

症例報告

急性薬物中毒によるメトヘモグロビン血症に血液透析を使用した1例

愛知医科大学病院 救命救急科¹, 薬剤部²大石 大¹, 津田 雅庸¹, 梶田 裕加¹, 森 久剛¹,
寺島 嗣明¹, 竹中 信義¹, 加藤 隆寛², 武山 直志¹

要 約

急性薬物中毒に伴う後天性メトヘモグロビン血症はよく知られているが、実際に経験することは稀である。今回治療抵抗性のメトヘモグロビン血症を経験したので報告する。症例は40代女性、自殺目的に数種類の薬物を過量内服し、第X-1病日に前医に搬送された。第1病日にはSaO₂-SpO₂の乖離とメトヘモグロビン濃度高値を認め、当院に転院となった。当院転院時もメトヘモグロビン濃度31.3%と高値を認め、ジアフェニルスルホン過量内服による後天性メトヘモグロビン血症を疑い治療を開始した。来院後、直ちにメチレンブルーを投与し、一時的にメトヘモグロビン濃度10.7%まで低下を認めたが、再度上昇し、その後もメチレンブルー投与に対して、反復性にメトヘモグロビン濃度が上昇したため、治療抵抗性のメトヘモグロビン血症と判断し、原因薬物除去のため血液透析を開始した。血液透析後、徐々にメトヘモグロビン濃度の低下を認め、第6病日に0.4%まで低下し、第8病日に独歩退院となった。メトヘモグロビン血症の治療としてメチレンブルーが有効である。しかし急性薬物中毒に伴う後天性メトヘモグロビン血症の場合、体内の被疑薬の血中濃度が高い状態ではメトヘモグロビン濃度の再上昇をきたす可能性がある。急性薬物中毒に起因するメトヘモグロビン血症では原因薬剤の体外除去目的に血液浄化療法の併用を考慮するべきである。

はじめに

メトヘモグロビンは、ヘモグロビン中の鉄イオンが酸化されたもので、通常は赤血球内で還元されて1%以下に維持されている。しかしながら、何らかの要因によりこの還元機構が崩れ、血中のメトヘモグロビン濃度が1~2%以上となった状態を

メトヘモグロビン血症という¹⁾。メトヘモグロビン血症には酵素の欠乏や異常、遺伝により生じる先天性のものと、薬剤などにより生じる後天性のものがあり²⁾、メトヘモグロビン濃度が10%未満では無症状であるが、10%以上では組織酸素供給量が低下するため、10~20%ではチアノーゼ、35~40%では呼吸困難、60%では傾眠、70%以上は致死的となる^{3,4)}。今回われわれは集学的治療にて軽快した、ジアフェニルスルホン過量内服に伴い発症したメトヘモグロビン血症の1例を経験したので報告する。なお、本報告は、個人情報保護法に基づいて匿名化しており、患者またはその家族より出版に関する同意を得ている。

症 例

患者：40歳、女性
主 訴：意識障害
既往歴：統合失調症、うつ病、糖尿病
家族歴：特記事項なし
生活歴：飲酒歴なし、喫煙歴なし
現病歴：X-1日昼頃、下記薬剤を内服し前医に搬送され入院となった。X日朝から意識障害、酸素化不良を認め血液ガス検査にてメトヘモグロビン濃度高値を認めたため、X日に当院へ集学的治療目的に紹介搬送となった。

過量内服された薬剤

ジアフェニルスルホン 25mg 100錠、ベポタスチン 10 mg 110錠、デスロラタジン 5mg 56錠、スボレキサント 20mg 5錠、クロルプロマジン 25mg 6錠、リスパリドン 1mg 4錠、プロチゾラム 0.25mg 8錠、グリメペリド 1mg 12錠、シタグリプチン 50mg 12錠、メトホルミン 250mg 24錠、エンパグリフロジン 25mg 12錠、フェノフィブラート 80mg 24

来院時バイタルサイン

意識レベル：GCS E2V2M4 の合計 8 点,
 血 圧：100/60 mmHg, 心拍数：114 回 /min,
 呼吸数：12 回 /min,
 経皮的動脈血酸素飽和度 (以下 SpO₂)：88 %
 (酸素 10L/分, 補助換気),
 体 温：37.5℃

来 院 時 現 症

瞳 孔：瞳孔径両側 3 mm, 対光反射両側迅速
 呼吸音：清, 左右差なし
 心 音：整, 心雑音なし
 腹 部：平坦, 軟, 圧痛なし
 皮 膚：顔面, 口唇, 手指にチアノーゼあり

入院時検査所見 (表 1)：動脈血液ガス分析にてアシデミアは認めなかった。動脈血酸素飽和度 (以下 SaO₂) 97.5%であったが SpO₂ 88%と乖離し, メトヘモグロビン濃度 31.3%と高値を認めた。血算にて白血球数は 10500/μL, 生化学で BUN 31.4mg/dL と軽度上昇していた。乳酸値は軽度の上昇を認めた。

入院後経過 (図 1)：来院時, 補助換気下で SpO₂ 88%と低値を示し, 顔面と口唇にチアノーゼを認めていたが, 動脈血酸素分圧 (以下 PaO₂) は 142.8mmHg と高値であった。鎮静, 気管挿管を施行後, 薬用炭, 下剤を投与した。内服薬剤にジアフェニルスルホンを認めたため, 本症例の急性メトヘモグロビン血症はジアフェニルスルホン過量摂取に起因していると判断した。

表 1 入院時検査所見

血液ガス (O ₂ 10 L/min)		血算		生化学	
pH	7.439	WBC	10,500 / μL	TP	6.3 g/dL
PaCO ₂	32.8 mmHg	RBC	3,900,000 / μL	Alb	3.6 g/dL
PaO ₂	142.8 mmHg	Hb	11.7 g/dL	T.Bil	0.57 g/dL
HCO ₃ ⁻	21.9 mmol/L	Ht	35.5 %	BUN	31.4 mg/dL
BE	-1.8 mmol/L	PLT	424,000 / μL	Cre	0.82 mg/dL
SaO ₂	97.5 %	凝固		Na	138 mmol/L
O ₂ Hb	66.7 %	PT-INR	1.02	K	4.1 mmol/L
HHb	1.7 %	APTT	25.9 sec	Cl	105 mmol/L
MetHb	31.3 %	ATIII	83 %	AST	22 U/L
AG	17.2 mmol/L	FDP	4.2 μg/mL	ALT	28 U/L
Glu	56 mg/dL	D-d	1.29 μg/mL	ALP	87 U/L
Lac	18.8 mg/dL			LD	136 U/L
				CRP	0.3 mg/dL
				PCT	0.05 ng/mL

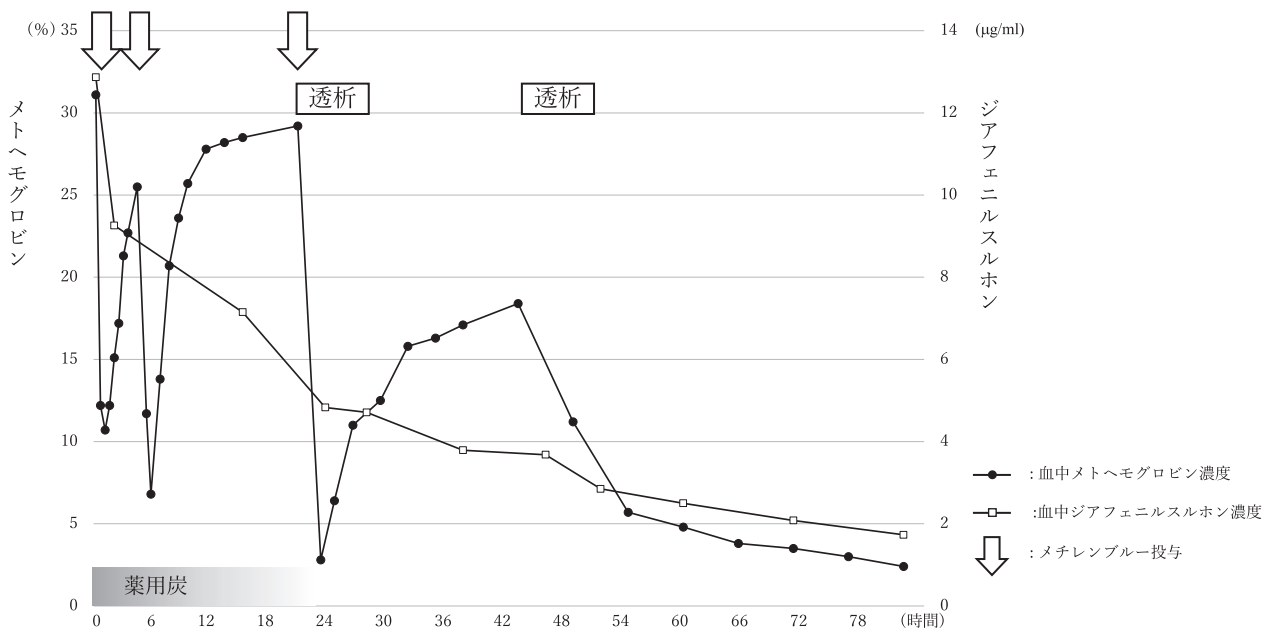


図 1

直ちにメチレンブルー 50mg を投与し、30 分後にメトヘモグロビン濃度 12.2%、1 時間後に 10.7%まで低下した。4 時間半後に 25.5%と再上昇を認めたため、再度メチレンブルー 100mg 投与したところ 6 時間後に 6.8%まで低下した。その後メトヘモグロビン濃度は 30%まで再度上昇した。

メトヘモグロビン濃度の再上昇はジアフェニルスルホンの血中濃度高値が原因と判断し、第 2 病日にメチレンブルー 100mg とともに薬物体外除去目的に血液透析（旭ホローファイバー人工腎臓 APS：APS-15SA、血液流量：150ml/min、透析液流量 500ml/min）を施行したところ、メトヘモグロビン濃度は 2.8% まで低下した。そして、ジアフェニルスルホンの薬物動態、血液浄化による影響を調べるために、ジアフェニルスルホンの血中濃度を血液透析前後、血液透析後 12 時間ごとに測定した。また、ジアフェニルスルホンの血中濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析装置を用いて測定を行った。

第 2 病日のメチレンブルー投与と血液透析施行後もメトヘモグロビン濃度の上昇を認めたが、緩やかであったため、第 3 病日は血液透析のみ施行した。その後メトヘモグロビン濃度は上昇することなく徐々に低下した。第 5 病日には全身状態改善したため抜管し、第 8 病日に神経学的後遺症なく退院となった。

考 察

本症例は薬物中毒によるメトヘモグロビン血症であり、メトヘモグロビン濃度を下げるためにメチレンブルーを使用し、一時的にメトヘモグロビン濃度は下がったものの、反復性に上昇するため、メトヘモグロビン血症の原因薬物の体外除去のために血液透析を施行した 1 例である。

メトヘモグロビン血症の原因となる薬剤はジアフェニルスルホン以外に、亜硝酸塩、硝酸塩、抗悪性腫瘍薬のシクロフォスファミド、イホスファミド、フルタミド、局所麻酔薬のベンゾカイン、リドカイン、プリロカイン、スルフォンアミド類のスルファサラジン、スルファニルアミド、スルファチアジド、スルファピリジン、抗マラリア薬のクロロキン、プリマキン、抗菌薬のスルファメトキサゾール、その他、メトクロプラミド、

バルプロ酸ナトリウム、フェニトインなどがある⁵⁾。

ジアフェニルスルホンは代謝過程でアミノ基が酸化されてヒドロキシアミンとなる。ヒドロキシアミンと酸素の存在下でヘモグロビンが酸化されて 3 価の鉄イオンとなりメトヘモグロビン血症を引き起こす⁶⁾。

メトヘモグロビン血症になると、メトヘモグロビンが酸素と結合できないだけでなく、血液の酸素解離曲線を左方に変位させるため酸素がヘモグロビンから解離しにくくなり、組織への酸素供給が障害される¹³⁾。メトヘモグロビンの還元剤として、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症が除外できる際には、メチレンブルーが広く使用されているが、頻回使用時には溶血性貧血の副作用も報告されており注意を要する²⁾。後天性メトヘモグロビン血症の治療はメトヘモグロビンの還元とともに原因物質を体外除去する必要がある^{1,14)}。

医学中央雑誌で「ジアフェニルスルホン」「ダプソン」「メトヘモグロビン血症」「症例報告」をキーワードに検索したものにおいて、本邦におけるジアフェニルスルホンによりメトヘモグロビン血症を引き起こした症例⁶⁻⁹⁾を抽出し概要を（表 2）に示す。すべての症例で原疾患の治療目的にジアフェニルスルホンが内服されており、休薬により経過は良好であった。橋本⁸⁾はメチレンブルーを使用していたが、単回使用で軽快した。ジアフェニルスルホンによるメトヘモグロビン血症において、海外では血液浄化が有効であったという報告¹⁰⁻¹²⁾は散見されるが、本邦においては血液浄化を施行した症例報告はなかった。

本症例はメチレンブルー投与後、メトヘモグロビン濃度が一時的に低下したものの、反復性に再上昇（図 1）を認めたため原因薬物の排泄遅延に伴う治療抵抗性のメトヘモグロビン血症と判断し、原因薬物の体外除去目的に血液透析を開始した。

急性薬物中毒における血液浄化療法の適応は、各薬物の薬物動態により影響される。主に、分子量、分布容積 (Vd)、蛋白結合率を考慮して適応を判断する。血液透析で効果的に体外除去できる薬物は、分子量が小さく、Vd が小さく、蛋白結合率が低いものである¹⁵⁾。分子量が小さい物質ほど、拡散による除去効率が高いため、小分子量物質は

表 2 本邦におけるジアフェニルスルホンによるメトヘモグロビン血症

	著者	年齢	性別	原疾患	メトヘモグロビン濃度 (%)	治療
1	Kenjiro F ⁶⁾	81	女	organized pneumonia	10.5	休薬
2	Kenjiro F ⁶⁾	84	男	eosinophilic pneumonia	9.1	休薬
3	濱口 ⁷⁾	52	男	水疱性類天疱瘡	9.7	休薬
4	橋本 ⁸⁾	67	男	血管炎	10.8	休薬+メチレンブルー
5	朝隈 ⁹⁾	50	男	特発性血小板減少性紫斑病	4.0	休薬

表3 分子量および薬物動態パラメータ

	分子量	分布容積(Vd)	蛋白結合率
ジアフェニルスルホン	248.3	0.98 (L/kg)	73.9(%)
メチレンブルー	319.85	467.2(L)	94(%)

血液透析で除去可能である。Vdが小さい薬物は血管内に多く分布しており、血液透析での除去効率が低い。一般的には、Vd<1~2L/kgの物質は除去されやすいとされる¹⁶⁾。血中にはアルブミンなどのタンパクが存在し、薬物と結合することが知られている。タンパクと結合した薬物は透析膜孔を通過できないため、蛋白結合率が高いほど除去効率は低くなる。

ジアフェニルスルホンとメチレンブルーの分子量および薬物動態パラメータ^{17,18)}(表3)を示す。ジアフェニルスルホンの分子量は低く、Vdは低く、蛋白結合率は高くはないため、血液透析で体外除去可能と考えた。また、ジアフェニルスルホンは治療薬のメチレンブルーに比して、分子量が低く、Vdも低く、蛋白結合率も低かった。そのため、血液透析による薬物体外除去が有効と考え、本症例では治療に血液透析を併用した。

血液透析前後で測定したジアフェニルスルホンの血中濃度から、ジアフェニルスルホンの透析中とそれ以外における半減期を計算した結果を(表4)に示す。2回目の透析以降は、半減期45時間程度で安定であったため、本患者のジアフェニルスルホンの生物学的半減期は約45時間と推定した。透析前の半減期(37.5時間)が、推定半減期(45時間)に比し短縮したのは、薬用炭による腸管循環抑制効果と推察した。また透析中の半減期(22.4時間と36.4時間)が、推定半減期より短縮していることより、血液透析により、ジアフェニルスルホンの体外除去ができ、治療に寄与したと考えられた。

表4 ジアフェニルスルホンの半減期の変化

測定期間	半減期(時間)
透析前	37.5
透析1回目施行中	22.4
透析と透析の間	33.4
透析2回目施行中	36.4
透析後12時間	47.6
透析後24時間	45.2
透析後36時間	45.1

結 語

急性薬物中毒によるメトヘモグロビン血症は、メチレンブルー投与によるメトヘモグロビン還元療法に加え、被疑薬の分子量が低く、分布容積が低く、蛋白結合率が低い場合は、血液透析による薬物対外除去が有効と考えられた。

本稿における利益相反はない。

参 考 文 献

- 1) Bradberry SM: Occupational methaemoglobinaemia. Mechanisms of production, features, diagnosis and management including the use of methylene blue. Toxicol Rev. 2003; 22: 13-27.
- 2) 馬殿正人: V.維持血液透析療法 合併症とその対策 血液・造血器疾患 メトヘモグロビン血症 Methemoglobinemia-complication of hemodialysis. 日本臨牀. 2004; 62: 319-23.
- 3) Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD: Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. Ann Emerg Med. 1999; 34: 646-56.
- 4) Moos DD, Cuddeford JD: Methemoglobinemia and benzocaine. Gastroenterol Nurs. 2007; 30: 342-5.
- 5) Toker I, Yesilaras M, Tur FC, et al: Methemoglobinemia caused by dapsone overdose: Which treatment is best?. Turk J Emerg Med. 2016; 15: 182-4.
- 6) Furuta K: Identifying the Cause of the "Saturation Gap": Two Cases of Dapsone-induced Methemoglobinemia. Internal Medicine. 2015; 54: 1639-41.
- 7) 濱口愛, 児玉明里, 森雄亮, 他: SpO₂とSaO₂の乖離から診断に至ったメトヘモグロビン血症の1例. 日本内科学会雑誌. 2017; 106: 1468-72.
- 8) 橋本一哉, 下園崇宏, 山崎和夫: 全身麻酔を契機に薬剤性メトヘモグロビン血症が判明した一例. 日本集中治療医学会雑誌. 2015; 22: 223-4.
- 9) 朝隈麻衣子, 横場正典, 上遠野健, 他: 気管支喘息発作を契機に診断された diaphenylsulfone(Dapson) 誘発性メトヘモグロビン血症の1例. 日本呼吸器学会誌. 2014; 3: 98-102.

- 10) Ghannoum M, Cormier M, Bernier-Jean A, et al : Extracorporeal treatments in a dapson overdose : a case report. Clin Toxicol (Phila). 2016 ; 54 : 886-9.
- 11) Iliev YT, Zaqorov MY, Grudeva-Popva JG : Acute Poisoning with Dapsone and Olanzapine . Severe Methemoglobinemia and Coma with a Favourable Outcome. Folia Med (Plovdiv). 2015 ; 57 : 122-6.
- 12) Thunga G, Sam KG, Patel D, et al : Effectiveness of hemodialysis in acute dapson overdose-a case report. Am J Emerg Med. 2008 ; 26 : 1070 . e1-1070 . e4.
- 13) Luenfield E, Kane GC : Methemoglobinemia : sudden dyspnea and oxyhemoglobin desaturation after esophagoduodenoscopy. Respir Care. 2004 ; 49 : 940-2.
- 14) Bayard M, Farrow J, Tudiver F : Acute Methemoglobinemia after endoscopy. J Am Board Fam Pract. 2004 ; 17 : 227-9.
- 15) Ghannoum M, Robert DM, Hoffman RS, et al : A stepwise approach for the management of poisoning with extracorporeal treatments. Semin Dial. 2014 ; 27 : 362-70.
- 16) Fetal BS, Nelson LS, Goldfarb DS : Extracorporeal removal techniques for the poisoned patient : a review for the intensivist. J Intensive Care Med. 2010 ; 25 : 139-48.
- 17) 田辺三菱製薬株式会社 : レクチゾール錠 25mg 添付文書
- 18) 第一三共株式会社 : メチレンブルー静注 50mg 医薬品インタビューフォーム .