

症 例

レボチロキシン，アムロジピンと向精神薬の大量服薬により
意識障害を呈し，救命しえた1例

田中 伸明，井上 信孝，大西 一男

独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院内科

(平成22年5月7日受付)

要旨：薬物の大量服薬の治療においては，初期対応は極めて重要である．医療側としては，服薬された薬剤の薬理作用や Pharmacokinetics を考慮しながら治療にあたらなければならない．今回，甲状腺ホルモン剤，カルシウム拮抗剤，及び向精神薬の大量服薬により一時的に意識障害をきたしたが救命しえた一例を経験したので報告する．

症例：58歳女性．統合失調症のために当院精神科通院中．甲状腺機能低下症，高血圧に対してレボチロキシン，アムロジピンにて治療されていた．自殺企図にチラージン S(一般名レボチロキシン ナトリウム 50 μ g) 128錠，ノルバスク(一般名アムロジン ベシル酸塩 5mg) 11錠，ヒルナミン(一般名レボメプロマジン マレイン酸塩 25mg) 4錠，パキシル(一般名パロキセチン塩酸塩 10mg) 8錠，ジプレキサ(一般名オランザピン 5mg) 10錠，メイラックス(一般名ロフラゼブ酸エチル 2mg) 7錠を服薬し，意識障害にて本院救急外来搬送．意識レベル JCS 300，血圧 97/77mmHg，脈拍 97/分整，SpO₂ 91%(酸素 10L/分)．初期対応として胃洗浄，活性炭吸着，下剤，腸管蠕動促進薬投与．各薬剤とも蛋白結合率が高いため血液透析は施行しなかった．第2病日に110/分の洞性頻脈を呈したためプロプラノロールを投与．その後特に顕甲状腺中毒症状は認めなかった．また経腸的に胆汁腸肝循環抑制剤を投与．経過中にアムロジピンの過剰効果は認めず，意識レベルも第3病日には JCS 2 と回復し良好な経過をとった．本例の場合，入院経過は良好であったが，同等量の服薬で死亡例も報告されている．甲状腺ホルモンの血中濃度，アムロジピンの血中濃度の経時的変化から判断すると，初期治療の胃洗浄，活性炭，胆汁腸肝循環抑制薬の投与が有効であったと判断された．

(日職災医誌，59：40—44，2011)

—キーワード—

薬物中毒，腸管循環，カルシウム拮抗剤

I. はじめに

自殺企図による薬物の大量服薬の治療において，初期対応が極めて重要である．医療側としては，服薬された薬剤の薬理作用や Pharmacokinetics を考慮しながら治療にあたらなければならない．レボチロキシン，アムロジピンの大量服薬は，稀な事例であり対応に難渋する可能性がある．特に，甲状腺ホルモン剤は，代謝系及び循環系に大きな影響を引き起こすために，その中毒症の対応には十分な注意を要する．

今回，甲状腺ホルモン剤，カルシウム拮抗剤，及び向精神薬の大量服薬の一例を経験した．本症例では致死量ではなかったため，入院経過は良好であったが，同等量の服薬で死亡例も報告されているため¹⁾，今回，甲状腺ホ

ルモン及び，アムロジピンの血中濃度の経時的変化と入院経過を含め報告する．

II. 症 例

患 者：58歳女性

主 訴：意識障害

既往歴：甲状腺機能低下症，統合失調症，高血圧

家族歴：特記事項なし

嗜好歴：喫煙；なし，アルコール；なし

現病歴：高血圧，統合失調症，甲状腺機能低下症で近医通院加療されていた．自殺企図で大量服薬(チラージン S 一般名レボチロキシン ナトリウム 50 μ g 128錠，ノルバスク 一般名アムロジン ベシル酸塩 5mg 11錠，ヒルナミン 一般名レボメプロマジン マレイン酸

表1 入院時検査成績

WBC	210 10 ² /μl	γ-GTP	20 U/L	BS	175 mg/dl
RBC	408 10 ⁴ /μl	AMY	190 U/L	HbA1c	5.4 %
Hb	13.0 g/dl	BUN	22.9 mg/dl	TSH	33.8 μU/ml
Ht	38.5 %	Cre	1.0 mg/dl	Free T4	6.49 μg/dL
Plt	27.1 10 ⁴ /μl	TP	7.0 g/dl	抗 TPO 抗体	184 U/ml
		Alb	4.3 g/dl		
生化学		CRP	0.1 mg/dl	凝固系	
AST	14 U/L	Na	143 mmol/l	PT-INR	0.97
ALT	16 U/L	Cl	100 mmol/l	APTT-S	29 秒
ALP	215 IU/L	K	3.8 mmol/l		
LDH	176 IU/L	Ca	7.3 mg/dl	血液ガス	酸素 10L 投与下
CK	46 U/L	T-chol	228 mg/dl	PaO ₂	70.4 mmHg
T-Bil	0.65 mg/dl	HDL	69 mg/dl	PaCO ₂	100.6 mmHg
D-Bil	0.14 mg/dl	TG	104 mg/dl	pH	7.144

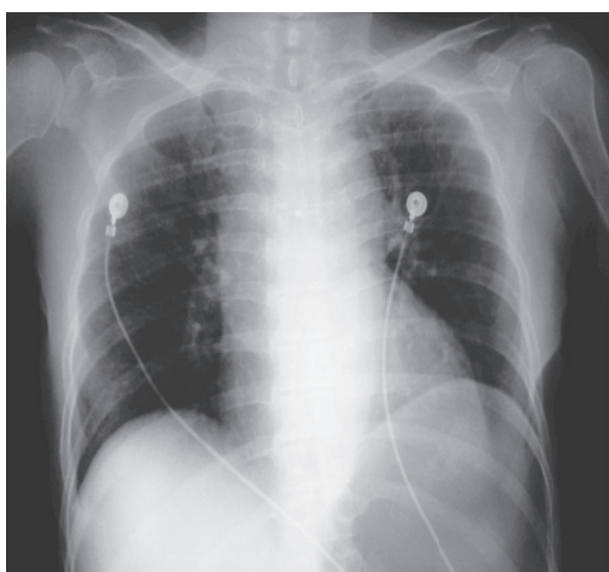


図1 胸部レントゲン (入院時 仰臥位)

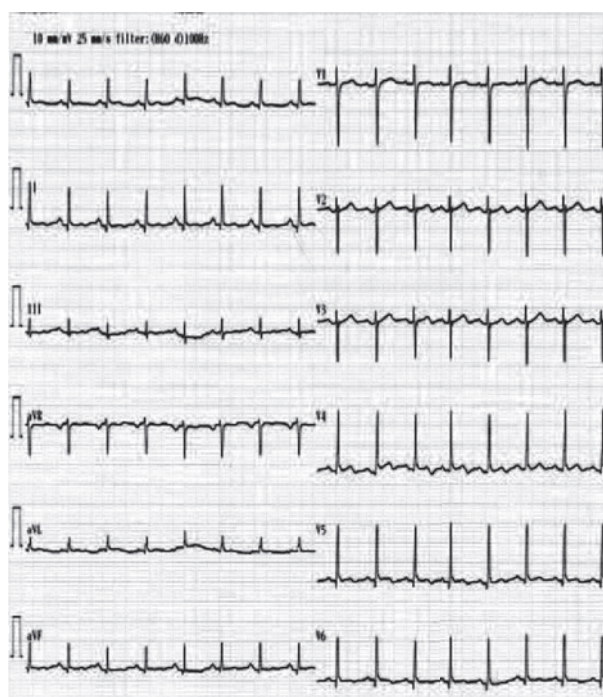


図2 心電図 (入院時)

塩 25mg 4 錠, パキシル 一般名パロキセチン塩酸塩 10 mg 8 錠, ジプレキサ 一般名オランザピン 5mg 10 錠, メイラックス 一般名ロフラゼブ酸エチル 2mg 7 錠) し, 意識混濁しているところを家族が発見し, 当院救急外来受診となった。大量服薬から本院受診までの詳細な時間経過は不明であるが, 家人の話等から判断すると約 8 時間は経過していると推察された。

現 症: 意識混濁, JCS300, 身長 151cm, 体重 40kg, BMI 17.8, 体温 36.1℃, 血圧 94/77mmHg, 脈拍 97/分整, SpO₂ 91% (酸素 10L/分投与下), 呼吸数 7 回/分, 対光反射正常, 瞳孔径は左右共に 4mm, 眼球変位なし。頸静脈怒張なし, 心音・整, 雑音なし, 呼吸音正常, 腹部平坦, 軟, 腫瘍, 血管雑音を認めず。下肢浮腫, 腫脹なし。

入院後経過: 救急外来で微温湯 50ml/h で胃洗浄, 経口から活性炭 100g, ピコスルファート 7.5mg 投与し, ジノプロスト計 3,000μg 点滴静注行い, 全身状態の経時的変化を監視するため ICU 入室となった。入院時の血液検

査では WBC 210×10²/μ と高く, TSH 33.8μU/ml, Free T4 6.49μg/dl と高値を示していた (表 1)。血液ガス検査では意識障害による換気不全を呈している状態であった (表 1)。胸部レントゲンは, 肺うっ血なく CTR の拡大も認めなかった (図 1)。心電図も脈拍 91 回/分, 洞調律であった (図 2)。心臓超音波検査では, 心内腔径は Dd/Ds 31/15mm, IVS/PW 7/6mm, EF 83% であった。血圧に関しては動脈血圧ラインを留置し 24 時間モニター監視下で管理したが, 特にアムロジピンの過剰効果は認めず収縮期血圧 100~120mmHg 前後と落ち着いていた。第 2 病日から脈拍 120 回/分と頻脈を認めたためプロプラノロールを投与した。同時に第 3 病日から経腸的に胆汁腸肝循環抑制薬クエストランを投与開始した。また第 2, 5 病日と 39℃ 近くの発熱を認めた。この間血液, 喀痰, 尿

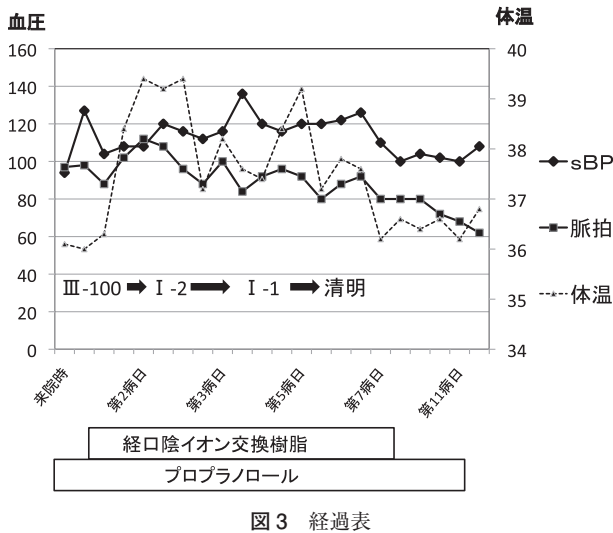


図3 経過表

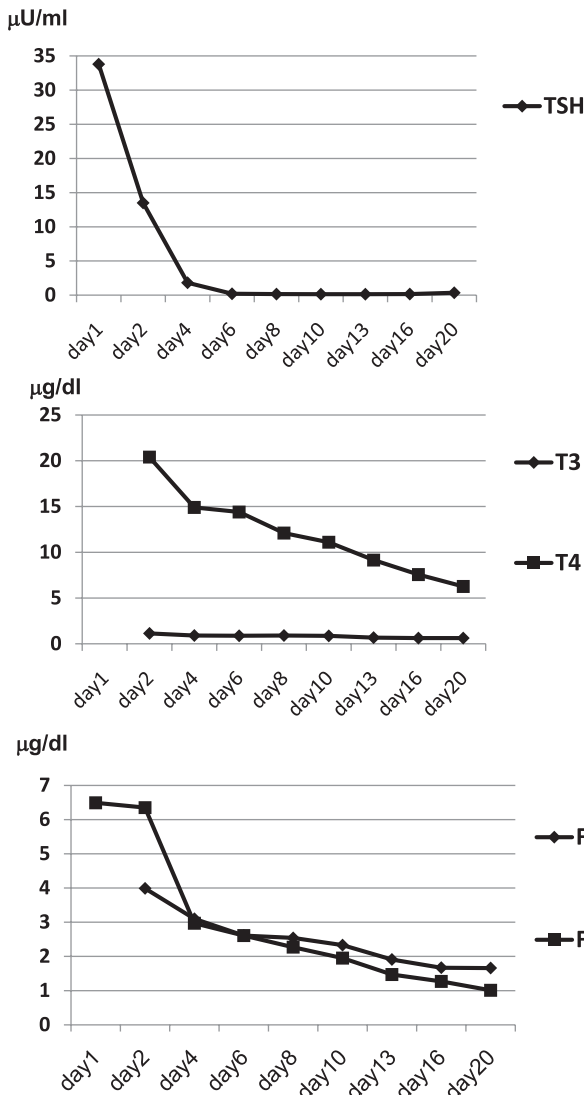


図4 甲状腺ホルモンの経過

培養全て陰性、胸部レントゲンでも肺炎像はなく感染を疑うというよりも、発熱、頻脈に関しては甲状腺中毒症

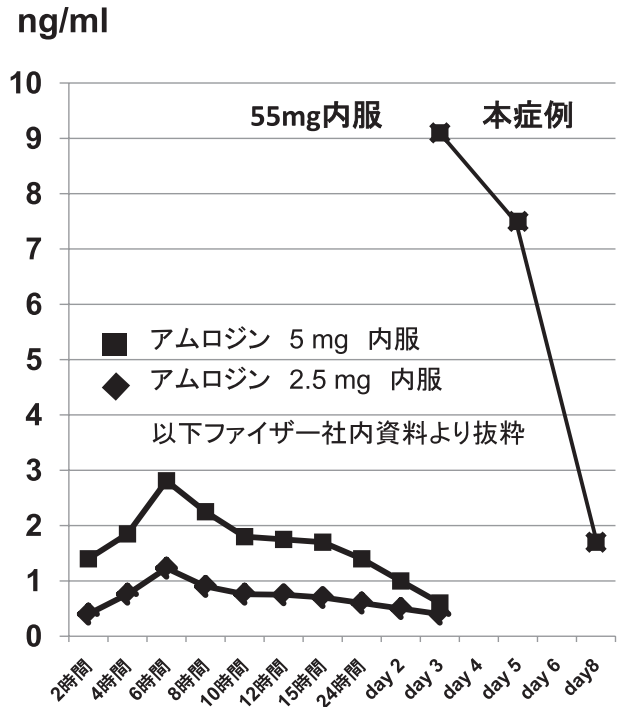


図5 Amlodipine の血中濃度の推移の比較

状であると考えられた。意識レベルに関しては第2病日にはJCS1 桁へ改善し第4病日は清明で食事も開始可能であった。その後は、精神科医とのカウンセリングを行い精神的にも安定し、症状の増悪は認めることなく第20病日退院となった(図3)。

検査所見：甲状腺ホルモン値、アムロジジン血中濃度の経時的変化を図4、図5で示す。

来院時、甲状腺機能低下症に対して処方されていたチラージンのコンプライアンス不良のためかTSHは33.8 μU/mlと高値であったが速やかに大量服薬のためnegative feedbackがかかり第2病日には13.5μU/ml、第4病日には1.28μU/mlと速やかに低下した。FreeT4は、第1病日は6.49μg/dlであり、T4も第2病日は20.4μg/dlと高値を示してはいたが、第13病日のFreeT4は1.47 μg/dl、T4は9.15μg/dlと減少した。Free T3、T3に関しては、第2病日Free T3は3.99ng/dl、T3 1.14ng/dlであり第13病日はFree T3は1.91ng/dl、T3は0.68ng/dlと増加を認めるようなことはなかった(図4)。

次にアムロジジン血中濃度を示す。第2病日には9.1ng/mlの最高血中濃度を示したが、その後徐々に減少し、第13病日は1.0ng/ml以下にまで改善していた(図5)。

III. 考 察

本症例は、レボチロキシン、アムロジピン及び、向精神薬の大量服薬による意識障害にて緊急入院し、救命しえた症例である。本例では経過中、特に致死的なイベントは生じず、軽快退院した。レボチロキシンとはT4製剤であり、その中毒症例に関する対応に関して、National

Capital Poison Centerによると60錠以上内服時であったとしても医療機関にて催吐させ、活性炭を投与しその後5~7時間の経過観察し、臨床症状がなければ入院は不要とされている。甲状腺機能低下症の未治療患者への高容量の服薬投与は、治療群に比べ24時間以上経過してもT4値が増加傾向を示すという報告がある²⁾。本例の場合、向精神薬の服薬のため意識レベル低下を来たしていたため、入院治療を余儀なくされた。レボチロキシン大量服薬時は、初期治療として催吐、胃洗浄、活性炭や下剤、腸管蠕動促進薬が基本となる。血液透析に関しては、レボチロキシンは蛋白結合率99%以上と高く血液透析は推奨されていない。レボチロキシンの最高血中濃度到達時間は2~6時間と報告されているが、服用後体内で約80%が脱ヨード化されそのうち約2分の1がT4の7倍以上生理的活性をもつT3へと変換される。そしてT3の生理学的半減期が約6~7日間と長期であり、また胆汁中に排泄させるT4が腸肝循環のため再吸収されるために、中毒症状の発現に2週間程遅れて重症化するとも言われている³⁾。本症例では、大量服薬後3時間で初期治療を行うことができたこと、および第3病日から腸肝循環抑制薬投与したことが奏功し、1~2週間後に認められる2相性の甲状腺機能亢進症状は認めることはなかった。第2病日に認められた軽度の頻脈には、プロプラノロールの投与にて対応しえた。甲状腺ホルモンの経時的推移であるが、第1病日ではTSH 33 μ U/mlと高値であり甲状腺機能低下症のコントロール不良であると推測されたが、速やかに抑制され生体内のnegative feedbackが作動していることがわかる。そして経過に伴いT4、FT4の血中濃度は漸減している。また生物活性の高いT3の血中濃度が変化なかったことも、入院経過中の中毒症状を認めなかったことと一致すると考える。実際プロピルチオウラシル、コレステラミン、プレドニゾロン、経口ヨード系造影剤が効果ありとの報告も散見されていたが、本症例では多量服用後であり第2病日のTSHの速やかな抑制からも分かるように甲状腺機能は強く抑制された状態にあり、経過中にホルモン値が変動している可能性もあったため抗甲状腺薬や甲状腺ホルモン抑制薬は使用しなかった⁴⁾。あすか製薬社提供資料によると、動物実験による経口致死量に関して、レボチロキシン単回投与毒性試験で、マウスで雄雌関係なくLD50は2,500mg/kgであるとされている。本症例は体重40kgでレボチロキシン6.4mg内服のためLD50は0.16mg/kgであり錠剤数で比較しても128錠は致死性ではなかったと判断できる。

本例が服薬した薬剤の中でアムロジピンは、蛋白結合率は低く、透析除去率14~18%と透析にて除去可能な薬剤であり、その過剰投与に対してはグルコン酸カルシウムの静脈内投与も有効との報告もある⁵⁾。本例の場合、血行動態が安定していたことから透析は施行せず、動脈

圧ライン留置し慎重に経過を観察したが、特に低血圧は認めなかった。アムロジピンの心刺激伝導系への影響に関して、アムロジピン10mgを静脈内投与15分後、30分後の電気生理学的検査にて検討されている(ファイザー株式会社内資料)。それによると、PR間隔、QRS間隔、A-H時間、H-V時間、修正洞結節回復時間及びWenckebach型房室ブロック発生時の刺激頻度に変化は認めていない。また内服直後であれば活性炭投与でAUCは99%減少し、服用2時間後で49%減少することから、本剤過量投与時の吸収抑制処置として活性炭有効であると報告されている⁵⁾。本症例の場合、服用されたアムロジピン量は55mgであったが、その血中濃度は、約48時間経過時点で9.1ng/mlであり、それから速やかに減少を示している。半減期36時間前後ということから最高血清中濃度は約20~30ng/mlと推測できるが、本症例の場合、服用量に対して血中濃度は低値であった。このことから、初期治療の胃洗浄、活性炭投与が奏功したと判断できる。動物実験による経口致死量でのアムロジピン単回投与毒性試験との比較(ファイザー社提供資料)では、アムロジピン55mg内服とのことからLD50は1.4mg/kgでありマウスでは37mg/kg、ラットでは393mg/kgから推算すると非致死性容量であったと考えられた。

IV. 結 語

レボチロキシン、アムロジピンの大量服薬の一例を経験した。本例の場合、致死量ではなく入院経過は良好であったが、同等量の服薬で死亡例も報告されている。甲状腺ホルモンの血中濃度、アムロジピンの血中濃度の経時的変化から判断すると、初期治療の胃洗浄、活性炭、胆汁腸肝循環抑制薬の投与が有効であったと判断された。

文 献

- 1) Sklerov JH, Levine B, Ingwersen KM, et al: Two cases of fatal amlodipine overdose. *J Anal Toxicol* 30 (5): 346-351, 2006.
- 2) 小柳博司: 甲状腺ホルモン剤1回投与時における血中遊離甲状腺ホルモン濃度とTSH濃度の変動について。昭医会誌 51 (1): 68-76, 1991.
- 3) Nagai S, Sakamoto S, Ishibe Y, et al: Levothyroxine overdose in an adult. *Jap Soc Intensive Care Med* 12: 133-135, 2005.
- 4) Lawrence M, Lehrner MC, Michael R, Weir MC, et al: Acute ingestions of thyroid hormones. *Pediatrics* 73: 313-317, 1984.
- 5) Harris NS: Case 24-2006: A 40-year-old woman with hypotension after an overdose of amlodipine. *N Engl J Med* 355: 602-611, 2006.
- 6) Laine K, Kivistö KT, Laakso I, Neuvonen PJ: Prevention of amlodipine absorption by activated charcoal: effect of delay in charcoal administration. *Br J Clin Pharmacol* 43: 29-33, 1997.

別刷請求先 〒651-0053 神戸市中央区籠池通 4-1-23
独立行政法人労働者健康福祉機構神戸労災病院
内科
井上 信孝

Reprint request:

Nobutaka Inoue
Department of Internal Medicine, Kobe Rosai Hospital, 4-1-23,
Kagoike-dori, Chuo-ku, Kobe, 651-0053, Japan

**A Case of Disturbed Consciousness Due to Overdose of Levothyroxine,
Amlodipine, and Psychoactive Drugs**

Nobuaki Tanaka, Nobutaka Inoue and Kazuo Oonishi
Department of Internal Medicine, Kobe Rosai Hospital

We would like to report on a 58-year-old female who was brought to the emergency department of Kobe Rosai Hospital after ingesting 128 tablets of levothyroxine (50 μ g), 10 tablets of amlodipine (5mg), 4 tablets of levomepromazine (25mg), 10 tablets of olanzapine (5mg), 8 tablets of paroxetine (5mg), and 7 tablets of ethyl loflazepate (2mg) as a suicide attempt. These drugs were prescribed for the treatment of hypertension, hypothyroidism and schizophrenia. On arrival, her consciousness level was 300 of Japan Coma Scale. Her vital signs were as follows: blood pressure 97/77mm Hg; heart rate 97bpm, regular; oxygen saturation 91% under the administration of 10L/min oxygen via facial mask; body temperature 36.1°C. Her heart and breath sounds were normal. To prevent her from further absorption, a gastric lavage was immediately performed and colestyramine was administrated to suppress the entero-hepatic circulation. Two days after admission, she showed sinus tachycardia (HR: 120bpm) and her temperature was increased to 38 degree centigrade due to thyrotoxicosis. Administration of beta-blocker alleviated these symptoms. It is reported that overdose of levomepromazine induced a biphasic increase in its plasma concentration; however, laboratory test showed that there was no significant increase of second phase in this case. Despite of overdose of amlodipine, hypotension was not observed during the course of disease. Her general condition was gradually improving, and she was discharged from our hospital without any complications 20 days after admission. Immediate and adequate treatment at the initial phase is necessary for the treatment of drug intoxication like the present case.

(JJOMT, 59: 40—44, 2011)