
ホメピゾール投与と血液透析を行った エチレングリコール中毒の一例

小峰直樹、久野瑞貴、齋藤拓郎、高橋 誠*

J A秋田厚生連能代厚生医療センター 泌尿器科

中通総合病院 泌尿器科*

A case of ethylene glycol poisoning treated with fomepizole and hemodialysis

Naoki Komine, Mizuki Hisano, Takuro Saito, Makoto Takahashi*

Department of Urology, Noshiro Kousei Medical Center

Department of Urology, Nakadori General Hospital*

<緒言>

ホメピゾールは、エチレングリコール中毒およびメタノール中毒に対する解毒薬である¹⁾²⁾³⁾。米国では1997年にはエチレングリコール中毒に対する適応の承認を得ているが、本邦では2015年1月にエチレングリコール中毒およびメタノール中毒の治療薬として承認された。国内での使用経験はまだ少なく、本邦からの文献的報告も乏しい¹⁾³⁾。今回、エチレングリコール中毒例に対してホメピゾール投与と血液透析を行い、良好な結果を得たため報告する。

<症例>

患者：23歳 男性

既往歴：発達障害の診断で近医通院中

現病歴：自室から出てこない患者を心配した家族が訪室したところ、自室で呂律が回らなくなり、ペットボトルに排尿している状況の患者を発見し救急要請。当院へ搬送となった。

当院搬送時身体所見：意識レベルGCS15 (E4V5M6)、血圧144/62mmHg、脈拍：109回/分、体温：36.6℃、SpO₂：100% (room air)、独歩可能、語音明瞭、瞳孔3mm/3mm、対光反射迅速、心雑音・肺副雑音なし。

検査所見：

(血液・生化学検査) WBC 20500/ μ L、RBC 592×10^4 / μ L、Hb 16.8g/dL、Ht 54.4%、Plt 34.0×10^4 / μ L、AST 22IU/L、ALT 20IU/L、T-Bil 0.6mg/dL、Alb 6.5g/dL、BUN 14.1mg/dL、Cre 0.79mg/dL、Na 135mEq/L、K 7.2mEq/L、Cl 108mEq/L、補正Ca 10.6mg/dL、CRP 0.03mg/dL、Glucose 107mg/dL、浸透圧ギャップ 55mOsm/kg/H₂O。

(血液ガス分析) pH 7.021、PCO₂ 17.2mmHg、PO₂ 130.6mmHg、HCO₃⁻ 4.2mmol/L、BE

-28.2mmol/L、Lac 24.0mmol/L、Anion gap 22.8mEq/L。

(尿所見) pH 5.5、蛋白2+、糖-、ケトン体2+、潜血-、赤血球10-19/HF、白血球<1/HF、シュウ酸Ca結晶2+。

<入院後経過>

入院後の治療経過・検査所見の推移などを図1に示す。

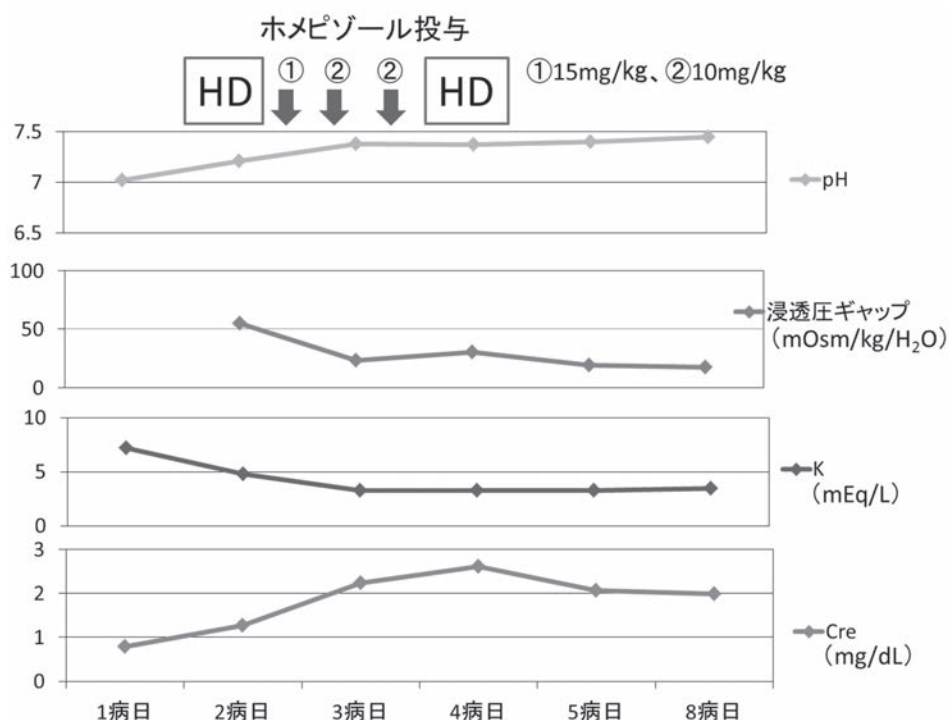


図1 治療経過・検査値の推移 *HD：血液透析

本人の証言および遺書・ウォッシャー液の空き容器が自室にあったことから自殺企図によるエチレングリコール多量摂取として精神科病棟へ入院。GI療法及び炭酸水素ナトリウム投与を開始した。第2病日、高カリウム血症は改善したが、アシドーシスの遷延と血清Cre値の上昇を認め、まず血液透析を施行し、その後添付文書¹⁰⁾(図2)に従いホメピゾール15mg/kgを投与した。第3病日はホメピゾール10mg/kg投与(12時間間隔)のみ施行。第4病日には血液透析のみ施行。第5病日には採血データの改善がみられたためホメピゾール投与及び血液透析を終了した。その後全身状態も改善し、精神症状の増悪もなく第13病日に精神科退院となった。

【効能・効果】

エチレングリコール中毒、メタノール中毒

【用法・用量】

通常、ホメピゾールとして初回は15mg/kg、2回目から5回目は10mg/kg、6回目以降は15mg/kgを、12時間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

なお、血液透析を併用する場合は、以下に従い投与する。

透析開始時	直前の本剤投与から6時間未満の場合は、透析直前には投与しない。 直前の本剤投与から6時間以上経過している場合は、透析直前に投与する。
透析中	透析開始時から4時間ごとに投与する。
透析終了時	直前の本剤投与から1時間未満の場合は、透析終了時には投与しない。 直前の本剤投与から1時間以上3時間以内の場合は、通常用量の1/2量を透析終了直後に投与する。 直前の本剤投与から3時間を超えている場合は、透析終了直後に投与する。
透析終了後	直前の本剤投与から12時間ごとに投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液にて、1.0~15.0mg/mLとなるように希釈し、30分以上かけて静脈内に点滴投与すること(本剤を5分間で静脈内投与した場合に静脈の灼熱感及び静脈硬化症が認められたとの報告がある)。(「適用上の注意」の項参照)

図2 ホメピゾール点滴静注の添付文書(一部抜粋)¹⁰⁾

<考察>

エチレングリコール中毒は、その代謝産物であるグリコール酸やシュウ酸が代謝性アシドーシスを引き起こすことと、シュウ酸カルシウムの腎尿細管への沈着が腎障害を引き起こすことが問題である。したがって、エチレングリコールからグリコアルデヒドへの代謝に関与するアルコール脱水素酵素の働きを阻害することで、この一連の反応を緩徐にして毒性を弱めることが治療になる¹⁾²⁾³⁾。ホメピゾールは体重から計算したレジメンに従って投与するのみであり、透析時の投与に関するレジメンもあるため、比較的簡便に使用可能である⁴⁾⁵⁾。また血中のモニタリングが不要で、副作用もまれである。唯一の欠点は薬価が高い（137,893円/1.5gバイアル）ことである。

エチレングリコールの血中での存在は浸透圧ギャップの開大をもたらし、代謝により産生されるシュウ酸やグリコール酸の蓄積はアニオンギャップの開大をもたらす。この2つの結果でどれくらいのエチレングリコールがまだ代謝されずに残存し、どれくらいがすでに代謝されているかを判断する大まかな指標になる。多くの施設では、エチレングリコールの血中濃度をすぐに測定して得ることは難しいと考えられるため、浸透圧ギャップを計算して分子量から推定血中濃度を算出して治療適応と終了の判断を行うのが良いと思われる⁶⁾⁷⁾。浸透圧ギャップやエチレングリコール推定血中濃度の計算式は以下のとおりである⁷⁾。

・浸透圧ギャップ = (実測浸透圧) - (浸透圧計算値)

・浸透圧計算値 (Osm/L)

= Na (mEq/L) × 2 + 血糖 (mg/dL) ÷ 18

+ BUN (mg/dL) ÷ 2.8

・エチレングリコール推定血中濃度

= 浸透圧ギャップ × 分子量 (62) / 10

血液透析の実施を考慮すべきとされているのは、治療抵抗性の重篤な代謝性アシドーシス、腎機能障害や視覚異常などの臓器障害が出現している場合、電解質異常を合併している場合、適切な支持療法を行ってもバイタルサインが悪化する場合、エチレングリコールの血中濃度が50mg/dLを超える場合などが挙げられている²⁾⁸⁾。本症例では治療開始前の浸透圧ギャップは55mOsm/kg/H₂O（正常<10mOsm/kg/H₂O）でエチレングリコール推定血中濃度も341mg/dL（血中致死量30-430mg/dL）と高値であり血液透析を行った。本来、エチレングリコールの半減期は3-9時間であるが、ホメピゾールを投与することで代謝が拮抗されるため、その半減期は14-20時間に延長する。血液透析を組み合わせると、ホメピゾール投与下においてのエチレングリコールの半減期は2.5-3.5時間に短縮する⁸⁾⁹⁾。透析はエチレングリコールだけでなく、その代謝産物も除去でき、治療期間も短くなるという利点がある。

本邦においては、まだホメピゾールが常備されていない施設も多くあると思われる。実際、当院でもホメピゾールは常備しておらず、卸業者に発注後に使用開始まで約半日を要した。今後は、速やかにホメピゾールを投与できる体制をとることが望ましい。副作用が少なく、簡便に使用できるホメピゾールを早期に投与することにより、透析を回避できる症例もあると考えられる。

ホメピゾールは、今後本邦においてもエチレングリコール中毒に対する重要な治療選択の一つに

なると考える。また、どのような症例に対して透析を追加するのが妥当かについても検討していくべきと考えられる。

<結語>

エチレングリコール中毒に対してホメピゾール投与と血液透析を施行し、合併症なく回復した症例を経験した。ホメピゾールは簡便かつ安全に使用できる薬剤であると考えられ、速やかに投与できる体制の確立が望まれる。一方、血液透析を行うタイミングに関しては検討を要すると考えられた。

<文献>

- 1) 天野浩司、森田正則、蛭原 健、他：Fomepizoleを使用したエチレングリコール中毒2例の検討、日救急医学会誌 29：12-17、2018.
- 2) Brent J：Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. N Engl J Med 360：2216-2223, 2009.
- 3) 小澤昌子、伊関 憲：fomepizole の登場により、急性中毒疾患の治療はどのように変わるか、内科 116：964-968、2015.
- 4) Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, et al.：American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Ad Hoc Committee. J Toxicol Clin Toxicol.37：537-560, 1999.
- 5) Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, et al.：American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. J Toxicol Clin Toxicol.40：415-446, 2002.
- 6) 内田浩喜、橋本朋子、大和田雅彦、他：浸透圧ギャップが早期診断に有用であったエチレングリコール中毒例、岩手病医学会誌 51：29-32、2011.
- 7) 杉田 学：急性中毒の診断・治療・ケア 93. エチレングリコール中毒の治療指針、救急集中治療 18：769-771、2006.
- 8) Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J：Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? Neth J Med 72：73-79, 2014.
- 9) Mégarbane B：Treatment of patients with ethylene glycol or methanol poisoning: focus on fomepizole. Open Access Emerg Med 2：67-75, 2010.
- 10) <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00063296.pdf>