

メトロニダゾール誘発性脳症の1例 —画像の経時的変化—

音成秀一郎¹⁾ 金谷 雄平¹⁾ 竹島 慎一¹⁾
吉本 武史¹⁾ 田中 朗雄²⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は66歳女性である。脳膿瘍で排膿術施行され、以後はメトロニダゾール2g/日を投与された。30日目より嘔気出現し徐々に悪化、45日目に昏迷になった。意識変容、軽度の前庭障害と構音障害をみとめた。頭部MRIは脳梁膨大部、小脳歯状核、脳幹部下丘にDWIおよびFLAIRで高信号変化を両側対称性にみとめた。脳梁膨大部のapparent diffusion coefficient (ADC)は低下、MRSで乳酸のピーク上昇をみとめた。メトロニダゾール誘発性脳症と診断し、同薬剤を中止し、症状は改善し14日目に軽快退院した。小脳歯状核および脳幹病変は、血管障害性浮腫と思われ5～10日目には消失したが、脳梁膨大部病変は細胞毒性浮腫と思われ40日目まで残存した。
(臨床神経 2015;55:174-177)

Key words：メトロニダゾール誘発性脳症、脳膿瘍、脳梁膨大部、ADC、細胞毒性浮腫

はじめに

メトロニダゾール誘発性脳症 (metronidazole-induced encephalopathy; MIE) はメトロニダゾール (metronidazole; MNZ) の長期使用により生じる脳症で構音障害、小脳症状、歩行障害、四肢筋力低下、昏迷などの症状を呈する¹⁾。頭部MRIで脳梁膨大部、小脳歯状核、赤核、橋背側、延髄などに両側対称性にT₂強調像、拡散強調像 (DWI) で高信号の特徴的分布を示し^{2)~4)}、薬剤中止によりすみやかに改善するが、脳梁膨大部病変 (splenial lesion; SL) の回復は遅延する²⁾。本邦ではMNZは抗原虫薬として使用されていたが、2012年に適応が拡大され、その使用頻度が増加している。MIEが増加する可能性があり、啓蒙が必要と思われ、画像の時間的経過の所見もふくめて報告する。

症 例

症例：66歳女性

主訴：嘔気、嘔吐

既往歴：常用薬なし、家族歴：類縁疾患なし。

現病歴：2013年12月下旬、左半身の脱力感を自覚し当院受診し、脳膿瘍と診断された。脳神経外科入院後メロベネム6g/日と嫌気性菌もうたがわれMNZ2g/日の投与を開始したが、第10病日に膿瘍の増大があり、第12病日に穿刺排膿術

を施行した。排膿液 (抗菌薬投与後) の培養検査で、有意な菌は検出されず、MNZの内服は継続し後遺症なく第34病日退院した。退院後より嘔気嘔吐が出現し、14日後に神経内科外来を再診した。

入院時現症：身長150.0cm、体重45kg、BT36.0℃。一般身体所見で、リンパ節は触知せず、胸腹部に異常はない。意識はJCS II-10、GCS 14 (E3V5M6) で嘔気が強く昏迷状態。眼球運動正常で眼振は無く、軽度の構音障害はみとめたが、顔面麻痺なく、挺舌は正中。味覚の低下をみとめた。筋力正常で、表在感覚も正常。四肢運動失調はみとめず、軽い体幹失調をみとめた。腱反射は正常で病的反射は陰性だった。神経障害は、軽度の意識変容、軽度の前庭障害と小脳症状であった。

検査所見：血算、一般生化学検査に異常なく、CRP陰性、糖尿病は無い。髄液検査は蛋白64.0mg/dlと増加、細胞数(4/μl、単核球)、糖(65mg/dl)は正常であった。

頭部画像所見：再入院時のMRIで、膿瘍部の経過は良好だった。しかし、DWIで脳梁膨大部、小脳歯状核に両側対称的に高信号変化をみとめ、FLAIR像で中脳水道周囲の下丘にも高信号変化をみとめた。SLはapparent diffusion coefficient (ADC) が明らかに低下していたが、小脳歯状核のADC低下はみとめなかった (Fig. 1)。脳血流SPECTで血流低下はみとめなかったが、3D-SSP解析では両側視床・基底核の血流が低下し、小脳の血流が増加していた。頭部MRSでSLの乳酸のピーク上昇をみとめた (Fig. 1)。

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒720-0825 広島県福山市沖野上町 3-6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 脳神経センター大田記念病院放射線科

(受付日：2014年5月7日)

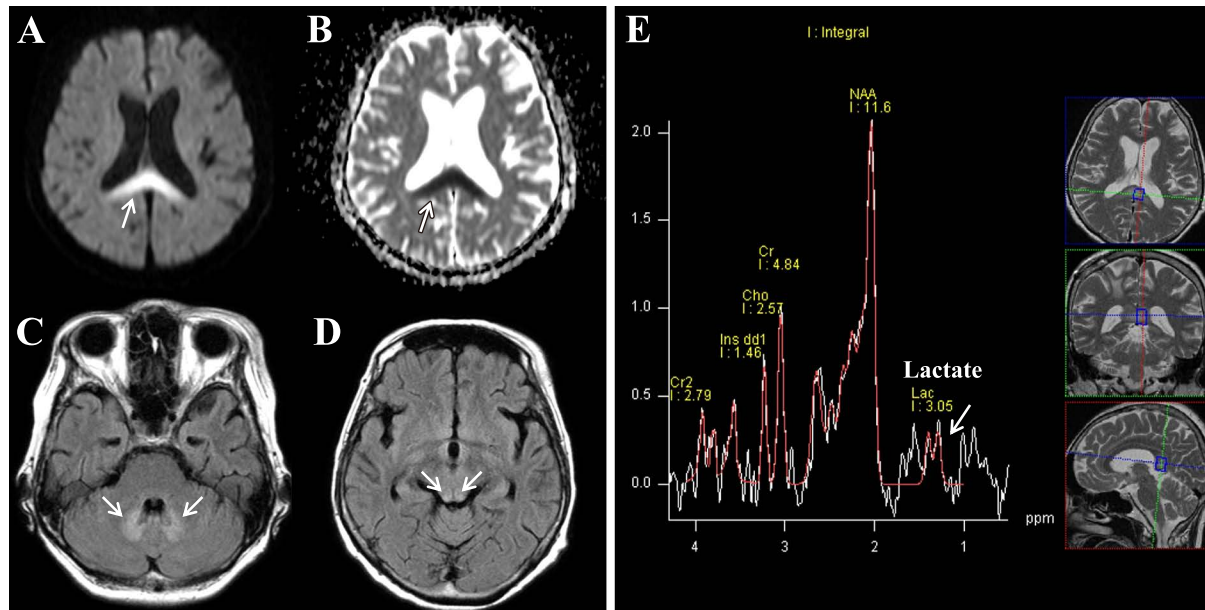


Fig. 1 Brain MRI and MRS on admission.

Diffusion-weighted (A) and FLAIR (C, D) brain MR images showed bilateral symmetrical high signals in the splenium of the corpus callosum (A), cerebellar dentate nucleus (B), and inferior colliculus (D). The apparent diffusion coefficient (ADC) (B) map was reduced in the splenium of the corpus callosum, but not in the other locations. The peak of lactate on MR spectroscopy (E) was increased in the splenium of the corpus callosum. A; DWI, axial, TR: 5,000 ms, TE: 95 ms. C, D; FLAIR, axial, TR: 9,000 ms, TE: 87 ms.

臨床経過：MRI の特徴的画像所見から MIE をうたがひ、MNZ 内服を中止し、補液で保存的治療をおこなった。MNZ の投与量は $2\text{ g} \times 46$ 日、総計 92 g であった。嘔気は改善し、3 日目で経口摂取可能となり、第 14 病日に退院した。頭部 MRI 所見は、入院 5 日後には SL は DWI の信号変化は低下し、ADC もほぼ正常化していた。5 日後には脳幹部、下丘の DWI 高信号変化もほぼ消失し、10 日後には小脳歯状核の病変も消失した。しかし、SL は徐々に消退はしたが、40 日後まで残存した (Fig. 2)。

考 察

MNZ は 30 年以上もちいられている抗菌剤で、嫌気性菌にも使用される。髄液、中枢神経移行も良好で、海外では以前から脳膿瘍治療に使われている¹⁾。本邦では抗原虫薬やヘリコバクターピロリ除菌に使用されていたが、2012 年に適応が拡大され、嫌気性菌をはじめ多種感染症に承認され、使用機会が増加している。本症例は嫌気性菌脳膿瘍の治療で投与し MIE が発症したが、海外症例も脳膿瘍治療で発症している⁵⁾⁶⁾。使用量が 2 g/日 を超えると、末梢神経障害、小脳症状や混迷などの脳症の可能性が指摘されているが⁷⁾、正確な発生率は不明であり、症状出現までの投与総量は報告によりことなる。添付文書によると、MNZ の代謝は主として肝臓であるが、尿中には未変化体とグルクロン酸抱合体が 30~40% 排泄されるため、腎機能低下の症例には慎重に使用すべきと考えられ

る。また腎機能以外にも患者の状態、年齢、体格、あるいは人種などにもことなると推測される。事実、既報告の海外症例で投与日数 7 日~2 ヶ月、総投与量 $21\sim135\text{ g}$ とかなりことなる。本邦日本人では 1.5 g/日 、10 日目 (投与量 15 g) で症状出現した例が報告されている⁸⁾。

MNZ の神経障害の機序は不明であるが、RNA に結合し神経蛋白の合成阻害をおこすことや、カテコラミンが反応しラジカルやセミキノンが生成され毒性を示すとされている。動物実験では、高容量 MNZ で、前庭核、蝸牛核、上丘、小脳核、オリブ核に対称性の海綿状変性、プルキンエ細胞変性、前庭小脳白質路の軸索髓鞘の腫脹と前庭神経根の白質軟化などが報告されている¹⁾⁹⁾。

本症例の神経症状は軽症であったが、MRI で典型的な病変分布を示した。Kim らは、7 症例の MRI を検討し、SL は ADC 低下をみとめ細胞毒性浮腫、小脳や脳幹部病変は ADC は低下せずは血管原性浮腫の可能性を報告した²⁾。Heaney らも同様の報告をしている⁴⁾。今回の症例でも、病初期は SL のみで ADC 値は低下し、40 日後は不明瞭化し、細胞毒性浮腫を反映した所見と経過であった。また MRS で SL での乳酸のピーク上昇がみられ、嫌気性代謝が亢進した所見であり、細胞毒性浮腫を支持するものであった。また、SL 以外の病変は、ADC 低下はなく血管原性浮腫に一致する所見であった。MIE の SL と脳幹病変で所見がことなる事は、MNZ の毒性機序の興味ある点と思われた。

本症の MRI 画像の興味ある点は、Wernicke 脳症 (WE) と

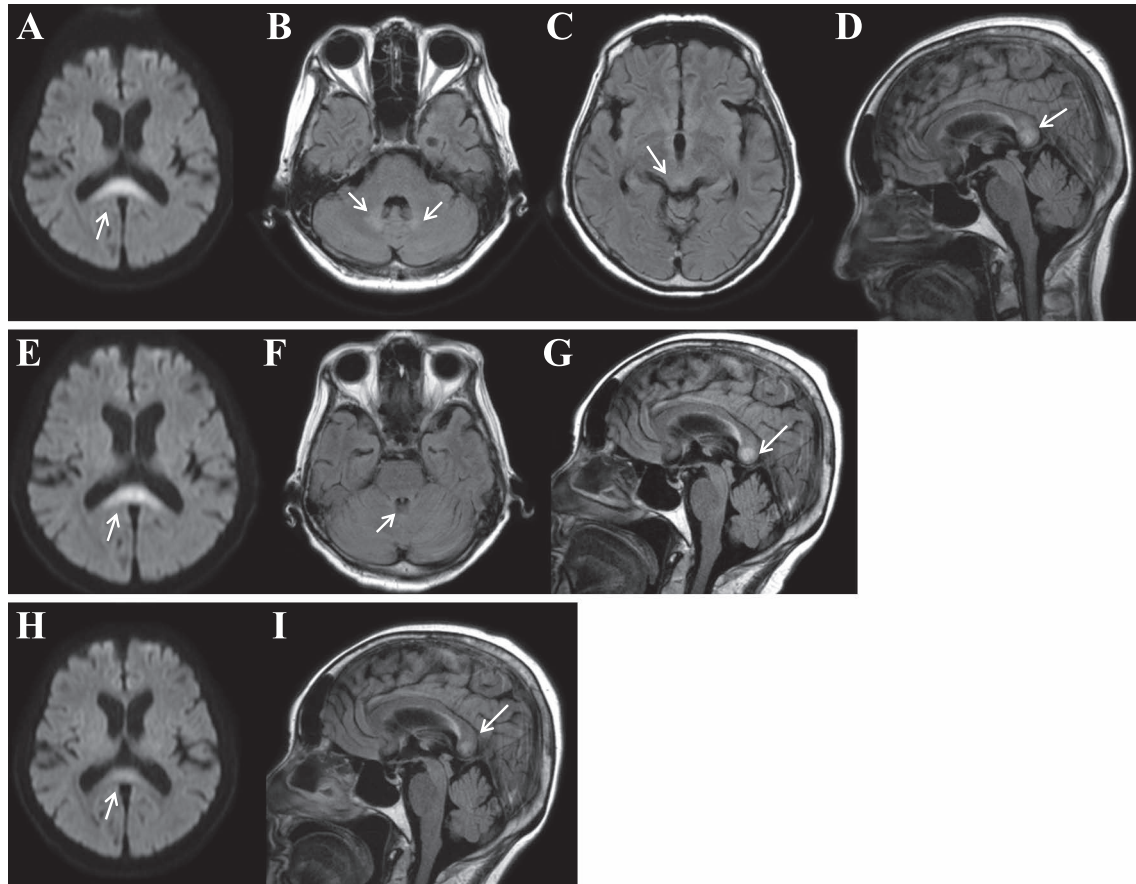


Fig. 2 Brain MRI changes.

The lesions of the inferior colliculus have disappeared on the 5th day (A, B, C, D), and the lesions of the cerebellar dentate nucleus have disappeared on the 10th day (E, F, G). The lesions in the splenium of the corpus callosum have gradually disappeared on the 30th day, but could still be faintly detected on 40th day (H, I), which correspond to cytotoxic edema. A (DWI, axial, TR: 5,000 ms, TE: 80 ms), B, C, D (RLAIR axial and sagittal, TR: 9,000 ms, TE: 91 ms). E (DWI, axial, TR: 5,000 ms, TE: 80 ms), F, G (FLAIR, axial and sagittal, TR: 9,000 ms, TE: 91 ms). H (DWI, axial, TR: 5,000 ms, TE: 80 ms), I (FLAIR, sagittal, TR: 9,000 ms, TE: 91 ms).

の類似性も挙げられる¹⁰⁾。ラットへのMNZ投与実験でも、WE類似の分布部位に海綿状変性がみとめられ、病理学的にもWEとの類似が指摘されている⁹⁾。MNZがチアミン(ビタミンB1)類似体に酵素的に変換することにより、細胞がビタミンB1欠乏状態になることが推測されている。本症例では、WEの最好発部位の視床内側や乳頭体の異常はみられず、小脳歯状核や脳梁膨大部の病変は、WEでは例外的にみられる病変部位であり、WEとの類似性は少なかった。

本論文の要旨は、第110回日本内科学会中国地方会(2014年5月31日)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

- Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 1997;54:679-708.
- Kim E, Na DG, Kim EY, et al. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1652-1658.
- Lee SS, Cha SH, Lee SY, et al. Reversible inferior colliculus lesion in metronidazole-induced encephalopathy: magnetic resonance findings on diffusion-weighted and fluid attenuated inversion recovery imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:305-308.
- Heaney CJ, Campeau NG, Lindell EP. MR imaging and diffusion-weighted imaging changes in metronidazole (Flagyl)-induced cerebellar toxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1615-1617.
- Bahn Y, Kim E, Park C, et al. Metronidazole induced encephalopathy in a patient with brain abscess. *J Korean Neurosurg Soc* 2010 ;48:301-304.
- Jang HJ, Sim SY, Lee JY, et al. Atypical metronidazole-induced encephalopathy in anaerobic brain abscess. *J Korean Neurosurg Soc* 2012;52:273-276.
- Frytak S, Moertel CH, Childs DS. Neurologic toxicity

associated with high-dose metronidazole therapy. *Ann Intern Med* 1978;88:361-362.

- 8) 大内慶太, 石井悠子, 大門康寿ら. MRI と脳波で不可逆性変化を呈したメトロニダゾール脳症の一例. *日薬物脳波会誌* 2012;13:43-48.
- 9) von Rogulja P, Kovac W, Schmid H. Metronidazole encephalopathy in rats. *Acta Neuropathol (Berl)* 1973;25:36-45.
- 10) Zuccoli G, Pipitone N, Santa Cruz D. Metronidazole-induced and Wernicke encephalopathy: two different entities sharing the same metabolic pathway? *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:E84.

Abstract

Reversible changes on MR images in a patient with metronidazole-induced encephalopathy

Shuichiro Neshige, M.D.¹⁾, Yuhei Kanaya, M.D.¹⁾, Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾, Takeshi Yoshimoto, M.D.¹⁾, Akio Tanaka, M.D., Ph.D.²⁾ and Masaru Kuriyama, M.D, Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

²⁾Department of Radiology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

A 66-year-old woman was diagnosed with a brain abscess. The abscess was drained by stereotactic catheter insertion. She was administered metronidazole at a dose of 2 g/day. On the 30th day of treatment, she had nausea that gradually progressed. On the 45th day, she developed a disturbance of consciousness and was admitted to our department. She was in stuporous state, and had slight vestibular and cerebellar dysfunctions. Diffusion-weighted and FLAIR brain MR images showed bilateral symmetrical high signals in the splenium of the corpus callosum (SCC), cerebellar dentate nucleus, and inferior colliculus. The apparent diffusion coefficient (ADC) map was reduced in the SCC, but not in the other locations. The peak of lactate on MR spectroscopy was increased in the SCC. The clinical presentation and image changes of the patient were thought to be most consistent with metronidazole toxicity. Metronidazole was discontinued, and her condition improved rapidly. She was discharged 14 days later. The lesions in her cerebellar dentate nucleus and inferior colliculus, suspected to be vasogenic edema, had disappeared 5 to 10 days later, whereas the lesion in the SCC, which gradually diminishing, could still be faintly detected 40 days later, which corresponded to our suspicion of cytotoxic edema.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:174-177)

Key words: metronidazole-induced encephalopathy, brain abscess, splenium of corpus callosum, apparent diffusion coefficient, cytotoxic edema
