症例報告

アセタゾラミド投与後意識障害をきたした慢性腎不全の2症例

庄野 義幸 酒見 隆信 馬場 直樹
佐賀医科大学内科

key words : アセタゾラミド, 意識障害, 慢性腎不全

〈要旨〉

アセタゾラミドは、炭酸脱水素酵素を阻害する薬剤で、現在利尿剤としてよりもむしろ緑内障の治療、あるいは小児のてんかん治療薬として使用されている。私たちは、緑内障合併に対してアセタゾラミドの内服をうけ、数日後に意識障害をきたした慢性腎不全の2例を経験した。症例1は2年前より維持血液透析をうけている62歳男性で、緑内障発作に対してアセタゾラミド 0.5 g/日の内服後3日目に、意識障害をきたした。症例2は糖尿病性慢性腎不全(Cr 6.2 mg/dl)の54歳男性で、緑内障合併のためアセタゾラミド 0.75 g/日の内服をうけ3日目に意識障害をきたした。いずれの症例も頭部CT検査で異常を認めず、脳波上代謝性脳症を呈しアセタゾラミド中止により意識が回復したことより、アセタゾラミドが意識障害の原因と考えられた。意識障害の機序は明らかでないが、腎不全によるアセタゾラミドの蓄積が起り、脳への直接作用による脳内アシドーシスが関与している可能性が推定された。

Consciousness disorder after acetazolamide administration in 2 patients with chronic renal failure

Yoshiyuki Syouno, Takanobu Sakemi, Naoki Baba
Department of Internal Medicine, Saga Medical School

Acetazolamide inhibits carbonic anhydrase and is clinically used in the treatment of glaucoma and epilepsy in children instead of diuretic agents. We experienced two patients with chronic renal failure who became somnolent a few days after oral administration of acetazolamide. Patient 1 was 62-year-old man with a two-year history of hemodialysis. He became somnolent 3 days after daily administration of acetazolamide (0.5 g/day) for the treatment of an episode of glaucoma. Patient 2 was a 54-year-old man with chronic renal failure due to diabetic nephropathy. Somnolence followed 3 days of administration of acetazolamide (0.75 g/day). In both cases normal consciousness returned soon after the discontinuation of acetazolamide. The electroencephalograms of both were compatible with metabolic encephalopathy. Based on these findings, we believe that accumulation of acetazolamide because of failure to be excretion by chronic renal failure patients in turn causing cerebral metabolic acidosis was responsible for the consciousness disorder.

緒言

アセタゾラミドは、腎上皮、赤血球、脳、毛様体上皮などに存在する炭酸脱水素酵素の作用を阻害する薬剤で、利尿剤抗てんかん剤および緑内障の治療として臨床上で広く利用されている。

今回、私たちは緑内障の合併に対してアセタゾラミドの内服をうけ、数日後に意識障害をきたした慢性腎不全の2例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者1 : 62歳、男性。

主訴：傾眠、手指振戦、見当識障害。

現病歴：急速進行性糸球体腎炎より末期腎不全に至った血液透析歴2年の患者。昭和62年10月5日より頭痛出現。10月9日より右眼痛および視力低下出現し当院眼科受診。続発性緑内障の診断で20%マンニトール200 mlの点滴、点眼剤およびアセタゾラミド0.5 g/日の処方を受ける。10月10日に眼痛は消失したが、10月11日より

傾眠、手指振戦および失見当識が出現し 10 月 13 日当院内科入院となった。

患者 2：，54 歳，男性。

主訴：意識障害，異常行動。

現病歴：昭和 60 年 12 月，当院にて糖尿病性慢性腎不全 (Cr 2.4 mg/dl) の診断をうける。昭和 62 年 2 月下旬頭痛と右眼痛が出現した。3 月 2 日当院眼科で緑内障と診断され，20%マンニトール 200 ml の点滴，点眼剤およびアセタゾラミド 0.75 g/日の処方を受ける。3 月 3 日より異常行動が出現。3 月 4 日には，異常言動増強し，傾眠も出現したため，当院内科入院となった。

既往歴：糖尿病歴 18 年。

家族歴：兄弟 11 人中 7 人が糖尿病。

入院時現症および入院後経過

症例 1 は，入院時傾眠，手指振戦および軽度の失見当識を認める以外理学所見上特に異常なかった。アセタゾラミド中止後約 4 日目にほとんど傾眠を脱した。傾眠出現から消失までの間にアセテートによる血液透析が 1 回とバイカーボによるものが 2 回行われた。

症例 2 では，入院時傾眠と羽ばたき振戦を認める以外理学所見上異常を認めなかった。入院 3 日目に傾眠は消失した。その後緑内障発作が 2 回認められ，いずれも，アセタゾラミド 0.25 g/日の内服にて発作は消失した。

検査成績(表)：意識障害を呈した入院時，動脈血ガス分析において，症例 1 では pH 7.38, HCO_3^- 22.0 mEq/l, BE -2.3 mEq/l, 症例 2 では pH 7.31, HCO_3^- 20.0 mEq/l, BE -7.3 mEq/l だった。血液生化学検査にて，症例 1 では BUN 69 mg/dl, Cr 19.0 mg/dl, 症例 2 では BUN 42 mg/dl, Cr 6.2 mg/dl だった。血中 Na, K, Cl は，症例 1 で Na 128 mEq/l と低値であったほかは正常であった。また，血糖値は，症例 2 において 54 mg/dl とやや低値であった。血中アンモニアは 2 症例ともに正常であった。脳波では 2 症例ともにびまん性の突発性徐波を認め，代謝性脳症の所見を呈していた。入院時施行した脳 CT 検査では，2 症例ともに明らかな異常は認められなかった。

考察

本 2 症例は意識障害の原因として，代謝性によるものが疑われた。検査成績では尿毒症，肝不全，糖代謝異常，電解質異常および脳血管障害による意識障害を示唆するものは得られなかった。したがって意識障害出現の数日前より服用していたアセタゾラミドが原因として考えられた。

アセタゾラミドは，脱炭酸酵素阻害剤として利尿剤抗てんかん剤および緑内障の治療として広く利用されている。経口のアセタゾラミドは消化管で吸収され代謝をう

表 文献的報告例と本症例との比較

	報 告 例 ^{a)}		本 症 例	
	1	2	1	2
年 齢	82	92	62	54
性	女	男	男	男
アセタゾラミド量	0.5 g/日	0.75 g/日	0.5 g/日	0.75 g/日
意識障害発現日	7 日目	7 日目	3 日目	3 日目
BUN mg/dl	194	71	69	42
Cr mg/dl	6.2	2.0	19.0	6.2
動脈血ガス				
pH	7.21	7.39	7.38	7.31
PO ₂ mmHg	131	91	97	98
PCO ₂ mmHg	17	20	38	36
HCO ₃ ⁻ nmol/l	6.0	12.0	22.0	20.0
BE nmol/l	-19	-10.0	-2.3	-7.3
Na mEq/l	135	136	128	137
K mEq/l	4.6	3.3	5.3	4.2
Cl mEq/l	114	—	94	109
Anion gap	17.6	—	12.8	8.0

—：不明

けずに尿中より排出される。血液透析による除去に関しては明らかにされていない。正常腎においては遠位尿細管で重炭酸イオンの再吸収が抑制され，代謝性アシドーシスが誘発されることが知られている。この誘発されるアシドーシスは，通常腎機能が正常であれば軽度で進行しない (self-limiting) が，腎機能が低下している場合や糖尿病患者において時に高度のアシドーシスが認められることが報告^{1,2)}されている。抗てんかん作用の機序は，明らかではないが，脳細胞内の CO₂ 蓄積により細胞外よりの Na の流入を防ぐためであると推定されている³⁾。

アセタゾラミド投与に関連した意識障害の報告例がいくつか認められる⁴⁻⁶⁾。いずれも意識障害の原因を全身性の代謝性アシドーシスあるいはそれからの脳内のアシドーシスに求めている (表)。

しかし，我々の 2 症例では表に示したように著明な全身性の代謝性アシドーシスを認めないにもかかわらず意識障害をきたしている。アセタゾラミドは代謝をうけずに尿中より排出される。2 症例ともに腎不全であり，常用量投与でもアセタゾラミドが体内に蓄積していた可能性が考えられる。また血中より髄液への移行は約 1% と少ないが，蓄積により脳内のアセタゾラミド濃度も上昇していたと考えられる。Heuser ら⁷⁾は，ネコを用いた動物実験においてアセタゾラミドの脳への直接作用による脳細胞外のアシドーシスを証明している。今回我々は髄液の pH を測定していないが，脳髄液中のアシドーシスが存在していた可能性も否定できない。いずれにしても，アセタゾラミドの蓄積がおこり脳への直接作用により誘

発された脳内アシドーシスによる意識障害の可能性が考えられた。

症例2では、入院中に2回緑内障発作が起こっているが、いずれも0.25 g/日の内服で発作が消失しており、投与量を減量しても効果が認められることを示していると思われた。

結論

1. 慢性腎不全患者で緑内障治療のためアセタゾラミドを内服し、数日後に意識障害をきたした2症例を経験した。

2. アセタゾラミドによる意識障害の原因として、脳への直接作用により誘発された脳内アシドーシスの関与が考えられたが確証はできなかった。

3. 慢性腎不全患者にアセタゾラミドを投与する場合、投与量減量あるいは投与間隔の延長が必要であると思われた。

文献

- 1) Moseley V, Baroody NB : Some observation on the use of acetazolamide ("Diamox") as an oral diuretic in various edematous states and in uremia with hyperkalemia. *Am Pract and Digest Treat* 6 : 558-566, 1955
- 2) Siklos P, Henderson RG : Severe acidosis from acetazolamide in the diabetic patient. *Curr Med Res Opin* 6 : 284-286, 1979
- 3) 飯沼一字：新小児科学体系(小林 登, 多田啓也, 藪内百也 編). 13巻 E, p 208, 中山書店, 東京, 1985
- 4) O'Sullivan PJ, Crowley JG, Muldowney FP : A case of acetazolamide induced (diamox) acidotic coma in polycystic renal disease. *J Irish Med Assoc* 364 : 382-384, 1967
- 5) Maissey DN, Brown RD : Acetazolamide and symptomatic metabolic acidosis in mild renal failure. *Br Med J* 283 : 1527-1528, 1981
- 6) Rowe TD : Acetazolamide delirium. *Am J Psychiatry* 134 : 587-588, 1977
- 7) Heuser D, Astrupt J, Lassen NA, Betz E : Brain carbonic acidosis after acetazolamide. *Acta Physiol Scand* 93 : 385-390, 1975