

# 亜砒酸投与により深昏睡を来たした 前骨髄球性白血病の一例

外 山 耕太郎,<sup>1</sup> 佐 藤 成,<sup>1</sup> 田 原 研 一<sup>1</sup>  
神 保 貴 宏,<sup>1</sup> 村 上 博 和,<sup>2</sup> 野 島 美 久<sup>3</sup>  
塚 本 憲 史<sup>3,4</sup>

### 要 旨

ヒ素は腹部症状、多発神経炎、ときに中枢神経症状などの急性中毒をきたす重金属として知られている。Arsenic trioxide (ATO) 療法は再発・難治性の急性前骨髄球性白血病 (APL) に対して有効な治療法で、その副作用の多くはコントロール可能である。我々は APL 再発に対して ATO 単独療法施行後に昏睡状態となった症例を経験した。ATO 投与の副作用として中枢神経症状は非常にまれで、これまでに意識変容を呈した症例は 4 例報告されているが、いずれもその背景に原因となり得る基礎疾患を有していた。我々の経験した症例は諸検査で深昏睡を来す他の原因が証明されず、24 時間後に回復したのちに深昏睡の再燃を認めていないことから、ATO 投与により深昏睡を呈したものと思われた。(Kitakanto Med J 2012 ; 62 : 419 ~ 422)

キーワード：急性前骨髄球性白血病, 亜砒酸, 深昏睡

### 緒 言

Arsenic trioxide (ATO) は再発・難治性の急性前骨髄球性白血病 (APL) に対して使用され、80%以上の高い再寛解導入率を示している。<sup>1</sup> APL 分化症候群や皮疹、QT 延長などの副作用が知られているが、多くはコントロール可能である。急性ヒ素中毒として悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状が多く、末梢神経障害を主とした神経症状、脳症 (ヒ素性脳症) の存在も知られている。<sup>2,3</sup>

一方、ATO 投与に伴う精神神経症状の出現は稀であり、深昏睡を呈した報告はこれまでにない。我々は ATO monotherapy に伴い深昏睡を呈した症例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例：64 歳, 男性。

既往歴：関節リウマチ (etanercept 投与中), 糖尿病 (内服

加療中), 脂質代謝異常, 甲状腺機能亢進症 (約 20 年前, thiamazole 内服加療), 大動脈弁狭窄。てんかんの既往なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2009 年、汎血球減少のため当院を紹介された。APL と診断し、all-trans retinoic acid (ATRA) および化学療法で分子遺伝学的寛解に至った。2010 年 2 月、定期の骨髄検査で骨髄芽球 1.4%であったが、PML-RARA mRNA 量 8,300copy/ $\mu$ g RNA, FDP および D-dimer 上昇から再発と診断し、3 月再寛解導入療法を目的として入院した。

身体所見：身長 166.5cm, 体重 92.5kg 体温 36.5 度, 血圧 140/64mmHg, 結膜；貧血・黄疸なし, 甲状腺；腫大なし, 胸部；心尖部に levine III 度の収縮期雑音を聴取, 腹部；平坦軟, 肝脾；触知せず, 体表リンパ節；触知せず, 神経所見：異常なし。

入院後経過：腰椎穿刺, 頭部 MRI で中枢神経浸潤は認

1 群馬県藤岡市藤岡942-1 公立藤岡総合病院内科 2 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院保健学研究科 3 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学 4 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部附属病院腫瘍センター  
平成24年8月20日 受付  
論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部附属病院腫瘍センター 塚本憲史

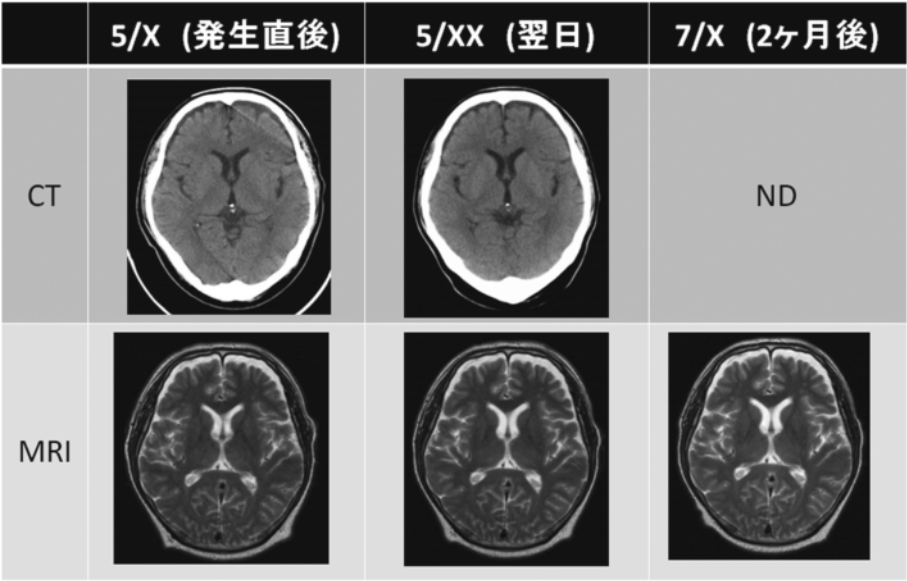


図1 深昏睡直後、翌日、2か月後のCT、MRI所見. 明らかな出血、梗塞などの所見を認めなかった (ND；未施行).

表1 昏睡前後の検査所見

	a.m. 8:00 5/X/2010 (投与日朝)	p.m. 0:30 5/X/2010 (Event 発生直後)	5/X/2010 (翌日)
Hb (g/dL)	8.4	7.8	8.5
WBC ( $\times 10^9/L$ )	1.32	9.4	1.32
Plt. ( $\times 10^9/L$ )	4.4	3.4	6.1
T-bil (mg/dl)	0.5	0.4	0.5
AST (IU/L)	14	15	12
ALT (IU/L)	23	22	20
LDH (IU/L)	78	77	72
CK (IU/L)	ND	15	ND
BUN (mg/dl)	ND	14.9	11.9
Cr (mg/dl)	ND	1	0.9
Na (mEq/L)	140	136	140
K (mEq/L)	4.4	4.6	4.1
Cl (mEq/L)	108	106	108
Ca (mg/dl)	9.8	8.9	7.6
Glucose (mg/dl)	ND	120	ND
NH3 (mg/dl)	ND	16	ND
CRP (mg/dl)	0.4	ND	0.5

めなかった. Am-80 による再寛解導入療法, 汎発性血管内凝固 (DIC) 対し danaparoid 投与を開始した. 治療開始後に DIC は一時改善傾向を示したが, FDP, D-dimer は再上昇し, Day 27 の骨髓穿刺で骨髓芽球+前骨髓球が 89%, PML-RARA mRNA 量 14,000copy/ $\mu$ g RNA であり, Am-80 無効と判断した.

再度の寛解導入療法として ATO monotherapy (0.15 mg/kg) を開始した. Day 6 に右前腕に紅斑出現したため ATO 投与を中止した. 紅斑の消失を確認後, day 8 から prednisolone 10mg/body 併用で ATO 投与再開した. DIC は改善し, 紅斑の再発もなく, 心電図上 QT 延長等の心電図異常も認めなかった. Day 10 朝の vital sign, 血

液検査値に異常はなかった. ATO 投与開始約 90 分後, 検温時に JCS 300 の状態で発見された. ECG モニター, SpO2 モニター上に異常を認めなかった. 意識状態以外に明らかな Vital sign の変化はなく, 血糖値, アンモニア値などの血液生化学検査, 血液ガス, 頭部 CT, 頭部 MRI にも異常はなかった (表 1, 図 1). 3 時間後から強い不穏, 譫妄状態を呈し, 腰椎穿刺, 脳波検査を考慮したが実施できなかった. 譫妄状態時に血圧, 呼吸状態等に明らかな異常はなく, 嘔吐や腹痛などの急性ヒ素中毒症状も認めなかった. 薬物による意識状態の修飾を懸念し同日は経過を観察した.

翌日には, 前日の ATO 開始以降の記憶は消失してい

表2 ATO投与により意識変容を来した4症例

No. 性別/年齢	ATO投与後の症状	合併症	発症時期	投与中止の有無	意識変容の転機
1 男性/60代	不隠	中枢浸潤, APL分化症候群	2コース目, day 6	中止	回復
2 男性/20代	譫妄	パニック障害	1コース目, day 5	当日のみ中止	回復(2コース目は出現せず)
3 男性/70代	傾眠	腎機能障害, 前頭葉血流低下, 新規脳幹梗塞, ATO投与前から傾眠あり	2コース目, day 2	中止	中止後82日目に回復
4 男性/80代	意識障害, 見当識障害, 回転性めまい, 羽ばたき振戦, 失語	発熱(セフェビム投与), 代謝性アシドーシス, 慢性腎不全, 小脳梗塞	1コース目, day 26	中止	回復

るものの、意識状態は清明となった。身体所見、神経学的所見、血液生化学検査、髄液、画像所見に明らかな異常を認めず、深昏睡の原因は特定できなかった。しかし、これまでにてんかんのエピソードもないことから、ATOによる深昏睡と診断した。ATOを中止し、大量Ara-C療法を行い分子遺伝学的寛解に至った。自己末梢血幹細胞移植をめざして幹細胞採取を試みたが、poor-mobilizerであった。Gemtuzumab ozogamicinによる地固め療法2コースを行い、治療終了1年経過後も分子遺伝学的寛解を維持している。

考 察

ATOによる有害事象報告は、2004年から2009年に投与された668例中530例、2335件報告されている。意識変容の報告は4例のみであり、非常にまれである(表2)。<sup>4</sup>この4例ともATO投与が直接影響した可能性は否定できないが、中枢神経浸潤やパニック障害、高齢かつ発熱、傾眠等の所見を有していた。一方、本例では糖尿病を合併していたが、精神症状を来す基礎疾患はなかった。その他諸検査にも異常はなく、深昏睡の原因としてATOの可能性が最も高いと思われた。

亜砒酸は急性および慢性中毒を来す重金属である。アミノ酸のSH基に結合することによりおよそ200種の酵素に作用し、肝臓、肺、腎臓、腸間粘膜、皮膚などを障害する。<sup>3</sup>急性中毒の症状としては悪心嘔吐、下痢などの消化器症状、紅斑、腎不全、呼吸不全などが知られるが、末梢神経障害、および脳症も発症するとされる。ヒ素性脳症の原因には出血性梗塞、<sup>5</sup> ミエリンの脱髄<sup>6</sup> などが報告されているが、そのメカニズムは不明である。ヒ素性脳症の診断には暴露歴が重要で、血中及び組織での濃度との関係性はないとされる。<sup>7</sup> Beckett等の報告しているヒ素性脳症の症例では、キレート療法による血中濃度低下前に譫妄は改善し、また、亜砒酸再投与時もキレート療法前に症状が改善していることから、ヒ素に対する中枢神経の異常反応が脳症の原因としている。<sup>8</sup>

動物実験におけるATOの髄液への移行は、マウスへ

の皮下投与0.5時間後で全投与量の0.04%、8時間で0.11%と少量である。<sup>9</sup>しかし、前述のようにヒ素性脳症は用量に依存しないことから、移行した少量のATOが中枢神経系に影響し、深昏睡を引き起こした可能性は否定できない。

ATO monotherapyはAPL再発例に使用されているが、Arsenic encephalopathyを生じる可能性を念頭において診療すべきと思われる。

文 献

1. Lengfelder E, Reichert A, Schoch C, et al. Double induction strategy including high dose cytarabine in combination with all-trans retinoic acid: effects in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 1362-1370.
2. Lai MW, Boyer EW, Kleinman ME, et al. Acute Arsenic Poisoning in Two Siblings. *Pediatrics* 2005; 116: 249-257.
3. Ratnaike RN. Acute and Chronic Arsenic Toxicity. *Postgrad Med J* 2003; 79: 391-396.
4. 日本新薬副作用報告 <http://www.nippon-shinyaku.co.jp/official/medicine/product/hatsugen-joukyou.pdf>
5. Glaser MA, Imerman CP, Imerman SW. So-called hemorrhagic encephalitis and myelitis secondary due to intravenous arsphenamins. *Am J Med Sci* 1935; 189: 64-79.
6. Goetz C, Klamans H, Cohen M. Neurologic agents. In: Baker B, Baker LM, eds. *Clinical neurology*. Philadelphia: Harper and Rowe, 1982.
7. Cole M, Scheulein M, Kervin D. Arsenical encephalopathy due to use of Milibis. *Arch Int Med* 1966; 117: 706-711.
8. Beckett WS, Moore JL, Keogh JP, et al. Acute encephalopathy due to occupational exposure to arsenic. *Brit J Ind Med* 1986; 43: 66-67.
9. Schäfer B, Kreppel H, Reichl FX, et al. Effect of oral treatment with Bal, DMPS or DMSA arsenic in organs of mice injected with arsenic trioxide. *Arch Toxicol Suppl*. 1991; 14: 228-230.

## Deep Coma in a Patient with Promyelocytic Leukemia Treated by Arsenic Trioxide

Kohtaro Toyama,<sup>1</sup> Naru Sato,<sup>1</sup> Kenichi Tahara,<sup>1</sup>  
Takahiro Jinbo,<sup>1</sup> Hirokazu Murakami,<sup>2</sup> Yoshihisa Nojima<sup>1</sup>  
and Norifumi Tsukamoto<sup>3,4</sup>

- 1 Division of Internal Medicine, Fujioka Hospital, 942-1 Fujioka, Fujiokashi, Gunma 375-8503, Japan
- 2 Gunma University Graduate School of Health Science, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8514, Japan
- 3 Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan
- 4 Oncology Center, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

Arsenic is a well-known heavy-metal causing acute intoxication such as nausea, vomiting, abdominal pain, severe diarrhea, polyneuropathy, and encephalopathy. Arsenic trioxide (ATO) monotherapy is effective for the relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia (APL). ATO often causes side-effects, but most of them are tolerable with careful management. We report here a Japanese man, who was diagnosed as relapsed APL, fell into deep coma after ATO monotherapy and recovered in 24 hours. In the side-effect reports of ATO, CNS symptom is very rare. In a Japanese post-marketing surveillance study, only four cases demonstrated altered consciousness. However, these cases had other bases for CNS symptoms such as CNS infiltration, brain infarction, panic disturbance and renal failure. As no other reason for coma was detected on examination, and coma did not recur after discontinuance of ATO, ATO was suggested to cause deep coma. (Kitakanto Med J 2012 ; 62 : 419~422)

**Key words :** acute promyelocytic leukemia, arsenic trioxide, coma