

症 例 報 告

トルフェンピラドと有機リン系殺虫剤を服用し、 24 時間以内に脳死が疑われる状態となった 1 例

伊坂 晃¹⁾, 増渕 高照¹⁾, 岡 義人²⁾, 麻生将太郎¹⁾
糟谷美有紀¹⁾, 伊藤 史生¹⁾

¹⁾総合病院国保旭中央病院救急救命科

²⁾千葉大学医学部附属病院救急科・集中治療部

原稿受付日 2015 年 3 月 12 日, 原稿受領日 2015 年 12 月 21 日

A case of suspected brain death within 24 hours after ingestion of tolfenpyrad and an organophosphorus insecticide

Akira Isaka¹⁾, Takateru Masubuchi¹⁾, Yoshito Oka²⁾, Shotaro Aso¹⁾,
Miyuki Kasuya¹⁾, Chikao Ito¹⁾

¹⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Asahi General Hospital

²⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Chiba University Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2016 ; 29 : 247-250)

A 55-year-old man attempted suicide by ingesting tolfenpyrad, emulsion formulation insecticide, and organophosphorus pesticide emulsion, each three gulps. He was found lying on the floor and his family called an ambulance an hour later from ingesting. On arrival at our hospital, his Glasgow Coma Scale score was 14 (E3V5M6), his vital signs were stable, and he was able to converse. Activated charcoal and laxatives were injected through a gastric tube, and continuous administration of pralidoxime iodide was started. After hospitalization, he complained of nausea and his consciousness level decreased immediately. Endotracheal intubation was performed, and mechanical ventilation management was started. Subsequently, he experienced bradycardia leading to transient cardiopulmonary arrest. Return of spontaneous circulation was achieved after one cycle of cardiopulmonary resuscitation. While blood pressure was stabilized with continuous catecholamine administration, blood gas analysis revealed severe lactic acidosis, which gradually aggravated. Electroencephalography performed 16.5 hours after the suicide attempt showed flat waves, and he was suspected brain dead. He died about 37 hours after the suicide attempt.

Key words : tolfenpyrad, organophosphorus pesticide, lactic acidosis, brain death

はじめに

トルフェンピラドは2002年に初回農薬登録され、ハチハチ[®]乳剤という名前で販売されている農薬である。これまで、中毒としての報告例は数少ないが、類似化合物のテブフェンピラドと合わせると、非常に重篤な症状をきたし、致死率も非常に高いと推定される化合物である。

われわれは、トルフェンピラドと有機リン系殺虫剤を自殺目的に服用し、服用から2時間後の来院時は会話も可能であったにもかかわらず、入院直後に心肺停止状態(cardiopulmonary arrest; CPA)となり、一時的に自己心拍再開するも、服用から16.5時間後には脳死が疑われる状態となった症例を経験したので報告する。

I 症 例

患 者 : 55歳, 男性。

既往歴 : 脳出血(左上下肢に軽度麻痺が残存), アルツハイマー型認知症の指摘。

現病歴 : 自殺目的に農薬の殺虫剤であるトルフェンピラド乳剤(ハチハチ[®]乳剤, 大塚アグリテクノ)と有機リン系乳剤(EPN乳剤)を3口ずつ服用した。推定服用時刻より約1時間後に倒れているところを家族が発見し救急要請され, 当院に救急搬送された。救急隊接触時, 意識状態はJapan Coma ScaleでI-1, 血圧172/94 mmHg, 呼吸数24回/min, 心拍数80回/min, SpO₂ 99% (room air), 体温は36.4℃であった。救急車内で1回嘔吐, 服用から約2時間後に当院に到着した。

来院時現症 : 意識状態はGlasgow Coma Scaleで14 (E3V5M6), 瞳孔径は両側4 mmで対光反射は正常, 血圧135/64 mmHg, 呼吸数16回/min, 心拍数65回/min, SpO₂ 100% (room air), 体温36.4℃であった。流涎を認めたが, 発汗過多は認めなかった。左上下肢にビリビリするような異常感覚を訴えていた。徒手筋力テストでは左上下肢ともに4/5であったが, 脳出血の後遺症によるものと考えられた。その他の神経学的所見や胸腹部所見, 皮膚所見には異常を認めなかった。

来院時検査所見

血算 : WBC 8,100/ μ L, RBC 442万/ μ L, Hb 14.7 g/dL, Ht 41.2%, Plt 26.9万/ μ L。

生化学 : TP 7.4 g/dL, Alb 4.5 g/dL, AST 27 U/L, ALT 25 U/L, LDH 224 U/L, ALP 365 U/L, ChE 13 U/L(当院基準値200-425 U/L), γ -GTP 79 U/L, T-Bil 0.7 mg/dL, CPK 212 U/L, BUN 13 mg/dL, Cre 0.79 mg/dL, Na 143 mEq/L, K 3.0 mEq/L, Cl 102 mEq/L, Glu 137 mg/dL, CRP 0.03 mg/dL。

凝固 : PT 11.4 sec, APTT 29.4 sec, Fib 265 mg/dL。

胸部X線 : とくに異常は認めず。

来院後経過 : 来院直後に白色嘔吐および水様便を認め, 口腔内に灯油のような匂いを認めた。急性薬物中毒への対応として静脈路を確保し, 胃管挿入後に活性炭と下剤を投与した。また, 急性有機リン中毒に対する治療としてプラリドキシムヨウ化メチル(PAM)を500 mg/hrで持続投与を開始し, 来院から2時間25分後(服用から約4.5時間後)に救命救急センターに入院した。文献的に確立された特異的治療法の報告はなく, 保存的に経過観察した。入院後間もなくして, 嘔気を訴えた後に意識レベルが著しく低下した。舌根沈下を認め, 一時的にエアウェイを挿入し, その後に気管挿管・人工呼吸管理を開始した。ほぼ同時に徐脈が出現したため, アトロピンの持続投与を開始したが, 間もなくCPAになった。胸骨圧迫1サイクルで心拍再開するも, 低血圧状態であったためノルアドレナリンの持続投与(1 mg/hr)を開始した。この途中で血液ガスが採取され, pH 6.852, 乳酸値217.4 mg/dL, PaCO₂ 21.4 mmHg, HCO₃⁻ 3.7 mmol/L, BE -29.1 mEq/Lと重篤な乳酸アシドーシスであることが判明した。一時的なCPAから約1.5時間後, ノルアドレナリン持続投与を4 mg/hrまで増量し, バソプレシンも2単位/hrで開始したことにより血圧や心拍数もかろうじて維持されたが, 意識の改善はなく, 再度血液ガスを採取したところ, pH 6.983, 乳酸値268.8 mg/dLと乳酸値の増悪を認めたため, 炭酸水素ナトリウムの投与を行った。さらに2時間が経過した

Table 1 Comparison of present case with other reference cases³⁾ in tolfenpyrad poisoning

	Hospital arrival	Disturbed consciousness	Respiratory depression	Outcome	Metabolic acidosis
Case 1	0.8 hr	0.8 hr	1.1 hr	died (7.4 hr)	BE -23 mEq/L (0.8 hr)
Case 2	0.9 hr	0.9 hr	within 0.9 hr	survived	BE -20.3 mEq/L (under follow-up)
Present case	1.5 hr	4.5 hr	4.5 hr	died (37 hr)	BE -29.1 mEq/L (5 hr)

時点での血液ガスでは乳酸値は振り切れてしまい測定不可の状態となった。入院から12時間後(服用から16.5時間後)、刺激に反応しない深昏睡状態であり、自発呼吸および脳幹反射の消失を認め、また脳波検査上も平坦脳波を認めた。本症例は法的脳死判定の除外例である急性薬物中毒の症例であり、臓器移植の対象とはならないため厳密な脳死判定は行ってはいないが、経過より回復の見込みのない状態であり、脳死が疑われる状態になったと判断した。ご家族に以上の説明を行い、現行治療は継続するもののさらなる積極的な加療を行わない方針となり、入院から32.5時間後(服用から37時間後)に死亡を確認した。

II 考 察

トルフェンピラドの殺虫・殺ダニ機序は、ミトコンドリア電子伝達系複合体Iの阻害による細胞呼吸障害によるものである¹⁾。ラットの経口LD₅₀は、溶媒としてオリーブ油を使用した場合、オスで86 mg/kg、メスで75 mg/kgと報告されている。また、マウスの経口LD₅₀は、溶媒として0.5%カルボキシメチルセルロース-Na水溶液を使用した場合、オスで114 mg/kg、メスで107 mg/kgと報告されている¹⁾²⁾。トルフェンピラドは速やかに消化管から吸収され、血中半減期は11~28時間²⁾となっている。

日本中毒情報センターの報告によると、トルフェンピラドについて10例の症例があり、転帰判明例は2例、うち1例は死亡例であった³⁾。この死亡1例については最大でトルフェンピラド50 mLの服用であるが、本症例も本人の証言では3口服用ということで、服用量は50~100 mLと推定される。本症例を含めた3症例についての時間経過などについ

て**Table 1**にまとめた。Case 2については生存例であるが、服用量が不明であり、また他の2例と比べてBase Excessの値がわずかではあるが低いことから、服用量が少なくかろうじて死には至らなかったのではと推測される。

また、トルフェンピラドと構造が類似しているテブフェンピラド(商品名:ピラニカ[®]EW, 日本曹達)については、転帰判明分10例中5例が死亡している³⁾。両剤とも意識障害、呼吸抑制、血圧低下、乳酸アシドーシスといった症状が摂取してから1.5時間以内に出現することが多い。そのため、消化管除染を速やかに行うべきとの指摘がある。

なお、類似構造物のテブフェンピラドについては、経過中脳波および聴性脳幹反応が平坦になり、頭部CTを施行したところ、くも膜下出血を発症していたとの報告例⁴⁾がある。また、トルフェンピラド・テブフェンピラドともに発見時にすでに死亡しており、遺体からの血液の分析でそれぞれの薬剤による中毒死であったと推定している報告⁵⁾⁶⁾もある。

本症例の死因については、治療経過中に1回CPAとなっているが、直ちに胸骨圧迫が開始され、1サイクルで自己心拍再開していることから、このときの低酸素が原因とは考えにくい。また、有機リン系薬剤に関しては、服用量の少なさおよびPAMなどの治療を適切に行っていることなどから有機リン単独による死因も考えにくい。トルフェンピラドの作用がミトコンドリア電子伝達系複合体Iの阻害による細胞呼吸障害であることから、細胞呼吸がクエン酸回路から解糖系に大きくシフトしたことにより乳酸が体内に蓄積し、アシドーシスが進行したことが本症例の死因にもっとも影響していると考えられる。また、本症例はトルフェンピラド乳剤と有機

リン系乳剤との両剤を服用しているため、両剤の相互作用についても何らかの影響を及ぼした可能性があるが、両剤服用の症例はほかになく、有機リン系乳剤がどれほど死因に影響したかは不明である。前述のテブフェンピラドの症例の頭部 CT のこともあるので、本症例についてもオートプシーイメージングを行うべきであった。

本症例および過去の文献を総合して判断すると、トルフェンピラド・テブフェンピラドについては両剤とも劇物指定はされているものの、製品の生産・使用禁止などのさらなる規制の強化が必要である。

治療法についてはラットでの検討があり、吸着剤(活性炭)および緩下剤(ソルビトールまたは硫酸マグネシウム)の有効性が示唆されている¹⁾。また、解毒剤としてユビデカレノン、塩化カルニチン、塩化レボカルニチンの経口投与による有効性が示唆されたという報告¹⁾もある。また、トルフェンピラドおよびテブフェンピラド中毒に対し、logP 値をもとに理論的には脂肪乳剤に治療有効性がある可能性を示した報告⁷⁾もあり、治療法についての検討は今後さらに必要である。

結 語

トルフェンピラドおよび有機リン製剤を服用し、急激に乳酸アシドーシスが進行し死に至った1例を報告した。

トルフェンピラド中毒の報告例が少なく、これまでの報告例と併せると服用による中毒での致死率が

高いことから、本症例を報告するに至った。現時点ではトルフェンピラド中毒に対する特異的治療法がないことから、本症例にも該当するが、初診時に一見軽症にみえても最善の支持療法を行う必要があると考える。今後、治療法が確立し、トルフェンピラドによる中毒死が極力少なくなることを祈るが、本稿がその一助となれば幸いである。

本症例は第36回日本中毒学会総会・学術総会で発表した。

〔利益相反〕

開示すべき利益相反はありません。

【文 献】

- 1) トルフェンピラド農薬抄録. 農薬抄録及び評価書, 独立行政法人農林水産消費安全技術センター.
<http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/tolfenpyrad/index.htm> (参照: 2015年2月14日)
- 2) 野仲信行: 新農薬情報 NO.21 《殺虫剤》トルフェンピラド(ハチハチ). 農薬時報 2002; 13-6.
- 3) 今田優子, 米谷亮, 三瀬雅史, 他: テブフェンピラド, トルフェンピラド製剤の経口摂取による急性中毒症例の検討. 中毒研究 2010; 23: 324-8.
- 4) 霧生信明, 大友康裕, 本間正人, 他: ピラニカ中毒の1例. 日救急医学会関東誌 2001; 22: 262-3.
- 5) Hikiji W, Yamaguchi K, Saka K, et al: Acute fatal poisoning with Tolfenpyrad. J Forensic Legal Med 2013; 20: 962-4.
- 6) 中前琢磨, 杉江秀明, 永井智紀, 他: ピラニカ®による急性中毒死と考えられる一症例. 日法医誌 2006; 60: 158-9.
- 7) 三瀬雅史, 波多野弥生, 遠藤容子, 他: 農薬中毒に対する脂肪乳剤の適用判断支援のためのlogP値リストの作成. 中毒研究 2014; 27: 190.

要旨

55歳男性, 自殺目的に農薬の殺虫剤であるトルフェンピラド乳剤と有機リン系乳剤をそれぞれ3口ずつ服用した。約1時間後に倒れていたところを家族に発見され, 救急搬送された。病院到着時のGlasgow Coma Scaleは14 (E3V5M6)でバイタルサインも安定しており, 会話可能であった。胃管より活性炭と下剤を注入, さらにプラリドキシムヨウ化メチル (PAM) の持続投与を開始し, 入院となった。入院直後, 嘔気を訴えた後に意識レベルが低下し,

気管挿管を施行, 人工呼吸管理となった。その後, 徐脈からいったん心肺停止に至ったが, 1サイクルの心肺蘇生で自己心拍再開した。カテコラミン類の持続投与で血圧は落ち着くも, 高度の乳酸アシドーシスを認め, 治療にもかかわらず徐々に増悪を認めた。服用から16.5時間後の脳波検査で平坦脳波を認め, 脳死が疑われる状態になったと判断した。服用から約37時間後に死亡となった。