

薬物性肝障害

4. アセトアミノフェン中毒

ヒト経口中毒量は7.5g以上、致死量は25g。0.5g /回×20回分=10gですから、1回の処方
 中毒量に達してしまい、3回の処方では致死量に達します。

アセトアミノフェンの毒性発現機序は大学でも習っていると思いますが、治療方法の知識や、通常
 量でも飲酒患者などで発症しやすくなるという“臨床で必要とされる知識”まで内容を関連付け
 て習っていないと思いますので、考える力を高める知識として、作用機序を復習します。

作用機序

・アセトアミノフェンは代謝の過程でアセトアミノフェンの一部は、N-アセチルベンゾキノニンイミ
 ン (NAPQI ; N-acetyl-p-benzoquinone imine) になる。このNAPQIは、通常は肝細胞中のグル
 タチオンによって解毒されるが、大量のアセトアミノフェンが体内にはいるとグルタチオンが枯
 渇し、NAPQIが蓄積し、タンパクと結合して肝細胞の壊死を起こす。

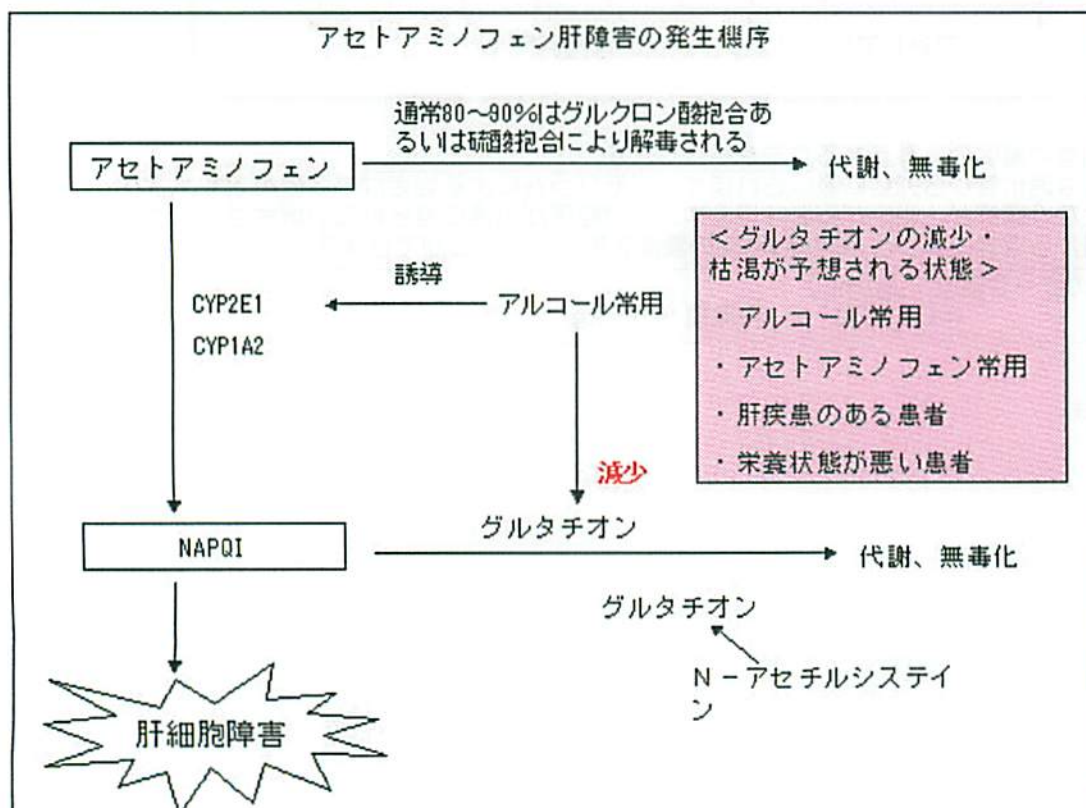
・グルタチオンの枯渇は飲酒常習者でも起こりうる。飲酒常習者は通常量でも肝障害の発症リスク
 が高まることが考えられるということ。米国では平成10年10月、アセトアミノフェン製剤について
 は、肝障害発現の危険性から、包装に毎日3杯以上の飲酒者は服用の是非を医師に相談する旨記載する
 ことになりました(米国におけるアセトアミノフェンの上限は、日本の1.5gより多い4gです)。

・アルコールを飲み続けると、
 酵素CYP2E1が誘導されて、代謝物のNAPQIが増える
 グルタチオンを減少させる

よって、肝障害発現リスクが高まる。

・グルタチオンの減少・枯渇は、アセトアミノフェンの常用、肝疾患のある患者、栄養状態が悪い
 患者でも起こりえます。

・リファンピシン、テグレートなどの酵素誘導する薬剤との併用で、NAPQIへの代謝が促進さ
 れ、肝障害発現のリスクを高めることも考えられます。



□解毒方法（予防）

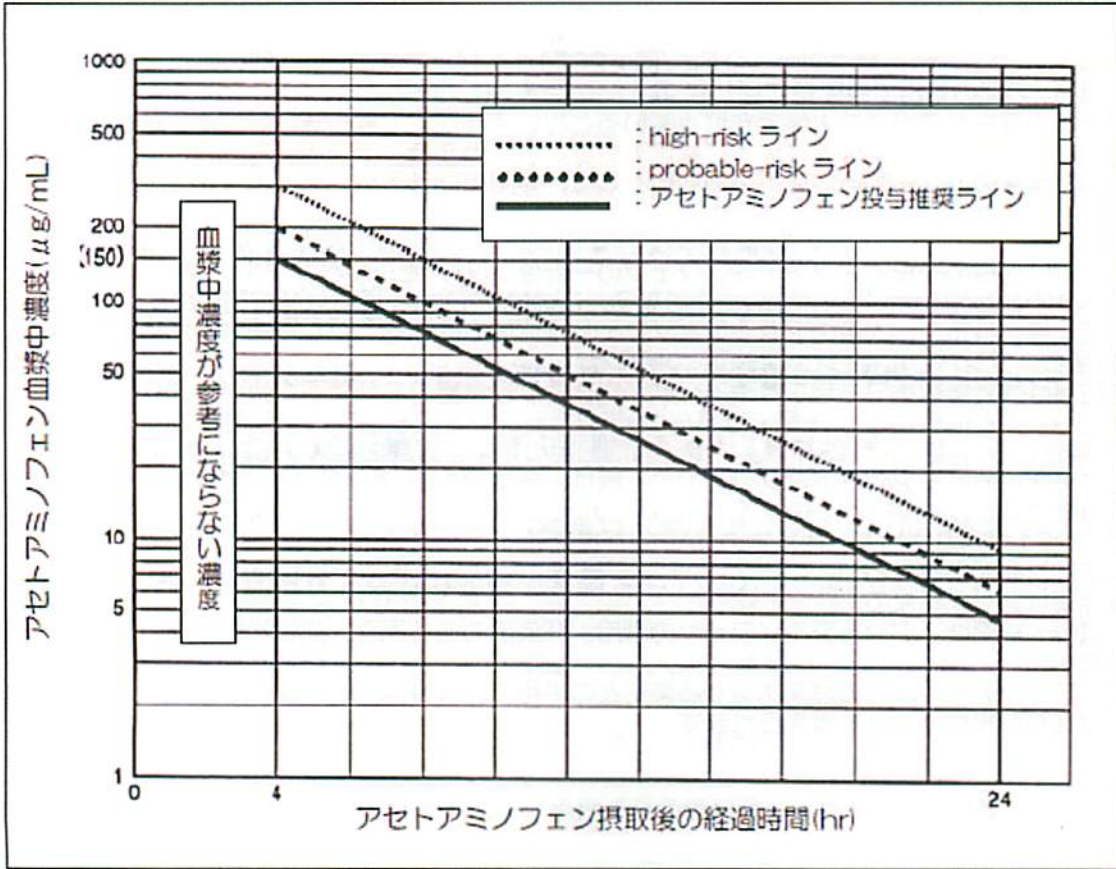
・アセトアミノフェンの大量摂取時による肝障害の**予防**には、「アセチルシステイン内用液」を使用します。平成14年に承認されました。

・細胞内に吸収されにくいグルタチオンの代わりに、細胞内に吸収されやすいグルタチオン前駆物質である**N-アセチルシステイン**を投与し、NAPQIの代謝を促進し、解毒します。

・アセトアミノフェンによる肝障害の発生と血清中アセトアミノフェン濃度とは密接な関係があり、血漿中アセトアミノフェン濃度が検出できれば肝障害の危険性を予知できます。

・アセトアミノフェン摂取後の経過時間と、血漿中濃度から、「アセチルシステイン内用液」の投与が有効かどうか判断します。Rumack-Matthew(リューマック・マシュー)のノモグラムというのがあります。

・摂取後4時間までは血漿中濃度がピークに達していないため使用できません。N-アセチルシステイン投与の推奨ラインは、4時間後の血漿中濃度が、150 μ g/mlの点と、24時間後の5 μ g/mlの点を結んだラインです。このラインより上の血漿中濃度の場合は、本剤の投与が有効とされています。24~48時間を過ぎてしまうと有効性は期待できないと言われています。



★推定摂取量から血漿中濃度の概算をする方法を紹介します。

アセトアミノフェンは消化管から完全に吸収されます。ノモグラムによる判定は摂取後4時間以降の血漿中濃度が目安となりますが、測定が困難な場合や、測定結果が迅速に得られない場合は、患者の体重と推定摂取量から次式により、摂取後4時間の濃度を推定することができます。

$$C_p \text{ (摂取後4時間のピーク濃度: } \mu\text{g/mL)} = 0.59 \times \text{摂取量 (mg/kg)}$$