

症 例 報 告

バルプロ酸徐放剤過量内服により高アンモニア血症およびカルニチン欠乏を呈した1例

三好ゆかり, 末吉孝一郎, 中村 有紀, 石原 唯史,
近藤 豊, 岡本 健, 田中 裕
順天堂大学医学部附属浦安病院救急診療科

原稿受付日 2021年4月19日, 原稿受領日 2022年5月23日

A case of valproic acid overdose with delayed hyperammonemia due to carnitine deficiency

Yukari Miyoshi, Koichiro Sueyoshi, Yuki Nakamura, Tadashi Ishihara, Yutaka Kondo, Ken Okamoto, Hiroshi Tanaka
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Juntendo University Urayasu Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2022 ; 35 : 313–318)

A 15-year-old female patient was transported to our hospital due to altered consciousness after valproic acid (VPA) overdose. She attempted suicide by taking 18 g of sustained-release VPA 19 hours before arrival. On admission, she was in a comatose state, her serum NH_3 level was high (723 $\mu\text{g}/\text{dL}$), and her serum free carnitine level was low (12.1 mmol/L). Oral intubation, administration of activated charcoal and levocarnitine, and continuous hemodiafiltration were performed. The serum levels of VPA and NH_3 decreased immediately. She regained consciousness on day 3 and was discharged on day 9 with no sequelae. Patients with overdose of sustained-release VPA need to be observed for a longer time and carnitine administration should be considered for hyperammonemia.

Key words : valproic acid, overdose, hyperammonemia, carnitine

はじめに

バルプロ酸はてんかんや双極性障害など臨床で広く使用されている。バルプロ酸投与によりしばしば高アンモニア血症をきたすことが知られており、その機序としてカルニチン欠乏による尿素回路でのアンモニア代謝の低下が考えられている。今回われわれはバルプロ酸徐放剤の過量内服後の高アンモニア血症に対し、カルニチン補充療法を行った症例を報告する。

著者連絡先：三好ゆかり
順天堂大学医学部附属浦安病院救急診療科
〒279-0021 千葉県浦安市富岡 2-1-1
E-mail : yukarim@juntendo-urayasu.jp

I 症 例

患 者 : 15 歳, 女性。

現病歴 : 自殺目的に自宅にあったバルプロ酸徐放剤(デパケン®R錠)計 18 g (約 340 mg/kg) を内服した。服用 14 時間後に内服を知らされた家族と近医を受診したが、採血でバルプロ酸血中濃度 170 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、ほかに異常はなかったため帰宅した。自宅で傾眠傾向であったが、突然起き上がりうめき声をあげはじめたため服用 19 時間後に再度同院へ搬送された。来院時不穏状態であり、バルプロ酸血中濃度は 174 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と変わりなかったが、血中アンモニア 128 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と高値であったことから、痙

Table 1 Laboratory data on admission

〈hematology〉					〈arterial blood gas analysis (O ₂ 3 L/min)〉			
WBC	5,000	/μL	T-Bil	0.3	mg/dL	PH	7.373	
RBC	449×10 ⁴	/μL	AST	11	U/L	PaCO ₂	46.7 mmHG	
Hgb	14.2	g/dL	ALT	11	U/L	PaO ₂	233.9 mmHG	
PLT	25.8×10 ⁴	/μL	LDH	130	U/L	HCO ₃ ⁻	26.6 mmol/L	
			ALP	237	U/L	BE	0.9 mmol/dL	
〈biochemistry〉			γ-GTP	16	U/L	Lac	13.3 mg/dL	
TP	7.1	g/dL	AMY	83	U/L			
ALB	3.4	g/dL	CK	70	U/L	※ valproic acid	1,132	μg/mL
BUN	14	mg/dL	CRP	≤ 0.3	mg/dL	Triage DOA [®] : negative		
CREA	0.81	mg/dL	※ NH ₃	723	μg/dL			
Na	153	mmol/L						
Cl	109	mmol/L	〈blood coagulation test〉		※ carnitine			
K	4.3	mmol/L	PT-INR	1.21				
Ca	8.2	mg/dL	APTT	25.4	sec	total carnitine	29.9 (45-91)	μmol/L
Glu	120	mg/dL	FDP	≤ 5.0	μg/mL	free carnitine	12.1 (36-74)	μmol/L
						acyl carnitine	17.8 (6-23)	μmol/L

including values found at a later date (※) carnitine deficiency : free carnitine < 20 μmol/L

癲を疑いジアゼパム計 10 mg を投与された後、昏睡状態となったため、当院へ転院搬送された。

既往歴：てんかん（小学 2 年時発症の欠神発作。内服加療後は発作なく経過し来院 1 年半前に外来フォローを終了されていた）。

来院時現症：身長 157 cm，体重 52.8 kg。血圧 111/49 mmHg，心拍数 115/min・整，体温 37.9℃，呼吸数 23 回/min，SpO₂ 99% (O₂ 3 L/min)。GCS E1V1M1。瞳孔 3 mm 左右同大，対光反射あり。頭部：結膜黄染なし，項部硬直なし。頸部：リンパ節腫脹なし。胸部：肺音清，呼吸音左右差なし。腹部：平坦・軟，蠕動音聴取。四肢：皮疹なし。

来院時血液検査所見を **Table 1** に示す。NH₃ 723 μg/dL，バルプロ酸 1,132 μg/mL，と高値であった。遊離カルニチン 12.1 μmol/L，アシルカルニチン 17.8 μmol/L であり，カルニチン低値であった。なお，バルプロ酸血中濃度とカルニチン血中濃度については，当院で時間外の測定が行えないため，いずれも後日判明したものである。

頭部 CT では特記所見なく，腹部 CT では上行結腸から直腸にかけて大量の薬物塊と思われる高吸収域を複数認めた。

来院後経過：意識障害のため，気管挿管のうえ活性炭投与を行った。高アンモニア血症からバルプロ

酸血中濃度高値を想定し，持続的血液濾過透析（continuous hemodiafiltration；CHDF）とカルニチン投与を開始した。CHDF のカラムは CH-1.8W（東レメディカル，膜面積 1.8 m²），および SHG-1.3（東レメディカル，膜面積 1.3 m²）を用い，血流量 100 mL/min，濾過流量 1,000 mL/h，透析液流量 500 mL/h，補液流量 500 mL/h でそれぞれ 32 時間，18 時間の計 50 時間施行した。カルニチンの投与量としては，添付文書を参考にレボカルニチン注射液 1 回 2,000 mg を 6 時間ごととし，臨床状態の改善をみながら計 13 回投与した。第 3 病日には意識が改善し抜管した。また，同日 CHDF を離脱した。臨床経過を **Fig. 1** に示す。なお，来院時カルニチン低値であったが，第 7 病日には遊離カルニチン 44.4 μmol/L と正常化した。そのほか，一過性に昇圧薬を要する血圧低下および最低値 5×10⁴/μL 程度の血小板減少を認めたが，自然経過で回復した。精神科診察の後，とくに後遺症なく第 9 病日自宅退院した。

II 考 察

バルプロ酸は分子量 144 Da の分岐鎖脂肪酸である。bioavailability はほぼ 100% と高く，主にグルクロン酸抱合や β 酸化および ω 酸化を介して肝臓により代謝され，代謝産物は尿中に排泄される。分布

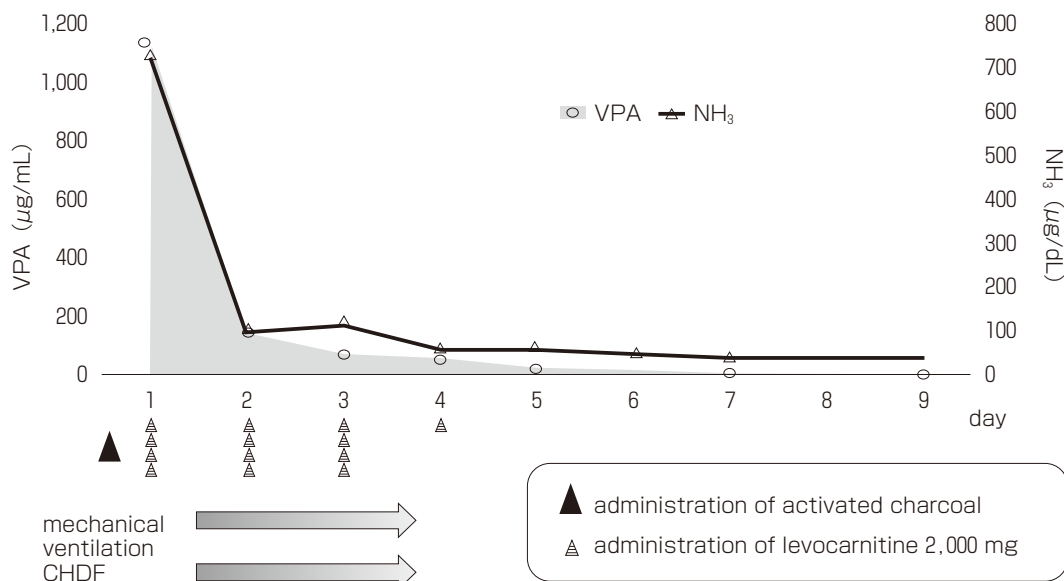


Fig. 1 Clinical course and treatment

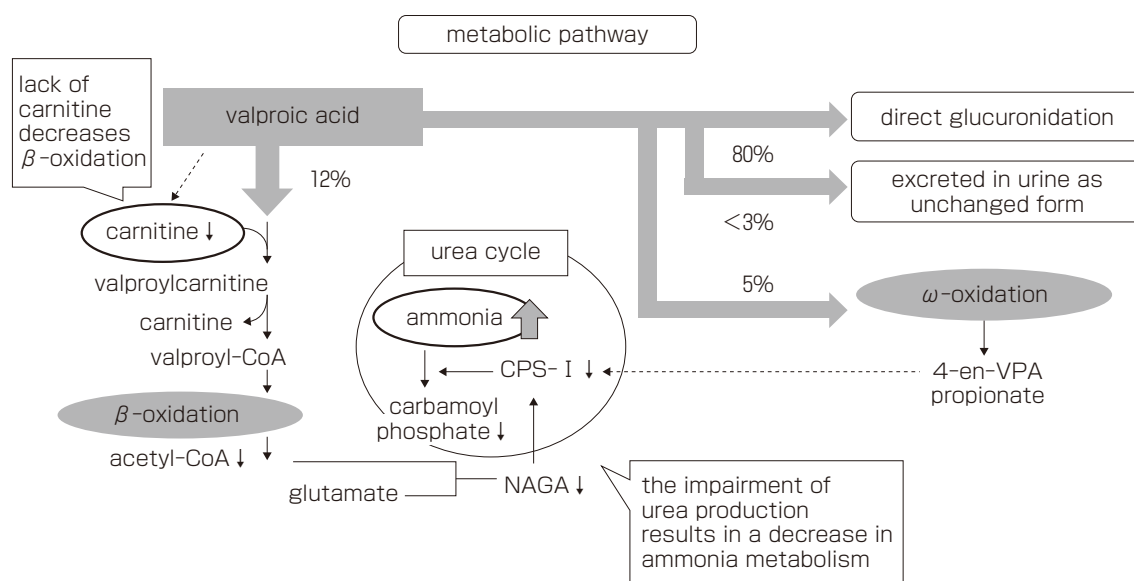
VPA : valproic acid, CHDF : continuous hemodiafiltration

容積は 0.1 ~ 0.5 L/kg と小さく、蛋白結合率は 100 μg/mL 未満では 90% 超と高いが、1,000 μg/mL 以上では結合が飽和し 15% にまで低下するとされる¹⁾。よって、多量服薬時は血液浄化療法が有効であると考えられ、バルプロ酸中毒に対して適時の胃洗浄や活性炭投与に加え本治療が考慮される。

バルプロ酸中毒に対する血液浄化療法として、CHDF は通常の血液透析 (HD) と比較し有効性に劣るとされるが、当院では夜間緊急 HD を行っておらず、また来院時血行動態が不安定であったことから CHDF を行った。なお、活性炭投与に関して、本症例では服薬からおおよそ 23 時間程度で当院に来院されていることから効果はほぼ期待できないと考えられたが、一方で結腸でも吸収の起こる可能性のある放出制御製剤である徐放剤の過量内服であること、その時点で判明しているバルプロ酸血中濃度と臨床所見の解離など病歴に関して不明な点があったこと、またすでに挿管下でリスクも低いと考えられたことから試みる価値のある治療の一つとして投与を行った。

今回過量内服されたデバケン[®]R 錠は徐放錠であり、血中濃度に持続性をもたせるために、核をマトリックス構造とし、その核を徐放性被膜でコーティングするという改良がなされている。バルプロ酸徐

放錠では最高血中濃度到達まで 10 時間程度と長く、また普通錠と比較し血中濃度の安定した持続性を示す²⁾。さらに、過剰摂取後は半減期が延長される可能性があると考えられる¹⁾。本症例では内服後 14 時間経過時点で無症状であったことから、徐放錠の過量内服では普通錠とは薬物動態が異なることを意識しての経過観察が必要と考えられる。なお、本症例のバルプロ酸血中濃度について、前医で初診時および再来時測定された血中濃度との乖離があったため再検を依頼したところ、それぞれ 587 μg/mL, 1,207 μg/mL でありこちらが正しい値と考えられた。バルプロ酸の血中濃度検査では通常抗原抗体反応による凝集度合を吸光度変化量として測定されるが、抗原濃度が最適比を超えて抗原過剰であると吸光度が減少するプロゾーン現象が起こるとされる³⁾。このため臨床的にあり得る最高濃度が検量上限濃度より低下して測定される可能性があり、異常高値が予測される場合はプロゾーン現象の有無を考慮する必要がある。バルプロ酸は日常臨床でも血中濃度測定が行われる薬剤であり、本症例は元々てんかんでバルプロ酸使用歴のある患者であった。おそらく過量服薬の情報が検査科に伝わらなかったこと、また日中と夜間帯で検査担当者も代わっておりとくに疑念をもたれなかったことなどが、実際より低値のまま報



〔文献 4) 5) を参考に作成〕

Fig. 2 The metabolism of valproic acid and mechanism of hyperammonemia

CoA : coenzyme A, CPS-1 : carbamoyl phosphate synthetase-1, NAGA : N-acetyl glutamic acid, 4-en-VPA : 2-propyl-4-pentenoic acid

告された原因として考えられた。プロゾーン現象は今回のように臨床判断に影響を与えるほか、カットオフ値で判断する場合には実際には強陽性の検体を陰性とするなど深刻な誤報告となるため発生がないよう十分な注意が必要と考えられる。プロゾーン現象への対策としては試薬や測定原理の工夫などがある。免疫項目測定用の専用分析装置ではプロゾーン現象は起こりにくいとされるが、一方で院内の汎用分析装置で即時の検査値を得られることは、実臨床で利便性に優れ患者利益に資すると考える。今回のような問題もあることを踏まえ、通常測定範囲を超えていることが予測される症例に関しては検査科との臨床情報の共有も必要である。

バルプロ酸投与によりしばしば高アンモニア血症をきたすことが知られている。その機序の一つとしてカルニチン欠乏による尿素回路でのアンモニア代謝の低下が考えられている。カルニチン [carnitine, $C_7H_{15}NO_3$, ここでは生物活性のある L-体 (L-carnitine) とする] は、長鎖脂肪酸の β 酸化による細胞のエネルギー代謝、ATP 産生などにとって不可欠な補因子であるアミノ酸誘導体であり、必須アミノ酸であるメチオニンとリジンから一部合成される⁴⁾。バルプロ酸治療中には、血清や筋肉中のカルニチン濃度が低下していることが知られており、バ

ルプロ酸による薬剤性カルニチン欠乏の推定機序として、バルプロ酸またはその代謝物がカルニチンの生合成を阻害すること、腎尿細管でのカルニチンの再吸収を阻害すること、バルプロ酸がバルプロイル CoA へと変換されバルプロイルカルニチンとなって排泄されることなどが報告されている⁴⁾⁵⁾。バルプロ酸投与による高アンモニア血症の機序としては、このカルニチン欠乏の結果としてミトコンドリアの β 酸化抑制が起こることや、バルプロ酸の代謝過程で小胞体の ω 酸化による代謝産物が尿素サイクルのカルバミルリン酸合成酵素 I を阻害することなどにより尿素サイクルの作用障害を起こすことなどが考えられている⁶⁾ (Fig. 2)。

バルプロ酸内服下ではカルニチン欠乏により高アンモニア血症を呈し意識障害の一因となっている可能性があり、カルニチンの補充はアンモニアの蓄積に関与する代謝産物の生成を抑制することが想定される。補充にはレボカルニチン製剤を用い、意識障害がある場合の投与量としては、『カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018』⁵⁾によると、初回ローディングとして 100 mg/kg/day 投与し、その後 4~6 時間ごとに 15 mg/kg を追加する。レボカルニチンの副作用として食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感、悪心嘔吐、腹痛、発疹、掻痒感、顔面浮腫、

血尿, 貧血, 体臭, 相互作用として血糖降下薬使用時の低血糖症状などが報告されている⁷⁾が, 安全性は高い薬剤とされる⁸⁾。バルプロ酸過量内服に対しカルニチン投与を行った患者 674 名を検討した 2010 年のレビュー⁹⁾では, すべての患者が副作用なく臨床的改善を得ており, 意識障害を呈する患者への投与を推奨している。なお, バルプロ酸は 200 mg/kg 程度の過量内服で中毒症状を呈するとされるが²⁾, 同レビューによると, バルプロ酸を 100 mg/kg より多く服用すると血中濃度が 450 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える可能性があり, 意識レベルの低下がある際はカルニチンの投与を推奨している。

本症例は 15 歳の若年女性のバルプロ酸急性中毒であり, 服薬量としては 340 mg/kg と高用量であった。また, すでに高アンモニア血症を伴う昏睡状態を呈しており重症例と考えられた。バルプロ酸による高アンモニア血症はバルプロ酸の中止のみで改善に至った症例がある一方で, CHDF 施行後もアンモニア高値が続きカルニチン投与により改善を認めたと報告もある。カルニチンは効果が期待できるうえ, 副作用もほぼないと考えられることから投与し, アンモニアの低下と意識障害の改善を確認して投与を終了した。カルニチンの投与量に関してはさまざまな報告があり, 今回ローディングはないものの, 前掲した資料での推奨量としてやや多い量を投与したが, とくに副作用なく良好な臨床経過を得ることができた。なお, 本症例では第 3 病日でもアンモニア血中濃度が 114 $\mu\text{g}/\text{dL}$ とやや高めであったため, カルニチン欠乏の補充が十分でない可能性を考慮し第 4 病日にも投与を行った。第 4 病日には 56 $\mu\text{g}/\text{dL}$ とほぼ正常化したと考えられ, その後も再上昇のないことを確認している。カルニチンの投与量に関しては今後のさらなる検討が必要と考えられる。本症例では, 薬剤性のほかに明らかなカルニチン欠乏の原因がない患者においてバルプロ酸過量内服下にカルニチン欠乏を伴う高アンモニア血症が確認され, 補充によりカルニチンの充足およびアンモニア血症と臨床所見の改善がみられた。カルニチン投与が臨

床症状の改善にどの程度寄与したかについては明らかでないが, バルプロ酸過量内服後に意識障害を伴う高アンモニア血症を呈する患者においてカルニチン投与を検討する一助になると考える。

結 語

バルプロ酸徐放剤の過量内服によりカルニチンが欠乏し, 高アンモニア血症から遅発性に意識障害の発症する例があるため, カルニチン補充を念頭に置く必要がある。

【利益相反】

本論文に関連し, 開示すべき利益相反関係にある企業などはありません。

【文 献】

- 1) Ghannoum M, Laliberté 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.
- 2) 協和キリン : デバケン[®]R 錠 100 mg/ デバケン[®]R 錠 200 mg 添付文書, 2021 年 12 月改訂 (第 2 版). https://medical.kyowakirin.co.jp/site/drugpdf/tenpupdf/dpa_r_t.pdf (2022 年 6 月 3 日参照)
- 3) 宮下徹夫 : プロゾーン現象 ; その検出と対処法. *検査と技術* 2005 ; 33 : 678-80.
- 4) Lheureux PE, Hantson P : Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2009 ; 47 : 101-11.
- 5) 日本小児科学会 : カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018, 2018.
- 6) Aires CC, van Cruchten A, Ijlst L, et al : New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia : Inhibition of hepatic N-acetylglutamate synthase activity by valproyl-CoA. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 426-34.
- 7) 大塚製薬 : エルカルチン[®]FF 静注シリンジ 1000 mg 添付文書, 2020 年 11 月改訂 (第 1 版). https://s3-ap-northeast-1.amazonaws.com/medley-medicine/prescriptionpdf/180078_3999436G1028_1_03.pdf (2022 年 6 月 3 日参照)
- 8) LoVecchio F, Shriki J, Samaddar R : L-carnitine was safely administered in the setting of valproate toxicity. *Am J Emerg Med* 2005 ; 23 : 321-22.
- 9) Perrott J, Murphy NG, Zed PJ : L-carnitine for acute valproic acid overdose : A systematic review of published cases. *Ann Pharmacother* 2010 ; 44 : 1287-93.

要旨

症例は15歳の女性。自殺目的に自宅にあったバルプロ酸徐放剤(デパケン®R錠)計18gを内服し、服用19時間後に意識障害を発症し搬送された。来院時血中アンモニア723 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と高値であった。意識障害に対し気管挿管のうえ活性炭投与を行い、持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration; CHDF)に加えカルニチン投与を開始した。バルプロ酸血中濃度、アンモニア血中濃度ともに第2病日には速やかに低下し、第3病日には意識が改善し抜

管した。また、同日CHDFを離脱した。来院時血中遊離カルニチン12.1 mmol/Lとカルニチン欠乏を認めたが、4日間補充を行い第7病日には正常化した。とくに後遺症なく第9病日に自宅退院とした。バルプロ酸徐放剤の過量内服時には遅発性の意識障害に注意し、高アンモニア血症を伴う意識障害の発症に際しては、カルニチンの補充を考慮すべきである。