

第110回日本精神神経学会学術総会

教育講演

急性薬物中毒概論 ——向精神薬を中心に——

上條 吉人（北里大学医学部救命救急医学）

急性向精神薬中毒では、誤嚥性肺炎、異常体温、非外傷性挫滅症候群/コンパートメント症候群といった合併症を見逃さずに管理することが重要である。吸収を阻害するためには、第一選択として活性炭の投与を考慮する。ただし、活性炭に吸着されないリチウムには無効である。徐放剤や腸溶剤には腸洗浄を考慮する。排泄を促進するためには、腸肝循環するフェノバルビタールやカルバマゼピンには活性炭の繰り返し投与を考慮する。また、フェノバルビタール、フェントイン、カルバマゼピンには血液灌流法を、リチウムには血液透析法を考慮する。拮抗薬・解毒薬としては、三環系抗うつ薬中毒では炭酸水素ナトリウムが有効である。

<索引用語：誤嚥性肺炎，活性炭，腸洗浄，活性炭の繰り返し投与>

はじめに

急性薬物中毒の治療は、全身管理、吸収の阻害、排泄の促進、解毒薬・拮抗薬の4大原則からなる。著者は、重症中毒のほとんどは自らの意思で薬物を摂取する、自傷行為または自殺企図であるので「精神科的評価・治療」も加えるべきであると提唱してきた^{1,2)}。ここでは、向精神薬の過量摂取による急性薬物中毒（以下、急性向精神薬中毒）を中心に、それぞれの原則について解説する。

I. 全身管理

全身管理のポイント（ABC & 3Cs）を表1に示す。気道（Airway）の管理については、例えば、昏睡状態のために舌根沈下による気道閉塞を認めたら気管挿管して気道を確保する。呼吸（Breathing）の管理については、例えば、呼吸抑制による

換気不全を認めたら人工呼吸器管理を施行する。循環（Circulation）の管理については、例えば、血圧低下を認めたら急速輸液を施行する、またはドパミンなどの昇圧薬を投与する。中枢神経系（CNS）の管理については、例えば、けいれん発作を認めたらジアゼパムを静注してけいれんをとめる。著者は、すでに生じてしまった合併症（Complications）を管理する、または新たに合併症が生じないように管理することが重要で、なかでも生命を脅かす、または後遺症を残す可能性があり、かつ頻度の高い合併症を3大合併症（3As またはABC）と提唱してきた（表2）^{1,2)}。

1. 誤嚥性肺炎（Aspiration pneumonitis）

急性向精神薬中毒では、罹患率および致死率が最も高い合併症である。通常は酸性の吐物や逆流

表1 全身管理のポイント (ABC & 3Cs)

A : 気道 (Airway) の管理
B : 呼吸 (Breathing) の管理
C : 循環 (Circulation) の管理
C : 中枢神経系 (CNS) の管理
C : 合併症 (Complications) の予防と管理

表2 急性薬物中毒の3大合併症 (3As または ABC)

A : <u>A</u> spiration pneumonitis (誤嚥性肺炎)
A : <u>A</u> bnormal <u>b</u> ody temperature (異常体温)
A : <u>A</u> traumatic <u>c</u> rush syndrome/ <u>c</u> ompartment syndrome (非外傷性挫滅症候群/コンパートメント症候群)

表3 低体温の重症度分類

重症度	深部体温	神経系	心循環系	呼吸	その他
軽症	>32°C	運動失調 構音障害 腱反射亢進	高血圧 頻脈	頻呼吸	悪寒 (shivering) 寒冷利尿, 脱水
中等症	32~28°C	意識障害 腱反射低下	徐脈性心房細動 J波	徐呼吸	
重症	<28°C	昏睡 腱反射消失	低血圧 心室細動 心筋収縮不全	徐呼吸 呼吸停止	

した胃内容物を気管から誤って吸引して生じる急性化学性肺炎である。右主気管支の分枝角は左のそれに比べて小さいため、吸引物が入りやすい右下肺野が好発部位となる。また、仰臥位であると吐物や逆流した胃内容物が口腔外へドレナージされにくいため誤嚥性肺炎のリスクが高まる。治療は、発熱や炎症反応の経過などから細菌性肺炎への移行が疑われたら喀痰の塗抹・培養を提出してから広域の抗菌薬を投与し、塗抹・培養の結果を確認して感受性のある抗菌薬に変更する。

2. 異常体温 (Abnormal body temperature)

急性向精神薬中毒では、抗コリン毒性などにより高体温となることがあるが重症化は稀である。一方、向精神薬の薬理作用により低体温となることがあり、時に重症化して生命を脅かす。生理的には、生体の体温が下降すると、 α_1 アドレナリン受容体刺激作用によって悪寒が生じ、筋肉の収縮熱が産生されて復温しようとする。ところが、フェノチアジン誘導体などの α_1 アドレナリン受容体遮断作用のある抗精神薬の急性薬物中毒では悪寒が阻害されて低体温が生じやすい。また、中枢性体温調節にはドパミンやセロトニンが関与

しているため、ドパミンやセロトニン受容体遮断作用のある抗精神薬の急性薬物中毒では中枢性体温調節が障害されて低体温が生じやすい。表3に低体温の重症度分類を示す。深部体温が28°C未満の重症低体温となると心室細動が生じ、難治性で電氣的除細動や抗不整脈薬は無効である。治療は、重症度に応じて保温、電気毛布などによる表面加温、加温輸液や加温・加湿酸素投与などによる中心加温を使い分けて復温する。

3. 非外傷性挫滅症候群/コンパートメント症候群 (Atraumatic crush syndrome/compartment syndrome)

急性向精神薬中毒では、昏睡状態のために寝返りができず、同じ姿勢を保持することがある。長時間放置されると、下になった筋肉が自らの重さで圧迫されて挫滅する。その結果、筋細胞から大量にミオグロビンやカリウムイオンが漏出し、急性尿細管壊死から急性腎不全が生じる、または高カリウム血症から不整脈や血圧低下が生じる。この病態が非外傷性挫滅症候群である。治療は、人工腎臓として、またはカリウムを除去するために血液透析法を施行する。また、挫滅した筋肉は腫

脹するが、筋肉は筋膜、骨膜、骨間膜で覆われているので、腫脹が著しくなると筋区画（コンパートメント）内圧が上昇し、血行障害から神経・筋障害が生じる。この病態が非外傷性コンパートメント症候群である。治療は、筋膜を切開して筋区画内圧を下げる緊急筋膜切開術（減張切開術）を施行する。

II. 吸収の阻害

急性向精神薬中毒では、経口摂取した薬物が消化管から吸収されるのを防ぐために除染をすることである（消化管除染法）。以前は、胃内に残存している薬物を取り除く、または消化管内に残存している薬物を急速に移動させて排便させれば予後は改善すると直観的に信じられていたので、催吐、胃洗浄、下剤の投与（単回）が当然のように施行されていた。ところが、これらの方法により予後が改善するエビデンスがなく、その一方で合併症は有意に増加するため現在では推奨されていない。第一選択として上記の方法に比べて有意に合併症の少ない「活性炭の投与」を考慮し、適応のある薬物には「腸洗浄」を考慮する^{1,2)}。

1. 活性炭の投与

活性炭は非常に表面積が大きく吸着力が強いため、非選択的にほとんどの薬物を効率よく吸着する。国際的な適応基準は「中毒量を摂取し、1時間以内なら考慮する」であるが、実際には1時間以上経過していても施行されている。ただし、向精神薬の中では唯一リチウムを吸着することができないので注意が必要である。方法は、1 g/kgの活性炭を300 mL程度の微温湯に懸濁して、意識がよければ経口で、そうでなければ45度にベッドアップしてから経鼻胃管より注入する。

2. 腸洗浄

向精神薬の徐放剤や腸溶剤といった、他の方法では除去できない薬剤の服用では腸洗浄を考慮する。国際的な適応基準は「中毒量の徐放剤や腸溶剤の服用では考慮する」である。方法は、ニフレッ

ク[®] 溶液を大人では1~2 L/時、小児では25~40 mL/kg/時の速度で、45度にベッドアップしてから経鼻胃管より注入する。

III. 排泄の促進

急性向精神薬中毒では、経口摂取後に消化管から生体内に吸収されてしまった薬物を効率よく除去することである。以前は大量に輸液して、大量の排尿があれば薬物は効率よく除去されて予後は改善すると直観的に信じられていたので、大量輸液・強制利尿が当然のように施行されていた。ところが、尿量が増加してもそれほどクリアランスが増加しない一方で、肺水腫などの合併症が有意に増加するので現在では奨励されていない。輸液量は、脱水を補正する、および脱水を予防する量で十分である。向精神薬の排泄の促進には「活性炭の繰り返し投与」または「急性血液浄化法（血液灌流法、血液透析法）」を考慮する^{1,2)}。

1. 活性炭の繰り返し投与

向精神薬の中には腸肝循環するので排泄に相当な時間を要するものがある。腸肝循環の例としては、「消化管から吸収されて肝臓でグルクロン酸抱合されて胆汁中に分泌されて消化管に移行した後に、大腸で腸内細菌のもつグルクロン酸分解酵素によって元の薬物になって再び吸収されて肝臓に至る」である。このように腸肝循環する薬物には活性炭を繰り返し投与し、代謝物も含めて吸着・除去することが有効な可能性がある。向精神薬の中ではフェノバルビタールやカルバマゼピンは腸肝循環するので急性薬物中毒でひとたび昏睡状態となると改善するのに相当な時間を要するが、「活性炭の繰り返し投与」を施行すると速やかに改善する。方法は、0.5~1.0 g/kgの活性炭を4時間毎に繰り返し投与する。通常は4~5回の投与で十分である。

2. 急性血液浄化法

静脈内に特殊なカテーテルを挿入して血液ポンプを用いて脱血し、薬物を除去してから体内に返

表 4 血液灌流法の適応のある向精神薬

	カルバマゼピン	フェノバルビタール	フェニトイン
分子量	236	232	252
半減期	18~65 時間	2~6 日	8~60 時間
分布容積 (L/kg)	0.8~1.8	0.5~0.6	0.5~0.8
蛋白結合率 (%)	75	50	90
活性炭への吸着	良好	良好	良好

血する方法である。血液灌流法か血液透析法が用いられる。数時間かけて施行するので、半減期が短い薬物では意味がない。また、組織中より血液や細胞外液中に分布する（分布容積が小さい）薬物でなければ意味がない。なお分布容積は次の計算式で求められ、組織にも血液や細胞外液にも均等に分布すれば1となるが、より血液や細胞外液に分布していれば相対的に分母が大きくなるので1より小さくなる。

$$\text{分布容積 (L/kg)} = \frac{\text{体重あたりの体内の薬物総量 (mg/kg)}}{\text{血中濃度 (mg/L)}}$$

1) 血液灌流法

ビーズ状の活性炭を吸着剤とし、吸着剤が充填されているカラムに血液を移動させて、薬物を吸着剤に接触・吸着させて除去する方法である。蛋白に結合している薬物でも接触・吸着されるので蛋白結合率にあまり影響されず、95%以下であればよい。ただし、活性炭に吸着される薬物でないという意味がない。表4に示すように、これまでのところ上記の薬物動態の条件を満たし、血液灌流法が有効であるエビデンスのある向精神薬はフェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンである³⁾。

2) 血液透析法

半透膜からなる中空糸の中に血液を、その外側に透析液を逆方向に移動させて、濃度勾配による拡散のメカニズムによって薬物を濃度の高い血液から透析液に移動させて除去する方法である。蛋白に結合していない遊離型でなければ半透膜を通過できないので蛋白結合率が低くなければ意味がない。また、分子量が小さくて (<1,000 Da) 半

表 5 血液透析法の適応のある向精神薬

	リチウム
分子量	7
半減期	17~58 時間
分布容積 (L/kg)	0.4~1.4
蛋白結合率 (%)	0

透膜を通過できなくては意味がない。表5に示すように、これまでのところ上記の薬物動態の条件を満たし、血液透析法が有効であるエビデンスのある向精神薬はリチウムのみである³⁾。

IV. 解毒薬・拮抗薬

薬物またはその代謝物の毒性を減弱する薬物である。急性向精神薬中毒では、ベンゾジアゼピン類中毒の拮抗薬としてベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であるフルマゼニルが有効である。しかしながら、フルマゼニルは半減期が短く効果が長続きしない上に、ベンゾジアゼピン類中毒の予後は良好なので、フルマゼニルをベンゾジアゼピン類中毒の鑑別に用いることはあっても、治療に用いることはほとんどない。

三環系抗うつ薬中毒の解毒薬として炭酸水素ナトリウムが有効である。三環系抗うつ薬は心筋ナトリウムチャネル (cardiac fast Na⁺ channel) 阻害作用によって心毒性を發揮する。図1に示すように、心筋ナトリウムチャネルが遮断されると心筋の活動電位の立ち上がり鈍となり、活動電位の持続時間が延長するため、心電図ではQRS時間が延長する。したがって、QRS時間は、三環系抗うつ薬中毒の重症度を反映する。炭酸水素ナトリウムは、ナトリウムを負荷して遮断されていな

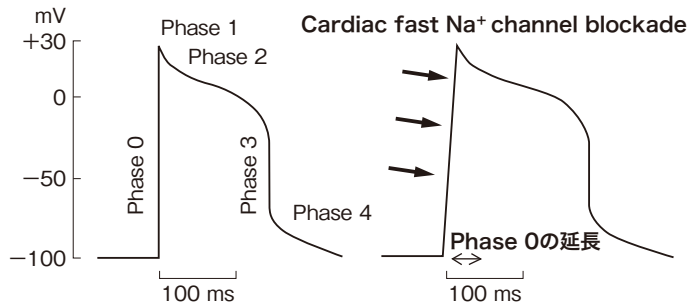


図1 三環系抗うつ薬による心筋活動電位の変化

表6 急性向精神薬中毒の治療のポイント

<p>【全身管理】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・合併症（3As, またはABC）を見逃さない <p>【吸収の阻害】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・催吐, 胃洗浄, 下剤の投与（単回）は推奨されない ・第一選択として活性炭の投与（リチウムには無効）を考慮する ・徐放剤・腸溶剤には腸洗浄を考慮する <p>【排泄の促進】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大量輸液・強制利尿は推奨されない ・フェノバルビタール, カルバマゼピンには活性炭の繰り返し投与を考慮する ・フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピンには血液灌流法を考慮する ・リチウムには血液透析法を考慮する <p>【解毒薬・拮抗薬】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルマゼニルを治療に用いることはほとんどない ・三環系抗うつ薬中毒には炭酸水素ナトリウムを考慮する
--

いナトリウムチャネルを有効利用し、血液をアルカリ化して三環系抗うつ薬の蛋白結合率を上げて遊離型の割合を減少させることによって毒性を減弱する。心室性不整脈, 血圧低下, QRS>0.12秒があれば, 1~2 mEq/kgの炭酸水素ナトリウムの静注を繰り返して pH 7.45~7.55 に保つ^{1,2)}。

おわりに

表6に急性向精神薬中毒の治療のポイントを示

す。合併症では、非外傷性挫滅症候群を見逃したために、気が付いたときには急性腎不全が生じて重症化していることがある。また、非外傷性コンパートメント症候群を見逃したために、麻痺が残ることもある。胃洗浄や大量輸液で合併症が生じて、かえって重症化して入院期間が延長することがある。フェノバルビタールやカルバマゼピン中毒では、活性炭の繰り返し投与を施行しなかったために、昏睡状態が何日も持続し、そのために合併症が生じることもある。三環系抗うつ薬中毒では、炭酸水素ナトリウムが解毒薬であることを知らずに治療して、生命を脅かすことがある。急性向精神薬中毒に関して正しい知識をもち、適切な治療を施行することが医師と患者の双方にとって重要である。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 上條吉人：臨床中毒学。医学書院，東京，2009
- 2) 上條吉人：急性中毒診療レジデントマニュアル。医学書院，東京，2012
- 3) Zimmerman, J.L. : Poisonings and overdoses in the intensive care unit : general and specific management issues. Crit Care Med, 31 ; 2794-2801, 2003

Acute Drug Poisoning : Focus on Psychotropic Drugs

Yoshito KAMIJO

Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Kitasato University

In acute psychotropic drug poisoning, it is important to diagnose and treat complications, including aspiration pneumonitis, abnormal body temperature, and atraumatic crush syndrome/compartment syndrome (3As). For the gastrointestinal decontamination (GID) of psychotropic drugs, excluding lithium, the administration of activated charcoal through a nasogastric tube should be considered first. For the GID of sustained-release or enteric-coated psychotropic drugs, total bowel irrigation is an option. To eliminate phenobarbital and carbamazepine, multiple doses of activated charcoal or direct hemoperfusion should be considered. To eliminate lithium, hemodialysis is an option. As an antidote to tricyclic antidepressants, the intravenous administration of sodium bicarbonate may be effective.

< Author's abstract >

< **Keywords** : aspiration pneumonitis, activated charcoal, total bowel irrigation, multiple doses of activated charcoal >
