

症例報告

喉頭浮腫をきたした重症グリホサート中毒4例の検討

俵 敏弘* 武山 佳洋** 葛西 毅彦**
 岡本 博之*** 上村 修二**** 井上 弘行****
 諸原 基貴***** 江濱 由松*****

4 cases of severe glyphosate-surfactant herbicide intoxication with larynx edema

Toshihiro TAWARA, Yoshihiro TAKEYAMA, Takehiko KASAI
 Hiroyuki OKAMOTO, Shuji UEMURA, Hiroyuki INOUE
 Motoki MOROHARA, Yoshimatsu EHAMA

Key words : glyphosate-surfactant herbicide intoxication — larynx edema — airway management — acidosis — continuous hemodiafiltration

はじめに

グリホサート・界面活性剤含有除草剤 (glyphosate-surfactant herbicide ; GlySH) は雑草枯死目的で用いられ、入手も容易であり、本邦では自殺目的の服用が多数報告されている¹⁾。主な中毒作用としてはグリホサートによる腎機能障害や代謝性アシドーシス、界面活性剤による粘膜刺激・消化管腐食作用、肺障害、心筋抑制等が知られている²⁾。

今回我々は喉頭浮腫をきたした重症グリホサート中毒を4例経験したので、その病態および治療等について、文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

2010年4月から2014年3月までの間に市立函館病院救命救急センター (以下当院) に搬送されたグリホサート中毒4例のうち、全例に喉頭浮腫を認め、それらを対象

とした。各症例の診療録から、GlySH製剤の種類および服用量、搬入時バイタルサインおよび臨床症状、血液検査結果、治療内容や転帰等を抽出し、喉頭浮腫を生じた病態や治療法の選択等について後方視的に検討した。

症例 1

81歳男性。既往歴に特記事項なし。自殺目的にGlySH (ラウンドアップマックスロード®: カリウム=N-ホスホノメチル-グリシナート48%, 界面活性剤52%) を約200cc 飲用し近医受診。診察中に嘔吐を認め、服用5時間後に当院搬入となった。意識レベルはGCS13 (E3V4M6),



図1 症例1の喉頭所見

*市立釧路総合病院 救命救急センター
 **市立函館病院 救命救急センター
 ***手稲溪仁会病院 救命救急センター
 ****札幌医科大学 救急医学講座
 *****札幌豊和会病院
 *****埼玉県立小児医療センター
 〒041-8680 函館市港町1-10-1 俵 敏弘
 受付日: 2018年3月30日 受理日: 2018年9月20日

呼吸数 31回/分, 血圧 120/82mmHg, 脈拍 111回/分, SpO₂ 94% (room air), 体温 36.6℃. 血液ガス分析で pH 7.374, Lac 1.4mmol/L, 血液検査で Cre 1.0mg/dL, K 4.4mmol/L であった. 上部消化管内視鏡施行し腐食性食道炎・胃炎, 喉頭浮腫 (図1) を認めたため気管挿管施行, ICU 入院となった. 第2病日に一過性の高度徐脈と血圧低下をきたし昇圧剤を開始したが, 第4病日に症状は軽快した. 喉頭浮腫の改善なく第7病日に気管切開術施行, 第9病日に人工呼吸器より離脱した. 第14病日に喉頭浮腫は改善し気管チューブを抜去, 第36病日自宅退院となった.

症 例 2

64歳女性. うつ病の既往あり. 自殺目的に GlySH (サンフーロン®: グリホサート・イソプロピルアミン塩41%, 界面活性剤59%) を約500cc 飲用し家族が救急要請, 服用2時間後に当院搬入となった. 意識レベルは GCS 10 (E3V1M6), 呼吸数 15回/分, 血圧 47/30mmHg, 脈拍 68回/分, SpO₂ 98% (リザーバー10L/分), 体温 34.9℃とショック状態であり, 気管挿管施行し急速輸液と昇圧剤持続投与を開始した. 循環動態安定した後に上部消化管内視鏡を施行し, 腐食性食道炎・胃炎, 喉頭浮腫を認めた. 血液ガス分析で pH 7.158, Lac 5.5mmol/L, 血液検査で Cre 1.0mg/dL, K 4.8mmol/L であり, ICU 入室後に持続血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration; CHDF) を開始した. 第3病日に CHDF 中止, 第8病日に抜管し人工呼吸器より離脱, 第36病日に転院となった.

症 例 3

71歳女性. 不眠症の既往あり. 自殺目的に GlySH (サンフーロン®) および有機リン系農薬を飲用 (服用量は不明) し家族が救急要請, 服用4時間後に当院搬入となった. 意識レベルは GCS 10 (E2V3M5), 呼吸数 24回/分, 血圧 81/50mmHg, 脈拍 67回/分, SpO₂ 96% (リザーバー10L/分), 体温 33.3℃とショック状態であり, 気管挿管施行し急速輸液と昇圧剤持続投与を開始した. 血液ガス分析で pH 7.178, Lac 3.7mmol/L, 血液検査で Cre 0.9mg/dL, K 6.6mmol/L であり, ICU 入室後に CHDF を開始した. 有機リン中毒に対してプラリドキシムヨウ化メチル (PAM) 持続静注も追加した. 第2病日に上部消化管内視鏡を施行し, 腐食性食道炎・胃炎, 喉頭浮腫を認めた. 第3病日に CHDF および PAM 持続静注を中止, 第7病日に抜管し人工呼吸器より離脱, 第13病日に自宅退院となった.

症 例 4

41歳女性. 統合失調症の既往あり. 自殺目的に GlySH

(ラウンドアップマックスロード®) を約400cc 飲用し近医受診, 服用6時間後に当院搬入となった. 意識レベルは GCS 15 (E4V5M6), 呼吸数 28回/分, 血圧 134/69mmHg, 脈拍 95回/分, SpO₂ 99% (room air), 体温 36.5℃. バイタルサインは安定していたが, 血液ガス分析で pH 7.287, Lac 3.5mmol/L, 血液検査で Cre 1.3mg/dL, K 9.6mmol/L と高カリウム血症を認めた. 重症中毒と考え気管挿管を施行し, ICU 入室後に CHDF を開始した. 第2病日に上部消化管内視鏡を施行し, 腐食性胃炎, 喉頭浮腫を認めた. 第3病日に CHDF を中止, 第5病日に抜管し人工呼吸器より離脱, 第11病日に転院となった.

考 察

GlySH はグリホサート塩と界面活性剤を主成分とする除草剤である. 雑草枯死目的に用いられ, 本邦では広く流通しており, ホームセンター等で容易に入手できる. 本邦では自殺目的の服用が多数報告され, 死亡例の報告も散見される¹⁾.

薬物動態の活性化を促す目的でグリホサートと界面活性剤を主成分として混合しており, その混合率を変えた複数の商品が流通している. 中毒症状は, 大きくグリホサートによる症状, 界面活性剤による症状に分けられる.

前者の中毒作用は消化管粘膜の腐食作用, 血管透過性亢進による循環血液量減少性ショック, 肺水腫, 急性腎障害を呈する. 後者の中毒作用は前者とほぼ同様だが, 心筋抑制作用も報告されている²⁾.

今回経験した4例の患者背景, GlySH の服用量, 種類, 来院までの所要時間を表1に, 中毒症状, 治療内容, 治療期間, 転帰を表2にまとめた.

表1 患者背景, GlySH の服用量, 種類, 服用から来院までの所要時間

| 症例 | 年齢 | 性別 | 服用量 (cc) | GlySH の種類 (商品名と組成) | 服用~来院の所要時間 (時間) |
|----|----|----|----------|---|-----------------|
| 1 | 81 | M | 200 | ラウンドアップマックスロード® (カリウム=N-ホスホノメチル-グリシナート 48%, 界面活性剤 52%) | 5 |
| 2 | 64 | F | 500 | サンフーロン® (グリホサート・イソプロピルアミン塩 41%, 界面活性剤 59%) | 2 |
| 3 | 71 | F | 不明 | サンフーロン® (グリホサート・イソプロピルアミン塩 41%, 界面活性剤 59%) | 4 |
| 4 | 41 | F | 400 | ラウンドアップマックスロード® (カリウム=N-ホスホノメチル-グリシナート 48%, 界面活性剤 52%) | 6 |

表2 各症例の中毒症状, 治療内容, 治療期間, 転帰

| 症例 | 喉頭浮腫 | アシドーシス | ショック | 他の症状 | CHDF | 気管切開 | 人工呼吸期間 (日) | ICU 滞在期間 (日) | 入院期間 (日) | 転帰 |
|----|------|--------|------|------------|------|------|------------|--------------|----------|----|
| 1 | + | - | - | 意識障害, 心筋抑制 | - | + | 9 | 12 | 36 | 良好 |
| 2 | + | + | + | 意識障害 | + | - | 8 | 11 | 36 | 良好 |
| 3 | + | + | + | 意識障害 | + | - | 7 | 8 | 13 | 良好 |
| 4 | + | + | - | なし | + | - | 5 | 11 | 11 | 良好 |

GlySHの種類としては2例がイソプロピルアミン塩、2例がカリウム塩であった。服用量は判明したものについては多量であり、いずれも原液であった。

全例において喉頭浮腫を認めたが、界面活性剤による喉頭粘膜刺激作用のためと考えられた。上気道狭窄や気道緊急を来した症例は認めなかったが、症例1は肉眼所見から緊急気管挿管を施行し、症例2、3はショックへの対応目的に、症例4は気道緊急の予防目的に、それぞれ気管挿管を施行した。GlySH中毒において喉頭浮腫に対する認識は薄いと思われるが、今回の経験から一定程度で喉頭浮腫を来しうると考えられた。喉頭浮腫が進展すると気道閉塞に至る危険性もあることから、肉眼所見として認める場合は、気管挿管の適応を早期に検討する必要がある。

グリホサートは水に溶解しやすいが、消化管からの吸収や尿細管での再吸収は悪く、腎からの排泄は良い。消化管からの吸収率は15~35%であり、ほとんどが分解されることなく尿中に排泄される。強い酸性を示し、大量に吸収されると血液が酸性化する。グリホサート塩として、イソプロピルアミン塩、カリウム塩、アンモニウム塩などがあり、今回は2例がイソプロピルアミン塩、2例がカリウム塩であった。

界面活性剤としては一般的にポリオキシエチレンアミンが用いられる。界面活性剤が粘膜刺激・消化管腐食作用を有することは動物実験や症例報告で示されており、同様に喉頭粘膜刺激により喉頭浮腫もきたすとされ³⁾、今回は全例で喉頭浮腫を認めた。症例1、2、3は緊急気管挿管を施行し、症例4は過去の経験をもとに早期の気管挿管を施行した。

GlySH中毒における代謝性アシドーシスの機序は、これまで呼吸・循環不全に伴う二次的な病態と考えられていたが⁴⁾、界面活性剤の作用として血管透過性亢進による循環血液量減少性ショックとそれに伴う代謝性アシドーシスが報告されている⁶⁾。またグリホサートイソプロピルアミン塩はミトコンドリアの酸化的リン酸化の脱共役作用を持ち⁷⁾、これがアシドーシスの直接的な原因と考えられている。本症例もイソプロピルアミン塩の症例2、3で来院時pH 7.1台の著明なアシドーシスを認め、イソプロピルアミン塩がアシドーシスの発症に強く影響したと推測された。症例4は循環血液量減少性ショックに伴う代謝性アシドーシスと推測された。

一方、グリホサートカリウム塩はその成分自体による高カリウム血症を引き起こす。症例4では重度の高カリウム血症を認めており、グリホサートカリウム塩の直接作用の関与が示唆された。

イソプロピルアミン塩に麻酔作用があること、ある種の界面活性剤には中枢神経抑制作用がある⁸⁾ことから、

GlySHによって意識障害をきたすことが推測される。今回は3例で意識障害を認めたが、症例1はGlySHによる直接作用が原因と思われた。症例2、3はGCS10と意識障害の程度が強かったが、イソプロピルアミン塩の作用に加え、ショックも影響した可能性が考えられた。

その他の中毒症状として、重症例では界面活性剤による肺血管抵抗増大が原因の肺障害いわゆる急性呼吸急迫症候群 (ARDS) を合併する場合もあるが、今回肺障害をきたした症例は認めなかった。

作用機序は解明されていないが、動物実験で界面活性剤によって心筋抑制が起こることが示されている⁹⁾。またイソプロピルアミン塩の麻酔作用も心抑制的に働く。界面活性剤による心筋抑制はGlySH服用後12時間以内に起こることが多いとされる¹⁾が、服用後72時間で昇圧剤を要する低血圧を発症した例も報告されている⁵⁾。今回は症例1で服用から36時間後に一過性の血圧低下と高度徐脈を認め、昇圧剤を要したが短期間でショックから離脱した。界面活性剤による一過性の心筋抑制作用と思われた。

グリホサートの毒物動態としては蛋白結合率が低く、分布容積が小さく、半減期は2~3時間であるため血液透析 (以下 HD) の効果が期待できる¹⁰⁾。グリホサート含有血液のHDと血液吸着療法 (以下 DHP) の効果を検討した研究においても、グリホサート濃度はHDで低下し、DHPではほとんど低下しない¹¹⁾。ただし、グリホサートは腎排泄が良好なため、十分な尿量が維持できる場合にはHDの必要はないという意見もある。以上から、血液浄化療法の有効性については議論が分かれており⁹⁾、明確な適応基準はないが、腎障害、代謝性アシドーシスを認める場合は導入を考慮してよいとされる¹⁰⁾。今回症例2、3、4でアシドーシスを合併しており、いずれもCHDFを3日間施行した。CHDF施行例は、喉頭浮腫が速やかに改善し、気管切開術を施行せず、人工呼吸期間も短い印象があった。CHDFによるグリホサートの除去、間質浮腫の改善が病態改善に寄与した可能性が考えられた。

ま と め

GlySHは多量服用により循環血液量減少や心筋抑制によるショックを呈し、咽喉頭や上部消化管の粘膜障害をきたす。GlySH中毒の症状として喉頭浮腫の報告は少ないが、今回経験した4例はいずれも喉頭浮腫を認め人工呼吸管理を要した。2例は重度ショックを認め、3例で血液浄化療法も併用した。重症例ではショックに対し急速大量輸液と昇圧剤の使用、喉頭粘膜障害が強い場合は迅速な気道確保を考慮する必要がある。血液浄化療法の明確な適応基準はないが、今回CHDFを施行した

3例は病態が速やかに改善した印象があり、pH 7.2を下回る代謝性アシドーシス等の重症中毒症状を認める場合は導入を考慮してもよいと思われた。

文 献

- 1) 三瀬雅史, 波多野弥生, 遠藤容子ほか: グリホサート製剤による急性中毒症例の疫学的解析. 中毒研究, 2011; 24: 69-72.
- 2) Adam A, Marzuki A, Abdul Rahman, et al: The oral and intratracheal toxicities of Roundup and its components to rats. Vet Hum Toxicol, 1997; 39: 147-51.
- 3) Hung DZ, Deng JF, Wu TC: Laryngeal survey in glyphosate intoxication: a pathophysiological investigation. Hum Exp Toxicol, 1997; 16: 596-9.
- 4) Kamijo Y, et al: A multicenter retrospective survey poisoning after ingestion of herbicides containing glyphosate potassium salt or other glyphosate salt in Japan. Clin Toxicol, 2016; 54(2): 147-51.
- 5) Lee HL, Chen KW, Chi CH, et al: Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: A Review of 131 Cases. Acad Emerg Med, 2000; 7: 906-10.
- 6) 沢田祐介, 永井義和: ラウンドアップ (R) 中毒の病態と界面活性剤関与の可能性. 医のあゆみ, 1987; 143: 25-7.
- 7) Bababunmi EA, Olorunsogo OO, Basir O: The Uncoupling effect of N-(phosphonomethyl) glycine on isolated rat liver mitochondria. Biochem Pharmacol, 1979; 28: 925-7.
- 8) 山下衛, 田中淳介: グリホサート中毒. 中毒研究, 1995; 8: 383-90.
- 9) Moon JM, Min YI, Chun BJ, et al: Can Early Hemodialysis Affect the Outcome of the Ingestion of Glyphosate Herbicide? Clin Toxicol, 2006; 44(3): 329-32.
- 10) 津田一男, 山内教宏, 岡崎直人: グリホサート中毒に対する血液浄化法の実験的研究. 中毒研究, 1989; 2: 393-7.
- 11) Sampogna RV, Winchester JF: Roundup intoxication and rationale for treatment. Clin Nephro 2007; 68: 190-6.