

症 例 報 告

グロリオサ誤食によるコルヒチン中毒の1例

稲葉 大地¹⁾, 杉本 龍史¹⁾, 安武 祐貴¹⁾, 上村 吉生¹⁾,
芳澤 朋大²⁾, 花澤 朋樹²⁾, 吉原 秀明¹⁾

¹⁾ 鹿児島市立病院救命救急センター

²⁾ 埼玉医科大学臨床中毒センター

原稿受付日 2021年7月20日, 原稿受領日 2022年6月16日

A case of colchicine poisoning caused by accidental ingestion of *Gloriosa superba*

Daichi Inaba¹⁾, Ryuji Sugimoto¹⁾, Yuki Yasutake¹⁾, Yoshio Kamimura¹⁾,
Tomohiro Yoshizawa²⁾, Tomoki Hanazawa²⁾, Hideaki Yoshihara¹⁾

¹⁾ Emergency and Critical Care Center, Kagoshima City Hospital

²⁾ Clinical Toxicology Center, Saitama Medical University

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2022 ; 35 : 319–324)

Colchicine, which is used as a remedy for gout, is found in some plants, including *Gloriosa superba*. *Gloriosa superba* is a member of the family Colchicaceae and is sold commercially as an ornamental plant. In this study, we describe a case of colchicine poisoning caused by accidental ingestion of *Gloriosa superba*. The patient, an 84-year-old man, developed symptoms of vomiting and diarrhea. The next day, he was admitted to our hospital owing to suspicion of acute enteritis. On the second day of hospitalization, he experienced disturbed consciousness and lactic acidosis. On the third day of hospitalization, he died, despite intensive care. Additional interviews with the family revealed that he accidentally ate a bulb of *Gloriosa superba* before the appearance of gastrointestinal symptoms. Subsequent investigation revealed the presence of colchicine in his urine and blood and he was diagnosed with colchicine poisoning caused by ingestion of *Gloriosa superba*. Colchicine poisoning can cause rapid multi-organ damage depending on the amount ingested, and can be fatal. Symptoms of poisoning are nonspecific, and measurement of colchicine levels is time-consuming. Therefore, a detailed interview is extremely important for diagnosis.

Key words : *Gloriosa superba*, colchicine, poisonous plants, accidental ingestion

はじめに

グロリオサは花が美しく人気があるが、有毒アルカロイドのコルヒチンを全草、とくに球根に多く含

有している¹⁾。その球根を山芋と誤食し中毒を生じた報告は散見され²⁾³⁾、厚生労働省からも注意喚起されている⁴⁾。今回われわれは、グロリオサの球根を誤食し、死亡した症例を経験した。

著者連絡先：稲葉 大地

鹿児島市立病院救命救急センター

〒890-8760 鹿児島県鹿児島市上荒田町 37-1

I 症 例

患 者：84歳，男性。

Table 1 Laboratory data on admission

【peripheral blood】						【coagulation function】		
WBC	18,800	/ μ L	ALP	1,037	U/L	PT	38	%
Segment	89.4	%	γ -GT	45	U/L	PT-INR	1.89	
Lympho	9.4	%	T-Bil	0.7	mg/dL	APTT	41.2	s
Eosin	0.4	%	D-Bil	0.1	mg/dL	fibrinogen	193	mg/dL
Baso	0.6	%	Lipase	104	U/L	D-dimer	48.1	μ g/mL
Monocyte	0.4	%	AMY	240	U/L			
RBC	5.07×10^6	/ μ L	CRP	5.48	mg/dL			
Hb	16.3	g/dL	Na	142	mmol/L	【venous blood gas (room air)】		
Hct	48.2	%	K	4.2	mmol/L	pH	7.316	
Plt	167×10^3	/ μ L	Cl	104	mmol/L	PCO ₂	47.5	mmHg
			BUN	33.7	mg/dL	PO ₂	38	mmHg
			Cr	0.85	mg/dL	HCO ₃ ⁻	23.6	mmol/L
【biochemistry】			CK	645	U/L	BE	-2.6	mmol/L
TP	7.5	g/dL	CK-MB	2	ng/dL	Lac	4.9	mmol/L
Alb	4	g/dL	Troponin I	75	pg/mL			
AST	366	U/L	BNP	223	pg/mL			
ALT	80	U/L	Glu	114	mg/dL			
LDH	3,012	U/L	HbA1c	5.9	%			

主 訴：嘔吐，下痢。

既往歴：慢性 C 型肝炎，高血圧症。

現病歴：某年 1 月某日夕方より心窩部痛や嘔吐，下痢が生じた。翌日の朝，近医を受診し，心筋梗塞疑いで同日 18 時当院搬送となった。なお，この時点で患者はユリの球根を摂取したことを初診医に伝えていたが，グロリオサの誤食とは認識していなかった。

入院時現症：身長 177 cm，体重 63 kg。意識清明，血圧 119/58 mmHg，脈拍数 84 回/min，呼吸数 17 回/min，SpO₂ 98%（室内気），体温 38.6℃であった。心雑音は聴取せず，呼吸音も清明であった。心窩部に圧痛を認めた。

入院時検査所見：血液検査では，白血球 18,800/ μ L，CRP 5.48 mg/dL と炎症反応の上昇，肝機能・腎機能・凝固障害が認められた。CK や高感度心筋トロポニン I は軽度高値であったが，時間経過しているにもかかわらず CK-MB 上昇はなく，非特異的な所見であった (Table 1)。胸部 X 線検査で明らかな異常所見は認められなかった。心電図は前医と比較し変化なく，超音波検査では有意な壁運動低下を認めず，心筋梗塞は否定的であった。造影 CT 検査で，上行結腸から横行結腸，空腸に浮腫性の壁肥

厚を認めた。

入院後経過：急性腸炎疑いの診断で入院となった。入院当日には腹痛は改善傾向であった。しかし，入院 22 時間後ごろから腹痛の増悪，頻回な水様性下痢を生じた。意識レベルは GCS 12 (E3V4M5) と低下し，脈拍数 114 回/min，呼吸数 40 回/min 以上と頻脈，頻呼吸を呈していた。末梢冷感は著明で SpO₂ は測定できず，四肢に網状皮斑を認めた。血液検査では白血球は 7,100/ μ L と低下したが，CRP は 14.07 mg/dL と上昇を認め，肝機能・腎機能・凝固異常もさらに悪化し，低血糖（血糖値 29 mg/dL）を認めた。血液ガス分析で pH 7.156，Lactate 15.0 mmol/L と乳酸アシドーシスを認めた。再度撮影した造影 CT 検査では，腸管の浮腫性壁肥厚，一部に壁の造影増強効果の低下を認めた。胆嚢は浮腫性壁肥厚を認めたが，二次性的変化が疑われた。肝臓は造影増強効果の低下を認めた。以上より，腸管虚血および敗血症性ショックと診断され，全身管理目的に当科へ転科した。気管挿管，人工呼吸管理とし，大量輸液や輸血 (150~500 mL/h)，昇圧薬による循環管理とともに，抗菌薬加療，ステロイドの補充を行った。sequential organ failure assessment (SOFA) スコアは 15 点，急性期 disseminated intra-

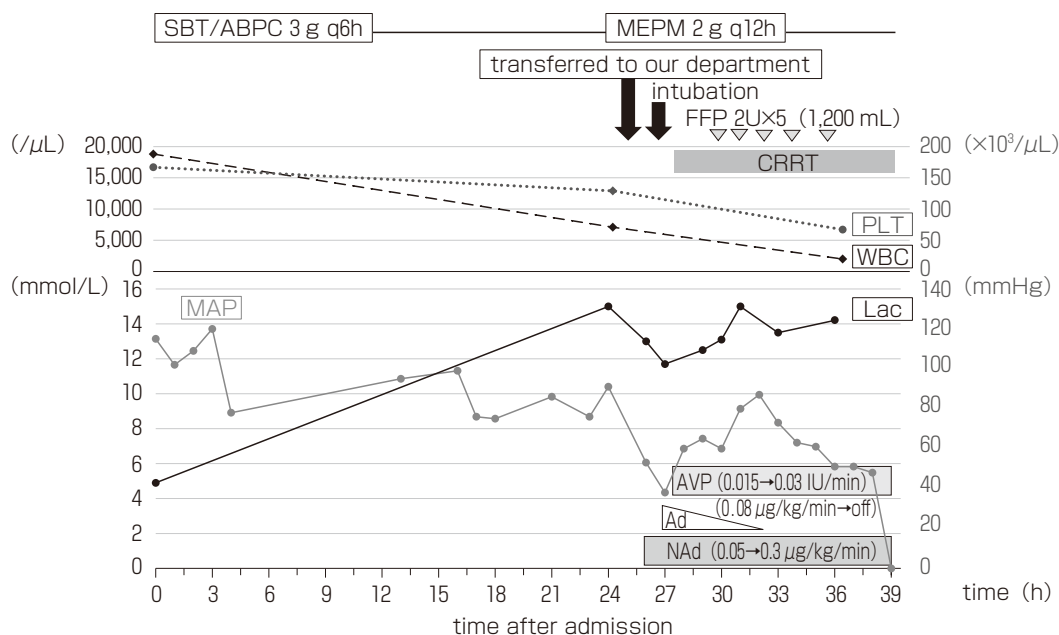


Fig. 1 Clinical course

CRRT : continuous renal replacement therapy, FFP : fresh frozen plasma, MAP : mean arterial pressure, Lac : lactate, AVP : arginine vasopressin, Ad : adrenaline, NAd : noradrenaline

vascular coagulation (DIC) スコアは4点であり、アンチトロンビンⅢ (ATⅢ) も32%と低下し、線溶抑制型の敗血症・DICを認めたため、ATⅢ製剤を補充した。さらに、乏尿および代謝性アシドーシスに対して持続的腎代替療法を開始したが、全身状態は改善せず、入院から39時間後に死亡した (Fig. 1)。なお、当科転科時の血液培養検査からは有意な菌の検出を認めなかった。

死亡確認後、家族から改めて聴取すると、自宅畑に山芋やウコンと隣接している場所にユリが植えられていた。患者は、当院入院約30時間前に畑手入れ中に採取したユリの球根を山芋と誤認し、生のまま1本すりおろした後に妻と一緒に摂取したとのことであった。妻は一口、口にしたが、すぐに吐き出さないと耐えられないような苦味や臭みがあり摂取しなかった。患者は、ウコンのような健康食品の一種と認識し摂取してしまった。家族に確認すると患者畑のユリは赤い花であり、写真などからグロリオサの可能性が高いことが判明した。本症例の臨床症状から有毒なユリの誤食に伴う中毒を疑い、管轄する保健所に報告した。その結果、患者畑に植えられていたユリはグロリオサであり、鹿児島県環境保健

センターの調査により、新たに採集した患者畑の球根2つに1.6 g/kg、2.2 g/kgのコレヒチンが含まれていることが判明した。また、同センターの調査で、患者の入院中の尿および血液の保存検体からコレヒチンが検出された。分析結果は、グロリオサ摂取後約54時間の尿中コレヒチン濃度は970 ng/mL、血中コレヒチン濃度はグロリオサ摂取後約54時間、約66時間それぞれ10.3 ng/mL、4.2 ng/mLであった (Fig. 2)。

以上から、本症例はグロリオサ誤食によるコレヒチン中毒と診断した。

なお、コレヒチン濃度の測定方法は、-80℃で冷凍保存された患者尿および血液を試料とし、鹿児島県環境保健センターでは、メンブランフィルター濾過で前処理され、液体クロマトグラフタンデム質量分析装置 [liquid chromatography-tandem mass spectrometry (以下、LC-MS/MS)] (QTRAP4000®, AB Sciex) を用いて定量分析が行われた⁵⁾。今回、食中毒を疑い保健所に報告後、コレヒチンの検査を依頼するまでに2日間、その後尿定性検査に約半日、尿および血液定量検査に約2日間を要した。

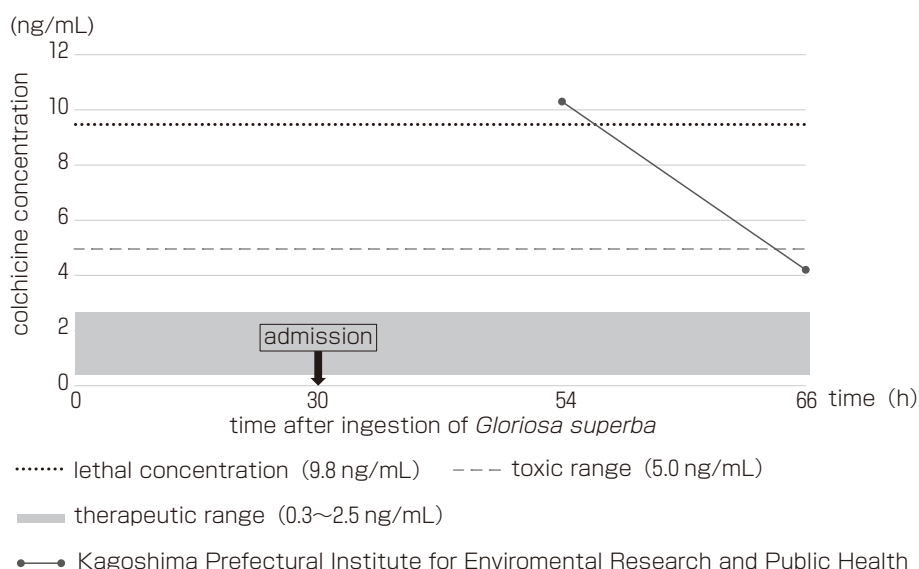


Fig. 2 Changes in colchicine blood concentration

II 考 察

コルヒチンは分子式 $C_{22}H_{25}NO_6$ で表される分子量 399.437 の物質である。コルヒチンは、微小管の主要な構成蛋白質であるチューブリンに特異的に結合して微小管の重合を妨げ、紡錘体の形成を阻害することにより、抗有糸分裂作用を発揮する。そのため、細胞分裂や細胞内代謝が強く抑制され、とくに小腸粘膜細胞や骨髄細胞などの代謝回転の早い細胞や臓器に障害が現れやすい。コルヒチンは腸管から速やかに吸収され、肝臓で一部が CYP3A4 で代謝される。16~50% が胆汁に排泄されて腸肝循環し、尿中から 5~20% が排泄される。半減期は 10~30 分で、最高血中濃度到達時間は、0.5~2 時間である。しかし、細胞分裂抑制作用は摂取後約 10 時間で最高に達し、中毒症状が出現するまでに 2~12 時間の潜伏期が存在するとされている。中毒の臨床経過は 3 相に分類され、内服後 24 時間までは腹痛や嘔吐、下痢など消化器症状の時期、24 時間以降は骨髄抑制や多臓器不全の時期、7 日目以降は臓器障害の改善徴候と一過性の脱毛が認められる時期とされている。本症例でも、過去の文献³⁾⁶⁾⁷⁾と同様に嘔吐や下痢の消化器症状が出現し、潜伏期を経た後に、急激な経過で白血球や血小板の低下、多臓器不全が進行した。

死亡率は摂取量に依存するとされ、0.5 mg/kg 以上では死亡することがあり、0.8 mg/kg 以上ではほ

とんどが死亡する⁶⁾。しかし、肝・腎機能によっても影響され、ヒトの最小致死量は体重 50 kg で 4.3 mg (0.086 mg/kg) との報告⁸⁾や、1 mg/kg 摂取したのが救命できたとの報告⁹⁾がある。本症例に関しては、グロリオサの球根を 1 本すりおろして摂取したことを聴取し得た。患者畑から見つかったグロリオサの球根を 1 本 (10 cm 程度の重さは約 25 g) 摂取した場合、0.63~0.87 mg/kg 程度の摂取量となり、最小致死量を超えていたと推察される。コルヒチン血中濃度に関しては、過去にグロリオサの誤食によるコルヒチン中毒の経時的な血中濃度測定をした報告はない。コルヒチンの治療域血中濃度は、0.3~2.5 ng/mL で、中毒濃度は 5.0 ng/mL 以上、致死濃度は 9.8 ng/mL 以上とされている¹⁰⁾。本症例は、入院後のコルヒチン血中濃度が 10.3 ng/mL で致死濃度に該当しているが、測定検体はグロリオサ摂取から約 54 時間経過しており、経過中の最高血中濃度はさらに高値であった可能性が高いと考えられる。

治療法は、有効な特異的治療法はなく、対症療法が主となる。コルヒチンは、分布容積が 2.2 L/kg と大きく、蛋白結合率が 50% と高いために、血液浄化療法が有効ではないとされている。本邦において有効な可能性のある治療法としては、コルヒチンは腸肝循環をすることから、繰り返しの活性炭投与⁷⁾、骨髄抑制に対しては顆粒球コロニー刺激因子の補充¹¹⁾がある。本症例は、入院中に中毒として認

識されておらず、活性炭投与などの中毒治療は行われていない。患者は、誤食後、消化器症状を生じ、ユリの球根を摂取したことを初診医に伝えていたが、そのユリの球根の詳細な聴取はできておらず、詳細な誤食内容は死亡確認後の聴取で判明している。本症例は、前述のように致死量に匹敵するコルヒチンを摂取していた可能性が高く、血中コルヒチン濃度が致死濃度を超え、そして、急速に多臓器障害が進行したことからコルヒチン中毒の診断を得ていたとしても救命は困難であったと考えられた。しかしながら、入院時にコルヒチン中毒と診断されていれば、服薬後 30 時間経過してはいるものの臓器障害進展前に活性炭投与が可能となり得るために臓器障害を軽減し得たかもしれない。

厚生労働省は、山芋とグロリオサの球根は外観が似ており、誤食の注意喚起をしている。本症例においては、前述のように、患者畑には山芋とグロリオサが隣接して植えられており、グロリオサの球根を誤食する要因となった。

今回、球根、保存していた尿および血液検体のコルヒチン濃度の測定を行い、コルヒチン中毒の確定診断ができた。しかし、ほとんどの医療機関では、当院同様、院内にコルヒチン濃度測定機器がないと思われる。今回、中毒を疑ってから検査値が確定するまでに 4 日間を要した。一度、致死量以上のグロリオサを摂取すると、本症例のように短時間で重症化するが、簡便で迅速にコルヒチン中毒を確定診断することは難しく、コルヒチン中毒の重症度の評価に尿中・血中コルヒチン濃度を用いることは、結果判明に時間を要し、現実的ではない。また、グロリオサは部位によってコルヒチン含有量が違い、グロリオサの摂取量だけでコルヒチン摂取量を正確に把握することも困難である。さらに、コルヒチン中毒は中毒症状が非特異的であり、詳細な病歴聴取と臨床症状からコルヒチン中毒として、重症度を見極めつつ対応せざるを得ないのが現状である。一方、コルヒチン中毒症例の初療に中毒に精通した医師が当たるとはかぎらないため、詳細な病歴聴取や保存検体がコルヒチン中毒の診断の鍵となることを広く啓発していくことが肝要と考える。

結 語

グロリオサ誤食に基づく重症コルヒチン中毒により、致命的経過をたどった 1 例を経験した。コルヒチン中毒は症状が非特異的であり、その特異的な治療法は確立されていない。患者試料のコルヒチン濃度の測定には時間を要することから、コルヒチン中毒の診療には、詳細な病歴聴取が肝要である。

〔利益相反〕

開示すべき利益相反はない。

【文 献】

- 1) 宅間範雄, 荒尾真砂, 古田和美, 他: グロリオサによる食中毒事例; LC/MS/MS によるコルヒチン分析. 高知衛研所報 2008; 54: 41-5.
- 2) 登田美桜, 畝山智香子, 春日文子: 過去 50 年間のわが国の高等植物による食中毒事例の傾向. 食衛誌 2014; 55: 53-63.
- 3) 齋坂雄一, 熊田恵介, 福田充宏, 他: グロリオサ (*Gloriosa superba*) の球根誤食によるコルヒチン中毒の一部検例. 日臨救急医学会誌 2008; 11: 454-60.
- 4) 厚生労働省: 自然毒のリスクプロファイル; 高等植物; グロリオサ.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000082123.html> (2022 年 6 月 27 日参照)
- 5) 茶屋真弓, 前田卓也, 山下清佳, 他: コルヒチンによる食中毒事例について. 鹿児島県環境保健センター所報 2020; 21: 90-4.
- 6) 佐藤重仁, Baud F, Bismuth C, 他: パリ中毒センターにおける患者の治療; 7 急性コルヒチン中毒. 救急医学 1985; 9: 901-5.
- 7) 汐崎綾子, 堀善和, 中野好夫, 他: 血中濃度測定を行ったイヌサフラン摂取によるコルヒチン中毒の 1 例. 日救急医学会誌 2019; 30: 221-6.
- 8) 厚生労働省: 自然毒のリスクプロファイル; 高等植物; イヌサフラン.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000058791.html> (2022 年 6 月 27 日参照)
- 9) Usumoto Y, Hifumi T, Kiriu N, et al: A survival case of colchicine intoxication following ingestion of a lethal dose. Chudoku Kenkyu 2010; 23: 303-8.
- 10) Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, et al: Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. Critical Care 2020; 24: 195.
- 11) Harris R, Mark G, Gillett M, et al: Colchicine-induced bone marrow suppression: Treatment with granulocyte colony-stimulating factor. J Emerg Med 2000; 18: 435-50.

要旨

コルヒチンはグロリオサなどの植物に含有され、痛風などの治療薬として使用されている。グロリオサはイヌサフラン科植物で観葉植物として市販されている。今回、グロリオサの球根を誤食し、中毒症状を生じた症例を経験した。症例は84歳の男性で嘔吐や下痢の症状を生じ、翌日に当院受診し急性腸炎の疑いで入院となった。入院翌日、意識障害と乳酸アシドーシスを認め、全身管理を行ったが入院3日目に死亡した。死亡後に、家族への追加聴取で消化器

症状出現前にグロリオサの球根を誤食したことが判明し、尿および血液からコルヒチンが検出され、グロリオサ誤食によるコルヒチン中毒と診断した。コルヒチン中毒は、摂取量によっては急激に多臓器障害を生じ、致命的な経過をたどり得る。中毒症状は非特異的であり、またコルヒチン濃度測定には時間を要するため、診断には詳細な問診がきわめて重要である。