

## 原著

### 除草剤バスタ®の服毒症例におけるグルホシネート体内動態の解析

飯盛 恵美子<sup>1)</sup>、小山 完二<sup>2)</sup>、幸田 幸直<sup>2)</sup>、古賀 恭子<sup>3)</sup>、  
井上 雅子<sup>3)</sup>、島 弘志<sup>3)</sup>、湯川 栄二<sup>1)</sup>

1) 第一薬科大学 臨床薬学講座、2) 筑波大学 臨床医学系、3) 聖マリア病院

Pharmacokinetics of Glufosinate in the poisoned patient caused by the ingestion of an herbicide BASTA®

Emiko IIMORI<sup>1)</sup>、Kanji KOYAMA<sup>2)</sup>、Yukinao KOHDA<sup>2)</sup>、Yasuko KOGA<sup>3)</sup>、Masako INOUE<sup>3)</sup>、Hiroshi SHIMA<sup>3)</sup> Eiji YUKAWA<sup>1)</sup>

1) *Department of Clinical Pharmacy, Daiichi University of Pharmacy 22-1, Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka, 815-8511, Japan*, 2) *Institute of Clinical Medicine University of Tsukuba 1-1-1 Tennodai Tsukuba*, 3) *St. MARY'S Hospital 422 Tubuku-honmachi Kurume*

Tel: 092-541-0161. Fax: 092-553-5698. E-mail: e-iimori@daiichi-cps.ac.jp

#### 1. 諸言

バスタ®液剤は非選択性茎葉処理除草剤であり、成分としてグルホシネート (GLF) を 18.5%、界面活性剤 30% を含有する青色液剤である。GLF 含有除草剤は通常の散布により、中毒を起こすことはないが、自殺目的で服毒し、急性中毒になる症例が見られる。

バスタ®中毒は、服毒後、数時間程度は症状に乏しく軽症に見える。しかし、潜伏期を経て、急激な意識レベルの低下、痙攣、呼吸停止などの中枢神経症状が出現し、重症化した場合は死に至ることもある。

バスタ®中毒は他に見られない特徴を有しているため、治療法の確立を目的として日本中毒学会員である小山らを中心に 1998 年～2000 年に多施設における前向き調査が科学研究費用補助金の研究事業として実施された<sup>1)</sup>。また GLF 中毒の治療法を確立するために、多くの症例を対象に計画的な臨床研究が実施できるように、協力研究者として「グルホシネート中毒研究グループ」が発足され、著者は研究協力者として登録された。

研究班では GLF 含有除草剤服毒患者が搬入された場合に、血清グルホシネート濃度と重症化の関連性を検討していくことが研究課題とされた。また、重症例と軽症例の判別ラインが prospective study を行うことで pharmacokinetics の面から妥当であるかどうかを検証していくことも目的とされていた。そのため患者が搬入されてき

た場合に治療方法、患者試料の採取法、測定法などのプロトコルが作成され、それに則って研究が行われた。

我々はバスタ®液剤約 200 ml を服毒した患者を経験したので、研究グループのプロトコルに則って採血、採尿を行い、GLF 濃度により GLF の体内動態を解析し、検討を行った。

グルホシネート含有除草剤による中毒症例の報告は稀ではないが、重症化した症例や臨床での GLF 濃度を経時的に測定し、ヒトでの体内動態を解析した報告例は広瀬らの報告<sup>2)</sup> など数少ない。中毒診療を行う者にとっては貴重な情報源となり得る。

## 2. 方法

### 2-1 症例

グルホシネート中毒研究グループとして多施設前向き調査期間内（1998 年度～2000 年度）に遭遇した除草剤バスタ®液剤を大量服毒した患者を対象とした。

### 2-2 試料の採取法

#### 血清

- ・来院時に採血
- ・～服毒 12 時間までは→2 時間毎に採血
- ・～服毒 24 時間までは→3 時間毎に採血
- ・～服毒 72 時間までは→12 時間毎に採血
- ・第 7 病日に採血

(採血量は 1 回 3 ml とし、そこから得られた血清を測定に用いた。)

#### 尿

- ・来院時（初尿）
- ・1 日畜尿を第 7 病日まで連日行い、各日の尿の一部を測定に用いた。

(採尿量 1 回 2ml とし、1 日蓄尿量を記録する。)

我々はこの方法により、搬入時より決められた時間毎に採血を行い、血清を採取し凍結保存をして、GLF 濃度測定依頼をした。また、尿は毎日蓄尿を行い、そこから 2ml ずつ採尿し検体とした。第 7 病日まで蓄尿量の記録を取った。

### 2-3 GLF 濃度の測定

生体試料は除蛋白後に、9-fluorenylmethyl chloroformate でラベル化し、蛍光検出—高速液体クロマトグラフィー<sup>3)</sup> (FL-HPLC) により定量した。

### 2-4 GLF 体内動態解析

GLF の血清中濃度は片対数グラフで二相性の推移を示していたため、2-コンパートメントモデルを用いて解析した<sup>4)</sup>。

動物実験の報告<sup>5)</sup> より、吸収された GLF の約 90 %は尿中に排泄されると仮定し、第 7 病日までの GLF 累積尿中排泄量から吸収された GLF の量を推定した。さらに、

得られた GLF の血清中濃度から、推移曲線を服毒時刻まで外挿し、血中濃度曲線下面積 (AUC) を求めた。

### 3. 結果

#### 3-1 症例経過

46 歳女性、体重 42kg、バスタ®液剤約 200 ml を服毒し、約 30 分後に救急車にて搬入された。その後 2 回の嘔吐があり、胃洗浄により青緑色の粘性な排便を認めた。来院時は意識清明、生化学的検査において肝機能、腎機能、電解質等には特記すべき所見はなかった (表 1)。活性炭、マグコロール®を投与し輸液投与でバスタ®の排泄促進を図った。中毒症状としての臨床症状は乏しかった。血液ガスの測定結果を示す (表 2)。搬入時は  $\text{HCO}_3^-$  が低く、pH が低下、さらに BE が -9.9 であり、代謝性アシドーシスと考えられたため ICU 管理とし、経鼻より 2L の酸素投与を開始した。

服毒 14 時間後頃より舌根沈下、無呼吸が約 30 秒あったので、経鼻 air way を挿入した。さらに 2 時間後より意識レベルが低下し JCS20~30、呼吸状態は徐々に悪化してきたため、酸素を 3L に上げた。

17 時間後頃には JCS200~300 となり、呼吸停止となった。挿管し respirator を装着し、その後、強直性間代痙攣が出現したためジアゼパムを投与した。また、血圧が低下したためドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩の投与を行った。

その後、意識レベルは回復していたが、再び第 4 病日に意識レベルが低下し JCS200、全身性の痙攣が出現した。

第 8 病日頃より意識レベルは清明となり、血圧も安定してきた。第 11 病日に抜管を試みたが、喉頭浮腫が著明であり声帯は閉じている状態であった。呼吸状態が悪化したため、再挿管となり、第 21 病日目に気管切開術が施行された。第 35 病日目に一般病棟に転棟となった。

表 1 搬入時の生化学検査結果

項目	単位	測定値	参考値	項目	単位	測定値	参考値
WBC	個 / $\mu\text{L}$	11,510	4000~9000	LDH	IU/L	439	268~492
RBC	万個/ $\mu\text{L}$	430	380~520	ALP	IU/L	187	113~360
Na	mEq/L	138.2	136~145	ChE	IU/L	168	110~235
Cl	mEq/L	105.2	99~110	CPK	IU/L	22	14~158
K	mEq/L	4.23	3.5~4.8	BUN	mg/dL	16.8	8~20
Ca	mg/dL	9.3	8.5~10.2	Cr	mg/dL	0.49	0.4~0.8
AST	IU/L	22	8~34	ALT	IU/L	15	6~26

表 2 動脈血液ガス分析

血液ガス分析	単位	参考値	搬入時	16 時間後意識レベル低下時	ventilator 装着後
pH		7.35~7.45	7.281 ↓	7.167 ↓	7.562 ↑
PaCO <sub>2</sub>	mmHg	35~45	34.2	91.2 ↑	27.1 ↓
PaO <sub>2</sub>	mmHg	80~100	87.5	69.9 ↓	347.2 ↑
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mEq/L	22~26	15.6 ↓	32.3	23.8
BE	mEq/L	±2	-9.9 ↓	0.6	3.0 ↑

### 3-2 GLF の血清中濃度

時間毎の採血により、合計 20 検体の血清中 GLF 濃度の測定を行った。測定結果は、服毒後 30 分の血清中 GLF 濃度が 639.4  $\mu$ g/ml、2.5 時間後は 184.8  $\mu$ g/ml であった。その後減少傾向にあったが、18 時間後にわずかに上昇を示した。60.5 時間後より検出限界 (0.5  $\mu$ g/ml) 以下となった。血清中 GLF 濃度の測定結果を示す (表 3)。また、その推移を図に示す (図 1)。

### 3-3 GLF の尿中排泄量

第 1 病日の GLF 尿中排泄量は 7,405.86 mg であり、第 7 病までの GLF 累積排泄量は 7,572.29 mg であった (表 4)。また、その推移を図に示す (図 2)。

動物実験<sup>5)</sup>により、吸収された GLF の約 90%は尿中に排泄されると言われる。ヒトでも 90%は尿中に排泄されると仮定した場合、推定 GLF 吸収量は 8,413.66 mg とする。

表 3 血清中グルホシネート濃度

服毒後経過時間 (hr)	血清中 GLF 濃度 ( $\mu$ g/ml)	服毒後経過時間 (hr)	血清中 GLF 濃度 ( $\mu$ g/ml)
0.5	639.4	15.5	2.1
2.5	184.8	18.0	※ 2.4
4.5	59.5	21.5	1.9
6.5	23.9	24.0	1.1
8.5	11.5	36.0	0.6
10.5	6.6	48.5	0.5
12.5	3.7	60.5	<0.5

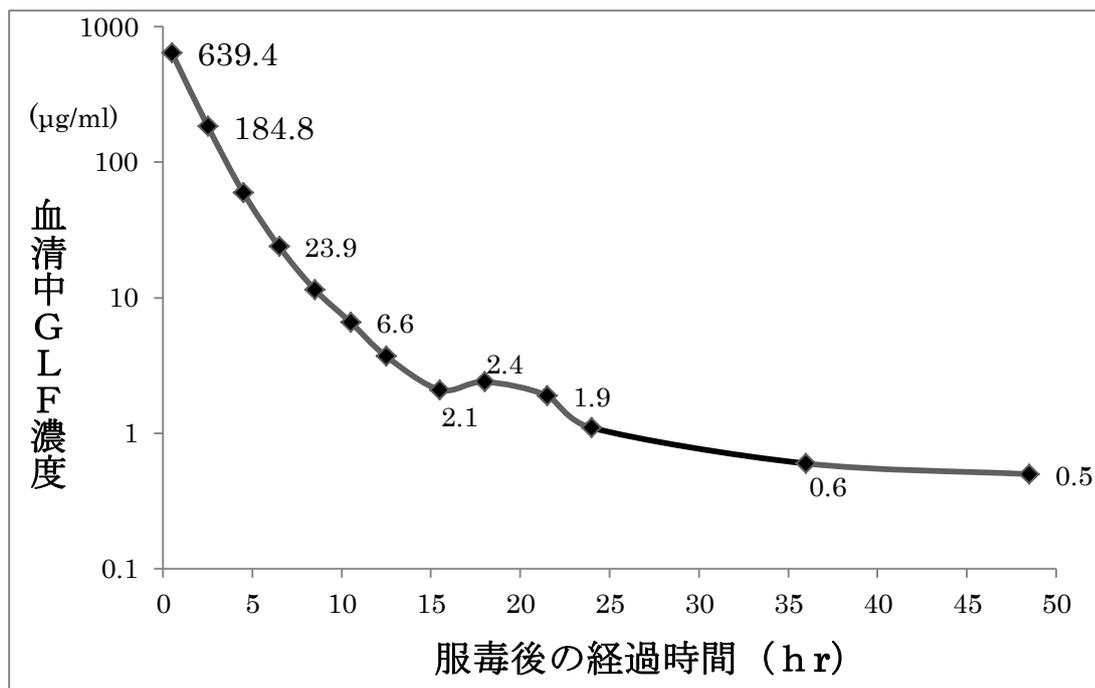


図1 血清中グルホシネート濃度の推移

表4 尿中グルホシネート濃度と排泄量

病日	尿中GLF濃度 (μg/ml)	尿量 (mL)	尿中排泄量 (mg)
1	10,579.8	700	7,405.86
2	111.0	1,215	134.87
3	23.5	1,140	26.79
4	3.0	1,590	4.77
尿中累積排泄量	7,572.29 mg		

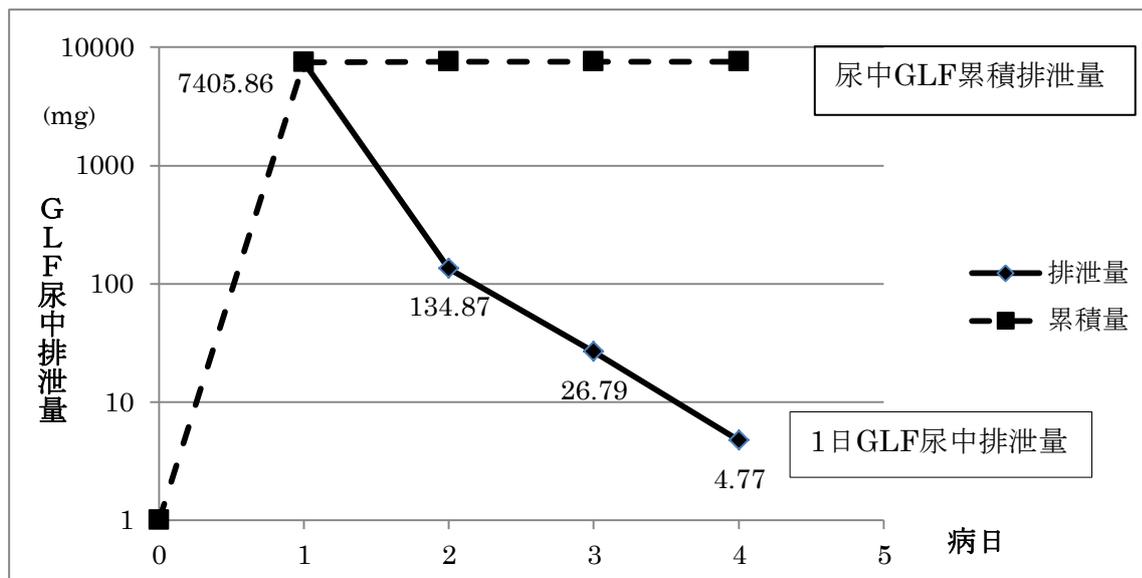


図2 グルホシネート尿中排泄量の推移

### 3-4 GLF の体内動態解析

ウサギを用いた動物実験において、血清 GLF 濃度は 2-コンパートメントモデルを仮定して解析が行われている。そこで血清中の GLF 濃度は次式で求められる。

$$\text{血清中 GLF 濃度} = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

$$A = 722.5 \mu\text{g/ml} \quad \alpha = 0.565 \text{ hr}^{-1}$$

$$B = 8.4 \mu\text{g/ml} \quad \beta = 0.075 \text{ hr}^{-1}$$

$$\text{AUC} = 1,389.66 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$$

$$V_d (\beta) = 1.92 \text{ L/kg}$$

$$\text{CL (tot)} = 0.144 \text{ L/kg/hr}$$

$$T_{1/2} (\alpha) = 1.23 \text{ hr}$$

$$T_{1/2} (\beta) = 9.22 \text{ hr}$$

## 4. 考察

グルホシネート含有除草剤は雑草中や土に強く吸着され、土壌中の微生物により炭酸ガス、リン酸、水に分解される。土壌中に残留、蓄積する心配がないため人畜毒性は普通物となっている。

GLF はグルタミン酸の類似化合物であり、グルタミンシンセターゼを阻害することにより除草効果を発揮する。人と自然環境への安全性が高く評価されているため広く使われている。しかし、容易に手に入るため自殺目的で使用され、死に至る例も見られる。

バスタ®中毒は、服毒後、数時間程度は症状に乏しく軽症に見える。しかし、6~40時間の潜伏期を経て、急激な意識レベルの低下、痙攣、呼吸停止などの中枢神経症状

が出現し重症化することもある。他に発熱、失調、興奮、眼振、構語障害、気道分泌亢進、逆行性健忘などが出現する。また、製剤中に含まれる界面活性剤の作用によると思われる全身性の浮腫、循環不全が起こる場合もある<sup>6)</sup>。

本症例において、搬入時に特に目立った変化は起こっていなかったが、服毒 14 時間頃より舌根沈下、呼吸不全、意識障害等が出現し全身状態の悪化が見られている。搬入時の状態は臨床症状に乏しかったが、そこで患者を呼吸管理していなければ重大な結果となっていた。今回このように服毒量が 200ml と大量の場合は、重症化する可能性が十分に高かった。幸いにも ICU でのモニタリングを行っていたため、呼吸不全、意識障害、痙攣等に即座に対応することで救命することができた。服毒 18 時間頃に血中濃度の再上昇（図 1）が見られたが、その一因として呼吸停止による低酸素血症や血圧低下等による腎クリアランスの低下が考えられる。また、この症例では界面活性剤によると思われる喉頭浮腫が現れ、気管切開術が必要となった。他の症状として逆行性健忘が見られた。今回の症例においては血液浄化法等の積極的処置は行わなかった。

CL (tot) = 0.144 L/kg/hr より全身クリアランス 100.8 ml/min、腎クリアランス 90.72 ml/min を算出した。分布容積 1.92 L/kg、分布相の半減期 1.23 hr、及び排泄相の半減期 9.22 hr、これらの値は広瀬らの報告<sup>2)</sup>に近い値を示した。また、AUC は 1,389.66 hr・μg/ml が計算より得られた。

分布容積は 1.92 L/kg であり、フェノバルビタール (0.6 L/kg)、テオフィリン (0.5 L/kg)、ワルファリン (0.14 L/kg) より大きく、ジゴキシン (8.0 L/kg) より小さい値を示し、分布容積が大きいと言える。Vd が 1 L/kg より大きいということは、GLF が血液よりも組織へ移行し易いことを示している。

GLF の推定体内吸収量 8,413.66 mg から計算すると、服毒 32 時間までに 89.6 % が尿中に排泄されたことになる。GLF 累積尿中排泄量を見ても、GLF の尿中排泄は速やかであると考えられる。本症例においては、尿量が確保されていることや、得られた分布容積の値からは、血液浄化法の有効性が高いとは考えにくかった。

服毒 14 時間頃より舌根沈下、呼吸不全、意識障害等が出現し全身状態の悪化が見られている。それまでには目立った症状が出ていないが、ある時点より臨床症状が悪化している。このことは体内に一定濃度の薬物が取り込まれたら中毒症状を引き起こすとも考えられる。そこで、今回の症例において服毒 0 時から 14 時までの AUC を求めることによりその関連性が見られるかもしれない。患者が搬入された場合に GLF 血清中濃度、尿中排泄量、尿量などを測定することにより、GLF の推定服毒量、クリアランスが求められ、さらに AUC が求められる。仮に重症化した本症例の AUC を利用して、それに達するまでの AUC を 0 時から計算すれば重症化する時間を推定できる可能性がある。AUC も重症化判定の 1 つの指標となり得ると考えられる。しかし、重症化の要因は単純ではないので、今後の課題となる。

## 引用文献

- 1) 小山完二、阿久沢尚士、幸田幸直、後藤勝年、田勢長一郎、飯盛恵美子他  
：「グルホシネート含有除草剤の服毒中毒における血清グルホシネート濃度と重症  
化の関連」－多施設における前向き調査－平成 10 年度～12 年度科学研究費補助金  
成果報告書：2001
- 2) Y Hirose, M Kobayashi, K Koyama et al : A Toxicokinetic Analysis in a Patient  
with Acute Glufosinate Poisoning : Hum.Exp.Toxic.Vol. 18 : 305-308, 1999
- 3) 阿久沢尚士, 赤岩英夫 : 「蛍光検出－高速液体クロマトグラフィーによる DL－ホ  
モアラニン－4－イル(メチル)ホスフィン酸の迅速定量」:分析化学, 46(1) :69-74,  
1997.
- 4) 小山完二、幸田幸直、阿久沢尚士、小山恭子、後藤勝年 : 「グルホシネートの薬物  
動態－ウサギを用いた基礎研究－」 : 日本救急医学会雑誌 9 卷 10 号 : 566-567,  
1998
- 5) Ebert E, Leist KH, Mayer D : Summary of safety evaluation toxicity studies of  
glufosinate ammonium : Fd Chem. Toxic. Vol. 28 : 339-349, 1990
- 6) 小山完二 : 「グルホシネートを主成分とする除草剤による中毒」 : 医学のあゆみ,  
185 : 192-193, 1998.