

高カロリー輸液施行中に発症したビタミン B₁欠乏による 乳酸アシドーシスの1症例

大阪警察病院外科

野村 昌哉 中尾 量保 仲原 正明
荻野 信夫 弓場 健義 宮崎 知
江本 節 黒住 和史 成田 匡志

患者は86歳、女性の進行膵頭部癌症例。高カロリー輸液（総合ビタミン剤非配合）施行中に、温熱化学療法を契機に経口摂取不良となり、高カロリー輸液21日目に急激な意識低下(II-20)、末梢循環不全、呼吸促拍を認め、腹痛を訴えた。血液ガス分析で pH 7.193, Base Excess -16.6mEq/l と著明な代謝性アシドーシスを認め、7%炭酸水素ナトリウムを計480ml 投与したが改善しなかった。発症より16時間後ビタミン B₁欠乏を疑い、塩酸チアミン150mg を静注したところ、1時間後に pH 7.507, Base Excess 3.8mEq/l となり、4時間後に意識レベルは I-2に改善した。発症時の血清乳酸値は119mg/dl と異常高値を示し、血中ビタミン B₁値は13ng/ml と異常低値であったがそれぞれ塩酸チアミン静注後正常化した。本症例を含めた高カロリー輸液施行中のビタミン B₁欠乏による乳酸アシドーシスの報告例48例について文献的に考察した。

Key words: total parenteral nutrition, vitamin B₁ deficiency, lactic acidosis

はじめに

1975年に Blennow¹⁾によりはじめて報告された高カロリー輸液(以下、TPN と略記)施行中のビタミン B₁欠乏による乳酸アシドーシスは、TPN 時の重篤な合併症のひとつである。今回われわれは、温熱化学療法後に発症した、TPN 施行中のビタミン B₁欠乏による乳酸アシドーシスの1例を経験し、治療前後の血清乳酸値や血中ビタミン B₁値の推移を観察し得たので、現在までの報告例の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：86歳、女性

主訴：食欲不振

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：85歳時に胆石症、胆嚢炎

現病歴：平成5年11月30日、胆石症、胆嚢炎に対して開腹下胆嚢摘出術を施行。術中、膵頭部に径1.5cm大の腫瘤を認め、膵頭部癌と診断したが高齢、一般状態不良のため膵頭十二指腸切除は施行せず放置した。平成6年10月27日黄疸にて入院し、翌28日経皮経肝胆

道ドレナージを施行した。総胆管末端が完全閉塞していたため、11月11日より計4回の温熱化学療法(RF波誘導加温装置を使用し、mitomycin-C 3mg, cisplatin 6mgの静注を併用)²⁾を施行した。11月17日頃より食欲不振を認め、11月21日よりTPNを開始したが、全粥食(ビタミン B₁ 1~2mg/日を含有)を約半量摂取していたためTPN中へのビタミン剤投与を行っていなかった。12月10日頃より軽度の全身倦怠感を訴えていたが明らかな神経症状は認められなかった。TPN開始より21日後(温熱化学療法開始より31日後)の12月12日に急激な意識低下、末梢循環不全、呼吸促拍を認め、腹痛を訴えた。

発症時現症：意識レベルはII-20。心拍数は116回/分、血圧は100/50mmHgで末梢冷感高度であった。呼吸数は34回/分と増加するも、体温は36.8°Cと上昇を認めなかった(表1)。嘔気および右側腹部に中等度の圧痛を認めた。

発症時検査成績：血液一般検査、凝固止血能検査に異常を認めず、感染症を示唆する所見を認めなかった。血液生化学検査にてCPKが軽度上昇し、血糖が261mg/dlと高値を示し、血清Naおよび血清Clが軽度低下していた。酸素マスク下の動脈血液ガス分析で、pH

<1996年9月11日受理>別刷請求先：野村 昌哉
〒543 大阪市天王寺区北山町10-31 大阪警察病院
外科

が7.193, PaO₂が157.9mmHg, PaCO₂が14.7mmHg, HCO₃⁻が7.1mEq/l, Base Excessが-16.6mEq/lと著明な代謝性アシドーシスを認めた。なお、血清乳酸値は119mg/dlと異常高値、血中ビタミンB₁値は13ng/mlと異常低値であった (Table 1)。

胸部・腹部単純 X 線検査：心拡大や腸管ガス像の増加などは認められなかった。

腹部超音波検査：腹腔内に異常を認めず、腸間膜動脈閉塞症も疑い超音波ドプラ法にて門脈血流量を測定した³⁾。門脈血流量は0.65l/min., 心拍出量は3.2l/min. で腸間膜動脈閉塞症は否定的であった。

臨床経過：7%炭酸水素ナトリウムを計480ml投与したが症状は改善せず、発症より12時間後の動脈血液ガス分析で、pHが7.280, Base Excessが-12.8mEq/l

と代謝性アシドーシスは改善しなかった。そのためビタミンB₁欠乏による乳酸アシドーシスを疑い、発症より16時間後に塩酸チアミン150mgを静注したところ、1時間後の動脈血液ガス分析で、pHが7.507, Base Excessが3.8mEq/lと代謝性アシドーシスは改善し、4時間後に意識レベルはI-2に改善した。血清乳酸値は塩酸チアミン静注より16時間後に40.5mg/dlと著明に低下し、2日後に10.0mg/dlと正常化した。血中ビタミンB₁値は塩酸チアミン静注より16時間後に882ng/mlと著増し、2日後に649ng/ml, 4日後に398ng/mlと漸減した (Table 2)。なお、塩酸チアミン静注翌日から複合ビタミン剤 (ビタミンB₁ 100mg/日) を投与した。臨床症状は改善し後遺症も認められなかった。以上より、温熱化学療法後に発症したTPN施行中のビタミンB₁欠乏性乳酸アシドーシスと診断した。なお、本患者は平成7年7月11日原病死した。

考 察

ビタミンB₁は、解糖系のピルビン酸脱水素酵素およびTCA回路のα-ケトグルタル酸脱水素酵素の補酵素として糖代謝に深く関与し、その欠乏により、ピルビン酸がアセチル CoA へ酸化されず乳酸が過剰に産生されて乳酸アシドーシスを発生する⁴⁾。特にTPN施行中はビタミンB₁の需要が増加し⁵⁾、また抗癌剤、特に5FUの投与によりビタミンB₁の消費が増加する⁶⁾と報告されている。TPN施行中のビタミンB₁欠乏による乳酸アシドーシスの臨床的特徴は、急激に発症し、炭酸水素ナトリウムの投与は効果がなく、チアミンの投与で劇的に改善することである⁴⁾⁷⁾。

自験例は上記の特徴的な臨床像を呈していたが、発症の原因として温熱化学療法によるビタミンB₁消費の促進、経口摂取の減少によるビタミンB₁摂取の減少およびTPNによるビタミンB₁需要の増加が考えられる。自験例においては、発症より16時間後に塩酸チアミンを投与したが、本症が念頭にあればより早期の

Table 1 Physical findings and laboratory data at the onset

Physical findings		CPK	174 U/l
HR	116/min.	BUN	28.4 mg/dl
BP	100/50 mmHg	Crn.	0.9 mg/dl
RR	34 /min.	Amylase	40 IU/l
BT	36.8°C	FBS	261 mg/dl
Consciousness	II-20	Na	131 mEq/l
Laboratory data		K	4.5 mEq/l
WBC	4,900 /mm ³	Cl	95 mEq/l
Hb	12.4 g/dl	Lactate	119.1 mg/dl
Ht	35.9 %		(4~16)
Plt	16.1 × 10 ⁴ /mm ³	Vit B ₁	13 ng/ml
PT	84.6 %		(25~50)
HPT	87.5 %	ABG (O ₂ mask)	
FDP	1.9 μg/ml	pH	7.193
T.Bil	1.2 mg/dl	PaO ₂	157.9 mmHg
T.P.	6.4 g/dl	PaCO ₂	14.7 mmHg
Alb	3.7 g/dl	HCO ₃ ⁻	7.1 mEq/l
GOT	32 U/l	BE	-16.6 mEq/l
GPT	38 U/l	SaO ₂	99 %
LDH	358 U/l		

Table 2 Evolution of pH, base excess, lactic acid, vitamin B₁ levels in blood before and after the administration of vitamin B₁

Hours	0 (onset)	12 (before therapy)	17 (after therapy)	32	64	112
pH	7.193	7.280	7.507	7.480	7.439	
B.E. (mEq/l)	-16.6	-12.8	3.8	7.6	8.9	
lactic acid (mg/dl) (normal 4-16)		119.1		40.5	10.0	11.5
vitamin B ₁ (ng/dl) (normal 25-50)		13		882	649	398

Table 3 Reported cases of lactic acidosis from vitamin B₁ deficiency during total parenteral

No.	Year	Author	Sex	Age	#a	#b	#c	#d	Labo data at the onset				#e	Outcome	
									pH	B.E. (mEq/L)	lactate (mg/dl)	Vit.B ₁ (ng/ml)			
1	1975	Blennow	M	14	28	-	-	-	?	-12.5	?	?	-	+	recovered
2	1976	Nadel	F	78	56	-	-	-	?	?	?	?	-	-	died
3			F	61	20	-	-	-	?	?	?	?	-	-	died
4	1976	Blaugman	F	61	19	+	-	-	?	?	?	?	-	+	recovered
5	1977	Kramer	F	63	27	-	-	-	?	?	?	?	-	+	recovered
6	1978	Londale	F	57	80	+	-	-	?	?	?	?	-	-	died
7	1980	Harper	M	50	12	-	-	-	?	?	?	?	-	-	died
8			M	71	4	+	-	-	?	?	?	?	-	+	died
9			M	68	46	+	-	-	?	?	?	?	-	+	died
10	1981	Merritt	M	13	7	+	+	-	7.1	?	118	?	-	-	recovered
11			M	2	6	+	+	-	7.1	?	198	?	-	-	died
12	1982	Shimizu	M	59	46	-	+	-	?	-25.1	?	?	-	-	died
13	1985	Velez	M	76	10	-	-	+	7.1	?	127	?	-	+	died
14			M	51	14	-	-	+	?	?	?	?	-	+	recovered
15			M	48	7	-	-	+	6.7	?	185	?	-	+	recovered
16	1986	La Selve	F	12	30	+	-	+	7.1	?	104	?	-	+	recovered
17	1988	Mattoli	M	22	20	+	-	-	?	?	22	?	-	+	recovered
18	1989	ASPEN	F	39	21	-	-	-	?	?	?	?	-	-	died
19			F	29	34	-	-	-	?	?	?	?	-	-	died
20			M	27	31	-	-	-	?	?	?	?	-	-	died
21	1990	Klein	F	37	21	-	-	+	?	-25.3	219	?	-	+	recovered
22			F	44	21	-	-	+	7.3	-18.3	205	?	-	+	recovered
23	1990	Rovelli	M	3	22	+	+	-	7.2	-18	?	?	-	+	recovered
24	1990	Wilmanns	F	66	11	-	-	-	6.8	?	192	?	-	-	died
25			F	19	28	-	-	-	?	?	160	?	-	+	recovered
26			M	24	21	-	-	+	6.6	?	120	?	-	+	recovered
27			M	26	49	-	-	-	?	-28	222	?	-	+	recovered
28			F	79	24	-	-	-	?	?	96	?	-	+	recovered
29	1991	Roh	M	2	31	-	-	+	?	-20	243	?	-	+	recovered
30	1991	Oriet	M	3	20	-	-	-	6.8	-30	270	59	-	+	recovered
31	1991	Zak III	M	21	240	-	-	-	?	?	?	?	-	+	recovered
32	1992	Vortmeyer	M	62	25	-	-	-	?	?	?	?	-	-	died
33			F	71	20	-	-	-	?	?	?	?	-	-	died
34			F	38	15	-	+	-	?	?	?	?	-	-	died
35	1992	Large	M	2	16	?	-	+	?	-20	252	?	-	+	recovered
36	1992	Naidoo	F	25	30	+	-	-	?	?	?	?	-	+	recovered
37	1992	Ishihawa	F	59	21	-	-	-	?	-20	160	10	-	+	recovered
38	1993	Barretti	M	4	8	-	-	-	7.4	-10.5	66	?	-	+	recovered
39	1993	Nakasaki	M	33	21	-	-	+	7.1	-19.5	116	?	-	+	recovered
40			M	69	23	-	-	-	?	-25.6	289	10	-	-	died
41			F	68	18	-	-	-	6.9	-23	166	22	-	-	died
42	1993	Matsuda	F	27	17	-	-	-	7.1	-16.5	371	25	-	+	recovered
43	1993	Kitamura	F	65	15	-	-	+	6.8	-28	162	10	-	-	died
44			F	60	23	-	-	+	?	-24.4	225	10	-	+	recovered
45	1994	Kayama	F	52	23	-	-	+	?	-3.8	?	2.8	-	+	recovered
46	1994	Yoshita	F	63	7	-	-	-	?	-24	219	?	-	+	recovered
47			F	45	4	-	-	+	?	-28	135	16	-	+	recovered
48	1996	Present case	F	86	21	-	-	+	7.2	-16.6	119	13	-	+	recovered

a: Duration of TPN before the onset(days) # b: The administration of thiamine before the onset # c: Chemotherapy before the onset # d: Laparotomy after the onset # e: The administration of thiamine after the onset

治療が可能であった。また温熱化学療法の施行と同時に経口摂取の有無にかかわらず、ビタミン B₁ を投与すべきであった。

TPN 施行中のビタミン B₁ 欠乏による乳酸アシドーシスは、Blennow¹¹⁾の報告以後われわれの検索し得た限り47例の報告¹⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁻³¹⁾を認め、自験例は48例目、本邦では12例目であった (Table 3)。

報告48例の性別は男性23例、女性25例で、年齢は2～86歳、平均44歳であった。原疾患は悪性腫瘍が19例(うち消化器癌12例、白血病5例)、吸収障害をとまなう良性疾患が14例(うち潰瘍性大腸炎4例、クローン病3例)であった。

発症までの TPN 期間は4日～8か月、平均27日であったが、4週以内での発症が79%を占めた。7日以内に発症した6例中3例が化学療法中であった。また

11例が発症前にビタミン B₁ が投与されていたにもかかわらず発生し、うち6例は下痢、嘔吐、吸収障害をとまなう良性疾患で、3例は白血病の化学療法中であった。発症前の化学療法施行例は8例で、全例 TPN 開始後23日以内に発症していた。抗癌剤の投与や下痢なども本症発生の危険因子と考えられた。

報告48例中30%に腹部症状を認め、そのうち13例に腹腔内膿瘍などを疑い緊急開腹術が施行された。自験例においても腹痛を訴え、鑑別診断として腸間膜動脈閉塞症などの急性腹痛が考えられたが、腹部超音波検査にて否定された³⁾。

発症時の動脈血 pH は6.70～7.37 (平均7.02) で、Base Excess は-30.0～-3.8mEq/l (平均-20.8Eq/l) であった。血清乳酸値は22～371mg/dl (平均176mg/dl)、血中ビタミン B₁ 値は2.8～25ng/ml (平均14ng/

ml)であった。発症時の代謝性アシドーシスの程度、血清乳酸値や血中ビタミンB₁値と予後との関係は明らかでなかった。

発症後ビタミンB₁が投与されていたのは31例(65%)で、最初の24時間のビタミンB₁の投与量は20~1,000mgであった。Velezら⁴⁾は、「100mgのビタミンB₁を1時間おきに反応するまで静注する」方法を推奨している。自験例では塩酸チアミン150mgの静注後1時間で代謝性アシドーシスは著明に改善した。

本症の死亡率は全体で19/48(40%)と高率であるが、1989年前後では12/20(60%)から7/28(25%)に減少していた。ビタミンB₁が投与された31例中死亡例は4例で、早期にビタミンB₁を投与すれば予後良好である。なお、心停止から回復した症例も報告されており²⁰⁾、松田ら²⁸⁾は本症の細胞機能の予備力は、敗血症による多臓器不全に比べて大きいと述べている。

疫学面では、1989年にASPEN¹⁵⁾が、米国においてTPN内のビタミンB₁の添加が必須であると勧告して以来、米国からの報告は認められず、1990年以後の28例中11例、さらに1993年以降の11例中10例が本邦報告例で占められていた。

ビタミンB₁の1日あたりの所要量は1~2mgとされており³²⁾、TPN時に使用される総合ビタミン剤はビタミンB₁を3~5mg含有している。化学療法時には経口摂取の減少を補うためTPNを施行することが多いが、保険適応の問題などによりビタミン剤を投与しないこともしばしばあると思われる。しかし、TPN時にはビタミンB₁の需要が高まっており、経口摂取減少時や化学療法時には容易にビタミンB₁欠乏に陥る可能性がある。それゆえ、TPN施行時には経口摂取の有無にかかわらず総合ビタミン剤を投与する必要がある。さらにTPN施行中の全身化学療法時などには通常より多目のビタミンB₁を投与する必要もあると考えられた。また、TPN時の重篤な合併症として本症を常に念頭におくことが重要と思われた。

文 献

- 1) Blennow G: Wernicke encephalopathy following prolonged artificial nutrition. *Am J Dis Child* 129: 1456, 1975
- 2) 宮崎 知, 中尾量保, 藤田修弘ほか: 切除不能および再発癌症例における温熱化学療法の臨床的検討. *日ハイパーサーミア誌* 10: 354-359, 1994
- 3) 仲原正明, 藤田修弘, 中尾量保ほか: 超音波検査により術前診断し得た上腸間膜動脈閉塞症の1例—超音波ドプラ法による血行動態の観察—。超音波

医 20: 602-607, 1993

- 4) Velez RJ, Myers B, Guber MS: Severe acute metabolic acidosis (acute beriberi): An avoidable complication of total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 9: 216-219, 1985
- 5) Harper CG: Sudden, unexpected death and Wernicke's encephalopathy: A complication of prolonged intravenous feeding. *Aust N Z J Med* 10: 230-235, 1980
- 6) Aksoy M, Basu TK, Brient J et al: Thiamine status of patients treated with drug combinations containing 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 16: 1041-1045, 1980
- 7) La Selve P, Demolin P, Holzapfel L et al: Shoshin beriberi: An unusual complication of prolonged parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 10: 102-103, 1986
- 8) Nadel AM, Burger PC: Wernicke encephalopathy following prolonged intravenous therapy. *JAMA* 235: 2403-2405, 1976
- 9) Baughman FA Jr, Papp JP: Wernicke's encephalopathy with intravenous hyperalimentation: Remarks on similarities between Wernicke's encephalopathy and the phosphate depletion syndrome. *Mt Sinai J Med* 43: 48-52, 1976
- 10) Kramer J, Goodwin JA: Wernicke's encephalopathy: Complication of intravenous hyperalimentation. *JAMA* 238: 2176-2177, 1977
- 11) Lonsdale D: Wernicke's encephalopathy and hyperalimentation. *JAMA* 239: 1133, 1978
- 12) Merritt RJ, Ennis CE, Thomas DW et al: Lactic acidosis in pediatric patients with cancer receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr* 99: 247-250, 1981
- 13) 清水康一, 小西孝司, 上野桂一ほか: 小腸大量切除術後にみられた Wernicke 脳症の1例. *外科と代謝・栄* 16: 569-573, 1982
- 14) Mattioli S, Miglioli M, Montagna P et al: Wernicke's encephalopathy during total parenteral nutrition: Observation in one case. *J Parenter Enteral Nutr* 12: 626-627, 1988
- 15) American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Deaths associated with thiamine-deficient total parenteral nutrition. *Morb Mortal Wkly Rep* 38: 43-46, 1989
- 16) Klein G, Behne M, Probst S et al: Lebensbedrohliche Lactatacidosen bei totaler parenteraler Ernährung. *Dtsch Med Wochenschr* 115: 254-256, 1990
- 17) Rovelli A, Bonomi M, Murano A et al: Severe

- lactic acidosis due to thiamine deficiency after bone marrow transplantation in a child with acute monocytic leukemia. *Haematologica* 75 : 579—581, 1990
- 18) Wilmanns CH, Witzigmann H, Schlag P et al: Lactatacidose-Erkennung und Behandlung einer wichtigen Komplikation unter perioperativer parenteraler Ernährung. *Der Chirurg* 61 : 183—186, 1990
 - 19) Roll C, Lange R, Klütting N et al: Vitamin-B₁-Mangel als Ursache einer schweren Laktatazidose und Ileussyndromatik. *Monatsschr Kinderheilkd* 139 : 699—702, 1991
 - 20) Oriot D, Wood C, Gottesman R et al: Severe lactic acidosis related to acute thiamine deficiency. *J Parenter Enteral Nutr* 15 : 105—109, 1991
 - 21) Zak III J, Burns D, Lingenfelter T et al: Dry beriberi: Unusual complication of prolonged parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 15 : 200—201, 1991
 - 22) Vortmeyer AO, Hagel C, Laas R: Hemorrhagic thiamine deficient encephalopathy following prolonged parenteral nutrition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 : 826—829, 1992
 - 23) Lange R, Erhard J, Eigler FW et al: Lactic acidosis from thiamine deficiency during parenteral nutrition in a two-year-old boy. *Eur J Pediatr Surg* 2 : 241—244, 1992
 - 24) Naidoo DP, Singh B, Haffejee A: Cardiovascular complications of parenteral nutrition. *Postgrad Med J* 68 : 629—633, 1992
 - 25) 石川敏夫, 清田和也, 三宅康史ほか: 高カロリー輸液(GFX)投与中に生じたチアミン欠乏症の1症例. *日救急医学会関東誌* 13 : 204—205, 1992
 - 26) Barrett TG, Forsyth JM, Nathavitharana KA et al: Potentially lethal thiamine deficiency complicating parenteral nutrition in children. *Lancet* 341 : 901, 1993
 - 27) 中崎久雄, 太田正敏, 飛田浩輔ほか: 高カロリー輸液と代謝性アシドーシス. *外科と代謝・栄* 27 : 459—465, 1993
 - 28) 松田兼一, 平澤博之, 菅井桂雄ほか: ビタミンB₁欠乏に起因したショック時の糖質・脂質代謝動態の検討. *日救急医学会誌* 4 : 309—319, 1993
 - 29) Kitamura K, Takahashi T, Tanaka H et al: Two cases of thiamine deficiency-induced lactic acidosis during total parenteral nutrition. *Tohoku J Exp Med* 171 : 129—133, 1993
 - 30) 香山誠司, 佐藤信昭, 小山 諭ほか: 高カロリー輸液を併施した胃ガン術後化学療法施行中に発症したWernicke脳症の1例. *日静脈・経腸栄養研究会誌* 9 : 166—169, 1994
 - 31) 吉田 豊, 北 義人, 加治正英ほか: ビタミンB₁欠乏による重篤な乳酸アシドーシスを呈した2症例. *外科と代謝・栄* 28 : 133—136, 1994
 - 32) 柏崎 修, 吉井修二, 久保宏隆: 静脈ビタミン剤の適正組成. *輸液栄ジャーナル* 13 : 317—321, 1991

A Case of Lactic Acidosis from Vitamin B₁ Deficiency during Total Parenteral Nutrition

Masaya Nomura, Kazuyasu Nakao, Masaaki Nakahara, Nobuo Ogino,
Takeyoshi Yumiba, Satoru Miyazaki, Takashi Emoto,
Kazushi Kurozumi and Masashi Narita
Department of Surgery, Osaka Police Hospital

We report the case of an 86-year-old woman who received thermochemotherapy for advanced pancreatic cancer. She was given total parenteral nutrition (TPN) without vitamins because of decreased food intake. Clouding of consciousness, peripheral circulatory failure, tachypnea and abdominal pain occurred suddenly 21 days after the start of TPN. Arterial blood gas analysis revealed severe metabolic acidosis (pH 7.193, base excess -16.6 mEq/l), which was refractory to the administration of sodium bicarbonate. After the administration of 150 mg of thiamine intravenously, the level of consciousness and the severe acidosis were improved. The levels of serum lactate and blood vitamin B₁ at the onset were 119 mg/dl (normal range: 4-16) and 13 ng/ml (normal range: 25-50), respectively, and improved rapidly after thiamine therapy.

Reprint requests: Masaya Nomura Department of Surgery, Osaka Police Hospital
10-31 Kitayamacho, Tennoujiku, Osaka, 543 JAPAN