アマンタジン中毒によると思われる全身性ミオクローヌスの1症例

小林 巖 南波 仁 川口 亮一 木村 慶信
飛世 史則 大塚 尚実 四十物摩呼 住田 臣造

旭川赤十字病院麻酔科 (〒070-8530 北海道旭川市曙1-1)

Key words: ① amantadine, ② myoclonus, ③ renal dysfunction

塩酸アマンタジンはA型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス薬として開発され、その後Parkinson症候群¹⁾や脳梗塞後遺症による自発性低下の改善に広く使用されている。しかし、その中毒症例については、神経内科領域で数例の報告があるのみである²⁾。今回我々は、腎機能低下を契機に全身性ミオクローヌスを呈したアマンタジン中毒と考えられる症例を経験したので、その臨床経過について報告する。

症 例

患者：56歳，女性。身長157 cm，体重58 kg。

現病歴：数年前より反復性うつ病にて近医に通院。塩酸アマンタジン200 mg/day，レボメプロマジン60 mg/day，スルピリド200 mg/day，塩酸セルトラリン100 mg/dayなどの向精神薬を内服していた。8月頃より全身の振るえを訴え，12月頃より同症状は増悪し四肢の浮腫も出現した。1月初旬に歩行困難となり，当院救急外来に搬入され精神科入院となった。

Japan coma scale 2，筋トヌスは正常で病的反射や麻痺も見られず，入院時の頭部CT，MRIでも異常はなかった。入院時の体温は38.5℃であった。血算，血液生化学検査では，WBC 8,120 /mm³，Hb 10.7 g/dl，platelet 267,000 /μl，CRP 0.15 mg/dl，AST 18 IU/l，ALT 21 IU/l，CK 111 IU/l，blood urea nitrogen 12.1 mg/dl，creatinine 1.27 mg/dl，creatinine clearance 34.77 ml/min，Na 132 mEq/l，K 3.4 mEq/l，Ca 9.1 mEq/lと腎機能障害を認めた。悪性症候群も疑われたが，筋強剛や血清CK値の上昇は見られず，Levensonの診断基準も満たさなかった。入院に伴い内服薬をすべて中止して観察したが，体温は40℃まで上昇し，不随

意運動の増悪や意識レベルの低下も進行してきた。第4病日夜夜，突然の心室細動から心停止に至った。気管挿管時，顔面周囲や口腔内に嘔吐物を認め，人工呼吸と胸骨圧迫のみで速やかに心拍は再開した。全身CT撮影を行ったが心停止の原因を示唆する所見はなく，心電図上も異常所見はなかったので，嘔吐に伴う窒息による心停止と推定した。

ICU入室後経過：意識も速やかに回復したが，開閉眼にかかわらず全身の不随意運動が著明に見られた。ICU入室後の血算，血液生化学検査では，WBC 12,620 /mm³，Hb 11.9 g/dl，platelet 212,000 /μl，CRP 0.92 mg/dl，AST 704 IU/l，ALT 435 IU/l，CK 5,469 IU/l，blood urea nitrogen 71.4 mg/dl，creatinine 3.11 mg/dl，creatinine clearance 13.0 ml/min，Na 153 mEq/l，K 3.4 mEq/l，Ca 8.4 mEq/l，thyroid stimulating hormone 0.14 μIU/ml，free T₄ 1.36 μg/dlと，腎機能の悪化及び不随意運動の増悪に伴うと思われる高CK血症を認めた。この時点で薬剤服用歴と臨床症状よりアマンタジン中毒の可能性も考え，文献的に有効との報告がある活性炭カラムを用いた血液吸着（血流量200 ml/min）を4時間施行し，その後23時間の持続血液濾過（血流量120 ml/min，置換量800 ml/hr，除水0 ml/hr）を施行した。鎮静はミダゾラム20 mg/hrの持続投与を開始したが，体位交換などの処置で不随意運動は誘発されていた。第5病日の脳波では，鎮静の影響とも思われるspiky a like waveとburst様ではあるが左右差の見られる徐波を認めた。しかし，てんかん発作時に見られる突発性の棘・徐波混合などの特徴的な異常波は認めなかった。また，髄液検査でも異常所見は見られなかった。臨床経過と検査結果より

A case of amantadine-induced myoclonus state

Iwao Kobayashi, Hitoshi Nanba, Ryouichi Kawaguchi, Yoshinobu Kimura, Fuminori Tobise, Naomi Otsuka, Mako Aimono, Shinzou Sumita

Department of Anesthesia, Asahikawa Red Cross Hospital (1-1 Akebono, Asahikawa, Hokkaido 070-8530, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2011;18:277~278.

Fig. 1 Clinical course after admission
CHF, continuous hemofiltration; CIV, continuous intravenous infusion; DHP, direct hemoperfusion; P.O., per os.

アマンタジンによるミオクローヌスと考え、クロナゼパム1 mg/dayの内服を開始した。第7病日、四肢の従命反応が改善し体幹のミオクローヌスも軽度となり、ミダゾラムの投与量を漸減していった。第8病日にミダゾラムを中止して抜管、第9病日には精神科へ転科となった (Fig. 1)。第10病日にはクロナゼパムを中止した。第11病日、アマンタジン以外の入院時中止されていた向精神薬を再開したが、ミオクローヌスの再燃もなく第15病日に退院し、通院治療を継続している。

考 察

アマンタジンの中枢神経系中毒症状には、せん妄や幻覚、振戦を含む不随意運動などが挙げられる。ミオクローヌスの発症機序はまだ明かではないが、脳内セロトニン作動系の過度の賦活化が関与している可能性が指摘されている³⁾。本症例では、アマンタジンの他に選択的セロトニン再取り込み阻害薬である塩酸セルトラリンも処方されており、これが増悪因子の一つであったかもしれない。レボメプロマジン及びスルピリドは、ドパミンレセプター (D2) 拮抗作用を有しているが、直接的なセロトニン作動系の賦活化作用は証明されていない。また、これらの内服再開にても症状の再燃は見られなかったことから、ミオクローヌスへの関与は否定的であった。したがって、本症例では悪性症候群が否定的であること、及び前述の臨床経過から、アマンタジン中毒によるミオクローヌス重積であったと考えられた。アマンタジンの神経系中毒症状は用量依存性ではないものの、血中濃度が1,500 ng/mlを超えると出現しやすいと言われている⁴⁾。アマンタジンは90%以上が糸球体濾過により腎から未変化体のまま排泄される。また、腎機能良好な症例でも血中濃度に約8倍の個人差があるとの報告もある。したがって、腎機能正常者でも一律な投与は中毒を招く危険性があり、ましてや軽度であっても腎機能障害があれば、投与量

に細心の注意が必要とされる⁵⁾。

アマンタジンに対する血液浄化療法の効果は報告により異なるが、血液透析による除去効率は約4%しかない。一方、血液吸着の血中濃度変化率は最大18.8%、血液濾過透析で最大33.3%であり、これらの併用療法6回で症状が軽快したとの報告もある⁶⁾。しかし、アマンタジンの血液透析患者の分布容積は5.1 l/kgと非常に大きく、細胞内や脂肪組織から細胞外への移行速度は非常に遅い⁷⁾。このため、理論的には一時的に血中濃度が低下してもリバウンド現象により血中濃度が再上昇する可能性は高く、血液浄化療法による真の除去効率はさらに低いと推測される⁸⁾。よってアマンタジン中毒に対する血液吸着及び血液濾過の効果については、施行回数も含めてさらに検討を加える必要がある。本症例では、血液吸着と持続血液濾過を併用したが、ミオクローヌスの改善は見られず、クロナゼパムの投与と腎機能の回復により症状が改善したと考えられる。また血液透析患者でのアマンタジン中毒は、投与中止から約2週間ほどで症状が消失するとの報告もあり⁹⁾、自然経過による症状の改善であった可能性もある。

いずれにせよ、アマンタジン中毒では、薬剤服用歴と腎機能の低下に伴う神経症状 (意識障害や不随意運動) の出現にて、まずこれを疑うことが重要である。そして、腎機能回復を目的とした集中治療に加え、アマンタジン除去の可能性のある血液吸着および血液濾過を考慮する必要があると思われる。

本稿の要旨は、第37回日本集中治療医学会学術集会 (2010年、広島) にて報告した。

文 献

- 1) 大八木保政. パーキンソン病の治療. 老年精医誌 2008;19:1213-9.
- 2) 尾原知行, 小田健一郎, 牧野雅弘, 他. ミオクローヌス重積と脳波上周期性同期性放電を認めたアマンタジン脳症の1例. 神経内科 2003;59:409-12.
- 3) Matsunaga K, Uozumi T, Qingrui L, et al. Amantadine-induced cortical myoclonus. Neurology 2001;56:279-80.
- 4) Macchio GJ, Ito V, Sahgal V. Amantadine-induced coma. Arch Phys Med Rehabil 1993;74:1119-20.
- 5) 永井将弘, 森豊隆志, 西川典子, 他. パーキンソン病に対する塩酸アマンタジンの安全使用. 臨薬理 2007;38(Suppl):S289.
- 6) 大塚恭弘, 林 高志, 朝比奈貞子, 他. HDF・DHP併用療法が有効であった塩酸アマンタジン中毒の透析患者の1例. 日透析医学会誌 2005;38(Suppl):1044.
- 7) 平田純生, 門脇大介. 薬物中毒に血液浄化法の有効な薬物と無効な薬物. (2) 重篤なシベンゾリン中毒とアマンタジン中毒の場合. 薬局 2006;57:2796-806.
- 8) 早川和良, 伊東祐二, 平野良尚, 他. 透析患者のamantadine hydrochloride中毒における血液浄化療法の経験. 日透析医学会誌 2003;36:135-9.
- 9) 伊藤彰一, 根本有子, 川口直樹, 他. 塩酸アマンタジン中毒を呈したパーキンソン病の1例. 臨神経 2003;43:292.

受付日 2009年11月30日

採択日 2010年 6月30日