

君ならどうする!?

ER症例に学ぶ

救急診療の 思考プロセス

編者

薬師寺泰匡

岸和田徳洲会病院救命救急センター

著

EM Alliance 教育班

EM Alliance

24歳男性 薬物過量服用で意識障害!?

症例提示

集中治療科，総合内科・外科のほか，各専門科への入院コンサルテーションが24時間可能な病院の救急外来で勤務していると，以下の患者が搬送されてきた。

年齢，性別	24歳，男性
主訴	意識障害
現病歴	一人暮らしの男性。精神疾患を指摘されているが病院を転々としており，薬を大量に処方されている。大量服薬を過去に5回している 受診前日22時頃，父親が電話で最終確認。毎晩父親に電話をする約束であったが，受診日20時頃約束の連絡がなかった。父親からケアマネに連絡してケアマネが訪問したところ，本人が床の上で倒れていたため救急要請。側に大量のバルプロ酸ナトリウムの空き殻あり
既往歴	詳細不明
内服	リスペリドン1mg 3T3×，塩酸ピペリデン1mg 3T3×，バルプロ酸ナトリウム200mg 4T4×，ラメルテオン8mg 1T1×，塩酸トラゾドン25mg 1T1×，フマル酸クエチアピン200mg 1T1×，オランザピン5mg 1T1×
身体所見	バイタルサイン：体温37.1℃，血圧105/79mmHg，心拍数142回/min（整），呼吸回数24回/min，SpO ₂ 92%（RA） 意識レベル：GCS 1-2-1 全身：発汗なし 頭部：打撲痕や皮下血腫認めない 顔面：口周りおよび口腔内大量の吐物あり，異臭はなし 胸部：両側 coarse crackles 聴取 腹部：特記事項なし 神経：瞳孔4mm/4mm，対光反射正常 筋強剛なし，振戦なし，クローヌスなし，腱反射正常

こんなとき 君ならどうする!?

→この患者の初期対応としてまず何をしますか?

症例提示

動脈血液 ガス (RA)	pH 7.31, pCO ₂ 20.9mmHg, pO ₂ 70.3mmHg, HCO ₃ ⁻ 10.3 mmol/L, BE -13.8mmol/L, Lac 142mg/dL, BS 114mg/dL
血液検査	WBC 11,000/μL, Hb 14.0g/dL, Ht 37.7%, Plt 9.4×10 ⁴ / μL, BUN 9.5mg/dL, Cr 2.35mg/dL, Na 147mEq/L, K 3.8 mEq/L, Cl 99mEq/L, パルブロン酸291.86mg/L

こんなとき 君ならどうする!?

→追加で行いたいことはなんですか?

ヒント 身体診察 (具体的には?), 血液検査 (具体的には?), 心電図, 胸部X線, 胸部CT, 頭部CT, 頭部MRI, 髄液検査

→今後どのような治療を行いますか?

ヒント 経過観察のみ, 胃洗浄, 経鼻胃管からの活性炭投与, 維持輸液, 大量輸液, 血液浄化療法, PCPS, 薬剤投与

現場ER医の思考プロセス (みんなの意見編)

→この患者の初期対応としてまず何をしますか?

中毒の基本はA, B, C (airway, breathing, circulation) の確保ということで, 多くの医師が気管挿管, 静脈ルート確保, 酸素投与を行うと回答されました。

検査として血液検査や薬物濃度測定が挙げられたほか, 心電図を見ておくという意見, 血液培養を取っておくという意見もありました。

処置としては少数ですが, 活性炭投与, 胃洗浄も意見が挙がりました。

→追加で行いたいことはなんですか？

血液検査をやっておきたいという意見が多かったです。具体的な項目としてはアンモニアが挙がりました。バルプロ酸に何か関連があるのでしょうか。詳しくは以下の解説で。その他、凝固線溶系、肝胆道系酵素、CPK、COHb、乳酸、ビタミンB₁、浸透圧、ケトン体、炎症反応などが挙げられておりました。

身体診察では皮膚の発赤、外傷痕、握雪感といった外傷を探すような所見や、皮膚ツルゴール、眼球運動、四肢の麻痺などの追加で見ておきたいトキシンドロームに関わる所見を挙げて頂きました。また血圧の左右差を挙げる方もいらっしゃいました。

その他、追加検査として頭部CT、MRIや髄液検査を見ておきたいという意見や、身体所見の coarse crackles を反映し、胸部X線やCTを行いたいという意見も挙がっていました。

→今後どのような治療を行いますか？

治療については大量輸液と活性炭投与、血液浄化あたりの意見が多かったです。とは言っても、意見は分散しており、「これだ」という方針が定まっていないというのが現状なのかもしれません。その他の意見としては、胃洗浄、アネキセート投与、ナロキソン投与、ピタメジン投与、フォリアミン投与などのできそうなことをやってみようという意見や、種々の薬物血中濃度を測定したり、前医に情報を問い合わせるという情報収集優先といった考えもありました。

実際の経過

今回の症例は**バルプロ酸中毒**が疑われます。状況からそうだろうし、血中濃度バルプロ酸濃度も確かに高いのだけれど、意識障害の原因を他にも考えなくてはならないし、バイタルサインは不安定だし、バルプロ酸中毒の治療はどうしたらいいのか悩むしということで、意外と現場に立たされると、今後の方針決定が難しい症例ではなかったかと思います。

本症例では血中アンモニア濃度を測定したところ83 μ mol/Lと若干上昇しておりました。意識障害はこちらも関与したかもしれません。何はともあれ、初期対応はまず気道確保です。今回は意識状態が悪く、かつ嘔吐もされており、このような場合気道確保は必須です。気管挿管を行ってから、治療をすることとなりました。治療としては活性炭を投与し、さらに透析まで行いました。透析の結果バルプロ酸濃度は速やかに下がり、翌日には覚醒しました。意識が改善したことを確認しその翌日に抜管。結局数日で退院されました。透析したことで早期に覚醒したのか、しなくても同様のタイミングで覚醒したのかは分かりません。ただ脳浮腫を起こすようなことがなくてよかったなと思います。

バルプロ酸中毒

1 バルプロ酸について

バルプロ酸は欧州で1967年に導入された抗てんかん薬で、日本でも1974年から販売開始されました。現在ではてんかんに伴う性格行動障害や、気分障害の治療にも利用されています。作用機序としては、バルプロ酸がGABA(γアミノ酪酸)トランスアミナーゼを阻害し、GABA代謝を抑制することで脳の抑制性シナプス内のGABA量を増加させて、神経興奮を抑えるとされます。

比較的迅速に消化管から吸収され、通常0.5~4時間程度で最高血中濃度に達します。代謝は主に肝臓でされ、半減期は9.5時間。サリチル酸、エリスロマイシン、シメチジンなどと併用すると作用増強することが知られています。また徐放剤も販売されており、こちらは最高血中濃度に達するまで8~12時間程度かかるとされますので、服用後にどんどん血中濃度が上昇する場合があります、バルプロ酸を大量に内服された場合には徐放剤かどうか見ておく必要があります。血中濃度がどんどん上昇する恐れがあり、それに伴い遅れて中毒症状が出現することもあるので、来院時だけでなく、血中バルプロ酸濃度をfollowで測定することも考えておきたいです。

生物学的利用率は100%で、血中蛋白結合率は90%以上ですが血中濃度100μg/mL以上では結合が飽和するとされています。分布容積は0.1~0.4L/kgで、ほぼ細胞外液と同じ程度です¹⁾。

2 バルプロ酸中毒の症状

意識障害を伴うことが多く、バルプロ酸の血中濃度が850μg/mLを越えると全例で昏睡となるようです²⁾。とはいえ、すぐに血中濃度を測定できない施設もあるかもしれません。内服量からの重症度判別があるので紹介します(表1)³⁾。

当たり前のように服薬量が増えればそれだけ危険性が増します。具体的にどのような症状が出るかについてですが、335例を対象にしたケーススタディでは症状の頻度が表2のようであったと報告しています⁴⁾。

表1 内服量と重症度の関係

<200mg/kg	無症状～軽症状→傾眠
200～400mg/kg	中等度中毒症状→中枢神経抑制
400～1,000mg/kg	重度中毒症状→昏睡
>1,000mg/kg	生命危機の可能性→深昏睡, 多臓器中毒症状(低血圧, 代謝性アシドーシス, 脳浮腫, 生化学的異常, 骨髄抑制)

(文献3より引用)

表2 バルプロ酸中毒の症状

無気力, 傾眠	71%
頻脈	17%
昏睡	15%
血小板減少 (<150,000/mm ³)	8%
代謝性アシドーシス	6%
誤嚥	6%
白血球減少 (<3,500/mm ³)	3%
低血圧 (SBP<90mmHg)	3%

(文献4より引用)

さらにバルプロ酸は抗てんかん薬にもかかわらず、副作用で痙攣を起こすという報告もあるようです⁵⁾。その他にもバルプロ酸に特徴的な症状があるので、押さえていきたいと思います。

①高アンモニア血症

バルプロ酸の代謝物であるプロピオン酸が尿素サイクルを障害することでアンモニア代謝を阻害し、血中アンモニア濃度が上がります。これは肝機能異常なしに起こります。高アンモニア血症から意識障害が起こることもあるようなので、外来で検査可能であればやっておいても良いでしょう。

注意しなくてはならないのは、アンモニアの血中濃度とバルプロ酸の血中濃度には相関がないかもしれないということです⁴⁾。バルプロ酸濃度が133 μ g/mLでもアンモニアが204 μ mol/Lだった例や、逆にバルプロ酸が870 μ g/mLと非常に高値でもアンモニアが33 μ mol/Lだった例があるようです。

②低カルニチン

バルプロ酸はカルニチンと不可逆的な結合を起こす作用があります。大量のバルプロ酸服用により、バルプロ酸とカルニチンの結合体が尿中に排泄されて体内のカル

ニチンが減少してしまうのです。カルニチンはミトコンドリアの脂肪酸代謝に不可欠で、これがなくなるとミトコンドリアでエネルギー産生ができなくなります。バルプロ酸の大量服用では、心抑制や低血糖が起こり得ます。

成人ではあまり起こらないかもしれませんが、糖貯蔵量の少ない小児では血糖値にも注意しなくてはなりません⁴⁾。当然意識障害のときには調べるはずですが……。

③脳浮腫

バルプロ酸を大量服薬して12時間から4日間後に脳浮腫を起こすことが知られています。ただこれも服薬量と関連しないようです。脳浮腫はアンモニアとの関連が指摘されています。アンモニアが α -ケトグルタル酸と結合することで、クエン酸回路が回らなくなるとATP産生量が減ります。その結果グルタミン酸が代謝されなくなり、脳の星状細胞に取り込まれて細胞内のグルタミン濃度上昇を招きます²⁾。こうして細胞内浸透圧が上昇した結果水分移動が起こり脳浮腫に陥るのではないかと考えられています。しかも高アンモニア血症のときはグルタミナーゼが阻害されるので、星状細胞内のグルタミンはいっそう増えることになります。血中アンモニア濃度やバルプロ酸濃度のfollowを行い、これらが正常値なのにもかかわらず意識障害が遷延する場合や、痙攣発作や身体診察上何らかの巣症状を認める場合には脳浮腫を疑いましょう。

3 治療・対応について

①A, B, Cの確保！

治療はまずは気道確保です。気道が確保されたら呼吸・循環の評価をします。場合によっては人工呼吸や大量輸液などの管理が必要になるかもしれませんので、バイタルサインに目を光らせておいて下さい。

②どうする意識障害！？

一般に薬物中毒で意識低下していると考えられる場合でも、他の意識障害の原因は常々考えておかねばなりません。特に外傷は見逃さないでおきたいところです。

バルプロ酸は、ナロキソン投与で意識障害が改善することが知られており、目を覚まさせて問診するということが可能です。ただしバルプロ酸濃度が高いと無効であり、軽症や中等症であっても予後には大きく寄与しない可能性が指摘されています。意識障害の鑑別のためには使えるかもしれませんが、使いどころを考える必要があります。

明らかにバルプロ酸による意識障害であると考えられる場合でも、前述の通り徐々

に血中濃度が上昇する場合がありますので、血液検査で血中濃度を繰り返し測定し、できればpeak outを確認したいところです。また意識障害がバルプロ酸そのものによるものか、血中アンモニア値上昇に伴うものなのかは考えておかねばなりません。さらに数日にわたり意識低下が起こっている場合や、痙攣が起こる場合は、脳浮腫の可能性も考慮しなくてはならないので、頭部CTをfollowで撮影する必要が出てきます。

③ 除染と拮抗薬

バルプロ酸には拮抗薬がありません。内服早期であれば消化管除染を考慮しましょう。一般的に胃洗浄は服薬1時間以内が推奨されます。ただし欧米の中毒学会では胃洗浄を可能な限り行わないように推奨していますので、日本と立ち位置が違うことは知っておいてもいいかもしれません。活性炭投与について服薬1時間以内の投与が有効とされますが、それ以上時間が経過していても活性炭の投与は推奨されています。バルプロ酸に関して述べると、吸着は期待されますが、腸管からの吸収が速いため早期の投与が望まれます。徐放剤を服用している場合では複数回投与を考えたくありませんが、臨床的な効果としてはエビデンスが不十分です。

胃洗浄や活性炭の投与は、ぜひとも気管挿管してから行って欲しいと思います。昏睡状態であれば特に。噴水状に嘔吐されて、患者の肺は真っ黒、こっちの顔は真っ青などという経験をしてほしくありません。

④ 血液浄化

血液浄化については意見が分かれるところです。前述の通りバルプロ酸は分子量が144Daと小さく、分布容積も小さいのですが、蛋白結合率が高いです。普通であれば血液透析で除去される可能性は低いのですが、ある程度血中濃度が高くなると蛋白との結合が飽和して遊離バルプロ酸の割合が増すので、透析で除去可能です。ただそれで予後がどのくらい変わるかというところ難しいところです。ほっといて呼吸循環管理をきちんとしていれば代謝されて血中濃度は下がるはずですから。透析によりバルプロ酸濃度が下がったという報告は多くあり、入院期間を短くするという点なのですが、エビデンスレベルとしては十分ではなく、生命予後を変えるとまでは言い切れない状況です。またいち早く透析を導入し、L-カルニチンの投与まで行ったにもかかわらず脳浮腫を起こしてしまった症例報告もあります⁶⁾。

⑤ 高アンモニアと脳浮腫の治療

高アンモニア血症に対しては、L-カルニチンを投与することで抑制できる可能性が示唆されております^{6, 7)}。アンモニアが高値であれば投与を考慮してもよいかもし

れません。また血液浄化でも、アンモニアの濃度は下げられるかもしれません⁶⁾。

脳浮腫に対してこれといった特異的な治療はありません。電解質を調整したり、適切な酸素化を図ったり、過換気気味に管理したり、水分過多を避けるなどの支持療法が中心となります。ここにおいても、血液浄化の効果は議論の余地があります。

まだまだ不明な点が多いバルプロ酸中毒ですが、この期に自施設の治療方針を他科も交えて相談して頂ければ幸いです。救急外来でやらなくてはならないことは、とにかくA、B、Cの確保であるということに違いはありません。

本症例の学習ポイント 到達度チェック!

- 中毒診療の基本はA、B、Cの確保! ⇒全身状態の安定化と意識障害の鑑別をしながら中毒物質の検索をしましょう!
- バルプロ酸中毒の中枢抑制以外の症状を知る!
- バルプロ酸中毒の治療について知る!
- バルプロ酸中毒では高アンモニア血症と脳浮腫に要注意!
- カルニチン投与や血液浄化については議論の余地があるところ ⇒自施設での治療方針を見直してみましょう!

- 文献**
- 1) デパケン®:薬剤添付文書 [http://www.kksmile.com/druginfo/tenpupdf/dpa_t.pdf].
 - 2) Sztajnkrycer MD: J Toxicol Clin Toxicol. 2002; 40(6): 789-801.
 - 3) Lindsay Murray, et al: Toxicology handbook. 2nd ed. Churchill Livingstone, 2011.
 - 4) Spiller HA, et al: J Toxicol Clin Toxicol. 2000; 38(7): 755-60.
 - 5) 高山浩史, 他: 救急医学. 2009; 33(4): 439-42.
 - 6) Licari E, et al: Crit Care Med. 2009; 37(12): 3161-4.
 - 7) "valproic acid poisoning" UpToDate [<http://www.uptodate.com/contents/valproic-acid-poisoning>].

- 参考** ▶ Thanacoody RH: Clin Toxicol (Phila). 2009; 47(7): 609-16.

薬師寺泰匡