急性鉄中毒に対する集中治療

はじめに

急性鉄中毒症は本邦では非常にまれであるが、海外では鉄剤の大量内服による中毒症の発症は決してまれではない。特に、一般的によく処方される鉄剤の小児による誤飲や自殺企図の大量内服は、致死的な経過をたどることもある。内服後は経時的に、①gastrointestinal (GI) 期 (内服後30分～6時間)、②latent, or relative stability 期 (内服後6～24時間)、③shock and metabolic acidosis 期 (内服後12～96時間)、④hepatotoxicity/hepatic necrosis 期 (内服後12～96時間)、⑤bowel obstruction 期 (内服後2～8週間) と経過をたどり、さまざまな全身管理を要する¹⁾。特に①GI期と③shock and metabolic acidosis 期における volume 管理と、④hepatotoxicity/hepatic necrosis 期における急性肝不全に対する集学的治療が重要となる。水谷らが報告した自殺企図による鉄剤内服に起因した急性肝不全の症例は、示唆に富む症例である²⁾。急性期の血清鉄濃度 (serum iron concentration, SIC) の測定ができなかったことや、患者の血液型がRH(-)であったことなどから治療の選択肢が限られていたが、急激な経過からの急性肝不全症例として、教訓にすべき点が多い。

鉄中毒症例に対する初期治療

急性鉄中毒症における鉄の最小中毒量 (minimal toxic dose, MTD) や致死量 (lethal dose, LD) は明らかではない。一般的に20 mg/kg以下の内服ではほとんど症状が出現することはない、20～60 mg/kg以上の内服時には症状の発現に注意しなくてはならない。LDについては非常に広い範囲 (60～300 mg/kg) で報告されている。鉄の吸収量は内服量の10～35%であるが、鉄欠乏状態の患者では80～95%にのぼるため、内服量のみでの判断は危険である。SICの測定は鉄剤内服の診断のためには有用であるが、鉄は血中から速やかに組織に移行するため、内服後4～6時間の早期に測定することが極めて重要である。また、最大SICは中毒症の状態と相関することが知られている。350 μ g/dl以下ではほとんど毒性はないが、350～500 μ g/dlで

軽度～中等度の消化器症状 (まれに重大な合併症あり)、500 μ g/dl以上で重大な全身中毒症状をきたし、1,000 μ g/dl以上では著しく高い死亡率を呈する。

したがって、60 mg/kg以上の鉄剤を内服、最大SIC 500 μ g/dl以上、重大な臓器症状 (嘔吐、下痢、意識障害)、全身症状 (頻脈、循環障害、頻呼吸、低血圧)、X線検査にて腹腔内に多量の鉄剤残留などがある際には、速やかに全身管理を開始する必要がある。それと同時に、全腸洗浄 (whole bowel irrigation, WBI)³⁾や鉄キレート剤であるデフェロキサミン (deferoxamine, DFO) の投与を行う⁴⁾。DFOは生体内のFe³⁺と結合し尿中に排泄される。血液中の鉄の半減期はおよそ2時間であり、トランスフェリンやフェリチンなどのタンパクと結合した鉄との結合は認めずキレートされない。推奨量は15 mg/kg/hrで持続静注されるが、重症度に合わせて35 mg/kgまで増量可能である。ただし、エビデンスはないが、鉄吸収の体内動態とDFOの長期投与による肺毒性の観点から、高用量使用 (最大用量35 mg/kg) は24時間とすることが推奨されている。DFO終了のタイミングについてのエビデンスもないが、代謝性アシドーシスやショック状態の離脱時とされることが多い。我々は先行研究において、*in vitro*においてDFOが肝星細胞の活性化を抑制すること⁵⁾、*in vivo*において急性肝障害の肝機能改善効果および肝線維化の改善効果を認めること⁶⁾を報告している。急性肝不全では、炎症性サイトカインが増加することにより肝星細胞も活性化されることから、急性鉄中毒による急性肝不全の治療は理にかなっている。また、疾患は異なるが、我々は進行肝細胞癌に対する新規治療法としてDFOを経動脈投与、いわゆる肝動注療法で施行し、有用性を報告している⁷⁾が、重症例に対しては鉄キレート剤の肝動注療法の可能性も今後検討すべきではないかと考える。

急性肝不全に対する治療

薬物性肝障害はアレルギー性と中毒性という2つの発生機序に分けられ、鉄剤による肝障害は中毒性が多い。前述のごとく急性期の治療を行うと同時に、薬物性肝障害の出現にも注意を払わなくてはならない。肝

逸脱酵素をはじめ、プロトロンビン時間やビリルビンなどの経時的変化に注意を払う必要がある。中等度以上の肝細胞障害例 (ALT 300 IU/ml以上) では、グリチルリチン製剤の静注と同時に、肝細胞膜保護作用を有するウルソデオキシコール酸の経口投与を行う。

急性肝不全に陥った時の治療は、ウイルス性などの一般的な劇症肝炎に準ずる。急性肝不全において肝再生を促進させる治療法は確立されていないことから、治療の基本的な方針は肝臓が十分な再生を得るまで、または肝移植までの体内代謝環境を維持することにある。そのためには、中心静脈栄養、人工肝補助療法 [血漿交換 (plasma exchange, PE), 血液濾過透析 (hemodiafiltration, HDF) などの血液浄化療法] が行われるが多くの施設ではPEに何らかのHDFを併用することが標準療法となっている⁸⁾。これらの治療が奏功しない場合は、肝移植が必要となることもある⁹⁾。

鉄中毒による急性肝不全の場合、診断されてからは短時間に病状が変化し、さまざまな合併症を併発、逆に肝移植の禁忌となるまでの時間が非常に短いため、肝移植の適応判断とタイミングが重要である。基本的に、移植以外の内科治療では救命の見込みがないと判断した時が移植のタイミングとなるが、詳細は「肝移植診療ガイドブック」におけるガイドライン¹⁰⁾を参照されたい。脳浮腫や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC), 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) など重篤な合併症が発症するまでの短時間に移植を見極めることが必要であり、重症急性肝不全が予想されれば、速やかに移植可能な施設への搬送を考慮すべきである。

まとめ

本邦ではまだだが、薬剤の処方頻度からは遭遇してもおかしくない急性鉄中毒について、治療法を中心に概説した。重度の鉄過剰状態は致死的となる可能性が高く、急激に状態が変化していく。次に起こりうる経過を想定し、初期治療を行うことが重要である。中でも肝不全の進行は致命的となることが多く、肝逸脱酵素やプロトロンビン時間などを注意深く観察し、救急専門医や肝臓専門医と連携を図りつつ、集中治療を行うことが肝要である。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

佐伯 一成^{*1,2}, 山崎 隆弘^{*2}, 坂井田 功^{*2}

^{*1} 山口大学医学部附属病院検査部,

^{*2} 山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学

(〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1)

Intensive care medicine for acute iron poisoning

Key words: ①acute iron poisoning, ②acute hepatic failure, ③intensive care medicine

Issei Saeki^{*1,2}, Takahiro Yamasaki^{*2}, Isao Sakaida^{*2}

^{*1} Division of Laboratory, Yamaguchi University Hospital

^{*2} Department of Gastroenterology and Hepatology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
1-1-1 Minamikogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

J Jpn Soc Intensive Care Med 2013;20:3-4.

文 献

- 1) Mills KC, Curry SC. Acute iron poisoning, Emerg Med Clin North Am 1994;12:397-413.
- 2) 水谷敦史, 加藤俊哉, 中山禎司, 他. 急性鉄中毒に起因する急性肝不全により死亡した一例. 日集中医誌 2013;20:75-9.
- 3) Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2005;23:589-666.
- 4) Madiwale T, Liebelt E. Iron: not a benign therapeutic drug. Curr Opin Pediatr 2006;18:174-9.
- 5) Jin H, Terai S, Sakaida I. The iron chelator deferoxamine causes activated hepatic stellate cells to become quiescent and to undergo apoptosis. J Gastroenterol 2007;42:475-84.
- 6) Sakaida I, Hironaka K, Uchida K, et al. Iron chelator deferoxamine reduces preneoplastic lesions in liver induced by choline-deficient L-amino acid-defined diet in rats. Dig Dis Sci 1999;44:560-9.
- 7) Yamasaki T, Terai S, Sakaida I. Deferoxamine for advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2011;365:576-8.
- 8) 藤原慶一, 横須賀収, 織田成人, 他. 急性肝不全に対する血液浄化療法の有効性評価: 急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査報告. 肝臓 2012;53:530-3.
- 9) Bernstein D, Tripodi J. Fulminant hepatic failure. Crit Care Clin 1998;14:181-97.
- 10) 日本肝臓学会, 日本肝移植研究会監修. 肝移植診療ガイドブック. 清澤研道, 市田隆文編. 東京: アークメディア; 2007.

受付日2012年10月5日

採択日2012年10月9日