薬剤性脳症

要 加

薬剤性脳症とは、薬剤の投与による脳の代謝異常によって生じる脳症で、稀な病態ではない。その症状は障害される部位により異なるため、意識障害から小脳失調まで多彩である。発症の機序は、薬剤の神経細胞・軸索への直接障害、髄鞘障害、脳受容体への作用、電解質異常、肝酵素相互作用、血管原性浮腫ならびに自己免疫性等が想定されている。原疾患とは異なる症状が出現した際には、薬剤性脳症の可能性に気付くことが重要である。

〔日内会誌 106：1579～1583, 2017〕

望月 仁志¹⁾ 宇川 義一²⁾

Key words 腦症, 白質腦症, 抗腫瘍藥, 免疫抑制藥

はじめに

薬剤性脳症とは、薬剤の投与により生じる脳の代謝異常が原因で起きる脳症で、必ずしも構造的な変化を伴うわけではない。大脳皮質が主に障害される脳症と大脳白質が障害される白質脳症に大きく分類される。臨床的に区別することは難しいが、大脳皮質の障害はMRI (magnetic resonance imaging) では軽微の変化にとどまることが多い。逆に、白質障害は、通常、頭部MRI T2強調画像 (T2WI)、FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) 画像にて左右対称の高信号として検出されやすい。

臨床経過は、急性から慢性までのさまざまな発症様式で、びまん性の脳機能障害を呈し、特異的な症状はない。軽症であれば、ふらつき、口のもつれ、軽い認知機能障害、動作緩慢等が生じる。それ以降は、失見当識、意識障害、脳

機能低下，性格変化，失調，麻痺，痙攣ならびに視覚障害等の症状が出現する¹⁾。運動障害では，姿勢時振戦，陽性ミオクローヌス，陰性ミオクローヌス(asterixis)ならびに四肢腱反射亢進がみられる。原因薬剤は，高アンモニア血症・肝性脳症の原因となるバルプロ酸ナトリウムから，白質脳症の原因として注目を集めている抗腫瘍薬や免疫抑制薬等様々である。薬剤性脳症は，薬剤中止後に回復する場合も多く，早期に薬剤性の可能性に気付くことが患者の予後に大きく関与する。本稿では，薬剤性の脳症・白質脳症について，発症の機序，原因薬剤，早期診断のポイントについて述べる。

1. 発症の機序

発症の機序については、完全に解明されている場合は少ないが、表1のようにいくつかの要

¹⁾宮崎大学内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野, ²⁾福島県立医科大学神経内科
Encephalitis/encephalopathy in disorders of internal medicine. Topics : VI. Drug induced encephalopathy.
Hitoshi Mochizuki¹⁾ and Yoshikazu Ugawa²⁾ : ¹⁾Division of Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, University of Miyazaki, Japan and ²⁾Department of Neurology, Fukushima Medical University, Japan.

なり、これによるPRES合併の報告が増えている。非可逆性となる症例、病変分布が後頭葉に優位とならない症例、皮質に病変が及ぶ症例もある。

機序は血管内皮細胞障害による血管原性浮腫、それによる細胞外浮腫が病態と考えられている。組織学的には、白質の浮腫性変化、グリオシス、組織球浸潤等の非特異的な所見のみで、脱髄、炎症細胞浸潤はみられない⁷⁾。

2) 抗癌薬、フルオロウラシル (5-FU®), カルモフル

5-FU®は、ピリミジン拮抗作用を通じて核酸合成障害を行う。カルモフルは5-FU®の誘導体で、1980年代に白質脳症の副作用報告が多数され、推定発現率は0.026%とされる。発現時期は、半数は30～60日の間に初発症状が出現する。症状は、5-FU®では小脳失調、構音障害、めまい症が急性に生じることが多い。カルモフルは5-FU®の誘導体ではあるが、精神症状、運動症状ならびに見当識障害を呈することが多い。経過としては、薬剤を中止しても、神経症状や画像所見が2～3週間に亘って進行することが特徴である。

機序は、5-FU®自体もしくは5-FU®の代謝産物である α -フルオロ β -アラニン、フルオロ酢酸が直接、髄鞘化線維を傷害すると推測されている。組織学的には、脱髄所見が広範で著しい割に軸索障害は軽度で、炎症細胞浸潤は乏しい⁷⁾。

3) 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg)

Guillain-Barré症候群に対する治療としてIVIg療法を実施した後にPRESを発症したという報告が複数ある。PRESの原因となる薬剤は複数あるが、鑑別の難しい自己免疫性脳症の治療として選択され得るIVIg療法によってもPRESが生じる。治療は降圧もしくは薬剤の減量・中止により、予後は良好である。病態は血管原性浮腫で、機序は、薬剤そのものによる血管内皮細胞障害、血圧上昇、血管攣縮、過粘稠、凝固異常、血小

板機能異常、サイトカイン等が想定されている⁸⁾。

4) ヒスタミンH₂受容体拮抗薬

H₂受容体拮抗薬による脳症は、服用開始後2週以内に出現することが多く、薬剤の中止で数日のうちに改善することが多い。認知機能障害に加えて、錐体路、錐体外路（パーキンソニズム）、小脳系の障害を呈する。機序は不明だが、抗コリン作用の増大が関連するのではないかと推測されている。

5) 抗菌薬

抗菌薬による脳症は、次の3つの型に分類される⁹⁾。

1つ目は、 β -ラクタム系抗生物質、特にセファロスポリン系の薬剤による脳症の報告である。認知機能障害、痙攣、ミオクローヌス等の症状を呈する。高齢者、腎機能障害の患者に合併することが多く、薬剤開始後1～10日で発症し、中止後2～7日で改善する。機序は抑制系のGABA分泌減少やセファロスポリンによる炎症性サイトカイン放出が想定されている。

2つ目は、痙攣発作が稀なタイプである。プロカインペニシリン、スルホンアミド、フルオロキノロン、マクロライド系に多い。機序はドパミンD₂受容体やNMDA受容体を介した効果との類似性が指摘されている⁹⁾。

もう1つの型は、メトロニダゾールによる脳症である。薬剤開始数週以内に、小脳失調、痙攣発作を呈する。可逆性のMRI画像異常が小脳歯状核、脳幹、脳梁膨大部にみられる。機序はフリーラジカル形成やチアミン代謝との関連が推定されており、血管原性浮腫、細胞障害性浮腫を認める。

6) 抗ウイルス薬、アシクロビル

アシクロビル投与後1～2日に意識障害、不眠、せん妄、構音障害、幻覚、抑うつ等の症状が生じる。ウイルス性脳脊髄炎とは異なり、発

熱，頭痛はない。アシクロビルは腎排泄であり，腎機能障害合併患者もしくは高齢者で脳症を生じやすい。機序は不明であるが，神経細胞への蓄積毒性，アシクロビル，バラシクロビルの代謝産物である 9-carboxymethoxymethylguanine の関与が想定されている。

7) 抗てんかん薬

バルプロ酸、カルバマゼピン、ガバペンチン、レベチラセタム、ラモトリギン、フェニトイン等の抗てんかん薬による脳症が報告されている。適正内服量であっても多めの内服、腎機能障害の合併により、相対的に過剰となり脳症が出現しやすい。機序は肝機能障害からの高アンモニア血症による脳症、もしくは薬剤の脳に対する直接的な毒性（トピラマート）が推測されている。フェニトインによる小脳失調は有名であり、300 mg/日以上で内服1年以上の服用者に多いとされ、小脳のびまん性萎縮を呈し、組織学的にはPurkinje細胞の著明な脱落を認める⁷⁾。

8) ワクチン

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) は、脱髄疾患で急性に脳、脊髄、視神経等に散在性の脱髄と炎症を来す疾患で、ウイルス感染、ワクチン接種を引き金とした自己免疫学的な機序で生じる。表1に示したような多彩なワクチン接種後に生じる。ワクチン接種後のADEMは、ADEM全体の5～10%とされる。一方で、ワクチン接種後の1,000～100,000人に1人の発症とされていたが、ワクチン製造法の改善により、最近の発症率は100万人に数人以下と推測されている¹⁰⁾。

機序としては、ウイルス抗原がミエリン蛋白と交差反応を生じて播種性脱髄を引き起こす、もしくはワクチンにより非特異的にミエリン反応性T細胞が活性化されることが推測されている¹⁰⁾。治療は自己免疫学的な機序を介していることから、副腎皮質ステロイドの早期大量投

与が70%で有効で、無効時は γ グロブリン療法、血漿交換療法を検討する。

3. 早期診断のポイント

多くの神経疾患に共通することではあるが、最も重要なポイントは、詳細な病歴の聴取である。脳症・白質脳症の臨床的な特徴を把握したうえで、投与された薬剤と臨床症状の発現の経過を検討する。脳症の症状以外にも、痙攣、髄膜炎症状、小脳失調、脊髄症、脳神経障害、末梢神経障害等の症状を併発することがあり、それぞれの薬剤がどのような症状を呈するのかを把握しておく必要がある。薬剤性脳症は、早期においては可逆性であることが多く、まず、被疑薬があればその薬剤を中止することが重要である。

脳症・白質脳症の鑑別診断としては、悪性腫瘍による脳転移、脳梗塞等の脳血管障害、特にBinswanger病、ADEM、多発性硬化症、脳炎等の炎症性疾患が挙げられる。それぞれの脳症の型による臨床的特徴を表2に示した。脳MRIでは、白質脳症は左右対称性のT2強調画像、FLAIR画像にて側脳室周囲大脳白質に高信号の病変が描出され、参考になるが、大脳皮質病変が主体である脳症の場合は異常が検出できないことも多い。造影検査を追加することで血液脳関門の破綻の状況を判断できる。髄液検査で炎症所見、腫瘍マーカー、細胞診を実施することが鑑別の一助となる。

脳波は脳症の重症度を反映する。軽度の意識障害を呈する段階から徐波として検出され、疾患特異性はないが、脳機能評価には重要な役割を果たす。GABA受容体に関係し、痙攣を生じやすい脳症においては、てんかん波が検出され、これも特異的な所見ではないが、現状の掌握には有用である。

表2 各脳症の臨床的特徴

脳症の型	原因薬剤	MRI 画像	脳波	髄液	治療
脳症 (大脳皮質)	抗ウイルス薬 抗てんかん薬	有意な所見なし	早期から徐波化 時にてんかん波 時に三相波	細胞数正常 蛋白 正常～軽度↑	原因薬剤の 中止
白質脳症	免疫抑制薬 抗腫瘍薬	大脳白質にT2高信号 DWI高信号 左右対称性が多い 小脳・脳幹部にも	早期から徐波化 左右対称性 時にてんかん波 時に三相波	原疾患の影響大きい 特異的異常なし	原因薬剤の 中止
可逆性後頭 葉白質脳症	大量γグロブリン 療法 免疫抑制薬 分子標的薬	大脳白質にT2高信号 DWI等信号, ADC上昇 左右対称, 後頭葉優位	中等症以上で徐波 (後頭部に優位) てんかん波	細胞数正常 蛋白 正常～軽度↑	原因薬剤の 中止 高血圧→降圧
急性散在性 脳脊髄炎	ワクチン接種 (麻疹, 風疹, 水痘 インフルエンザ)	大脳白質に散在性 脳幹部・脊髄にも分布 Gd造影効果有	中等症以上で徐波 通常全般性 非対称性, 巣状も有	軽度～中等度リンパ 球↑ 蛋白 正常～軽度↑	ステロイドパ ルス

DWI : diffusion weighted image, ADC : apparent diffusion coefficient, Gd : gadolinium

まとめ

薬剤による脳症は、決して稀な病態ではなく、前述したように幅広い薬剤により生じ得る。その症状は障害される部位により異なるため、意識障害から小脳失調まで非常に多彩である。脳MRI、脳波、髄液検査は診断の補助にはなるが、確定的な診断につなげられることは限定的である。原疾患とは異なる症状が出現した際には、薬剤性脳症の可能性に気付くことが重要である。

なお、本稿では、脳症・白質脳症についてのみ述べたが、薬剤による中枢神経障害は無菌性髄膜炎、痙攣、パーキンソニズム、不随意運動を生じることもある。また、脊髄、末梢神経に障害をもたらす場合もあり、症状は多彩である。治療にあたっては、使用する薬剤の副作用に注意しながら、症状出現時にはできるだけ早い段階で対応することが重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 田村英二, 他 : Carmofur脳症. 現代医療 21 : 1762-1767, 1989.
- 2) Grill MF, Maganti R : Cephalosporin-induced neurotoxicity : clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. Ann Pharmacother 42 : 1843-1850, 2008.
- 3) Sweiss KI, et al : Encephalopathy after high-dose ifosfamide : a retrospective cohort study and review of the literature. Drug Saf 31 : 989-996, 2008.
- 4) 小川 諒, 他 : アザチオプリン内服によりposterior reversible encephalopathy syndromeを発症した1例. 臨床神経 55 : 936-939, 2015.
- 5) Dufourg MN, et al : Age and high-dose methotrexate are associated to clinical acute encephalopathy in FRALLE 93 trial for acute lymphoblastic leukemia in children. Leukemia 21 : 238-247, 2007.
- 6) González-Suárez I, et al : Leukoencephalopathy due to oral methotrexate. Cerebellum 13 : 178-183, 2014.
- 7) 三室マヤ, 他 : 薬剤性中枢神経障害 病理. 病理と臨床 27 : 837-842, 2009.
- 8) Doss-Esper CE, et al : Reversible posterior leukoencephalopathy, cerebral vasoconstriction, and strokes after intravenous immune globulin therapy in Guillain-Barre syndrome. J Neuroimaging 15 : 188-192, 2005.
- 9) Bhattacharyya S, et al : Antibiotic-associated encephalopathy. Neurology 86 : 963-971, 2016.
- 10) Karussis D, Petrou P : The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. Autoimmun Rev 13 : 215-224, 2014.