

多種類の市販感冒剤服用による一中毒死例

奈良県立医科大学法医学教室

森村佳史, 河原信吾, 石谷昭子, 伊藤信彰
平野佳成, 内田和人, 東裕子, 廣田忠臣

A FATALITY DUE TO INTOXICATION WITH SEVERAL COMMERCIAL DRUGS

YOSHIFUMI MORIMURA, SHINGO KAWAHARA, AKIKO ISHITANI, NOBUAKI ITO,
YOSHINARI HIRANO, KAZUTO UCHIDA, YUKO AZUMA and TADAOMI HIROTA

Department of Legal Medicine, Nara Medical University

Received March 31, 1994

Abstract: A 22-year-old woman was found dead in her locked room. She was suspected to have ingested large amounts of 5 kinds of commercial cold medicine containing varying combinations and contents of analgesic and antipyretic drugs, central stimulants, antitussives, and antihistamines. Drugs were extracted from blood, urine, liver, kidney, brains, and contents of the stomach, and qualitative and quantitative estimation of these drugs was carried out by GC and GC-MS. The concentration ($\mu\text{g/ml}$) of acetaminophen, dihydrocodein-phosphate, dl-methylephedrine-hydrochloride, caffeine, and noscaphine in the heart blood were 880, 6, 23, 70, and 114, respectively. The concentrations of acetaminophen, dihydrocodein-phosphate and dl-methyl-ephedrine are high enough to be lethal. Autopsy revealed marked hyperemia in several organs, especially in the lung and kidney. Histological examination of various organs and tissues showed remarkable hyperemia and bleeding in the lung, vacuolation of hepatic cells and hepatic necrosis around the central vein, and necrosis of kidney tubules. These histological findings correspond well to those observed in acetaminophen intoxication. The overdose of acetaminophen, dihydrocodein-phosphate and dl-methyl-ephedrine are supposed to be the cause of death.

Index Terms

acetaminophen, dihydrocodein-phosphate, dl-methyl-ephedrine, liver necrosis

緒 言 症 例

多くの薬剤が市販されている現状から、複数の薬物が同時に関与する中毒例が散見¹⁾されるようになっていく。今回、我々は5種類の市販感冒剤を服用して死亡し、血液および諸臓器から多種類の薬物が検出されたことで、どの薬物が死因と関連するか問題となった事例を経験したので報告する。

1. 事件の概要: 22歳主婦が屋内から施錠された自宅のベッド上で普段着姿で死亡しているのを、訪れた義姉と夫により発見された。この女性は夫と別居中で日頃より育児不安を訴えていたという。死者の枕元には、市販感冒剤である、ベンザエース 60錠入り3本、パブロン S 90錠入り1本、同 65錠入り1本、新ルル A 70錠入り1本、新エスタック L 90錠入り1本、エスタックイブ 45錠入り1本のいずれも空容器が散乱し、これらの薬剤をほ

とんどすべて内服したものと推定された。死者の口と鼻腔には黄色調吐物がみられた。状況から自殺と思われたが、死因決定のため翌日司法解剖となった。

2. 主要解剖所見：

1) 外表所見：身長 160 cm，体重 40.5 kg，直腸温 30°C。死斑は背面に高度発現し，指圧により消褪した。死後硬直は四肢の大関節に中等度，指関節に軽度認めた。顔面に鬱血を認めたが，眼結膜に溢血点はなかった。全身に損傷は認められなかった。

2) 内景所見：心臓内に暗赤色流動性血液が約 100 ml 存在した。肺と腎をはじめとする諸臓器に強い鬱血を認めた。大脳に浮腫を認めた。黄白色粘稠液状物が胃内には約 200 ml 存在し，小腸内にも同性状のものを約 100 ml 認めた。死後推定時間は解剖時で約 20 時間と思われた。

3) 組織学的所見：諸臓器に鬱血が認められた。肺では著明な出血を認めた(Plate 1)。肝臓では中心静脈を中心とした肝細胞の空胞化と壊死を認めた(Plate 2)。腎では尿管の壊死を認めた(Plate 3)。

薬毒物の分析

1. 本例で服用されたと思われる 5 種類の感冒剤の成分を検討すると Table 1 に示したごとく，解熱鎮痛薬アセトアミノフェンがベンザエース，パブロン S，新ルル A，新エスタック L の 4 種に含まれていた。中枢神経刺激薬としてのカフェインは，ベンザエース，新ルル A，新エスタック L，エスタックイブの 4 種に含まれていた。鎮咳薬のリソ酸ジヒドロコデイン，dl-塩酸メチルエフェドリンは 5 種の全てに含まれ，ノスカピンは 3 種に含まれていた。抗ヒスタミン薬としてのマレイン酸クロルフェニラミンは 3 種に含まれていた。その他の成分については含有量が少なく，死因との関連性はうすいと思われた。従ってこれら 6 種薬物について分析を行なった。

2. 試料および方法

剖検時採取した血液，胃内容，肝臓，腎臓，大脳を試料として，塩酸酸性下およびアンモニアアルカリ下でホモゲナイズし，遠心後の上清をエキストレルートカラム®に適用し，酢酸エチルで抽出した(Fig. 1)。薬物の検出と定性はガスマススペクトル法，定量はガスクロマトグラフィー法により行なった。

3. 分析結果

1) 定性分析：Fig. 2 に胃内容アルカリ抽出分画のガスクロマトグラムを示す。各ピーク①～⑥は，GC-MS 分析から，それぞれ① dl-塩酸メチルエフェドリン，②アセトアミノフェン，③カフェイン，④マレイン酸クロルフェ

ニラミン，⑤リソ酸ジヒドロコデイン，⑥ノスカピンと同定された。またここには示していないがアルコールと覚醒剤(アンフェタミン)は検出されなかった。

2) 定量分析：本例の試料から定性的に検出された 6 種の薬物につき，定量を行なった。血液中の各薬物の濃度は，アセトアミノフェン 880 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，リソ酸ジヒドロコデ

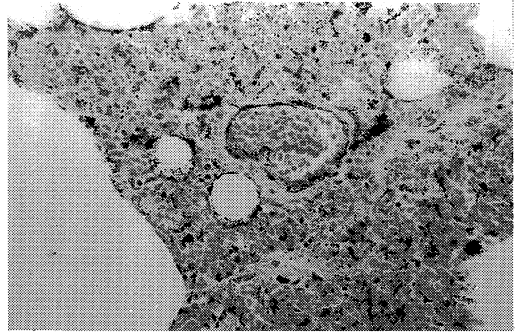


Plate 1. Lung bleeding and congestion are seen. (H. E. stain $\times 200$)

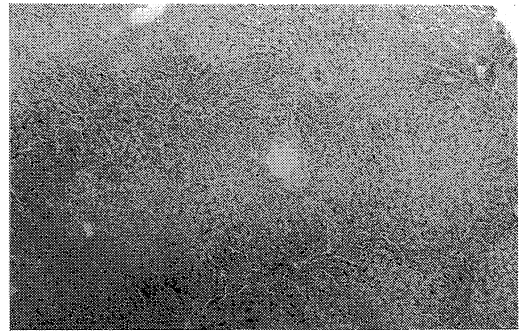


Plate 2. Remarkable congestion and necrosis of liver around the central vein are seen. (H. E. stain $\times 40$)

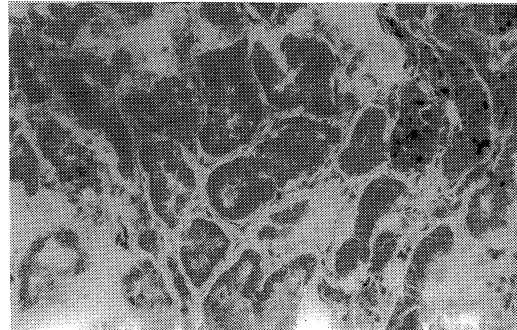


Plate 3. Necrosis of kidney tubules is seen. (H. E. stain $\times 200$)

Table 1. Element and content in commercial drugs (mg)

Action	Drug	Benza-Ace	Pabron S	New Lulu A	New S. Tac-L	S. Tac Eve
		(180 T)	(155 T)	(70 T)	(90 T)	(45 T)
Analgesic and antipyretic	Acetaminophen	2700	15500	7000	5400
	Ibuprofen	2250
Centralstimulant	Caffein	2250	583	563	375
Antitussives	Dihydrocodein -phosphate	720	413	187	180	120
	dl-Methylephedrine -hydrochloride	1800	1033	467	450	300
	Noscapine	1440	280	360
	Chlorpheniramine -maleate	225	57	38
Antihistamines	Clemastine -fumarate	10.5
	Other	Serratio -peptidase Other	Bromhexine -hydrochloride Lysozyme -hydrochloride VitB, C	Lysozyme -hydro- chloride Other	VitB, C	VitB, C

Blood(4ml), Stomach content(4ml), Organ and tissues(4g)

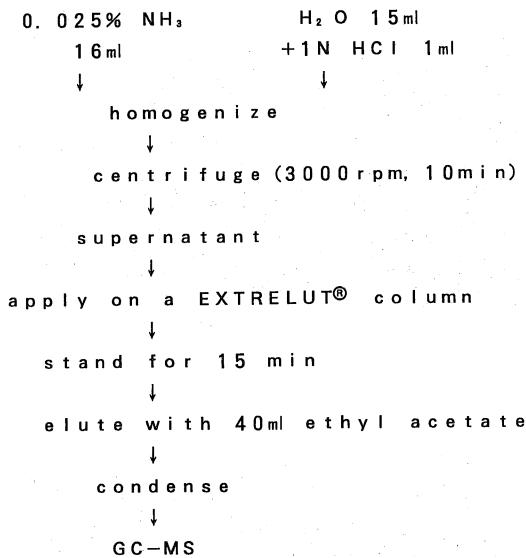


Fig. 1. Preparation for drug analysis.

イン 6 $\mu\text{g/ml}$, dl-塩酸メチルエフェドリン 23 $\mu\text{g/ml}$, カフェイン 70 $\mu\text{g/ml}$, ノスカピンは 114 $\mu\text{g/ml}$ で, マレイン酸クロルフェニラミンは検出されなかった. 胃内容については 6 種すべての薬物, 肝, 腎, 大脳についてはマレイン酸クロルフェニラミンを除く 5 種の薬物を定量し得た. これらの結果を Table 2 に示す.

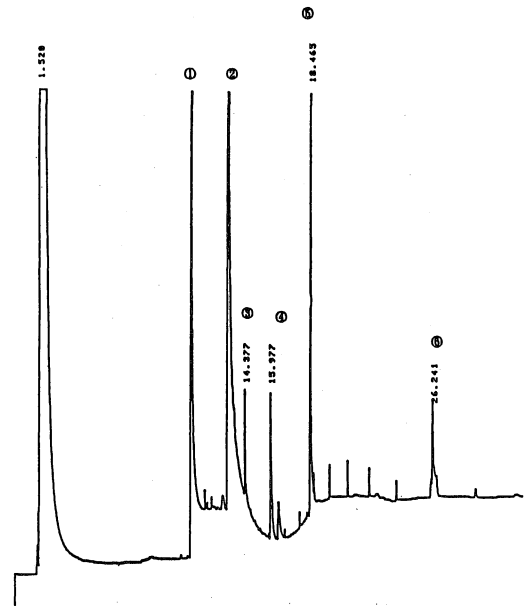


Fig. 2. Six drugs were detected in the alkaline eluate from stomach contents by GC-MS.

- ①dl-Methylephedrine hydrochloride
②Acetaminophen ③Caffeine
④Chlorpheniramine maleate
⑤Dihydrocodein phosphate
⑥Noscapine

Table 2. Concentration of drugs in the organ and tissues and the contents of stomach

Drug	Stomach content(mg/ml)	Blood($\mu\text{g/ml}$)	Liver($\mu\text{g/g}$)	Kidney($\mu\text{g/g}$)	Brain($\mu\text{g/g}$)
Acetaminophen	21	880	738	938	425
Dihydrocodein -phosphate	0.386	6	13	55	9
dl-Methylephedrine -hydrochloride	2	23	28	269	25
Caffeine	1.6	70	64	67	73
Chlorpheniramine -maleate	0.6	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Noscapine	0.007	114	N. D.	46	N. D.

N. D. : not detectable

考 案

毒薬物とは、それが生体に接触し、体内に摂取された場合その化学的または物理化学的作用で生活機能を一次的あるいは恒久的に著しく害し、生命の危険を招くに至らせるものと解されている¹⁾。大阪市内における原因不明の病死又は事故死等の変死者の検案や解剖を行なう大阪府監察医事務所の平成4年死因調査統計年報²⁾によると、総検案数の2%(53例)が薬毒物中毒死例であって、この内訳をみると、一酸化炭素13例、睡眠剤、精神安定剤15例、アルコール10例が3大原因であり、法医学的に重要なことがうかがえる。一方、近年、自殺手段としての服薬は増加の傾向にあるが、東京都23区内におけるすべての不自然死を取り扱う東京都監察医務院の平成4年度事業概要³⁾によると、自殺の原因としての薬毒物は催眠剤27例、有機りん12例、酸、アルカリ4例、青酸化合物6例、その他23例であり、市販感冒薬は項目として挙がっていない。市販感冒薬や解熱鎮痛剤による中毒の危険性は以前より指摘されている⁴⁾ところであって、入手の容易なことからも法医学的、臨床的に重要である。

本例においては、血液をはじめとする諸臓器と胃内容物から服用したと推定された5種類の市販感冒剤成分のうちアセトアミノフェン、リン酸ジヒドロコデイン、dl-塩酸メチルエフェドリン、ノスカピン、カフェイン、ならびにマレイン酸クロルフェニラミンを検出し得た。これらのうちアセトアミノフェンは解熱鎮痛薬として単独あるいは多くの感冒剤成分として広く用いられている薬物であるが、大量服用では重篤な肝障害や急性腎不全を生ずるといわれている^{5) 7) 8)}。経口摂取されたアセトアミノフェンは速やかに消化管から吸収され、通常、大部分は肝でグルクロン酸抱合或いは硫酸抱合を受けて代謝されるが、これらの抱合処理能を越えるような大量摂取時には肝ミクロゾーム分画のチトクローム P 450 代謝系による処理が主となって、毒性中間体である N-アセチル

-P-キノミンが生じ、これを代謝するのに必要なグルタチオンが枯渇すると、この中間体が肝細胞中の高分子蛋白と共有結合するために肝細胞壊死を生じるとされ⁵⁾、組織学的にこの壊死が小葉中心性に観察されることは代謝酵素活性が同部位で最も高いためと説明されている^{7) 8)}。腎毒性に関してはこの中間体が腎尿管、ことに近位尿管細胞と結合することにより壊死を生ずるといわれている^{7) 8)}。アセトアミノフェンの致死濃度は、血液中で160~367 $\mu\text{g/ml}$ 、肝臓で90~385 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で190 $\mu\text{g/g}$ と報告⁵⁾されており、本例においては、Table 2 に示すごとく、これらの数値を大きく上回って検出され致死量に達していた。また病理学的検査から小葉中心性肝細胞壊死や尿管壊死、肺出血が認められ、遠藤らのアセトアミノフェン単剤中毒例の病理組織像⁹⁾と一致した。

リン酸ジヒドロコデインは臨床的に汎用されている中枢性鎮咳薬であるが、大量投与により呼吸抑制、不整脈、血圧変動などの作用が現れる¹⁰⁾。本例における血中濃度は6 $\mu\text{g/ml}$ で、致死濃度0.08~1.20 mg/dl ¹¹⁾に達していた。

dl-塩酸メチルエフェドリンも市販薬剤によく含有されている鎮咳薬であるが、大量投与時にはアドレナリン類似の作用が起こり血圧上昇、心悸亢進、不整脈の発生等がみられる¹²⁾。血中における致死濃度の報告は見当たらなかったが、致死の一回摂取量は0.6 g 以上³⁾とされており、本例ではTable 2に示した各臓器濃度と臓器重量から得られる臓器内含有量の総計が608 mg となるところから、少なくとも致死量以上が摂取吸収されていたものと考えられた。

カフェインの本例における血中濃度は70 $\mu\text{g/ml}$ で致死濃度80 $\mu\text{g/ml}$ ~1 mg/ml ¹⁴⁾に達していなかった。マレイン酸クロルフェニラミン、ノスカピンについても各臓器からの検出値が低値であったことから死因には関連しないものと考えた。

多種類の薬物摂取による中毒死例における原因薬物の特定は一般に血中をはじめとする臓器中濃度によっているが、その特定は実際は容易ではない、その理由は各薬物の中毒量や致死量が明瞭でない場合があることや、高安ら⁶⁾も述べているように薬物の相互作用が不明であることによる。自験例においては臓器中濃度の検討からアセトアミノフェン、リン酸ジヒドロコデイン、dl-塩酸メチルエフェドリンが致死量以上であったことが明らかとなったうえに、病理組織像がアセトアミノフェン中毒を示唆するものであった為、アセトアミノフェンに加えてリン酸ジヒドロコデイン、dl-塩酸メチルエフェドリンが本例の主たる原因薬物と考えた。アセトアミノフェンの大量服用例では、12~36時間後から用量依存性の致命的な肝細胞壊死が起こるといわれている¹⁵⁾。本例においては摂取薬剤の腸管内分布程度やその他死体現象から薬剤摂取後約3~5時間で死亡したものとみなされ、アセトアミノフェン単独中毒例としては服用より死亡までが比較的短時間であることから、リン酸ジヒドロコデインによる呼吸抑制作用およびdl-塩酸メチルエフェドリンによる不整脈の発生等の循環器系への影響が相乗もしくは相加的に影響したのと思われる。他の薬剤についても致死量に達していなかったとはいえ死因に関与した可能性があるが、詳細は不明である。

多くの薬剤が薬局等で簡単に入手できる現在の状況から、本例のように感冒薬をはじめとする市販汎用薬物による中毒例が増加することも予想される。市販薬物についても、スクリーニング法の確立やヒトにおける致死量や相互作用の詳細な検討などが望まれるところである。

結 語

5種類の市販感冒剤を服用して死亡した事例につき検討したところ、薬物の定量分析結果と病理組織像からアセトアミノフェン、リン酸ジヒドロコデイン、ならびにdl-塩酸メチルエフェドリンによる急性中毒死例と判明した。

本事例の死因検索にあたり、御指導と御協力を頂きました。本学薬理学教室中嶋敏勝教授ならびに同第2病理学教室今井俊介助教授に深謝申し上げます。

文 献

1) 日本薬学会編：薬毒物化学試験法と注解。南山堂，東京，p1, 1992。

- 2) 大阪府監察医事務所編：大阪府死因調査統計年報（平成4年度）。1993。
- 3) 東京都監察医務院編：事業概要（平成4年度）。1993。
- 4) 鷲尾昌一，王 幸則，安藤高志，熊谷晴光，保利敬，酒見隆信，小野山薫，藤島正敏，福本純雄，二神幸次郎，藤井俊志：本邦における解熱鎮痛薬・総合感冒薬のアセトアミノフェン含有量と中毒の危険性。救急医学 10(9)：1171-1175, 1986。
- 5) Baselt, R. C. and Cravey, R. H. : Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 3rd ed., Year book Med. Publisers Inc, Chicago・London・Boca Raton・Littleton, Mass, 1989.
- 6) 高安達典，西上 潤，大島 徹，林 子清，近藤稔和，中谷 剛，澤口聡子，永野耐造：7種の薬物が検出された一中毒死例。日法医誌。47(1), 63-71, 1993。
- 7) Savides, M. C. and Oehme, F. W. : Acetaminophen and its toxicity. J. Appl. Toxicol. 3(2) : 96-111, 1983.
- 8) Linden, C. H. and Rumack, B. H. : Acetaminophen overdosd. Emerg. Med. Clin. North Am. 2(1) : 103-119, 1984.
- 9) 遠藤任彦，家本陽一：自殺企図によるAcetaminophen中毒死の一部検例。東医大誌。45(2) : 276-281, 1987。
- 10) JPDI 編集委員会編：リン酸ジヒドロコデイン。日本薬局方薬品情報。薬業時報社，p1250, 1991。
- 11) 四方一朗，永野耐造編集：現代の法医学。金原出版，東京，p155, 1983。
- 12) JPDI 編集委員会編：dl-塩酸メチルエフェドリン。日本薬局方薬品情報。薬業時報社，p370, 1991。
- 13) 四方一朗，永野耐造編集：現代の法医学。金原出版，東京，p121, 1983。
- 14) JPDI 編集委員会編：カフェイン，日本薬局方薬品情報，薬事報社，p393, 1991。
- 15) 白川洋一，樋口和子：配合解熱鎮痛薬。救急医学 12(10) : 1815~1820, 1988。
- 16) 林田真喜子，仁 平信，渡邊日章，須崎紳一郎，山本保博：多波長UV検出器付HPLCによる急性中毒原因物質分析システムの開発—MULTI—HPLC薬物多剤同時検出システム。中毒研究 2 : 49-60, 1989。