

原 著 論 文

アセトアミノフェン中毒症例の
血中濃度に関する検討富永 綾¹⁾, 豊口 禎子¹⁾, 高橋 信明¹⁾, 細谷 順¹⁾
鈴木 亨¹⁾, 白石 正¹⁾, 伊関 憲²⁾¹⁾山形大学医学部附属病院薬剤部²⁾山形大学医学部救急医学講座

原稿受付日 2010年12月9日, 原稿受領日 2011年7月5日

A study of the serum concentrations of acetaminophen overdose

Aya Tominaga¹⁾, Teiko Toyoguchi¹⁾, Nobuaki Takahashi¹⁾, Jun Hosoya¹⁾, Toru Suzuki¹⁾, Tadashi Shiraishi¹⁾, Ken Iseki²⁾¹⁾Department of Pharmacy, Yamagata University Hospital²⁾Department of Emergency Medicine, Yamagata University Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2012 ; 25 : 59-64)

Acetaminophen (APAP) is a commonly used nonsteroidal analgesic because it is considered safe. However, APAP is a major cause of acute poisoning because of its easy availability. APAP overdose causes hepatic failure. A previous study reported a case of death occurring 3~4 days after APAP overdose. Serum APAP level is an index for administration of N-acetyl-L-cysteine (NAC). We investigated cases of APAP overdose to determine the correlation between serum APAP level and estimated APAP dosage, NAC medication, hepatic failure, etc. In one case, we found that the use of estimated APAP dosage alone led to inappropriate NAC medication. Moreover, there were cases in which serum APAP level increased 4 hr after APAP overdose. Repeated cases of APAP overdose suggested that the presence of NAC medication caused a difference in liver function test values.

Key words : acetaminophen, overdose, Rumack-Matthew nomogram, N-acetyl-L-cysteine

はじめに

アセトアミノフェン (N-acetyl-*p*-aminophenol ; APAP) は, アニリン系の解熱鎮痛薬で, 他の非ステロイド性鎮痛薬に比べ胃障害などの副作用が少なく, 安全性が高いため, 医療用および一般用医薬品に広く使用されている。しかし, 入手しやすいことから, 小児の誤飲事故や自殺企図による中毒が起こりやすい。日本中毒情報センターの2009年受信報告では, APAP含有品に関する問い合わせが合計

563件と医薬品の中ではもっとも多い¹⁾。APAPは大量に摂取すると肝障害を引き起こし, 3~4日後に肝壊死に至る場合がある。APAP摂取量が150 mg/kg以下で安全域, 150~250 mg/kgで閾値との報告があるが²⁾, 嘔吐などにより吸収量が不明になる場合も多い。そこで, 来院時の血清中APAP濃度を測定し, 解毒剤であるN-アセチルシステイン (N-acetyl-L-cysteine ; NAC) の投与の指標としている。

今回, APAPを大量摂取し, 血清中APAP濃度を

測定した症例を対象に、血清中 APAP 濃度と推定摂取量の関係、NAC 投与、活性炭投与や胃洗浄の有無、肝機能検査値、半減期などを検討した。

I 方法

1. 調査対象

1996年4月～2010年6月までの間に APAP を大量摂取し、血清中 APAP 濃度を測定した 45 症例を対象とした。男性が 10 例、女性が 30 例である。平均年齢は 26.1 ± 8.9 歳 (13～50 歳) であった。

2. 調査項目

摂取製剤名および APAP 含有量、推定摂取量、推定摂取時間、採血時間、血清中 APAP 濃度、NAC 投与、活性炭投与や胃洗浄の有無、肝機能検査値を調査した。当院の臨床検査値基準範囲は aspartate transaminase (AST) が 13～33 U/L (JSCC 標準化対応法)、alanine transaminase (ALT) が 8～42 U/L (JSCC 標準化対応法)、総ビリルビン (T. Bil) が 0.2～1.3 mg/dL (酵素法) である。

3. 調査方法

血清中 APAP 濃度は FPIA 法 [TDXFLX[®], アボットジャパン(株)] を用いて測定した。血清中 APAP 濃度は Rumack-Matthew のノモグラムを用いて、NAC 投与指数を算出した³⁾⁴⁾。また、APAP 摂取後 4～24 時間以内に血清中 APAP 濃度測定を 2 回以上行った症例について、半減期を算出し、NAC 投与との関係を調査した。2 群間の検定は *t* 検定を用いた。

II 結果

1. 摂取製剤名とその内訳

摂取製剤、摂取量が詳細に確認できた症例は 22 症例で全体の 48.9% だった (Table 1)。

全部で 28 種類の配合成分があり、リン酸ジヒドロコデイン (19 症例)、塩酸メチルエフェドリン (19 症例)、無水カフェイン (18 症例) などを含むものが多くあった。副作用として肝障害を誘発する可能性のある成分は 8 種類 (エテンザミドが 5 症例、フマ

Table 1 Characteristics of medicines ingested by our patients (n = 22)

Medicines	Quantity of APAP	n
新ルル [®] A 錠	900 mg/9 T	5
パブロン S ゴールド錠	300 mg/3 T	4
パブロン S 錠	300 mg/3 T	3
ストナ [®] T 錠	450 mg/9 T	2
クミアイ解熱鎮痛錠	600 mg/8 T	1
ベンザ [®] ブロック S 錠	900 mg/9 T	1
カゼアウトエース錠	540 mg/12 T	1
新ユア [®] EX カプセル	900 mg/6 C	1
カドリンカプセル	900 mg/6 C	1
バファリンプラス錠	250 mg/1 T	1
パブロンゴールド	300 mg/1 p (1.2 g)	1
ナロン錠	265 mg/2 T	1

All of the medicines used for APAP overdose were over-the-counter (OTC) medicines

ル酸クレマスチンが 5 症例、イブプロフェンが 3 症例、マレイン酸クロルフェニラミンが 3 症例、アセチルサリチル酸が 1 症例、イソプロピルアンチピリンが 1 症例、イブプロフェンが 1 症例、メキタジンが 1 症例)、代謝競合を起こす可能性のある成分は 2 種類 (リン酸ジヒドロコデインが 19 症例、無水カフェインが 18 症例) あることがわかった。

2. 血清中 APAP 濃度測定結果

45 症例で 64 回の血清中 APAP 濃度測定を行った。3 回測定を行った症例が 2 症例、2 回測定を行った症例が 15 症例あった。Rumack-Matthew のノモグラムを採用できる摂取後 4～24 時間以内に採血を行っていたのはそのうち 37 症例であった。このうち treatment line 以上の症例は 4 症例あった (Fig. 1)。

3. 複数回測定症例の血清中 APAP 濃度推移

血清中 APAP 濃度の測定を複数回行った症例は 17 症例あった。そのうち、1 回目の血清中濃度測定の採血が APAP 摂取後 4 時間以内に行われた症例は 10 症例あり、2 回目の測定で血清中濃度が低下した症例が 8 症例、上昇した症例が 2 症例あった (Fig. 2)。

4. NAC 投与の有無と半減期の関係

APAP 摂取後 4～28 時間以内に血清中 APAP 濃度測定を 2 回以上行った症例は 7 症例あった。このう

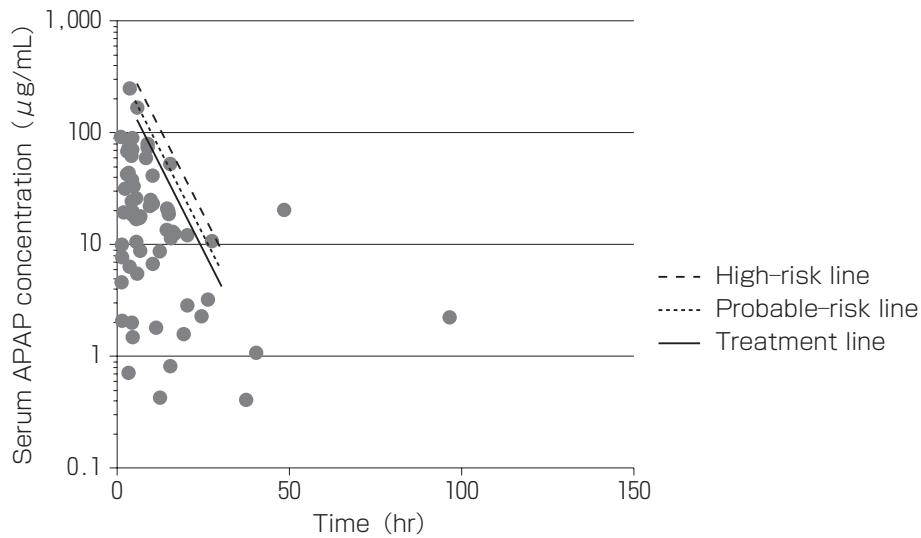


Fig. 1 Serum APAP concentration (n = 64)

There was 1 high-risk case, 1 case of probable risk, and 2 cases above treatment line

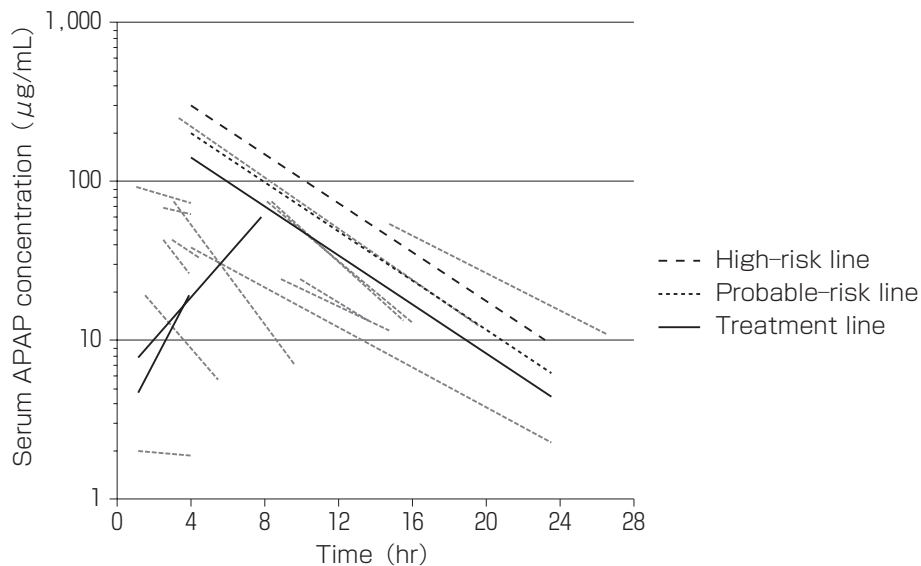


Fig. 2 Transitions of serum APAP concentration (n = 17)

There were 10 cases in which serum APAP concentration was measured 2 times, with the first measurement being performed within 4 hr of APAP intake. In 2 of these cases, the serum APAP concentration increased

ち NAC が投与された症例が 3 症例、投与されなかった症例が 4 症例あった。これらの症例について、血清中 APAP 濃度から半減期を求めた。半減期の平均は、NAC が投与された症例で 3.62 (±0.93) 時間、NAC が投与されなかった症例で 4.87 (±0.68) 時間であり、NAC が投与された症例で半減期が短くなる傾向が認められたが、有意差はみられなかった。

5. APAP 推定摂取量と NAC 投与指数との関係
APAP 推定摂取量と NAC 投与指数がともに求め

られた症例は 22 症例あった。APAP 推定摂取量と NAC 投与指数間には有意な相関関係が認められた。16 症例は APAP 推定摂取量 150 mg/kg 以下、NAC 投与指数 1 未満であった。しかし、APAP 推定摂取量が 150 mg/kg 以下にもかかわらず、NAC 投与指数が 1 以上となった症例が認められた (Fig. 3)。

6. Treatment line 以上の症例

Treatment line 以上の症例は 4 症例あり、high-risk line 以上の症例が 1 症例、probable-risk line 以

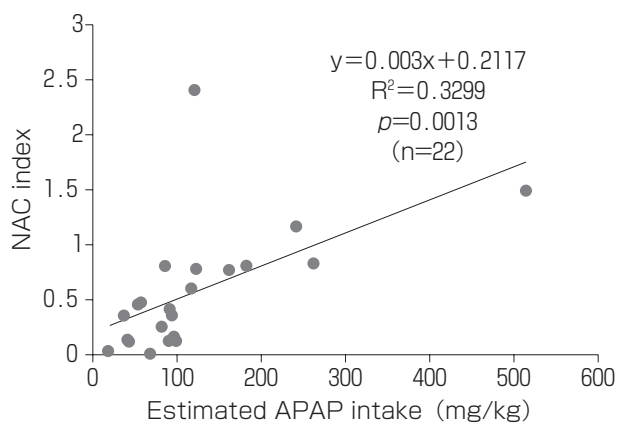


Fig. 3 The relationship between estimated APAP intake and NAC index

In most of the cases, the NAC index was less than 1. However, there was a case in which the estimated APAP intake was lesser than 150 mg/kg, but the NAC index was greater than 1.

上 high-risk line 未満の症例が 1 症例あった。4 症例とも NAC 投与が行われていた。high-risk line 以上の症例で 2 日目に ALT が 120 U/L まで上昇したが、その後改善した。その他の症例では肝機能障害は認められなかった (Table 2)。

7. 2 回連続 APAP 摂取症例

2 回続けて APAP を大量摂取した症例が 2 症例あった。1 症例目は、1 回目の摂取の 25 日後に 2 回目の摂取を行った症例で、1 回目、2 回目とも血清中 APAP 濃度は treatment line 未満であった。NAC は投与されなかった。しかし、本症例では、AST, ALT がそれぞれ 51 U/L, 68 U/L となり、軽度の肝機能検査値の上昇が認められ、その後軽快した (Fig. 4)。2 症例目は、1 回目の摂取の 5 日後に 2 回

目の摂取を行った症例で、血清中 APAP 濃度は 1 回目が treatment line 以上、2 回目が treatment line 未満であり、2 回とも NAC が投与された。この結果、肝機能検査値の上昇は認められなかった (Fig. 4)。

III 考 察

摂取製剤が判明した症例は、45 症例中 22 症例と約半数であった。摂取製剤の特定は患者自身による自己申告や発見者の申告、空シートによる推察によることが多いこと、さらに OTC には製剤名が類似したものが多いため、詳細な摂取製剤を特定するのが困難な場合があると考えられる。今回の報告でも 9 症例で患者側からの製剤名の申告があったが、製剤の特定ができなかった。配合成分に肝障害や代謝競合を誘発する成分もあったが、今回の症例では肝障害を発症した症例はみられなかった。

Rumack-Matthew のノモグラムによる濃度の判定では、probable-risk line 以上の症例が 1 症例、high-risk line 以上、probable-risk line 未満の症例が 1 症例あった。これらの症例ではいずれも摂取後 24 時間以内の NAC 投与、活性炭投与、胃洗浄が行われていた。NAC 投与は摂取後 24 時間以内で有効と報告されており、これらの症例でも重篤な肝機能障害は認められず、適切な NAC 投与が功を奏したと思われる。高山ら⁴⁾は、血清中 APAP 濃度に基づき重症化を判定する方法として、各症例の血清中 APAP 濃度をその摂取後経過時間における treatment line で割ったものを NAC 投与指数とし、1 以上を NAC 投与が必要としている。この NAC 投

Table 2 Cases above treatment line

	Estimated intake (mg/kg)	NAC index	NAC administration	Activated charcoal	Stomach pump	Hepatic abnormality
A case of high-risk	122	2.41	15 hr after APAP intake	+	+	ALT rose to 120 U/L (2 days after intake)
A case of probable-risk	514	1.49	3.3 hr after APAP intake	+	+	—
A case above treatment line-1	242	1.17	10 hr after APAP intake	+	+	—
A case above treatment line-2	No data	1.11	9.5 hr after APAP intake	+	+	—

There were 4 cases above treatment line. In all of these cases, NAC was administered, and activated charcoal, stomach pump were performed. As a result, serious hepatic abnormality did not occur

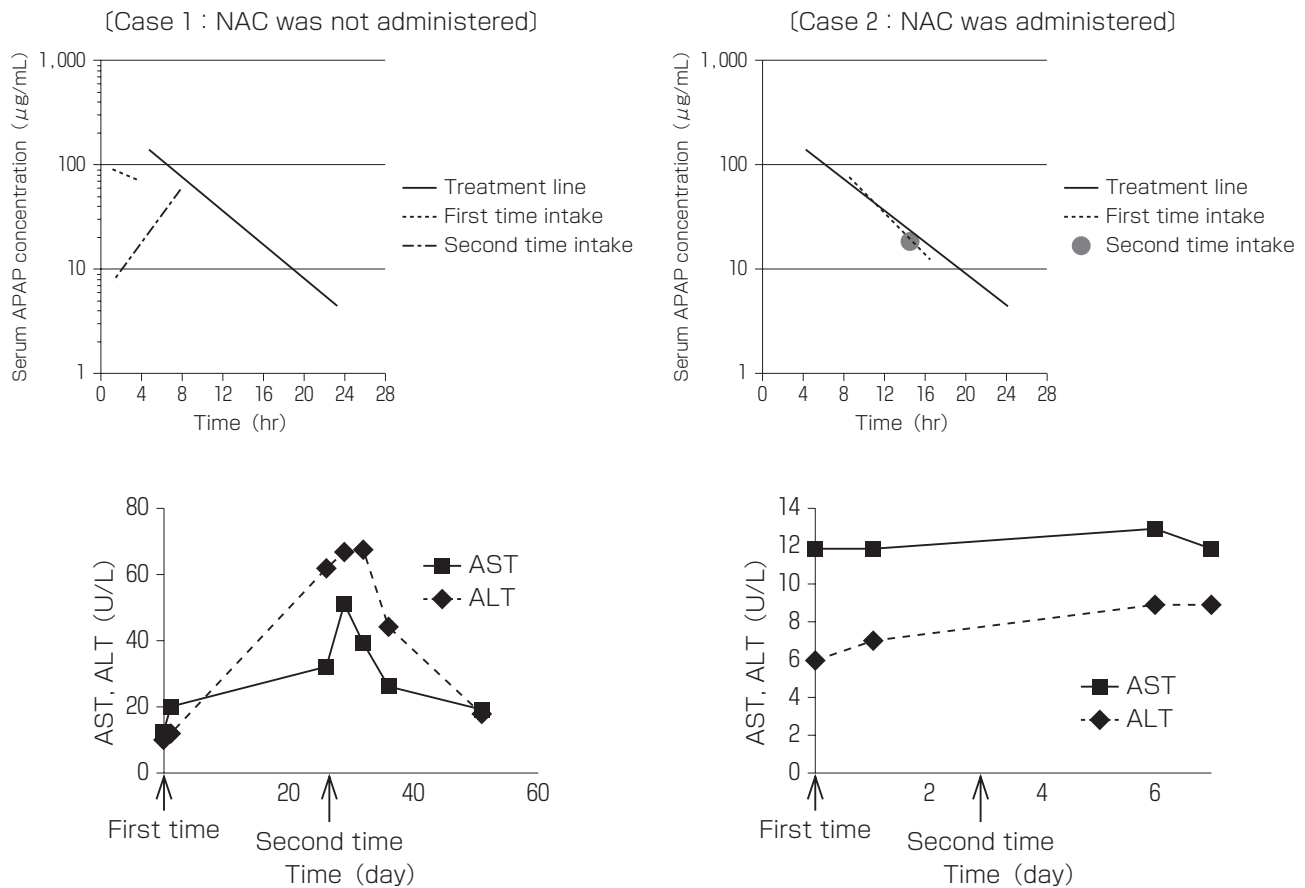


Fig. 4 Serum APAP concentration and liver function value

In the case in which NAC was not administered, the serum APAP concentration was close to the treatment line, but NAC was not administered. As a result, the AST and ALT values increased at second time

The case in which NAC was administered, serum APAP concentration was higher than the treatment line, and NAC was administered. As a result, hepatic abnormality did not occur

与指数を用いて判定すると、推定摂取量が 150 mg/kg 以下で NAC 投与指数も 1 未満であるもの、および推定摂取量が 150 mg/kg 以上で NAC 投与指数も 1 以上であるものは 22 症例中 18 症例 (82%) あり、ほとんどの症例で推定摂取量による判定と Rumack-Matthew のノモグラムによる判定が合致していることがわかる。しかし、推定摂取量が 150 mg/kg 以下で NAC 投与指数が 1 以上であるものが 1 症例あった。理由については、本論文の 1 例では申告量が少なかったことなどが考えられるが、詳細な理由を明らかにすることはできなかった。この症例では、推定摂取量のみから判断すると必要な NAC が投与されず、重篤な肝障害が発生していた可能性があると考えられ、血清中 APAP 濃度測定的重要性が示唆された。また、推定摂取量が 150 mg/kg 以上で NAC 投与指数が 1 未満の症例が 3 症例

あった。嘔吐により吸収量が低下した、申告量が多かったなどの理由が考えられる。

血清中 APAP 濃度が treatment line 以上になった症例では、いずれも NAC 投与がなされていた。いずれの症例においても重篤な肝障害は回避できており、適切な NAC 投与が功を奏したと考えられる。

APAP を経口摂取するとそのほとんどが肝臓でグルクロン酸抱合や硫酸抱合を受け代謝されるが、一部がチトクロム P450 酵素である CYP2E1 により、肝毒性に関与する N-acetyl-*p*-benzoquinonimine (NAPQI) に代謝される。NAPQI は肝臓でグルタチオン抱合を受け無毒化され、メルカプツール酸として尿中に排泄される。ただし、APAP を大量に摂取するとグルクロン酸や硫酸抱合は飽和となり NAPQI 生成が増加し、無毒化に関与するグルタチオンも枯渇し肝毒性が生じる。NAC はグルタチオ

ン前駆体であり、細胞内のグルタチオンの濃度を上昇させ NAPQI の無毒化に関わる。今回、症例数が少ないため信頼性は高くないと思われるが、APAP の半減期は NAC の投与により短くなる傾向になることがわかった。これは、APAP の代謝過程である NAPQI の代謝を促すことにより APAP の消失速度が増加したことによるものと考えられる。

APAP 摂取後 4 時間以内に血清中 APAP 濃度を測定すると、吸収が完了していないためその後血清中濃度が上昇することがあるといわれている⁵⁾。今回の検討でも 10 症例中 2 症例で濃度が上昇し、摂取 4 時間以降の血清中 APAP 濃度測定が必要であることが示唆され、医師への啓蒙が必要である。

APAP を 2 回続けて大量摂取し、NAC が投与されなかった症例と、投与された症例があった。NAC が投与されなかった症例では、NAC 投与指数がいずれも 1 未満であること、また胃洗浄中に血性の排泄を認めたことから判断して NAC は投与されなかった。その結果、軽度の肝機能検査値の上昇が認められた。NAC が投与された症例では NAC 投与指数が 1 回目摂取時 1 以上であったこと、また 2 回

続けての摂取であることから判断して 2 回とも NAC が投与された。NAC 投与指数は、NAC が投与された症例のほうが高かったが、NAC が投与されなかった症例でのみ肝機能検査値の上昇が認められた。Rumack-Matthew のノモグラムが適用できるのは、APAP を 1 回大量摂取することとの報告もあり⁵⁾、今回の結果と合致すると思われる。2 回連続 APAP 大量摂取時も適切な NAC 投与により肝機能障害を予防できることが示唆される。

【文 献】

- 1) (財)日本中毒情報センター：2009 年受信報告. 中毒研究 2010 ; 23 : 137-68.
- 2) 福本真理子：アセトアミノフェン中毒. 中毒研究 2003 ; 16 : 285-97.
- 3) Rumack BH, Matthew H : Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975 ; 55 : 871-6.
- 4) 高山真理子, 中嶋真理子, 藤沢真奈美, 他：急性アセトアミノフェン中毒患者の推定服用量と重症化の関係：新潟市民病院 39 症例の調査より. 日病薬誌 2005 ; 41 : 720-2.
- 5) 福本真理子：Rumack & Matthew のノモグラムの限界. 中毒研究 2010 ; 23 : 111-5.

要旨

アセトアミノフェン(以下、APAP)は、他の非ステロイド性鎮痛薬に比べ安全性が高いため医療用および一般用医薬品に使用されている。しかし、誰でも入手しやすいことから小児の誤飲や自殺企図による中毒が起りやすい。APAP は大量に摂取すると肝障害を引き起こし、3~4 日後に肝壊死に至る場合がある。そこで、通常は来院時の血清中 APAP 濃度を測定し、解毒剤である N-アセチルシステイン(以下、NAC)の投与の指標としている。

今回、APAP を大量摂取し、血清中 APAP 濃度を測定し

た症例を対象に、血清中 APAP 濃度と推定摂取量の関係、NAC 投与、肝障害、半減期などを検討した。その結果、推定摂取量のみから判断すると、適切な NAC 投与がなされていない可能性があった。また、APAP 摂取後 4 時間以内に血清中 APAP 濃度を測定しても、その後血清中濃度が上昇する症例が認められた。NAC 投与により、半減期が減少する傾向にあった。また、2 回続けて APAP を大量摂取した症例では、NAC 投与推奨値未満でも肝機能検査値に異常を認めた。