

POISON 役に立つ臨床推論

京都府立医科大学 岡田信長

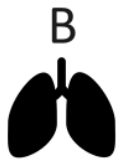
「現場で出会う中毒は、ほったらかして支持療法していれば死なない」ことが多い
「どうせ大丈夫」や最初の思い込みがズルズルと尾を引くことがある類の疾患
後手に回ることが多い。薬物中毒はめんどくさくて十分調べない様子みている
これではいざという時に医師は足元をすくわれ、患者の命は救われない
基礎ではありますが持つておくべき中毒初療の勘所をお伝えできればと思います

まずは？

MATTERS



分泌物
嘔吐
GCS < 8



※SPO₂
ETCO₂
呼吸数
※誤嚥



血圧
脈拍
不整脈
輸液の必要性



意識状態
瞳孔
神経所見



血糖

M : Materials (何を飲んだか)
A : Amount (どれだけ飲んだか)
TT : Time Taken (いつ飲んだか)
E : Emesis (嘔吐の有無)
R : Reason (理由)
S : Signs and Symptoms (サインと症状)

繰り返し患者の ABCD(E)G 評価は必要。原因は何であれここを安定させる！

A : 分泌物、嘔吐は多い。レベル低下にも注意が必要です。

B : 活動抑制させる物質は呼吸数低下がありうる。誤嚥性肺炎合併も注意。

SPO₂は信頼できるのか？(後述) 緑の薬剤：パラコートは想起しO₂投与の考察。

C : 不整脈含めた一般的評価を。

D : 本当に中毒なのか？ 中毒前後の頭部外傷の可能性もある。

G : 重要、全例血糖検査が推奨される

中毒以外の可能性(敗血症、頭蓋内病変、代謝疾患など)があることは前提であるが中毒を疑えばMATTERSを確認。

TUBE

T : Toxidromes
U : Urinary drug screening
B : Blood gas analysis
E : Electrocardiogram

T : トキシドローームを知り、原因薬物推定や治療介入に役立つ。

U : 尿中薬物検査の特徴を知り、あたりをつける！

B : 3つのギャップを日々評価するようにすれば自ずと異常に気づけます。

E : 特徴的な所見から導き出せる心毒性。心臓からのサインを見逃さない。

the major 5 Toxidromes

Sympathomimetic
交感神経刺激



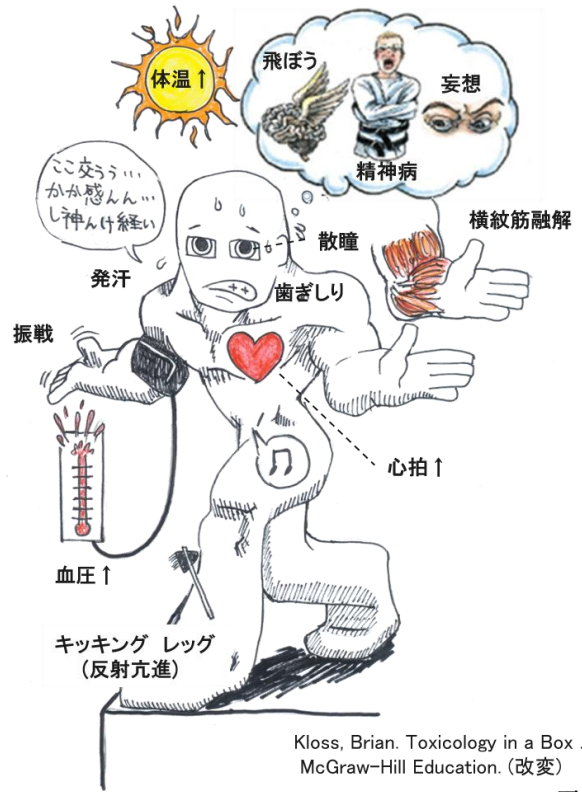
Anticholinergic
抗コリン

Opioid
麻薬

Cholinergic
コリン

Sedative/hypnotic
鎮静/催眠

Sympathomimetic(交感神経刺激) ☞

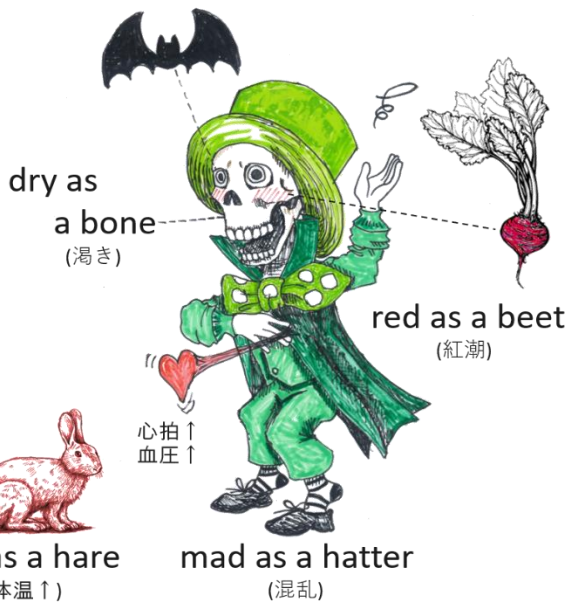


Kloss, Brian. Toxicology in a Box .
McGraw-Hill Education. (改変)

画:岡田

Anticholinergic(抗コリン) ☞

blind as a bat(散瞳)



hot as a hare
(体温↑)

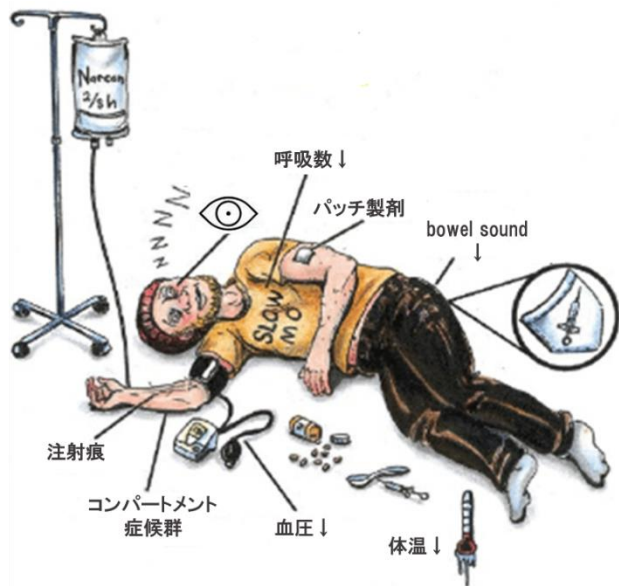
mad as a hatter
(混乱)

Cholinergic(コリン) ☞



Kloss, Brian. Toxicology in a Box . McGraw-Hill Education.

Opioid(麻薬) ☞



※トラマドールは縮瞳しない

Kloss, Brian. Toxicology in a Box . McGraw-Hill Education.

Sedative/hypnotic(鎮静/催眠) ☞

いわゆる鎮静状態、意識、血圧、消化管運動低下
青の舌はロヒプノールを考えよう。

Toxin	HR/BP	Resp	体温	瞳孔	皮膚/分泌物	
交感神経刺激性 コカイン アンフェタミン PCP LSD カフェイン テオフィリン エフェドリン MDMA PPA 合成カンナビノイド	↑↑	↑	↑		発汗	興奮
抗コリン 抗ヒスタミン薬 抗パーキンソン薬 アトロピン スコポラミン ベラドンナアルカロイド 向精神薬 三環系抗うつ薬 カルバマゼピン	↑	↑	↑		Dry	興奮
コリン サリンなどの有機リン化合物 カーバメート化合物 ウブレチド® ドネペジル ピロカルピン	→↓	→↓			wet wet wet	傾眠
鎮静/催眠 ベンゾジアゼピン アルコール Zドラッグ バルビツレート 抱水クロラール	...	↓	...		normal	傾眠-昏睡
麻薬 フェンタニル ヘロイン メサドン モルヒネ ペンタゾシン	↓	↓↓	傾眠-昏睡

Toxin	HR/BP	Resp	体温	瞳孔	皮膚/分泌物	
交感神経刺激性	↑↑	↑	↑		発汗	興奮

セロトニン症候群

SSRI SNRI TCA
MAO阻害
トラマドール
メクロプラミド
カルバマゼピン
バルプロ酸
トリプタン製剤
etc.

悪性症候群

ドパミン阻害薬
ドパミン作動薬減量
ドンペリドン
メクロプラミド
リスペリドン
etc.

発熱 筋硬直が比較的強い

悪性カタトニア

統合失調症
気分障害に合併

離脱症候群

ベンゾジアゼピン
アルコール
SSRI コカイン
覚醒剤 麻薬
etc.

消化器症状を伴うことが多い

薬物歴投与/変更から24時間以内の発症

薬物歴投与/変更から数日の発症が多い

Offより12時間程度で起きうる

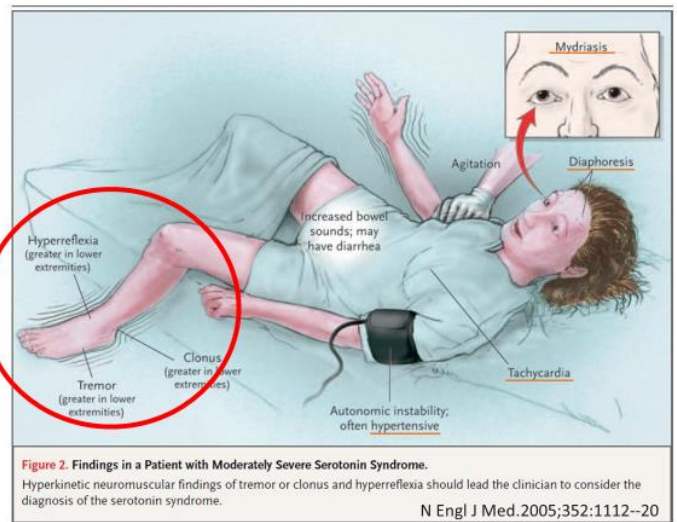


Figure 2. Findings in a Patient with Moderately Severe Serotonin Syndrome. Hyperkinetic neuromuscular findings of tremor or clonus and hyperreflexia should lead the clinician to consider the diagnosis of the serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005;352:1112-20

セロトニン症候群 Hunter Criteria

セロトニン作動薬の

5週間以内の内服歴と下記の1つ以上

- 自発的なクローヌス
- 眼球クローヌスや誘発クローヌス
+ 体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 或 興奮 or 発汗
- 筋緊張亢進
- 振戦 + 腱反射亢進

悪性症候群	Diagnostic Criterion	Priority Score
	Exposure to dopamine antagonist, or dopamine agonist withdrawal, within past 72 hours	20
	Hyperthermia ($>100.4^{\circ}\text{F}$ or $> 38.0^{\circ}\text{C}$ on at least 2 occasions, measured orally)	18
	Rigidity	17
	Mental status alteration (reduced or fluctuating level of consciousness)	13
	Creatine kinase elevation (at least 4 times the upper limit of normal)	10
	Sympathetic nervous system lability, defined as at least 2 of the following:	10
	Blood pressure elevation (systolic or diastolic $\geq 25\%$ above baseline)	
	Blood pressure fluctuation (≥ 20 mm Hg diastolic change or ≥ 25 mm Hg systolic change within 24 hours)	
	Diaphoresis	
	Urinary incontinence	
	Hypermetabolism, defined as heart-rate increase ($\geq 25\%$ above baseline) AND respiratory-rate increase ($\geq 50\%$ above baseline)	5
	Negative work-up for infectious, toxic, metabolic, or neurologic causes	7
	Total	100

Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, et al. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. J Clin Psychiatry. 2011;72:1222-1228.

目が口ほどに物を言っている時



縮瞳



散瞳

脳幹出血

有機リン中毒

アルコール・バルビツレート・
麻薬
代謝性脳症

低血糖

交感神経作動薬
抗コリン薬
シアン・悪性症候群
セロトニン症候群
アルコール離脱

縮瞳：脳幹出血(橋出血)

・流涙→コリンエステラーゼ低下：有機リン、カーバメート化合物、

コリンエステラーゼ正常：サンピロ®(ピロカルピン)

・呼吸数低下、嘔気：麻薬(オピオイド)

散瞳：低血糖

・発汗→交感神経刺激、セロトニン症候群、悪性症候分、離脱

・dry→抗コリン薬、抗ヒスタミン薬、三環系抗うつ薬

臭い

アセトン臭/腐った果物：DKA、アセトン、エタノール、イソプロパノール

苦アーモンド臭/生臭い、甘酸っぱい、かび臭い：シアン化水素

ニンニク臭：ヒ素、有機リン 洋ナシ：抱水クロラール 腐卵臭：硫化水素

U：Urinary drug screening 種類があるので特徴を知っておく

尿中薬物検査 疑う際に特に役立つ！しかし、あくまで偽陽性、偽陰性は参考に

例 Triage DOA の特徴：偽陰性→エチゾラム(デパス)、Z drug、アモキサピンなど TCA の感度は低い

偽陽性→ エフェドリン(感冒薬、麻黄)：AMP コデイン、レボフロキサシン：OPI

B：Blood gas analysis 血液ガス検査

Gap を探そう

・AG gap

$AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ 基準値 12 ± 2

低アルブミン血症の補正

$\Delta Alb 1 g/dl \downarrow \Rightarrow \Delta AG 2.5 \downarrow$

A = Aspirin

C = Carbon monoxide, Cyanide

A = Alcoholic ketoacidosis

T = Toluene

M = Methanol

U = Uremia

D = Diabetic ketoacidosis

P = Paraldehyde, Phenformin

I = Iron, Isoniazid

L = Lactic acidosis

E = Ethylene glycol



・SPO₂-SaO₂ gap

Saturation gap = $S_pO_2 - S_aO_2 > 5\%$

CO-Hb：一酸化炭素 Het-Hb：シアン化合物など様々

*この gap があるときは何か中毒物質、薬物が関与している可能性を考える。

*火災現場からの傷病者 血中 乳酸値 $\geq 10 mmol/L$ 場合には、シアン中毒が疑われる

・浸透圧 gap

Osmolal gap (OG) = Osm 測定 - Osm 計算 $> 20 mOsm/L$

Osm 計算 = $2Na + glu/18 + BUN/2.8$

推定血中濃度(mg/dL) = $OG \times 分子量/10$

GAME：浸透圧ギャップ開大する薬物(分子量)

- ・G(グリコール)：エチレングリコール(62)、プロピレングリコール(72)
- ・A：エタノール(46)、メタノール(32)、イソプロパノール(60)、アセトン(58)
- ・M：マグネシウム、マンニトール
- ・E：エチルエーテル

E：Electrocardiogram

TUBE いずれもそうであるが、1：1 対応での診断は難しい。

ECG は非侵襲で簡便であるため、何かしら異常に気付けばアセスメントすることで中毒の可能性を想起することができる。

ジゴキシン：ST 盆地状

TCA：aVR 誘導 R波 \geq 3mm R/S比 \geq 0.7 QRS幅 \geq 100ms QTc \geq 430ms

※サリチル酸、バルプロ酸、フェニトイン、フェノバルビタール、ジゴキシン、テオフィリン、アセトアミノフェン、リチウムなど比較的早く血中濃度計測できる施設は増えてきているが未だ汎用できない。

おまけ

One pill can kill.

Clinicians should familiarize themselves with single-dose toxins that may be fatal in infants and children.

- ・コリンエステラーゼ阻害：アルツハイマー病の薬物療法は、乳児/小児においてコリン作動性毒素症を引き起こす可能性がある。
- ・ β ブロッカー：低血糖、循環動態の不安定、痙攣 ・樟脳
- ・Ca チャネルブロッカー：循環不安定、高血糖(インスリン分泌低下)
- ・コルヒチン：多臓器不全 ・オピオイド：経皮パッチ含めリスクが高い
- ・ニコチン：痙攣 ・SU 剤：低血糖 ・三環系抗うつ薬：Na チャネルブロック作用などで不整脈。痙攣
- ・サリチル酸塩：アシドーシス ・キニジン：抗マラリア
- ・クロニジン(降圧薬：カタプレス)：小児でも保険適応外での使用がある(低身長や抗精神)。症状は麻薬中毒と見紛う。



参考図書、web、文献

- 上條吉人 相馬一玄監。「臨床中毒学」 医学書院
- 日本中毒センター 発生状況からみた急性中毒 初期対応のポイント 家庭用品編 ヘルス出版
個人持ちで勉強する必要はないと思いますが、中毒や誤飲の来院や相談がある病院に 1 冊あれば強い味方です
- TOXNET <https://toxnet.nlm.nih.gov/>
- 日本中毒センター 2000 円/件 で相談可能。
- Gregory R.Ciotto: Toxidrome Recognition in Chemical-Weapons Attacks、Review Article
New Engl J Med April 26, 2018

【トキシドローームで診断し、前のめりで治療開始必須：化学兵器】

Class	Initial Toxidromes in Order of Onset*			Subsequent Signs and Symptoms
	Primary	Secondary	Tertiary	
Nerve agents	Mental-status changes, fasciculations, muscle weakness, paralysis	Increased secretions, miosis	Shallow breaths	Convulsions, coma, respiratory arrest
Asphyxiants (metabolic poisons, including cyanide and other "knockdown" agents)†	Respiratory distress (including initial gasping)	Seizures	Coma	Cardiopulmonary arrest
Opioids	Confusion, miosis	Depression of respiratory depth and rate (bradypnea), sedation, apnea	Coma	Respiratory arrest, bradycardia, hypotension

★神経剤 (sarin, soman, cyclosarin, tabun, VE, VG, VM, VX, organophosphates)

治療：アトロピン、PAM

★窒息剤 (シアン；hydrogen cyanide, cyanogen chloride)

治療：シアノキット (Vit. B12) デトキソール (チオ硫酸ナトリウム)

★麻薬 (fentanyl, carfentanil, remifentanil) 治療：ナロキソン

上記は治療に重症な副作用は少ないが、治療しなければ死ぬので。他の化学兵器は除染、モニター、支持療法

●Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G, et al: Cyanide poisoning by smoke inhalation: a European expert consensus. Eur J Emerg Med. 2013; 20: 2-9.

→意外とスルーしがちな火災のシアン化合物についてわかりやすいです

●Timothy B. Erickson, et al. The Approach to the Patient with an Unknown Overdose. Emerg Med Clin North Am 2007 ; 25 : 249-81

→中毒は幅広く、特異な治療が必要な頻度多くないため、常に十分な知識を持ち、経験することは難しいので、診断、治療の入り口を知って、あとは有事にしっかり調べられるということが重要だと思います。これを機に一読いただければと面白いと思います。表だけでもラミネートしておくといいかも。

Antidotes and their indications

Antidote	Indication (agent)
<i>n</i> -acetylcysteine	Acetaminophen
Ethanol/fomepizole (4-MP)	Methanol/ethylene glycol
Oxygen/hyperbarics	Carbon monoxide
Naloxone/nalmefene	Opioids
Physostigmine	Anticholinergics
Atropine/pralidoxime (2-PAM)	Organophosphates
Methylene blue	Methemoglobinemia
Nitrites	Cyanide
Deferoxamine	Iron
Dimercaprol (BAL)	Arsenic
Succimer (DMSA)	Lead, mercury
Fab fragments	Digoxin, colchicine, crotalids
Glucagon	Beta-blockers
Sodium bicarbonate	Tricyclic antidepressants
Calcium/insulin/dextrose	Calcium channel antagonists
Dextrose, glucagon, octreotide	Oral hypoglycemics