

## 症 例 報 告

# 重篤な乳酸アシドーシスを呈したアクリルアミド 経口急性中毒の1救命例

奥田 和功

大阪府立中河内救命救急センター

原稿受付日 2018年6月11日, 原稿受領日 2018年11月28日

## Acute poisoning from acrylamide oral ingestion with severe lactic acidosis : Report of successful treatment

Kazunori Okuda

Osaka Prefectural Nakakawachi Medical Center of Acute Medicine

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2019 ; 32 : 71-75)

Chronic acrylamide poisoning often leads to peripheral nerve neuropathy, while reports of acute poisoning are rare despite its critical nature. A woman in her 20s attempted suicide by ingesting 80 mL of a 75% acrylamide solution. She began vomiting half a day later and was transported to the author's center 18 hours after ingestion, with visual and auditory hallucinations. Severe metabolic acidosis was found with a plasma lactate level of 12.3 mmol/L, thus continuous hemodialysis without fluid removal was started under massive crystalloid fluid infusion and mechanical ventilation. Lactate was decreased and hemodialysis finished on day 2, with extubation performed on day 5, though neurological disturbances continued, including hallucinations and dysphagia symptoms induced by ataxia. Following residual symptom improvement, she began eating well on day 11 and was discharged on day 18, with no convulsive seizures or gastrointestinal symptoms throughout hospitalization. Acrylamide concentration in serum was 12,700 ng/mL upon admission with hallucinations, then rapidly decreased according to its biological half-life. Acute acrylamide poisoning can cause critical circulatory failure along with severe lactic acidosis, leading to neurological disturbances. Prompt intensive care with mechanical ventilation and continuous hemodialysis soon after onset of neurological disturbances was successful in this case.

**Key words** : continuous hemodialysis, suicide attempt, hallucination, ataxia, gel electrophoresis

### はじめに

アクリルアミドは分子量が71.08で常温では固体として存在し、粉末や水溶液は無色無臭であるが、皮膚や粘膜に対する刺激性を有するとされる。工業

著者連絡先：奥田 和功  
大阪府立中河内救命救急センター  
〒578-0947 大阪府東大阪市西岩田3-4-13

用品の原料として用いられるほか、重合化させ核酸などの電気泳動の支持体として用いられる。慢性中毒では末梢神経障害などを呈することが知られているが<sup>1)</sup>、急性中毒の報告は少ない。経口摂取では概ね半日の時間経過で中枢神経症状を呈し全身間代性痙攣へと悪化して、高度の代謝性アシドーシスを伴ったショック状態に陥るとされ、なかには死亡例も報告されている<sup>2)3)</sup>。

今回、急性中毒による中枢神経症状発現後、速やかに人工呼吸管理や持続的血液透析などの集中治療を開始し良好な転帰が得られたので、本人と保護者の同意を得て報告する。

## I 症 例

**患 者**：20歳代、女性。

**既往歴**：とくになし。

**現病歴**：自宅で75%アクリルアミド水溶液約80 mLを自殺目的に内服した。半日後に嘔吐が出現し、幻覚を伴った状態で内服から約18時間後に当センターに救急搬送となった。理系の大学を卒業しており、本人申告により研究室からアクリルアミドを持ち出したことを聴取できた。

**来院時現症**：意識レベルはGlasgow Coma Scale : E4V4M6であり、体動が激しく不穏状態を呈していた。また、「蛇が這っている」「電話がかかってきた」といった独語があり、幻視や幻聴が認められた。瞳孔径は両側3.5 mmで対光反射あり、血圧100/42 mmHg、脈拍数112/min・整、SpO<sub>2</sub> 100% (室内気)、呼吸数31/min、体温36.7℃であった。

**来院時検査所見**：乳酸値が12.3 mmol/L、base excess -10.6 mEq/Lと高度の代謝性アシドーシスを伴い、PaCO<sub>2</sub>が19.4 mmHgと呼吸性に代償され、室内気でpHが7.403、PaO<sub>2</sub>は124 mmHgであった。生化学検査では総ビリルビンの1.31 mg/dL以外は正常値であった。白血球数は9,060/mm<sup>3</sup>と上昇していたが、その他の血算、凝固検査は正常であった。また、来院時の頭部と体幹の単純computed tomography (以下、CTと略す)では著しい異常所見は認めなかった。

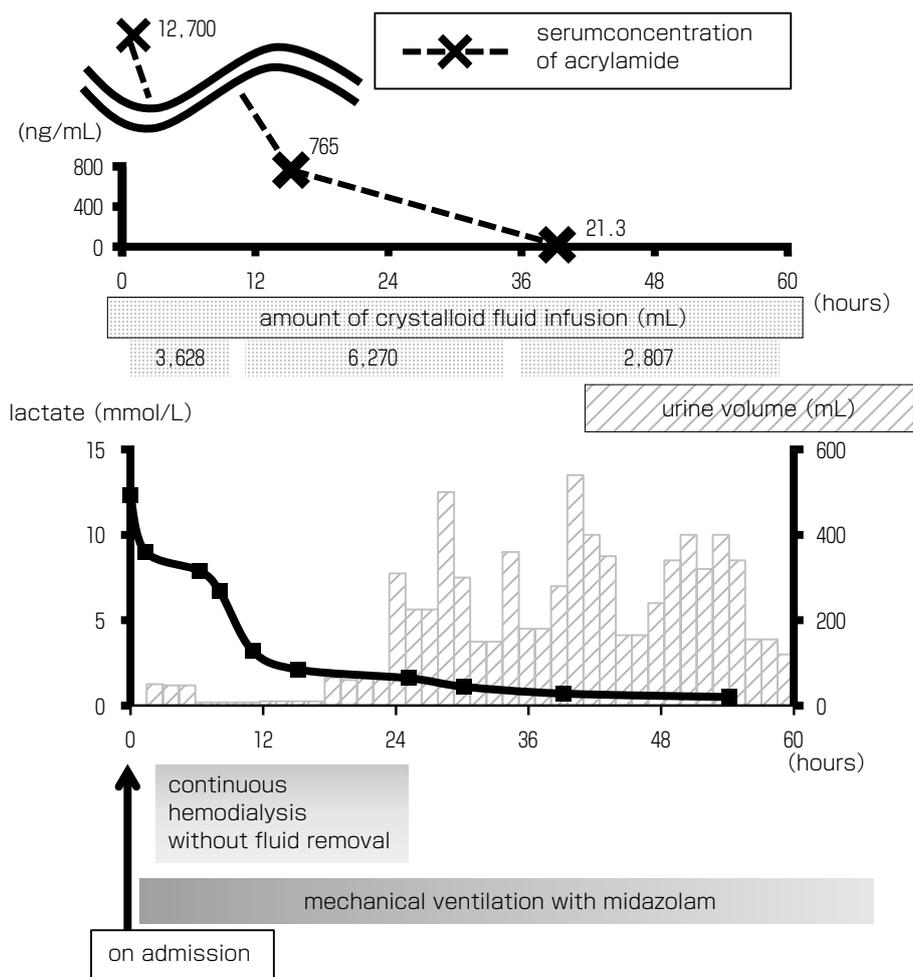
**初期治療経過**：アクリルアミドにより全身間代性痙攣を伴ったショックに陥る可能性が考えられたため、持続的血液透析などの集中治療が必要と判断した。幻覚や不穏で体動が激しく鎮静する必要があるため、人工呼吸管理を導入した。抗痙攣作用を期待してミダゾラム静注により鎮静し、ロクロニウム臭化物を併用して気管挿管した。胃管から内容物は回収できなかったが、アクリルアミドの消化管除染を目的にクエン酸マグネシウム下剤と活性炭を投与した。

**入院後経過**：代謝性アシドーシスの改善を目的として、搬入から約3時間半後に持続的血液透析を開始した。人工呼吸中の鎮静は、ミダゾラムとブプレノルフィン塩酸塩を用いた。初回導尿では濃縮尿が20~30 mLであり、その後も細胞外液補充液の負荷に反応せず尿量は少なく、第1病日約9時間の尿量は195 mLであった。第2病日にかけてアシドーシスは順調に改善し、同日透析終了前から尿量が増加し(**Fig. 1**)、呼吸循環動態は安定していた。第4病日に頭部のmagnetic resonance imaging (以下、MRIと略す)を撮影したが、異常所見は認めなかった。38℃前後の発熱が継続していたが、以降は解熱傾向となった。代謝性アシドーシスが改善し尿量が得られ、血液透析が必要なかったため、鎮静および抗痙攣療法としてのミダゾラムも終了し、第5病日に人工呼吸器を離脱し抜管した。幻視や幻聴といった中枢神経症状や失調に伴う嚥下障害が確認されたが徐々に改善し、第11病日から食事摂取可能となった。入院経過中に痙攣や消化器症状は認めず、第18病日に自宅退院となった。

経過中の血清や尿の検体で液体クロマトグラフィータンデム質量分析法(LC/MS/MS法)を用い、アクリルアミド濃度を測定した。来院時の血清中アクリルアミド濃度は12,700 ng/mLであり、搬入から約15時間後の値が765 ng/mL、約39時間後の値が21.3 ng/mLであった(**Fig. 1**)。また、初回導尿における尿中アクリルアミド濃度は、27,900 ng/mLであった。

## II 考 察

アクリルアミドは経口、経皮、吸入により速やか



**Fig. 1 Clinical course of the patient**

Plasma lactate level was decreased with intensive care including massive crystalloid fluid infusion, mechanical ventilation with midazolam, and continuous hemodialysis without fluid removal. Urine volume was increased at the end of hemodialysis. Serum acrylamide concentration showed a rapid decrease throughout hospitalization according to the biological half-life of acrylamide.

に吸収されるが、体内での代謝排泄は明確にされておらず、知り得る情報はそのほとんどが動物実験に基づく。皮膚、血液、肝臓、筋肉、脳、脊髄など広範囲に分布することが解明されており<sup>4)</sup>、生体内における分布容積は大きいと考えられる。これに関して、本症例の来院時と搬入15時間、および39時間後の血清中アクリルアミド濃度の推移が、薬物動態学的には1-コンパートメントモデルの一次消失速度式  $C(t) = C_0 e^{-kt}$  (消失速度定数  $k=0.16$ ) に合致し、このことを裏づけている。アクリルアミドはシトクロム P450 で酸化されることにより、グリシドアミドへ代謝される。アクリルアミドおよびグリシドアミドはともに肝臓でグルクロン酸抱合を受けること

で、前者は大部分が尿中に排泄され<sup>5)</sup>、後者はこれにより解毒される<sup>6)</sup>。前者の生物学的半減期は5時間未満と短く、後者を含む代謝産物は7日前後とされ、2相性の消失が示されている<sup>4)5)</sup>。なお、前出の本症例における一次消失速度式から導き出されるアクリルアミドの半減期は4.3時間であった。

アクリルアミドは慢性および亜急性中毒において神経障害性が指摘されているが<sup>1)7)</sup>、急性毒性については十分に解明されていない。経口中毒の報告で摂取量が明記されているものは数えるほどしかなく、2012年の朱ら<sup>3)</sup>による13gを摂取した死亡例では、幻覚や不穏といった中枢神経症状から全身間代性痙攣を伴ったショックへと悪化したことが報告されて

いる。実験動物による半数致死量は 100~200 mg/kg とされており、これを単純にヒトに置き換え体重 50 kg の本症例にあてはめると、5~10 g の経口摂取に相当することになる。本症例では、本人申告によって搬入時にアクリルアミドと知り得たものの、当初は不穏や幻覚のため内服量は不明であった。抜管後の問診により 75% 水溶液約 80 mL と判明したが、約 60 g のアクリルアミドに相当するため、重篤な症状を引き起こす致死的な量であったと考えられる。

アクリルアミドは皮膚や粘膜に対する刺激性や腐食性を有し、皮膚紅斑や粘膜浮腫を生ずるとされる。しかし、本症例では来院時 CT 上腸管粘膜の腐食や壊死を示唆する所見はなく、経過中に消化器症状はほとんど認めなかった。アクリルアミドの接触障害性は実は腐食性と称するほどではなく、75% 水溶液においても刺激性程度にとどまるものとする。未報告であるが、筆者が過去に経験したアクリルアミド 33 g を摂取し死亡した剖検症例では、消化管の壊死所見は認められず、脳全体の軟化と浮腫、および小脳プルキンエ細胞の変性が認められた。本症例で第 4 病日に撮影した頭部 MRI では小脳を含め異常は捉えられなかったが、この小脳変性の剖検所見が、今回抜管後に確認された失調に伴う嚥下障害や、亜急性中毒で報告される失調症状<sup>7)</sup>の根拠となると考えられた。すなわち、本中毒の神経障害性は本症例では可逆的であったが、致死的となれば細胞変性をも生じ得ることを示唆している。

慢性中毒において、職場環境中の吸入濃度が測定され<sup>1)</sup>、亜急性中毒において飲用水中の濃度が測定されている<sup>7)</sup>。しかし、人体における血清中濃度に関する報告はなされていない。本症例では、中枢神経症状が出現した来院時の血清中アクリルアミド濃度を知ることができ、入院経過中に 5 時間未満という半減期に沿った値で急激に低下していたことが明らかとなった (Fig. 1)。致死量のアクリルアミドを内服し、来院時の血清中濃度が上昇していたため、もし血液透析を含む集中治療の導入が遅れ、先に引用した症例報告経過<sup>3)</sup>のように循環不全まで生じてしまっていたら、生体の正常な代謝排泄が機能せず、

生物学的半減期が成立しなかったはずである。同報告で中枢神経症状発現後に輸液を行って経過観察がなされているが、そのさらに 7 時間後にショック状態に至り、救命不可能な状態に陥ったことが示されている。

本症例に血液透析を導入した目的は、高度の代謝性アシドーシスを改善することであり、効果を得る結果となったわけであるが、アクリルアミドは生体内分布容積が大きいと考えられることから、血液透析による除去効果には疑問が残る。また、来院時の尿中アクリルアミド濃度から、代謝を受けずに尿中へ速やかに排泄されていたことが確認できた。しかし、血液透析開始時は濃縮尿で尿量は少なく (Fig. 1)、本症例経過を振り返るとアクリルアミドが尿中自然排泄のみで除去されたとは考え難い。一方で、神経毒性が指摘<sup>5)</sup>されている代謝産物グリシドアミドは低分子物質であり、アクリルアミドより半減期が長く体内にとどまることから、血液透析が奏効し急性毒性が軽減された可能性が考えられる。ただし、グリシドアミドの急性毒性の機序は解明されておらず、神経毒性において神経終末部における複数の蛋白質の構造や機能変化をもたらすことが指摘されているに過ぎない<sup>5)</sup>。本中毒では、中枢神経症状発現後に急激な循環不全の経過をたどる際、代謝産物グリシドアミドによる細胞毒性が作用し、乳酸アシドーシスをきたしている可能性がある。

アセトアミノフェン中毒の治療薬 N-アセチルシステインが、本中毒の治療に用いられた症例報告がある<sup>2)</sup>。アクリルアミドを 30 g 内服したにもかかわらず、同薬剤を含む速やかな治療が奏効しており、グルクロン酸抱合を促進することで解毒作用を増強したと考えられる。したがって、本症例では用いなかったが、速やかに N-アセチルシステインを投与することで治療の効果が得られる可能性が高い。

本症例では幻覚を伴いながらも搬入時にアクリルアミドの経口摂取を問診で知ることができた。もし知り得なくとも、『ゲル電気泳動』の原料であることから、問診や情報収集によりこのキーワードを得ることは重要である<sup>8)</sup>。アクリルアミド中毒を疑って速やかな治療に結びつけることで、救命につながる

る可能性が高くなるからである。特異的な治療として、鎮静や抗痙攣療法を目的とした人工呼吸管理に加え、血液透析やN-アセチルシステインの投与が考えられる。無色無臭のため経口摂取につながりやすく、取り締まりや啓発、周知するなどにより一層の防止措置を図る必要がある。

## 結 語

アクリルアミドの経口摂取により、高度の乳酸アシドーシスを呈した急性中毒の症例を経験した。中枢神経症状発現後、速やかに人工呼吸管理や持続的血液透析などの集中治療を開始し、良好な転帰が得られた。

[利益相反]

本論文の投稿にあたり、開示すべき利益相反はない。

## 【文 献】

- 1) 内藤裕史：アクリルアミド. 中毒百科；事例・病態・治療, 改訂第2版, 南江堂, 東京, 2001, pp57-8.
- 2) Mohammadi AB, Noshad H, Ostadi A, et al : Successful treatment of acute lethal dose of acrylamide poisoning. *Iranian Journal of Toxicology* 2015 ; 28 : 1284-6.
- 3) 朱祐珍, 渥美生弘, 瀬尾龍太郎, 他 : アクリルアミドによる急性中毒の1例. *日救急医学会誌* 2012 ; 23 : 304-8.
- 4) Miller MJ, Carter DE, Sipes IG : Pharmacokinetics of acrylamide in Fisher-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982 ; 63 : 36-44.
- 5) 松岡雅人 : アクリルアミドによる末梢神経障害. *末梢神経* 2005 ; 16 : 55-9.
- 6) Dixit R, Mukhtar H, Seth PK, et al : Conjugation of acrylamide with glutathione catalysed by glutathione-S-transferases of rat liver and brain. *Biochem Pharmacol* 1981 ; 30 : 1739-44.
- 7) Igisu H, Goto I, Kawamura Y, et al : Acrylamide encephaloneuropathy due to well water pollution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975 ; 38 : 581-4.
- 8) Mehrhof F, Joerres A, Dietz R, et al : A message in a bottle : A case report. *Crit Care* 2008 ; 12 : 411.

## 要旨

アクリルアミド慢性中毒は末梢神経障害などで知られるが、致死的である急性中毒の報告は少ない。20歳代の女性が75%アクリルアミド溶液約80 mLを自殺目的で飲んだ。半日後に嘔吐し、18時間後に幻視幻聴を伴い救急搬送された。乳酸値12.3 mmol/Lと代謝性アシドーシスは高度で、人工呼吸下に細胞外液補充液を負荷、除水なしで持続的血液透析した。乳酸値は改善し、翌日透析終了した。第5病日抜管後、幻覚や失調に伴う嚥下障害を認めたが、

中枢神経症状は改善し、第11病日から食事が可能となった。入院中に痙攣や消化器症状はなく第18病日に退院した。血清アクリルアミド濃度は幻覚での搬入時が12,700 ng/mLで、生物学的半減期に沿って経過中急速に低下した。アクリルアミド急性中毒は中枢神経症状に続き急激な乳酸アシドーシスを伴う循環不全となる。本症例では人工呼吸や持続的血液透析の集中治療を速やかに開始し、良好な転帰が得られた。