完全中心静脈栄養中に AMI-U® により 高 NH₃ 血症性意識障害をきたした維持透析症例

金田 幸司 田中 克宏 福地 聡士 三好 信幸*
縄田 智子** 野口 隆博** 犀川 哲典**

臼杵医師会病院内科 三好泌尿器科医院* 大分医科大学内科第1**

key words : AMI-U®, hyperammonemic-encephalopathy, TPN, chronic renal failure

〈要旨〉

維持透析患者の完全中心静脈栄養 (TPN) 管理中に AMI-U® による高 NH₃ 血症性意識障害をきたした症例を経験したので報告する。症例は 74 歳, 男性, 透析歴 1 年。平成 6 年 5 月 7 日より 40°C 台の発熱, 右下腹部痛および同部に腫瘤を触知するため, 5 月 11 日当院に入院となる。入院時, 炎症所見陽性, 画像診断上, 右下腹部に 6×4×7 cm の腫瘤を認め腸間膜脂肪組織炎が疑われた。絶食, TPN [TPN メニュー; 輸液量 1,490 ml, 1,150 kcal, アミノ酸 (AMI-U® 200 ml) 15 g, non-prot. cal./N 605] および抗生剤投与が施行されたところ, 臨床症状, 画像診断上も改善が見られた。しかし, 嘔気, 嘔吐が持続するため TPN は継続したところ 6 月 10 日より傾眠傾向, 6 月 13 日には昏睡となった。昏睡時, 肝機能正常にも拘わらず NH₃ が 186 pg/dl と高値を示したため, 同日より AMI-U® を中止し Aminoleban® の投与を開始したところ, 翌朝より意識レベルの改善が認められ, 6 月 16 日にはほぼ清明となり, 食事摂取可能となった。その後の血中 NH₃ 値は正常で推移し, 意識障害も認められなかった。AMI-U® は腎不全用必須アミノ酸製剤として頻用されているが, TPN メニューとして AMI-U® 単独で使用した場合高 NH₃ 血症, 意識障害の出現が報告されており, 投与する際はこれらの副作用を念頭にいれ, 非必須アミノ酸との混合等を行う必要がある。

A patient on chronic hemodialysis with hyperammonemic encephalopathy induced by AMI-U®

Kouji Kaneda, Katsuhiro Tanaka, Satoshi Fukuchi, Nobuyuki Miyoshi*, Tomoko Nawata**, Takahiro Noguchi**, Tetsunori Saikawa**

Department of Internal Medicine, Usuki Medical Associated Hospital; Miyoshi Urological Clinic*, First Department of Internal Medicine, Oita Medical University**

A 74-year-old man on chronic hemodialysis therapy since 1993 was admitted for evaluation of a mass in the right hypochondrial region, abdominal pain and high fever (40°C) on May 11, 1994. Laboratory examinations and abdominal CT revealed an inflammatory mass of adipose-like tissue. After administration of antibiotics and total parenteral nutrition [TPN; water (1,490 ml), calories (1,150 kcal), amino acids (15 g=AMI-U® 200 ml), non-protein. calories/N (605)], the clinical symptoms improved and the size of the abdominal mass decreased. TPN was continued because of the presence of nausea and vomiting. On June 10 (30 days after the start of TPN), the patient became somnolent, and became comatose on June 13. The plasma NH₃ concentration had increased to 186 µg/dl, but other laboratory data, including the results of liver function tests remained within the normal range. Discontinuation of AMI-U® and infusion of Aminolevan® gradually improved the patient's consciousness level and reduced the plasma concentration of NH₃ to within the normal range.

金田 幸司 臼杵医師会病院内科 〒875 臼杵市大字海添 250 (0972-62-3831)

(受付:平成6年9月8日, 受理:平成6年11月14日)

AMI-U® has been prescribed as a source of essential amino acids (e. a. a) in patients with renal failure. However, several studies have demonstrated that long-term administration of e. a. a. without non-e. a. a. may lead to the metabolic complication of hyperammonemic encephalopathy in renal failure patients. The present case indicates that both non-e. a. a. and e. a. a. be administered in TPN solutions for renal failure patients.

緒言

近年血液透析患者の長期生存が可能となり、種々の合併症に遭遇する機会も増え、血液透析患者に高カロリー輸液を施行する機会も多くなった。高カロリー輸液中のタンパク質（アミノ酸）については Abel ら¹⁾が急性腎不全に対して必須アミノ酸添加により救命率が高くなると報告して以来、腎不全時には必須アミノ酸であるというイメージが与えられた。しかしながら腎不全用必須アミノ酸製剤として頻用されている AMI-U® 単独投与中に意識障害、高 NH₃ 血症が認められるとの報告が散見されており腎不全用アミノ酸製

剤の組成については再検討がなされている。今回我々は、完全中心静脈栄養中の維持透析患者に AMI-U® 単独投与を継続し高 NH₃ 血症性意識障害をきたした症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症例

患者：74 歳、男性。

主訴：意識障害。

現病歴：慢性腎不全（原疾患不明）のため、平成 5 年 10 月 30 日より週 2 回の血液透析を受けていた。平成 6 年 5 月 7 日右下腹部痛出現。翌日には 40°C 台の発熱、右下腹部に腫瘤を触知するよう

図 1 上段は入院時（平成 6 年 5 月 12 日）の腹部 CT 像：骨盤上部で正中線より右側に 6×4×7 cm の low density の腫瘤を認める（矢印）。下段は平成 6 年 6 月 1 日の同部位の CT 像：腫瘤は消失している。

表 意識障害出現時検査成績（平成6年6月10日）

血液			
RBC	203×10 ⁴ /mm ³	Na	132 mEq/l
Hb	7.2 g/dl	K	3.8 mEq/l
Ht	20.7%	Cl	95 mEq/l
Plt	13.3×10 ⁴ /mm ³	FBS	100 mg/dl
生化学		その他	
T-Bil	0.6 mg/dl	HBsAg	—
TTT	1.7 M. U	HCVAb	—
ALP	180 IU/l	CRP	3.2 mg/dl
TP	5.6 g/dl	PT	114%
Alb	3.4 g/dl	APTT	88%
ALP	162 IU/l	Hepaplastin test	136%
GOT	30 IU/l	NH ₃	186 μg/dl ¹⁾
GPT	7 IU/l	血液ガス	
CK	213 IU/l	pH	7.45
ChE	0.44 ΔpH	PO ₂	88.8 mmHg
T-Chol	184 mg/dl	PCO ₂	26.4 mmHg
TG	100 mg/dl	HCO ₃ ⁻	18.4 mmol/l
BUN	19.7 mg/dl	BE	-3.0
Cr	6.3 mg/dl		

アンダーラインは異常値を示す。

¹⁾ 平成6年6月13日の検査成績

になったため同年5月11日当院に紹介入院。

入院後経過：入院時 WBC 8,700/mm³ (neut. 89%), CRP 30 mg/dl と炎症所見を認め、腹部 CT および腹部超音波検査上、右下腹部に 6×4×7 cm の腫瘤を認め CT 値より腸間膜脂肪筋膜炎が疑われた(図1)。絶食、完全中心静脈栄養[TPN；輸液量 1,490 ml, 1,150 kcal, アミノ酸 (AMI-U® 200 ml) 15 g, non-prot. cal./N 605] および抗生剤投与が施行されたところ、腹痛や発熱、炎症所見は徐々に改善し、画像診断上も平成6年6月1日には腫瘤は消失した(図1)。しかし嘔気、嘔吐、全身倦怠感が持続するため TPN は継続した。さらに BUN/Cr 比の低下 (19 mg/dl/5 mg/dl) が認められたため蛋白の摂取不足と考え6月9日より AMI-U® を 400 ml に増量した(輸液量 1,400 ml, 1,720 kcal, アミノ酸 30 g, non-prot. cal./N 440)。6月10日より傾眠傾向となり神経学的には左共同偏視、左病的反射が出現した。

意識障害時現症（平成6年6月10日）：意識状態 傾眠 [Japan Coma Scale (JCS) II-30]、血圧 90/60 mmHg 脈拍 78/min 整、体温 37.3℃、瞼結膜 貧血あり、球結膜 黄疸なし、心音 雑

図2 入院後経過

音なし、呼吸音 清、肝胆脾 触知せず、腸音 減弱、下腿浮腫なし、神経学的所見；瞳孔 正円同大、左共同偏視、筋力低下なし、深部反射亢進なし、病的反射 左に認められる。

意識障害出現時検査成績（平成6年6月10日）(表) では、肝機能障害は認めず、血糖値も正常、血液ガス異常も認めなかったが電解質では Na の軽度低下が認められた。

その後の経過(図2)：その後も意識レベルは変動しながら徐々に低下し6月12日には JCSIII-200 となり同時に右共同偏視と両側の病的反射を認めた。さらに6月13日には昏睡となった。頭部 CT 上は陳旧性脳梗塞以外明らかな病変は認められず。検査成績および画像診断では明らかな肝障害は認めなかったが6月13日に測定した NH₃ が 186 μg/dl と高値を示したため、同日より AMI-U® を中止し Aminoleban® の投与を開始した。当日は明らかな意識レベルの改善は認めなかったが、6月14日早朝より意識レベルの改善が認められ (JCSII-10)、6月16日にはほぼ清明となった。意識レベル改善後は嘔気、嘔吐も消失し食欲も改善し6月20日より食事摂取可能となった。その後の血中 NH₃ 値は正常で推移した。

なお、6月13日の生化学検査上心筋逸脱酵素の上昇を認め (CK 3,113 IU/l, CK-MB 46 ng/ml, LDH 762 IU/l, GOT 152 IU/l, GPT 29 IU/l)、心電図上は陳旧性前壁中隔梗塞以外に変化は認めなかったが心内膜下梗塞として保存療法を施行した。6月11日が予定透析日であったが原因不明の

意識障害があったこと、心内膜下梗塞による血行動態の不良 (dopamine 2-4 r にて血圧 70-120/40-80 mmHg) が認められたこと、さらに尿量が 1,000 ml/日程度維持できており尿毒素の上昇も緩徐であったことから予定透析日から 4 日間透析を延期した。6 月 15 日には血行動態不良を考慮して CHDF を施行し、以後は血行動態も安定したため週 2 回の維持血液透析を施行した。

考案

近年血液透析患者の長期生存が可能となり、種々の合併症に遭遇する機会も増え、血液透析患者に高カロリー輸液を施行する機会も多くなった。しかし慢性腎不全・血液透析という特殊な病態下において現在市販されている中心静脈栄養用の製剤をそのまま用いることはできず、個々の症例に合わせて水分量、カロリー、電解質、蛋白質 (アミノ酸) 等を適量配合する必要がある。

特にタンパク質 (アミノ酸) については、血液透析によるアミノ酸喪失量を加味して、アミノ酸 (窒素量として) 2~4 gN/日が必要とされ、カロリーとの関係では非蛋白 cal/N 比として 400~500 (カロリーとして 35~40 kcal/kg/日) が推奨されている^{2,3)}。用いるべきアミノ酸製剤としては、経口摂取不能となる原因下 (手術後や感染症等) での蛋白崩壊・異化亢進を考えた場合、Rose の基礎的実験⁴⁾、Giordano⁵⁾、Abel¹⁾ らの臨床応用に始まる必須アミノ酸療法が現在でも臨床で頻用されている。

しかしながら腎不全用必須アミノ酸製剤として使用されている AMI-U® 単独投与中に意識障害、高 NH₃ 血症が認められるとの報告が散見されており^{6~13)}、腎不全用アミノ酸製剤の組成については現在再検討がなされている。AMI-U® 単独投与による意識障害出現の機序としては、1) 肝細胞内の尿素サイクルのキャリアアミノ酸である Arginine が AMI-U® に含まれていないため血漿濃度の低下をきたし尿素サイクルの機能不全をきたすため高 NH₃ 血症をきたし意識障害を引き起こすという説^{6~13)}と、2) 高 NH₃ 血症は認められず血漿 phenylalanine, methionine, tryptophan, BCAA/AAA 比の上昇をきたし意識障害を引き

起こすという説^{10,12)}がある。背景因子としては、飢餓状態、窒素過剰投与、アミノ酸インバランス食が考えられている。

本症例の場合、入院時より腸間膜脂肪織炎による腹部症状のため TPN を施行されたが、感染による異化亢進も考慮されたため、当初より AMI-U® の単独投与が行われた。その後も消化器症状の持続のために漫然と TPN が続行され、AMI-U® 投与期間が 30 日間に及び、意識障害を引き起こした。意識障害の原因としては尿毒症、肝性昏睡、脳血管障害、低酸素血症、血糖異常等は検査成績上認められず、電解質異常も意識障害をきたす値ではなかったことと、高 NH₃ 血症が意識障害時に認められ意識障害の改善とともに正常化したことから AMI-U® による高 NH₃ 血症が誘因になったと考えられた。本症例においては意識障害時のアミノ酸分析は施行されていないが、意識障害の機序としては尿素サイクルの異常から高 NH₃ 血症を介した機序が推察される。

AMI-U® の投与量・投与期間と意識障害の関係については過去の報告では、一日量 400 ml で JCS 一桁の意識障害が 1 週間以内に出現したとされ¹²⁾、さらに 1 日量 200~400 ml を 10~42 日間の投与で昏睡の出現を認めており^{10,11)}、本症例の昏睡出現時期と一致する。また本症例については AMI-U® 投与開始から 28 日目までは 200 ml/日の投与量であり、29 日目より 400 ml/日に増量した後に昏睡をきたしており、必須アミノ酸のみの増量がアミノ酸インバランスを助長し昏睡の誘因になった可能性がある。

高 NH₃ 血症が意識障害の原因である場合、血液透析により血中 NH₃ が比較的効率よく除去できると報告されているが^{14,15)}、本症例においては原因不明の意識障害や心内膜下梗塞等のため血液透析が延期されており意識障害をさらに助長させたものと考えられる。

AMI-U® 単独投与による高 NH₃ 血症、意識障害出現の頻度について、寺岡らによれば必須アミノ酸のみの TPN において 7 例中 3 例に 7 日以内に意識障害をきたしたと報告し非常に高頻度の出現率であると警告している¹²⁾。このため今回の

ように TPN での長期管理を必要とする維持透析患者のアミノ酸投与法としては必須アミノ酸と非必須アミノ酸の混合が推奨されている^{16,17)}。さらに現在 arginine 等が含有された必須アミノ酸主体の新しい総合アミノ酸製剤 (TO-70) が試験中であり、同剤を十分な非蛋白熱量とともに維持透析患者の TPN に用いた場合、平均 17 日間の投与で体蛋白の異化抑制およびアミノグラムを乱すことなく高 NH₃ 血症も起こさなかったと報告されており今後の臨床応用が期待される¹⁸⁾。

今後増加するであろう透析患者の TPN 処方として恒に銘記するべきであると考え。

文献

- 1) Abel RM, Beck CH, Abbott WM, Ryan Jr JA, Barnett GO, Fischer JE : Improved survival from acute renal failure after treatment with intravenous essential L-amino acids and glucose. *N Engl J Med* 288 : 695-699, 1973
- 2) 添田耕司, 碓井貞仁, 小高通夫, 磯野可一 : 透析外科栄養法の問題点と必須アミノ酸輸液の再評価. *JJPEN* 12 : 263-271, 1990
- 3) 平澤博之, 志賀英敏, 川邊統一 : 透析患者の外科的手術に対する高カロリー輸液. 腎と透析 33 (臨時増刊) : 751-755, 1992
- 4) Rose WC, Smith LC, Womack M, Shane M : The utilization of the nitrogen of ammonium salts, urea, and certain other compounds in the synthesis of non-essential amino acids in vivo. *J Biol Chem* 181 : 307-316, 1949
- 5) Giordano C : Use of exogenous and endogenous urea for protein synthesis in normal and uremic subjects. *J Lab Clin Med* 62 : 231-246, 1963
- 6) Motil KJ, Harmon WE, Grupe WE : Complications of essential amino acid hyperalimentation in children with acute renal failure. *J Parent Enter Nutr* 4 : 32-35, 1980
- 7) Rapp RP, Bivins BA, McRoberts JW : Hyperammonia encephalopathy in a patient receiving essential amino acid/dextrose parenteral nutrition. *Chin Pharm* 1 : 276-280, 1982
- 8) Grazer RE, Sutton JM, Friedstrom S, McBaron FD : Hyperammonemic encephalopathy due to essential amino acid hyperalimentation. *Arch Intern Med* 144 : 2278-2279, 1984
- 9) 高橋文夫, 加藤貞春, 杉野信博 : 電解質輸液の副作用と対策. *臨床と研究* 60 : 48-54, 1983
- 10) 多田穰治, 八木田真光, 三浦良史, 森田 翼, 龍田恵美子, 田岡賢雄 : 必須アミノ酸輸液にて肝性脳症を誘発した続発性アミロイドーシスの 1 例. *臨床と研究* 63 : 208-209, 1985
- 11) 中崎久雄, 金本時孝, 横山清七, 三富利夫 : 完全中心静脈栄養中に発症した高アンモニア血症. *外科と代謝・栄養* 23 : 38-44, 1989
- 12) 寺岡 慧, 河合達郎, 藤田省吾, 佐中 孜, 水口 潤, 小林 勝, 浅木幸造, 桑畑十九男, 渕之上昌平, 本田 宏, 阿岸鉄三, 太田和夫 : 腎不全アミノ酸輸液製剤の問題点. *JJPEN* 9 : 195-202, 1987
- 13) 河合達郎, 寺岡 慧, 渕之上昌平, 本田 宏, 水口 潤, 中川芳彦, 中島一郎, 高橋公太, 東間 紘, 阿岸鉄三, 太田和夫, 小林 勝, 浅木幸造, 桑畑十九男 : 透析患者におけるアミノ酸輸液の検討. *人工臓器* 16 : 885-888, 1987
- 14) Oster JR, Perez GO, Materson BJ, Schiff ER, Vaamonde CA : Exacerbation of hepatic encephalopathy by chronic renal failure. *Clin Nephrol* 9 : 254-257, 1978
- 15) 須藤睦夫 : 重症肝臓疾患を伴った慢性腎不全の血液浄化—血液浄化法. *日本臨牀 (臨時増刊)* : 112-117, 1992
- 16) 平澤由平, 甲田 豊 : 透析室薬剤の選び方と使い方. p 155-162, 南江堂, 東京, 1993
- 17) 折田義正, 今井圓裕, 三上裕司, 鎌田武信 : 腎不全透析患者の TPN. *JJPEN* 8 : 809-814, 1986
- 18) 太田和夫, 越川昭三, 寺岡 慧, 大平整爾, 舟生富寿, 石山 剛, 高橋 寿, 小椋陽介, 塚本雄介, 飯野靖彦, 戸村成男, 平沢由平, 佐藤 威, 吉山直樹, 柴田昌雄, 鶴田良成, 斉藤 明, 前田憲志, 前川正信, 藤田嘉一, 土肥雪彦, 川島周, 小野栄治, 藤見 惺, 平沢博之, 岡田 正, 小川 龍 : 腎不全用アミノ酸注射液 TO-70 の完全静脈栄養法による臨床評価 (第 2 報) —多施設共同による維持血液透析症例での第Ⅲ相臨床試験—. *JJPEN* 15 : 1043-1059, 1993