

◀症例報告▶

急性カフェイン中毒の一例

辻 和也, 松本 秀志, 吉田 満春, 小松 俊哉, 坂本 敬, 有井 薫

要旨：カフェインは嗜好品の他，感冒薬や眠気予防として市販されており過剰摂取が容易な状況にある。今回，19歳の男性が自殺企図として市販薬のカフェイン剤（無水カフェイン約8g）を大量摂取した後に気分不良が出現して救急搬送された。服用後1時間以内であったため胃管を挿入して直ちに300mL程の半固形の内容物を吸引した。搬送時に高乳酸血症を認めていたこともあり，入院の上で経過観察とした。経過中に高CK血症を呈し，尿検査では尿ケトン体の強陽性を認めた。カフェイン中毒による影響を考え，搬送時の血中テオフィリン濃度を提出したところ，7.4 $\mu\text{g/mL}$ （基準値10-20 $\mu\text{g/mL}$ ）とテオフィリン製剤の服用歴がない状況下で検出された。その後の経過は良好で，補液による治療で軽快退院した。

キーワード：カフェイン中毒，胃洗浄，高CK血症，尿中ケトン体陽性，低K血症

緒言

一般にカフェインは治療域が広く，重症な中毒は起こりにくいとされているが，大量服用では死亡例もある¹⁾。致死的不整脈や痙攣を伴うことがあるために，重篤なカフェイン中毒を疑った場合，内服早期であれば胃洗浄を，状況によっては血液吸着療法を行うこともあり，集学的治療により救命可能であった症例報告も存在する²⁾。今回，カフェイン中毒を疑う病歴から速やかに胃洗浄を行ったにも関わらず，入院中に高CK血症及び尿ケトン体の陽性が出現した一例を経験した。痙攣や高CK血症，不整脈，尿ケトン体陽性の所見を複合的に認めた際にはカフェイン中毒を鑑別として考慮する必要があると考え文献的考察を含めて報告する。

症例

症例：19歳男性

主訴：悪心

現病歴：17時45分に自宅近所の公園で市販薬のエスタロンモカ12（無水カフェイン100mg/錠）を自殺目的に80錠程度一気に内服した。その後，悪心が出現したために，本人が近くの通行人に通報を依

頼して当院に救急搬送された。

入院時現症：

体温：36.8度，血圧：134/62mmHg，脈拍：100回/分，整，SpO₂：99%（室内気），呼吸数20回/分，意識清明，呼吸音は清，心音は雑音聴取せず。腹部は平坦，軟，腸蠕動音は軽度亢進。全身の皮膚は軽度発汗を認めて，左手関節屈側に自傷痕を多数認める。

入院時検査所見：

血液検査では，血清K：2.2mEq/Lと低K血症，白血球数：11020/ μL と白血球増多を認めた。血液ガス分析ではpH 7.357，pCO₂ 38.5Torr，HCO₃⁻ 21.1mEq/L，BE -3.5mEq/L，Lac 51mg/dL，Na 142mEq/L，Cl 102mEq/Lであり，高乳酸血症に伴うアニオンギャップ開大代謝性アシドーシスと嘔吐に伴う代謝性アルカローシスの合併を認めた。その他の全血球検査及び生化学検査に異常は認めなかった。（表1）

画像所見：胸腹部CT画像検査では明らかな異常所見は指摘できなかった。

臨床経過：

内服から1時間程度での搬送であったことから胃洗浄を行い，経過観察目的に入院とした。しかし第2病日の血液検査で血清CK 2879U/Lと搬送時の血清CK 125U/Lから著増を認めて，38度の発熱も伴った。またWBC 19970/ μL （Neut 95.0%）と悪

化傾向を認めた。食思不振も持続したために維持輸液1000mL/日を並行して経過観察を行った。第3病日に高CK血症に対してのスクリーニングとして提出した尿定性にて尿ケトン体強陽性を偶発的に認めた。血液ガス分析では、pH 7.468, pCO₂ 35.9Torr, HCO₃⁻ 25.7mEq/L, BE 2.6mEq/L, Lac 11mg/dLと高乳酸血症は消失していた。一方で総ケトン体1085μmol/L(基準値131以下), アセト酢酸321μmo/L(基準値55以下), βヒドロキシ酪酸764μmo/L(基準値85以下)とβヒドロキシ酪酸優位の血中ケトン体の上昇を認めた。(表2)テオフィリン中毒に伴う影響と考えた。第5病日には尿ケトン体は弱陽性となり第10病日の尿検査で陰性となった。高CK血症については第3病日に血清CK3888U/Lを最大値として、第10病日には404U/Lまで改善を認めた。(表3)なお、第6病日には食思不振は消失して以後は食事を全量摂取された。なお、入院中に精神科医師の診察を受け、以前に発達障害と診断を受けてメチルフェニデートを服用していた病歴が判明したが、服用後に食思不振が出現したために自己中断されていた。自殺企図をしないことを約束し、退院後の精神科受診を調整した上で、両親の迎いで自宅退院とした。

考察

カフェインはアルカロイドの一種で、プリン環を有するキサンチンの誘導体として知られている。成人では、カフェインは経口摂取後、速やかに大部分が吸収されるが、最高血中濃度到達時間には個人差があり、30~120分とされる³⁾。血中に入ったカフェインは血液脳関門を通過でき、脳を含めて全身に分布するが、抑制性神経伝達物質であるアデノシンの受容体結合を競合的に阻害することで精神運動神経刺激作用を有する⁴⁾。症状としては焦燥感、神経過敏、興奮、不眠、顔面紅潮、悪心、頻尿、頻脈などの症状が認められ、これらのうち5つ以上の症状を満たすものがカフェイン中毒の診断基準として存在する⁵⁾。血中致死濃度は100mg/L以上とされ、致死的な内服量は明確なものはないが、5-10g程度とされる⁶⁾。直接死因としては心室性不整脈が重要であり、カフェインがある程度高い血中濃度に達すると、カフェインには心筋でホスホジエステラーゼ(以下PDE)3を阻害する作用を有するために心筋

表1 入院時の検査所見：主要なものに色付け

●血算		●生化学・その他	
WBC	11020 /μl	AST	23 IU/l
Neut	75.2 %	ALT	25 IU/l
Lym	20.1 %	LDH	238 IU/l
Eo	0.6 %	ALP	210 IU/l
RBC	460×10 ⁴ /μl	T-Bil	0.8 mg/dl
HgB	15.3 g/dl	CPK	125 IU/l
HcT	43.4 %	TP	8.2 g/dl
MCV	94.3 fl	ALB	5.2 g/dl
PLT	28.1×10 ⁴ /μl	BUN	10.6 mg/dl
		Cr	0.80 mg/dl
		Na	142 mEq/l
		K	2.2 mEq/l
		Cl	102 mEq/l
		血糖	165 mg/dl
		LDL-C	77 mg/dl
		TG	28 mg/dl
		HDL-C	94 mg/dl
		テオフィリン	7.4 μg/ml

表2 第3病日の検査所見：主要なものに色付け

●尿検査		●生化学・その他	
ケトン体	(4+)	AST	79 IU/l
WBC	15920 /μl	ALT	27 IU/l
Neut	89.5 %	LDH	329 IU/l
Lym	5.8 %	ALP	169 IU/l
Eo	0.0 %	T-Bil	0.8 mg/dl
RBC	460×10 ⁴ /μl	CPK	3888 IU/l
HgB	13.4 g/dl	TP	7.1 g/dl
HcT	38.3 %	ALB	4.6 g/dl
MCV	93.9 fl	BUN	14.3 mg/dl
PLT	24.6×10 ⁴ /μl	Cr	0.79 mg/dl
		Na	142 mEq/l
		K	3.0 mEq/l
		Cl	103 mEq/l
		血糖	109 mg/dl
		総ケトン体(静脈)	1085 μmol/l
		アセト酢酸	321 μmol/l
		βヒドロキシ酪酸	764 μmol/l

表3 第10病日の退院時検査所見

●尿検査		●生化学・その他	
ケトン体	(-)	AST	25 IU/l
WBC	4150 /μl	ALT	23 IU/l
Neut	54.0 %	LDH	182 IU/l
Lym	32.5 %	ALP	139 IU/l
Eo	4.1 %	T-Bil	0.7 mg/dl
RBC	415×10 ⁴ /μl	CPK	404 IU/l
HgB	13.9 g/dl	TP	6.6 g/dl
HcT	40.3 %	ALB	4.3 g/dl
MCV	97.1 fl	BUN	7.2 mg/dl
PLT	26.9×10 ⁴ /μl	Cr	0.78 mg/dl
		Na	140 mEq/l
		K	4.2 mEq/l
		Cl	103 mEq/l
		CRP	0.12 mg/dl

で cyclic AMP (以下 c-AMP) が増加することで心室性頻脈性不整脈を来すとされる⁷⁾.

カフェインの主要代謝ルート (70~80%) は、肝臓の代謝酵素チトクローム CYP1A2 の働きによる N-3 脱ジメチル化で、パラキサンチン (1,7-ジメチルキサンチン) が約 84% 生じる。他の代謝経路は、N-4 脱メチル化によりテオプロミンに約 12%, N-1 脱メチル化によりテオフィリンに約 4% 代謝される。本症例では内服後、速やかに搬送されて胃洗浄を行うことができたが、それでも、カフェインの代謝にて約 4% 生成されるテオフィリンが搬送時の血中濃度から検出された。これは速やかな体内吸収の報告と代謝経路の報告に矛盾せず、胃洗浄は内服早期が効果的であるために、速やかな病歴聴取と対応が肝要である。

また急性カフェイン中毒は血中カフェイン濃度が低下した後も、カフェイン代謝産物であるテオフィリンやテオプロミンによるキサンチン中毒症状を伴う可能性があるために、テオフィリンをはじめとした代謝産物の除去も重要である。カフェインの分布容積 (volume of distribution; Vd) は 0.6L/kg、蛋白結合率は 36% で⁸⁾、いずれも比較的低値を示すことからカフェイン中毒に対し、血液吸着や血液透析の治療効果は期待できると考えられる。一方、テオフィリンの蛋白結合率は 40-65%、分布容積 0.45L/kg であり、血液透析と比較して血液吸着療法の一つである direct hemoperfusion (以下 DHP) が有効であるとされる⁹⁾ ため、胃洗浄が出来ず、急性カフェイン中毒症状が遷延する症例においては DHP を考慮すべきと考えられる。本患者は痙攣や心室性不整脈を認めず、補液による治療によりバイタルサインは安定したために施行しなかったが、当院搬送後に低 K 血症及び高 CK 血症を認めた。カフェインによる低 K 血症の機序は、ホスホジエステラーゼを阻害し、細胞内の c-AMP を増加させ、Na-K-ATPase を活性化することや利尿作用により尿中 K 排泄が亢進するなどの機序が想定されている¹⁰⁾。高 CK 血症については、原因としてテオフィリンによる横紋筋融解症や低 K 血症性ミオパチー、カフェインによる利尿作用に伴う脱水などを考えたが、尿潜血反応は陰性、低 K 血症に伴う心電図変化がみられなかったことから、脱水の影響が主因と判断し、補液による治療を行った。また尿ケトン体が出現したことについては、カフェインによる PDE 阻害に起

因する c-AMP 濃度上昇作用、プロテインキナーゼ A を介した AMP 活性化プロテインキナーゼのリン酸化によって、ミトコンドリアの増殖を促進する蛋白質 peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator-1 α が活性化される。また、c-AMP の増加によりホルモン感受性リパーゼが活性化して脂肪分解が亢進するとの報告もある¹¹⁾。これらの機序及びカフェイン中毒に伴う食思不振の遷延によりケトン体産生が亢進することで、尿ケトン体が強陽性となったと考えられた。

今回、入院経過で高 CK 血症が出現し、尿ケトン体が強陽性を呈した急性カフェイン中毒の一例を経験した。カフェイン中毒は早期の胃洗浄が有効であり、胃洗浄の適応時間を過ぎた症例においては、特に痙攣や心室性不整脈を認めた際には血液透析や DHP などの治療法も存在する。しかしながら、致死的な転機をたどる症例も少なからず存在するため、急性カフェイン中毒が広く認知されることは重要であり、本症例の様に明確なカフェイン中毒を示唆する病歴がある場合を除いても、痙攣や高 CK 血症、不整脈、低 K 血症、尿ケトン体陽性などの所見を認めた際にはカフェイン中毒を鑑別として考慮する必要があると考え、ここに報告した。

- 1) Mrvos RM, et al.: Massive caffeine ingestion resulting in death. *Vet Hum Toxicol* 31: 571-572, 1989.
- 2) 佐藤孝幸ほか: 致死的大量服用から救命し得た急性カフェイン中毒の2例. *日救急医学会誌* 20: 941-947, 2009.
- 3) J. Blanchard and S.J.A. Sawers: The absolute bioavailability of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 24 (1): 93-98, 1983.
- 4) O Cauli and M Morelli: Caffeine and the dopaminergic system. *Behav Pharmacol*. 16 (2): 63-77, 2005.
- 5) 高橋三郎ほか: DSM-IV -TR 精神疾患の診断, 統計マニュアル, 医学書院, 新改訂版, P228-231, 2004.
- 6) Per Holmgren, et al.: Caffeine fatalities—four case reports. *Forensic Sci Int*. 139 (1): 71-73, 2004.
- 7) Martijn B Katan and Evert Schouten. Caffeine and arrhythmia. *Am J Clin Nutr*. 81 (3): 539-540, 2005.
- 8) 藤芳直彦ほか: PCPS を使用して救命し得たカフェイン中毒の1例. *中毒研究*. 21: 69-73, 2008.
- 9) M W Shannon: Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. *Acad Emerg Med*. 4 (7): 674-678, 1997.
- 10) M J Arnaud: The pharmacology of caffeine. *Prog*

Drug Res.31: 273-313, 1987.

- 11) Sung-Jun Park, et al.: Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. Cell.148: 421-433, 2012.