

症 例 報 告

オルメサルタン, アムロジピン過量服薬の1例

出野 智史¹⁾, 中田 託郎¹⁾, 大岩 孝子¹⁾
小張 昌宏¹⁾, 矢口 有乃²⁾

¹⁾ 静岡赤十字病院救命救急センター・救急科

²⁾ 東京女子医科大学救急医学

原稿受付日 2011年1月18日, 原稿受領日 2011年5月2日

A case of olmesartan and amlodipine intoxication

Satoshi Ideno¹⁾, Takuro Nakada¹⁾, Takako Oiwa¹⁾, Masahiro Kobari¹⁾, Arino Yaguchi²⁾

¹⁾ Critical Care Medical Center, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

²⁾ Department of Critical Care and Emergency Medicine, Tokyo Women's Medical University

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2011 ; 24 : 236-240)

Although angiotensin II receptor blocker (ARB) is one of the most common drugs for hypertension in Japan, there are few reports of ARB intoxication. We report a case of persistent hypotension caused by intoxication of olmesartan and amlodipine. A 55-year-old female was transferred to our emergency center 4 hours after taking 180 mg of olmesartan and 140 mg of amlodipine. Continuous hypotension occurred after admission. We used norepinephrine up to 0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ to keep her systolic blood pressure > 80 mmHg. We also used calcium gluconate as a treatment for amlodipine intoxication. Although it is predicted the abnormality of electrolyte balance, acid-base balance and renal dysfunction, she had recovered with no remarkable disability. With stabilization of her circulation, we reduced the dose of norepinephrine and stopped it on day 3, and she is discharged on day 5. Her serum olmesartan level was 3,980 ng/mL (normal Cmax : 273.5 ng/mL), and serum amlodipine level was 104.9 ng/mL (normal Cmax : 2.51 ng/mL). We suggest that it is important to stabilize vital sign to treat ARB intoxication as same as other drug intoxication.

Key words : olmesartan, amlodipine, intoxication, overdose

はじめに

Angiotensin II receptor blocker (ARB) は心・腎保護作用があり, わが国ではカルシウム拮抗薬に次いで汎用されている降圧薬である。しかしながら, ARBによる中毒の報告はまれであった。今回, われわれはオルメサルタンおよびアムロジピンの過量

服薬により, 遷延性低血圧をきたした症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

I 症 例

患 者 : 55歳, 女性。50 kg。

主 訴 : 降圧薬過量服薬。

現病歴 : 高血圧で近医に通院しており, オルメサ

ルタン 10 mg/day, アムロジピン 5 mg/day を処方されていた。某日, オルメサルタン 180 mg およびアムロジピン 140 mg を自殺目的に服用し, 4 時間後に救急搬送された。

来院時現症 : 血圧 113/65 mmHg, 脈拍 98 回/min・整, 体温 36.6℃, 意識は清明であった。頭頸部, 胸部, 腹部および四肢に異常所見は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1) : 心電図は正常洞調律, 心拍 92 回/min。胸部 X 線では心拡大なし, 肺野透過性正常。

入院後経過 : 胃洗浄・活性炭投与を行い入院となった。一般に推奨される胃洗浄の適応からは外れるが, 製剤が徐放剤であったこと, カルシウム拮抗薬が消化管運動を抑制する可能性を考え, 胃洗浄を行ったところ, 薬物の残存が確認された。輸液を 1,000 mL 以上行ったが, 血圧低下が進行したため中心静脈カテーテルおよび動脈ラインを挿入し, 循環管理を行った (Fig. 1)。ドパミン 5 μ g/kg/min を開始し, 80 mmHg 以上の収縮期血圧を維持することを目標としたが, 低血圧が遷延したため, ドパミンをノルアドレナリンに変更し, 最高 0.33 μ g/

Table 1

<CBC>		<Chemistry>	
WBC	8,690/ μ L	TP	6.9 g/dL
Hb	16.9 g/dL	AST	18 IU/L
Ht	48.5%	ALT	11 IU/L
Plt	273,000/ μ L	LDH	166 IU/L
		ALP	211 IU/L
<Arterial blood gas (room air)>		γ GTP	39 IU/L
pH	7.419	BUN	9.3 mg/dL
PaO ₂	71.1 mmHg	Cr	0.45 mg/dL
PaCO ₂	40.6 mmHg	CK	57 IU/L
HCO ₃	25.7 mmol/L	Na	146.5 mEq/L
BE	1.7 mmol/L	K	3.8 mEq/L
SaO ₂	95.0%	Cl	105.7 mEq/L
		BS	88 mg/dL

kg/min まで使用した。尿量 1.0 mL/kg を確保でき, 代謝性アシドーシスなど循環不全を示唆する所見は認められなかった。また, カルシウム拮抗薬中毒に対し, カルシウム製剤 (8.5%グルコン酸カルシウム 20 mL) を併用した。ARB 過量服薬により電解質・酸塩基平衡の異常, 腎機能障害が予測されたが, 重大な障害はなく経過した。循環動態安定に伴い昇圧薬を漸減し, 第 3 病日に中止した。第 5 病日に退院, 精神科病院へ紹介受診となった。服用 4 時間後の血中濃度はオルメサルタン 3,980 ng/mL (通常 Cmax 273.5 ng/mL), アムロジピン 104.9 ng/mL

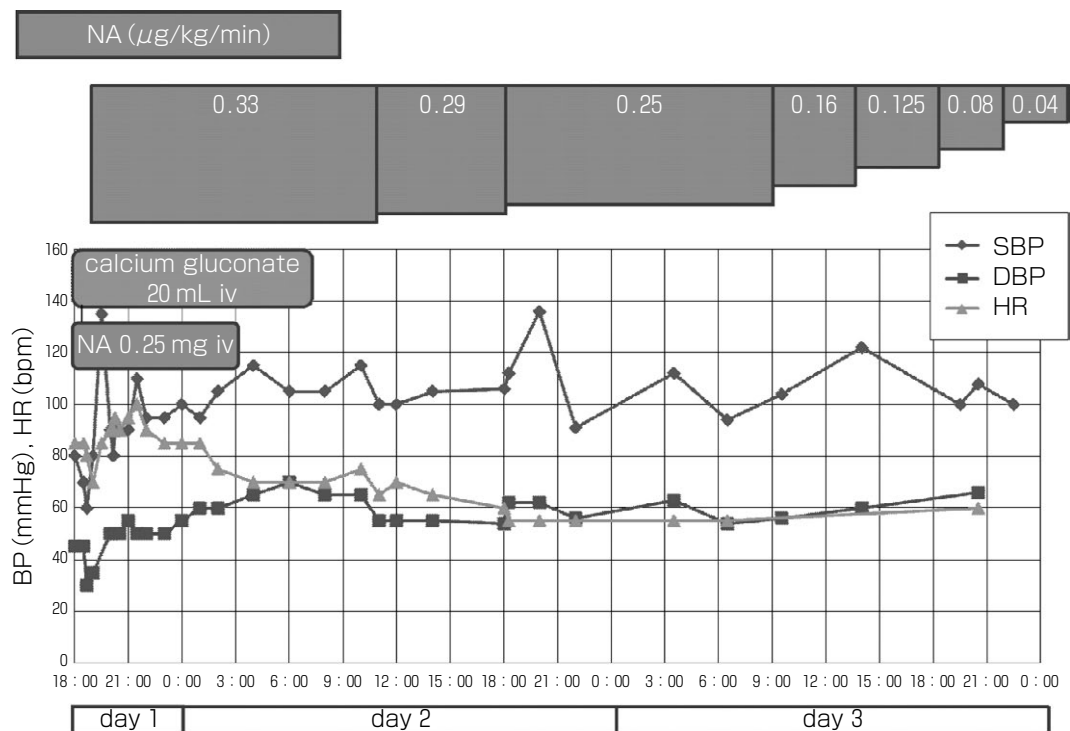


Fig. 1

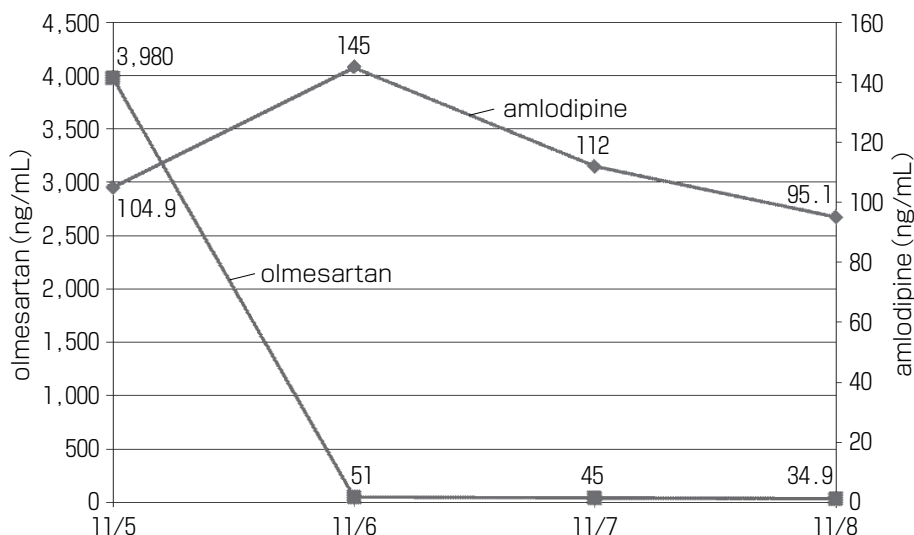


Fig. 2

(通常 C_{max} 2.51 ng/mL)であった (Fig. 2)。

II 考 察

ARBは比較的新しい降圧薬であり、海外の文献を含めても中毒の報告はまれである。PubMedでARBの過量服薬を検索したところ、3編の論文があり、テルミサルタンによる肺炎¹⁾、オルメサルタンによる昏睡・死亡²⁾、バルサルタンによる遷延性低血圧³⁾であった。いずれの症例も他剤を同時過量服薬しており、ARB中毒の特異的治療法には言及されていなかった (Table 2)。

ARBはrenin-angiotensin system (RAS)を抑制することで、アンギオテンシン受容体を介した血管収縮を抑制するとともに、アルドステロン分泌を抑制し、降圧効果を発揮する。過量服薬で予測される病態としては、血圧低下、有効循環血液量減少、カリウム・酸排泄低下、腎機能低下が考えられたが、実際は遷延性低血圧の他は顕在化することはなかった。

一方、ジヒドロピリジン系であるアムロジピンは、末梢の血管平滑筋細胞に選択的に作用し、末梢血管抵抗を減少させる。ARBおよびジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬の主な降圧作用は血管拡張によるものであり、本症例では強力な血管収縮作用を有するノルアドレナリン投与が効果的であったと思われる。ただし長期にRAS抑制薬を服用している患者では、血管のアドレナリン感受性が低下し、カテコラミン不応性の低血圧をきたすことが報告され

ている^{4)~7)}。ARBの遷延性低血圧に対しては、バソプレシン投与も考慮すべきかもしれない。また、難治性のカルシウム拮抗薬中毒には、グルカゴンや高インスリン血症・正常血糖療法も注目されている。

次に、RAS抑制下では高カリウム血症をきたすと考えられたが、経過中に高カリウム血症を示さなかった。その理由としては、①カリウム摂取を制限した、②嘔吐・脱水で代謝性アルカローシスをきたし、カリウムが細胞内に取り込まれた、③アンギオテンシン以外の要因でアルドステロン分泌が亢進した可能性が考えられる。アルドステロン分泌には複数の分泌調節因子があり、臨床的に有意な電解質異常をきたすに至らなかったと思われる。実際に、第2病日、第4病日に測定したアルドステロンは31 pg/mL、81.9 pg/mLと正常範囲内(30~159 pg/mL)であった。同様に、酸排泄抑制による代謝性アシドーシスが予測されたが、経過を通じて代謝性アルカローシスを呈した。代謝性アルカローシスの原因は、①嘔吐による胃酸喪失、②脱水が考えられる。

本症例では、ARB中毒によりRASが関わっている循環、電解質、酸塩基平衡への影響が懸念された。アルドステロンを介した後二者の異常はその他の修飾因子や代償機転が働くことで、特異的な異常所見は認めなかった。

なお、オルメサルタンの血中濃度は第2病日には低値となっており、血中濃度の高値が続いているア

Table 2

Case	Patient	Symptom	Treatment	Prognosis
telmisartan 2,240 mg <co-ingestion> oxazepam 600 mg	77 y.o. male	pancreatitis	activated charcoal 30 g magnesium sulfate 30 g infusion gabexate 900 mg/day	discharged at day 3
olmesartan 1,200 mg <co-ingestion> amlodipime 2,100 mg	44 y.o. male	coma, death	none	death
valsartan and amlodipine 'hundful'	75 y.o. female	hypotension	epinephrine norepinephrine phenylephrine vasopressin infusion activated charcoal Ca glucagon naloxone	discharged at day 37

ムロジピンが遷延性低血圧の主たる原因であることが推測される。しかし、オルメサルタンは薬物除去後にも血管収縮抑制作用が持続する特徴があり、遷延性低血圧を助長した可能性もある。現時点では、他の中毒と同様に、ARB中毒においても生命徴候を安定させる対症療法を行うことが重要と考えられた。ただし、カルシウム拮抗薬中毒単独の場合に比べ、ARBによるカテコラミン感受性低下が加わり、血圧低下が遷延する可能性があり、留意する必要がある³⁾。

結 語

ARBは降圧薬の主流となりつつあり、今後は中毒症例も増加すると予測されるが、過量服薬時の病態や治療法については定まっていない。現時点では、他の中毒と同様に、ARB中毒においても生命徴候を安定させる対症療法を行うことが重要と考えられた。

一方で、アルドステロンを介する電解質異常や酸塩基平衡異常は、代償機構や他の病態が重なることが多く、ARB中毒に特異的な病態は顕在化しない可能性が示唆された。

【文 献】

- 1) Baffoni L, Durante V, Grossi M : Acute pancreatitis induced by telmisartan overdose. *Ann Pharmacother* 2004 ; 6 : 1088.
- 2) Sklerov JH, Levine B, Ingwersen KM, et al : Two cases of fatal amlodipine overdose. *J Anal Toxicol* 2006 ; 5 : 346-51.
- 3) Smith SW, Ferguson KL, Hoffman RS, et al : Prolonged severe hypotension following combined amlodipine and valsartan ingestion. *Clin Toxicol (Phila)* 2008 ; 5 : 470-4.
- 4) Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, et al : The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth Analg* 1999 ; 6 : 1388-92.
- 5) Meersschaert K, Brun L, Gourdin M, et al : Terlipressin-ephedrine versus ephedrine to treat hypotension at the induction of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin converting-enzyme inhibitors : A prospective, randomized, double-blinded, crossover study. *Anesth Analg* 2002 ; 4 : 835-40.
- 6) McNamee JJ, Trainor D, Michalek P : Terlipressin for refractory hypotension following angiotensin-II receptor antagonist overdose. *Anaesthesia* 2006 ; 4 : 408-9.
- 7) Morelli A, Tritapepe L, Rocco M, et al : Terlipressin versus norepinephrine to counteract anesthesia-induced hypotension in patients treated with renin-angiotensin system inhibitors : Effects on systemic and regional hemodynamics. *Anesthesiology* 2005 ; 1 : 12-9.

要旨

ARB (angiotensin II receptor blocker) は汎用されている降圧薬であるが、中毒の報告はまれであった。われわれはオルメサルタンおよびアムロジピンの過量服薬により、遷延性低血圧をきたした症例を経験したので報告する。55歳、女性。オルメサルタン 180 mg およびアムロジピン 140 mg を自殺目的に服用し、4 時間後に救急搬送された。血圧低下が進行したため昇圧薬を開始し、収縮期血圧 80 mmHg を維持するようノルアドレナリンを最高 0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

まで使用した。また、カルシウム製剤も併用した。ARB 過量服薬により電解質・酸塩基平衡の異常、腎機能障害が予測されたが、重大な障害はなく経過した。循環動態安定に伴い昇圧薬を漸減、第 3 病日に中止し、第 5 病日に退院となった。ARB 過量服薬時の病態や治療法については定まっていない。他の中毒と同様に、生命徴候を安定させる対症療法を行うことが重要と考えられた。