急性ブロムワレリル尿素中毒に対する hemoperfusion 施行時の血中濃度変化

石 黒 源 之 安 江 隆 夫 渡 辺 佐 知 郎 梅 村 厚 志 茜 部 寛
森 甫 岡 本 光 美 山 田 不 二 造
県立岐阜病院循環器科

(昭和 55 年 11 月 25 日受付)

Key words: ブロムワレリル尿素 (BVU) 高速液体クロマトグラフ法 (HPLC) hemoperfusion (HP)

〈要旨〉

急性眠剤中毒の患者 (ブロムワレリル尿素 (BVU) 11000 mg, フェナセチン 2700 mg, カヘイン 450 mg 等を服用) に hemoperfusion と hemodialysis を施行し, 救命しえた。経過中その血中濃度を高速液体クロマトグラフ法にて測定した結果, 3 成分とも hemoperfusion により著明に除去されたが, hemodialysis 施行中は濃度に著変を認めなかった。臨床所見は BVU の血中濃度の低下とともに改善した。

さらに, hemoperfusion の有効性を裏付けるために, 患者と体重あたり同量の BVU を成犬に経管投与し, その自然消退曲線を得た。投与後 3~7 時間以内に最高濃度に達し, 以後次第に消退し, 24 時間目には測定不能となった。

また, 同条件で BVU を投与した成犬に, 投与後 3 時間目から 3 時間 hemoperfusion を施行したところ, 3 時間目までに次第に増加した血中濃度が, hemoperfusion 施行とともに著減し, 約 75% の除去率を示した。hemoperfusion 施行中は血中濃度が低く保たれ, 終了後再び濃度が上昇し, 臨床症状も悪化した。以上より, BVU 中毒には hemodialysis より hemoperfusion が有効と考えられる。

一方 BVU の定性, 定量法については, 比色法, ガスクロマトグラフ法 (GLC), 薄層クロマトグラフ法 (TLC), NMR, IR, ポーラログラフ法, ケダール法, クーロメトリー, ヨードメトリー, 重量法, 表面張力分析, 滴定法等の種々の報告がある。しかし高速液体クロマトグラフ法 (HPLC) による測定の報告は見当たらない。著者らは, HPLC による血中 BVU の簡便な定量法を開発し, 精度の高い結果を得ようとした。

Changes of serum bromvalerylurea (BVU) concentration during hemoperfusion in BVU intoxication

Motoyuki Ishiguro, Takao Yasue, Sachiro Watanabe, Atushi Umemura, Hiroshi Akanabe
Hajime Mori, Mituyoshi Okamoto, Fujizo Yamada,
Department of Cardiology, Prefectural Gifu Hospital.

SUMMARY

This report describes a successful application of hemoperfusion through charcoal in treatment of bromvalerylurea (BVU) poisoning. There are very few reports to record the blood toxin level in patient with BVU intoxication. The authors recorded the serum concentration of BVU in the patient, and studied how much the serum concentration of BVU decreased during hemoperfusion by using BVU toxic dogs.

In the case of BVU intoxication, hemoperfusion and hemodialysis were applied. Serum concentration of BVU was measured by high performance liquid chromatography. In experimental study, hemoperfusion was carried out by single-needle method inserting Shaldon catheter into femoral vein of adult dogs. The perfusion circuit had a priming volume of about 200 ml saline containing 10 units of heparin per ml. Blood flow-rate was maintained at 60 ml/min. Blood samples were obtained before, during and after hemoperfusion for analysis of BVU.

In the case of hypnotic intoxication (BVU 11 g, Diphenhydraminihydrochloridum 200 mg, Phenacetin 2.7 g, Caffeine 0.45 g, etc. p.c.), The serum concentration of BVU decreased from 200 μ g/ml to 90 μ g/ml by hemoperfusion. In the experimental case without hemoperfusion, serum concentration of BVU in dogs showed the peak level

at the fourth hr after oral administration and gradually decreased during 24 hrs. In the experimental case with hemoperfusion, serum concentration of BVU in dogs decreased dramatically during hemoperfusion.

The authors propose that the charcoal hemoperfusion is dramatically effective in case of BVU intoxication, and has advantages over hemodialysis.

緒言

本邦では、固体または液体薬物による自殺および自為中毒による死亡者数が昭和53年度では1391名で、その内訳は、バルビツール剤およびその誘導体33名、臭化物41名、その他および詳細不明の鎮静薬および睡眠薬118名、シアン化合物70名、農薬854名、その他および詳細不明275名である¹⁾。以上は死亡者数であり、急性中毒の症例数は明らかでない。Lawsonら²⁾の頻度から推計すると、本邦で約10万例近い患者が発生していると思われる。

一方、最近では急性薬物中毒の症例に対して hemoperfusion (HP) が臨床的に奏効したという報告はしばしばみられるようになった。しかし、患者血中の薬物濃度を測定し、その推移を明らかにし、HPの有効性を裏付けた報告は少ない。これらの症例に対して HP の積極的な臨床応用を行い、その有効性を学問的に裏付ける必要がある。

目的

今回、著者らは急性眠剤中毒の症例に hemodialysis (HD) および HP を施行し、血中のブロムワレリル尿素 (bromvalerylurea (BVU)) を高速液体クロマトグラフ法により測定し、血中濃度の経時変化と臨床経過を検討した。また、雑種成犬に BVU を経管投与し血中 BVU の自然消退曲線と、HP 施行時の血中濃度の推移を知り、その有効性を検討することを目的とした。

材料および方法

1. 試薬および試液

特に述べるもの以外はすべて市販の特級試薬を用いた。BVU：岩城製薬のものを含みアルコールより再結晶し標準物質として使用した (mp 153~155°)。BVU 標準溶液：BVU 標準物質をデシケーター (シリカゲル) で一夜乾燥後、その 10.0 mg を秤取し、アセトンを加えて溶かし 100 ml とした (BVU 1)。さらにその 10 ml をとり、アセトンを加え 100 ml とした (BVU 2)。内部標準含有抽出液：3-ニトロアニシジン (3 NPA 片山化学) をデシケーター (シリカゲル) で4時間乾燥し、その約 13.0 mg を秤取し、エタノールを加えて溶かし 100 ml とした。その 2 ml をとり、エタノールを加え 100 ml とした (2.6 µg/ml)。アセトニトリル：液体クロマトグラフ用 (和光純薬)。

2. 装置および器具

波長可変-UV-モニター付日立 635-T 形高速液体クロ

マトグラフ、協和精密超高圧マイクロポンプ KHW-8 型、協和精密波長可変検出器 KLC-2235 型、トミーセイコー RS-18GS 型冷却遠心機、協和精密製マイクロシリンジを使用して行なった。

3. 液体クロマトグラフ法の条件

カラム：Lichrosorb RP-18.5 µm (Merck) 約 2 g を内径 4 mm×長さ 125 mm のステンレス製カラムに平衡スリラー法によって充填した。溶離液：アセトニトリル/水=1/3 (V/V)。流速：0.38 ml/min。圧力：80 kg/cm²。測定吸収波長：210 nm。測定温度：室温。

4. 検量線

BVU 標準溶液-BVU 1 および BVU 2 を用い、BVU 10-500 µg 対応量を取り、標準系列を作成する。アセトンを留去後、血清 1 ml をそれぞれ加え BVU を溶解し (必要なら超音波で分散溶解させる。) それに内部標準含有抽出液 2 ml を加え、超音波 (45 W, 38 KHz, 5 min) で分散溶解させ、その混液を遠心分離 (3000 rpm, 5 min) した。上澄 50 µl を HPLC に付し、3NAP に対する BVU のピーク高比を求め検量線を作成した。

5. 症例

16歳の女性で昭和54年4月11日24時頃、ウッド24錠、シキパブレン90錠を飲み自殺を図った。眠剤の成分はブロムワレリル尿素 11000 mg、フェナセチン 2700 mg、カフェイン 450 mg 等である。翌日9時頃発見され救急入院となった。

入院時現症：意識なく、体動なし、痛みに対する反応もなし。瞳孔は両側軽度散大し、対光反射は遅延していた。その他に特記すべきことはなかった。

検査成績：CCLF (++) 軽度の低カリウム血症、低カルシウム血症が認められたが、その他一般検査に特記すべきことはなかった。血液ガスでは、軽度の acidemia, hypobasemia が認められた。Swan-Ganz カテーテルによる心機能検査では、心機能の異常は認めなかった。

6. 治療と血中濃度定量

図1に示すように対症療法とともに、10時45分より13時45分までの3時間 HP を施行した。それに引き続き13時45分より16時30分までの2時間45分 HD を施行し、経時的に採血、20分間静置後遠心分離 (3000 rpm, 10 min) して血清を得、その 1 ml を検量線作成時と同様に処理して試料を測定した。

図4 Liquid chromatogram of bromvalerylurea extracted from dog serum

90 mmHg に低下した。開始後 75 分ぐらいより 120 mmHg 以上に回復した。散大傾向にあった瞳孔は HP 開始とともに、縮小したが、開始 1 時間以後正常となった。尿量は経過中維持されていた。遅延していた対光反射も HP 開始とともに一過性にほぼ認められなくなったが、開始 1 時間後より次第に回復し急速に反応するようになった。体動、痛覚、呼名反応は開始 2 時間後より出現し始め、以後徐々に回復していった。見当識は翌日正常に復した。

BVU の血中濃度は HP により 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 95 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に著減したが HD 施行中は減少を認めなかった。カフェインとフェナセチンも同様に定量法を確立し測定したところ、同様の結果となった⁹⁾ (図 5)。

5. 動物実験

図 6 は成犬 3 頭における BVU の自然消退曲線である。個体差はあるが、投与後 3～7 時間の間に血中濃度が最高となり、以後次第に減少し、12 時間後にはピーク値の約 1/3 (20～45 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に低下した。

図 7, 8 は HP 施行時の血中濃度変化である。投与後 3 時間目には約 18 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 17 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで次第に増加し、HP 施行中は 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と著減し、低い濃度が保たれた。HP 途中より昏睡状態であった犬はうなり声をあげ

図5 Time courses of BVU, phenacetin, and caffeine concentration in patient's serum

図6 Time courses of bromvalerylurea concentration in serum after oral administration of 220mg/kg of bromvalerylurea to dog

図7 Time course of bromvalerylurea concentration in serum after oral administration of 200mg/kg of bromvalerylurea to dog

自発運動も示すようになった。HP を中止したところ、再び血中濃度が増加し、19 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、臨床的にも昏睡の状態にもどった。その後 BVU 血中濃度は次第に減少し、50 時間目には検出出来なくなり、自発運動が認められるようになった。そして約 100 時間目に覚醒した。

考案

今までの急性薬物中毒に対する治療は、Lawson の報告²⁾でも、保存的な治療が大部分である。解毒のために特

図8 Time course of bromvalerylurea concentration in serum after oral administration of 220mg/kg of bromvalerylurea to dog

殊な治療を施されたのは27%にすぎない。その特殊な治療といっても、最も多いのは気道確保、人工呼吸で、点滴補液、利尿剤投与等がなされているにすぎない。

この報告から、消極的な気道確保や輸液が一般的治療法と考えられてきたことが窺われる。

一方、HPは体内の毒物を直接除去する積極的な方法であり、急性薬物中毒において奏効したという報告はかなりみられるようになった。従来、薬物による急性中毒の治療法として人工透析が使用されてきた。しかし、薬剤の中には分子量からみて、従来の透析膜では血中より除去されにくいものも多く、薬剤が血中で蛋白と結合していれば、さらに透析されにくくなる。それに比べてHPに使用する吸着筒は中分子量溶質除去効率が高く、著効が期待される。今回著者らが使用した吸着剤は石油系ビーズ炭をコロジオン膜でコーティングしたもので、この特徴は分子量300~5000のいわゆる中分子物質の吸着能に優れている点にある⁷⁸⁾。

また、Valeら(1975)⁹⁾はHDと比較するとHPの方が操作が容易で人材と装置の点から安価であり、かつクリアランスレイトが高く優れていると報告している。歴史的には吸着筒内の吸着剤として活性炭が用いられるようになったのは1964年で、Yatzidis¹⁰⁾らが、ヤシガラ炭による灌流をはじめて以来である。最近では塞栓防止の目的に、コロジオン被膜されたactivated charcoalが使用されている。

有効例の報告としてはMeddら(1973)¹¹⁾が成犬を用いた実験で、HDはphenobarbitone, amylobarbitone, pentobarbitoneを著明に除去しうるが、その効率はHPの方が明らかに高いと報告している。Yatzidisら¹⁰⁾は、barbiturate中毒の2例をHPにより救命し、その血中濃度の著減を明らかにしている。Valeら(1975)⁹⁾は、barbiturate中毒とglutethimideの重症中毒6例にHPを施行し、4例を救命している。有機磷中毒に関しては、Okonekら(1976)¹²⁾が、demeton-s-methylsuifoxideと

dimethoateはHDでもHPでも除去できるが、HPの方が除去率が良く、nitrosgimineは、HDでは全く除去できないがHPでは高率に除去できると報告している。また我々の治験例(1979)⁶⁷⁾でもマラチオン中毒の症例をHDとHPにより救命し、その血中濃度の減少を証明している。BVU中毒に関しては稲生ら(1979)¹³⁾が、BVU中毒6例にHPを施行し全例救命しえたと報告している。太田ら(1977)¹³⁾もHPにより、Phenobarbitone, BVU中毒など3例の救命に成功している。

HPが臨床検査値に及ぼす影響として、Meddら(1973)¹⁰⁾は血液生化学には影響が少なく、血小板と白血球は減少すると報告しているのに対し、稲生ら(1979)¹³⁾は、BVU中毒の1例でHP実施中、赤血球、白血球、血小板とも、顕著な変動は認められなかったとしている。本例では、赤血球と血小板は中等度減少し、白血球は増加した。1価の電解質であるNa, K, Clは変化しなかった。2価の電解質であるCa, P, MgもHDとは異なり影響を受けなかった。

結論

- 1) HPLC法によりBVUの高精度定量法を確立し、樽付および磯野の方法により、BVUであることを確認した。
- 2) 臨床例において、HP施行によりBVU血中濃度の著明な減少と症状の改善を認めた。
- 3) 成犬に220 mg/kgのBVUを経管投与した場合、投与後3~7時間で血中濃度が最高(20~45 μg/ml)となり、約24時間後には10 μg/ml以下に消退したが、同条件の成犬にHPを施行したところ、約75%の除去率を示し、BVU中毒にはHPが有効と思われた。

文献

- 1) 厚生省：第1表死亡者数，昭和53年度人口動態統計，下巻：226-229，1978。
- 2) A. H. Lawson, Ian Mitchell：Patients with acute poisoning seen in a general medical unit. Brit. Med. J. 4：153-156，1972。
- 3) 岡本光美，石黒源之，梅村厚：高速液体クロマトグラフィーによる血清中プロムワレリル尿素の定量，薬学雑誌100(6)：675-677，1980。
- 4) 樽府直大：α-Bromoacylureidesの生体内脱プロム反応に関する研究，薬学雑誌37(4)：357-363，1967。
- 5) 磯野秀夫，孤塚寛：プロムワレリル尿素の代謝について，衛生化学21(4)：188-193，1975。
- 6) M. Ishiguro, T. Yasue, S. Watanabe, A. Umemura,

- H. Akanabe, M. Okamoto, A. Sugitani : Basic Research and Clinical Application of Hemoperfusion to Intoxication. Abstracts of 6th Asian-Pacific Congress of Gastroenterology, Auckland (New Zealand) : 99, 1980.
- 7) 梅村厚, 安江隆夫, 渡辺佐知郎, 神原健治郎, 大前真由美, 長村芳光, 森甫, 天野泉 : 急性有機燐中毒の血液灌流術による 1 治験例, 総合臨床 28(12) : 2359-2363, 1979.
- 8) 天野泉 : 急性肝不全や薬物中毒に対する吸着剤を用いた人工肝補助法の研究と経緯, 人工臓器 6 (1) : 19-25, 1977.
- 9) A. Vale, A. J. Rees, B. Widdop, R. Goulding : Use of Charcoal Hemoperfusion in the Management of Severely Poisoned Patients. Brit. Med. J. 1 : 5-9, 1975.
- 10) H. Yatzidis : A Convenient Hemoperfusion Microapparatus over Charcoal for the Treatment of Endogenous and Exogenous Intoxication : E. D. T. A. 1 : 83, 1964.
- 11) R. K. Medd, B. Widdop, R. A. Braithwaite, A. J. Rees, and R. Goulding : Comparison of Hemoperfusion and Hemodialysis in the Therapy of Barbiturate Intoxication in Dogs, Arch. Toxikol. 31 : 168-174, 1973.
- 12) S. Okonek : Probable Progress in the Therapy of Organophosphate Poisoning, Arch. Toxicol. 35 : 221-227, 1976.
- 13) 稲生綱政, 大坪修, 太田和夫, 阿岸鉄三, 中川成之輔, 中利宣男 : HEMA 系ポリマー被覆ビーズ状活性炭を用いた吸着型血液浄化器の臨床応用, 人工臓器 (5) : 505-509, 1979.
- 14) 太田和夫 : Hemoperfusion の臨床応用における問題点, 腎と透析 2 (6) : 681-689, 1977.