

症例報告

バルプロ酸ナトリウム徐放剤の大量服用による自殺の1剖検例

倉田 浩 充^{1,2)}, 石上 安希子^{1,2)}, 徳永 逸 夫¹⁾, 長崎 靖²⁾, 西村 明 儒^{1,2)}

¹⁾徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部法医学分野

²⁾兵庫県監察医務室

(平成26年9月29日受付) (平成26年10月6日受理)

てんかんの既往のある20歳代の女性が布団内で死亡しているところが発見された。発見の17時間前には自殺をほのめかすメールが送信されており、寝室にバルプロ酸ナトリウム (以下VPA) 200mg含有の徐放剤202錠分が空になったPTPシートが残されていた。解剖の結果胃および腸管内に多量の錠剤とその被膜が認められ、VPA血中濃度が1263 μ g/mlであったためVPA中毒死と診断した。本例は本邦ではじめてのVPA中毒による剖検例であり、かつ徐放剤による特徴につき考察したので報告する。

はじめに

バルプロ酸ナトリウム (以下VPA) は全般性けいれんの第1選択薬にも使用され、種々のてんかんに対して適応のある一般的な抗けいれん剤である。成人の用量は400~1200mg/日で有効血中濃度は40~100 μ g/mlであるが、これを過剰に越えると意識障害、呼吸抑制、高アンモニア血症等の中毒症状が現れる¹⁾。海外ではVPAの急性中毒による数例の死亡例が報告されている²⁻⁴⁾。本邦でも過量投与による自殺を図った例が報告されているが⁵⁻⁶⁾、過去の死亡例は1例のみである⁷⁾。

今回、自殺目的でVPA徐放剤約40gを一度に服用し、約17時間後に死亡した状態で発見された症例を解剖したので報告する。

症 例

20歳代、女性。8年前よりてんかんの診断でVPA徐放剤 (デパケン R 錠) 800mg/朝夕食後分2で服用して

いた。午前4時頃に多量の服薬による自殺をほのめかすメールが死者の交際相手に届いた。午後4時30分と午後6時頃の2回、家族が寝室の様子を見に行ったが、特に変わった様子はなく寝ていると考えた。午後9時20分頃、もう一度様子を見に行った時に左側臥位で死亡しているところを発見した。ベッド横にはVPA徐放剤 (デパケン R) 200mg錠を202個PTP (Press Through Package: 圧出包装) シートからはずした跡があった (図1)。翌日午後1時頃より行政解剖を行った。

主要解剖所見

身長164cm、体重45.3kg。体格は中等で、栄養状態はやや貧。外表は明らかな損傷なく、死斑は体背面に紫赤色に強く発現しており指圧にて容易に褪色した。死体硬直は顎・手指・足趾関節でやや高度に、その他の関節ではやや軽度に出現していた。警察による検視は発見翌日



写真1 残されていた空のPTPシート。

午前0時40分に行われており、その時の直腸温は32.5℃で、室温は12℃であった。

心臓は210g、腔内に豚脂様凝血と暗赤色軟凝血を含む血液を150ml容れていた。心外膜に溢血点をやや少数認めた。気管・気管支内は空、肺臓は左530g右295gで著明な肺水腫を認めた。脳は1282g、皮質のうっ血が著明で出血や梗塞を認めなかった。諸臓器はうっ血状であった。胃内では170mlの緑褐色の混濁液内に食物残渣と多量の白色の錠剤を認めた(図2)。また十二指腸および空腸内にも錠剤と内容が融解した外側被膜を認めた(図3)。

薬毒物検査

膀胱内尿を用いてトライエージ簡易薬毒物スクリーニ



写真2 胃内に残った徐放剤。ほとんどの被膜が残っている。



写真3 腸管内に残った徐放剤の被膜。一部融解されているが、そのまま残っている被膜も認める。

ング検査を行ったが異常反応のため判定できなかった。

心臓血のVPA濃度は1263.0 μ g/mlであり、VPA中毒死と診断した。死亡時刻は午後8時頃と推定された。

考 察

VPAは1978年アメリカで承認を得て以来、全世界で広く主として全般性けいれんに使用されている抗けいれん剤である。本邦でも1981年以来使用されており、現在では躁病・躁状態治療薬、片頭痛治療薬としての適応もとれている⁸⁾。有効血中濃度は40~100 μ g/mlで、1日400~1200mgを2~3回に分けて処方されている。ほとんどが肝臓で代謝され、5日以内に60%が尿中に排泄される。急性中毒症状として意識障害、けいれん、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳浮腫が報告され⁹⁾、海外では過去に数例の死亡例が報告されている²⁻⁴⁾。本邦では過量投与による自殺を図り治療により回復した例が多く報告されているが⁵⁻⁶⁾、死亡例は救急搬送された後3日目に肝障害と急性膵炎を合併し死亡した1例のみで本例が最初の解剖例である⁷⁾。

通常のVPA錠は1~2時間で最高血中濃度となり消失半減期も短いため、有効血中濃度を維持させるのが難しいという欠点がある。そのためできるだけ1日3回の服用を行う必要があり、服薬コンプライアンスが低下する問題があった。そこで徐放剤が開発され1991年より使用されている。VPAを含む核となる構造をセルロース系の徐放性被膜で被ったもので、急激な血中濃度の上昇はなく約10時間でゆっくりと最高血中濃度に達する¹⁰⁾。そのため一般のVPA錠と比べて、急性中毒症状が発現するまでに時間を要する。また過量投与の場合、血中濃度の上昇がさらに遅れ約17時間で最高血中濃度に達するとの報告もある¹¹⁾。本例では死亡時刻は午後8時頃、服用した時刻は死者が送ったメールより午前4~5時頃と推定される。この時刻は死斑、死体硬直の状態と直腸温とも矛盾しなかった。一般に薬物中毒は服用後数時間で最高血中濃度に達するため、急性中毒症状も数時間以内に発現することが多い。しかし本症例のように、徐放製剤の場合は死亡までに10時間以上かかる場合があり、死亡推定時刻から逆算して服薬の時刻を推定する際には注意が必要と考えられる。

VPAはてんかん患者を中心に広く処方されており、かつ本邦では90日処方されている例が多い。通常量である1日800mg服用する例でも、処方日には72gのVPA

を持っていることになる。重度の急性中毒となりうる量のVPAを容易に入手できる危険性を問題視する必要がある。

抗てんかん薬中毒の場合、トライエージやインスタントビュー等の簡易薬毒物スクリーニング検査キットにて検出できない。本症例のように多量の服薬を示唆する状況があれば、剖検や試料の分析などを行って死因を確定することができるが、例えばシートや薬包が処分されていた場合は、検案のみで内因死と判断される可能性がある。徐放剤は消化されにくく、糞便中に被膜が混ざることとも知られている。剖検時に偶然消化管内で発見される可能性もあり、大量にみつければ薬物中毒を疑う根拠になる。

現在日本で臨床に使用されている徐放剤は本例のVPA以外に除痛のためのモルヒネおよびオキシコドンの麻薬製剤、注意欠如多動性障害に対するメチルフェニデート、ぜんそく治療薬のテオフィリン、抗血小板薬のサルチル酸、血管拡張剤や降圧剤のニフェジピン、ジルテアゼムおよびブナゾシン、パーキンソン病治療薬のプラミベキソールおよびロピニロール、去痰剤のアンプロキソール、ホルモン剤のプロセレリン、アンドロゲンおよびノボノルゲストレル、潰瘍性大腸炎治療薬のサルファサラジンおよびメサラジン、抗精神薬のバリペリドン、過活動性膀胱治療薬のトルテロジンなどがある。これらの薬剤の徐放剤で過量投与による中毒症状を示した報告は検索しえた範囲ではモルヒネ¹²⁾、オキシコドン¹²⁾、バリペリドン¹³⁾のみであった。もちろん徐放剤でない通常の剤形であればテオフィリン¹⁴⁾、メチルフェニデート¹⁵⁾、サルチル酸¹⁶⁾、ジルテアゼム¹⁷⁾、サルファサラジン¹⁸⁾で過量による急性中毒で死亡もしくは集中治療を要した報告がある。徐放製剤は副作用や中毒症状の発現を減少させる効果はあるが、本例のように自殺目的で大量服薬した場合は、血中濃度の上昇が通常の剤形より遅く、急性中毒症状の発現が遅れ、症状が過小評価される危険性もある。そのため薬剤の多量服用が疑われる症例では剤形の確認が必要で、いずれかわからない場合は徐放剤の可能性もあり時間経過で血中濃度の上昇がありえることを考慮する必要がある。

結 語

VPA徐放剤の大量服薬自殺の解剖例を経験した。薬物中毒の検案や治療において徐放剤では急性中毒症状の

発現が遅延することを留意しなければならない。

文 献

- 1) 日本公定書協会編：日本薬局方 医薬品情報，1996年版，薬業時報社，東京，1996，pp. 1080-1084
- 2) Tift, J. P.: Valproic acid. *N. Engl. J. Med.*, 303(7): 394-395, 1980
- 3) Garnier, R., Boudignat, O., Fournier, P. E.: Valproate poisoning. *Lancet*, 10: 97, 1982
- 4) Janssen, F., Rambeck, B., Schnabel, R.: Acute valproate intoxication with fatal outcome in an infant. *Neuropediatrics*, 16: 235-238, 1985
- 5) 伊藤宏保, 須崎紳一郎, 勝見敦, 原田尚重 他: 血液浄化を行ったバルプロ酸中毒の2例. *日本集中治療医学会誌*, 18 Suppl: 331, 2011
- 6) 熊坂忠則, 白濁光男, 西郷佳世, 丹羽真一: バルプロ酸徐放剤の大量服薬による自殺企図例について. *福島医学雑誌*, 49(4): 257-258, 1999
- 7) 黒田浩光, 土屋滋雄, 杉野繁一, 七戸康夫 他: アセチルサル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. *日本救急医学会誌*, 16: 163-168, 2005
- 8) デパケン R 添付文章
- 9) 高山浩史, 関口幸男, 岩下具美, 今村浩 他: 症例・事例から学ぶ中毒診療. *医薬品 バルプロ酸. 救急医学*, 33: 439-442, 2009
- 10) 前田貞正, 松本勇, 久原とみ子, 井上義人 他: 新しい徐放性バルプロ酸ナトリウム製剤 KW-6066N の第1相試験. *診療と新薬*, 25(10): 2003-2012, 1988
- 11) Sztajnkrzyca, M. D.: Valproic acid toxicity: Overview and management. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 40: 789-801, 2002
- 12) Badalamenti, V. C., Buckley, J. W., Smith, E. T.: Safety of EMEEda (morphine sulfate and naltrexone hydrochloride) extended-release capsules: review of post-marketing adverse events during the first year. *J. Opioid. Manag.*, 8(2): 115-125, 2012
- 13) Chang, J. P., Huang, C. C., Su, K. P.: Paliperidone overdose in a patient with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 34(2): 418, 2010
- 14) 黒田浩佐, 藤崎宣友, 佐藤美香子, 上原健司 他:

- 大量服薬によるテオフィリン中毒に対して血液吸着を施行した2症例. ICUとCCU, 31別冊号:S278-280, 2007
- 15) Fettahoglu, E. C., Satilmis, A., Gokcen, C., Ozatalay, E. : Oral megadose methylphenidate ingestion for suicide attempt. *Pediatr. Int.*, 51 : 844-845, 2009
- 16) Kato, H., Yoshimoto, K., Ikegaya, H. : Two cases of oral aspirin overdose. *J. Forensic. Leg. Med.*, 17(5) : 280-282, 2010
- 17) Bologna, C., Lionte, C., Coman, A., Sorodoc, L. : Lipid emulsion therapy in cardiodepressive syndrome after diltiazem overdose. Case report. *Am. J. Emerg. Med.*, 31 : 1154. e3-1154. e4, 2013
- 18) Dunn, R. J. : Massive sulfasalazine and paracetamol ingestion causing acidosis, hyperglycemia, coagulopathy, and methemoglobinemia. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 36(3) : 239-242, 1998

An autopsy case of acute intoxication of sodium valproate sustained released preparation tablets

Hiromitsu Kurata^{1,2)}, Akiko Ishigami^{1,2)}, Itsuo Tokunaga¹⁾, Yasushi Nagasaki²⁾, and Akiyoshi Nishimura^{1,2)}

¹⁾*Department of Forensic Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

²⁾*Hyogo Medical Examiner's Office, Hyogo, Japan*

SUMMARY

A young woman with epilepsy was found dead on her bed. She sent e-mail to her lover to intent to suicide 17 hours before being found dead. On the bed side, empty PTP sheets of 202 sustained released preparation tablets containing 200 mg sodium valproate were left. Many tablets and its capsules were found in stomach and intestine by autopsy. The blood concentration of sodium valproate was 1263 µg/ml, therefore we diagnosed that she died of sodium valproate intoxication. This case is first autopsy case of sodium valproate intoxication reported in Japan. And we also discuss about sustained released preparation tablets.

Key words : Sodium valproate, Sustained released preparation tablets, Autopsy, Intoxication