

びまん性脳萎縮，可逆性多発性末梢神経障害を呈した 慢性ブロムワレリル尿素中毒の1例

金塚 陽一^{1)*} 稲岡万喜子²⁾ 中澤 謙介³⁾
浅野 史織³⁾ 森 泉⁴⁾ 山口 滋紀¹⁾

要旨：37歳男性。頭痛でブロムワレリル尿素（Bromvalerylurea, 以下BUと略記）を最大2,400 mg/日、11年間に服薬継続し歩行困難で入院した。皮疹，るいそう，認知機能，知能，注意機能低下，筋力低下，下肢振動覚低下あり。頭部MRIでびまん性脳萎縮，末梢神経伝導検査で神経伝導速度，活動電位低下を呈した。血中BU検出，ブロム高値で慢性BU中毒と診断した。BU服薬中止，補液で神経症状，皮疹は軽快し，末梢神経伝導検査所見も改善した。慢性BU中毒の末梢神経障害例の既報告は少なく，今回既報告例を交え報告する。

（臨床神経 2020;60:795-798）

Key words：ブロムワレリル尿素，脳萎縮，ニューロパチー，中毒，可逆性

はじめに

ブロムワレリル尿素（Bromvalerylurea, 以下BUと略記）は，20世紀初頭より催眠鎮痛剤として用いられ¹⁾，本邦ではかつて自殺目的で多用された。太宰治が自殺に用いたことでも知られる。現在でも一般用医薬品（ナロンエース[®]，ウット[®]など）で配合薬が入手可能である。BUは代謝産物のブロム（Bromide, 以下Brと略記）がClチャンネルを障害²⁾することで抑うつやせん妄，幻覚などの精神症状や，視覚障害，脱力のような神経症状など様々な中毒症状を生じ，脳萎縮などの器質性変化を呈しうる。今回，我々は，可逆性の末梢神経障害を生じた症例を経験した，貴重な症例と考え報告する。

症 例

症例：37歳男性

主訴：歩行困難

生活歴：喫煙，飲酒なし。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母親がBasedow病。

現病歴：発育歴正常。国立大学経済学部卒。2001年に慢性頭痛でナロンエース[®]（イブプロフェン，エテンザミド，無水

カフェイン，BU）服薬開始。BUを最大で1日服用量の4倍の2,400 mg/日内服し継続した。2015年に下肢脱力，バランス不良を自覚し，2018年3月に皮疹が出現した。入院1週間前に倦怠感，食欲低下で食事摂取不能となり，ナロンエース[®]を服薬中止した。前日に歩行困難となり同年6月某日に当科受診，同日入院した。

入院時現症：右利き。意識清明。発話流暢。四肢体幹に不定形の皮疹の散在，るいそうあり（身長174 cm 体重52.1 kg BMI 17.2）。脳神経に異常なし。項部硬直なし。MMT 頸部伸筋，屈筋，僧帽筋，三角筋，上腕二頭筋，三頭筋，手関節伸筋，屈筋 左右5 握力 右23.3 kg/左9.3 kgで低下。下肢MMT 腸腰筋 右左4 大腿四頭筋 右左3 大腿屈筋 右左4 前脛骨筋，腓腹筋 右左5 Gowers 徴候あり。Lasegue 徴候なし。四肢腱反射正常，左右差なし。Babinski 徴候 両側屈曲。感覚系：痛覚低下なし 振動覚 足関節内顆 右8秒/左11秒で右低下。両下肢拇指で位置覚正常。指鼻試験は右左正常。踵膝試験は脱力で施行困難。膀胱直腸障害なし。開眼で立位保持困難。

検査所見：末梢血：異常なし。生化学：CK 243 U/l，LDH 399 IU/lで軽度上昇。K 2.2 mEq/l，Cl 115 mEq/lで低K，高Cl血症あり。IgG 548 mg/dlで低下。M蛋白血症なし。抗ガングリオシド抗体，各種膠原病，甲状腺抗体陰性。Wa氏・HBs・HBc・HCV 陰性。髄液：水様透明，圧 初圧125/終圧

*Corresponding author: 横浜市立市民病院脳神経内科〔〒221-0855 神奈川県横浜市神奈川区三ツ沢西町1番1号〕

¹⁾ 横浜市立市民病院脳神経内科

²⁾ 桜が丘記念病院精神科

³⁾ 横浜南共済病院脳神経内科

⁴⁾ 湘南病院脳神経内科

（Received April 28, 2020; Accepted June 12, 2020; Published online in J-STAGE on October 27, 2020）

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001471

75 mmH₂O, 細胞, 蛋白, 糖, IgG index 異常なし, OCB 陰性. 薬物: BU 濃度 0.523 $\mu\text{g/ml}$ (GS-MS/MS 定量分析) Br 血中濃度 (イオンクロマトグラフィー法) 159.52 mg/dl.

頭部 MRI でびまん性脳萎縮, 脳血流 SPECT で小脳主体のびまん性血流低下を認めた (Fig. 1).

末梢神経伝導検査: 各運動/感覚神経で伝導速度低下あり. 尺骨神経運動神経, 腓腹神経感覚神経で潜時延長あり. 腓腹神経感覚神経で神経活動電位の低下あり. 尺骨神経, 脛骨神経 F 波で潜時延長あり (Fig. 2).

経過: BU 服薬中止を継続, 補液を施行した. 入院 3 日目に下肢 MMT は正常化し, 歩行可能となった. ふらつきがあったが, 入院 6 日目に消失した. 握力は徐々に改善し, 入院 22 日目に右 27.9/左 23.6 kg となった. 低 K 血症は K 補充で入院 8 日目に正常化し, 高 Cl 血症は入院 19 日目に正常化した. 同日に下肢振動覚の正常化を確認した. 皮疹も徐々に消退した. 入院第 7 日目 MMSE : 26/30 で軽度認知機能低下, 入院第 11 日目 Kohs 立方体試験: I.Q. 78. で知能低下, TMT-A 101.4 秒 (30 歳代 平均 70.9 秒) TMT-B 111.1 秒 (30 歳代 平均 90.1 秒) で注意障害を呈したが, 入院 19 日目の再評価では正常化した. 入院 22 日目に退院し, 以後悪化なし. 退院 5 か月後の頭部 MRI, 脳血流 SPECT は入院時と著変なし. 末梢神経伝導検査では入院 20 日目の再評価で上肢の運動神経, 感覚神経伝導速度の改善傾向を呈し, 退院 5 か月後には上下肢での神経伝導速度, 腓腹神経感覚神経の神経活動電位の正常化を認めた. 各運動神経の活動電位も改善した (Fig. 2).

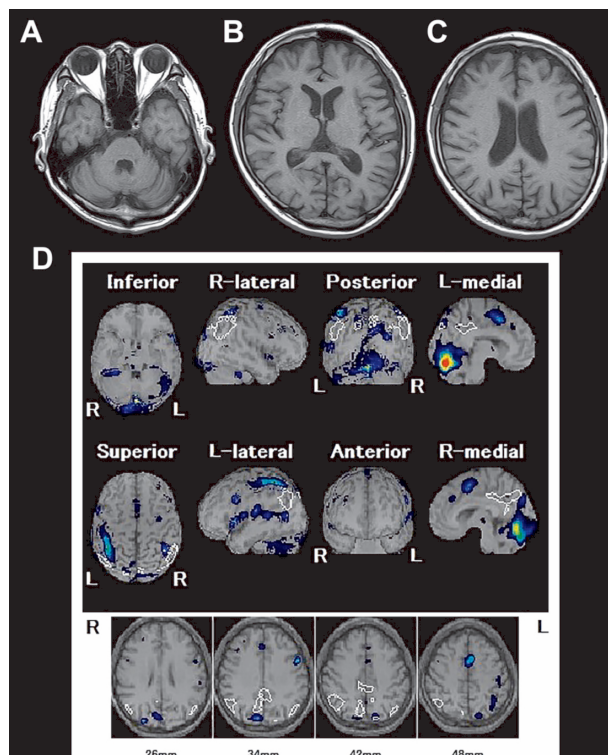


Fig. 1 MRI and SPECT (Tc-ECD) on admission.

A, B, and C: Diffuse cerebral atrophy observed on brain MRI (T₁-weighted images). D: Cerebellum-based diffuse hypovolemia observed on SPECT (Tc-ECD) of cerebral blood flow

Nerve Conduction Study (Right): Day 1 (※: reference value)

Day 1	MCS-DL (ms)	CMAP (mV)	MCV (m/s)	F-latency (ms)	F-frequency (%)	SCS-DL (ms)	SNAP (μV)	SCV (m/s)
Median N	3.84 (※<4.0)	8.93 (※>3.5)	45.9 (※>48)	29.1 (※<30)	81 (※>60)	3.4 (※<3.5)	40.4 (※>20)	42.6 (※>47)
Ulnar N	3.46 (※<3.0)	9.03 (※>2.7)	47.2 (※>50)	30.5 (※<30)	81 (※>70)	2.88 (※<3.1)	25.3 (※>18)	38.2 (※>44)
Tibial N	5.45 (※<5.7)	12.37 (※>2.9)	38.5 (※>41)	58.0 (※<50)	100 (※>90%)	—	—	—
Sural N						3.74 (※<3.1)	3.6 (※>10)	37.4 (※>45)

Nerve Conduction Study (Right): after 5 months (※: reference value)

	MCS-DL (ms)	CMAP (mV)	MCV (m/s)	F-latency (ms)	F-frequency (%)	SCS-DL (ms)	SNAP (μV)	SCV (m/s)
Median N	3.06 (※<4.0)	12.12 (※>3.5)	50.8 (※>48)	28.1 (※<30)	75 (※>60)	2.62 (※<3.5)	30.8 (※>20)	57.3 (※>47)
Ulnar N	2.28 (※<3.0)	18.5 (※>2.7)	54.7 (※>50)	28.7 (※<30)	94 (※>70)	2.04 (※<3.1)	28.5 (※>18)	58.8 (※>44)
Tibial N	4.15 (※<5.7)	15.24 (※>2.9)	42.0 (※>41)	57.6 (※<50)	100 (※>90%)			
Sural N						2.98 (※<3.1)	15.6 (※>10)	47.0 (※>45)

Fig. 2 Peripheral nerve conduction examinations on admission and 5 months later.

MCS: motor nerve conduction study, DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, SCS: sensory nerve conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity. Peripheral nerve conduction examinations performed on admission showed the following conditions: decreased conduction velocity in each motor and sensory nerve, DL prolongation in the ulnar motor nerve and sural sensory nerve, decreased sensory nerve action potential in the sural sensory nerve, and latency prolongation in the ulnar and tibial nerve F-waves. The reevaluation conducted 5 months later revealed improvements in the following conditions: conduction velocity and DL in each nerve, compound muscle action potential in each motor nerve, sensory nerve action potential in the sural sensory nerve, and latency in the ulnar nerve F-waves.

考 察

BU は，20 世紀初頭より催眠鎮痛剤として用いられ¹⁾，本邦では昭和 30 年代頃に自殺目的で多用された。現在は使用頻度は減少したが，一般用医薬品（ナロンエース®，ウット®など）で配合薬が入手できる。本例では服薬中止約 8 日後の検査で，体内半減期 2.5 時間²⁾の BU を中毒域の 5 µg/ml³⁾以下であるが血中より検出し，体内半減期 12 日間²⁾の血中 Br の血中濃度は慢性中毒を呈する 80 ml/dl⁴⁾を上回った。BU の代謝産物の Br は細胞外液，筋肉や神経組織などで Cl チャネルを障害し¹⁾，偽性高 Cl 血症，皮疹，やせ，抑うつ気分，刺激性，せん妄，幻覚，視力低下，眼球運動障害，錐体路障害，末梢神経障害など^{2)4)~8)9)}を呈する。細胞代謝の障害で大脳皮質の神経細胞変性，錐体路の脱髄や小脳 Purkinje 線維の脱落⁷⁾などを生じ，脳萎縮²⁾⁶⁾¹⁰⁾に至り不可逆的となる可能性がある²⁾。本例では脳萎縮は残存したが，神経症状は補液にて短期間で改善した。既報告例でも短期間に症状が回復した脳萎縮併発例¹⁰⁾があり，器質的変化を呈しても無症候性であれば，Br 濃度低下で早期に機能回復する可能性がある。慢性 Br 中毒の末梢神経障害の既報告は少ないが，神経伝導検査で下肢優位の運動および感覚神経の伝導速度，活動電位低下を呈し，慢性 Br 中毒による大径有髄線維の様な減少を神経生検で認め，歩行障害が残存した例を Arai ら⁸⁾が，神経伝導速度，歩行障害が改善した例を山角ら⁹⁾が報告している。末梢神経では髄鞘および軸索にて Br のため広範に機能低下し，神経伝導速度，活動電位が低下したと考えられる。本例は近位有意に下肢筋力低下を生じ，Arai らの症例でも低 K を併発し下肢の近位，遠位に筋力低下を生じたことから，筋力低下は，低 K の影響や Br による筋障害も併発した可能性がある。Arai らの症例では，服薬中止時の Br 濃度は本例の約 10 倍の 1.52 g/dl であり，より高度な障害を生じ不可逆的变化に至ったと推察される。慢性 Br 中毒では末梢神経障害の併発に留意すべきである。

謝辞：本症例の血清の定性定量解析にご協力いただきました昭和大学 法医学講座 李曉鵬先生，東邦大学 法医学講座 黒崎久仁彦先生，東邦大学 法医学教室 長谷川智華先生に深謝いたします

本報告の要旨は，第 226 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し，会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業，組織，団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Lugassy D, Nelson L. Case files of the medical toxicology fellowship at the New York City poison control: Bromism: forgotten, but not gone. *J Med Toxicol* 2009;5:151-157.
- 2) 橋田英俊，本田俊雄，森本尚孝ら。市販鎮痛剤常用量の服用による慢性プロム中毒の 1 例。 *日老医誌* 2001;38:700-703.
- 3) 小山和弘，菊野隆明，市来崙潔ら。プロムワレリル尿素急性薬物中毒例における血中濃度の検討。 *病院薬学* 1996;22:45-51.
- 4) 今井孝祐。プロムワレリル尿素。 *救急医学* 1988;12:1279-1281.
- 5) 深澤俊行，佐々木秀直，大和田芳子ら。視力障害，外眼筋麻痺，小脳性運動失調などを繰り返した慢性プロムワレリル尿素中毒の一例。 *臨床神経* 1996;36:790-792.
- 6) Kawakami T, Takiyama Y, Yanaka I, et al. Chronic bromvalerylurea intoxication: Dystonic posture and cerebellar ataxia due to nonsteroidal anti-inflammatory drug abuse. *Intern Med* 1998;37:788-791.
- 7) 三山吉夫。Bromvalerylurea（プロバリン）の長期濫用者にみられた痙性脊髄麻痺の 1 剖検例。 *九州神経精神医学* 1978;24:163-168.
- 8) Arai A, Sato M, Hozumi I, et al. Cerebellar ataxia and peripheral neuropathy due to chronic bromvalerylurea poisoning. *Intern Med* 1997;36:742-746.
- 9) 山角 駿，村崎光邦。禁断時せん妄と多彩な脊髄症状を呈した慢性プロバリン中毒の一例。 *神奈川県医学会雑誌* 1976;3:1.
- 10) 土田和生，西井保行。軽度意識障害を呈し，検査上の高 Cl 血症により診断された慢性プロムワレリル尿素中毒の一例。 *精神科治療学* 2006;21:641-646.

Abstract

Diffuse cerebral atrophy and reversible polyneuropathy in a patient with chronic Bromvalerylurea intoxication: a case report

Yoichi Kanatsuka, M.D.¹⁾, Makiko Inaoka, M.D.²⁾, Kensuke Nakazawa, M.D.³⁾, Shiori Asano, M.D.³⁾, Izumi Mori, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Shigeki Yamaguchi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

²⁾ Department of Psychiatry, Sakuragaoka Kinen Hospital

³⁾ Department of Neurology, Yokohama Minami Kyousai Hospital

⁴⁾ Department of Neurology, Shonan Hospital

A 37-year-old man who had been on bromvalerylurea (BU) medication for 11 years at a maximum dose of 2,400 mg per day for headache therapy was admitted to our hospital due to gait disturbance. He had weight loss and exanthema all over his body. Cognitive dysfunction, intellectual deterioration, attention disturbance, decreased muscle strength, and decreased vibratory sense in the lower limbs were observed. Brain MRI showed diffuse brain atrophy, and a peripheral nerve conduction examination revealed decreased nerve conduction velocity and action potential amplitude in the extremities. We diagnosed him with chronic BU intoxication based on pseudohyperchloremia, BU detected in the blood, and bromide elevation. By discontinuing BU and performing intravenous infusion, neurological symptoms and exanthema were improved, and peripheral nerve conduction examination findings also improved. There are few reports of peripheral neuropathy cases of chronic BU intoxication; herein we report one such case along with previously reported cases.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:795-798)

Key words: bromvalerylurea, brain atrophy, neuropathy, intoxication, reversible
