

## 遅発性呼吸抑制を呈した ベンゾジアゼピン大量服薬患者の1例

荻野隆史,<sup>1</sup> 福江靖,<sup>1</sup> 岸大次郎<sup>1</sup>  
小平明弘,<sup>1</sup> 山田拓郎,<sup>1</sup> 萩原周一<sup>2</sup>  
大嶋清宏,<sup>2</sup> 飯野佑一<sup>2</sup>

### 要旨

症例は37歳、男性。主訴は意識障害。既往歴は双極性うつ病で精神科通院中であった。家族との会話中に突然興奮状態となりベンゾジアゼピン系薬剤を大量服薬したため当院に救急搬送された。内服した薬剤は、ロヒプノール(1)60錠、レンドルミン(0.25)30錠、デパス(0.5)14錠、レスリン(25)14錠であった。来院時所見ではバイタル等は問題なかったが、入院後経過は服薬後11時間30分後に呼吸抑制が出現したため気管挿管を行った。ベンゾジアゼピン薬剤血中濃度遷延した原因は様々な理由が考えられるが、ベンゾジアゼピンは多く使用されている薬剤であり致死率も低いとされているが、大量服薬後は血中濃度が遷延するため、人工呼吸器が必要な症例もあり、数日間は呼吸状態に注意すべきと考えられた。(Kitakanto Med J 2013 ; 63 : 365~368)

キーワード：遅発性呼吸抑制, ベンゾジアゼピン, 大量服薬患者

### はじめに

急性薬物中毒では呼吸抑制をきたすことがあるが、一般的には時間の経過とともに改善していくことが多い。今回、我々は薬物血中濃度の推移を測定し得た遅発性の呼吸抑制を来した1例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：37歳、男性。  
主 訴：意識障害。  
現病歴：午前8時30分頃に家族との会話中に突然興奮状態となり大量服薬した。内服した薬剤は、ロヒプノール(1)60錠、レンドルミン(0.25)30錠、デパス(0.5)14錠、レスリン(25)14錠であった(回復後に本人に確認した)。内服後も暴れており、駆け付けた警察官にも暴行を加え抵抗したため、手錠をかけられた状態で午前9時30分に救急搬送された。

既往歴：双極性うつ病で精神科通院中であった。

家族歴：特記事項なし

現 症：意識レベルはJCS (Japan Coma Scale) で200、血圧は114/67mmHg、脈拍は118回/分・整、呼吸回数は22回/分、SpO<sub>2</sub>は95% (room air)、体温は37.5°Cであった。レントゲンおよびCT検査を施行した。

検査所見：血液生化学検査でHb12.2g/dlで、他も異常なかった(表1)。

臨床経過：入院後16時頃より徐々にSpO<sub>2</sub>が低下し、酸素10L投与にて一旦はSpO<sub>2</sub>98%まで改善したが、その後再びSpO<sub>2</sub>80%となった。呼吸抑制がみられたため20時に気管挿管し、人工呼吸器管理となった。翌々日にはJCS1に改善し、呼吸抑制からも脱却したため抜管となった。身体症状改善し衝動行為も見られず退院となった。

1 群馬県高崎市高松町36 国立病院機構高崎総合医療センターICU 2 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科臓器病態救急学  
平成25年8月22日 受付  
論文別刷請求先 〒370-0829 群馬県高崎市高松町36 国立病院機構高崎総合医療センターICU 荻野 隆史

表1 来院時血液生化学検査

Ht	42.3 %	TP	7.2 g/dl	Ca	10.3 mg/dl
Hb	13.3 g/dl	Alb	4.2 g/dl	AMY	34 IU/l
WBC	9000 / $\mu$ l	T-bil	0.6 mg/dl	BS	142 mg/dl
Plt	26.6 万 / $\mu$ l	BUN	10 mg/dl	AST	44 IU/l
PT	108 %	Cr	0.8 mg/dl	ALT	62 IU/l
APTT	32.5 sec	Na	137 mEq/l	LDH	182 IU/l
FDP	3.0 $\mu$ g/ml	K	4.2 mEq/l	CPK	47 IU/l
Fib	335 mg/dl	Cl	97 mEq/l	CRP	1.70 mg/dl

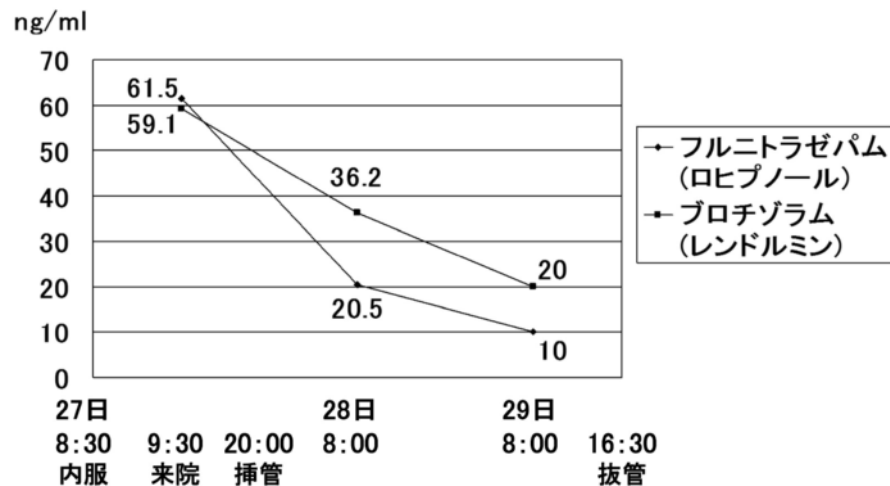


図2 血中濃度の推移

## 考 察

ベンゾジアゼピン大量内服例はわれわれが多く経験することであり、致死率の低い薬剤である。しかし救急外来受診時にはバイタル安定症例での自験例のように急速な呼吸抑制をきたす症例があり、血中濃度を継時的に測定し得た症例は少ない<sup>1,2</sup>。ベンゾジアゼピンの特徴として、脂溶性で脂肪組織に蓄積する薬剤である。脂肪組織に蓄積してしまえば代謝されにくくなり、主に肝臓のCYP450系によって代謝される。肝機能が低下していると、作用時間が著しく延長する。ベンゾジアゼピンはGABA受容体に作用しGABA受容体は抑制性神経伝達に関わる受容体で、ベンゾジアゼピンが結合するとニューロンの興奮が抑えられるため、抗不安作用や鎮静作用があり、投与量を増やすと催眠効果を得られる。またベンゾジアゼピンは呼吸抑制を来すことがあり、二酸化炭素反応曲線を右方偏位させ呼吸数とともに1回換気量も低下させる。

今症例の血中濃度の薬物半減期は有意に遅くなっている(図1)。本症例での内服薬のうち、フルニトラゼパム(ロヒプノール)とプロチゾラム(レンドルミン)のみ血中濃度の測定が可能であった。両薬剤とも常用量では血中濃度の半減期はおおよそ7時間とされており(表2)、内服後約24時間が経過した時点では血中濃度は1/8以下

表2 各種薬剤の特徴

フルニトラゼパム (ロヒプノール)
排 泄 : 24時間で尿中20%, 糞中70%
Tmax : 1~2時間 (2mg, 単回経口)
T1/2 : 12時間までは約7時間 (2mg, 単回経口)
プロチゾラム (レンドルミン)
排 泄 : 96時間で尿中65%, 糞中22%
Tmax : 約1.5時間
T1/2 : 約7時間
エチゾラム (デパス)
排 泄 : 尿中約53%
Tmax : 約3時間 (2mg, 単回経口)
T1/2 : 約6時間
塩酸トラゾドン (レスリン)
代謝・排泄 : 肝代謝, 尿中40%
Tmax : 3~4時間
T1/2 : 6~7時間 (50mg および 100mg, 単回経口)

※ベンゾジアゼピン系薬剤は主に肝代謝と考えられている。

※ベンゾジアゼピン系薬剤では単独での死亡例は極めて稀であり、致死量は確立されていない。

になっていることが予想されるが、内服24時間後(翌朝)の血中濃度はフルニトラゼパム(ロヒプノール)で約1/3(61.5→20.5ng/ml)、プロチゾラム(レンドルミン)では1/2以上(59.1→36.2ng/ml)であった。血中濃度の半減期が延長していたことが分かる(表3)。血中濃度の半減期が延長した原因としては、以下のようなことが考え

表3 各種薬剤の血中動態

	排泄	Tmax	T1/2	常用量での血中濃度	中毒量
フルニトラゼパム (ロヒプノール) 1mg×60T	尿中 20% 糞中 70% (24 時間)	1~2 時間 肝代謝	約 7 時間	2mg 内服で 約 11ng/ml	該当資料 なし
プロチゾラム (レンドルミン) 0.25mg×30T	尿中 65% 糞中 22% (96 時間)	約 1.5 時間 肝代謝	約 7 時間	0.25mg 内服で 3.35~4.08ng/ml	該当資料 なし
エチゾラム (デパス) 0.5mg×14T	尿中 約 53%	約 3 時間	約 6 時間	2mg 内服で 25±1.5ng/ml	該当資料 なし
塩酸トラゾドン (レスリン) 25mg×14T	尿中 約 40%	3~4 時間	6~7 時間	該当資料なし	該当資料 なし

られる。①大量内服の場合、ベンゾジアゼピンは肝代謝のため通常の薬物動態とは異なり血中濃度の半減期が延長した。②大量内服により、未溶解かつ未吸収の錠剤が腸内に残っており、リザーバーの役割を果たして徐々に吸収され血中濃度が高い値に保たれた。③ベンゾジアゼピン系薬剤の相互作用により、血中濃度の半減期が延長した。などが考えられた。また呼吸抑制を来した理由としては他に、ベンゾジアゼピン系薬剤を長期間内服していることにより、薬剤耐性が生じていた可能性も考えられる。本症例では身長 173cm、体重 120kg (BMI: Body Mass Index 40.1) と高度の肥満があり、舌根沈下に伴う閉塞性の睡眠時無呼吸発作の可能性やベンゾジアゼピンが脂溶性であることも遅発性呼吸抑制の原因として考えられた。ただし気道確保後も SpO<sub>2</sub> は改善しなかったことから、中枢性の呼吸抑制は併発していた。<sup>3</sup>

ベンゾジアゼピン系薬剤は、抗不安作用、催眠作用、抗痙攣作用、筋弛緩作用を有し、常用量と致死量の幅が広い理由から比較的安全な薬剤として世界中で広く用いられているおり、中毒の起因物質として入手しやすいであるが呼吸抑制は致命的になることもあるため、2日間程

度のモニター管理は必要と思われた。

## 結 語

薬物の血中濃度を測定することで、大量内服した場合、血中濃度の半減期が延長することが示された。服薬量の多い急性薬物中毒では一見呼吸状態が安定しているように見えても、遅発性に呼吸抑制を来す可能性があることを念頭において経過を追う必要がある。遅発性呼吸抑制を呈したベンゾジアゼピン大量服薬患者の 1 例を経験したので報告した。

## 文 献

1. 黒木由美子. ベンゾジアゼピン化合物. 日本中毒情報センター (編). 改定版 症例で学ぶ中毒事故とその対策. 東京: じほう, 2000: 115-120.
2. 坂本哲也 (監訳). 中毒ハンドブック. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1999: 78-80.
3. Tse GH, Warner MH, Waring WS. Prolonged toxicity after massive olanzapine overdose: two cases with confirmatory laboratory data. J Toxicol Sci 2008; 33: 363-365.

## Prolonged Toxicity after a Massive Benzodiazepine Overdose

Takashi Ogino,<sup>1</sup> Yasushi Fukue,<sup>1</sup> Daijiro Kishi,<sup>1</sup>  
Akihiro Kodaira,<sup>1</sup> Takuro Yamada,<sup>1</sup> Shuichi Hagiwara,<sup>2</sup>  
Takuro Yamada,<sup>2</sup> Kiyohiro Ohshima<sup>2</sup> and Yuichi Iino<sup>2</sup>

1 Department of Emergency and Critical Care Medicine, National Hospital Organization Takasaki General Medical Center, 36 Takamatsu-cho, Takasaki, Gunma 370-0829, Japan

2 Department of Emergency Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

A 37-year-old man with longstanding bipolar disorder ingested flunitrazepam 60 mg, brotizolam 7.5 mg, and etizolam 7 mg. He was immediately transferred to hospital. The patient arrived in the emergency department 60 min after ingestion of the drugs.

Benzodiazepine is an antipsychotic, which is increasingly used in preference to older antipsychotic agents. Limited data are available concerning the toxic effects of benzodiazepine after deliberate overdose. A patient presented to our institution after massive benzodiazepine ingestion, and required prolonged ventilatory support because of the development of a coma and respiratory depression. Serum benzodiazepine concentrations were orders of magnitude higher than those associated with therapeutic doses, and remained elevated for several days after ingestion. The patient made a full recovery with only supportive care, despite having initial serum drug concentrations. Our findings indicate the potential for benzodiazepine ingestion to cause a coma, which may persist for several days after the overdose. (Kitakanto Med J 2013 ; 63 : 365~368)

**Key words :** prolonged toxicity, benzodiazepine, overdose