

症 例 報 告

アムロジピンの消失半減期が遅延した
大量服薬の1症例榎屋 友幸¹⁾, 岩下 義明²⁾, 池村 健治¹⁾, 村木 優一¹⁾
石倉 健²⁾, 今井 寛²⁾, 奥田 真弘¹⁾¹⁾三重大学医学部附属病院薬剤部²⁾三重大学医学部附属病院救命救急センター

原稿受付日 2015年7月3日, 原稿受領日 2015年12月10日

Delayed elimination half-life of amlodipine in a case of drug overdose

Tomoyuki Enokiya¹⁾, Yoshiaki Iwashita²⁾, Kenji Ikemura¹⁾, Yuichi Muraki¹⁾,
Ken Ishikura²⁾, Hiroshi Imai²⁾, Masahiro Okuda¹⁾¹⁾Department of Pharmacy, Mie University Hospital²⁾Emergency and Critical Care Center, Mie University Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2016 ; 29 : 243-246)

A 75 year-old-female was transferred to our ICU by an ambulance for refractory hypotension. The patient was suspected to have acute amlodipine (AML) overdose based on the information obtained from patient's family. Serum AML concentration was 355.6 ng/mL on the 1st hospital day. The patient's blood pressure was gradually elevated by intravenous administration of noradrenaline, calcium chloride and insulin, and the patient was transferred to another hospital on the 9th hospital day. The analysis of serum AML concentration showed delayed elimination half life in the early period after the ingestion. It was thought that decrease in the hepatic clearance of AML by the saturation of metabolism could contribute to the delayed elimination. Severe AML overdose may cause prolonged elimination half-life.

Key words : amlodipine, overdose, pharmacokinetics, elimination half-life

緒 言

アムロジピン (AML) はジヒドロピリジン系のカルシウムチャンネル拮抗薬であり, 降圧薬として汎用されている。通常, 成人にはアムロジピンベシル酸塩錠を1日2.5~10 mgとして処方され, 血清中濃度は5~18 ng/mLで推移する¹⁾。AMLは肝代謝で消失し, 半減期は平均35~65時間と長い²⁾³⁾。いく

つかの肝代謝型薬物において, 大量服薬時に薬物動態が変動することが報告されているが^{4)~6)}, AMLについては報告がない。本症例では, AMLの大量服薬後の血中濃度推移を薬物動態学的に解析した結果, 消失過程において大量服薬後早期に半減期の顕著な延長が認められたので報告する。

I 症 例

患 者 : 75 歳, 女性。

現病歴 : 第 1 病日昼頃より, 嘔吐 (5~6 回), 下痢を主訴にかかりつけの病院を受診した。輸液抵抗性の低血圧がみられ, 第 1 病日 20:00 頃, 三重大学医学部附属病院(以下, 当院)に転院搬送となった。

既往歴 : 肺塞栓症, うつ病, 高血圧症, 脂質異常症, 認知症。

処方薬 : アムロジピンベシル酸塩錠 5 mg 1 錠分 1, アトルバスタチンカルシウム錠 10 mg 1 錠分 1, ワルファリン錠 1 mg 2.5 錠分 1, ミルタザピン錠 15 mg 1 錠分 1, フルニトラゼパム錠 1 mg 1 錠分 1, ゾルピデム酒石酸塩錠 5 mg 1 錠分 1 眠前, センナエキス糖衣錠 2 錠/回。

来院時現症 : 身長 162 cm, 体重 51.5 kg。意識清明(会話可能), 心拍数 95 回/min, 血圧 64/44 mmHg, 体温 37.5 °C, SpO₂ 98% (酸素マスク 9 L/min), 四肢は末梢冷感なし。

来院時検査所見 (Table 1) : 腎障害(血清クレアチニン濃度 2.2 mg/mL), 低カリウム血症 (2.6 mEq/L) が認められた。

入院後経過 : 感染源不明の敗血症性ショックを疑い抗菌化学療法(メロペネム 1 g×2/day), カテコラミン, バソプレシンによる血圧管理, 気管挿管による人工呼吸管理を開始し, 集学的治療を目的として総合集中治療センターに入室した。入室後, 家族より自宅にアムロジピンベシル酸塩錠 5 mg の空シートが散乱していたとの情報を得たため, AML の大量服薬による血圧低下を疑った。第 2 病日 4:00 の採血血清を用いて血清中の AML 濃度を測定した結果, 355.6 ng/mL であり(高齢者における 5 mg/day 投与時の定常状態血中濃度 14.9 ng/mL), 急性 AML 中毒と診断した。第 2 病日より, カルシウムチャネル拮抗薬中毒の治療として, 塩化カルシウムおよびインスリンの持続投与(血糖値に応じて 50%ブドウ糖液の持続投与を併用)を行い, 徐々に血圧および乳酸値の改善がみられた(Fig. 1)。第 7 病日に人工呼吸器を離脱し, 第 9 病日に全身状態の改善を確認して他院に転院とした。

Table 1 Laboratory data on admission

<Biochemistry>		<Hematology>	
TP	6.6 g/dL	WBC	25,700 / μ L
Alb	3.4 g/dL	RBC	347×10 ⁴ / μ L
T-Bil	2.2 mg/dL	Hb	11.1 g/dL
AST	23.0 IU/L	Hct	31.6 %
ALT	14.0 IU/L	Plt	20.5×10 ⁴ / μ L
LDH	288.0 IU/L		
AMY	115.0 IU/L	<Blood coagulation test>	
CPK	187.0 IU/L	APTT	36.5 sec
BUN	23.0 mg/dL	PT-INR	2.0
Scr	2.2 mg/dL	D-dimer	3.7 μ g/mL
Na ⁺	140.0 mEq/L		
K ⁺	2.6 mEq/L	<Blood gas analysis	
Cl ⁻	102.0 mEq/L	(O ₂ , 9 L mask)>	
Ca ²⁺	9.3 mg/dL	pH	7.4
CRP	0.7 mg/dL	PaCO ₂	35.0 mmHg
BS	139.0 mg/dL	PaO ₂	86.0 mmHg
		HCO ₃ ⁻	23.8 mmol/L
		BE	0.1 mmol/L

既報⁷⁾に従って, 液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法により, 保存血清を用いて後方視的に血清 AML 濃度を測定した。AML 濃度の推移を片対数プロットにより解析した結果, 大量服薬後早期に半減期の遅延が認められ, 半減期は最初の採血ポイントから 25 時間までは 115.5 時間であったが, それ以降は 69.3 時間であった(Fig. 2)。

II 考 察

大量服薬後早期に半減期の遅延がみられた要因として, 吸収過程における律速, 併用薬剤による相互作用および肝代謝酵素の飽和による肝クリアランスの低下が考えられる。本症例では AML の服薬量および服薬時間は明確ではなかったが, 当院に搬送されるまでに 5~6 回の嘔吐および 10 時間以上の時間経過があるため吸収相が遷延していた可能性は低いと考えられた。また, 家族の話より AML 以外の薬物を大量服薬した形跡は認められなかった。もし他の薬物を大量服用していたとしても, 併用薬物と AML との相互作用の報告は Lexicomp[®] Online[™] で調査した結果, 見当たらなかった。したがって, 大量服薬後早期に半減期の遅延がみられた要因は, 肝代謝酵素の飽和により肝クリアランスが低下したためと考えられた。

フェントインやテオフィリンは, それぞれ主に肝

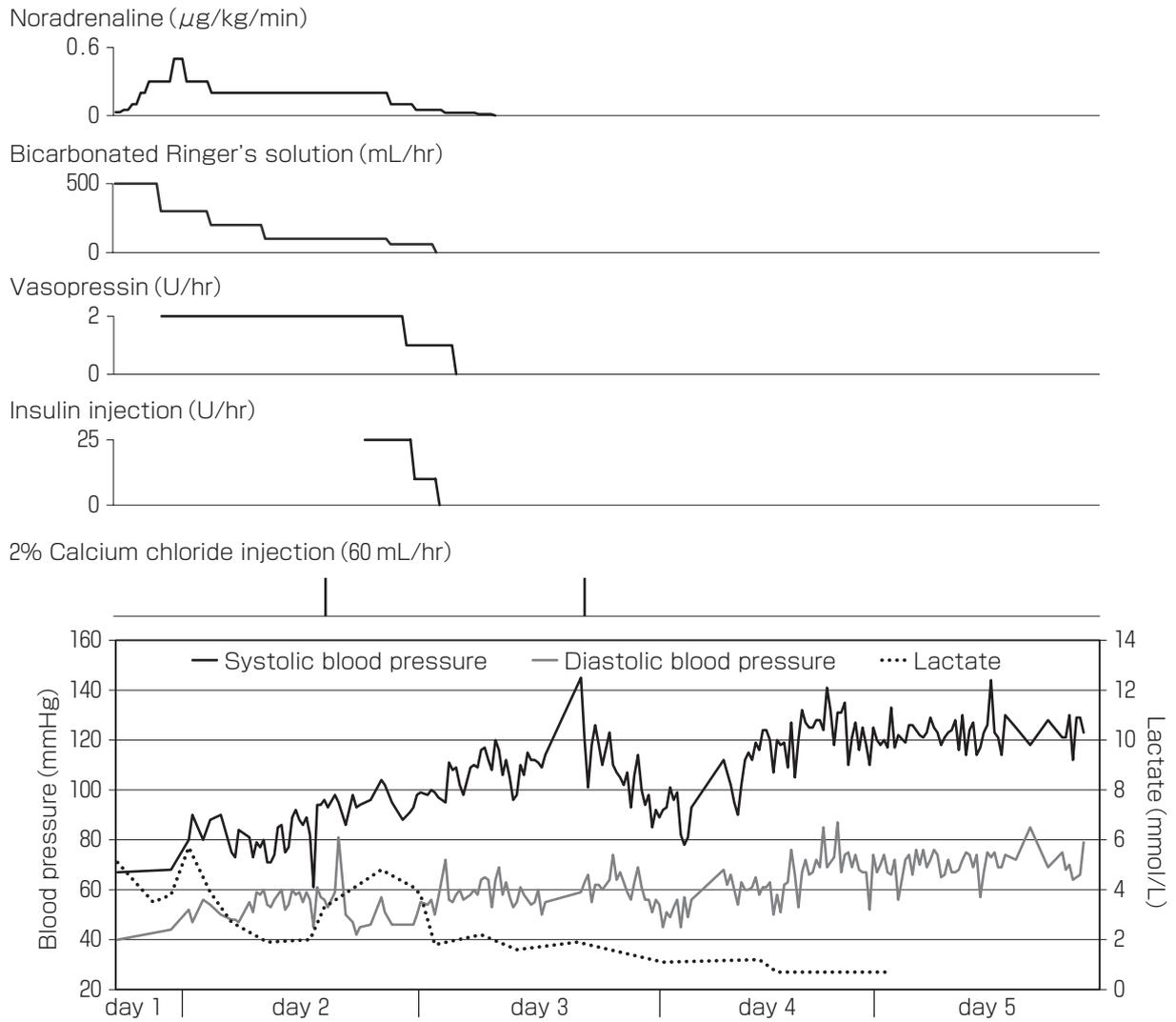


Fig. 1 Clinical course and treatment

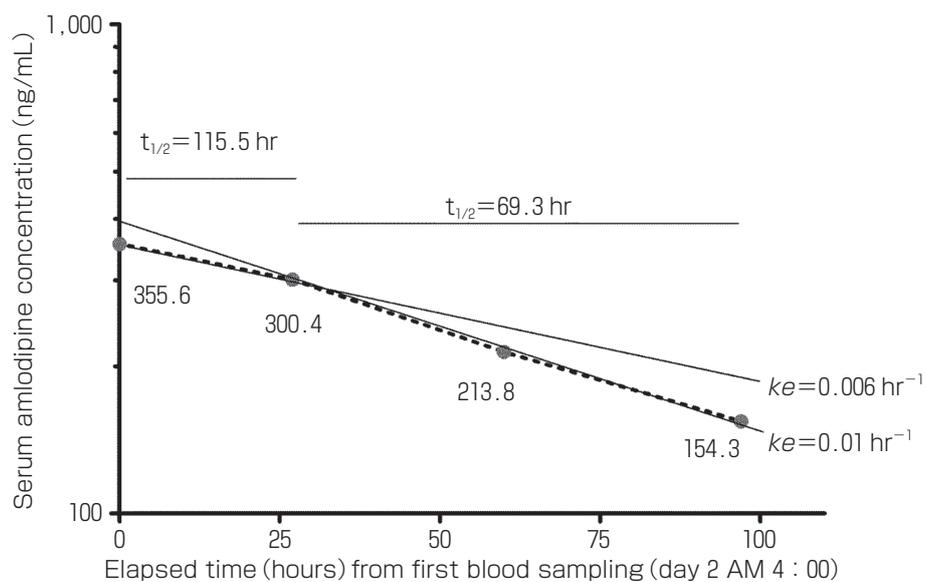


Fig. 2 Delayed elimination of serum amlodipine concentration by the semi-log plot

$t_{1/2}$: elimination half-life
 ke : elimination rate constant

代謝酵素の CYP2C9 および CYP1A2 で代謝され、血中濃度の上昇に伴い肝代謝が飽和し、非線形性の薬物動態を示すことが報告されている⁴⁾⁵⁾。一方、AML は主に肝代謝酵素の CYP3A4 により代謝されるが⁸⁾、同様に CYP3A4 によって代謝されるベラパミルを大量服薬した症例において、血清中ベラパミル濃度の消失相の遷延が報告され⁶⁾、その原因として高濃度のベラパミルにより CYP3A4 が飽和した可能性が考えられている。AML の CYP3A4 に対するミカエリス定数は検索した範囲では明らかではなかったが、肝組織への移行性が良好であることが知られている⁹⁾。以上から、急性 AML 中毒では肝組織内において高濃度になる可能性があり、高濃度の AML により CYP3A4 が飽和したことにより、血清中 AML 濃度の消失半減期が遅延した可能性が考えられる。

近年、AML を含むカルシウムチャネル拮抗薬の急性薬物中毒において、脂肪乳剤の投与が有効であったとの症例報告が散見されるが¹⁰⁾、薬物の薬理作用や肝クリアランスは遊離型の薬物濃度に影響されるため、脂肪乳剤の持続投与が有効であることを明確にするためには血中の遊離型 AML の体内動態の変化を調査する必要がある。しかしながら、これらを調査した報告は見当たらない。AML 中毒に対する脂肪乳剤の適応については、さらなる調査が必要と考えられる。

結 語

AML を大量服薬した症例では、消失相が遷延する可能性があり、通常量服用時の薬物動態と異なり、臨床状態の改善が遷延する可能性があるため、循環

動態の変化などの臨床所見をモニタリングしながら経過を観察していく必要がある。

【文 献】

- 1) Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, et al : The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br J Clin Pharmacol* 1986 ; 22 : 21-5.
- 2) Elliot HL, Meredith PA, Reid JL, et al : A comparison of the disposition of single oral doses of amlodipine in young and elderly subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988 ; 12 : 64-6.
- 3) Darnis F, Poupon R : Pharmacokinetics and safety of single oral doses of amlodipine in patients with and without hepatic impairment : An open study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1993 ; 13 : 29-33.
- 4) Odani A, Hashimoto Y, Takayanagi K, et al : Population pharmacokinetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy : Analysis with a dose-dependent clearance model. *Biol Pharm Bull* 1996 ; 19 : 444-8.
- 5) Lesko LJ : Dose-dependent elimination kinetics of theophylline. *Clin Pharmacokinet* 1979 ; 4 : 449-59.
- 6) Buckley CD, Aronson JK : Prolonged half-life of verapamil in a case of overdose : Implications for therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1995 ; 39 : 680-3.
- 7) Ramani AV, Sengupta P, Mullangi R : Development and validation of a highly sensitive and robust LC-ESI-MS/MS method for simultaneous quantitation of simvastatin acid, amlodipine and valsartan in human plasma : Application to a clinical pharmacokinetic study. *Biomed Chromatogr* 2009 ; 23 : 615-22.
- 8) Guengerich FP, Brian WR, Iwasaki M, et al : Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogues by human liver cytochrome P-450 IIIA4. *J Med Chem* 1991 ; 34 : 1838-44.
- 9) Meredith PA, Elliott HL : Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet* 1992 ; 22 : 22-31.
- 10) Meaney CJ, Sareh H, Hayes BD, et al : Intravenous lipid emulsion in the management of amlodipine overdose. *Hosp Pharm* 2013 ; 48 : 848-54.

要旨

症例は 75 歳の女性。輸液抵抗性の低血圧症として三重大学医学部附属病院に転院搬送され、ICU で集学的治療を受けた。家族からの情報によりアムロジピンベシル酸塩錠の大量服薬による血圧低下が疑われ、第 1 病日の血清中アムロジピン (AML) 濃度を測定した結果、355.6 ng/mL であった。ノルアドレナリン、塩化カルシウムおよびインスリンの投与により徐々に血圧の上昇がみられ、第 9 病日に

転院とした。血清中 AML 濃度の推移を解析した結果、大量服薬後早期に消失半減期の遅延が認められた。臨床背景および AML の特性から、肝代謝の飽和や肝血流の減少による肝クリアランスの低下が考えられた。AML の大量服薬症例では消失相が遷延するため、臨床状態が改善するまでに時間を要する可能性がある。