

症例報告

デクスメデトミジンにより洞調律のまま心停止をきたした重症 COVID-19 の 1 例

*杉山 茉 祐 *関原 圭 吾 *岡本 竜 哉 **茂野 絢 子
 ***柴崎 貴 俊 ***福田 有 *瓦 安 迪 ***木村 昭 夫

キーワード：徐脈性不整脈, SARS-CoV-2, 薬剤性不整脈, 鎮静

要 旨

新型コロナウイルス感染症は重症化し、人工呼吸管理を要することがある。今回、重症 COVID-19 患者において、デクスメデトミジンにより洞性徐脈を経て心停止に至った症例を経験した。症例は心血管系の既往歴や内服薬のない56歳男性。発熱、呼吸困難を主訴に救急搬送、呼吸不全を呈しており人工呼吸管理となった。鎮静薬としてプロポフォール、ミダゾラムとともにデクスメデトミジンを0.6 µg/kg/時前後で使用した。第11病日より徐脈となり、翌日洞調律のまま心停止をきたした。胸骨圧迫にて洞調律に復帰した。投与中止後速やかに心拍数の改善を認めたこと、他の薬剤を継続投与しても徐脈を認めなかった点から、デクスメデトミジンが徐脈および心停止に関与しているものと考えられた。心血管系の合併症や負の変時作用をもつ内服歴がなくても心停止をきたす可能性があり、デクスメデトミジン使用時には厳重なモニタリングが必要である。

はじめに

2019年12月以降、新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019; COVID-19) は、国内でも死亡者は18,387人となった¹⁾。COVID-19は既往のない若年者でも重症化をきたし、人工呼吸管理を要することがある。人工呼吸管理には鎮静薬と鎮痛薬が必須であり、デクスメデトミジン (dexmedetomidine; Dex) は需要が増している。今回、心血管系の既往歴や内服歴のない重症 COVID-19 患者が、Dex の使用により洞調律から徐脈を経て心停止に至った症例を経験したので報告する。

症 例

症例：56歳、男性。
 主訴：発熱。
 既往歴：40代で市中肺炎、下肢静脈血栓症（発症時期不詳）。
 内服薬：なし。
 喫煙歴：20本/日 18~40歳。
 飲酒歴：機会飲酒。
 アレルギー：なし。
 現病歴：入院1週間前から37℃代の発熱、解熱剤を内服して対応していたが、発症7日目に呼吸困難となり救急要請した。搬送時、体温 37.3℃、呼吸数 (RR) 40 回/分、

SpO₂ 89% (O₂ 10 L/分投与下) と呼吸不全を認めた。SARS-CoV-2 PCR 検査で陽性であった。ネーザルハイフローに移行し、酸素流量 50 L/分、F_IO₂ 0.75 で SpO₂ 95% (P/F 比 100 前後) であったため、気管挿管後 ICU 入室となった。

入室時現症：身長 174 cm、体重 70.6 kg、BMI 23.3 kg/m²、心拍数 79 回/分、血圧 87/51 mmHg、人工呼吸器設定：PC-SIMV、PEEP 12 cmH₂O、PS 10 cmH₂O、F_IO₂ 0.8、RR 12 回/分にて SpO₂ 97% となった。

血液検査所見：WBC 10,080 /µL、Hb 14.7 g/dL、血小板 51.4万/µL、AST 41 U/µL、ALT 21 U/µL、LDH 704 U/µL、BUN 21.2 mg/dL、Cre 0.90 mg/dL、CRP 29.92 mg/dL、PT-INR 1.01、APTT 29 秒、D-Dimer 18.4 µg/dL、BNP < 5.8 pg/mL、トロポニン I < 0.01 ng/mL、CKMB 1 ng/mL。

動脈血液ガス分析：pH 7.42、PaCO₂ 41.4 mmHg、PaO₂ 69.2 mmHg、Lactate 1.3 mmol/L、BE 2.1 mmol/L、P/F 比 86.5。

胸部 X 線検査：両側に広範なすりガラス影、右上肺野と左全肺野の外側に浸潤影を認めた。

胸部造影 CT 検査：両側に牽引性気管支拡張、びまん性すりガラス影を認めた。

ICU 入室後経過：COVID-19 の治療として ICU 入室日にトシリズマブ 400 mg を単回投与、レムデシビル初日 200 mg、続いて 100 mg を 4 日間、デキサート 6.6 mg/日持続投与、ヘパリン 10,000 単位/日持続投与を開始した。鎮痛鎮静管理として、プロポフォール 40 mg/時、Dex 0.45 µg/kg/時、フェンタニル 60 µg/時で開始したが、

*国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院 集中治療科

**同 薬剤部

***同 救命救急センター

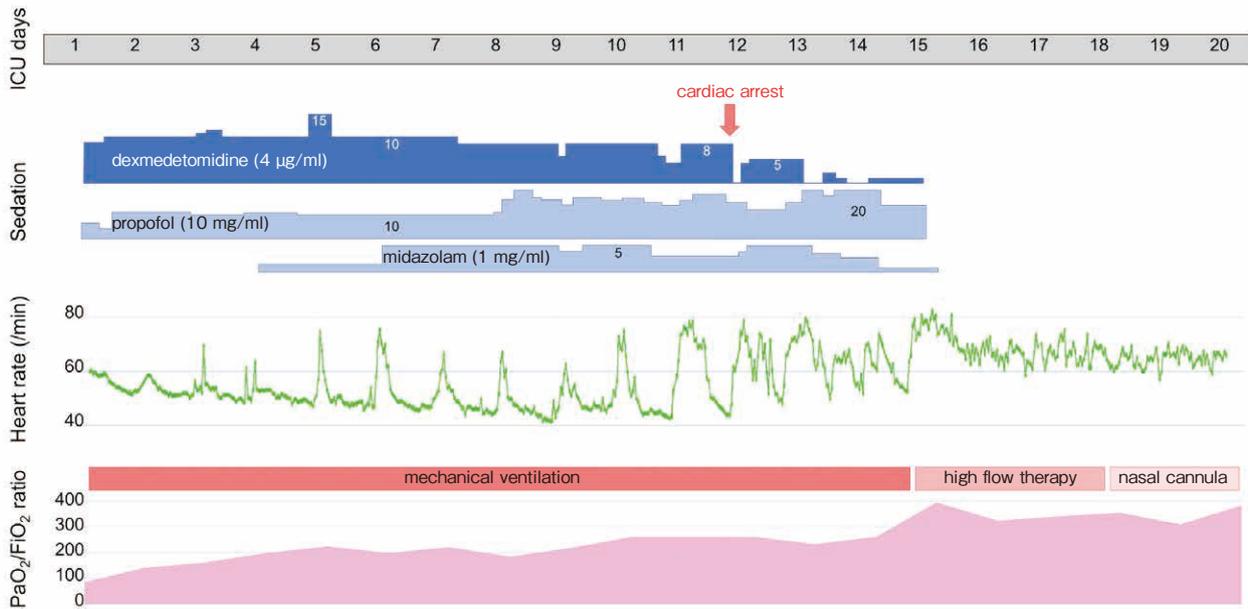


図1 Clinical course during ICU stay

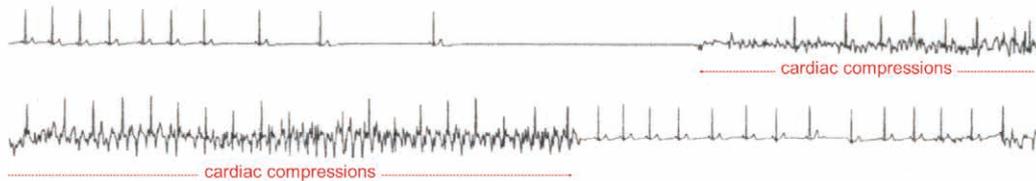


図2 The electrocardiogram records at sinus cardiac arrest

RASS +3と鎮静困難であり気管チューブを計画外抜管するような危険行動も認めため増量し、プロポフォール120mg/時間、Dex 0.57 µg/kg/時、フェンタニル 50 µg/時でRASS-3の鎮静を得た。鎮静薬増量に伴い徐脈傾向となり、第5病日に心拍数が50回/分(洞調律)まで低下したためDexを0.57から0.28 µg/kg/時に減量したところ、心拍数は110回/分まで上昇したが、頻呼吸を認めた。ミダゾラムを追加し、プロポフォール100mg/時、Dex 0.57 µg/kg/時、ミダゾラム5mg/時とした(第6~8病日、図1)。

第9病日にはPEEP 7 cmH₂O、PS 0 cmH₂O、F_IO₂ 0.35までweaningを行った。weaning後もP/F比は200前後であり、ミダゾラムを3mg/時、Dexを0.45 µg/kg/時まで減量したが、バッキングしたためプロポフォールを140mg/時まで増量した。第11病日の20時頃から心拍数が60回/分以下の徐脈傾向が続き、第12病日の0時に収縮期血圧が70 mmHgまで低下した。輸液負荷と下肢挙上により収縮期血圧90 mmHgまで上昇したが、同日9時に心拍数が20回/分まで低下し、その後約20秒間の心停止を認

めた(図2)。胸骨圧迫を施行し洞調律に復帰したが、徐脈は継続し、初回心停止の20分後に再度心電図上で心停止を認めた。胸骨圧迫により10秒で洞調律に復帰した。被疑薬としてDexを中止したが、頻回の咳嗽反射を認めた。体外ペースティング装着のうえDexを0.28 µg/kg/時で再開した。第13病日に再度心拍数が30回/分まで低下したため、投与を中止した。Dex中止により心拍数は60~70回/分程度まで改善した。Dexの代替としてケタミンを開始し、RASS-4の鎮静・鎮痛を得た。その後は良好に経過し、第15病日に抜管、第20病日にICU退室となった。

考 察

重症COVID-19患者に不整脈を認めた既報では、心房細動の頻度が多いが、徐脈性不整脈のなかでは洞性徐脈と完全房室ブロックの発生が多かったことが述べられている²⁾。重症COVID-19患者が不整脈を起こす原因として、ウイルス性心筋炎の合併が鑑別にあがる。COVID-19は心筋細胞の直接的な損傷と全身性炎症に伴うサイトカイン産生によって、ウイルス性心筋炎を合併することがあり³⁾、

心臓刺激伝導組織の炎症とそれに続く不整脈を引き起こす可能性が示唆されている。本症例では入院時の心筋逸脱酵素はいずれも正常範囲であり、心電図上でも異常波形を認めることはなかった。心エコーで左室駆出率は保たれており、壁運動異常も認めることもなく、心原性の徐脈ならびに心停止は否定的であった。

本症例ではCOVID-19の治療として、ステロイド、レムデシビルやトシリズマブの投与を行った⁴⁻⁶⁾。レムデシビル投与中に洞性徐脈を呈した症例の報告もあるが⁷⁾、レムデシビルの半減期は約1時間であり、その活性代謝物の半減期は約27時間である。本患者が心停止をきたしたのは最終投与日から1週間後であり、レムデシビルが徐脈の直接的原因である可能性は低い。ステロイドやトシリズマブの添付文書上、徐脈や心停止といった副作用の記載はなく、薬剤相互作用も報告されていない。

当科は鎮静薬と鎮痛薬として、プロポフォール、Dex、ミダゾラム、フェンタニルを使用している。この4薬の投与中に心拍数の低下、心停止に至った。いずれの添付文書にも徐脈と心停止の記載があり、フェンタニルとDexを併用した症例で房室ブロックから心静止を認めた症例も報告されている⁸⁾。本症例では、Dexの中止後速やかに心拍数の改善を認めている点や、2度目の心静止後にDex以外の薬剤を再開・継続しても徐脈を認めなかった点から、Dexと心停止との間には明らかな因果関係が認められ、徐脈と心停止の被疑薬と考えられた。Dex以外の鎮静薬2剤およびフェンタニルの併用は、Dexの有する交感神経抑制あるいは副交感神経刺激作用を、相乗効果によって増強した可能性がある。Dexは α_2 アドレナリン受容体の完全アゴニストで、交感神経抑制作用として鎮痛・鎮静作用をもつが、イミダズリン受容体に結合し洞結節を直接抑制する薬理作用も報告されている⁹⁾。Dex投与中に徐脈・心停止を呈した症例は、心血管系の合併症や β 遮断薬などの薬剤を内服している症例が多いが¹⁰⁾、心血管系の既往がない患者で脊髄も膜下麻酔との併用時に洞性徐脈からの心停止を認めた症例も報告されている¹¹⁾。加えてCOVID-19罹患により自律神経機能障害を認めた症例では、長期のCOVID-19罹患に伴い心拍変動の調節不全を示す可能性が報告されている¹²⁾¹³⁾。本症例は自律神経検査が行えなかったが、重症COVID-19患者における鎮静管理で高度徐脈を引き起こす機序として、COVID-19による自律神経障害をDexが修飾している可能性は考えられる。

今後もCOVID-19の流行に伴い、Dexの需要が高まり、高用量で使用される患者も増加することが予想される。鎮静薬やフェンタニルを多剤併用することが多い重症COVID-19患者の管理においては、心血管系の合併症がなく、負の変時作用をもつ内服歴がないCOVID-19患者でも、洞性徐脈から心停止に至る危険性があり、十分に注意する必要がある。

おわりに

COVID-19は既往歴のない若年者でも重症化することがある。Dex使用時には低リスクの患者でも心停止をきたす可能性があり、とくにプロポフォールやミダゾラム、フェンタニルなど多剤を併用した鎮痛鎮静管理を行う場合は、循環動態のより厳重なモニタリングが必要である。

症例報告については、患者および家族から書面で同意を得た。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 厚生労働省：新型コロナウイルスについて；国内の発生状況。 Available online at : <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/kokunainohasseijoukyou.html>. Accessed December 27, 2021.
- 2) Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al : COVID-19 and cardiac arrhythmias : A global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol* 2020 ; 59 : 329-336.
- 3) Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, et al : Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data — United States, March 2020–January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021 ; 70 : 1228-1232.
- 4) Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al : Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021 ; 384 : 693-704.
- 5) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al : Remdesivir for the treatment of COVID-19 — final report. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1813-1826.
- 6) Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al : Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 1491-1502.
- 7) Gupta AK, Parker BM, Priyadarshi V, et al : Cardiac adverse events with remdesivir in COVID-19 infection. *Cureus* 2020 ; 12 : e11132.
- 8) 仙田正博, 松本睦子, 倉迫敏明, 他 : 頸椎術後, デクスメトミジン鎮静下に房室ブロックから心停止を反復した1症例. *日臨麻会誌* 2015 ; 35 : 425-429.
- 9) Ishihara M, Kojima A, Ding WG, et al : Dexmedetomidine exerts a negative chronotropic action on sinoatrial node cells through the activation of imidazoline receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021 ; 78 : 826-838.
- 10) 塩田修玄, 原茂明弘, 大森敬文, 他 : Dexで2対1の房室ブロックを呈した1症例. *日集中医誌* 2016 ; 23 : 597-598.
- 11) Kim BJ, Kim BI, Byun SH, et al : Cardiac arrest in a patient with anterior fascicular block after administration of dexmedetomidine with spinal anesthesia. *Medicine (Baltimore)* 2016 ; 95 : e5278.
- 12) Goodman BP, Khoury JA, Blair JE, et al : COVID-19 Dysautonomia. *Front Neurol* 2021 ; 12 : 624968.
- 13) Barizien N, Guen ML, Russel S, et al : Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Nature* 2021 ; 11 : 14042.

Sinus cardiac arrest due to dexmedetomidine in patient with severe COVID-19

*Mayu Sugiyama, *Keigo Sekihara, *Tatsuya Okamoto, **Ayako Shigeno,
***Takatoshi Shibasaki, ***Yu Fukuda, *Andi Wa, ***Akio Kimura

*Department of Intensive Care Medicine, Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

**Department of Pharmacy, Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

***Department of Emergency Medicine and Critical Care, Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

Key words : bradycardic arrhythmia, SARS-CoV-2, drug-induced arrhythmia, sedation

Abstract

A 56-year-old man was transported to our institution for dyspnea. He required mechanical ventilation due to severe Coronavirus Disease 2019 under deep sedation. We used propofol, midazolam, and dexmedetomidine. The patient developed bradycardia and sinus cardiac arrest. He returned to sinus rhythm after chest compression. Dexmedetomidine was the suspected drug involved in the cardiac arrest. The reasons were follows : 1) the heart rate improved promptly after discontinuation of dexmedetomidine, 2) bradycardia was not observed despite continuous administration of other drugs. Sinus cardiac arrest caused by dexmedetomidine is rare clinical condition. Strict monitoring is necessary under using dexmedetomidine.