Deferoxamine (DFO) により著明に改善した透析脳症の 1 例

石田 陽一 荒井 志郎 黒崎 正夫

富山市民病院内科

(平成 1 年 12 月 20 日受付, 同 2 年 4 月 26 日受理)

key words: 透析脳症, deferoxamine (DFO), アルミニウム

〈要旨〉

症例は慢性腎炎を原疾患とする 38 歳の女性で, てんかん大発作とミオクローヌ様の不随意運動が, 透析歴 6 年で出現するようになった。アルミゲルは 2.6 ないし 3.6 g/日の量で投与していた。経過中, アルミニウム骨症を思わせる骨痛を訴えることはなく, 小球性貧血も認めなかった。抗てんかん薬の投与にもかかわらず, てんかん発作が頻発した。ミオクローヌ様の不随意運動も高度となり, 寝たきりの状態となった。構語障害も出現し, 会話は全く不可能であった。CT スキャンには脳血管障害を示す所見はなかった。 ^{123}I -IMP 脳血流スキャンでは, 左前頭葉に脳血流の低下を認め, てんかんの焦点と考えられた。脳波では α 波を認めず, δ 波を認めた。バルプロ酸ナトリウムおよびクロナゼパムでは不随意運動はコントロールできなかった。血中アルミニウム濃度が $632\text{ }\mu\text{g/l}$ ΔAl が $1,798\text{ }\mu\text{g/l}$ といずれも著増していたため, DFO を 3 g/週で投与開始した。血中アルミニウム濃度は漸減し, 5 か月後には血中濃度が $265\text{ }\mu\text{g/l}$ ΔAl が $352\text{ }\mu\text{g/l}$ となり, 片言の会話が可能となった。さらに, 11 か月後には血中濃度が $87\text{ }\mu\text{g/l}$ ΔAl が $87\text{ }\mu\text{g/l}$ に低下し, ミオクローヌ様の不随意運動は完全に消失し, 会話も断続性ではあるがほぼ通常通りに可能となった。脳波は, 徐波傾向が残るものの α 波が出現し, 改善が認められた。聴力障害等の重篤な DFO の副作用は認められず, 投与前から上昇していたトランスアミナーゼも DFO を 2 g/週の投与量とした頃から正常化した。松葉杖歩行も可能となり, DFO の投与量は 1 g/週の状態で退院した。以上, 血中アルミニウムが異常高値で DFO 療法にて著明に改善した透析脳症の 1 例を報告する。

A case of dialysis encephalopathy dramatically improved by deferoxamine (DFO) treatment

Yohichi Ishida, M. D., Shiroh Arai, M. D., Masao Kurosaki, M. D.

Department of Internal Medicine, Toyama Municipal Hospital

A 38-year old woman who had been receiving hemodialysis for 7 years with aluminium hydroxide in a dose of 2.6 to 3.6 g/day throughout the period, developed speech disturbance due to dysarthria and epilepsy over a period of several months. Anti-convulsants were ineffective for the myoclonus. She became bedbound and unable to speak. Her EEG showed dominant θ and δ waves, and no α waves. The serum aluminium concentration was $632\text{ }\mu\text{g/l}$ and ΔAl was $1,798\text{ }\mu\text{g/l}$. DFO treatment was started in an initial dose of 3 g/week. Serum aluminium and ΔAl concentrations diminished gradually and her general status improved in parallel with the drop in serum aluminium. A follow up EEG study showed the return of α waves. Eleven months later her serum aluminium concentration was $87\text{ }\mu\text{g/l}$ and ΔAl was $87\text{ }\mu\text{g/l}$. Although her speech was scanning, she had been able to talk with others and her myoclonus had completely disappeared. She was therefore discharged and returned to outpatient hemodialysis. No remarkable side effects of DFO were seen throughout the period of treatment.

In this case, the dose of aluminium hydroxide was not particularly high but we were not able to find any other route of aluminium intoxication.

Patients suspected of dialysis encephalopathy must be treated with DFO despite the risk of side effects.

表 入院時検査成績

WBC	5,400	GOT	79 U	BUN	74 mg/dl
St 26, Seg 55, Eo 1		GPT	58 U	Cr	10.9 mg/dl
Ba 1, Mo 2, Ly 15%		LDH	627 U	UA	6.1 mg/dl
RBC	252 万	ALP	22.1 KAU	Na	141 mEq/l
Hb	7.2 g/dl	γ -GTP	41 mU/ml	K	5.6 mEq/l
Ht	26.5 %	ZTT	1.0 KU	Cl	102 mEq/l
MCV	105 μ^3	TTT	0.2 MU	Ca	4.3 mEq/l
MCH	28.6 pg	MG	3	P	2.8 mg/dl
MCHC	27.2 %	TP	5.0 g/dl	CPK	31 U
Plt	20.2 万	Alb	65.4 %	T-Chol	182 mg/dl
Fib	267 mg/dl	α_1	5.7 %	TG	253 mg/dl
HPT	130 %	α_2	12.6 %	BS	80 mg/dl
HBsAg	(-)	β	11.2 %	β_2 -MG	66 mg/l
HBsAb	(-)	γ	5.1 %	C-PTH	1.3 ng/ml

重大な問題になってきている。アルミニウムの蓄積に基づく透析脳症もその一つである。透析脳症の治療として、deferoxamine (DFO) が使用されるが副作用も多く、使用には慎重にならざるを得ない。今回、我々は極めて高濃度のアルミニウムに汚染され、廃絶に近い状態に陥った症例を DFO で治療し、外来透析可能なまでに改善させることができたので報告する。

症例

症例は 38 歳の女性で、先天性股関節脱臼による歩行障害があったが、商業デザイナーとして自立していた。昭和 49 年より慢性糸球体腎炎と診断され、56 年より、血液透析を開始した。アルミゲルは透析開始前後より 2.6 ないし 3.6 g/day で投与されていた。62 年 11 月、てんかん発作が出現し、バルプロ酸 Na の内服を開始した。63 年 1 月、大発作があり、クロナゼパムを追加した。3 月よりミオクローヌスが顕著となり、構音障害も出現した。3 月 29 日、ミオクローヌスの頻発・発語不能・嚥下障害高度にて入院となった。

入院時現症：血圧は 132/90 mmHg、脈拍は 120/min。意識は I-1 で無欲様顔貌を呈していた。結膜には黄疸なく、貧血を軽度認めた。胸部では、心音異常なく、肺野は清明。腹部は異常なし。浮腫は認めず。舌・四肢のミオクローヌス様不随意運動を認めた。構音障害のため発語不能。深部腱反射は減弱し、病的反射はなかった。

入院時検査成績(表)：軽度の肝障害を認めた。貧血は小球性ではなく、C-PTH も上昇はなかった。

経過(図 1)：透析不足の可能性も考慮して、透析回数を週 2 回から週 3 回に増やすとともに、クロナゼパムとバルプロ酸ナトリウムでミオクローヌスをコントロールしようと試みたが、効果はなく、意味不明の奇声を発するのみで会話は不能となった。ミオクローヌスは常に認められ、時に大発作様の痙攣が出現した。CT スキャン

図 1 臨床経過、構音障害の程度：II、時々、言葉が不明になる、III、ようやく会話の内容が理解できる、IV、時々、わかる言葉がある、V、まったく理解できない。

図 2 CT スキャン

には異常はなかった(図 2)。EEG では、 α 波は認めず θ 波が主体で、 δ 波も認めた(図 3)。 ^{123}I -IMP 脳血流スキャンでは、左前頭葉に脳血流の低下を認め、てんかんの焦点と考えられた。5 月には寝たきりの状態で廃絶に近いと考えられた。6 月に入って、アルミニウムの蓄積量を推定するために DFO 試験を行った。透析終了時、血中アルミニウム濃度を測定した後に DFO 2 g を生理的食塩水に溶解して投与した。次回透析開始時に血中アルミニウム濃度を測定し、その差を ΔAl とした。DFO 投与

図 3 DFO 療法前 EEG

前のアルミニウム濃度は $632 \mu\text{g/l}$ と高く、また ΔAl も $1,798 \mu\text{g/l}$ と異常高値であった。この結果より、本例の脳症はアルミニウム脳症の可能性が大であると考え、DFO を各透析の終了時に 1 g ずつ（週 3 g ）の量で投与開始した。ダイアライザーは EVA 膜を用いた。投与開始後約 5 か月で、アルミニウム濃度が $300 \mu\text{g/l}$ 以下になった頃からミオクロヌスは明らかに減少し、構語障害も改善した。全身状態の改善に伴いドライウェイトも増加した。EEG では徐波傾向であるが α 波が出現した（図 4）。

11 か月後の状態では、週 2 回透析で DFO は週 1 g の投与量となり、アルミニウム濃度が $87 \mu\text{g/l}$ 、 ΔAl が $87 \mu\text{g/l}$ となった。ミオクロヌスは完全に消失し、断続性ではあるが日常会話も可能となり、杖歩行にて退院した。経過中、感覚器の障害等の副作用はなく、DFO 投与前からみられた肝障害も DFO および抗てんかん薬の減量に伴い改善した。

考察

透析脳症は、1972 年 Alfrey ら¹⁾が初めて報告したが、短期間で死の転帰をとる重大な合併症である。一般に、日本人は欧米の報告に比して血中アルミニウム濃度が低いとされているが、本例の DFO 療法前の血中アルミニウム濃度は $632 \mu\text{g/l}$ と高く、さらに DFO 試験²⁾にて ΔAl は $1,798 \mu\text{g/l}$ と極めて高値であった。治療開始 3 か月目まで、血中アルミニウム値が $500 \mu\text{g/l}$ 以上で、 ΔAl

図 4 DFO 療法中 EEG

も $700 \mu\text{g/l}$ であったことから検体採取や測定中のアルミニウム汚染とは考えにくく、体内のアルミニウム蓄積が大量であったといわざるを得ない。近年は、RO 水を使用している場合のアルミニウムの進入路としては、高リン血症対策に使用されるアルミゲルが最も有力視されている^{2~4)}。しかし、本例ではアルミゲルの服用量は高々 3.6 g/日 であり、このような高度のアルミニウム汚染は予想していなかった。本例のアルミニウム濃度は、当院の他の透析患者の $10 \sim 100$ 倍であり、また、本症例の自宅の水道水の水源が当病院と同じであることより、飲料水からの汚染は考えにくい。今後は、炭酸カルシウム等の併用でアルミゲルをなるべく少量とすると共に体内のアルミニウム量をモニターしていく必要があると考えられる。

アルミニウムは脳症のみではなく、骨症^{4,5)}や小球性貧血⁶⁾をも来することが知られているが本例では骨痛は全くなく、小球性貧血も認めなかった。体内総アルミニウム蓄積量が多くとも、沈着症の発症には個人差があるのかもしれない。

本例は、ほぼ廃絶と思われる段階から、後遺症は残ったものの、外来透析が可能までに改善しており、DFO の効果は著明なものである。DFO には、肝障害・感覚器の障害^{7~9)}の副作用が知られており、さらに投与中のムコール症の合併例も報告¹⁰⁾されており、DFO 試験すら慎重に行わなければならない。しかし、脳症の場合には、

本例のごとく十分量を使用し、アルミニウム濃度と臨床症状をモニターしながらなるべく少量の維持量¹¹⁾へ移行すべきであろう。

まとめ

1. 透析歴 7 年で、典型的と思われる透析脳症を呈した 38 歳の女性を経験した。

2. 血清アルミニウム濃度および Δ Al は、著明に上昇していた。

3. DFO 投与により脳症は劇的に改善し、本症の病因にアルミニウム蓄積が関与することが示された。

文献

- 1) Alfrey AC, Mishell MM, Burks J, Contiguglia SR, Rudolph H, Lewin E, Holmen JH : Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 18 : 257-261, 1972
- 2) 駒場 明, 平沢由平 : 透析脳症. 腎と透析 19 : 1201-1203, 1985
- 3) 吉原邦男, 駒場 明, 鈴木正司, 平沢由平 : アルミゲルの長期服用が原因となった透析脳症の 1 例. 透析会誌 20 : 435-440, 1987
- 4) 鈴木正司 : アルミニウムおよびカルシウム, リン代謝. 腎と透析 25 : 825-832, 1988
- 5) 丸茂文昭 : 血液透析に伴うアルミニウム沈着症. 医学のあゆみ 141 : 181-183, 1987
- 6) 関口 高, 秋沢忠男, 北岡建樹, 越川昭三 : アルミニウムの造血機能に対する影響. 腎と透析 25 : 835-841, 1988
- 7) Olibieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, Logan W, Mitchell D, Ricci G, Skalf B, Taylor M, Freedman MH : Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine injection. N Engl J Med 314 : 869-873, 1986
- 8) Rubinstein M, Dupont P, Doppee JP, Dehon C, Ducobu J, Hainaut J : Ocular toxicity of desferrioxamine. Lancet i : 817-818, 1985
- 9) Guerin A, London G, Marchais S, Metivier F, Pleisse JM : Acute deafness and desferrioxamine. Lancet ii : 39-40, 1985
- 10) 有菌健二, 福井博義, 三浦 洋, 早野恵子, 大塚陽一郎, 田尻宗誠 : Deferoxamine (DFO) 治療後に脳型ムコール症を呈した透析患者の一例. 日腎誌 31 : 99-103, 1989
- 11) 倉持 元 : 維持透析患者における高アルミニウム血症およびそれに伴う諸症状に対するデスフェリオキサミンの長期間少量投与法の有効性と安全性. 日腎誌 31 : 33-39, 1989