

水痘脳炎の疑いで救急搬入された急性フェニトイン中毒の1女児例

A CASE OF A GIRL WITH ACUTE PHENYTOIN INTOXICATION MIMICKING VARICELLA ENCEPHALITIS

京都第二赤十字病院 小児科

衣笠 朋子、長村 敏生、鄭 樹里、椿井 智子、羽場 哲法、伊藤 陽里、清沢 伸幸、澤田 淳

Kyoto Second Red Cross Hospital Department of Pediatrics
Tomoko Kinugasa, Toshio Osamura, Juri Tei, Satoko Tsubai, Tetsunori Haba,
Hisato Ito, Nobuyuki Kiyosawa, Tadashi Sawada

キーワード：急性フェニトイン中毒、誤飲、意識障害、詳細な問診、保存血清

Key words : acute phenytoin intoxication, accidental ingestion, disturbance of consciousness, detailed inquiry, stored serum

要 旨

症例は2歳女児。水痘罹患後意識障害(譫妄)、体幹失調、構音障害が出現し救急搬入となった。母がてんかんとしてフェニトイン(PHT)を内服中であることを主治医に申告しなかったため、入院時のPHT血中濃度が40.3 $\mu\text{g/ml}$ であったことが判明したのは入院後28時間後であった。持続輸液により4病日後には意識清明となり、以後血中濃度も急速に減少しはじめ、現在のところ後遺症は認められていない。原因不明の意識障害ではあらゆる原因を考慮して詳細な問診と検体保存が重要と考えられた。また、誤飲事故を防止するためには保護者への啓発が重要と思われた。

はじめに

フェニトイン(PHT)による急性中毒の症状としては眼振、運動失調、意識障害などが知られている¹⁾が、一般的には症状は一過性でPHT血中濃度の低下とともに症状も消失することが多い²⁾。しかし、血中濃度低下後も不可逆性の運動失調と小脳萎縮を残したという急性PHT中毒の報告もみられ³⁾、本症に関しては神経学的後遺症を残さないためにも早期診断、治療が重要であると考えられる。患児がてんかんのためPHTを内服中であれば本症の診断は比較的容易だが、PHTを定期服用していない者が誤飲した場合に惹起される急性PHT中毒を臨床症状だけから診断することは困難であり、初診時の対応には十分な注意を必要とする。

今回、我々は水痘脳炎の疑いで救急搬入され、入院時に採取した冷凍保存血清よりPHT血中濃度が40.3 $\mu\text{g/ml}$ であったことが入院28時間後に判明し、急性PHT中毒と診断した1女児例を経験したので報告する。

症 例

症例：2歳6ヵ月、女児。

既往歴：妊娠分娩歴に異常なく、発達も正常であった。

家族歴：入院時の母の話では特別なものはないとのこと

であった。

現病歴：平成14年11月27日より水痘に罹患し、近医にて加療中であった。12月1日午前10時頃突然嘔吐し、嘔吐後に泣き止まないため母が抱っこをしたところ、両眼を一点凝視して両上肢を屈曲挙上したまま全身を硬直させているのに気付いた。しばらく様子を見ていたが、呼びかけには応じず嘔吐を繰り返したため、午前12時に両親とともに休日診療所を受診した。休日診療所では水痘による二次性脳炎を疑われ、同日午後2時に両親と祖母に付き添われて当科紹介入院となった。

入院時現症：体温36.6℃、血圧88/46 mmHg、脈拍145/分、体重12kg。全身の発疹は大部分が痂皮化していたが、胸腹部の理学所見に異常はみられなかった。入院時の意識レベルはJCS3で、錯乱に精神的興奮が加わって大声を出したり、わずかな刺激に過敏に反応して暴れるような譫妄状態にあった。さらに、体幹失調と構音障害を認め、座位保持は不能であった。なお、対光反射、深部腱反射は正常で、髄膜刺激症状は認めなかった。

入院時検査所見(表1)：血液検査では白血球2,500/mm³、CRP 0.39mg/dlと炎症反応を認めず、生化学検査、尿検査とも異常はなかった。髄液検査でも細胞数10/mm³、蛋白15mg/dlと異常はみられなかった。入院時のベッドサイドでの緊急ポータブル脳波検査では徐波傾向を認めず、頭部CTは正常であった。また、入院2日目に施行した頭部MRIでも特に異常は認められなかった。

入院後経過(図1)：入院時の症状、検査結果より水痘脳炎は否定的であったが、意識障害がみられたため持続点滴

(平成16年11月4日受付) (平成16年12月6日受理)

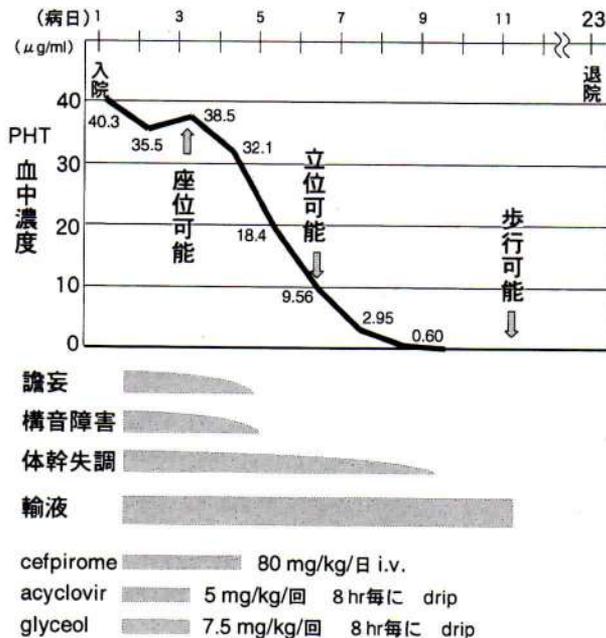
別刷請求先：(〒602-8026) 京都市上京区釜座通丸太町上ル春帯町355-5
京都第二赤十字病院小児科

を行った上で、cefpirome、acyclovir、glyceolの投与を開始した。入院翌日も譫妄状態は持続していたが、父の不在時に母は主治医に対して、①母は19歳でてんかんを発症して以来PHTを内服していること、②27歳で結婚したが、てんかんであることを父に現在まで6年間秘密にしていたこと、③患児に意識障害が出現する前日、母がPHTを自宅で内服する現場を患児に見られたこと、④患児の入院後に改めて自宅の鞆を確認したところ、正確な錠数は不明であるもののPHTが最大で18錠(1,800mg)なくなっていたことを告白した。その後、直ちに入院時に採取し冷凍保存してあった血清を用いてPHT濃度を測定したところ、40.3 μg/dlと著明に上昇していたことが判明し、急性PHT中毒と診断した。この時点で症状出現より32時間が経過しており、また入院後28時間が経過していた。

表1 入院時検査所見

血液検査		尿検査	
WBC	2,500/mm ³	蛋白	(-)
Hb	11.5g/dl	糖	(-)
Plt	18.2万/mm ³	潜血	(-)
CRP	0.39mg/dl	沈渣	異常なし
ESR	14mm/hr	髄液検査	
AST	42IU/L	細胞数	10/3
ALT	14IU/L	蛋白	15 mg/dl
LDH	753IU/L	糖	106 mg/dl
CK	90IU/L	細菌培養	陰性
BUN	8.3mg/dl		
Cr	0.2mg/dl		
Na	134mEq/L		
K	4.0mEq/L		
NH ₃	25 μg/dl		

図1 入院後の経過



PHT急性中毒判明後はacyclovir、glyceolを中止し、持続点滴とcefpiromeで経過をみた。譫妄、構音障害、体幹失調はいずれも徐々に改善していき、3病日には座位保持可能となった。4病日には意識清明、発語正常となり、cefpiromeも中止した。6病日には立位が可能となり、8病日に体幹失調は消失し、11病日には歩行可能となった。当初PHT血中濃度の低下は緩やかであったが、意識清明となった4病日以降は急速に低下しはじめ、9病日には測定感度以下となった。

23病日に退院となったが、発症1~2ヵ月の時点で施行した脳波、頭部MRI、ABR、SEP、VEPにはいずれも異常を認めず、1年11ヵ月後の現在も神経学的後遺症はみられていない。また、母は入院中に父に自らの病状について告白し、父の理解を得てその後も通院治療を続けている。

考 察

PHTの有効血中濃度は一般に10~20 μg/mlとされており、これを超えると中毒症状が出現する可能性があり、その中毒症状は表2に示したように血中濃度によって異なることが指摘されている⁴⁾。本症例では入院時に体幹失調、意識障害(譫妄)がみられ、この時点での血中濃度は40.3 μg/mlであった。運動失調は血中濃度30~40 μg/mlで認められるとされ、意識障害は40 μg/ml以上で認められるとされているため、入院時の血中濃度が40.3 μg/mlであった本例に両症状がみられたことは急性PHT中毒として矛盾しないと考えられた。また、小児のPHT中毒では成人と同様に運動失調、不随意運動、嚥下障害はみられるものの成人と比較して眼振は認めにくいとされており⁵⁾、本例でも眼振は認めなかった。なお、複視については本人に症状の有無を正確に確認することは年齢的に難しく、その有無については不明であった。

表2 PHT血中濃度と臨床症状の関係

10~20 μg/ml	有効血中濃度
20~30 μg/ml	複視・眼振
30~40 μg/ml	運動失調
40~ μg/ml	意識障害

(文献4)より引用、一部改変)

急性PHT中毒に対する治療としては胃洗浄、吸着剤投与、下剤投与、大量輸液、強制利尿、血液透析、腹膜透析などが行われる¹⁾⁶⁾。以前は誤飲時の胃洗浄の適応は服毒後3~4時間までとされていたが、1997年にAmerican Academy of Clinical Toxicologyから声明が発表されて以降は服毒後60分以内が適応との認識が一般的となっている⁷⁾。ただし、PHTは胃に比較的長時間残っている場合もあるため、過量投与時は12時間以内であれば胃洗浄の適応があるとする指摘もみられる⁸⁾。しかし、本例では急性中毒判明時点で症状出現より既に30時間以上が経過しており、胃洗浄及び吸着剤投与の適応はないと考えられた。下剤投与については吸収される前に腸管内で留まっている場合に有効で、既に血中濃度が40.3 μg/mlまで上昇していた本例では有用性が低いと思われた。PHT代謝物は主に尿中に排泄されるが、未変化体での排泄率は0.4~0.7%とされており⁹⁾、薬物そのものが尿から排泄される量は極く少量であるため、強制利尿の効果もそれほど期待できないと推測された。

血液透析・腹膜透析については非常に有効であったとする報告⁸⁾がある一方で、薬物の除去率は蛋白結合率に大きく影響されるため蛋白結合率の大きいPHTでは除去率は悪く、効果に乏しかったという報告⁸⁾もみられ、急性PHT中毒における評価はいまだ定まっていない。また、血液透析の一般的な基準¹⁰⁾としては、①低血圧、無呼吸、低体温など臨床的に重篤な中毒症、②致死量(PHTでは成人で2,000~5,000mg)が服用、吸収されたと考えられる、③致死的と考えられる血中濃度(PHTでは統一の見解はない)である、

④排泄経路の障害、代謝排泄器官の障害、⑤十分な処置を行っても臨床症状が悪化する、⑥昏睡の遷延が状況悪化をもたらすと考えられる、⑦明らかな合併症がおこった、などの状況が挙げられている。しかし、本例では②、③以外の条件はいずれも満たしておらず、バイタルサインは安定していたため、血液透析は実施せずに持続輸液を行って経過をみた。

PHTの肝臓での代謝は治療域で飽和し、クリアランスは血中濃度に依存して変化し、血中濃度が高くなるとクリアランスは減少する⁶⁾。従って、PHT中毒の治療経過において血中濃度の低下ははじめ緩やかであってもある一定時期を過ぎると加速度的に減少していくことが予想される。小倉ら²⁾は輸液のみで経過観察された過去の報告例において、その多くが1週間以内に血中濃度は治療域である20ng/ml以下に低下していたと述べている。本例でも最初4日間のPHT血中濃度の低下は緩やかであったが、4病日には意識清明、発語正常となり、以後急速に血中濃度は減少し、9病日には測定感度以下となった。本例の血中濃度が中毒域であったのは実質5日間であり、発症より1年11ヵ月経過した現在、神経学的に明らかな異常は認められていない。

今回、本例における急性PHT中毒の診断確定に時間を要したのは母が父に自身の病名とPHTの服薬を秘密にしておき、入院時には父も同行していたために主治医もしくは看護師に対して誤飲の可能性を伝えられなかったことが原因であった。そういう意味では、原因不明の意識障害がみられる場合にはあらゆる可能性を考えて家族歴をはじめとした詳細な問診を行うことの重要性を今回の症例を通じて痛感させられた。さらに、本例では母の主治医への告白によりはじめて急性PHT中毒の可能性が疑われたが、その際入院時の血清が保存されていなければさらに診断が遅れていた可能性も否定できない。従って、原因不明の意識障害に際しては血清を保存しておくことの重要性も再認識させられた。

また、今回の事故が発生した理由として母は服薬を患児に偶然目撃された後も薬剤の入っている鞆を床の上に放置しておき、しかも患児がその鞆を触っているのに気付いたにもかかわらず鞆を見の手の届かない場所に片付けなかったことが挙げられる。誤飲事故を防止するために最も

重要なことは子どもの口の中に入るものは畳や床から高さ1m以上の手の届かない場所に置くことである^{10), 11)}。本例の場合でも仮に母が父に病気を隠していても、誤飲事故への気配りを怠らず、薬剤の入っている鞆を手の届かない所に片付けていれば今回の急性PHT中毒は防止できた可能性があり、事故防止のための保護者に対する啓発活動の重要性が示唆された。

本稿の要旨は第17回日本小児救急医学会(埼玉)において発表した。

文 献

- 1) 麻山下衛:薬の中毒. 小児科臨床 1987; 40: 2923-2936
- 2) 小倉誠, 大生定義, 大岩孝誌:遷延した経過をとり、血漿交換療法が有効と思われたphenytoin中毒の1例. 日本内科学誌 1989; 78: 1194-1198
- 3) 後藤公文, 瀬戸牧子, 佐藤秀代, 他:持続性運動失調と小脳萎縮を認めた急性phenytoin中毒の1例. 神経内科 1995; 43: 355-357
- 4) 皆川公夫, 渡部潤子, 柳内聖香, 他:フェニトイン中毒症例の検討. てんかんをめぐって 1999; 19: 40-44
- 5) 平沢恭子, 粟屋豊, 福山幸夫:抗けいれん剤の副作用. 小児科 1991; 32: 23-31
- 6) 川崎知世, 上木原宗一, 早野俊一:中毒症例]医薬品(9)フェニトイン(抗てんかん薬). 臨床透析 2002; 18: 1057-1060
- 7) 小山完二:系統別集中治療-事故 4. 中毒. 2000; 32: 301-306
- 8) 太田保之, 中根允文:抗てんかん剤急性中毒のPeritoneal dialysisによる治療例. 臨床精神医学 1997; 6: 547-553
- 9) 森川則文, 森一生, 藤井薫 他:抗てんかん薬急性中毒の血液透析・活性炭血液還流療法時の薬物動態学的検討. 臨床薬理 1992; 23: 469-474
- 10) 山中龍宏:事故は重要な健康問題である. 日本小児科医学会会報 2001; 22: 20-24
- 11) 長村敏生:誤飲・誤嚥(固形異物). 小児科診療 2001; 64: 1985-1990