

症 例 短 報

コルヒチンの過量服用により
急速な経過で死亡した1例松吉 健夫¹⁾, 佐々木庸郎¹⁾, 山口 和将¹⁾, 小島 直樹¹⁾
稲川 博司¹⁾, 岡田 保誠¹⁾, 仲 則 和²⁾¹⁾ 公立昭和病院救命救急センター²⁾ 同薬剤部

原稿受付日 2014年6月27日, 原稿受領日 2015年5月9日

はじめに

コルヒチンは、痛風発作やバーチェット病などの治療薬として使用されている。自然界ではイヌサフランやグロリオサなどの植物にも含有されており、山芋などと間違えて摂取し、中毒をきたす物質として知られている¹⁾。致死量の服用により72時間以内に死亡するといわれる²⁾が、服薬から8日で死亡した例も報告³⁾されている。今回われわれは、致死量のコルヒチンを摂取後に独歩で来院し、60時間という短い経過で死亡した症例を経験したので報告する。

I 症 例

患者：25歳，女性。身長163 cm，体重100 kg。

既往歴：双極性障害の治療を受けていた。また、バーチェット病疑いにて別の医師よりコルヒチンが処方されていたが、この医師は患者が双極性障害を有していることを認識していた。

現病歴：インターネットでイヌサフランを誤食して死亡したケースを読み、同成分のコルヒチンを飲んでも死ぬと考え、コルヒチン0.5 mg錠を177錠(0.885 mg/kg)服用した。その後、過量服用したことを後悔し、服用から4時間後に独歩で当院救急外来を受診した。

来院時現症：意識清明，血圧176/100 mmHg，心拍数72/min(整)，呼吸数18回/min，SpO₂98%(大気)，体温37.4℃。血液検査では特記すべき異常値

を認めなかった。

経過：服用から時間が経過していたものの、胃管を挿入すると薬塊と思われる内容が吸引されたため、胃洗浄を2Lのみ施行した。続けて活性炭を投与したが、嘔吐してしまい、有効ではなかった。集中治療室に収容し、経過観察したところ、服用7時間後より腹痛、嘔吐を生じ、また頻回の水様性下痢を認めるようになった。さらに膀胱温で39℃台に達する発熱も生じ、血圧は保たれていたものの血液濃縮が進行したことから、細胞外液補充液を当初の200 mL/hrから300 mL/hrに増量した。服用10時間後に動脈圧ラインと中心静脈カテーテルを挿入し、モニタリングを強化した。しかし、その後も尿量は0.5 mL/kg/hr程度であり、呼吸も酸素10 L/min投与下で動脈血酸素分圧70 mmHgと悪化したため、服用32時間後に気管挿管し、人工呼吸管理を開始した。入院時および32時間後の胸部X線写真をFig. 1a, bに示す。同時期より臓器障害も顕在化し、disseminated intravascular coagulation(以下DIC)による血小板の減少やプロトロンビン時間の延長を認めたため、トロンボモジュリンアルファ，ナファモスタットメシル酸塩とともに、新鮮凍結血漿，濃厚血小板を投与した(Fig. 2)。

挿管後は血圧が低下傾向であり、循環血液量減少が示唆されたので、輸液をさらに増量した。細胞外液補充液500 mL/hrに加えて血液製剤を投与することで血圧は維持できたが、乳酸値は徐々に上昇し、

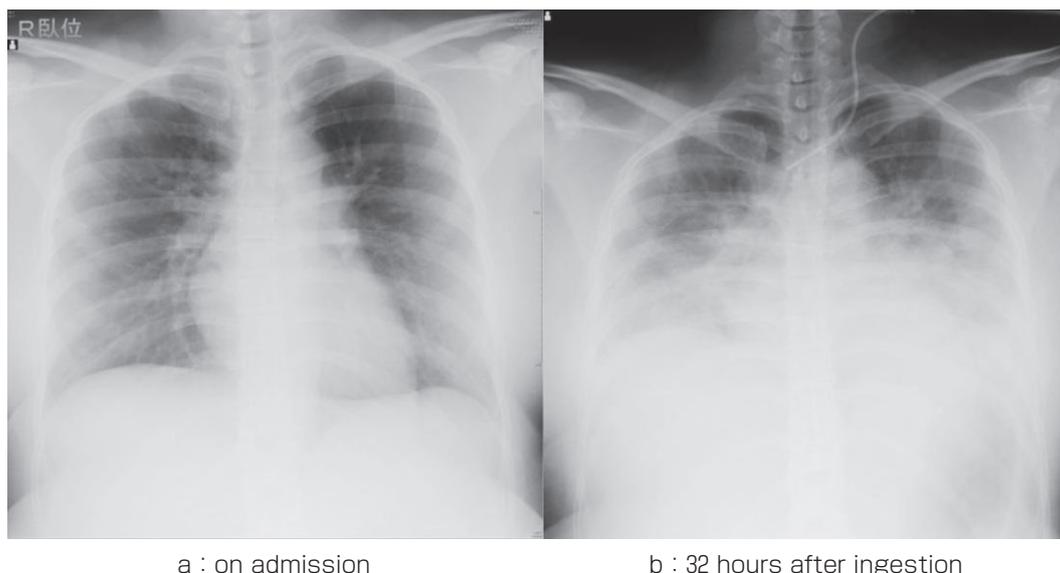


Fig. 1 Chest radiograph

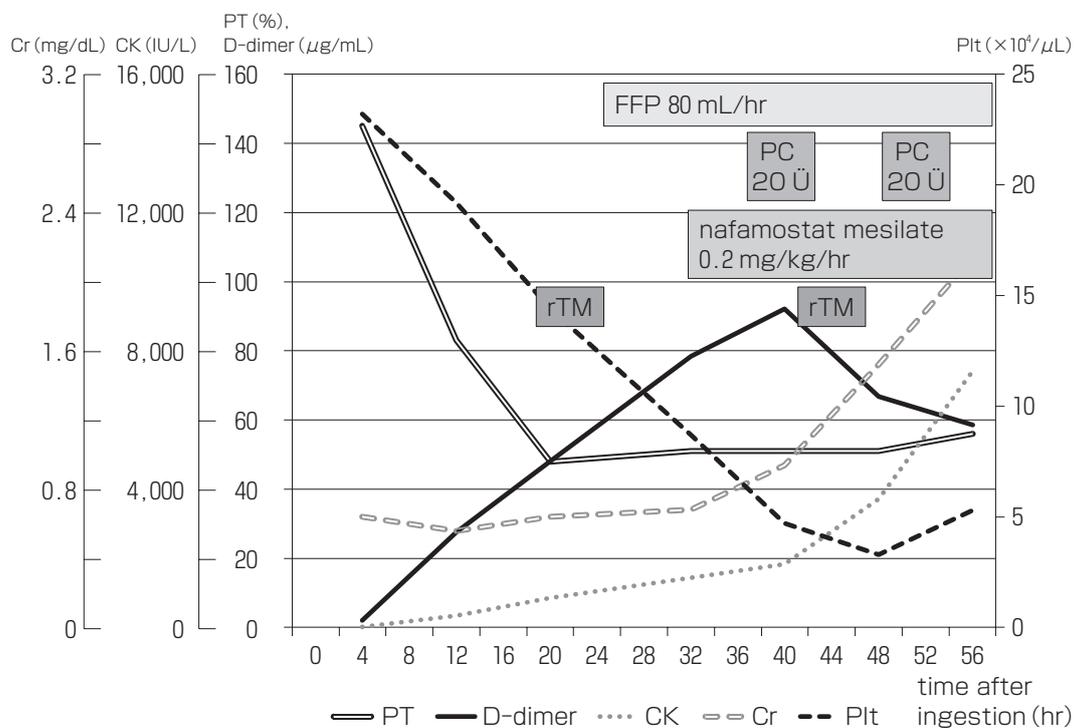


Fig. 2 PT, D-dimer, CK, Cr and Plt levels and treatment after ingestion of colchicine

PT : prothrombin time, CK : creatine kinase, Cr : creatinine, Plt : platelet, FFP : fresh frozen plasma, PC : platelet concentrate, rTM : trombomodulin alfa

服用45時間後には7.9 mmol/Lとなった。この頃に急激に尿量が低下し、無尿となった。膀胱内圧を測定すると21 mmHgであり、腹部コンパートメント症候群をきたしていると考えた。血液製剤を投与しながらも凝固障害が進行しており、外科的介入は行わなかった。依然として循環血液量は減少していたが、やむなく輸液を減量し、血圧低下に対してはカテコラミンを投与することにした。しかし、ノル

アドレナリン1.5 µg/kg/minまで増量しても、まったく反応は得られず、服用60時間後に多臓器不全にて死亡した。なお、服用4時間後(来院時)の血清、および尿検体でのコルヒチン濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定すると、それぞれ26.0 ng/mL, 265.0 ng/mLであった。

なお、濃度測定は以下の方法で行った。コルヒチン0.5 mg錠2錠を精製水に溶解し、25, 50,

100 ng/mL の濃度を調製した。血清はアセトニトリルにて 3 倍に、尿は原尿を精製水に 10 倍希釈したものをアセトニトリルにて 3 倍希釈した。これらをもとに、絶対検量線法を用いて濃度を求めた。マトリックス効果については検討していない。

II 考 察

コルヒチンは細胞内の微小管に選択的に結合し、細胞分裂や増殖を障害する。このため、ターンオーバーの早い細胞・臓器ほど障害を受けやすく、過量服用した場合には、消化器症状や骨髄抑制がまず起こる⁴⁾。本症例でも、腹痛、嘔吐、下痢といった症状が初めにみられている。続いて、腎障害、肝障害、DIC、acute respiratory distress syndrome (以下 ARDS) などの多臓器不全が生じる⁴⁾。本症例では、これらの臓器不全に加えて、循環血液量減少が顕著であり、多量の輸液負荷を要した。これは、下痢症状のみでは説明困難であり、著しい血管透過性亢進があったためと思われるが、その機序は不明である。この結果、ARDS の悪化、腹部コンパートメント症候群の出現につながり、最終的には多臓器不全で死亡したと考えられた。

一般にコルヒチンの致死量は 0.5 mg/kg とされ、0.8 mg/kg 以上の服用でほぼ 100% 死亡するといわれている⁴⁾。しかし、過去の報告例では、1 mg/kg を超える服用で生存している報告²⁾⁵⁾ もあれば、7~26 mg といった比較的少量の服用で死亡した報告⁴⁾ もある。一方、血中濃度を測定した報告は少ない。Usumoto ら⁵⁾ は、健常成人がコルヒチン 1 mg を内服した場合、血中濃度のピークは 30~120 分後に 3.23 ± 1.73 ng/mL を示したと報告している。また、1 mg/kg を服用した症例の 2 時間後の血中濃度は 48.8 ng/mL であったとも報告している。本症例での血中濃度のピークは服用 4 時間後の 26.0 ng/mL より高値であった可能性がある。なお、血中に比して尿中濃度が高いことについては、過去にも報告されている⁶⁾。

コルヒチン中毒に対しては、特異的な治療法はなく、対症療法が中心となる。コルヒチンの分布容積は 2.2 L/kg と大きく、また蛋白結合率も 50% と高

いため、血液浄化療法は有効ではない⁵⁾。海外では、コルヒチンモノクローナル抗体の有効性が報告されているが、わが国では使用できない。服用後できる限り早期の胃洗浄、活性炭の繰り返し投与が現実的な対応であり、続いて多臓器不全に対する集学的な治療を行う。一般に服用 7 日以降は回復期とされており⁴⁾、この時期までの治療の成否が生命予後を決めることになると思われる。本症例においては、独歩で来院したという初療時の印象にとらわれ、初期治療が不十分であった可能性がある。特異的な治療がないことを考慮し、鎮静、気管挿管下に活性炭の繰り返し投与を行うべきであった。コルヒチン中毒においては、本症例のように急速な経過をたどる場合があることに留意し、初療時の症状にかかわらず、積極的な治療を行う必要があると考えられる。

結 語

致死量のコルヒチンを過量服用した症例に対し、集学的治療を行ったが、60 時間という急速な経過で死亡した。精神疾患を有し、自殺企図の可能性のある患者に対するコルヒチンの処方には細心の注意を要すると考えられる。

[利益相反]

本論文に報告すべき利益相反はない。

【文 献】

- 1) 井出直仁, 鈴木あゆ美, 鈴木恵理子, 他 : グロリオサ (*Gloriosa superba*) の誤食によるコルヒチン中毒の 1 症例. 中毒研究 2010 ; 23 : 243-5.
- 2) Iosfina I, Lan J, Chin C, et al : Massive colchicine overdose with recovery. Case Rep Nephrol Urol 2012 ; 2 : 20-4.
- 3) Mline ST, Meek PD : Fatal colchicine overdose : Report of a case and review of the literature. Am J Emerg Med 1998 ; 16 : 603-8.
- 4) Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al : Colchicine poisoning : The dark side of an ancient drug. Clin Toxicol 2010 ; 48 : 407-14.
- 5) Usumoto Y, Hifumi T, Nobuaki K, et al : A survival case of colchicine intoxication following ingestion of a lethal dose. 中毒研究 2010 ; 23 : 303-8.
- 6) Kintz P, Jamey C, Tracqui A, et al : Colchicine poisoning : Report of a fatal case and presentation of an HPLC procedure for body fluid and tissue analyses. J Anal Toxicol 1997 ; 21 : 70-2.