

症 例 報 告

ダイエット目的でエフェドリン製品を
過量服用して死亡した1剖検例

西口 美紀, 西 尾 元

兵庫医科大学法医学講座

原稿受付日 2020年10月2日, 原稿受領日 2021年7月20日

An autopsy case of ephedrine-containing dietary supplement intoxication

Minori Nishiguchi, Hajime Nishio

Department of Legal Medicine, Hyogo College of Medicine

——Summary—— (Jpn J Clin Toxicol 2021 ; 34 : 291–294)

We report an autopsy case of fatal ephedrine-containing dietary supplements for weight loss. A 42-year-old woman, who was extremely thin (BMI 11.4), was found dead in her room where many dietary supplements and health foods were scattered. Autopsy revealed that her stomach contained 36 green-brown tablets and whitish (1–2 mm) granules. The results of toxicological investigation indicated several psychotropic drugs, caffeine below toxic level, and fatal-level ephedrine (31.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) in femoral blood. Ephedrine is an alkaloid contained in the herbal medicine “ma-huang”, and its related compounds are widely used as weight-loss adjuncts or fat burners. In Japan, serious health damage has been reported in individuals taking dietary supplements that combine ephedrine and caffeine, whereas there are no reports of deaths from ephedrine toxicity except in relation to medical purposes. Many over-the-counter drugs and supplements can be purchased on the Internet without any restrictions. Strengthening of regulations is necessary to prevent people from easily purchasing drugs for nontherapeutic purposes and taking them at their own discretion.

Key words : ephedrine, dietary supplement, overdose

はじめに

エフェドリンは生薬の麻黄に含有されるアルカロイドであり漢方薬としての歴史は古い。国内では気管支拡張薬や鎮咳薬として、あるいは麻酔時の低血圧ショック時に対処する交感神経興奮薬として使用

されているが、一般用医薬品に関してはアンフェタミンに類似した構造からその依存性を考慮し、効果がよりマイルドなメチルエフェドリンやプソイドエフェドリンに代替されている。米国ではかつて痩身や脂肪燃焼を目的にエフェドリンとカフェインを含有するダイエットサプリメントが販売されていたが、重大な健康被害が相次いだため¹⁾ 2004年にエフェドリンアルカロイドを含有する製品の販売が禁止となっている。国内ではこれまで同様のサプリメントを個人輸入し、服用後不調となった報告²⁾ はあ

著者連絡先：西口 美紀
兵庫医科大学法医学講座
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
E-mail : m-nishig@hyo-med.ac.jp

Table 1 Concentrations found for each drug and metabolite in the postmortem samples ($\mu\text{g/mL}$)

molecules	concentration			therapeutic reference range *	toxic reference range*	comatose-fatal reference range*
	femoral blood	cardiac blood	urine			
ephedrine	31.11	39.34	902.51	0.02~0.2	1	> 5
pentobarbital	6.25	5.33	2.66	1~5	10~19	> 15~25
chlorpromazine	1.26	1.52	1.64	0.03~0.1	1~2	> 3~4
chlordiazepoxide	1.30	1.22	0.07	0.4~3	3.5~10	20, 26
bromazepam	1.82	1.78	0.89	0.08~0.2	0.3~0.4	>2
estazolam	0.37	0.41	0.06	0.055~0.2	—	—
7-aminoflunitrazepam	0.25	0.26	0.15	—	—	—
caffeine	14.33	15.75	16.51	4~10	15~20	> 80~180

* Therapeutic, toxic and comatose-fatal range are cites from the reference [15]

— : no reference data

るものの、含有されるエフェドリン自体による中毒死亡例の報告はない。今回、痩身目的でエフェドリン含有製品を多量に服用し死亡したと考えられる事例を経験したので報告する。

I 事 例

症 例：40代、女性。夫と同居するも家庭内別居状態。死亡者はうつ病で通院しており、数種類の向精神薬の処方を受けていた。外出をほとんどせず引きこもりの生活であったという。痩身に執着しており、ダイエットや断食を行い、定期的に全身写真を撮影し保存していた状況が遺留品からうかがえる。自室の壁にはダイエットを称賛する張り紙が貼られており、室内にはヨーグルトや食物繊維含有食品とともに、ダイエット効果を謳ったサプリメントや健康食品類が多数散乱していた。某日、自室内で半ば脱衣した状態で死亡しているところを発見された。極度の低栄養状態であり、死因が明らかでないことから、死亡推定時刻から約48時間後に承諾解剖が行われた。

II 剖検所見

外表所見：身長162 cm，体重30.0 kg（BMI：11.4）。高度のりい瘦。眼結膜に溢血点はなく、死斑は体背面に出現し、指圧でほとんど消退しない。顔面や上下肢に数カ所の表皮剥脱を認めるが、その他特記すべき損傷はない。

内景所見：皮下脂肪はほとんどなく、筋肉量も乏

しい。心臓重量178 g，心外膜下脂肪織は乏しい。内腔には暗赤色流動性血液120 mLを容れ、弁膜や冠状動脈には異常を認めない。肺重量は左194 g，右230 g。脳重量1,206 g，脳表面は充盈しているが、出血を認めない。胃には緑褐色の略円形錠剤36錠と、径1~2 mmの白色顆粒状物を容れる。

病理組織学的所見：心臓はうっ血状でところどころに心筋の線維化を認める。肺ではうっ血水腫などの所見は認めない。肝臓では軽度のうっ血を認める。腎臓は軽度うっ血状であり、リンパ球の集簇が広範囲にみられる。その他諸臓器に特記すべき異常は認めない。

中毒学的所見：INSTANT-VIEW™ M-Iを用いた尿中の簡易薬物スクリーニング検査ではBZO，BARが陽性であった。LC-MS/MSによる薬毒物検査は、改良QuEChERS法³⁾⁴⁾による抽出で得られた血液および尿試料で実施した⁴⁾。その結果、血液から致死濃度に達する31.1 $\mu\text{g/mL}$ のエフェドリンとともに、治療濃度域から中毒濃度域のペントバルビタール，クロルプロマジン，クロルジアゼポキシド，ブロマゼパム，エスタゾラム，7-アミノフルニトラゼパム，カフェインが検出された（Table 1）。アルコールは大腿静脈血および尿とも検出されなかった。

III 考 察

エフェドリン含有製品は「エフェドラ」とも称され、ハーブ系ダイエットサプリメントとして体重

減少や脂肪燃焼を目的にインターネットを介した個人輸入や通信販売によって一般の消費者が容易に入手可能なのが現状である。一方で需要の拡大とともに健康被害が増加しており、厚生労働省は現在エフェドリン関連製品の取り扱いや副作用情報などをホームページ上に掲載⁵⁾し注意喚起を行っている。

エフェドリンは漢方で生薬として使用される麻黄 (Ma-huang, 学名: *Ephedra Herb*) に含有する植物由来の主要アルカロイドであり⁶⁾, 単離されたものは日本薬局方収載医薬品である。エフェドリンは脳内において神経終末からのノルアドレナリン, ドパミン, セロトニンなどのモノアミンの遊離促進および再取込み阻害によってシナプス間隙内のモノアミン濃度を上昇させ, 興奮, 錯乱, 不穏などの中枢神経興奮作用を発現する⁷⁾⁸⁾。末梢ではモノアミン遊離促進作用と併せて, α および β アドレナリン受容体の非選択的アゴニストとして直接的に作用し, 交感神経興奮作用を発揮する⁷⁾⁸⁾。エフェドリンのアドレナリン受容体アゴニストとしての作用は α 作用に比して β 作用が強いとされており⁸⁾, その増強作用として心毒性が誘引される⁹⁾。ただし, これらの中枢神経および交感神経毒性は過量服用時に限らず, サプリメント製造元のガイドラインに従った量でも発現するとされている⁷⁾。エフェドリンの心毒性としては, 心筋梗塞, 高血圧, 心筋炎に加え, 難治性心室頻拍・心室細動を誘引したとの報告もあり²⁾, 本症例においても急激な血中エフェドリン濃度の上昇により致死的な不整脈をきたした可能性を否定できない。一方, エフェドリンの代謝物であるノルエフェドリンのラセミ体であるフェニルプロパノールアミンは脳出血, 脳梗塞およびくも膜下出血などの脳血管系に有害な作用を引き起こすことが知られている¹⁰⁾。本症例においては, 機器分析において血液中フェニルプロパノールアミン濃度は検出下限以下であり, また解剖所見および病理組織所見から脳に異常は確認されておらず, 死因が脳血管系副作用によるものとは考えにくい。

やせ薬として販売されるエフェドリン含有サプリメントは, 主にカフェインとの合剤 (DSEC; dietary supplement containing ephedra and caffeine)

で販売されている。この痩身メカニズムは, エフェドリンが交感神経活動の刺激により代謝効率を上昇することで食事摂取量を減らすことなく体重と体脂肪を減少する作用に併せ, カフェインがエフェドリンの半減期を延長してエフェドリンの作用を相乗的に増強することであると考えられている¹¹⁾¹²⁾。しかし, エフェドリンが検出された死亡例 127 例中, エフェドリンの毒性により死亡したのは 1 例のみであるとの米国の報告¹³⁾や, 中毒死となる要因としてはむしろカフェインによる影響が大きいとの報告¹⁴⁾があり, エフェドリン自体の毒性による死亡報告例はきわめて少ない。今回, 血中致死濃度を大幅に上回るエフェドリンが検出されたものの, カフェインの血中濃度は中毒濃度域に達していなかったこと, またエフェドリン以外の検出薬物はいずれも医療機関から死亡者に処方されていた定型抗精神病薬, 睡眠薬, 抗不安薬と一致しており, クロルプロマジン中毒濃度域, プロマゼパムは中毒濃度域以上が検出されているものの, いずれも致死濃度域に達していなかった¹⁵⁾ことから, 本症例においてはエフェドリン単一成分の製品を過量に服用し死亡したものと推測される。これまで国内におけるエフェドリン中毒死例は, 硬膜外麻酔に伴う血圧低下に対して昇圧薬として投与したエフェドリンによって冠血管攣縮をきたし心室頻拍から心停止を生じた報告のみであり¹⁶⁾, 治療目的以外でエフェドリンによって死亡した報告はなく, 国内で初めての症例であると思われる。

塩酸エフェドリンは国内で医薬品として承認されており, 総エフェドリン含有量が 10% を超える製剤は「覚醒剤原料」として覚醒剤取締法により規制される。本来, 国内においては医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年法律第 145 号, 以下「薬機法」) に基づき, 医薬品承認されている成分を健康食品やサプリメントなどの「食品」として使用することはできない。また販売側についても, たとえ海外でサプリメント製品として販売されていても, 日本国内で医薬品承認されている成分を含有する製品を薬機法に基づく承認・許可を得ることなく輸入・販売することは違

法となる。しかしながら、インターネットや輸入代行を介することで含有量に関係なく自由に入手が可能なのが現状であり、医薬品を含有していることを知らずに意図せず購入したり、「食品」という認識で安易に服用したりすることで重大な健康被害が発生する危険性がある。治療外使用の目的で医薬品成分を含む製品を購入し、自己判断で服用することのないよう輸入や販売の規制強化や副作用情報の周知などの取り組みを徹底する必要があると考えられる。

結 語

瘦身目的でエフェドリン製品を多量に服用し死亡したと考えられる事例を経験した。エフェドリンは国内においては医薬品承認されており、薬機法によりサプリメントとして製品化および販売することはできないものの、インターネットや輸入代行を介することで海外製品を容易に入手することが可能である。治療目的外使用で安易に薬剤を購入し、自己判断で服用することのないよう規制強化などの対策が必要であると考えられる。

[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) Haller CA, Benowitz NL : Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1833–8.
- 2) 竹内誠, 本間正人, 井上潤一, 他 : やせ薬(エフェドラ・カフェイン)による難治性心室細動の1例. *中毒研究* 2007 ; 20 : 269–71.
- 3) Anastassiades M, Lehotay SJ, Stajnbaher D, et al : Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile ex-

traction/partitioning and “dispersive solid-phase extraction” for the determination of pesticide residues in produce. *J AOAC Int* 2003 ; 86 : 412–31.

- 4) Yonemitsu K, Sasao A, Mishima S, et al : A fatal poisoning case by intravenous injection of “bath salts” containing acetyl fentanyl and 4-methoxy PV8. *Forensic Sci Int* 2016 ; 267 : e6–e9.
- 5) 厚生労働省・無承認無許可医薬品過去情報：エフェドリンアルカロイド等を含む製品に関する規制措置情報について.
<https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/tuuchi/0912-1.html> (2021年5月31日参照)
- 6) 医薬品各条：生薬等. 第十七改正日本薬局方, 厚生労働省, 東京, 2016, p1916.
- 7) 上條吉人：エフェドリン. 相馬一亥監修, 臨床中毒学, 医学書院, 東京, 2009, pp134–36.
- 8) Pentel P : Toxicology of over-the-counter stimulant. *JAMA* 1984 ; 252 : 1898–903.
- 9) Van Mieghem W, Stevens E, Cosemans J : Ephedrine-induced cardiopathy. *Br Med J* 1978 ; 1 : 816.
- 10) Haller CA, Jacob P 3rd, Benowitz NL : Pharmacology of ephedrine alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. *Clin Pharmacol Ther* 2002 ; 71 : 421–32.
- 11) Magkos F, Kavouras SA : Caffeine and ephedrine : Physiological, metabolic and performance-enhancing effects. *Sports Med* 2004 ; 34 : 871–89.
- 12) Dulloo AG, Miller DS : Thermogenic drugs for the treatment of obesity : Sympathetic stimulants in animal models. *Br J Nutr* 1984 ; 52 : 179–96.
- 13) Blechman KM, Karch SB, Stephens BG : Demographic, pathologic, and toxicological profiles of 127 decedents testing positive for ephedrine alkaloids. *Forensic Sci Int* 2004 ; 139 : 61–9.
- 14) Jones AW : Review of caffeine-related fatalities along with postmortem blood concentration in 51 poisoning deaths. *J Anal Toxicol* 2017 ; 41 : 167–72.
- 15) Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, et al : Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Clit Care* 2012 ; 16 : R136.
- 16) 三宮政春, 足立裕史, 荒牧良彦, 他 : エフェドリンの投与により冠血管攣縮, 心停止を生じた1症例. *臨床麻酔* 2001 ; 25 : 707–9.

要旨

42歳, 女性。うつ病で通院中。瘦身に執着しており, 極度の低栄養状態で死亡しているのを発見された。身長162 cm, 体重30.0 kg (BMI: 11.4)。内景所見では皮下脂肪はほとんどなく, 筋肉量も乏しかった。胃には緑褐色の略円形錠剤36錠と, 径1~2 mmの白色顆粒状物を認めた。病理組織学的所見では心臓はうっ血状で一部に心筋の線維化を認め, 腎臓は軽度うっ血状でリンパ球の集簇を認めた。

中毒学的検査の結果, 血液から致死濃度に達するエフェドリンとともに処方薬と一致する向精神薬が検出された。エフェドリン含有サプリメントは瘦身や脂肪燃焼を目的に海外で多く販売されてきた。インターネットや輸入代行を介することで医薬品含有製品を容易に入手することが可能な現状に規制強化などの対策が必要である。