

パラコート中毒に対する血液吸着および 血漿交換療法による治療経験

藤崎病院泌尿器科 (院長: 藤崎伸太)

桑原 守正, 高木 紀人, 西谷 真明, 松下 和弘
中村 晃二, 藤崎 伸太

HEMOPERFUSION AND PLASMA EXCHANGE THERAPY IN PATIENTS WITH PARAQUAT POISONING

Morimasa Kuwahara, Norito Takagi, Masaaki Nishitani,
Kazuhiro Matsushita, Kouji Nakamura and Nobuta Fujisaki

From the Department of Urology, Fujisaki Hospital

In these past three years, we treated 5 patients who attempted suicide by taking paraquat, a herbicide that had been kept at home, by direct hemoperfusion (DHP) alone or in combination with double filtration plasmapheresis (DFPP) in addition to conservative therapy. DHP alone was performed on 3 patients, 2 of whom recovered. The other 1 patient treated by DHP alone and 2 treated by the combination therapy died. These patients showed a plasma paraquat concentration exceeding the survival curve presented by Proudfoot. In such patients, appropriate combinations among hemodialysis, hemofiltration, DHP, and DFPP may be safer and more effective than each therapy alone.

(Acta Urol. Jpn. 40: 439-442, 1994)

Key words: Paraquat poisoning, Direct hemoperfusion, Double filtration plasmapheresis

緒 言

本邦における除草剤パラコート (paraquat: P) による変死事件の大半を自殺が占めており, 一時期社会問題化し, Pにさまざまな工夫が加えられたが現在でもなお自殺目的での使用が多発している。

今回, われわれは過去3カ年の間に廃棄されることなく家庭内に放置されていた旧製品のP使用による中毒症例を経験し, 特殊治療として活性炭血液灌流法 (direct hemoperfusion: DHP) および膜分離血漿交換 (double filtration plasmapheresis: DFPP) を施行したので, その成績および治療法などについて論じる。

対 象

対象 (Table) は男3名, 女2名の計5例で, 年齢は22歳から35歳 (平均30.2歳) であり, 5例中全例が自殺目的でのP原液の服毒であり, 推定服毒量は5mlから200mlであった。P服用量は家族や患者自身からの聴取および残存P量より推測したが, 全例がP服

毒後嘔吐しており, 服毒量の何%を嘔吐したかは不明である。なお全症例とも服毒した除草剤は旧製品のグラモキソン (商品名) であり paraquat ion を24%含有するものであった。P服毒時より治療開始までの時間は3~18時間 (平均9.2時間) であった。

方 法

患者が搬送されてきた後, ただちに血中P濃度をICI ジャパンに依頼して測定すると同時に本院にて尿中P定性を行い服毒薬物がPであることを確認した。

治療は胃・腸洗浄, 強制利尿, ステロイド大量療法および血液浄化法 (DHP, DFPP) を中心に, 具体的には下記の方法で施行した。

1. 胃洗浄

水道水を用いて, 1回200~300mlで洗浄水が無色透明になるまでを原則とする。

2. 腸洗浄

X線透視下にてイレウス用チューブ (デニス管) を挿入し十二指腸を越えて留置する。イオン交換樹脂

Table 1. Patients with Paraquat poisoning, treatment and result

症例	性別	年齢	P 服用量 (ml)	治療開始時期 (時間)	血中 P 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	DHP, DFPP (総時間)	生存日数 (日)
1	女	22	200	12	78	40, 7	12
2	男	32	?	8	1.4	32	6
3	女	29	?	18	62	28, 12	10
4	男	35	5	3	0.25	24	生存
5	男	33	10	5	0.52	34	生存

DHP : Direct hemoperfusion

DFPP : Double filtration plasmapheresis

P : Paraquat

(ケイキサレート 50~100 gr), 下剤 (硫酸マグネシウム) を蒸留水 300~500 ml の割合で混合し注入する。

3. 強制利尿

300~500 ml/時間以上の利尿がえられるように血清電解質, 中心静脈圧に注意を払いながら細胞外液に近い内容の輸液を行う。

4. 血液浄化 (Table)

ただちに活性炭血液灌流法 (DHP) を行い, 2~3 時間毎にカラムを交換 (2~3 本) し, 尿中 P 定性が陰性化することを目標として連日 DHP を行う。尿中 P 定性が陰性化してもさらに DHP を 1~2 回追加する。尿中 P 定性が容易に陰性化しない場合や血中 P 濃度が高値の場合には膜分離血漿交換 (DFPP) を加える。

結 果

結果の概略を Table に記した。

症例 1 では約 200 ml と多量の P を服毒していたが, 嘔吐した量も多く正確な服用量は不明である。入院時血中 P 濃度は $78 \mu\text{g/ml}$ と高値で, 尿中 P 定性は (++++) であった。広範囲な食道のビランは認められたが潰瘍・穿孔までには至らなかった。一連の保存治療に加え DHP を 2~3 時間 $\times$ 2/日 で連日 7 日間施行したが血中 P 濃度は $0.85 \mu\text{g/ml}$ と依然として高値のままであり, かつ尿中 P 定性も (++) で, かつ呼吸障害 (pO_2 50 mmHg) が突然に出現してきたために, 第 8, 9 病日目に DFPP を 2 回追加したが効果なく, 第 12 病日目に呼吸不全にて死亡した。なお第 10 病日目より死亡当日までの 3 日間は血液浄化そのものが実施困難な状態であった。

症例 2 の入院当日の血中 P 濃度は $1.4 \mu\text{g/ml}$ と比較的低値で, 尿中 P 定性は (++) , 治療開始も P 服薬後 8 時間と比較的早期で, 全身状態も概ね良好であったので DHP 単独治療を選択したが, P 服薬後 5 日

目に突然にショック状態に陥り, 第 6 病日目に多臓器不全にて死亡した。

症例 3 の全身状態は比較的良好ではあったが, 血中 P 濃度が $62 \mu\text{g/ml}$ と高値で, 尿中 P 定性は (++) であったことと症例 1, 2 の反省から治療開始当初より DHP を 2~3 時間/日 (5 日間) と, DFPP を 4~6 時間/日 (3 日間) にわたり 1,800~2,000 ml の血漿交換治療を交互に施行した。しかし第 7 病日目に呼吸困難が出現し, 第 9 病日目よりは昇圧剤の多量の持続投与でも血液浄化に十分な血圧がえられず, P 服薬後 13 日目に呼吸不全を主とした多臓器不全にて死亡した。死亡当日の血中 P 濃度は $0.76 \mu\text{g/ml}$, 尿中 P 定性は (++) であった。

症例 4, 5 は一般にいわれる至死量以下の P 服毒量でありかつ治療も迅速に行われ, 血中 P 濃度はおのおの 0.25, $0.52 \mu\text{g/ml}$ と低値で, 尿中 P 定性は両症例ともに (++) であったので DHP のみの単独療法を選択した。両症例の尿中 P 定性は治療後 2 日目には陰性化し, その後の全治療期間を通じて陽性化することはなかった。一方, 血中 P 濃度は 3 日目には測定不可能となっていたが 5 日目の測定ではきわめて微量ながらも血中 P の rebound 現象が確認されたので, それぞれなお 3 日間連続して各 2~3 時間の DHP を追加し, 救命しえた。なお全身状態および血液生化学検査は全治療期間中に特別な異常は認められなかった。

考 察

一般に薬物の過量摂取に対して, 特殊療法として血液浄化法を選択する際の基準として Winchester ら¹⁾ は 10 項目をあげているが, 実際の臨床場面では服用薬物が不明, 服用量が不明, 服用薬物が単一でない, 血中濃度が迅速に測定できない, など現実的でない点も多い。適応決定には服用薬物の迅速な同定と定量が必要であり臨床症状を加味したより現実的な適応基準の確立が望まれる。

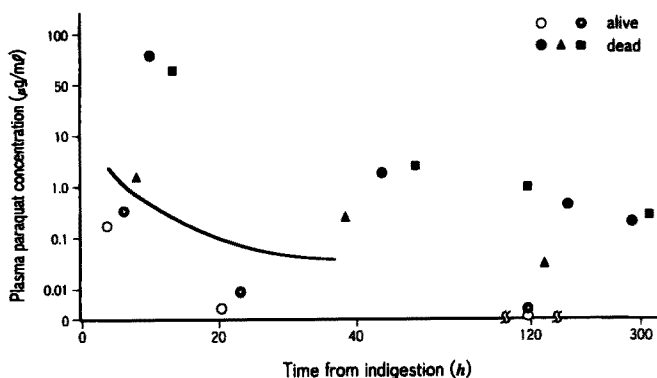


Fig. 1. Relationship between concentration of paraquat in plasma ($\mu\text{g/ml}$; log scale) and survival

本邦の急性薬物中毒でとくに問題となるのはパラコート (P) 中毒である。近年, 血中 P 濃度の測定も容易になり, Proudfoot ら²⁾ や Hart ら³⁾ の生存可能曲線にてその予後をある程度予測することが可能で, 自験例の生存例も Fig. 1 に示したように血中 P 濃度はこの生存可能曲線 (実線) 以下であった。確かに P 中毒の予後は, P 服用と治療までの時間や血中 P 濃度にてその予後はおおむね決まるので Proudfoot ら²⁾ の生存可能曲線はいまでも十分に有用である。しかしこれも P 中毒の重症度をより客観的にみるものとしては決して満足のできる指標ではなく, Sawada ら⁴⁾ の提唱する severity index of paraquat poisoning (SIPP) がより正確な予後を示し, 生存期間, 肺機能の変化, 血液動態および他の臓器の機能を予測しえるものと思われる。ただ注意すべき点として血中 P 濃度には rebound 現象が認められることが明らかにされており, 血液浄化法施行前後のみの血中 P 濃度の測定では時期により異なる結果が導かれる可能性があり注意を要する。また血中 P 濃度と尿中 P 排泄量は比例しないことより簡便法としての尿中 P 定性は重要な検査である。

経口摂取された P は胃では吸収されないが, 腸ではパラコートイオンとなり吸収され, そのほとんどが腎より排泄されるが, 残存した P は肺・心・腎・脾に移行しとくに肺への蓄積が多くの場合にとぎとして致命的となる。従って P 服用後極力早期に体外に P を除去する必要がある, かつ P は腸管と血液の間で再循環しているので比較的長期にわたって腸洗浄を行うことが大切である。

P の尿中への排泄量は血中濃度に比例せず尿量に比例することより強制利尿が有効であるが, 溢水や電解質バランスが崩れることがあり中心静脈圧を定期的に

測定し, 体液に対する厳重な管理を行うことが大切である。

一般に P 中毒に対しては前述の保存的治療のみではまったく不十分であり特殊療法として, 各種の血液浄化法が積極的適応となる。DHP では水との親和性が小さく, かつ分子量の大きいものほど吸着性が強くなるので, 分子量が 100~10,000 の薬毒物が対象となる。その意味で過去には P 中毒に対しては DHP が主流でそれなりの効果をえた。しかし P は蛋白結合率が 50% ちかくあることが知らされており, 吸着分子の大きさと活性炭の細孔径との関係によってその吸着程度が決定される DHP も限界がある。一方, 血漿交換は蛋白結合率の高いものに対して有効であるので, DHP と DFPP⁵⁾ を適宜組み合わせることにより, おおのこの単独治療の場合よりもより効果がえられる可能性がある。事実 Dearnaley ら⁶⁾ は P 服毒後 7 時間目より 6 時間にわたって 2,200 ml の血漿交換を行い血中 P 濃度を 80% 低下させたと報告している。自験例では症例 1 と 3 に DHP と DFPP を組み合わせたが効果は認められなかった。これは Proudfoot ら²⁾ の生存可能曲線をはるかに越えた血中 P 濃度であり, かつ多臓器不全の状態であったことより, そもそもいかなる治療も無意味であったと思われる。一方症例 2 は血中 P 濃度は生存可能曲線をわずかに上回る数値であり治療開始早期より DFPP を DHP とうまく併用していれば救命しえた可能性があり反省させられた。

ところで治療はいかなる時点で打点切るかということであるが, その効果判定基準は 1) 薬物の血中および尿中濃度低下の確認, 2) 意識レベル・循環動態・出血傾向等の症状の改善, 3) 治療後数日から数週間後の腎, 肝, 肺, 心などの各機能の改善あるいは不変の確認, などが考えられる。

P中毒に対する救命報告には血液透析(HD)、血液濾過(HF)、DHPによる単独療法⁷⁻⁹⁾も数多くみられるが、血中P濃度値が生存可能曲線を越えている場合や、肝障害、腎障害、肺障害などが高率に合併するP中毒に対してはHD・HF・DHP・DFPPを適切に組込んだ治療⁹⁾がより有効で安全ではないかと思われる。

結 語

除草剤パラコート(P)を自殺目的で服毒した5症例に対してDHP単独治療を3例に、DHPとDFPPの併用療法を2例に施行しDHP単独治療の3例中2例を救命しえた。

血中P濃度値がProudfootらの生存可能曲線を越える症例ではDHPの単独治療ではなくHD・HF・DFPPを適切に組み合わせた治療がより有効ではないかと考えられた。

文 献

- 1) Winchester JF, Gelfand MC, Knepshield JH, et al.: Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs-update. Trans Am Soc Artif Intern Organs 23 : 762-842, 1977
- 2) Proudfoot AT, Stewart MJ, Levitt T, et al.: Paraquat poisoning: Significance of plasma-paraquat concentrations. Lancet 2: 330-332, 1979
- 3) Hart TB, Nevitt A and Whitehead A: A new statistical approach to the prognostic significance of plasma concentrations. Lancet 3: 1222-1223, 1984
- 4) Sawada Y, Yamamoto I, Hirokane T, et al.: Severity index of paraquat poisoning. Lancet 11: 1333, 1988
- 5) 天野 泉・プラスマフェレシスマニュアル '93. 日本アフェレシス学会編. 第一版. pp. 222-226, 中外医学社, 東京, 1993
- 6) Dearnaley DP and Martin MFR: Plasma-pheresis for paraquat poisoning. Lancet 1: 162-164, 1978
- 7) 高尾賢治, 横山佳秀, 今立俊一, ほか: Paraquat (除草剤)中毒例における血液透析の経験. 腎と透析 6: 91-95, 1979
- 8) 鵜飼 卓: 中毒に対する吸着型血液浄化法. ICUとCCU 6: 1015-1024, 1982
- 9) 稲垣 豊, 山本富男, 都築一夫, ほか: 急性薬物中毒における plasmapheresis, charcoal hemoperfusion および hemofiltration の治療経験. 腎と透析 10: 81-86, 1981

(Received on September 30, 1993)
(Accepted on January 10, 1994)