

救急医療現場における意図的な薬毒物中毒患者の血中薬物濃度推移評価に関する研究

安達 昂一郎

緒言

救命救急病棟での薬剤師業務に対し病棟薬剤業務実施加算 2 が 2016 年 4 月より新設され、集中治療領域においても薬剤師の職能発揮が求められている。現在、薬物の過量服用や誤飲による日本中毒センターへの問い合わせ件数は年 1 万件を超え、社会問題化している。2018 年 4 月から 2021 年 3 月の期間において、演者が救命救急センター専任薬剤師として業務に従事する施設に救急搬送され集中治療が必要となった総患者数は 87 人に上り、その原因薬物 154 種は多岐にわたっている。しかし、薬物中毒に関する基盤情報は限られており、特に薬物過量服用後のヒト体内動態情報は十分に整備されていない。そのため、過量服用症例において血中濃度推移を予測する際、通常投与量での体内動態の情報をどの程度反映させられるのか明らかでない。薬物を強制排泄する手段として、薬物服用後概ね 1 時間以内であれば胃洗浄や活性炭投与の適応とされているが、これら経験的な治療は 1980 年代から現在に至るまで更新されておらず、個別の消化管吸収に関する明確な根拠はない。

以上の背景から、救急医療現場において胃洗浄や活性炭投与の適否等、科学的根拠に基づいた治療方針を一律に定めることは困難である。個々の患者における定常的な血漿濃度の薬物モニタリングは一般的に薬物動態モデルやシミュレーションによって予測でき、複雑な生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを用いれば患者の薬物モニタリング結果を高精度にて予測することが可能となってきた。一刻を争う救急医療の現場において、化学物質のヒト血漿中濃度推移を簡便な方法で予測し、可視化できれば、その後の治療方針を迅速に決定するための重要な指標となる可能性がある。そこで本研究では、薬毒物過量服用時のヒト血中濃度推移を簡便な方法で予測し、それを可視化するための基盤を確立すること目的とした。さらに、自らが救急救命現場で体験した意図的な薬物中毒患者事例研究を通して血液中中毒物質濃度経時変化結果の評価を行い、これまで未整備であった救急処置の適応時間に対して薬物動態学的観点からの最適化が可能か検証する。

1. 過量服用医薬品の薬物動態の再現

薬毒物の体内動態を簡便に予測するための重要因子および予測方法を検証した。前述の救急搬送事例の上位 25% を占める 6 種薬物ジフェンヒドรามミン、エチゾラム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、クエチアピンおよびトリアゾラムに着目し、インタビューフォーム掲載データ等を元に生理学的薬物動態モデルを用いて適正投与時の薬物動態を再現した (図 1)。

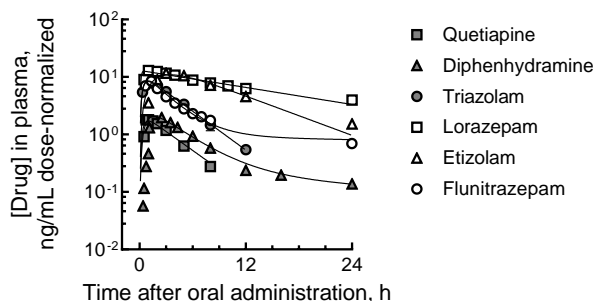


図 1 適正投与時の生理学的薬物動態モデルを用いた血中薬物動態の再現

注目した薬物の物性値と薬物血漿中消失の関係調べ
るため、Simcyp および ChemDraw ソフトウェアにて計算した物性値、すなわちオクタノール/水分配係数 ($\log P$)、分子量 (MW) および血漿タンパク質非結合率 ($f_{u,p}$) を説明変数とし、応答変数を肝および腎クリアランスの和とした全身クリアランス (CL_{tot}) として単相関および共相関分析を行った。各薬物の CL_{tot} は、基質薬物の 3 種物性値との間に共相関が認められ、 $\text{predicted } CL_{tot}, L/h = 4.76 \times (\log P) + 0.059 \times (MW) - 9.66 \times (f_{u,p}) - 19.6$ となる三変量予測式を得た。観測 CL_{tot} 値と三変量予測式による予測 CL_{tot} 値は、調べた範囲において、有意な相関関係が認められた ($r = 0.99, p < 0.01, n = 6$ 、図 2)。

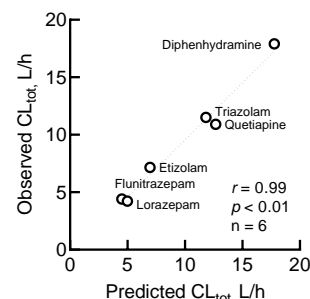


図 2 三変量予測式から得た予測 CL_{tot} と観測 CL_{tot} の関係

以上のことから、ヒト体内動態パラメータの情報が不足する毒物をはじめとする様々な化学物質であっても、上記の基本的な物性値の情報を *in silico* 手法にて予測し、基本的な物性値計算が可能であれば、その化学物質の血漿中からの消失、すなわち全身クリアランス値を概算できることが示唆された。

2. 意図的な薬物中毒患者の血漿中濃度実測と評価の臨床事例研究

自経験の救急搬送事例から、特徴的な症例を取り上げて以下に例示する。向精神科薬クエチアピン 850 mg、フルニトラゼパム 18 mg、デュロキセチン 780 mg、トラゾドン 1100 mg を過量内服した 30 代男性症例の実測値と予測血漿中濃度推移を図 2 に示す。クエチアピン (図 3C) は吸収速度が速く、仮に活性炭の古典的な適応時間内であったとしてもその効果は十分に得られない可能性が推察された。一方、フルニトラゼパム (図 3B) の過量投与の場合は 2 時間以内での活性炭処置が可能と推察され、デュロキセチン (図 3A) とトラゾドン (図 3D) の場合は、実測および予測濃度推移より内服後 4 時間以上経過しても活性炭の効果が十分得られる可能性があるかと推察された。

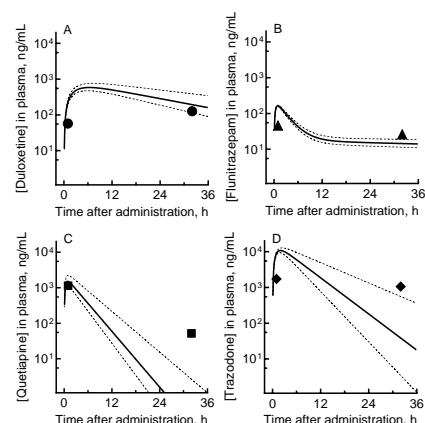


図 3 抗精神病薬 4 剤の血中濃度推移

市販抗ヒスタミン薬ジフェンヒドラミン 900 mg (Case1) および 1200 mg (Case2) 過量内服した 20 代女性 2 症例の実測値と予測血漿中濃度推移を図 4 に示す。本薬 0.1 mg の報告体内動態を再現する簡易 PBPK モデルを用いて予測した症例の血漿中濃度推移は、概ね観測値を再現できた。これらのことから、急性薬物中毒症例で簡易 PBPK モデルを用いた血漿中濃度予測は有用であると推察された。

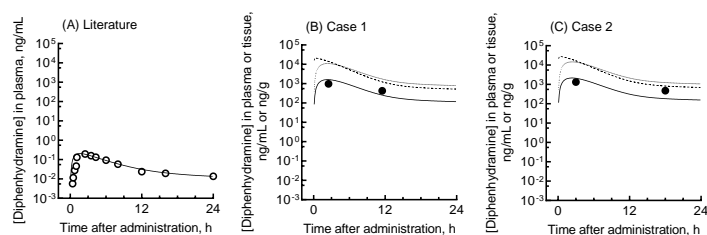


図 4 ジフェンヒドラミンの血中濃度推

薬物体内動態を規定する要素の一つである代謝消失が飽和する血漿中薬物濃度はそれぞれ異なる。しかし、自体験症例の救急搬送初日のように、内服経過時間が短い場合は、服用量に幅があっても PBPK モデルにより出力した血漿中濃度推移は、臨床上一定の確度が得られるものと推察される。

結 論

救急救命において患者の経時的な血漿中薬物濃度推移を PBPK モデルを用いて可視化することは、胃洗浄あるいは活性炭投与は過量服用後 1 時間を超える薬物強制排泄非適応症例等において緊急処置を決定する一つの判断材料となり得る。PBPK モデルの利用により最高血漿中濃度予測が可能となれば、致死量であるか否か、緊急透析適否等を決定する有益な対処情報となり得る。さらに薬物の過量投与実例と評価症例を蓄積することで、PBPK モデルは十分に臨床での利用に耐えうると考えられる。以上、中毒原因候補物質の PBPK モデルを予め構築し、血中消失の可視化に備えることは、起因薬毒物の定量分析装置を持たない施設等において、有益な治療支援情報となりうるかと推察された。

本研究の誌上発表：

- 1) Adachi K, Tuchiya J, Beppu S, Nishiyama K, Shimizu M, Yamazaki H. Pharmacokinetics of anticoagulant edoxaban in overdose in a Japanese patient transported to hospital. *J Pharm Health Care Sci*, 6, 20 (2020).
- 2) Adachi K, Beppu S, Nishiyama K, Shimizu M, Yamazaki H. Pharmacokinetics of duloxetine self-administered in overdose with quetiapine and other antipsychotic drugs in a Japanese patient admitted to hospital. *J Pharm Health Care Sci*, 7, 6 (2021).
- 3) Adachi K, Beppu S, Terashima M, Kobari W, Shimizu M, Yamazaki H. Pharmacokinetic modeling of over-the-counter drug diphenhydramine self-administered in overdoses in Japanese patients admitted to hospital. *J Pharm Health Care Sci*, 7, 32 (2021).
- 4) Adachi K, Sugitani Y, Unita R, Yoshida K, Beppu S, Terashima M, Fujii M, Shimizu M, Yamazaki H. Pharmacokinetics of loxoprofen in a self-administered overdose in a Japanese patient admitted to hospital. *J Pharm Health Care Sci*, 7, 33 (2021).
- 5) Adachi K, Beppu S, Terashima M, Fukuda T, Tomizawa J, Shimizu M, Yamazaki H. Pharmacokinetics of caffeine self-administered in overdose in a Japanese patient admitted to hospital. *J Pharm Health Care Sci*, 7, 36 (2021).
- 6) 安達昂一郎、別府 賢、清水万紀子、福田利明、山崎浩史：救急搬送事例となった企図的過量服用医薬品等の適正投与時の生理学的薬物動態モデルを用いた血中薬物動態再現の基盤研究、中毒研究、印刷中 (2022 年 35 巻第 1 号予定)