
 総 説

急性中毒の診断と治療

奈良県立医科大学救急医学講座

福島英賢, 奥地一夫

奈良県立医科大学附属病院中央臨床検査部

岡本康幸

THE MANAGEMENT OF ACUTE INTOXICATION

HIDETADA FUKUSHIMA, KAZUO OKUCHI

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nara Medical University

YASUYUKI OKAMOTO

Central Clinical Laboratory, Nara Medical University Hospital

Received April 17, 2009

Abstract : 現在流通している医薬品や化学薬品の数は膨大であり, これらを原因とする急性中毒の診断と治療は時に困難である. 救急科専門医は病歴や様々な身体所見, 薬毒物スクリーニングなどを駆使して総合的にその診断を行っている. また近年, 数多くの疾患に対する治療のガイドラインが発表されているが, 急性中毒の治療についてもその指針が発表されている. この中では胃洗浄や強制利尿など慣例的に行われてきた治療の多くが見直されている.

Key words : clinical toxicology, acute intoxication, suicide attempt, toxidromes, drug analysis

はじめに

急性中毒とは薬毒物が経気道, 経口, 経皮的に体内に取り込まれ, 臓器障害をきたす病態である. 急性中毒は小児や高齢者の誤飲症例から, 自殺企図症例, 労務災害, さらには松本・地下鉄サリン事件や和歌山と素混入カレー事件といった集団災害まで広く含み, 社会的な影響を及ぼすものも少なくない(表1). 現在, 流通している医薬品と称されるものは20,000品目を超える. また工業用薬品, 農薬用品, 家庭用薬品, さらには自然界に存在する毒物や, インターネットを介して入手できる薬品まで含むと, その数は膨大である. 救急科専門医には急性中毒の診断と治療に関する知識と技術を有し, また集団災

害にも対応できる診療能力が求められる.

原因薬毒物は圧倒的に医薬品が多く, 精神科での処方薬(睡眠導入剤, 向精神病薬, 抗うつ薬)が多い¹⁾. 特に都市部では医薬品のしめる割合が多く, 地方都市では農薬による割合が都市部より多い傾向にある. 図1に当施設で加療した入院症例の原因薬毒物を示す. 本稿ではこれらの診療経験に基づいて急性中毒の診断と治療について述べる.

急性中毒の疫学

当施設での急性中毒症例は全入院症例の9%程度で, そのほとんどが自傷行為によるものである. 近年, 自殺による死者の数は増加傾向にあり, 厚生労働省の発表²⁾

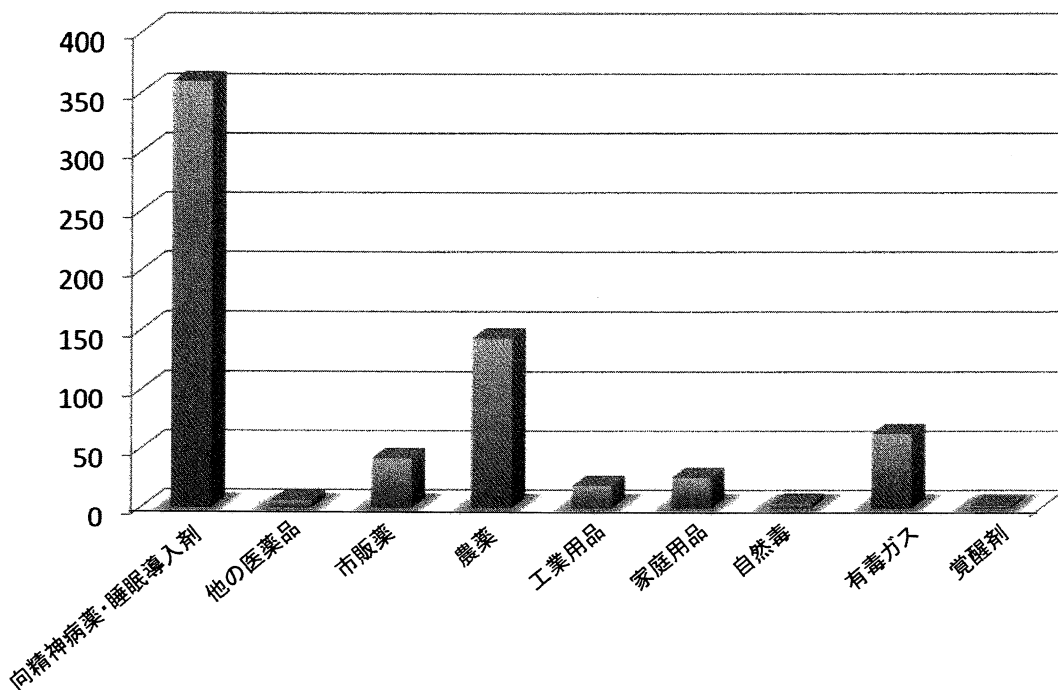


図1. 当施設で対応した急性薬毒物中毒症例(1992～2008)

当施設では精神科処方薬が多く、次いで農薬や有毒ガス(主として一酸化炭素)中毒が多い傾向にある。

表1. 急性中毒が関連した事件

- トリカブト殺人事件(1991)**
 保険金目的にトリカブト毒を用いて妻を殺害。
- 松本サリン事件(1994)**
- 地下鉄サリン事件(1995)**
 オウム真理教による化学テロ。両事件で死者20名、
 重軽傷者6170名にものぼった。
- 和歌山ヒ素混入カレー事件(1998)**
 67名の中毒患者が発生し、死者4人を出した。
- 新潟毒物混入事件(1998)**
 アジ化ナトリウムをお茶に混入し、飲んだ10人に
 中毒症状。死者なし。
- 毒入り偽やせ薬事件(1998)**
 中学生の生徒ら24人にクレゾールが入った
 「やせ薬」が郵送される。死者なし。
- 奈良長女毒殺未遂事件(2000)**
 実母が硫酸サルブタモールを用いて長女を殺害
 しようとした。

表 2. Toxidromes

-
- **抗コリン作動薬症候群**
(アトロピン、抗ヒスタミン薬、三環系抗うつ薬等)
 - 高体温、せん妄、不明瞭な発音、頻脈、発赤し乾いた皮膚、乾いた粘膜、腸蠕動音の低下、散瞳、痙攣、昏睡
 - **交感神経作動薬症候群**
(覚醒剤、エフェドリン、フェニルプロパノールアミン等)
 - 高血圧、発汗、頻脈、頻呼吸、高体温、散瞳、興奮、振戦、不眠不整脈、痙攣
 - **麻薬中毒症候群**
 - 鎮静、呼吸抑制、縮瞳、徐脈、低体温、腱反射の低下
 - **抗コリンエステラーゼ作動薬症候群**
(有機リン系農薬)
 - 失便、失禁、縮瞳、気道分泌亢進、気管攣縮、徐脈、嘔吐、流涙、流涎
 - **鎮静-催眠剤症候群**
(バルビタール、ベンゾジアゼピン)
 - 低血圧、低体温、鎮静、徐呼吸、ろれつ困難、運動失調、腱反射の低下、皮膚に水疱形成、若年者や高齢者では逆に興奮症状を呈することあり。
-

表 3. 日本中毒学会が分析を推奨する原因薬毒物 15 品目

-
- | | |
|-------------|-------------|
| • バルビタール | • メタノール |
| • ベンゾジアゼピン | • ブロムワレリル尿素 |
| • アセトアミノフェン | • 三/四環系抗うつ薬 |
| • サリチル酸 | • テオフィリン |
| • 有機リン系農薬 | • カーバメート |
| • パラコート | • グルホシネート |
| • 覚醒剤 | • ヒ素 |
| | • シアン化合物 |
-

によれば年間 3 万人を超えている。この中で大量服薬や服毒によって救命センターに搬送される症例の多くが何らかの精神疾患を有している³⁾。自傷目的で薬毒物を服用する症例の中には致死性が低く、自殺企図が明確でない症例も多い。こうした自殺を模倣したような行為はパラ自殺と呼ばれており、市販薬や精神科処方薬を大量に服用する症例に認められる。これらの救命率は高いが、やがてその行動がエスカレートし、最終的には死にいたる

ことが多いとされている⁴⁾。

急性中毒の診断

1) 病歴

内科的疾患の診断には詳細な病歴聴取が重要であるが、急性中毒でも同様である。鍵となる病歴はその原因薬毒物に接触したか？服毒したか？である。本人の告白、周囲の目撃、現場からの薬毒物の空瓶や、医薬品の PTP

包装などがあれば服毒した薬毒物の種類や量が推定できる。しかしここで注意しなければならないのが、その情報の確実性である。本人の告白の場合、別の薬毒物を服毒していたり、他に複数服毒したにも関わらずそれを述べない場合がある。また来院前に嘔吐していた症例では推定服毒量も不正確となる。

2) 身体所見

急性中毒による臨床症状は多岐にわたるため、身体所見に基づいて診断するのは容易ではない。いくつかの薬毒物は特徴的な臨床症状の組み合わせを呈する。これはToxidromes と称されており、この臨床症状の組み合わせから原因薬物を概ね推定することが可能である(表2)。

3) 血液検査と画像検査

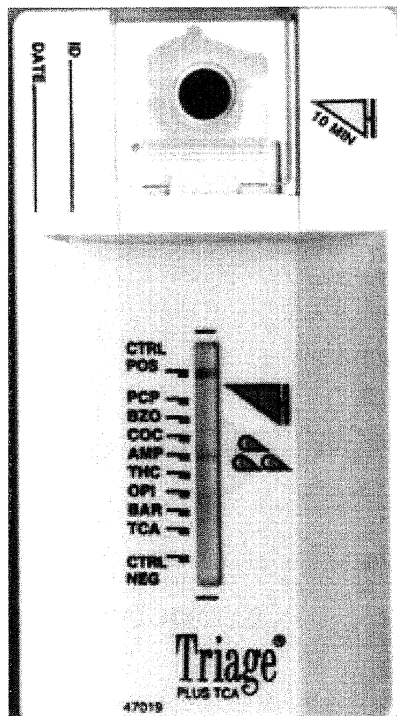
急性中毒において、血液検査が診断の一助となることは非常に少ない。有機リン中毒における血清コリンエステラーゼの低下、シアン化合物中毒によるメトヘモグロビン血症、一酸化炭素中毒での一酸化炭素ヘモグロビン

値上昇は特徴的である。しかし多くの急性中毒では非特異的な検査結果を呈するため、血液検査は急性中毒による臓器障害を評価するために行うことが多い。

画像検査も同様に有意な情報を得ることは少ないが、ヒ素やプロムワレリル尿素はX線不透過であるため、腹部単純レントゲンにてこれらを確認できることがある。

4) 薬毒物スクリーニング

病歴や身体所見だけで診断することは非常に不確実であるため、薬毒物を同定することが確実な診断に必要となる。しかし膨大な数の薬毒物を同定するためにはその数に見合った同定法を有さなければならず、現実には困難である。そこで日本中毒学会の分析のあり方委員会では頻度の多い15種類の薬毒物定性を推奨している⁹⁾(表3)。全国の救命救急センターではこれらを元にその体制を整えている。当施設では8種類の乱用薬毒物スクリーニングキット、Triage(トライエージ)を頻用している(図2)。本キットで判定できる薬品には頻度の多いベンゾジアゼピン系やバルビタール製剤、さらには覚せい剤、



- PCP :フェンシクリジン
- BZO :ベンゾジアゼピン
- COC :コカイン
- AMP :アンフェタミン
- THC :大麻代謝物
- OPI :麻薬
- BAR :バルビタール
- TCA :三環系抗うつ薬

図2. Triage DOA™

本例は覚醒剤中毒症例で、AMP に陽性を示すバンドが検出されている。

麻薬，大麻代謝物が含まれている．本キットは意識障害患者のスクリーニングとして非常に有用であるが，あくまでも定性試験であることを念頭に置かねばならない．疑陽性を呈することも知られている．代表的なものでは風邪薬に含まれるコデインによる麻薬疑陽性や漢方薬である麻黄，エフェドリンによる覚醒剤疑陽性である．また，定性試験であるため，常用量であっても陽性となる．よってその判定には注意が必要であり，病歴や身体所見，検査結果などから総合的に判断する必要がある⁹⁾．

5) 薬毒物の定量

急性中毒の原因薬毒物の血中濃度を測定することはその症例の重症度判定と治療方針決定に重要である．しかし薬毒物の血中濃度による重症度判定や予後の相関が十分に検証されている薬毒物は非常に少ない．除草剤であるパラコートと解熱鎮痛剤アセトアミノフェンはその血中濃度と予後の相関が十分に検証されている^{7,8)}．我々の施設ではこの2薬品の血中濃度測定が中央臨床検査部スタッフの尽力により可能となっている．後述するが，特に血中アセトアミノフェン濃度測定は頻度も多く，治療方針決定に有用である．

急性中毒の治療

重篤な急性中毒の治療には心肺蘇生を含む呼吸循環管理がまず優先される．次いで薬毒物に対して体内からの除去と拮抗薬の投与を行う．

1) 除染

経気道的に曝露された毒物の場合はまず新鮮な空気のもとへ移動させる．また経皮的に吸収される薬毒物の場合には大量の水などで洗浄する．こうした除染処置は傷病者のみでなく，治療に当たる医療従事者の安全確保としても重要である．

2) 胃洗浄

最も多く行われている治療法がこの胃洗浄である．しかしその有効性や危険性についてはあまり論じられていなかった．1997年にAmerican Academy of Clinical Toxicology/European Association of Poisons Centers and Clinical ToxicologyによってPosition Statement⁹⁾が発表され，この中で「胃洗浄は急性中毒患者へルーチンに行うべきではない．」と報告された．これを受けて日本中毒学会からも胃洗浄の適応と禁忌が発表された¹⁰⁾．これによれば急性中毒における胃洗浄の有効性は極めて限定的である．大量でかつ致死性の高い薬毒物で服毒後1時間以内に開始しなければ有効ではない．服毒してから来院するまでの時間を考えると現実的には多くの症例が適応外となる．また胃洗浄施行時の誤嚥による肺炎の危険性が強調されており，昏睡状態にある症例や痙攣している症例に胃洗浄する場合には必ず気管挿管を行わなければならないとされている．

胃洗浄の具体的な方法は，34～36Frのかなり太い(乳幼児では16～28Fr)胃管を用い，洗浄液が透明になるまで行う．消化管出血の症例に対して用いる経鼻胃管では

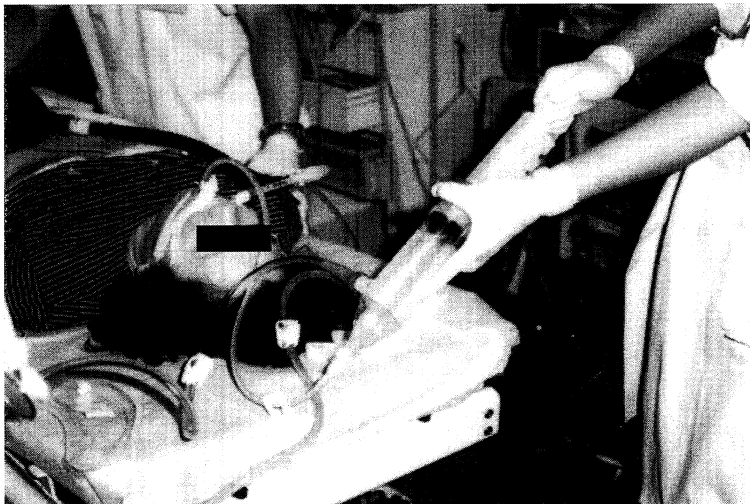


図3. 閉鎖式胃洗浄キット (Easy-Luv[®])

径が細く、無効である。当施設では洗浄液から薬毒物が揮発し、診療中のスタッフが汚染される可能性もあるため、閉鎖式の胃洗浄回路を用いている(図3)。

3) 腸洗浄¹¹⁾

急性薬毒物中毒における腸洗浄とは、人為的に激しい水様性の下痢を生じさせて消化管内の薬毒物を体内から除去する方法である。具体的には経鼻胃管や十二指腸チューブを用いてポリエチレングリコール電解質液(商品名;ニフレック)を1~2L/時の速度で投与し、透明な水様便が排出されるまで投与する。当施設では経鼻胃管では嘔吐の危険性があると考え、十二指腸チューブないしはロングイレウスチューブを用いている。

その適応は活性炭の効果が少なく、消化管からの吸収が比較的遅い腸溶剤・徐放剤(リチウム, Ca拮抗薬, カリウム製剤など), 金属類である。

4) 強制利尿¹²⁾

強制利尿も慣習的に行われてきた治療法の一つである。しかし、多くの急性中毒においては脱水の改善と腎血流

維持以上の効果はない。強制利尿の効果が期待できる薬毒物はサリチル酸とフェノバルビタールの2剤だけである。この2薬剤の急性中毒の場合、尿pH \geq 7.5にアルカリ化することでイオン化し、尿管からの再吸収が抑制できる。

5) 血液浄化法¹³⁾

血液浄化法も慣習的に行われてきたが、その有効性は疑問視されている。血液浄化法の効果が期待できる薬毒物は分布容量が小さく(薬毒物が主として血管内に分布する)、蛋白結合率が低く、十分な内因性クリアランスが期待できない物質である。多くの薬毒物の体内での分布容量や蛋白結合率を鑑みるとその適応は非常に限られている。日本中毒学会では血液透析を推奨する薬毒物としてエタノール, メタノール, エチレングリコール, リチウムの4剤のみを挙げている。

8) 活性炭¹⁴⁾

急性中毒の治療法の中で最も多く行われている治療法がこの活性炭投与である。活性炭そのものは無害であり、

表4. 拮抗薬のある中毒物質

• アセトアミノフェン	→	N-アセチルシステイン
• 有機リン系農薬	→	硫酸アトロピン、プラリドキシム
• ヒ素中毒	→	BAL(ジメルカプロール)
• シアン化物中毒	→	亜硝酸アミル、亜硝酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム
• 鉄中毒	→	デフェロキサミン
• ベンゾジアゼピン系中毒	→	フルマゼニル
• 麻薬中毒	→	ナロキソン
• メタノール中毒	→	エタノール
• エチレングリコール中毒	→	エタノール

多くの薬毒物に吸着するため、重篤な急性中毒にはある程度時間が経過していても投与することが推奨されている。その効果は①消化管内で未吸収の薬毒物を吸着、②腸肝循環により腸管内に排出された薬毒物を吸着する、③腸粘膜血管内から腸管腔内へ濃度勾配により拡散分泌された薬毒物の吸着(腸管透析)¹⁵⁾、④活性炭より脱着した薬毒物の再吸着である。また緩下剤を併用することによって薬毒物の腸内滞在時間を短くすることが期待できる。

9) 拮抗薬

拮抗薬を用いた治療は非常に限られている表4に拮抗薬の一覧を示すが、わずかこの程度しか拮抗薬は存在しない。つまり、多くの症例では呼吸循環を維持しつつ、活性炭を投与し、薬毒物を体内から早く除去する治療が主となる。

代表的な急性中毒

各々の薬毒物による中毒症状と治療に関しては成書に詳細に記載されているが、ここでは当施設での経験と成書にはまだ記載されていないUp-to-dateな情報を含めて述べる。

パラコート中毒

致死的な農薬中毒の代表である。その高い致死性から1986年以降は24%製剤から5%製剤へと製造が切り替わったが、その致死性は変わらず高い。日本中毒情報センターへのパラコートに関する問い合わせは減少傾向にあるが、当施設での受け入れ件数はほぼ不変である(図4)。

臨床症状の特徴は服後直ちに生じる多臓器不全である。当施設でも31例中16例は来院24時間以内にこの多臓器不全で死亡している。多臓器不全を生じない症例でも遅発する肺線維症のため、死亡に至る(図5)。近年、こうした肺線維症を生じる可能性の高いパラコート中毒症例に対してメチルプレドニゾロンのパルス療法とシクロフォスファミドの投与が死亡率を改善するという¹⁶⁾。

有機リン中毒

コリンエステラーゼ阻害作用により様々な臨床症状を呈する。代表的な症状は縮瞳、流涙、流涎、気道分泌亢進、気管攣縮、失禁である。気道に関する症状が生じるため、重症例では来院時に心肺停止に至ることも稀ではない。また、臨床症状が改善した2~4日後に呼吸不全、筋力低下を呈することがあり、これらは中間期症候群¹⁷⁾と称されている。その発症を予測することができないため、一度は臨床症状が改善しても数日間は経過を十分に観察しなければならない。

治療には拮抗薬として硫酸アトロピンやヨウ化プラリドキシム(PAM)が存在する。硫酸アトロピンは気道分泌や気管攣縮を抑制し、PAMは有機リンとコリンエステラーゼの結合を解離し、コリンエステラーゼ活性を回復させる。これらの拮抗薬は有機リン中毒症例に対して長年使用されてきたが、近年これらの有効性が疑問視され始めている。硫酸アトロピンの大量投与は消化管の蠕動運動を抑制するため、消化管内から有機リンの排泄が遅れる可能性が指摘されている¹⁸⁾。また、PAMの有効性を示す報告も現時点では不十分であり、今後は使用頻度が減少すると考えられる¹⁹⁾。

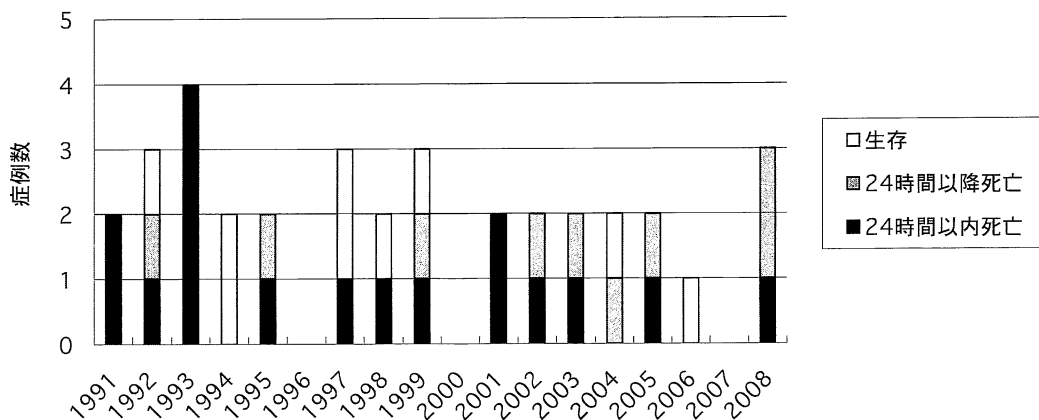


図4. 当施設でのパラコート中毒症例

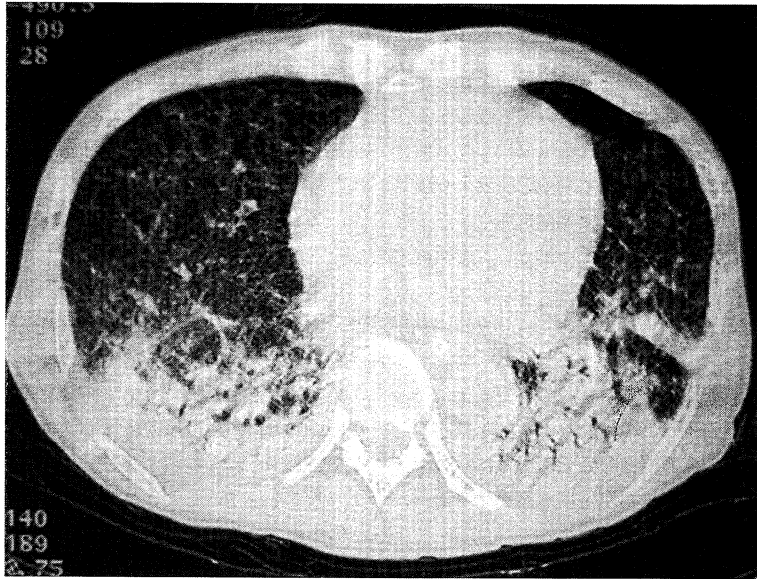


図5. パラコート中毒症例の胸部 CT 画像

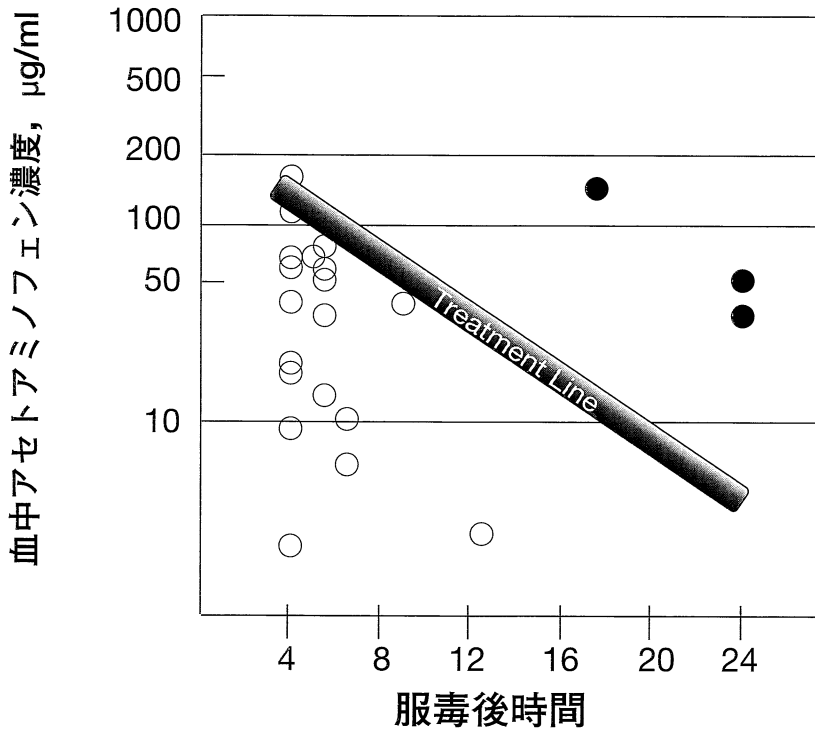


図6. 当施設でのアセトアミノフェン中毒症例
24例の血中アセトアミノフェン濃度をRumack-Matthew nomogram上にプロットした。
Treatment Line ラインを超えると肝障害が出現する。黒丸●の3例はいずれも経過中に血清
AST/ALTの上昇を認めている。

一酸化炭素中毒

一酸化炭素はヘモグロビンに対して酸素の200～250倍もの結合力を有する。この一酸化炭素ヘモグロビンはヘモグロビンの酸素解離曲線を左方へシフトさせるため、組織への酸素供給が低下し、諸臓器の虚血が生じる。特に脳への障害が強く、重症例では昏睡状態に至り、いったん意識が回復しても再度頭痛や認知障害、記憶障害、パーキンソニズムを生じる間欠型一酸化炭素中毒に至る症例も稀ではない。

こうした一酸化炭素中毒による脳障害に対する早期の高圧酸素療法の有効性に関しては様々な議論があり、決着は着いていない。2005年のCochrane Review²⁰⁾においてもその有効性はいまだ明確ではない。現在、奈良県下で高圧酸素療法を施行できる施設は無い。

アセトアミノフェン中毒

いわゆるOTC(Over-The-Counter)薬中毒の中でも頻度の多いのがこのアセトアミノフェンである。主な中毒症状は肝障害であるが、服薬後24時間以内は嘔気・嘔吐などの消化器症状のみである。大量のアセトアミノフェン服薬では肝の解毒能を上回る48時間から72時間が経過すると、肝逸脱酵素の上昇が生じ、重症例では肝不全に至る。血中濃度の測定が有用で、当施設でも中央臨床検査部の協力のもと、血中濃度から治療方針を決定している。Rumack-Matthew nomogramにおいて血中濃度がTreatment Lineを超える症例には拮抗薬であるN-アセチルシステインを投与する。図6に当施設での測定結果を示す。実際にアセトアミノフェンを服毒した症例でこのTreatment Lineを超える症例は少数である。これは本邦で市販されているOTC薬のアセトアミノフェン含有量が欧米に比して少ないためである。当施設で経験した1例は海外製品を服毒しており、血清AST値は12027 IU/Lにまで上昇した。

このnomogramを治療方針決定に使用する際、服毒時間が正確であることが求められる。わずかに1時間の違いで治療方針が変わることがあるため、不正確であるならば治療対象と判断している。また、アルコール依存症の症例では血中アセトアミノフェン濃度がnomogramより大きく外れることがあるため注意を要する^{21,22)}。

ま と め

急性中毒の診断と治療、災害医療における急性中毒について述べた。急性中毒の診療は非常に幅広く、救急科専門医であってもその対応に苦慮することがある。当施設

での拮抗薬の配備や薬毒物分析体制など、解決すべき問題はまだまだ多く、今後も継続してその診療体制を整備していかなければならない。

文 献

- 1) 嶋津岳士, 遠藤容子, 平野順子, 他. 急性中毒症例の医療機関受診および救急搬送の実態に関する調査・検討. 日救急会誌. **19**: 832, 2008.
- 2) 厚生労働省発表資料 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyu/suicide04/2.html>
- 3) 上條吉人. 大量服薬・服毒患者の精神科的背景について. 中毒研究 **18**: 119-122, 2005.
- 4) 浜中聡子. 大量服薬における確信的自殺とパラ自殺. 中毒研究 **18**: 123-126, 2005.
- 5) 吉岡敏治, 郡山一明, 植木真琴, 他. 薬毒物分析の指針に関する提言. 中毒研究 **11**: 395-397, 1999.
- 6) 守屋文夫. トライエージDOAスクリーニングの有用性と限界. 中毒研究 **21**: 273-283, 2008.
- 7) Proudfoot, A. T., Stewart, M. S., Levitt, T., et al. : Paraquat poisoning; Significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet* **2**: 330-332, 1979.
- 8) Rumack, B. H., Peterson, R. G., Koch, G. G., et al. : Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch. Intern. Med.* **141**: 380-, 1981.
- 9) Vale JA. Position statement: gastric lavage. *American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **35**: 711-719, 1997.
- 10) 奥村 徹. 日本中毒学会編. 急性中毒標準診療ガイド. じほう, 東京, p21-25, 2008.
- 11) 白川洋一. 日本中毒学会編. 急性中毒標準診療ガイド. じほう, 東京, p42-46, 2008.
- 12) 嶋津岳士. 日本中毒学会編. 急性中毒標準診療ガイド. じほう, 東京, p47-49, 2008.
- 13) 富岡譲二. 日本中毒学会編. 急性中毒標準診療ガイド. じほう, 東京, p50-53, 2008.
- 14) 浅利 靖. 日本中毒学会編. 急性中毒標準診療ガイド. じほう, 東京, p32-37, 2008.
- 15) Vries, M. H., Rademaker, C. M., Geerlings, C., et al. Pharmacokinetics modeling of the effect of activated charcoal on the intestinal secretion f

- theophylline, using the isolated vascularly perfused rat small intestine. *J. Pharm. Pharmacol.* **41** : 528-533, 1989.
- 16) Ja-Liang Lin *Crit Care Med* **34** : 368-373, 2006.
- 17) **Senanayake, N.** and **Karalliedde, L.** : Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides: an intermediate syndrome. *N. Engl. J. Med.* **316** : 761-763, 1987.
- 18) 小篠揚一, 井 清司, 上木原宗一, 他. 過去 6 年冠の有機リン系中毒 48 例の検討—アトロピン大量投与・血液吸着は有効か?—. *中毒研究* **17**:405, 2004.
- 19) **Peter, J. V., Moran, J. L. and Graham, P.** : Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: An evaluation using meta-analytic techniques. *Crit. Care Med.* **34** : 502-510, 2006.
- 20) *Cochrane ddatabase Syst Rev.* 2005 Jan **25** ; 1 : CD002041.
- 21) **Rumack, B. H.** : Acetaminooohen misconception. *Hepatology* **40** : 10-15, 2004.
- 22) 井上茂亮, 山本五十年, 秋枝一基, 他. アルコール常飲者で来院時非危険域と判別されたが, 重症肝障害を来したアセトアミノフェン中毒の 1 例. *中毒研究* **19** : 265-271, 2006.