比較的長期間生存のパラコート中毒患者の 看護治療の問題点

嶺 文子 小沢 妙子 大橋 弘子 長谷川 幸代
丹羽 京子 浦田 和代 鈴木 カナエ
森病院血液透析室

(昭和 60 年 10 月 16 日受付)

key words : パラコート, 腸洗浄, 直接血液吸着法, 活性酸素, 呼吸不全

〈要旨〉

比較的長期間生存し典型的経過をとり死亡した 30 歳の女性パラコート中毒患者を経験したのでその問題点を検討する。自殺の目的で約 10 ml のパラコート原液を内服。数日後から肝障害、腎不全が始まりその軽快とともに呼吸不全をきたし第 21 病日に死亡した。3 大治療法といわれる大量輸液強制利尿、腸洗浄、血液直接吸着法を積極的に行うも救命不可能であった。血液透析法は比較的早期の合併症である急性腎不全の治療には必須であるが、パラコートを体内より除くためには有用であったとは考えられない。パラコートの毒性は活性酸素を介してもたらされ、経過中に不用意に酸素を使用することは病態を増悪させるので注意を要す。また血液直接吸着法が必須の治療法である点等から、パラコート中毒の治療は血液透析室のスタッフが担当することがほとんどと考えられるので、スタッフは呼吸不全の看護治療にもレスピレーターの取り扱いもふくめて習熟する必要がある。少量のパラコート中毒の場合当初全く無症状であることがほとんどであるが、現在のところでは上記 3 大治療法を直ちに開始し、かなり長期間にわたり継続することが救命するための最善の方法と考えられる。

Essential treatment and nursing for the relatively long-term survivors of paraquat intoxication

Fumiko Mine, Taeko Kozawa, Hiroko Ohashi, Sachiyo Hasegawa, Kyoko Niwa, Kazuyo Urata, Kanae Suzuki

Hemodialysis Center, Mori Hospital

A 30-year-old woman was admitted to the hospital because of paraquat ingestion. She was in her usual state of good health until an attempt at suicide. Although she complained of a sore throat and general irritability only, her husband prompted her to visit the hospital just after she took 10 ml of concentrated paraquat solution. Immediately after forced diuresis with continuous administration of a large volume of electrolyte solution, recurrent intestinal lavage and direct hemoperfusion were performed prospectively because it was supposed that liver, kidney and lung involvement would develop subsequently. Several days after admission, jaundice was noticed, and urine volume was abruptly reduced. Hemodialysis was successfully continued for one week for the treatment of acute renal failure. Liver function impairment and renal insufficiency were ameliorated during the one-week course, but unfortunately on the fifth day, a cloudy opaque shadow appeared on the chest X-ray film, suggesting that one of the most important complications, lung fibrosis, had begun. Paraquat toxicity is considered to be elicited by generation of superoxide radicals and lipid peroxides in the paraquat oxidation/reduction cycle, and lung fibrosis could be accelerated by hyperbaric O₂ air. Therefore, FiO₂ was maintained carefully as low as possible, keeping the patient's PaO₂ at least above 50 Torr. She died on the 21st day because of fatal airway bleeding.

Hemodialysis may be the most important procedure for treatment of renal insufficiency, but it cannot play an

important role in eliminating paraquat from tissues because clearance of paraquat is very low, the paraquat concentration of tissues is higher (x6 for lung) than that of serum, and even a very low serum paraquat concentration (below 0.5 ppm) is still lethal.

As described above, paraquat intoxication would be more severe and develop earlier when the patient is exposed to hyperbaric O₂. Hemodialysis personnel must, therefore, understand the pathodynamics of paraquat intoxication and avoid careless use of O₂.

緒言

近年透析治療は慢性腎不全の治療のみならず種々の疾患の治療に応用され特に薬物中毒の初期の治療には欠かせないものになっている。今回 21 日間生存し定型的経過をとり呼吸不全で死亡したパラコート中毒患者の透析看護を経験したのでその症例を報告し、薬物中毒の看護治療、特にパラコート中毒の看護治療に関する問題点、救急処置上要求される点、透析室スタッフに要求される事柄等を検討する。

パラコートは活性酸素を介して毒性を示すこと、急性期以降における致命的臓器障害は肺線維症であり呼吸不全で死亡すること。治療の原則は急性期から亜急性期にかけては徹底的に体内からパラコートを除去することにある事を透析に携わるスタッフはよく理解し治療にあたらねばならない。

症例

30 歳女性。

既往症・家族歴：特記すべきものなし。

現病歴：生来健康で著患を知らぬも自殺の目的でグラモキシンの原液約 10 ml を内服。某病院を救急受診。精力的に胃洗浄および大量輸液強制利尿がなされ喉頭部の灼熱感以外特に訴えもなく他覚的にも異常所見を認めぬも、約 10 時間後本院に転院。

入院時所見および入院後経過：来院時蛋白尿（表 2）を認めるも理学的所見は異常なく血液検査（表 1）も白血球増多以外時に異常所見を認めず、ただちに活性炭（ヘモセルス、テイジン）による直接血液吸着法および血液透析法による治療を開始。胸部 X 線写真所見（図 1）心電図は正常範囲。第 2 から第 3 病日にかけて黄疸が出現し乏尿の傾向となり、血清 GOT, GPT, UN, クレアチニンの上昇が始まる。第 3 病日に至り急性腎不全の様相を呈し、引き続き血液透析を施行（図 4, 5）。第 5 病日には肝障害、腎不全は頂点に達し、血液透析を継続するもこの頃から胸部 X 線上に雲状陰影が出現し（図 2）、PaO₂ が低下し始める。

30%アドソルビン懸濁液および硫酸マグネシウムの交互投与による腸洗浄を第 6 病日まで継続、グルタチオンおよびビタミン C は全経過を通じて投与。第 6 病日に至り PaO₂ はさらに下がり呼吸不全は増悪傾向にあり、気管切開の上 Serve 900-C に接続し、調節呼吸を開始する（図 6）。この頃より肝機能、腎機能は改善を示し第 6 病日には血液透析より離脱。しかし呼吸不全と胸部 X 線写真所見（図 3）の増悪は進行性で PaO₂ の低下のためやむを得ず FiO₂ を上げ PaO₂ を 40 ないし 50 トールに維持し、ビタミン E 大量投与、ステロイドパルス療法等（図

RBC	461×10 ⁴ /c.mm	ブドウ糖	223 mg/dl	Bilirubin	
Hb	14.1 g/dl	UN	6.6 mg/dl	D	0.5
Ht	42.2 %	Cr	0.5 mg/dl	I	0.5
WBC	22,000/c.mm	UA	2.1 mg/dl	GOT	15
BLA	0 %	Na	137 mEq/l	GPT	4
PRO	0 %	K	3.7 mEq/l	ALP	5.9 KA
MYE	0 %	Cl	99 mEq/l		
MET	0 %	Ca	9.5 mg/dl	GAS	
STA	5.5 %	P	3.2 mg/dl		
SEG	85.5 %			pH	7.451
LYM	7.5 %	TP	6.7 g/dl	PaCO ₂	40.5
MON	1.5 %	Alb	52.4 %	PaO ₂	84.2
EOS	0 %	α ₁ -g	7.4 %	HCO ₃	28.2
BAS	0 %	α ₂ -g	16.3 %	BE	4.7
A-LYM	0 %	β-g	8.9 %	O ₂ CT	17.8
		γ-g	14.7 %	O ₂ SAT	96.4

表 1 血液検査所見

pH	6
Pro	(≠)
Glu	(±)
Ket	(+)
Bil	(-)
Bld	(-)

表 2 検査所見

図 1 第2病日胸部X線像

図 3 第10病日胸部X線像

図 2 第5病日胸部X線像

図 4 BUN, 血清クレアチニンの推移

図 5 GOT, GPT 値と黄疸の推移

7) を積極的に行うも気道内圧の上昇, 気道出血を合併し第 21 病日に死亡した。腎機能の推移 (図 4) は定型的な急性腎不全の像を示し第 3, 4 病日では通常の急性腎不全の如く心胸比の増大, BUN, 血清クレアチニンの上昇等を示し, 第 1 病日には血液吸着法を施行, 第 1 から第 6 病日まで血液透析を継続し, 腎不全の軽快とともに第 7 病日に透析より離脱した。肝機能 (図 5) は血清 GOT, GPT とも第 5 病日をピークに増悪がみられ黄疸も出現するも一般的肝底護療法にて軽快。しかしながら呼吸不全は進行性で (図 6) レスピレーターによる厳密な呼吸管理にもかかわらず不幸な転帰をとった。

考案

除草薬パラコート（表3）はグラモキソン、パラゼット等の商品名で市販されており、比較的簡単に入手でき多くの中毒例が報告されている^{1,2)}。後述するようにその中毒の治療の過程で酸素の取り扱いが重要な意味をもってくるが、その毒性はパラコートの酸化還元サイクルの過程で生じる活性酸素の生成によるものといわれ³⁾過酸化脂質が形成され、細胞膜が障害されるものと考えられている^{4,5)}。LD₅₀は40ないし50 mg/kgといわれ⁶⁾、経口摂取されたパラコートは5から10%が腸管から吸収されその90%以上がそのまま代謝されず尿中へ排泄される⁷⁾。しかも尿中への排泄量は血中濃度には比例せず、尿量に比例するのが特徴的といわれている。腎障害は数日後から出現し、通常1週間続き障害部位は尿管で糸球体はほとんど障害されないと考えられている⁸⁾。肝障害は脂肪変性を伴った膨化壊死で数日後に起こり、数週間持続し治癒するといわれている⁹⁾。原液が眼に入った場合、流涙、角膜白濁、結膜充血腫脹等の症状が現れ、

図6 血液ガスの推移

図7 治療経過

48～72時間で増悪しその後症状が維持される^{10,11)}。また原液が皮膚に付着した場合にはその刺激性のため炎症をおこし水泡を生じる事があり、爪には白斑をきたし、誤って、あるいは自殺の目的で口に入れた場合は口唇周囲、口腔、舌、咽頭、食道にびらん、炎症をおこし、重症例では食道穿孔による縦隔炎、縦隔気腫をきたす。最も重要なパラコートの臓器障害は肺障害でパラコートによる中毒死の最たる原因は大量が1度に体内に入った場合のショック死以外は呼吸不全によるといわれている^{12～15)}。パラコートによる肺病変は散布されたパラコートを吸入しただけではみられず全身投与された場合のみみられ¹⁶⁾剖検によれば24時間後から浮腫、出血、硝子膜形成、胞隔の肥厚、肺胞上皮障害がみられるといわれており、内皮細胞の障害はないと考えられX線所見では肺胞内の浸出による wet な所見が主体であるが1～2週間経過すると硝子膜は器質化し、胞隔は線維化しX線的にも硬く dry な所見が主体となり、肺胞内線維化を伴う間質性肺炎の病像を呈するようになり、肺収縮、bullae 形成と進み、機能的には低酸素血症性、過換気呼吸不全の状態となり PaCO₂ の上昇を伴わず PaO₂ の低下が進行し、極めて重篤な状態に至ると考えられている。服用されたパラコートの90～95%が糞便中に排泄され、5～10%が腸管から吸収される。吸収されたパラコートは一部血液腸管循環を繰り返しながら腸管へ排泄される以外は尿中へ排泄される。したがってパラコート中毒の治療の原則は特にその初期においてはいかに速やかにパラコートを体内から除去するかという事につき、1) 強制

1-1'-dimethyl-4-4'-bipyridylium dichloride

5～10%が腸管から吸収されその90%以上が尿中に排泄される

毒性

活性酸素の生成に基づく

- 1) 腎毒性
数日後から腎障害が出現し始め約1週間続く
- 2) 肝毒性
数日後から肝障害が出現し始め数週間で治癒
- 3) 眼症状
48～72時間で出現し維持
- 4) 爪、皮膚、粘膜症状
直接接触で出現
- 5) 肺毒性
パラコート中毒の主病変で致命的である
肺線維症を肝腎障害に続いてきたす

表3 パラコート毒性概要 paraquat dichloride
(通常24%溶液, LD₅₀ 40～50 mg/kg)

利尿、大量輸液、2) 胃、腸洗浄、3) 直接血液吸着法の3つが3大治療法といわれている。尿中排泄は血中濃度に比例せず尿量に比例するため大量輸液、強制利尿は初期の治療法としては必須の方法と考えられる。先に述べましたようにその腎における病態は近位尿細管壊死であり糸球体は障害されないと言われているので強制利尿時に使用する利尿剤は再吸収抑制剤よりも浸透圧利尿剤が理想的と考えられる。ただし、パラコートが体内に入ってから数日で腎不全が発症する事が予想されるので輸液過剰による溢水状態にならないよう十分な注意が必要である。急性期にアドソルビン-R等の吸着剤に硫酸マグネシウム等の下剤を併用し、腸洗浄を繰り返す事は極めて重要な事と考えられる^{17,18)}。さらに腸管、血液循環を繰り返す可能性も示唆されているのでできるだけ長期間腸洗浄を行うことは有意義であり血中パラコート定性反応が陰性化した後も数日間継続すべきものと考えられている。直接血液吸着法は直接救命につながる方法として一般に受け入れられ評価されている^{19,20)}。文献的には透析に比べ7倍のクリアランスがあるといわれており30 ml以下の摂取で12時間以内に行えば救命できうる症例が報告されているがこの方法を行う場合も腸洗浄の場合と同じように腸管血液循環あるいは臓器内蓄積等の問題のため、頻回に比較的長期間行う必要がある。技術的にも回路内での血液易凝固性の問題があり3時間以上の継続が不可能な場合がしばしばみられるため十分なカラムの洗浄、十分な量のヘパリンの持続注入は必須の条件である。理論的には血液透析法も血液中のパラコートを除くためには有用な方法と考えられる²¹⁾が通常のパラコート中毒の血中濃度は1 ppm以下でしかもパラコート分子は比較的大きいため蛋白への結合はなくても血中濃度1 ppm以下でのクリアランスは低く透析により除去される可能性は比較的少ないと考えられる。しかも文献的には0.5 ppm以上の血中濃度があれば必ず死亡すると言われており血液透析はパラコートを体内から除き救命するための直接的手段として有用とは考えにくい²²⁾。しかも組織への移行の問題もありパラコートの肺濃度は血中濃度の6倍といわれており、血液透析が肺病変を予防できうる可能性は極めて低い。しかし数日後から発症する急性腎不全の治療には必須の手段であるためパラコート中毒の急性期の治療は透析施設で行うべきであるという原則は変わらない。血漿交換法は有用との報告もあり試みられるべき方法とは考えられる²³⁾が反論もあり、今後の経験の蓄積を待たねばならない。パラコートの毒性は活性酸素の生成およびそれに基づく過酸化物の生成がその毒性の本態と考えられているのでその不活剤を投与することは理論的には有用と考えられている。ビタミンEの投

与についてはラット等の実験でその有用性を疑問視する報告もあるが小児のパラコート中毒を救命しえたとの報告もあり、1日400から1,500 mgのビタミンE投与は試みられるべき方法であろう^{24,25)}。グルタチオンの静脈内連日投与は現実的に諸施設で行われている。ステロイドのパルス療法²⁶⁾あるいはイムラン等の免疫抑制剤の投与²⁷⁾も試みられる方法の1つであるとされるが、まだ確実な評価を得ている治療法とは言えないので今後の検討をまたねばならない。急性期のショック、腎不全、肝障害をのりこえた患者はほとんど例外なく肺障害をきたし、呼吸不全に至るため急性期を乗り越えたパラコート中毒患者の治療は呼吸管理に集中されなければならない。しかしながらここで重要なことはやはりパラコートの毒性が活性酸素を介して現れる事で人工呼吸器で調節呼吸を行う際はできるだけ吸入酸素分圧を低くしておく必要がある。したがってパラコート中毒患者を看護治療するにあたっては次の事を留意すべきである。第1に吸着剤と下剤を交互に投与し、腸管洗浄を行い下痢便の排泄があるかどうか等腸洗浄が有効に行われているかどうか綿密に観察する事、第2に尿中への排泄は尿量に比例するため、大量輸液強制利尿の際輸液過剰による溢水状態とならないよう尿量、できれば体重等のチェックには十分な注意が要求される事、第3に経口的に入った量が少量であっても数日後より腎不全、肝障害、さらに呼吸不全がくるものと予想し当初より積極的に治療を開始できるよう準備する事、さらに血液吸着法を併用または単独で行う場合には活性炭カラムが非常に回路内凝固をまねきやすいという事をよく理解し十分なヘパリン量で洗浄注入を行い回路内圧の観察は通常の透析に比べはるかに注意深く頻回に行う事、第4に呼吸器障害が遅れて発症してくる事とその障害が酸素を介してもたらされるという事がパラコート中毒の最大の特徴で全経過を通じその吸入酸素分圧を生存できうるギリギリの低濃度におさえるよう努める事、特に救急来院時あるいは血液透析中の血圧低下時等に不用意に酸素を吸入させないように日頃からICUや血液透析室のスタッフに徹底しておく事、呼吸不全は腎不全とオーバーラップする期間がありパラコート中毒患者を扱う透析室のスタッフはレスピレーターの扱いも習熟する必要がある事などがあげられる。また炭酸ガス分圧は全経過を通じ上昇せず、そのためか意識は最後まで清明で自殺の目的でパラコートを内服した本症例のような例でも経過とともに強く生きる意志をもってくるため治療にあたるスタッフも患者に希望をもたせ呼吸不全にうち勝つよう精神面の看護治療も非常に重要な意味をもってくる。また見のがされやすい症状として原液が直接着いた場合の皮膚、眼等の炎症があり二次感染予防

等の処置が必要であるため詳細な観察が必要である。皮膚と同様に口腔粘膜、咽頭喉頭にびらんがあるかどうか、その程度はどのくらいかを観察することは初期の重大な合併症である食道穿孔による縦隔炎の発症を予測するのに貴重な情報を提供してくれるので注意深い観察が要求される。パラコートは中枢神経系および心臓にたいしては毒性がないと言われているが小児の例では腱反射の低下やミオクローヌスをみたという報告、あるいは剖検では心筋炎を証明したという報告もあり^{1,2)}今後の検討をまたねばならないが十分注意をする必要はあるものと思われる。

結語

21日間生存し典型的経過をとり死亡したパラコート中毒の症例を経験したのでその症例を報告し、その看護治療の問題点を検討した。今後もパラコート中毒患者は透析室で治療されるものと思われるので透析室のスタッフはその病態をよく理解し適切な看護治療にあたらねばならない。

本論文の要旨は1985年7月第30回透析研究会にて発表した。

文献

- 1) 第一回パラコート中毒症研究会報告：1979年6月2日，東京，パラコート中毒症研究会編
- 2) 第二回パラコート中毒症研究会報告：1981年10月24日，東京，パラコート中毒症研究会編
- 3) J. S. Bus, S. D. Aust, and J. E. Gibson : Superoxide-and Oxygen-catalysed Lipid Peroxidation as a Possible Mechanism for Paraquat (Methyl Viologen) Toxicity Biochem. Biophys. Res. Commun. 58 : 749-755, 1974.
- 4) J. S. Bus, S. D. Aust, and J. E. Gibson : Paraquat Toxicity : Proposed Mechanism of Action involving lipid Peroxidation. Environmental Health Perspectives, 16 : 139-146, 1976.
- 5) J. S. Bus, S. D. Aust, and J. E. Gibson : Lipid Peroxidation : A possible Mechanism of Paraquat Toxicity Res. Commun. Chem. Path. Pharm. 11 : 31-38, 1975.
- 6) D. G. Clerk, T. F. McElligott, and E. W. Hurst : The Toxicity of Paraquat. Brit. J. Industr., Med. 23 : 126-132, 1966.
- 7) J. L. Ecker, J. E. Gibson, and J. B. Hook : In vitro Analysis of the Renal Handling of Paraquat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 34 : 178-186, 1975.
- 8) J. L. Ecker, J. B. Hook, and J. E. Gibson : Nephrotoxicity of Paraquat in Mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 34 : 178-186, 1975.
- 9) 山下 衛, 内藤裕史, 渡辺 徹, 中村治雄, 渡辺とよこ : 急性パラコート中毒の病態と治療. 救急医学, 4 : 399-407, 1980.
- 10) M. Joice : Ocular Damage caused by Paraquat. Brit. J. Ophthalmol., 53 : 688-690, 1969.
- 11) J. S. Cant, and D. W. H. Lewis : Ocular Damage due to Paraquat and Diquat. Brit. Med. J., 2 : 224, 1968.
- 12) 荒井達夫, 名取 博 : パラコート肺. 内科, 47 : 243-249, 1981.
- 13) 名取 博, 小池盛雄, 吉良枝朗 : 除草剤パラコートによる呼吸不全. 現代医療, 11 : 1175-1181, 1979.
- 14) A. J. S. Gardiner : Pulmonary Oedema in Paraquat Poisoning. Thorax, 27 : 132-135, 1972.
- 15) P. Smith, and D. Heath : The Pathology of the Lung in Paraquat Poisoning. J. Clin. Pathol., 28, Suppl. (Roy. Coll. Pathol.) 9 : 81-93, 1975.
- 16) A. A. B. Swan : Exposure of Spray Operator to Paraquat. Brit. J. industr. Med., 26 : 322-329, 1969.
- 17) D. G. Clark : Inhibition of the Absorption of Paraquat from the Gastrointestinal Tract by Adsorbents. Brit. J. industr. Med., 28 : 186-188, 1971.
- 18) M. Nokata, T. Tanaka, K. Tuchiya, and M. Yamashita : Alleviation of Paraquat Toxicity by Kayexalate and Kalimate in Rats. Acta. Pharmacol. et Toxicol., 55 : 158-160, 1984.
- 19) 吉田 薫, 浅野 泰, 中島逸朗, 岩間 元, 進藤靖夫, 岡本一広, 武田和司, 照喜名重治, 生沼孝夫, 草野英二, 細田嵯一 : パラコート中毒10症例に対するDirect Hemoperfusionの効果検討. 日腎誌, 27 : 1001, 1980.
- 20) S. Okonek, L. S. Weilemann, J. Majdanzic, H. Setyadharma, H. J. Reinecke, C. A. Baldamus, J. Lohmann, K. E. Bonzel, and T. Thon : Successful Treatment of Paraquat Poisoning : Activated Charcoal per os and "Continuous Hemoperfusion". J. Toxicol. : Clin. Toxicol., 19(8) : 807-819, 1982-1983.
- 21) H. E. Eliahou, Ch. Almog, V. Gura, and A. Iaiana : Treatment of Paraquat Poisoning by Hemodialysis. ISRAEL J. Med. Sci., 9 : 459-462, 1973.
- 22) S. Okonek, and A. Hofmann : On the question of

- Extracorporeal Hemodialysis in Diquat Intoxication. *Arch. Toxicol.*, 33 : 251-257, 1975.
- 23) D. P. Dearnaley, and M. F. R. Martin : Plasmapheresis for Paraquat Poisoning. *Lancet*, No. 8056 : 162, 1978.
- 24) 渡辺直子, 伊藤公道, 臼井厚治, 滝沢広隆, 平沢博之 : パラコート中毒の病態と治療 (第一報) : パラコート中毒に Direct Hemoperfusion を行い Vitamin E を大量投与し救命した 1 例. *基礎と臨床*, 17 : 1291-1295, 1983.
- 25) H. M. Redetzki, C. D. Wood, and W. D. Grafton : Vitamin E and Paraquat Poisoning. *TOX-A -GRAM*, Western Michigan Poison Center, 3 : 395-397, 1980.
- 26) 鈴木康仁, 寺田治男, 関 剛, 樽田 佐, 甲田 豊, 荒川正昭 : 腹膜灌流とステロイドパルス療法により急性腎不全, 間質性肺炎から離脱できたグラモキシソ中毒症の一例. *臨床と研究*, 61 : 173-177, 1984.
- 27) J. J. Fennely, M. X. Fitzgerald, and O. Fitzgerald : Recovery from severe Paraquat Poisoning following Forced Dieresis and Immunosuppressive Therapy. *J. Irish Med. Assoc.*, 64 : 69-71, 1971.