

症例報告

てんかん治療として Acetazolamide 長期服用中に
大脳基底核石灰化を呈した1例

1) 東京女子医科大学小児科 (主任: 福山幸夫教授), 2) 松戸クリニック

カツモリ ヒロシ イズミ タツロフ イマイズミ トモイチ
 勝盛 宏¹⁾ ・ 泉 達郎¹⁾ ・ 今泉 友一¹⁾
 マルヤマ ヒロシ フクヤマ ユキオ
 丸山 博¹⁾²⁾ ・ 福山 幸夫¹⁾

(受付 平成4年8月18日)

緒言

acetazolamide (以下 AZA) は、臨床的に利尿剤、緑内障治療剤、更に抗てんかん剤として広く使用されている。carbonic anhydrase (以下 CA) を抑制するため、腎臓での重炭酸再吸収阻害を招き、腎尿細管性アシドーシスや骨粗鬆症を来すことはよく知られている。しかし、使用経過中に脳内石灰沈着を呈した報告例は見あたらない。今回、てんかん治療目的にて AZA を長期服用中であった患者が、経過中、腎尿細管性アシドーシスおよび大脳基底核石灰沈着を呈した1例を経験したので、両者の関係を検討し報告する。

症例

症例: 13歳5カ月, 女児。

主訴: けいれん・抗けいれん剤投与後に出現してきた脳内石灰沈着。

家族歴・既往歴: 特記すべき問題なし。

臨床経過(図1): 1歳6カ月時、無熱性の全身性強直間代発作 (generalized tonic clonic seizure, 以下 GTCS) で発症し、1歳10カ月時某院にて、てんかんの診断のもとに、phenobarbital (以下 PB) 30mg/日が投与開始された。4歳0カ月時、初めて頭部 CT scan が施行されたが、focal lesion, calcification などの異常は認められな

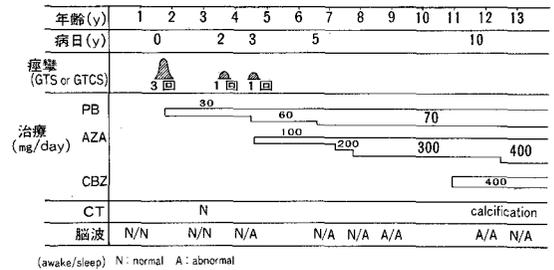


図1 臨床経過

かった。4歳8カ月時、GTCS が再発し、脳波上も局在性棘波が認められたため、AZA 100mg/日が追加処方された。以後、PB+AZA の処方にて、13歳に至るまで発作の再燃は認めなかった。しかし脳波異常が持続するという理由で、AZA を400mg/日まで増量され、また carbamazepine (以下 CBZ) 400mg/日を追加投与された。13歳5カ月時に第2回頭部 CT scan が施行され、両側大脳基底核石灰沈着(図2)が認められたため、原因精査目的にて、初めて当院へ紹介入院となった。

入院時現症: 身長149.0cm (-0.92SD), 体重37.4kg (-1.31SD) で、体格は中等度で、円形顔貌・皮下石灰沈着は認めず、理学的・神経学的所見に異常なく、角膜・水晶体・眼底所見も異常な

Hiroshi KATSUMORI¹⁾, Tatsuro IZUMI¹⁾, Tomoichi IMAIZUMI¹⁾, Hiroshi MARUYAMA¹⁾²⁾ and Yukio FUKUYAMA¹⁾ [¹⁾Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA), Tokyo Women's Medical College. ²⁾Matsudo Clinic]: Basal ganglia calcification in an epileptic child who had long been treated with acetazolamide

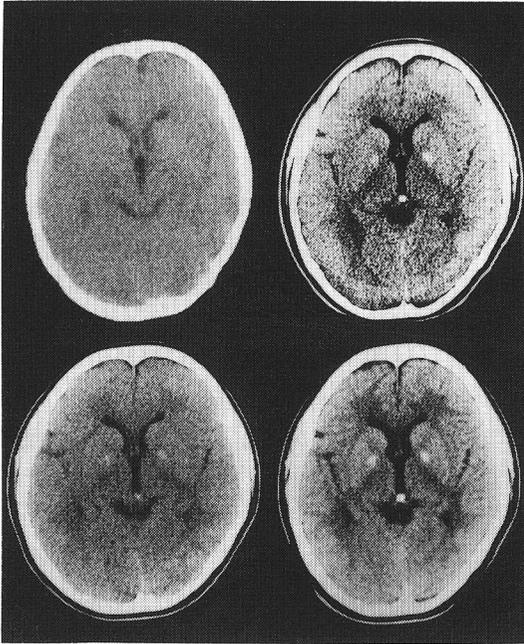


図2 頭部 CT scan 所見

4歳0カ月	13歳8カ月
13歳5カ月	15歳9カ月

かった。

入院時一般検査所見(表): 血液生化学検査では, Ca 9.0mg/dl, P 3.7mg/dl, Mg 1.7mg/dl, アルカリフォスファターゼ620IU と正常であったが, Na 139mEq/l, Cl 113mEq/l および血液ガス所見にて pH 7.237, HCO_3^- 15.2mEq/l, BE -8.7

mEq/l で, anion gap は10.8mEq/l と正常で, 高クロール性代謝性アシドーシスが認められ, 尿管性アシドーシス(以下 RTA)が考えられた。尿糖, 尿蛋白は陰性であったが, 尿中 NAG 21.1U/l, 尿中 β_2 ミクログロブリン0.31mg/l と高値を示し, 近位尿管障害が示唆された。リン尿管再吸収率は86%と正常範囲内であった。Ca, P および PTH (C末端測定) 0.6ng/ml と正常。また Ellsworth-Howard 試験では, PTH に対して尿中リン, 尿中 cyclic-AMP は正常反応を示したことより, 副甲状腺機能は正常と判断した。脳波所見では, sleep stage I から II にかけて左後頭部に限局する多棘波が頻回に認められた。放射線学的には, wrist-X-P において, 中手骨短縮・骨端部 cupping・osteoporosis は認められず, また腰椎 CT では normal bone density であった。

頭部 CT scan (図2) では, 4歳0カ月時は異常なく, 13歳5カ月時に両側淡蒼球に石灰沈着を認めた。AZA 服薬中止2カ月後の13歳8カ月時および2年3カ月後の15歳9カ月時にも, 石灰沈着は同部位に変わらず認められている。

入院後経過: 検査所見より RTA を疑い, 近位型か遠位型かを鑑別し, 同時に AZA の影響を見る目的で AZA 服用中および服用中止10日後に重炭酸負荷試験を施行した(図3)。AZA 服用中は重炭酸再吸収極量(TmHCO_3^-)は18mEq/l と低下しており, これは近位尿管の重炭酸再吸収能の

表 入院時検査所見

血算	RBC $4.31 \times 10^6/\text{mm}^3$ Hb 14.2 g/dl Ht 42.8% Plt $22.2 \times 10^4/\text{mm}^3$
血液生化学	Na 139 mgEq/l K 3.4 mEq/l Cl 113 mEq/l Ca 9.0 mg/dl P 3.7 mg/dl Mg 1.7 mg/dl AIP 620 IU PTH(C末端測定) 0.6 ng/ml 以下 Ellsworth-Howard 試験 正常反応
血液ガス(動脈血)	pH 7.273 PO_2 114.8 mmHg PCO_2 27.6 mmHg HCO_3^- 15.2 mEq/l BE -8.7 mEq/l anion gap 10.8 mEq/l
尿定性	糖(-) 蛋白(-)
尿定量・生化学	尿中 NAG 21.1 U/l 尿中 β_2 -MG 0.31 mg/l リン尿管再吸収率(%TRP) 86%
眼科的検査	角膜・水晶体・眼底 n.p
放射線学的検査	wrist X-P; 中手骨短縮(-) cupping(-) osteoporosis(-) skull X-P; no deformity 腰椎 CT; normal bone density

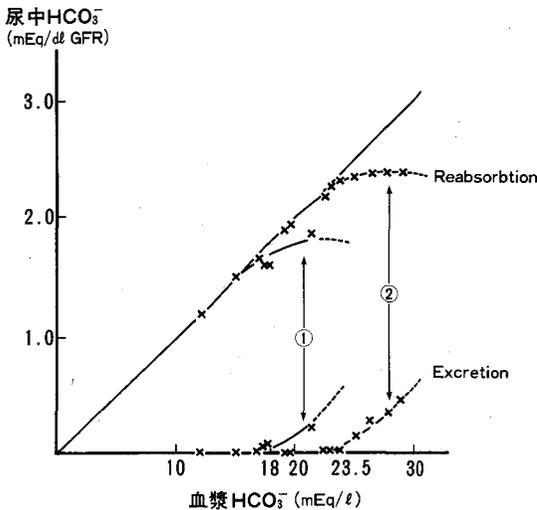


図3 重炭酸負荷試験データ

HCO_3^- 再吸収極量 (TmHCO_3^-), ① AZA 服用中: 18 mEq/l, ② AZA 服用中止後: 23.5 mEq/l

低下を示している。中止後は23.5mEq/lとほぼ正常化した。 TmHCO_3^- の小児における正常値は21~24mEq/lである。また遠位尿細管での酸分泌能を反映する尿血液 CO_2 分圧勾配(U-BPCO₂)はAZA服用前後ともに正常値を示し、遠位尿細管機能は障害されていなかった。アシドーシス改善目的にて、AZAは、負荷試験1回目終了後漸減し、服薬中止2日後の血液ガスでは、pH 7.432、 HCO_3^- 21.3mEq/l、BE -1.9mEq/lとアシドーシスは是正され、RTAの消失が確認された。以上より患児はAZAのcarbonic anhydrase抑制、重炭酸再吸収抑制作用により、選択的近位尿細管性アシドーシスの状態にあったことがわかった。一般に近位尿細管性アシドーシスはFanconi症候群の形をとることが多いが、glucoseやリンの再吸収障害は伴わなかったことより、近位尿細管での選択的な重炭酸再吸収障害であったものと思われる。

またてんかんに対しては、benign childhood epilepsy with occipital spikeの診断のもとに、まずAZAを中止、その後PB、CBZと減量中止し、16歳現在無投薬にて外来follow中である。けいれんの再発は認めていないが、AZA中止後2年

3カ月の15歳9カ月時の頭部CT scan (図2)では、石灰化は著変なく認めている。

考 察

大脳基底核石灰化を来す原因として、加齢・副甲状腺疾患・変性疾患・先天代謝異常・放射線照射、および特発性Fahr病などがある^{1)~4)}。しかし、小児における基底核石灰沈着発生頻度については報告^{5)~8)}が少ない。本例の石灰沈着像は、左右対称性で、その大きさも比較的小さい。また基底核障害を思わせる臨床症状も全くない。従って加齢に伴って出現する生理的大脳基底核石灰沈着の初期に当たるのではないかと考えられる。しかし文献によれば、小児期における生理的基底核石灰沈着の頻度は極めて低い。Kollerら(1980)⁵⁾は、2年間に施行した全CT検査中、基底核石灰沈着を2例、小脳歯状核石灰沈着を5例に見出したという。KendallとCavanagh(1986)⁶⁾は、18,000例の小児の頭部CTで、特発性基底核石灰沈着を6例(0.03%)に認めたのみという。Legidoら(1988)⁷⁾は、小児において頭部CT検査上大脳基底核石灰化が認められたのは6,428例中48例(1.1%)で、特発性はわずか2例(0.03%)であったという。また阿部ら(1987)⁸⁾の報告では、頭部CT scanを施行された小児1,637例中13例(0.8%)に基底核石灰化を認め、そのうち3例(0.2%)のみが原因不明であった。本症例の場合、特発性Fahr病とする前に、まずAZAとの関連を考慮すべきと思われた。

AZAとの関連を検討する上で、Slyら⁹⁾の報告した先天性CA欠損症で石灰沈着を来した症例に注目した。carbonic anhydrase(CA)は、isozymeとしてIからIVまで確認されている。腎では近位から遠位尿細管に広く分布しており、その他、骨・脳・眼・肺・骨格筋・赤血球などの組織にも広く存在する。最近CAII欠損と脳内石灰化を呈する大理石病の一亜型が報告されている^{9)~11)}。その検査所見および臨床所見上の特徴、さらにAZAによる二次性CA欠損症と考えられる本例との相違点について比較検討した。CAII欠損症では全例尿細管性アシドーシスを伴い、RTAは近位・遠位混合型であり、また脳内石灰化をきたす。しかし

その石灰化が、脳における同酵素欠損のために直接生じたのか、あるいはRTAのために二次的に生じたのか、機序は不明である。そのほか同疾患では易骨折性・発達障害・低身長などが認められている。一方当患児では、てんかん治療目的にて服薬してきたAZAのために、CAが二次的に抑制され続け、CAII欠損症と同様な病態になり、その結果として近位型RTAや大脳基底核石灰沈着が生じたものと推測される。我々の症例がCAII欠損症と異なる点は、低身長・骨病変・遠位型RTAを認めない点である。

以上、本症例の大脳基底核石灰沈着は、AZAを長期服用後に出現したことより、AZAによって生じた可能性は否定できない。また発生因子が存在し続ける以上、その石灰化はより拡大し臨床症状を呈するようになる可能性がある。AZAを長期間使用し続ける場合、上記の可能性を十分考慮すべきであり、合併症発現には細心の注意が必要である。

結 語

Acetazolamide (AZA) を長期服用中の患児で、腎尿細管性アシドーシス (RTA) および大脳基底核石灰沈着を呈した一例を報告した。本例は、AZAによるcarbonic anhydrase (CA) の抑制と重炭酸再吸収障害による選択的近位型のRTAであった。従来、RTAと脳内石灰沈着の関連をしめず報告はないが、大理石病の一亜型とされているCAII欠損症に脳内石灰化が合併するとの最近の報告を参考にして、本症例のAZAと脳内石灰沈着の関連性の可能性について考察した。

本論文の要旨は、第16回関東小児神経学研究会 (1989年3月18日 東京・日本都市センター) で発表し

た。

文 献

- 1) 相井平八郎, 亀山正邦, 中野善久ほか: 大脳基底核部石灰化とCT Scan. 脳神経 32(9): 971-979, 1980
- 2) 相井平八郎, 亀山正邦: 大脳基底核石灰化について. 神経内科 16: 585-594, 1982
- 3) 野手洋治, 中沢省三: 大脳基底核部石灰化の臨床的研究. CT研究 5(2): 203-209, 1983
- 4) 福西勇夫, 大林公一, 早原敏之ほか: 頭部CT scanによる大脳基底核石灰化の出現頻度について. 神経内科 26: 412-414, 1987
- 5) Koller WC, Klawans HL: Cerebellar calcification on computed tomography. Ann Neurol 7: 193-194, 1980
- 6) Kendall B, Cavanagh N: Intracranial calcifications in pediatric computed tomography. Neuroradiology 28: 324-330, 1986
- 7) Legido R, Zimmerman RA, Packer RJ et al: Significance of basal ganglia calcification on computed tomography in children. Pediatr Neurosci 14: 64-70, 1988
- 8) 阿部啓次郎, 井上登生, 平野英敏ほか: 小児における大脳基底核石灰化の検討. 脳と発達 19: 9-15, 1987
- 9) Sly WS, Whyte MP, Sundram V et al: Carbonic anhydrase II deficiency in 12 families with the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. N Engl J Med 313: 139-145, 1985
- 10) Ohlsson A, Cumming WA, Paul A et al: Carbonic anhydrase II deficiency syndrome; recessive osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. Pediatrics 77: 371-381, 1986
- 11) Al Rajeh S, El Mouzan MI, Ahlberg A et al: The syndrome of osteopetrosis, renal acidosis and cerebral calcification in two sisters. Neuro-pediatrics 19: 162-165, 1988