

症 例 短 報

高アンモニア血症が遷延した
バルプロ酸中毒の1症例長谷川綾香, 松田 隼, 佐々木庸郎, 一瀬 麻紀,
小島 直樹, 稲川 博司, 岡田 保誠

公立昭和病院救急科

原稿受付日 2019年12月27日, 原稿受領日 2021年6月30日

はじめに

抗痙攣薬であるバルプロ酸を常用している患者において, しばしば高アンモニア血症を認めることは知られている。バルプロ酸の過量内服後に, 血中バルプロ酸濃度が治療域範囲内に低下したにもかかわらず高アンモニア血症が遷延したことが意識障害の一因と考えられた症例を経験したため報告する。

I 症 例

患 者: 65歳, 男性。

主 訴: 意識障害。

既往歴: アルコール依存症(2年前に寛解し, 肝機能は正常であった), 心因性非てんかん発作(繰り返し発作に対して複数の抗痙攣薬を内服していたが, 精査のすえ上記診断に至り内服調整をしていた)。

内服歴: バルプロ酸 Na 錠 100 mg 1錠分 1 眠前, カルバマゼピン錠 100 mg 2錠分 2 朝食後眠前, イーケプラ錠 250 mg 2錠分 2 朝夕食後, プロチゾラム錠 0.25 mg 1錠分 1 眠前, ベンフォチアミン錠 25 mg 3錠分 3 毎食前, ダイメジンスリービー配合カプセル 25 mg 3錠分 3 毎食前。

現病歴: 来院数日前からうつ傾向であった。来院当日の13時に外出中の妻に自殺するという内容のメールがあった。15時40分に妻が帰宅し, 意識のない患者を発見し救急要請した。テーブルに内服薬の空薬袋とお酒があった。

[空薬袋の内容]

バルプロ酸 Na 錠 100 mg 18錠, カルバマゼピン錠 100 mg 18錠, プロチゾラム錠 0.25 mg 18錠, ベンフォチアミン錠 25 mg 18錠, ダイメジンスリービー配合カプセル 25 mg 18錠。

来院時現症(17時): 意識レベル Glasgow Coma Scale E1V1M1, 瞳孔 4 mm/4 mm, 対光反射 +/+, 血圧 124/82 mmHg, 脈拍 75 回/min (sinus rhythm), 呼吸数 15 回/min, SpO₂ 100% (room air), 膀胱温 35.0℃。

血液生化学検査所見: 肝機能, 腎機能, 電解質などには異常を認めなかった。血清浸透圧 377 mOsm/L (浸透圧ギャップ 86.1 mOsm/L), カルバマゼピン 16.5 μg/mL (標準治療域 4~10 μg/mL), バルプロ酸 131.1 μg/mL (標準治療域 50~100 μg/mL), アンモニア 406 μg/dL (基準値 12~66 μg/dL)。

12誘導心電図: HR 73, sinus rhythm, QTc 436 msec。

頭部 CT: 明らかな頭蓋内病変なし。

治療経過: 血液検査上はバルプロ酸, カルバマゼピンの血中濃度は軽度の上昇にとどまっていた。意

著者連絡先: 長谷川綾香
公立昭和病院救急科
〒187-8510 東京都小平市花小金井 8-1-1
E-mail: ay.hasegawa.29@showa-gh.jp

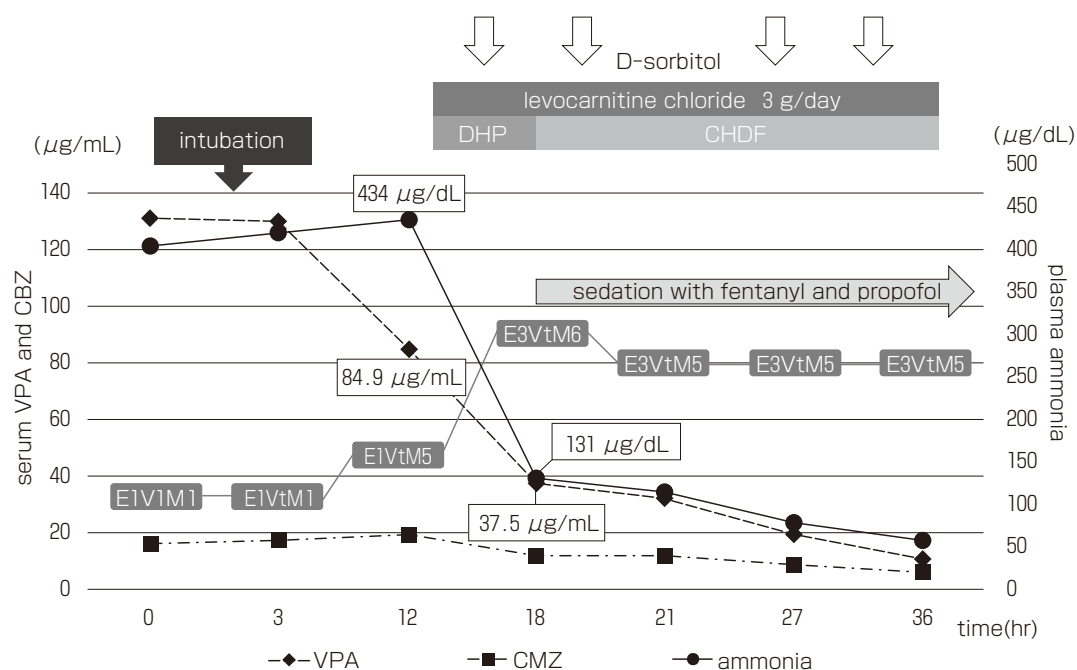


Fig. 1 : The time course after admission

VPA : valproic acid, CMZ : carbamazepine, DHP : direct hemoperfusion, CHDF : continuous hemodiafiltration

識障害の原因は血中アンモニア濃度 406 $\mu\text{g/dL}$ と高値であり高アンモニア血症, また浸透圧ギャップが 86.1 mOsm/L で推定エタノール濃度 396.06 mg/dL と高値であったため急性アルコール中毒も関係していると考えられた。昏睡状態が継続しており嘔吐も認められたことから, ICU 入室後に気管挿管を施行し, 人工呼吸管理とした。また胃管を挿入し活性炭投与も行った。その後無鎮静で経過観察したが, 入院から 12 時間経過しても意識レベルは E1VTM5 (GCS) までしか改善しなかった。血液検査上は血清浸透圧 319 mOsm/L で浸透圧ギャップも 23.1 mOsm/L (推定エタノール濃度 92.4 mg/dL) と低下していた。バルプロ酸の血中濃度も 84.9 $\mu\text{g/mL}$ まで低下し, すでに治療域範囲内となっていた。しかし血中アンモニア濃度は 434 $\mu\text{g/dL}$ まで上昇しており, 高アンモニア血症が意識障害の遷延する原因ではないかと考えられた。そこで高アンモニア血症に対する治療介入としてカルニチン投与, 下剤投与, そして血液浄化を施行することとした。またそれまでにカルバマゼピンによると思われる循環抑制の症状が認められていたことと, 血中濃度もわずかであるが上昇傾向にあったためカルバマゼピ

ン除去の目的も含め DHP を 2 時間施行した後に CHDF を施行した。CHDF 開始 2 時間後, 入院から 18 時間後にはバルプロ酸血中濃度は 37.5 $\mu\text{g/mL}$ まで低下, またアンモニア血中濃度が 131 $\mu\text{g/mL}$ まで低下した。カルバマゼピン血中濃度も 11.7 $\mu\text{g/mL}$ まで低下した。それと同時に意識レベル E3VTM6 (GCS) まで改善し, 鎮静薬の投与が必要となった (Fig. 1)。その後誤嚥性肺炎を併発したため挿管人工呼吸管理が長期化した, 第 7 病日に抜管し第 10 病日にかかりつけの精神科病院に転院した。

II 考 察

本症例において意識障害が遷延した原因は, バルプロ酸過量内服後に血中バルプロ酸濃度は低下したにもかかわらず高アンモニア血症が増悪したことと判断した。バルプロ酸内服患者においてしばしば高アンモニア血症を呈することはよく知られている。その機序としては, バルプロ酸の代謝産物であるプロピオン酸のアンモニア代謝抑制やカルニチン欠乏による尿素サイクルの障害などが考えられている。バルプロ酸は短鎖脂肪酸でカルニチンと不可逆的に

結合し尿中に排泄されるため、バルプロ酸内服患者においてカルニチン欠乏はしばしばみられる。カルニチンの低下はミトコンドリアでのATP産生減少をきたし、尿素サイクルの酵素はATPに依存しているため結果的に尿素サイクルが機能しなくなり高アンモニア血症となる^{1)~3)}。

しかし本症例では、入院後血中バルプロ酸濃度は低下したにもかかわらず血中アンモニア濃度は上昇した。このような症例は国内外の文献を検索し得るかぎり初めての報告である。その原因として、バルプロ酸過量内服により急激にカルニチン欠乏が引き起こされアンモニア代謝が抑制された可能性が考えられる。実際に来院時の血中遊離カルニチン濃度は $14.0\text{ }\mu\text{mol/L}$ (基準値 $36\sim74\text{ }\mu\text{mol/L}$)と元から基準値以下であったが、入院12時間後には $11.9\text{ }\mu\text{mol/L}$ とさらに低下していた。血中カルニチン濃度とアンモニア濃度の相関に関してはまだ証明はされていないものの、カルニチンの低下に伴いアンモニア代謝が抑制され血中アンモニア濃度が上昇した可能性はある。バルプロ酸過量内服時の血中バルプロ酸濃度、カルニチン濃度、アンモニア濃度の関係に関し

てははまだ明らかになっていない部分が多く、症例の蓄積が必要である。今回高アンモニア血症に対する治療として血液浄化、カルニチン投与、下剤投与を行ったが、すべて同時に行い治療開始直後に血中アンモニア濃度が低下しており、いずれの治療方法がもっとも有効だったのかは判断しかねる。

結 語

バルプロ酸過量内服後に意識障害が遷延した症例を経験した。血中バルプロ酸濃度が治療域内に低下したにもかかわらず、血中アンモニア濃度が上昇したことにより意識障害が遷延したと考えられた。

【文 献】

- 1) 松岡義, 並木淳, 岩野雄一, 他: 有効血中濃度未満のバルプロ酸投与中に高アンモニア血症を来した頭部外傷の1例. 日救急医学会誌 2014; 25: 23-8.
- 2) 三谷知之, 間藤卓, 松枝秀世, 他: 炭酸リチウムおよびバルプロ酸ナトリウム徐放剤を大量服用し、持続的血液濾過透析により救命した1例. 日救急医学会誌 2013; 24: 425-30.
- 3) 山内俊夫: 代謝系の副作用; アンモニア. バルプロ酸ナトリウムの副作用について, 改訂第3版, 協和発酵キリン, 東京, 2013, pp55-66.

Summary

Valproic acid (VPA) is a widely used anticonvulsant that is known to cause hyperammonemia in a few patients. A 65-year-old man was hospitalized in a comatose condition. He was being treated for psychogenic non epilepsy seizures and overdosed his drugs, VPA (1,800 mg), carbamazepine (1,800 mg), and brotizolam (4.5 mg). He remained unconscious even 12 hours after hospitalization. Laboratory investigations revealed an elevated serum ammonia level ($434\text{ }\mu\text{g/dL}$), and prolonged unconsciousness was attributed

to hyperammonemia. We initiated hemopurification and gave carnitine in order to treat hyperammonemia. The serum ammonia level was reduced to $131\text{ }\mu\text{g/dL}$ following hemopurification, and he recovered from his unconscious state and was discharged on the 10th day of hospitalization. No previous studies have reported such a case that the serum ammonia level elevated despite of the decreased serum VPA level.