

2023 年
第 55 回 九州人工透析研究会総会

テーマ

腎生 100 年時代の透析医療

2023 年 11 月 26 日
(別府市)

急性バルプロ酸中毒に対して 血液透析及び血漿交換を施行した 1 例

古賀万貴¹⁾*, 山下由恵¹⁾, 荒木慎平¹⁾, 岡 哲¹⁾,
牟田久美子²⁾, 西野友哉²⁾

1) 独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 腎臓内科

2) 長崎大学病院 腎臓内科

A case of acute valproate poisoning treated with hemodialysis and plasma exchange

Maki Koga¹⁾, Yoshie Yamashita¹⁾, Shimpei Araki¹⁾, Satoru Oka¹⁾, Kumiko Muta²⁾, Tomoya Nishino²⁾

1) Department of Nephrology, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center

2) Department of Nephrology, Nagasaki University Hospital

【要旨】

29歳、女性。自宅で意識不明の状態で見つかり、当院へ救急搬送となった。来院時、意識障害、ショックバイタル、舌根沈下を呈しており、血漿バルプロ酸ナトリウム (sodium Valproate : VPA) 濃度 165.5 µg/mL と高値を認め、急性 VPA 中毒と診断した。来院約 3.5 時間後には、血漿 VPA 濃度 297.8 µg/mL と上昇し、2 回の血液透析を施行した。その後 VPA 濃度は 131.7 µg/mL まで低下したが、意識障害、呼吸循環抑制が遷延したため血漿交換を施行し、意識レベル、呼吸循環動態ともに改善が認められた。

【keywords】

バルプロ酸ナトリウム中毒、徐放錠、血液透析、血漿交換

I. 緒言

バルプロ酸ナトリウム (sodium Valproate : VPA) は抗てんかん薬や躁病・躁状態治療薬、片頭痛治療薬として臨床で幅広く使用されている。一方で、自殺目的の VPA 大量内服による死亡例も報告されている¹⁾。急性 VPA 中毒は、意識障害、呼吸抑制、循環不全等の様々な中毒症状を呈する。急性 VPA 中毒に対し血液透析 (Hemodialysis : HD) を施行した報告はあるが、血漿交換 (Plasma exchange : PE) を施行した報告例は稀であり、今回 PE により意識レベル、呼吸循環動

態が改善し得た 1 例を報告する。

II. 症例

患者：29歳、女性

主訴：意識障害

併存疾患：てんかん、うつ病

常用薬：バルプロ酸ナトリウム徐放錠 1,200 mg/日、ペランパネル水和物錠 6 mg/日、エトスクシミド散 50% 1.6 g/日、ラモトリギン錠 100 mg/日、オランザピン錠 2.5 mg/日、クロナゼパム錠 1.5 mg/日。

受付日：2024.9.18/ 受理日：2024.10.9

*連絡先：〒856-0835 長崎県大村市久原 2-1001-1 独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター
tel:0957-52-3121 (代表) fax:0957-54-029 gmks.mmkk8@gmail.com

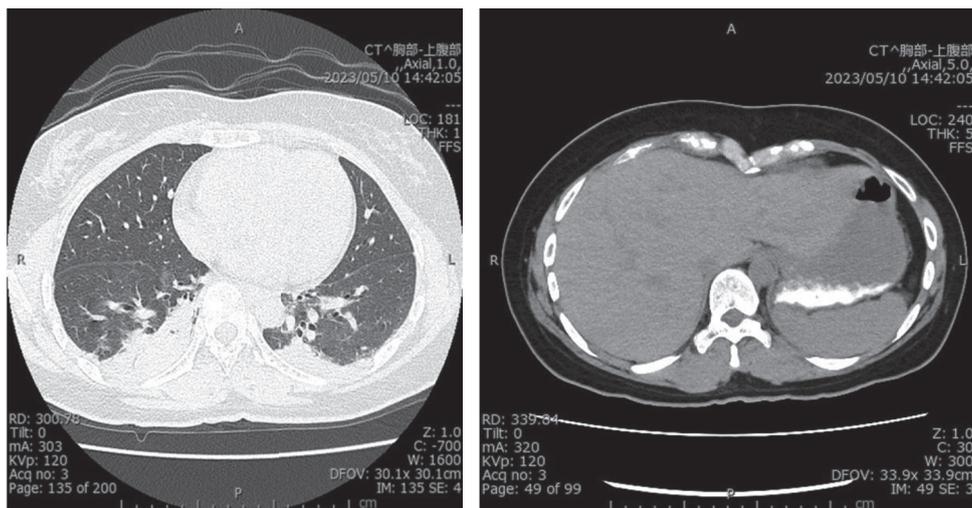


図 1

左：胸部単純 CT：両肺背側に浸潤影が認められた

右：腹部単純 CT：消化管内に薬剤と推定される高吸収域が認められた

現病歴：X-15年にてんかんと診断され、抗てんかん薬を内服中でX-1年にうつ病を発症し抗うつ薬が開始された。X年5月、自宅で意識不明の状態で見倒れているところを発見され、周囲に薬剤の空包が散乱しており、薬物過量内服が疑われ当院へ救急搬送となった。薬剤の内服量はVPA 13,200 mg、ペランパネル 112 mg、エトスクシミド散 50% 17,600 mg、ラモトリギン 1,000 mg、オランザピン 25 mg、クロナゼパム 20.5 mg と推定された。

来院時現症：身長：155.5 cm、体重：63.6 kg、意識状態 GCS E1V1M1、瞳孔 左 2.0 mm / 右 2.0 mm、対光反射あり、舌根沈下あり、SpO₂ 94% (O₂ 5L/分)、脈拍 79 回/分・整、血圧 83/46 mmHg、体温 35.0℃、心音・呼吸音異常なし、腹部平坦軟、腸蠕動音減弱、四肢末梢冷感湿潤なし、両側橈骨動脈触知可、両側下腿浮腫なし。頭部単純 CT では異常所見なく、胸部単純 CT では誤嚥性肺炎が疑われる両肺背側の浸潤影、腹部単純 CT では消化管内に薬剤と推定される高吸収域を認めた (図 1)。来院時血液検査では、低アルブミン (Albumin : Alb) 血症 (3.2 g/dL)、高アンモニア (NH₃) 血症 (104 μg/dL) を認め、VPA の総血中濃度は 165.5 μg/mL であった (表 1)。

来院後経過：当院で測定可能な血漿 VPA 濃度に関しては 165 μg/mL と高値で、その他の薬剤の血中濃度は治療開始時点では判明していなかったが臨床症状より VPA の中毒症状と一致したため VPA による急性薬物中毒と判断し、直ちに気管挿管、人工呼吸器管理を

開始した。CT で消化管内に薬剤が残存していることが推定されたため、胃洗浄を施行し、活性炭とマグネシウム投与を行った。その後、循環不全に伴い Flexible triple lumen カテーテルを挿入し、昇圧剤投与を開始した。来院後約 3.5 時間の血漿 VPA 濃度は 298.7 μg/mL まで上昇し意識障害、循環不全も認められたため、第 1・第 2 病日に HD (ダイヤライザー：VPS[®]-21 HA、膜面積：2.1m²、抗凝固薬：ヘパリン Na 初回 750 単位、持続 750 単位/時、条件：血流量 200 mL/分、透析流量 500 mL/分、施行時間：1 回目 5.5 時間、2 回目 4.5 時間) を施行した。2 回の HD で血漿 VPA 濃度は 131.7 μg/mL まで低下した。しかし、意識障害、呼吸循環不全が遷延し、2 回目の HD 後に PE (血漿分離膜：プラズマフロー OP[®]-08 W、置換液：3.3% Alb 液 3L、抗凝固薬：ヘパリン Na 初回 1,000 単位、持続 1,000 単位/時、血流量 130 mL/分、血漿交換量：3,090 mL、施行時間：1.5 時間) を追加した。PE 後、血漿 VPA 濃度は 95.3 μg/mL まで低下し、意識レベル、呼吸循環動態ともに改善を認め、血液浄化療養は終了した。誤嚥性肺炎に対しては第 1 病日よりアンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムの投与を開始し、喀痰培養より Hemophilus influenzae (βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性) が検出されたことからセフトリアキソンナトリウムへ変更し、治療経過良好で第 5 病日に抜管し第 9 病日に抗菌薬治療を終了した。後日、測定可能であったその他の薬物の血中濃度も判明し (表 2)、VPA のみが中毒域濃度

表1 血液生化学検査

【血算】			【生化学】					
WBC	3,700	/ μ L	TP	5.6	g/dL	Na	140	mEq/L
Lymp	34.2	%	Alb	3.2	g/dL	K	3.5	mEq/L
Mono	7.4	%	T-Bil	0.2	mg/dL	Cl	101	mEq/L
Neut	55.7	%	AST	14	U/L	アンモニア	104	μ g/dL
Eosino	1.9	%	ALT	12	U/L	VPA	165.5	μ g/mL
Baso	0.8	%	LD	185	U/L			
RBC	413 \times 10 ⁴	/ μ L	ALP	53	U/L	【動脈血液ガス分析】		
Hb	12.5	g/dL	CK	89	U/L	pH	7.369	
Ht	36.9	%	BUN	7.7	mg/dL	Pco ₂	56.7 mmHg	
Plt	19.8 \times 10 ⁴	/ μ L	Cr	0.5	mg/dL	Po ₂	117 mmHg	
			eGFR	116.4	ml/min/1.73 ²	HCO ₃	31.9 mmol/dL	
						Lac	23 mg/dL	
						Glu	136 mg/dL	

表2 過量内服薬一覧

過量内服薬	推定内服量	来院時血中濃度	中毒域 or 致死量 or 治療域
バルプロ酸 Na 徐放錠 200 mg	66 錠 (= 13,200 mg)	165.5 μ g/mL 3.5h 後 ⇒ 297.8 μ g/mL	中毒域 > 200 μ g/mL ²⁾
ペランパネル水和物錠 2 mg	56 錠 (= 112 mg)	61 ng/mL	治療域 10~80 ng/mL ³⁾
エトスクシミド散 50% 1.6 g	22 包 (= 17,600 mg)	58.7 μ g/mL	治療域 40~100 μ g/mL ⁴⁾
ラモトリギン錠 100 mg	10 錠 (= 1,000 mg)	15.74 μ g/mL	中毒域 > 20 μ g/mL ⁵⁾
オランザピン錠 2.5 mg	10 錠 (= 25 mg)	未測定	致死量 > 0.1 μ g/mL ⁶⁾
クロナゼパム錠 0.5 mg	41 錠 (= 20.5 mg)	66.8 ng/mL	中毒域 20~70 ng/mL ⁴⁾

であったため最終的に急性 VPA 中毒と診断した。高 NH₃ 血症に関しては、HD 後に血中濃度の低下を認めしたが、再度上昇したためカルニチンを補充し、それ以降明らかな上昇は認められなかった。抗てんかん薬に関しては、第 7 病日より VPA 400 mg/日、クロナゼパム錠 1 mg/日、エトスクシミド散 50% 0.8 g/日の内服を開始し、第 8 病日より常用量まで増量した。その後全身状態良好で第 34 病日に退院となった (図 2)。

Ⅲ. 考察

VPA は分子量 144 Da、生物学的利用率は約 100%、

分布容積 0.1~0.4 L/kg、蛋白結合率 90% 以上とされているが⁷⁾、蛋白結合率は血漿 VPA 総濃度が 100 μ g/mL 未満で 85~90%、150~300 μ g/mL で 70%、300 μ g/mL 以上で 35% と血中濃度依存性に低下していく⁸⁾。治療域濃度は 50~100 μ g/mL⁹⁾、中毒域濃度は 200 μ g/mL 以上²⁾ とされており、主な中毒症状として低体温、意識障害、循環不全、呼吸抑制、肝障害などがみられる。

今回内服した VPA 徐放製剤は、T_{max} が 7.5~11 時間、T_{1/2} が 12~26 時間であり¹⁰⁾、さらに、過量服薬の場合は T_{max} および T_{1/2} ともに延長することが報告されている¹¹⁾。したがって、本症例のように VPA

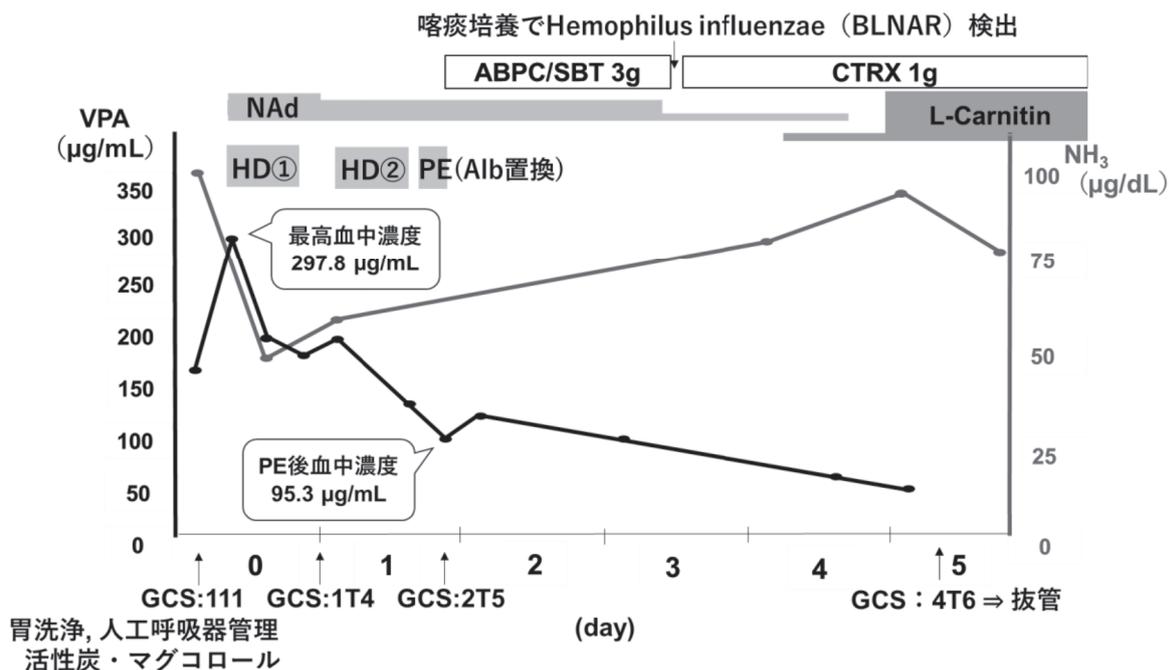


図2 臨床経過

ABPC/SBT: アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム
 CTRX: セフトリアキソンナトリウム水和物
 NAd: ノルアドレナリン VPA: バルプロ酸ナトリウム NH₃: アンモニア
 GCS: グラスゴー・コーマ・スケール

徐放錠を過量服薬した場合には、時間の経過とともに血中濃度の上昇が起り、中毒症状が遅れて出現する可能性を考慮する必要がある。

現在 VPA 中毒に対して有効な解毒剤は存在せず、消化管洗浄により新たな腸管からの吸収は阻害できるが、既に吸収された VPA の排泄を促進するための確立された治療法はない。VPA のクリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受けるため¹²⁾、クリアランスの想定は困難である。Ghannoum らは体外循環による薬物除去治療 (extracorporeal toxin removal: ECTR) を検討するための臨床的アプローチを報告しており、それに基づくと蛋白結合率が 95% 以上の薬物の場合は PE、80% 以下の薬物の場合にはその分子量に応じた浄化療法が推奨されている¹³⁾。

VPA は血中で蛋白結合型と遊離型として存在しているが、VPA の薬理学的効果および毒性の発現は遊離型 VPA 濃度に依存し¹⁴⁾、VPA 総濃度と遊離型 VPA 濃度には正の相関関係があることが報告されている¹⁵⁾。VPA 総濃度が高値になると、蛋白結合率が低下し遊離型 VPA が増加するため様々な中毒症状を呈する。小分子量物質である遊離型 VPA は HD での除去が有効とされている¹⁶⁾ が、VPA 総濃度が低下すると

遊離型 VPA が減少し、蛋白結合型 VPA の比率が高まるため HD での除去効率が低下すると考えられる。一方で、治療域濃度においては PE による VPA の除去量は少なく、PE による遊離型 / 総濃度比にあまり変化が認められなかったとの報告や¹⁷⁾、1 回の PE で体内血漿量の 1~1.5 倍 (ヘマトクリットを 0.5 とすれば 0.04~0.06 L/kg 程度) が交換されるが、小分子量薬物 (~2,000 Da) の PE による除去率は概ね 10~20% 未満にとどまるとの報告^{18), 19)} からは、小分子 VPA の除去への PE の有効性は限定的と考えられる。しかし、本症例での HD、PE における VPA の除去率は 1 回目の HD で 39.4%、2 回目の HD で 32.8%、PE で 27.5% であった。中毒域濃度では蛋白結合型 VPA を PE により除去することで VPA 総濃度が低下し、遊離型 VPA 濃度の低下に寄与した可能性が考えられた。実際に、本症例では 2 回の HD で VPA 総濃度は 131.7 µg/mL まで低下したものの意識障害の遷延や呼吸循環動態の改善に乏しかったため、蛋白結合型 VPA 除去目的に PE を施行したところ、血漿 VPA 濃度は 95.3 µg/mL まで低下し意識レベル、呼吸循環動態の改善が認められた。

また VPA の遊離分画は VPA 総濃度の他に血清 Alb 濃度に影響を受けるとされ、血清 Alb 濃度の低下と遊

離型 VPA 濃度の上昇の相関が報告されている¹⁵⁾。Churchwellらは VPA 濃度 100 mg/L のウシ血液を用いた実験的持続的静脈血液透析において、透析液に Alb を補充することで、VPA のクリアランスに及ぼす影響を検討し、2.5%Alb 補充透析液を使用した場合、対照透析液と比較して VPA クリアランスが有意に高かったことを報告している²⁰⁾。本症例では来院時 Alb 3.2 g/dL と低 Alb 血症を呈していたため遊離型 VPA 濃度が上昇し、PE により Alb が補充されたこと

で VPA 蛋白結合率が上昇し、遊離型 VPA 濃度が低下した可能性も考えられた。

IV. 結語

急性 VPA 中毒に対して HD 及び PE を併用し、良好な経過を得られた 1 例を経験したので報告した。VPA 中毒に対して HD で十分な改善が得られない場合、PE が治療の一助となる可能性がある。

【参考文献】

- 1) 倉田浩充, 石上安希子, 徳永逸夫, 他. バルプロ酸ナトリウム徐放剤の大量服用による自殺の 1 剖検例. 四国医誌 70:181-184. 2014
- 2) 谷川原祐介, 千堂年昭, 今村知世, 他. 抗てんかん薬 TDM 標準化ガイドライン 2018. 日本 TDM 学会編. 金原出版株式会社. 東京. P.58. 2018
- 3) Minhaj FS, Leonard JB, Klein-Schwartz W. Clinical effects and outcomes of perampanel overdoses reported to U.S. poison centers. Clin Toxicol (Phila).60(2):239-242.2022
- 4) 宇川義一, 赤松直樹, 池田昭夫, 他. てんかん診療ガイドライン 2018. 日本神経学会監修. 医学書院. 東京. p.124. 2018
- 5) Alyahya B, Friesen M, Nauche B, et al. Acute lamotrigine overdose: a systematic review of published adult and pediatric cases. Clin Toxicol (Phila). 56(2):81-89.2018
- 6) Robertson MD, McMullin MM. Olanzapine concentrations in clinical serum and postmortem blood specimens—when does therapeutic become toxic? J Forensic Sci. 45(2): 418-21.2000
- 7) Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. Clin Pharmacokinet15:367-89.1988
- 8) 伴英樹, 武藤雄一郎, 三浦義文, 他. 急性バルプロ酸中毒に対して持続的血液濾過透析を施行した 1 歳女児例. 日本急性血液浄化学会雑誌 8(2): 158-161.2017
- 9) Franssen EJ, van Essen GG, Portman AT, et al. Valproic acid toxicokinetics: serial hemodialysis and hemoperfusion. Ther Drug Monit21:289-92.1999
- 10) 宇川義一, 赤松直樹, 池田昭夫, 他. てんかん診療ガイドライン 2018. 日本神経学会監修. 医学書院. 東京. p.124. 2018
- 11) Ingels M, Beauchamp J, Clark RF, et al. Delayed valproic acid toxicity: a retrospective case series. Ann Emerg Med 39: 616-21.2002
- 12) デバケン R, 添付文書.
- 13) Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, et al. Use of extracorporeal treatments in the management of poisonings. Kidney Int94:682-688.2018
- 14) 長田道夫, 中川利香, 堀忠, 他. 血液透析患者における血中バルプロ酸ナトリウムの動態. 透析会誌 20:855-859.1987
- 15) 河合優, 五島至道, 鬼頭幸夫. てんかん患者の遊離型バルプロ酸濃度に及ぼす血清中アルブミンと年齢に影響. 病院薬学 15:398-403.1989
- 16) Nasa P, Sehrawat D, Kansal S, Chawla R. Effectiveness of hemodialysis in a case of severe valproate overdose. Indian J Crit Care Med15:120-2.2011
- 17) Lai CW, Leppik IE, Jenkins DC, et al. Epilepsy, myasthenia gravis, and effect of plasmapheresis on antiepileptic drug concentrations. Arch Neurol47: 66-68. 1990
- 18) Cheng CW, Hendrickson JE, Tormey CA, Sidhu D. Therapeutic plasma exchange and its impact on drug levels: An ACLPS critical review. Am J Clin Pathol148:190-198.2017
- 19) Ibrahim RB, Liu C, Cronin SM, et al. Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review. Pharmacotherapy27: 1529-1549.2007
- 20) Churchwell MD, Pasko DA, Smoyer WE, Mueller BA, et al. Enhanced clearance of highly protein-bound drugs by albumin-supplemented dialysate during modeled continuous hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 24: 231-238.2009