

症 例 短 報

血液透析せずカルニチン補充で治療した
中等症急性バルプロ酸中毒松本 春香, 米満 尚史, 上田健太郎, 喜多 真未,
山口 智由, 藤田 浩二, 加藤 正哉

和歌山県立医科大学救急集中治療医学講座

原稿受付日 2017年8月21日, 原稿受領日 2019年5月13日

はじめに

急性バルプロ酸 (Valproic acid, 以下 VPA) 中毒は主に意識障害や呼吸抑制をきたし, 時に VPA 代謝に直接関連したカルニチン欠乏から高アンモニア性脳浮腫を合併し重篤化する¹⁾。今回われわれは, 中等量 VPA 過量服薬でカルニチン欠乏による高アンモニア血症を伴った急性中毒で, 血液浄化療法は行わずカルニチン補充療法を主とした治療を行い良好に経過した症例を経験した。

I 症 例

患者: 34 歳, 女性。身長 158 cm, 体重 66 kg。双極性障害に対し VPA 徐放錠 800 mg/day, フルニトラゼパム 2 mg/day, ヒベンズ酸プロメタジン 25 mg/day, レボメプロマジン 10 mg/day, エスゾピクロン 2 mg/day, プロチゾラム 0.25 mg/day, オランザピン 15 mg/day, ラモトリギン 50 mg/day を常用内服していた (過量服薬歴 2 回あり)。

現病歴: 自宅で昏睡状態となっているところを母親に発見され夜半に救急搬送された。搬送 6 時間前に VPA 徐放錠 200 mg を 108 錠 (VPA 総量 21.6 g, 327 mg/kg), その他フルニトラゼパム 27 mg, ヒベンズ酸プロメタジン 675 mg, レボメプロマジン

270 mg, エスゾピクロン 54 mg, プロチゾラム 6.75 mg 相当を過量服薬したと推察された。

来院時所見: 意識レベル Glasgow Coma Scale (以下 GCS) 1-1-5, 心拍数 120/min, 血圧 97/67 mmHg, 呼吸数 17/min, SpO₂ 92% (室内気), 深部体温 33.2 °C。身体診察上, 明らかな異常所見なし。頭部 CT で脳浮腫を示唆する所見はみられなかった。12 誘導心電図も特記すべき異常なし。血液検査では肝機能障害を認めなかったものの, アンモニア血中濃度は 120 µg/dL と高値であった。また, トライエージ[®] DOA ではベンゾジアゼピンのみ陽性であった。

入院後経過: 意識障害はベンゾジアゼピン過量服薬の影響を疑い, フルマゼニル 0.5 mg を静注したが意識レベルの改善はみられず, 気道確保目的に気管挿管を行った。外来での初期輸液のみで循環は直ちに安定化したが, 血液透析が必要となる可能性を考慮し ICU 入室とした。低体温に対して体表加温による復温を開始し, 胃管から活性炭とラクツロースの注入も開始した。

過量服薬後 10 時間時点の採血で VPA 血中濃度は 161 µg/mL, 復温とともに意識レベルは GCS 2-T-5 と改善傾向であった。血液浄化療法なしで服薬 24 時間後には GCS 3-T-6 まで改善したため抜管し ICU を退室した。その後も GCS 3-4-6 と軽度の意識障害が持続し, アンモニア血中濃度が 138 µg/dL と上昇したため, L-カルニチン投与を開始した

著者連絡先: 松本 春香
和歌山県立医科大学救急集中治療医学講座
〒 641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

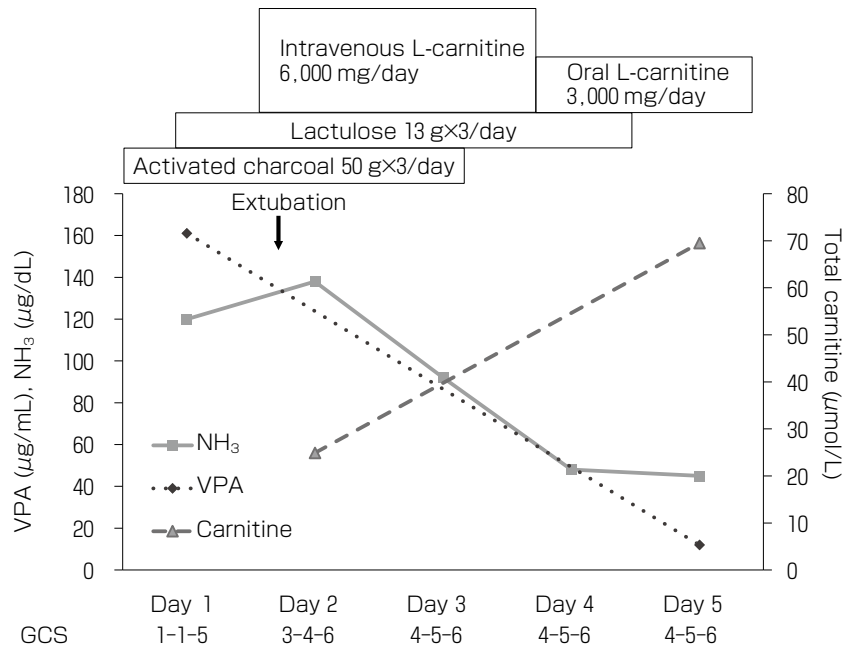


Fig. 1 Clinical course of the patient ; blood levels of NH₃, VPA, and carnitine
NH₃ ; ammonia, VPA ; valproic acid, GCS ; Glasgow Coma Scale

(Fig. 1)。カルニチン欠乏が改善するとともに、アンモニア血中濃度は 45 μg/dL に低下し、意識状態も清明となった。VPA 血中濃度も検出感度以下まで低下したため L-カルニチン投与を終了とし、第 6 病日に精神科へ転科となった。

II 考 察

急性 VPA 中毒に対する治療法は、主に血液浄化療法とカルニチン補充療法がある。今回、本症例を経験し、夜間休日など薬毒物血中濃度が即時に測定できない状況において、服薬量に応じた初診時の重症度推定とともに、治療法の適応について再考する機会を得た。

血液浄化療法は、VPA 400 mg/kg 未満の中等量服薬による中毒では初療時に深昏睡、ショック、腎不全などの臓器障害がなければ必要性は低いと考えられた。VPA 過量服薬例の重症度評価と急性期治療方針は VPA 血中濃度とともに VPA 服薬量も指標にすべきとされる¹⁾。VPA 200 mg/kg 以上の過量服薬は意識障害を中心とした急性中毒症状をきたす中等症で、400 mg/kg 以上の大量服薬では致命的な重症中毒となる可能性が高まる²⁾。VPA は血中濃度が上昇するほど蛋白結合率が低下し透析効率がよく

なるため、血中濃度が 1,300 μg/mL 以上となる VPA 超高濃度症例や脳浮腫やショックなど重篤な病態に陥る可能性が高い大量服薬症例では、血液透析導入が強く推奨されている²⁾³⁾。しかし本症例のように服薬量 400 mg/kg 未満で、高アンモニア血症を伴ってはいるが半昏睡程度で臓器障害がない場合、血液浄化療法は弱い推奨にとどまる³⁾。

一方、カルニチン補充療法は、軽度でも意識障害が遷延し高アンモニア血症が持続する場合には、中等量服薬の急性 VPA 中毒でもカルニチン欠乏症に関連した脳浮腫のリスクを想定し、カルニチン投与を検討すべきと考える。急性 VPA 中毒での高アンモニア血症は、肝機能障害に由来する二次的な影響ではなく、バルプロ酸代謝に起因するカルニチン欠乏症による直接的な機序を考える必要がある⁴⁾。Camilieri ら⁵⁾は初診時に意識清明でショックや臓器障害もなかった若年の中等量 VPA 急性中毒で、いったんアンモニア血中濃度が低下傾向を示した第 2 病日以降に意識障害が急速進行し、高アンモニア血症に起因する脳浮腫増悪から脳死にまで至った症例を報告している。われわれの症例のアンモニア血中濃度は著しい高値ではなかったが、意識障害は遷延し脳浮腫の懸念があった。また、服用した VPA は徐

放製剤であり, 初期血中濃度がピーク未到達であった可能性も考慮し, カルニチン補充療法を行う方針とした。急性 VPA 中毒におけるカルニチン補充療法はその安全性を理由に, 高アンモニア血症(血中濃度基準なし), VPA 血中濃度が 450 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上, VPA 服用量が 100 mg/kg 以上, 意識障害(GCS 基準なし)など, 血液浄化療法より緩い適応基準が提唱されている⁴⁾。本症例では, 補充前のカルニチン血中濃度は総カルニチン 24.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (基準値 45~91 $\mu\text{mol}/\text{L}$) とカルニチン欠乏状態が判明しており, 意識障害改善という臨床的指標とともにカルニチン補充療法の効果が血中濃度上昇という形でも確認できた (Fig.1)。

結 語

急性 VPA 中毒で初療時の VPA 血中濃度がすぐに判明しない場合は, 服薬量に応じた重症度推定を行う。自験例は臓器障害を伴わない VPA 400 mg/kg 未満の中等量過量服薬であり, カルニチン補充療法により意識レベルが改善傾向を示し, 血液浄化療法は不要であった。徐放製剤中毒で高アンモニア血症

を伴う場合は, カルニチンの血中濃度測定や補充療法の適応に関して過量服薬後数日間は検討を継続すべきと考える。

[利益相反]

本報告に関して開示すべき COI 関係にある企業などはない。

【文 献】

- 1) Licari E, Calzavacca P, Warrilow SJ, et al : Life-threatening sodium valproate overdose : A comparison of two approaches to treatment. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 3161-4.
- 2) Isbister GK, Balit CR, Whyte IM, et al : Valproate overdose : A comparative cohort study of self poisonings. *Br J Clin Pharmacol* 2003 ; 55 : 398-404.
- 3) Ghannoum M, Laliberte M, Nolin TD, et al : Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning : Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2015 ; 53 : 454-65.
- 4) Lheureux PE, Hantson P : Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2009 ; 47 : 101-11.
- 5) Camilleri C, Albertson T, Offerman S : Fatal cerebral edema after moderate valproic acid overdose. *Ann Emerg Med* 2005 ; 45 : 337-8.

Summary

In cases of acute valproic acid (VPA) poisoning due to an overdose, the severity must be clinically assessed in order to determine the indications for blood purification and supplemental L-carnitine. We herein report a case of moderate valproic acid overdose that was treated by supplemental L-carnitine without blood purification. A 34-year-old woman with a history of bipolar disorder presented to our emergency department 6 hours after ingesting approximately 22 g (327 mg/kg) of VPA ; her

Glasgow Coma Scale (GCS) was 7. Her VPA level was 161 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at 10 hours after ingestion and her GCS value increased to 10 without blood purification at 24 hours after ingestion. Her consciousness fully recovered on day 3 after the administration of supplemental carnitine, which was administered to prevent VPA-induced carnitine deficiency-associated hyperammonemic encephalopathy. She was discharged to the psychiatry ward with normal VPA, ammonia and carnitine levels on day 6.