

塩酸ジルチアゼム製剤の過量服用患者における救命処置と薬物動態

堀江博子^{†1}, 川地小百合^{†1}, 佐藤草子^{†1}, 眞柄祥子^{†1}, 竹中洋幸^{†2}, 岩瀬知行^{†2},

高橋宏幸^{†3}, 角井義昌^{*†3}, 芝田信人^{†4}, 高田寛治^{†4}

医療法人財団康生会武田病院薬局^{†1}, 同循環器内科^{†2}, 大阪薬科大学附属薬局^{†3},

京都薬科大学薬物動態学教室^{†4}

Life-Saving Treatments in a Patient with Diltiazem Overdose and Pharmacokinetics

Hiroko Horie^{†1}, Sayuri Kawachi^{†1}, Souko Sato^{†1}, Sachiko Magara^{†1}, Hiroyuki Takenaka^{†2},
Tomoyuki Iwase^{†2}, Hiroyuki Takahashi^{†3}, Yoshimasa Kakui^{*†3}, Nobuhito Shibata^{†4} and Kanji Takada^{†4}

Pharmacy^{†1} and Division of Cardiovascular Medicine^{†2},

Medical Corporation Koseikai Takeda Hospital Pharmacy^{†3},

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

Department of Pharmacokinetics^{†4}, Kyoto Pharmaceutical University

[Received November 2, 2000]
[Accepted March 10, 2001]

Life-saving treatments for patients experiencing a drug overdose are important fields to participate for hospital pharmacists. In this study, we described the therapeutic and pharmacokinetic considerations for the life-saving treatment of a 71-year-old female patient who ingested at once 25 sustained-release capsules of diltiazem hydrochloride (Herbessor R 100mg), which is widely used for the treatment of angina pectoris and hypertension. The administrations of norepinephrine, dopamine and isoproterenol proved to be useful in overcoming the acute symptoms of poisoning by diltiazem, while the administration of calcium gluconate was effective in bringing the patient back to life just before falling into atrioventricular block. Except for periods of strong cardiotonic therapy, the plasma diltiazem concentrations correlated with multiplying products by the heart rate and blood pressure, and well reflected the transit of hemodynamics. Plasma exchange therapy in this patient after receiving high doses of catecholamines provided a rapid recovery from symptoms of anuria, and the plasma diltiazem concentration also rapidly decreased. This phenomenon might be due to the rapid and effective removal of catecholamines remaining in the circulation by the plasma exchange therapy. Although direct hemoperfusion and continuous hemodiafiltration did not seem to remove the plasma diltiazem effectively, these therapeutic methods were useful in removing uremic toxins while the patient's renal function was slowed. Using gastrointestinal lavage and activated charcoal administration together, an immediate recovery from the symptoms of poisoning due to a diltiazem overdose would be obtained.

Keywords — diltiazem, overdose administration, life-saving treatment, blood concentration, calcium gluconate, plasma exchange therapy, pharmacokinetic analysis

^{†1,2} 京都市下京区塩小路通西洞院東入東塩小路町841-5; 841-5, Higashishiokoji-cho, Nishinotoin, higashiiru, Shiokojidori, Shimogyo-ku, Kyoto-shi, 600-8558 Japan

^{†3} 高槻市北園町11-14; 11-14, Kitazono-cho, Takatsuki-shi, Osaka, 569-0802 Japan

^{†4} 京都市山科区御陵中内町 5; 5, Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto-shi, 607-8414 Japan

緒 言

塩酸ジルチアゼムは本邦で開発されたカルシウム拮抗剤であり、高血圧症、狭心症などの循環器系疾患の治療に対して汎用されている¹⁻⁴⁾。しかし、自殺目的など、大量を服薬した場合の中毒症状に対する救命措置の情報は少ないのが現状である。中毒症状から蘇生するための一般的な対処法は存在するが、循環動態を安定化して中毒状態から回復させるための有効な処置法に関する統一的な見解は得られていない⁵⁻⁹⁾。今回、塩酸ジルチアゼム持続性カプセル（ヘルベッサー R, 100mg）を精神的な葛藤から多量に服用した症例の救命治療を経験した。救命処置後、経時的に血漿中ジルチアゼム濃度測定を行い、塩酸ジルチアゼム持続製剤大量投与時の臨床症状および薬物動態の関連性から各種救命措置の有用性についてレトロスペクティブな立場から検証した。

症例および方法

1. 症例

71歳、女性、体重45kg。1999年12月9日午前11時頃、異型狭心症の治療のため以前から処方されていた塩酸ジルチアゼム持続性カプセル（ヘルベッサー R100）25カプセル（2500mg）を精神的葛藤から衝動的に一度に内服した。午後6時過ぎに家人に発見され、武田病院救急外来に担送された。担送時、血圧は88/50mmHg、心拍数67拍/分、末梢の冷感を認めた。ふらつきはあるものの、意識レベルは清明であり、直ちにICUに緊急入院となった。

2. 循環動態の指標

ICUに緊急入院後、経時的に計測された収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数より、ダブルプロダクト（DP、心拍数×血圧）を算出し、循環動態の指標とした。

3. 解毒処置

ICUに緊急入院後、胃内洗浄を、ついで活性炭投与、グルコン酸カルシウムを投与した。また、血液浄化療法として、血液吸着療法（direct hemoperfusion, DHP）、血漿交換療法（plasma exchange, PE）および持続的血液ろ過透析療法（continuous hemodiafiltration, CHDF）を施した。

4. 血漿中ジルチアゼム濃度の測定

緊急入院後経時的に採血を行い、福島らの方法¹⁰⁾に準じて逆相 HPLC 法により測定した。すなわち、血漿0.5 mL を測定試料とし、内部標準物質1-phenyl-1-1-dimeth-

ylaminomethylpropyl-3,4,5-trimethoxybenzoate（2 μg / mL, 0.5 mL）を加えてシクロヘキサン/エーテル混液（2 : 1）6 mL で振とう抽出した。有機層 5 mL に0.02 mol/L 塩酸0.5 mL を加えて振とう抽出後、水層を試料溶液として HPLC システムに注入した。移動相および分離カラムにはそれぞれ25 mM リン酸緩衝液（pH4.0）/ アセトニトリル混合液（90 : 10）、Nucleosil C₁₈（4.6 mm i.d. × 250 mm）を用い、吸光光度計により波長237 nm で検出した。本法による検出限界は0.2 ng/mL であった。

5. 患者血漿中ジルチアゼム濃度の解析

ジルチアゼムの体内動態は線形であると仮定し¹¹⁾、服薬後24時間以降に得られた消失相の血漿中濃度-時間データに対し、各2ポイントのデータを用いて患者消失速度定数、 ke' を次式により求めた。

$$ke' = - \frac{\ln C_{n+1} - \ln C_n}{t_{n+1} - t_n} \quad (1)$$

ここで、 C_n および C_{n+1} は連続する2ポイントの血漿中ジルチアゼム濃度（ng/mL）を、 t_n および t_{n+1} は対応する時間（h）を示す。各2ポイント間の平均血漿中ジルチアゼム濃度、 C_{ss} （ng/mL）は次式により得た。

$$C_{ss} = AUC_{n-n+1} / (t_{n+1} - t_n) \quad (2)$$

ここで AUC_{n-n+1} は各ポイント間で得られる血漿中濃度-時間曲線下面積を示す。

6. 塩酸ジルチアゼム持続性製剤（ヘルベッサー R）の薬物動態パラメータの算出

患者動態パラメータと比較する目的で、本製剤の薬物動態パラメータに関する基礎情報はインタビューフォーム¹²⁾に記載されている健常成人男子16名を被験者として得られたヘルベッサー R100mg 経口投与後の血漿中ジルチアゼム濃度-時間曲線の平均値を VisualBASIC プログラム GRTORUN¹³⁾ で読みとり、次式の1-コンパートメントモデルを当てはめ、分割法¹⁴⁾により算出した。

$$C(t) = (F \cdot D / Vd) \cdot ka / (ka - ke) \cdot (\exp(-ke \cdot t) - \exp(-ka \cdot t)) \quad (3)$$

ここで、 $C(t)$ は服薬 t 時間後の血漿中ジルチアゼム濃度（ng/mL）を示す。パラメータは ka （吸収速度定数、1/h）、 ke （消失速度定数、1/h）および $F \cdot D / Vd$ （混成パラメータ、mg/L）とした。 F 、 D 、 Vd はそれぞれ生体内利用率、投与量（mg）、分布容積（L）を示す。さらに、ヘルベッサー R 服薬 t 時間後の薬物吸収量、 $F(t)$ を推定するために Wagner-Nelson 法¹⁵⁾ に基づき次式を定義した。

$$F(t) = Vd \cdot C(t) + ke \cdot Vd \cdot \int_0^t C(t') dt' \quad (4)$$

ここで、 $C(t)$ は服薬後 t 時間までの③式により与えられる血漿中ジルチアゼム濃度を示す。なお、以上の数値解は市販の数値計算ソフト、Maple V release 5 (Waterloo Maple Inc., Canada) を用いて行った。

結 果

1. 治療経過

本症例の主な治療経過を Fig. 1 に示す。12月9日午後6時20分、ICU 入室時の血圧（収縮期/拡張期）および心拍数はそれぞれ72/52mmHg, 61拍/分であり、心電図所見では洞調律でQRS波の脱落が認められたが、心室性不整脈は認められなかった。直ちに生理食塩液（1000mL）を点滴静注し、ノルエピネフリンを0.08 μ g/kg/min の速度で点滴開始した。また尿量の確保のためフロセミドが投与された。このとき同時に胃洗浄を行い、活性炭（60g→水200mL）を注入するものの多量を嘔吐した。ノルエピネフリンを0.2 μ g/kg/min まで増量し、午後10時にドパミン6 μ g/kg/min の点滴を開始したが、血圧および心拍数は63/40mmHg, 70拍/分とさらに低下した。また、このとき低酸素症状が認められたので、気管内挿管による人工呼吸を施した。循環動態の改

善が見られず、午後10時30分の血圧は48/39mmHg まで低下したので、ノルエピネフリンおよびドパミンをそれぞれ0.4, 20 μ g/kg/min にまでさらに増量した。午後11時にノルエピネフリンを0.6 μ g/kg/min まで増量し、新たにイソプロテレノール0.02 μ g/kg/min の点滴静注を開始した結果、血圧は80/45mmHg 前後を維持するようになった。12月10日午前0時より午前1時30分まで血液吸着療法（DHP）を施行した。しかし、尿量の増加は認められず、腎機能の悪化が認められたので、午前2時より持続的血液透析（CHDF）を施行した。同時に循環動態の改善のため、グルコン酸カルシウム1700mg およびアシドーシス改善のための重曹が静脈内投与された。午前5時、血圧が104/52mmHg と改善してきたので、午前8時にはノルエピネフリンを0.24 μ g/kg/min にまで減量した。しかし、尿量が回復せず、血清クレアチニン値の上昇などからジルチアゼムによる過敏症が出現していると判断し、午前11時、消化管内に残留する薬物を除去する目的で経口腸管洗浄（2000mL）を施行した。しかし、洗浄液中に薬物に由来する固形成分は認められなかった。午後0時、血圧は105/56mmHg と安定したのでノルエピネフリンの投与を中止した。午後1時、CHDFを一

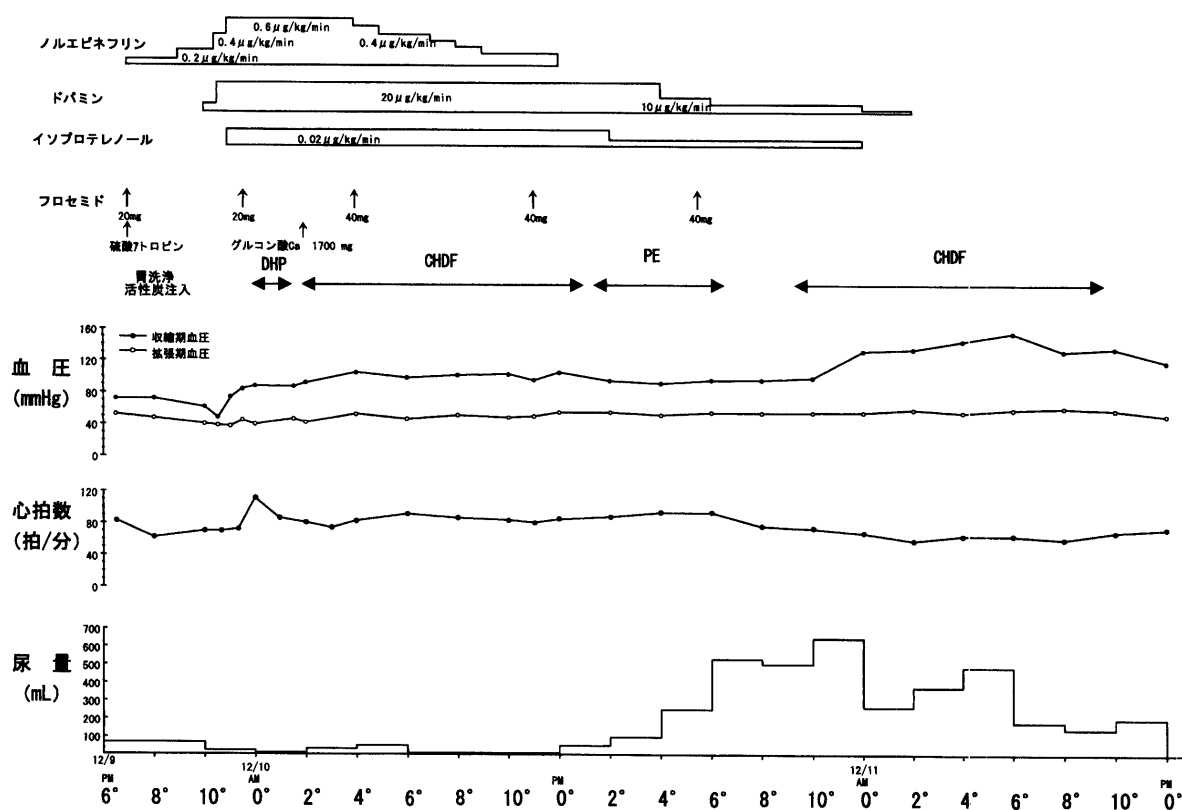


Fig. 1. ヘルベッサー R カプセル過量服用患者の治療経過と臨床症状

患者（71歳女性）は12月9日午前11時、ヘルベッサー R カプセル（100mg）を一度に25カプセル（2500mg）を服用した。

時中断し、午後1時30分血漿交換療法(PE)を施行した。午後2時、徐脈の出現はなくなり、イソプロテレノールを $0.008\mu\text{g/kg/min}$ に減量した。午後4時、血圧96/55mmHg、尿量100ml/2hと改善傾向が見られ、ドパミンを $10\mu\text{g/kg/min}$ に減量して午後6時30分PE療法を終了した。さらに、午後9時、CHDFを再開した。12月11日午前0時には血圧130/50mmHg前後となり、以後徐脈もなく、心拍数も安定したので、イソプロテレノールおよびドパミンの投与を中止し、午前9時30分にはCHDFを終了した。以後透析シャントを抜き、呼吸機能、腎機能も正常化して4日後に退院となった。

2. インタビューフォームから得たヘルベッサーRの薬物動態学的パラメータ

Table 1に本剤のインタビューフォーム¹²⁾を利用して得られた塩酸ジルチアゼム持続性製剤、ヘルベッサーRの体内動態パラメータを示す。残差法により求めた k_a 、 k_e および $F\cdot D/V_d$ の値はそれぞれ 0.328 1/h 、 0.095 1/h 、 0.088 mg/L であった。また、患者に塩酸ジルチアゼム10mgを静注した時の分布容積は文献値から160.9Lで

あった¹⁶⁾。これらのパラメータを用いて以下の薬物吸収量を推定した。

3. 過量服薬後の血漿中ジルチアゼム濃度推移

救命措置が取られている最中の、血漿中ジルチアゼム濃度推移をFig. 2に示す。本症例ではICU入室時は既に7時間以上が経過しており、血漿中ジルチアゼム濃度は時間の経過とともに顕著に増加し、服薬24時間後(12

Table 1. インタビューフォームを利用して求めたヘルベッサーRカプセルの動態パラメータ

Parameter	Unit	
$k_a^a)$	1/h	0.328
$k_e^a)$	1/h	0.095
$FD/V_d^a)$	mg/L	0.088
$V_d^b)$	L	160.9

a) 健康男子16名にヘルベッサーRカプセル100mgを経口投与後の血漿中ジルチアゼム濃度-時間曲線を利用して求めた。

b) 患者8名に塩酸ジルチアゼム10mgを静脈内投与した時の分布容積¹⁶⁾。

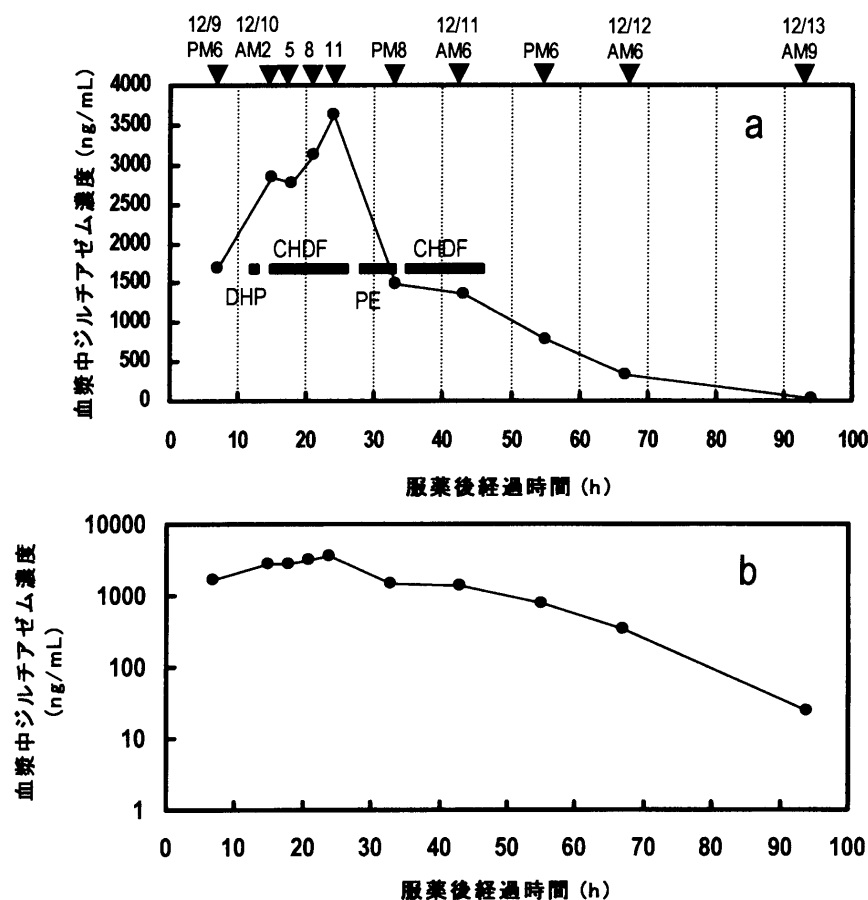


Fig. 2. ヘルベッサーRカプセル過量服用後の血漿中ジルチアゼム濃度の推移
普通目盛りプロット (a) と片対数プロット (b)

月10日午前11時)には3625ng/mLに到達した。PE処置を行うことにより午後8時において血漿中ジルチアゼム濃度は1477ng/mLになり、以後徐々に消失して行った(Fig. 2a)。また、片対数グラフにより24時間以降の消失相を検討したところ、上に凸の様相を示した(Fig. 2b)。この消失過程についてさらに詳しく検討するため、PE療法施行以後に得られた5ポイント(33時間後、43時間後、55時間後、67時間後、94時間後)のデータを用いて各ポイント間の ke' および C_{ss} を算出した。その結果をTable 2に示す。Phase I(服薬後33~43時間)における ke' は0.0088 1/hとなり、他のPhase II(服薬後43~55時間)、Phase III(服薬後55~67時間)およびPhase IV

Table 2. ヘルベッサー R 過量服薬患者におけるPE療法施行後の消失相の解析

Interval	Time after intake h	$C_{ss}^{a)}$ ng/mL	$ke'^{b)}$ 1/h
Phase I	33~43	1415	0.0088
Phase II	43~55	1070	0.0452
Phase III	55~67	558	0.0725
Phase IV	67~94	177	0.0965

- a) PE療法施行後の血漿中濃度データ2点間のAUCの時間差に対する比率。
b) PE療法施行後の血漿中濃度データ2点間の勾配より求めた。

(服薬後67~94時間)のそれら(0.0452~0.0965 1/h)に比べて低い値を示した。 C_{ss} の減少度はPhase II以降ほぼ一定となった。また、Phase IIIおよびIVで得られた患者の ke' はインタビューフォームのデータから残差法を用いて得たものとほぼ一致した値を示した。これらのことから、服薬後43時間に至るまでは依然として塩酸ジルチアゼムの消化管からの吸収が完了しておらず、少なくとも55時間以降には消失相に入っているものと考えられた。

4. 薬物吸収量の推定

薬物吸収量の推定には、持続経口製剤に適用可能なWagner-Nelson法を用いた。式④によりPE療法施行以前の服薬後24時間までに吸収された薬物量を求めたところ、980mgと計算され、総服用量(2500mg)の約40%程度がその時間までに吸収されたものと推定された。

5. 循環動態パラメータと血漿中ジルチアゼム濃度との関係

血漿中ジルチアゼム濃度を測定した時点に対応する血圧および心拍数からダブルプロダクト(血圧×心拍数、DP)を算出し、血漿中ジルチアゼム濃度とDPとの関係を調べた。Fig. 3には拡張期血圧と収縮期血圧により計算したそれぞれのDPと血漿中ジルチアゼム濃度との

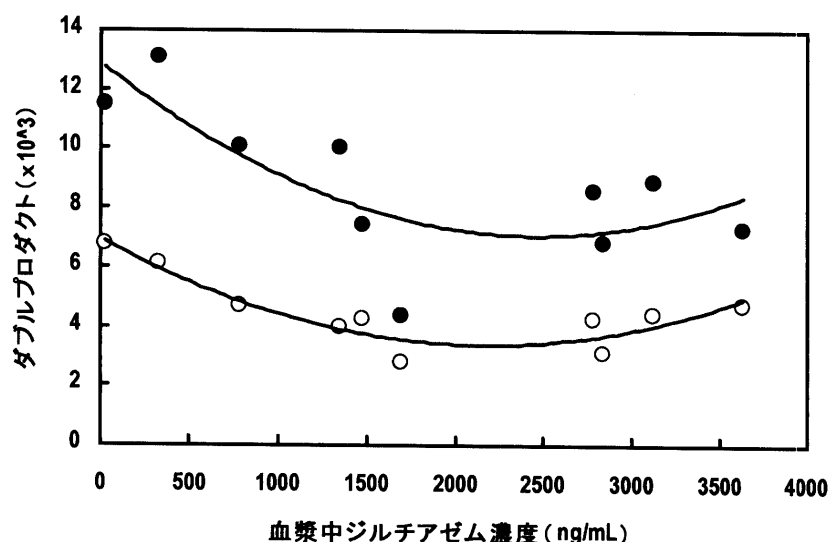


Fig. 3. 血漿中ジルチアゼム濃度とダブルプロダクト(血圧×心拍数)との関係

データに二次関数を当てはめて解析したところ、上に凹の有意な相関性を示した

—●—: 収縮期血圧×心拍数と血漿中ジルチアゼム濃度との関係 ($R^2=0.583$, $p<0.01$)

—○—: 拡張期血圧×心拍数と血漿中ジルチアゼム濃度との関係 ($R^2=0.865$, $p<0.01$)

関係を示す。拡張期血圧および収縮期血圧による DP と血漿中ジルチアゼム濃度との観測データに曲線回帰を当てはめたところ、それらの関係は双方とも高度に有意となり、血漿中ジルチアゼム濃度が約2000ng/mLを境界とした二相性を示した。すなわち、本症例においては血漿中ジルチアゼム濃度が2000ng/mL以下では DP と負の相関を示し、それ以上の濃度では正の相関を示した。

考 察

自殺目的などによる塩酸ジルチアゼムの大量服用は、血圧の急激な低下と心拍数の抑制、心房性期外収縮、AV ブロックあるいは呼吸抑制などの重篤な中毒作用を招来する¹⁷⁻¹⁹⁾。したがって、救命のためには体内に残留する薬物の速やかな除去と対症療法が効果的に行われることが望ましい。この症例に見られるように、薬物の大量服用に対する処置法として、胃内洗浄、血液浄化療法、心機能強化療法が推奨されている。しかし、中毒用量を服用した場合の塩酸ジルチアゼムの体内動態やそれと循環動態の関係あるいは効果的な救命処置に関する報告は極めて少ないのが現状である。

本症例が服用した塩酸ジルチアゼム持続カプセル（ヘルベッサー R）は服薬後直ちに塩酸ジルチアゼムを溶出する速放出性ビーズ（表示量の15%）と消化管内全域で徐々にそれを放出する徐放性ビーズ（表示量の85%）を配合する持続性製剤である¹²⁾。そのため、服薬後の最高血漿中濃度到達時間、 T_{max} は約 13.8 ± 2.2 h と長く、有効血漿中濃度を長時間維持することができる特性を持つ。本症例での T_{max} および最高血漿中濃度、 C_{max} は服薬後24時間に PE 療法が施行されたので確認することはできないが、薬物の吸収過程が服薬後43時間辺りまで持続していると確認されたことから、 T_{max} は24h 以上であり、以後適切な処置が行われなければ血漿中ジルチアゼム濃度はさらに高濃度を維持し続けたものと考えられる。本患者の PE 療法では合計3Lの血漿交換がなされたが、患者体重から推定される患者の全血漿容積は2.1Lであることから、ほぼすべての血漿が交換されたと考えられる。PE 療法施行前の最高血漿中濃度は3625ng/mL（12月10日午前11時）であり、施行後には1477ng/mL（12月10日午後8時）と239ng/mL/hの血漿中ジルチアゼム濃度の低下が観察された。本症例の消失相から求めた最大消失速度は43ng/mL/hであり、この時点においてより遥かに大きな血漿中濃度の低下が認められた。また、PE 終了直後から尿量が増加して血圧および心拍数も安定していたことから、PE 療法は一回で終了した。しかし、一般に分布容積が非常に大きい薬物の場合、全血漿を交換して一時的に血漿中濃度が低下したとして

も、組織に分布していた薬物が循環血液中に再流入し、再び血漿中濃度が増加することが知られている²⁰⁾。塩酸ジルチアゼムの分布容積は全血漿量に比べて非常に大きいので、本症例の場合でも血漿中濃度の再上昇が予測され、一回の PE 療法で血漿中ジルチアゼム濃度が急激に低下するとは考え難い。一方、入院当初から循環動態の安定化のために投与されていたノルエピネフリンの投与量は12月10日午前4時から PE 療法開始前までに徐々に減量され、同日午後12時には中止されている。さらに、ドパミンについても PE 療法施行中に徐々に減量され、それらに伴って尿量の増加が認められている。これらの薬物は β_1 および α アドレナリン作動性受容体を刺激して心筋収縮力の増加および動脈と静脈血管床の血管収縮を起こし、適用量では血圧の上昇をもたらす。しかし、用量が多くなるにつれて α アドレナリン作用が顕著になり、腎血管収縮と尿量の減少をもたらすことも知られている²¹⁾。ノルエピネフリンとドパミンの通常の投与速度はそれぞれ0.03~0.3 μ g/kg/min、6~10 μ g/kg/min であり、本症例でのこれら用量は概ね2倍の高用量であった。したがって、ノルエピネフリンとドパミンは緊急時の昇圧と血圧の維持に寄与したものの、過度の α アドレナリン作用が腎血流量を減少させ、尿量の減少をもたらしたものと考えられる。また、腎機能低下は肝血流量の低下にもつながり²²⁾、消化管吸収後の塩酸ジルチアゼムは肝血流量依存型の消失を示すので、腎機能の回復はジルチアゼムの体内からの排泄促進につながるものと考えられる。したがって、PE 療法の効果を以上の観点から評価すると、体内に存在するジルチアゼムの直接的な除去には寄与しなかったものの、尿量を減少させているカテコラミン類の除去には著効であり、PE 療法終了後、結果的に腎機能の回復に関連して血漿中ジルチアゼム濃度が顕著に低下したものと考えられる。

本症例のように多量の薬物を服用した場合、服薬後どの程度の薬物量が消化管から吸収されたかを推定することは解毒療法の適度な継続期間を設定する上で重要である。そこで、ヘルベッサー R カプセルに関するインタビューフォーム¹²⁾にある薬物動態に関する記載事項を利用して患者における服薬後の総吸収量の推定を試みた。その結果、PE 療法が施行されるまでの薬物吸収量は、980mg と総服薬量の約40%であると推定された。ジルチアゼムは肝臓の CYP3A4 で代謝されて²³⁾ 肝初回通過効果を受けることや²⁴⁾、12月10日午前11時（服薬後24時間）に経口腸管洗浄が行われ、洗浄液にカプセルや固形物を認めなかったこと、および類似製剤のバイオアベイラビリティが40%であること²⁵⁾をあわせて考慮すると、推定した服薬後24時間までの総吸収量はほぼ妥

当な推定値を与えているものと考えられる。さらに、Huらは三酸化鉄を含む腸管内圧感应型大腸デリバリーカプセルを被験者に経口投与して生体磁気計測装置を用いて投与後のカプセルの位置を特定し、投与後8時間になるとカプセルは小腸を通過し、上行結腸に到達することを報告している²⁶⁾。したがって、今回の症例ではICU入院時にはすでに服用後7時間が経過していたので、入院当初、カプセルの大部分は既に小腸へと移行して崩壊し、吸収量が最大付近に達していたものと推測された。また一般的な処置法として胃内洗浄、活性炭投与あるいは腸管洗浄が挙げられるが、本症例においても治療期間中これらの処置がとられていたものの、血漿中ジルチアゼム濃度との関連性は見いだせなかった。しかし、Arimoriらは抗不整脈薬ジソピラミドの活性炭による消化管透析の研究において活性炭の経口投与はジソピラミド経口投与後かなりの時間が経過し、すでに吸収されてしまった場合においても体外排出クリアランスを促進させることができると報告している²⁷⁾。本症例に対する活性炭の投与はICU入院直後に行われたが、嘔吐のために以後継続されていなかったもので、その有用性は判断できなかった。しかし、腸管排泄は血液循環から体外への主要な排泄経路であるので、効率的な活性炭の腸管内への供給は循環血液中の有害物質を排出させる有用な手段であると考えられる。

ダブルプロダクト、DPは循環動態の指標としてトレッドミルテスト施行時の薬物効果判定に使用されており、臨床用量において狭心症患者のDPは血漿中ジルチアゼム濃度依存的に抑制される²⁸⁾。本症例での血漿中ジルチアゼム濃度とDPとの関係が2000ng/mL以下の濃度範囲で濃度依存的に減少したことは、血漿中ジルチアゼム濃度の上昇とともに血圧および心拍数の減少が促進されているものと考えられる。一方、血漿中ジルチアゼム濃度が2000ng/mL以上ではDPは負の相関を持たなかったが、これらの測定濃度はICU入院後施行されたノルエピネフリン、ドパミン、イソプロテレノールあるいはグルコン酸カルシウム投与による血圧上昇と強心療法が奏功してDPが上昇していた時期のものであり、それらの治療効果がDPと2000ng/mL以上の血中ジルチアゼム濃度との関係に見かけ上の正相関をもたらしたのと考えられる。また、他の薬剤の投与量に変更がない12月10日の午前2時においてグルコン酸カルシウムを投与すると、拡張期血圧に基づくDPがAVブロック寸前の 2.8×10^3 から 4.4×10^3 に上昇し、循環動態にグルコン酸カルシウム投与の明らかな効果が認められた。塩酸ジルチアゼムの中毒用量において血漿中ジルチアゼム濃度は症状と無関係とする報告があるが、本症例のように強

力な強心療法が施行されている期間以外の血漿中ジルチアゼム濃度は血行循環動態改善の指標となることが明らかとなった。

PE以外の血液浄化療法として、DHPとCHDFが知られている。DHPは血漿分離の操作がないので、体外循環血液量が少量でかつ操作が簡便であるという長所を持つ反面、血流量を増加させることができず、単位時間当たりの処理血液量が少なくなる。本症例では12月10日午前0時から1時間に渡りDHPが施行されたが、血漿中ジルチアゼム濃度は上昇し続けた。このことは、薬物の消化管吸収速度が非常に大きいので、DHP療法では除去しきれなかったか、ジルチアゼムに対する吸着特異性がなかったものと考えられる。一方、CHDFはろ過と透析の原理による血液浄化法で、単位当たりの処理血液量が大きい。本症例に対して施行された12月10日午前2時からPE療法直前まで約11時間のCHDF時の経過を見ると、開始直後、血漿中ジルチアゼム濃度は2833ng/mLから3時間後には2776ng/mLと低下したが、以後、服薬後24時間まで再び上昇した。山門らは、ジルチアゼムが透析により血液から除去されないことを報告している²⁹⁾が、本症例での解析結果はこの報告を裏付けるものである。さらに、CHDFでは体外血液流路が大きくなるので、CHDF開始後認められた血漿中ジルチアゼム濃度の一時的な僅かの低下は体外血液流路系に起因する分布容積の増大が原因と考えられた。しかし、12月10日の午前2時から午後1時までのCHDF施行後、血清クレアチニン値の低下(1.4mg/dL→0.9mg/dL)と尿量の若干の増加が認められ、続くPE療法施行後、腎機能が速やかに改善した。このことは、CHDFが血漿中のジルチアゼムを効果的に除去したというよりは、腎機能低下により蓄積した老廃物を効率良く除去したのと考えられる。

以上、塩酸ジルチアゼム持続性製剤を過量服薬した患者の救命処置において血漿中ジルチアゼム濃度をモニタリングし、薬物動態学的観点から種々の救命措置の有用性をレトロスペクティブに検証した。本患者においては服用後24時間に総量の約40%が吸収されているものと推定され、血漿中ジルチアゼム濃度は強力な強心療法が施行されている期間以外の循環動態と関連した。急性中毒期における循環動態の安定化にはノルエピネフリン、ドパミン、イソプロテレノールの投与が有用であり、さらに、グルコン酸カルシウムの投与はAVブロック寸前からの回復に有効であった。血液浄化療法のうち、PE療法は間接的ではあるが体内からのジルチアゼムの排泄を顕著に促進し、循環動態の安定化に著効をもたらした。この著効はPE療法が投与されていたカテコラミン類の

効率良い除去に寄与したことが原因と考えられた。今回の検討では有用性は確認できなかったが、持続的な活性炭の投与や CHDF 療法は腎機能低下時の循環血液内老廃物の除去に有効であり、胃内洗浄や経口腸管洗浄など他の療法とあわせることにより、中毒症状からの回復を促進するものと考えられる。本症例のような塩酸ジルチアゼム過量服用症例は極めて稀なケースといえるが、今回の解析結果はこのような症例の救命処置に有用な知見を与えるものと考えられる。今後はこれらの結果をも含め、薬物中毒時の救命処置に関する薬物治療情報を整備していく予定である。

引用文献

- 1) 池田正男, 蔵本築, 稲垣義明, 猿田享男, 石井當男, 塩酸ジルチアゼム徐放性製剤 (TA-2006) の血圧に血内変動におよぼす影響, 診療と新薬, **26**, 1535-1547(1989).
- 2) 吉永馨, 安部圭志, 小野寺庚午, 加藤政孝, 福地總逸, 久道茂, 本態性高血圧症に対する TA-2006 の長期降圧療法による有効性と安全性の検討, 臨床医薬, **5**, 99-115(1989).
- 3) 金沢知博, 池田成昭, 瀧島任, 刈米重夫, 安井昭二, 異型および安静狭心症に対するヘルベッサー (CRD-401) とその徐放カプセル (TA-2006) の臨床効果—ホルター心電図を用いた検討—, 循環器科, **26**, 327-344(1989).
- 4) 神原啓文, 村上暎二, 木之下正彦, 井上通敏, 河合忠一, 労作・安静狭心症に対する塩酸ジルチアゼム 1 日 1 回投与製剤 (TA-2006) の臨床効果(単独療法)—塩酸ジルチアゼム通常製剤との多施設オープン比較試験—, 臨床医薬, **5**, 199-213(1989).
- 5) F. C. Erickson, L.J. Ling, G.A. Grande, D.L. Anderson, Diltiazem overdose: case report and review, *J. Emerg. Med.*, **9**, 357-366(1991).
- 6) D.L. Connolly, M.A. Nettleton, M.D. Bastow, Massive diltiazem overdose, *Am. J. Cardiol.*, **72**, 742-743(1993).
- 7) F. Sevilla, M.A. Arruego, F.J. Monzon, L.I. Boix, Attempted suicide with diltiazem, *Med. Clin. (Barc.)*, **107**, 275-277(1996).
- 8) K. Luomanmaki, E. Tiula, K.T. Kivisto, P.J. Neuvonen, Pharmacokinetics of diltiazem in massive overdose, *Ther. Drug Monit.*, **19**, 240-242(1997).
- 9) K.M. Williamson, G.D. Dunham, Plasma concentrations of diltiazem and desacetyldiltiazem in an overdose situation, *Ann. Pharmacother.*, **30**, 608-611(1996).
- 10) 福島和昭, 内田和秀, 高速液体クロマトグラフィーによる生体試料中ジルチアゼム, ベラパミルの定量, 防衛衛生, **37**(2), 87-91(1990).
- 11) N. Malcolm, P. Callegari, J. Goldberg, H. Strauss, G. Caille, M. Vezia, J. Spenard, Massive diltiazem overdose: clinical and pharmacokinetic observations, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **20**, 888(1989).
- 12) ヘルベッサー R インタビューフォーム, 田辺製薬株式会社, 1996年4月改訂版.
- 13) 吉川由佳子, 曾根弘子, 高田寛治, 薬物動態読み取り VisualBASIC プログラム "GRTORUN" に基づくノンコンパートメント解析法による薬剤反復投与時の血中薬物濃度シミュレーションソフトの開発, 臨床薬理, **29**, 109(1998).
- 14) 高田寛治, "薬物動態学—基礎と応用—", 薬業時報社, 東京, 1999, pp.31-32.
- 15) J.G. Wagner, E. Nelson, Percent absorbed time plots derived from blood level and/or urinary excretion data, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1932-1403(1964).
- 16) 江藤晃, 河野啓一, 竹内由和, 尾山洋太郎, 盛三千孝, 塩酸ジルチアゼム製剤に関する研究 (Ⅲ)—ヒトにおける Pharmacokinetics—, 基礎と臨床, **14**, 3082-3088(1980).
- 17) C. Christensen, Poisoning with diltiazem, *Ugeskr. Laeger*, **148**, 2929(1986).
- 18) J.L. Rey, D. Lecuyer, P. Bernasconi, J.C. Quiret, Intoxication volontaire par diltiazem avec deficiences sinusale et bloc auriculo-ventriculaire, *Presse Medicale*, **12**, 1873-1874(1983).
- 19) 山口修, 小野健二, 金子和裕, 戸野塚博, 斎藤綾子, 磨田裕, 沼田克雄, 井元清隆, Diltiazem 大量内服患者の血行動態, ICU と CCU, **10**, 95-98(1986).
- 20) 岡田芳明, 急性薬物中毒に対する血液浄化法, 救急医学, **17**, 185-187(1991).
- 21) 福地担監訳, "クリニカルファーマシーのための疾病解析", 第6版, 医薬ジャーナル社, 東京, 1999, p.800.
- 22) 大山哲, グリセロール誘発性急性腎不全における腎および全身循環動態—チオアセタマイド誘発肝硬変ラットにおいて—, 日本腎臓学会会誌, **XXXV**, 1023-1032(1993).
- 23) D. Sutton, A.M. Butler, L. Nadin, M. Murray, Role of CYP3A4 in human hepatic diltiazem N-demethylation: inhibition of CYP3A4 activity by oxidized diltiazem metabolites, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **282**, 294-300(1997).
- 24) H. R. Ochs, M. Knuchel, Pharmacokinetics and absolute bioavailability of diltiazem in humans, *Klin Wochenschr*, **62**, 303-306(1984).
- 25) Watson Laboratories Inc. "Physician's Desk Reference 54th ed", ed. by P. Walsh, Medical Economics Company, Inc., Montvale, 2000, pp.3172-3174.
- 26) Z. Hu, S. Mawatari, N. Shibata, K. Takada, H. Yoshikawa, A. Arakawa, Y. Yoshida, Application of a biomagnetic measurement system (BMS) to the

- evaluation of gastrointestinal transit of intestinal pressure-controlled colon delivery capsules (PCDCs) in human subjects, *Pharm. Res.*, **17**, 160-167 (2000).
- 27) K. Arimori, H. Kawano, M. Nakano, Gastrointestinal dialysis of disopyramide in healthy subjects, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **27**, 280-284 (1989).
- 28) 芝田信人, 小野彪, 島川治巳, 木之下正彦, トレッドミルテスト施行時における diltiazem の薬効と体内動態に関するデータ解析, 臨床薬理, **22**, 435-450 (1991).
- 29) 山門実, 多川斉, 腎機能障害者における Ca 拮抗薬 Diltiazem の血中動態, 薬理と治療, **12**, 289-293 (1984).