

症例報告

セフェピム塩酸塩投与により周期性あるいは律動性脳波所見を呈した2症例

代田悠一郎¹⁾²⁾* 大友 亮¹⁾ 花島 律子¹⁾
寺尾 安生¹⁾ 堤 涼介¹⁾ 辻 省次¹⁾

要旨：セフェピム塩酸塩 (CFPM) 投与後に意識障害・不随意運動・脳波異常を呈した腎不全症例2例を経験した。脳波検査において、症例1では3Hz程度、症例2では1~2Hz程度の全般性周期性放電ないし全般性律動性デルタ活動をみとめるものの簡単な従命が可能であり、臨床所見と脳波所見の解離がうたがわれた。CFPM中止により症状・脳波所見ともすみやかに改善し、明らかな後遺症も残さなかった。薬剤性の脳症では時に原因薬剤の同定や他の代謝性脳症との鑑別が困難であるが、CFPM投与により生じる意識障害においては脳波所見が原因薬剤の同定に有用である可能性が示唆された。

(臨床神経 2012;52:356-359)

Key words：セフェピム塩酸塩, 薬剤性脳症, 意識障害, 脳波

はじめに

抗生物質など薬剤副作用による中枢神経症状では、意識障害・ミオクローヌスなどの不随意運動、痙攣などを呈するとされる。これらは非特異的所見であり、原因薬剤の同定や基礎疾患による代謝性脳症との鑑別に苦慮するばあいがある。今回われわれは、第四世代セフェム系抗生物質であるセフェピム塩酸塩 (CFPM) 投与により特徴的な脳波所見を呈した症例を経験したため、文献の考察を交えて報告する。

症 例

症例1：85歳女性

主訴：不随意運動・意識障害

既往歴：胆石 (42歳), 子宮筋腫 (53歳), 大腸癌 (76歳)。

現病歴：経過20年以上の糖尿病にともなう糖尿病性腎症・慢性腎不全のため維持透析中であった。2008年8月上旬、下肢骨髄炎のため入院し、某日よりCFPM 0.5g/日の投与が開始された。4日後より手のびくつきを自覚し、8日後より意識障害が出現したため、神経内科にコンサルテーションがおこなわれた。

現症：身長145.6cm, 体重40.5kg, 体温38.0℃, 血圧152/76mmHg, 脈拍84/分, 酸素飽和度100% (room air), 左上肢に透析用シャントあり, 右第一趾に潰瘍形成あり。

神経学的所見：意識はGCS E3V4M6, 痙攣はみとめなかった。瞳孔は正円同大 (3mm) で対光反射は迅速。眼球運動に明らかな異常なく, 粗大な麻痺はみとめられなかった。疼痛刺激に対する逃避反応は顔面・四肢でほぼ同程度であった。四肢の腱反射は正常, 病的反射はみられなかった。上肢挙上により, 手指遠位優位にミオクローヌスが誘発された。口囲・下肢にもミオクローヌスをみとめた。感覚刺激でのミオクローヌス誘発は明らかでなかった。

検査所見：白血球15,200/ μ l, Hb 9.2g/dl, MCV 96.9fl, 血小板 32.8×10^3 / μ l。生化学ではBUN 26.8mg/dl, クレアチニン 5.5mg/dl と腎機能障害をみとめた。CRP 2.9mg/dl と炎症反応上昇あり。血清アンモニア 43 μ g/dl, 血糖値 133mg/dl。髄液検査では、細胞数 0/ μ l, 蛋白 89mg/dl と蛋白上昇をみとめた。頭部CTでは大脳基底核に陳旧性ラクナ梗塞をみとめた。脳波では、全般性律動的デルタ活動 (GRDA, generalized rhythmic delta activity) ないし全般性周期性放電 (generalized periodic discharge, GPD)¹⁾が3Hz程度で出現していた。個々の波形は三位相を有し三相波に類似するものがみられたが、隣接する波形間に明瞭な背景脳波を区別できないGRDAの成分が主体であった (Fig. 1A)。

経過：何らかの代謝性ないし薬剤性脳症がうたがわれたため、CFPMを中止した。脳波所見からは非痙攣性てんかん重積 (non-convulsive status epilepticus, NCSE) の可能性も考えられ、フェニトイン 250mg/日を追加した。CFPM中止翌日から意識状態は改善傾向であり、3日後には食事摂取を再開

*Corresponding author: 東京大学医学部附属病院神経内科 [〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1]

¹⁾東京大学医学部附属病院神経内科

²⁾日本学術振興会特別研究員

(受付日: 2011年12月3日)

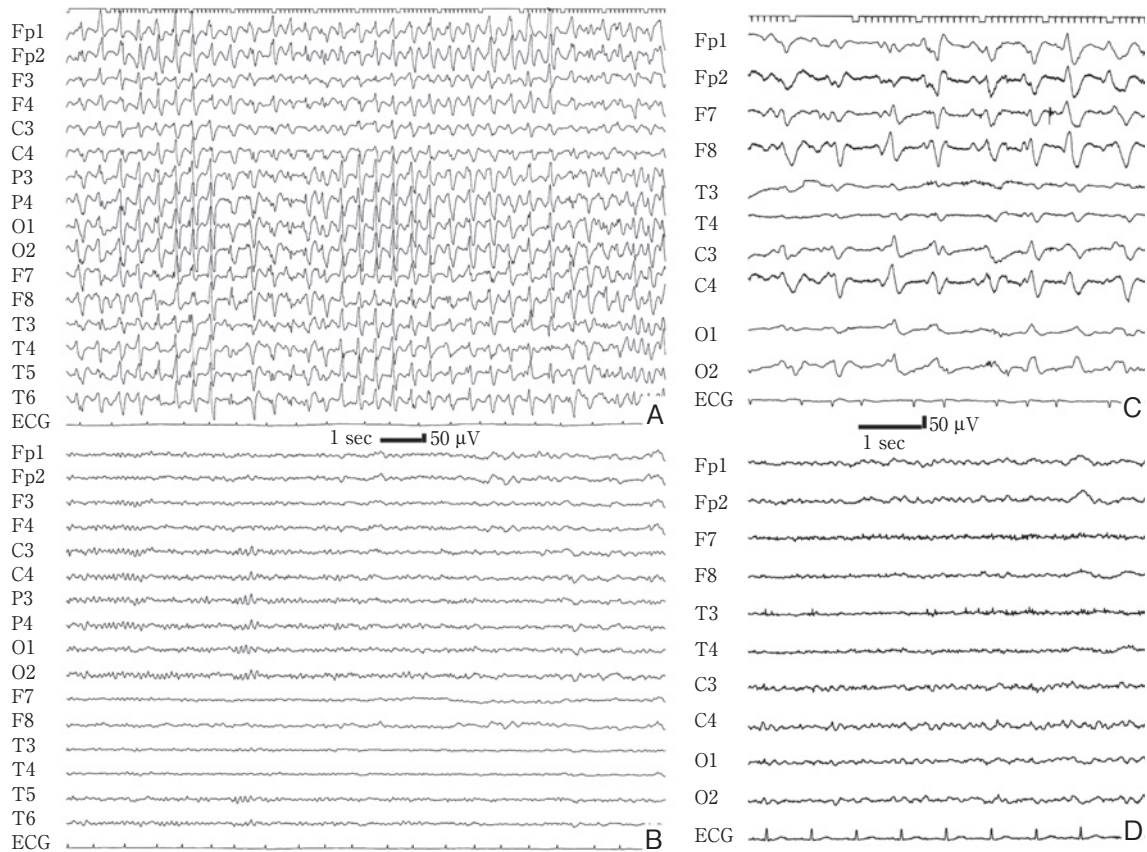


Fig. 1 Electroencephalogram (EEG) of the patients.

- (A) At first, high-amplitude delta waves are recorded at around 3 Hz in patient 1. Some of the waves have triphasic morphology.
 (B) After three days from (A). The EEG is almost normal. The scale bars are common with (A).
 (C) In case 2, high-amplitude delta waves are found at 1-2 Hz.
 (D) After a week from (C). High-amplitude delta waves are absent. The scale bars are common with (C).

した。CFPM 中止から4日目に再度施行した脳波においては、少量の徐波の混入をみとめるものの、 α 波が出現しており大幅な改善がみられた (Fig. 1B)。同日のフェニトイン血中濃度は $1.6\mu\text{g}/\text{ml}$ と有効血中濃度に達しておらず中止したが、症状の再燃はみられなかった。

症例2：89歳男性

主訴：不随意運動

既往歴：胆管炎 (86歳)、前立腺肥大。

現病歴：胆管炎のため2008年7月下旬に消化器内科に緊急入院した。以後、誤嚥性肺炎・敗血症性ショックなどのため呼吸不全が遷延し、人工呼吸管理を継続されていた。同年11月中旬に再度発熱あり、中心静脈カテーテル感染などがうたがわれCFPM $1\text{g}\times 3/\text{日}$ 、クリンダマイシン $600\text{mg}\times 3/\text{日}$ の投与を開始された。投与開始2日目に血清クレアチニン値が $2.0\text{mg}/\text{dl}$ まで上昇し急性腎不全と考えられた。CFPM 投与3日目から、頸部を規則的に左右に振り舌を突き出す、目をぱちぱちさせるといった不随意運動が出現した。発熱が継続したため抗生物質はシプロキサシン $300\text{mg}\times 2/\text{日}$ およびアンピ

シリン/スルバクタム $3\text{g}\times 2/\text{日}$ に変更になった。その翌日も不随意運動が続いているため、神経内科にコンサルテーションがおこなわれた。

現症：体温 37.2°C 、血圧 $124/52\text{mmHg}$ 、脈拍 $88/\text{分}$ 。酸素飽和度 99% (FiO_2 40%)。眼球結膜に黄疸あり。

神経学的所見：意識はGCS E3V₊M6 (指示にしたがい離握手可能)、痙攣なし。対光反射は両側迅速。四肢に粗大な麻痺なし。特別な誘因なく頸部を左右交互に $0.5\sim 1\text{Hz}$ 程度で振り舌を突き出す反復的な不随意運動が出現し、十秒程度続いて十秒程度停止することをくりかえしていた。

検査所見：白血球 $10,200/\mu\text{l}$ 、Hb $7.0\text{g}/\text{dl}$ 、MCV 92.2fl 、血小板 $5.3\times 10^4/\mu\text{l}$ と貧血・血小板減少をみとめた。生化学ではBUN $30.7\text{mg}/\text{dl}$ 、クレアチニン $2.5\text{mg}/\text{dl}$ と腎機能障害をみとめた。CRP $10.6\text{mg}/\text{dl}$ と炎症反応上昇あり。総ビリルビン $2.8\text{mg}/\text{dl}$ と黄疸をみとめた。脳波では、前頭・中心誘導優位にGPDが約 $1\sim 2\text{Hz}$ 程度で出現しており、症例1と同様に一部は三相波様の波形を呈した (Fig. 1C)。

経過：CFPM 中止後、2~3日で不随意運動は消失し、意識

レベルもほぼ発症前と同様のレベルまで回復した。薬剤中止1週間後の脳波所見をFig. 1Dに示す。

考 察

今回報告した2症例は、いずれも腎機能障害の存在下にCFPMを投与された症例であり、臨床的には意識障害・不随意運動が主体であった。2症例とも脳波検査においてGPDないしGRDAを呈したが、簡単な指示にしたがえるなど一定の反応性は保たれていた。症例1では腎障害を、症例2では肝障害・腎障害を合併しておりこれらによる代謝性脳症も鑑別に挙がったが、CFPM中止によりすみやかに症状が改善したことから、CFPMによる中枢神経系副作用(CFPM脳症)と診断した。

CFPMは、好中球減少時の発熱や緑膿菌感染において有用な抗生物質であり、投与されている症例も全身状態不良例が多い。このような症例に意識障害や不随意運動といった脳症をうたがわせる所見が出現したばあい、基礎疾患による代謝性脳症・しばしば併用されているCFPM以外の薬剤(抗がん剤や免疫抑制剤など)による脳症などの鑑別が問題となる。中毒・代謝性脳症においては、脳波上は徐波の混入や三相波の出現といった非特異的な所見をみとめるのみであることが多いとされる。対照的に、今回の症例における脳波所見(Fig. 1)は特徴的な所見といえる。重症患者の脳波モニタリングにおいては様々な形の異常がみとめられることが知られており、American Clinical Neurophysiology Society (ACNS)がこれらを統一的に命名することを提唱している¹⁾。本症例の脳波所見はこの報告にしたがいGPDないしGRDAと命名した。GPDは代謝性脳症・てんかん重積後など様々な局面でみられる脳波異常でありGPD自体に疾患特異性はないとされている。しかしながら薬剤副作用による脳波異常という観点では、セフェム系抗生物質以外にはリチウムやパクロフェン使用下におけるGPD様脳波異常の報告が少数知られるのみ^{2)~4)}であり、原因薬剤を同定する上で重要な所見であると考えられる。脳波上GPDを呈した症例の臨床症状はさまざまであり原因疾患によりことなるとされるが、昏睡状態の患者においてもGPDがみられることがある⁵⁾⁶⁾。逆に、CFPM投与下にGPD類似の脳波所見を呈した報告では、数日後に死にいたったような症例でも興奮状態(agitation)や意識不鮮明(confusion)に留まるなど⁷⁾、今回の症例と同様に比較的意識障害が軽度であったものもある。全般性の脳波異常に比して意識障害の程度が比較的軽いことは、CFPM脳症をうたがうべきもう一つのポイントとなる可能性がある。

セフェム系抗生物質の中枢神経系副作用としては、腎機能低下患者を中心に脳症・痙攣発作の報告があり、その機序として抑制性神経伝達物質であるγアミノブチル酪酸A(GABA_A)受容体を阻害することなどが考えられている⁸⁾。明らかな痙攣発作を呈したものは別として、今回のようにいちじるしい脳波異常を呈するが痙攣をとまなわないものについて、NCSEと考えるべきか薬剤性脳症とするべきかについて

はなお議論がある。脳波所見については上述のごとくGPD・GRDAと命名したが、てんかん性GPD・非てんかん性GPDいずれの報告もある。実際、GPD・GRDA類似の脳波所見はCFPMによる中枢神経障害を報告している過去の文献中に散見される⁷⁾⁹⁾。これらは形態として一部三相性を呈するものが多いものの、その解釈においては律動的活動を重視しNCSEとしているもの・三相性の波形が周期性に出現する点に着目して代謝性脳症と考えているものの両者が存在する。すなわち、NCSEとして抗てんかん薬による治療を実行・推奨しているものがある^{9)~12)}一方で、脳波所見を三相波(triphasic wave)と判断し、薬剤性の代謝性脳症の範疇で議論している報告もみられる⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾。今回の症例1においては、律動的な脳波所見から腎不全によるてんかん閾値低下を背景としてCFPMによるNCSEが生じたと考える合理性がある。反面、報告した2症例はいずれも薬剤中止によりすみやかな改善がえられており、CFPM投与中の症例で本報告のような周期性放電ないし律動的活動の出現をみればあいには、すみやかな薬剤中止のみで改善がえられることを念頭に置くべきであると考えた。また、CFPMを使用した58例中5例で中枢神経系副作用がみとめられすべて血液透析患者であった¹⁵⁾など、既報告はほとんどが急性・慢性の腎機能低下症例であるが、今回の症例1のように腎機能で補正した用量をもちいてもCFPM脳症が生じること、またまれではあるが腎機能正常例の報告も存在すること¹⁶⁾は臨床上、留意すべきと考えられる。

CFPM投与により意識障害・不随意運動を呈した症例において比較的特徴的な脳波所見がみられることを示し、原因薬剤の同定に脳波所見が有用な可能性があることを報告した。CFPM脳症は薬剤中止により臨床症状・脳波所見ともすみやかに改善しうるため、他の薬剤に起因する脳症・基礎疾患による代謝性脳症などの鑑別において重要と考え報告した。

謝辞：貴重な症例をご紹介いただいた東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科の森英里先生、同消化器内科の工藤洋太郎先生にこの場を借りて御礼申し上げます。また、福島県立医科大学神経内科の宇川義一教授・榎本雪先生には、脳波所見に関して貴重なコメントをいただきました。深く感謝申し上げます。

本稿の主旨は、第51回神経学会総会において発表した。

※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) Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW, et al. The ACNS Subcommittee on Research Terminology for Continuous EEG Monitoring: Proposed Standardized Terminology for Rhythmic and Periodic EEG Patterns Encountered in Critically Ill Patients. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:128-135.
- 2) Brenner RP, Schaul N. Periodic EEG patterns: classification, clinical correlation, and pathophysiology. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:249-267.

- 3) Kaplan PW, Birbeck G. Lithium-induced confusional states: nonconvulsive status epilepticus or triphasic encephalopathy? *Epilepsia* 2006;47:2071-2074.
- 4) Zak R, Solomon G, Petito F, et al. Baclofen-induced generalized nonconvulsive status epilepticus. *Ann Neurol* 1994; 36:113-114.
- 5) Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia* 2010;51:177-190.
- 6) Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:79-91.
- 7) Sonck J, Laureys G, Verbeelen D. The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:966-970.
- 8) 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.
- 9) Martinez-Rodriguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med* 2001; 111:115-119.
- 10) Dixit S, Kurle P, Buyan-Dent L, et al. Status epilepticus associated with cefepime. *Neurology* 2000;54:2153-2155.
- 11) Lichaa H, Rachoin JS, Cerceo E, et al. Cefepime: an under-recognized cause of nonconvulsive status epilepticus. *J Hosp Med* 2010;5:E18-19.
- 12) Thabet F, Al Maghrabi M, Al Barraaq A, et al. Cefepime-induced nonconvulsive status epilepticus: case report and review. *Neurocrit Care* 2009;10:347-351.
- 13) De Silva DA, Pan AB, Lim SH. Cefepime-induced encephalopathy with triphasic waves in three Asian patients. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:450-451.
- 14) Jallon P, Fankhauser L, Du Pasquier R, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology* 2000;30:383-386.
- 15) 向井公浩, 丹治義明, 戸田完治ら. 当院における Cefepime Dihydrochloride (CFPM, Maxipime) の中枢神経系副作用. *広島医学* 2004;57:553-555.
- 16) Maganti R, Jolin D, Rishi D, et al. Nonconvulsive status epilepticus due to cefepime in a patient with normal renal function. *Epilepsy Behav* 2006;8:312-314.

Abstract

Severely abnormal electroencephalogram in two patients who were treated with cefepime

Yuichiro Shirota, M.D.^{1,2)}, Ryo Ohtomo, M.D.¹⁾, Ritsuko Hanajima, M.D., Ph.D.¹⁾,

Yasuo Terao, M.D., Ph.D.¹⁾, Ryosuke Tsutsumi, M.D.¹⁾ and Shoji Tsuji, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

²⁾Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS)

We report two patients who presented with altered mental status and involuntary movement under administration of cefepime (CFPM). Both cases had impaired renal function. Electroencephalogram (EEG) revealed generalized periodic discharges (GPD) or generalized rhythmic delta activity (GRDA): 3 Hz in the case 1 and 1 to 2 Hz in the case 2. In spite of the severe abnormality in the EEG, both patients could respond to simple commands, which suggested possible dissociation between clinical findings and EEG. The patients recovered several days after discontinuation of CFPM, and had no clear residuals. We sometimes have difficulty in determining the cause of non-specific altered mental status; drug-induced, toxic, or metabolic encephalopathies are possible differential diagnoses. Arguably, the EEG findings shown here can be a clue to correct diagnosis of CFPM induced encephalopathy.

(*Clin Neurol* 2012;52:356-359)

Key words: cefepime, drug-induced encephalopathy, disturbance of consciousness, electroencephalogram