

症 例 短 報

向精神薬多量服用者に認められたトライエージDOA[®]の偽陽性例について；剖検例からの中毒学的検討

東田 千絵¹⁾, 一杉 正仁²⁾, 前田 純子¹⁾
石井 寛人¹⁾, 長井 敏明¹⁾

¹⁾ 獨協医科大学法医学講座

²⁾ 滋賀医科大学社会医学講座 (法医学)

原稿受付日 2014年1月24日, 原稿受領日 2014年9月25日

はじめに

わが国で医療機関を受診する中毒患者は年間数十万人といわれ、とくに救命救急センターでは全収容例の4~8%を占めるとい¹⁾。薬物中毒が疑われる患者の診療において、原因薬物の同定は治療方針を決定するうえで重要である。とくに精神科通院歴がある患者では、多剤を過量内服していることが多く、服用薬についての情報を迅速に得ることが適切な対応を取るうえで重要である。

搬送される急性薬物中毒患者に対しては、簡易薬物スクリーニングキットが用いられている。とくにトライエージDOA[®] (以下トライエージと略す)は、1994年に国内販売が開始されて以来、2001年に体外診断用医療品として承認され、尿中のフェンシクリジン類 (PCP)、ベンゾジアゼピン類 (BZO)、コカイン系麻薬 (COC)、覚醒剤 (AMP)、大麻 (THC)、モルヒネ系麻薬 (OPI)、バルビツール酸類 (BAR) および三環系抗うつ薬 (TCA) を11分で検査することができる²⁾。薬物中毒が疑われた入院患者の多くはトライエージで起因物質が判定でき、その有用性は広く知られているが、一方で偽陽性例などがあり、その限界についても報告されている^{1)~4)}。

今回われわれは、多剤向精神薬内服者の法医剖検例のなかで、体内から検出された薬物とトライエージの判定が一致しない例を経験した。検出された薬物を定量した結果、TCAの偽陽性が明らかになった。

服用薬とその体液中濃度を具体的に明らかにすることで、トライエージを用いた急性中毒患者の治療および薬物中毒死に対する法医実務に有用な情報を提供でき、今後の薬物分析の重要性を示唆できると考えられたので報告する。

I 対象および方法

獨協医科大学法医学講座で司法解剖を行った2例を対象とした。それぞれについて司法当局から死亡者の生活背景、既往歴および内服薬についての情報を聞き取った。なお、剖検はいずれも死後36時間以内に行われた。

次に剖検時に得られた尿および静脈血から薬毒物の分析を行った。

(1) 尿中薬毒物定性検査 (トライエージ検査)

トライエージを用い、尿中における薬毒物定性検査を行った。

(2) 質量分析計による尿中および血液中の薬物定性検査・定量検査

まず、血液および尿を対象として液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS および LC/MS/MS) を用いて、服用したと考えられる薬物および三環系抗うつ薬を対象としたスクリーニング検査を行った。次に、同様機器を用いて、検出された薬物について血液および尿中の定量検査を行った。

Table 1 Results of the toxicological analyses of the urine and blood of case 1

	Case 1 Triage: BZO, BAR, TCA (+)						
Prescribed medicine (Classification)	Alprazolam BZO	Triazolam BZO	Quazepam BZO	Ethyl lofazepate BZO	Phenobarbital BAR	Chlorpromazine Others	Promethazine Others
Quantitative analysis with urine	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	2,900 ng/mL	1,220 ng/mL
Quantitative analysis with blood	80 ng/mL	(-)	n.d.	n.d.	20,300 ng/mL	550 ng/mL	480 ng/mL
Prescribed medicine (Classification)	Biperiden Others	Levomopromazine Others	Carbamazepine Others	Mirtazapine Others	Zolpidem Others	Pitavastatin calcium Others	
Quantitative analysis with urine	(+)	1,850 ng/mL	8,650 ng/mL	22,200 ng/mL	(+)	n.d.	n.d.
Quantitative analysis with blood	712 ng/mL	880 ng/mL	15,700 ng/mL	1,520 ng/mL	540 ng/mL	n.d.	n.d.

(n.d.: not done)

Table 2 Results of the toxicological analyses of the urine and blood of case 2

	Case 2 Triage: TCA (+)						
Prescribed medicine (Classification)	Nitrazepam BZO	Promethazine Others	Proprietary Others	Haloperidol Others	Biperiden Others	Sennoside Others	Sodium picosulfate hydrate Others
Quantitative analysis with urine	(-)	896 ng/mL	14,000 ng/mL	2,780 ng/mL	(+)	n.d.	n.d.
Quantitative analysis with blood	(-)	1,350 ng/mL	677 ng/mL	62 ng/mL	328 ng/mL	n.d.	n.d.

(n.d.: not done)

II 事例の概要

〔症例 1〕

死者: 35 歳, 女性。

病歴: 6 年前から, うつ病, アルコール依存症に罹患しており, 2 週間に 1 回の割合で近医に通院中であった。

事例の概要: 某日夜に家族と口論になり「薬を飲んで死んでやる」とっていた。翌日午後 3 時頃, 自室で心肺停止状態でいたところを家族に発見され, 病院搬送後に死亡が確認された。発見現場には, **Table 1** に示す薬剤の空袋が認められた。

剖検所見: 身長 154 cm, 体重 70 kg。医療行為痕のほか特記すべき損傷を認めなかった。軽度の全身動脈硬化症, 急性死の所見を認めた。血液中より **Table 1** に示す薬物が検出されたため, 死因は向精神薬中毒と診断された。

トライエージ検査: BZO 陽性, BAR 陽性, TCA 陽性。

薬毒物検査: **Table 1** に示す薬物が検出された。なお, 血液中, 尿中ともに TCA は検出されなかった。

以上より, 本例のトライエージ検査結果は TCA の偽陽性と判断された。

〔症例 2〕

死者: 31 歳, 男性。

病歴: 8 年前から統合失調症に罹患しており, 2 年間の入院歴があった。内服している定時薬は **Table 2** のとおりである。

事例の概要: 某日午後, 自室布団の中で心肺停止状態であったところを家族に発見された。直ちに病院へ搬送されたが, まもなく死亡が確認された。

剖検所見: 身長 170 cm, 体重 56 kg。全身に損傷を認めなかった。心臓は重量 310 g, 左室壁厚は 1.0 cm と全体に低形成であり, 冠状動脈に高度の硬化, 狭窄を認めた。組織学的に心筋の虚血性変化を認め, 急性死の所見を伴っていた。血液中から **Table 2** の薬物が検出されたが, 総合的に判断して, 死因は虚血性心疾患(病死)と診断された。

トライエージ検査: TCA 陽性。

薬毒物検査: **Table 2** に示す薬物が検出された。なお, 血液中, 尿中ともに TCA は検出されなかった。

以上より, 本例のトライエージ検査結果は TCA の偽陽性と判断された。

III 考察

トライエージでは偽反応(偽陽性あるいは偽陰性)があることが報告されている^{1)~4)}。今回の 2 症例は向精神薬の多剤内服者であった。いずれも尿を

用いたトライエージで TCA が陽性となったが、LC/MS/MS を用いたスクリーニング検査では血液および尿中から TCA は検出されなかったことから、偽陽性であると判断された。山本らによると、トライエージで多く検出される BZO, BAR, TCA についてその陽性的中率を比較したところ、TCA は陽性的中率がとくに低かったという⁵⁾。また、トライエージの偽陽性例 63 例を検討した報告では、TCA の偽陽性が 19 例ともっとも多かったという⁶⁾。このようにトライエージによる TCA の偽陽性は無視できない割合で生じており、偽陽性への関与が疑われる薬物を具体的に明らかにするために定量分析を行った。今回は検出された向精神薬について、血液および尿を対象とした定量検査を行った。これは、まず、臨床領域における血中濃度と薬理作用についての知見と比較検討できるようにするためである。次に、トライエージの偽陽性について記載されている報告に、被疑薬剤と濃度との関係が記載されていることから、これらとの比較ができるようにするためである⁷⁾。さらに、偽陽性反応をきたす閾値を解明する参考データとする目的でもある。

症例 1 ではカルバマゼピンが血液中から 15,700 ng/mL、尿中から 8,650 ng/mL と多量に検出された。カルバマゼピンはその構造式から三環系薬物に類似した点があり、カルバマゼピン代謝物が高濃度で交差反応を示すといわれている⁷⁾。したがって、本症例における偽陽性の原因として、カルバマゼピンによる交差反応がまず考えられる。また、クロルプロマジンでも高濃度のさいにトライエージによる TCA 偽陽性反応が報告されている。しかし、本症例ではその血中濃度が 550 ng/mL、尿中濃度が 2,900 ng/mL と交差反応を示すとされる濃度より低いため、今回の偽陽性反応に関与している可能性は低いと思われる⁷⁾。

症例 2 では、プロメタジンの血中濃度が 1,350 ng/mL と高値を示し、プロペリシアジンの血中濃度が 677 ng/mL と続いた。プロメタジンは向精神薬の合剤であるベゲタミン[®] に含有されている薬物の一種である。これまでベゲタミン[®] の過量内服例の報告はあるものの、これによる TCA の偽陽性に

についての報告は見当たらない。本症例の尿中プロペリシアジン濃度は 14,000 ng/mL と非常に高かった。プロペリシアジンは定型抗精神病薬の一種であり、統合失調症の治療薬として知られている。本症例における偽陽性の原因として、プロペリシアジンも可能性の 1 つとしてあげられる。

以上のように、本報告ではトライエージにおける TCA の偽陽性例について、関与が疑われる薬物を定量的に明らかにした。これまで報告されていた高濃度のカルバマゼピンに加え、近年広く使用されるようになった抗精神病薬であるプロペリシアジンの可能性も考えられた。また、交差反応が生じるメカニズムは現時点で不明であるが、いずれの薬物とも三環構造を有することが共通した特徴である。今後は多数の例を集積したうえで、その構造が交差反応に関与するかなど実験的に検討する必要がある。

現在、臨床現場では TCA の偽陽性例にしばしば遭遇することがあるが、処方薬のリストに TCA がいないことを確認し、結果的に偽陽性と判定されることが多い。しかし、直近の処方リストにない薬剤を内服していることもあり、本来ならば体内に含まれる向精神薬を詳細に定量分析することが重要である。また、新規薬剤の開発や発売によって、今後さらなる交差反応が出現することも考えられる。したがってどのような薬剤と交差反応があり、またどの程度の量で偽陽性が生じるかについては内服薬とそれらの血中および尿中濃度を具体的に明らかにしなければ解明できない。

薬物の過量服用が原因と考えられる死亡例では、解剖されず、検案のみで死因が確定されることが少なくない。しかし、死者が実際に内服した薬剤の種類と量について、現場の状況や死者の既往歴、処方薬のみで明らかにすることは困難である⁸⁾⁹⁾。したがって、今後は剖検によって薬物中毒例における薬物血中および尿中濃度を具体的に明らかにすることが重要である。さらに、トライエージなどの簡易スクリーニングキットによる検査結果と照合し、乖離がある場合には、その内容と要因を具体的に明らかにする必要がある。

【文 献】

- 1) 吉岡敏治, 郡山一明, 近藤留美子, 他: 薬物スクリーニング検査キット「トライエージ」の有用性についての検討. 中毒研究 2003; 16: 63-71.
- 2) 守屋文夫: トライエージ DOA スクリーニングの有用性と限界. 中毒研究 2008; 21: 273-83.
- 3) 千代孝夫: 起因物質同定のための分析検査実施の状況と有用性の検討. 中毒研究 2006; 19: 111-20.
- 4) 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 2001; 55: 331-8.
- 5) 山本理絵, 斉藤剛, 中川儀英, 他: 来院時のトライエージ DOA の有用性について. 中毒研究 2012; 25: 351.
- 6) 宮崎大, 中野実, 高橋栄治, 他: トライエージ DOA[®] 偽陽性疑い例の検討. 中毒研究 2012; 25: 352.
- 7) sysmex: DOA SPECIFICITY TABLE.
<http://products.sysmex.co.jp/pr2/pdf/TriageDOAdoaSpecificity.pdf> (参照: 2014年4月7日)
- 8) 西村拡起, 古宮淳一, 中西祥徳, 他: 多剤服用中毒死の1例: 検死時の推定薬物と分析時の検出薬物における種類の乖離. 法医の実際と研 2010; 53: 27-31.
- 9) 水上創, 森晋二郎, 加藤幸久, 他: 中枢神経作用薬服用例の血中薬物濃度と死因について: 東京都監察医務院の行政解剖事例より. 日法医誌 2005; 59: 149-59.