

症 例

薬物中毒検出用キットが診断に有用であった鎮咳去痰薬中毒の1例

中永士師明, 五十嵐季子

秋田大学大学院医学系研究科医学専攻病態制御医学系救急・集中治療医学講座

(平成 25 年 10 月 22 日受付)

要旨：麻黄は薬物中毒検出用キットのトライエージ[®]のアンフェタミン類と交差反応を示す。今回、麻黄を含有する鎮咳去痰薬大量服用の症例の補助診断にトライエージが有用であった1例を経験したので報告する。患者は41歳の女性で、持続する嘔吐を主訴に救急搬送された。当初、嘔吐の原因は不明であった。トライエージ[®]でアンフェタミン類に陽性反応を示したことから、問診を重ねたところ、鎮咳去痰薬である浅田飴[®]を大量に服用していたことが判明した。軽度の肝機能障害、横紋筋融解症を合併したが、後遺症をきたすことなく治癒した。遷延する嘔吐症の鑑別には薬物中毒も念頭におく必要があり、薬物中毒検出用キットも簡便で有用であろう。

(日職災医誌, 62:202-205, 2014)

—キーワード—

麻黄, トライエージ, アンフェタミン類, のど飴, 鎮咳去痰薬

はじめに

中毒症状やそれを想定させる症状を呈している患者に対して、治療方法の選択や治療方針の妥当性を確認するために、尿中の薬物中毒検出用キットが用いられる。その中でトライエージ DOA[®] (シスメックス株式会社, 兵庫, 以下, トライエージ)は短時間で8種類の薬物(フェンシクリジン:PCP, ベンゾジアゼピン類:BZO, コカイン類:COC, アンフェタミン類:AMP, 大麻類:THC, オピエート類:OPI, バルビツール酸類:BAR, 三環系抗うつ薬類:TCA)を検出できるため、多くの救急施設や法医学教室で利用されている¹⁾²⁾。

麻黄は鎮咳、発汗を目的に医薬品として利用される。主成分が*l*-エフェドリン、*d*-プソイドエフェドリンであり、その代謝産物のノルエフェドリンがトライエージのアンフェタミン類と交差反応を示すと言われている^{2)~4)}。

今回、消化器症状の原因がトライエージの結果から鎮咳去痰薬大量服用によるものと推定できた1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：41歳, 女性

主 訴：嘔吐

既往歴：ターナー症候群, 統合失調症(リスペリドン, ピペリデン服用中), 脊椎側弯症

生活歴：飲酒歴；なし, 喫煙歴；なし, アレルギー；

薬物・食物なし

現病歴：X日, 4時頃, 嘔吐をきたした。その後も嘔吐を繰り返すため、心配した母親が救急車を要請し、10時30分に当院受診となった。

初診時現症：意識清明。血圧102/59mmHg, 心拍数109/分, 呼吸数16/分, 体温36.6°C, SpO₂100% (room air), 呼吸音；清, 心雑音なし, 腹部；圧痛なし, 腸蠕動音；亢進・減弱なし。胸腹部X線検査：異常所見なし。

来院時検査：WBC 19,800/mm³, CK 538U/L, AMS 506 U/Lと高値を認めた(表1)。尿検査では蛋白(+), 糖(2+), 潜血(±)であった。トライエージにて尿中のAMPとOPIに陽性反応が認められた(図1a)。そこで、患者および家族に確認したところ、X-1日の夜間に将来を悲観して、一度に浅田飴[®](株式会社浅田飴, 東京)を45個服用したことが判明した。浅田飴[®]には桔梗, 麻黄, 吐根, 人参が含有されており(表2), 消化器症状の原因も主に麻黄や吐根によるものと考えられた。

経 過：第2病日, 血液生化学検査にて, WBC 10,000/mm³, AMS 171U/Lと低下傾向を認めたが, AST 42U/L, ALT 38U/L, CK 1,278U/Lと横紋筋融解症の所見が悪化していた。また, 総ビリルビン 2.7mg/dLと肝機能障害も認められたため, 茵陳蒿湯 7.5g/日の服用を開始した。トライエージでは依然としてアンフェタミンとオピオイドに陽性反応が認められた(図1b)。第3病日, 消化器症状は改善し, 血液生化学検査にて, WBC 7,300/mm³, AST 38U/L, ALT 34U/L, CK 703IU/Lと全て改善傾向を示し

表1 来院時検査所見

血液検査	Alb	4.5 mg/dL	尿検査	色調	黄色	
WBC	<u>19,800</u> /mm ³	T-Bil	<u>1.3</u> mg/dL	混濁	清	
RBC	435×10 ⁴ /mm ³	BUN	16.7 mg/dL	比重	1.024	
Hb	13.2 g/dl	Cre	0.60 mg/dL	pH	6.5	
Hct	39.0 %	CK	<u>538</u> U/L	蛋白	±	
Plt	18.0×10 ⁴ /mm ³	AMS	<u>506</u> U/L	糖	<u>2+</u>	
生化学検査	Na	142 mEq/L	K	4.1 mEq/L	ウロビリノーゲン	±
AST	<u>34</u> U/L	Cl	105 mEq/L	ビリルビン	-	
ALT	<u>36</u> U/L	Glu	183 mg/dL	アセトン	-	
ALP	161 U/L	CRP	0.16 mEq/L	潜血	±	
LDH	227 U/L	インフルエンザ	A (-) B (-)	WBC	-	
γ-GTP	36 U/L			亜硝酸塩	-	
TP	7.4 g/dL					

異常値を下線で示す

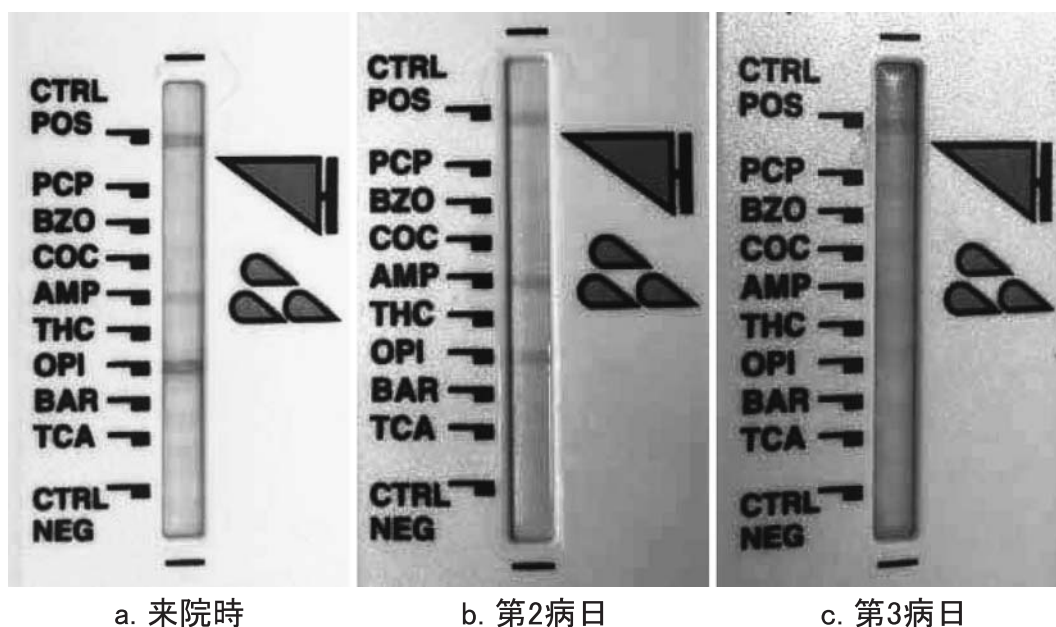


図1 薬物中毒検査（トライエージ DOA®）の推移

- a. 来院時
AMP と OPI に陽性反応を示す。AMP：アンフェタミン類，OPI：オピエート類
- b. 第2病日
AMP と OPI に陽性反応を示す。
- c. 第3病日
全て陰性反応を示す。

た。また、尿検査は糖 (-) となり、トライエージでもアンフェタミンとオピオイドともに陰性となったため (図 1c)、精神科にて経過観察となった。8 カ月後の現在、身体の異常所見はなく、精神科にて加療を継続している。

考 察

トライエージで AMP 陽性となる薬物は、*d*-メタンフェタミン、*d*-アンフェタミン、クロルアンフェタミン、エチルアンフェタミン、ヒドロキシアンフェタミン、3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA)、3,4-メチ

レンジオキシアンフェタミン (MDA)、3,4-メチレンジオキシ-N-エチルアンフェタミン (MDEA)、*p*-メトキシアンフェタミンなどが知られている²⁾。エフェドリンを含む生薬や麻黄が配合されている医薬品でも AMP が陽性となる。奈女良らは麻黄に交差反応が出ない改良品を作製しているが、商品化には至っていない⁴⁾。

鎮咳去痰薬である浅田鉛[®]は去痰作用のある桔梗、吐根、鎮咳作用のある麻黄、強壮作用のある人參が配合されている第2類医薬品である⁵⁾。服用量は成人で1回2錠~3錠 (1日3回) である。われわれが渉猟した限りで

表2 浅田飴の成分と作用

含有生薬 (分量/9錠中)	主な成分	主な作用
桔梗 (94.5mg)	サポニン類 ブラチコジン A・C・D, ポリガラシン ステロール α -スピナステロール トリテルペン ペツリン イヌリン	鎮咳去痰, 抗炎症, 排膿, 抗菌, 鎮静, 解熱, 抗潰瘍など
麻黄 (40.5mg)	アルカロイド エフェドリン, プソイドエフェドリン	鎮咳, 抗炎症, 発汗, 交感神経興奮, 気管支弛緩, 中枢神経興奮
吐根 (40.5mg)	イソキノリンアルカロイド エメチン, セファエリン, サイコトリン, イペコシド	去痰, 催吐, 抗菌
人参 (67.5mg)	サポニン ジンセノイド類 Rb ₁ , Rc, Rd, Re, Rf, Rg ₁ 精油 β -エレメン ポリアセチレン化合物 パナキシノール	血圧降下, 血糖降下, 赤血球増加, 消化運動亢進, 中枢興奮, 抗ストレス, 中枢作用 (Rb 群, 鎮静; Rg 群, 興奮)

はこれまでに浅田飴を大量服用して中毒症状をきたした報告はみられなかった。麻黄を大量に服用するとエフェドリンの過剰摂取になり、発汗過多、頻脈、動悸、全身脱力感、精神興奮、肝機能異常、食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、排尿障害などをきたす可能性がある⁶⁾⁷⁾。

吐根は少量では気管粘膜の分泌を促進して去痰作用を示す。しかし、大量では胃粘膜を刺激して催吐作用を発揮する⁸⁾。桔梗は鎮咳去痰作用、排膿作用があるが、これまでに副作用の報告はない。人参は血圧降下作用、血糖降下作用、赤血球増加作用、消化運動亢進作用、中枢興奮作用、抗ストレス作用、中枢作用 (Rb 群, 鎮静; Rg 群, 興奮) など多数の薬理作用が報告されている⁹⁾。比較的安全に用いることができるが、人参を含有する漢方薬で肝機能傷害をきたすことも報告されている¹⁰⁾。一方、人参に含有されるオレアナン系サポニンには肝庇護作用があり¹¹⁾、生薬と1成分では生体において作用が異なる可能性もある。

本例では一度に45錠 (1回服用量の15倍、1日量の5倍) を服用しており、嘔吐が持続したのは麻黄や吐根によるものと考えられた。また、肝機能障害も主に麻黄によるものと考えられた。横紋筋融解症は、外傷、薬物中毒、電解質異常など様々な原因により惹起される骨格筋崩壊を本態とする疾患群である¹²⁾。本例ではどの生薬が主因になったのかは明らかではないが、複数の生薬の相加・相乗作用により発症したと考えられた。われわれは今回の結果を踏まえて、健常者に浅田飴[®]9錠を一度に服用させ、服用3時間から12時間まで3時間毎に尿中のトリエージ検査を行ったが、すべて陰性であった (Data未発表)。本症例では2日間にわたり、AMP陽性であった。今回、麻黄の成分であるアルカロイド類の血中濃度

は測定していないが、浅田飴[®]の摂取量が常用量をかなり越えるものであったと推察できる。なお、トリエージではOPIも陽性反応を示した。患者自身の申告がなかったため、確証は得られなかったが、コデインなどが含有された感冒薬も服用した可能性も否定できなかった。

治療に関して、奇しくも吐根による催吐作用により、各生薬の排泄が速まった可能性がある。増悪する肝機能障害に対して、グリチルリチン酸の投与も考慮したが、副作用として偽アルドステロン症や横紋筋融解症の報告もあるため¹³⁾¹⁴⁾、茵陳蒿湯を選択した。茵陳蒿湯は茵陳蒿、山梔子、大黃の3つの生薬からなる漢方薬である。原典は『傷寒論』で、「小便の出が少なく、咽が渇いて、黄疸があるときに用いる」と記載されている¹⁵⁾。また、『金匱要略』にも「食毒による黄疸に用いる」と記載されており¹⁶⁾、現在では黄疸、肝硬変、蕁麻疹などに用いられている。茵陳蒿湯には肝細胞保護作用、肝線維化抑制作用、肝再生促進作用、胆汁分泌促進作用などがあり^{17)~20)}、特にビリルビン高値の症例に臨床応用されている。本例では来院時は輸液療法のみで経過観察したが、第2病日に総ビリルビン値が2.7mg/dLまで上昇したため、茵陳蒿湯の服用を開始した。今回は服用1日で検査値が著明に改善したため、内服は3日間で終了した。肝機能障害や横紋筋融解症が急速に改善したのは茵陳蒿湯の効果なのか、自然軽快したのかは1例だけでは結論は出せず、今後も症例を重ねて検討を加えていく予定である。

繰り返す嘔吐を主訴に救急外来を受診する患者も少ない。その際、患者側からの申告がなくとも薬物中毒も念頭におく必要がある。薬物中毒検出用キットも有用な補助診断になると思われる。

謝辞：共同研究者として若木真季先生、椎名和弘先生、多治見公

高教授に深謝する。

文 献

- 1) 守屋文夫, 横野貴文, 吉留 敬, 他: 尿中濫用薬物検査キットのインスタントビュー M-1 とトライエージ DOA の性能の比較. 中毒研究 25 : 243—246, 2012.
- 2) 奈女良昭, 西田まなみ, 屋敷幹雄, 木村恒二郎: 乱用薬物検査キットトライエージ DOA の特異性. Sysmex J 29 : 3—8, 2006.
- 3) 西口美紀, 木下博之, 日笠久美, 他: 乱用薬物検査パネル Triage における麻黄含有漢方薬の偽陽性反応. 日法医誌 55 : 331—338, 2001.
- 4) 奈女良昭, 西田まなみ, 屋敷幹雄, 他: 乱用薬物スクリーニング検査キット Triage の再評価—麻黄成分による交差反応の改善—. 医と薬学 47 : 669—672, 2002.
- 5) 今村直人, 三沢美和, 北川晴美, 他: 浅田飴エキスの鎮咳および去痰作用. 日薬理誌 87 : 497—505, 1986.
- 6) 赤瀬朋秀: 漢方薬の薬物相互作用. 薬事 53 : 1731—1736, 2011.
- 7) Bajaj J, Knox JF, Komorowski R, Saeian K: The irony of herbal hepatitis: Ma-Huang-induced hepatotoxicity associated with compound heterozygosity for hereditary hemochromatosis. Dig Dis Sci 48: 1925—1928, 2003.
- 8) Krenzelok EP, McGuigan M, Lheur P: Position statement: ipecac syrup. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. J Toxicol Clin Toxicol 35: 699—709, 1997.
- 9) 松田秀秋: 修治された薬用人参・紅参の薬理活性発現に関する研究. Natural Medicines 53 : 217—222, 1999.
- 10) 吉窪誠司, 木村圭志, 水足謙介, 他: 茯苓飲合半夏厚朴湯による薬剤性肝障害の1例. 日消誌 94 : 564—568, 1997.
- 11) Matsuda H, Samukawa K, Kubo M: Anti-hepatitic activity of ginsenoside Ro1. Planta Med 57: 523—526, 1991.
- 12) Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE: Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis—an overview for clinicians. Crit Care 9: 158—169, 2005.
- 13) Conn JW, Rovner DR, Cohen EL: Licorice-induced pseudoaldosteronism. Hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity. JAMA 205: 492—496, 1968.
- 14) Akao T, Akao T, Hattori M, et al: Hydrolysis of glycyrrhizin to 18 β -glycyrrhetyl monoglucuronide by lysosomal β -D-glucuronidase of animal livers. Biochem Pharmacol 41: 1025—1029, 1991.
- 15) 大塚敬節: 第百十六章, 臨床応用傷寒論解説. 大阪, 創元社, 1966, pp 384—386.
- 16) 大塚敬節: 黄疸の病の脈証ならびに治 [第十五]: 金匱要略講話. 大阪, 創元社, 1979, pp 378—416.
- 17) Yamamoto M, Miura N, Ohtake N, et al: Genipin, a metabolite derived from the herbal medicine Inchin-ko-to, and suppression of Fas-induced lethal liver apoptosis in mice. Gastroenterology 118: 380—389, 2000.
- 18) Sakaida I, Tsuchiya M, Kawaguchi K, et al: Herbal medicine Inchin-ko-to (TJ-135) prevents liver fibrosis and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet. J Hepatol 38: 762—769, 2003.
- 19) Ogasawara T, Morine Y, Ikemoto T, et al: Beneficial effects of Kampo medicine Inchin-ko-to on liver function and regeneration after hepatectomy in rats. Hepatol Res 38: 818—824, 2008.
- 20) Shoda J, Miura T, Utsunomiya H, et al: Genipin enhances Mrp2 (Abcc2)-mediated bile formation and organic anion transport in rat liver. Hepatology 39: 167—178, 2004.

別刷請求先 〒010-8543 秋田市本道1-1-1
秋田大学大学院医学系研究科医学専攻病態制御
医学系救急・集中治療医学講座
中永士師明

Reprint request:

Hajime Nakae
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Akita
University Graduate School of Medicine, 1-1-1, Hondo, Akita,
010-8543, Japan

A Case of Antitussive and Expectorant Intoxication Performing a Drug-screening Test

Hajime Nakae and Toshiko Igarashi

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Akita University Graduate School of Medicine

Ephedra Herb is known to show a cross reaction on a drug-screening test using Triage[®]. We treated a case of Asada-ame[®], antitussive and expectorant intoxication performing Triage[®]. A 41-year-old woman with intractable vomiting was admitted to an emergency room. The patient uncovered an overdose of Asada-ame after revealing the positive reaction of amphetamine on Triage[®]. Though the patient was associated with slight liver dysfunction and rhabdomyolysis, she recovered without sequela. Intoxication should be considered in the differential diagnosis of intractable vomiting. In such cases, a cross reaction on the drug-screening test may be useful to detect some kinds of drug overuse.

(JJOMT, 62: 202—205, 2014)