デスフェリオキサミンが神経症状の改善に有効であった 透析脳症の1剖検例

供田 文宏 浅香 充宏 安田 厚子 高桜 英輔
飯田 博行* 車谷 宏**

黒部市民病院 富山医科薬科大学第2内科* 金沢大学第2病理**

(平成2年1月19日受付, 同年6月18日受理)

key words : dialysis encephalopathy, desferrioxamine, aluminium, aluminium hydroxide

〈要旨〉

Desferrioxamine (DFO) がその神経症状の改善に有効であった透析脳症の1剖検例を経験したので報告する。

症例は、35歳、男性。昭和55年1月より、慢性糸球体腎炎による末期腎不全のため週3回の血液透析を受け、高リン血症に対して約6年間水酸化アルミニウムゲルを3~6 g/day服用していた。昭和61年7月より舌たらずでどもるような言語が現われ、会話中に言葉のもつれや中断がみられるようになった。その後、痙攣、ミオクローヌス、精神症状をきたし、諸症状は悪化した。脳波では、突発性の徐波と棘徐波結合を全汎性に認め、血中アルミニウム (Al) は $26.8 \mu\text{g/dl}$ と高値であった。一方、髄液検査や頭部 CT には、異常はなかった。以上より、透析脳症と診断し、脳症の原因としてはアルミニウム中毒を考えた。また、Al の体内蓄積経路に関しては、透析液の Al 濃度が $1.0 \mu\text{g/dl}$ 以下であったため、長期にわたり服用していた水酸化アルミニウムゲルと思われた。

治療としては、直ちに水酸化アルミニウムゲルを中止し、昭和61年12月より DFO を開始し、2 g を週2回透析中に投与した。DFO 開始後、血中 Al 濃度には変化はなかったが、神経症状は2か月投与した頃より徐々に改善した。さらに、DFO 投与4か月目に施行した脳波では、前述の異常波形は消失していた。その後、約3か月間小康状態が続いたが、昭和62年9月肺炎、脳出血で死亡した。剖検では、脳には組織学的に特記すべき異常はなかったが、肝・脾・リンパ節の大食細胞に Al の沈着を認めた。

本症例により、透析脳症には Al の体内への蓄積が関与し、キレート剤である DFO がその神経症状の改善に有効であることが示唆された。しかし、本症例では、透析脳症の予後には、大きな改善はみられなかった。

A case of dialysis encephalopathy whose neurologic symptoms were improved after administration of desferrioxamine

Fumihiro Tomoda, Mitsuhiro Asaka, Atsuko Yasuda, Hidesuke Takazakura, Hiroyuki Iida*, Hiroshi Kurumaya**

Kurobe City Hospital; Second Department of Internal Medicine, Toyama Medical & Pharmaceutical University* ; Second Department of Pathology, School of Medicine, Kanazawa University**

We describe a patient with advanced dialysis encephalopathy whose neurologic symptoms responded to chelation therapy with desferrioxamine (DFO).

The patient, a 35-year-old man with chronic glomerulonephritis, had been on hemodialysis 3 days a week since January, 1980. His hyperphosphatemia required treatment with oral aluminium hydroxide, 3 to 6 gram per day, for about 6 years. Stuttering was first noted in July, 1986. His condition subsequently deteriorated rapidly with the development of seizures, myoclonus and mental disorders. His electroencephalogram (EEG) revealed generalized paroxysmal slowing with frequent spike and slow-wave discharges, and his serum aluminium (Al) level was elevated ($26.8 \mu\text{g/dl}$). Cerebrospinal fluid analysis and brain CT scan, however, revealed no abnormalities. We,

供田 文宏 黒部市民病院
〒938 黒部市三日市 1108-1 (0765-54-2211)

therefore, diagnosed this case as Al-associated dialysis encephalopathy. The exogenous source of Al in

our patient was most likely ingestion of aluminium hydroxide, since the Al content of the dialysis water was less than $1.0 \mu\text{g/dl}$.

The patient was given 2 grams of DFO during hemodialysis twice a week beginning in December, 1986, after aluminium hydroxide was discontinued. After two months of DFO therapy, his neurologic symptoms gradually improved, despite unchanged serum Al levels. The EEG performed after four months of therapy also revealed marked improvement with disappearance of the slow wave abnormality. There was little day-to-day change over the three months prior to death. The patient died as a result of brain hemorrhage in September, 1987 after the development of pneumonia. At autopsy there were no marked changes in the brain, however, Al deposits were observed in the macrophages found in the liver, spleen and lymph nodes.

This case demonstrates the usefulness of DFO in improving the neurologic status of dialysis encephalopathy patients, however, the prognosis of this disease seemed to be uninfluenced by chelation of aluminium alone.

はじめに

透析脳症は、血液透析患者にみられる進行性で予後不良な中枢神経障害¹⁻³⁾であり、主としてアルミニウム (Al) の生体内蓄積⁴⁾によって引き起こされるといわれている。一方、Al の体内蓄積の経路としては、Al により汚染された透析液からの移行⁵⁾と高リン (P) 血症の治療に使用される phosphate binder である Al 製剤 (水酸化アルミニウムゲル：アルミゲル®) の経口摂取⁶⁾による場合がある。

今回、アルミゲルの長期服用後透析脳症の発症を認め、その神経症状の改善に desferrioxamine (DFO) が有効であった 1 剖検例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症例

患者：35 歳，男性，

主訴：構音障害，痙攣。

家族歴：母親，胆石症。

既往歴：昭和 61 年 (34 歳時) に右橈骨骨折。

現病歴：昭和 48 年 (21 歳時) より蛋白尿があり，昭和 55 年 1 月 (28 歳時) 慢性糸球体腎炎による末期腎不全のため血液透析に導入された。以降，週 3 回，1 回 5～6 時間の透析を受け，入院時までに高 P 血症のため約 6 年間アルミゲルを 3～6 g/day 服用していた。このアルミゲルを服用していた間，高 P 血症のコントロールは不良であり，昭和 60 年より全身の皮膚癢痒感や骨痛が現われ，同じ頃 C-PTH (4.5 ng/ml)，ALP (15.3 KAU)，血中 Ca 濃度 (5.3 mEq/l) の高値を認めた。そのため，2 次性副甲状腺機能亢進症と診断し，アルミゲルに加えて vitamine D と elcatonin の投与が開始された。

昭和 61 年 7 月 (35 歳時) より，舌たらずでどもるような言語が現われるようになり，会話中に言葉のもつれや中断がみられるようになった。昭和 61 年 10 月 6 日透析中，突然全身性の強直性・間代性痙攣と意識レベルの低下をきたし，ベッドより転倒。その際，腰椎と肩甲骨の

表 入院時検査成績

血沈	140 mm/hr	ALP	21.9KAU
末梢血		ALP _s 94.5%，ALP _i 5.5%	
RBC	$287 \times 10^4/\text{mm}^3$	C-PTH	1.3 ng/ml
Hb	4.9 g/dl	Al	$26.8 \mu\text{g/dl}$
Ht	16.8 %	Fe	$75 \gamma/\text{dl}$
WBC	$5,600/\text{mm}^3$	Ferritin	55.1 ng/ml
Band. 1 %，Seg. 85 %		脳脊髄液	
Eo. 0 %，Ba. 0 %		Cell	1/3
Mo. 1 %，Ly. 13 %		Protein	54 mg/dl
Plt $18 \times 10^4/\text{mm}^3$		Glucose	64 mg/dl
Ret 1.8 %		Cl	116 mEq/l
血液生化学		Tryptophane	(-)
BUN	79 mg/dl	Culture	(-)
Cr	18.9 mg/dl	OKT series	
Na	133 mEq/l	OKT-3	79.5 %
K	5.5 mEq/l	OKT-4	43.3 %
Cl	102 mEq/l	OKT-8	42.4 %
Ca	5.9 mEq/l	OK-IA 1	21.6 %
P	3.4 mEq/l	OKT 4/8	1.0
LDH	595 IU		
GOT	13 KU		

骨折をきたし，その後もしばらくの間意識混濁状態が続いたため，同日精査目的で入院した。

入院時現症：体温 36°C ，脈拍 90/分，血圧 $160/100 \text{ mmHg}$ 。意識は傾眠状態。眼瞼結膜の貧血著明であり，眼球結膜の黄疸はみられなかった。胸部は，打聴診上異常はなく，腹部は平坦で肝・脾・腎は触知せず，四肢に浮腫は認めなかった。神経学的所見では，構音障害 (stuttering speech)，四肢・舌のミオクローヌスがあり，深部腱反射は亢進していたが，病的反射は認めなかった。

入院時検査成績 (表)：血沈は高度に促進し，末梢血では小球性低色素性貧血を認めた。血液生化学では，肝機能には異常なく血清 Ca と骨型の ALP が上昇していたが，C-PTH は正常であった。血中 Al 濃度は， $26.8 \mu\text{g/dl}$ と高値であり，血清鉄やフェリチンは正常であった。

図 1 Clinical course

髄液検査では、圧や性状に異常はなく、ウイルス抗体価の上昇は認めなかった。免疫学的検査では、OKT4/8比の低下がみられた。骨 X-P では、肩甲骨と腰椎に骨折像がみられたが、looser zone は認めなかった。

入院後経過(図 1)：翌日、意識状態は改善したが、その後徐々に構音障害やミオクローヌスは増強し、せん妄、抑うつ気分等の精神症状も伴うようになった。一方、見当識や計算等の知的機能は比較的良好に保たれていた。脳波(図 2)では、突発性の徐波と棘徐波結合がほぼ全汎性に認められた。脳 CT-scan では軽度の脳実質萎縮はみられたが、腫瘍、梗塞、出血を示唆する所見はなく、脳 RI angiography や脳 IMP 血流スキャンでも異常はなかった。以上の所見より、透析脳症と診断し、脳症の原因としては血中 Al が高値を呈し同時に Al 負荷によると思われる小球性低色素性貧血や骨折がみられたため、Al 中毒が考えられた。そこで、治療としては直ちにアルミゲルの服用を中止し、入院第 60 病日より体内の Al 除去を目的に DFO 2 g を週 2 回透析開始後 2 時間以内に投与した。DFO 開始後、神経症状は一時期悪化を認めたものの、2 か月間投与した頃より徐々に改善し、DFO 投与 4 か月目に施行した脳波(図 3)では前述の異常波形は消失していた。また、同時に貧血と骨折の改善もみられた。一方、経過表のごとく血中 Al 濃度に変化はなかったが、これは高度に蓄積した組織から血中への Al の遊離によるものと思われた。DFO の副作用としての肝障害や視力および聴力障害は、経過中認めなかった。その後、約 3 か月間小康状態が続いたが、昭和 62 年 8 月初旬肺炎を契機に成人呼吸促迫症候群を発症し、パルス

図 2 Electroencephalogram at the admission (S61.10.9)

療法にて一時改善するも昭和 62 年 9 月脳出血にて死亡した。

剖検所見：脳は、重量 1,630 g で、側頭葉の血腫と小脳・橋の一部に出血を認めた。肺には、器質性肺炎によると思われる線維化があり、経過中肺炎によりびまん性の肺胞障害が生じたものと考えられた。

組織所見：脳は、末期に生じた脳出血のため全体に浮腫がみられた。このため従来より透析脳症で報告されて

図3 Electroencephalogram at the fourth month after the start of DFO (S62.3.26)

いる神経細胞の萎縮や海綿状変化⁷⁻⁹⁾などはみられはしたが、これらの所見は末期の虚血性変化と重なり評価はできなかった。また Al 染色（ナフトール・グリーンB法）やX線微量分析では、脳組織内に Al は証明されなかった。一方、肝・脾・リンパ節では、多数の肉芽腫（図4）がみられ、Al 染色（図5）およびX線微量分析の結果、肉芽腫の大食細胞に Al が認められた。

考察

1972年、Alfrey ら¹⁾は Denber の長期血液透析患者のなかで、言語障害、ミオクロヌス、痙攣、精神症状、痴呆等を主症状として進行性かつ致死的な経過をたどった5症例を報告した。その後、類似の報告が Mahuraker²⁾、Barratt³⁾ らによりなされ、現在この慢性透析患者にみられる非可逆性の中枢神経障害は透析脳症と呼ばれている。本症例では、舌たらずでどもるような言語 (stuttering speech) で発症し、その後痙攣、ミオクロヌス等を伴うようになった。さらに、脳波上もその特徴とされる突発性の徐波と棘徐波結合^{9,10)}が全汎性にみられ、これらの所見は透析脳症の所見に一致した。また、透析不良状態や他の原因となる中枢性の器質的疾患は、諸検査より否定的であった。

透析脳症の原因としては、Alfrey ら⁴⁾が透析脳症の剖検例で脳灰白質に Al の異常集積がみられたことを報告し、その後も同様な報告^{11,12)}が相次いだため、現時点では Al の脳内沈着が重視されている。しかし、透析脳症を呈した症例のなかには、血中 Al の高値を認めなかった症

図4 Light micrograph of liver (HE staining ×200)

図5 Light micrograph of liver (Aluminium staining, ×200)

例¹³⁾や副甲状腺機能亢進症¹⁴⁾、slow virus 感染⁹⁾との関連が示唆されたものもある。本症例の場合、血中 Al が高値を呈し、同時に Al 中毒によると思われる貧血¹⁵⁾と骨折¹⁶⁾を認めたことより、脳症の原因としては Al 中毒を考えた。また、Al の体内蓄積経路としては、この時期透析液に用いた水は軟水処理が行われていたものの透析液の Al 濃度は $1.0 \mu\text{g/dl}$ 以下と検出感度以下であり、透析液よりの Al の移行は考えにくかった。したがって、長期にわたり服用していたアルミゲルが原因と思われる。

Al 中毒による透析脳症の治療には、体内の Al 除去が必要となるが、血中の Al は約 80% が蛋白質と結合しているため通常の血液透析では有効に透析液へ移行しない。DFO は、3 価の鉄の次に Al に親和性のあるキレート剤で、本剤は血中および組織の Al と結合し透析による Al の除去を可能にする¹⁷⁾。このため、DFO は透析脳症や Al 中毒による骨症および貧血に積極的に用いられ

るようになり、近年それらに対する DFO の有効性が話題となっている^{18,19)}。本症例においても、DFO 投与後、従来進行性であるといわれていた神経症状は徐々に改善し、同時に貧血や骨折の改善も認めた。このことは、Ackrill ら¹⁸⁾の報告と同様、透析脳症に DFO が有効であることを示唆している。

透析脳症の発症から死亡までの期間は、平均 6 か月ほどであり、それ以上の生存は少ないとされている^{1,7,20)}。また、死因に関しては、肺血症や脳血管障害が多く、DFO 使用例ではムコール症の併発²¹⁾も報告されている。本症例の場合も、DFO により神経症状の改善を認めはしたが発症 1 年後に肺炎を経て脳出血で死亡し、諸家の報告と同様予後は不良であった。今後、透析脳症の予後の改善のために、さらなる検討と研究が待たれる。

剖検所見では脳内に Al の沈着はなく Alfrey らの報告とは異なっていたが、本症例に特筆すべき所見として肝・脾・リンパ節の網内系に多数の肉芽腫があり、同部の大食細胞に一致して Al の沈着を認めたことが挙げられる。しかも、この病変は肝機能障害を伴っていなかった。同様な Al によると思われる肉芽腫は、外因性に Al を吸入したり皮下注入した場合にも認められる²²⁾が、慢性透析患者での Al 肉芽腫に関する報告は著者らが調査した範囲では未だみられていない。この網内系にみられた肉芽腫は、組織内に沈着した Al に対する生体処理反応と考えられるが²²⁾、一方、Al の大食細胞（恐らくはライソゾーム内²³⁾）への沈着は、同細胞の機能を低下させ宿主の細胞性免疫能の低下を引き起こす可能性がある。実際、本例では OKT4/OKT8 比の低下があり、末期には肺炎を併発した。さらに、最近 Davenport ら²⁴⁾は透析患者の敗血症例の多くで血中 Al が高値を呈していたことより、Al 中毒と宿主の免疫能低下との関連性を指摘している。したがって、透析脳症の易感染性の一因として Al 中毒が考えられるが、本症例によりその機序として免疫担当細胞への Al 沈着が示唆された。

まとめ

Al 中毒によると考えられた透析脳症の患者に DFO を投与し、神経症状と貧血、骨折の改善を認めた。しかし、本症例は発症 1 年後肺炎、脳出血で死への転帰をたどった。剖検にてみられた網内系の大食細胞への Al 沈着は、透析脳症の細胞性免疫能の低下と易感染性に関する所見と思われた。

文献

- 1) Alfrey AC, Mishell JM, Burks J, Contiguglia S, Rudolph H, Lewin E, Holmes JH : Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Inter Organs* 18 : 257-261, 1972
- 2) Mahuraker SD, Dhar SK, Salta R, Meyers L, Smith EC, Dunea G : Dialysis dementia. *Lancet* i : 1412-1415, 1973
- 3) Barratt LJ, Lawrence JR : Dialysis-associated dementia. *Aust NZ J Med* 5 : 62-65, 1975
- 4) Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD : The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *N Engl J Med* 294 : 184-210, 1976
- 5) Flendrig JA, Kruis H, Das HA : Aluminium and dialysis dementia. *Lancet* i : 1235, 1976
- 6) Poisson M, Mashaly R, Lebki B : Dialysis encephalopathy : Recover after interruption of aluminium intake. *Br Med J* 2 : 1610-1611, 1978
- 7) Lederman RJ, Henry CE : Progressive dialysis encephalopathy. *Ann Neurol* 4 : 199-204, 1978
- 8) Burks JS, Alfrey AC, Huddleston J, Norenberg MD, Lewin E : A fatal encephalopathy in chronic hemodialysis patients. *Lancet* i : 764-768, 1976
- 9) Winkelman MD, Ricanani ES : Dialysis encephalopathy : Neuropathologic aspects. *Hum Pathol* 17 : 823-833, 1986
- 10) Mahurkar SD, Meyers L, Cohen J, Kamath RV, Dunea G : Electroencephalographic and radionuclide studies in dialysis dementia. *Kidney Int* 13 : 306-315, 1978
- 11) Crapper DR, Quittkat S, Krishnan SS, Dalton AJ, DeBoni U : Intracellular aluminium content in Alzheimer's disease, dialysis encephalopathy, and experimental aluminium encephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 50 : 19-24, 1980
- 12) McDermott JR, Smith AI, Ward MK, Fawcett RWP, Kerr DNS : Brain-aluminium concentration in dialysis encephalopathy. *Lancet* i : 901-903, 1978
- 13) 武田和司, 浅野 泰, 石橋明人, 吉田 薫, 生沼孝夫, 草野英二, 寺尾統彦, 細田瑛一 : いわゆる透析脳症の精神症状を呈し死亡した慢性血液透析患者の一例. *腎と透析* 10 : 825-829, 1981
- 14) Ball JH, Butkus DE, Madison DS : Effect of subtotal parathyroidectomy on dialysis dementia. *Nephron* 18 : 151-155, 1977
- 15) Kaiser L, Schwartz KA : Aluminium-induced anemia. *Am J Kidney Dis* 6 : 348-352, 1985

- 16) Platts MM, Goode GC, Hislop JS : Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. *Br Med J* 2 : 657-660, 1977
- 17) Swartz RD : Desferrioxamine and aluminium removal. *Am J Kidney Dis* 5 : 358-364, 1985
- 18) Ackrill P, Ralston AJ, Day JP, Hodge KC : Successful removal of aluminium from a patient with dialysis encephalopathy. *Lancet* ii : 692-693, 1980
- 19) Arze RS, Parkinson JS, Cartledge NEF, Britton P, Ward MK : Reversal of aluminium dialysis encephalopathy after desferrioxamine treatment. *Lancet* ii : 1116-1119, 1981
- 20) 益山純一, 橘 芳郎 : 透析脳症の 6 例. *内科* 48 : 678-682, 1981
- 21) Roelaert JR, Van Roost GF, Vergauwe PL, de Vroey Ch, Segart MF : The role of desferrioxamine in dialysis-associated mucormycosis : Report of three cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 29 : 261-266, 1988
- 22) Van de Vyver FL, de Broe ME : Aluminum in tissues. *Clin Nephrol* 24(Suppl 1) : 37-57, 1985
- 23) Roth A, Nogues C, Galle P, Drüeke T : Multiorgan aluminium deposits in a chronic haemodialysis patient. *Virchows Arch [Pathol Anat]* : 405, 131-140, 1984
- 24) Davenport A, Williams PS, Roberts NB, Bone JM : Sepsis : A cause of aluminium release from tissue stores associated with acute neurological dysfunction and mortality. *Clin Nephrol* 30 : 48-51, 1988