

Thiamine 欠乏による急性脳症と高アンモニア血症を呈した血液透析患者の 1 例

大河原 晋* 鈴木昌幸** 齋藤幹郎

Acute encephalopathy due to thiamine deficiency with hyperammonemia in a chronic hemodialysis patient : a case report

Susumu OOKAWARA*, Masayuki SUZUKI**, and Mikio SAITOU

*Department of Internal Medicine, Nishikawa Town Hospital,

**Department of Internal Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital, Yamagata, Japan

Hemodialysis (HD) patients are at risk for thiamine deficiency because of low intake and accelerated loss of thiamine during HD. We report here an HD patient, an 82-year-old woman, who developed acute encephalopathy due to thiamine deficiency with hyperammonemia. She was admitted to Nishikawa Town Hospital due to pneumonia and was treated with ABPC/SBT for one week. While she was cured of pneumonia, she had a persistently poor appetite. On the twenty-fourth day after admission, HD with intradialytic parenteral nutrition (IDPN), which consisted of 10 % glucose 500 ml, in order to correct her malnutrition, was started. She suddenly presented confusion, speech disturbance and ophthalmoplegia. HD with IDPN was stopped after two hours because of her symptoms. Laboratory studies disclosed plasma glucose of 186 mg/dl and serum ammonium of 155 μ g/dl. Arterial blood gas analysis (inhaling 3 l/min O₂) showed severe metabolic acidosis and respiratory acidosis (pH 7.138, pCO₂ 44.8 mmHg, pO₂ 108.9 mmHg, HCO₃⁻ 15.1 mmol/l). Her malnutrition, unexplained metabolic acidosis and neurological presentation raised the suspicion of acute encephalopathy due to thiamine deficiency. Fursultiamine 100 mg was administered intravenously. After two hours, metabolic acidosis disappeared (pH 7.437, pCO₂ 33.9 mmHg, pO₂ 161.0 mmHg, HCO₃⁻ 22.9 mmol/l), and she regained her clear consciousness and serum ammonium decreased at 16 μ g/dl on the next morning. Serum lactate and thiamine level were shown later to be 57.5 mg/dl and 27 nmol/l, respectively.

Her clinical course suggests that the glucose load including IDPN may have caused deterioration of the neurological disorder under the condition of thiamine deficiency. Furthermore, it is possible that a relationship exists between thiamine deficiency and hyperammonemia.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 393-397.

Key words : hemodialysis, thiamine deficiency, intradialytic parenteral nutrition, encephalopathy, hyperammonemia

緒 言

透析患者における中枢神経系疾患には、透析導入時の不均衡症候群から脳血管疾患、尿毒症性脳症、代謝性脳症、さらには薬物中毒による中枢神経症状など様々な疾患が含まれるが、なかには原因が明らかではない脳症も少なから

ず存在することが知られている。近年、そのような透析患者における脳症の原因の一つとして thiamine 欠乏症との関連を示唆する報告もなされている^{1,2)}。

今回、血液透析(以下、HD)開始直後からの急激な意識状態の変化とともに眼筋麻痺、構語障害を呈し、HD にて改善しない代謝性アシドーシスと高アンモニア血症を認

* 西川町立病院内科, ** 山形県立中央病院内科

めた thiamine 欠乏症の HD 症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：82 歳，女性

主 訴：意識障害，眼筋麻痺，構語障害

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：35 歳時，右腎結核にて右腎機能廃絶。75 歳時，心房細動由来による左腎梗塞症発症のため腎不全となり，維持 HD に導入。以後，当科にて週 3 回の維持 HD を施行中

現病歴：平成 14 年 3 月 6 日，左下肺野肺炎のため当科入院。ABPC/SBT を 7 日間使用することにより肺炎は軽快するも，入院時からの食欲不振は改善を認めず，特に副食はほとんど摂取しない状態であった。3 月 29 日正午頃，昼食を摂取せずに飴をなめたところ，一過性の構語障害を呈するもしばらくして症状の消失を認めた。同日午後，HD 前には著変を認めなかったが，HD およびこの日から施行した intradialytic parenteral nutrition(以下，IDPN)としての 10%ブドウ糖輸液を開始した直後より不穏を伴う意識障害と眼筋麻痺，構語障害の出現を認めた。このときの動脈血ガス分析は pH 7.178，pCO₂ 42.0 mmHg，pO₂ 105.0 mmHg，HCO₃⁻ 15.6 mmol/l であり，腎不全に伴う代謝性アシドーシスと呼吸性アシドーシスの合併と判断し，HD 施行継続とした。しかしながら，循環動態に変化を認めないものの，遷延する意識障害のため HD 継続困難と判断し 2 時間時点で HD を終了とした。

HD 終了時現症：体温 36.8°C，体重 30.0 kg，血圧 106/60 mmHg，脈拍 90/min，不整。意識は混迷状態で，呼びかけに対し返答はあるものの構語障害のため理解不能であった。眼球は上転し，眼球運動を全く認めなかった。眼

瞼結膜に貧血を認めるも眼球結膜には黄疸なし。心，肺には異常聴診所見はなし。腹部は平坦，軟で肝，脾は触知せず。その他，異常所見を認めず。

HD 条件：週 3 回，1 回 4 時間の HD を施行中。ダイヤライザー；PS-1.3 UW(膜面積 1.3 m²)，血液流量 180 ml/min。透析液；キンダリー-AF3 号，透析液流量 500 ml/min。抗凝固剤 heparin sodium HD 開始時 1,000 mg iv，持続 1,000 mg/hr。rhEPO 1,500 IU iv を週 2 回施行中

HD 終了時検査成績(Table)：軽度の白血球減少と正球性正色素性貧血を認めた。生化学検査においては，コリンエステラーゼが低値を示すものの他の肝機能検査に異常は認めなかった。血糖は 186 mg/dl，血中アンモニア濃度は 155 μg/dl とそれぞれ上昇を認めた。動脈血ガス分析(酸素 3 l/min 吸入下)では pH 7.138，pCO₂ 44.8 mmHg，pO₂ 108.9 mmHg，HCO₃⁻ 15.1 mmol/l であり，anion gap は 20.9 mmol/l と上昇していた。なお，頭部 CT 検査は発症当日と回復後(4 月 16 日)に施行したが特記すべき所見はなく，また変化も認められなかった。

HD 終了後経過(Fig. 1)：本症例においては急激に出現した意識障害とともに，1) HD にても改善を認めない anion gap の増加を伴う代謝性アシドーシスと呼吸性アシドーシスとの混合型酸塩基平衡異常，2) 肝実質障害を伴わない高アンモニア血症の存在，を特徴とする病態が考えられた。比較的長期間にわたる食欲不振という背景より，thiamine 欠乏症による乳酸アシドーシスが主な病態であると考え，fursultiamine 100 mg を経静脈的に投与した。fursultiamine 投与後，先に認められた混合型酸塩基平衡異常は速やかに改善を認め(pH 7.437，pCO₂ 33.9 mmHg，pO₂ 161.0 mmHg，HCO₃⁻ 22.9 mmol/l)，意識障害および眼筋麻痺，構語障害も翌日には完全に消失をみた。HD 終了時に認められた高アンモニア血症も翌日の HD 前には正常に復しており，また，同日の HD は臨床症状の増悪

Table. Laboratory data just after HD

Peripheral blood		γ-GTP(IU/l)	19	NH ₃ (μg/dl)	155
WBC(/μl)	3,800	Ch-E(IU/l)	2,547	Serology	
RBC(× 10 ⁴ /μl)	250	T-Bil(mg/dl)	0.34	HBsAg	(-)
Hb(g/dl)	8.2	D-Bil(mg/dl)	0.12	HCVAb	(-)
Ht(%)	25.5	BUN(mg/dl)	51.9	Arterial blood gas analysis	
Plt(× 10 ⁴ /μl)	21.1	Cr(mg/dl)	4.63	(inhaling 3 l/min O ₂)	
Blood chemistry		UA(mg/dl)	5.2	pH	7.138
AST(IU/l)	21	Na(mEq/l)	138	pCO ₂ (mmHg)	44.8
ALT(IU/l)	16	K(mEq/l)	3.0	pO ₂ (mmHg)	108.9
LDH(IU/l)	430	Cl(mEq/l)	102	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	15.1
ALP(IU/l)	90	glucose(mg/dl)	186		

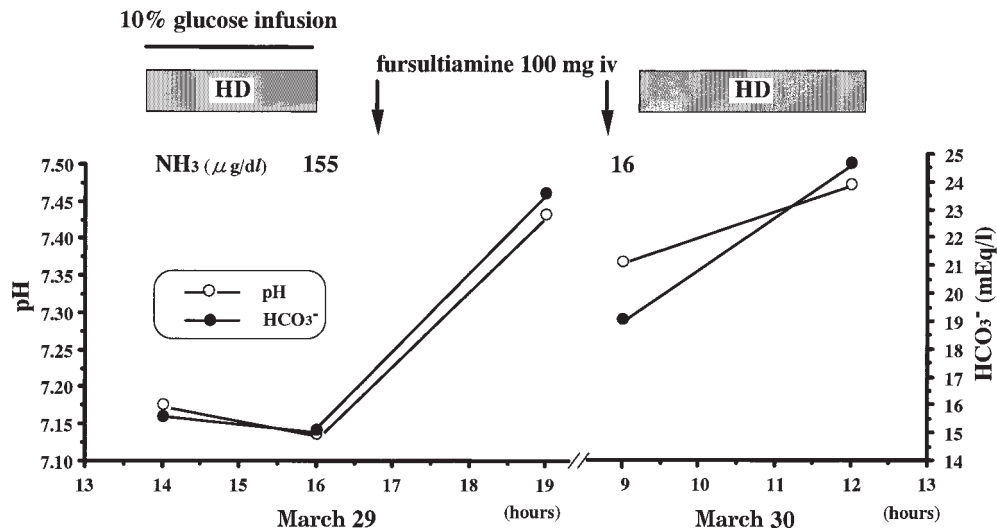


Fig. 1. Clinical course

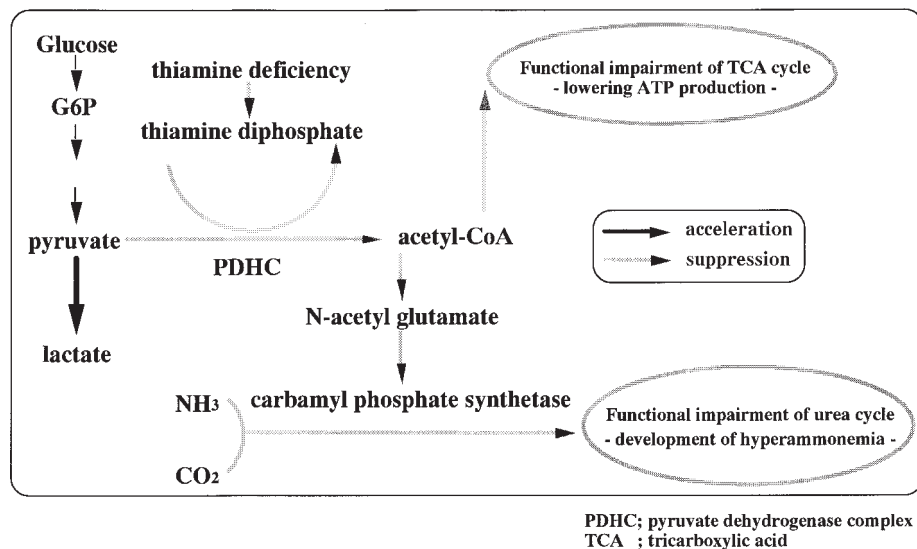


Fig. 2. The influence of thiamine deficiency to TCA cycle and urea cycle

をみることなく施行することが可能であった。なお、HD 終了時の血中 thiamine 濃度は 27 nmol/l (正常値 50~125 nmol/l)、血中乳酸濃度は 57.5 mg/dl (正常値 3.0~17.0 mg/dl) と後に判明し、thiamine 欠乏症による乳酸アシドーシスと確認された。

考 察

Thiamine は代表的な水溶性ビタミンであるが、その性質ゆえに安定な貯蔵型ではなく常に体内に供給される必要がある。摂取された thiamine は小腸において吸収されるが、その吸収は H⁺濃度勾配、温度、さらには浸透圧など

に影響を受けるとされている³⁾。吸収された thiamine はミトコンドリア内において pyruvate dehydrogenase complex (以下、PDHC) の補酵素である thiamine diphosphate となり、エネルギー産生において重要な役割を担うようになる。この PDHC は乳酸を acetyl-CoA に代謝する働きを担い、解糖系と TCA cycle を繋ぐ key enzyme となっている。したがって、thiamine が欠乏することにより乳酸から acetyl-CoA への反応が抑制され、ATP 産生低下と乳酸産生増加をきたすことになる (Fig. 2)。

Thiamine 欠乏症は臨床的に、血圧低下や心不全などを呈する wet beriberi と中枢および末梢神経障害が主である dry beriberi に分けられる。さらに、意識障害、失調症お

よび眼筋麻痺を特徴とする中枢神経障害を呈するものは Wernicke 脳症と呼ばれているが、本症例で認められた構語障害を呈する例も報告されており⁴⁾、その症状は多岐にわたることが知られている。その診断においては血中 thiamine 濃度の検索のみならず、画像学的診断の有用性に関する報告もなされている⁵⁾。すなわち、急性期の大脳基底核においては、MRI の T2 強調画像で高吸収域が、また CT では低吸収域が認められ、回復後にはともに消失するとされている。本症例では CT 上、変化を認めることはなかったが、今後も参考にすべき知見であると考えている。

HD と thiamine 欠乏症に関して、HD 患者における thiamine 欠乏症は無症候性のものまでを含めると約 18% に存在することが報告されている⁶⁾。その原因としては、thiamine 摂取不足が主なものと考えられているが、thiamine が水溶性でしかも分子量が 337 であることより、HD 施行により慢性的に thiamine 喪失を繰り返す可能性⁵⁾も指摘されており、実際に HD により thiamine の著明な低下をきたした症例も報告されてる²⁾。本症例では、HD 前後で血中 thiamine 濃度の変化を観察していないため言及することはできないが、摂取不足とともに HD による喪失も関与していた可能性も考えられた。

Thiamine 欠乏状態で高カロリー輸液を行うことにより致死的な乳酸アシドーシスをきたすことはよく知られているが、末梢静脈からの 5~20%ブドウ糖の輸液にても神経学的徴候の増悪を認めることが報告されている⁷⁾。また、低血糖を伴った thiamine 欠乏症の HD 症例に先にブドウ糖を投与したところ、急激な意識状態の悪化を認めた報告もなされている²⁾。このような変化は、上述した機序による細胞内エネルギー産生障害により ATP 依存性ポンプ活性が抑制され、グリア細胞が膨化することによるものと考えられている⁷⁾。さらに、膨化したグリア細胞ではグルタミン酸の取り込みが抑制され、細胞外液中グルタミン酸濃度の上昇が神経細胞を障害する機序も推察されている^{7,8)}。本症例において、飴をなめた直後、さらには HD および IDPN 開始直後より急激な症状の出現を認めており、飴に含まれていたブドウ糖、透析液に含まれるブドウ糖 (150 mg/dl)、さらには IDPN 施行によるブドウ糖が直接的に症状の増悪に関与した可能性が推測された。低栄養状態を呈する HD 症例に対する IDPN としてのブドウ糖投与は日常臨床においてしばしば行われることであり、その有効性に関する報告もなされている^{9~11)}。しかしながら、thiamine 欠乏を背景に持つような症例に対しては、

thiamine 補充を行ったうえで IDPN を考慮すべきと考えられた。また、HD 終了時の血中グルタミン酸濃度は 27.4 nmol/l と上昇を認めなかったが、神経局所においてその濃度の推移を観察することができないため、グルタミン酸がどの程度関与していたかについては不明であった。

さらに、本症例では thiamine 欠乏症発症時に高アンモニア血症を合併していたが、そのような報告は検索し得た範囲では Pela らの報告¹²⁾に認めるのみであった。しかしながら、thiamine 欠乏症と同じ病態を呈する pyruvate dehydrogenase 欠損症では高アンモニア血症を呈することが報告されている^{13,14)}。この高アンモニア血症は、1) pyruvate dehydrogenase 活性の抑制による acetyl-CoA の低下、2) acetyl-CoA を基質とする N-acetyl glutamate の低下、3) N-acetyl glutamate 存在下で活性を維持する carbamyl phosphate synthetase 活性の低下、4) carbamyl phosphate synthetase が触媒するアンモニアから carbamyl phosphate への反応 (尿素サイクルの第一段階)の低下、という機序によって惹起されるものと考えられている¹⁴⁾ (Fig. 2)。本症例では、発症前後の経過において血液生化学検査上肝機能異常を認めず、総蛋白濃度は 6 g/dl 前後とやや低値ながら、アルブミン濃度は 3.7~4.0 g/dl、総コレステロール濃度は 163~198 mg/dl に維持されていた。また、腹部エコー上、肝脾腫や肝萎縮を認めていないことより、本症例での高アンモニア血症には肝障害の関与の可能性は低く、thiamine 欠乏症の存在がその主な原因であると考えられた。また、正常腎では近位曲尿細管細胞のミトコンドリア内においてグルタミンからのアンモニア産生を介して、プロトンをアンモニウムイオンとして排泄していることより、アンモニア産生臓器として腎臓が機能することが知られている¹⁵⁾。しかしながら、門脈-下大静脈シャント作製により高アンモニア血症を惹起したラットでは、腎におけるアンモニア産生の抑制とともにその排泄の増加を認めることが報告されており¹⁶⁾、高アンモニア血症存在下では腎臓がアンモニア排泄臓器としても機能すると考えられている。本症例では、末期腎不全による腎でのアンモニア排泄機能障害が高アンモニア血症の惹起に一部関与した可能性は否めないと考えられた。

その治療に関しては、一般的には経口摂取が可能になるまで 1 日当たり 50~100 mg の thiamine を経静脈的に投与するとされている¹⁷⁾。本症例においては、fursultiamine 100 mg を 2 日間投与しただけで臨床的に著明な改善を認め、その後、食事摂取のみで臨床的な増悪をきたすことはなかった。しかし、HD 症例では HD による thiamine 喪

失のために経口摂取が可能となった段階においてもその補充の継続が必要な場合もあり²⁾、臨床経過の注意深い観察が必要である。一方、thiamine 欠乏症による重度の乳酸アシドーシスに対し HDF の有効性を示唆する報告¹²⁾ もなされているが、thiamine 投与により pH が改善傾向にある段階で HDF を施行していること、さらに透析液および補充液のブドウ糖濃度が明らかでないことから、単純に HDF の有効性を確信することは困難と考えられる。本症例においては、IDPN 施行下ではあるが HD 施行中に臨床症状の増悪と pH および HCO_3^- の低下をきたした。血液浄化法を治療として選択する場合には、透析液および補充液のブドウ糖濃度と血糖に関して検討を加えたうえで、ブドウ糖負荷とならない場合に限りその選択を行うべきものと考えられた。

結 語

IDPN 併用 HD 施行により増悪をきたした thiamine 欠乏症の HD 症例を経験した。thiamine 欠乏による乳酸アシドーシスとともに高アンモニア血症を認めたが、fursultiamine 投与により速やかに改善を認めた。

HD 症例の thiamine 欠乏症は、診断の遅れにより不幸な転帰をとる場合もあり、早期の診断および治療が必要である。また、低栄養状態の HD 症例に対する IDPN としてのブドウ糖負荷は thiamine 欠乏の有無を確認のうえ、施行の判断を下すべきものと考えられた。

文 献

- Hung SC, Hung SH, Tarng DC, Yang WC, Chen TW, Huang TP. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kid Dis* 2001 ; 38 : 941-7.
- Ihara M, Ito T, Yanagihara C, Nishimura Y. Wernicke's encephalopathy associated with hemodialysis : report of two cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1999 ; 101 : 118-21.
- Dudeja PK, Tyagi S, Kavikaveettil RI, Gill R, Said HM. Mechanism of thiamine uptake by human jejunal brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001 ; 281 : C786-92.
- Zaborsky HM, Ifergane G, Frisher S, Valdman S, Herishanu Y, Wirguin I. Thiamine-responsive acute neurological disorders in nonalcoholic patients. *Eur Neurol* 2001 ; 45 : 34-7.
- Hung SC, Hung SH, Tarng DC, Yang WC, Huang TP. Chorea induced by thiamine deficiency in hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 2001 ; 37 : 427-30.
- Descombes B, Dessibourg CA, Fellay G. Acute encephalopathy due to thiamine deficiency (Wernicke's encephalopathy) in a chronic hemodialyzed patient : a case report. *Clin Nephrol* 1991 ; 35 : 171-5.
- Zimitai C, Nixon PF. Glucose loading precipitates acute encephalopathy in thiamin-deficient rats. *Metab Brain Dis* 1999 ; 14 : 1-20.
- Hazell AS, Butterworth RE, Hakin AM. Cerebral vulnerability is associated with selective increase in extracellular glutamate concentration in experimental thiamine deficiency. *J Neurochem* 1993 ; 61 : 1155-8.
- Smolle KH, Kaufmann P, Holzer H, Druml W. Intradialytic parenteral nutrition in malnourished patients on chronic haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 1411-6.
- Mortelmans AK, Duym P, Vandenbroucke J, De Smet R, Dhondt A, Lesaffer G, Verwimp H, Vanholder R. Intradialytic parenteral nutrition in malnourished patients : a prospective long-term study. *J Parenter Enteral Nutr* 1999 ; 23 : 90-5.
- Mortelmans AK, Vanholder R. Intradialytic parenteral nutrition in malnourished patients. Review of the literature. *Miner Electrolyte Metab* 1999 ; 25 : 324-32.
- Pela I, Seracini D, Lavoratti GC, Sarti A. Efficacy of hemodiafiltration in a child with severe lactic acidosis due to thiamine deficiency. *Clin Nephrol* 2000 ; 53 : 400-3.
- Matsuo M, Ookita K, Takemine H, Koike K, Koike M. Fatal case of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1985 ; 74 : 140-2.
- Brown GK, Scholem RD, Hunt SM, Harrison JR, Pollard AC. Hyperammonaemia and lactic acidosis in a patient with pyruvate dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1987 ; 10 : 359-66.
- Olde Damink SWM, Deutz NEP, Dejong CHC, Soeters PB, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure. *Neurochem Int* 2002 ; 41 : 177-88.
- Dejong CHC, Deutz NEP, Soeters PB. Renal ammonia and glutamine metabolism during liver insufficiency-induced hyperammonemia in the rat. *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 2834-40.
- Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. A clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser* 1971 ; 7 : 1-206.