

## 症 例 報 告

## ミノキシジル中毒の1例

高橋 哲也<sup>1)</sup>, 武居 哲洋<sup>2)</sup>, 伊藤 敏孝<sup>2)</sup>, 坂本 和也<sup>2)</sup>  
奈良 岳志<sup>2)</sup>, 八木 啓一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>横浜栄共済病院救急科

<sup>2)</sup>横浜市立みなと赤十字病院救命救急センター

原稿受付日 2013年6月17日, 原稿受領日 2013年10月7日

## A case of minoxidil intoxication

Tetsuya Takahashi<sup>1)</sup>, Tetsuhiro Takei<sup>2)</sup>, Toshitaka Ito<sup>2)</sup>, Kazunari Sakamoto<sup>2)</sup>,  
Takeshi Nara<sup>2)</sup>, Keiichi Yagi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Emergency Medicine, Yokohama Sakae Kyosai Hospital

<sup>2)</sup>Department of Emergency and Critical Care Medicine, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2014 ; 27 : 208-212)

A 26-year-old man was found unable to move after oral consumption of 120 mL of RiUP X5<sup>®</sup> (containing 5 g/100 mL minoxidil) as a suicidal attempt. The patient complaining of frequent vomiting and weakness was transferred to our hospital. Findings on arrival : GCS E4V5M6 ; respiratory rate 24/min ; blood pressure 83/43 mmHg ; pulse 152/min, regular ; SpO<sub>2</sub> 97% (oxygen by mask : 6 L/min) ; thus, the patient was in shock. The systolic blood pressure and the pulse rate improved to about 90 mmHg and to about 130/min, respectively, in response to rapid intravenous infusion of 2,000 mL of lactated Ringer's solution. His circulatory condition tended to improve with parenteral fluid infusion alone. Forty hours after admission, however, heart failure developed due to excessive I.V. fluid infusion and abnormal body fluid distribution associated with delayed vascular smooth muscle relaxation ; therefore, mechanical ventilation was initiated. Simultaneously, intravenous noradrenaline infusion was started because of a fall of the blood pressure. Subsequently, as the patient's respiratory and circulatory conditions gradually improved, he was weaned from mechanical ventilation, and the noradrenaline infusion was discontinued at 108 hours after admission. The patient made favorable progress and was discharged home on the 9th hospital day. Minoxidil exerts adverse effects mainly on the cardiovascular system. Since minoxidil is an over-the-counter drug readily available to the public, and emergency physicians should be aware of its severe toxicity.

**Key words** : minoxidil intoxication, hypotension, tachycardia

## はじめに

ミノキシジルは心血管系に対する傷害・抑制作用に加えて直接的平滑筋弛緩作用を有し、わが国では

発毛剤(リアップ<sup>®</sup>)として市販されているがその中毒症例が散見される。今回われわれは、自殺目的の服用により低血圧が遷延したミノキシジル中毒の1例を経験したので報告する。

**Table 1 Laboratory data on admission**

<Hematology>		<Biochemistry>		<Blood gas analysis>	
WBC	10,300 / $\mu$ L	CRP	0.2 mg/dL	(O <sub>2</sub> 6 L/min by mask)	
Hb	14.9 g/dL	TP	7.2 g/dL	pH	7.366
Hct	44 %	Alb	4.3 g/dL	PCO <sub>2</sub>	36.1 mmHg
Plt	28.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L	BUN	17.1 mg/dL	PO <sub>2</sub>	159.0 mmHg
		Cre	1.01 mg/dL	Base excess	-4.0 mmol/L
		T-Bil	0.5 mg/dL	Lactate	3.60 mmol/L
		Na	138 mEq/L		
<Coagulation profile>		K	3.6 mEq/L		
APTT	22.8 Sec	Cl	102 mEq/L		
PT-INR	0.96	AST	28 IU/L		
D-Dimer	0.8 $\mu$ g/mL	ALT	27 IU/L		
		LDH	231 IU/L		
		CK	228 IU/L		
		Glu	115 mg/dL		

## I 症 例

**患 者** : 26 歳, 男性。

**主 訴** : 脱力, 嘔吐。

**現病歴** : 特記事項なし。

**現病歴** : 市販のリアップ X5<sup>®</sup> (ミノキシジル 5 g/100 mL 含有, 添加物 ; 1,3-ブチレングリコール, ジブチルヒドロキシトルエン, リン酸, エタノール) 120 mL を自殺目的に服用した。本来は外用薬であるため容器本体と注入部分を外し, 内用液を服用したとのことであった。その 3 時間後に嘔吐して路上で動けなくなっているところを歩行人に発見され, 当院へ救急車で搬送された。

**来院時現症** : バイタルサインは Glasgow coma scale E4V5M6, 呼吸数 24/min, 血圧 83/43 mmHg, 脈拍数 152/min・整, 体温 36.6 °C, SpO<sub>2</sub> 97% (酸素マスク 6 L/min) で低血圧および頻脈を認めた。身体所見では, 胸部は心音・呼吸音ともに異常はなかった。腹部は平坦かつ軟で, 蠕動音は低下していたが圧痛は認めなかった。また神経学的に異常を認めなかった。

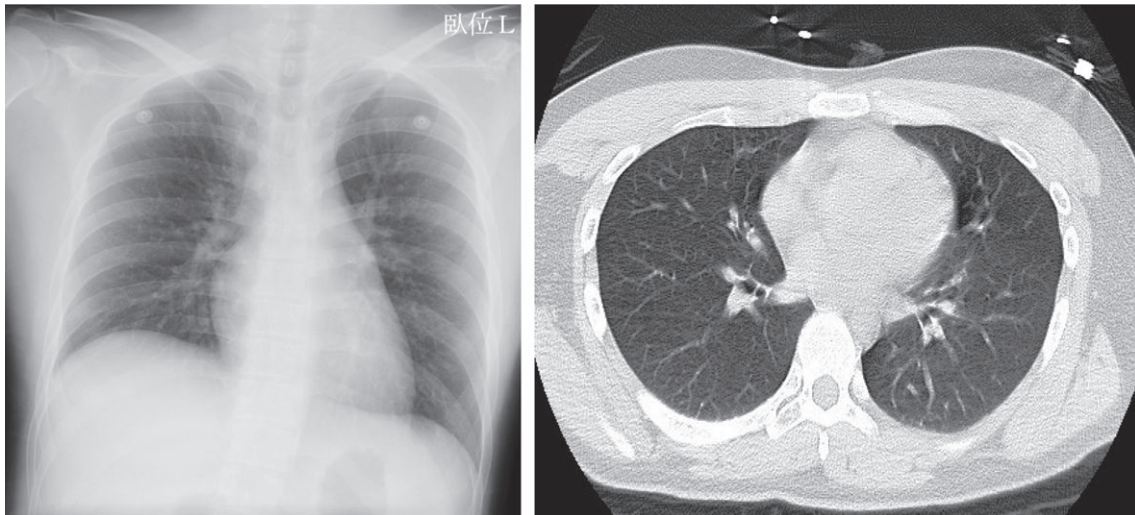
**血液検査所見 (Table 1)** : 血算で白血球の軽度上昇と, 動脈血ガス分析で代謝性アシドーシスを認める以外は著明な異常を認めなかった。

**来院時 12 誘導心電図** : 心拍数 150/min, 洞性頻脈, 軸偏位なし, ST 変化なし, QRS 98 msec, QTc 456 msec。

**来院時画像所見 (Fig. 1)** : 胸部 X 線および胸部単

純 CT で, 肺野に異常を認めなかった。

**入院後経過 (Fig. 2)** : ミノキシジルの中毒症状で血管平滑筋弛緩作用による血圧低下と代償性の頻脈と考え, 初期輸液療法として乳酸リンゲル液 2,000 mL を急速投与したところ収縮期血圧 90 mmHg, 脈拍数 130/min まで改善した。以降も毎時 150 mL の輸液を継続し, 来院約 12 時間後には血圧 110/80 mmHg, 脈拍数 110/min となり昇圧薬を使用せず循環は改善傾向であった。しかし来院 36 時間後より呼吸状態が悪化し, 呼吸数 28/min, SpO<sub>2</sub> 90% (酸素リザーバー付マスク 10 L/min) となった。胸部 X 線および胸部単純 CT で, 両側肺の浸潤影と胸水を認めた (Fig. 3)。また血圧 77/40 mmHg, 脈拍数 140/min とショック状態となった。血液検査では WBC 17,300/ $\mu$ L, CRP 4.8 mg/dL, 動脈血ガス分析では pH 7.415, PCO<sub>2</sub> 36.2 mmHg, PO<sub>2</sub> 84.9 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22.8 mmom/L, base excess -0.9 mmom/L, Lactate 1.10 mmom/L であった。経胸壁心臓超音波検査で左室駆出率は 72% で, 軽度の三尖弁逆流を認めた。この時点で来院時からの水分出納は約 7,000 mL の輸液過剰であった。以上より呼吸不全の原因は, 過剰輸液と血管平滑筋弛緩作用遷延に伴う体液分布異常による心不全が考えられた。このため, 来院 40 時間後より人工呼吸管理を行い, 血圧低下に対してはノルアドレナリンの持続投与を開始した。その後呼吸・循環は徐々に改善し, 来院から 108 時間後に人工呼吸器を離脱しノルアドレナリンも中止した。以降経過良好で, 第 9

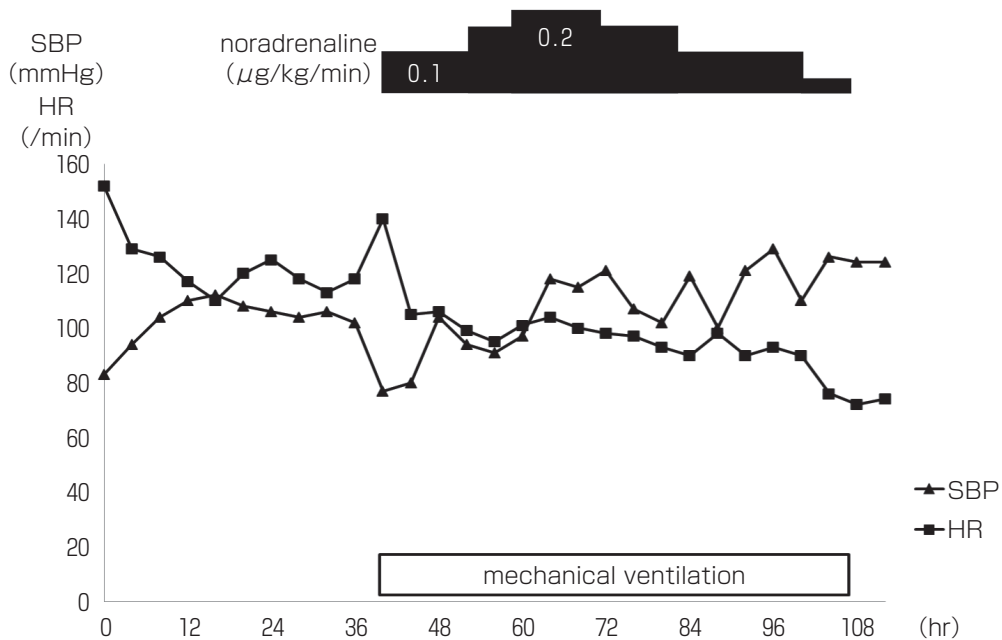


a : Chest X ray

b : Lung window of CT of the chest

**Fig. 1 Radiographic findings on arrival at the hospital**

No abnormalities were noted in the lung fields

**Fig. 2 Hospital course**

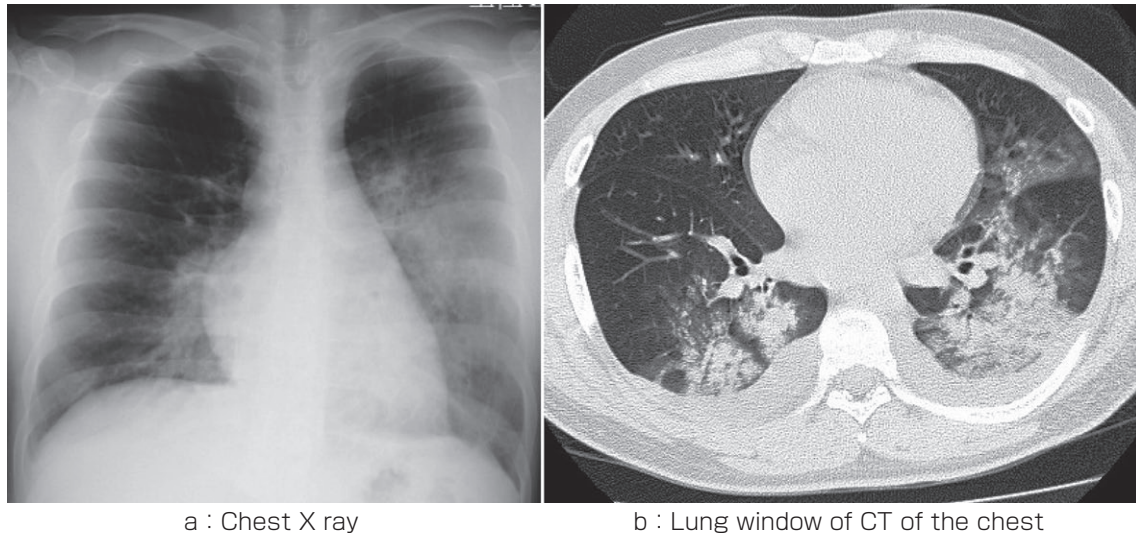
After admission, the circulatory condition tended to improve with parenteral fluid infusion alone. However, mechanical ventilation was initiated 40 hours after admission because of respiratory failure due to heart failure. Intravenous infusion of noradrenaline was also initiated because of a fall of the blood pressure. Subsequently, the respiration/circulation gradually improved, the patient was weaned from mechanical ventilation, and noradrenaline infusion was discontinued at 108 hours after admission. SBP : systolic blood pressure, HR : heart rate

病日に退院した。

## II 考 察

ミノキシジルは、1965年に直接的平滑筋弛緩作用を有する降圧薬として開発された。その作用機序は、肝臓で硫酸基転移酵素によりミノキシジル *N-O*

硫酸塩となり、この活性代謝物がアデノシン三リン酸感受性カリウムチャネルを活性化することにより細胞形質膜が過分極し、血管平滑筋が弛緩すると考えられている<sup>1)</sup>。その後1988年に副作用の多毛を利用して発毛剤 Rogaine® として販売が開始され、1997年には Food and Drug Administration が Roge-



a : Chest X ray

b : Lung window of CT of the chest

**Fig. 3 Radiographic findings at 36 hours after arrival at the hospital**  
Infiltrative shadows and pleural effusion were evident bilaterally

ine<sup>®</sup> 5%を処方箋不要の、いわゆる over the counter (OTC) 薬として認可した<sup>2)</sup>。そして1999年にわが国で、医療用としての使用実績がない医薬品リアップ<sup>®</sup>をそのまま一般用として販売するダイレクト OTC 薬として販売が開始された。

ミノキシジルは服用後消化管から速やかに吸収され、約1時間で最高血中濃度となる<sup>1)3)</sup>。しかし最大降圧効果は服用後2~3時間であり<sup>4)</sup>、これは活性代謝物の形成遅延が原因と考えられている<sup>1)</sup>。ミノキシジルの半減期は約4時間である<sup>1)3)</sup>が、降圧作用は最長で約72時間程度持続する<sup>4)~6)</sup>。この理由としては、ミノキシジルの血管平滑筋への蓄積が推測されている<sup>1)6)</sup>。

中毒症状は頻脈、低血圧から心筋梗塞、急性心不全に至ることや、心嚢液貯留や心電図変化を呈するなど循環器系が主である<sup>7)8)</sup>。中毒に対する治療は活性炭や輸液、カテコラミンなどの非特異的な治療が主に行われる<sup>2)</sup>。また、直接 $\alpha_1$ 刺激薬であるミドドリンの経口投与を行い軽快した報告もある<sup>9)</sup>。

主な過去の報告との比較では、Farrell ら<sup>2)</sup>は液剤 3,000 mg を服用しドパミンを3時間使用した症例を、MacMillan ら<sup>10)</sup>は液剤 1,200 mg を服用しドパミンを36時間使用した症例を報告しており、ドパミンの使用はいずれも来院時から必要であった。また Poff ら<sup>8)</sup>は錠剤 650 mg を服用し輸液のみで改善した症例を報告している。本症例ではこれらの報告

と比較し低血圧作用の発現が遅延し、効果が遷延していた。この理由として、本症例の服用量は過去の報告よりも多いことから、薬剤の代謝や排泄が遅延・遷延したと考えられた。また呼吸不全については、心機能は保たれているものの前負荷過剰な状態で血管平滑筋弛緩作用遷延に伴う体液分布異常が合わさり、比較的急速に総体液量が著増したことによる心不全が原因と考えられた。ミノキシジル中毒の初期診療のさいに、循環不全に対し輸液のみで対応すると本症例のように後に心不全となる可能性があるため、適宜 inotropic support を用いることを考慮すべきである。

なお添加物の影響の可能性について Garrard ら<sup>9)</sup>は、溶剤としてエタノールとプロピレングリコールがそれぞれ 30~60%、50~60%含有されている Rogaine<sup>®</sup> 服用症例で、後者の代謝物の乳酸が、合併する血圧低下により増悪した乳酸アシドーシス発症に寄与したかもしれないが、摂取後4時間の乳酸値は 1.3 mmol/L と臨床的関与は少ないと述べている。本症例でも添加物の 1,3-ブチレングリコールの代謝による乳酸産生と、血圧低下に伴う循環不全のため来院時に代謝性アシドーシスをきたしていたと考えられた。

なお、ミノキシジルは現在欧米では錠剤 (5 mg, 10 mg) が経口の発毛剤として医療用で市販されており、わが国でも androgenetic alopecia (AGA) 専

門クリニックではよく使用されている。またインターネットでは安価で入手できるので、今後液剤だけでなく、効果を期待して錠剤を大量長期摂取する中毒症例の発生も危惧される。

## 結 語

ミノキシジルは簡便に入手可能であるが、重篤な中毒症状があるため救急医として注意が必要なOTC薬である。

## 【文 献】

- 1) Hoffman BB : Therapy of hypertension. In : Brunton LL, Losa JS, Parker KL eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed, McGraw-Hill, New York, 2006, pp845-68.
- 2) Farrell SE, Epstein SK : Overdose of rogain extra strength for men topical minoxidil preparation. J Toxicol Clin Toxicol 1999 ; 37 : 781-3.
- 3) Gottlieb TB, Thomas RC, Chidsey CA : Pharmacokinetic

studies of minoxidil. Clin Pharmacol Ther 1972 ; 13 : 436-41.

- 4) Shen D, O'Malley K, Gibaldi M, et al : Pharmacodynamics of minoxidil as a guide for individualizing dosage regimens in hypertension. Clin Pharmacol Ther 1975 ; 17 : 593-8.
- 5) Allon M, Hall WD, Macon EJ : Prolonged hypotension after initial minoxidil dose. Arch Intern Med 1986 ; 146 : 2075-6.
- 6) DuCharme DW, Freyburger WA, Graham BE, et al : Pharmacologic properties of minoxidil : A new hypotensive agent. J Pharmacol Exp Ther 1973 ; 184 : 662-70.
- 7) Sica DA : Minoxidil : An underused vasodilator for resistant or severe hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2004 ; 6 : 283-7.
- 8) Poff SW, Rose SR : Minoxidil overdose with ECG changes : Case report and review. J Emerg Med 1992 ; 10 : 53-7.
- 9) Garrard A, Wood A, Sollee D, et al : Refractory hypotension due to Rogaine® (minoxidil) ingestion managed with midodrine. Clin Toxicol (Phila) 2011 ; 49 : 907-9.
- 10) MacMillan AR, Warshawski FJ, Steinberg RA : Minoxidil overdose. Chest. 1993 ; 103 : 1290-1.

## 要旨

症例は26歳の男性。リアップX5®(ミノキシジル5g/100mL含有)120mL服用から約3時間後に動けなくなるところを発見され、脱力と嘔吐を主訴に救急搬送された。来院時GCS E4V5M6,呼吸数24/min,血圧83/43mmHg,脈拍数152/min・整,SpO<sub>2</sub>97%(酸素マスク6L/min)とショック状態であった。乳酸リンゲル液2,000mLの投与で収縮期血圧90mmHg,脈拍数130/min程度まで改善した。以降も輸液のみで循環は改善傾向であった。しかし、来院40時間後より過剰輸液と血管平滑筋弛緩作用遷延に

伴う体液分布異常のため心不全となり、人工呼吸管理を行った。また血圧も低下したため、ノルアドレナリンの持続投与を開始した。以降順調に改善し、来院108時間後に人工呼吸器を離脱しノルアドレナリンも中止した。経過良好で、第9病日に退院した。ミノキシジルは海外で治療抵抗性高血圧に対する降圧薬として使用されており、主に循環器系の副作用をきたす。簡便に入手可能であるが重篤な中毒症状があるため救急医として注意が必要な一般用医薬品である。