

向精神薬中毒で注意すべきこと

上條吉人

北里大学医学部 救命救急医学



医療機関を受診する中毒の原因毒・薬物の中で多いのは、なんといっても向精神薬である。ほとんどの向精神薬中毒は経過観察のみで軽快する。ところが、過量服用する、もしくは、生体内に蓄積すると致死的な症状が生じる向精神薬もあるので、注意が必要である。その横綱が第1世代三環系抗うつ薬、大関が第2世代三環系抗うつ薬であるアモキサピン、関脇が短時間～中時間型バルビツール酸、小結が炭酸リチウムである。

ここでは、この四つのカテゴリーの薬物による中毒で注意すべきことを解説する。

第1世代三環系抗うつ薬

イミプラミン塩酸塩（トフラニール[®]）、アミトリプチリン塩酸塩（トリプタノール[®]）、ノルトリプチリン塩酸塩（ノリトレン[®]）などがあり、うつ病をはじめとした精神障害の治療薬として用いられてきた。これらの薬物はモノアミン再取り込み阻害作用などによって抗うつ作用を発揮する。その一方で、ヒスタミンH₁受容体遮断作用（抗コリン作用）による口渴、便秘、排尿障害など α 1受容体遮断作用による低血圧などの副作用が生じる。さらに過量服用では、Class 1aやClass 1c抗不整脈薬の持つ膜興奮抑制作用に類似している心筋の速いナトリウムチャンネル（cardiac fast Na⁺ channel）阻害作用が増強されて強い心毒性を発揮し、PR時間の延長、QRS時間の延長、QTc時間の延長、房室ブロックといった心電図変化ばかりでなく、心室頻拍などの心室性不整脈や血圧低下などの致死的な症状が生じるので注意が必要である。特に、過量服用後6時間以内に生じることが多い。

ヒトの経口致死量にはかなりの個人差があるが、20mg/

kg以上で死亡例の報告がある。つまり、体重50kgの患者では、通常処法されている25mg錠のわずか40錠以上の服用で死に至る可能性がある。

治療法 治療のポイントは、解毒薬・拮抗薬として炭酸水素ナトリウムを投与することである。心室性不整脈や血圧低下があれば、炭酸水素ナトリウムを投与して血液のアルカリ化およびナトリウム負荷を行う。また、QRS時間>0.12秒であれば、心室性不整脈や血圧低下の予防目的で炭酸水素ナトリウムを投与して血液のアルカリ化およびナトリウム負荷を行う。

具体的には、炭酸水素ナトリウム50～100mEq（1～2 mEq/kg）の静注を適宜繰り返し、血液をアルカリ化してpHを7.45～7.55に維持する。実際には、1mLが1mEqに調整されているメイロン[®]84の50～100mL（1～2 mL/kg）の静注を適宜繰り返す。

第2世代三環系抗うつ薬（アモキサピン）

アモキサピン（アモキサン[®]）は、第1世代三環系抗うつ薬より安全な薬物として開発され、うつ病をはじめとした精神障害の治療薬として用いられてきた。確かに、過量服用では、心筋の速いナトリウムチャンネル（cardiac fast Na⁺ channel）阻害作用を持たないため心毒性は弱いが、（詳細なメカニズムは不明であるが）強い中枢神経毒性を発揮して難治性の痙攣発作や痙攣重積発作などの致死的な症状が生じるので注意が必要である。

治療法 治療のポイントは、薬物投与による痙攣発作のコントロールである。痙攣発作が持続していたらジアゼパム（セルシン[®]、ホリゾン[®]）の静注、または、ミダゾラム（ドルミカム[®]）の静注または筋注によって痙攣を止める。痙

痙攣発作にはミダゾラム（ドルミカム[®]）の持続静注を施行するが、無効であればプロポフォール（ディプリバン[®]）の持続静注を考慮する。

短時間～中時間型バルビツール酸

ペントバルビタール・カルシウム（ラボナ[®]）やアモバルビタール（イソミタール[®]）などがあり、おもに睡眠薬として用いられてきたが、現在ではより安全なベンゾジアゼピン系薬物に置換されつつある。これらの薬物は、GABA_A受容体にあるバルビツール酸結合部位に結合することによって、抑制性神経伝達物質であるGABAの親和性を増大させて中枢神経抑制を発揮する。

過量服用では、この作用が増強されて意識障害ばかりでなく、呼吸抑制や呼吸停止などの致死的な症状が生じるので注意が必要である。過量服用による死亡原因のほとんどは呼吸停止で、救出される前に心肺機能停止を生じているか、すでに死亡していることが多い。ヒトの経口致死量は2～3gで、ラボナ[®]50mg錠のわずか40錠の服用で死に至る可能性がある。

治療法 治療のポイントは、呼吸の管理である。呼吸抑制や呼吸停止があれば、速やかに気管挿管および人工呼吸器管理を施行する。

炭酸リチウム

炭酸リチウム（リーマス[®]）は、双極性感情障害などの精神障害の治療薬として用いられてきた。リチウムイオン（Li⁺）は、神経細胞内に移動すると、ナトリウムイオン（Na⁺）、カリウムイオン（K⁺）、マグネシウムイオン（Mg²⁺）などの1価または2価の陽イオンの細胞膜を介した移動を干渉して、興奮やシナプス伝導を抑制すると考えられている。

Li⁺は中枢神経系には入りにくいが、いったん入ったら出にくいという特徴がある。したがって、過量服用による急性中毒では、血中濃度が高くなっても中枢神経系の濃度は高くなりにくいいため重症になりにくい、長期にわたるLi⁺の蓄積による慢性中毒では、中枢神経系の濃度が中毒

域以下になるのに時間がかかり、中枢神経症状が数日～数週間持続するため重症になりやすい。慢性中毒では、炭酸リチウムを服用している患者に脱水やナトリウム欠乏が生じる。または、利尿薬が投与されると、Li⁺は、尿細管からの再吸収の増加および排泄の低下によって蓄積されて、ついには中枢神経系の濃度が中毒域まで達して強い中枢神経毒性を発揮する。たいていは、炭酸リチウムの服用を開始して何週間も、もしくは、何カ月も経過してから昏睡、痙攣発作、循環不全などの致死的な症状が生じるので注意が必要である。

治療法 治療のポイントは、輸液療法により尿量を維持し、Li⁺の排泄を促すことである。利尿薬は、水と塩分とともに喪失させてLi⁺の再吸収を増加させ、Li⁺の蓄積を促進するので、投与しない。

血液透析法は、分子量が小さく、分布容積が小さく、蛋白に結合しないLi⁺を除去するのに有効である。なお、急性中毒では血液中のLi⁺を速やかに除去して中枢神経系への移行を妨げ重篤な中枢神経症状が生じるリスクを減少させる効果があるが、慢性中毒では中枢神経系からのLi⁺の除去を促進する効果がある。血液透析法によってLi⁺の血中濃度は速やかに低下するが、中枢神経系の濃度の低下による中枢神経症状の改善には時間を要するので、血液透析法の繰り返しや施行時間の延長が必要となることが多い。



中毒の標準治療は、「全身管理」「吸収の阻害」「排泄の促進」「解毒薬・拮抗薬投与」の4大原則からなる。

向精神薬中毒でも、アモキサピン中毒に対する痙攣発作のコントロール、短時間型～中時間型バルビツール酸中毒に対する呼吸管理など、「全身管理」が最も重要である。

「吸収の阻害」については、ほとんどの向精神薬は活性炭に吸着されるので、たとえ致死量を服用していても、活性炭の投与で十分である。ただし、炭酸リチウムは活性炭に吸着されないため、致死量を服用して1時間以内であれば胃洗浄を考慮する。

「排泄の促進」については、炭酸リチウム中毒では血液透析法が有効である。

「解毒薬・拮抗薬投与」については、第1世代三環系抗うつ薬中毒では炭酸水素ナトリウムが有効である。 MM