

症 例 報 告

リチウム中毒 10 症例の検討

梅澤 耕学, 山上 浩, 大淵 尚, 鱈口 清満
寺根 亜弥, 黒田 駿, 関根 一郎
湘南鎌倉総合病院救命救急センター

原稿受付日 2015年9月16日, 原稿受領日 2017年2月17日

Lithium poisoning : A case series of ten patients

Kogaku Umezawa, Hiroshi Yamagami, Hisashi Ofuchi, Kiyomitsu Fukaguchi, Aya Terane, Shun Kuroda, Ichiro Sekine
Shonan Kamakura General Hospital, Department of Emergency Medicine

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2017 ; 30 : 247-250)

We report the cases of 10 patients with acute lithium poisoning who were treated in our hospital in the past five years. Nine patients ingested 40 mg/kg or more of lithium carbonate, which is considered to lead to acute poisoning. The serum lithium level was greater than 4 mmol/L, which is said to be a lethal level, in two patients. Hemodialysis was performed in 5 patients, including the two cases with very high serum lithium level. The rebound phenomenon was observed after hemodialysis in 2 of the 5 patients ; both patients had taken lithium carbonate orally at a dose of 1,000 mg/day or higher.

For the treatment of acute lithium poisoning, patients who had taken lithium carbonate at a dose of 1,000 mg/day or higher might be treated with continuous hemodiafiltration, while patients who had taken lithium carbonate at a dose of less than 1,000 mg/day might be treated with hemodialysis.

Key words : lithium poisoning, hemodialysis, rebound phenomenon, continuous hemodiafiltration

はじめに

炭酸リチウムは双極性感情障害をはじめとした感情障害の治療に広く用いられているが、リチウム血中濃度の治療域が、0.6~1.2 mmol/L と非常に狭く、大量服用による急性中毒だけでなく慢性中毒の頻度も高い薬物である。リチウム中毒の症状は、消化器症状や中枢神経症状などで、重症例では昏睡、痙攣発作や致死性不整脈を起こすこともある。治療とし

ては輸液療法に加え、半減期が長く、蛋白に結合せず、分布容積が小さいことから血液浄化療法が有用である¹⁾。過去5年間で、10例のリチウム中毒を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

I 症 例

症例は中央値40歳(範囲27~53歳)で男性が4例、女性が6例の計10例である(**Table 1**)。Glasgow Coma Scale (GCS) 14以下の意識障害を呈していた

Table 1 Characteristics of 10 cases with acute lithium poisoning

Case	Age	Gender	GCS	Dose (mg)	Dose (mg/kg)	Usual dose (mg/day)	Concomitant overdose	Serum lithium (mmol/L)	Gastric lavage	Treatment	Rebound phenomenon	Prognosis	ICU days
1	49	F	15	16,000	258	1,000	○	4.95	×	HD	○	Recovery	0
2	27	M	13	12,000	154	600	○	0.94	○	fluid therapy	×	Recovery	0
3	40	M	14	10,400	179	200	○	-	×	fluid therapy	×	Recovery	0
4	34	F	14	7,000	140	800	×	2.76	×	fluid therapy	×	Recovery	1
5	40	M	12	24,000	397	800	○	5.49	×	HD	×	Recovery	6
6	53	M	7	2,300	32	300	○	0.40	×	HD	×	Recovery	4
7	35	F	6	12,000	171	800	○	0.43	×	fluid therapy	×	Recovery	0
8	32	F	6	9,200	167	400	○	2.61	×	HD	×	Recovery	5
9	51	F	15	20,000	<270	1,200	×	1.87	○	HD	○	Recovery	0
10	45	F	15	8,000	100	600	×	1.14	○	fluid therapy	×	Recovery	0

Nine patients ingested 40 mg/kg or more of lithium carbonate, which is considered to lead to acute poisoning. The serum lithium level was greater than 4 mmol/L, which is said to be lethal level, in two patients. Hemodialysis was performed in 5 patients, including the two cases with very high serum lithium level. The rebound phenomenon was observed after hemodialysis in 2 of the 5 patients : both patients had taken lithium carbonate orally at a dose of 1,000 mg/day or higher

GCS : Glasgow Coma Scale

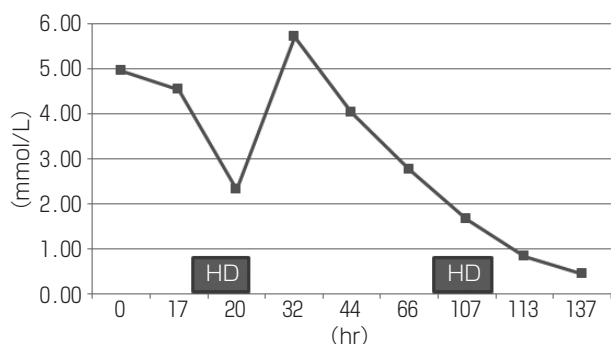


Fig. 1 Change in serum lithium levels of Case 1

The rebound phenomenon was observed after the first hemodialysis

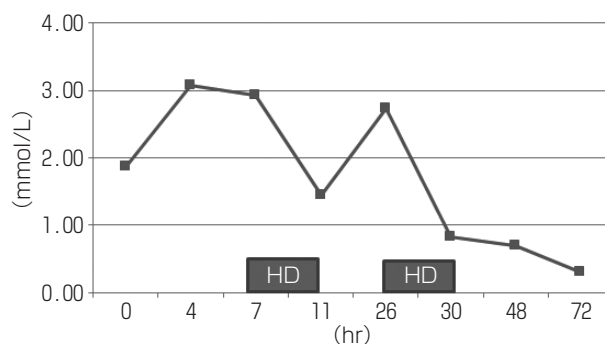


Fig. 2 Change in serum lithium levels of Case 9

The rebound phenomenon was observed after the first hemodialysis

のは7例, GCS 8以下の高度な意識障害を呈していたのは3例あった。炭酸リチウム単剤の服薬は3例で, その他は複数の薬剤を服薬していた。炭酸リチウムの服薬量は, 中央値 169 mg/kg (範囲 32~397 mg/kg) で, 9例が中毒域に達するとされる 40 mg/kg 以上の炭酸リチウムを服薬していた。来院時のリチウム血中濃度は, 中央値 1.87 mmol/L (範囲 0.40~5.49 mmol/L) で, 2例で致死濃度といわれる 4 mmol/L を超えていた。治療は血液透析(hemodialysis, 以下 HD)が5例, 輸液療法が5例であった。胃洗浄は3例で施行され, 活性炭投与は行われなかった。転帰はすべて良好であった。

HDを行った症例でリバウンド現象を認めたのは2例あった。症例1では(Fig. 1), 来院後17時間でHDを3時間施行しHD後にはリチウム血中濃度が2.32 mmol/Lまで下降したが, その12時間後

5.70 mmol/Lと再上昇を認め, 2回目のHDを行った。症例9では(Fig. 2), 来院後8時間でHDを3時間施行しHD後にはリチウム血中濃度が1.44 mmol/Lまで下降したが, その15時間後2.73 mmol/Lと再上昇を認め, 2回目のHDを行った。この2例はいずれも常用量が1,000 mg/dayを超えていた。

II 考 察

炭酸リチウムは治療域と中毒域が近く, 急性中毒や慢性中毒の頻度が比較的高い薬物である。リチウム中毒は, 炭酸リチウムを常用していない患者の過量服用による急性中毒(acute), 炭酸リチウム服薬中の過量服用による中毒(acute on chronic), 炭酸リチウムの増量や腎機能障害, 薬物相互作用などにより血中濃度が上昇する慢性中毒(chronic)に大別

される²⁾。今回の10症例はすべて acute on chronic と考えられた。急性中毒では、胃内リチウム濃度の上昇による嘔吐がまず生じ、中枢神経症状は出ないか、もしくは遅発性に発現することが多い。慢性中毒では体内のリチウム量が多いため、中枢神経症状とリチウム血中濃度がよく相関する。一般的に慢性中毒のほうが重症である。リチウム中毒の治療は、半減期が13~50時間と長く、蛋白に結合せず、分子量や分布容積が小さいことから血液浄化療法が有用であると考えられている。血液浄化療法による治療に際しては、細胞内コンパートメントから細胞外コンパートメントへの再分布によるリチウム血中濃度の再上昇によるリバウンド現象を認めることがあり注意が必要である¹⁾。活性炭の投与については、リチウムイオンを吸着しないので、他の薬物との複合中毒でなければ無効である。今回の10症例では投与されておらず、妥当な選択と考えられる。

血液浄化療法としては、ZimmermanによるHDの基準が有名で、①腎機能障害がある、②重度の中枢神経症状がある、③輸液療法に耐えられない、④リチウム血中濃度が4 mmol/L以上の急性中毒、もしくは2.5 mmol/L以上の慢性中毒、である。持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration, 以下CHDF) は、リチウムの除去やリバウンド現象の軽減で有用な可能性があるが、さらなる検討が必要としている³⁾。また Decker らも CHDF については、HD が行えないとき、もしくはHD後に行うのであれば有用であると指摘している⁴⁾。

国内の報告例では、山本らによる自験6症例の検討⁵⁾や遠山らによる自験10症例の検討⁶⁾で、CHDFは血中リチウム濃度を速やかに下げ、リバウンド現象も認めず、有用としている。しかしながら高橋らの報告⁷⁾のように、院内でリチウム血中濃度が測定できない場合、CHDFの終了時期に苦慮する場合があります、その導入については議論の余地がある。

今回の自験例10症例の検討では、血液浄化療法を施行した5例すべてがHDであった。今回の症例1~10のうち、症例1~8までは院内検査でリチウム血中濃度が測定できない期間であった。症例1, 5については、炭酸リチウムの服用量からHDを施

行している。症例6, 8については、ベンゾジアゼピン系薬物などとの複合中毒であるが、意識障害の遷延を認め、入院後にHDを行っている。症例9については、来院時のリチウム血中濃度は低かったが、入院後の血中濃度が3 mEq/Lを超えたため、服用量を考慮しHDを施行した。HD施行例のうち、2例はリバウンド現象を起こしている。この2例については、CHDFとするか、もしくはHD後にCHDFとしたほうが適切であった可能性は残るが、CHDF導入の基準がないためその判断は難しい。リバウンド現象を起こした2例は、常用量が1,000 mg/dayを超えており、常用量がCHDF導入適応の1つの可能性となることが示唆される。常用量が多ければ、体内リチウム量が多く、それだけ細胞内コンパートメントへ移行しているリチウムも多いと考えられるため、常用量でリバウンド現象の予測がつく可能性はあるが、これまでにそのような報告はなく、今後の症例集積が必要と考えられる。なお、病歴からは患者の内服に関するアドヒアランスや炭酸リチウムの投与期間については聴取されておらず、本症例報告の limitation として残る。

結 語

過去5年間で計10例の急性リチウム中毒を経験した。9例で中毒域に達するとされる40 mg/kg以上の炭酸リチウムを服薬し、リチウム血中濃度については、2例で致死濃度といわれる4 mmol/Lを超えていた。この2例を含む計5例で血液透析を施行した。5例中2例で血液透析後のリバウンド現象を認め、いずれも常用量が1,000 mg/dayを超えていた。急性リチウム中毒では、血液浄化療法が有用であるが、HDとするか、CHDFとするかの判断基準に常用量が参考になる可能性が示唆された。

〔利益相反〕

本稿のすべての著者に規定されたCOIはない。

【文 献】

- 1) 上條吉人：リチウム. 相馬一玄監, 臨床中毒学, 第1版, 医学書院, 東京, 2012, pp85-90.

- 2) Waring WS : Management of lithium toxicity. *Toxicol Rev* 2006 ; 25 : 221-30.
- 3) Zimmerman JL : Poisonings and overdoses in the intensive care unit : General and specific management issues. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : 2794-801.
- 4) Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, et al : Extracorporeal treatment for lithium poisoning : Systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 875-87.
- 5) 山本浩, 澤村淳, 向井信貴, 他 : 急性リチウム中毒の6症例の検討. *日集中医誌* 2013 ; 20 : 401-4.
- 6) 遠山泰崇, 佐藤雄己, 鈴木陽介, 他 : 急性リチウム中毒の10症例の検討. *医療薬学* 2015 ; 41 : 594-9.
- 7) 高橋哲也, 伊藤壯一, 郷内志郎 : 持続的血液透析終了時期の判断に苦慮したリチウム中毒の1例. *中毒研究* 2011 ; 24 : 42-5.

要旨

過去5年間で計10例の急性リチウム中毒を経験した。9例で中毒域に達するとされる40 mg/kg以上の炭酸リチウムを服薬し、リチウム血中濃度については、2例で致死濃度といわれる4 mmol/Lを超えていた。この2例を含む計5例で血液透析を施行した。5例中2例で血液透析後のリ

バウンド現象を認め、いずれも常用量が1,000 mg/dayを超えていた。急性リチウム中毒では、血液浄化療法が有用であるが、血液透析とするか、持続的血液濾過透析とするかの判断基準に常用量が参考になる可能性が示唆された。