

第4回

意識障害を呈した急性腎不全の1例

▶ 国立国際医療センター戸山病院 内科カンファレンスから

舛本祥一, 井上 剛, 日ノ下文彦

IRYO Vol. 63 No. 9 (583-588) 2009

キーワード：リチウム中毒, 意識障害, 急性腎不全

Key Words : lithium intoxication, consciousness disorder, acute renal failure

2009年7月23日に行われた国立国際医療センター戸山病院の内科 clinical conference の記録です。

司会：膠原病科医長 伊藤健司

参加者：研修医, レジデントなど約20名

日, コニール 8 mg/日, メデット 500 mg/日, リーマス 600 mg/日

入院時現症：身長157cm, 体重61kg, 体温35.2℃, 血圧91/45mmHg, 脈拍51/分, 整, SpO₂ 92% (r/a)

症例呈示

症例：73歳女性

主訴：意識障害

現病歴：2007年10月より躁うつ病に対して投薬治療を受けていた。2008年11月頃より、見当識障害、手指振戦などの症状が出現。12月に頭部MRIを撮影されたが、異常所見はみられず経過観察とされた。1月に入り嘔吐・下痢が出現。食事も摂れず、意思疎通も困難な状態となったため、1月中旬に精神科へ医療保護入院となった。

既往歴：高血圧症, 2型糖尿病, 躁うつ病, B型肝炎

家族歴：特記事項なし

内服薬：フルイトラン 2 mg/日, プロプレス 8 mg/

意識レベル：JCS I-3, GCS14 (E4 V4 M6)

四肢の振戦を認める。深部腱反射亢進
眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし
口腔内発赤なし, 扁桃腫大なし, リンパ節腫脹なし

呼吸音：右下肺呼吸音低下

心音：雑音なし

腹部：平坦軟, 腸音正常, 圧痛なし, 肝・脾触知せず

下腿浮腫：なし

司会

質問や確認事項はありませんか？ それでは自分が当直のときにこういう患者さんが来たらどうしますか？ 何を考えてどういう検査をすすめますか？

研修医 1

胸部写真をとります。

国立国際医療センター戸山病院 腎臓内科

別刷請求先：有岡宏子 国立国際医療センター戸山病院 総合診療部 〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
(平成21年8月31日受付, 平成21年9月18日受理)

A Case of Lithium Intoxication with Acute Renal Failure

Shoichi Masumoto, Tsuyoshi Inoue and Fumihiko Hinoshita, International Medical Center of Japan

司会

なぜ？ この患者さんの problem はなんでしょうか？

研修医 1

一番目の問題点として意識障害があがります。

司会

数カ月の経過で続く比較的長い意識障害ということですね。それではこういう患者さんを目の前にして何を考え何をしますか？ 意識障害の鑑別を考えてみましょう。

研修医 2

四肢の浮腫はありますか？

担当者

ありません。

司会

それは何を考えての質問ですか？

研修医 2

甲状腺機能低下症を考えました。意識障害の鑑別として代謝性疾患を考えます。

司会

代謝性疾患ですね。それではそれ以外の鑑別をあげていきましょう。

研修医 2

脳血管疾患もあがります。

司会

教科書的な鑑別診断を形式的に並べて考えて、そのなかでこの患者さんに当てはまるものは何かという風に考えていくことが大事かと思います。

研修医 3

糖尿病、とくに高血糖、ケトアシドーシスなども鑑別にあがると思います。

司会

代謝性ですね。

研修医 3

アルコールや尿毒症もあがります。

司会

この患者さんは腎不全はありますか？ その判断のために検査値も必要になりますね。代謝性疾患以外の鑑別はどうでしょうか？

研修医 4

薬剤性もあると思います。

司会

そうですね。そのように考えていくと感染や悪性新生物もあがってきますね。その辺りをふまえて鑑別を進めていきましょう。

担当者

この患者さんはうつ病のため精神科に通院中だったので始めは精神科に入院することになりました。検査値は表 1, 2 のとおりです。

担当者

白血球は $17,470/\text{mm}^3$ 。肝機能異常は以前より認められていて大きく変わりありません。BUN 144.8mg/dl, Cr 5.93mg/dl, UA 11.8mg/dl と上昇を認めます。血糖は159mg/dl, CRP は0.06mg/dl, アンモニアは $35\ \mu\text{g}/\text{dl}$ と正常でした。

司会

腎機能障害はありそうですね。ここで大切なことは異常値をみたら必ず前値と比較することです。どのくらいの期間で異常になってきたかを知ること、時間経過を追うということが大事ですので前値と比較することを習慣づけるようにしましょう。

担当者

FT₃, FT₄, TSH などの甲状腺機能は正常、血液ガス所見は pH 正常でしたがアニオンギャップが増大し、代謝性アシドーシスを示唆する所見です。心電図では HR 40/分と徐脈を示し、胸部レ線では CTR 57%と拡大を認めましたが外来時と比べて大きな変化はありませんでした。

司会

それでは腎不全がありそうですがこれに対するアプローチはどのようにしますか？

研修医 5

BUN/Cr はいつから悪いかを調べます。

司会

腎不全をみたらどういうことを考えますか？ どのように区別しますか？

研修医 5

腎性、腎前性、腎後性の区別をします。この患者さんでは著明な脱水はなさそうに思いますが。

司会

確か、この患者さんは高血圧に対して利尿剤を服用していますね。尿所見では大きな異常がないというのも一つのヒントでしょうか。腎後性の鑑別点として尿量もチェックしたいところですね。それでは腎性だとしたら何を考えますか？

研修医 6

薬剤性尿細管障害や慢性糸球体腎炎等を考えます。

表1 入院時検査所見-1

血液所見			生化学所見		
WBC	17470	/μl	Alb	3.9	g/dl
RBC	408×10 ⁴	/μl	T-bil	0.6	mg/dl
Hb	13.1	g/dl	AST	24	IU/l
Ht	37.2	%	ALT	60	IU/l
MCV	91.2	fl	LDH	189	IU/l
MCH	32.1	pg	ALP	552	IU/l
MCHC	35.2	%	γGTP	129	IU/l
Plt	17.5	/μl	BUN	144.8	mg/dl
白血球分画			Cr	5.93	mg/dl
Neutro	84.1	%	UA	11.8	mg/dl
Lymph	10.6	%	Na	146	mEq/l
Mono	2.5	%	K	2.9	mEq/l
Eosino	2.7	%	Cl	108	mEq/l
Baso	0.1	%	Ca	10.2	mg/dl
			P	7.2	mg/dl
			Glu	159	mg/dl
			CRP	0.06	mg/dl
			アンモニア	35	μg/dl

表2 入院時検査所見-2

免疫所見			血液ガス所見 (動脈血, r/a)			尿所見	
IgG	984.8	mg/dl	pH	7.330		pH	5.0
IgA	363.6	mg/dl	PCO ₂	29.3	mmHg	SG	1.020
IgM	71.9	mg/dl	PO	100.3	mmHg	Prot	1+
C3	88.1	mg/dl	HCO ₂	15.3	mmol/L	Glu	-
C4	26.4	mg/dl	BE	-8.8	mmol/L	ケトン体	+/-
抗核抗体	-		AG	23		OB	-
抗dsDNA抗体	-					Uro	0.1
P-ANCA	<1.3	U/ml				Bil	-
C-ANCA	<1.3	U/ml					

ECG所見：HR 40/分，整，T波平坦化

胸部レントゲン写真：CTR 57%，肺野clear

頭部MRI：異常所見なし

脳波所見：θ波をベースとした徐波化を認める

司会

尿所見ではあまり異常がないようで慢性糸球体腎炎などは考えにくいでしょうか？病歴から薬剤の影響も考えた方がよさそうですね。トランキライザーの多くは尿閉から腎後性腎不全というパターンも結構ありますね。

それでは意識障害の原因の考察にいきましょうか。他に何か必要な検査はありますか？腎不全による意識障害でいいのでしょうか？

研修医 7

BUN, Cr, UAが高値であることから腎不全によるものも考えられると思います。躁うつ病でリーマスを服用していることも関係あるかもしれません。

司会

それでは次にどんな検査をしますか？

研修医 7

...

担当者

2008年までは腎機能は正常でした。超音波検査で明らかな異常を認めていないことから腎後性は否定的と考えました。腎不全ではまず腎後性のものを否定すべきです。この患者さんの場合にはFENa (fractional sodium excretion) 0.19という値より腎前性が疑われました。意識障害の原因としては腎機能障害のあることより、リチウム濃度を測定したところ2.90mEq/l (正常値0.5-1.5mEq/l) と高値であり、リチウム中毒が疑われました (表3)。

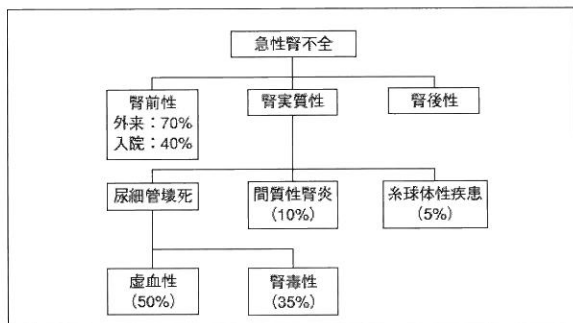
表3 腎不全の鑑別¹⁾

1) 慢性腎不全との鑑別

既往歴, 過去のCr値, 腎サイズ, 貧血の有無など

2) 急性腎不全の原因の鑑別

- i 腎後性を否定
- ii 腎性か腎前性か



経過より急性腎不全が疑われた場合、超音波などで腎後性を否定したら腎性か腎前性かということになるわけですが、この患者さんの場合、うつの状態が悪く、経口摂取も減っていたことより結構脱水はひどい状態であったことが考えられます。尿所見は異常ないことより RPGN (Rapidly Progressive Glomerulonephritis: 急性進行性糸球体性腎炎) などの腎性のものは否定的と思われます。透析をするかしないかという判断ですが、導入の基準が示されています。腎前性では補液で様子を見ていいこともあります。尿毒症を呈している場合や薬物中毒、とくにリチウムは透析での除去率がいいのでそういう場合には積極的に透析導入となります (表4)。

経過を示します (図1)。血液透析を3回施行しまして、尿量も増え、血中リチウム濃度も低下してきました。同時に意識障害も改善してきました。透析により血中リチウム濃度は著明に低下しますが、その後は体内のリチウムの再分布という現象がおき

表4 透析をする?しない?

緊急透析が必要な状況は簡単にAIUEOと覚える	日本腎臓内科学会の急性腎不全における血液透析導入の基準
A→acidosis I→intoxication U→uremia E→electrolyte O→overload	<ul style="list-style-type: none"> ・急性腎不全単独の場合 1. 脳症、出血傾向、肺水腫の出現 2. 乏尿、無尿期間3日 3. 1日2kg以上の体重増加 4. 血清K値6mEq/l以上 5. HCO₃⁻ 15mEq/l 以下 6. 血清クレアチニン値7mg/dl以上 7. BUN80mg/dl以上

・多臓器不全 (MOF) における急性腎不全の場合十分な利尿が得られない場合

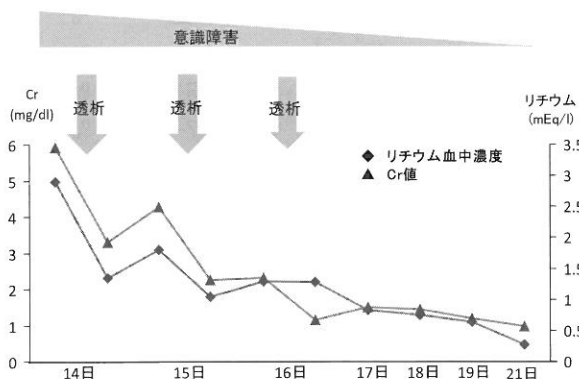


図1 経過

て次回の透析直前には一時的血中濃度が上がっています。これはrebound現象といわれます。この患者さんは10日ほどで退院の運びとなりました。

考察をします。このケースでは意識障害の原因はリチウム中毒と尿毒症と考えられます。急性腎不全の原因は脱水による腎前性の要素が強いと考えました。このようにみていくと1月初旬にあった嘔吐と下痢はすでに存在したリチウム中毒の症状であった可能性もあります。

司会

何か質問、ありますか?

研修医 8

白血球の推移はどうでしたか?

担当者

その後は正常化しました。感染のフォーカス検索については血液培養でも陰性、CTなどの画像診断でも異常を認めませんでした。またCRPも陰性です。リチウム中毒では白血球増多を認めるといわれています。

司会

HbやHtはどうでしたか?

担当者

普段からHbは12-13 g/dlくらいでしたので脱水

表5 Lithium intoxication²⁾

分子量	7 daltons
至適血中濃度	0.5~1.5mEq/l 治療域と中毒域が近いため要注意
分布容積	0.6 l /kg
bioavailability	>95%
蛋白結合率	<10%
排泄経路	90%以上が腎から尿中へ排泄（糸球体で濾過されたりチウムは80%が近位尿細管から再吸収される。

表6 Lithium intoxication²⁾

<リチウム中毒のリスク因子>

高齢，糖尿病，脱水，腎機能障害，感染，心不全，利尿剤・NSAIDs・ACE阻害薬などの服用

<リチウム中毒の症状>

神経系：振戦，傾眠，痙攣，腱反射亢進
 消化器系：嘔吐，下痢，多飲・多尿，口渴
 循環器系：血圧低下，徐脈，QT延長，ST-T変化
 腎：尿濃縮力障害（AQP2の発現抑制），急性腎不全（急性尿細管壊死），長期投与症例における間質性腎炎
 その他：易疲労感，白血球増多，甲状腺機能低下など

はあったと思います。

司会

やはり前後の比較は大事ですね。薬剤ということをはっきりしないケースの場合は頭部CTなどの画像診断や髄液検査なども行われるべきでしょう。

担当者：（表5，6を示して）

リチウム中毒について話します。有効血中濃度は0.5-1.5 mEq/lで治療域と中毒域に近いという特徴があります。1.0 mEq/lを超えると副作用が出やすいといわれます。Vd（Volume of deviation：分布容積）が0.6 l/kgで蛋白結合率も10%以下ということから水溶性の特徴を持つ物質といえます。排泄は90%以上が尿中で近位尿細管から再吸収されますが，一価の陽イオンということでNaと同じ動きをします。

司会

糖尿病はなぜリスクになりますか？

担当者

詳細はわかりませんが，腎機能とは独立したファ

クターかと思っています。

こうみるとこの患者さんの場合リスクファクターは多かったと思います。それからリチウムの血中濃度が測られていなかったのは問題かと思っています。経過の初期にみられた振戦は重要な症状だったかもしれませんが。また低血圧に対し初期にドパミンを投与しましたがまったく効果はみられませんでした。またリチウムによる急性尿細管壊死などは少ないといわれています。

治療は浣腸，排泄促進のための補液やラシックスが第一基準選択となります。透析開始の判断は8-10時間以内になされるべきです（表7）。

血液浄化療法についてのまとめです（表8，9）。

司会

追加やコメントはありませんか？

今回はリチウムでしたがいろいろな薬剤に注意が必要です。膠原病科ではリウマトレックス（MTX）が問題です。発熱や骨髄抑制，間質性肺炎などをおこしますが，腎不全患者では高率になります。とく

表7 リチウム中毒の治療

正常腎機能者でのリチウムクリアランス：10-40 ml/min

- 1) ただちにリチウムの投与を中止
- 2) リチウム吸収の抑制
ポリエチレングリコールによる浣腸
- 3) 排泄の促進および尿量の確保
脱水の場合は生理食塩水の輸液
場合により利尿薬の使用
血液透析開始の判断は入院後8-12時間以内に判断

リチウム中毒での透析適応

- ・リチウム濃度 > 4 mEq/l → 絶対適応
- ・リチウム濃度 2.5-4 mEq/l → 重症な神経徴候, 腎不全, 循環動態が不安定な症例
- ・リチウム濃度 < 2.5 mEq/l → 末期腎不全患者

*透析後, 間質から血中へリチウムが移行し, 血中リチウム濃度が上昇するリバウンド現象がおこるので注意が必要である。

表8 薬物中毒における血液浄化療法の適応³⁾

- a) 分子量が比較的小さい
- b) 分布容積 (Vd) が比較的小さい
- c) 血漿蛋白結合率が低い
- d) 脂溶性が低く, 水溶性が高い
- e) 透析膜を容易に通過する

HD, DHPの効果が高いもの:
テオフィリン, エチレングリコール, エタノール, メタノールなど

HD, DHPの効果が低いもの:
バルビツール系, ベンゾジアゼピン系, 抗てんかん薬, 抗うつ薬, アセトアミノフェン, ジギタリスなど

に腎排泄の薬剤を使う高齢者, 利尿剤を使用しているケース, 感染がある場合, 等は注意していきましょう。

それでは本日の内科CCを終わります。

表9 中毒における血液浄化療法の適応

1. 他の標準治療を含む十分な治療を行ったにもかかわらず, 全身状態が進行性に悪化する場合
2. 呼吸抑制, 低体温, 低血圧など, 脳幹機能の低下がみられる場合
3. 昏睡が遷延し, 肺炎・敗血症など昏睡に合併した症状がみられるとき
4. 起因为薬剤の代謝に影響を与えるような重篤な臓器障害が存在する場合. この場合, 基礎疾患としてこのような臓器障害があったのか, 中毒原因物質によっておこったかを問わない.
5. 中毒起因为物質の代謝産物が, 起因为物質と同等あるいはそれ以上の毒性を持つ場合
6. 起因为物質が遅発性の障害をおこす可能性のある場合

日本中毒学会ホームページ (<http://jsct.umin.jp/>) より抜粋

[文献]

- 1) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Eng J Med 1996; 334: 1448-60.
- 2) Richard T, Sands JM. Lithium intoxication. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 666-74
- 3) 島田二郎. 薬物中毒. 腎と透析 2008; 65 増刊号: 517-22