

(案)

令和3年10月15日
第13回重篤副作用総合対策検討会
資料2-27

重篤副作用疾患別対応マニュアル

リチウム中毒

令和3年3月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本臨床精神神経薬理学会マニュアル作成委員会（改訂）

堀 輝	産業医科大学医学部精神医学教室 講師
嶽北 佳輝	関西医科大学総合医療センター精神神経科病院准教授
高江洲義和	琉球大学医学部精神病態医学講座 准教授
竹内 啓善	慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 専任講師
冨田 哲	弘前大学医学部附属病院神経科精神科 講師
三浦 至	福島県立医科大学神経精神医学講座 准教授
石井 啓義	大分大学医学部精神神経医学講座 准教授
香月 あすか	産業医科大学医学部精神医学教室 学内講師
仁王 進太郎	東京都済生会中央病院精神科（心療科） 医長
堀越 翔	ほりこし心身クリニック 院長

（敬称略）

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長

矢野 良一 大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター
教授

若林 進 杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学名誉教授

新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長

※五十嵐 隆 国立成育医療研究センター理事長

犬伏 由利子 一般財団法人消費科学センター理事

薄井 紀子 東京慈恵会医科大学教授

笠原 忠 自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授

川名 三知代 公益社団法人日本薬剤師会理事

木村 健二郎 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院
院長

城守 国斗 公益社団法人日本医師会 常任理事

黒岩 義之 財務省診療所健康管理医／横浜市大名誉教授

齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長

多賀谷 悦子 東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野
教授・基幹分野長

滝川 一 帝京大学医療技術学部学部長

西谷 敏彦 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会
副部会長

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役

森田 寛 お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

リチウム中毒

英語名 : Lithium toxicity

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

リチウム中毒は、炭酸リチウムを内服中、あるいは過量に服用した時に起こることがあり、これを防ぐためには定期的な血中濃度測定が重要です。炭酸リチウムを服用していて以下のような症状が出た場合は、自己判断で中止したり放置したりせずに、医師、薬剤師に連絡し、すみやかに受診してください。

「手が震える」、「意識がぼんやりする」、「眠くなる」、「めまいがする」、「言葉が出にくくなる」、「吐き気がする」、「下痢をする」、「食欲がなくなる」、「口が渇く」、「お腹が痛くなる」

1. リチウム中毒とは

リチウム中毒とは、リチウムという薬が体に取り込まれたことによって身体や精神に何かしらの毒性や有害な症状を及ぼしている状態をさします。

炭酸リチウムは、主に双極性感情障害（躁うつ病）の治療に用いられますが、有効な血中濃度はおよそ 0.6~1.2mEq/L と狭く¹⁾、その濃度を超えた場合にリチウム中毒になる可能性があります。しかし、低い濃度でも中毒症状が出る場合や、逆に高い濃度でも症状が出ない場合もあるため、中毒量は個人や状態によっても異なります。リチウム中毒になると、消化器症状（吐き気や嘔吐、下痢、お腹が痛い、食欲がなくなるなど）、神経・精神症状（手が震える、意識がぼんやりする、眠くなる、めまいがする、言葉が出にくいなど）や循環器症状（脈が遅くなる、脈が不規則になるなど）などの症状が見られることがあります。重症化すると、昏睡（意識がなくなり、痛みなどの刺激に反応しなくなる）や腎不全（腎臓の機能が低下する）などの重篤な合併症を来し、生命の危険につながったり後遺症を残したりする可能性があります。そのため、炭酸リチウムを使用するにあたりいくつか注意が必要です。

まずは、定期的な採血（用量が変わらない時は2~3か月に1回をめどに行うことが推奨されています）により血中リチウム濃度測定を行い有効濃度に入っていることを確認する必要があります。次に、腎機能が低下している時、食事・水分の摂取不足に伴う脱水や非ステロイド性消炎鎮痛剤（ロキソプロフェンナトリウム水和物など）、ACE阻害薬（エナラプリルマレイン酸塩など）、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤（ロサルタンカリウムなど）などの降圧薬や利尿剤（チアジド系利尿剤やループ利尿剤など）の内服はリチウム濃度を上昇させ中

毒を引き起こしやすくするので注意が必要です²⁾。血中濃度が有効濃度を超えている場合は主治医と相談し減量・休薬を検討しましょう。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「手が震える」、「意識がぼんやりする」、「眠くなる」、「めまいがする」、「言葉が出にくくなる」（これらが神経や精神の症状です）、「吐き気がする」、「下痢をする」、「食欲がなくなる」、「口が渇く」、「お腹が痛くなる」（これらが胃腸の症状です）などが特に複数見られた場合には、ただちに医師や薬剤師に連絡してください。

症状が現れる時期としては2つあります。1つ目は急性（急性-慢性）リチウム中毒と言って、多くはすでに炭酸リチウムを服用している患者さんが、自分を傷つけたり、自殺しようとしたりして炭酸リチウムを過量服薬してしまったとき、誤って炭酸リチウムを多量に服用してしまったとき、嘔吐、下痢、発熱などによる脱水となったときが考えられます。2つ目は慢性リチウム中毒と言って、炭酸リチウムを常用している患者さんで、用量を増やした、腎臓の機能が弱ってきた、炭酸リチウムと飲み合わせの悪い薬（表1）を飲んだときが考えられます。

医師の診察や血液検査などを受けてリチウム中毒と診断されると、炭酸リチウム服用を中止し、点滴をするなどの治療をします。症状が重いときには、入院や血液透析が必要になる場合があります。



・手のしびれ



・吐き気・下痢



・意識障害



表1 リチウムと飲み合わせの悪い主な薬⁽³⁾より作表)

どのような薬か	薬の種類の特用語	薬の名前 一般名(商品名)
痛み止め	非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)	ロキソプロフェンナトリウム水和物(ロキソニン)、アスピリン(バファリン)、セレコキシブ(セレコックス)、ジクロフェナクナトリウム(ボルタレン)、ナプロキセン(ナイキサン)など
尿の量を増やして、体のむくみをとる薬	利尿剤(サイアザイド系、ループ利尿薬、利尿作用のあるサプリメントなど)	トリクロルメチアジド(フルイトラン)、ヒドロクロチアジド(ダイクロトライド)、インダパミド(ナトリックス)、トリパミド(ノルモナール)、メフルシド(バイカロン)など フロセミド(ラシックス)、トラセミド(ルブラック)、ブメタニド(ルネトロン)、アゾセミド(ダイアート)など

血圧を下げる、心臓と腎臓を守る薬	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB） アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬Ⅱ	ロサルタンカリウム（コザール）、カンデサルタン シレキセチル（アタカンド）、エプロサルタン（テベテン）、イルベサルタン（アバプロ）、テルミサルタン（ミカルディス）、バルサルタン（ディオバン）など テモカプリル塩酸塩（エースコール）、イミダプリル塩酸塩（タナトリル）、エナラプリルマレイン酸塩（レニベース）、ペリンドプリルエルブミン（コバシル）など
抗菌薬	抗菌薬、抗原虫薬の1つ	メトロニダゾール（フラジール）
腎臓に悪い薬	その他の腎機能障害を起こす薬剤	医師や薬剤師と相談してください

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 症状の発現時期

リチウム中毒には急性中毒と慢性中毒があるが、急性中毒の多くは、炭酸リチウム内服を継続中に過量服薬や誤用などにより急性中毒を来した急性-慢性 (acute on chronic) 中毒である。急性リチウム中毒の発現時期は、多くはすでに炭酸リチウム服用している患者が自傷行為や自殺企図として過量服薬したとき、誤って多量に内服したとき (急性-慢性)、嘔吐、下痢、発熱などによる脱水が考えられる。慢性リチウム中毒の発現時期は、炭酸リチウムの用量を増やしたとき、腎機能障害となったとき、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)、利尿剤、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、メトロニダゾールなどを併用したときが考えられる。

(2) 疑う症状

急性、急性-慢性リチウム中毒では、初期には無症状のこともあるが、嘔気、下痢、食欲不振、口渇、腹痛などの消化器症状を認める。急性、急性-慢性、慢性ともに共通して振戦、めまい、眼振、筋脱力、不明瞭言語、脱水、低 Na 血症を認める。また、慢性リチウム中毒では上記に加えて、初期には発語の鈍化や軽度の傾眠から症状が出現することがある。

(3) 血中濃度

リチウムは血中濃度の治療域と中毒域が隣接している薬剤であり、注意が必要である。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) からは⁴⁾、投与初期または用量を増量したときには、維持量が決まるまで1週間に1回をめぐりに血中濃度測定をすること、また、維持量投与中は2-3ヵ月に1回をめぐりに血中濃度を測定することが推奨されている。適切な血中リチウム濃度測定が実施されずに重篤なりチ

ウム中毒に至った場合には、基本的に医薬品副作用被害救済制度において支給対象とならなかった事例が複数報告されているため、適切な血中リチウム濃度測定の実施を徹底するよう十分に注意されたい。

リチウム中毒を疑ったときは必ず血中リチウム濃度を測定する。治療域の血中リチウム濃度は 0.6-1.2mEq/L だが、1.5mEq/L を超えるとリチウム中毒を起こす可能性がある。ただし、急性リチウム中毒では必ずしも臨床症状と血中リチウム濃度は関連しないことは知っておく必要がある。血中濃度が治療域の患者が重篤な臨床症状を呈することがある^{5), 6)}。慢性リチウム中毒では、血中リチウム濃度と検査値の異常や臨床症状と関連があるとされる。重症度別に軽度または中等度(1.5-2.5mEq/L)、重度(2.5-3.5mEq/L)、生命に危険を及ぼす中毒(>3.5mEq/l)と分類される。

2. 副作用の概要

精神科領域において薬物療法が重要視されていなかった時代、1949年オーストラリアの精神科医 Cade よりリチウムが躁病に効果があることを発表された。同時期に、減塩療法を必要とする、心臓病、高血圧、腎臓疾患患者用に食塩の代用として販売された塩化リチウムによって多数の患者でリチウム中毒を引き起こし、その販売が中止されるという出来事が起きた。精神科領域で気分障害の治療薬としてリチウムが広まる以前にリチウムの有害性は認識されたのである。その後、リチウムについて検証が行われ、デンマークの精神科医 Schou によってリチウムの効果が示されていくこととなった。

1978年 Hansen と Amdisen は、リチウム中毒による死亡率が9-25%であると示唆した⁷⁾。リチウムは治療濃度と中毒濃度が近接しているため、安全域は狭く、定期的な血中濃度測定を要する薬剤であることは周知され、また重篤な場合の身体管理が適切に行われることで、近年のデータでは、1%よりも少ない死亡率となっている⁸⁾。

臨床症状としては消化管症状（嘔気・嘔吐、下痢）、循環器症状（心電図異常、不整脈、徐脈、QTc延長）中枢神経症状（粗大な手指振戦、興奮、精神錯乱、昏睡、運動失調）、腎症状（腎性尿崩症）などと多岐にわたる症状がみられる。

（１） 副作用発生頻度

本邦では、日本中毒情報センターへのリチウム中毒に関する受信報告は、2019年で19件（中枢神経系用薬総数1868件）であった。これは非常に少ない発生頻度のようなのであるが、報告された件数のみであることを念頭に置く必要がある¹¹⁾。また、The American Association of Poison Control CentersのNational Poison Data Systemの2018年の報告¹²⁾によると、炭酸リチウムは抗うつ薬に分類されており、症候性リチウム中毒は7055件（抗うつ薬による中毒総数132,412例）であった。そのうち、死亡例は3例であった。

（２） 併用に注意を要する医薬品⁴⁾ （表1）

非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAIDs）はリチウムの腎排泄を妨げ、リチウム濃度を上昇させる可能性がある。ループ利尿剤は腎におけるリチウムの再吸収を促進しリチウムの血中濃度が上昇する可能性がある。チアジド系利尿降圧剤はナトリウム排泄を促進することで腎におけるリチウムの再吸収が代償的に促進される可能性がある。アンジオテンシン変換酵素阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗薬は、アルドステロン分泌を抑制しナトリウム排泄を促進することにより、腎におけるリチウムの再吸収が代償的に促進される可能性がある。メトロニダゾールに関しては機序不明であるがリチウム中毒を起こした報告がある。

（３） 発症危険因子

Haussmennら¹⁰⁾は、腎機能を変化させる薬剤（NSAIDs、ACE阻害剤、チアジド系利尿剤）、循環量の減少（暑熱、サウナ）、感染症（ウイルス感染症、下痢や

嘔吐を伴う胃腸炎)、発熱、水分の経口摂取量の減少、腎不全、腎性尿崩症、自殺未遂を危険因子に挙げている。発熱を伴う感染、下痢や嘔吐を伴う胃腸炎、暑熱、サウナ、水分摂取の減少はナトリウムとリチウムの腎再吸収を増強し、有毒なりチウム濃度につながる可能性がある。慢性の炭酸リチウム使用の副作用でもある尿崩症は脱水も起こしやすく、リチウム中毒の危険因子でもある。リチウムは腎臓から排泄されるため、既存の腎不全の患者はリチウム中毒のリスクが高くなることに加え、慢性の炭酸リチウム使用は腎機能を低下させる傾向があり、リチウム排泄の制限につながる可能性がある。希死念慮を伴う患者は過量服薬につながる可能性があるため、潜在的なりチウム中毒の原因となりうる。高齢者は糸球体濾過率が低く分布量が少ないため、高齢であることは腎機能の観点からも危険因子になると思われる。

また、Grandjean ら⁹⁾のレビューでは慢性リチウム中毒の要因として、1日の投与量の変化、慢性的な過剰投与、患者のナトリウムと水分状態の変化、腎臓病、薬物相互作用、感染、手術が挙げられている。

表2 リチウム中毒の発症危険因子⁹⁾¹⁰⁾

発症危険因子
薬剤 (NSAIDs、 ACE 阻害剤、 チアジド系利尿剤など)
循環量の減少 (暑熱、サウナ)
水分の経口摂取量の減少・患者のナトリウムと水分状態の変化、手術
感染症 (ウイルス感染症、下痢や嘔吐を伴う胃腸炎)、発熱
腎不全
腎性尿崩症
自殺未遂
1日の投与量の変化
慢性的な過剰投与

(4) 臨床症状

急性、急性-慢性のリチウム中毒では、消化器症状 (嘔気・嘔吐、下痢) を頻繁に認める。また、粗大な振戦や循環器症状 (心電図異常、不整脈、徐脈、QTc

延長)を呈する。呼吸促拍症候群、体温調節障害、心血管症状(不整脈や低血圧、稀にショック)が発生する可能性がある。遅れて中枢神経症状として振戦や構音障害、運動失調、眼振などの小脳症状に関連する錯乱状態がみられ、一方、多発神経障害や錐体外路症状、神経筋症状は稀である。不可逆的なリチウム関連神経毒性症候群(SILENT)は炭酸リチウム投与中止後も2か月以上後遺症が持続する重篤な副作用である。記憶や認知障害、および皮質下認知症を呈し、小脳機能不全や錐体外路症状、脳幹機能不全などの兆候を認める重篤な後遺症を引き起こすため注意が必要である^{9), 10), 13)}。

慢性中毒では急性中毒に比べ、中枢神経症状(粗大な手指振戦、興奮、精神錯乱、昏睡、運動失調)の頻度が高く、また、腎症状(腎性尿崩症)、循環器症状(心電図異常、不整脈、徐脈、QTc延長)などの急性と同様の心毒性作用として現れる¹⁰⁾。

また、リチウム中毒は副作用の中で非常に重要であるが、炭酸リチウムにはその他にも注意すべきさまざまな副作用があり、炭酸リチウムを使用する際には評価を行う必要がある(表3)。

表3 リチウムの副作用³⁾参考に作図

臓器別	副作用
精神神経系	振戦、運動障害、運動失調、傾眠、せん妄や昏睡などの意識障害 認知症様症状、精神錯乱、痙攣、脳波異常(基礎波の徐派化) 記憶障害、知覚異常、ミオクローヌス、舞踏病様アテトーゼなど
循環器系	洞不全症候群、高度徐派、不整脈、血圧低下、低カリウム血症による心電図異常など
消化器系	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、胃部不快感など
泌尿器系	腎性尿崩症、急性腎障害、間質性腎炎、ネフローゼ症候群、多尿、乏尿など
内分泌系	甲状腺機能異常(甲状腺機能亢進症・低下症、甲状腺炎、甲状腺中毒症など) 副甲状腺機能亢進症など
血液系	白血球増多
皮膚	皮膚、掻痒

その他	悪性症候群（抗精神病薬等との併用による）、発熱、発汗、脱水、脱力・倦怠感など
-----	--

*太字は添付文書上、リチウム中毒以外で重大な副作用とされているもの

（５）発症機序と病態

リチウムはイオンであり、蛋白結合せずに血中に存在する。分布は自由水と同様の体内分布で腎から排泄され、ナトリウムと同様に処理され、60%以上が近位尿細管に再吸収される。リチウム中毒の病因には、意図的または偶発的な過剰摂取、リチウム排泄に影響する新しい内服薬の開始、脱水症、熱発を伴う感染などのナトリウムと水のバランスの変化などが含まれる。ラットを用いた脳リチウムの蓄積についての報告では、急性や慢性-急性モデルの方が慢性リチウム中毒モデルに比べ脳リチウム分布は低かった¹⁴⁾。つまり、急性に炭酸リチウムを大量摂取した場合の方が脳細胞への移行が十分ではないためダメージは少なく、慢性に経過している患者の方が脳細胞内のリチウム濃度は高くなるためにダメージが大きいと考えられる。

腎毒性については、炭酸リチウムの慢性摂取はADHへの抵抗性につながり、患者の20-40%で多尿や多飲を引き起こす。リチウムは管腔膜の上皮ナトリウムチャネルを通り集合管の主要細胞に入る。次にこれらの細胞に蓄積し、ADHの透水性を高める能力を妨害すると考えられている。

3、臨床検査所見と判別方法

臨床検査所見では、血中リチウム濃度の測定が重要である。リチウムの血中濃度は、最も低い血中濃度であるトラフ値（最終投与後12時間後）を測定する。トラフ値を測定するためには、患者に検査日の朝食後薬の炭酸リチウムは内服せずに受診するよう伝える。投与初期は維持量が決まるまでは1週間に1回をめぐりに測定し、維持量の投与中には2~3か月に1回をめぐりに血中濃度測定を行うことが勧められている。リチウムの有効血中濃度は躁状態では1.0mEq/L前

後、うつ状態では0.8mEq/Lを超える濃度までは増量し効果を見ることが推奨されているが¹⁵⁾、長期投与では1.2mEq/L以上で有毒となることもある¹⁶⁾。リチウム中毒の発現を防止するための維持期のモニタリングの際には、併せて定期的に甲状腺機能（甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離T3、遊離T4）、副甲状腺機能（血清Ca値、副甲状腺ホルモン（PTH））の評価を行うことが望ましい（表3）。また、リチウムは腎毒性と関連しているためクレアチニン（creatinine、Cre）、尿素窒素（blood urea nitrogen、BUN）、糸球体濾過率（glomerular filtration rate、GFR）等の腎機能を測定する必要がある。また、腎性尿崩症を疑う臨床症状を有する場合には、多尿および低浸透圧、血清Na値正常～高値を呈する。多尿や多飲が尿崩症によるものか、精神疾患や向精神薬の影響によるものかは水制限試験などを通して診断を行う必要がある。

急性または慢性の急性中毒の場合、炭酸リチウムの過剰摂取や体液喪失（嘔吐、下痢、発熱などによる脱水など）による腎機能低下といった病歴の聴取は特に重要である。急性のリチウム中毒では血中リチウム濃度とは無関係に軽度の症状のみを示すことが多い。急性や急性-慢性のリチウム過剰摂取と臨床症状の発現との間には遅れがあることがあるため、大量服薬の際には1回だけの採血結果で安心せず、2～3時間、間隔をあげ、血中リチウム濃度を繰り返し測定し評価する必要がある¹⁷⁾。これについては、次項の4、判別が必要な疾患と判別方法も参照されたい。

慢性のリチウム中毒では、血中リチウム濃度は急性よりも重要な所見となる。臨床徴候と血中リチウム濃度、および予後との関連性は強く、血中リチウム濃度が重要な指標となるため、測定を行い患者の重症度や治療選択の判断に用いる。重症度に関しては、以下の分類を用いることがある（表4、表5）。

表4 Hansen と Amdisen のリチウム中毒の重症度⁷⁾

- | |
|--------------------------|
| 1. 5～2.5mEq/L 軽度ないしは中等度 |
| 2. 5～3.5mEq/L 重度 |
| 3. 5mEq/L 以上 生命に危険を及ぼす中毒 |

表 5 Dawson と Whyte¹⁸⁾ のリチウム濃度と臨床症状

1. 0mEq/L 軽度振戦
1. 5mEq/L 粗大振戦
2. 0mEq/L 腱反射亢進や構音障害
2. 5mEq/L ミオクローヌスや他の不随意運動、失調や錯乱
3. 0mEq/L を超える せん妄や昏睡、痙攣

一方で、リチウム濃度が中毒域に達していなくても中毒症状を呈することがあることを念頭に置く必要がある。血中濃度が 1.0mEq/L 以下でありながら意識障害や運動失調を呈した Bell ら¹⁹⁾ の症例報告からも、血中濃度だけではなく臨床症状の観察が重要となる。

心電図ではリチウム毒性により、T 波の平坦化、QTc 間隔の延長、徐脈の変化を引き起こすことがある。

4、判別が必要な疾患と判別方法

リチウムイオンは脳をはじめとした組織に入りにくいいため、過量服薬によって血中リチウム濃度が高値となっても脳中濃度は中毒域まで達せずに、中枢神経症状を呈さないあるいは軽度なことがある。しかし 1~2 日後に脳中濃度が中毒域に達して、遅延性に中枢神経症状を呈することがあるので注意が必要である。リチウムイオンは脳内に移行すると、脳内濃度が低下しにくいいため、中枢神経症状は数日から数週間持続することがある。自殺企図による過量服薬では他の向精神薬も一緒に服用し複合中毒を呈していることが多いため、鑑別が必要な疾患・病態は、セロトニン症候群、悪性症候群¹⁾、他の薬物の過剰摂取、などがある。セロトニン症候群は、抗うつ薬などのセロトニン作動薬により惹起される副作用で、精神状態の変化（錯乱、軽躁）、焦燥、ミオクローヌス、腱反射亢進、発汗、悪寒、振戦、下痢、運動失調、発熱などを認め、ほとんどの症

状がリチウム中毒と共通する。悪性症候群は発熱、著明な筋強剛、自律神経系および精神状態の変動が特徴で、生命にかかわる重篤な抗精神病薬の副作用で、著明な高熱や筋強剛、血中 CK の上昇などで鑑別できる。セロトニン症候群、悪性症候群ともに発熱により二次的なリチウム中毒を引き起こすこともある。他の薬物の過剰摂取については、尿検査でトライエージキットを用いて、フェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚せい剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類及び三環系抗うつ剤の乱用が検出できる。双極性感情障害などの精神障害の病歴や炭酸リチウムの処方歴のある患者にけいれん発作、振戦、運動失調などの中枢神経症状が認められた場合はリチウム中毒を疑う²⁰⁾。

リチウムの慢性中毒は、炭酸リチウム内服中の患者が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ことで生じる。すでに体内にリチウムイオンが蓄積されているため、急性中毒よりも中枢神経症状が出現しやすい。そのためてんかん、低血糖、急性脳血管障害、低 Na 血症などの意識障害を呈する疾患を鑑別する必要がある。簡易血糖測定、血液検査(血算、生化学)、頭部 CT・MRI、脳波などで鑑別できる。NSAIDs、ACE 阻害薬などとの薬物相互作用や、脱水などの身体的要因で血中リチウム濃度が上昇し、リチウム中毒に至ることも少なくない。患者や家族より、表 6 に示す血中リチウム濃度の関係する要因について確認する必要がある³⁾。

リチウム中毒を疑ったときは必ず血中リチウム濃度を測定する。来院時にリチウム濃度が中毒濃度に達していなくとも、リチウム製剤の特徴上、小腸内で塊を作って溶出速度が遅くなっていることがあるために、2-3 時間後に血中リチウム濃度を再検すべきである¹⁷⁾。リチウムの有効血中濃度は、0.6~1.2mEq/L であるが、1.5mEq/L を超える濃度ではリチウム中毒を起こしうる。特に慢性中毒では体内のリチウム量が多いため、中枢神経症状と血中リチウム濃度がよく相関する。測定結果がすぐに出なくても、アニオンギャップ【計算式： $\text{Na}^+ - (\text{Cl}$

【 $- +\text{HCO}_3^-$ 】の計算が役に立つ。アニオンギャップの正常値は $12 \pm 4\text{mEq/L}$ である。血液は電氣的に中性であり、陽イオンの総和と陰イオンの総和は等しい。つまり Na 以外の陽イオンが増加する（高 Mg 血症、高 Ca 血症、そしてリチウム中毒など）か Cl、 HCO_3 以外の陰イオンが低下する（低蛋白血症、低アルブミン血症など）とアニオンギャップは狭小する。すなわち、アニオンギャップが狭小していればリチウムの血中濃度はかなり上昇している可能性がある²¹⁾。

表 6 リチウムの血中濃度に影響を与える要因（文献 3 より作成）

要因	要因の詳細	機序など
薬剤性要因	非ステロイド性消炎鎮痛薬	プロスタグランジンの合成抑制により腎の水分および電解質の代謝に影響し、リチウムの血中濃度を上昇させる
	利尿剤（サイアザイド系、ループ利尿薬、利尿作用のあるサプリメントなど）	ナトリウムの排泄促進により、腎におけるリチウムの再吸収を代償的に促進する
	アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	アルドステロン分泌を抑制し、ナトリウムの排泄促進により、腎におけるリチウムの再吸収を代償的に促進する
	メトロニダゾール	機序不明
	その他腎機能障害を起こす薬剤	腎機能低下により血中リチウム濃度が上昇することがある
身体的要因	高齢者	腎機能低下により血中リチウム濃度が上昇することがある
	妊婦	分娩直前に血中リチウム濃度が異常上昇を起こすことがある
	脱水	嘔吐、下痢、発熱、熱中症、過度の運動などにより、体外への喪失により循環血漿量が減少し血中リチウム濃度が上昇することがある
	低アルブミン血症	血管外への喪失により循環血漿量が減少し、血中リチウム濃度が上昇することがある

	尿崩症	リチウム中毒自体でも生じ、血管外への喪失により循環血漿量が減少し、血中リチウム濃度が上昇することがある
--	-----	---

5、治療方法

リチウム中毒を疑った場合には、まずは、血中リチウム濃度測定を行う。

1. 5mEq/L を超えたときは必要に応じて減量または休薬し、2. 0mEq/L を超えたときには減量または休薬する。ただし、血中リチウム濃度が測定できないときや、血中濃度と関連しない場合があるので、臨床症状とあわせて総合的に判断する。基本は輸液を含む対症療法であるが、場合によっては血液浄化療法の適応がある。

リチウム中毒を起こしてしまったときの治療法であるが、リチウムに対する拮抗薬はない。活性炭はリチウムを吸着しないため²²⁾、活性炭で吸着可能な他の薬剤を同時に服用していなければ使用しない。利尿薬はナトリウムの排泄促進により、腎におけるリチウムの再吸収を代償的に促進することがあるため用いない。

リチウムは分子量が小さく、蛋白結合率が低く、分布容積も小さいために、血液浄化療法により除去されやすく、リチウム中毒患者の血中リチウムを減少させるのに効果的である。Zimmerman²³⁾は、①腎機能障害がある ②重度の中樞神経症状がある ③輸液療法に耐えられない ④ 血中リチウム濃度が 4 mEq/L 以上の急性中毒あるいは 2.5 mmol/L 以上の慢性中毒を血液透析の基準としている。細胞内コンパートメントと細胞外コンパートメントの間の再分布によって血液浄化療法から 6~8 時間後にリバウンド現象を起こし、血中リチウム濃度が再び上昇することがある。したがって、血中リチウム濃度は血液浄化療法の終了直後と 6~8 時間後に測定する。血中リチウム濃度が再上昇したり、中樞神経症状の改善が見られなければ、血液浄化療法の繰り返しや施行時間の延

長を検討する。循環動態が不安定で血液透析が施行できない場合、持続的血液濾過透析などの持続的腎代替療法も有効である。

リチウム中毒が確認された時は、急性中毒か慢性中毒かで治療方針が若干異なる。

1) 急性中毒や急性 - 慢性中毒

(1) 軽度：無症状あるいは消化器症状（嘔気・嘔吐、下痢、食欲低下、口喝、腹痛）を認める。急性・慢性中毒とも共通して粗大な振戦、めまい、眼振、筋脱力、不明瞭言語、脱水、低 Na 血症などを認める。致死量を服用後 1 時間以内であれば胃洗浄を行う。血中リチウム濃度を定期的に測定しながら炭酸リチウムの減量又は中止を行う。全身管理と、輸液療法で尿量を維持し、リチウムの排泄を促す。脱水があれば生理食塩水の十分な補液を行う。

(2) 中等度：傾眠、錯乱、興奮などの中枢神経症状が認められる。他に急性・慢性中毒とも共通して心電図上の T 波の平坦化・QTc 延長、徐脈、筋緊張亢進、深部腱反射亢進、せん妄などを認める。治療は軽度と共通するが、時に興奮やせん妄の対処が必要である。中枢神経症状の進行を慎重に観察し、透析の準備をしておく。

(3) 重度：全般性けいれん、乏尿、腎不全、昏睡、低血圧、循環不全、高体温を認め、死の危険を伴う。けいれん発作が持続していればジアゼパムの静注やミダゾラムの静注または筋注を、けいれん重責発作にはミダゾラムまたはプロポフォールを持続静注を施行する。血液浄化療法などの対外治療を行う。透析によりリチウムの中枢神経への移行を妨げる。

2) 慢性中毒

慢性中毒はすでに体内にリチウムが多量に蓄積され、中毒の初期から毒性を発揮している状態であるため、急性中毒の場合よりも積極的にリチウムを排泄する手段をとる必要がある。

(1) 軽度：発語の鈍化や軽度の傾眠といった中枢神経症状が軽度から出現し得る。慢性中毒では胃洗浄などは行わず、リチウムの経口摂取を中止しながら全身管理を行う。NSAIDs、ACE 阻害薬など血中リチウム濃度を上昇させる併用薬を中止する。慢性中毒では脱水やナトリウム欠乏を生じていることが多く、生理食塩水の十分な輸液が必要である¹⁾。

(2) 中等度：傾眠の増悪、ミオクローヌス、発語の鈍化など中枢神経症状がより目立つようになる。軽度と共通した対処を行う。

(3) 重度：急性中毒で述べた症状の他に、不可逆的な小脳失調、錐体外路症状がみられる。急性中毒よりも積極的に血液浄化療法を行い、中枢神経からのリチウムの除去を促進する。中枢神経症状の改善に急性中毒より時間がかかるため、血液透析の繰り返しや施行時間の延長が必要なことが急性中毒よりも多い。回復後、残存する神経症状に対してリハビリテーションを行う。

6、典型症例の概要

【症例】40 歳代 女性

【現病歴】

X-3 年、特に誘因なく抑うつ気分や意欲低下が出現、1 ヶ月ほどで改善したが、その後も同様の状態を繰り返すようになった。X 年 7 月頃からは気分が高揚し活動的となり、多額の買い物を繰り返すなど浪費が目立つようになった。その後、夜間寝ないで大声で放歌するなどしたため家族に連れられ精神科病院を受診し、医療保護入院となった。双極性感情障害(躁うつ病)1 型の診断で炭酸リチウムを主剤に治療が行われ症状は改善、退院後は炭酸リチウム 1000mg/日を内服し気分の波は落ち着いて経過し、血液検査での血中リチウム濃度は 0.9mEq/L であった。

X+1 年 8 月、頭痛が出現し近医内科でロキソプロフェンナトリウム水和物を処方され、1 日 3 回の服用を毎日続けていたが、食欲が低下し食事や水分摂取

が少なくなっていた。その2週間後、振戦、めまい、嘔気・嘔吐が出現し、その翌日には傾眠となったため救急車で総合病院へ救急搬送された。頭部画像検査では異常を認めず、血液検査では脱水所見とともに血中リチウム濃度2.4mEq/Lと異常高値を認め、脱水・リチウム中毒の診断で集中治療室に入院となった。入院3時間後、8時間後の採血で血中リチウム濃度はそれぞれ2.8mEq/L、2.4mEq/Lであり、入院後炭酸リチウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物の内服を中止して、輸液療法を行い、さらに連日の血中濃度測定を行った。しばらく傾眠が続き3日後には意識状態は改善傾向となり、その後いくらか意識水準の動揺がみられたが入院7日後には血中リチウム濃度は0.3mEq/Lまで低下し、意識障害や振戦、消化器症状は消失した。経過観察と精神症状のフォロー目的に精神科病棟へ転棟となったが、入院10日後から多弁となり、攻撃的な言動が増え躁状態の再燃が認められた。リチウム中毒のリスクも考慮して抗精神病薬であるオランザピン10mgで治療を開始したが、入院14日後、興奮が強くみられたため隔離を要した。その後、オランザピン20mgへ増量したところ徐々に躁症状は軽快していった。入院30日後、躁状態はみられなくなり病棟で穏やかに生活できるようになってきたため退院となった。

7、引用文献・参考資料

- 1) Perrone J, Chatterjee P. Lithium poisoning. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on June 21, 2020.)
- 2) R T Timmer , J M Sands : Lithium Intoxication J Am Soc Nephrol 10: 666-674 (1999)
- 3) 山本賢司. 【医薬品副作用学(第3版)下-薬剤の安全使用アップデート-】臓器・系統別副作用各論 重大な副作用を中心に 精神 リチウム中毒. 日本臨床. 2019.07 2019;77(増刊 4 医薬品副作用学(下)):413-418.
- 4) 医薬品医療機器総合機構(PMDA). PMDA からの医薬品適正使用のお願い 炭酸リチウム投与中の血中濃度測定遵守について. 2012; <https://www.pmda.go.jp/files/000145551.pdf>.
- 5) Venkatarathnamma PN, Patil AR, Nanjundaiah N. Fatal lithium toxicity with therapeutic levels--a case report. Int J Clin Pharmacol Ther. May 2011;49(5):336-338.
- 6) Speirs J, Hirsch SR. Severe lithium toxicity with "normal" serum concentrations. Br Med J. Apr 1 1978;1(6116):815-816.
- 7) Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication: report of 23 cases and review of 100 cases from the literature. Q J Med 1978 ; 47 (186): 123-44
- 8) Jonathan Baird-Gunning, Tom Lea-Henry, Lotte C G Hoegberg, Sophie Gosselin, Darren M Roberts. Lithium Poisoning. J Intensive Care Med. 2017; 32(4): 249-263.
- 9) E.M. Grandjean, J.M. Aubry Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part III: Clinical Safety CNS Drugs. 2009; 23 (5) 397-418
- 10) R Haussmann, M Bauer, S von Bonin, P Grof, U. Treatment of Lithium Intoxication: Facing the Need for Evidence. Lewitzka Int J Bipolar Disord. 2015;3(1)23.
- 11) 公益財団法人日本中毒情報センター ; 2019 年受信報告 ; <https://www.j-poisonic.jp/jyushin/2019-2/>
- 12) David D Gummin, James B Mowry, Daniel A Spyker, Daniel E Brooks, Michael C Beuhler, Laura J Rivers, Heba A Hashem, Mark L Ryan. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2019; 57(12):1220-1413.
- 13) Adityanjee, Kaizad R Munshi, Anita Thampy. The Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity. Clin Neuropharmacol. 2005;28(1)38-49.
- 14) Anne-Sophie Hanak, Lucie Chevillard, Souleiman El Balkhi, Patricia Risède, Katell Peoc'h, Bruno Mégarbane. Study of Blood and Brain Lithium Pharmacokinetics in the Rat According to Three Different Modalities of Poisoning. Toxicol Sci. 2015;143(1)185-95.
- 15) 日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害. 2017; <https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/180125.pdf>
- 16) Young W, Review of lithium effects on brain and blood. Cell Transplant. 2009; 18(9)951-75
- 17) 寺尾岳: 双極性障害の診かたと治しかた 科学的根拠に基づく入門書. 清和書店, 2019. 47-48
- 18) A H Dawson, I M Whyte. Therapeutic Drug Monitoring in Drug Overdose. Br J Clin

Pharmacol.1999; 48(3)278-83

- 19) A J Bell, A Cole, D Eccleston, I N Ferrier. Lithium Neurotoxicity at Normal Therapeutic Levels Affiliations expand. Br J Psychiatry. 1993; 162:689-92.
- 20) 上條吉人: 第Ⅱ部 中毒物質各論 第6章 I 向精神薬 リチウム. 相馬一亥 (監): 臨床中毒学 医学書院, 85-90 (2012)
- 21) Kraut JA, Madias NE: Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. Clin J Am Soc Nephrol 2(1): 162-74 (2007)
- 22) Favin FD, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Rose SR: In vitro study of lithium carbonate adsorption by activated charcoal. J Toxicol Clin Toxicol 26: 443-450 (1988)
- 23) Zimmerman JL: Poisonings and Overdoses in the Intensive Care Unit: General and Specific Management Issues. Crit Care Med. 31(12): 2794-801 (2003)

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注) 「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2018年度 (2021年5月集計)	各種物質毒性	炭酸リチウム	59
2019年度 (2021年5月集計)	各種物質毒性	炭酸リチウム	70

副作用名「各種物質毒性」の副作用報告件数のうち、炭酸リチウムのみを集計した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term) 各種物質毒性	Toxicity to various agents
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term)	
抗感染薬毒性	Anti-infective agent toxicity
バルビツレート中毒	Barbiturate intoxication
バルビツレート中毒 (NOS)	Barbiturate intoxication (NOS)
慢性ブロム中毒	Brominism
ブロム中毒	Bromism
ジギタリス中毒	Digitalis intoxication
ジギタリス中毒 (NOS)	Digitalis intoxication (NOS)
ジギタリス毒性	Digitalis toxicity
ジゴキシン毒性	Digoxin toxicity
薬物毒性	Drug toxicity
薬物毒性 (NOS)	Drug toxicity (NOS)
薬物毒性 NOS	Drug toxicity NOS
免疫抑制剤中毒	Immunosuppressant intoxication
ヨウ化物中毒	Iodide intoxication
ヨード中毒	Iodism
ヨード中毒症状	Iodism symptom
リチウム中毒	Lithium poisoning
アヘン毒性	Opiate toxicity
治療薬中毒	Pathological drug intoxication
酸性化薬中毒	Poisoning by acidifying agents
副腎皮質ステロイド中毒	Poisoning by adrenal cortical steroids
主として心血管系に作用する医薬品による中毒	Poisoning by agents primarily affecting the cardiovascular system

主として胃腸系に作用する医薬品による中毒	Poisoning by agents primarily affecting the gastrointestinal system
主として腸管に影響に作用する医薬品による中毒	Poisoning by agents primarily affecting the gut
嫌酒薬中毒	Poisoning by alcohol deterrents
アルカリ化薬中毒	Poisoning by alkalizing agents
興奮薬中毒	Poisoning by analeptics
下垂体前葉ホルモン類の中毒	Poisoning by anterior pituitary hormones
駆虫薬中毒	Poisoning by anthelmintics
感冒薬中毒	Poisoning by anti-common cold drugs
抗パーキンソン薬中毒	Poisoning by anti-Parkinsonism drugs
抗喘息薬中毒	Poisoning by antiasthmatics
抗生物質医薬品中毒	Poisoning by antibiotic drugs
抗生物質中毒	Poisoning by antibiotics
抗凝固薬中毒	Poisoning by anticoagulants
抗うつ薬中毒	Poisoning by antidepressants
止瀉薬中毒	Poisoning by antidiarrhoeal drugs
抗真菌性抗生物質中毒	Poisoning by antifungal antibiotics
抗腫瘍性抗生物質中毒	Poisoning by antineoplastic antibiotics
かゆみ止め薬中毒	Poisoning by antipruritics
抗リウマチ薬（消炎薬）中毒	Poisoning by antirheumatics (antiphlogistics)
抗甲状腺薬中毒	Poisoning by antithyroid agents
鎮咳薬中毒	Poisoning by antitussives
硬化薬を含む抗静脈瘤薬中毒	Poisoning by antivaricose drugs, including sclerosing agents
抗ウイルス薬中毒	Poisoning by antiviral drugs
砒素性抗感染薬中毒	Poisoning by arsenical anti-infectives
細菌性ワクチン中毒	Poisoning by bacterial vaccines
BCG中毒	Poisoning by BCG vaccine
ベンゾジアゼピン系トランキライザー中毒	Poisoning by benzodiazepine-based tranquilizers
臭素化合物中毒	Poisoning by bromine compounds
ブチロフェノン系トランキライザー中毒	Poisoning by butyrophenone-based tranquilizers
毛細血管作用薬中毒	Poisoning by capillary-active drugs
炭酸脱水素酵素抑制薬中毒	Poisoning by carbonic acid anhydrase inhibitors

心律動調節薬中毒	Poisoning by cardiac rhythm regulators
中枢神経系筋緊張抑制薬中毒	Poisoning by central nervous system muscle-tone depressants
中枢神経系刺激薬中毒	Poisoning by central nervous system stimulants
コレラワクチン中毒	Poisoning by cholera vaccine
冠血管拡張薬中毒	Poisoning by coronary vasodilators
局所用歯科薬中毒	Poisoning by dental drugs topically applied
食事療法用物質による中毒	Poisoning by dietetics
消化薬中毒	Poisoning by digestants
ジフテリアワクチン中毒	Poisoning by diphtheria vaccine
主として自律神経系に作用する医薬品による中毒	Poisoning by drugs primarily affecting the autonomic nervous system
催吐薬中毒	Poisoning by emetics
粘滑性下剤中毒	Poisoning by emollient cathartics
去痰薬中毒	Poisoning by expectorants
線維素溶解作用薬中毒	Poisoning by fibrinolysis-affecting drugs
γグロブリン中毒	Poisoning by gamma globulin
神経節遮断薬中毒	Poisoning by ganglion-blocking agents
ハロタン中毒	Poisoning by halothane
重金属抗感染薬中毒	Poisoning by heavy metal anti-infectives
ヒダントイン誘導体中毒	Poisoning by hydantoin derivatives
静脈麻酔薬中毒	Poisoning by intravenous anaesthetics
刺激性緩下剤中毒	Poisoning by irritant cathartics
脂肪作用薬中毒	Poisoning by lipotropic drugs
麻疹ワクチン中毒	Poisoning by measles vaccine
水銀利尿薬中毒	Poisoning by mercurial diuretics
メサドン中毒	Poisoning by methadone
メタカロン化合物中毒	Poisoning by methaqualone compounds
アヘン拮抗薬中毒	Poisoning by opiate antagonists
アヘン（アルカロイド）中毒、詳細不明	Poisoning by opium (alkaloids), unspecified
その他および詳細不明の医薬品による中毒	Poisoning by other and unspecified drugs and medicaments
その他の中枢神経系抑制薬による中毒	Poisoning by other central nervous system depressants
オキサゾリジン誘導体中毒	Poisoning by oxazolidine derivatives
陣痛促進薬中毒	Poisoning by oxytocic agents
パラアルデヒド中毒	Poisoning by paraldehyde

副交感神経作用薬（コリン作用薬）中毒	Poisoning by parasympathomimetics (cholinergics)
ペニシリン類中毒	Poisoning by penicillins
賦形剤中毒	Poisoning by pharmaceutical excipients
フェノチアジン系トランキライザー 中毒	Poisoning by phenothiazine-based tranquilizers
ペストワクチン中毒	Poisoning by plague vaccine
ポリオワクチン中毒	Poisoning by poliomyelitis vaccine
下垂体後葉ホルモン類中毒	Poisoning by posterior pituitary hormones
精神抑制薬（幻覚薬）中毒	Poisoning by psychodysleptics (hallucinogens)
精神興奮薬中毒	Poisoning by psychostimulants
精神作用薬による中毒	Poisoning by psychotropic agents
プリン誘導体利尿薬中毒	Poisoning by purine derivative diuretics
ピラゾール誘導体中毒	Poisoning by pyrazole derivatives
狂犬病ワクチン中毒	Poisoning by rabies vaccine
サリチル酸類中毒	Poisoning by salicylates
塩排泄利尿薬中毒	Poisoning by saluretics
骨格筋弛緩薬中毒	Poisoning by skeletal muscle relaxants
痘瘡ワクチン中毒	Poisoning by smallpox vaccine
平滑筋弛緩薬中毒	Poisoning by smooth muscle relaxants
脊椎麻酔薬中毒	Poisoning by spinal anaesthetics
コハク酸イミド類中毒	Poisoning by succinimides
スルホンアミド類中毒	Poisoning by sulfonamides
交感神経抑制薬（抗アドレナリン作用 薬）中毒	Poisoning by sympatholytics (antiadrenergics)
交感神経作動薬（アドレナリン作用薬） 中毒	Poisoning by sympathomimetics (adrenergics)
破傷風ワクチン中毒	Poisoning by tetanus vaccine
発疹チフスワクチン中毒	Poisoning by typhus vaccine
詳細不明の抗生物質による中毒	Poisoning by unspecified antibiotic
詳細不明の医薬品中毒	Poisoning by unspecified drug or medicament
詳細不明の医薬品または医用物質によ る中毒	Poisoning by unspecified drug or medicinal substance
詳細不明の自律神経系作用の医薬品に よる中毒	Poisoning by unspecified drug primarily affecting autonomic nervous system
詳細不明の精神作用薬中毒	Poisoning by unspecified psychotropic agent
詳細不明の全身に作用する医薬品中毒	Poisoning by unspecified systemic agent
尿酸代謝薬中毒	Poisoning by uric acid metabolism drugs

<p> ビタミンK（フィトナジオン）中毒 黄熱ワクチン中毒 サリチル酸中毒 医薬品中毒 治療薬毒性 中毒反応（NOS） 中毒症状 催眠剤中毒 リチウム毒性 シクロスポリン毒性 抗痙攣剤毒性 麻薬中毒 百日咳ワクチンとの混合製剤を含む 百日咳ワクチン中毒 薬物中毒 急性アンフェタミン中毒 急性薬物中毒 鎮静薬中毒 各種物質毒性 トランキライザー中毒 SILENT症候群 アヘン類毒性 不可逆的リチウム性神経毒症候群 ヘロイン中毒 不正薬剤中毒 非局所性毒作用 播種性毒作用 ベンゾジアゼピン中毒 抗精神病薬中毒 カルシニューリン阻害剤毒性 多剤毒性 キレート剤毒性 </p>	<p> Poisoning by vitamin K (Phytonadione) Poisoning by yellow fever vaccine Salicylism Therapeutic agent poisoning Therapeutic agent toxicity Toxic reaction (NOS) Toxic symptom Poisoning by hypnotic Lithium toxicity Cyclosporine toxicity Anticonvulsant toxicity Narcotic intoxication Poisoning by pertussis vaccine, incl combinations with a pertussis component Drug poisoning Acute amphetamine intoxication Acute drug intoxication Sedative intoxication Toxicity to various agents Poisoning by tranquilizers SILENT syndrome Opioid toxicity Syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity Heroin intoxication Illicit drug intoxication Non-local toxin effect Disseminated toxin effect Benzodiazepine intoxication Poisoning by antipsychotics Calcineurin inhibitor toxicity Multiple drug toxicity Chelator toxicity </p>
--	---

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver. 23.1 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度 （令和3年1月集計）	●リチウム中毒	精神神経用剤(117)	10
		合計	10

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度がありません）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行

政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)