

原 著 論 文

In vitro における胃内薬剤の CT 値検討

西 紘一郎¹⁾, 柳川 洋一¹⁾, 今村 友典¹⁾
松本 直人²⁾, 阪本 敏久¹⁾

¹⁾防衛医科大学校病院救急部 ²⁾同薬剤部

原稿受付日 2010年10月21日, 原稿受領日 2011年1月17日

Investigation of the Hounsfield number of drugs in stomach using computed tomography *in vitro*

Kouichirou Nishi¹⁾, Youichi Yanagawa¹⁾, Tomonori Imamura¹⁾, Naoto Matsumoto²⁾, Toshihisa Sakamoto¹⁾

¹⁾Department of Traumatology & Critical Care Medicine, National Defense Medical College (NDMC) Hospital

²⁾Department of Pharmacy, National Defense Medical College (NDMC) Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2011 ; 24 : 217-221)

〔Background〕 A high density area (HDA) that may represent ingested drugs was detected in the stomach of a patient with a drug overdose (OD) by computed tomography (CT). However, there is no prior evidence that drugs can be visualized as an HDA by abdominal CT.

〔Purpose〕 We investigated whether drugs can be imaged as an HDA by CT.

〔Methods〕 Ten tablets, 5 tablets, 1 tablet and 0.1 tablet of either Solanax[®] (0.4 mg) or Depas[®] (0.5 mg) or Tryptanol[®] (10 mg) or Paxil[®] (10 mg) or Wintermin[®] (25 mg) or Phenobal[®] (30 mg) or Hiberna[®] (25 mg) were each added to 10 ml of artificial gastric juice. We then measured the Hounsfield numbers immediately after mixing, 1 hour later and 7 hours later using CT images.

〔Results〕 All of the drugs precipitated in the artificial gastric juice and these precipitations were imaged as HDAs over 100 Hounsfield units. Moreover, the drugs maintained high Hounsfield numbers after 7 hours although there was a trend to decrease sequentially.

〔Conclusion〕 We demonstrated that the precipitated drugs in the artificial gastric juice could be imaged as HDAs by CT.

Keywords : overdose, CT, diagnosis

はじめに

意識障害をきたして救急外来を受診する患者において、急性薬物中毒は鑑別診断の1つとなる。急性薬物中毒の診断は、患者の訴えや尿検査、精神科疾患の既往、現場状況などから診断されるが、意識障害によりその診断は困難となることも多い。われわ

れは急性薬物中毒症例で、腹部CTを撮影すると胃内に高吸収域を認めたことがあり、服用した多量の薬剤である可能性が高いと考えた¹⁾。しかしながら、薬剤がCTで高吸収を示すということを直接証明した報告はない。今回、胃内の薬剤が実際にCTで高吸収を示すか否かについて検討した。

I 方 法

当院での臨床検討において²⁾, 急性薬物中毒症例で服用量の多かった薬剤の代表的製剤として, ソラナックス[®] (alprazolam), デパス[®] (etizolam), トリプタノール[®] (amitriptyline hydrochloride), パキシル[®] (paroxetine hydrochloride hydrate), ウインタミン[®] (chlorpromazine phenolphthalinate), フェノバル[®] (phenobarbital), ヒベルナ[®] (promethazine hydrochloride) を選択した。選択した薬剤の, 1錠あたりの成分含有量, 重量と製剤写真を Table 1 に示す。胃内の平均胃液量を 100 mL とし³⁾, 1~100 錠を服用した場合を想定して, 腹部 CT 撮影条件で薬剤がどのように描出されるかを検討することにした。

具体的には, 胃液の酸性度によって薬剤が変化する可能性を考え, 塩化ナトリウム 2.0 g に塩酸 7 mL および水を加えて 1,000 mL とした人工胃液(日本薬局方崩壊試験第一液)を作成した。選択した薬剤の錠剤量による溶解変化をみるため, 37°C に加温した人工胃液 10 mL と, 粉砕した 0.1 錠, 1 錠, 5 錠, 10 錠を各々 15 mL conical tube (FALCON[®] : Becton, Dickinson, USA) に投入し転倒混和した。対照として人工胃液 10 mL, 水 10 mL, magnesium citrate (13.6% 液) 10 mL, magnesium citrate (10 mL) に activated charcoal (1.2 g) を加えたものをそれぞれ準備した。各薬剤の投入直後, 1 時間後, 7 時間

後に CT 撮影を行い, 薬剤の経時的な溶解変化を観察した。CT は東芝 AquilionTM 64 列システムを使用した。CT 撮影条件は 120 kV, 5 mAs とし, Window Level 50 Hounsfield unit, Window Width 300 Hounsfield unit で観察した。撮影後は検体を 37°C で保温した。測定パラメータは, range of interest (ROI) を 25 mm² に設定し, 薬剤沈殿物と上清それぞれの CT 値を測定した (Fig. 1)。

統計学的手法は, non-paired *t* 検定を用いて, *p* < 0.05 のときに有意と判定した。記載は平均 ± 標準偏差とした。相関関係は相関係数の絶対値が 0.4 以上のとき, 相関関係ありと判定した。

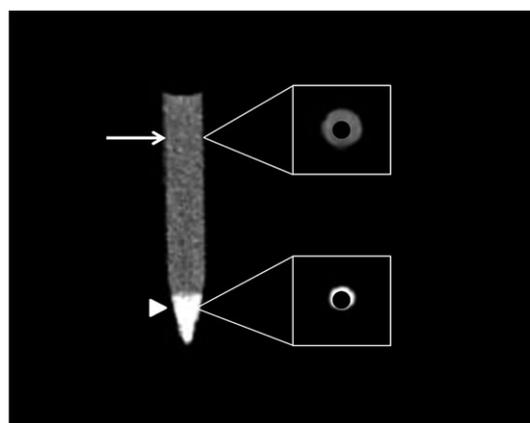


Fig. 1 Method of measurement of Hounsfield number
Hounsfield numbers were measured by horizontal view in precipitates and supernatants (the range of interest was 25 mm²)
→ : supernatant, △ : precipitation, ● : ROI

Table 1 Selected drugs, content/weight, ratio of content and picture of drugs

drug	content/ weight (mg)	content (%)	picture
Solanax [®] (alprazolam)	0.4/130	0.3	
Depas [®] (etizolam)	0.5/112	0.4	
Tryptanol [®] (amitriptyline hydrochloride)	10/140	7.1	
Paxil [®] (paroxetine hydrochloride hydrate)	10/178	5.6	
Wintermin [®] (chlorpromazine phenolphthalinate)	25/120	20.8	
Phenobal [®] (phenobarbital)	30/120	25.0	
Hiberna [®] (promethazine hydrochloride)	25/220	11.4	

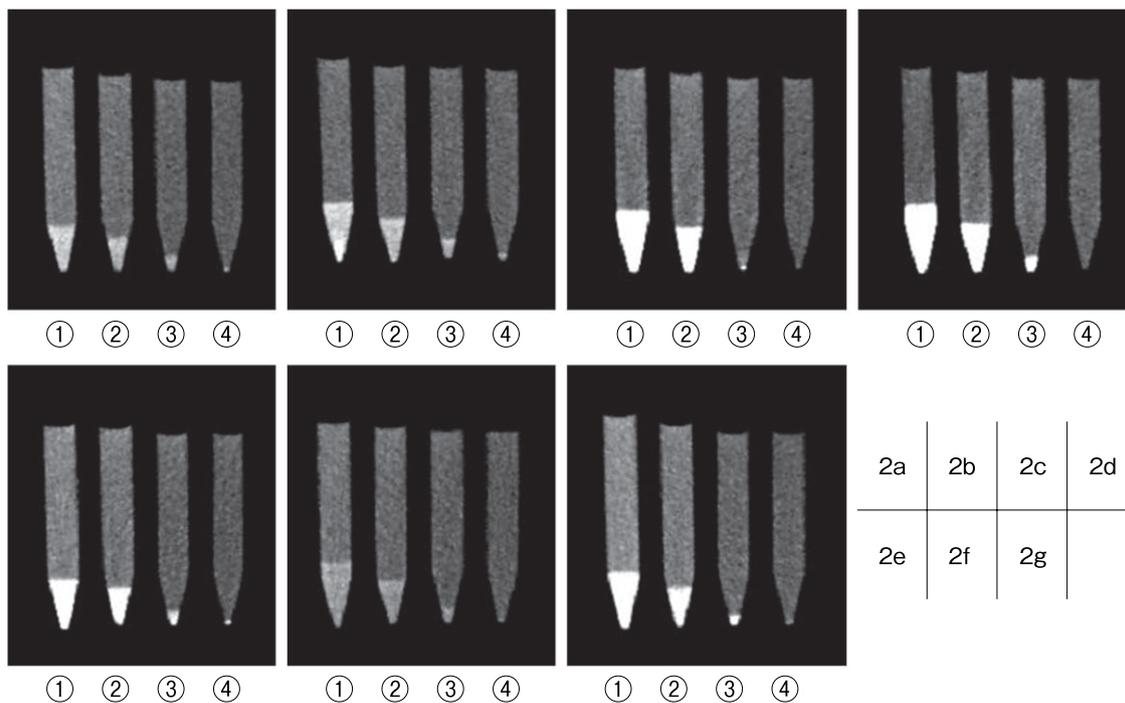


Fig. 2 CT images of each drug after 7 hours

All of the drugs precipitated even after 7 hours and there was visual contrast between the precipitate and supernatant fluid for all drug samples except 0.1 tablet/10 mL samples of Tryptanol[®], Paxil[®] and Phenobal[®]

① 10 tablets/10 mL, ② 5 tablets/10 mL, ③ 1 tablet/10 mL, ④ 0.1 tablet/10 mL

2a : Solanax[®], 2b : Depas[®], 2c : Tryptanol[®], 2d : Paxil[®], 2e : Wintermin[®], 2f : Phenobal[®], 2g : Hiberna[®]

II 結 果

いずれの薬剤も、薬剤量に関わらず7時間経過した後も完全には溶解せず、沈殿物を認めた。0.1錠と1錠を投与したものは沈殿物が少量のため、CT値の測定はできなかった。CT画像上、視覚的には沈殿物と上清にコントラストを認めたが、トリプタノール[®]、パキシル[®]、フェノバル[®]では0.1錠投与においてのみ、明らかなコントラストを認めなかった (Fig. 2)。

薬剤の沈殿物、上清、対照群の測定したCT値をTable 2に示す。投与直後ではトリプタノール[®]、パキシル[®]で900以上の高CT値を示したほか、すべての薬剤で沈殿物のCT値は100以上の高値を示した。薬剤の種類によってそのCT値に幅があったが、5錠と10錠投与でCT値の大きな変化はなかった。また、すべての薬剤で測定した沈殿物と上清の平均CT値は有意に差を認めた (沈殿物 : 459.1 ± 309.6 vs 上清 : 43.03 ± 6.11 Hounsfield unit, $p < 0.001$)。沈殿物のCT値は、経時的に減少傾向はあるものの、

7時間後でも上清と有意に差を認めた (沈殿物 : 390.6 ± 351.2 vs 上清 : 58.89 ± 10.87 Hounsfield unit, $p < 0.01$)。

対照群については、magnesium citrate, magnesium citrate + activated charcoalで高CT値を認めた。人工胃液は水と比較して高CT値を示したが、薬剤と比較して明らかに低値であった。

薬剤の分子量、原子量とCT値との相関関係を検討したが、いずれも相関関係は認められなかった。

III 考 察

今回の研究により、胃液で溶解せずに沈殿した薬剤は腹部CT撮影にて、高吸収域として描出されることが初めて明らかになった。しかも、薬剤の種類によってそのCT値に幅があり、投与量よりその種類に依存することがわかった。

CT撮影上、原子番号や密度が高いものは高吸収域を示す性質があり⁴⁾、錠剤は高密度のため理論的には高吸収域となるであろうと考えられる。Table 1に示すように、錠剤成分のうち薬効成分は少量で

Table 2 Amount of each drug and changes in the Hounsfield number over time

drug	amount	precipitate			supernatant			
		0 hr	1 hr	7 hrs	0 hr	1 hr	7 hrs	
Solanax [®]	10T	150.1	152.6	147.3	53.1	59.6	71.0	
	5T	149.3	103.1	126.8	49.7	57.4	52.2	
	1T				47.7	37.6	35.3	
	0.1T				48.3	27.0	24.6	
Depas [®]	10T	209.5	202.2	148.4	30.3	40.3	46.8	
	5T	199.8	142.6	133.1	37.5	44.3	45.2	
	1T				41.1	44.9	42.0	
	0.1T				43.5	47.2	41.9	
Tryptanol [®]	10T	950.5	862.0	1143.9	45.9	62.8	60.8	
	5T	789.2	811.8	639.2	49.8	63.5	55.3	
	1T				46.2	51.1	49.4	
	0.1T				42.2	31.6	29.6	
Paxil [®]	10T	966.1	931.1	891.7	35.5	35.7	48.2	
	5T	915.1	773.9	975.9	41.6	45.1	53.5	
	1T				43.2	54	59.1	
	0.1T				41.8	47.1	49.2	
Wintermin [®]	10T	528.0	559.4	355.6	45.1	63.5	74.8	
	5T	509.1	343.1	226.3	47.8	53.2	56.9	
	1T				42.0	44.0	40.3	
	0.1T				41.4	34	32.8	
Phenobal [®]	10T	188.3	118.7	97.5	39.5	55.9	61.3	
	5T	129.5	70.1	83.9	39.8	46.1	50.0	
	1T				39.7	36.2	38.2	
	0.1T				33.2	30.8	26.7	
Hiberna [®]	10T	390.1	403.7	287.1	40.1	65.5	83.1	
	5T	352.8	332.3	213.0	46.8	65.1	65.3	
	1T				42.4	52.6	48.9	
	0.1T				42.5	43.6	37.1	
Contorol								
	magnesium citrate		136.5	119.5	134.3	141.8	143.6	137.6
	magnesium citrate+activated charcoal		157.8	140.8	183.0	171.2	186.3	177.8
	H ₂ O		20.6	21.6	21.8	27.8	32.5	27.9
artificial gastric juice		31.0	32.3	23.3	35.0	40.4	33.6	

T : tablet (s)

あり、大半が添加物である。また、薬物の含有量とCT値は相関せず、これらのことから、薬剤の添加物が沈殿した結果、高密度となりCTで高吸収域を示すと考えた。よって他の薬剤においても多量に内服すると胃内で沈殿し、高吸収域を示す可能性がある。フェノバル[®]はCT値が減少傾向であり、7時間後のCT値が100未満となっているが、フェノバル[®]は有効成分であるフェノバルビタールの含有量が多く、フェノバルビタールが経時的に溶解し

た結果、他の薬剤と比べて沈殿物の密度が低下しやすくなっていることが原因ではないかと考える。

われわれの過去の臨床研究により、急性薬物中毒症例では、腹部CTで胃内に高吸収域を認めた¹⁾。また、Kimuraらも急性薬物中毒症例で服用した薬剤がhigh densityを示すことを症例報告している⁵⁾。今回の検討結果から、これらの2報告で示された胃内の高吸収域は大量内服した薬剤が描出されていたと判断される。また、今回検討したすべての薬剤で、

投与直後はCT値が100を超えており、フェノバル®を除くすべての薬剤で7時間後も100以上のCT値を示した。したがって、意識障害患者で胃内にCT値100以上の高吸収域を認めれば向精神薬などの中枢神経作動薬による急性中毒の可能性を示唆する所見である。以上の結果から、原因不明の意識障害患者で臨床所見上、とくに急性薬物中毒が疑われる場合、腹部CTはその鑑別に有用と思われる。しかし、フェノバル®のように時間とともに高吸収域が低下する薬剤もあり、また、临床上、蠕動運動で胃内の薬剤は腸へ移動することも予想され、胃内にCT値100以上の高吸収域を認めないことが、薬物大量内服を否定することにはならない。また、magnesium citrateでも高吸収域を呈するため、CT撮影の前にmagnesium citrate投与を行うと、内服した薬物との鑑別は困難となる可能性があるため注意が必要である。

今回は急性薬物中毒の診断に腹部CTの有用性を目的として検討したため、急性薬物中毒症例で内服頻度の高い薬剤を対象として選択した。よって、向精神薬のみCT値の検討がされている。その他の薬

剤でも一般的に高いCT値を認めるか否かについては今後の検討課題である。

結 語

人工胃液に溶解せずに沈殿した薬剤は腹部CT撮影条件上、高吸収域として描出されることが証明された。

【文 献】

- 1) Yanagawa Y, Nishi K, Imamura T, et al : Usefulness of computed tomography in the diagnosis of an overdose. *Acta Med Okayama* 2011 ; 65 : 33-9.
- 2) Yanagawa Y, Sakamoto T, Okada Y : Recovery from a psychotropic drug overdose tends to depend on the time from ingestion to arrival, the Glasgow Coma Scale, and a sign of circulatory insufficiency on arrival. *Am J Emerg Med* 2007 ; 25 : 757-61.
- 3) Fujimoto K : Physiology. In : Sugimoto T, Yazaki Y eds, *Naikagaku*. 9th ed, Tokyo, 2007, pp 782-6.
- 4) Hobbs DL : Chest radiography for radiologic technologists. *Radiol Technol* 2007 ; 78 : 494-516.
- 5) Kimura Y, Kamada Y, Kimura S : A patient with numerous tablets remaining in the stomach even 5 hours after ingestion. *Am J Emerg Med* 2008 ; 26 : 118. e1-2.

要 旨

背景：急性薬物中毒例で腹部CTを撮影すると、内服した薬剤と思われる高吸収域が胃内に認められることがある。しかし、腹部条件のCTで薬剤が高吸収域として描出されるかは証明されていない。

目的：薬剤はCT撮影で高吸収域となるか否かを調査した。

方法：人工胃液10 ml にソラナックス® (0.4 mg), デパス® (0.5 mg), トリプタノール® (10 mg), パキシル® (10 mg), ウインタミン® (25 mg), フェノバル®

(30 mg), ヒベルナ® (25 mg) をそれぞれ10錠, 5錠, 1錠, 0.1錠投与し、投与直後、1時間後、7時間後にCT撮影を行い、CT値を測定した。

結果：すべての薬剤が人工胃液内で沈殿し、その沈殿物はCT値100以上の高吸収域となり、7時間後まで経時的にやや低下傾向を示したものの、高CT値を維持した。

結論：人工胃液に溶解せずに沈殿した薬剤は腹部CT撮影条件で高吸収域になることが証明された。