

症 例 報 告

緊急薬毒物分析で診断し、ホメピゾール・血液透析が有効であったメタノール中毒の一例

吉田 暁¹⁾, 中野 賢治¹⁾, 井ノ上幸典¹⁾, 廣瀬 保夫¹⁾, 近藤 大介²⁾,
島田 祐子³⁾, 堀 寧³⁾

¹⁾新潟市民病院救命救急・循環器病・脳卒中センター

²⁾新潟市民病院腎臓・リウマチ科

³⁾新潟市民病院薬剤部

原稿受付日 2019年1月17日, 原稿受領日 2019年5月29日

Methanol poisoning diagnosed by emergency toxicological analysis and treated with fomepizole and hemodialysis : A case report

Satoru Yoshida¹⁾, Kenji Nakano¹⁾, Yukinori Inoue¹⁾, Yasuo Hirose¹⁾, Daisuke Kondo²⁾, Yuko Shimada³⁾, Yasushi Hori³⁾

¹⁾Emergency and Critical Care Medical Center, Niigata City General Hospital

²⁾Department of Nephrology and Rheumatology, Niigata City General Hospital

³⁾Department of Hospital Pharmacy, Niigata City General Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2019 ; 32 : 410-414)

A 50-year-old man with altered consciousness, emesis, and profound shock was transferred to our hospital by ambulance. He presented with a severely high anion gap metabolic acidosis of unknown etiology; we suspected acute poisoning. Rapid blood analysis for methanol and ethylene glycol was performed utilizing gas chromatography and mass spectrometry, as our focus was on conditions that are potentially treatable using antidotal therapy. The plasma methanol and formate levels at the time of admission were 91.6 and 3.4 mg/dL, respectively. Therefore, treatment with fomepizole and hemodialysis was initiated. He was subsequently discharged from the hospital without any sequelae. In this case, targeted emergency toxicological analysis and focused antidotal therapy contributed to a definitive diagnosis and guided successful treatment. Considering that the blood half-life of methanol is prolonged when fomepizole is administered, we suggest considering combination therapy with fomepizole and hemodialysis when renal dysfunction or metabolic acidosis are present.

Key words : methanol poisoning, fomepizole, hemodialysis, toxicological analysis

はじめに

急性中毒が疑われるが、原因物質が不明で治療に苦慮する例を時に経験する。多くの中毒では全身管理が治療の主体となるが、一部の中毒ではさらに解

著者連絡先：吉田 暁

新潟市民病院救命救急・循環器病・脳卒中センター
〒950-1197 新潟県新潟市鐘木 463-7

E-mail : satoru.yoshida.86@hosp.niigata.niigata.jp

毒・拮抗薬による治療が推奨される。とくにメタノール(以下 MeOH), エチレングリコール(以下 EG)中毒に関しては, 2014年よりわが国でもホメピゾールが使用可能となった。われわれは原因不明の意識障害, ショック, 代謝性アシドーシスを呈し, 診断に苦慮したが, 迅速な機器分析により確定診断し, 救命し得た MeOH 中毒の1例を経験したので報告する。

Table 1 Laboratory data on admission

CBC		Chemistry	
WBC	14.9 $10^3/\mu\text{L}$	GOT	202 IU/L
Hb	11.3 g/dL	GPT	70 IU/L
Plt	193 $10^3/\mu\text{L}$	T.Bil	0.9 mg/dL
BGA (O ₂ 10 L/min BVM)		CPK	923 IU/L
pH	6.837	Na	136 mEq/L
PaCO ₂	43.2 mmHg	K	5.5 mEq/L
PaO ₂	523.3 mmHg	Cl	101 mEq/L
HCO ₃ ⁻	7.2 mEq/L	BUN	21.7 mg/dL
BE	- 26.9 mEq/L	Cre	1.68 mg/dL
AG	27.8 mEq/L	eGFR	35
Lac	16.88 mmol/L	Glu	79 mg/dL
Triage DOA [®]		CRP	0.03 mg/dL
negative			

I 症 例

患 者 : 50 歳代, 男性。

既往歴 : 気管支喘息。

現病歴 : 搬送前日, 死にたいと発言していたとのこと。当日朝 8 時頃から嘔吐を繰り返すようになり, 家族により救急要請された。救急隊到着時, 血圧 117/77 mmHg, 心拍数 88/min。意識は JCS-10 から JCS-100 へ悪化した。補助換気が行われながら, 9 時 40 分に到着した。

来院時現症 : 血圧 92/54 mmHg, 心拍数 94/min, 呼吸数 21/min, SpO₂ 99% (O₂ 10 L/min), 体温 35.0°C, 意識状態は GCS で E1V1M4。嘔吐物は泡沫状。胸部聴診では喘鳴聴取。他に特記すべき所見を認めなかった。

検査所見 : 血液検査では, 肝酵素と CPK の上昇, 腎障害を認めた (Table 1)。動脈血液ガス分析では, anion gap (以下 AG) 開大性代謝性アシドーシスを認めた。Triage DOA[®] は陰性であった。

経 過 : 直ちに気管挿管を行い, 人工呼吸管理とした。輸液負荷を行ったがさらに血圧が低下し, ノルアドレナリン, 続けてバゾプレッシン投与も開始した (Fig. 1)。

当初より急性中毒を考えたが, 原因を特定できなかった。AG 開大性代謝性アシドーシスを認めたため, 来院時の血液について特異的な拮抗薬が存在す

る MeOH と EG の機器分析を行った¹⁾。その結果, 搬送後 3 時間の時点で, 後述のごとく中毒レベルの MeOH が検出された。また軽度酪酐レベルのエタノールも同時に検出された。

直ちにホメピゾール 1,000 mg を投与した。引き続いて, 大量輸液を行いながら血液透析を 4 時間施行した。血液透析開始後, 循環動態は次第に改善傾向となり, 昇圧剤を漸減できた。この時点でほぼ無尿で, 急性腎障害をきたしていた。

以降, 第 3 病日まで連日ホメピゾール投与と間欠的血液透析を行った。3 回目の透析後, 循環動態は安定し, 昇圧剤を終了した。その後, 腎障害に対して血液透析を第 20 病日まで継続した。また, 人工呼吸器は第 17 病日に離脱した。

軽度腎障害は残存したが, 視力障害や神経学的後遺症を認めず, 第 48 病日に独歩退院した。薬毒物摂取について本人に記憶がなく, 家族からの情報もなく, MeOH の摂取方法や量の情報は得られなかった。

II 血中 MeOH, エタノール, ギ酸の定量分析

MeOH, エタノールならびにギ酸の血中濃度を経時的に測定した。2 回目以降の測定は検体を保存し後日実施した。

血中 MeOH とエタノールの定量は, アセトニト

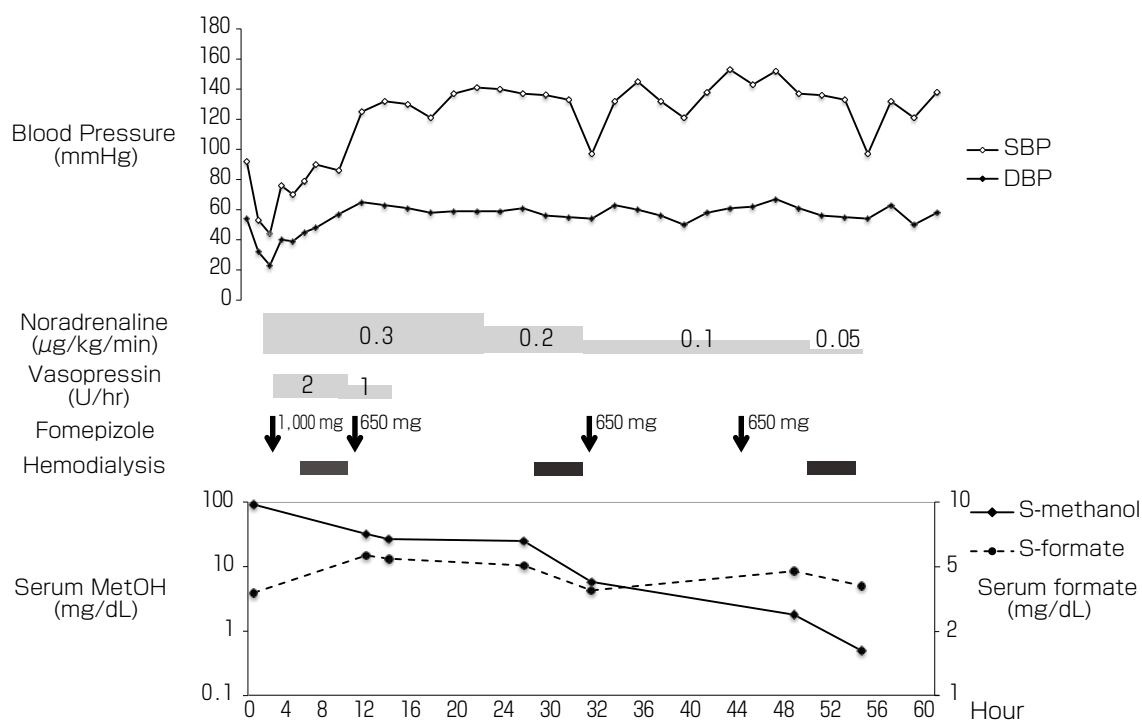


Fig. 1 Clinical course and time course of serum concentrations of methanol and formate after admission to our hospital

リルを内部基準としたヘッドスペース・ガスクロマトグラフィー/質量分析法により行った¹⁾。ギ酸についてはメチル誘導体化した後に、上記と同様に分析を行った¹⁾。

初日透析前の MeOH 濃度は 91.6 mg/dL, ギ酸濃度は 3.4 mg/dL, エタノール血中濃度は 65.9 mg/dL であった。治療中の MeOH, ギ酸の血中濃度の推移を Fig. 1 に示す。濃度は対数目盛で表している。血中 MeOH 濃度は、とくに透析を施行している間の濃度低下が顕著で、透析を実施していない間の濃度低下は緩やかであった。一方、血中ギ酸濃度は治療経過を通じて中毒レベル²⁾³⁾に達せず低値のまま推移した。また、血中エタノール濃度は透析後 4.6 mg/dL と低下していた。

III 考 察

本例は代謝性アシドーシス、ショックを呈しており、緊急分析によって MeOH 中毒と診断し、ホメピゾール、血液透析を施行し、救命できた。AG 開大性代謝性アシドーシスでは急性中毒も鑑別にあがる²⁾。本例は原因中毒物質の手掛かりはなく、診断に苦慮した。

「薬毒物分析の指針に関する提言」では、①死亡例が多い中毒、②分析が治療に直結する中毒、③臨床医から分析依頼が多い中毒、の観点から、分析が治療に有用である原因物質をあげている⁴⁾。MeOH は重症化しやすく、かつ緊急の有効な治療があるため分析対象にあげられている。本例では、本邦で入手が可能で解毒・拮抗薬のある MeOH と EG を優先して分析し救命に大きく貢献した。こうした分析は測定機器に加えて専門的知識、技術が必要で、この施設でも可能とは言い難いが、実施可能な施設では上記の提言を踏まえ、積極的に考慮すべきと考える。

MeOH を摂取すると、主に肝臓で alcohol dehydrogenase (以下 ADH) によりホルムアルデヒドを経てギ酸へと代謝され、主たる毒性を発揮する。American Academy of Clinical Toxicology (AACT) のガイドラインには、血中ギ酸濃度が 20~30 mg/dL で視力障害をきたす可能性があり、50 mg/dL で予後不良であることが示唆されると記載されている²⁾。Zakharov ら³⁾は、血中ギ酸濃度が 17 mg/dL 以上で眼障害の初期症状があり、50 mg/dL 以上では眼障害や中枢神経障害に関連し、致死的になり得ると報

告している。

本例では、来院時の血中ギ酸濃度は 3.4 mg/dL と高いとは言いがたい値であり、視力障害や中枢神経障害はきたさなかった。来院時の血中エタノール濃度は 65.9 mg/dL であり、飲酒由来のエタノールが MeOH 代謝を阻害していた可能性がある。MeOH 中毒においては、ギ酸濃度が上昇するまでは AG は開大しないとされるが⁵⁾、本例の代謝性アシドーシスには乳酸アシドーシスやアルコール性ケトアシドーシスの関与の可能性が考えられた。

本例では代謝拮抗療法はホメピゾールを選択した。従来はエタノールを用いたが、十分な MeOH 代謝拮抗を得るためには酪酐、興奮、中枢神経抑制、低血糖などの副作用が起こることがあった。ホメピゾールはそうした有害事象が少なく、投与プロトコルが確立されており、血中濃度のモニタリングも不要である。薬価が高価という欠点を考慮しても、今後は第一選択の治療となっていくと考えられる。

血液浄化法は間欠的血液透析を選択した。2015年の Extracorporeal Treatment In Poisoning (EXTRIP) workgroup によるコンセンサス・ステートメントでは、血中 MeOH 濃度は 50 mg/dL (ホメピゾール使用時は 70 mg/dL) で血液浄化法の適応とし、方法は間欠的血液透析を推奨し、20 mg/dL 以下になるまで行うとしている。血中濃度が測定できず経験的に行う場合は 4~8 時間実施としている。ホメピゾールなどの ADH 阻害薬は血液浄化法実施の間も継続することを推奨している⁶⁾。本例では 2 回目以降の血中 MeOH 濃度の測定をリアルタイムには実施できず、血液透析ならびにホメピゾール投与を 3 日間実施する計画とした。初回の血液透析後の血中 MeOH 濃度は 20 mg/dL 以下に低下してはなかったが、その後低下し、ギ酸の血中濃度も治療経過を通じて中毒レベルに上昇せず、概ね適切に治療されたと考えている。

MeOH 中毒における血液浄化法の意義として、MeOH やギ酸の除去、代謝性アシドーシスの補正などがあげられる。間欠的血液透析は持続的血液浄化法に比してこれらの効率が優れ²⁾、EXTRIP workgroup のコンセンサス・ステートメントでも持続的

血液浄化法は間欠的血液透析が行えない場合の代替手段として位置づけられている⁶⁾。本例は循環動態悪化のリスクから、持続的血液浄化法も検討した。しかし、間欠的血液透析を施行したところ循環動態の改善がみられ、効率のよい間欠的血液透析を選択する意義は大きいと考えられた。

近年、MeOH 中毒に対して血液透析を行わないホメピゾール単独治療例の報告が散見される⁵⁾⁷⁾⁸⁾。しかし、MeOH やギ酸の代謝は個人差が大きいこと、ホメピゾール投与下では MeOH の血中半減期は大きく延長する⁹⁾ことなどを考慮すると、治療期間が長期化することが懸念される。本例では血液透析実施中の血中 MeOH 濃度の低下が顕著であり、血液透析を併用する意義は大きいと思われた。ホメピゾールは高価で治療期間が長くなると医療費も相当な高額になってしまう⁵⁾。また MeOH やギ酸の血中濃度のモニタリングが容易ではない現状では、毒性の出現の監視が難しい。腎障害や代謝性アシドーシスの合併がある場合は、可能なかぎり早期に血液透析の併用を考慮したほうが安全と考えられる⁵⁾。

結 語

重篤な循環不全・代謝性アシドーシス・腎不全を呈した重症 MeOH 中毒に対して、緊急機器分析で診断し、ホメピゾールと血液透析の併用が奏効した一例を経験した。本例では、AG 開大性代謝性アシドーシスであることを踏まえ、なかでも解毒・拮抗薬などの特異的治療が存在する中毒を優先して分析を行い、MeOH 中毒と診断し治療を行うことができた。ホメピゾール投与を行う際は、MeOH の血中半減期が延長するため、血液透析の実施も考慮すべきと考える。

【利益相反】

本文の内容に関して、企業または団体との利益相反事項はない。

【文 献】

- 1) 堀寧, 岩崎泰昌: メタノール. 中毒研究 2004; 17: 371-6.
- 2) Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, et al: American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on

- the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002 ; 40 : 415-46.
- 3) Zakharov S, Kurcova I, Navratil T, et al : Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015 ; 116 : 445-51.
 - 4) 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* 1999 ; 12 : 437-41.
 - 5) 小松孝之 : メタノールとエチレングリコール. *INTENSIVIST* 2017 ; 9 : 729-47.
 - 6) Roberts DM, Yates C, Megarbane B, et al : Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning : A systematic review and consensus statement. *Crit Care Med* 2015 ; 43 : 461-72.
 - 7) Hovda KE, Jacobsen D : Expert opinion : Fomepizole may ameliorate the need for hemodialysis in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2008 ; 27 : 539-46.
 - 8) 小野雄一郎, 畑憲幸, 園田祐介, 他 : Fomepizole 単独療法で治療を完遂したメタノール中毒の1例. *日救急医学会誌* 2017 ; 28 : 275-80.
 - 9) Brent J, McMartin K, Phillips S, et al : Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 424-9.

要旨

症例は50歳の男性。意識障害と嘔吐を主訴に救急搬送された。ショック，重篤な代謝性アシドーシス，腎不全を呈していた。診断に苦慮したが，急性中毒も疑われる状況で，AG開大性代謝性アシドーシスであることを踏まえ，解毒・拮抗薬が存在する中毒を優先してGC/MSによるメタノールとエチレングリコールの機器分析を行い，メタノール中毒と診断した。来院時の血中メタノール濃度は91.6 mg/dL，血中ギ酸濃度は3.4 mg/dLで，ホメピゾー

ルを投与し血液透析を施行した。その後，血中メタノール濃度は低下し，ギ酸は中毒レベルまで上昇せず，後遺症なく独歩退院した。本例では的を絞って行った緊急薬毒物分析が診断，治療方針の決定に有用であった。ホメピゾールの投与を行う際は，メタノールの血中半減期が延長することを考えると，少なくとも腎機能障害や代謝性アシドーシスの合併がある場合は血液透析併用を考慮したほうがよいと考えられた。