

2,4-dinitrophenol による末梢神経障害をきたした1例

伊豆元心太郎¹⁾ 谷口 晶俊¹⁾ 望月 仁志^{1)*}
塩見 一剛¹⁾ 中里 雅光¹⁾

要旨：症例は24歳男性である。四肢異常知覚を主訴に精査目的に入院した。四肢末端の表在覚低下と異常知覚を認め、神経伝導検査では感覚神経の障害が示された。血液・髄液検査では軽度の肝障害のほかに特記すべき所見はなかった。痩身薬として個人輸入した2,4-dinitrophenol (DNP) 200 mg/day を2ヶ月間服用していたことが判明し、中止したところ症状・肝障害ともに自然軽快した。DNPによる健康被害は本邦からの症例報告はなく、末梢神経障害を呈した例は海外を含めても稀である。摂取したものについての詳細な問診が重要であるとともに、個人輸入の危険性に対するさらなる啓発が必要と思われた。

(臨床神経 2017;57:599-602)

Key words：2,4-dinitrophenol, 個人輸入, 薬剤性末梢神経障害, 薬剤性肝障害, 痩身薬

はじめに

2,4-dinitrophenol (DNP) は、1930年代に痩身薬として臨床応用された人工化合物である¹⁾。有害事象が多く規制されているが、現在でもインターネットでは容易に入手でき、死亡例も散見される²⁾。今回我々は痩身薬として個人輸入したDNPによる薬剤性末梢神経障害を経験した。検索しうる限り本邦からの同様の報告はなく、文献の考察を加えて報告する。

症 例

症例：24歳男性

主訴：異常知覚

既往歴：強迫障害（2010年で治療終了）。

家族歴：特記なし。

職業歴：無職。

生活歴：機会飲酒、喫煙なし。

現病歴：2016年2月初旬、祖母に体重の増加を指摘され、個人輸入した痩身薬の服用を開始した。4月初旬から両足底、両指先のピリピリした異常知覚を自覚し、4月中旬には両膝関節周辺まで達した。近医を受診したところ、四肢末端の異常感覚、表在覚の低下、採血で肝機能障害を指摘され、精査目的に当科入院となった。痩身薬内服開始から2ヶ月程度経過しており、体重は入院時までに約12 kg減少していた。

入院時所見：身長169.7 cm, 体重48.5 kg, BMI 16.8, 体温37.1°C, 血圧115/63, SpO₂ 99%, 一般身体所見に異常なく、

意識清明で認知機能障害はなかった。神経学的所見として、脳神経系は異常なし。運動系では筋力低下はなく、深部腱反射は正常、病的反射なし。感覚系では、四肢末梢優位に触覚と温痛覚の低下とピリピリとした異常知覚を認めた。便秘、排尿障害、起立性低血圧などの自律神経障害を示唆する所見は認められず、協調運動は異常なく、起立歩行も正常範囲内であった。

入院時検査所見：血液・髄液の検査結果をTable 1に示した。軽度肝機能障害の他に特記すべき異常はなかった。肝機能障害の原因として、腹部超音波でも異常は認めなかった。神経伝導検査の結果をTable 2に示した。運動神経とF波は正常で、感覚神経（順行性）については正中、尺骨神経ともに軽度の振幅の低下を、腓腹神経に著明な振幅の低下を認めた。頸椎と胸腰椎MRIでは異常は認められなかった。

入院後の問診でDNPを主成分とする痩身薬200 mg/dayを2ヶ月程度内服していたことが判明した。薬剤性末梢神経障害を念頭に、薬剤を中止して対症療法を開始したところ、症状は緩徐に改善し、2週間後に自宅に退院した。薬剤中止後2ヶ月で肝機能は正常化し、6ヶ月で症状は完全に消失したため、薬剤性末梢神経障害と診断した。

考 察

DNPは黄色結晶性の人工化合物である。19世紀後半に爆薬の原料として工場で製造され、労働者に体重減少がみられたことをきっかけに1933年に抗肥満薬として臨床応用され

*Corresponding author: 宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野〔〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町大字木原5200〕

¹⁾ 宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野

(Received May 24, 2017; Accepted July 25, 2017; Published online in J-STAGE on September 30, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001062

Table 1 Laboratory data on admission.

Hematology		Chemistry		Inflammatory		Cerebrospinal fluid	
WBC	4,000/ μ l	TP	6.42 g/dl	IgG	<u>741</u> mg/dl	Color	clear
Neu	55%	Albumin	4.16 g/dl	IgG4	17 mg/dl	Initial pressure	8 cmH ₂ O
Lym	26.3%	BUN	18.2 mg/dl	Anti nuclear Ab	1:40	Cells	3/ μ l (Poly: 66%, Mono: 33%)
Mono	14.6%	Creatinine	0.56 mg/dl	Rheumatoid factor	5 IU/ml	Protein	42 mg/dl
RBC	429 \times 10 ⁴ / μ l	AST	<u>85</u> IU/l	Anti SS-A Ab	1.0 U/ml	Glucose	51 mg/dl
Hb	14.2 g/dl	ALT	<u>168</u> IU/l	Anti SS-B Ab	1.0 U/ml		
Hct	43.1%	LDH	<u>239</u> IU/l	PR3-ANCA	1.0 U/ml		
Plt	20.8 \times 10 ⁴ / μ l	ALP	390 IU/l	MPO-ANCA	1.0 U/ml		
Coagulation	1.01	Glucose	92 mg/dl	Anti smooth muscle Ab	negative		
PT-INR	28.8 sec	Na	142 mEq/l	Anti mitochondrial M2 Ab	2.0 U/ml		
APTT		K	3.8 mEq/l	EBV VCA IgG	1:10		
		Cl	107 mEq/l	EBV VCA IgM	1:10		
		CRP	0.04 mg/dl	EBV VCA EBNA	1:10		
		VitB1	62 ng/ml	CMV IgG	7.8 (+)		
		VitB6 PAM	<u>0.2</u> ng/ml	CMV IgM	0.34 (-)		
		PAL	21.9 ng/ml				
		PIN	3.0 ng/ml				
		VitB12	432 pg/ml				
		ESR	6 mm/h				
		Folic acid	22.3 ng/ml				

*The abnormal values are underlined.

ESR erythrocyte sedimentation rate.

Neu, neutrophils; Lym, lymphoma; PAM, pyridoxamine; PAL, pyridoxal; PIN, pyridoxine; Ab, antibody; Poly, Polynuclear cell; Mono, mono-nuclear cell.

Table 2 Nerve conduction study.

Motor responses		Distal latency (ms)	cMAP (mV)	Velocity (m/s)
Median	L	3.1	16.7	63.2
Median	R	2.9	14.5	61.6
Ulnar	L	2.8	12.8	58.7
Ulnar	R	2.5	15.4	57.6
Tibial	L	2.9	19.6	46.0
Tibial	R	3.1	19.6	43.8
F-wave		Minimum F wave latency (ms)	occurrence ratio	
Median	L	23.1	75%	
Median	R	25.1	81%	
Ulnar	L	24.9	100%	
Ulnar	R	22.9	94%	
Tibial	L	45.8	100%	
Tibial	R	47.8	100%	
Sensory responses		Distal latency (ms)	SNAP (μ V)	Velocity (m/s)
Median	L	2.3	8.7	63.6
Median	R	2.3	6.3	62.0
Ulnar	L	2.3	5.5	55.2
Ulnar	R	2.2	7.3	55.6
Sural	L	3.2	0.8	46.9
Sural	R	2.9	2.0	49.0

cMAP, compound muscle action potential; SNAP, sensory nerve action potential.

Sensory responses were recorded by the orthodromic method. The normal value of sural nerve SNAP is >3.5 μ V, and velocity is >41 m/s.

た¹⁾。当初は約 10 万人が使用したが、1938 年までに死亡を含む副作用の報告が相次ぎ、アメリカ食品医薬品局が市場撤退を勧告するに至っている²⁾。しかし、DNP は除草剤や染料、現像液の原料として使用されるため製造そのものがなくなることはなく、痩身作用を謳って販売する業者は後を絶たなかった³⁾。無免許で購入可能であり、近年でも高体温による死亡例を含む有害事象が報告されている²⁾⁴⁾⁵⁾。

DNP の体内での影響は、脱共役作用により引き起こされる。通常の細胞内では、電子伝達系で放出されるエネルギーは、ミトコンドリア膜を介するプロトンの電気化学的勾配として保存される。このエネルギー勾配に従ってプロトンがミトコンドリア内に流入する際に、ATP 合成酵素が駆動して ATP が合成される。このように、ミトコンドリアでは電子伝達系と ATP 合成系が内膜でのプロトン勾配を介して密に共役しているが、DNP はこのプロトン濃度勾配を短絡的に解消してしまう特殊な性質があり、これが脱共役作用である。プロトン濃度勾配の消失により ATP が産生されなくなり、全身の ATP は枯渇し、化学エネルギーは ATP を経ずに直接熱へと変換され、散逸消費される⁶⁾。近年報告されている DNP の過量投与では、上記の機序で急性発症の高体温を呈し、ATP の枯渇から頻脈、頻呼吸を伴い全身状態が悪化したと考えられている³⁾。

一方、本症例でみられた DNP の影響は、主に末梢神経障害と肝障害であり、バイタルサインの異常は軽微な発熱のみであった。DNP による末梢神経障害の報告は数例のみで⁷⁾⁸⁾、機序は確定されていないが、ATP の枯渇による末梢神経の Na/K ポンプの機能が低下し、静止膜電位が脱分極方向へ偏位することによって軸索輸送障害が起り、細胞内のホメオスタシスが崩れて軸索障害を呈するという機序が推測されている⁷⁾。

過去の死亡例と比較すると、本症例では摂取量が少ないために致命的な副作用が見られなかったとも考えられるが、1,000 mg/day を 6 ヶ月間内服し続けても末梢神経障害のみしか見られなかった症例もある⁷⁾。また、死亡例においても臓器障害の出現は症例によって異なる^{2)~4)}。中枢神経への影響については、高体温による意識障害を除けば、本症例を含めても DNP による障害を示唆する報告はない。DNP が血液脳関門を通過するかは現時点で不明だが、臓器特異的なバリア機能が毒性出現に関連していることも考えられる。このように、DNP の毒性は、吸収率や分解速度などの個人差、ターゲットとなるミトコンドリア局在の臓器特異性、臓器そのもののバリア機能など様々な因子が関与していると思われる。

現在、本邦でも個人輸入代行と称した通販サイトが多数存在し、DNP も容易に入手が可能である。2008 年に実施されたインターネットリサーチ会社の登録会員を対象とした質問票による厚生労働科学研究⁹⁾では、13,000 を超える有効回答のうち 5% に医薬品の個人輸入の経験があり、その 1 割以上に副作用の経験があった。痩身薬の他にも、糖尿病治療薬、性機能改善薬などの個人輸入医薬品により重篤な転機を辿った報道も記憶に新しい¹⁰⁾。問診においては、市販薬のみならず摂取しているものについて詳細な聴取が重要であるとともに、個人輸入医薬品の危険性に対するさらなる啓発が必要と思われた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Cutting WC, Mehrtens HG, Tainter ML. Actions and uses of dinitrophenol promising metabolic applications. JAMA 1933; 101:193-195.
- 2) Miranda EJ, McIntyre IM, Parker DR, et al. Two deaths attributed to the use of 2,4-dinitrophenol. J Anal Toxicol 2006; 30:219-222.
- 3) Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M, et al. 2,4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. J Med Toxicol 2011;7:205-212.
- 4) Bartlett J, Brunner M, Gough K. Deliberate poisoning with dinitrophenol (DNP): an unlicensed weight loss pill. Emerg Med J 2010;27:159-160.
- 5) Siegmüller C, Narasimhaiah R. Fatal 2,4-dinitrophenol poisoning... coming to a hospital near you. Emerg Med J 2010;27:639-640.
- 6) Harper JA, Dickinson K, Brand MD. Mitochondrial uncoupling as a target for drug development for the treatment of obesity. Obes Rev 2001;2:255-265.
- 7) Phillips L, Singer MA. Peripheral neuropathy due to dinitrophenol used for weight loss: something old, something new. Neurology 2013;80:773-774.
- 8) Nadler JE. Peripheral neuritis caused by prolonged use of dinitrophenol. JAMA 1935;105:12-13.
- 9) 木村和子. 医薬品等の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究 平成 20 年度研究報告書. 厚生労働科学研究成果データベース [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2009. [cited 2017 Sept 22]. Available from: <https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=200838071A>. Japanese.
- 10) 高梨 宏. 一般消費者によるネットを介した一般用医薬品以外の医薬品購入の実態報告. 社会薬学 2016;35:108-110.

Abstract**Sensory axonal polyneuropathy due to 2,4-dinitrophenol**

Shintaro Izumoto, M.D.¹⁾, Akitoshi Taniguchi, M.D.¹⁾, Hitoshi Mochizuki, M.D., Ph.D.¹⁾,
Kazutaka Shiomi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masamitsu Nakazato, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Miyazaki University

A 24-year-old man developed subacute onset of numbness and pain in the upper and lower limbs. Physical examination demonstrated decreased pinprick sensation, but was otherwise normal. Blood and cerebrospinal fluid parameters were normal except for mild hepatic dysfunction. No data were suggestive of connective tissue disease. Nerve conduction studies demonstrated sensory neuropathy. A detailed medical interview revealed that the patient had been taking self-imported 2,4-dinitrophenol (DNP) for 2 months to decrease body weight. Six months after discontinuing DNP, subjective symptoms and liver dysfunction resolved completely, and the patient was diagnosed with drug-induced peripheral neuropathy and hepatopathy. There are no case reports of health risks posed by DNP in Japan, and even worldwide, cases of peripheral neuropathy due to DNP are rare. Obtaining a detailed drug history is important, as is providing information on the dangers of self-imported medicines.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:599-602)

Key words: 2,4-dinitrophenol, self-imported, drug-induced peripheral neuropathy, drug-induced hepatopathy, slimming drug
