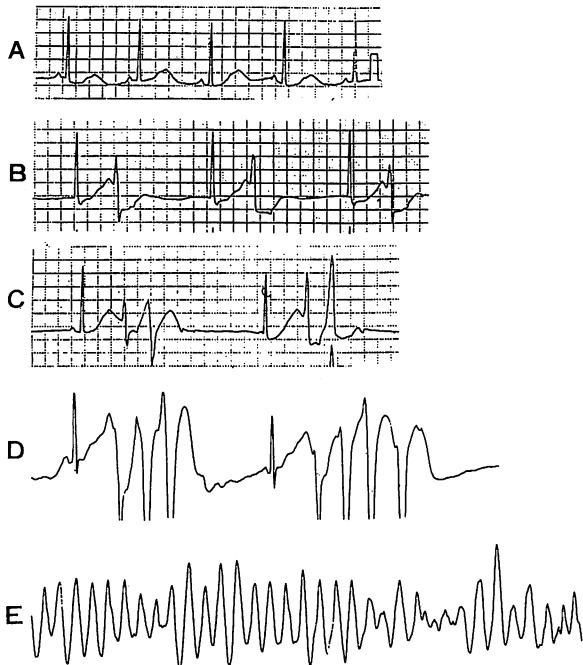


Fig. 3 Serial electrocardiograms shortly before the episode of torsades de pointes

- A : Sinus bradycardia with marked QT prolongation
- B : Junctional rhythm with bigeminy
- C : Couplets
- D : Repetitive ventricular response
- E : Torsades de pointes

れている。

本症例では、術前および術直後の心電図は左室肥大を示すのみで、QT時間は境界値であったが、第17病日(術後4日目)、経口投与中止のため trimetaphan の静注を行っている最中に、血圧の低下、瞳孔散大および徐脈の出現とともに、高い陽性U波の出現によるQT(U)時間の著明な延長を認め、2段脈、2-4連発からさらに torsades de pointes を生じている (Fig. 3)。不整脈発生時低 K 傾向であったものの正常下限であり、Mg, Ca は正常であり、電解質異常は本質的原因とは考えられなかった。使用されていた降圧剤は nifedipine の舌下と trimetaphan のみであり、他には維持輸液、抗生物質、制酸薬のみが使用されていた。本症例では対光反射も消失するほどの散瞳をきたしており、腎不全による trimetaphan の排泄低下のため、比較的少量の使用で中毒をきたしたものと思われた。

CPKの上昇は認めず、心電図および臨床像からも心筋梗塞は否定的であったが、心不全を合併していたことが心室性頻拍を発生しやすくした一因であると同時に、不整脈により心不全が悪化したものと思われた。

また本例のQTcは境界値ながら延長気味であり、本例が、いわゆる潜在性QT延長例<sup>15)</sup>であった可能性については、退院時のQTcは414msecと正常化しており、否定はしえないものの、可能性は低いものと思われる。

一般に神経節遮断薬である trimetaphan は、定常状態においては、各臓器の自律神経の支配状態が交感、副交感のどちらが優位かにより作用が異なる<sup>16)</sup>。瞳孔は副交感優位であるので、神経節遮断により散瞳する。血管系は交感神経優位であるので神経節遮断により血管拡張が起こり、これが trimetaphan の降圧機序となる。心臓に関しては、通常副交感神経優位であるので、神経節遮断により心拍数は増加するのが普通であるが、使用時の交感、副交感神経のバランスによっては、まったく逆となりうることもあり、交感神経過緊張状態では trimetaphan により徐脈となることが知られている<sup>16)</sup>。

本例では、病院への入院、腹痛、発熱などによるストレスから高血圧コントロール不良の状態が持続し、これは週3回の維持透析による厳密な水分出納の管理にもかかわらず治療抵抗性であった。これに手術によるストレスが加わり、trimetaphan 使用時は交感神経過緊張状態であったと思われる。このため神経節遮断により著明な徐脈となり、pause-dependentのQT延長から心室性頻拍の引き金となったものと思われた。

Trimetaphan が直接心筋の再分極過程に作用し、早期後脱分極を引き起こす可能性も否定できないが、そのような報告はない。徐脈のみで早期後脱分極が発生しQT延長をきたしうる<sup>12,13,15,17)</sup>ことはよく知られており、実際、徐脈性不整脈における失神の10-68%は心室性頻拍によるといわれている。またペーシングにより早期後脱分極は抑制され、臨床的にもU波が改善することが知られている<sup>11,19)</sup>。徐脈そのものが本例の不整脈発生に深く関与していたことは、ペーシングで心拍数を上昇させた後に不整脈がまったく認められなかったことから強く示唆される。

## 結 語

交感神経過緊張状態において使用された trimetaphan の神経節遮断作用により引き起こされたと思われる pause-dependent QT 延長症候群、torsades de pointes 型心室頻拍の1症例を報告した。

## 要 約

症例は 42 歳，男．慢性腎不全のため長期血液透析を受けている．今回，結腸脾彎曲部の狭窄と周辺の膿瘍のため外科に入院した．結腸切除後の絶食状態における血圧のコントロールのため，trimetaphan (アルフォナード) の持続静注を行っていたところ，突然徐脈 (洞徐脈，または洞停止と接合部調律) となり，著明な U 波出現とともに，QT (U) 時間が 641 msec と著しく延長し，torsades de pointes 型の多形性心室性頻拍となり失神発作を発生した．治療には右心室ペーシングによる心拍数増加が著効を示した．QT 時間は trimetaphan 中止後約 5 日で正常化した．本例は交感神経過緊張状態で使用された trimetaphan の神経節遮断作用により引き起こされた徐脈に伴う pause-dependent QT 延長症候群と考えられた．

*J Cardiol 1994; 24: 243-247*

## 文 献

- 1) Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R : The long QT syndromes : A critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; **29** : 115-172
- 2) Bauman JL, Bauernfeind RA, Hoff JV, Strasberg B, Swiryn S, Rosen KM : Torsades de pointes due to quinidine : Observations in 31 patients. *Am Heart J* 1984; **107** : 425-430
- 3) Tzivoni D, Keren A, Stern S, Gottlieb S : Disopyramide induced torsades de pointes. *Arch Intern Med* 1981; **141** : 946-947
- 4) Kemper AJ, Dunlap R, Pietro DA : Thioridazine induced torsades de pointes : Successful therapy with isoproterenol. *JAMA* 1983; **249** : 2931-2934
- 5) Fowler NO, McCall D, Chou T, Holmes JC, Hanenson IB : Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs. *Am J Cardiol* 1976; **37** : 223-230
- 6) Herrmann HC, Kaplan LM, Bierer BE : Q-T prolongation and torsades de pointes ventricular tachycardia produced by the tetracyclic antidepressant agent maprotiline. *Am J Cardiol* 1983; **51** : 904-906
- 7) Ludomirsky A, Klein HO, Sarelli P, Becker B, Hoffman S, Taitelman U, Barzilai J, Lang R, David D, Disengi E, Kaplinsky E : Q-T prolongation and polymorphous ("torsades de pointes") ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticide poisoning. *Am J Cardiol* 1982; **49** : 1654-1658
- 8) Guelon D, Bedock B, Cartier C, Haberer JP : QT prolongation and recurrent "torsades de pointes" during erythromycin lactobionate infusion. *Am J Cardiol* 1986; **58** : 666
- 9) Topol EJ, Lerman BB: Hypomagnesemic torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1983; **52** : 1367-1368
- 10) Tamura K, Tamura T, Yoshida S, Inui M, Fukuhara N : Transient recurrent ventricular fibrillation due to hypopotassemia with special note on the U wave. *Jpn Heart J* 1967; **8** : 652-660
- 11) Kahn MM, Logan KR, McComb JM, Adgey AAJ : Management of recurrent ventricular tachyarrhythmias associated with Q-T prolongation. *Am J Cardiol* 1981; **47** : 1301-1308
- 12) Steinbrecher UP, Fitchett DH : Torsade de pointes: A cause of syncope with atrioventricular block. *Arch Intern Med* 1980; **140** : 1223-1226
- 13) Bisset JK, Watson JW, Scovill JA, Soyza ND, Ohrt DW : Sudden death in cardiomyopathy : Role of bradycardia-dependent repolarization changes. *Am Heart J* 1980; **99** : 625-629
- 14) Stratmann HG, Kennedy HL : Torsades de pointes associated with drugs and toxins : Recognition and management. *Am Heart J* 1987; **113** : 1470-1482
- 15) Jackman WM, Clark M, Friday KJ, Aliot EM, Anderson J, Lazzara R et al : Ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndromes. *Med Clin North Am* 1984; **68** : 1079-1109
- 16) Taylor P : Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. *in The Pharmacological Basis for Therapies* (ed by Goodman Gilman A, Rall WT, Nies AS, Taylor P) Pergamon Press, Oxford, 1990; pp166-186
- 17) Brachmann J, Scherlag BJ, Rosenshtraukh LV, Lazzara R : Bradycardia-dependent triggered activity : Relevance to drug-induced multiform ventricular tachycardia. *Circulation* 1983; **68** : 846-856