

リチウム中毒

株式会社麻生 飯塚病院
総合診療科 坂井 正弘
監修 吉野 俊平

分野：腎臓

テーマ：疾患の臨床徴候、治療

症例 53歳女性

I.D.

高血圧症、躁うつ病、甲状腺機能低下症の既往がある58歳女性

現病歴

来院3日前から倦怠感、咽頭痛、咳嗽を自覚
来院当日に自宅で倒れているところを発見され、
救急搬送

既往歴

高血圧症、躁うつ病、甲状腺機能低下症

薬歴

炭酸リチウム、ロラゼパム、レボチロキシン
バルサルタン

最近の薬剤変更歴はない

生活歴

喫煙歴 20本/日(18歳から現在まで)

飲酒歴 日本酒2合/日(20歳から現在まで)

生活保護受給者

身体所見

JCS 1-3(幻聴や視線恐怖を訴える)、両上肢のミオクローヌスあり、その他明らかな異常はない

心電図

HR 87 bpm、整、ST-T変化はない

血液検査

血中リチウム濃度 3.3 mEq/l、BUN 32 mg/dl
Cre 1.1 mg/dl、肝機能異常なし、アンモニア正常
電解質異常なし、低血糖なし、甲状腺機能正常

髄液検査

細胞数の上昇なし

頭部CT

出血性病変やその他頭蓋内の占拠性病変なし

頭部MRI

急性期脳梗塞や脳実質の信号変化なし

まとめ

- ❖ 高血圧症、躁うつ病、甲状腺機能亢進症の既往がある58歳女性
- ❖ 来院3日前から**感冒症状**を自覚し、**意識障害**および両上肢の**ミオクローヌス**を呈して、救急搬送
- ❖ **血中リチウム濃度の上昇**と**腎機能の悪化**が見られる他は、血液検査、髄液検査、頭部CT/MRIで意識障害の原因なし
- ❖ **リチウム中毒**が疑われて入院

Clinical Question

**「血中リチウム濃度が3.3 mEq/l…
これで今ある症状は説明できるの？」**

そもそも、リチウム中毒の症状って…

リチウム中毒の分類

❖ リチウムの毒性には**急性**と**慢性**がある

* **急性**リチウム中毒

リチウム加療中ではない患者における誤薬や過量内服

* 長期内服患者における急性リチウム中毒

リチウム加療中の患者における誤薬や過量内服

* **慢性**リチウム中毒

リチウム加療中の患者におけるリチウム投与量の増量や腎機能低下に起因する中毒

リチウム中毒の臨床症状、合併症は？

Organ System	Acute Poisoning	Chronic Poisoning
Endocrine	None	Hypothyroidism
Gastrointestinal	Nausea, vomiting	Minimal
Heart	Prolonged QT interval, ST and T wave changes	Myocarditis
Hematologic	Leukocytosis	Aplastic anemia
Neurologic		
mild	Fine tremor, lightheadedness, weakness	Same
moderate	Apathy, drowsiness, hyperreflexia, muscle twitching, slurred speech, tinnitus	Same
severe	Choreoathetoid movements, clonus, coma, confusion, muscular irritability, seizures	Memory deficits, Parkinson's disease Pseudotumor cerebri, psychosis
Neuromuscular	Myopathy, peripheral neuropathy	Same
Renal	Urine concentrating defect	Chronic interstitial nephritis, nephrogenic diabetes insipidus, renal failure
Skin	None	Dermatitis, localized edema, ulcers

J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 666-674.

神経・精神症状にはあまり差はなく、

慢性では腎性尿崩症や腎機能障害、内分泌異常が

問題になってくると考えれば良さそう

急性リチウム中毒

❖ **不整脈、消化器症状、神経・精神症状が**
メインとなる

- 不整脈

QTcの延長や徐脈が報告されているものの、
致死的な不整脈をきたすことは稀

- 消化器症状

嘔気・嘔吐、下痢などの症状をきたすことがある

- 神経・精神症状

昏迷、失調、錯乱、興奮、振戦、ミオクローヌス
繊維束収縮、けいれんなど

リチウム中毒のリスクは？

- ❖ 長期にリチウムを摂取している患者で、中毒をきたすリスクとして下記が知られている

Anorexia

Cystic fibrosis

Decreased effective circulating volume
cirrhosis

congestive heart failure

nephrotic syndrome

Decreased dietary sodium intake

Diabetes insipidus

Diabetes mellitus

Gastroenteritis

Infections

Medications

angiotensin-converting enzyme inhibitors

cyclosporine

diuretics: loop diuretics and thiazides

nonsteroidal anti-inflammatory drugs

tetracycline

Overdose

Renal insufficiency

Schizophrenia

Surgery

Volume depletion

★ 感染症を契機にした脱水や、

ACE阻害薬やARB、

NSAIDsの使用に注意

慢性リチウム中毒についての補足①

- ❖ **腎性尿崩症**は長期にリチウムを摂取している患者の20～40%に合併しうる

Am J Kidney Dis. 1987; 10(5): 329.

Nat Rev Nephrol. 2009; 5(5): 270.

- ❖ **腎機能障害**はGFRの低下が0～5 ml/min/年程度の軽微なものとする報告もあれば、15年以上の長期投与群では末期腎不全に至った症例が増加したとする報告もある

Lancet. 1987; 10(5): 329.

Kidney Int. 2010; 77: 219-24.

慢性リチウム中毒についての補足②

- ❖ 甲状腺機能低下症は、約6倍の頻度で見られる
- ❖ 原発性副甲状腺機能亢進症合併の絶対リスクは、一般人口0.1%に比して、約10%とする報告がある

Lancet. 1987; 10(5): 329.

- ❖ リチウムを長期に投与する患者では、
1年に1回は少なくとも腎機能、TSH、血清カルシウム値を測定することが推奨されている

(内分泌疾患の家族歴がある患者では、より頻回なフォローアップが推奨されている)

Lancet. 1987; 10(5): 329.

National Institute for Health and Clinical Excellence. 2006: 1-31.

じゃあ、血中リチウム濃度と症状の関係は？

血中濃度と臨床症状、検査異常

- ❖ 治療域の血中リチウム濃度は
0.8~1.2 mEq/lとされる
Treat Guidel Med Lett. 2006; 4(46): 35.
- ❖ 急性では、血中リチウム濃度と臨床症状
検査異常との関連は乏しい
 - 血中濃度が治療域の患者が、嘔吐や徐脈など
重篤な臨床症状を合併した報告がある
Br Med J. 1978; 1(6116): 815.
Int J Clin Pharmacol Ther. 2011; 49(5): 336-8.
 - 4 mEq/l以上にも関わらず、無症候の患者もいた

血中濃度と臨床症状、検査異常

- ❖ **慢性**では、血中リチウム濃度と臨床症状、検査異常との関連があるとされる

Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1988;3(1):18.

- * **Mild (1.5~2.0 mEq/l)**

傾眠、振戦、筋力低下、嘔気・嘔吐、下痢

- * **Moderate (2.0~2.5 mEq/l)**

昏迷、興奮、構音障害、失調、ミオクローヌス、心電図変化

- * **Severe (>2.5 mEq/l)**

昏睡、けいれん、失神

J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 666-674.

血中濃度と臨床症状、検査異常

✿  では

* **Mild (1.5~2.5 mEq/l)**

振戦、構音障害、軽度の嗜眠

* **Moderate (2.5~3.5 mEq/l)**

重度の嗜眠、粗大な振戦、ミオクローヌス

* **Severe (>3.5 mEq/l)**

けいれん、非けいれん性てんかん重積

血中濃度と症状の現れ方には幅がある

ここで、もう1つのClinical Questionが

NEW

Clinical Question

「この患者さんでの治療は？」

リチウム中毒の治療

- ❖ 基本は輸液を含む**支持療法**

J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 666-674.

- ❖ 活性炭は無効

- ❖ 急性中毒ではポリエチレングリコール (日本ではニフレック®) が有効だとする報告はあるが、慢性中毒では無効

Am J Med. 1994; 97: 383-389.

- ❖ 症例によっては**血液浄化療法**の適応がある

そもそも、血液浄化療法の有効性は？

- ❖ 低分子であり、蛋白結合能が低いことから血液浄化療法の良い適応である

J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 666-674.

- ❖ 正常腎で10～40 ml/分程度のクリアランスだが、透析療法では70～170 ml/分程度のクリアランスが得られる

Am J Med. 1994; 97(4): 383.

- ❖ 4時間の透析療法で、1 mEq/l程度低下する

Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. 1997; p 1597.

血液浄化療法の適応

Protect oral airway if consciousness is impaired

Intravenous normal saline if volume depleted

Whole bowel irrigation with polyethylene glycol

Sodium polystyrene sulfonate

Hemodialysis

lithium level >6 mEq/L: any patient

lithium level >4 mEq/L: any patient on chronic lithium therapy

lithium level between 2.5 and 4 mEq/L: any patient with severe neurologic symptoms, renal insufficiency, or unstable hemodynamically or neurologically

lithium level <2.5 mEq/L: hemodialysis indicated only for patients with end-stage renal disease or patients whose lithium levels increase after admission or who fail to reach a lithium level below 1 mEq/L in 30 h

J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 666-674.

2.5~4 mEq/lでは、重度の神経症状、腎不全、不安定な血行動態や神経症状があれば透析療法を施行するとある

血液浄化療法の適応



◆ 血中リチウム濃度 > 4 mEq/l

透析療法を施行

◆ 血中リチウム濃度 > 2.5 mEq/l

重度のリチウム中毒症状（けいれん、昏睡など）

腎不全やその他リチウムの排泄遅延に関わる要因がある場合、非代償性心不全など大量輸液が困難な患者長期にリチウムを摂取している患者で透析療法を考慮

◆ 血中リチウム濃度 < 2.5 mEq/l

上記の濃度にも関わらず、中等度から重度のリチウム中毒症状がある場合は、中毒を専門とする医師と相談

本症例では…

- ❖ 血中リチウム濃度 < 4 mEq/l の症例では透析療法の適応はやや不明瞭
 - ❖ 本症例では、重度の神経症状はなく、入院後 1 ml/kg/hrの尿量が得られたことから腎臓内科と協議し、緊急の透析療法を施行しない方針とした
- ⇒ **輸液をしながら、様子を見ていれば良い？**
血中リチウム濃度のフォローアップは？

血中濃度モニタリング

- ❖ 血中濃度のピークは**即放性製剤では1～2時間後**
徐放性製剤では4～6時間後とされる
- ❖ 過量内服の症例では、ピークが12時間後となる
報告があり、注意が必要

J Clin Pharmacol. 1994; 34(4): 280.

Ann Pharmacother. 1996; 30(4): 356.

- ❖ 血中リチウム濃度はピーク値を確認するまでは
2～4時間ごとに測定を繰り返し、ピークを
むかえた後は、**6～12時間ごと**の測定が
望ましいとされる



その後…

- ❖ 本症例では、血中リチウム濃度は来院時をピークに低下し第3病日にはミオクローヌスは消失し、第6病日頃から幻聴や視線恐怖等の精神症状の改善が見られた
- ❖ 神経・精神症状の後遺症なく、退院

終わり

最後までありがとうございました