

アセトアミノフェン中毒

鷺尾, 昌一
北九州津屋崎病院内科

<https://doi.org/10.15017/7238369>

出版情報：福岡醫學雑誌. 88 (3), pp.41-43, 1997-03-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



解 説

アセトアミノフェン中毒

北九州津屋崎病院内科

鷲 尾 昌 一

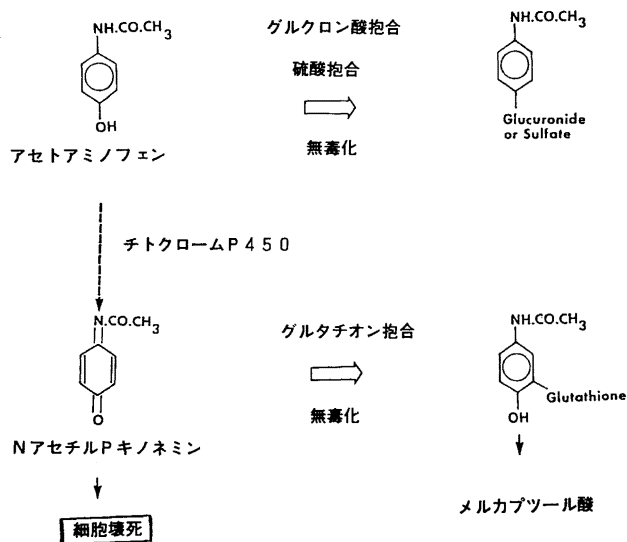
はじめに

医薬品を含む中毒のなかで感冒薬と解熱鎮痛薬による中毒は14～21%を占めている¹⁾⁴⁾。従来、解熱鎮痛剤の主成分としてアミノピリンやフェナセチンが用いられていたが、1977年にアミノピリンのニトロソ化反応による発癌性が問題となり、続いて1982年にはフェナセチンの腎毒性と発癌性が問題となり、市販の解熱鎮痛剤の主成分として、アセトアミノフェンが使用されるようになった¹⁾。アセトアミノフェンはアニリン系の解熱鎮痛剤で、解熱作用の強さはほぼアスピリンに匹敵するが、毒性が弱いために安全な解熱鎮痛剤として広く使用されている。しかし、アセトアミノフェン過剰服用では、小葉中心性肝細胞壊死、腎尿細管壊死、播種性血管内凝固症候群などを発症し、死亡することがあり、欧米諸国では激症肝炎の原因の一つになっている³⁾。

代謝・病態生理

アセトアミノフェンはほとんど完全に、速やかに消化管から吸収され、大部分は肝臓でグルクロン酸抱合と硫酸抱合を受け、無毒化され、尿中に排泄されるが、ごく少量は肝ミクロソーム分画のチトクローム

アセトアミノフェンの代謝機構



P 450 を介して代謝され、メルカプツール酸として尿中に排泄される³⁾⁴⁾。しかし、アセトアミノフェンがグルクロン酸抱合や硫酸抱合の処理能力を超えて過剰に摂取されると、主にチトクローム P 450 を介して代謝されるようになる。このため、肝内グルタチオンは完全に消費され、N アセチル P キノネミンが細胞内の蛋白や核酸と結合し壊死を起こす。なお、アセトアミノフェン自体には毒性はない。

中 毒 量

アセトアミノフェンは 10 g 以上の内服で中毒を起こし、25 g 以上が致死量と言われている³⁾。また 125 mg/kg 以下では肝障害は発生せず、250 mg/kg では 50% の症例に、350 mg/kg 以上では 100% の症例に重篤な肝障害が発生するとされている。ところが、低栄養、食事摂取量の低下、アセトアミノフェン常用者でグルタチオン欠乏状態にある場合、フェノバルビタールなどチトクローム P 450 を誘導する薬剤と併用された場合には一般にいわれている中毒量よりも低用量で中毒が発生すると考えられる。

わが国で報告されたアセトアミノフェン中毒 75 例のうち、86% は 10 g 未満の服用で中毒を発症している⁴⁾。また、死亡報告 21 例のうち 88% が 10 g 未満の服用であり、最小服用量 2.4 g で死亡した症例も報告されている⁴⁾。したがって、アセトアミノフェンの中毒量、致死量は欧米で従来言われている量よりも低いと考えられる。その理由は欧米はアセトアミノフェン単剤の中毒がほとんどであるのに対し、わが国ではアセトアミノフェンとエテンザミド、プロムワレリル尿素、無水カフェインなどとの配合剤の中毒がほとんどで、相互作用により毒性が高まること、感受性の人種差、解毒剤である N アセチルシステインの経口投与による効果発現の不確実性などが考えられる²⁾。

症 状

アセトアミノフェンの中毒症状の経過は第 1 期 (24 時間以内)、第 2 期 (24~48 時間)、第 3 期 (3~5 日)、第 4 期 (6~8 日) の 4 期に分けられる³⁾。第 1 期では悪心・嘔吐などの他には特有の症状を示さない。第 2 期では食欲も出て症状はいったん改善したようにみえるが、トランスアミナーゼの上昇、ビリルビンの上昇、プロトロンビン時間の延長など肝機能障害が出現する。ビリルビン値が 4 mg/dl 以下、プロトロンビン時間が 24 秒以内であれば予後良好とされている。第 3 期では嘔吐、黄疸、右季肋部痛、意識障害などが出現する。さらに重篤になると、播種性血管内凝固症候群、腎不全、肺炎などを合併し、死亡することもある。肝障害が重篤にならないければ、第 4 期の回復期に入り、肝機能の正常化が始まる。

わが国におけるアセトアミノフェン中毒は配合剤によるものがほとんどで、アセトアミノフェン単剤によるものは 3% にすぎない⁴⁾。このため、初期症状としてプロムワレリル尿素等による意識障害が認められることが少なくなく、86% に意識障害を認めている⁴⁾。

治 療

1) 未吸収の薬物の排除

催吐・胃洗浄を行う。アセトアミノフェンは吸収が早いので、服用後 30 分以内に行うのが望ましい。ただし、抗コリン薬、中枢神経抑制薬など消化管からの吸収を遷延させる薬物といっしょに飲んだ場合は、6 時間以上経過していても行う³⁾。胃洗浄後の活性炭投与は、消化管に残っているアセトアミノフェンを吸着するために行うが、解毒薬の N アセチルシステインを吸着してしまうので活性炭の投与は望ましくないとする意見もある。

2) 吸収された薬物の排泄促進

アセトアミノフェンは組織よりも血中に多く存在し、蛋白結合度も低いので、血液透析や血液吸着が理論的には有効であるが、半減期が短いため、準備をしている間に血中濃度が激減し、臨床的に無価値であることが多い。しかし、アセトアミノフェンの血中濃度が 1000 $\mu\text{g/ml}$ 以上であれば、早期の血液透析や血液吸着は有用であるとされている。

肝機能障害は服用後早期に出現するので、服用後 24 時間以上経過していれば、肝機能障害を予防するための血液浄化法は無意味である。ただし、わが国ではアセトアミノフェンは単剤で使用されることはほと

んどなく、ブロムワレリル尿素などとの配合剤の中毒であることがほとんどなので、配合剤に血液透析で除去される薬剤が含まれている場合には、肝障害に対する相乗効果を減弱する意味において血液透析は有用である³⁾⁴⁾。

3) 解毒薬・拮抗薬

アセトアミノフェン中毒期にはグルタチオンが枯渇するが、グルタチオンは細胞内に取り込まれないので、その前駆物質の N アセチルシステインを投与し、肝障害を予防する³⁾。N アセチルシステインは、アセトアミノフェン服用後 8 時間以内に投与することが望ましい。服用後 16 時間以上経過してから N アセチルシステインを投与しても、肝障害発生を抑える効果はないが、24 時間以内までなら肝性昏睡の程度を減弱し、生命予後を改善する効果が期待できる。

投与方法はイギリス、カナダでは経静脈投与が、わが国とアメリカ合衆国では経口投与が行われている。経口投与では活性炭により吸着されるので、活性炭との同時投与ができず、悪心・嘔吐などの副作用のために確実性は経静脈投与に比べ劣る。一方、経静脈投与では効果は確実であるが、アナフィラキシー様反応が起こることがある。

メチオニンの経口投与や静脈注射も試みられている。

4) 生命維持のための対症療法

アセトアミノフェン単独では大量に服用しても直ちに生命を脅かす症状は出現しない。しかし、ブロムワレリル尿素などとの配合剤の中毒であれば、意識障害をきたしていることがあるので、気道確保が必要で、場合によっては呼吸管理が必要なこともある³⁾。また、肝不全があれば血漿交換をし、腎不全、治療に抵抗するアシドーシス、電解質異常があれば血液透析が必要である。なお、肝不全のときは尿素の産生が障害されるので、血清尿素窒素をもって透析療法の適応を決めるのは適当ではない³⁾⁴⁾。

文 献

1) 藤井俊志, 二神幸次郎, 鷺尾昌一, 小野山薫, 藤島正敏: アセトアミノフェン中毒とその含有製剤. 臨牀と研究 63: 3619-3629, 1986.

2) 鷺尾昌一, 王 幸則, 安藤高志, 熊谷晴光, 保利 敬, 酒見隆信, 小野山薫, 藤島正敏, 福本純雄, 二神幸次郎, 藤井俊志: 本邦における解熱鎮痛薬・総合感冒薬のアセトアミノフェン含有量と中毒の危険性 — 自験死亡例および報告死亡例を中心に —. 救急医学 10: 1171-1175, 1986.

3) 鷺尾昌一, 奥田誠也: 医薬品による中毒, アセトアミノフェン中毒. 最新内科学体系 76, 臨床中毒. 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史磨, 垂井清一郎, 荒記俊一編, 中山書店, 東京, PP 99-104, 1994.

4) 鷺尾昌一, 二神幸次郎, 奥田誠也, 藤井俊志: わが国におけるアセトアミノフェン中毒. 臨牀と研究 72: 635-640, 1995.