

〔川崎医療福祉学会ニュース〕

## 川崎医療福祉学会 第34回研究集会（講演会）

日時：平成20年6月11日（水）14：00～

場所：川崎医療福祉大学 10階 大会議室

### 剖検例を基盤とした医療・福祉への 中毒病理学的アプローチに関する戦略研究

川崎医療福祉大学 医療福祉学部 医療福祉学科 教授 守屋 文夫

#### 講演要旨

##### はじめに

演者は、今日まで法医解剖例を基盤とした中毒病理学的研究を主要研究プロジェクトとして展開してきた。法医解剖実務における中毒病理学的所見は、法医診断すなわち死因の究明に必須のものであると同時に、様々な臨床診断への応用やその方法の開発、救急医療の向上や工夫、および福祉の向上に資するという側面を併せ持っている。本講演では、1) 腹膜炎、敗血症とアルコール発酵、2) 覚せい剤濫用と頭蓋内出血、3) 頭蓋内血腫の薬物濃度と出血時期、4) 心肺蘇生法（CPR）実施時における使用リドカインの体内分布と病態、5) 脳と血液の薬物濃度による脳死時期の検証、6) 高齢者の火災被害と喫煙、および7) 自殺と喫煙を取り上げ、それらの研究成果の概要を紹介する。

##### 腹膜炎、敗血症とアルコール発酵

事例：40歳代の男性。飲酒後4時間ほど経過して路上で友人と喧嘩となり、包丁で右腹部を刺された。開腹手術を受けたが約1日後に出血性ショックで死亡した。腹腔内には血性液が約350ml貯留し、汎発性腹膜炎を発症していた。心臓血のエタノール濃度は0.89-0.97mg/gで、細菌によるアルコール発酵の指標となるn-プロパノールは不検出であった。一方、腹腔内貯留血性液では、高度腐敗過程で産生される量に匹敵するn-プロパノール（0.079mg/g）が検出され、エタノール濃度も2.45mg/gと高く、生前から細菌によるアルコール発酵があったことが強く示唆された。

そこで、ラットを用いてその腸管を傷つけ、腹腔内にグルコースを添加した血液または生理食塩液を添加した血液を注入した状態で腹膜炎を発症させた。その結果、グルコースを添加したラットでは、生存中に多量のエタノールとn-プロパノールが産生され、グルコース投与下での腹膜炎発症時には著明なアルコール発酵が起こりうることを確認した。

また、腐敗がほとんど認められなかった非飲酒者剖検例を医療処置群と非医療処置群に分け、それらの血中エタノール濃度を比較してみたところ、医療処置群では、飲酒検知の観点から無視できない量すなわち0.1mg/g以上のエタノールが検出される症例（最高0.22mg/g）が認められた。それらはすべて重度の外傷による敗血症患者であった。

以上のことから、非飲酒者という前提はあるが、アルコール分析による腹膜炎や敗血症の化学的検証の可能性が示唆された。

##### 覚せい剤濫用と頭蓋内出血

事例1：40歳代の男性。某ホテルに一人でチェックインした。2日後の朝になっても応答がないのでホテルの従業員が部屋に行ったところ、ベッド上でうつ伏せ状態で死亡していた。体格は良好であった。体前面に死斑が強く出現し、右の肘窩には新旧の注射痕が認められた。肺はうっ血水腫状であった。脳は1.67kgと重く、著しく浮腫状であった。側脳室内、中脳水道内および第4脳室内に多量の軟凝血が認められた。尿の薬毒物検

査により、覚せい剤メタンフェタミンとその代謝物のアンフェタミンの存在が確認された。血中メタンフェタミン濃度は、典型的な中毒死を引き起こすレベルの1/10程度であった。血液中からアンフェタミンは検出されず、死亡までの経過が速やかであったことが示唆された。

事例2：20歳代、産褥期の女性。出産5日目に退院し、その日の午後10時ごろ児をつれて某ホテルに夫婦でチェックインした。夫から覚せい剤30-40mgと注射器を受け取り、午後11時から翌日午前1時の間に2回に分けて自己注射した。2回目の注射の約20分後に激しい頭痛に襲われて意識不明となった。夫は妻を部屋に残してチェックアウトした。その約8時間後にホテルの従業員が部屋を訪れたところ仰臥位で死亡していた。児はベッド上に放置された状態だった。死者の体格は良好で、右の肘窩には出血を伴う新しい注射痕が認められた。心臓内には豚脂様凝塊が認められた。脳は1.2kgで、くも膜下の広範囲に強い出血が認められた。脳動脈瘤や脳動静脈奇形などの異常はなかった。脳実質や脳室内に出血は認められなかった。心臓血からメタンフェタミンが検出されたがアンフェタミンは検出されず、死亡するまでの時間経過は比較的短かったと推定された。血中メタンフェタミン濃度は、典型的な中毒死を引き起こすレベルの数分の1程度であった。

事例1では、覚せい剤使用状況の詳細は不明であったが、長期濫用者であることは明白であった。事例2の死者は、妊娠してから覚せい剤の濫用を始め、死亡するまでに10回程度使用していた。両者に共通していることは、過去に複数回の使用歴があり、今回たまたま頭蓋内出血を来したということである。覚せい剤による頭蓋内出血は、脳動脈が覚せい剤の直接作用により中膜平滑筋の急性の炎症を来して脆弱となり、これに覚せい剤によって遊離されたカテコールアミンによる血圧上昇が加わって破綻するために生じると考えられる。したがって、救急医療の現場では、若年者の予期しない頭蓋内出血例の場合には一応覚せい剤の使用を疑ってみることが必要である。

#### 頭蓋内血腫の薬物濃度と出血時期

血腫が形成される前に摂取されていた薬毒物の血液と血腫における濃度を示す。事例1：硬膜下出血後数時間で亡くなった女性。フェニルプロパノールアミンが心臓血から $0.132\mu\text{g}/\text{ml}$ 、血腫から $0.283\mu\text{g}/\text{ml}$ 検出された。血腫が心臓血に比してかなり高い値を示した。事例2：硬膜下出血後約10時間で死亡した男性。飲酒に由来するエタノールが血腫から $0.33\text{mg}/\text{g}$ 検出されたが、心臓血からは全く検出されなかった。事例3：硬膜下出血後約57時間で死亡した女性。検出されたフェノバルビタールは血中からの消失がきわめて遅いため、死亡するまでにかかなりの時間経過があったものの血腫中濃度( $5.31\mu\text{g}/\text{g}$ )が心臓血中濃度( $5.01\mu\text{g}/\text{ml}$ )より僅かに高い値を示す程度であった。事例4：シンナー吸引後に頭部外傷により硬膜外出血を来しその約47時間後に死亡した男性。トルエン濃度は、血腫( $3.08\mu\text{g}/\text{g}$ )が心臓血( $0.33\mu\text{g}/\text{ml}$ )の約10倍高い値を示した。事例5：硬膜下出血後約65時間で死亡した男性。飲酒に由来するエタノールが血腫から $0.49\text{mg}/\text{g}$ 検出されたが、心臓血からは全く検出されなかった。血腫が形成される前に摂取された薬毒物の血腫への残留が実証された。

次に、初期の血腫が形成された後に治療目的で投与された薬物の血液と血腫における濃度を示す。事例1：亡くなる19時間前と11時間前にジアゼパムが投与された硬膜下出血の男性。ジアゼパムは心臓血から $0.138\mu\text{g}/\text{ml}$ 検出されたが、血腫からは全く検出されなかった。事例2：約38時間の生存中にジルチアゼム $50\text{mg}$ が2回投与された硬膜下出血の男性。ジルチアゼムは心臓血から $0.592\mu\text{g}/\text{ml}$ 検出されたが、血腫からは痕跡程度( $0.015\mu\text{g}/\text{g}$ )検出されたのみであった。事例3：死亡する42時間前と23時間前にフェニトインが投与された硬膜下出血の男性。フェニトイン濃度は心臓血で $1.93\mu\text{g}/\text{ml}$ 、血腫で $1.15\mu\text{g}/\text{g}$ であった。薬物投与後の少量の再出血が疑われた。事例4：約64時間の生存中にフェニトインが投与された硬膜下出血の男性。フェニトイン濃度は心臓血で $5.46\mu\text{g}/\text{ml}$ 、血腫で $1.48\mu\text{g}/\text{g}$ であった。薬物投与後の少量の再出血が疑われた。血腫形成後に治療目的で投与された薬物は血腫に移行しにくく、血腫への薬物分布が再出血の証明に利用できることが示唆された。

以上のことから、血腫の薬物濃度は血腫形成時期の検証に有用と思われた。

#### CPR時における使用リドカインの体内分布と病態

本邦では、CPR時の気管内挿管をスムーズに行うために局所麻酔薬のリドカインを含有するキシロカイン<sup>TM</sup>ゼリーが挿管チューブに塗布される。CPRによる心拍の再開が認められなかった場合には、リドカインは気管内から肺の血管を經由して心臓内へと拡散するが、脳、肝臓、腎臓、骨格筋などには分布しない。しかし、心拍が再開しなかった場合でもCPRが長時間に及べば、人工循環によりそれら臓器にもリドカインの分布が認

められることがある。言うまでもなく CPR によって心拍が再開した場合にはリドカインの全身分布が起こる。

救命救急医療例を来院時意識清明または昏睡状態であった患者（グループ A, n=5）、CPR により心拍が再開した来院時心肺停止（CPAOA）患者（グループ B, n=6）、および心拍が再開しなかった CPAOA 患者（グループ C, n=22）の3群に分け、それらのリドカイン濃度の肝/腎比を見たところ、グループ A と B では1未満であり、グループ C では0.1から17と広範囲にわたっていた。また、リドカイン濃度の脳/脳脊髄液比は、グループ A と B では1.2以上、グループ C では1以下であった。したがって、CPR 時の循環動態の検証にはリドカインの脳/脳脊髄液比が有用であり、CPAOA 例の場合にはその比が1以下であれば心拍の再開はなく、1.2以上であれば心拍の再開があったと判断できることがわかった。

生体ではリドカインは速やかにモノエチルグリシンキシリジド（MEGX）に代謝される。心拍非再開時には肝機能が著明に低下しており、リドカインから MEGX は産生されない。一方、心拍再開時には肝機能や生存時間に依存して MEGX がさまざまな程度に産生される。リドカイン使用後に一定時間生存した患者20例の血液における MEGX/リドカイン比を見たところ、0~1.1までと広範囲にわたっていた。同比が0.1以上の症例は肝機能が概ね正常であった患者であり、0.1未満の症例は肝機能がかかり低下していた患者であった。MEGX とリドカインの血中濃度比が心拍再開症例における肝機能の検証評価に有用であることが示唆された。

#### 脳と血液の薬物濃度による脳死時期の検証

事例1：糖尿病性腎症で入院加療中だった60歳代の女性。輸液カテーテルがはずれ、失血により心肺停止となっているところを発見された。直ちに心肺蘇生術が実施されて心拍は再開した。しかし、人工呼吸管理下で10時間後に死亡が確認された。脳はわずかに浮腫状であり、大脳皮質では血管周囲性の出血が散在性に認められた。小脳では顆粒細胞の中等度の脱落とプルキンエ細胞のピクノーシスが認められた。切迫脳死状態であった。気管内挿管に使用されたリドカインの濃度は大脳皮質で $1.23\mu\text{g/g}$ 、間脳で $0.610\mu\text{g/g}$ 、右心血で $0.602\mu\text{g/ml}$ であった。リドカインは、脳への血流が比較的保たれているときに脳内に分布後、脳の血流低下により脳内に留まる一方で気管内から吸収されつづけ、脳以外の体組織に分布したと考えられる。

事例2：急性骨髄性白血病で入院加療中だった70歳代の女性。胸骨穿刺による骨髄採取時に誤って上行大動脈を穿刺貫通され、出血性ショックにより心肺停止となった。直ちに心肺蘇生術が実施されて心拍は再開した。しかし、人工呼吸管理下で66時間後に死亡が確認された。脳は軟化が著明であった。小脳では顆粒細胞の脱落とプルキンエ細胞のピクノーシスが顕著に認められた。脳死状態であった。気管内挿管に使用されたリドカインの濃度は大脳皮質で $0.290\mu\text{g/g}$ 、間脳で $0.955\mu\text{g/g}$ 、小脳で $0.575\mu\text{g/g}$ 、右大腿静脈血で $0.051\mu\text{g/ml}$ であった。リドカインは、脳への血流が比較的保たれているときに脳内に分布後、脳の血流低下により脳内に留まる一方で心停止までの時間が長く、脳以外の体組織からかなり消失したと思われる。

事例3：路上で顔面を殴打されたことによりくも膜下出血を来たして意識不明となった40歳代の男性。CPAOA で病院に搬入され、心肺蘇生術により心拍は再開した。しかし、すでに脳死状態と診断されて144時間後に死亡が確認された。脳は著しく軟化しており、くも膜下出血の原因となった左椎骨動脈の破綻が認められた。気管内挿管に使用されたリドカインは、大脳皮質および小脳からそれぞれ $0.028\mu\text{g/g}$  および $0.024\mu\text{g/g}$  と微量ながら検出された。しかし、右心血からリドカインは全く検出されなかった。リドカインは、頭部外傷により脳への血流が速やかに低下したことから脳内にごくわずかに分布後、脳の血流の完全停止により脳内に止まる一方で心停止までの時間がきわめて長く、脳以外の体組織から完全に消失したと思われる。

非脳死者のリドカイン濃度の脳/血液は $1.84\pm 0.73$  (n=12)、間脳/血液は $2.08\pm 1.16$  (n=4)、小脳/血液比は $1.31\pm 0.42$  (n=2)であった。事例1では死亡までの経過が早く、脳/血液リドカイン比（大脳皮質/血液：2.04、間脳/血液：1.01）は非脳死者と同程度であった。事例2では CPR 実施から心停止までの経過時間が長く、脳/血液リドカイン比（大脳皮質/血液：5.69、間脳/血液：18.7、小脳/血液：11.3）は明らかに非脳死者よりも大きくなっていた。事例3では脳へのリドカインの分布が微量ながら認められたが、心停止までの経過時間がさらに長く心臓血からリドカインが検出されなかったため、脳/血液リドカイン比を求めることができなかった。

今回は切迫脳死者と脳死者におけるリドカインの体内分布のみを示したが、脳と血液の薬物分析結果は脳死に至った時期の検証に有用と考えられる。

### 高齢者の火災被害と喫煙

全焼した家屋火災現場では、その状況から火災の原因を明らかにすることは実際には非常に困難である。遺体も土砂に埋もれてしまい、周囲との識別がつきにくくなっていることも珍しくない。そこで、有用な手段の一つとして遺体におけるニコチンの分析が考えられる。もちろん、遺体内からニコチンが検出されたとしても出火原因をタバコの火の不始末と直接的に結びつけることはできないが、火災原因解明への寄与は大きいものと思われる。

65歳未満の若年群と65歳以上の高齢群について、火災被害者とその他の被害者（火災以外の不慮の事故死者または殺人被害者）のニコチンとその代謝物のコチニンの検出率を見たところ、若年群では火災被害者で62.5%（16例中10例）、その他の被害者で53.3%（45例中24例）と火災被害者が若干高い程度であったのに対し、高齢群では火災被害者で58.8%（34例中20例）、その他の被害者で15.4%（39例中6例）と火災被害者がその他の被害者のほぼ4倍程度高い値を示した。一般に高齢になるにつれて喫煙率は低下するので、高齢火災被害者が若年者と同程度の高喫煙率を示したことは、高齢喫煙者の場合には火災被害に遭う危険性が著しく高まることを物語っていると考えられる。ニコチンの検出でもってタバコが出火原因というわけにはいかないが、多くの高齢火災被害者においてタバコが火災原因であるのも事実かと思われる。したがって、高齢者に対する寝タバコによる火災被害の危険性に関するより一層の啓発運動が必要と思われる。

### 自殺と喫煙

死後変化が軽微な14歳から101歳の死者156例を自殺者と非自殺者に分けたところ、自殺者が30例、非自殺者が126例であった。自殺者のうち喫煙者は19例（63.3%）で、非自殺者では喫煙者は52例（41.3%）であった。死因に関しては、自殺者では火傷死とCO中毒死がほぼ半数を占め、非自殺者では火災関連死が3、4割を占めていた。

喫煙者の血中ニコチン濃度は、自殺者（ $92.6 \pm 45.7 \text{ ng/ml}$ ）が非自殺者（平均 $27.6 \pm 16.4 \text{ ng/ml}$ ）よりも有意に高い値を示した。尿中ニコチン濃度も、ばらつきは大きかったものの自殺者（ $1480 \pm 1920 \text{ ng/ml}$ ）が非自殺者（ $599 \pm 687 \text{ ng/ml}$ ）よりも有意に高い値を示した。代謝物のコチニンもニコチンほど明瞭ではないが、血液、尿ともに平均濃度は自殺者の方が非自殺者に比して有意に高い値を示した。

自殺喫煙群と非自殺喫煙群における飲酒者の割合はともに40%程度であり、両群の血中アルコール濃度もほぼ同程度（自殺喫煙者：平均 $1.48 \text{ mg/ml}$ 、非自殺喫煙者：平均 $1.66 \text{ mg/ml}$ ）を示した。精神疾患患者の割合は両群ともに20%程度であった。

自殺喫煙群と非自殺喫煙群において、それぞれ飲酒者と非飲酒者の血中のニコチンおよびコチニンの濃度を比較したところ、ニコチンに関しては両群ともに有意な差は認められなかったが、代謝物のコチニンに関しては非自殺喫煙群では飲酒者が有意に高い値を示した。これは、飲酒習慣のある人は日ごろから飲酒しながらより多量に喫煙することを表しているものと思われる。また、両群において、それぞれ精神疾患患者と非患者の血中のニコチンおよびコチニンの濃度を比較してみたが、いずれも有意な差は認められなかった。

本研究では、死者の生活様式や経済状態が十分に把握できず非常に限られた条件下での症例・対照試験を行ったもので、今後さらに詳細な検討を要するものの、自殺喫煙者は他の喫煙者に比してきわめて多量に喫煙することが明らかになった。異常に亢進した喫煙が自殺企図切迫状況の一サインとなることが強く示唆された。血中ニコチン濃度が $50 \text{ ng/ml}$ を上回る場合には、極めて強いストレス状態にあると判断してよいのではないかと考えている。