

症 例

重症ベラパミル中毒に対してMolecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) 療法を施行した1例

中永士師明

秋田大学医学部統合医学講座救急・集中治療医学分野

(平成16年4月30日受付)

要旨：アルブミン結合物質を分離後、水溶性病因物質を重炭酸透析液で除去し、さらに活性炭およびイオン交換樹脂でアルブミン結合物質を吸着し、その浄化されたアルブミン浮遊液を透析液として再使用するというMolecular Adsorbent Recirculating System (MARS®)を用いたアルブミン透析が海外においては医学的にその有効性が示された治療として認められている。今回、ベラパミル中毒患者に対してMARS®療法を施行したので報告した。症例は50歳の男性で、自殺企図にてベラパミル2,000mgを服用した。救急外来で心停止に陥り、急性呼吸不全、急性腎不全を合併したが、MARS®療法によって各臓器不全から離脱することができた。MARS®回路のベラパミル除去率は10.9%、ベラパミルの代謝産物であるノルベラパミル除去率は9.4%であり、本例でもMARS®療法が有用であったと考えられた。

(日職災医誌, 52: 321—326, 2004)

—キーワード—

ベラパミル中毒, アルブミン透析, 心停止

はじめに

ベラパミルはCa²⁺の筋細胞内への流入を抑制して末梢血管抵抗を減少させ、心仕事量を軽減させる。同時に冠血流量を増加し、虚血心筋での酸素需要バランスを調整する。従ってその中毒では洞房、房室結節の伝導を抑制するため、徐脈、低血圧がみられる。その治療に当たっては活性炭投与や小腸洗浄による毒物の除去以外に昇圧剤、カルシウム製剤投与などの対処療法が必要となる¹⁾²⁾。さらなる治療として血液浄化法があるが、蛋白結合率93.7±0.7%、分布容積4.21/kgであることから透析療法では除去不可能である。そのため、血液吸着が選択される¹⁾³⁾。しかし、重症度が高く、急性腎不全を合併し、循環動態が不安定な場合には吸着療法を行うことすら困難な場合がある。

近年、アルブミン結合物質をMolecular Adsorbent Recirculating System (MARS®)膜で分離後、水溶性病因物質を重炭酸透析液で除去し、さらに活性炭およびイオン交換樹脂でアルブミン結合物質を吸着し、その浄化されたアルブミン浮遊液を透析液として再使用するというMARS®がドイツを中心に普及してきた⁴⁾⁵⁾。これまで

に、我々はシドニーのPrince of Wales Hospitalにおいて急性肝不全患者にMARS®療法を施行してきた⁶⁾。

今回、心停止から急性多臓器不全を合併したベラパミル中毒に対してMARS®療法が有用であった1例を経験したので報告する。

症 例

患者：50歳、男性

既往歴：発作性心房細動

現病歴：自宅で自殺企図にてベラパミル2,000mgを摂取し、倒れているところを家人が発見して救急車を要請した。救急外来にて心停止をきたすも、CPR、心臓ペーシングにて心拍再開した。腸洗浄、活性炭投与後、ICU入室となる。

経過：ICU入室12時間後に輸液負荷、フロセミド投与にもかかわらず、無尿となり、クレアチニンは294 μmol/l (正常値：50～120 μmol/l)、Ureaは12.4mmol/l (正常値：3.0～8.0mmol/l)まで上昇した(図1～3)。エピネフリン、ノルエピネフリンを増量せざるを得ず、PaO₂/FiO₂比も163mmHgまで低下し、人工呼吸管理ではPEEPを14cmH₂Oまで上げざるを得なくなった。腸洗浄は持続しているものの、ベラパミルの蛋白結合率は93%のため通常の透析ではベラパミルの有効な除去は困難と考え、アルブミン結合物質の除去と

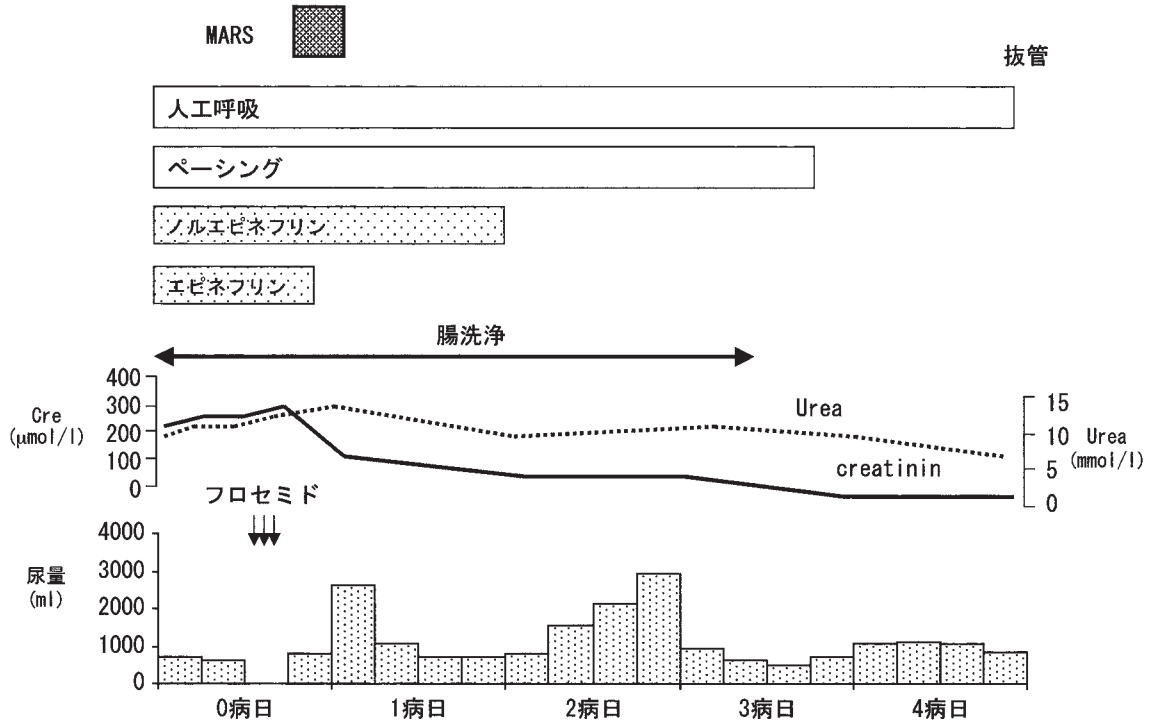


図1 水分管理からみた経過
MARS : Molecular Adsorbent Recirculating System®, Cre : クレアチニン

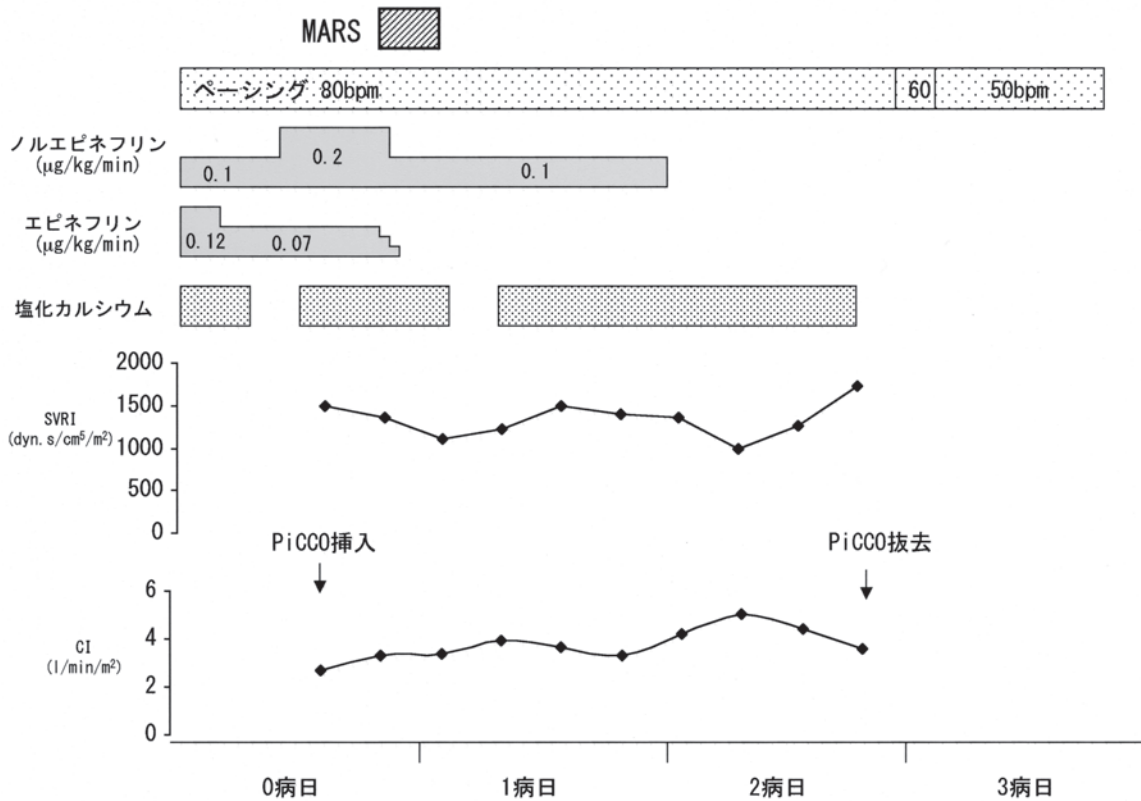


図2 循環管理からみた経過
MARS : Molecular Adsorbent Recirculating System®, PiCCO : 連続心拍出量測定装置, CI : cardia index, SVRI : systemic vascular resistance index

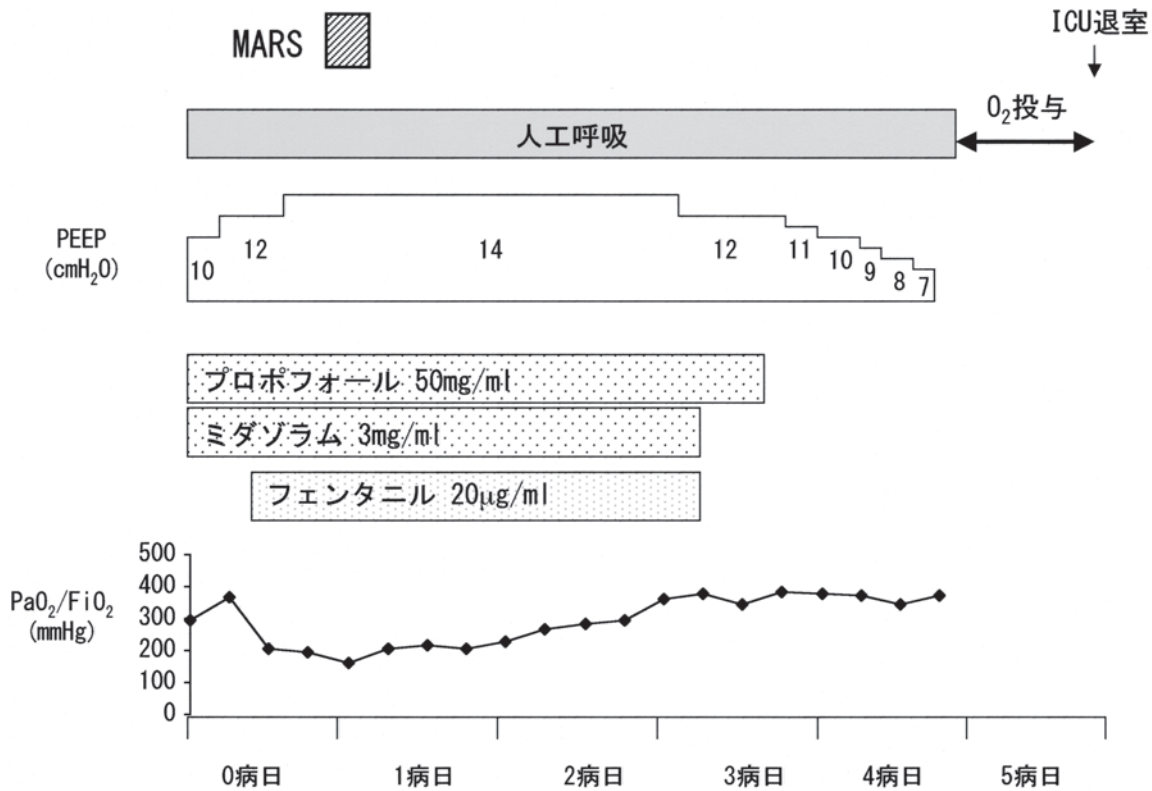


図3 呼吸管理からみた経過

MARS：Molecular Adsorbent Recirculating System®, PEEP：positive end-expiratory pressure

急性腎不全の治療の両方の効果を期待して、ICU入室23時間後、MARS®施行となった。

MARS®療法⁶⁾：回路内は20%アルブミン600mlで充填し、大きく2つの分離部に分かれる。一つは病因物質を除外した「アルブミン透析液」が血液と高透水性PS膜(MARS-Flux®：cut-off 50,000, アルブミン篩い係数<0.001；Teraklin AG, ドイツ)を介して向流する場で、アルブミン結合物質は回路内のアルブミン浮遊液中に移動する。もう一つはそのアルブミン浮遊液が通常の重炭酸透析液と低透水性透析膜(Teraklin AG)を介して向流する場で、ここで水溶性病因物質が除去される。そして、アルブミン結合物質は活性炭およびイオン交換樹脂(Teraklin AG)で吸着されて、アルブミン透析液として再利用される(図4)。MARS®施行時間は8時間を目標に施行した。ブラッドアクセスはダブルルーメンカテーテル(GamCath®, Gambro Health Care)を大腿静脈と内頸静脈から挿入し、血液流量は200ml/minを維持した。アルブミン回路は150ml/minで、CHDは1,000ml/hで重炭酸透析液(Hemosol BO®, Hospal)を使用して行った。抗凝固薬はヘパリンを使用した。

経過：MARS®導入直後より、急激に尿量の増加を見た。クレアチニン、Ureaも順調に低下していった(図1)。また、エピネフリンの投与もMARS®開始30分で中止することができた。また、ノルエピネフリン投与量も0.2 µg/kg/minから0.1 µg/kg/minに半減するこ

とができた(図2)。MARS®施行後はPaO₂/FiO₂比も上昇し、PEEPも14cmH₂Oから徐々に減少させることができ、改善傾向を示した(図3)。MARS®施行による出血傾向や血栓の合併症もなく、予定どおり8時間で終了した。第3日には腸洗浄も終了し、自己心拍80/minであったため、ペーシングからも離脱できた。第4日に人工呼吸器からも離脱できた。今後の精神的ケアのため、第5日に精神科病棟に退室となった。

MARS®施行中の血中ベラパミルとベラパミルの代謝産物であり、約20%の抗不整脈作用をもつノルベラパミル濃度の経時的変化を表1に示す。ベラパミルは施行前後で1,070ng/mlから876ng/mlに減少した(除去率18.1%)。ノルベラパミルは施行前後で、1,178ng/mlから908ng/mlに減少した(除去率22.9%)。また、脱血側と送血側とでのMARS®による効果をみるとベラパミルにおいて4時間後で9.2%、8時間後で12.5%であった。ノルベラパミルにおいては4時間後で5.4%、8時間後で13.4%であった。

考 察

MARS®によるアルブミン透析は1999年に市場に導入されて以降、確立した治療法としてヨーロッパやアジア(シンガポール、中国)などで3,000例以上に施行されている。その適応は劇症肝不全、肝移植後グラフト機能不全、慢性肝不全急性増悪、胆汁鬱滞症候群における難治

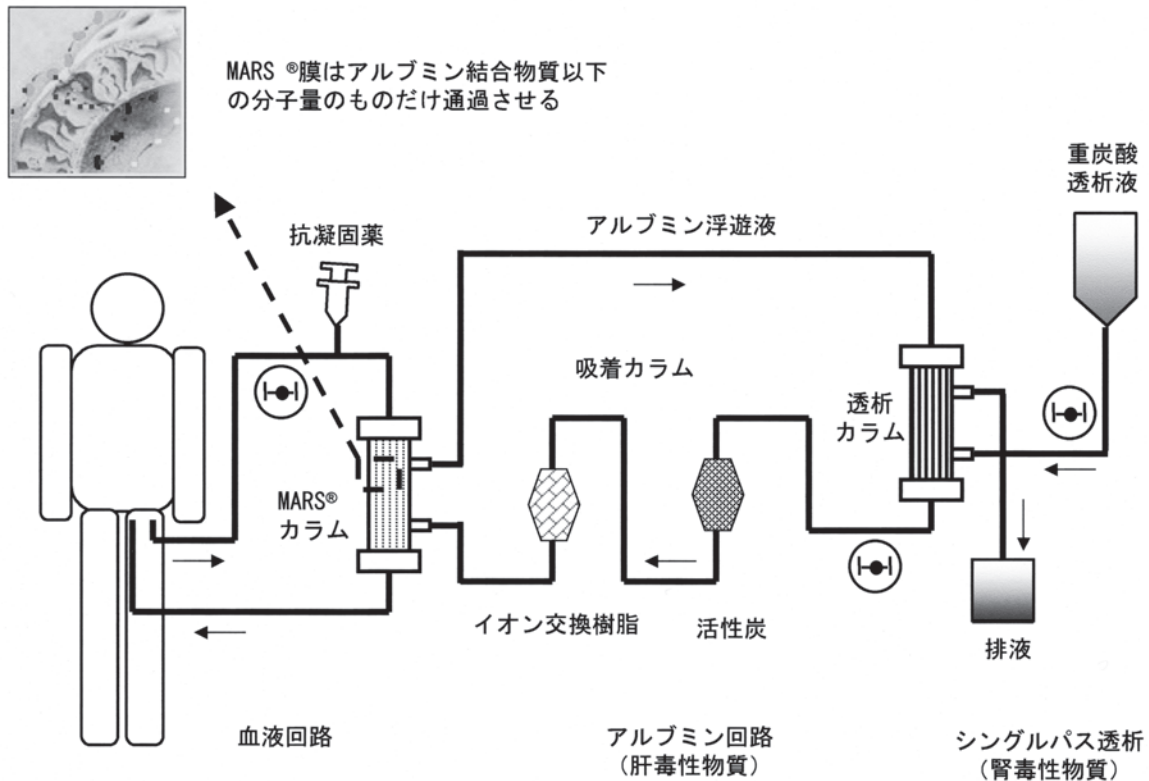


図4 MARS®回路

表1 血中ベラパミル濃度の推移

MARS® 施行時間		ベラパミル (ng/ml)	ノルベラパミル (ng/ml)
開始時	脱血側	1,070	1,178
4 時間後	脱血側	1,084	1,072
	返血側	987	1,014
8 時間後	脱血側	1,001	1,049
	返血側	876	908

性搔痒症など多岐にわたっている⁶⁾⁷⁾。

MARS®による薬物中毒に対する治療はこれまでに銅中毒⁸⁾、毒キノコ中毒⁹⁾、フェニトイン中毒¹⁰⁾、パラセタモール中毒¹¹⁾などが報告されているが、ベラパミル中毒の報告はこれまでになく、本例が世界で最初の報告である。

ベラパミルの致死量はマウス：経口LD₅₀163mg/kg、静注LD₅₀7.6mg/kgで、有効血中濃度は50～200ng/mlといわれており³⁾、心停止に陥った症例はほとんどが死亡するといわれている¹²⁾¹³⁾。630ng/mlで心停止にまで至った報告例もあり、本例の1,070ng/mlはかなりの高値である。

ベラパミル中毒の薬物療法に関して、最近ではカルシウム製剤の単独投与よりもジゴキシンとの併用の方が心室性不整脈を抑制するといった報告¹⁴⁾やKチャンネル阻害剤とCaチャンネル活性剤の投与が有用であるという報告¹⁵⁾があるが、それらは動物モデルにおける検討

のため臨床応用にはなお時間がかかるであろう。

特殊な治療として心停止症例に対してPCPSを施行して救命に成功した報告¹³⁾も見られる。

本例における治療について、活性炭の投与や小腸洗浄といった毒物の除去、エピネフリン、ノルエピネフリンなどの昇圧剤投与、カルシウム製剤の投与、経静脈的ペーシングで循環動態はかろうじて維持できたものの、病状は悪化する一方で、急性腎不全、呼吸不全が併発したため、血液浄化療法も行うこととなった。

血液透析ではベラパミルとノルベラパミルはともにほとんど除去されないことが報告されている。従って一般にベラパミル中毒における血液浄化療法では血液吸着や血漿交換を選択することになる。インタビューフォームの報告³⁾では2時間の血液吸着で85.7%の除去効果があったことが報告されている。ただ、その症例では血中濃度が616.3ng/mlと本例と比較してかなり低く、回路の出入り口での比較もないため、吸着療法自体の効率は不明である。また、モデル実験における血液吸着は約45%といわれており、活性炭やイオン交換樹脂を使用しているMARS®療法とは随分開きがある。本例においては4時間後よりも8時間後の方がベラパミルとノルベラパミルの両方とも除去率が上昇していた。これは、時間とともに膜の目詰まりなどによる除去効率が低下することや、ベラパミル単回服用の半減期が4～5時間であるのに対し、過量服用では8～15時間に延長すること¹⁾¹⁶⁾

表2 アルブミン結合医薬品 (MARS® 療法で除去され得るもの)

全身麻酔剤 チオペンタール	精神神経用剤 アミトリプチリン	強心剤 ジギトキシン	腫瘍剤 クロラムブシル
局所麻酔剤 ブピバカイン	クロルプロマジン	血管拡張剤 ジルチアゼム	シクロスポリン
リドカイン	フルオキセチン*	フェロジピン	タクロリムス
催眠鎮静剤, 抗不安剤 ジアゼパム	ハロペリドール	ニフェジピン	メルファン
フルニトラゼパム	イミプラミン	ニモジピン*	エトボシド
フルラゼパム	ノルトリプチリン	ニトレンジピン	パクリタキセル
ロラゼパム	オキサゼパム*	高脂血症用剤 クロフィブラート	タモキシフェン
ミダゾラム	リシペリドン	フルバスタチン	アレギー用剤 ジフェンヒドラミン
テマゼパム*	セルトラリン*	シンバスタチン	テルフェナジン*
トリアゾラム	不整脈用剤 アミオダロン	消化器官用剤 ミソプロストール	抗生物質製剤 セファゾリン
ゾルピデム	キニジン	オメプラゾール	セフォペラゾン
抗てんかん剤 カルマゼピン	プロパフェノン	オンダンセトレイン	セフトリアキソン
クロナゼパム	ベラパミル	ホルモン剤 メチルプレドニゾロン	クリンダマイシン
クロゼピン*	利尿剤 フロセミド	プレドニゾロン	クロキサシリン
フェニトイン	スピロラクトン	エチニルエストラジオール	ドキシサイクリン
バルプロ酸	トラセミド	血液凝固阻止剤 ワーファリン	エリスロマイシン
解熱鎮痛消炎剤 セレコキシブ*	カルベジロール	解毒剤 ペニシラミン	オキサシリン*
ジクロフェナク	ドキサゾシン	抗真菌剤 アムホテリシンB	リファブチン*
イブプロフェン	ジアゾキサイド*	メサドン	リファンピシン
インドメタシン	フォシノプリル*	糖尿病用剤 グリベンクラミド	テイコブラニン
ケトプロフェン	ヒドララジン	トルブタミド	抗マラリア剤 メフロキン
ナプロキセン	イルベサルタン*		
フェニルブタゾン*	ロサルタン		
ピロキシカム	ブラゾシン		
抗パーキンソン剤 プロモクリプチン	プロプラノロール		
	バルサルタン		

*現在、日本では使用困難なもの

などからMARS®施行中は消化管からベラパミルの吸収が持続していたためと考えられる。ただし、MARS®療法終了時にICU入室から31時間経過しており、また、単回施行で劇的に症状が改善したため、後は通常の対処療法で対応できると考え、MARS®療法は1回で終了した。

本例のように蛋白結合率の高い薬物中毒において急性腎不全を合併して、循環動態が不安定になることもある。その際、毒物の除去だけではなく、循環動態の安定のため、透析も行える本療法は有用な手段であるといえよう。アルブミンと結合する薬物で、MARS®療法で除去可能だと考えられるものを表2に示す。MARS®療法は、日本では認可されておらず、上記のようないち早く吸着療法も施行したいが、濾過透析療法で水分管理や電解質補正も行いたい時に優先順位に苦慮することがある。そのため、我々の施設では持続血液濾過透析療法と血液吸着療法(場合によっては血漿交換)が同時に施行できるようなπコネクターを開発し、安全にかつ効率よく加療を行っており^{17)~20)}、同様の効果が期待できると思われる。ただし、randomized control trialまでは行っておらず、今後の課題となろう。

(共同研究者：Martin Boyle, David Bihari, Yahya Shehabi, In-

tensive Care Unit, Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia)

文 献

- 1) Hofer CA, Smith JK, Tenholder MF : Verapamil intoxication : a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. Am J Med 95 : 431—438, 1993.
- 2) Luscher TF, Noll G, Sturmer T, et al : Calcium gluconate in severe verapamil intoxication. N Engl J Med 330 : 718—720, 1994.
- 3) エーザイ株式会社：ワソラン®錠医薬品インタビューフォーム東京2001.
- 4) Stange J, Mitzner S, Ramlow W, et al : A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. ASAIO J 39 : M621—M625, 1993.
- 5) Stange J, Hassanein TI, Mehta R, et al : The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis : a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. Artif Organs 26 : 103—110, 2002.
- 6) 中永士師明：急性肝不全患者に対するMolecular Adsorbent Recirculating System (MARS) を用いたアルブミン透析の治療経験。医薬の門44 : 226—231, 2004.
- 7) Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al : Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. J Am

- Soc Nephrol 12 : S75—S82, 2001.
- 8) Sen S, Felldin M, Steiner C, et al : Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl* 8 : 962—967, 2002.
 - 9) Shi Y, He J, Chen S, et al : MARS : optimistic therapy method in fulminant hepatic failure secondary to cytotoxic mushroom poisoning—a case report. *Liver* 22 : S2 : 78—80, 2002.
 - 10) Sen S, Ratnaraj N, Davies NA, et al : Treatment of phenytoin toxicity by the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Epilepsia* 44 : 265—267, 2003.
 - 11) Koivusalo AM, Yildirim Y, Vakkuri A, et al : Experience with albumin dialysis in five patients with severe overdoses of paracetamol. *Acta Anaesthesiol. Scand* 47 : 1145—1150, 2003.
 - 12) Orr GM, Bodansky HJ, Dymond DS, et al : Fatal verapamil overdose. *Lancet* 2 : 1218—1219, 1982.
 - 13) Holzer M, Sterz F, Schoerhuber W, et al : Successful resuscitation of a verapamil-intoxicated patient with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 27 : 2818—2823, 1999.
 - 14) Bania TC, Blaufeux B, Hughes S, et al : Calcium and digoxin vs. calcium alone for severe verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 7 : 1089—1096, 2000.
 - 15) Magdalan J : New treatment methods in verapamil poisoning : experimental studies. *Pol J Pharmacol* 55 : 425—432, 2003.
 - 16) Oe H, Taniura T, Ohgitani N : A case of severe verapamil overdose. *Jpn Circ J* 62 : 72—76, 1998.
 - 17) 中永士師明, 浅沼義博 : 劇症肝不全に対する直並列回路 PE + CHDF. *日アフエレーシス学会誌* 22 : 206—212, 2003.
 - 18) 中永士師明, 浅沼義博 : 敗血症性多臓器不全に対するエンドトキシン吸着療法. *医工学治療* 15 : 200—204, 2003.
 - 19) 中永士師明, 米川 力, 和田 博, 他 : 急性肝不全に対する急性血液浄化法 : 直並列回路 (PE + CHDF) の有用性. *医薬の門* 43 : 700—704, 2003.
 - 20) Nakae H, Yonekawa C, Moon S, et al : The Series-Parallel Circuit in the Treatment of Fulminant Hepatitis. *Ther Apher Dial* 8 : 152—158, 2004.

(原稿受付 平成16. 4. 30)

別刷請求先 〒010-8543 秋田市本道1-1-1
秋田大学医学部統合医学講座救急・集中治療医学分野
中永士師明

Reprint request:

Hajime Nakae
Department of Integrated Medicine, Division of Emergency and Critical Care Medicine, Akita University School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan

A CASE OF SEVERE VERAPAMIL POISONING TREATED WITH MOLECULAR ADSORBENT RECIRCULATING SYSTEM (MARS®)

Hajime NAKAE

Department of Integrated Medicine, Division of Emergency and Critical Care Medicine, Akita University School of Medicine

Albumin dialysis (molecular adsorbent recirculating system, or MARS®) is a new method that combines the efficacy of sorbents to remove albumin-bound molecules with the biocompatibility of the modern dialysis membrane. It is selective in removing protein-bound molecules that use albumin as a specific toxin carrier in human blood. A 50-year-old man with a history of paroxysmal atrial fibrillation had taken 2,000mg of verapamil in a suicide attempt. He developed a cardiac arrest in the emergency room and cardiopulmonary resuscitation was started. After supporting his cardiac pulsation with pace maker, he was sent to the ICU. Because he developed acute renal and respiratory failure, he was given MARS® treatment. His organ functions improved gradually and he was transferred to the ward in good clinical condition after 5 days in ICU. In treating verapamil poisoning with multiple organ failure, MARS® was associated with hemodynamic stabilization, improvement of respiratory and kidney functions.