

怠感から脳症にいたるまでの神経系症状が起こりうる。 4)

(参考)

- ・ 正常値：全血中鉛濃度 $<10 \mu\text{g/dL}$ ($<0.48 \text{ mmol/L}$) 5)
- ・ 労働環境における勧告値 (日本産業衛生学会による) 6)7)
 - 許容濃度 (労働者が1日8時間、週40時間程度、肉体的に激しくない労働強度で有害物質に曝露される場合に、当該有害物質の平均曝露濃度がこの数値以下であればほとんど全ての労働者に健康上の悪い影響がみられないと判断される濃度)
 - 鉛および鉛化合物 (アルキル鉛化合物を除く) 0.1 mg/m^3 7)
- 血液鉛 $40 \mu\text{g/dL}$ 6)
- 血液プロトポルフィリン: $200 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ 赤血球、または $80 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ 血液 (いずれも継続曝露1ヵ月以降) 6)
- 尿デルタアミノレブリン酸: 5 mg/L 6)

0.9. 中毒学的薬理作用

以下の1)、2)に示す機序が主に推定されており、これを含む複数の機序で、あらゆる組織の細胞代謝を阻害して、結果的に多くの器官に作用を及ぼすと考えられている。急性中毒では、中枢神経系への毒性として頭痛、脳症 (譫妄、運動失調、痙攣、昏迷、昏睡) を、消化器系では鉛疝痛とよばれる激しい腹痛、また、血液毒として溶血性貧血、腎毒性としてファンコニ様症候群 (アミノ酸尿症、糖尿、高リン酸血症) を起こす。

4)5)

また、塩化鉛は皮膚に対する刺激性があると考えられている。8)

- 1) 二価の陽イオン (カルシウム、亜鉛) と化学的な性質が類似しているため、生体内で二価の陽イオン (カルシウム、亜鉛) と置換し、これらが関与する代謝系、反応系、特に細胞のエネルギー代謝をコントロールしているミトコンドリアにおける代謝系やセカンドメッセンジャー (二次情報伝達物質) が関与する系に作用して、アポトーシス (細胞死)、神経伝達機能障害を引き起こす。 5)
- 2) 生体内の電子供与体、特にSH基 (スルフヒドリル基) との親和性が強いため、これらに結合して様々な酵素、受容体、構造蛋白に影響を与える。 5)9)
 - ポルフィリン・ヘム生成系の障害により貧血がおこる。
 - 阻害される酵素は δ (デルタ)-アミノレブリン酸脱水酵素 (ALA dehydratase) と鉄導入酵素 (フェロキレターゼ; ferro chelatase) である 10)11)

0.11. 中毒症状

一般には職業的な慢性中毒が多いが、可溶性の鉛塩の誤飲、またはそれらの粉塵やフュームを吸入することにより急性中毒も生ずる。 12)

急性中毒は比較的まれである。事故による多量摂取 (グラム量) や、鉛含有金属の表面の砂吹き工程の他、古い建物や住居の外壁や下地の塗料に鉛を含有する場合で、修繕や解体に伴う研磨・砂吹き・ペンキ落とし・溶接・パイプ切断中に発生する粉塵やエアロゾルに高濃度で曝露した時に起こる。4)

- ・ 重症では1~2日で死亡。死を免れた場合慢性中毒へ移行する。 9)
- ・ 銃撃による負傷後、鉛入りの散弾・銃弾・弾丸が体内に残留していると、数週間から数十年間にわたる潜伏期の後に鉛中毒を起こすこともある。 1)4)
- ・ 急性中毒の初期症状は口渇、金属味がみられ、その後、悪心、腹痛、嘔吐が続く。感覚異常、疼痛、筋力低下等の神経症状もあげられる。溶血による貧血やヘモグロビン尿が認められる。 7)
- ・ 慢性中毒では典型的症状は鉛蒼白、貧血、鉛縁、鉛疝痛、伸筋麻痺、コプロポルフィ

リン尿があげられていたが、最近わが国ではこのような症例はほとんどみられない。胃腸管症状は鉛が胃腸管の平滑筋に作用して食欲不振、腹部不快感、便秘、腹痛などが起こる。末梢神経症状は神経筋症状、手首の伸筋麻痺による下垂手（鉛麻痺）や末梢神経伝導速度の軽度遅延などがある。 7)

- ・臨床症状は小児と成人とで異なることが疫学的に分かっている。 5)
小児では各器官が発達段階にあるため、神経認知機能の欠損、問題行動（注意障害、攻撃性、非行など）の増加、発育阻害、低身長がおこる。 4)

- ・皮膚曝露の場合

湿疹性の皮膚に酢酸鉛溶液を使用すると吸収され中毒がおこるが、他の鉛化合物では報告されていない 2)

- ・予後

各種の臓器障害のうち、肋間神経麻痺の予後が最も悪く、多くは死亡する。鉛脳症の予後がこれについて悪く、死亡することもまれでない。

痙攣、知能低下など半永久的な後遺症を残すことが少なくない。

伸筋麻痺は四肢の麻痺があると予後が悪く、回復までに数ヵ月から数年を要し後遺症を残すこともあるが、通常の筋麻痺は予後が良く 2～3 日で回復することが多い。

疝痛や貧血も改善が早い。 13)

0.12. 治療法

- ・症状がある患者、血中鉛濃度が高い患者（例えば、小児の場合 $70 \mu\text{g/dL}$ 以上）は入院させるべきである。 11)
- ・鉛中毒の場合、X 線診断が重要な役割を果たすことがある。例えば含鉛塗料や含鉛釉薬は腹部 X 線で判明する。 1)
- ・鉛の経口摂取が既知、または疑われる場合には消化管除染（摂取後早期の活性炭投与、腸洗浄）を行う。 4)
- ・消化管内の鉛含有異物が消化管除染によって除去されず、血中鉛濃度のモニタリングにて鉛の吸収が進行していると考えられる場合、内視鏡的または外科的な除去を考える。 4)
- ・鉛を含む散弾・銃弾・弾丸などが関節付近または滑液中にあり、血中鉛濃度が高い、あるいは鉛動員試験が陽性の場合には外科的摘出術の適応となる。しかし、手術後血中鉛濃度が上昇し、症状が急性増悪することがまれでなく、死亡例さえ報告されている。
これを防ぐため、手術前にキレート療法をしておくのがすすめられている。
また銃弾を取り出すだけでなく、滑液や仮性嚢胞中の液を周囲に撒散させないように吸引除去することが重要である。 1)
銃撃による負傷後に鉛破片の外科的除去が遅れた場合、その後 1 年間にわたり鉛の粒子の移動や全身的吸収に対する周期的なモニタリングを行うべきである。 4)

(1) 基本的処置

治療に際して最も重要なことは、鉛への曝露を最小限にとどめることであり 5)、状況に応じて経口摂取の場合は以下の基本的処置の施行を考慮、選択する。

- A. 催吐
- B. 胃洗浄
- C. 保護剤として卵白やミルクの投与

D. 活性炭、下剤の投与

- ・活性炭：鉛化合物の吸収を阻止する効果はほとんど無いとする意見もあるが、急性の経口摂取、あるいは胃内に X 線不透過性の物質を認める場合は投与を勧める。 11)
- ・下剤：硫酸マグネシウム (30 g→水 200 mL) 9)
小児 250 mg/kg(最大 1 g) 14)
不溶性の硫酸塩を形成させる目的と下剤の両面効果がある。 9)

E. 腸洗浄：消化管内に X 線不透過性の物質を認める場合は施行を考慮する。 11)

(2) 対症療法

- A. 鉛痙痛に対して：10%グルコン酸カルシウム(カルチコール(R)注射 10 mL)
または 塩化カルシウム注 10%20 mL 静注 15)
(鉛を骨に沈着させて毒性を軽減する) 15)
硫酸アトロピンや鎮痙剤の投与

B. 検査

- ・血中鉛濃度：静脈血を用いて全血中の鉛濃度を原子吸光分析法か陽極溶出法で測定する。 1)
キレート剤を用いた場合一時的な減少であることが多いので投与中止後も長期間経過観察することが必要。
- ・末梢血球中の δ -アミノレブリン酸脱水素酵素(ALA dehydratase)値：もっとも鋭敏な指標となる。血中鉛濃度が $40 \mu\text{g/dL}$ 以下でも活性低下を示す。1)
- ・赤血球プロトポルフィリン値：血中鉛濃度が $40\sim 80 \mu\text{g/dL}$ の範囲でこれと平行して増加する。
- ・小児の場合、血中鉛濃度が $25 \mu\text{g/dL}$ 以上で、赤血球プロトポルフィリン $35 \mu\text{g/dL}$ 以上であれば、鉛中毒と見なしている。
- ・鉛動員試験 16)
体内の可動員鉛量(chelatableまたは active lead)を推定することができる。
方法：CaNa₂ EDTA 20 mg/kgまたは成人の場合 1 g を、5%ブドウ糖液に溶解して 1 時間かけて点滴静注し、12 時間後に同量繰り返し投与する。
24 時間尿中の鉛濃度(総鉛排出量)を測定する。
正常値：37~172 $\mu\text{g}/24$ 時間

(3) 特異的治療法

[キレート療法]

- ・キレート療法の選択は、患者年齢、血中鉛濃度、臨床症状によって異なる。
- ・鉛中毒に使用されるキレート剤のうち、日本で 2013 年 3 月現在、医薬品として販売されているのは BAL(筋注製剤)、CaNa₂ EDTA(静注、経口製剤)、ペニシラミン(経口製剤)である。
- ・ペニシラミン(製品名：メタルカプターゼ(R) 大正製薬)については、アメリカ小児科学会(American Academy of Pediatrics)は、小児の鉛中毒において DMSA と CaNa₂ EDTA のいずれに対しても容認できない副作用が出現し、なおかつキレート療法の継続が重要と判断される症例に限り、ペニシラミンの使用を勧めている。 5)
- ・アメリカ小児科学会、アメリカ疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention : CDC)等が提唱するキレート剤投与方法をもとに、書籍「Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 9th Ed.」および米国中毒情報データベース「POISINDEX(R)」に記載のキレート療法ガイドラインは以下のとおり。 5)11)

< 成人 >

臨床症状、 標準的な血中鉛濃度 (BLL)	投与量・投与方法
脳症	BAL * 75 mg/m ² を 4 時間ごと (450 mg/m ² /日) に 5 日間筋注。
	CaNa ₂ EDTA ** 2 回目の BAL 筋注に続いて (1 回目の BAL 筋注から 4 時間後に) 1500 mg/m ² /日を 5 日間持続点滴、あるいは 2-4 回/日に分けて 5 日間静注。
脳症を疑わせる症状あり、 または BLL > 100 μg/dL	BAL * 50-75 mg/m ² を 4 時間ごと (300-450 mg/m ² /日) に 3-5 日間筋注 (投与量、投与期間は血中鉛濃度や臨床症状に応じて調節すること)。
	CaNa ₂ EDTA ** 2 回目の BAL 筋注に続いて (1 回目の BAL 筋注から 4 時間後に) 1000-1500 mg/m ² /日を 5 日間持続点滴、あるいは 2-4 回/日に分けて 5 日間静注。 注: 投与開始前、投与開始後 3 日目と 5 日目に、CT スキャン、血液検査、血中鉛濃度の測定を行なうこと。
軽度の症状、または BLL 70-100 μg/dL	DMSA *** 350 mg/m ² を 8 時間ごと (1050 mg/m ² /日) に 5 日間経口投与し、続いて 350 mg/m ² を 12 時間ごと (700 mg/m ² /日) に 14 日間経口投与。 注: 投与前、投与開始後 7 日目と 21 日目に、血液検査、血中鉛濃度の測定を行なうこと。
	無症状で、なおかつ BLL < 70 μg/dL

< 小児 >

臨床症状、 標準的な血中鉛濃度 (BLL)	投与量・投与方法
脳症	BAL * 75 mg/m ² を 4 時間ごと (450 mg/m ² /日) に 5 日間筋注。
	CaNa ₂ EDTA ** 2 回目の BAL 筋注に続いて (1 回目の BAL 筋注から 4 時間後に) 1500 mg/m ² /日を 5 日間持続点滴、あるいは 2-4 回/日に分けて 5 日間静注。 注: 投与開始前、投与開始後 3 日目と 5 日目に、腹部 X 線検査、CT スキャン、血液検査、血中鉛濃度の測定を行なうこと。

BAL *

50-75 mg/m²を4時間ごと(300-450 mg/m²/日)に3-5日間筋注(投与量、投与期間は血中鉛濃度や臨床症状に応じて調節すること)。

脳症を伴わない症状あり、
または
BLL >69 μg/dL

CaNa₂ EDTA **

2回目のBAL筋注に続いて(1回目のBAL筋注から4時間後に)1000-1500 mg/m²/日を5日間持続点滴、あるいは2-4回/日に分けて5日間静注。

注：投与開始前、投与開始後3日目と5日目に、腹部X線検査、血液検査、血中鉛濃度の測定を行なうこと。

DMSA ***

350 mg/m²を8時間ごと(1050 mg/m²/日)に5日間経口投与し、続いて350 mg/m²を12時間ごと(700 mg/m²/日)に14日間経口投与。

無症状で BLL 45-69 μg/dL

あるいは、CaNa₂ EDTA **

1000 mg/m²/日を5日間持続点滴、あるいは2-4回/日に分けて5日間静注。

注：投与開始前、投与開始後3日目と5日目に、腹部X線検査、血液検査、血中鉛濃度の測定を行なうこと。

無症状で BLL 20-44 μg/dL

ルーチンのキレート療法は不要であるが、体内の鉛量を減少させるための試み(曝露環境を取り除く、食事で鉄やカルシウム、ビタミンCを多く摂取する等)は必要である。
DMSAを使用する場合の投与量・投与方法は上段と同じ。

無症状で BLL <20 μg/dL

ルーチンのキレート療法は不要であるが、体内の鉛量を減少させるための試み(曝露環境を取り除く、食事で鉄やカルシウム、ビタミンCを多く摂取する等)は必要である。

*BAL：450 mg/m²/日は、～24 mg/kg/日に相当。300 mg/m²/日は、～18 mg/kg/日に相当。

**CaNa₂ EDTA：1000 mg/m²/日は、～25-50 mg/kg/日に相当。1500 mg/m²/日は、～50-75 mg/kg/日に相当。

***DMSA：350 mg/m²は、～10 mg/kgに相当。

1) BAL (一般名：ジメルカプロール(dimercaprol))

- ・製品名：バル(R)筋注 100 mg「第一三共」；1アンプル中 100 mg 含有
- ・バル(R)筋注 100 mg「第一三共」に記載の【用法・用量】 17)

ジメルカプロールとして、通常成人1回2.5 mg/kgを第1日目は6時間間隔で4回筋注する。第2日目以降6日間は毎日1回2.5 mg/kgを筋注する。

重症緊急を要する中毒症状の場合、1回2.5 mg/kgを最初の2日間は4時間ごとに1日6回、3日目には1日4回、以降、10日間あるいは回復するまで毎日2回筋注する。

年齢、症状により適宜増減する。

- ・使用上の注意

禁忌：肝障害、腎障害のある患者では、投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。 17)

理由：ジメルカプロール-金属複合体の腎臓からの排泄が遅延することがあるため 17)

一般的注意：

ピーナツやピーナツ製品にアレルギーを示す患者では使用しない。ジメルカプロール注射液はジメルカプロールをラッカセイ油に溶解した製剤であるため。18)

ジメルカプロールと金属の錯体は酸性尿中では不安定で容易に解離し、遊離した金属が腎組織を障害するため、治療中は腎臓を保護するために尿をアルカリ性に保つようにする。 17)19)

2) CaNa₂ EDTA (一般名：エデト酸カルシウム二ナトリウム)

・製品名：ブライアン点滴静注 1 g (日新製薬) ; 1 アンプル中 1000 mg 含有
ブライアン錠 500 mg (日新製薬)

・ブライアン点滴静注 1 g、ブライアン錠 500 mg に記載の【用法・用量】

[静注] 通常成人 1 回 1 g を 250～500 mL の 5%ブドウ糖注射液または生理食塩液で希釈して約 1 時間かけて点滴静注する。最初の 5 日間は 1 日 2 回、その後必要があれば 2 日間休薬して更に 5 日間点滴静注する。小児は体重 15 kg あたり 0.5 g 以下、1 日 2 回点滴静注する。ただし、15 kg あたり 1 日 1 g 以下であること。 20)

[内服] 通常成人 1 日 1～2 g を 2～3 回に分けて、食後 30 分以上経過してから経口投与する。最初 5～7 日間服用し、その後 3～7 日間休薬期をおきこれを 1クールとし、必要あれば、これを繰り返し行う。

なお、年齢、症状により適宜増減する。 20)

・使用上の注意

腎機能障害のある患者には慎重に投与する(本剤は腎臓から排泄される) 20)
本剤は亜鉛をキレートするので、血清亜鉛が正常値に戻るまでの間、本剤治療後に亜鉛を投与する。 11)

本剤は鉄をキレートするので、鉄貯蔵量、フェリチオンが少ない場合は、本剤治療後に鉄剤を投与する。 11)

他のイオン喪失や心不整脈を起こすことがある。 11)

脳症の患者に投与すると脳浮腫が悪化する恐れがあるので、ジメルカプロールの投与 4 時間後に本剤を投与する。11)

3) ペニシラミン

・適用基準

重症鉛中毒においては、他の静注キレート剤(BAL(一般名;ジメルカプロール(dimercaprol))やCaNa₂EDTA(一般名;エデト酸カルシウム二ナトリウム)等)による初期治療後の補助的治療剤、もしくは無症状で血中濃度が中等度(40～60 μg/dL以上)に上昇している患者に対しては第一選択薬としての位置づけが考えられる。 21)

・製品名 (2012年10月現在)

メタルカプターゼ(R)カプセル 50 mg, 100 mg, 200 mg (大正製薬株式会社)

1カプセル中に各々、ペニシラミン 50 mg, 100 mg, 200 mg を含有する。

・用法・用量

a)メタルカプターゼ(R)カプセルの用法・用量

成人：通常、ペニシラミンとして 1 日 1,000 mg を食前空腹時に数回に分けて経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に

応じて、一般に1日量600～1,400 mgの範囲で増減し、また投与方法についても、連日投与、間歇投与、漸増投与方法など症例ごとに用法および用量を決定する。 21)

小児：通常、ペニシラミンとして1日20～30 mg/kgを食前空腹時に数回に分けて経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。ただし、1日量は、成人の標準用量(1日1,000 mg)を上限とする。 21)

・使用上の注意

ペニシリン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者では、アレルギー反応が起こることがある。 21)

無顆粒球症等の重篤な血液障害等が起こることがあるので、以下の点に特に留意する。 21)

血液障害のある患者、腎障害のある患者、SLE(全身性エリテマトーデス)の患者、成長期の小児で結合組織の代謝障害のある患者、妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳婦には原則として投与を避けること。 21)

効果が得られるためには、排泄するための十分な尿量が必要であるため、投与前に必ずクレアチニン等の腎機能検査を実施すること。また、投与中も定期的(1～2週間に1回)に検査を行ない、腎機能の低下が認められた場合には、血液透析の併用を考慮すること。 21)

副作用発現頻度は用量依存的に上昇する可能性があり、また重篤な副作用報告があるため、投与は治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみとし、漫然と投与しないこと。 21)

[排泄促進]

1) 血液透析：ジメルカプロール、エデト酸カルシウム二ナトリウム、およびこれらと鉛の錯体(鉛とキレート剤が結合した化合物)は、腎毒性があるため、腎機能が低下している場合や治療中に腎機能低下を認めたら、血液透析を併用して鉛との錯体を除去する。 18)19)

0.15. その他

1) 初期隔離

該当情報なし 22)

16. 参考資料

- 1) 内藤裕史：中外医薬 シリーズ中毒の救急処置：MEDICAL CHUGAI
- 2) LEAD. POISINDEX Toxicologic Management vol.66：1974-1990
- 3) Lyons JD, Filston HC.：Lead intoxication from a pellet entrapped in the appendix of a child: treatment considerations. J Pediatr Surg. 1994;29:1618-20.
- 4) Michael J. Kosnett:89章 鉛.内藤裕史監訳,化学物質毒性ハンドブック 臨床編 第2巻 (Clinical Toxicology (WB Saunders, 2001)).丸善,東京,2003,pp856-869.
- 5) Fred M. Henretig:Chapter94 Lead. Lewis S. Nelson, Neal A. Lewin, Mary Ann Howland, Robert S. Hoffman, Lewis R. Goldfrank, Neal E. Flomenbaum, Goldfrank's Toxicologic Emergencies 9th edition..9th. McGRAW-HILL, New York, 2011, pp1266-1283.
- 6) 吉永 淳：日本人小児の鉛曝露とその健康リスクに関する調査研究成果報告書(研究期間：平成20年度～平成22年度)。内閣府 食品安全委員会 食品健康影響評価技

- 術研究(研究課題番号:0801). 食品安全総合情報システム. <http://www.fsc.go.jp/fsciis/technicalResearch/show/cho99920090801>, (参照: 2013-01-08)
- 7) 独立行政法人産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センター: 詳細リスク評価書 鉛 平成16年度完了 暫定版. CRM-化学物質リスク管理研究センター 詳細リスク評価書シリーズ全評価物質暫定公開版. http://unit.aist.go.jp/riss/crm/mainmenu/zantei_0.4/Pb_0.4.pdf, (参照 2012-01-08)
 - 8) 後藤 稠ら: 鉛. 産業中毒便覧(増補版): 医歯薬出版, 1981: 303~327
 - 9) 大垣市民病院: 鉛化合物. 急性中毒情報ファイル: 廣川書店, 1988: 214
 - 10) 金属中毒学: 医歯薬出版株式会社, 1983.
 - 11) LEAD (Last Modified: August 15, 2012). In: POISINDEX(R) System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 11/15/2012).
 - 12) 月刊薬事 VOL. 22, No. 3 (1980)
 - 13) 鉛中毒. 中毒: メディカル葵出版, 1985: 145~153
 - 14) CLINICAL MANAGEMENT OF POISONING AND DRUG OVERDOSE: SAUNDERS, 1983
 - 15) 救急医学 特集 中毒 VOL. 3 NO. 10: へるす出版, 1979
 - 16) 田島裕: δ アミノレブリン酸脱水酵素(ALAD), 日本臨床 57(1999年増刊号) 広範囲 血液 尿化学検査 免疫学的検査 2 その数値をどう読むか. 57. 日本臨床社, 1999, pp345-348.
 - 17) 第一三共株式会社: インタビューフォーム バル(R)筋注 100 mg「第一三共」(2012年6月改訂 第7版).
 - 18) 内藤裕史: 中毒百科, 南山堂. 2nd. 2001
 - 19) 藤原元始, 他監訳: グッドマン & ギルマン薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床, 廣川書店, 1999
 - 20) 日新製薬株式会社: 添付文書 ブライアン錠 500 mg(2009年8月改訂 第5版)/ブライアン点滴静注 1 g(2008年12月改訂 第4版).
 - 21) 大正製薬株式会社: インタビューフォーム メタルカプターゼ(R)カプセル 50 mg、100 mg、200 mg(2010年9月改訂 第8版).
 - 22) Emergency Response Guidebook 2012.
<http://www.phmsa.dot.gov/staticfiles/PHMSA/DownloadableFiles/Files/Hazmat/ERG2012.pdf>, (参照: 2013-03-31)

17. 作成日

20130331

ID 027700_0102_a

硫酸銅 概要版

0. 概要

硫酸銅は腐食性があり、重症の場合は、吐血、消化管出血、血圧低下、溶血、黄疸が出現し、数日後に難治性のショック、腎不全、昏睡となることもある。メトヘモグロビン血症、横紋筋融解の報告もある。死亡は早期にはショック、後には肝不全または(及び)腎不全に起因する。

治療は消化管除染、対症療法と特異的な治療のキレート療法を必要に応じて行う。キレート療法の有効性に関する研究は限られているが、日本で医薬品として銅中毒に適用が認められているのは、BAL(筋注製剤)とペニシラミン(経口製剤)である。銅中毒の初期治療ではBALの筋注が選択されることが多く、嘔吐や消化管障害がある患者に適している。

0.8. 毒性

[ヒト中毒量]

1) 経口

- ・ 15 mg : 消化器症状が生じることがある。 1)2)
- ・ 250 mg : 催吐剤として使用されていたことがあり、催吐率は98%で、2~10回繰り返して吐く。1)3)
嘔吐は経口摂取後15分以内に生じる。4)

・ 中毒例

18ヵ月男児 : 3 g 摂取して意識障害、急性溶血性貧血、腎尿細管障害を生じた例 1)5)6)

摂取後、嘔吐、嗜眠状態となり、1時間後に牛乳にて胃洗浄を施行された。2日目に急性溶血性貧血、腎尿細管障害を生じたが、5日後に改善した。キレート療法として、初期にBALとCaNa₂EDTA、続いてペニシラミンが投与された。

受診時の血清銅濃度1650 μg/dL、24時間後230 μg/dLであった。

2歳男児 : 硫酸銅飽和水溶液30 mL(硫酸銅10~60 g相当)摂取して腎障害、心電図異常、溶血が出現した例 1)6)7)

摂取後、嘔吐と下痢が出現した。

1時間後に胃洗浄、活性炭投与を施行されるも、徐々に傾眠状態となり、無尿が出現。心電図異常、溶血も出現し、症状の改善がみられないため、腹膜透析(透析液にアルブミンを添加)と、3日目に交換輸血を施行した。22日目に24時間尿量が150 mL以上となり、28日目に退院した。

摂取40時間後の血清中銅濃度は214 μg/dL。血漿交換後の血清銅濃度は119 μg/dLであった。

42歳男性 : 約250 g 経口摂取して血清ビリルビン、肝酵素、CPK値が上昇した例 6)8)

摂取後10分以内に激しい上腹部痛、嘔吐、金属味が出現。90分後の救急搬送時に、洞性頻脈、顕微鏡検査にて血尿が認められた。

BAL 4 mg/kg 単回投与後、嘔吐が軽減したため、活性炭と下剤を投与し、6時間毎にペニシラミン250 mgの経口投与を開始した。

3日以内に血清ビリルビン、肝酵素、CPK値が上昇したが、1週間以内に正常化した。溶血、無尿は出現しなかった。

摂取当日の血清中銅濃度は1423 μg/dL(正常値 : <100 μg/dL)。キレート

療法開始後の 24 時間尿中銅濃度は 8160 $\mu\text{g}/24$ 時間（正常値：15～50 μg ）であった。

[ヒト致死量]

1) 経口

・過去の報告例から成人で 1～数 10 g 程度、おそらく 15 g 前後と思われる。 4)

・死亡例

11 歳女兒：摂取 2 時間後に心停止した例 6)9)

硫酸銅溶液（29 $\mu\text{g}/\text{mL}$ =0.003 w/v%）を誤飲した。直後に激しい腹痛が生じ、嘔吐あり。摂取 2 時間後に心停止、死亡した。

摂取約 1 時間後の血液中銅濃度 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （血清中濃度 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。正常値 0.7～1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。剖検時の血液中濃度 66 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

44 歳女性（胃切除の既往あり）：催吐剤として 2 g 経口投与後、呼吸状態悪化、溶血性貧血、肝・腎不全をきたし、消化管出血により死亡 6)10)

催吐剤として 1 g（10%溶液 10 mL）を 2 回投与したが嘔吐せず、胃洗浄を行った（のちに 3/4 の胃切除の既往が判明）。

約 1 時間後に意識レベル低下、血圧 88/64 mmHg、脈拍 90 回/分、呼吸数 30 回/分となり、溶血性貧血、肝・腎不全をきたして 6 日目に大量の消化管出血のため死亡した。

[その他の毒性]

刺激性：眼刺激性：強い刺激性あり 1)

皮膚刺激性：強い刺激性あり 1)

発癌性：ヒトの発癌性データはない。 1)

ニワトリに 10 mg/kg を非経口的に投与し、内分泌腫瘍を生じた
(NIOSH, 1986) 1)

IARC、NTP では未分類。

遺伝毒性：ラット、ハムスター、マウス等の培養細胞で DNA 損傷、不定期 DNA 合成、DNA 抑制、形態学的な転換、昆虫を用いた系で姉妹染色分体交換、微生物を用いた系で突然変異が認められた。 11)

0.9. 中毒学的薬理作用

銅は遷移金属であり 1 価 (Cu^+) ⇌ 2 価 (Cu^{2+}) の形態をとる。この性質により、生体内のいくつかの重要な代謝酵素を阻害したり、細胞の酸化ストレスを引き起こしたりする。12)

1. スルフヒドリル基 (SH 基) 酸化作用 6)

赤血球など多くの SH 基を持つ細胞膜や酵素において、2 価 (Cu^{2+}) → 1 価 (Cu^+) へ還元されると同時に、SH 基は酸化されてジスルフィド結合 (S-S 結合) を形成する。
→ 赤血球の崩壊 (溶血)、代謝酵素阻害作用

2. 脂質過酸化作用

酸素の存在下で 1 価 (Cu^+) → 2 価 (Cu^{2+}) へと酸化される。同時に酸素 (O_2) はスーパーオキシド (酸素フリーラジカル; O_2^-) へと還元され、スーパーオキシドが細胞の脂質を過酸化する。 6)12)

→ 細胞の酸化ストレス

上記 1、2 の作用に基づく中毒学的作用は以下のとおり。

(1) 溶血作用

(2) 肝・腎障害

(3) 皮膚・粘膜刺激作用 13)

(4) 催吐作用

0.11. 中毒症状

[経口]

- ・通常 15 分から 1 時間以内に腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、唾液分泌亢進、金属味等が出現する。 1)
- ・硫酸銅は腐食性があり、消化管に腐食、壊死を生じ、穿孔することもある。 1)
- ・重症の場合は、吐血、消化管出血、血圧低下、溶血、黄疸が出現し、数日後に難治性のショック、腎不全、昏睡となることもある。メトヘモグロビン血症、横紋筋融解の報告もある。 1)
- ・死亡は早期にはショック、後には肝不全または(及び)腎不全に起因する。 2)
- ・ショックの原因は硫酸銅による心筋抑制、循環血液量減少(hypovolemia)が考えられる。 14)
- ・硫酸銅 2～100 g 経口摂取後に腎不全となり血液透析を施行した 19 人中全員に消化器系症状(7 人が出血)、9 人(47%)に血管内溶血、8 人(42%)にメトヘモグロビン血症、11 人(58%)に黄疸が出現し、7 人(呼吸不全と感染 6 人、肝性脳症 1 人)が死亡した報告がある。 15)

[吸入]

- 金属フューム熱:加熱により刺激性の有毒なガスが生じ、呼吸器系を刺激する。 1)
銅は沸点が高く、フュームも出しにくい金属であるが、ときにみられる。 16)
- 肺内銅沈着、珪肺様組織学的変化:ボルドー液(1～2%硫酸銅を消石灰で中和)を慢性的に吸入したブドウ畑労働者で認められたが、カルシウムの関与については明らかではない。 17)

[眼に入った場合]

- 結晶または液体が眼に入ると、一過性の炎症、結膜炎、角膜の変色 1)
- 結膜中に残存する粒子により、壊死、角膜混濁、眼球癒着 1)
- 角膜の潰瘍化、組織破壊、混濁も報告されている。 1)

[皮膚についた場合]

- 強い刺激性があり、接触性皮膚炎を起こす。 1)
- 損傷皮膚からは吸収され、全身的な中毒を起こすことがある。 1)

0.12. 治療法

* 経口の場合

(1) 基本的処置

A. 希釈:牛乳または水 1)

B. 催吐:禁忌

銅化合物を摂取した患者の多くは摂取後早期に自ら嘔吐する(18)ため、催吐の必要はない。

また、粘膜腐食作用のある銅化合物を摂取した場合は、粘膜傷害を増悪させるため勧められない。(18)

(硫酸銅は強刺激性(strong irritant)であり(19)、消化管出血を起こすことが報告されている(18)。また、10%以上で腐食作用があるといわれる(3)。

C. 胃内容物の経鼻管による吸引除去

大量摂取で摂取後早期の場合、細く軟らかい経鼻管を用いて胃内容物を吸引することにより、吸収を防ぐことができる。有益性(接触時間を短縮できる、吸収を防ぎ全身症状を軽減できる)がリスク(嘔吐を誘発する、穿孔や誤嚥の危険がある)を上回ると判断される場合は施行してよい。 6)

D. 胃洗浄

- ・硫酸銅は10%以上で粘膜腐食作用があり、この場合には、胃洗浄による消化管穿孔の危険性があるため基本的には勧められない。ただし、有益性(接触時間を短縮できる、吸収を防ぎ全身症状を軽減できる)がリスク(嘔吐を誘発する、穿孔や誤嚥の危険がある)を上回ると判断される場合は施行してよい。18)
- (硫酸銅は強刺激性 (strong irritant) であり 19)、消化管出血を起こすことが報告されている 18)。また、10%以上で腐食作用があるといわれる 3)。
- ・嘔吐がある場合には、胃洗浄は不必要との記載もある。 2)20)
- ・硫酸銅約30~40g服用後、胃粘膜面に強固に付着し、開腹、胃切開による洗浄を行った報告もある。 21)

E. 活性炭投与

効果は不明である。 12)

硫酸銅は消化管穿孔など重篤な粘膜障害を起こす可能性があり、活性炭投与によって起こる嘔吐は消化管の損傷を増悪させるかもしれない。また、活性炭は内視鏡検査の妨げとなる。 6)12)

(2) 対症療法

A. 腐食性障害

摂取量が多い、または喘鳴、嚥下困難、流涎がある場合、消化管障害を評価するために内視鏡検査を行う。 1)4)

24時間以内に食道、胃、十二指腸の内視鏡検査を施行。

びらんが認められた場合は、10~20日後にバリウムの服用または食道造影を考慮する。

アルカリに準じた処置を行う。

B. 血圧低下 1)

輸液、トレンドレンプルグ位。

以上で効果のない場合は昇圧剤を使用。

C. 横紋筋融解 1)

体液、腎機能を確認

炭酸水素ナトリウム、利尿剤(フロセミド、マンニトール)の投与

D. メトヘモグロビン血症：メチレンブルーの投与 1)

・禁忌：

G-6-P 脱水素酵素欠乏患者 6)、メチレンブルーに対する過敏症患者 6)

E. 検査

症状が出現した場合は血中銅濃度の測定 1)

血算、腎機能、肝機能をモニター(症状消失まで毎日行う) 1)

体液、電解質バランスを厳重にモニター 1)

チアノーゼのある患者では血中メトヘモグロビン量のモニター 1)

(3) 特異的治療法

1. キレート療法

- ・硫酸銅での臨床使用例は少なく、ウイルソン病等の慢性銅中毒や動物実験では有効とされている。 1)22)

- ・症状が出現している場合は推奨される。 6)
- ・症状が出現していない場合は臨床検査値等より考慮する。 6)
- ・銅中毒のキレート剤には、BAL、ペニシラミン、CaNa₂ EDTA、DMPSがあるが 6)
日本で2013年3月現在、銅中毒に対する使用が認められているのは、BAL(筋注製剤) 23) とペニシラミン(経口製剤) 24) のみである。
- ・銅中毒の初期治療としてBALの筋注が選択されることが多く、嘔吐や消化管障害がある患者に適している。 8)12)
- ・慢性銅中毒(ウイルソン病)ではペニシラミンを使用する。 1)3)

1) BAL (一般名; ジメルカプロール(dimercaprol))

- ・製品名: バル(R)筋注 100 mg[第一三共]; 1アンプル中 100 mg 含有
- ・用法・用量 23)
ジメルカプロールとして、通常成人1回 2.5 mg/kgを第1日目は6時間間隔で4回筋注する。第2日目以降6日間は毎日1回 2.5 mg/kgを筋注する。
重症緊急を要する中毒症状の場合、1回 2.5 mg/kgを最初の2日間は4時間ごとに1日6回、3日目には1日4回、以降、10日間あるいは回復するまで毎日2回筋注する。
年齢、症状により適宜増減する。
- ・使用上の注意

禁忌: 肝障害、腎障害のある患者では、投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。 23)

理由: ジメルカプロール-金属複合体の腎臓からの排泄が遅延することがあるため 23)

一般的注意:

ピーナツやピーナツ製品にアレルギーを示す患者では使用しない。ジメルカプロール注射液はジメルカプロールをラッカセイ油に溶解した製剤であるため。 25)

ジメルカプロールと金属の錯体は酸性尿中では不安定で容易に解離し、遊離した金属が腎組織を障害するため、治療中は腎臓を保護するために尿をアルカリ性に保つようにする。 23)

2) ペニシラミン (penicillamine) 24)

- ・適用基準
銅中毒におけるペニシラミンの使用に関する位置づけは特に明確ではないものと考えられる。 24)
投与開始・投与終了に関する血中銅濃度などの目安は明確ではないので、臨床症状、健康へ及ぼす影響等を十分に検討する。 24)
- ・製品名: メタルカプターゼ(R)カプセル 50mg; 1カプセル中ペニシラミン 50mg
メタルカプターゼ(R)カプセル 100mg; 1カプセル中ペニシラミン 100mg
メタルカプターゼ(R)カプセル 200mg; 1カプセル中ペニシラミン 200mg 24)

- ・用法・用量 24)
成人: 通常、ペニシラミンとして1日 1,000mgを食前空腹時に数回に分けて経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて、一般に1日量 600~1,400mgの範囲で増減し、また、投与方法についても、連日投与、間歇投与、漸増投与方法など各症例ごとに用法及び用量を決定する。 24)
小児: 通常、ペニシラミンとして1日 20~30mg/kgを食前空腹時に数回に分けて経口投与する。なお、患者の年齢、症状、忍容性、本剤に対する反応等

に応じて適宜増減する。ただし、1日量は、成人の標準用量（1日1,000mg）を上限とする。 24)

・使用上の注意

ペニシリン系薬剤に対して過敏症の既往のある患者では、アレルギー反応が起こることがある。 24)

無顆粒球症等の重篤な血液障害等が起こることがあるので、以下の点に特に留意する。 24)

血液障害のある患者、腎障害のある患者、SLE（全身性エリテマトーデス）の患者、成長期の小児で結合組織の代謝障害のある患者、妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳婦には原則として投与を避けること。24) 効果が得られるためには、排泄するための十分な尿量が必要であるため、投与前に必ずクレアチニン等の腎機能検査を実施すること。また、投与中も定期的（1～2週間に1回）に検査を行ない、腎機能の低下が認められた場合には、血液透析の併用を考慮すること。 24)

副作用発現頻度は用量依存的に上昇する可能性があり、また重篤な副作用報告があるため、投与は治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合のみとし、漫然と投与しないこと。 24)

3) CaNa₂ EDTA（一般名：エデト酸カルシウム二ナトリウム） 26) 27)

・適用基準

2012年10月現在、ブライアン(R)（日新製薬株）の〔効能・効果〕に銅中毒はない（鉛中毒のみ） 27)。米国の中毒情報データベース「POISINDEX(R)」には「Ca-EDTAは急性硫酸銅中毒の治療に使用されているが有効性に関するデータはない」と記載されている。

・製品名：ブライアン(R)点滴静注1g（日新製薬）；1アンプル5mL中1g含有 27)
ブライアン錠500mg（日新製薬）

・ブライアン点滴静注1g、ブライアン錠500mgに記載の【用法・用量】 27)

〔静注〕通常成人1回1gを250～500mLの5%ブドウ糖注射液または生理食塩液で希釈して約1時間かけて点滴静注する。最初の5日間は1日2回、その後必要があれば2日間休薬して更に5日間点滴静注する。小児は体重15kgあたり0.5g以下、1日2回点滴静注する。ただし、15kgあたり1日1g以下であること。 27)

〔内服〕通常成人1日1～2gを2～3回に分けて、食後30分以上経過してから経口投与する。最初5～7日間服用し、その後3～7日間休薬期をおきこれを1クールとし、必要あれば、これを繰り返す。

なお、年齢、症状により適宜増減する。 27)

・米国の中毒情報データベース「POISINDEX(R)」に記載の用法・用量 6)

24時間あたり75mg/kgを、深く筋注、あるいは3～6回に分けてゆっくりと静注。最大5日間投与。

再投与が必要な場合は、少なくとも2日間の休薬期間をおき、上記を繰り返す。最初の5日間投与、再投与のいずれにおいても、それぞれの投与期間における総投与量は500mg/kgを超えないこと。

・使用上の注意

腎機能障害のある患者には慎重に投与する（本剤は腎臓から排泄される）27) 急速、大量投与の結果、腎毒性により死亡等の重大な結果を招くことがある。 27)

急性尿細管壊死がおこる（投与は輸液により十分な尿量を保ちつつ行う）。

3) 6)

2. 血液浄化法

- 1) 血液透析: 経口摂取例に効果がなかったとする報告 (Agarwal et al, 1975) がある。
1)
腎不全の場合には、考慮すべきである。 1)
2) 腹膜透析・交換輸血: 硫酸銅 10~60 g 経口摂取した 2 歳男児で、連続腹膜透析で銅 9.1 mg が除去され、同時に行った交換輸血も銅の除去に寄与したかもしれないとの報告がある (Cole et al, 1978)。
1) 7)
- 3) 血液灌流 (DHP): 無効 28)

* 吸入の場合 1)

- (1) 基本的処置: 新鮮な空気下に移送
- (2) 対症療法: 呼吸不全の発生に留意する。
必要に応じて気道確保、呼吸管理を行う。
(100%の湿度調節をした酸素の投与)
上記の経口の場合と同様の対症療法

* 眼に入った場合 1)

- (1) 基本的処置: 大量の微温湯 (室温) で 30 分以上洗浄
- (2) 対症療法: 洗浄後に眼科的診察が必要。
滅菌生理食塩水で 1 時間以上、または中性になるまで洗う。
障害の程度は受傷後 48~72 時間経過しなければ正確にはわからない。
角膜混濁、角膜輪部の白変 (perilimbal whitening) の程度で判断する。
アルカリによる化学熱傷に準じた治療を行なう。

* 経皮の場合 1)

- (1) 基本的処置: 付着部分を石ケンと水で十分に洗う。
- (2) 対症療法: 洗浄後に刺激感や疼痛が残る場合は、医師の診察が必要。
上記の経口の場合と同様の対症療法

0.15. その他

- 1) 初期隔離
該当情報なし 29)

16. 参考資料

- 1) Rumack BH & Spoerke DG (eds): COPPER SULFATE. POISINDEX(R) Information System. MICROMEDEX, Inc., Colorado, VOL. 97, 1998.
- 2) Goldfrank's TOXICOLOGIC EMERGENCIES, Fifth Ed., Appleton&Lange, 1994.
- 3) 内藤裕史: 中毒百科. 南江堂, 1991.
- 4) 高橋宏、他: 月刊薬事. 29, 653-656, 1987.
- 5) Walsh FM, Crosson FJ, Bayley M, et al: Acute copper intoxication. Pathophysiology and therapy with a case report. Am J Dis Child. 1977 Feb;131(2):149-51.
- 6) (COPPER SULFATE) In: POISINDEX(R) System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 12/20/2012).
- 7) Cole DE, Lirenman DS.: Role of albumin-enriched peritoneal dialysate in acute copper poisoning. J Pediatr. 1978 Jun;92(6):955-7.

- 8) Jantsch W et al : Clin Toxicol. 22, 585-588, 1985.
- 9) Gulliver JM : J Anal Toxicol. 15, 341-342, 1991.
- 10) Stein RS et al : JAMA. 235(8), 801, 1976.
- 11) RTECS, TOMES Plus(R). MICROMEDEX, Inc., Colorado, Vol. 38, 1998.
- 12) Chapter93_copper: Lewis S. Nelson, Neal A. Lewin, Mary Ann Howland, Robert S. Hoffman, Lewis R. Goldfrank, Neal E. Flomenbaum, Goldfrank's Toxicologic Emergencies 9th edition. McGRAW-HILL, New York, 2011, pp1256-65. (JPA280162)
- 13) 後藤 稠ら : 産業中毒便覧, 医歯薬出版, 1981.
- 14) 中谷寿男、他 : 中毒研究. 351-56, 1990.
- 15) Agarwal SK et al : Internat J Artif Organs. 16, 20-22, 1993.
- 16) 土屋 健三郎 : 金属中毒学, 医歯薬出版, 373-384, 1983.
- 17) 佐藤洋 編著 : Toxicology Today, 金芳堂, 63-70, 1994.
- 18) Editorial Staff: Copper (Management/Treatment Protocol). In: Klasco RK (140): POISINDEX(R) System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2009/03]).
- 19) The Merck Index 14th edition. (14th edition). MERCK & Co., USA, 2006.
- 20) Ellenhorn, M. J. et al : Medical Toxicology, Elsevier, 1996.
- 21) 田畑孝、他 : 月刊薬事. 28, 2518-2522, 1986.
- 22) 奥村徹 : -3- 基本治療 1) 消化管除染. 日本中毒学会, 急性中毒標準診療ガイド. じほう, 東京, 2008, pp17-25.
- 23) 日本薬局方ジメルカプロール注射液 バル筋注 100mg 「第一三共」 インタビューフォーム 2012年6月改訂 (第7版) 第一三共株式会社
- 24) 抗リウマチ剤・ウイルソン病治療剤・金属解毒剤メタルカプターゼ(R)カプセル 50mg、100mg、200mg インタビューフォーム 大正製薬株式会社 2010年9月 (改訂第8版)
- 25) Copper In: POISINDEX(R) System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 11/10/2012).
- 26) 日新製薬株式会社 : プライアン注インタビューフォーム
- 27) 日新製薬株式会社 : プライアン(R)点滴静注 1g インタビューフォーム 2008年12月改訂 (第4版)
- 28) 吉岡敏治、他 : 中毒研究. 9, 393-399, 1996.
- 29) Emergency Response Guidebook 2012.
<http://www.phmsa.dot.gov/staticfiles/PHMSA/DownloadableFiles/Files/Hazmat/ERG2012.pdf>, (参照 : 2013-03-31)

17. 作成日

20130331

ID 061800_0102_a

公益財団法人 日本中毒情報センター 医師向け中毒情報

銅化合物 概要版

硫酸銅については、医師向け中毒情報「硫酸銅」を参照。

0. 概要

銅は人体にとって必須元素の1つであるが、過剰摂取により中毒を起こす。中毒症状は、消化器粘膜の刺激による嘔吐、腹痛、下痢のほか、溶血や肝・腎障害である。銅による中毒症例としては、製造工程で銅が溶出した炭酸飲料を飲んで嘔吐を生じた小児例や銅を含有するコイン数百枚を経口摂取して、慢性的な銅中毒による急性症状のために死亡したと考えられる成人症例が報告されている。

治療は消化管除染、対症療法と特異的な治療のキレート療法を必要に応じて行う。急性銅中毒におけるキレート療法の有効性に関する研究は限られているが、日本で医薬品として銅中毒に適用が認められているのは、BAL(筋注製剤)とペニシラミン(経口製剤)である。銅中毒の初期治療ではBALの筋注が選択されることが多く、嘔吐や消化管障害がある患者に適している。

0.8. 毒性

- 銅は人体にとって必須元素の1つであるが、過剰摂取により中毒を起こす 1)
 - (1) 1日平均摂取量(食物): 銅として 成人 2~5 mg 1)
 - (2) 銅濃度 1~2 mg/Lの水では、成人に影響はないが、小児の許容範囲を超える 1)
- 中毒量: 血清銅濃度 500 μ g/dL以上で重篤な中毒を起こす 1)2)
(正常値: 正常人の血清銅濃度は90~150 μ g/dL)
- ヒト推定致死量: 成人: 10~20 g(水溶性銅塩) 3)

(1) 銅

症例報告

- 自動販売機で購入した炭酸飲料を飲んで嘔吐を生じた事例が複数(4歳男児、2歳女児等)発生し、分析により炭酸飲料から35~260 ppmの銅が検出された。銅は炭酸水等の酸性溶液に溶出しやすく、炭酸飲料の製造工程で、吸水設備の銅製部品から銅が溶出したことが判明した。 4)
- 銅含有のコイン経口摂取による死亡例 1)3)5)
58歳女性。15年前から精神科通院、9年前に脳出血の既往あり。呼吸困難のため救急搬送された。重篤な溶血性貧血を認め、搬送から18時間後に呼吸停止をきたして死亡。
剖検にて胃内に米国コイン275個を認めた。米国コインの多くは銅を含有しており、慢性的な銅中毒による急性症状のため死亡したと考えられた。
- 動物急性毒性
経口ラット TDLo 152 mg/kg 6)

0.9. 中毒学的薬理作用

銅は遷移金属であり1価(Cu^+) \leftrightarrow 2価(Cu^{2+})の形態をとる。この性質により、生体内のいくつかの重要な代謝酵素を阻害したり、細胞の酸化ストレスを引き起こしたりする。7)

1. スルフヒドリル基(SH基)の酸化作用 3)

赤血球など多くのSH基を持つ細胞膜や酵素において、2価(Cu^{2+}) \rightarrow 1価(Cu^+)へ還元されると同時に、SH基は酸化されてジスルフィド結合(S-S結合)を形成する。

→赤血球の崩壊（溶血）、代謝酵素阻害作用

2. 脂質過酸化作用

酸素の存在下で 1 価 (Cu^+) → 2 価 (Cu^{2+}) へと酸化される。同時に酸素 (O_2) はスーパーオキシド (酸素フリーラジカル; O_2^-) へと還元され、スーパーオキシドが細胞の脂質を過酸化する。 3)7)

→細胞の酸化ストレス

上記 1、2 の薬理作用に基づく中毒学的作用は以下のとおり。

- (1) 溶血作用
- (2) 肝・腎障害 8)
- (3) 皮膚・粘膜刺激作用 9)
- (4) 動物では脳におけるセロトニン代謝の抑制 8)
- (5) 細塵の吸入の場合、フューム熱の可能性あり 1)

0.11. 中毒症状

- (1) 循環器系： 血圧低下、ショック（早期死亡の原因）
心室性不整脈、多発性期外収縮、頻脈、二段脈の報告あり 1)10)
- (2) 呼吸器系：
吸入： 気道粘膜の充血、胸痛
咳嗽、呼吸困難がある場合は、呼吸器刺激、気管支炎、肺炎を考慮 1)
金属フューム熱を引き起こすことがある（フュームや粉塵の吸入曝露は、
鼻の炎症や上気道の炎症によるくしゃみや咳、悪寒、筋肉痛などのインフルエンザ様症状を伴う金属フューム熱を引き起こすことがある
3))。
鼻粘膜のうっ血・潰瘍・穿孔：動物で報告がある。 11)
- (3) 神経系：頭痛、めまい、冷汗、口渇、嗜眠、不安、興奮、痙攣、昏睡 1)9)
- (4) 消化器系：初期症状として、5～15 分以内に嘔吐（吐物は緑青色）、金属味、上腹部の灼熱感、腹痛、冷汗、口渇、下痢（血性） 1)9)
胃及び小腸粘膜のびらん、出血 1)
- (5) 肝症状：肝腫、肝圧痛に伴い溶血性黄疸が出現（2～3 日後）。
生検で、小葉中心性壊死と胆汁うっ滞がみられる。 1)12)
検査値は 3 日以内にピークとなり、1 週間内には正常値になる。 13)
- (6) 泌尿器系：主に溶血による腎障害が、20～40%の割合で発症
乏尿、無尿、BUN の上昇（1～2 日後）
ヘモグロビン尿、血尿、横紋筋変性の報告あり
生検で、尿細管細胞の腫脹または壊死、糸球体うっ血、まれにヘモグロビン円柱が見られるという報告あり 1)
- 肝・腎障害は後期死亡例の原因となる 10)
- (7) その他：
 - ・血液学的：
溶血、溶血性貧血 1)3)10)
溶血が報告されている。溶血性貧血は銅塩摂取による消化器症状が出現したのち数時間後に起こりうる。
メトヘモグロビン血症、ハインツ小体の形成 1)10)
スルフヘモグロビン血症の報告（まれに報告される） 1)
 - ・眼症状：重篤な刺激あり 1)
結膜炎、角膜炎 9)

- ・塩化銅：不可逆的な角膜混濁（ウサギ） 1)
- ・皮膚症状：重篤な刺激あり 1)
接触性皮膚炎 8)
- ・その他：
代謝性アシドーシス；透析に起因した銅中毒の患者で報告あり 1)
銅含有の水または殺藻剤使用のプールで、金髪が緑に染色された報告あり 1)

0.12. 治療法

X-P：金属銅は放射線不透過性なので診断の確定ができる 1)

*経口の場合

(1)基本的処置

A. 希釈：牛乳または水

B. 胃内容物の経鼻管による吸引除去/胃洗浄

粘膜腐食作用のない銅化合物を摂取した場合は施行を考慮する。 2)

粘膜腐食作用をもつ銅化合物を摂取した場合は、胃洗浄施行による消化管穿孔の可能性のため基本的には勧められない。ただし、胃内容物の除去効果が消化管穿孔のリスクを上回ると判断される場合は施行。 2)

(注意) 銅化合物のうち、塩化第二銅と硝酸第二銅は皮膚・粘膜刺激作用を有する (irritating to skin, mucous membranes) 14)が、その他の銅化合物も含め、腐食作用に関する記載はない。しかし、強刺激性 (strong irritant) である硫酸銅 17)は消化管出血を起こすことが報告されており 2)、10%以上で腐食作用があるといわれる 15)。他の銅化合物 (特に刺激性銅化合物)でも高濃度で腐食作用を有する可能性が否定できず、胃洗浄施行については消化管穿孔のリスクを考慮する必要があるかもしれない。

・催吐：勧められない 2)3)。2013年1月現在、米国の中毒情報データベース「POISINDEX(R)」には行うべき処置としての記述がない。3)

銅化合物を摂取した患者の多くは摂取後早期に自ら嘔吐する 2)3)ため、催吐の必要はない。

また、粘膜腐食作用のある銅化合物を摂取した場合は、粘膜傷害を増悪させるため勧められない 2)3)

(注意) 銅化合物のうち、少なくとも塩化第二銅と硝酸第二銅は皮膚・粘膜刺激作用を有する (irritating to skin, mucous membranes) 14)が、その他の銅化合物も含め、腐食作用に関する記載はない。

・活性炭と下剤の投与

効果は不明である。 2)3)16)

活性炭を投与すべきか否かについて統一の見解はない。書籍等には以下のような記載がある。

・銅が活性炭に吸着されるかは不明である。一般的には、高電荷の金属イオンは活性炭にあまり吸着されない。 2)3)

・効果は不明であるが、一方で有害性はなく、銅に対する吸着能を有する可能性もある。 16)

・活性炭は、粘膜腐食作用のある銅化合物を摂取した場合に行う内視鏡検査の妨げとなる。 2)3)

(注意) 銅化合物のうち、少なくとも塩化第二銅と硝酸第二銅は皮膚・粘膜刺激作用を有する (irritating to skin, mucous membranes) 14)

が、その他の銅化合物も含め、腐食作用に関する記載はない。

(2) 対症療法

A. 呼吸・循環管理

血圧低下：輸液、トレンドレンプルグ位。

以上で効果のない場合は昇圧剤を使用。

B. メトヘモグロビン血症：メチレンブルーの投与

・禁忌

G-6-P 脱水素酵素欠乏患者 17)、メチレンブルーに対する過敏症患者 17)

C. 検査

CBC、腎機能、肝機能をモニター（症状消失まで毎日行う）

体液、電解質バランスを厳重にモニター 1)

(3) 特異的治療法

1. キレート療法

・急性銅中毒における有効性に関する研究は限られている。 7)

銅での臨床使用例は少なく、ウイルソン病等の慢性銅中毒や動物実験では有効とされている。 17)

・症状が出現している場合は推奨される。 17)

症状が出現していない場合は臨床検査値等より考慮する。 17)

・銅中毒のキレート剤には、BAL、ペニシラミン、CaNa₂ EDTA、DMPS があるが 17)、日本で 2013 年 3 月現在、銅中毒に対する使用が認められているのは、BAL(筋注製剤) 18) とペニシラミン(経口製剤) 19) のみである。

・銅中毒の初期治療として BAL の筋注が選択されることが多く、嘔吐や消化管障害がある患者に適している。 7)20)

慢性銅中毒（ウイルソン病）ではペニシラミンを使用する。 15)17)

1) BAL（一般名；ジメルカプロール(dimercaprol)）

・製品名：バル(R)筋注 100 mg[第一三共]；1 アンプル中 100 mg 含有

・用法・用量 18)

ジメルカプロールとして、通常成人 1 回 2.5 mg/kg を第 1 日目は 6 時間間隔で 4 回筋注する。第 2 日目以降 6 日間は毎日 1 回 2.5 mg/kg を筋注する。

重症緊急を要する中毒症状の場合、1 回 2.5 mg/kg を最初の 2 日間は 4 時間ごとに 1 日 6 回、3 日目には 1 日 4 回、以降、10 日間あるいは回復するまで毎日 2 回筋注する。

年齢、症状により適宜増減する。

・使用上の注意

禁忌：肝障害、腎障害のある患者では、投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。 18)

理由：ジメルカプロール-金属複合体の腎臓からの排泄が遅延することがあるため 18)

一般的注意：

ピーナツやピーナツ製品にアレルギーを示す患者では使用しない。ジメルカプロール注射液はジメルカプロールをラッカセイ油に溶解した製剤であるため。21)

ジメルカプロールと金属の錯体は酸性尿中では不安定で容易に解離し、遊離した金属が腎組織を障害するため、治療中は腎臓を保護するために尿をアルカリ性に保つようにする。 18)

2) ペニシラミン