各種血液浄化法によるパラコートの除去に関して

関口 博行 杉浦 達広 萩原 隆二 久保 覚志 上原 俊司
林 高志 星野 天志 増田 昌代 高橋 ひろみ 津田 武七
吉田 智 安藤 公子 安藤 義孝

日高会高崎日高病院腎センター

(昭和 61 年 9 月 2 日受付)

key words: パラコート, 腸洗浄, 強制利尿, 長時間連続血液灌流法

〈要旨〉

除草剤として広く利用されているパラコート (商品名: グラモキソン, パラゼットなど) は人体に対する毒性が強く, また入手も比較的容易であることから, 近年, 本剤による自殺や誤飲による事故が増加している. 急性パラコート中毒に対する血液浄化法として, 血液吸着法 (DHP) が長時間にわたり連続されているが, 血小板の著明な減少や血液回路内の血液凝固など DHP の副作用は多い. そこで DHP と血液透析法 (HD), 血液濾過法 (HF), 血漿吸着法 (PP) における 50 ppm, 125 ppm のパラコート溶液のクリアランスを測定し, 各血液浄化法の特性を知り, DHP との比較をし検討した. その結果, 50 ppm, 125 ppm のパラコート溶液のクリアランスは, DHP, HD, PP, HF の順で, DHP には 50 ppm が, 196 ± 3.1 ml/min, 125 ppm が 195 ± 2.9 ml/min, HD には, それぞれ 54.1 ± 3.2 ml/min, 101.4 ± 5.2 ml/min, PP には, それぞれ 65.2 ± 7.2 ml/min, 98.1 ± 10.4 ml/min (mean $\pm$ SD) であった. HF は補充液の量によって異なるが, 200 ml/hr で行ったところ, 50 ppm が 53.1 ± 7.2 ml/min, 125 ppm は 85.6 ± 8.2 ml/min (mean $\pm$ SD) であった. このことより, 急性パラコート中毒の治療において, DHP を使用した後のフォロー・アップとして HD を代用とすることも可能である. 次に DHP のパラコート吸着量について測定, 検討した. その結果, DHP の活性炭 1 g に吸着されるパラコート量は 17 mg であった. このことから, 活性炭 200 g を有する DHP のパラコートを吸着できると推測された.

Clearance of Paraquat using various kinds of hemopurification

Hiroyuki Sekiguchi, Tatsuhiro Sugiura, Ryuji Hagiwara, Satoshi Kubo, Toshiji Uehara, Takashi Hayashi, Takashi Hoshino, Masayo Masuda, Hiromi Takahashi, Buhichi Tsuda, Satoshi Yoshida, Kimiko Ando, M. D. and Yoshitaka Ando, M. D.

Department of Hemodialysis, Takasaki Hidaka Hospital

When we treat patients with acute Paraquat poisoning, we usually use direct hemoperfusion which continues for many hours. However, this method often causes side effects such as a decrease in platelet thrombocytes or coagulation. This cannot be avoided, since it is a peculiarity of direct hemoperfusion. I therefore measured and compared the clearance of Paraquat by means of direct hemoperfusion, hemodialysis, hemofiltration and plasmapheresis. It was found that direct hemoperfusion was the best way to clear paraquat at 50 ppm or 125 ppm. The second best way was hemodialysis. Details are tabulated as follows.

Direct hemoperfusion 196 ± 3.1 ml/min (50 ppm), 194 ± 2.9 ml/min (125 ppm), hemodialysis 54.1 ± 3.2 ml/min (50 ppm), 101.4 ± 5.2 ml/min (125 ppm), plasmapheresis 65.2 ± 7.2 ml/min (50 ppm), 98.1 ± 10.4 ml/min (125 ppm), hemofiltration 53.1 ± 7.2 ml/min (50 ppm), 85.6 ± 8.2 ml/min (125 ppm).

It therefore seems possible to substitute hemodialysis for direct hemoperfusion during the long period when it is carried out. When the quantity of Paraquat adsorbed by 1 g of charcoal was measured, it was found to be 17

mg. We can therefore deduce the effective time of direct hemoperfusion from the Paraquat concentration in the blood.

はじめに

現在、急性パラコート中毒に対する血液浄化法として、一般に血液吸着法（以下 DHP と略す）が広く¹⁻⁴⁾使用されている。服毒したパラコートが吸収され血中に移行したものを逐一除去する目的で長時間連続 DHP⁵⁾を行っているが、吸着カラムのパラコート吸着量は未知であったため、吸着カラムは約 3 時間ごとに交換していた。その時の血中パラコート濃度は吸着カラム 1 本使用後には検出限界値以下となっている。しかし連続 DHP により、血小板の著明な減少、DHP カラム内の血液凝固や、それに伴う各種の副作用が出現している⁶⁾。今回、基礎実験にて各種血液浄化法によるパラコート除去の比較と DHP のパラコート吸着能の測定を行い、血液浄化法の適切な選択、DHP の有効使用限度を検討した。

方法

1. 実験 1

2 l の模擬血液（牛血）にパラコートを加え 50 ppm, 125 ppm の各パラコート溶液を作成した。DHP、血液透析法（以下 HD）、血液濾過法（以下 HF）、血漿灌流法（以下 PP）の各血液浄化法を用い、各パラコート溶液を循環し、パラコート消失時間とクリアランスを測定した。

条件：血流量 200 ml/min（一定）、PP の血漿流量 60 ml/min（一定）、HD の透析液流量 500 ml/min（一定）。パラコート測定は 5 分間隔で測定した。

2. 実験 2

DHP には吸着量に限度があるが、DHP の活性炭量に対するパラコートの吸着限界は不明であったため、DHP のパラコート吸着能力について実験を行った。方法は、DHP に精製水 1 l を循環させパラコートを活性炭 1 g あ

たり 5 mg/hr 持続注入し、経時的に採液定量し、inlet, outlet のパラコート濃度が同じになった時点でパラコート総注入量から循環液のパラコート量を引き、活性炭 1 g に対するパラコート吸着量を算出した。

結果

1. 実験 1

各血液浄化法でのパラコート消失時間は、50 ppm では、DHP が 20 分、HD が 50 分、PP が 160 分、HF が 190 分であった。125 ppm では、DHP が 30 分、HD が 80 分、PP が 240 分、HF が 225 分であり、各濃度ともパラコート消失時間は、DHP、HD、PP、HF の順に早かった。PP、HF はパラコート濃度が低くなってから消失するまでに時間がかかった。

パラコート・クリアランスは 50 ppm 液では、DHP が 196.0 ± 3.1 ml/min, HD が 54.1 ± 3.2 ml/min, PP が 65.2 ± 7.2 ml/min, HF が 53.1 ± 7.2 ml/min であった。125 ppm 液では DHP が 195 ± 2.9 ml/min, HD が 101.4 ± 5.2 ml/min, PP が 98.1 ± 10.4 ml/min, HF が 85.6 ± 8.2 ml/min と各濃度とも DHP が優れた吸着能力を示している (Fig 1)。

2. 実験 2

DHP の活性炭 1 g に対するパラコート吸着限界量は 17 mg であった。すなわち活性炭 200 g を有する DHP カラムのパラコート吸着量は、3,400 mg となった (Fig. 2)。

考察

各血液浄化法により薬物排泄の原理、除去可能な分子量の範囲などが異なり、薬物の種類により有効な血液浄化法を選択しなければならない。

Fig. 1-a Effect of hemopurification for removal of paraquat (50 ppm)

Fig. 1-b Effect of hemopurification for removal of paraquat (125 ppm)

Fig. 2 Absorbability

DHP は比較的広範囲の物質に対して吸着能を有しており、遊離型および蛋白結合型の各種薬剤をはじめ、クレアチニン、尿酸、グアニジン誘導体、アミノ酸、オリゴないしポリペプチド、中分子物質などの除去に優れており⁷⁾、薬物中毒に広く活用されている。今回の基礎実験においても、50, 125 ppm 液のパラコート・クリアランスが 196 ± 3.1 ml/min, 195 ± 2.9 ml/min と優れた吸着能力を表わした。急性パラコート中毒において、血中のパラコートの早期除去に最適であるが、現在の治療法では、薬物排泄のため腸洗浄、強制利尿、長時間連続 DHP が行われており⁸⁾、DHP により血中のパラコートが消失しても、腸管内に残留するパラコートが血中に移行してくる可能性が高く、24 時間連続 DHP が強行されている。そのため血小板の著明な減少や血液凝固、また血液凝固を防止するための大量のヘパリン使用などにより、大腿静脈カテーテルからの出血やパラコートによる消化管潰瘍からの出血等が多く⁹⁾、このような状態になってからの DHP に困難を極めている。

HD は拡散現象を薬物排泄の駆動力とし、透析膜としては、従来からのセルロース系のほかに、polymethylmethacrylate (PMMA), polyacrylonitrile (PA), ethylenvinylalcohol (EVAL) などがあり、これらの合成高分子材料で作られた透析膜は中分子物質の除去および透水性に優れ、拡散効率を良くしている。一般に糸球体濾過によって排泄される薬剤や分子量 500 以下の小分子遊離型薬剤の大部分は半透膜通過性があり、蛋白結合率 30% 以下と低く、さらに半減期が 5 時間未満の薬剤は、HD により排泄が可能¹⁰⁾ という報告がある。今回の基礎実験においては、50 ppm のパラコート溶液のクリアランスは 54.1 ± 3.2 ml/min であったのが、125 ppm では、 101.4 ± 5.2 ml/min と効率が良く、濃度勾配による拡散現象を示唆している。パラコートにおいて、DHP による血中パラコート濃度を早期に検出限界値以下とすることが可能であるが¹¹⁾、腸管より吸収され血中に遊離するパラ

コートを除去しなければならない。そのため DHP が連続されていたのだが、我々は、初期治療として DHP を使用し、血中パラコート濃度を検出限界値まで下げ、その後の腸管より微量に吸収されてくるパラコートの除去は、血中パラコート濃度監視下にて、HD を用いることも可能と考えた。HD は DHP に比較し血液成分の変化（特に血小板の減少）がなく、パラコートにより消化管出血を起こしている患者にも、限界または無ヘパリン化法が可能であることを利点としている。

HF は、限外濾過圧によって血液中の水分を除去するとともにパラコートを排泄するため、水分の除去量によっても異なる。今回の基礎実験においては除水量は 2,000 ml/hr で行ったが、パラコート消失までに時間がかかり、また機械面より、バランサー機構を持つ機械でない HF を施行するのは困難と思われる。

PP は血漿分離にて血球と血漿成分に分離し、血漿成分を DHP にて灌流するのだが、溶血などを防ぐため、血漿除去量を全血液流量の 30% とした。DHP に比べ、パラコート・クリアランスが低かったのは、血漿除去量によるものと考えられる。パラコートは、赤血球にも結合すると言われており、血球成分には DHP に触れさせていないことも一因と考えられる。現在、PP は旭メディカルのプラソーバ・システム (non coat charcoal) で行われており、重症黄疸などを適応とし、薬物中毒に施行した報告はない。

今回は、血漿交換法（以下 PE と略す）による実験は行わなかったが、PE と DHP によるパラコート中毒治療例¹³⁾や PE が有効¹⁴⁾ という報告もある。我々も、PE 施行後、DHP を行い救命した経験がある。PE は血漿交換量によりクリアランスも異なるが、鈴木ら¹⁵⁾によると 5 l 以上の血漿交換が行わなければ血中濃度を十分減らすことができないと言われている。PE は Dearnely らの有効であるとする報告があるものの、一方ではこれに対する Miller ら¹⁶⁾の反論もあり、必ずしもその評価は一定していない。

結語

1. 各種血液浄化法の 50 ppm 液、125 ppm 液のパラコートの除去を有する時間は、DHP では 50 ppm が 20 分、125 ppm が 30 分、HD ではそれぞれ 55 分、180 分、PP ではそれぞれ 160 分、240 分、HF ではそれぞれ 190 分、255 分であった。また開始時間におけるそれぞれのパラコートクリアランスは、DHP では 50 ppm 液 196 ± 3.1 ml/min, 125 ppm 液 195 ± 2.9 ml/min と各濃度ともに優れた効果を表わした。HD では 54.1 ± 3.2 ml/min, 101.4 ± 5.2 ml/min, PP では 65.2 ± 7.2 ml/min, 98.1 ± 10.4 ml/min であった。DHP に比べ HD では、効率が劣

るが、血小板減少、安全性などの面において、長時間連続 DHP の中に DHP の代用として組み入れることも可能と考えられた。

2. DHP の活性炭 1g あたりに吸着されるパラコート限界量は 17 mg であった。このことにより、吸着カラムの施行限界時間は、血中パラコート濃度や服毒量から推測されることがえられる。

文献

- 1) 伊良部徳次, 浅田 学, 中村和之, 諸橋芳夫, 村上信乃: DHP 療法により救命しえたパラコート中毒の 1 例. 腎と透析, 1: 77-80, 1981.
- 2) 吉田 薫, 浅野 泰, 中島逸郎, 岩間 元, 進藤靖夫, 岡本一弘, 武田和司, 照喜名重治, 生沼孝夫, 草野英二, 細田瑳一: パラコート中毒 10 症例に対する Direct Hemoperfusion の効果検討. 日腎誌, 22: 13-23, 1980.
- 3) 石川 清, 大久保俊治, 及川正道, 佐々木司郎, 三浦 修, 菅谷 彪: DHP により救命し得たパラコート中毒症の 1 例. 腎と透析, 13: 71-74, 1982.
- 4) 入佐宗一, 上村伸一郎, 吉留悦男, 池田 徹, 満枝和郎, 水田敏久, 寺師宗和, 大崎和弥, 森田隆久, 小緑和雄, 岡 春己, 山下 互, 原田隆二, 尾辻義人, 橋本修治: パラコート中毒における Direct Hemoperfusion の経験. 臨床と研究, 59: 162-167, 1982.
- 5) 中本雅彦, 藤見 惺: 血液浄化法, 薬物中毒と血液浄化法—長時間血液吸着法. 臨床麻酔, 9: 544-555, 1985.
- 6) 関口博行, 吉田 智, 安藤義孝, 三宅丈夫: 血液吸着法による臨床と問題点. 透析会誌, 19: 614, 1986.
- 7) 佐中 孜, 太田和夫: 血液浄化療法による薬剤排泄. 腎と透析, 19: 33-37, 1985.
- 8) パラコート除草剤. グラモキソン—中毒症状と処置法—. アイ・シー・アイジャパン株式会社農薬部, 日本農薬株式会社, 武田薬品工業株式会社農薬事業部, 東京, 1981.
- 9) 川端佳子, 藤井千恵美, 安藤義孝: パラコート中毒における看護上の問題点. 日本透析療法学会, 東京, 1986.
- 10) 佐中 孜, 太田和夫: 血液浄化療法による薬剤排泄. 腎と透析, 19: 33-37, 1985.
- 11) 大久保俊治, 及川正道, 豊原時秋, 林 茂樹, 石川清, 佐々木司郎, 佐々木智, 三浦 修, 菅谷 彪: Direct Hemoperfusion により救命し得たパラコート中毒症の 1 例. 腎と透析, 13: 600-601, 1982.
- 12) 安藤義孝, 安藤公子, 土屋 智, 菅原健太郎, 尾形真光, 吉田 智, 関口博行, 田野由子, 霞 利夫: 急性パラコート中毒症例に対する腸洗浄法の有効性について. 透析会誌, 13: 365-370, 1985.
- 13) 高田恒郎, 桑原春樹, 柳原俊雄, 吉住 昭, 阿部僚一, 佐藤舜也: 血液灌流と血漿交換にて救命し得たパラコート中毒の 1 幼児例. 腎と透析, 16: 88-90, 1984.
- 14) Dearnely, D. P. and Martin, M. F. P.: Plasma-pheresis for paraquat poisoning. Lancet, 1: 875, 1978.
- 15) 鈴木幸一郎, 田中 茂, 小川寛之進, 中村義博, 広瀬久昭, 田辺 潤, 藤井千穂, 小濱啓次, 橋本 淳, 新開洋一, 大沢源吾: パラコート中毒の臨床検討. 救急医学, 10: 203-209, 1986.
- 16) Miller, J., Sanders, E. and Webb, D.: Plasmapheresis for paraquat poisoning. Lancet, 1: 875, 1978.