

## エルゴタミン中毒による下肢の阻血性病変

— 7才男児, 治験例の報告 —

渡邊 至, 千葉 敏雄\*, 松本 勇太郎\*  
山口 正人\*, 大内 博\*\*, 大原 到\*

麦角および麦角アルカロイドの副作用としては、過量投与時にみられる神経症状・消化器症状に加えて、血管れん縮による臓器障害、ことに四肢の血行障害があげられている<sup>1-10)</sup>。通常の偏頭痛に対する酒石酸エルゴタミンの投与量で副作用が現われることは極めて稀(0.01%)<sup>9),11)</sup>とされているが、四肢の阻血性病変を呈した症例の報告は内外に散見され、その発生は欧米で年間4~5例とある。

本邦では坪田<sup>12)</sup>の報告の他に、服剤の既往不明ながら同様の血管れん縮を呈し死亡した2例につき武田<sup>13)</sup>の報告があるのみである。更に本剤の投与される機会の少い小児例での発症については、事故的な誤投与、誤飲例を除き、まだ報告をみないと思われる。7才男児の両下肢に急激な阻血性病変を来した例の治療経過を報告し、数編の文献を参照して考察を加える。

## 症 例 報 告

**症例:** 7才男児, 家族歴に特記すべきことはない。

**既往歴:** 幼少時より病弱で、斜頸, O脚に対するマッサージ療法や、中耳炎のための長期の加療と通院の機会が多く、かなり神経質な子供で3才の頃から時々頭痛を訴えていたと言う。

**現病歴:** 昭和51年9月中旬より風邪様の症状があり市内某小児科医を受診していたが、難治性の頭痛に対し、自律神経失調症として10月1日よりEffofil®2錠, Bellergal®2錠の連日服用を続け

ていた。Bellergal 1錠には酒石酸エルゴタミンが0.3 mg含有されている。昭和51年10月23日、突然右下肢の疼痛を訴え、翌日、翌々日と疼痛は激化し、同肢下腿の冷感、チアノーゼも出現して来た。市内整形外科医を転々とした後、右膝窩動脈血栓症として当科へ紹介された。10月27日、発症後5日目であった。

**現症:** 一般状態は良好であったが、右下肢の疼痛を訴えて歩行不能。体重23 kg。脈拍88/分、整。血圧120~84 mmHg。右下肢、特に下腿の疼痛は著しく、冷感・チアノーゼを伴っていた。右腓腹筋圧痛が高度である。

右大腿動脈の拍動を漸く触れ得たが、膝窩動脈、後径骨動脈、足背動脈で拍動を触知しなかった。左下肢には軽度の運動痛があるのみで、上記各動脈枝の拍動は触知可能であった。この時点で皮膚温の測定は施行されていないが右下肢の皮膚温は左下肢のそれよりも明瞭に低かった。

**諸検査成績:** 胸部、腹部レ線像に異常所見はなく、心電図も正常であった。血清学的諸検査成績を表1に示した。SGOTが111と高値を示したが、症状改善後は44と回復している。

**血管造影・動脈切開所見:** 来院後2時間、ケタール麻酔下で下肢動脈造影を施行した。両側の大腿動脈の拍動が微弱であったため、手術的に両側大腿動脈を露出し、穿刺により左右同時にアンギオグラフィン30 mlを注入した。写真1, 2の如く両側の大腿動脈、膝窩動脈が糸状に狭少化しているのが認められた。右下腿の径骨動脈、腓骨動脈、足背動脈が比較的良好に造影されているのに比べ、左下腿動脈は細く、足背動脈のみが太く造影されている。両側大腿上部および膝関節部には側

仙台市立病院外科

\* 東北大学第二外科

\*\* 仙台鉄道病院外科

表 1.

| 11月27日   | 11月2日                     |
|--|---------------------------|
| RBC $433 \times 10^4 / \mu\text{l}$ , Hb 12.3 g/dl |                           |
| WBC $5900 / \mu\text{l}$ , Hct 36%                 |                           |
| 黄疸指数 5.0, 血清蛋白 6.4 g/dl                            | 黄疸指数 3.0                  |
| SGOT 111, SGPT 37                                  | SGOT 44, SGPT 28          |
| CCFT(-), ZTT 3.7, TTT 1.8                          | CCFT(-), ZTT 2.7, TTT 1.5 |
| Al-ph 15.4, 凝固時間 4~8分                              | Al-ph 8.4                 |
| 出血時間 4分30秒, 血小板数 $36 \times 10^4 / \mu\text{l}$    |                           |
| ASLO 160 Todd 単位                                   |                           |
| RA(+) CRP 4(+)                                     |                           |



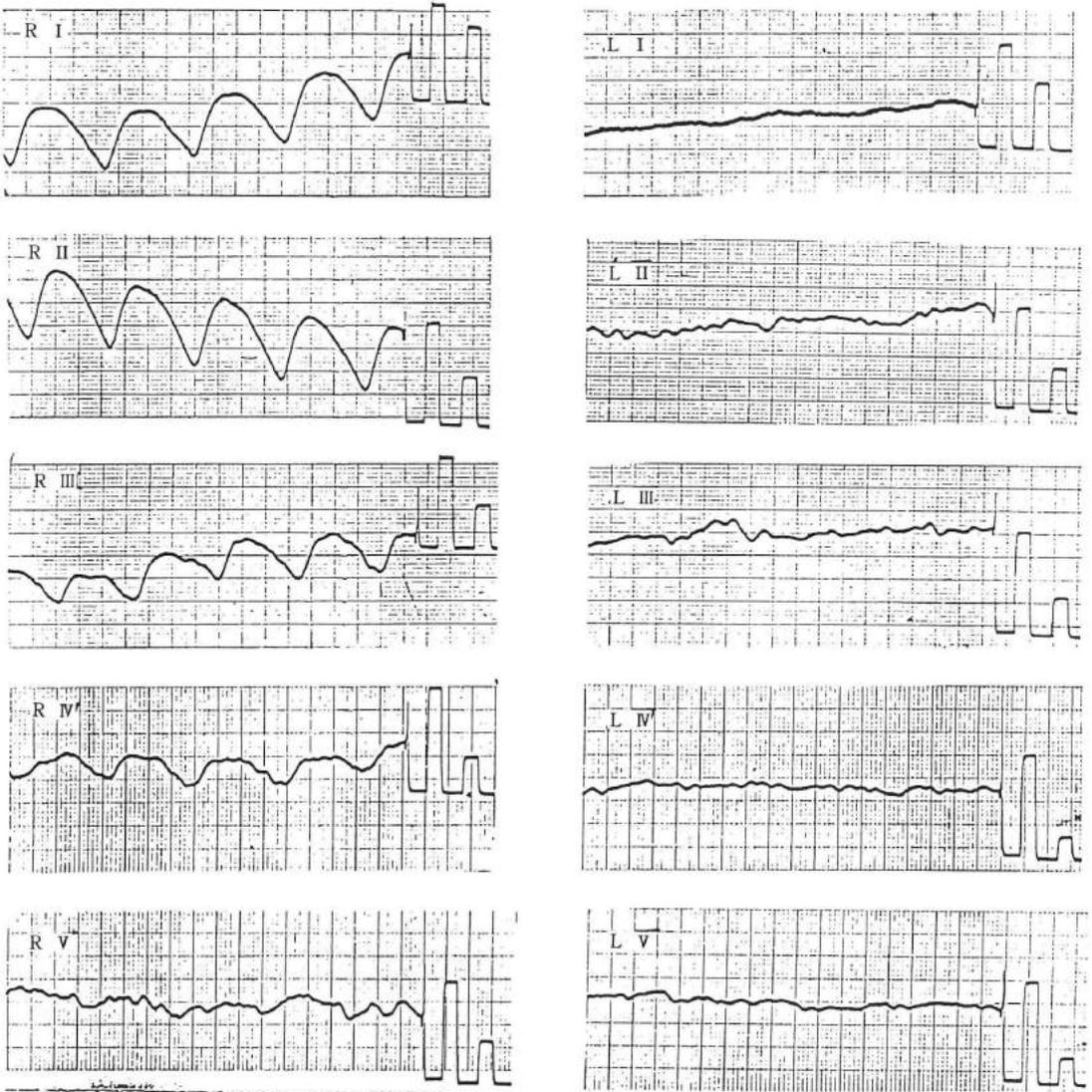
写真1. 両下肢動脈造影の合成写真。両側大腿動脈の高度なれん縮を認める。右下腿動脈枝, 左足背動脈はほぼ正常に造影されている。



写真2. 写真1の右膝部の拡大図。狭小化する右大腿動脈より下腿動脈への移行部。側副血行路の開通を示す。

副血行の開通を認めた。

上記の所見より両側大腿動脈のれん縮と判断されたが、念のため右大腿動脈を切開し、フォガティール・カテーテル4号を挿入し、血栓剔除術と同様の操作を試みたが血栓およびフィブリン塊は全く認められず、動脈切開創, 皮膚切開創を閉鎖した。右側大腿動脈には結果的にLeriche手術と



PI-1 (10月28日 10. a.m.)

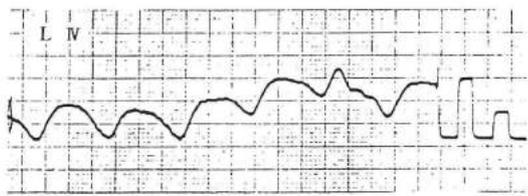
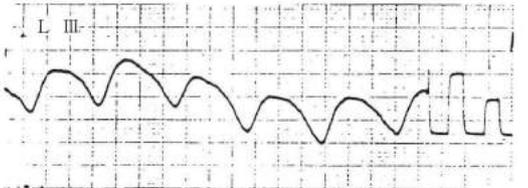
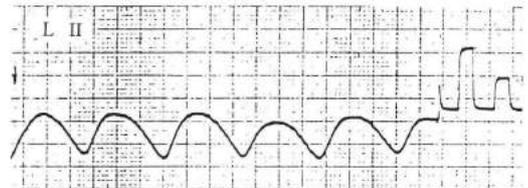
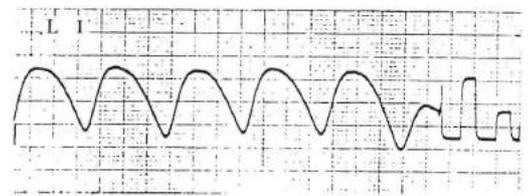
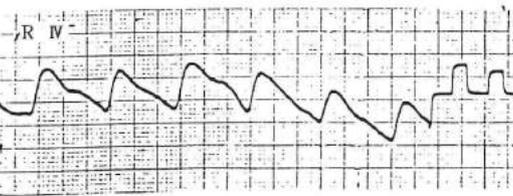
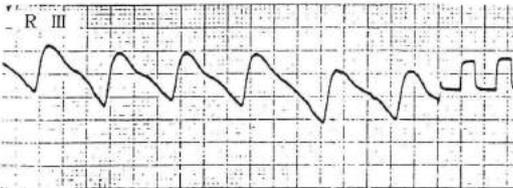
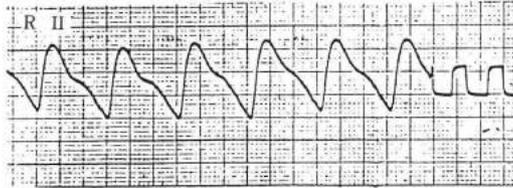
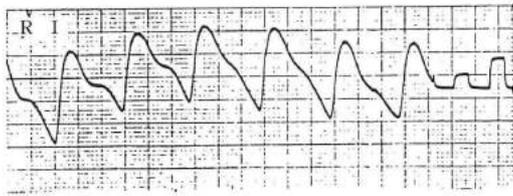
内腔拡張術が施行されたことになる。

血管造影・動脈切開所見から血栓症が否定されたため、服用薬剤を検討した結果、上記酒石酸エルゴタミンの中毒による下肢の阻血性病変と診断された。

**治療経過：**術後は両下肢に疼痛を訴え、冷感左側に著明となった。翌10月28日、左下肢の疼痛が高度となり、この時には右下腿の冷感・チアノーゼは前日に比較して改善傾向を示した。体温 $37.4^{\circ}\text{C}$ 。皮膚温では大腿部(右 $32.6^{\circ}\text{C}$ 、左 $32.4^{\circ}\text{C}$ )、

膝部(右 $32.6^{\circ}\text{C}$ 、左 $31.1^{\circ}\text{C}$ )、足背部(右 $30.1^{\circ}\text{C}$ 、左 $28.6^{\circ}\text{C}$ )であり、やがて右足背動脈の拍動が触知出来る様になったが、今度は左足背動脈が触知されなくなった。後径骨動脈は右側の方が強く触れている。膝窩動脈は両側共触知しない。この時点で記録された指尖脈波がPI-1である。左全5趾尖での脈波の平低化と、右第3, 4, 5趾の血行不全が認められている。同時に測定した両側上肢指尖脈波で異常所見はなかった。

治療としては、末梢循環改善と血栓形成防止の



PI-2 (10月29日 10.30 a.m.)

目的で Hespander® 500 ml 点滴静注, ウロキナーゼ, 6,000 国際単位静注 2 回, 塩酸パバペリン 10 mg 筋注 2 回を, 10 月 31 日まで連続 4 日間継続した。両下腿には尖足防止のためシーネ固定を施してある。Bellergal 錠服用は来院前日から中断してある。10 月 29 日, 指尖脈波所見 (PI-2) では改善傾向が著明であるが, 右足背動脈が左側より強く触れている以外は, 他の下肢動脈拍動の触知は未だ不能であった。両側腓腹筋の自発・運動痛, 加圧痛が著明である。

10 月 30 日, 全汎的に疼痛は軽減したが, 右下腿屈側, 左下腿伸・屈側に加圧痛が残っている。両下肢各部位における動脈拍動はよく触知出来る様になった (PI-3)。

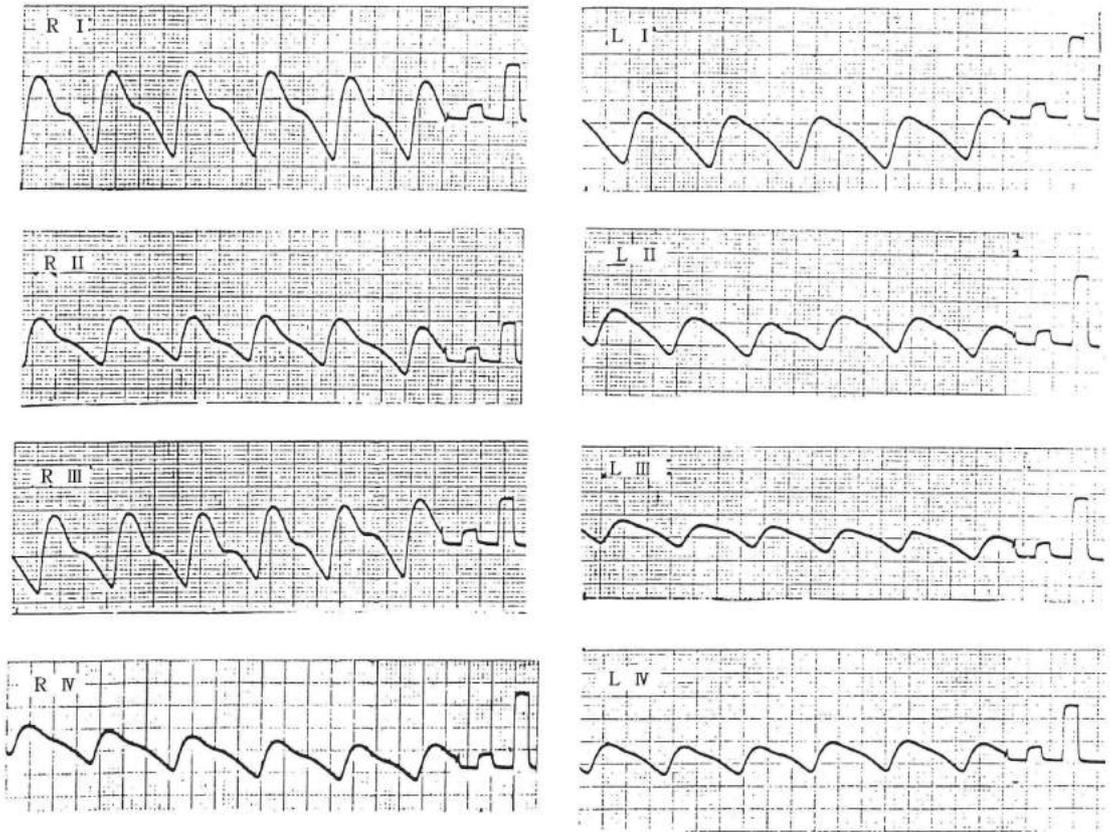
11 月 1 日, 下肢の症状の改善は著明であり, 冷感もなく, 動脈の触診は充分に可能で左右, 部位

による強弱はない。両下腿の軽度の疼痛と左足趾のシビレ感を訴えるのみとなり, シーネをとりはずした (PI-4)。以後, 症状は日ごとに改善し, 11 月 14 日, 発症後 25 日で歩行可能となり 11 月 28 日, 入院後 1 ヶ月で退院した。

12 月 2 日, 外来にて右足趾アキレス腱附着部の小潰瘍形成と, 左下肢の軽度の萎縮と跛行を認めた。また全趾尖のシビレ感を訴えていた。この際, 脈波上では異常所見なく, 特にマッサージ療法も行わず通学を開始した。1 月 5 日左足趾部の潰瘍は治療し, 左下肢の萎縮や跛行も認められなくなり, 全治した。発症後約 2 ヶ月半であった。

## 考 察

麦角あるいは麦角アルカロイド中毒に関しての歴史は古く, ライ麦に寄生するカビの一種 Clav-



PI-3 (10月30日)

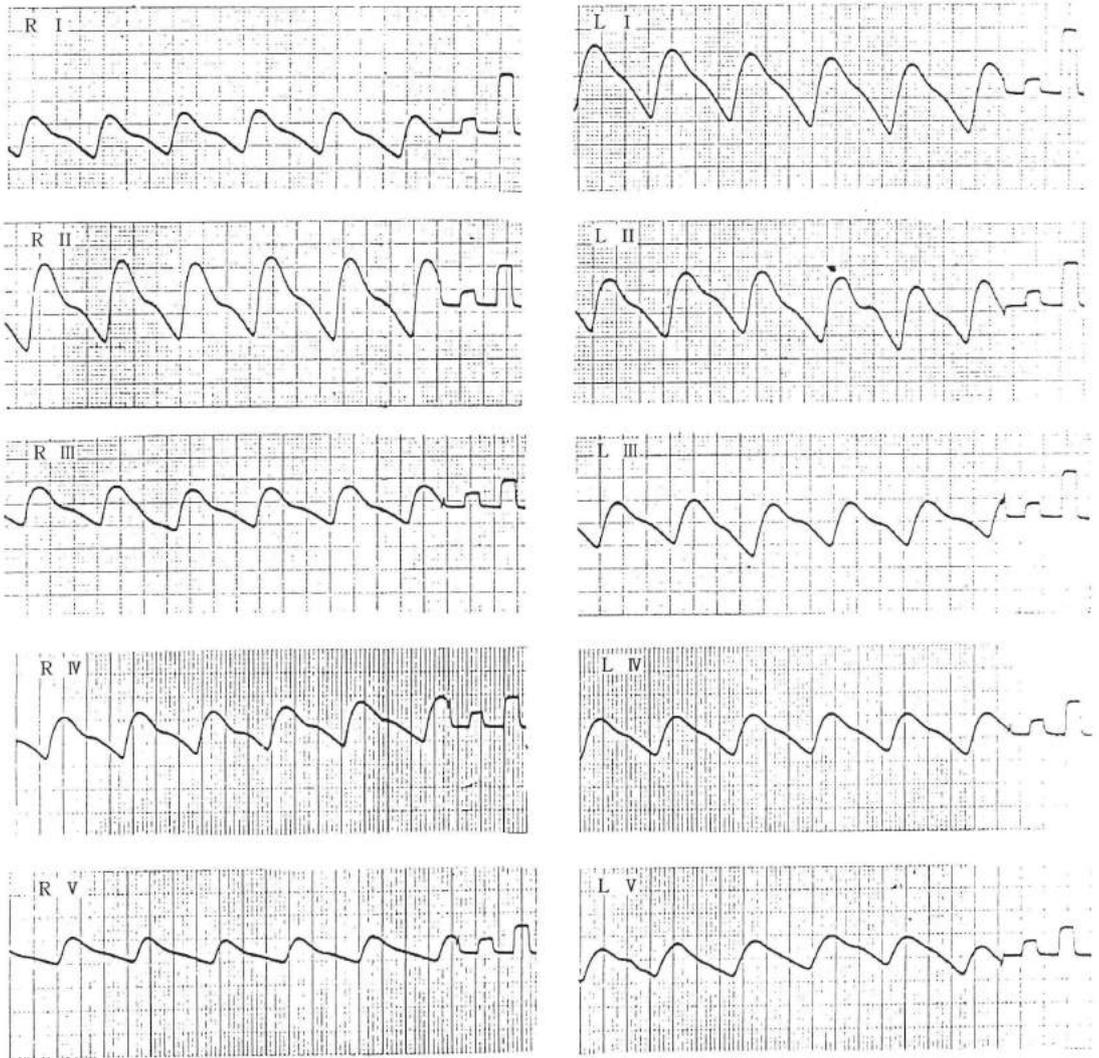
iceps purpureaの産生する毒性物質による四肢の疼痛・壊死は、中世紀ヨーロッパにおいて聖アントニオの火と呼ばれ、コレラ、癩と共に主たる流行病の一つであったと言う。原因が判明したのは1676年であるが、近世に入ってからロミア(1926年)、アイルランド(1929年)等にも流行をみており、1951年フランスにおける小流行が最近のものである<sup>4)</sup>。酒石酸エルゴタミンが偏頭痛の特効薬として精製使用されるようになってからは、本症は既に流行病ではなく、全て医原病としての報告である。Ergotismと言うよりはErgotaminismと称すべきであるとの論説もある<sup>11)</sup>。

酒石酸エルゴタミンの副作用は長期間服用<sup>11)</sup>、短期過量投与<sup>8,11)</sup>、薬用量短期服用後の過敏症<sup>19)</sup>としての発症のそれぞれが記載されているが、前者によるものが最も多い。通常Caffergot®の内服、坐薬が投与経路であるが後者の方が副作用発

現頻度が高い。本症例では酒石酸エルゴタミン0.6mg約20日間の服用で発症しており、特に過量でもなく、小児における本剤に対する高感受性が推測される<sup>11)</sup>。

疫学的には偏頭痛の訴えの多い若年～中年の女性に当然のことながら多い。小児例では、9例の報告がある<sup>11,14)</sup>。うち3例の死因は肺炎、2例は中枢神経系障害であった。生存の1例では利尿剤と腹膜灌流が中枢神経系症状の改善に著効があったと言う。1971年の事故<sup>15)</sup>では新生児室で5人の乳児がVitamin Kと誤ってergonovine maleateを投与され、全例で中枢神経障害と共に四肢のチアノーゼ・冷感を認め、1例は敗血症で死亡している。

本症例の様に小児例で酒石酸エルゴタミン薬用量を服用後、下肢に阻血性病変を来した例の報告は、まだ内外にない。



PI-4 (11月1日)

診断に関しては、本疾患が念頭にない限りは閉塞性動脈硬化症、動脈血栓症と誤られる例が多く、服用薬剤の丹念な聴取が必要である。診断確定のためには、早期に動脈造影を施行し、その特異的な所見を見出すことである。即ち血管内膜の不規則性を伴わない動脈内腔の狭少化が連続性に<sup>5,9,11,17)</sup>、あるいは分節状<sup>6,7,10,19)</sup>に認められるのが一般である<sup>4)</sup>。本症例で認められた如く必ずしも末梢側動脈に狭少化が著明でない点もレイノー症候群のそれと鑑別される所見と思われる。時に総頸動脈、腎動脈、腸間膜動脈にも分節状に

動脈れん縮が発現するとの報告<sup>10)</sup>もあるが、それぞれに血管造影上、他の病変と鑑別できるものとみられる。

血液学的検査の上では、S-GOT、血清クレアチニン値の高値があげられている<sup>8)</sup>。本例でもS-GOT 111とあり一週間後S-GOT 44と改善しているが、おそらく下肢筋群の壊死性の変化が軽度であった故と思われる。しかし一方、下肢動脈のれん縮として発症したものでも、同様の機序が他の血管に軽微ながらも及んでいる可能性はある。急性腎不全 reversible renal artery spasm を呈し

た例の報告<sup>18)</sup>もある。

本症例で施行された指尖脈波の測定は、末梢循環不全の病態把握に不可欠であるが、他の原因によるそれと鑑別出来るものではない。

小児の指趾の阻血性病変を来たす疾患は稀ではあるが主に新生児期に発症しており、原因の多くはカテーテル操作の副作用、重症感染症、外傷、血栓症等があげられている。

**治療：**いずれの部位血管に発症したものでも治療法の最善のものは酒石酸エルゴタミンの投与の中止である。そのみにて3~7日で症状は改善し、約1ヶ月で治癒するものとみられる。酒石酸エルゴタミンが直接的に末梢動脈の平滑筋の $\alpha$ -receptorに作用することに原因する動脈れん縮であるため<sup>4,11)</sup>、仮に交感神経切除術や同様の作用機序を有する薬剤の投与は無意味なことになる。近年、本症に対して硬膜外麻酔が有効であったとの報告<sup>5,6)</sup>があるが、それは疼痛緩和のためのものであり血行改善に有効であったとの証左はない。

最近 Skowronski ら<sup>16)</sup>は、本症が $\alpha$ -receptor に対するエルゴタミンの直接作用でおこることから、ニトロプロシッドナトリウムの点滴静注を試み、著効を認めている。本剤の $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始された点滴は、循環血漿量の激減に注意しながら $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で維持され、7時間後には下肢足背動脈拍動の回復を認め、3日間の治療後、2日の観察期間をおいて全治退院している。シアン中毒その他の副作用は回避されたと言う。

次に本症の治療上必要なことは、長期の血管れん縮により二次的に血栓症が紹来されることに対する予防のための末梢循環改善剤と抗凝固剤の投与である。多くは低分子デキストラン、ヘパリンが使用されているが、本例ではヘスパンダーとウロキナーゼが指尖脈波の所見の改善をみるまで投与されている。これらの補助療法が指趾尖の壊死、潰瘍形成の予防に有効であったことは既報告例から明らかである。

本症例では指尖脈波の測定を行い四肢血行状態を経時的に観察している。最初右下肢にはじまった阻血性病変が入院、血管造影後は左下肢に移る

と言う奇異な現象があった。諸報告をみても本病変がいずれかの末梢動脈、時には両側に対称的に発症したとしても、それはその時機におけるその部位動脈の薬剤感受性によるものと解釈出来るが、病変が左右に、或いは上下にと移動したとの記述はない<sup>11)</sup>。残念なことに最初右下肢にはじまった阻血性病変の客観的な記録はなかったが、来院2日後の右下肢の指尖脈波所見(PI-1)が、3日後の左下肢の回復期のそれ(PI-2)と酷似していることは有意義と思われた。本症例では右大腿動脈基始部の交感神経切除とフォガティー・カテーテルによる内腔拡張術が結果的に行われているが、それが右下肢の病変改善に有効であったとは考察出来ない。

**予防：**本剤の副作用として四肢の阻血性病変が発生することは成人でも極めて稀であることから、特にその予防に留意されているとは思われない。本剤の長期間使用、一回の多量使用をさける以外はないであろうが、特に多量喫煙者、パセドウ氏病患者、妊婦、栄養障害、肝腎障害、高血圧患者では血管れん縮が現れ易く、かつ重篤であると言う<sup>5,6,9)</sup>。またP-Sシャント後の症例<sup>19)</sup>や末梢動脈障害の既往を有する患者では禁忌であると言う。特に肝障害時にはエルゴタミンの分解がおかれるため、発症率は高く、また重篤である<sup>1,20)</sup>。

本剤を1年以上服用した患者30例で、strain gauge pletysmographyによる間接的な末梢部血圧を測定し、全例にその異常低下を認め、うち13例で薬剤服用を中止したところ、その著明な回復と9日後の正常化をみたとの報告がある<sup>21)</sup>。対象30例中1例を除いては全て無症状の症例でありsubclinical ergotismがこの方法で検出出来れば、重篤な副作用予防に極めて有用とみられる。またこのデータから成長期にある小児に、本剤を投与することは避けるべきであると結論出来る。

因みに本症と同様の症状を呈する薬剤副作用は、エルゴタミンと同様のリゼルギン酸誘導体である幻覚剤、LSD (Lysergic acid Diethylamine) によるものがある<sup>7)</sup>。

## 結 語

1. 7才男児の下肢に現れたエルゴタミンによる阻血性病変の治療経過を報告した。
2. 指尖脈波により、病変の治癒経過を観察したが、右下肢からはじまり左下肢へと移動した奇異な現象を経験した。
3. 諸報告を参照し、本症の病態につき考察したが、本剤を小児に投与することは避けるべきものと結論された。

## 文 献

- 1) Yater, W.H. & Cahill, J.A.: Gangrene of the feet due to ergotamine tartrate used for pruritus of jaundice, *JAMA* **106**, 1625, 1936.
- 2) Cranley, J.J. & Krause, R.L. et al.: Impeding gangrene of four extremities secondary to ergotism, *New Eng J. Med.* **264**, 14~00, 1960.
- 3) Doyle, C.H. & Daris, M.E.: Ergotism, Report of case with localized arteriographic changes in femoral vessel, *Angiology* **19**, 4~00, 1968.
- 4) Mereoff, G.C. & Porter, J.M.: Ergot intoxication: Historical review and description of unusual clinical manifestation, *Ann. Surg.* **180**, 773~779, 1974.
- 5) Ancalmo, N. & Ochsner, J.L.: Peripheral ischemia secondary to ergotamine intoxication, *Arch. Surg.* **109**, 832-834, 1974.
- 6) Semb, B.K.H. et al.: Ergot-induced vasospasm of the lower extremities treated with epidural anesthesia, *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.* **9**, 254~258, 1975.
- 7) Kempczinski, R.F., Buckley, C.J. & Darling, R.C.: Vascular insufficiency secondary to ergotism, *Surgery* **79**, 597~600, 1976.
- 8) Elliot, M.J. & Goass, K.D.: Anterior tibial compartment syndrome associated with Ergotamine ingestion, *Clin. Orthopaed. re-*
- rated Research. Number **118**, 44~47, 1976.
- 9) Atwell, D. et al.: Severe unilateral isehemia-secondary to ergot intoxication, *Wisconsin Med. J.* **75**, 33~34, 1976.
- 10) Winter, J.: Periphere Durckblutungsstörung durch Ergotamin Vergiftung, *Med. Welt* **29**, 1236~1240, 1978.
- 11) Harrison, T.E.: Ergotaminism, *JACEP* **7**, 162~169, 1978.
- 12) 坪田, 川崎他: 急性動脈閉塞症状を呈した麦角中毒症の治験例, *外科治療* **28**, 373~375, 1973.
- 13) 武田, 恒川他: 血管の器質的閉塞を伴わずに四肢末梢に阻血性壊死を来たす疾患について, *外科治療* **34**, 233~240, 1976.
- 14) Yones, E.M. & Williams, B.: Two cases of Ergotamine poisoning in infants, *Brit. Med. J.* **1**, 466 1966.
- 15) Edwards, W.M.: Accidental poisoning of newborn infants with Ergonovine maleate, *Clin. Pediat* **10**, 257~260, 1971.
- 16) Skowronski, G.A., Trouson, M.D., & Parkin, W.G.: Successful treatment of Ergetamine poisoning with Sodium Nitroprusside, *Med. J. Aust* **2**, 8~9, 1979.
- 17) Fielding, J.W.L. et al.: Reversible arteriopathy following an ergotamine overdose in a heavy smoker, *Brit. J. Surg.* **67**, 247~250, 1980.
- 18) Puey, C.D. & Rainford, D.J.: St. Anthony's fire and pseudochronic renal failure, *Brit. Med. J.* (8 Oct 1977) 935.
- 19) Hansfeen, V. et al.: Ergotism in a patient with a porto-systemic shunt, *Eur. J. Pharmacol.* **16**, 425~426, 1979.
- 20) Whelton, M.J. et al.: Ergot poisoning in acute hepatic necrosis, *Gut* **9**, 287~289, 1968.
- 21) Digh-Petersen, H. et al.: Subclinical Ergotism, *Lancet* July **9**, 65~66, 1977.

(昭和56年5月14日 受理)