

症 例 報 告

シアナミド-エタノール反応による
ショックの1例と過去の報告の臨床検討近藤 豊¹⁾, 福家 千昭²⁾, 比嘉あゆみ³⁾, 久木田一郎¹⁾¹⁾琉球大学大学院医学研究科救急医学講座²⁾同法医学講座³⁾同循環器・腎臓・神経内科学講座

原稿受付日 2012年6月20日, 原稿受領日 2012年12月12日

Cyanamide-ethanol reaction induced shock :
Report of a case and literature reviewYutaka Kondo¹⁾, Chiaki Fuke²⁾, Ayumi Higa³⁾, Ichiro Kukita¹⁾¹⁾Department of Emergency Medicine, ²⁾Department of Legal Medicine, ³⁾Department of Cardiovascular Medicine,
Nephrology and Neurology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2013 ; 26 : 295-299)

Cyanamide is a known alcohol deterrent, and it may cause severe cyanamide-ethanol reaction if a patient consumes high amounts of alcohol during treatment. We report a rare case of cyanamide-ethanol reaction-induced shock in a 73-year-old man who was taking cyanamide for the treatment of alcohol dependence. The patient complained of acute onset of dyspnea after drinking. On arrival, he was in a state of shock. We immediately started hydration and administered 0.3 mg adrenaline by intramuscular injection. However, the patient's general condition did not improve. We could rescue him only after a high dose of adrenaline was administered by continuous intravascular injection. In general, in the treatment of cyanamide-ethanol reaction-induced shock, adrenaline or noradrenaline should be used instead of dopamine. Some cases of severe cyanamide-ethanol reactions have been recently reported in Japan. We performed a literature review and have discussed these cases in the text.

Key words : cyanamide, alcohol deterrent, alcohol, shock

はじめに

1948年にHaldらが抗酒薬を用いた慢性アルコール中毒, アルコール依存症の治療を報告して以降, わが国でも抗酒薬による治療は標準的な治療として現在も行われている¹⁾。とくにその抗酒薬の1つであるシアナミドは広く一般に使用されており比較的安全な薬として知られているが, 時にアルコールの

過剰摂取にてシアナミド-エタノール反応による重篤な副作用を引き起こす。今回シアナミド-エタノール反応でショックを呈し, 多量の輸液やカテコラミン投与を必要とした1例を経験した。また併せて過去に国内で報告された重篤なシアナミド-エタノール反応を示した患者の臨床検討を行ったので報告する。

I 症 例

患 者 : 73歳, 男性。

主 訴 : 呼吸困難。

既往症 : アルコール依存症, ウェルニッケ脳症, 糖尿病。アレルギー歴なし。

現病歴 : 元々アルコール依存症があり, 抗酒薬が処方されていた。2012年某日に酒を半升ほど飲んだところで, 急に呼吸困難を訴えたため家人により救急要請され当院に救急搬送された。また救急隊接触時の血圧は160/92 mmHgであったが, 搬送中に車内で収縮期血圧60 mmHgまで低下した。来院時, 呼吸困難と上半身の掻痒感を訴えた。

来院時現症 : 血圧64/41 mmHg, 脈拍108回/min・整, 呼吸数22/min, 体温35.6℃, 酸素飽和度97%, 意識レベルJCS I-1で, 上半身の発赤と酒臭が認められた。身長152 cm, 体重63 kg。

来院時検査所見 (Table 1) : 心電図は洞性頻脈の所見のみで, ほかに明らかな異常所見なし。

画像所見 : 胸部X線は心拡大や肺うっ血などの異常所見なし。

Table 1 Laboratory data on admission

<CBC>	<Chemistry>
WBC 15,100/ μ L	AST 24 IU/L
Hb 15.1 g/dL	ALT 13 IU/L
Ht 45.0%	γ GTP 44 IU/L
Plt 179,000/ μ L	BUN 11 mg/dL
	Cr 1.07 mg/dL
<Venous blood gas>	Na 136 mEq/L
pH 7.41	K 3.3 mEq/L
PaO ₂ 45 mmHg	Cl 100 mEq/L
PaCO ₂ 26 mmHg	Ca 8.8 mg/dL
HCO ₃ 16 mmol/L	Mg 1.74 mg/dL
BE -7.5 mmol/L	CRP 0.49 mg/dL
	BS 225 mg/dL

治療経過 : 初診時アナフィラキシー様の症状であったが原因がはっきりしなかったため, まず末梢静脈ラインより急速輸液を行い, 乳酸リンゲル液1,500 mLを負荷した。間もなく救急室での病歴聴取の結果, 抗酒薬を内服していて飲酒したとのことが判明したため, シアナミド-エタノール反応によるショックを疑い治療を開始した (Fig. 1)。血圧のさらなる低下を認めたため, アドレナリン0.3 mgを筋肉内注射した。その後も収縮期血圧60 mmHg台と改善を認めず, アドレナリン持続静脈注射を開

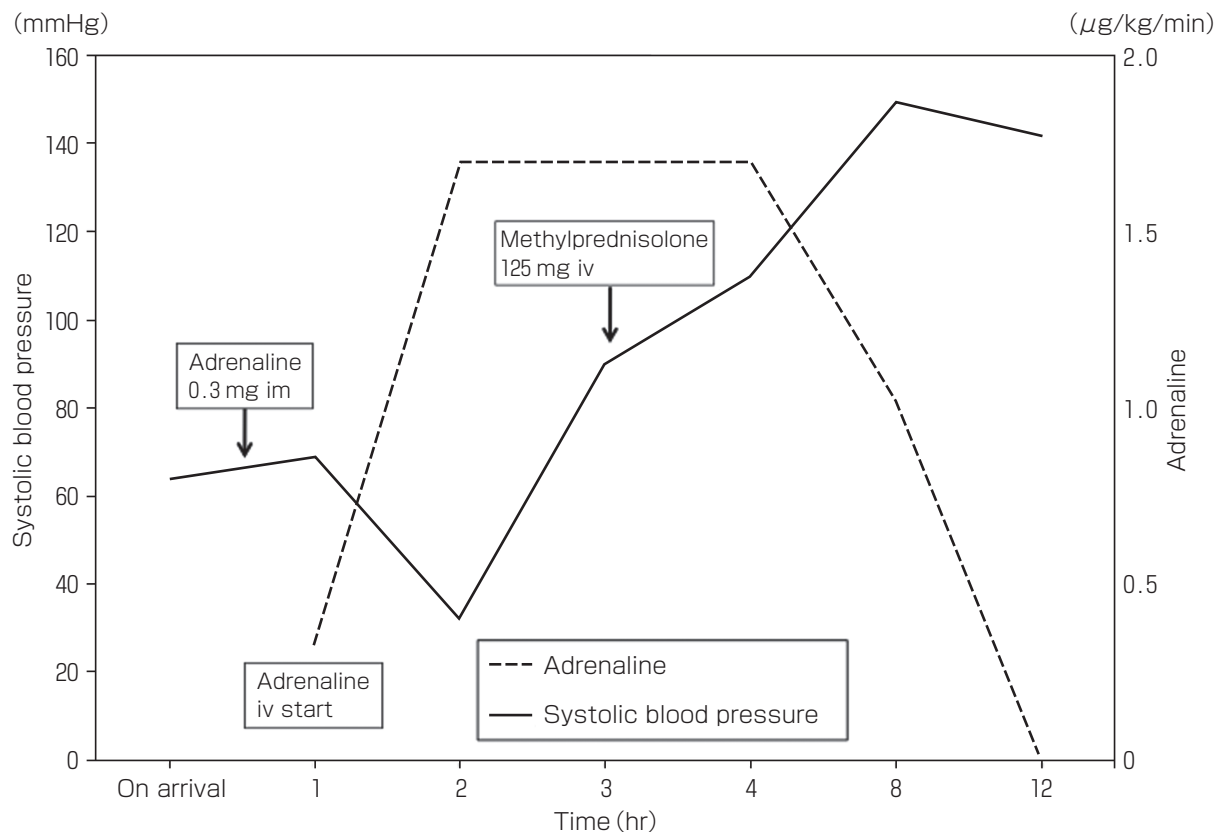


Fig. 1 Relationship between systolic blood pressure and dose of adrenaline

Table 2 Summary of case reports of cyanamide-ethanol reaction in Japan

Case	Age M/F	Author (year)	Treatment	Outcome
1	49 M	Tahara (1983) ⁴⁾	Hydration DOA, NAD	Survived
2	34 F	Kojima (1997) ⁹⁾	unknown	Dead
3	63 M	Nakajima (2007) ⁶⁾	Hydration NAD, Steroid	Survived
4	65 M	Ito (2010) ⁷⁾	Hydration Adrenaline	Survived
5	62 M 29 F	Inoue (2011) ⁸⁾	Hydration Hydration Catecholamine	Survived Survived
6	61 M	Ishiyama (2011) ³⁾	Hydration DOA, NAD	Survived
7	73 M	Kondo (2012)	Hydration Adrenaline, Steroid	Survived

(DOA : Dopamine, NAD : Noradrenaline)

始した。また経過中、収縮期血圧が 30 mmHg 台まで低下したため、アドレナリン静脈注射を最大 1.67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量し、輸液を計 3,500 mL 救急室にて負荷した。その後、収縮期血圧は 90 mmHg 台まで上昇し全身状態の改善がみられたため、ステロイド(メチルプレドニゾロン 125 mg)、抗ヒスタミン薬(d-クロルフェニラミン 5 mg)を静脈内投与した。その後、当院救急部に入院し保存的加療を行った。

入院後経過は概ね良好で、入院後数時間以内にアドレナリン持続静脈注射を減量開始し、入院後約 9 時間で中止することができた。その後経過観察するもとくに問題なく、アルコール依存症加療目的に入院後 2 日目に他院転院となった。

II 考 察

シアナミド(商品名:シアナマイド)は慢性アルコール中毒、アルコール依存症の治療に用いられる薬物で、アルデヒド脱水素酵素を阻害することで飲酒によりアルデヒドが体内に蓄積し、急性アルコール中毒様の症状となることが知られている^{2)~4)}。また他の抗酒薬としてジスルフィラムがあるが、ジスルフィラムはシアナミドに比べ作用発現までに時間がかかり、またアルデヒド脱水素酵素を不可逆的に阻害するため、活性の低下は酵素の再生まで持続されることになる。しかしながら飲酒した場合のジスルフィラム-エタノール反応は、前述のシアナミド-

エタノール反応と同様の症状を呈し、臨床的には大きな違いはないと考えられている⁵⁾。そしてこれらの抗酒薬は、比較的安全な治療薬として今日まで使用されてきたが、近年この薬のシアナミド-エタノール反応によるショックをきたした症例についての日本国内における報告が増加している(Table 2)^{6)~8)}。これらの症例では、著明な血圧低下をきたし、輸液に加えてカテコラミン投与を行っている。その多くは数時間で症状が改善しているものの、なかには血圧低下が数日間と遷延している症例も存在した。また重症例として、1997年にKojimaらはシアナミド-エタノール反応による若年女性の死亡例を報告した⁹⁾。この症例では1%カルシウム含有シアナミド 20 mL以上と 129 gのエチルアルコールの摂取によるシアナミド-エタノール反応で死亡に至っている。なお今回の症例ではシアナミドの詳細な用量は不明であるが、保険用量の処方をしていただくと主治医からの情報があったことから、1%カルシウム含有シアナミド 20 mL以下の内服量であったことが予想された。このような重症例もあることから、われわれ臨床医がシアナミド内服患者の急変の診療にあたる場合、常にシアナミド-エタノール反応を念頭におく必要があると考えられた。

次にショックを伴うシアナミド-エタノール反応の治療であるが、まずは輸液を含めた対症療法を選択しバイタルサインを安定化させることを目標とする。そして十分な輸液を行ってもショックが遷延す

る場合は昇圧薬が必要になるが、Hoらは使用する昇圧薬としてはノルアドレナリンもしくはアドレナリンを選択すべきであるとしている¹⁰⁾。これはシアナミド-エタノール反応によるショックがアセトアルデヒドの集積による血管拡張によるからである。またHoらはジスルフィラム-エタノール反応にドパミンは無効であるとしているが、これはシアナミド-エタノール反応でも同様に無効であると考えられる¹⁰⁾¹¹⁾。なぜなら、抗酒薬がドパミンβ水酸化酵素を阻害することにより、低血圧やアドレナリン反応性を低下させるためである。実際に過去に報告された症例 (Table 2) をみても、全例でドパミン単独では昇圧できずにノルアドレナリンを併用している。現時点での選択すべき昇圧薬としてはノルアドレナリンもしくはアドレナリンが適切であると考えられた。また本症例では初診時でアナフィラキシーショック様の反応を呈したためアドレナリンで治療したが、過去の報告¹²⁾も踏まえると、血圧低下が著しいものや、他の原因によるアナフィラキシーショックが否定できないものはいずれもアドレナリンの第一選択が望ましいと考えられた。

またシアナミド-エタノール反応に対する治療としてのステロイド投与、抗ヒスタミン薬投与であるが、明確に文献的にこれを支持するもの、否定するものは筆者が調べた範囲では存在しなかった。本症例はアナフィラキシーショック様の臨床症状を呈していたため、アナフィラキシーショックに準じて治療を行った。今回の症例では有効であった印象であるが、国内では過去に1例ステロイド投与を行った症例がある (Table 2) のみであり、その有効性に関しては今後の報告に期待したい。

抗酒薬の効果であるが、Fullerらは抗酒薬を開始すると導入初期にアルコール依存症から一定の数の人が抜け出せる効果があるため、その有用性はあるとしている¹³⁾。ただし患者自身の強い断酒の意志が確認できた場合の使用が望ましいとしており、そうでない場合には今回のような副作用の問題も出てくるため慎重な投与が望まれる。この症例では患者は生活は自立しているものの、ウェルニッケ脳症の既往があるため自己判断能力に関して多少の疑問があ

り、その投与には慎重を期すべきで、一般には患者自身がアルコール依存症から抜け出したいと願っている症例に限って投与することが望ましいと考えられた。

結 語

まれなシアナミド-エタノール反応による重篤なショックをきたした症例を経験した。シアナミドは比較的安全な薬として知られていたものの、アルコール摂取により時にシアナミド-エタノール反応による重篤な副作用を示すことが近年報告されている。これらの治療には昇圧薬としてアドレナリンもしくはノルアドレナリンが選択されるべきであり、またシアナミドはその適応基準についてはしっかりと吟味し、慎重に投与することが重要であると考えられた。

【文 献】

- 1) Hald J, Jacobsen E : A drug sensitizing the organism to ethyl alcohol. *Lancet* 1948 ; 2 (6539) : 1001-4.
- 2) Shirota FN, DeMaster EG, Nagasawa HT : Studies on the cyanamide-ethanol interaction : Dimethylcyanamide as an inhibitor of aldehyde dehydrogenase in vivo. *Biochem Pharmacol* 1982 ; 31 : 1999-2004.
- 3) 石山生也, 富岡秀人, 小倉崇以, 他 : シアナミド-エタノール反応にてショックを呈した1例. *中毒研究* 2011 ; 24 : 169 (抄録).
- 4) 田原順雄, 津谷恒夫, 小野彰史, 他 : 重篤なシアナミド-エタノール反応をきたした1症例. *杏林医会誌* 1983 ; 14 : 189-93.
- 5) 森脇龍太郎, 山口充, 中田一之 : シアナミド ; シアナミド-エタノール反応の概要と診療. *救急医学* 2009 ; 33 : 423-6.
- 6) 中島研, 角本眞一, 川島正章, 他 : 飲酒後にショックとなり救急搬送され、後に嫌酒薬によるシアナミド-アルコール反応と判明した症例. *日臨救急医会誌* 2007 ; 10 : 281 (抄録).
- 7) 伊藤宏保, 須崎伸一郎, 勝見敦, 他 : シアナミド・アルコール反応によるショックの一例. *日救急医会誌* 2010 ; 21 : 620 (抄録).
- 8) 井上顕治, 小林道生, 加藤浩貴, 他 : シアナミド-アルコール反応によりショックを来した2症例. *日救急医会誌* 2011 ; 22 : 462 (抄録).
- 9) Kojima T, Nagasawa N, Yashiki M, et al : A fatal case of drinking and cyanamide intake. *Nihon Hoigaku Zasshi* 1997 ; 51 : 111-5.
- 10) Ho MP, Yo CH, Liu CM, et al : Refractive hypotension in a patient with disulfiram-ethanol reaction. *Am J Med*

Sci 2007 ; 333 : 53-5.

- 11) Motte S, Vincent JL, Gillet JB, et al : Refractory hyperdynamic shock associated with alcohol and disulfiram. Am J Emerg Med 1986 ; 4 : 323-5.
- 12) Moller LM, Pedersen B : High-dose adrenaline in the

treatment of severe hypotensive crisis caused by a disulfiram-ethanol reaction. Ugeskr Laeger 1990 ; 152 : 2437-8.

- 13) Fuller RK, Gordis E : Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? Addiction 2004 ; 99 : 21-4.

要旨

シアナミドは抗酒薬として一般に広く使用されている。しかしながら、シアナミド内服中に飲酒すると時折重篤なシアナミド-エタノール反応を示す。今回シアナミド-エタノール反応によるショックを呈した1例を報告する。

症例は73歳、男性。シアナミド内服中飲酒し、呼吸困難にて救急搬送された。来院時ショック状態であり、輸液とアドレナリン0.3 mgの筋肉内注射を施行した。しかしながら状態は改善せず収縮期血圧が30 mmHg台まで低下

したため、大量のアドレナリン持続静脈注射を実施しショックから離脱した。ショックを伴うシアナミド-エタノール反応の治療にはアドレナリン、ノルアドレナリンが選択されるべきであり、ドパミンは効果に乏しい。近年、国内でも重篤なシアナミド-エタノール反応の報告が散見されており、これらの症例に関する臨床検討も併せて考察する。