



症例報告

セフトリアキソンによる抗生剤関連脳症を発症し 投与の中止により軽快した一例

中西 真由子¹⁾, 浦 元 智 司²⁾, 塩 見 直 人¹⁾

1) 済生会滋賀県病院 救急集中治療科, 2) 喜界徳洲会病院 内科

論文受付 2017年12月15日

論文受理 2018年 2 月 5 日

要 旨

今回、診断機器が限られた離島において、比較的稀な抗生剤関連脳症を経験したので報告する。症例は90歳女性、発熱を主訴に来院した。来院1週間前より発熱が持続しており、来院前日にも40℃の発熱、悪寒を認めたため外来受診となった。身体所見では明らかな異常は認めず、来院時の検査所見から腎盂腎炎としてセフトリアキソン(以下CTRX) 2g/日で治療を開始した。その後解熱し経過良好であったが、第4病日に四肢の強直間代性痙攣、ミオクローヌス様運動を認めた。各種検査施行したが明らかな異常は認めなかった。痙攣の原因として抗生剤関連脳症を疑い、第6病日にCTRXを中止し、レボフロキサシンに抗生剤を変更したところ、発作の再燃は認めず経過したため治療を終了した。抗生剤関連脳症はあまり認識されていない疾患であるが、抗生剤投与を継続すると重積状態など重症化する可能性もある。不要な検査や治療を回避するためにも、本症を鑑別に挙げるのが重要と考える。

はじめに

薬剤投与による中枢神経への副作用は広く知られており、またせん妄の原因としても重要であるが、これまで抗生剤に関連のあるものはあまり認識されていない¹⁾。今回、腎盂腎炎の治療中にCTRXによる抗生剤関連脳症(AAE: Antibiotic Associated Encephalopathy)を発症し投与の中止により軽快した一例を経験したため、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

【症 例】 90歳、女性

【主 訴】 発熱

【現病歴】 来院1週間前より発熱が持続しており解熱鎮痛剤を使用し様子を見ていたが、来院前

日の夜に40℃の発熱、悪寒戦慄を認めたため外来受診となった。

【既往歴】 高血圧、パーキンソン症候群

【内服歴】 ゾピクロン 7.5mg 1錠/日、オルメサルタン 10mg 1錠/日、アムロジピン 5mg 1錠/日、ニフェジピン 20mg 1錠/日、酸化マグネシウム 330mg 4錠/日、アマンタジン 50mg 2錠/日、プロモクリプチン 2.5mg 1錠/日、センノシド 12mg 2錠/日、プロプラノロール 10mg 1錠/日

【嗜好歴】 喫煙：なし、飲酒：なし

【身体所見】 意識 清明、体温 37.3℃、血圧 99/48mmHg、脈拍 65回/分、酸素飽和度 93%(室内気)、呼吸数 16回/分

髄膜刺激兆候は認めず、眼球結膜の黄染や眼瞼結膜の蒼白も認めなかった。咽頭発赤や口蓋垂偏位も認めなかった。心音は整で頸部に放散する収縮期雑音を聴取した。肺野に明らかな雑

音は聴取しなかった。腹部は平坦、軟で圧痛を認めず、腸蠕動音は正常であった。CVA叩打痛は左右ともに陰性であった。四肢の強直や歯車様固縮は認めなかった。下腿浮腫は認めなかった。

【検査所見】 来院時の血液生化学所見では、WBC 10940/ μ l, CRP 2.50mg/dlと炎症反応上昇を認めた。T-Bil 0.8mg/dl, AST 86U/L, ALT 54U/L, γ -GTP 79U/Lと軽度肝胆道系上昇を認め、TP7.5 g/dl, Alb 3.6g/dlと栄養状態は良好であったが、Na 153mEq/L, K 3.1mEq/L, Cl 111mEq/L, Cr 0.76mg/dl, BUN 20.9mg/dlと高Na血症とBUN上昇があり脱水を示唆する所見であった。また、CK 2820U/L, LDH 464U/Lと上昇を認めた。尿定性検査所見では、pH 6.0, 比重 1.020, 蛋白 2+, 潜血 3+, 亜硝酸塩 +, 尿沈渣所見では赤

血球 5-9/HPF, 白血球 50-99/HPF, 細菌 3+と感染兆候が示唆された。胸腹部CTでは明らかな異常所見は認めなかった。

【臨床経過】 入院時の検査所見から腎盂腎炎と診断し、CTRX 2gで治療を開始した。内服は入院後も全て継続していた。その後解熱し経過良好であったが、第4病日の朝より不穏となり、上肢のミオクローヌ様不随意運動を認め、午後からうめき声と四肢の強直間代性痙攣を生じた。呻き声を認めたものの、指示には応じなかった。痙攣の原因検索として各種検査を施行したが、血液検査所見ではWBC 11810/ μ l, CRP 0.70mg/dlと炎症反応上昇は横ばいで、T-Bil 0.5mg/dl, AST 69U/L, ALT 54U/L, γ -GTP 97U/Lと軽度肝胆道系上昇は著変なかった。Na 142mEq/L, K

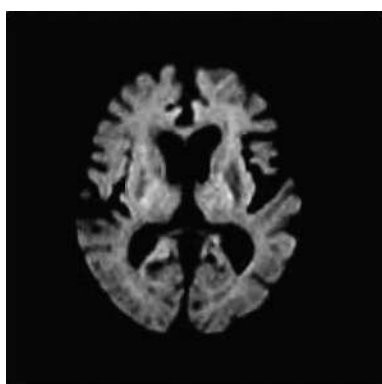


図 1 a 頭部MRI 拡散強調画像

第4病日に施行。急性期脳出血、脳梗塞、脳炎を疑う所見は認めなかった。

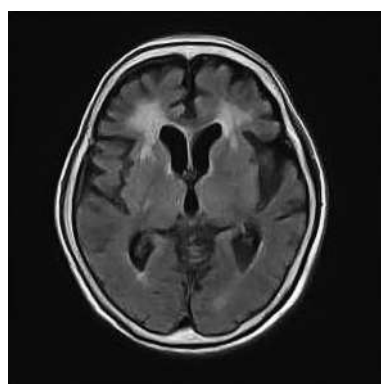


図 1 b 頭部MRI FLAIR画像

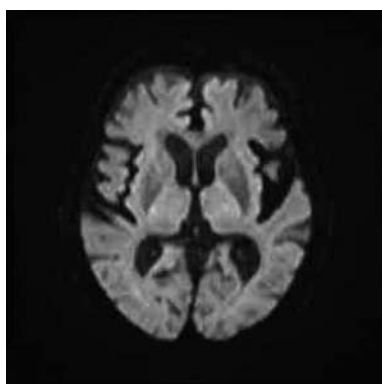


図 2 a 頭部MRI 拡散強調画像

第9病日に施行。新規の異常所見は認めなかった。

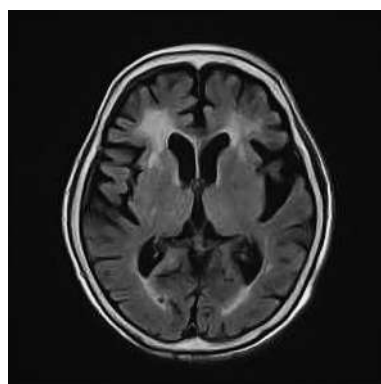


図 2 b 頭部MRI FLAIR画像



図3 不随意運動出現時の写真
手足を小刻みに動かし、強直を認めた。

4.4mEq/L, Cl 104mEq/L, Cr 0.75mg/dl, BUN 13.8mg/dlと電解質異常や腎機能異常は認めず、血糖値は139mg/dlであり正常範囲内であった。またCKは254U/Lと軽度高値ではあるが入院時より著明に低下していた。頭部CT, MRIで脳出血や脳梗塞を認めず、脳炎を疑う所見も認めなかった(図1)。痙攣に対しジアゼパム、フェニトインで治療を開始したが、第5病日朝に再度強直性痙攣を生じ、また四肢のミオクロヌス様の不随意運動(図3)も出現したため、経鼻胃管を挿入しレベチラセタムの内服を開始した。第5病日に髄液検査を施行したが、細胞数 $1/\mu\text{L}$ 、糖 48mg/dl、蛋白 45.8mg/dlと異常所見は認めなかった。経過から痙攣の原因としてAAEを疑い、第6病日にCTRを中止し、第7, 8病日はピペラシリン・タゾバクタム(PIPC/TAZ)に、第9病日よりレボフロキサシン(LVFX)に抗生剤を変更した。第5病日以降は、第9病日に1度ミオクロヌス様の不随意運動と軽度意識レベル低下がみられたが、その後発作は生じず経過したためレベチラセタムを第20病日に終了した。その後も痙攣発作は認めず経過したため第40病日に施設に退院した。後日追加した血液検査で、FT4 1.43ng/dl, TSH 6.67mIU/mL、と甲状腺機能に異常を認めず、抗Tg抗体、抗TPO抗体ともに陰性であった。またIgG4も12mg/dlと

低値であり、抗核抗体、抗SSA, SSB抗体、MPO-ANCA, PR3-ANCAも陰性であった。

考 察

AAEは、抗生剤開始後、発症までは5日以内で、抗生剤を中止してから痙攣が収まるまで5日前後という経過が多い²⁾。Shamikらの報告²⁾では、AAEを臨床的に以下の3つに分類している。1)セファロスポリン、ペニシリン系投与後数日で痙攣、ミオクロヌス症状を呈する脳症、2)キノロン系、マクロライド系、スルホンアミド投与後数日で幻覚・妄想などの精神病的な症状を呈する脳症、3)メトロニダゾール投与後数週間で発症し、小脳症状を認めMRIで異常信号を認める脳症である。セファロスポリンによるAAEのリスク因子として腎機能障害、中枢神経疾患の既往などが指摘されている^{3,4)}。検査所見に関しては、メトロニダゾールによるAAE以外では基本的にMRIなどの画像所見で異常はみられないことが多い⁵⁾。脳波異常は施行例の70%に認められ、特にセファロスポリン系では95%に異常がみられる。脳波では、三相性の緩徐、全般的周期性放電などの非特異的な異常信号がみられる²⁾。

今回の症例は、腎盂腎炎に対して抗生剤治療中に突然痙攣、不随意運動を生じた。痙攣を含む意

識障害の鑑別は多岐にわたり、またAAEを診断する上でそれらの鑑別は重要である。本症例も脳血管障害、髄膜炎、脳炎、脳症、電解質異常、血糖異常、腎不全、肝不全、アルコール離脱、てんかん、脱髄性疾患、変性疾患、内分泌疾患などを鑑別にあげて精査を行ったが、検査所見からは脳血管障害や髄膜炎、電解質異常、血糖異常、肝腎不全、アルコール離脱、脱髄性疾患、内分泌疾患は否定的であった。パーキンソン症候群の既往がありドパミン作動薬を使用していたこと、入院時の血液検査でCKやLDHの上昇を認めていたことから、悪性症候群は鑑別に挙げられたが、発症時にはCK値は改善しており、内服は継続していたことから可能性は低いと判断した。また、頭部画像所見及び好発年齢に加え、抗てんかん薬を中止後も長期間痙攣発作を認めなかった経過からは、てんかんの可能性は低いと考えた。

今回、入院後新たに開始した薬剤はCTRXのみであり、CTRXによるAAEを疑った。抗生剤投与後4日目での発症であり、中止後4日以降は症状が消失したため、経過としては比較的典型的であったと考えられた。

セファロsporin系によるAAEはその機序としてGABA_A受容体での抑制性神経伝達を妨げることが指摘されている⁶⁾。GABA_A受容体に対するβラクタム系の親和性はβラクタム環に依存しており、特にセフェピムを代表とする第3-4世代セフェム系ではその側鎖が強力にGABA_A受容体を阻害するためAAEの頻度が高いと言われている²⁾。

今回の症例は、パーキンソン症候群に対してドパミン作動薬を内服していたため、GABA_A受容体への関連が示唆され、これがリスク因子になった可能性がある。検査所見に関してはMRIでは異常を認めなかった。脳波は、機器が存在しなかったため施行できていないが、もし脳波を施行できていれば診断の一助になっていた可能性は高い。

AAEはあまり認識されていない疾患であるが、抗生剤投与を継続すると重積状態など重症化する可能性もある。不要な検査や治療を避けるためにも、AAEを鑑別疾患に挙げることが重要と考える。

結 語

今回比較的稀なCTRXによるAAEの一例を経験した。AAEは画像所見も乏しく、症状や経過から鑑別に挙げ疾患を疑うことが重要である。

患者データの収集と処理は済生会滋賀県病院倫理委員会指針に従った。

参 考 文 献

- 1) Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, et al: Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care* 2013; 17: R 264.
- 2) Shamik B, R. Ryan Darby, Pooja Raibagker, et al: Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology* 2016; 87: 1188-1189.
- 3) Raoul S, Stephan R, Sarah T: Seizures as adverse events of antibiotic drugs. 2015; 85: 1332-1341.
- 4) Jose E. Martinez-Rodriguez, Francisco J. Barriga, Joan Santamaria, et al: Nonconvulsive Status Epilepticus Associated with Cephalsporins in Patients with Renal failure. *Am J Med*. 2011; 111: 115-119.
- 5) Kim H, Chu K, Jung KH et al: Acquired encephalopathy associated with carnitine deficiency after cefditoren pivoxil administration. *Neurol Sci* 2012; 33: 1393-1396.
- 6) Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al: Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003; 45: 304-314.
- 7) Hagiya H, Miyawaki K, Yamamoto N, et al: Ceftriaxone-induced Neurotoxicity in a Patient after Pancreas-Kidney Transplantation. *Intern Med* 2017; 56: 3103-3107.