

(症例報告)

異なる経過をたどった腎障害を合併したグリホサート中毒の2症例

竹原 延治, 椎野 泰和, 宮地 隆, 宮地 啓子, 山田 祥子,
高橋 治郎, 堀田 敏弘, 井上 貴博, 荻野 隆光

川崎医科大学救急医学, 〒701-0192 倉敷市松島577

抄録 グリホサート含有除草剤は比較的安全性の高い除草剤として知られているが、大量に内服した場合には死亡例も報告されている。特に腎機能障害を合併した症例は重症とされ血液透析も検討されるが、現在のところその導入基準及び有効性は明らかとなっていない。今回、腎機能障害を呈した重症中毒症例を2例経験したが、大きく異なる経過をとったため、血中グリホサート濃度の推移を踏まえ、透析の有用性について考察した。

症例1は40歳代男性。自殺目的でグリホサートイソプロピルアミン塩を250 ml 飲用した後、嘔吐・下痢の症状を認め当院へ搬送された。来院時、意識は清明でバイタルサインは安定していたが、入院後、呼吸不全、腸閉塞、無尿を来したため、人工呼吸管理、イレウス管挿入を施行した。輸液負荷にて再度尿の流出が得られたため血液透析は施行しなかった。その後、腎機能障害は改善し、呼吸状態も安定。第16病日に抜管し第26病日に軽快退院した。

症例2は70歳代男性。自殺目的でグリホサートカリウム塩を約250 ml 飲用し、当院へ救急搬送された。意識は清明でバイタルサインは安定していたが、来院時より無尿の状態であった。輸液負荷・利尿剤の持続投与に反応がないため、透析を施行した。透析後より自尿が得られ、第6病日に退院した。これは、同様に腎機能障害を合併した症例1と比較し、入院期間は約1/4と短期間である。血液透析を施行する前後で、グリホサートの血中濃度が低下しており、グリホサートを血液から除去することで、症状の軽減、及び早期退院に結びついた可能性がある。

グリホサート含有除草剤の中毒を2症例経験した。血液透析施行例で非施行例と比べ入院期間が短かったことから、血液透析が有効である可能性が示唆された。有用性の証明には、今後さらなる症例の蓄積が必要であるが、腎機能障害を合併したグリホサート含有除草剤中毒の症例に対し、血液透析を検討する価値があると思われた。

doi:10.11482/KMJ-J42(2)51 (平成28年4月28日受理)

キーワード：中毒，除草剤，グリホサート，血液透析，腎機能障害，血中濃度

緒言

グリホサート含有除草剤は比較的安全性の高い除草剤として知られているが、症例は少ないものの大量に内服した場合には死亡例も報告さ

れている¹⁾。特に腎機能障害を合併した症例は重症例とされ血液透析も検討されるが、現在のところその有効性は明らかになっていない。また除草剤に含まれる界面活性剤も中毒を發揮す

別刷請求先
竹原延治
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学救急医学電話：086 (462) 1111
ファックス：086 (463) 1111

ると考えられており、診療を複雑にしている。今回、同程度の重症中毒症例を2例経験したが、大きく異なる経過をたどった。これらについて血中グリホサート濃度の推移を踏まえ、考察した。

症 例

症例1 40歳代男性

【現病歴】公園でクサトロローゼ®（グリホサートイソプロピルアミン塩）250 mlを炭酸飲料に混ぜて内用した。その後、嘔吐を繰り返すため自ら救急要請し、内服の1時間後に来院した。

【既往歴】高血圧に対し近医からオルメサルタンを処方され服用している。

【来院時現症】来院時、意識レベルはGrasgow Coma Scaleにて15点（Eye 4 Verbal 5 Motor 6）、Japan Coma Scale 0、血圧149/86 mmHg、脈拍64 /分、呼吸回数26 /分、室内気でSpO₂ 98 %であった。胸部ではラ音、心雑音は聴取せず、腹部は膨満し腸音は亢進していたが、圧痛や筋性防御は認めなかった。悪心・嘔吐が強く、頻回の下痢を認めた。

【来院時検査所見】WBC 1100 / μ l、AST 33 IU/l、ALT 28 IU/l、LDH 138 IU/l、ALP 322 IU/l、CRE 1.16 mg/dl、BUN 11 mg/dl、Na 143 mEq/l、K 4.1 mEq/l、Cl 102 mEq/lと軽度肝胆道系酵素の上昇及び腎機能障害を認めた。室内気の血

液ガスはpH 7.339、PaO₂ 106.4 mmHg、PaCO₂ 23.7 mmHg、HCO₃⁻ 12.5 mEq/l、BE -11.1 mmol/l、乳酸2.94 mmol/lとアニオンギャップ開大性代謝性アシドーシスを認めた。薬物中毒検出用キット（トライエージDOA®）は陰性であった。

【来院時画像所見】胸部レントゲン検査では心胸比は66 %と軽度の心拡大を認め、腹部レントゲン検査では小腸ガス像を認めた。心電図は正常範囲内であった。

【経過】尿量とグリホサート血中濃度の推移を図1に示す。救急外来で胃洗浄を行い、活性炭（50 g）と下剤を投与した。また輸液を開始し、集中治療室へ入室した。

第2病日朝から腹満が増強したため、腹部CT検査を施行したところ、小腸の拡張と液面形成を認めたため麻痺性腸閉塞と診断し、イレウス管を挿入した。また、同時に乏尿、呼吸不全が出現したため、人工呼吸管理を行い、大量輸液を行った。グリホサート内服15時間後から無尿となり、血清クレアチニンも4.5 mg/dlまで上昇した。しかし補液により第3病日から尿が流出し始め体水分量及び血中電解質のコントロールが可能であったため、血液透析は施行しなかった。イレウス管挿入直後は多量の排液を認めたが徐々に減少した。呼吸状態が安定したため第16病日に抜管し、第26病日に退院した。

症例2 70歳代男性

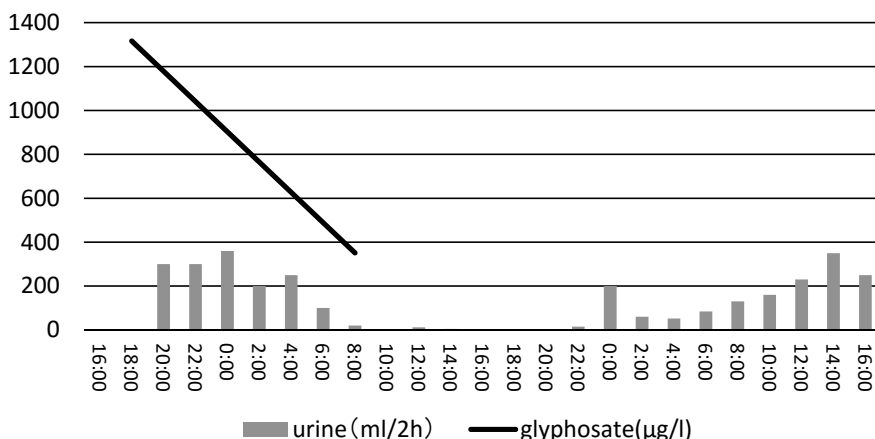


図1 症例1の尿量とグリホサート血中濃度の推移

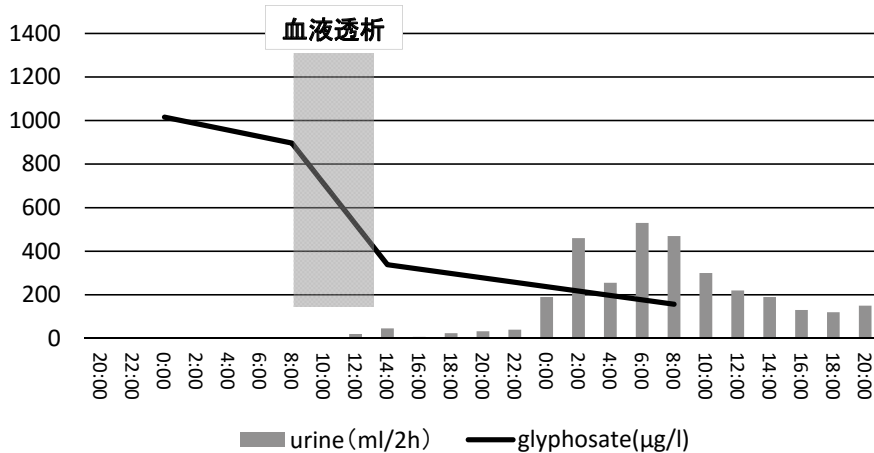


図2 症例2の尿量とグリホサート血中濃度の推移

【現病歴】自宅で自殺目的にラウンドアップマックスロード® (グリホサートカリウム塩) 原液約250 mlを牛乳と混ぜて飲用し, その後嘔吐した。内服して2時間後に当院へ搬送された。

【既往歴】うつ病に対し, ベンゾジアゼピン系薬剤を4種とノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA) 1種類を処方され内服している。加えて糖尿病に対しボグリボースを, 高脂血症に対しロスバスタチンを内服している。また洞不全症候群に対しペースメーカーが留置されている。

【来院時現症】来院時, 意識レベルはGlasgow Coma Scaleにて15点 (Eye 4 Verbal 5 Motor 6), Japan Coma Scale I-1, 血圧83/64 mmHg, 脈拍110 /分, 呼吸回数20 /分, 室内気でSpO₂ 98%であった。身体所見として胸部ではラ音, 心雑音を聴取せず, 腹部は平坦, 軟で圧痛はなく, 腸音は整であった。軽度の嘔気を訴えたが, 改善傾向であった。また, 咽頭痛や腹痛, 下痢, 呼吸苦は認められなかった。

【来院時検査所見】WBC 14670 /µl, AST 45 IU/l, ALT 40 IU/l, LDH 318 IU/l, ALP 434 IU/l, CRE 1.43 mg/dl, BUN 18 mg/dl, Na142 mEq/l, K 8.7 mEq/l, Cl 102 mEq/lと軽度肝胆道系酵素の上昇, 腎機能障害, 高カリウム血症を認めた。室内気の血液ガスはpH 7.207, PaCO₂ 34.0 mmHg, PaO₂ 119.6 mmHg, HCO₃⁻ 13.2 mEq/l,

BE -13.6 mmol/l, 乳酸 1.49 mmol/lとアニオンギャップ開大性代謝性アシドーシスを認めた。薬物中毒検出用キット (トライエージDOA®) は陰性であった。

【来院時画像所見】胸腹部レントゲン検査では明らかな異状を認めず, 心電図は心拍数60 /分のペースメーカー調律であった。

【経過】尿量とグリホサート血中濃度の推移を図2に示す。来院時, 低血圧を認めたが, 急速輸液に反応し安定した。胃洗浄を行い, 活性炭50 gと下剤を投与した。高カリウム血症に対しカルシウム製剤の投与を行った後, グルコース・インスリン療法を開始した。その後, 全身管理目的でICUへ入室とした。

外来到着時から無尿の状態が続いているため, ICU入室後はフロセミドの持続投与を開始したが, 尿量の増加は得られなかった。血清カリウム値はグルコース・インスリン療法により, 5.7 mEq/lまで低下したが, グリホサートの排泄が見込まれなかったため, 溶質の除去を目的に血液透析を開始した。透析時間は3時間, 血液量150 ml/min, 透析液流量500 ml/min, 抗凝固薬としてはナフォモスタットメシル酸塩を使用した。透析開始後, 徐々に尿量が増加し, フロセミドは中止した。第2病日も十分な排尿量が認められ, 尿中へのグリホサートの排泄が期待できたため, 血液透析は行わず補液のみ継続

とした。その後の全身状態は安定し、第4病日に経口摂取を開始し、腹部症状の出現がないことを確認後、第6病日に退院となった。

考 察

グリホサート含有除草剤は、昭和55年から本邦で発売が開始され、安全性の高い除草剤としてホームセンター等で市販されている。そのため出荷量の増加とともに大量服用による中毒例が増加し死亡例も報告されるようになった^{1, 2)}。またグリホサートカリウム塩を主成分としたラウンドアップマックスロード[®]が2007年に発売されると、2008年から高カリウム血症を伴った中毒例の報告がされるようになった³⁾。中毒症状としてはどちらも消化器症状が主体で、重症化するとショック、急性腎不全、意識障害などが認められる^{1, 2)}が、多くは界面活性剤と混合され市販されているためこれらの症状がグリホサートに起因するのか、界面活性剤に起因するのかは明確にできない⁴⁾。グリホサートの腎排泄によるクリアランスは2.5 ml/kg/minと良好で、分布容積は0.28 l/kg、分子量は169となっており、動物実験ではタンパク結合率も低値である。血液透析で除去可能であり治療の選択肢の一つとなっている^{5, 6, 7)}。界面活性剤は多種多様な製剤があり、治療方法が定まっていない。血液吸着が有用という意見もあるが一般的ではないため、我々の施設では施行していない。

ここで過去に我々の施設で経験した12例について示す⁸⁾。グリホサート中毒患者12例に対し、来院時血中グリホサート濃度と症状について検討した結果、消化器症状が全例で認められたのに対し、アシドーシス、意識障害は初回測定血中濃度が高値であるほど増加する傾向が認められた(表1)。またそれらの、入院期間は中央値3日(四分位範囲3.5日)であった。

次に今回経験した2症例について検討する。悪心・嘔吐などの消化器症状以外にアシドーシスや低血圧、腎機能障害を来しており、加えてグリホサート血中濃度は1000 $\mu\text{g/ml}$ 以上と非

常に高値であることから、前出の12例と比較しても両者とも重症例と言える。患者背景と来院時の状態を比較すると(表1)、内服した薬剤がアンモニウム塩とカリウム塩と異なり、界面活性剤も同じではない。それぞれの経過についてみると、症例1は腎機能障害を来し一時無尿となったが、補液のみで改善を認めた。入院後に麻痺性腸閉塞を発症し、治療に難渋したことから入院期間が26日に及んだ。症例2は来院時から無尿であり、補液と利尿剤の投与に反応がなかったため、血液透析を施行された。その後、症状は改善傾向を示したことで、呼吸循環管理は必要とせず、第6病日に退院した。経過を比較すると両者ともに生存退院したが、症例1は他に比べ長期間の入院を要したのに対し、症例2は高齢かつ既往歴を持つ重症例だが、軽症患者と同等の入院期間であった。

本報告は1例ずつの対比であり、原因物質も厳密には異なるため、直接の比較は不可能であるが、いずれの症例も中毒学の領域ではグリホサート中毒に分類されるものである。今回、比較的重症化しやすいグリホサートカリウム塩を内服した既往歴を持つ高齢者の重症例において、血液透析により劇的にグリホサート血中濃度が低下し極めて良好な経過をとっており、血液透析がグリホサート中毒、特にグリホサートカリウム塩中毒において極めて有用である可能性が示唆された。

結 語

グリホサート含有除草剤の中毒を2症例経験した。血液透析を行うことでグリホサート血中濃度を低下させることができ、入院期間が短かった。血液透析の有用性の証明には今後さらなる症例の蓄積が必要であるが、腎機能障害を合併したグリホサート含有除草剤中毒の症例に対し、血液透析を検討する価値があると思われる。

引用文献

1) Lee HL, Chen KW, Chi CH, Huang JJ, Tsai LM:

表1 各グリホサート中毒患者における症状とグリホサート血中濃度 (文献8より引用し改変)

No.	症例1	症例2	1	2	3	4	5
年齢/性別	43男	79男	81男	70女	63女	79女	87女
中毒物質	Gly-potassium	Gly-mono ammonium	不明	Gly-mono ammonium	Gly-isopro pylammonium	Gly-isopro pylammonium	Gly-isopro pylammonium
経過時間 (時間)	3	2	2.1	2	0.8	2.2	3.5
来院時グリホサート血中濃度 ($\mu\text{g/l}$)	1316.7	1015.5	731.7	456.8	280.2	114.2	111.9
消化器症状	+	+	+	+	+	+	+
アシドーシス	+	+	+	+	+	+	+
意識障害	+	+	+				
ショック	+	+					
急性腎不全	+	+					
イレウス	+						
血液透析		+					
ICU 滞在日数 (日)	18	6	不明	6	2	4	4
入院日数 (日)	25	6	不明	6	2	6	4

No.	6	7	8	9	10	11	12
年齢/性別	55男	60女	35男	59男	49女	54男	42男
中毒物質	Gly-isopro pylammonium	Gly-isopro pylammonium	Gly-isopro pylammonium	Gly-isopro pylammonium	不明	不明	不明
経過時間 (時間)	1.5	11.5	1.9	4.5	3.3	6.3	6.6
来院時グリホサート血中濃度 ($\mu\text{g/l}$)	101.5	80.1	70.2	61.8	20.4	2	1.9
消化器症状	+	+	+	+	+	+	+
アシドーシス							
意識障害							
ショック							
急性腎不全							
イレウス							
血液透析							
ICU 滞在日数 (日)	3	2	3	1	不明	不明	不明
入院日数 (日)	3	3	3	1	不明	不明	不明

* Gly-potassium: Glyphosate-potassium, Gly-monoammonium: Glyphosate monoammonium, Gly-isopropylammonium: Glyphosate-mono (isopropylammonium)

- Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: A review of 131 cases. Academic Emergency Medicine 7: 906-910, 2000
- Kamijo Y, Takai M, Sakamoto T: A multicenter retrospective survey of poisoning after ingestion of herbicides containing glyphosate potassium salt or other glyphosate salts in Japan. Clin Toxicol (Phila) 54: 147-151, 2016
 - Kamijo Y, Mekari M, Yoshimura K, Kan'o T, Soma K: Glyphosate-surfactant herbicide products containing glyphosate potassium salt can cause fatal hyperkalemia if ingested in massive amounts. Clin Toxicol (Phila) 50: 159, 2012
 - Seok SJ, Park JS, Hong JR, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Song HY, Hong SY: Surfactant volume is an essential element in human toxicity in acute glyphosate herbicide intoxication. Clinical Toxicology 49: 892-899, 2011
 - Garlich FM, Goldman M, Pepe J, Nelson LS, Allan MJ, Goldstein DA, Goldfarb DS, Hoffman RS: Hemodialysis clearance of glyphosate following a life-threatening ingestion of glyphosate-surfactant herbicide. Clin Toxicol (Phila) 52: 66-71, 2014
 - Hour BT, Belen C, Zar T, Lien YH: Herbicide roundup intoxication: successful treatment with continuous renal replacement therapy. Am J Med 125: e1-2, 2012
 - Sampogna RV, Cunard R: Roundup intoxication and a rationale for treatment. Clinical Nephrology 68: 190-196, 2007
 - 岡本操, 松田貴美子, 森永睦子, 石原諭, 堀内郁雄, 椎野泰和, 宮本聡美, 荻野隆光, 通山薫, 鈴木幸一郎: グリホサート中毒患者の血清および尿中濃度による重症度に関する検討. 中検の歩み 14: 1-5, 2011

〈Case Report〉

Different outcome of two sever Glyphosate-surfactant herbicide poisoning patients

Nobuharu TAKEHARA, Yasukazu SHIINO, Takashi MIYAJI, Keiko MIYAJI,
Sachiko YAMADA, Jiro TAKAHASHI, Toshihiro HOTTA, Takahiro INOUE,
Ryukoh OGINO

Department of Acute Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

ABSTRACT Although glyphosate-surfactant herbicides (GlySH) are considered to be relatively safe, the ingestion of large quantities can cause death. Dialysis is often performed when GlySH poisoning is complicated with severe acute kidney injury (AKI). However, the introduction criteria and validity have yet to be determined.

Here, we describe two patients with severe AKI that followed different courses after treatment with extracellular fluids and hemodialysis.

Case 1: A man in his 40s tried to commit suicide by drinking GlySH containing glyphosate isopropylamine salt, which induced vomiting and diarrhea. His vital signs and consciousness were normal on arrival at hospital. Thereafter, he fell into respiratory failure, and developed intestinal obstruction and anuria. We intubated him and inserted an ileus tube. We intravenously administered extracellular fluid, which improved urine excretion and renal function. He was extubated on hospital day 16 and discharged on hospital day 26.

Case 2: A man in his 70s tried to commit suicide by drinking GlySH containing glyphosate potassium salt. His vital signs and consciousness were normal on arrival at hospital, but anuria had already developed. The administration of diuretics and extracellular fluid did not improve his symptoms. Consequently, he was started on hemodialysis. Thereafter, urinary flow normalized and he was discharged on hospital day 6, which was 20 days earlier than Case 1. Although hemodialysis was effective for treating GlySH poisoning in this patient, further evidence is required to confirm this outcome.

(Accepted on April 28, 2016)

Key words : **Poisoning, Glyphosate, Toxicity, AKI, Hemodialysis**

Corresponding author
Nobuharu Takehara
Department of Acute Medicine, Kawasaki Medical
School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan.

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 463 1111