

— 原 著 —

当院における薬物中毒に対し 血液浄化療法を施行した12症例の検討

佐藤了亮, 森 稚 菜, 柴 田 翔
勝又尚紀, 内金崎 叡 智*, 藤 本 英 明*
山内 聡**, 佐藤元信***, 古田恭平***
宮内健一郎***, 山本多恵***

要旨:【緒言】 当院の薬物中毒への血液浄化療法の施行状況を報告する。【対象と方法】 2019～2022年度に薬物中毒で血液浄化を施行した12名を対象に、1. 症例の背景と内服薬剤, 2. 血液浄化モダリティ, 3. 死亡例について調査した。【結果】 自殺企図が10例, 薬剤はカフェイン, アセトアミノフェン, ジフェンヒドラミン (DPH), バルプロ酸ナトリウム (VAP) などであった。モダリティはHAが計10回/6例, HA+HDが計2回/2例, CHD (F) が計12回/7例, HDが計4回/4例であった。死亡は4名で, 薬剤はパラコート含有農薬, カフェイン, DPH, VAPであった。生存例と血液浄化までの時間に差は無かった。【考察】 パラコート中毒は古くからの所有者に限定される。若年者では同用量の服用例があり, 情報を入手しやすい環境が影響していると考えられる。適切な血液浄化の選択や速やかな施行でも救命できない症例もあり, 薬剤の種類と用量が生死を左右するため販売方法の工夫が必要と考える。

緒 言

中毒とは、外的または内的な物質によって引き起こされる臨床的な徴候や症状を伴う病的な過程であり、様々な物質が許容量を超えて体内に取り込まれることにより、生体の正常な機能が阻害されること¹⁾と定義される。

急性中毒の治療の5大原則²⁾は、① 全身管理、② 吸収の阻害、③ 排泄の促進、④ 解毒剤・拮抗薬、⑤ 精神科的評価であり、そのうち血液から直接薬剤成分の除去ができる血液浄化療法は③の排泄の促進に該当する。

その血液浄化療法の選択には、除去対象となる薬剤の分子量、半減期、分布容積、蛋白結合率などから考慮する必要がある。血液透析 (HD) は

腎代替療法の手法を用い、拡散と限外濾過の原理 (一部吸着も含む) により物質の除去を行うことができる。また、同時にアシドーシスや電解質の是正も可能である。しかし透析膜の孔径の限界により蛋白結合率の高い薬剤の除去は困難である。持続緩徐式血液 (濾過) 透析 (CHD (F)) は循環動態不安定な例などで選択するが、透析効率 (主となる小分子クリアランス) がHDと比較し1/10程度に留まり、薬剤成分の積極的な除去は望めない。血液吸着 (HA) は血液を直接活性炭カラムに通すことで、およそ分子量100から10,000 Da以下の物質を吸着除去できる。非選択的な除去である一方で、蛋白結合率の高い薬剤 (蛋白結合率95%以下程度まで) も除去が可能である。しかしカラム内で血小板付着による血栓形成や凝固が生じやすく、回路凝固トラブルが比較的頻繁に生じる。また多量の抗凝固剤 (未分画ヘパリン) を必要とする。連続して施行する場合には血小板減少に注意を要する³⁾。

仙台市立病院臨床工学科

*同 薬剤科

**同 救急科

***同 腎臓内科

当院は救急救命センターを有する特性上、薬物中毒例が多く搬送され、特に重症例には血液浄化療法が選択される。そこで近年の当院における薬物中毒の傾向と血液浄化療法の施行状況について検討する。

対象と方法

2019 から 2022 年度の間当院で薬物中毒と診断された 445 症例のうち血液浄化療法を施行した 12 症例（総血液浄化療法回数 28 回）を対象とした。

方法は、電子カルテから必要な情報を抽出し、後方視的に調査した。

検討項目は、1. 症例の背景と内服薬剤、2. 選択された血液浄化モダリティ、3. 死亡例の検討とした。

結 果

症例の背景と内服薬剤

年齢内訳と男女比、自殺企図の割合を表 1 に示す。年齢は 10 から 30 代が中心であり 12 症例中 10 症例が自殺企図による過剰内服であった。また、基礎疾患をみると多くの患者でうつ病をはじめとした精神疾患を合併していた（表 2）。

内服薬剤の種類と除去対象薬剤成分を表 3 に示す。多くは致死量以上または中毒量以上^{2,4,5)}を内服していた。

選択された血液浄化モダリティ

総回数では CHD (F) が最も多く 13 回であった（図 1）。一方で初回に選択された血液浄化は HA が最も多く 5 回であった（図 2）。

次に初回にそれぞれのモダリティを選択した症例を表 4 に示す。HA は比較的蛋白結合率の高い薬剤の除去に選択されていた。またリバウンド対策として HD や CHD (F) が追加で施行されていた。

HA+HD の直列施行は体格が大きい症例や内服量の多い症例に対して、高い効率を求める場合に選択されていた。

HD は分子量が 100 以下の炭酸リチウムや内服量の少ない例に用いられていた。

表 1. 症例の背景

	生存群 n=8	死亡群 n=4
年齢		
10 代	3	0
20 代	2	1
30 代	1	2
40 代	0	1
50 代	0	0
60 代	1	0
70 代	1	1
男女	5:3	3:1
目的		
自殺企図	6	4
その他（慢性中毒含む）	2	0

年齢の内訳と男女比、目的

表 2. 主な既往歴（重複あり）

主な既往歴	
うつ病	4
双極障害	2
統合失調症	2
ADHD（疑い含む）	2
発達障害	1
知的障害	1
透析患者	1
過換気障害	1
不明の精神疾患	1

以前に指摘のあった疾患 2 つ以上合併している場合は重複している

CHD (F) は農薬やカフェインの致死量以上の例に用いられていた。

死亡例の検討

死亡群 4 例と生存群 8 例の来院時心肺停止の有無、意識レベル (JCS)、人工呼吸器の有無、血液浄化施行までに要した時間（内服時刻は想定時刻や最終未発症時刻も含む）について表 5 に示す。

死亡群は来院時からすでに循環動態が不安定な例が多く、来院時から心肺停止 (CPA) が半数の 2 例、人工呼吸器使用が 3 例、さらには 1 例が静脈-動脈体外式膜型人工肺 (V-A ECMO) を使用

表 3. 実際に内服した薬剤名とその内服数から算出した内服量

	内服薬剤名と内服数	算出した内服量
Case1	バファリン 100 錠, バファリンジュニア 2 錠 ドリエル EX 6 錠, ミオナール 2 錠, 鼻炎薬 2 錠	アスピリン 33,000 mg ** ジフェンヒドラミン 450 mg *
Case2	プログリックス L (農薬) 量不明	パラコート, ジクワット
Case3	エスタロンモカ 314 錠	カフェイン 31,400 mg **
Case4	パブロンゴールド A 210 錠 (ビール 750 mL と併用)	アセトアミノフェン 21,000 mg ** ジヒドロコデインリン酸 560 mg ** カフェイン 1,750 mg *
Case5	炭酸リチウム (慢性中毒)	血清値: 2.5 mEq/L *
Case6	ドリエル 6 錠 イブ 60 錠 バファリン 80 錠 イブプロフェン 90 錠 新ルル 150 錠	アセトアミノフェン 15,000 mg ** カフェイン 7,600 mg * アスピリン 2,600 mg
Case7	エース S 210 錠	アセトアミノフェン 21,000 mg ** ジヒドロコデインリン酸 560 mg ** カフェイン 1,750 mg *
Case8	アルコール量不明	エチルアルコール
Case9	コンタック 50 錠, メジコン 32 錠 ロゼレム 8 mg 14 包, プロン錠 252 錠	カフェイン 1,890 mg * デキストロメトファン 1,980 mg
Case10	デバケン R 200 mg 220 錠	バルプロ酸 44 g *
Case11	エスタロンモカ 60 錠	カフェイン 600 mg
Case12	レスタミンコーワ 279 錠	ジフェンヒドラミン 2,790 mg **

*が中毒量 **が致死量

12 症例すべての内服した薬剤の名前とその内服した数から算出した内服量を示した中毒量, 致死量は文献 (2, 4, 5) から引用した

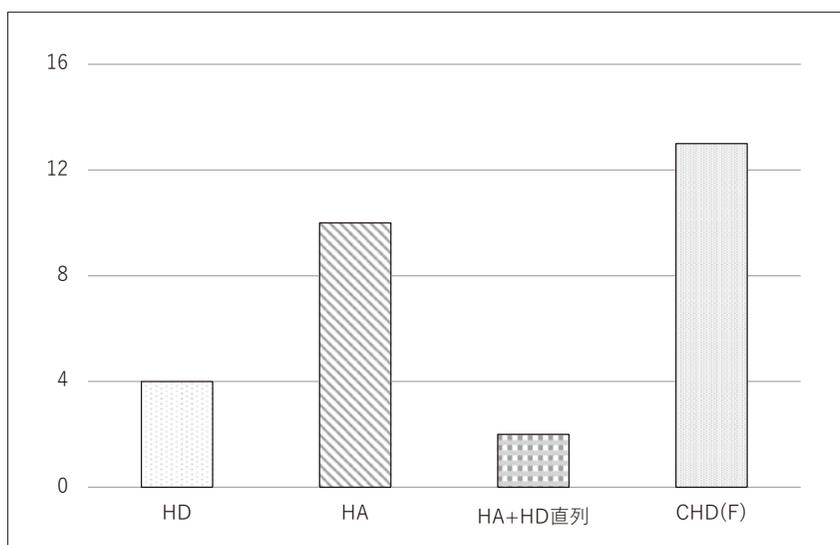


図 1. 総血液浄化回数の内訳
総回数 28 回の内訳

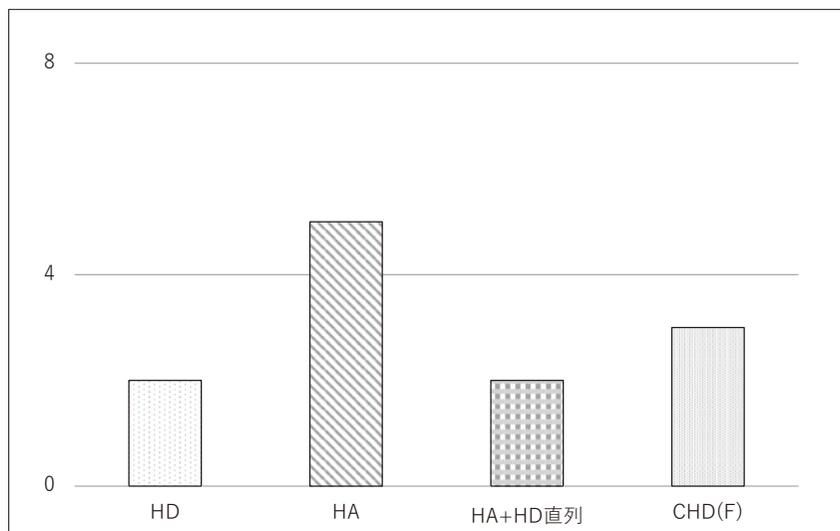


図2. 初回に選択された血液浄化法
図2の総数から初回に施行された血液浄化法を抽出

表4. 初回に選択した血液浄化法とその薬剤成分の特性

	体重 (Kg)	内服薬剤成分	蛋白結合率 (%)	分子量 < 100 Da	初回直後の 血液浄化	転機
初回に HA を選択						
Case1	47.0	アスピリン	50~80	—	CHD (F)	軽快
		ジフェンヒドラミン	98	—		
Case4	67.9	アセトアミノフェン	25~50	—	CHD (F)	軽快
		ジヒドロコデインリン酸	不明	—		
		カフェイン	35	—		
Case6	75.9	アセトアミノフェン	25~50	—	CHD (F)	軽快
		カフェイン	35	—		
		アスピリン	50~80	—		
Case9	66.6	カフェイン	35	—	HD	軽快
		デキストロメトファン	不明	—		
Case10	68.5	バルプロ酸	90	—	HD	死亡
初回に HA+HD を選択						
Case7	107.5	アセトアミノフェン	25~50	—	CHD (F)	軽快
		ジヒドロコデインリン酸	不明	—		
		カフェイン	35	—		
Case12	70.5	ジフェンヒドラミン	98	—	無し	死亡
初回に HD を選択						
Case5	61.8	炭酸リチウム	0	○	無し	軽快
Case11	38.0	カフェイン	35	—	無し	軽快
初回に CHD (F) を選択						
Case2	51.6	バラコート・ジクワット	不明	—	HA	死亡
Case3	50.4	カフェイン	35	—	無し	死亡
Case8	59.6	エチルアルコール	0	○	無し	軽快

薬剤の蛋白結合率, 分子量は文献 2, 4, 5) から引用した

表 5. 死亡群と生存群の来院時バイタル, 意識レベル, 人工呼吸器の有無, 血液浄化施行までの時間

	内服薬剤成分	来院時 心肺停止	JCS	人工呼吸器 など	血液浄化施行 までの時間
死亡群					
Case2	パラコート・ジクワット		300	有	309分
Case3	カフェイン	○	300	有	281分
Case10	バルプロ酸		300	無	2,558分
Case12	ジフェンヒドラミン	○	300	有+V-A ECMO	不明
生存群					
Case1	アスピリン, ジフェンヒドラミン		0	無	3,357分
Case4	アセトアミノフェン, ジヒドロコデインリン酸, カフェイン		1	無	909分
Case5	炭酸リチウム		2	無	慢性中毒
Case6	アセトアミノフェン, カフェイン, アスピリン		1	無	1,200分
Case7	アセトアミノフェン, ジヒドロコデインリン酸, カフェイン		10	無	600分
Case8	エチルアルコール		300	有	1,465分
Case9	カフェイン, デキストロメトロファン		3	無	425分
Case11	カフェイン		2	無	314分

していた。

生存群では中毒量から致死量に達する量を内服している例も多いが, 死亡群と比較して循環動態や意識レベルが保たれており, 人工呼吸器を要した例も1例のみであった。

また内服から血液浄化施行までに要した時間は搬送までの時間に大きく依存するが, 死亡群と生存群の中央値に有意差はなかった (309 min vs 909 min, $p=0.383$)。

考 察

血液浄化を要した症例は10から30代の若年者の自殺企図による過剰内服が中心であった。症例4と症例7は総合感冒薬を同用量内服しており, インターネットやSNSなどでの情報収集が容易になった影響が考えられた。若年者による薬物中毒は「ネット社会」も影響している⁶⁾と, 廣瀬らは述べている。一方で農薬の内服例は1例のみであり, 古くからの所有者に限定された。これには, 1986年2月から開始された購入規制²⁾が奏功している可能性が示唆される。しかし本検討の唯一の農薬の内服例は救命できておらず, 未だに致死率の高い薬物であると考えられる。近年でも中毒の報告のある農村部では注意が必要であると

える²⁾。

選択された血液浄化モダリティについては, 薬剤成分の分子量や蛋白結合率から十分に考慮され施行されていた。しかし, 一部で初回にCHD (F) が選択されていた。CHD (F) は小分子クリアランスが透析液流量に依存することから限界があり, 速やかな薬物の除去は望めない。そのため速やかな薬剤成分の除去が求められる場合には, 選択されるモダリティとしてCHD (F) は適切ではないと考えられる。しかし持続的な除去が可能であるため, HAやHD後の急激な薬剤成分除去後に生じる細胞内から細胞外への薬剤成分の移動であるリバウンドの対策としては非常に有用であると考えられた。

アセトアミノフェンの内服例は, 全例軽快離脱していた。本剤の過剰内服では肝障害が重篤な場合には肝臓移植の適応が考慮される⁴⁾が, 本検討では移植適応となった症例はおらず, 血液浄化の施行が奏功した可能性が考えられる。これまで薬物の排泄促進として血液浄化は活用されてきたが, 有効性を示す信頼性の高い研究を行うのが難しく確立されていない¹⁾のが現状である。一方で致死量を大幅に超えた症例の救命例や蛋白結合率の高い薬剤の救命例⁷⁾が報告されているため, 今

後さらなる知見の蓄積が必要であると考える。

死亡例では、選択されたモダリティは CHD (F) が多かった。その理由として、循環動態や意識レベルが安定していないため、やむを得ず選択され、薬剤成分の十分な除去は困難であったことが予測される。また生存群と死亡群で共通で服用されていた薬剤に、カフェインとジフェンヒドラミンが挙げられたが、いずれも死亡群で内服量が多いことから、内服量が生死を分ける重要な因子であると考えられた。この2剤はドラッグストアや通販サイトなどで大量購入が可能であり、インターネット上の「自殺サイト」内では「自殺可能な一般用医薬品」として取り上げられている⁶⁾。またカフェインは現在すでに増加傾向にあると報告されており⁶⁾、ジフェンヒドラミンは今後増加する可能性が指摘されている⁸⁾。2剤はともに、循環動態へ与える影響が大きい薬剤であるため、救命困難となるケースも想定され、より注意喚起が必要な薬剤であると言える。

結 語

致死量を超える量を内服しても血液浄化を含む適切な治療により救命可能な例も多い一方で、循環動態への影響が大きい薬剤は内服量によっては救命が困難となることが予想されるため、購入規制などの社会的な働きかけが望まれる。

本稿の要旨は第44回日本アフェレシス学会学術大会(2023年10月, 岩手)で発表した。

COI (利益相反) の有無
無し

文 献

- 1) 一般社団法人日本中毒学会監修 日本中毒学会学術委員会/急性中毒標準診療ガイド改定委員会: 新版急性中毒標準診療ガイド, へるす出版, 東京, 2023
- 2) 相馬一玄監修, 上條吉人執筆: 臨床中毒学, 医学書院, 東京, 2009
- 3) 一般社団法人アフェレシス学会: 実践 アフェレシス技術マニュアル 2021, vol 40 No. 3, 2021
- 4) 相馬一玄監修, 上條吉人執筆: 急性中毒診療レジデントマニュアル第2版, 医学書院, 東京, 2020
- 5) 森 博美 他: 急性中毒ハンドファイル, 医学書院, 東京, 2011
- 6) 廣瀬正幸 他: 若年者の一般用医薬品による急性薬物中毒の現状, 2021 The Pharmaceutical Society of Japan **141**: 1389-1392, 2021
- 7) 鈴木恵輔 他: 血液透析を施行した重症ジフェンヒドラミン中毒の一例, 日臨救急医学会誌 **23**: 611-615, 2020
- 8) 竹中信義 他: 致死量を超えて内服した市販薬トラベルミン® (ジフェンヒドラミン, ジプロフィリン配合剤) の急性中毒例, 日臨救急医学会誌 **20**: 672-677, 2017