

症 例 短 報

二峰性に致死的カフェイン血中濃度を示した急性
カフェイン中毒の1例小 館 旭¹⁾, 吉村 旬平¹⁾, 渡 邊 篤¹⁾, 藤 見 聡¹⁾,
芳村 大介²⁾, 林 晃正²⁾¹⁾大阪急性期・総合医療センター救急診療科²⁾大阪急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科

原稿受付日 2019年2月27日, 原稿受領日 2019年7月2日

はじめに

カフェインは嗜好品のほか、眠気・怠さ防止薬として普及しており、とりわけ錠剤では過剰摂取が容易である。近年市販カフェイン製剤による中毒症例が多数報告され、さらに重症例では死亡例も存在し社会問題となっている¹⁾。

われわれは、致死量のカフェインを服用後、重度の中毒症状を呈し、血液透析(HD)と持続血液透析(CHD)により中毒症状改善を認めたにもかかわらず、入院から29時間後に再度重度の中毒症状を認めた症例を経験したので報告する。

I 症 例

患 者：30歳，女性。

主 訴：意識障害。

既往歴：境界型パーソナリティ障害。

現病歴：自殺目的に海外製のカフェイン錠(1錠あたり200mgを100錠，合計無水カフェイン20g)を大量内服し，2時間30分後に当院へ救急搬送となった。

来院時現症：意識 GCS E1V1M1，瞳孔径 3 mm/3 mm，対光反射 +/+，血圧 99/45 mmHg，脈拍

123 bpm 不整，体温 35.7℃，呼吸回数 24 回/min，SpO₂ 100% (リザーバーマスク 15 L/min)，来院時心電図 洞調律，心拍数 (HR) 127 回/min，心室性期外収縮を認めた。

生化学検査：TP 7.9 g/dL，Alb 4.8 g/dL，AST 19 IU/L，ALT 11 IU/L，ALP 141 IU/L，CHE 333 IU/L，LDH 193 IU/L，Cre 0.64 mg/dL，BUN 10 mg/dL，eGFR 87 mL/min/1.73 m²，Na 139 mEq/L，K 2.3 mEq/L，Cl 101 mEq/L，Ca 9.6 mg/dL，P 1.8 mg/dL，CRP 0.17 mg/dL，HDL-Cho 84 mg/dL，TG 82 mg/dL，UA 5.5 mg/dL，Amy 66 IU/L，Glu 210 mg/dL

血算・止血検査：WBC 14,100 /mm³，RBC 471 ×10⁴/mm³，Hb 13.4 g/dL，Plt 39.5 ×10⁴/mm³，PT-INR 1.0，APTT 24.4 sec，D-dimer 0.5 μg/mL

動脈血液ガス (FiO₂ : 1.0)：pH 7.442，PaCO₂ 21.2 mmHg，PaO₂ 494 mmHg，HCO₃⁻ 18.3 mmol/L，Lac 3.3 mmol/L

入院後経過 (Fig. 1)：来院時重度の意識障害を認め，代謝性アシドーシスと頻脈を認めた。気管挿管後，病歴より急性カフェイン中毒の診断で胃洗浄を施行し活性炭 50 g，緩下剤 (クエン酸マグネシウム 50 g) の胃内への注入を行った。カフェイン内服量 20 g は致死量に匹敵していたため，救命救急センター入室後すぐに HD (血液流量 150 mL/min，透析流量 500 mL/min) を 5 時間施行した。HD 終了後頻脈は改善し，意識障害も改善し GCS E3VTM6 の従

著者連絡先：小 館 旭
大阪急性期・総合医療センター救急診療科
〒558-8558 大阪府大阪市住吉区万代東3-1-56
E-mail : akira05180518@gmail.com

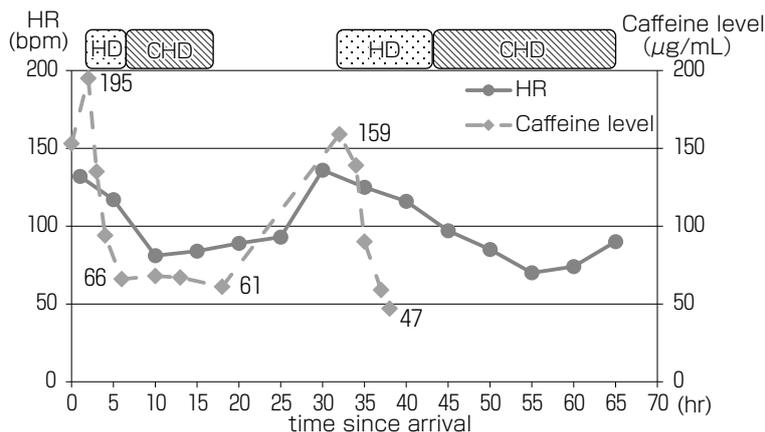


Fig. 1 Hospital course and caffeine level

Caffeine level rapidly declined after hemodialysis. Heart rate increased again 29 hr after arrival and caffeine level re-elevated.
 HD : hemodialysis, CHD : continuous hemodialysis, HR : heart rate

命を確認した。HD 施行後さらに 10 時間の CHD (血液流量 100 mL/min, 透析流量 1,000 mL/hr) を施行し抜管した。しかし, 来院 29 時間後非持続性心室頻拍を伴う頻脈が出現し, GCS E4V2M5 の不穏を伴う意識障害も認めた。来院 29 時間後の動脈血液ガス分析 (room air) では pH 7.261, PaCO₂ 28.9 mmHg, PaO₂ 57 mmHg, HCO₃⁻ 14.3 mmol/L, Lac 3.1 mmol/L, K 2.6 mEq/L の乳酸値の上昇を伴った代謝性アシドーシスと低 K 血症を認め, 中毒症状の再増悪と診断した。直ちに気管挿管を行い, 再度 HD (血液流量 150 mL/min, 透析流量 500 mL/min) を 9 時間施行し, その後 CHD (血液流量 100 mL/min, 透析流量 1,000 mL/hr) を 23 時間施行し, 頻脈と意識障害は改善した。その後頻脈の再出現はなく, 第 4 病日抜管し, 第 5 病日に軽快退院となった。

カフェイン血中濃度 : 退院後に判明したカフェイン血中濃度は初回血液透析施行直前 195 µg/mL, 再挿管後 159 µg/mL であった。分析方法は HPLC 法 (高速液体クロマトグラフ法) を用いた。分析装置は Agilent 1220 Infinity LC (東ソー) で行い, 前処置なしでポリマー系逆相クロマトグラフィ用カラム (ODP2-HP4D : 4.6 mmID × 150mmL : Shodex) を用いた。HPLC の分析条件は, 移動相 : 溶解液 : 0.1 % TFA (トリフルオロ酢酸) : アセトニトリル = 93 : 7, 流速 : 0.3 mL/min, 波長 : 272 nm, カラム

温度 : 40°C, 注入量 : 10 µL, 試料 : 患者血清, 外部標準法で分析した。

II 考 察

カフェインはキサンチン誘導体の一つで分子量 194 と小分子である。成人における中毒量は 1~3 g, 致死量は 5~50 g, 致死濃度は 80~100 µg/mL であり, その薬物動態は, 最高血中濃度が経口後 20~60 分, 分布容積 0.5 L/kg, 蛋白結合率 35%, 半減期 2~10 時間である。カフェインは経口摂取後に消化管より速やかに吸収され, 肝臓でチトクローム P450 酵素系 (CYP1A2) によって脱メチル化や酸化されて, パラキサンチンやメチルキサンチンなどの代謝物となり, ほとんどは尿中に排泄される²⁾。カフェインは分子量・分布容積が小さく蛋白結合率が比較的低いため, 血液透析療法の有効性は大きいと考えられ, 血液透析による有効性が報告されている³⁾⁴⁾。本症例も経時的なカフェイン血中濃度を後日測定し, 初回血液透析施行直前カフェイン血中濃度は 195 µg/mL と高値であったが, 血液透析施行により 66 µg/mL まで速やかに低下した。カフェイン過量内服の場合は肝臓での CYP1A2 における代謝経路が飽和するため, 血中濃度の半減期が延びることが報告されている⁵⁾⁶⁾。本症例も致死的な過量内服によりカフェインの半減期が延長した可能性が考えられるため, 5 時間の HD 施行後 10 時間の

CHDを継続した。しかし, 来院29時間後に再度頻脈, 意識障害, 代謝性アシドーシスとカフェイン中毒の症状を認めた。再挿管後のカフェイン血中濃度は159 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と再上昇していた。血液透析後カフェイン血中濃度が再上昇した理由として本症例は胃洗浄に加えて活性炭と緩下剤の投与を行ったが入院5日間では排便がなく, 腸管からの吸収延長により血中濃度の再上昇をきたした可能性が高いと考えられる。カフェイン中毒による血液透析後の血中濃度再上昇の報告はないが, フェノバルビタール合剤を過量内服した症例で血液吸着療法後にフェノバルビタール血中濃度が再上昇した症例が報告されている⁷⁾。フェノバルビタール血中濃度の再上昇の理由としては腸管蠕動運動低下と腸管内に残存した活性炭-薬物複合体からの吸収延長が考えられ, 本症例でもカフェイン血中濃度の再上昇に同様の現象が起こった可能性がある。血中濃度の再上昇を予防するために繰り返し活性炭や緩下剤の投与が有効であったかもしれない。国内では自施設でカフェイン血中濃度の測定をリアルタイムに施行できる施設は限られており, カフェイン血中濃度の推移を指標に血液透析を行うことは現実的に困難である。本症例のように致死量のカフェインの過量内服の場合は, 血液透析終了後もカフェインの中毒症状の増悪がないかを頻脈や心電図異常, 意識状態の推移, 代謝性アシドーシスの進行で評価し, 繰り返し血液透析を行う準備をすることが重要と考えられる。

結 語

致死量のカフェインを摂取した症例に対し, 早期

の血液透析が奏効した1例を経験した。血液透析療法によりカフェイン血中濃度は速やかに低下するが, 過量内服の場合は血液透析終了後, 二峰性にカフェイン血中濃度が上昇する可能性がある。致死量を超える摂取が考えられる場合は血液透析が繰り返し必要になることを念頭に置き, 頻脈や心電図異常, 意識状態の推移, 代謝性アシドーシスの進行を観察することが重要と考えられる。

〔利益相反〕

本論文の内容に関して, 報告すべき利益相反はない。

〔文 献〕

- 1) Kamiyo Y, Takai M, Fujita Y, et al: A retrospective study on the epidemiological and clinical features of emergency patients with large or massive consumption of caffeinated supplements or energy drinks in Japan. *Intern Med* 2018; 57: 2141-6.
- 2) 相馬一亥監修, 上條吉人執筆: 臨床中毒学, 医学書院, 東京, 2009, pp130-3.
- 3) 提嶋久子, 藤田友嗣, 牧瀬博, 他: 血液透析療法により救命できた致死のカフェイン中毒. *日救急医学会誌* 2017; 28: 42-7.
- 4) Holstege CP, Hunter Y, Baer AB, et al: Massive caffeine overdose requiring vasopressin infusion and hemodialysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 1003-7.
- 5) Denaro CP, Wilson M, Jacob P 3rd, et al: The effect of liver disease on urine caffeine metabolite ratios. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 624-35.
- 6) Leson CL, McGuigan MA, Bryson SM: Caffeine overdose in an adolescent male. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 26: 407-15.
- 7) 古谷良輔, 岡田保誠, 稲川博司, 他: 活性炭の反復投与後に意識障害が再燃したベゲタミン®中毒の1症例. *日救急医学会誌* 2008; 19: 106-12.

Summary

A 30-year-old woman who ingested an estimated 20 g of caffeine was transferred to our hospital. On arrival, her initial vital signs revealed tachycardia, tachypnea, and disturbance of consciousness. Her caffeine level was also markedly increased at 195 $\mu\text{g}/\text{mL}$. She underwent hemodialysis in the intensive care unit. After hemodialysis, her vital signs improved, and her caffeine level declined. However, 29 hr after arrival, she showed consciousness disorder, tachycardia again, and a significantly elevated caffeine level of 159 $\mu\text{g}/$

mL . She underwent hemodialysis again, and the symptoms of poisoning improved. Subsequently, she had no relapse of toxicity symptoms and was discharged on the fifth hospital day. Hemodialysis is reportedly effective for fatal caffeine overdose. In cases of fatal caffeine overdose, the possibility of re-elevation of blood caffeine levels after hemodialysis exists due to extended intestinal absorption time: thus, repeated hemodialysis may be required.