

症 例 短 報

血液透析で治療したバルプロ酸大量内服の1症例

富永 綾¹⁾, 伊関 憲²⁾³⁾, 小澤 昌子²⁾³⁾, 小林 武志¹⁾
 豊口 禎子¹⁾, 白石 正¹⁾

¹⁾山形大学医学部附属病院薬剤部

²⁾福島県立医科大学医学部地域救急医療支援講座

³⁾山形大学医学部救急医学講座

原稿受付日 2013年2月6日, 原稿受領日 2013年6月3日

はじめに

バルプロ酸ナトリウム (sodium valproate, 以下 VPA) は, 抗てんかん薬として使用頻度が高く, さらに双極性障害や片頭痛の発症抑制に使用されている。しかし, 服用により自殺念慮, 企図のリスクを高め, しばしば自損目的に大量内服される¹⁾²⁾。今回, VPA 大量内服に対し, VPA 血清中濃度モニタリングにより血液透析 (以下, HD) の適応を判断し, VPA のクリアランスを明らかにした症例を経験したので報告する。

I 症 例

患者 : 53 歳, 男性。

既往歴 : 反復性うつ病性障害, 糖尿病, 高血圧。過去に 3 回ほど大量内服あり。

現病歴 : 某日, 家人が朦朧としている患者を発見して救急隊を要請し, 当院へ搬送された。鞆の中に大量の薬の空シートがあり, 本人の申告と併せて VPA の内服量は約 22 g と推定された。

来院時現症 : 意識レベル JCS I-2, GCS E4V4M6, 血圧 178/100 mmHg, 脈拍 117/min, SpO₂ 97% (room air), 体温 37.0℃。

来院時検査所見 : 血液・生化学検査で軽度の肝機能上昇以外には, 異常は認められなかった (AST 36 IU/L, ALT 54 IU/L)。VPA の血清中濃度は総 VPA (以下, t-VPA) 濃度が 905.2 μg/mL, 遊離型

VPA (以下, f-VPA) 濃度が 190.1 μg/mL と, 高濃度であった。

入院後経過 : 輸液や, 活性炭, クエン酸マグネシウムを投与後, HD を施行した。カラムは Kf-m10 (川澄化学工業, 膜面積 1.0 m²) を用い, 血流量 120 mL/min で 6 時間施行した。HD 開始 2 時間後 (内服 11 時間後) に f-VPA が 226.1 μg/mL と一時上昇したがその後徐々に低下し, HD 開始 6 時間後 (内服 15 時間後) には t-VPA 濃度は 176.6 μg/mL となり HD を終了した。その後, 内服 21.5 時間後の t-VPA 濃度は 88.9 μg/mL まで低下した (Fig. 1)。血漿アンモニア値は来院時 (内服 6 時間後) が 30 μg/dL, 内服 22 時間後が 50 μg/dL, 70 時間後が 43 μg/dL と正常範囲内であった。その後症状に問題なく, 精神科病院へ転院となった。

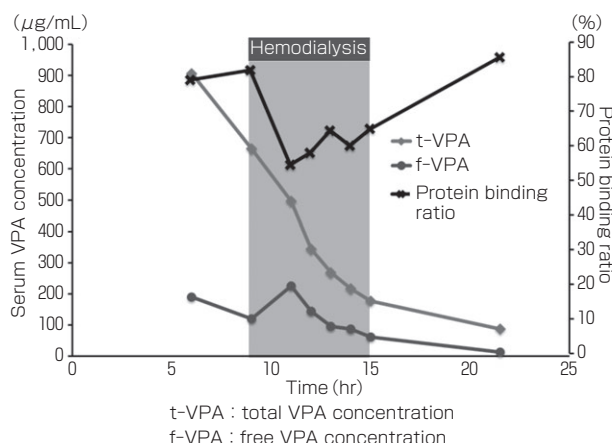


Fig. 1 Time course of serum VPA concentration

II 考 察

VPAの大量内服により低体温, 循環不全, 肝障害, 脳浮腫, 意識障害(傾眠, 昏睡), 痙攣, 呼吸抑制, 高アンモニア血症などが発症する³⁾。その治療は下剤, 活性炭の投与が行われ, さらに血中濃度が高値である場合や意識障害, 循環不全を認めた場合には血液浄化法, とくにHDが施行される³⁾。VPA大量内服に対するHDの意義は必ずしも確立していないが, t-VPA濃度が850 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上でHDの導入が推奨されている¹⁾³⁾。

Licariらは, VPA大量内服の2症例について報告している。輸液療法などのみで対処した症例では, 脳浮腫やアンモニア濃度の上昇をきたし集中治療に11日を要した。HDを導入した症例では, VPA血清中濃度やアンモニア濃度が迅速に低下し集中治療は3日で終了した²⁾。また, ThanacoodyはVPA大量内服症例の体外除去について検討した³⁾。HDを行った15症例では1回のHDの時間は4~10時間で, 4時間の症例が6症例ともっとも多かった。HD施行回数が1回のみの症例が11例ともっとも多かった。また, HDが導入されたさいのt-VPA濃度は670~2,120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった³⁾。

VPAは分子量が144 Daであり, 内服後速やかに吸収され, 単回投与の場合, 血清中濃度のピークは内服後1~4時間後に現れる³⁾。治療濃度はt-VPAで50~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である³⁾。分布容積は小さく(0.1~0.5 L/kg), 主にアルブミンと結合し, 血清中VPA濃度が100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ までは蛋白結合率は90%であるが, 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では80%以下⁴⁾, さらに1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では15%にまで低下する³⁾。このためf-VPAをHDにより除去することが可能となる。

VPAの効果はt-VPAではなくf-VPAに依存するが, f-VPAについて検討した報告は少なく, f-VPA

濃度と蛋白結合率の変動について今回検討した。本症例では入院時のt-VPA濃度が905.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 蛋白結合率は79.0%であった。t-VPA濃度が850 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上でHDの導入が推奨されていること, またf-VPA濃度が高値であったことから, HDを施行した¹⁾。6時間のHDにより蛋白結合率は54.4~64.8%に低下した。除去率はt-VPAで73.4%, f-VPAで48.4%であった。また, 本症例ではHD中の蛋白結合率やf-VPA濃度の変動が大きかったが, これまでの中毒症例でも同様の変動が報告されている⁵⁾。その要因としては, HD中における可逆的な蛋白結合状態の変化, 遊離脂肪酸による結合障害, 濃度による結合状態の変化などがあげられており, 本症例でも同様の要因で蛋白結合率が変動した可能性が考えられた。

結 語

大量内服により血清中VPA濃度が高値であった症例を経験した。本症例において, HDはVPAの排泄促進に有効と考えられた。

【文 献】

- 1) 黒田浩光, 土屋滋雄, 杉野繁一, 他: アセチルサリチル酸と大量バルプロ酸ナトリウムの服用後に重症急性膵炎と急性肝不全を生じた1例. 日救急医学会誌 2005; 16: 163-8.
- 2) 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.
- 3) Thanacoody RH: Extracorporeal elimination in acute valproic acid poisoning. Clin Toxicol 2009; 47: 609-16.
- 4) Gugler R, Mueller G: Plasma protein binding of valproic acid in healthy subjects and in patients with renal disease. Br J Clin Pharmacol 1978; 5: 441-6.
- 5) 太田美由希, 平田純生, 和泉智, 他: 遊離型 Valproic Acid (f-VPA) が変動する透析症例; VPA 蛋白結合率の変動要因について. TDM 研究 2001; 18: 307-11.