(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
 一般論文
 26(1) 13 — 16 (2000)

ヒドロキシジン急性薬物中毒患者における血中濃度と中毒症状†¹

小山和弘†^{2,3}, 菊野隆明†⁴, 各務 宏†⁴, 山本紳一郎†⁴, 市来寄潔†³,

小笠原伸子†^{2,3}, 青野美弘†², 田村 昇†²

国立病院東京医療センター臨床研究部†²

国立病院東京医療センター薬剤科†³

国立病院東京医療センター救命救急センター†⁴

Serum Hydroxyzine Concentrations and Toxic Symptom in Acute Intoxication Patients†¹

KAZUHIRO KOYAMA†^{2,3}, TAKAAKI KIKUNO†⁴, HIROSHI KAGAMI†⁴,

SHIN-ICHIRO YAMAMOTO†⁴, KIYOSHI ICHIKIZAKI†³, NOBUKO OGASAWARA†^{2,3},

YOSHIHIRO AONO†² and NOBORU TAMURA†²

Institute for Clinical Research†²,

Department of Pharmacy†³,

Emergency and Critical Care Unit†⁴, National Tokyo Medical Center

(Received March 30, 1999
 Accepted September 20, 1999)

The serum drug concentrations in 6 cases of acute hydroxyzine intoxication patients were measured by HPLC. The patients were admitted about 1—10 hours after ingesting from 200 to 15000 mg hydroxyzine. The serum hydroxyzine levels were within a range of 0.12—1.70 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The elimination half-lives were within a range of 4.7—111 hours during treating the patients by forced diuresis. The serum hydroxyzine levels associated with drowsiness was $>0.51 \mu\text{g}/\text{mL}$, while that associated with vomiting was $>0.51 \mu\text{g}/\text{mL}$ and that with miosis was $>1.40 \mu\text{g}/\text{mL}$. Only one fetal case was encountered. However, the fetal case could possibly have been due to trazodone rather than hydroxyzine because the concentration of hydroxyzine was 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Key words — hydroxyzine, intoxication, poisoning, TDM, vomiting, miosis

緒 言

パモ酸ヒドロキシジンは抗ヒスタミン作用をも

つ薬剤で、抗アレルギー性精神安定剤として抗アレルギー剤としてだけでなく静穏鎮静剤として多く使用される薬剤である。また、医療用だけでなく一般の薬局でも処方せんなしに販売されており、比較的手軽に、多量に入手することが可能な薬剤でもある。

このパモ酸ヒドロキシジンが一部の自殺マニユ

†¹ 本報の要旨は、第8回日本病院薬学会(1998年9月、横浜)で発表。

†²⁻⁴ 東京都目黒区東が丘2-5-1; 2-5-1, Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo, 152-8902 Japan

アル¹⁾等で自殺が可能な薬剤として紹介され、そのための服用量として600錠（1錠＝25mg）が目安として示された。その影響のため実際に自殺目的でパモ酸ヒドロキシジンを600錠前後もの多量を服用する患者が現れるようになるなど社会問題となっている。今回、パモ酸ヒドロキシジンを自殺目的のために多量服用した患者の血中濃度と症状との関係を調べた。

対象および方法

対象は1995年1月～1997年12月の2年間にパモ酸ヒドロキシジンを服用し急性薬物中毒で入院した6例に対して血清中濃度の測定を行った。なお、測定方法は既報²⁾に従い高速液体クロマトグラフィー（以下HPLC）にて行った。また、すべての症例において胃洗浄、強制利尿、腸洗浄（ニフレック®と活性炭の投与）を行った。

結 果

服用錠数は8錠～600錠（200～15000mg）を服用しており、服用から病院へ入院する間の時間は1～10時間、血清中濃度は0.12～1.70 $\mu\text{g/mL}$ の濃度であった（Table 1）。パモ酸ヒドロキシジン単独と考えられる4症例において、血清ヒドロキシジン濃度が0.26 $\mu\text{g/mL}$ の症例3においては症状は見られず、0.51 $\mu\text{g/mL}$ 以上の症例1，2，4で軽度の意識レベルの低下と嘔吐が見られ、1.48 $\mu\text{g/mL}$ 以上の症例1，2で軽度の縮瞳が見られた（Fig. 1）。死亡した症例6以外は特にパモ酸ヒドロキシジンと考えられる重篤な症状は見られず、翌日までにほとんどの症状は消失し回復した。また、血清中からのみかけの消失半減期（強制利尿下）は4.7～111hrの値であった（Fig. 2）。

Table 1. Serum Drug Concentration and Toxic Symptom in Hydroxyzine and Other Drugs Intoxication Patients

NO.	Sex	Age	Time after last admin. (hr)	Drug	Dose (mg)	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Coma scale (JCS)	Clinical condition
1	M	19	8	hydroxyzine	5000	1.70	10	Vomiting, Miosis
2	F	25	1.5	hydroxyzine	15000	1.48	1	Vomiting, Miosis
3	F	25	?	hydroxyzine	500	0.26	0	Normal
4	F	27	10	hydroxyzine	15000	0.51	10	Vomiting
				Alcohol	?	990		
5	F	20	6	hydroxyzine	?	0.75	30	
				Amobarbital	?	1.34		
				Brotizolam	?	0.053		
				Etizolam	?	0.742		
6	F	34	1	hydroxyzine	200	0.12		Death
				Clonazepam	?	14.472		
				Brotizolam	8.5	0.154		
				Trazodone	1050	275.97		
				Haloperidol	?	0.053		
				Amitriptyline	400	0.269		
				Anafranil	50	0.225		

JCS : Japan Coma Scale

Fig. 1. Serum Concentration and Clinical Condition of Hydroxyzine Intoxication Patients (Case 1~4)
JCS : Japan Coma Scale

Fig. 2. Elimination Half-life on Hydroxyzine Intoxication Patients

考 察

ヒドロキシジンによる毒性については死亡例が2例報告されており、Johnson³⁾による43歳女性において死後の測定であるが血中濃度が39 µg/mLの例、Spiehler⁴⁾による46歳女性において死後の測定で血中濃度が1.1 µg/mLであった例等が報告されている。重症例としてはMagera⁵⁾による13月齢で体重11kgの小児において20~25錠(0.5~0.625g)服用し8.5時間後の血中濃度が102.7 µg/mL、痙攣、頻脈、散瞳、間欠的な無呼吸を呈したが救命できた例、西森ら⁶⁾による血中

濃度は不明だが21歳女性でアタラックス P[®]を210錠(5.25g)服用し、意識レベルの低下、縮瞳、痙攣をおこしたが、その後回復した例等が報告されている。一方で、ヒドロキシジンとしてヒト推定致死量は25~250mg/kg、最大耐性量は成人で1~2g(傾眠、昏睡状態を起こしたが後遺症なく回復)とされている⁷⁾。

今回の症例では、例えば200錠服用で5g、600錠で15gものヒドロキシジンを服用したことになり、特に600錠服用した症例ではヒト推定致死量と最大耐性量も超して服用している。それに対して症例6以外は、症状として意識障害、嘔吐、縮瞳とそれほど重症な症状は出現しなかった。Fig. 1の血清中濃度から見ると服用量により血清中濃度が増加している傾向はなく、これはヒドロキシジンの中毒症状として多く出ている嘔吐(Table 1)により、服用薬物が体内に吸収される前にある程度排出されたことと関係があると考えられる。ただ、血清中濃度が上昇するに従い嘔吐、縮瞳と次第に中枢に対する中毒症状が強く出てくる傾向が見られることより、おそらく今回の症例の血清中濃度以上に上昇すると痙攣、さらには呼吸抑制などを起こし致死性になる可能性があるのではないだろうか。

症例6(Table 1)は死亡例である。ヒドロキシジンの通常治療域として、Simons⁸⁾らによりヒドロキシジンの経口単回投与(0.7mg/kg)において約2.1時間後のピーク血中濃度が0.0725±0.0111 µg/mL、半減期が20.0±4.1時間と報告されている。症例6のヒドロキシジンの血清中濃度は0.12 µg/mLと通常治療域よりは高めであるが無症状であった症例3の0.26 µg/mLより低く、逆に併用していた薬物のトラゾドンによる死亡例が死後の血中濃度であるが、9.69 µg/mL⁹⁾および14.4 µg/mL、15.5 µg/mL¹⁰⁾と報告されており、ヒドロキシジンによるものではなくトラゾドンによる死亡例と考えられる。

症例5(Table 1)は他の症例より意識レベルの低下がJapan coma scale(以下JCS)で30と強

く出ている。確かにヒドロキシジン自体の血清中濃度も比較的高いが、さらに高い症例（症例1, 2）においては意識レベルの低下が10/JCS止まりである。それに対して、併用されていたプロチゾラムは睡眠剤であるが、Bechtel¹¹⁾によれば0.5mg 単回投与でピーク血中濃度は0.0047-0.0068 $\mu\text{g/mL}$ とされており、おそらく睡眠剤としての有効血中濃度にあったと考えられ、この意識レベルの低下はヒドロキシジンではなくプロチゾラムの作用によると思われる。

ヒドロキシジンの通常治療域における半減期は 20.0 ± 4.1 時間と報告⁸⁾されているが、それと比較してFig. 2の見かけの半減期の値は4.7~111時間と大きく変動している。Simons¹²⁾らによれば小児 (6.1 ± 4.6 歳)においてヒドロキシジンの半減期は 7.1 ± 2.3 時間と大人と比較して有意に低下していたとの報告があるが、今回の年齢は19~34歳 (Table 1) とすべて大人と考えてよく、おそらく半減期の短い症例は中毒に対する処置である強制利尿などが有効に作用して消失が速くなったと考えられる。さらに、血中濃度が高くなるに従い半減期が長くなる傾向が見られるが、Close¹³⁾らによるとラットにおいて 50mg/kg 以上で肝代謝の飽和現象が見られるとの報告があり、おそらくそれと同様に人間においても肝代謝の飽和現象が

現れ半減期の延長がおきた可能性が考えられる。

引用文献

- 1) 鶴見済, “完全自殺マニュアル”, 18版, 太田出版, 東京, 1993, pp.22.
- 2) 小山和弘, 菊野隆明, 市来寄潔, 村越功治, 城川裕美, 石井漱一, 病院薬学, **22**, 45-51 (1996).
- 3) G.R.Johnson, *J.Anal.Toxicol.*, **6**, 69-70 (1982).
- 4) V.R. Spiehler and R.I. Fukumoto, *J. Anal. Toxicol.*, **8**, 242-243 (1984).
- 5) B.E.Magera, C.J.Betlach, A.P.Sweatt and C. W.Derrick, *Pediatrics*, **67**, 280-283 (1981).
- 6) 西森茂樹, 山本博俊, 杉田学, 繁田正毅, 三宅健史, 坂本哲也, 日救急医学会関東誌, **17**, 62-63 (1996).
- 7) 後藤京子, 辻川明子, 中毒研究, **8**, 265-270 (1995).
- 8) F.E.R.Simons, K.J.Simons and E.M.Frith, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **73**, 69-75 (1984).
- 9) I. Root and G.B. Ohlson, *J. Anal. Toxicol.*, **8**, 91-94 (1984).
- 10) A. Martin and D.J. Pounder, *Forensic Sci. Int.*, 201-207 (1992).
- 11) W.D. Bechtel, *Br. J. Clin.Pharmacol.*, **16**, 279 S-283 S (1983).
- 12) F.E.R. Simons, K.J. Simons, A.B. Becker and R.P. Haydey, *J. Pediatr.*, **104**, 123-127 (1984).
- 13) J.A. Close, J.G. Gobert and L.A.M.Rodriguez, *Int. Congr. Ser.*, **145**, 144-155 (1968).