

症 例 報 告

意識障害と遷延する高血圧を呈した
急性メラトニン中毒の1例

宮本 和幸¹⁾, 光本(貝崎)明日香²⁾, 渡邊 円香²⁾, 栗屋真理子³⁾,
渡邊 徹³⁾, 佐々木 純¹⁾, 林 宗貴¹⁾

¹⁾昭和大学藤が丘病院救急医学科

²⁾昭和大学薬学部毒物学部門

³⁾昭和大学薬学部病院薬剤学講座/昭和大学藤が丘病院薬局

原稿受付日 2018年3月28日, 原稿受領日 2019年2月15日

A case of melatonin overdose induced consciousness disturbance and
prolonged hypertension

Kazuyuki Miyamoto¹⁾, Asuka Kaizaki-Mitsumoto²⁾, Madoka Watanabe²⁾, Mariko Awaya³⁾,
Toru Watanabe³⁾, Jun Sasaki¹⁾, Munetaka Hayashi¹⁾

¹⁾Department of emergency medicine, Showa University Fujigaoka Hospital

²⁾Division of Toxicology, Showa University School of Pharmacy

³⁾Department of Pharmacy, Showa University Fujigaoka Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2019 ; 32 : 386-389)

A 37-year-old woman was transferred to our hospital with consciousness disturbance. She had taken 600 mg melatonin intentionally. Mild redness was found on her face on arrival. After admission, the redness worsened and progressed to her anterior chest and lower extremities. An elevated systemic blood pressure (SBP), tremor and perspiration also appeared. Her consciousness level gradually improved 6 hr after arrival, and the SBP improved 29 hr after arrival. The serum concentration of melatonin was 1,509.56 ng/mL at arrival. A large dose of melatonin reportedly induces a hypnotic effect without time dependence. In our case, the serum melatonin level was extremely high and induced consciousness disturbance. Melatonin has the vasoconstrictor effect for the vascular smooth muscle. Otherwise, it activates nitric oxide synthase with the vascular endothelial cells, and the blood pressure usually decreases. However, in our case, prolonged hypertension was seen. For this reason, highly-concentrated melatonin induced strong vasoconstriction for the vascular smooth muscle. Melatonin is a relatively safe agent. However, large dose of melatonin intake may induce the unexpected symptoms, therefore, we have to pay careful attention and monitor in such cases.

Key words : melatonin, prolonged hypertension, consciousness disturbance

はじめに

メラトニンは不眠, ストレス, 時差ぼけなどに用いられ, 米国では健康食品として容易に入手が可能である。メラトニンの摂取は比較的安全性が高いと

著者連絡先: 宮本 和幸
昭和大学藤が丘病院救急医学科
〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30
E-mail : k-miyamoto@med.showa-u.ac.jp

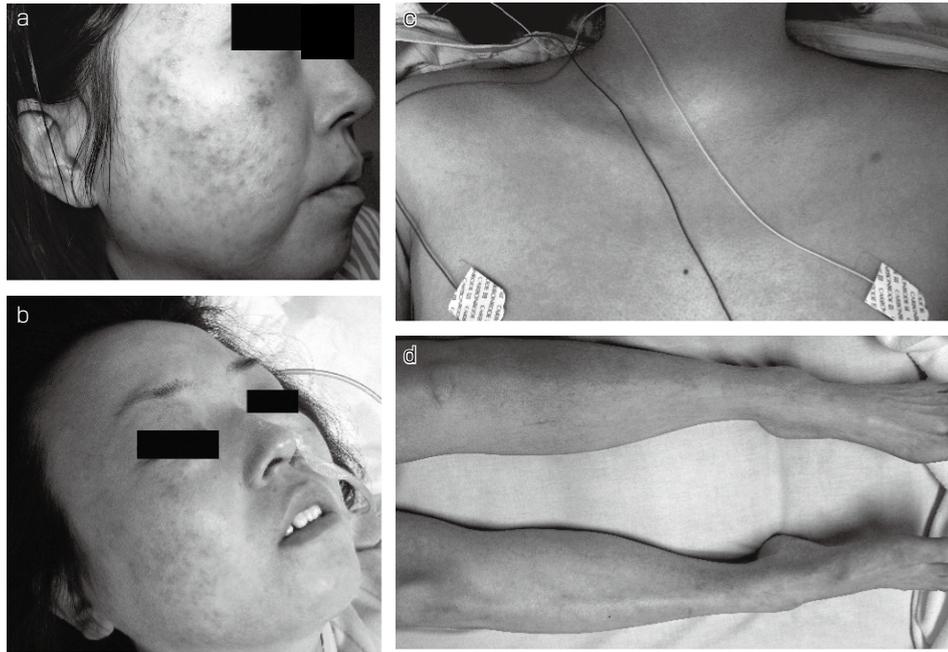


Fig. 1 Skin findings of the face, pericardial area and lower extremities

a : Skin findings of the face on arrival
Mild redness was found on her face.

b~d : Skin findings of face, anterior chest and lower extremities after admission
After admission, the redness worsened and progressed to the anterior chest and lower extremities.

されているが、通常よりも多くのメラトニンを内服したことで意識障害を呈した症例も報告されている¹⁾。今回、多量のメラトニン摂取後に意識障害と遷延する高血圧を呈した急性メラトニン中毒の1例を経験したので報告する。

I 症 例

患 者：37歳，女性。

既往歴・併存症：子宮腺筋症。

内服薬：なし。

主 訴：意識障害。

現病歴：2年前の死産をきっかけに気持ちが落ち込むことが多くなり、自身の手首を切るなどの自傷行為を繰り返していた。昼になっても自室から出てこないため、母親が室内を確認したところ、倒れている本人を発見し救急要請した。周囲にメラトニン(10 mg/カプセル)の入っていた空瓶が転がっていた。

来院時現症と経過：身長 153 cm，体重 49.6 kg (BMI 21.2 kg/m²)。意識レベル Glasgow coma

scale (GCS) E2V2M1 (合計点 5)，瞳孔 3.5 mm/3.5 mm，対光反射 +/+，血圧 146/99 mmHg，脈拍 100 回/min，呼吸数 18 回/min，SpO₂ 100 % (room air)，体温 35.3℃であった。身体所見では、救急隊接触時には認めなかった顔面・四肢の発赤 (**Fig. 1**) を認めた。血液検査では特記すべき異常はなく，動脈血液ガス検査で乳酸値の軽度上昇 (2.33 mmol/L) を認めた。頭部・胸部～骨盤単純 CT で明らかな異常はなかった。また，尿中乱用薬物スクリーニング検査 (トライエージ DOA[®]) は陰性であった。内服から少なくとも 1 時間以上が経過していたことから，胃洗浄は行わず，経鼻胃管から活性炭と下剤を投与し，集中治療室に入室となった。

入院後経過：顔面・四肢の発赤は増悪し，前胸部にまで拡大した (**Fig. 1b~d**)。また，収縮期血圧の著明な上昇 (180/102 mmHg)，発汗，振戦が出現した。一方，体温，心拍数の上昇，幻覚，筋トーン亢進などの症状はなかった。再度実施した，血液検査においても白血球および CK の上昇はなかった。Sternbach の診断基準でセロトニン症候群の診断基

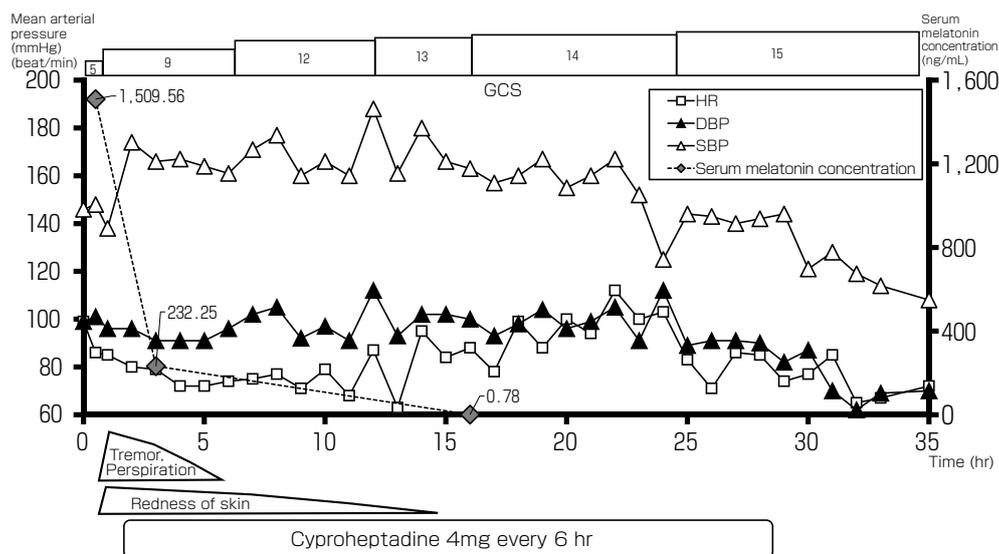


Fig 2 Changes after admission

The consciousness level improved 6 hr after arrival. The blood pressure recovered to the normal level 29 hr after arrival.

Table 1 The serum concentration of melatonin and melatonin metabolites (30 min, 3 hr, and 16 hr after arriving at the hospital)

	30 min	3 hr	16 hr
Melatonin (ng/mL)	1,509.56	232.25	0.78
6-Hydroxymelatonin (ng/mL)	251.74	41.25	1.78
N-Acetylserotonin (ng/mL)	30.4	5.92	0.08
5-methoxytryptamine (ng/mL)	15.53	8.03	0.14

The serum concentration of melatonin was extremely high on arrival.

準は満たさないものの、メラトニン代謝産物によるセロトニン受容体刺激症状も考えられたため、シプロヘプタジン 16 mg/day の投与を行った。来院 6 時間後から徐々に意識レベル (GCS 合計点 12) は改善し、29 時間後には収縮期血圧も正常となった (Fig. 2)。来院から 32 時間後に意識レベルは清明となり、当院精神科を併診し、退院となった。意識障害改善後に本人からインターネットで個人輸入したメラトニン錠 (10 mg) を約 60 錠 (メラトニン換算にして 600 mg) を内服したことが判明した。また、メラトニン以外の薬物は一切摂取していなかった。HPLC を用いて血清中のメラトニン、メラトニン代謝産物である 6-ヒドロキシメラトニン、N-アセチルセロトニン、5-メトキシトリプタミン、セロトニン (Table 1) を測定 (来院 30 分、3、16 時間後) したところ、来院時の血清濃度は、それぞれ 1,509.56 ng/mL、251.74 ng/mL、15.53 ng/mL、検出限界濃度以下であった。

II 考 察

メラトニンは松果体でトリプトファンからセロトニンを経て合成される分子量 232 のホルモンで、血中・髄液中に分泌される。分泌されたメラトニンは主に脳に作用し、睡眠、サーカディアンリズムに影響を与えることが知られている²⁾。この分泌は明暗刺激により調節されており、血中濃度は日中では 2~10 pg/mL と低く、夜間は 100~200 pg/mL と高い³⁾。メラトニンの催眠作用は大量投与では必ずしも投与時刻に関係なくみられる。一方、少量投与における催眠作用は時刻依存性で夜間に投与したほうが強い⁴⁾。

西岡ら⁵⁾は、メラトニン 150 mg を内服し意識障害を呈した 1 例を報告している。同症例では搬入時の血清メラトニン濃度が 27.6 ng/mL であった。本症例ではメラトニンの内服量が 600 mg と多く、搬入時の血清メラトニン濃度が 1509.56 ng/mL とき

わめて高値であった。また、血清メラトニン濃度の低下に伴い意識レベルも改善していることから、メラトニンにより意識障害を呈したことが考えられた。

メラトニンは体内で主に6-ヒドロキシメラトニン、副経路として5-メトキシトリプタミンに代謝される⁶⁾。6-ヒドロキシメラトニンはメラトニン受容体のアゴニストであることから、メラトニンに加えて6-ヒドロキシメラトニンも意識障害の遷延に関与していた可能性が考えられた。

メラトニンは生理学的濃度では、血管平滑筋に対しては血管収縮作用がある。一方、血管内皮細胞に対してはメラトニン2受容体に結合し、一酸化窒素合成酵素を活性化する。結果的に、血管内皮細胞に対する作用が勝り、血管平滑筋は弛緩し、血管拡張作用により血圧が低下することが報告されている。さらに、交感神経抑制作用もあり、血中カテコラミン濃度を低下させ、心収縮力低下にも関与することが報告されている⁷⁾⁸⁾。しかし、本症例ではむしろ著明な遷延する収縮期血圧の上昇があった。この原因として、血清メラトニン濃度が1,509.56 ng/mLときわめて高値であり、高濃度のメラトニンでは血管拡張作用よりも、血管平滑筋への血管収縮作用が強く働いたことが考えられた。

また、来院後に著明な発汗、顔面・四肢の発赤、振戦などがあった。メラトニン代謝産物である5-メトキシトリプタミンはセロトニン受容体のアゴニストであり、代謝産物によるセロトニン受容体刺激作用により症状が出現した可能性を考えた。ただし、5-メトキシトリプタミンの血清濃度は来院時がピークで、その後漸減し、症状の出現時期と解離があった。これは、代謝産物の中枢での作用発現は血中濃

度の推移から遅れて生じることがあり、血中濃度のピークと症状出現が必ずしも一致しなかった可能性を考えた。

結 語

メラトニンの大量摂取後に意識障害と遷延する高血圧を呈した急性メラトニン中毒の1例を経験した。メラトニンは比較的安全な薬品であるが、大量に摂取し血清メラトニン濃度の高い症例では、遷延する意識障害、セロトニン受容体刺激作用など、通常の生理作用とは異なる症候に注意が必要である。

本論文は当院倫理委員会の承諾を受け、個人情報保護法に基づいて匿名化を行っている。また、患者から論文の出版に関する同意を得ている。本症例報告に関する利益相反はない。

【文 献】

- 1) Holliman BJ, Chyka PA : Problems in assessment of acute melatonin overdose. *South Med J* 1997 ; 90 : 451-3.
- 2) Hardeland R : Tasimelteon, a melatonin agonist for the treatment of insomnia and circadian rhythm sleep disorders. *Curr Opin Investig Drugs* 2009 ; 10 : 691-701.
- 3) Lynch HJ, Jimerson DC, Ozaki Y, et al : Entrainment of rhythmic melatonin secretion in man to a 12-hour phase shift in the light/dark cycle. *Life Sci* 1978 ; 23 : 1557-63.
- 4) 内山真 : メラトニン受容体アゴニスト. *日本臨牀* 2015 ; 73 : 1017-22.
- 5) 西岡憲吾, 井上徹英, 竹崎享, 他 : メラトニン中毒の1症例. *中毒研究* 1999 ; 12 : 301-3.
- 6) Ma X, Idle JR, Krausz KW, et al : Metabolism of melatonin by human cytochromes p450. *Drug Metab Dispos* 2005 ; 33 : 489-94.
- 7) 大林賢史, 佐伯圭吾 : メラトニンと高血圧, 動脈硬化. *アンチ・エイジ医* 2014 ; 10 : 692-6.
- 8) Pechanova O, Paulis L, Simko F : Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *Int J Mol Sci* 2014 ; 15 : 17920-37.

要旨

メラトニンは過剰摂取しても安全とされている。症例は37歳の女性で、メラトニン600 mgを摂取し、意識障害と顔面、四肢の発赤を呈して来院した。入院後、発赤は拡大し、収縮期血圧の上昇、発汗、振戦が出現した。来院6時間後から意識レベルは徐々に改善し、29時間後に収縮期血圧も正常となった。血清中のメラトニンおよびその代謝産物を測定したところ、来院時のメラトニンは1,509.56 ng/mLであった。メラトニンの催眠作用は大量投与では

投与時刻に関係なくみられる。本症例では血清メラトニン値がきわめて高値で、メラトニンによる意識障害が考えられた。メラトニンは血管平滑筋に対して血管収縮作用を有する一方、血管内皮細胞では一酸化窒素合成酵素を活性化し、血圧は低下する。本症例では遷延する高血圧を呈しており、高濃度のメラトニンによって血管収縮作用が強く出現したと考えた。メラトニンの大量摂取では、通常の生理作用とは異なる症候に注意が必要である。