資料：

血液灌流や血液透析はパラコート中毒の予後を改善しているのか

佐藤 重仁*

急性パラコート中毒の治療として血液透析や血液灌流などが積極的に行なわれているが、死亡率は依然として高く、死亡原因のほとんどは急性期の循環虚脱か、あるいはその後の肺線維症である。そこでわれわれは上記の治療法がパラコート中毒の死亡率の改善に寄与しているのか否かを検討した。

本院のパラコート中毒症例では、器質的腎不全を合併した群で20名中、19名が死亡し、腎不全がみられなかったり、機能的腎不全だけでした群（6名）は全員生存していた。中毒の早期から器質的腎不全があることは予後不良の大きな因子の一つであると言える。

また血液透析や血液灌流によって除去できたパラコートの量と死亡までの時間とのあいだには負の相関がみられた。つまり、除去できるパラコートの量が多ければ多いほど早期に死亡する症例が多い。少なければ少ないほど救命される確率が高くなる。

結論として、パラコートの毒物動態 (toxicokinetics) を変化させても有効な治療法とはなり得ない。つまり、現在積極的に行なわれている血液透析や血液灌流は、パラコートの大量内服例では死亡率の改善に寄与していない。

①パラコート中毒 ②血液透析 ③血液灌流 ④腎機能

はじめに

Proudfoot らは英国での急性パラコート中毒の死亡率は60%である⁽¹⁾としているが、仏国のパリ中毒センター (F. WIDAL 病院) の過去6年間 (1979—1985) のパラコート中毒92症例の死亡率は80%である。日本における死亡率も約80%とされている⁽²⁾。著者が2年間留学していた F. WIDAL 病院の死亡例74名のうち、34名は急性期の循環虚脱により、40名は急性期をのりきった後、肺線維症あるいは敗血症で死亡している。

パラコート中毒の治療として血液透析や血液灌流などの体外排泄法 (extracorporeal elimination methods) が積極的に行なわれているが、はたしてこれらの治療が患者の死亡率の改善に寄与しているのか否かは疑問である。この疑問に対し、本院での経験症例を対象にし、検討したのでパラコートの排泄相における毒物動態 (toxicokinetics) と体外排泄法の限界について文献的考察を加え報告する。

I. パラコートの排泄相における薬物動態

パラコートは体内で代謝されないので吸収されてからの薬物動態は分布と排泄の二つに分類できる。

1. 分布 (拡散: distribution)

パラコートの薬物動態はヒトと犬とはよく似ていることが知られている^(3,4)。犬の実験ではパラコートの血中濃度時間曲線が三次指数関数的 (triexponential) な減少を示すことからパラコートの分布も三つのコンパートメントモデルで説明されている。

1). 中樞コンパートメント (central compartment) は血液であり、ラットの実験では血清と赤血球内濃度は等しいことが報告されている⁽⁵⁾。また、パラコートは血清蛋白とは結合しない⁽⁶⁾。

2). 表面末梢コンパートメント (superficial peripheral compartment) は肝臓、腎臓、心臓など血流に富む組織で構成され、これらの臓器へのパラコートの移行は速い。肺も解剖、生理学的には血流に富む組織であるため、中毒の早期にパラコートに暴露されることになる。

* 土浦協同病院麻酔科 科長
土浦市真鍋新町11-7
(受付: 1986年11月11日)

3). 肺はまた第三コンパートメントとしても仮定され、中枢コンパートメントから肺細胞そのものへのパラコートの移行はポリアミン搬送経路を介して積極的に蓄積される⁽⁷⁾。この経路は薬理学的には緩徐な取り込みであるとされているが、実際に出現する臨床症状を考慮すると比較的速い取り込みであると言える。例えば、35mg/Kg のパラコートを内服すると肺細胞での濃度は6時間以内に致死濃度に達するが、この時間以内に設備の整った病院に搬送される症例はまれであるからである。

パラコートを内服したときに肺のパラコート濃度が最高に達する時間は、腎機能正常例で内服5-7時間後とされている。腎不全が存在するときはこの時間帯が内服後15-20時間以上に遷延し、そのために肺のパラコートも非常に高濃度に達することになる。腎機能障害を合併した症例では、肺のパラコート濃度が腎機能正常例の約5倍にもなるとされている⁽⁴⁾。このようなことから Hawsworth らは、腎不全を早期に合併したときのみ肺のパラコート濃度は毒性レベルに達するとしている⁽⁴⁾。

人工肺を使用し、中毒の早期に肺循環を体循環系から除去すると、理論的には肺におけるパラコートの蓄積を防ぐことができる。しかし、これによって肺線維症による死亡数を減少させ得たとしても循環系の虚脱による中毒早期の死亡を防ぐことはできない。

2. 代謝

パラコートは体内で NADPH により還元され、不安定なフリーラジカルになるが、再び酸化されてパラコートイオンに戻るときスーパーオキシサイドイオンを産生する。スーパーオキシサイドイオンの一部は superoxide dismutase (SOD) で過酸化水素水からさらに水へと分解されるが、残りは過酸化物を形成する。パラコートの毒性はこの反応性の過酸化物質（特に過酸化脂質）の産生と、NADPH の減少により引き起こされる。パラコート自身は結果的に代謝されず未変化で尿中に排泄される⁽⁸⁾。

3. 排泄 (elimination)

パラコートの排泄はほとんどが腎で行なわれる。少量であるが一部は胆汁からも排泄されるという^(9,10,11)。

腎機能が正常であれば、腎のパラコートクリアランスはクレアチニンクリアランスよりも大きく^(3,4,12,13,14,15)、200ml/分以上であることが知られている。このことはパラコートが腎尿細管から積極的に分泌されることを意味する。30-50μg/Kg のパラコートを静注しても腎機能が正常であればパラコートは6

ー8時間で80-90%、24時間ではほとんど完全に排泄されるという⁽⁴⁾。一方、腎尿細管からのパラコートの分泌は N-methylnicotinamide で完全に阻止されることが判っている。つまり N-methylnicotinamide 投与後のパラコートクリアランスはクレアチニンクリアランスとほぼ同じになってしまう⁽³⁾。

II. パラコートの排泄、除去を促進させる方法

1. 強制利尿

尿細管からのパラコートの再吸収は少量であるため強制利尿法は効果がない。しかし、パラコートの排泄は腎以外ではほとんど行なわれないため、糸球体からの濾過と尿細管からの分泌を維持するためには尿量を充分に保つべきである。

一般に中毒患者では消化管液の消失のため、ほとんどの症例が脱水状態に陥っていることや^(14,16)、パラコート自身が末梢血管拡張作用を有している⁽¹⁴⁾ことから、早期にみられる乏尿は機能的腎不全のためであることが多い。この機能的腎不全の存在とパラコート中毒の予後は相関しないとされているので⁽¹³⁾、パラコートによる腎尿細管壊死が完成する前に腎からのパラコート排泄が最大になるようすみやかに脱水状態を補正すべきである。F. WIDAL 病院の症例を検討すると器質的腎不全を合併した群では20名中、19名が死亡し、腎不全がみられなかったり、機能的腎不全だけですんだ症例（6名）は全員生存している。中毒の早期から器質的腎不全があることは予後不良の大きな因子の一つであると言えよう。

また、SOD はパラコートによる腎尿細管障害を防ぐことができるとされ、F. WIDAL 病院では現在、リボゾーマル SOD とグルタチオン過酸化酵素 (glutathion-peroxidase) を併用して治験中である。

フロセミドは尿量を増加させるので、腎尿細管壊死を予防できる可能性があるが、われわれの経験からするとパラコート中毒の予後を直接修飾する因子ではない⁽¹³⁾。

2. 腹膜透析 (PD: peritoneal dialysis)

パラコートの除去についてはほとんど効果が無い^(17,18)。ただし血清濃度が非常に高いときには PD でも少量のパラコートを除去できるという。

3. 血液透析 (HD: hemodialysis)

血清パラコート濃度が10mg/L 以上のときは HD のパラコートクリアランスはよく、150ml/分にも達する^(19,20)。しかし血清濃度が1mg/L 以下のときはその効果は激減する。

4. 血液灌流 (DHP: direct hemoperfusion)

パラコート中毒ではもっとも効果のある体外排泄法である^(19,21)。Okoneck らは⁽¹⁹⁾血清濃度が0.2mg/L のときでもパラコートのクリアランスは54.3ml/分を保っていたと報告している。パラコートの総排泄量を増加させるにはHD とDHP の併用が推奨されている⁽²⁰⁾。

III. 体外排泄法の限界

体外排泄法が効果があるときは血清パラコート濃度が1—3時間で急速に下降する。しかし、クリアランスがまだ良いときでも一回の操作で除去されるパラコートの量は少なく⁽²¹⁾、治療を中止すると血清濃度の再上昇がみられる。このため、二回目の体外排泄法を行なう必要がでてくることになる。この点からすると、持続血液灌流法が理想的であるかも知れない。Okoneck ら⁽¹⁹⁾は Proudfoot の提唱した来院時血清濃度からみた死亡曲線より上方の重症例に対し、持続血液灌流法で救命し得た症例を報告しているが⁽²²⁾、追試の報告は見あたらない。来院時の血清濃度が死亡曲線より上方のグループではわれわれの症例からも、また他施設の報告からもHD およびDHP はパラコート中毒の予後に影響を与えないと言うのが定説である。

さらに興味あることはHD やDHP によって除去できたパラコートとの量と内服後死亡までの時間とのあ

いだには負の相関がみられることである。つまり、除去できるパラコートの量が多ければ多いほど早期に死亡する症例が多くなる(図1)。血清パラコート濃度が低いために除去できるパラコートの量が少なければ少ないほど救命される確率が高くなるのである。以下に典型的な症例を呈示する。

〈症例、表1〉

35才の男性でパラコート15g を内服し、9時間後に当院ICUへ搬入された。内服5時間後の血清パラコート濃度は46.5mg/Lであり、ICUでHDとDHPが開始されるときには22mg/Lに低下していた(内服11時間後)。体組織での取り込みと、腎からの排泄によるものであろう。HPとDHPを4時間施行し、750mgのパラコートを除去できた。しかし、患者は内服15時間後に循環不全で死亡した。上記の除去法で除去できたパラコートの量は750mgで、内服後2時間目から15時間目までの間に尿中に排泄されたパラコートの量は500mgであった。HDとDHPを行なっている時間帯の尿中パラコート排泄量は急速に減少した。これは腎のクリアランスは保たれていたが、血清パラコート濃度が低下したためと思われる。この症例は腎からの排泄や体外除去法がいかに適切に行なわれても、治療開始前にパラコートが体組織に取り込まれ、致死濃度に達した症例ではどんな治療も無意味であることを示している。

表1. HD, DHP によるパラコート除去量の経時的变化

内服後経過時間	パラコート濃度 採血部位 (mg/ℓ)	除去された パラコート量 (mg)
5時間	動脈血 46.5	
11	動脈血 22	
	HD 後方 15	
	DHP 後方 2.5	234
12	動脈血 19	
	HD 後方 7	
	DHP 後方 4	204
13	動脈血 23	
	HD 後方 10	
	DHP 後方 4	228
14	動脈血 11.5	
	HD 後方 6	
	DHP 後方 4.5	84

15時間目死亡

計 750 mg

* HD, DHP 後方とはかん流の静脈側のことである。

図1. HD とDHP によるパラコート除去量と生存日数の関係

IV. 結 論

HD や DHP のパラコートクリアランスは腎のクリアランスをしのぐが、腎不全が発生するまでは、除去できるパラコートの量はあまり変わらない。このことは体外排泄法でパラコートの毒物動態 (toxicokinetics) を変化させても有効な治療とはなり得ないことを示している。パラコートの独特な薬理学的特徴が、現在の治療法では限界があることや、また奇跡的な生存例の報告などにあうパラコート中毒を多数経験してきた臨床医が懐疑的にならざるを得ない状態をうまく説明してくれるであろう。

本論文は、第4回国際毒科学会(1986年7月、東京)のシンポジウム“Pharmacokinetics in clinical toxicology”で、Bismuth C., Sato S., Scherrmann J. M., Garnier R. and Band F. J. が発表したものを、共同研究者の佐藤が若干の考察を加えてまとめたものである。

文 献

- 1) Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B: Paraquat poisonings; significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet*, II, 330—332, 1979
- 2) 佐藤重仁, Baud F, Bismuth C, 内藤裕史: バリ中毒センター ICU の紹介. *救急医学*, 9, 121—126, 1985
- 3) Davies DS, Hawksworth GM, Bennet PN: Paraquat poisonings. *Proc Eur Soc Toxicol*, 18, 21—26, 1977
- 4) Hawksworth GA, Bennet PN, Davies DS: Kinetics of paraquat elimination in the dog. *Toxicol Appl Pharmacol*, 57, 139—45, 1981
- 5) Sharp CW, Ottolenghi A, Posner AS: Correlation of paraquat toxicity with tissue concentration and weight loss of the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 22, 241—251, 1972
- 6) Lock EA, Ishmael J: The acute toxic effect of paraquat and diquat on the rat kidney. *Toxicol Appl Pharmacol*, 50, 67—76, 1979
- 7) Smith LL: The identification of an accumulation system for diamines and polyamines into the lung and its relevance to paraquat toxicity. *Arch Toxicol Suppl*, 158—160, 1982
- 8) Murray RE, Gibson JE: Paraquat disposition in rats, guinea pigs and monkeys, *Toxicol Appl Pharmacol*, 27, 283—291, 1974
- 9) Van Dijk A, Maes RAA, Drost RH, Douse JMC, Van Heijst ANP: Paraquat poisonings in man. *Arch Toxicol*, 34, 129—136, 1975
- 10) Daniel JW, Gage JC: Absorption and excretion of diquat and paraquat in rats. *Brit J Indust Med*, 23, 133—136, 1966
- 11) Hughes RD, Millburn P, Williams RT: Biliary excretion of some diquatary ammonium cations in the rat, guinea pig and rabbit. *Biochem J*, 136, 979—984, 1973
- 12) Purser DA, Rose MS: The toxicity and renal handling of paraquat in cynomolgus monkeys. *Toxicology*, 15, 31—41, 1979
- 13) Bismuth C, Garnier R, Dally S, Fournier PE, Scherrmann JM: Prognosis and treatment of paraquat poisonings; a review of 28 cases. *Clin Toxicol*, 19, 461—474, 1982
- 14) Webb DB, Leopold JD: Vasodilation and rehydration in paraquat poisoning. *Hum Toxicol*, 3, 531—534, 1983
- 15) Lock EA: The effect of paraquat and diquat on renal function in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 48, 327—336, 1979
- 16) Williams PS, Hendy MS, Ackrill P: Early management of paraquat poisoning. *Lancet*, I, 627, 1984
- 17) Fischer HK, Humphries M, Bail R: Paraquat poisonings; recovery from renal and pulmonary damage. *Ann Int Med*, 75, 731—736, 1971
- 18) Carson ED: Fatal paraquat poisoning in Northern Ireland. *J Forensic Sci Soc*, 12, 437—443, 1972
- 19) Okonek S, Weilemann LS, Majdandjic J, Setyadharma H, Reinnecke HJ, Baldamus CA, Lohmann J, Bonzel KE: Successful treatment of paraquat poisoning; activated charcoal per os and “continuous hemoperfusion”. *J Toxicol Clin Toxicol*, 19, 807—819, 1982—1983
- 20) Van De Vyver FL, Van De Sand J, Verpooten GA, De Broe ME, Van Den Heed M, Heyndrickx A: Haemoperfusion ineffective for paraquat removal in life-threatening poisoning. *Lancet*, II, 173, 1983
- 21) De Broe ME, Bismuth C, De Groot G, Heath A, Okonek S, Ritz DR, Verpooten GA, Volan GN, Widdop B: Hemoperfusion; a useful therapy for severely poisoned patient? *Hum Toxicol*, 5, 11—14, 1986
- 22) Okonek S, Baldamus CA, Hofmann A, Shuster CJ, Bechstein PB, Zoller B: Two survivors of severe paraquat intoxication by “continuous hemoperfusion”. *Klin Wochenschr*, 57, 957—959, 1979

Do Hemodialysis and Hemoperfusion Contribute to the Improvement of the Mortality in Paraquat Poisoning?

Shigehito Sato*

Striking discrepancy appears between :

the high performances of kidneys, HD and HP, in removing paraquat from the body and the early established bad prognosis of the poisoning : the potentially lethal blood and urinary levels (which are good index of concentrations in lungs and other tissues) are very low.

Extra-corporeal elimination techniques have been largely used in paraquat poisoning all over the world. Are they effective in removing paraquat? Certainly.

Do they actually increase the survival rate? Probably not. When they are started, potentially lethal concentrations have been already attained in highly vascularized tissues and in pneumocytes. These data suggest that the successful treatment of paraquat poisoning does not depend on the modification of the toxicokinetics of the weed-killer.

* *Department of Anaesthesiology, Tsuchiura Kyodo Hospital, Manabeshinmachi 11-7, Tsuchiura City, Japan.*