

## 症 例 短 報

## 高度の高アンモニア血症を呈したが症状が傾眠・ふらつきのみであった急性バルプロ酸中毒の1例

廣瀬 智也<sup>1)</sup>, 吉田 寛<sup>2)</sup>, 山川 一馬<sup>1)</sup>, 大西 光雄<sup>1)</sup>  
波多野弥生<sup>3)</sup>, 遠藤 容子<sup>3)</sup>, 嶋津 岳士<sup>1)</sup><sup>1)</sup>大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター<sup>2)</sup>吉田アーデント病院<sup>3)</sup>公益財団法人 日本中毒情報センター

原稿受付日 2015年2月18日, 原稿受領日 2015年10月29日

## はじめに

バルプロ酸はてんかん, 躁うつ病, 片頭痛に適応があり広く処方されている<sup>1)</sup>。今回われわれは, 高度の高アンモニア血症を呈したにもかかわらず, 肝機能異常は認めず, 症状は傾眠・ふらつきのみであった急性バルプロ酸中毒の1例を経験したので報告する。

## I 症 例

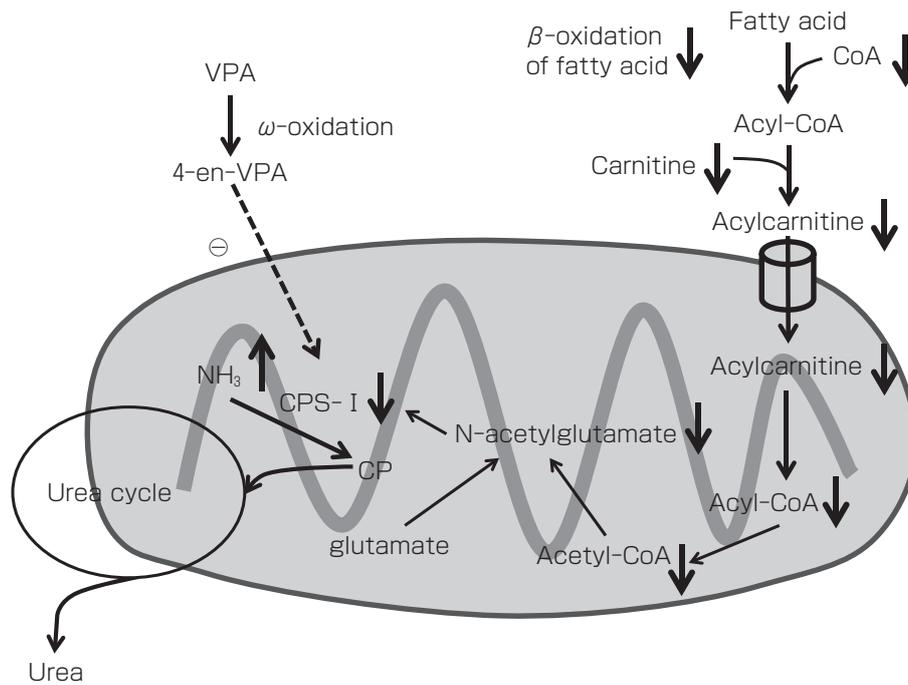
患者は23歳, 女性。適応障害に対しバルプロ酸徐放錠 200 mg 2錠/day, ロフラゼブ酸エチル 1 mg 1錠/day, クロナゼパム 0.5 mg 屯用を処方されていた。朝から上記薬剤を指示量を超えて少しずつ服用した。ふらつきを生じるようになったが, 15時過ぎにさらに多量に内服した。その後, 傾眠を認めたため, 救急要請となった。同日19時20分病院到着時は, 傾眠のみで他に症状を認めなかった。本人よりバルプロ酸徐放錠を計約30錠飲んだと聴取したが, 他の2剤については不明とのことであった。胃洗浄, 活性炭・下剤の投与を行い, 経過観察入院とした。

来院時に採血した検査では肝逸脱酵素値は正常であったが, 血中アンモニア濃度は673  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (基準値 50~150  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) と高値であった。血中アンモニ

ア濃度は翌朝 580  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , 翌々朝 97  $\mu\text{g}/\text{dL}$  まで自然に低下した。バルプロ酸の血中濃度は来院時 105.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (治療域 50~100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 翌朝 166.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 翌々朝 103.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。入院経過中, 肝逸脱酵素値は正常であった。第3病日, 症状は改善し自宅退院となった。

## II 考 察

バルプロ酸の副作用としては, 眠気・傾眠, 嘔気, 高アンモニア血症, 肝障害などが知られているが, 血中アンモニア値の上昇は肝機能低下に伴うとは限らず, バルプロ酸が二次的に尿素サイクルを障害して起こると考えられていることはあまり知られていない<sup>1)2)</sup>。バルプロ酸の代謝経路は完全には解明されていないが, 80%がグルクロン酸抱合を受け, 14%がミトコンドリアで $\beta$ 酸化を, 6%が細胞質で $\omega$ 酸化を受けるといわれている<sup>1)</sup>。脂肪酸であるバルプロ酸は生体内の脂肪酸の $\beta$ 酸化と競合し, カルニチンやコエンザイム A (CoA) と結合し, 尿中へ排出される<sup>1)</sup>。カルニチンと CoA が減少すると, 尿素サイクルの第一段階であるアンモニアからカルバミルリン酸への変換に必要なカルバミルリン酸合成酵素 I (CPS-I) が阻害され, アンモニアが蓄積すると考えられる。その機序として, ①細胞質の CoA が減少するため, 脂肪酸から脂肪酸アシル



**Fig. 1 Speculated mechanism of hyperammonemia in valproic acid poisoning patients modified from Dayon S<sup>1)</sup> and Carr RB<sup>2)</sup>**

In hepatic mitochondria, valproic acid is believed to cause an accumulation of ammonia. CPS-I is suppressed which is required for the conversion from ammonia to CP. As a result, the ammonia in blood increases

NH<sub>3</sub> : ammonia, VPA : valproic acid, CoA : coenzyme A, CPS- I : carbamoyl phosphate synthase I, CP : carbamoyl phosphate

CoA への変換が低下するとともに、脂肪酸アシル CoA がミトコンドリア内に取り込まれにくくなる結果、脂肪酸アシル CoA がβ酸化されて生成するアセチル CoA が低下し、CPS- I を活性化する N-アセチルグルタミン酸の生成も低下する、②カルニチンと CoA の減少によりバルプロ酸自体の代謝がβ酸化から他の経路にシフトし、肝障害の原因とされる 4-en バルプロ酸が生成され、CPS- I を阻害する、などが考えられている (Fig. 1)<sup>1)2)</sup>。

バルプロ酸の非過量内服時の高アンモニア血症発症のリスク因子として、遺伝子異常や食事制限に伴う尿素サイクル異常やカルニチン欠乏、バルプロ酸以外の抗てんかん薬の多剤併用(とくにフェノバルビタールやフェニトイン)などが報告されている<sup>2)3)</sup>。本症例においては、尿素サイクル異常の精査やカルニチンの測定は行っておらず、高アンモニア血症の発症機序は明らかでないが、クロナゼパムを服用していたことと若年女性であり食事制限をしていた可能性があり、少なからずリスクはあったものと考え

られる。

本症例において、経過中、肝逸脱酵素値は正常であり、血中アンモニア濃度の上昇は肝障害に由来する二次的なものではなく、バルプロ酸代謝の直接的な影響であると考えられた。肝性脳症では高アンモニア血症を伴うことが多いが、臨床症状とアンモニア値は必ずしも相関するものではないとされる<sup>4)</sup>。本症例からも、高度なアンモニアの上昇を認めても、必ずしも意識障害が起こるとは限らないことが示された。バルプロ酸の血中濃度が高い場合は当然のことながら、バルプロ酸が有効血中濃度未満であっても高アンモニア血症を呈した症例<sup>5)</sup>や血中のバルプロ酸濃度とアンモニア濃度には相関がないという報告<sup>3)</sup>があることから、バルプロ酸濃度とともにアンモニア濃度をモニターすべきであり、初療時にはそれらの値と症状を考慮した上で帰宅の可否について慎重な判断が必要である。

## 結 語

バルプロ酸中毒(過量服用)患者を診療する場合は, 症状が軽微で肝酵素が正常範囲であっても血中アンモニア値が高値を示すことがあり注意を要する。

## 【文 献】

- 1) Doyon S : Chapter 47 Anticonvulsants. In : Nelson L, Lewin N, Howland MA, et al eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9th ed, McGraw-Hill Professional, New York, 2011, pp698-710.
- 2) Carr RB, Shrewsbury K : Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 1020-7.
- 3) Holroyd S, Overdyke JT : Hyperammonemia associated with valproic acid use in elderly psychiatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012 ; 24 : 372-4.
- 4) Ge PS, Runyon BA : Serum ammonia level for the evaluation of hepatic encephalopathy. *JAMA* 2014 ; 312 : 643-4.
- 5) 松岡義, 並木淳, 岩野雄一, 他 : 有効血中濃度未満のバルプロ酸投与中に高アンモニア血症を来した頭部外傷の1例. *日救急医学会誌* 2014 ; 25 : 23-8.