

トライエージ[®]DOA の臨床応用における 判定時の注意点

原 克子^{*1}, 小宮山 豊^{*2}, 平城 均^{*1}, 正木 浩哉^{*1}, 高橋 伯夫^{*2}

*1 関西医科大学附属滝井病院 臨床検査部：大阪府守口市文園町 10-15 (〒570-0074)

*2 関西医科大学附属滝井病院 臨床検査医学講座

要 旨

薬物中毒検出用キットトライエージ[®]DOA (以下, トライエージ[®]DOA; シスメックス社) は, 使用法が簡便で 15 分の短時間で薬物を判定できるため, 多くの救急現場で利用されている。しかし, あくまでも一次スクリーニングキットであるため, 判定結果の判読には注意が必要である。偽陽性を示す薬剤が多く存在するからである。また, 大量服用により意識障害を生じる市販薬は多数あるが, その構造により反応性に問題を生じ, 陰性あるいは偽陽性を示す場合も経験する。そのため, 患者背景をよく理解して, 意識障害にいたるまでの患者の行動に関する詳細な情報と, 臨床症状とを加味してトライエージの結果を判断することが必要と思われる。

キーワード トライエージ[®]DOA, スクリーニングキット, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析

はじめに

本邦では, 欧米諸国に比べて薬物中毒分析の必要性に対する認識は遅れをとっていたが, 地下鉄サリン事件や和歌山の毒カレー事件をきっかけに, 社会的にも薬毒物に関する認識が高まり, 特に救急医療施設における薬物分析の臨床的有用性が注目されてきている。医薬品中毒患者が多く搬入される救命救急診療領域では, 重症の意識障害患者が多く, 迅速な原因薬物のスクリーニングが重要である。また, 原因不明の昏睡患者にも, 薬物スクリーニングが必要である。その対応として, 米国で開発された薬物一次スクリーニングキットである, 薬物中毒検出用キットトライエージ[®]DOA (以下, トライエージ[®]DOA; シスメックス社) は, 尿中に含まれている 8 種類の薬物類《フェンシクリジン類 (PCP), ベンゾジアゼピン類 (BZO), コカイン系麻薬類 (COC), アンフェタミン類 (AMP), 大麻類 (THC), モルヒネ系麻薬類 (OPI), バルビツール酸類 (BAR), 三環系抗うつ剤類 (TCA)》を簡便な操作で, 高価な機器・

設備を必要とせず, 約 15 分で結果を得ることができ, 誰にでもベッドサイドで行なうことができ, 複数の薬物を同時に検出できるため, 多くの施設で使われており高く評価されている。しかし, 特定の薬物を特異的に判定するキットではなく, 原因薬物以外にも交差反応を示して偽陽性となる場合もある。また, 検出感度も薬物により異なるため, 判定結果については様々な患者背景をしっかりと考慮した上で判断しなければならない。本稿では, 臨床現場でのトライエージ[®]DOA の判定時の問題点を, 服用薬剤や血中薬物濃度および患者背景などの点から, 考察に難渋した症例を中心に報告する。

トライエージ[®]DOA の原理

本キットは, 金コロイド粒子免疫法によるもので, 金コロイド粒子表面に化学的に標識した薬物と尿中に存在する薬物が, 試薬として加えた抗体の結合部位を奪い合う競合的結合免疫的測定法 (Ascend Multi Immunoassay) である。尿中に薬物が存在した場合,

試薬中の抗体にマスクされなかった薬物標識金コロイドが、薬物検出ゾーンに固定されているモノクローナル抗体と結合してバンドが出現し、バンドの濃淡に関わらず陽性とする。トライエージの操作法や最低検出感度および有用性についてはすでに数多く報告¹⁻³⁾されており、本稿では割愛する。

トライエージ® DOA の結果判定

トライエージの判定では、薬物の体内動態や交差反応する薬物の影響を考慮しなければならない。体内動態においては、薬物の半減期や蛋白との結合率および腎クリアランスなど様々な要素により、血中濃度と尿中濃度は正比例を示すとは限らない。交差反応では、特に問題視されるのは、麻黄やエフェドリンを含む一般薬、カコナル(第一三共ヘルスケア社)、ストナ(佐藤製薬社)、コンタック総合感冒薬(テイカ製薬社)、ルルーK錠(第一三共ヘルスケア社)や、漢方薬の葛根湯や小青竜湯などの服用中患者尿でAMP(多くは麻黄成分による)、OPIが陽性となり、HPLCでの確認分析では陰性であることが明らかにされている。胃潰瘍の治療薬であるラニチジンも陽性を示すと報告⁴⁾されている。その他についても、抗ヒスタミン剤はPCP陽性、抗菌薬であるフルオロキノロンはOPI陽性を示す。また、BZOは睡眠導入剤のレンドルミンや抗不安剤のデパス服用で感度不

足のため陰性を示す。トライエージは、薬剤により陽性を示す濃度には大きく差があるため、結果が陰性であっても薬物の存在が否定されるものではない。このようにトライエージの結果は、一次スクリーニングであることを理解し、シスメックス株式会社(トライエージの日本での販売会社)の特異性表(http://products.sysmex.co.jp/pr2/products/reagent_other/triage_doa.html)を参考にし、確定にはHPLCやGC/MSによる確認分析が必要である。

症 例

本稿で取り上げる症例については、個人情報保護のため年齢および性別は実症例とは異なる。意識障害で搬入され、トライエージ®DOAでの判定と臨床症状とを対比した上で、血中濃度測定が必要であった症例などを提示する。意識レベルについては、JCS(3-3-9度方式: Japan Coma Scale)、GCS(Glasgow Come Scale)で表示し、その分類を表1に示した。

トライエージ陽性症例

①症例Ⅰ 40代の女性

主訴：急性薬物中毒 意識障害

既往歴：うつ病で内服治療中であり、数年前に自殺企図にて本院に搬送歴がある。

表1. 意識レベル

| JCS (Japan Coma Scale : 3-3-9度方式) | | GCS (Glasgow Coma Scale) | |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------|
| Ⅲ | 刺激しても覚醒しない | 開眼 | 4 自発的に開眼する |
| | 300 全く動かさない | | 3 呼びかけにより開眼する |
| | 200 手足を動かしたり顔をしかめる (徐脳硬直を含む) | | 2 痛み刺激で開眼する |
| | 100 払いのける動作をする | | 1 全く開眼しない |
| Ⅱ | 刺激すると覚醒する | 言語 | 5 見当識あり |
| | 30 かるうじて開眼する | | 4 混乱した会話 |
| | 20 痛み刺激で開眼する | | 3 混乱した言葉 |
| | 10 呼びかけで容易に開眼する | | 2 理解不明の発音 |
| | | | 1 全く無 |
| Ⅰ | 覚醒している | 運動 | 6 命令に従う |
| | 3 名前生年月日が言えない | | 5 疼痛部へ |
| | 2 見当意識障害あり | | 4 逃避する |
| | 1 清明とはいえない | | 3 異常屈曲 |
| | | | 2 伸展する |
| | | | 1 全く無 |

現病歴：アルコールと一緒に大量服薬の情報

内服したと思われる薬剤の空袋（セロクエル：200mg × 62錠，レンドルミン：0.25mg × 54錠，アモバン：10mg × 28錠）内服した時間は不明であるが，搬入時のCT上で胃内に多量に錠剤が停滞しており，活性炭と下剤のマグコロールが投与された。

意識レベル：搬入時 JCS：Ⅲ - 300，GCS：1 - 1 - 1
- 1，2 病日 JCS：Ⅲ - 200，3 病日
Ⅱ - 10 ~ 20，4 病日 I - 2 ~ 3
トライエージ：PCP (+)，BZO (+)

搬入時，体温 36.2℃，呼吸 15 回 / 分，SaO₂ 96%，脈拍 116 回 / 分，血圧 71/52mmHg で，頭部 CT にて頭蓋内病変はなかった。意識障害の原因は，トライエージ判定で BZO 陽性，胃内に多量に内服した薬剤が停滞しており，急性薬物中毒と診断された。PCP 陽性については，上記薬物以外にも常備薬があるが，情報不足のため陽性になる原因薬剤は不明であった。患者は搬入前に嘔吐があり実際の内服量は明らかではないが，意識障害の改善に遅延を認めた。アルコールによる作用の増強も疑われるが，2 病日に HPLC による血中薬物分析を行なった。能書によれば，プロチゾラム（レンドルミン）の血中中毒濃度は提示されていないが，0.25mg 投与後 1.5 時間では最高値 6.1 ± 0.4ng/mL で半減期が 7 ~ 9 時間とされている。本症例では 88.5ng/mL と，その 10 倍を超える血中濃度を示した。非ベンゾジアゼピン系の抗不安薬ゾクピロン（アモバン）の有効血中濃度は 20 ~ 80ng/mL であるが，本症例では 483.9ng/mL と異常高値であった。2 病日経過したにも関わらず，非常に高い数値であり，意識障害の原因と考えられた。その後 3 病日より意識レベルの改善を認め，5 病日には正常レベルとなり，12 病日に退院となった。

②症例Ⅱ 30代の女性

主訴：急性薬物中毒による意識障害

既往歴：うつ病（近医で治療中）

現病歴：19 時頃に缶ビール 6 本飲酒後，大量服薬。

自己にて救急要請し本院に搬送後，活性炭とマグコロールが投与された。内服したと思われる空袋（セニラン 2錠，アナフラニール 2錠，ベゲタミン A，B2 錠，フルニトラゼパム 2錠，ラボナ 2錠 × 10 ~ 15 包）であるが，嘔吐の繰り返しがあつた。

意識レベル：搬入時 JCS：Ⅲ - 200，GCS：1 - 1 - 1
トライエージ：BZO (+)，BAR (+)

搬入時，体温 35.8℃，呼吸 15 回 / 分，SaO₂ 98%，脈拍 83 回 / 分，血圧 155/78mmHg で，食物残渣多量とアルコール臭があつた。搬入時の HPLC による血中薬物濃度測定では，フェノバルビタール（有効血中濃度 10 ~ 30 μg/mL）34.0 μg/mL，ペントバルビタール（1 ~ 10 μg/mL）1.1 μg/mL，クロミプラミン（C_{max} 0.078 ± 0.022 μg/mL）1.01 μg/mL であつた。6 時間後の血中濃度は，28.9 μg/mL，0.61 μg/mL，0.414 μg/mL と低下し意識レベルも改善して 2 病日にはふらつきなく歩行が可能となり，4 病日に退院となった。

③症例Ⅲ 50代の男性

主訴：意識障害

既往歴：後頭部打撲後から精神科医院に通院治療中

現病歴：20 時頃にワインボトル半分飲酒し，精神科での処方薬を通常量内服後に意識レベルの低下と嘔吐を認めたため，23 時に当院に搬送された。内服薬は常用量のベゲタミン B1 錠，フルニトラゼパム 1錠，セロクエル 2錠。

意識レベル：搬入時 JCS：Ⅲ - 300，GCS：1 - 1 - 1
トライエージ：BZO (+)，BAR (+)

搬入時，体温 36.8℃，呼吸 16 回 / 分，SaO₂ 98%，脈拍 85 回 / 分，血圧 103/58mmHg で，意識レベルの低下より薬物中毒の可能性を考えて活性炭とマグコロールが投与された。2 病日に意識レベルも改善し，通常量内服の確認ができ，血中濃度測定は行なわなかつた。3 病日に退院となった。

④症例Ⅳ 20代の女性

主訴：急性薬物中毒

既往歴：うつ病（近医で治療中）

現病歴：11時頃にブロン錠 242錠，デパス 25錠，パルギン 12錠の大量服薬を行い，23時頃倒れているところを発見され，内服12時間以上経過後に本院に搬送され，活性炭とマグコロールが投与された。

意識レベル：搬入時 JCS：I-1，GCS：4-5-6

トリエージ：OPA (+)

搬入時，体温 36.8℃，呼吸 20回/分，SaO₂ 98%，脈拍 130回/分，血圧 114/90mmHg で，覚醒しているが意識は清明ではなかった。本症例は，ブロン 20錠を常備して内服していた。ブロン錠 242錠に含まれる成分量は，ジヒドロコデインリン酸塩 600mg（推定致死量 500～1,000mg），メチルエフェドリン塩酸塩 1,000mg（推定致死量 2g）で，トリエージの結果（図1）示された OPA 陽性は，ジヒドロコデインリン酸塩（300ng/mL で陽性）によるものである。搬入時の HPLC による血中薬物濃度測定では，ジヒドロコデインリン酸は

7.46 μg/mL であった。3 病日には，ブロン錠の影響による意識障害や頻脈の改善を認めて退院した。

トリエージ陰性症例

⑤症例Ⅴ 50代の男性

主訴：急性薬物中毒

既往歴：うつ病，パニック障害，自律神経失調症にて通院中

現病歴：21時頃にマイスリーを 45錠内服。家族に発見され，23時に当院に搬送された。

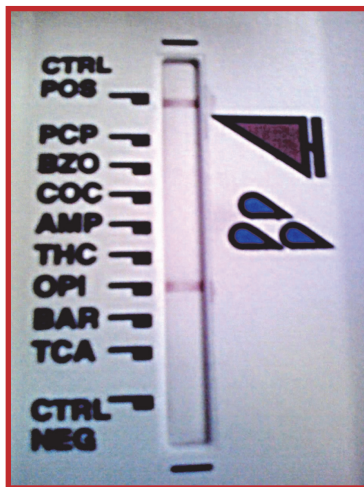
意識レベル：搬入時 JCS：I-2，GCS：4-4-6

トリエージ：(-)

搬入時，体温 36.5℃，呼吸 16回/分，SaO₂ 100%，脈拍 82回/分，血圧 126/82mmHg で，胃洗浄後，活性炭およびマグコロール投与された。2 病日には意識は清明であり，搬入時に検査等に大きな異常も認めず，軽快退院となった。

⑥症例Ⅵ 20代の女性

主訴：急性薬物中毒



OPI (+) 成分

ジヒドロコデインリン酸塩：
トリエージ特異性の表によると，
300 ng/mL 以上で陽性
(DOA SPECIFICITY TABLE
PN 23315 Rev N 8-1-2005 : http://products.sysmex.co.jp/pr2/products/reagent_other/triage_doa.html)

図1. 症例④のトリエージ® DOA 結果

既往歴：不眠にて通院治療中
 現病歴：16時頃に本人より140錠内服したと報告があり、23時に当院に搬送された。搬入時には、内服した薬剤名は不明であったが、ベネスロン40錠（アスピリン13g）であることが解った。搬入前より嘔吐を認めた。

意識レベル：搬入時 JCS: I - 1, GCS: 4 - 5 - 6
 トライエージ：(-)

搬入時、体温 36.7℃、呼吸 18 回 / 分、SaO₂ 100%、脈拍 81 回 / 分、血圧 154/95mmHg で、アスピリン 13g 程度の内服のため、胃洗浄後、活性炭およびマグコロール投与された。搬入時（服用 3～4 時間後）の HPLC による血中薬物濃度測定では、サリチル酸 97.1 μg/mL であり、2 病日（服用 15 時間後）には 2.0 μg/mL と重症度判定モノグラム⁵⁾ より軽度以下レベルで、意識は清明であった。時間経過と共に嘔気も改善し、検査等に異常も認めず、4 病日に退院となった。

⑦症例Ⅶ 30 代の女性

主訴：急性薬物中毒 意識障害
 既往歴：1 年前、過量服薬あり
 現病歴：11 時頃に抗ヒスタミン薬 170 錠（市販：レスタミンコーワ糖衣錠）を内服。その後、13 時頃気分不良と体動困難なため、他院に搬送された。16 時頃けいれん発作を認め大量服薬を確認したため、当院に緊急入院された。

意識レベル：搬入時 JCS: I - 2, GCS: 4 - 4 - 6
 トライエージ：(-)

搬入時、体温 37.3℃、呼吸 18 回 / 分、SaO₂ 98%、脈拍 142 回 / 分、血圧 127/64mmHg で、精神高揚状態で体動困難であった。内服から約 8 時間経過しており胃洗浄せずに、活性炭およびマグコロール投与された。内服量としては、ジフェンヒドラミン塩酸塩：約 1,700mg となるため、8 時間経過していることより体内へ吸収されているものと考え、HPLC による血中薬物濃度測定を行

なった。搬入時のジフェンヒドラミン塩酸塩は、1,754ng/mL、2 病日 910ng/mL であった。通常用量投与後では、2～3 時間で血中濃度 59.3～67.0ng/mL を示し、60ng/mL 以上で鎮静作用を認める。2 病日には、意識清明で、ややふらつきもあったが、希望により家族の介護が条件で退院となった。

考 察

トライエージ[®]DOA は、尿中に含まれる 8 種類の薬物群をスクリーニングでき、代謝産物にも反応する。判定は、反応ラインの濃淡に関係なく陽性とされるため、最低検出濃度以上であることは確認できるが定量性がないので、薬物中毒の判定には注意を要する。また、治療目的で通常量服用していても陽性を認める可能性がある。当院救命救急センターに搬入される中毒症例は、通院治療中の薬剤を大量服薬するケースが多く、空袋より服用量の推定が可能である。しかし、搬入前後において嘔吐を繰り返す症例も多く、吸収されて代謝される薬剤は実際には少ない。胃洗浄、活性炭、下剤、輸液管理などで意識レベルの改善を認める症例は多いが、症例①のように意識障害の改善に遅延を認めると、血中濃度の把握が必要と思われる。また、症例①、②、③のようにアルコールと同時に服用する症例も多く、特に症例③のように通常量服用していても作用が増強され意識レベルの低下を認め、搬入される場合もあるため、飲酒の有無の確認も必要と思われる。咳止めなどの市販風邪薬の大量服薬症例④では、該当市販薬成分のジヒドロコデインが「麻薬及び向精神薬取締法」の規制対象薬物で、メチルエフェドリンが「覚せい剤取締法」の覚せい剤原料指定薬物であるため、OPI が陽性を示す。治療目的で市販薬を服用している場合や、最近問題視されている日常において気分の高揚などの目的で服用している成分などの場合も含め、覚醒剤領域の陽性判定については十分な注意が必要である。

症例⑤はベンゾジアゼピン類似化合物であるマイスリーの服用で、本薬剤は、睡眠導入剤としては多く使用されているが、トライエージ[®]DOA では陰性

である。一般的に毒性は弱く大量に服用しても安全とされているが、意識消失症例では覚醒時に注意が必要である。本症例では、マイスリーのみの服用で多剤服用を認めず、臨床症状から判断してマイスリーの血中濃度測定は、行なわなかった。症例⑥、⑦は、共に市販薬の大量服用で、トライエージ®DOAでは陰性であった。症例⑥は、搬入時には明確な服用量がわからず、HPLCで血中サリチル酸濃度測定を2回行い、濃度から軽度以下であることがわかった。症例⑦は、抗ヒスタミン剤であるが、トライエージ®DOAでPCPの偽陽性も認めず陰性であった。他院で対応できず当院に転送されたため、服用後約8時間経過しており、体内への吸収を考えジフェンヒドラミン塩酸塩の血中濃度測定を実施した。1,754ng/mLと異常高濃度を認めたため、病態の急変の可能性を考え管理対応となった。

以上のように、トライエージ®DOAの判定には、血中と尿中の動態に差が有ることを理解しておかなければならない⁶⁾。陽性の場合には治療薬の大量服薬が多く、どの薬剤をどれだけ服用したかを早急に知る必要があり、意識レベルと対比して考えなければならない。日常の常備薬などで、偽陽性を示す薬剤の有無など患者背景も重要となる。また、通院や治療歴のない場合に多い市販薬の大量服薬では陰性が多く、該当する服用薬剤情報を家族や発見者に求めなければならない。トライエージ®DOAの判定を有効に活用するには、様々な情報を検査室と救急の臨床現場で交換し、互いに情報共有しながら、有機的に検査情報を活用することが必要であると思われる。

まとめ

トライエージ®DOAは、簡単に誰でも行なえるキットであるが、一次スクリーニング用である。判定においては、十分にキットの特性を理解し患者情報と照らし合わせ、対応しなければならない。陽性や陰性では、薬物中毒の有無は判断できず、少なくとも3次救命救急医療機関では、併せて機器分析での定量が必要と思われる。

参考文献

- 1) 津村和雄. 薬物検出用キットトライエージ DOA. 機器・試薬. 2009; 32(4): 487-489
- 2) 吉岡敏治 他. 薬物スクリーニング「トライエージ」の有用性についての検討. 中毒研究. 2003; 16: 63-71
- 3) 堀岡真由美, 杉村陽子. 当院における乱用薬物スクリーニング検査キット「Triage」の使用経験. 医学検査. 2000; 49: 1355-1359
- 4) UpToDate, General approach to drug poisoning in adults, http://www.uptodate.com/contents/general-approach-to-drug-poisoning-in-adults?source=search_result&search=General+approach+to+drug+poisoning+in+adults&selectedTitle=1%7E150. 2013年5月16日.
- 5) 石沢淳子. アスピリン, 日本中毒センター編; 改訂版, 症例で学ぶ中毒事故とその対策. じほう 東京. 2000; 127-131
- 6) 奈良良昭 他. 乱用薬物キット Triageでの薬物検出期間. Sysmex J. 2007; 8: 1-8

Things to Keep in Mind When Diagnose Medicinal Poisoning by Using Triage[®] DOA

Katsuko HARA^{*1}, Yutaka KOMIYAMA^{*2}, Hitoshi HEIZYOU^{*1},
Masaki HIROYA^{*1} and Hakuo TAKAHASHI^{*2}

*1 Department of Clinical Central Laboratory, Kansai Medical University Takii Hospital

*2 Department of Clinical Sciences and Laboratory Medicine, Kansai Medical University
10-15 Fumizono-cho, Moriguchi-shi, Osaka 570-0074

SUMMARY

Because Triage[®]DOA is a device to detect medicine in a sample very easily and rapidly, it is often used in a clinical setting of emergency and critical care. However, it should be used as screening of poisoning, and special attention must be paid when interpreting the result. It is because there are many drugs, which induce unconsciousness by overdose, but show pseud positive response to the reagents by structural problems. Furthermore, many agents sold over the counter cause conscious disturbance which is clinically similar manifestation to medicinal intoxication caused by psychotropic drugs. Thereby, triage may not respond to such an agent. Therefore, when diagnosing medicinal intoxication, backgrounds like behaviors of patients to reach at the conscious disturbance must be searched precisely in addition of the result of Triage reaction.

Key Words Triage[®]DOA, Screening, High-pressure Liquid Chromatography (HPLC)
