

症 例 報 告

繰り返すメトヘモグロビン血症の原因に 摂食障害による葉物野菜の偏食が疑われた1例

藤芳 直彦, 江藤 敏

千葉県救急医療センター

原稿受付日 2018年10月19日, 原稿受領日 2019年3月11日

A case of recurrent methemoglobinemia presumably caused by an eating disorder characterized by an imbalanced diet largely comprising leafy vegetables

Naohiko Fujiyoshi, Satoshi Etoh
Chiba Emergency Medical Center

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2019 ; 32 : 395–398)

We reported a case of methemoglobinemia in an adult woman whose diet largely consisted of leafy vegetables due to an eating disorder. Our case involved a woman in her 20s who had been diagnosed with methemoglobinemia 4 years previously ; the condition was attributed to daily consumption of 1 kg of leafy vegetables. After diagnosis, she had made changes to the types of vegetables she consumed but continued to eat 1 kg of leafy vegetables per day. This time, she visited our hospital with the chief complaint of headache and dyspnea. A diagnosis of methemoglobinemia was established, and administration of methylene blue resulted in improvement of her symptom. After ruling out all potential substances that may have contributed to methemoglobinemia development, vegetables remained as the only potential causative substance.

Key words : leafy vegetable, nitrate, methylene blue

はじめに

メトヘモグロビン(以下 Met-Hb)血症は急性中毒や薬剤の服用で引き起こされることが多いが, 摂食障害により葉物野菜の偏食がある成人女性に発症した1例を経験した。

本稿に関しては論文出版を含めて, 本人様とご両親の承諾を得た。また院内の倫理委員会の承諾を得

たうえ, 匿名化して報告する。

I 症 例

症 例 : 20歳代の女性, 身長 145 cm, 体重 25 kg。**既往歴** : 11歳から摂食障害にて心療内科に通院中である。4年前に頭痛と意識障害を主訴にかかりつけのA病院心療内科を受診した。チアノーゼとSpO₂の低値があり, B大学病院に搬送された。同病院的検査でMet-Hb血症と診断されメチレンブルーの投与を受けて軽快したが, Met-Hb血症の原因は明らかにはならなかった。その後A病院心療

著者連絡先: 藤芳 直彦
千葉県救急医療センター
〒261-0012 千葉県千葉市美浜区磯辺3-32-1

内科に転院し、患者側が毎日1 kgの青梗菜を4年間摂取している旨を主治医に告げた。主治医はMet-Hb血症の原因に青梗菜を疑い、その摂取を控えるように指示した。なお、チアノーゼの発症とMet-Hb血症の診断は、このときが初回である。またアトピー性皮膚炎の既往はない。

家族歴：血縁者にチアノーゼの発症やMet-Hb血症の診断を受けた既往のある者はいない。

主訴：頭痛，呼吸困難。

現病歴：A病院を退院後も頭痛を度々自覚し主治医の勧めで購入していたSpO₂の測定機器で測定することがあり、測定値は90%程度を示すこともあったという。某日、頭痛と呼吸困難が強くSpO₂を測定すると80%台であった。4年前と同様の症状とSpO₂が低値であれば、メチレンブルーの投与が可能な病院を受診するように主治医に言われていたため、当院で同剤の施注が可能であることを確認のちに来院した。

来院時現症：来院時の皮膚色は不良で、口唇に著明なチアノーゼがみられた。呼吸数17/min，リザーバーマスクによる高濃度酸素10 L投与下でSpO₂ 88%，血圧90/50 mmHg，心拍数70/min，体温36.0℃，意識レベルは清明であった。

来院後の経過：A病院とB大学病院の主治医が4年前に作成した診療情報提供書を持参しており、4年前のMet-Hb血症に対してメチレンブルーが著効した旨と、その原因検索として測定したnicotinamide adenine dinucleotide hydride (以下NADH) シトクロム還元酵素の活性に問題はなかった旨が判明した。また4年前に発症するまで約1 kgの青梗菜(1束約300 g)を4年間毎日摂取していたが、発症後は小松菜，レタス，白菜などの葉物野菜を合わせて1 kgを毎日摂取している旨を聴取した。動脈血中のMet-Hbは19.3%でMet-Hb血症と診断し、メチレンブルー25 mgを静脈内投与した。投与後は速やかに頭痛とチアノーゼが改善し、約2時間後にはMet-Hbの濃度は0.6%にまで低下し、room airにてSpO₂ 98%と問題なく同日中に退院した。

当院を退院後の約1年間、A病院で毎月血中のMet-Hb値を測定していたようである。同病院から

詳細な情報は得られなかったが、Met-Hb値は概ね1~5%であったという。

II 考 察

Met-Hb血症は先天性と後天性に分かれ、先天性Met-Hb血症の主な原因は、常染色体劣性遺伝形式をとるNADHシトクロム還元酵素の異常症と、常染色体優性遺伝形式をとりヘモグロビンの分子構造に異常があるMヘモグロビン血症である¹⁾。Met-Hbは前者の酵素の存在下にNADHによりヘモグロビンに還元されている²⁾。自験例の場合は同酵素異常症が否定されており、また初回の入院時までチアノーゼの既往はなく、血縁者にMet-Hb血症と診断された者もおらず、先天性Met-Hb血症は否定的である。

後天性Met-Hb血症の原因は、ヘモグロビンのFe²⁺からFe³⁺への酸化である。酸化の原因として報告されているのは①薬剤，②化学物質，③飲食物，④消化管疾患である。これらのうち薬剤と化学物質がその大部分を占める。

われわれは原因となり得る薬剤の服用の有無を調べるため、心療内科からの処方薬剤の提示を受けた。しかしこれらが原因である可能性は低いと判断した(**Table 1**)。他の薬剤の服用を患者側は否定し、薬剤が発症の直接の原因である可能性は低いと思われた。

化学物質ではアミン類，ニトロ化合物，アニリンなどのほか、化学肥料，防腐剤や食品着色料なども原因物質の硝酸塩を含むことがある。これら原因となる製品名をあげて詳細に確認したが、患者側はすべての物質との接触を否定した。またアニリン系除草剤などの関与も疑い摂取する野菜の洗浄も確認したが、問題ないと判断した。このため化学物質も原因として考え難いであろう。

Met-Hbを生成する飲食物は硝酸塩や亜硝酸塩を含み、報告されているのは野菜，地下水，防腐剤や着色料を含んだ肉類や魚類である。また報告は新生児や乳児の症例が多い¹⁾。その理由として新生児や乳児は消化管内のpHが高いこと，とくに月齢3カ月以内の乳児はNADHシトクロム還元酵素の活性

Table 1 Contents of internal medicines

1. setiptiline maleate (1 mg/day)
2. rabeprazole sodium (20 mg/day)
3. mirtazapine (30 mg/day)
4. flutoprazepam (2 mg/day)
5. flavin adenine dinucleotide (30 mg/day)
6. pyridoxal phosphate hydrate (60 mg/day)
7. alfacalcidol (5 µg/day)
8. clostridium butyricum combined (60 mg/day)
9. rikkunshito (5 g/day)
10. daikenchuto (5 g/day)
11. ascorbic acid-calcium pantothenate (3 g/day)
12. sodium alginate (20 mL/day)
13. loxoprofen sodium hydrate (60 mg/day)
14. calcium lactate hydrate (3 g/day)

が低いことがあげられる³⁾。成人の報告は稀で最近30年余りの間の報告は2件のみであり、いずれも肉製品が原因とされていた⁴⁾⁵⁾。2回目の発症前は野菜のほかには少量の菓子以外は摂取せず、肉類と魚類は摂取していなかった。また住居区域では地下水を飲用水として使用しておらず、住居区域外での一時的な滞在もなかったという。このため肉類と魚類、地下水は原因とは考えにくい。今回の発症の原因が野菜であるとする、毎日多量に摂取していたので、受診時以外に自覚していた頭痛とそれに伴う SpO₂ の低下との関連も考えられる。症状を自覚するたびに Met-Hb 値を測定した訳ではないが、通院先で測定した Met-Hb 値が5%と異常値を示していたこともあり、普段から弱い発症を繰り返していた可能性はある。さらに野菜に含まれる硝酸塩の濃度は野菜の種類によって異なり (Table 2)、同一の野菜でも発育する季節や土壌などの環境によっても異なるようである⁶⁾。したがって治療を要した2回は野菜の硝酸塩濃度の個体差など、何らかの原因が野菜にあった可能性がある。一方、現在までの野菜が原因で発症した症例報告は乳児のみであることに加えて、国内外を問わずベジタリアンが少なからずいるなかで、自験例のみが2回も発症しているのは不自然に思えるかもしれない。しかし自験例が25 kg の低体重の成人であることを考慮すると、摂取していた量は通常の成人なら2 kg かそれ以上に相当する。また自験例が摂取していた薬物野菜は、果菜類や根菜類などの野菜よりも硝酸塩の濃度が高いとされている⁷⁾。ベジタリアンがどの野菜をどれだけ摂取す

るかは不明であるが、自験例はベジタリアンと比べても、硝酸塩の含有濃度の高い薬物野菜をより多く摂取した可能性はある。

消化管疾患に続発する Met-Hb 血症は、下痢があるときに消化管内で亜硝酸塩が異常に発生したり吸収されることが原因とされ、「腸原性」とも呼ばれる⁸⁾。これに関しては現在まで新生児や乳児のみの報告であり、また2回目の発症時に消化管症状がなかったことは確認されており、今回の原因とは考え難いであろう。

以上より患者側からの情報に間違いがなければ、野菜以外の考えられる原因は否定的で、大量に薬物野菜を摂取したことが原因として疑われる。

自験例が11歳で発症した摂食障害と Met-Hb 血症の関係を示す文献は見当たらないが、摂食障害はときに電解質やホルモン分泌に影響するといわれている⁹⁾。摂食障害により栄養障害や発育障害のみならず硝酸塩の動態や代謝にも影響が及び、Met-Hb 血症の間接的原因となった可能性については今後の研究に期待したい。

メチレンブルーは nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydride (NADPH) を介して還元され、還元されたメチレンブルーが Met-Hb を還元する。メチレンブルーの投与の適応は、血中の Met-Hb の濃度が25~30%以上とする成書もある¹⁰⁾。自験例では Met-Hb の濃度が19.3%であったが投与を行った。これは2度目の発症で患者本人の不安が強かったことと、野菜の摂取と Met-Hb 血症の関連も考えられたため、Met-Hb 血症の治療を行うこと

Table 2 Contents of nitric ion in vegetables ($\mu\text{g/g}$)

	Min.	Max.	Mean	SD
bean sprouts	ND	19	7	7
bok choy	390	16,000	4,000	3,200
cabbage	ND	1,600	700	300
cauliflower	320	800	500	180
celery	840	5,700	3,000	1,400
Chinese cabbage	110	2,900	1,100	630
cucumber	21	580	180	120
eggplant	35	640	330	130
Japanese mustard spinach (komatsuna)	990	9,000	4,300	1,500
Japanese radish	ND	6,500	1,500	960
lettuce	340	1,700	1,100	290
pumpkin	ND	850	140	200
spinach	490	6,200	2,400	1,200
turnip	160	4,100	1,300	670

SD : standard deviation, ND : $< 5 \mu\text{g/g}$

〔文献 7〕を参考に著者作成)

でその遷延を防ぎ、野菜との関連を再検討する必要があると考えたからである。

結 語

自験例の Met-Hb 血症の原因を特定するには至らなかったが、多量に摂取していた薬物野菜が原因である可能性は残った。今後は自験例と同様に野菜の摂食に原因が疑われる Met-Hb 血症の症例の集積と分析を望みたい。

〔利益相反〕

本稿に関連して開示すべき利益相反はない。

【文 献】

- 1) 奥間稔, 仲泊正守, 松茂良力, 他: メトヘモグロビン血症 6 例の臨床的検討. 小児臨 1994 ; 47 : 2064-8.
- 2) 石田陽治: メトヘモグロビン血症. 浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓監修, 三輪血液病学, 第 3 版, 文光堂, 東京,

2006, pp1267-71.

- 3) 浅沼信治, 鈴木彰, 黒沢和雄, 他: 化学肥料の地下水汚染に関する調査. 日農医誌 1984 ; 33 : 173-82.
- 4) Walley T, Flanagan M : Nitrite-induced methemoglobinemia. Postgrad Med J 1987 ; 63 : 634-4.
- 5) Yang JJ, Lin N, Lv R, et al : Methemoglobinemia misdiagnosed as ruptured ectopic pregnancy. Acta Anaesthesiol Scand 2005 ; 49 : 586-8.
- 6) 寺沢なお子, 北優貴: 緑黄野菜および緑黄野菜を利用した加工食品の硝酸含有量. 金沢大学人間科学系紀要 2009 ; 1 : 1-14.
- 7) 藤沼賢司, 井部明広, 田端節子, 他: 野菜類等の硝酸根, 亜硝酸根含有量調査. 東京健康安全研七年报 2007 ; 58 : 195-203.
- 8) 渋谷温: メトヘモグロビン血症. 小児内科 2003 ; 35 : 1143-6.
- 9) 松岡龍雄: 心身症. 山本博保監修, 精神・中毒・災害; 救急医療の基礎と実際, 荘道社, 東京, 2007, pp44-9.
- 10) Price D : Methemoglobin inducers. In : Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8th ed, McGraw-Hill, New York, 2006, pp1734-45.

要旨

摂食障害により薬物野菜の偏食がある成人女性に発症した, メトヘモグロビン血症の 1 例を経験した。症例は 20 歳代の女性で, 4 年前にメトヘモグロビン血症を発症した既往があり, そのときは毎日 1 kg 摂取していた薬物野菜が原因とされていた。その後は種類を変えて毎日 1 kg の薬物

野菜を摂取していたが, 今回は頭痛を主訴に当院を受診した。メトヘモグロビン血症と診断し, メチレンブルーの投与で症状は軽快した。メトヘモグロビン血症の原因になり得る物質の除外診断を進めると, 毎日大量に摂取していた野菜のみ否定できなかった。