<症例報告>

新しい人工肝補助療法を施行したアセトアミノフェン 起因性急性肝不全の1例

萱嶋 信介 箱崎 幸也 近藤 寿郎 藤岡 高弘
 峯 雅文 三谷 圭二 吉野 孝之 白浜 龍興*
 松熊 晋 桑原 紀之**

要 旨：症例は21歳男性。平成7年9月18日、大量の市販鎮痛薬のフェナブロン等（アセトアミノフェン：9,000mg）にて服薬自殺を図り、傾眠状態で近医入院。入院直後の血液・生化学検査では異常値は認められず、入院3日目の近医の検査で、AST 4,377IU/l、ALT 1,688IU/lと異常高値を示したため当院に転院。当院入院時、肝性昏睡 II 度、PT 28%、HPT 36%より急性肝不全と診断し、血漿交換(PE)、血液濾過透析(HDF)、N-アセチルシステインの解毒療法を施行した。意識障害は治療開始後すみやかに改善し、服薬後15日目にはAST 26IU/l、ALT 89IU/lまでに改善した。服薬後15日目に施行した肝生検所見では、中心静脈周囲の著明な出血性壊死を認めた。本症のようなアセトアミノフェン起因性急性肝不全例では、初期の適切な処置と共に人工肝補助療法は予後を改善しうるものと推測され、示唆に富む症例と考えられ報告した。

索引用語： アセトアミノフェン 劇症肝炎 人工肝補助 自殺

はじめに

アセトアミノフェン起因性の肝不全例は、我が国では比較的稀とされている。一方、欧米では多く、イギリスだけでも年間約100人が死亡している^{1,2)}。アセトアミノフェン中毒の服薬方法は、1) 自殺企図にて一時的に大量服薬²⁻⁵⁾、2) 長期慢性的な大量服薬^{2,6)}、3) 長期慢性的な少量服薬にアルコールの多飲が重なった例^{2,4,5)}、等があげられる。本剤は、市販の解熱鎮痛薬や総合感冒薬に含まれており、非医療従事者でも容易に手に入れることが出来るものは約400種類にのぼる。本剤は副作用として発ガン性はなく、腎障害も少ないという利点はあるが、その毒性はアミノフィリンやフェナセチンに比べ非常に強いとされている。現在まで本

邦での自殺目的での服薬症例は少数である。「自殺マニュアル」⁷⁾等の出版物にも掲載されており、非常に入手しやすい薬物であるため今後症例数の増大が予想される。しかも大量の服薬にても、約24時間は無症状か、軽度の嘔気・嘔吐を呈するのみであるため、処置が遅れ予後不良になることが多い。本剤の大量服薬の一般的治療として、服薬早期にN-アセチルシステイン投与が行われてからは、急性肝不全にて死亡する症例は減少している^{2,8-10)}。一方服薬早期に医療機関を受診しなかった症例や、初回受診した医療機関で適切な処置を受けなかった症例では、依然として致死率は高い。しかしN-アセチルシステイン投与は必ずしも全例で有効ではなく、他の有効な救命処置の開発が急務とさ

A case of acetaminophen-induced acute hepatic failure treated by artificial liver support

Shinsuke KAYASHIMA, Yukiya HAKOZAKI, Toshirou KONDOU, Takahiro FUJIOKA, Masafumi MINE, Keiji MITANI, Takayuki YOSHINO, Tatsuoki SHIRAHAMA*, Susumu MATSUKUMA, Noriyuki KUWABARA**

*Department of Internal Medicine, Japan Self-Defence Forces Central Hospital (Tokyo)

**Department of Pathology, Japan Self-Defence Forces Central Hospital (Tokyo)

*自衛隊中央病院内科、**同 病理

<受付日1997年6月20日>

表 1 服用薬剤製剤及び成分.

製剤	成分
フェナブロン	60錠 アセトアミノフェン 9,000mg
ジスロン P	30錠 ブロムワレリル尿素 6,000mg
アタラックス P	20錠 塩酸ヒドロキシジン 1,250mg
ブロン酸	36錠 リン酸コデイン 90mg
	メチルエフェドリン 150mg
	無水カフェイン 270mg
	マレイン酸 クロムフェニラミン 24mg

れている¹¹⁾. 今回, 初期治療なしに当院に転院し, 血漿交換と血液濾過透析療法を施行し救命しえたアセトアミノフェン起因性急性肝不全の1症例を経験したので報告する.

症 例

患者: 21歳, 男性.

主訴: 頭痛・嘔吐 (薬剤性肝障害・自殺企図).

既往歴: 特記すべき事なし.

家族歴: 特記すべき事なし.

現病歴: 平成7年9月18日午前4時頃, 学業上のトラブルを苦に市販薬の鎮痛剤を大量に服薬し自殺を図った(表1). 午前7時頃机上にうつ伏せ状態であるところを発見された. 8時30分頃近医受診し痛覚に対する反応は認めたが, 傾眠状態であった. 近医の血液生化学検査所見では, AST 19IU/l, ALT 16IU/l 等と異常は見られず, 胃洗浄・解毒処置は受けなかった. 翌日は全身状態安定し, 頭部 CT にても異常は認められなかった. しかし服薬後3日目には, AST 4,377IU/l, ALT 1,688IU/l, T-bil 2.5mg/dl の異常高値, PT の遅延が認められ, 当院転院となった.

入院時現症: 身長162cm, 体重59kg, 体温36.5度, 血圧132/66mmHg, 心拍数48/分と洞性不整脈を認めた. 眼瞼結膜には軽度黄疸を認めた. 肝脾腫は触知しなかった. 失見当識を認め肝性脳症 II 度であった.

入院時検査所見 (表2): PT 28%, HPT 36%, T-bil 2.26mg/dl, AST 6,010IU/l, ALT 9,230IU/l と重症肝障害を認めた.

服薬内容および副作用(表1): 本症例の服薬した成分は, アセトアミノフェン9,000mg, ブロムワレリル尿素6,000mg, 塩酸ヒドロキシジン1,250mg, リン酸コデイン90mg, メチルエフェドリン150mg, 無水カフェイン270mg, マレイン酸クロムフェニラミン24mg であった. アセトアミノフェンは150mg/kg と, 重症肝障害を起こしうる大量を服用していた. ブロムワレリル

表 2 入院時検査所見.

(1995.9.20)		
Hematology	Na	138 mEq/l
WBC 6,200 / μ l	K	3.4 mEq/l
Seg 80 %	Cl	103 mEq/l
E 2 %	CRP	1.8 mg/dl
Mon 4 %	C3	14 mg/dl
Ly 14 %	C4	<13 mg/dl
Hb 13.8 g/dl	CH50	14 U/ml
RBC 419×10^4 / μ l	ANA	(-)
plt 39.0×10^4 / μ l	NH ₃	83 μ g/dl
Coagulation time	Fisher ratio	2.02
PT 28 %	Urinalysis: n.p.	
HPT 36 %	Serological exam.	
Blood chemistry	IgM HA	(-)
TP 6.0 g/dl	HBsAg	(-)
T-bil 2.26 mg/dl	HBsAb	(-)
AST 6,010 IU/l	HBeAg	(-)
ALT 9,230 IU/l	HBeAb	(-)
LDH 4,260 IU/l	HBcAb	(-)
ALP 219 IU/l	IgM HBcAb	(-)
amy 137 IU/l	HCV-II	(-)
CPK 144 IU/dl	TPHA	(-)
Glu 105 mg/dl	anti-DNA	(-)
BUN 9 mg/dl	AMA	<40
crea 0.9 mg/dl		

尿素は6,000mgであり, 致死量域 (10,000~30,000 mg/body) には達していなかった. 塩酸ヒドロキシジンは常用量 (30~150mg) を大きく越えていたが, 1日最大投与量 (2,000mg/body) 以下であった. リン酸コデイン・メチルエフェドリン・無水カフェイン・マレイン酸クロルフェニラミンは常用量であった.

臨床経過 (図1): 入院時検査所見に示す如く PT 28%, 肝性脳症 II 度よりアセトアミノフェン起因性急性肝不全と診断した. 血漿交換 (新鮮凍結血漿約40単位, 機器: 東レ・メディカル, TR-321) に血液濾過透析療法 (HDF 約20リットル, 機器: 日機装, DBG-01) を併用し, N-アセチルシステイン投与 (20%液, 初回 0.7ml/kg, 2回目0.35 ml/kg) を開始した¹²⁾. 失見当識は PE+HDF 施行により速やかに改善した. トランスアミナーゼ値は当院入院時の服薬3日目を, 総ビリルビン値は服薬4日目をそれぞれ最高値に, 漸次低下傾向を認めた. PT, HPT は服薬3日目を最低値に, 服薬7日目には PT 64%, HPT 83%と改善を認め, PE+HDF を中止した. 服薬29日目の平成7年10月26日に, 自覚症状・検査成績の改善を確認した後に退院させた. 肝生検 (図2) は服薬15日目に施行した. 中

図1 本症例の入院後治療と検査値の変動

患者は服薬後3日目に当院へ転院した。服薬3日目から強力人工肝補助とN-アセチルシステイン投与を行った。

図2 肝生検標本（服薬後15日目）

血管周囲の肝細胞の脱落と出血が認められるが、リンパ球浸潤は軽微であった（HE, $\times 200$ ）。

心静脈周囲の肝細胞は広範に脱落し、出血も認められたが、リンパ球などの小円形細胞浸潤はほとんど認められず、アセトアミノフェンによる壊死型の肝障害像

と考えられた。

考 察

本症例のように複数の薬剤服用時の相加・相乗作用の解析は容易ではない。本症例は服薬3日後に肝障害をきたしたアセトアミノフェン起因性重症肝不全例であるが、服薬直後においてはブロムワレリル尿素の中枢性の呼吸及び循環抑制、塩酸ヒドロキシジンの呼吸抑制・昏睡等にも対処が必要な症例であった。前医での意識障害は、ブロムワレリル尿素や塩酸ヒドロキシジンの作用によるものと考えられた。本症例は、服薬直後に意識障害を認めたものの速やかに改善し、検査所見も異常値を示さなかったため、N-アセチルシステイン投与の解毒処置や胃洗浄の初期治療は施行されなかった。各種薬剤の生体内動態を見ると、ブロムワレリル尿素は血中半減期2.5時間・排泄6時間以内、塩酸ヒドロキシジンは半減期20時間・排泄約3日ということより、服薬3日目の当院転送時のこれら2剤の毒性はほぼ消失していたものと考えられる。よって服薬3日目に出現した急性肝不全は、アセトアミノフェン毒性によるものと考えられた。

アセトアミノフェンの半減期は約3時間で、代謝産物もすみやかに尿中に排泄される。しかしアセトアミノフェンの大量摂取時や、グルタチオンが枯渇したときには、代謝産物のN-アセチル-P-ベンゾキノニンが肝臓に蓄積してくる。肝臓内のグルタチオンが正常の20~30%以下では、N-アセチル-P-ベンゾキノニンは細胞蛋白の高分子物質と共有結合し肝細胞壊死をおこす^{12,13)}。

アセトアミノフェン血中濃度と服薬後経過時間から、予後との関係を示したRumack-Matthew nomogramは、臨床上有用である¹⁴⁾。アセトアミノフェン150mg/kg以下では肝障害は出現せず、250mg/kg以上で重症になると予測されている。しかし150mg/kg以下の量でも死亡例の報告があり¹⁵⁾、個々の症例ごとに適切に対処しなくてはならない。本症例の服薬量は150mg/kgであったにも関わらず、服薬3日目にはPT・HPTの著明な低下と共に、肝性脳症II度を示し、肝不全状態であった。この原因は、本症例のアセトアミノフェンに対する高感受性と、抗ヒスタミン剤であるマレイン酸クロムフェニラミンの同時服用による毒性代謝産物の産生促進が考えられた¹⁴⁾。またKing's Collegeのgroupが示している予後因子としては、入院後pH<7.30, PT>100秒, 血中クレアチニン>300 $\mu\text{mol/l}$, 肝性脳症III~IV度を予後不良因子(約50%

以上が死亡)として挙げている¹⁷⁾が、本症ではいずれの指標も満たしていない。しかし彼らは後に560症例の経験に基づき、アセトアミノフェン服薬量12g以下の少量服用者45人においても8人(18%)が死亡し、4人(9%)に肝移植が施行されたと報告している²⁾。

アセチルシステインをアセトアミノフェン服薬後約10時間以内に投与することは、アセトアミノフェン中毒に対する一般的処置の中で¹³⁾、特に効果的なものとして確立されている^{2,8-10)}。しかし服薬後15時間以上経過した症例に対する治療については、一定の見解は得られていない。Harrisonら¹¹⁾は、治療まで15時間から36時間経過した劇症化症例では、アセチルシステイン非投与例での致死率は58%、アセチルシステイン投与例では致死率37%と有意に良好な成績であったと報告している。我々は治療開始まで60時間以上経過した本急性肝不全例にアセチルシステインを一応2回投与したが、アセチルシステイン療法が有効であったとは考えにくく、本症例を救命に導いたのは適切な人工肝補助療法¹²⁾であったと考えている。この際、本症例にHDFが必要であったかどうかは不明であるが、劇症肝炎自験例ではPE単独に比べ、PE+HDFが意識改善効果に優れていたことから、両者の併用に踏み切った。

欧米の報告では、少数例ではあるが適応症例では肝移植を施行し、半数以上が救命されている。しかしアセトアミノフェン起因性重症肝障害の患者は、急速に病態が悪化したり、ドナーが見つかる迄の待機中に死亡する症例も多い²⁾。PE+HDFが肝移植までの延命手段や、さらには生命予後を改善する重要な治療手段に成りうるか否かについては、今後症例を重ねて検討されねばならない。

患者入院当初、薬剤情報を提供して頂きました、帝京大学薬学部医薬情報室・堀美智子先生、国重敦子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Meredith TJ, Vale JA, Goulding R: The Epidemiology of acute acetaminophen poisoning in England and Wales. *Arch Intern Med* 141: 397-400, 1981
- 2) Makin AJ, Wendon J, Williams R: A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Gastroenterology* 109: 1907-1916, 1995
- 3) 山川正人, 江間幸雄, 林 正人, 他: アセトアミノフェンによる重症肝障害の2例. *日本内科学会誌* 81: 117-119, 1992
- 4) 越野陽介, 星山直基, 時田 元, 他: アセトアミノフェンによる急性肝不全の1剖検例. *日本消化器病学会誌* 85: 146, 1988
- 5) 福留雄司, 池田耕一, 川床利晴, 他: アセトアミノフェン肝障害の2症例. *日本消化器病学会誌* 88: 2435, 1991
- 6) 古賀郁利子, 中島 裕, 神代龍吉, 他: 長期のアセトアミノフェン服用により肝不全を来した症例. *肝臓* 32: 512-515, 1991
- 7) 鶴見 済: 完全自殺マニュアル, 第38版, 太田出版, 東京, 1994, p 14-54
- 8) Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JAJH, et al: Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* ii: 1097-1100, 1979
- 9) Smilkstein MJ, Knapp GL, Kenneth MS, et al: Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *N Eng J Med* 319: 1557-1562, 1988
- 10) Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, et al: Acetaminophen overdose. *Arch Intern Med* 141: 380-385, 1981
- 11) Harrison PM, Keays R, Bray GP, et al: Improvement outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 335: 1572-1573, 1990
- 12) Yoshida M, Sekiyama K, Iwamura Y, et al: Development of a reliable artificial liver support: plasma exchange in combination with hemodiafiltration using "high performance membrane". *Dig Dis Sci* 38: 469-476, 1993
- 13) Gillette JR: An integrated approach to the study of chemically reactive metabolites of acetaminophen. *Arch Intern Med* 141: 375-379, 1981
- 14) 内藤裕史: アセトアミノフェン. 中毒百科-事例・病態・治療-内藤裕史編, 南江堂, 東京, 1991, p 222-225
- 15) Doull J, Klassen CD, Amdur MO: Acetaminophen. *Casarett and Doull's Toxicology*, 2nd ed, Macmillan Publishing, New York, 1980, p 682-683
- 16) 阿部晋也, 谷口正廣, 杉山雅俊, 他: セデス A に

急性肝不全, DIC, 急性腎不全を合併した1症例.

救急医学 5 : 1601—1603, 1981

17) O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, et

al: Early indicators of prognosis in fulminant

hepatic failure. Gastroenterology 97 : 439—445,

1989