

症 例 報 告

心電図変化を伴うラモトリギンとベンラファキシン塩酸塩，クエチアピンを含む向精神薬過量内服患者に血液灌流療法を行った1例

平松 俊紀¹⁾，松永 尚子²⁾¹⁾飯塚病院集中治療科²⁾飯塚病院薬剤部

原稿受付日 2020年5月7日，原稿受領日 2021年6月30日

Charcoal hemoperfusion for a patient developing electrocardiographic changes following overdose of lamotrigine and psychoactive drugs including venlafaxine and quetiapine : A case report

Toshiki Hiramatsu¹⁾, Shoko Matsunaga²⁾¹⁾Department of Intensive Care Medicine, Iizuka Hospital²⁾Department of Pharmacy, Iizuka Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2021 ; 34 : 285–289)

We provided charcoal hemoperfusion (HP) therapy to a patient who developed electrocardiographic changes following overdose of lamotrigine (LTG) and psychoactive drugs including venlafaxine (VEN) and quetiapine (QTP). A 38-year-old man with cardiogram change following oral administration of 4,100 mg of LTG, 4,200 mg of venlafaxine, 4,000 mg of QTP, 180 mg of nitrazepam, 105 mg of asenapine maleate etc. was carried into our emergency room presenting with unconsciousness after attempting suicide by hanging. He was GCS 3 (E1V1M1), and showed electrocardiogram change with QT prolongation and high R wave on aVR. On admission, his blood concentration levels were LTG 24.0 $\mu\text{g/mL}$, VEN 267.0 ng/mL, and QTP 78.2 $\mu\text{g/mL}$. His GCS gradually improved with the administration of charcoal HP therapy. He was extubated on the 4th day and left ICU on the 5th day. The bioavailability of LTG is high and the half-life period is 31 ~ 38 hours. That is why cases of LTG overdose show prolonged unconsciousness. His high concentration of VEN and QTP also prolonged unconsciousness. Due to the provision of charcoal HP therapy, he could shorten his mechanical ventilation duration and the length of ICU stay. Charcoal HP therapy is thought to be a useful and safe therapy.

Key words : lamotrigine, psychoactive drugs, overdose, electrocardiographic changes, hemoperfusion

はじめに

近年，新規に国内承認された抗精神病薬，抗うつ

薬，睡眠薬，抗てんかん薬・気分安定薬などの処方量が増えつつある。新旧さまざまな薬剤の処方とともに，その過量内服症例において診断・治療に難渋することがある。向精神薬の作用機序により過量内服に伴い出現する症状として中枢神経症状のほかに呼吸・循環障害とともに死亡率に関与することが報告されている¹⁾。今回われわれは自傷目的に比較的

著者連絡先：平松 俊紀
飯塚病院集中治療科
〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83
E-mail : t-hiramatsu@umin.ac.jp

近年採用されたラモトリギン、ベンラファキシン塩酸塩、アセナピンマレイン酸塩とともにクエチアピソフマル酸塩などを多剤過量内服し、意識障害とともに心電図変化をきたした症例に血液灌流療法を行った経験を得たためここに報告する。

I 症 例

患 者：38歳、男性。

主 訴：意識障害。

既往歴：双極性感情障害。来院1年前に過量内服歴あり。

内服薬：ラモトリギン（以下LTG）、ベンラファキシン塩酸塩（以下VEN）、ロラゼパム、エスゾピクロン、クエチアピソフマル酸塩（以下QTP）、ニトラゼパム、アセナピンマレイン酸塩、センノシド。

現病歴：某年某月某日の午後に本人は家族と口論し、その約3時間後に妻に携帯電話で永訣を示唆するメッセージを送った。そのメッセージを心配した妻と父親が捜索し、自宅ドアノブから紐（マイカー線：農業用の紐）を頸部にかけて殿部が床から浮かせた状態になるように縊首を図った状態の本人を発見した。本人の近くには350 mLの缶ビールとともに、かかりつけ医で処方されていた内服薬のPTPが空けられた状態で見つかった。空けられたPTPの数から計算するとLTG 4,100 mg, VEN 4,200 mg, ロラゼパム 41 mg, エスゾピクロン 20 mg, QTP 4,000 mg, ニトラゼパム 180 mg, アセナピンマレイン酸塩 105 mg, センノシド 12 mg内服したものと推定された。妻と父が速やかに本人の頸部にかかった紐を取り外し、呼吸・脈が確認できるも意識がなかったため救急要請となった。

来院時現症：意識 GCS 3 (E1V1M1), 瞳孔 左右とも径2.0 mm 正中位, 左右とも対光反射なし。血圧 72/39 mmHg, 脈拍 115 bpm, 呼吸数 16 回/min, SpO₂ 98% (O₂ 6 L/min), 体温 36.3℃。頸部に索状痕あり。両下肢 Babinski's sign を認めず。

血液検査：来院時LTG血中濃度は24.0 μg/mL (有効血中濃度トラフ値2.5~15.0 μg/mL) と上昇していた (Table 1)²⁾。なお、当院中央検査部にて高速液体クロマトグラフィー検査を行い、VEN 267.0

ng/mL, QTP 78.2 μg/mL (高速液体クロマトグラフィー L-7000; 日立製作所) であった。

画像検査：頭部CT検査では急性期出血病変ならびに広範囲梗塞病変を示唆する局在病変はみられなかった。頸椎CT検査を行い、明らかな脱臼・骨折を認めなかった。

心電図検査：洞調律, HR 116 bpm, PR 148 msec, QRS 幅 94 msec, aVR誘導にてR波増高, QT/QTc 480/539 msecであり、来院1年前の心電図検査との比較にて著明な心電図変化がみられた (Fig. 1a, b)。

来院後経過：救急外来で気管挿管を行い、気道確保を行った。救急外来で1,500 mL外液負荷を行った後に血圧は上昇し平均血圧 65 mmHg 以上を維持した。2,000 mLの微温湯で胃洗浄ならびに活性炭 50 g とソルビトール投与を行った後に当院ICUに入院となった。当院入院12時間後の血液検査ではVEN 2,184.1 ng/mLに上昇し、QTP 1.99 μg/mLに低下した。当院入院2日目もGCS 3 (E1VTM1) と意識障害遷延し、瞳孔径 6.0 mm と散瞳し、四肢の強直伸展性肢位とともに痙攣出現した。痙攣の後に、両下肢腱反射は亢進を認めた。意識障害ならびに神経学的所見については半減期の長い薬剤であるLTGを含めVEN, QTPなどの過量内服の影響が関与していると考えられ、来院18時間後から血液灌流療法 (HP) を行うこととした。ヘモソーバCHS-350 (旭化成メディカル) をQB 100 mL/min, 抗凝固薬としてヘパリンを用いてHPを8時間行った。血小板数はHP前に19.6 万/μLであったが、同療法後11.0 万/μLと減少するも出血などの有害事象の出現はなかった。血液灌流療法直前にはGCS 4 (E1VTM2) であったが来院24時間後にはGCS 7 (E1VTM5), 来院30時間後にはGCS 9 (E2VTM6) と意識レベルは改善を示した。GCS 10 (E3VTM6) に改善し、来院66時間後に抜管し人工呼吸器から離脱した。意識レベルはGCS 15 (E4V5M6) となり、来院93時間 (入院5日目) にICU退室した。ICU入室中に院内リエゾン精神科に紹介し、本人の自傷行為に計画性があったため入院継続にて精神科介入継続することとなった。ICU退室後も抑うつ状態が

Table 1 Laboratory data on admission

〈末梢血液検査〉				〈凝固能〉	
WBC	8,180 / μ L	CPK	101 U/L	APTT	27.4 sec
Neu	73.0%	TP	7.1 IU/L	PT%	92.00%
Lym	20.2%	Alb	4.6 mg/dL	PT-INR	1.04
Eo	1.0%	BUN	11 mg/dL	Dダイマー	<0.5 μ g/mL
RBC	509 $\times 10^4$ / μ L	Cre	0.93 mg/dL		
HGB	15.3 g/dL	Na	141 mEq/L	〈薬物〉	
PLT	22.5 $\times 10^4$ / μ L	K	3.4 mEq/L	Triage [®] DOA	BZO (+)
〈生化学〉		Cl	104 mEq/L	ラモトリギン	24.0 μ g/mL
AST	23 IU/L	補正 Ca	9.3 mg/dL	ベンラファキシン	267.0 ng/mL
ALT	19 IU/L	P	3.1 mg/dL	クエチアピン	78.2 μ g/mL
LDH	211 IU/L	Mg	2.1 mg/dL		
γ -GTP	51 IU/L	BS	143 mg/dL	〈BGA〉	O ₂ 6 L/min
ALP	194 IU/L	CRP	0.27 mg/dL	pH	7.345
T-Bil	0.4 mg/dL	NH ₃	34 μ g/dL	PaCO ₂	49.3 mmHg
		アルコール	<10 mg/dL	PaO ₂	92.9 mmHg
				HCO ₃	26.3 mmol/L
				BE	-0.2 mmol/L
				Lac	31.6 mg/dL

WBC : white blood cell, RBC : red blood cell, HGB : hemoglobin, PLT : platelet, AST : aspartate amino-transferase, ALT : alanin aminotransferase, LDH : lactate dehydrogenase, γ -GTP : γ -glutamyl trans-ferase, ALP : alkaline phosphatase, T-Bil : total bilirubin, CPK : creatine kinase, TP : total protein, Alb : alubmin, BUN : blood urea nitrogen, Cre : creatine, Na : sodium, K : potassium, Ca : calcium, P : phosphorus, Mg : magnesium, BS : blood sugar, CRP : C-reactive protein, NH₃ : ammonia, APTT : acti-vated partial thromboplastin time, PT : prothrombin time, BE : base excess, Lac : lactate
The concentration of lamotrigine was increased.



a : Electrocardiogram on admission showed tachycardia (heart rate 116 bpm), PR 148 msec, high R wave on aVR and QT time prolongation (QT/QTc 480/539 msec).
b : Electrocardiogram one year before showed within normal limit.

Fig. 1

続き、希死念慮再出現のおそれがあり、38日目に他院精神科転院にて治療継続となった。

II 考 察

米国中毒センター協会 (U.S. Poison Control Center) からのデータ集計によるとリチウム、ベンラファキシン塩酸塩、ブプロピオン、クエチアピン、

オランザピン、ziprasidone、バルプロ酸、カルバマゼピン、シタロプラムなどの過量内服が死亡率上昇と関連があるといわれている¹⁾。本症例において新規てんかん薬ならびに複数の向精神薬を過量内服されており、米国中毒センター協会の報告と本症例を比較し LTG, VEN, QTP ならびにアセナピンが本症例の症状に関与したと推察され、それぞれについ

て考察をする。

まず、LTG は 2008 年 12 月に抗てんかん薬として本邦で認可・販売開始され、現在では双極性感情障害の治療薬としても適応を有している。LTG の分子量は 256.09、分布容積は 1.15~1.49 L/kg、血漿蛋白結合率 (*in vitro*) は 53~56% である³⁾。その bioavailability は 98% と高く、摂取後約 2.5 時間で最高血中濃度に達し、グルクロン酸抱合を受けた後に大部分が尿から排泄されるが、半減期は 31~38 時間と長い。血中濃度は治療域 1~14 $\mu\text{g/mL}$ 、中毒域 20~30 $\mu\text{g/mL}$ 、致死域 35.7~50 あるいは 20~57 $\mu\text{g/mL}$ である。適正な投与量により LTG は電位依存性・頻度依存性にナトリウムチャンネル、電位依存性カルシウムチャンネルに結合し、アンタゴニストとして働くことでそれらの効果を阻害することによりグルタミン酸などの興奮性アミノ酸が神経末端から放出するのを抑制して抗てんかん作用を発現する⁴⁾。しかし過量内服時に、意識障害や運動障害、失調、眼振、痙攣などの中枢神経障害のほかに頻脈や QTc 延長、QRS 延長、伝導障害、低カリウム血症、横紋筋融解症などの症状とともに心停止をきたす^{2)3)5)~9)}。Alyahya らは LTG 単独過量内服症例において、血中濃度 25 $\mu\text{g/mL}$ を超えた際に中枢神経症状、痙攣、心臓伝導障害が生じる可能性が高いと述べている²⁾。Hajiali らは LTG 過量内服後に血中 LTG 濃度の低下が緩徐であるため、繰り返される痙攣とともに ICU 入院期間ならびに入院期間延長を述べている⁹⁾。本症例において LTG 血中濃度は 25 $\mu\text{g/mL}$ 未満であるが、内服量が多いことで意識障害と心臓伝導障害に寄与した可能性がある。French らは HD を行い、そのクリアランス向上と半減期短縮を示唆しており⁸⁾、透析 (HD) が治療に有用であると考えられる。

次に、VEN は 1981 年に発見されたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、1993 年にニュージーランド、1997 年にスイス、英国、米国で承認された後、2015 年に本邦でうつ病、うつ状態を適応症として承認された¹⁰⁾。VEN の分子量は 313.86、血漿蛋白結合率 (*in vitro*) は約 30% である。bioavailability は肝臓で初回通過効果を受け

るため 34.2% であり、摂取後 VEN 未変化体の血漿中濃度は投与後約 6 時間、その主代謝物であり薬理活性を有する O-脱メチルベンラファキシン (以下 ODV) の血漿中濃度は投与 8~10 時間後に最高値に達するといわれている¹¹⁾。VEN ならびに ODV それぞれの中毒域、致死域について明確な数値は不明であるが、Na/K チャンネルを阻害することで QRS 延長や QTc 延長をきたし、心室頻拍や心停止に至ることがある⁵⁾。VEN は他の SSRI や SNRI と比べて有害性の高さが指摘¹⁾されているものの、治療として血液浄化療法を含め特異的治療はない。

最後に QTP とアセナピンについてであるが、両薬剤は非定型抗精神病薬に分類され、QTP は D2, M1, 5-HT 受容体に対してアンタゴニストとして働く。まず QTP についてであるが、その分子量 383.51、摂取後約 0.72 時間で最高血中濃度に達し、半減期は 5~7 時間、蛋白結合率は 83% である。その治療域は 0.1~0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、中毒域は 1~1.8 $\mu\text{g/mL}$ 、致死域は 1.9~12.7 あるいは 7.2~170 $\mu\text{g/mL}$ である³⁾。通常舌下投与されドパミン受容体ならびに 5-HT、ヒスタミン、 α -アドレナリン受容体に対してアンタゴニストとして働く。QTP は中枢神経に作用して意識障害や体温上昇、痙攣、錐体外路症状などの症状を引き起こすとともに循環に対しては頻脈、血圧低下、QRS 波形の延長、QT 延長や torsades de pointes、不整脈を引き起こす³⁾。QTP 過量摂取時に HP が有用との報告があり¹²⁾¹³⁾、CytoSorb 膜 (CytoSorbents Corp, USA) を併用した急性血液濾過透析療法の有用性も報告されている¹⁴⁾。本症例も QTP 血中濃度低下と臨床症状改善に HP 療法が有用であったと考えられた。アセナピンは第二世代非定型抗精神病薬に分類され、内服すると肝臓で初回代謝効果が得られる。本薬剤は上記機序のため血中濃度上昇は乏しいと推察し測定を行っていなかった。本剤過量内服時の治療について血液浄化療法の有用性を示す文献はなかったが、大量内服時の薬物動態について知見が乏しいため今後血中濃度などを測定・検討する必要がある。

本症例は来院時 LTG、QTP の血中濃度は中毒域に達し、VEN 内服過量により臨床症状と伝導障害

をきたしたものと考えられた。当院 ICU にて本症例に HP 療法を 8 時間行い、出血などの合併なく症状改善が得られた。本症例で過量服薬された薬剤は海外で有害事象の報告があり、複数薬剤によってさまざまな症状の増悪、遷延をきたしている可能性を考慮しつつ全身管理を行う必要があった。HP 療法に際して血小板数の減少や出血などの症状出現について注意を払いつつ治療を行い、意識レベルは改善傾向を示した。LTG, VEN, QTP ならびにアセナピンに対して HP 療法は意識障害の改善ならびに ICU 入室期間短縮に有用である可能性が示唆された。LTG はその治療適応から処方される患者数が今後本邦においても増加するとともに、LTG 過量内服症例が増加していくことが予想される。LTG 過量内服症例への対応については、今後とも症例の積み重ねと治療方法の検討が必要である。

なお、本論文の概要は、第 40 回日本中毒学会総会・学術集会 (2018 年、大阪市) で発表した。本論文投稿に関しては、院内倫理委員会の承諾を得ており、開示すべき COI もない。

【謝辞】

本症例の薬物分析ならびに血中濃度測定を行っていただいた飯塚病院中央検査部 松浦辰也氏、樋口雄哉氏に感謝する。

【文 献】

- 1) Nelson JC, Spyker DA : Morbidity and mortality associated with medications used in the treatment of depression : An analysis of case reported to U.S. poison control

- centers, 2000-2014. Am J Psychiatry 2017 ; 174 : 438-50.
- 2) Alyahya B, Friesen M, Nauche B, et al : Acute lamotrigine overdose : A systematic review of published adult and pediatric cases. Clin Toxicol (Phila) 2018 ; 56 : 81-9.
- 3) 鈴木修, 大野曜吉, 須崎紳一郎, 他監修 : 薬毒物情報インデックス, 日本医事新報社, 東京, 2014, pp388-9.
- 4) 井上有史 : 新規抗てんかん薬ラモトリギン ; ガイドラインでの位置づけを中心に, 新薬と臨牀 2008 ; 57 : 1761-6.
- 5) Doyon S : Chapter 48 : Antiepileptics. In : Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed, McGraw-Hill Education, New York, 2019, pp719-31.
- 6) 日本 TDM 学会編 : ラモトリギン, 抗てんかん薬 TDM 標準化ガイドライン, 金原出版, 東京, 2018, pp22-3, pp85-9.
- 7) Wills B, Raynolds P, Chu E, et al : Clinical outcomes in newer anticonvulsant overdose : A poison center observational study. J Med Toxicol 2014 ; 10 : 254-60.
- 8) French LK, McKeown NJ, Hendrickson RG : Complete heart block and death following lamotrigine overdose. Clin Toxicol (Phila) 2011 ; 49 : 330-3.
- 9) Hajiali F, Nassiri-Asl M : Report of severe menorrhagia following the maximum amount of lamotrigine overdose. Iran J Pharm Res 2015 ; 14 : 1289-93.
- 10) 砂田尚孝, 許全利, 加藤正樹 : 最新薬物療法 ベンラファキシン, 最新精神医学 2016 ; 21 : 367-74.
- 11) イフェクサー[®] SR カプセル医薬品インタビューフォーム (日本標準商品分類番号 871179), 改訂第 7 版, ファイザー, 2020, p1-98.
- 12) Isber GK, Friberg LE, Hackett LP, et al : Pharmacokinetics of quetiapine in overdose and the effect of activated charcoal. Clin Pharmacol Ther 2007 ; 81 : 821-7.
- 13) 梅田優, 仲松美由紀, 有井梨恵, 他 : 血液吸着 (DHP) が有効であったバルプロ酸, クエチアピン, プロメタジンの多剤複合薬物中毒の 1 例. 透析会誌 2013 ; 46 : 125-9.
- 14) Giuntoli L, Dalmastrì V, Cilloni N, et al : Severe quetiapine voluntary overdose successfully treated with a new hemoperfusion sorbent. Int J Artif Organs 2019 ; 42 : 516-20.

要旨

心電図変化を伴うラモトリギンとベンラファキシン塩酸塩, クエチアピンを含む向精神薬過量内服症例に血液灌流療法 (以下 HP) を行った 1 例を経験した。症例は 38 歳, 男性。ラモトリギン (以下 LTG) を 4,100 mg とベンラファキシン塩酸塩 (以下 VEN) 4,200 mg, クエチアピンのマル酸塩 (以下 QTP) 4,000 mg, ニトラゼパム 180 mg, アセナピンマレイン酸塩 105 mg など内服した後に、縊頸を図った。当院救急外来搬送時に意識障害と心電図にて QT 延長, aVR 誘導にて R 波増高があった。来院時薬剤血中

濃度は LTG 24.0 $\mu\text{g/mL}$, VEN 267.0 ng/mL , QTP 78.2 $\mu\text{g/mL}$ であった。入院後も意識障害遷延と痙攣が出現し、HP を行った。HP 後に意識レベルは改善し、抜管人工呼吸器離脱後入院 5 日目に ICU 退室した。LTG, VEN, QTP は中枢神経に作用するとともに心臓伝導障害もきたす。半減期の長い LTG と血中濃度高値の VEN と QTP による症状遷延があり、本症例に HP 療法導入後臨床症状改善できた。LTG, VEN, QTP 過量内服症例に対して HP が有用であった。