

症 例 報 告

一般用医薬品大量服薬による
カフェイン中毒の2症例佐藤 一真¹⁾, 豊口 禎子¹⁾, 鏡 優貴¹⁾, 杉浦明日美²⁾, 白石 正¹⁾¹⁾山形大学医学部附属病院薬剤部²⁾山形大学医学部麻酔科学講座

原稿受付日 2018年1月15日, 原稿受領日 2018年7月8日

Two cases of caffeine poisoning by OTC drug overdose

Kazuma Sato¹⁾, Teiko Toyoguchi¹⁾, Yuki Kagami¹⁾, Asumi Sugiura²⁾, Tadashi Shiraiishi¹⁾¹⁾Department of Pharmacy, Yamagata University Hospital²⁾Department of Anesthesiology, Yamagata University Faculty of Medicine

Summary (Jpn J Clin Toxicol 2019 ; 32 : 274-278)

We report two cases of caffeine poisoning by over-the-counter drug overdose.

Case 1 : A 27-year-old man who consumed 8,000 mg of caffeine was admitted to our hospital. His serum caffeine concentration on arrival was 105 $\mu\text{g}/\text{mL}$. He underwent hemodialysis and hemadsorption in the intensive care unit. His clinical symptoms improved remarkably after a few hours. The patient was transferred to another hospital on the seventh day for psychological follow up.

Case 2 : A 28-year-old woman taking fluvoxamine for depression was admitted to our hospital after ingesting 100 commercially available tablets for the common cold. Her estimated caffeine intake was 833 mg, which was less than the expected toxic dose. However, her serum caffeine concentration on arrival reached 48.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, which is a toxic level. We believe that this was due to inhibition of CYP1A2 by fluvoxamine.

Many over-the-counter drugs contain caffeine. Therefore, caffeine poisoning should always be considered in patients who overdose on over-the-counter drugs. From the viewpoint of drug interaction, it is also important to confirm the medicine that patient taking always. Hemodialysis and hemadsorption are thought to be effective for the treatment of caffeine poisoning.

Key words : caffeine, overdose, blood purification, drug interaction

はじめに

カフェインはコーヒー、紅茶などの嗜好品や総合

感冒薬、解熱鎮痛薬などの一般用医薬品に含有されており、誰でも容易に入手できる。そのため、日本中毒情報センターへのカフェイン中毒に関する問い合わせやカフェイン中毒の症例報告が増加傾向にある^{1)~3)}。しかしカフェイン中毒時に呈する症状はさまざまであり^{2)~4)}、確立された治療法がないのが現状である。

著者連絡先 : 佐藤 一真
山形大学医学部附属病院薬剤部
〒990-9585 山形県山形市飯田西2丁目2-2
E-mail : kazuma.s@med.id.yamagata-u.ac.jp

Table 1 Laboratory data of cases 1 and 2 on admission

complete blood count			biochemistry		
	case 1	case 2		case 1	case 2
WBC (/μL)	20.93×10 ³	20.89×10 ³	TP (g/dL)	8.7	8.9
RBC (/μL)	5.03×10 ⁶	4.87×10 ⁶	Alb (g/dL)	5.4	5.3
Hb (g/dL)	15	13.2	CRP (mg/dL)	0.71	<0.10
Ht (%)	44	42	CK (U/L)	289	735
Plat (/μL)	366×10 ³	359×10 ³	BUN (mg/dL)	9	6
arterial blood gas (room air)			Scr (mg/dL)	0.81	0.8
	case 1	case 2	T.Bil (mg/dL)	0.3	0.6
pH	7.395	7.395	AST (U/L)	53	39
PCO ₂ (mmHg)	27.7	18.7	ALT (U/L)	81	42
PO ₂ (mmHg)	87.4	117.2	ALP (U/L)	207	174
HCO ₃ (mEq/L)	19.3	17.4	γ-GTP (U/L)	183	15
BE (mEq/L)	-8.2	-11.4	LDH (U/L)	220	257
Lactat (mEq/L)	5.7	-	Na (mEq/L)	139	137
serum concentration			K (mEq/L)	3.2	3.3
	case 1	case 2	Cl (mEq/L)	97	102
caffeine (μg/mL)	105	48.2	Glu (mg/dL)	169	227
acetaminophen (μg/mL)	-	26.3			

山形大学医学部附属病院（以下、当院）では、一般用医薬品大量服薬によるカフェイン中毒が疑われる2症例を経験し、血中濃度の測定や内服履歴聴取により病態把握や治療方針決定に有用な情報を得ることができたため報告する。本症例報告は山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている（受付番号：181号）。

I 血中薬物濃度測定法

血中カフェイン濃度はLC-MS法にて測定した。測定装置および条件はJunhuaら⁵⁾の報告にある「reverse phase LC」を用いた。分析はフルスキャンモードで行い、XcaliburTMソフトウェア(Thermo Fisher Scientific, Tokyo)を用いて質量電荷比(m/z)を195.0873に設定して解析を行った。カフェインの保持時間は4.3分であった。検量線は、絶対検量線法にてカフェイン濃度0.1~20 μg/mLの範囲で作成した。検量線の濃度範囲を超えた場合は、コントロール血清にて希釈し測定した。

血中アセトアミノフェン(APAP)濃度はACMIA法(Dimension Xpand Plus-HM: Siemens Healthineers, Erlangen)を用いて測定した。

II 症例(case 1)

患者：27歳，男性。

既往歴：統合失調症。

常用薬：クロルプロマジン 75 mg/day, フルニトラゼパム 2 mg/day, スルピリド 100 mg/day, プロナンセリン 8 mg/day, プロマゼパム 4 mg/day, パロキセチン 37.5 mg/day。

現病歴：通院中の精神科病院において診察中に大量の発汗が認められた。その際、市販の眠気防止薬「エスタロンモカ[®]12」を80錠(無水カフェインとして8,000 mg)服用したことを自己申告した。嘔吐、振戦、発汗が持続していたため当院へ救急搬送となった。

来院時現症：当該カフェイン製剤服用約8時間後、当院救急部に到着した。意識レベル Glasgow Coma Scale (GCS) E4V5M6, 体温 37.6℃, 血圧 143/68 mmHg, 心拍数 141/min (洞調律), 呼吸数 18/min, SpO₂ 93% (室内気)であった。振戦、嘔吐症状がみられ、吐物には血液が混じっていた。

来院時検査所見 (Table 1)：血液生化学検査では、AST, ALT, CKの上昇がみられ、K値は3.2 mEq/L

と低下がみられた。

入院後経過：自己申告からカフェインによる中毒症状ありと判断した。搬送時の血中カフェイン濃度は105 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。吐血に関しては、頻回嘔吐の経過からマロリーワイス症候群を疑った。裂傷からの出血助長を懸念し、緊急内視鏡は回避したほうがよいとの判断から、経鼻胃管を挿入し、排液を経過観察することとし、high care unit (HCU)に入室となった。

HCU入室後も嘔気・嘔吐、頻脈、振戦の症状が持続していたため、血液透析(HD)・血液吸着(HA)を施行した。まずHD〔ダイアライザー：kf-m10(川澄化学工業、東京)、血流量120 mL/min〕を3時間施行後、継続して活性炭によるHA〔血液吸着器：ヘモソーバCHS-350(旭化成メディカル、東京)、血流量100 mL/min〕を2時間施行した。実施後、嘔気・嘔吐、振戦症状は消失し、頻脈も改善した(**Fig. 1**)。

第2病日には腹部症状なく、経鼻胃管からの出血増悪も認められなかったため、経鼻胃管を抜き食事開始となった。K値は基準値に改善していた。CKは712 IU/Lと上昇していたが、全身状態は良好であったため、第3病日にHCUから精神科病棟へ転棟となった。第7病日には、CKは191 IU/Lと改善し、その他の症状悪化もなく、かかりつけの精神科病棟へ転院となった。

Ⅲ 症例(case 2)

患者：28歳、女性。

既往歴：神経症、うつ病。

常用薬：フルボキサミン75 mg/day、プロチゾラム0.25 mg/day、ゾルピデム10 mg/day。

現病歴：自殺企図で市販の感冒薬などを大量に服用した。その日の深夜に大声がしたため、近所の住民が警察に通報した。到着した警察官が救急要請し、当院へ搬送された。

来院時現症：当該薬物服用約12時間後、当院救急部に到着した。意識レベルGCS E4V4M6、体温37.0°C、血圧174/130 mmHg、心拍数140/min(洞調律)、呼吸数24/min、SpO₂99%(室内気)であり、

嘔吐や振戦症状はみられなかった。

来院時検査所見 (Table 1)：血液生化学検査では、AST、ALTは基準値範囲内であり、K値は3.3 mEq/Lと低下がみられた。

入院後経過：患者が自己申告した服用薬剤は「新感冒薬エースS錠」100錠、「ドリエル[®]」6錠であった。新感冒薬エースS錠には、APAP、ジヒドロコデインリン酸塩、マレイン酸カルビノキサミン、dl-メチルエフェドリン塩酸塩、無水カフェインが含まれており、推定摂取量はそれぞれ10,000 mg、267 mg、83 mg、667 mg、833 mgであった。ドリエル[®]錠にはジフェンヒドラミン塩酸塩が含まれており、推定摂取量は150 mgであった。そこで、新感冒薬エースS錠の主成分であるAPAPによる中毒を疑い、N-アセチルシステイン(NAC)の投与を開始し、以降4時間ごとに投与した。なお、来院時のAPAP、カフェインの血中濃度はそれぞれ26.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、48.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

当院搬送後も収縮期血圧200 mmHg程度、心拍数100~110/minで推移していたため、ニカルジピン塩酸塩の静注(1 mg)と、持続投与(3 mg/hr)を開始した。その後はバイタルサインをみながらニカルジピンの投与量を漸減していった(**Fig. 2**)。来院約12時間後のAPAP血中濃度は検出限界以下であったが、AST 99 IU/L、ALT 50 IU/Lと来院時と比較して上昇していた。しかし肝不全を疑う数値ではないため、NACの投与を中止した。

第2病日には血圧が安定していたため、ニカルジピンの投与を終了した。AST、ALTはそれぞれ133 IU/L、ALT 60 IU/Lと微増し、CKは5,121 IU/Lと上昇していたが、その後軽快し、第7病日に退院となった。

Ⅳ 考 察

成人におけるカフェインの中毒量は1~3 g、致死量は5~50 g、中毒血中濃度は25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、致死血中濃度は80~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上とされており、中毒時の重篤な症状として痙攣、不整脈や電解質異常などを呈するといわれている⁴⁾。カフェイン中毒に対する確立された治療法はないのが現状であるが、

近年はHDの有用性を示す報告が見受けられる³⁾⁶⁾。また、カフェインの代謝物であるテオフィリンに対しては、HDよりもHAのほうがクリアランスが高いとする報告がある⁷⁾。北村ら³⁾は、カフェインおよびその代謝物の血中濃度を下げるためには、HDとHAの併用が有効であると述べている。

眠気防止薬を大量に服用した症例1の血中カフェイン濃度は105 μg/mLと致死域に達しており、嘔気・嘔吐、頻脈、振戦、低K血症やCK上昇などの症状を呈した。当院到着時には、薬物を服用して

から8時間以上経過していたため、カフェイン代謝物による影響も考慮し、北村ら³⁾と同様、HDだけではなくHAも施行した。その結果、臨床症状の著明な改善が認められた。血液浄化療法施行後の血中カフェイン濃度を測定していないが、既報と同様に血液浄化療法が血中カフェイン濃度の低下に有効であったと考えられた。

一方、総合感冒薬を大量に服用した症例2では、推定カフェイン摂取量が中毒量以下であったにもかかわらず、血中カフェイン濃度は48.2 μg/mLと中毒域に達していた。この要因として、本症例がフルボキサミンを常用していたためと考えられる。カフェインはCYP1A2により代謝される⁴⁾が、フルボキサミンはCYP1A2阻害作用を有しているため、カフェインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇したと推察される。また症例2では、症例1のように振戦などの自覚症状は認められなかったことから、血液浄化療法は施行されておらず、血圧上昇に対してニカルジピンが投与された。しかし、心拍数が正常範囲上限に落ち着くまでに約40時間と症例1より長時間を要した。HD・HAを施行することで速やかな症状の改善が得られた可能性があるが、その適応については今後の課題である。

また、症例2で頻脈が遷延した要因の一つとして、

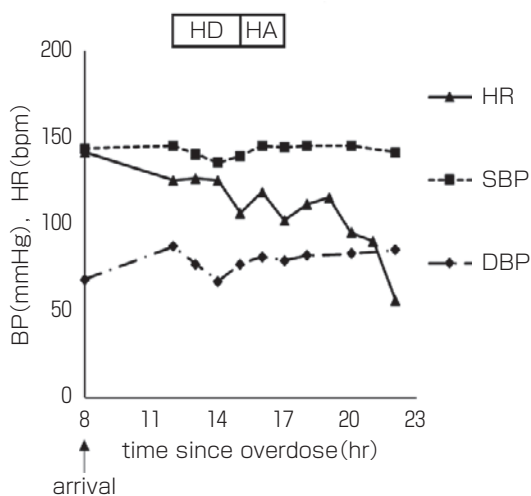


Fig. 1 Clinical course of case 1

SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, HR : heart rate, HD : hemodialysis, HA : hemadsorption

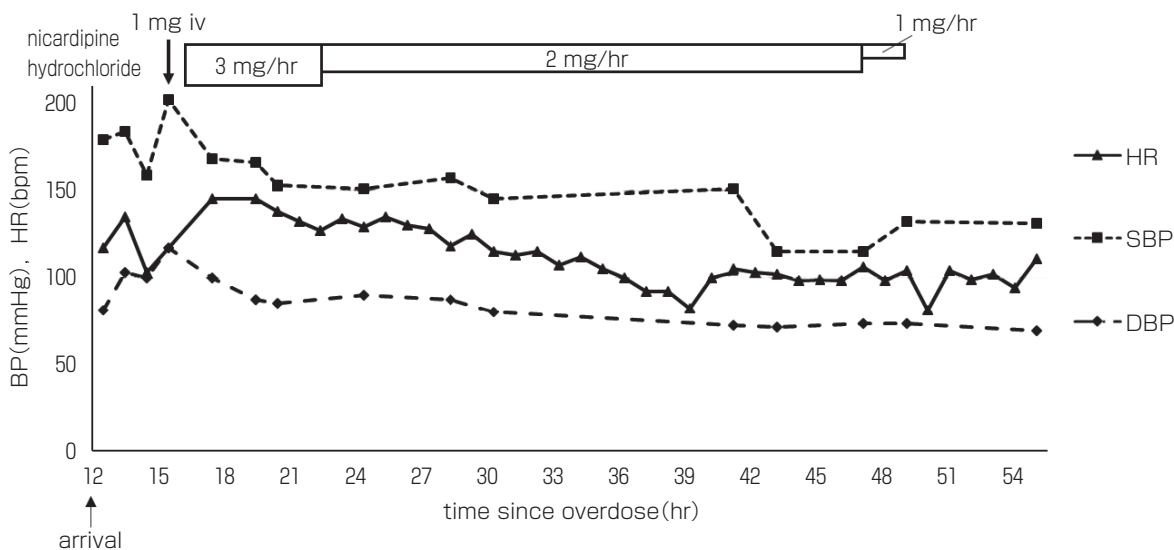


Fig. 2 Clinical course of case 2

SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, HR : heart rate

メチルエフェドリン, 抗ヒスタミン薬(カルビノキサミン, ジフェンヒドラミン)の影響が考えられる。メチルエフェドリンは交感神経刺激作用を有しており, 中毒時にはカフェイン中毒と同様の症状を呈することが予測される⁸⁾。抗ヒスタミン薬は抗コリン作用を有しており, 中毒時には頻脈などの循環器症状を呈する⁹⁾。今回, これらの血中濃度は測定できなかったため, 血中濃度が中毒域に達していたかどうかは不明である。しかし, 今回の臨床症状に寄与していた可能性が示唆される。いずれも特異的な解毒剤はなく, 対症療法が中心である⁸⁾⁹⁾ため, 臨床症状やバイタルサインを注意深くモニタリングしながら治療する必要がある。

結 語

我々は, 一般用医薬品大量服薬によるカフェイン中毒の2例を経験した。一般用医薬品にはカフェインが含まれるものも多く, それらの大量服薬症例ではカフェイン中毒も念頭に置く必要がある。その際には薬物相互作用の点から, 常用薬も確認すべきである。また, カフェイン中毒に対する治療として, 血液浄化療法が有効であると考えられた。今後, カフェイン中毒が疑われる症例について経時的に血中カフェイン濃度を測定し, 病態把握や治療効果を評価することが重要と思われた。

〔利益相反〕

本論文について開示すべき利益相反はない。

【文 献】

- 1) 遠藤容子, 波多野弥生: わが国におけるカフェイン中毒; 含有製品と発生状況の現状. 中毒研究 2016; 29: 347-53.
- 2) 佐藤孝幸, 中川隆雄, 仁科雅良, 他: 致死的大量服薬から救命し得た急性カフェイン中毒の2例. 日救急医学会誌 2009; 20: 941-7.
- 3) 北村淳, 宮部浩道, 植西憲達, 他: 眠気予防薬の多量服用によるカフェイン中毒の2例. 日臨救急医学会誌 2014; 17: 711-5.
- 4) 福本真理子, 友田吉則: カフェインの基礎毒性学. 中毒研究 2016; 29: 339-42.
- 5) Junhua W, Gina T, Xiaodong L, et al: Expanding the coverage of metabolome using multiple liquid chromatography modes. Thermo Fisher Scientific 社内資料 (Poster Note 64420).
- 6) 提嶋久子, 藤田友嗣, 牧瀬博, 他: 血液透析療法により救命できた致死のカフェイン中毒. 日救急医学会誌 2017; 28: 42-7.
- 7) Shannon MW: Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. Acad Emerg Med 1997; 4: 674-8.
- 8) 吉村正一郎: エフェドリン・メチルエフェドリン. 急性中毒情報ファイル, 第3版, 廣川書店, 東京, 2001, pp 504.
- 9) 吉村正一郎: 抗ヒスタミン剤. 前掲8), pp 477.

要旨

今回我々は, 一般用医薬品大量服薬によるカフェイン中毒の2症例を経験した。

症例1: 27歳男性。眠気防止薬を80錠(無水カフェインとして8,000 mg)服用し, 当院に搬送された。来院時血中カフェイン濃度は105 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と致死濃度であった。血液浄化療法を施行し, 臨床症状は改善した。

症例2: フルボキサミン常用中の28歳女性。市販の感冒薬100錠などを服用し, 当院へ搬送された。無水カフェイン推定摂取量は833 mgと中毒量以下であったが, 来院

時血中カフェイン濃度は48.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と中毒域に達しており, これにはフルボキサミンによるCYP1A2阻害作用の関与が考えられた。

一般用医薬品にはカフェインが含まれるものも多く, それらの大量服薬症例ではカフェイン中毒も念頭に置く必要がある。また, 薬物相互作用の点から, 常用薬の確認も重要である。カフェイン中毒の治療として血液浄化療法が有効であると考えられた。