

症例報告

ウェルニッケ脳症と鑑別が問題になったメトロニダゾール誘発性脳症の1例

小西 貴之¹⁾, 植村 順一^{2)*}, 山下 眞史²⁾, 森 仁¹⁾, 井上 剛²⁾, 黒川 勝己¹⁾

1) 川崎医科大学総合医療センター内科

2) 川崎医科大学総合医療センター脳卒中科

要旨: 患者は76歳男性。X-3カ月に腸腰筋膿瘍と診断され、メトロニダゾールを投与されていた。呂律困難、歩行時ふらつきを主訴に来院した。神経学的所見では構音障害、眼振、起立・歩行障害などの小脳性運動失調を認め、頭部MRI FLAIR画像で小脳歯状核、中脳赤核・中脳水道周囲、第三脳室周囲および脳梁膨大部に両側対称性の高信号を認めた。画像所見からウェルニッケ脳症との鑑別を要したが、チアミンは正常値で、メトロニダゾール中止後に症状が速やかに改善し、FLAIR画像の高信号が消失したことから、メトロニダゾール誘発性脳症と診断した。中脳赤核病変を認める場合、メトロニダゾール誘発性脳症を第一に考えるべきである。

Key words: メトロニダゾール誘発性脳症, ウェルニッケ脳症, 鑑別診断, MRI

はじめに

メトロニダゾール (metronidazole, 以下 MNZ と略記) は嫌気性菌および原虫に強い抗菌作用を持ち、内服薬のみならず、注射薬もあることから広く使用されている¹⁾。MNZ は神経系の副作用が知られており²⁾、末梢神経障害が多い³⁾が、まれに構音障害、小脳症状、歩行障害、四肢筋力低下、混迷などが生じるメトロニダゾール誘発性脳症 (metronidazole-induced encephalopathy, 以下 MIE と略記) を生じることが知られている⁴⁾⁵⁾。MIE は頭部 FLAIR 画像で小脳歯状核、中脳、脳梁膨大部などに両側対称性の高信号病変を認めることが特徴である^{6)~14)}。

一方、ウェルニッケ脳症 (Wernicke's encephalopathy, 以下 WE と略記) は FLAIR 画像にて視床内側・第三脳室周囲、乳頭体、中脳水道周囲に高信号病変を認めることが典型的特徴であるが、特に非アルコール性 WE では小脳半球・虫部・歯状核、脳神経核、中脳赤核、尾状核、脳梁膨大部および大脳皮質に FLAIR 画像で高信号域を認める非典型的所見が報告されている^{15)~20)}。そのため、MIE と WE は画像的に鑑別困難な症例が存在するとされている⁷⁾。

今回、FLAIR 画像で小脳歯状核、中脳赤核・中脳水道周囲、第三脳室周囲および脳梁膨大部に両側対称性の高信号域を認め、飲酒歴と低栄養状態があったため WE との鑑別が問題になったが、MNZ を中止することで速やかに症状と画像所見が改善したため MIE と診断した1例を経験した。

MIE と WE は画像的に鑑別困難な症例が存在するとされるが、中脳赤核病変は MIE に特徴的である可能性があり、文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者: 76歳, 男性

主訴: 呂律が回らない, 歩行時にふらつく

生活歴: 喫煙歴あり (40本/日を20年間), 飲酒歴あり (ビール 350ml/日を毎日)。

既往歴: 糖尿病, 71歳時に脳梗塞, 左頸動脈ステント留置術。

現病歴: X-3カ月に腸腰筋膿瘍, 右梨状筋膿瘍, 化膿性椎間板炎に対して、MNZ 点滴 (アネメトロ®) 1.5g/日とセファゾリン点滴 6g/日を21日間、その後、MNZ 内服 (フラジール®) 1.5g/日とセファクロル内服 750mg/日を44日間投与されていた (MNZ 総投与量 97.5g)。X-2~3カ月から食事が次第に減少していた。X-2週間頃から歩行時のふらつきがあり、転倒するため臥床するようになった。X-3日呂律困難が出現し、X日、さらに呂律困難が増悪したため、当科を受診した。

入院時現症: 身長 149cm, 体重 39kg, 血圧 166/86mmHg, 脈拍 102/分・整, 呼吸数 21/分, 体温 36.3°C。頸部・眼窩部に血管雑音なし。肺音、心音に特記所見はなかった。神経学的所見は、意識レベルは Japan Coma Scale I-1, 高次脳機能に明らかな異常なし。脳神経では眼位は正中, 眼球運動制限はなかったが、右方視で眼振を認めた。不明瞭発語があった。四肢の運動麻痺はなく、感覚障害はなかった。協調運動では、指鼻試験で両側に測定異常, 運動分解があり、膝踵試験も両側で測定異常を認めた。腱反射は正常, 病的反射は陰性だった。体幹運動失調のため座位でも動揺し、介助を要し、立位は両方の腕を支えることでようやく起立できる程度であり、歩行は介助があっても困難だった。Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) は25点だった。

検査所見: 血算は異常なく、生化学では肝胆道系、腎機能は

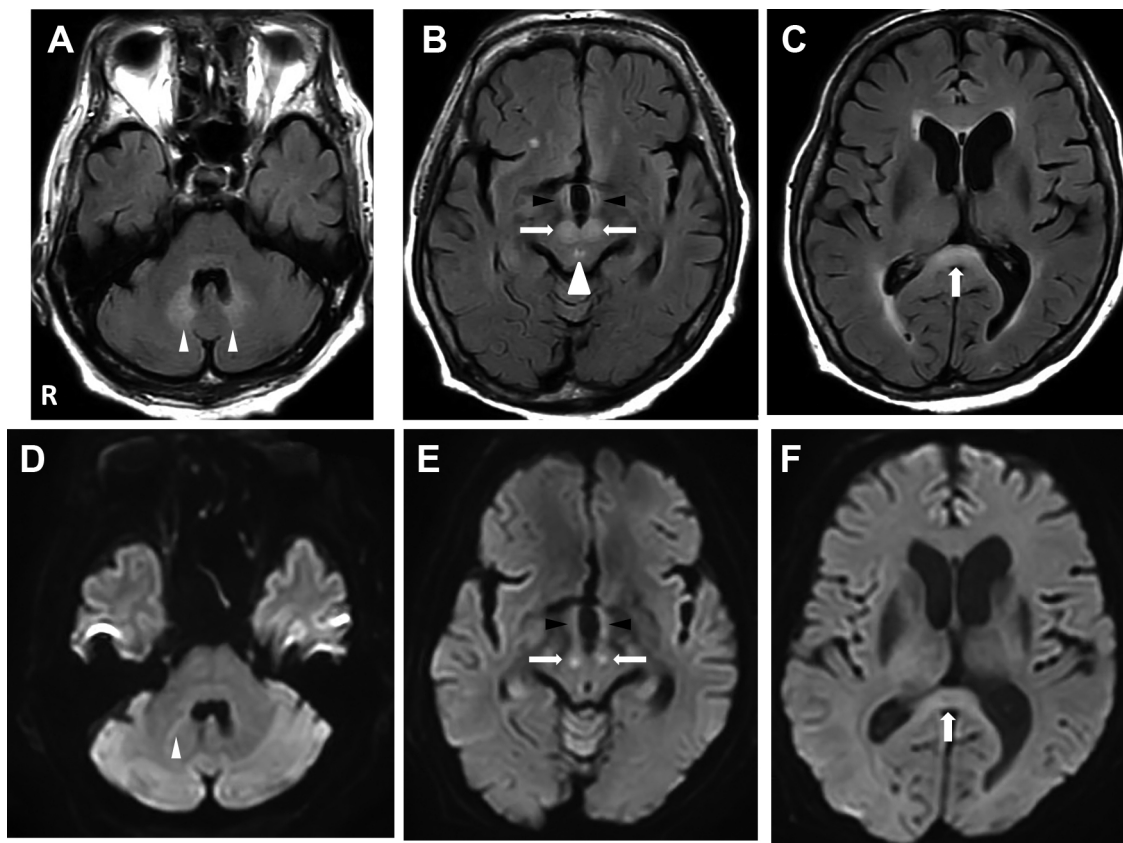


Fig. 1 Brain MRI (Philips Ingenia® 3.0T) on day 1

A–C: FLAIR image revealing high-intensity lesions in bilateral cerebellar dentate nuclei (small white triangles), red nuclei (white arrows), periaqueductal of the midbrain (big white triangle), the periventricular region (black arrowheads), and high intensity in the ampulla of the corpus callosum (white arrow). D, E: Diffusion-weighted image showing high intensities in the right cerebellar dentate nuclei (small white triangle), bilateral red nuclei (white triangle), the periventricular region (black arrowheads) and the ampulla of the corpus callosum (white arrows).

正常だったが、Alb 3.1 g/dl と低値、CRP 2.85 mg/dl と軽度高値だった。また凝固・線溶系はD-dimer 3.9 μ g/ml と軽度上昇していた。血糖は111 mg/dl、HbA1c は6.9%と上昇していた。甲状腺機能は正常、抗核抗体、抗ds-DNA抗体、抗Sm抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗TPO抗体は正常だった。12誘導心電図は洞調律でST-T変化はなかった。胸部単純X線写真は心胸郭比60%、肺野清明だった。入院時の頭部MRI FLAIR画像では両側対称性に小脳歯状核、中脳赤核・中脳水道周囲、第三脳室周および脳梁膨大部に高信号域を認めた（この所見はX+1日のMRI FLAIR所見（Fig. 1A~C）と同様である）。拡散強調画像（DWI）では有意な高信号を認めなかったが、Apparent diffusion coefficient（ADC）では両側歯状核は上昇、中脳赤核はわずかに低下していた。T₂*強調画像では明らかな出血、microbleedsはなかった。頭部MRAで主要血管に明らかな狭窄性病変は認められなかった。

入院後経過：MNZ投与歴、神経学的所見および頭部MRIでの小脳歯状核、中脳、脳梁膨大部病変からMIEを最も疑ったが、頭部MRIで中脳水道周囲や第三脳室周囲病変が認められ、食事摂取量減少、血清Alb低値から低栄養状態が示唆されたためWEの可能性も考えられた。入院後、胸腹骨盤部CTにて腸腰筋膿瘍再発を疑う液貯留所見がないことを確認した上でMNZ

を中止し、フルスルチアミン 500 mg*3回/日の静脈注射を開始した。セファクロル 750 mg/日は継続した。X+1日、頭部MRIを再検した。前日と同様にFLAIR画像では両側対称性に小脳歯状核、中脳赤核・中脳水道周囲、第三脳室周囲および脳梁膨大部に高信号域を認めた（Fig. 1A~C）。DWIで右小脳歯状核の一部、両側中脳赤核、第三脳室周囲と脳梁膨大部に高信号を認め（Fig. 1D~F）、ADCは両側中脳赤核では低下していた。脳波検査は背景律動の全般性徐波化を認めた。X+2日から運動失調症状は改善傾向になり、X+5日の頭部MRI FLAIR画像では第三脳室周囲および脳梁膨大部に淡い高信号域は残存していたが、歯状核、中脳赤核・中脳水道周囲の高信号域は消失していた（Fig. 2A~C）。入院時に提出したチアミンは44 ng/ml（正常：24~66 ng/ml）と正常だったことが判明したため、チアミンを中止した。SARAは10点まで改善していた。チアミンが正常値であり、MNZ中止後速やかに症状が改善し、小脳歯状核、中脳赤核・水道周囲のFLAIR高信号も消失したことから、MIEと最終的に診断した。X+6日にリハビリテーション病院に転院し、X+16日に自宅退院した。その後、症状の再燃はなく、日常生活に問題なく過ごしている。なお、患者本人から症例報告の同意を得ている。

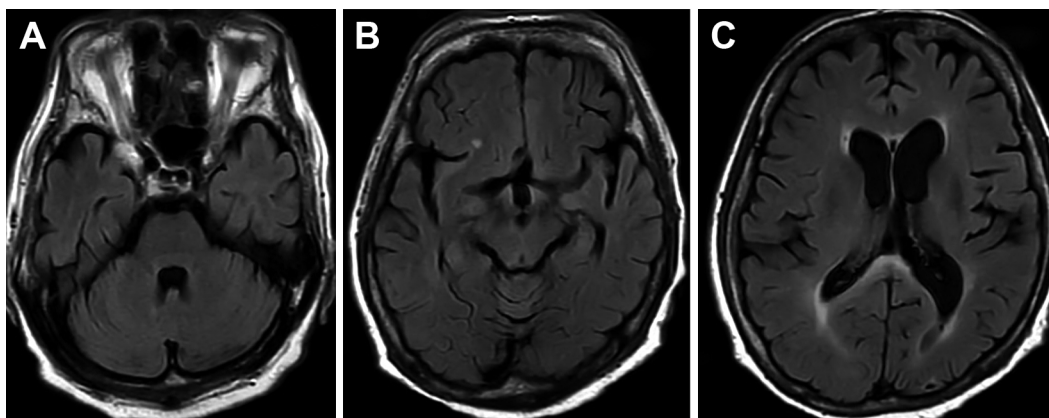


Fig. 2 Brain MRI on day 5

A-C: FLAIR image revealing improved hyperintense areas in the bilateral cerebellar dentate nuclei, red nucleus, periaqueductal of the midbrain, and periventricular region.

考 察

MIEはMNZの中枢神経への副作用であり、構音障害、小脳性運動失調で発症し、頭部MRI画像ではT₂強調画像、FLAIR画像にて小脳歯状核、脳幹（中脳・橋・延髄）および脳梁膨大部に特徴的な対称性の高信号域を認める^{6)~14)}。Kimら⁷⁾は自検例7例と既報告13例の合計20例の頭部MRI所見を評価し、病変としては小脳歯状核が17例（85%）と最も多く認められ、その他に中脳11例（55%）、脳梁膨大部10例（50%）、橋7例（35%）、延髄6例（30%）などであったと報告している。また、少なくともKimらの自検例では、WEに特徴的とされる視床・第三脳室周囲の病変は認められておらず⁷⁾、同部位はMIEでは一般的ではないと考えられる。

一方WEはチアミン欠乏により意識レベル低下、眼球運動障害、運動失調を呈し、頭部MRI画像ではFLAIR画像にて視床・第三脳室周囲、乳頭体、中脳水道周囲に高信号域を認めることが典型的所見である。WEはアルコール性と非アルコール性に分類され、特に非アルコール性WEでは、前述の典型的病変のほか、小脳半球・虫部・歯状核、脳神経核、中脳赤核、尾状核、脳梁膨大部および大脳皮質に高信号域を認める非典型的所見が報告されており^{15)~20)}、MIEと共通する病変が多い。ZuccoliらはMIEとWEは画像的に鑑別困難な症例が存在し、その理由としてメトロニダゾールがチアミンアナログに変換されアンタゴニストとしての役割をすることにより両疾患が共通の代謝経路を共有するからではないかと述べている²¹⁾。実際に、MIEで最も認められている小脳歯状核病変はWE例においても報告され¹⁶⁾¹⁹⁾、中脳赤核¹⁵⁾¹⁶⁾、脳梁膨大部¹⁶⁾¹⁷⁾病変の報告もある。

しかし、実は中脳赤核に病変があったWEの症例¹⁵⁾¹⁶⁾はいずれもメトロニダゾールを投与されていたことが判明している⁷⁾²¹⁾。前者¹⁵⁾はチアミン値の記載はないが、チアミン投与で症状が改善されていることからWEと判断されている。しかしこの症例には脳膿瘍があり、そのためメトロニダゾールが投与されていた。したがって、WEとMIEの合併の可能性あるいはMIEだけの可能性すらある。後者¹⁶⁾はチアミン低値、視床に病

変を認めているので、WEとMIEの可能性がある。つまり、WEとして報告されたこれらの症例は、MIEを合併していた可能性が否定できないと思われる。我々の調べた限り、メトロニダゾールを投与されていないWE例での中脳赤核病変はこれまではない。

本症例は、小脳歯状核、中脳赤核、脳梁膨大部、中脳水道周囲、第三脳室周囲に病変が存在し、視床と乳頭体には病変を認めなかった。MIEおよびWEが鑑別にあがったが、チアミン値は正常であり、MNZ中止後速やかに改善したことからMIEと診断した。本症例のMRI所見では、特に第三脳室周囲はMIEでは一般的でない⁷⁾ためWEの鑑別が必要と考えられる。そのような場合に、MIEを強く支持する病変として、MNZを投与されていないWE例では報告のない中脳赤核が重要と思われる。

本症例で認められた小脳歯状核や脳梁膨大部の病変は、WE以外にも様々な疾患が鑑別にあげられる。したがって、それらの病変の組み合わせからWEを含めて多くの疾患が鑑別にあがるような場合、MNZ使用歴や神経学的所見に加えて、中脳赤核病変に注目し、中脳赤核病変があればMIEを第一に考えるべきだと我々は考える。

今回、我々はWEとの鑑別を要したが、MNZ中止により劇的に症状と画像所見が改善したMIEの1例を経験した。MIEとWEの画像所見は類似点が多いが、中脳赤核病変を認める場合、MIEを第一に考えるべきである。

文 献

- 1) McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018;66:e1-e48.
- 2) Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, et al. Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review. Clin Neuropharmacol 2011;34:241-247.
- 3) Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Adier C, et al. Metronidazole and

- hydroxymetronidazole central nervous system distribution: 2. Cerebrospinal fluid concentration measurements in patients with external ventricular drain. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:1024-1027.
- 4) Roy U, Panwar A, Pandit A, et al. Clinical and neuroradiological spectrum of metronidazole induced encephalopathy: our experience and the review of literature. *J Clin Diag Res JCDR* 2016;10:OE01-OE019.
 - 5) Sorensen CG, Karlsson WK, Amin FM, et al. Metronidazole-induced encephalopathy: a systematic review. *J Neurol* 2020; 267:1-13.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) Desai JA, Dobson J, Melanson M, et al. Metronidazole-induced encephalopathy: case report and review of MRI findings. *Can J Neurol Sci* 2011;38:512-513.
 - 10) Jang HJ, Sim SY, Lee JY, et al. Atypical metronidazole-induced encephalopathy in anaerobic brain abscess. *J Korean Neurosurg Soc* 2012;52:273-276.
 - 11) Knorr JP, Javed I, Sahni N, et al. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with end-stage liver disease. *Case Rep Hepatol* 2012;2012:209258.
 - 12) 音成秀一郎, 金谷雄平, 竹島慎一ら. メトロニダゾール誘発性脳症の1例—画像の経時的変化—. *臨床神経* 2015;55:174-177.
 - 13) Furukawa S, Yamamoto T, Sugiyama A, et al. Metronidazole-induced encephalopathy with contrast enhancing lesions on MRI. *J Neurol Sci* 2015;352:129-131.
 - 14) Donohoe CD, Guidos PA. MR as a biomarker for metronidazole induced encephalopathy: clinical, neuroimaging and differential diagnostic features. *Int J Neurol Neurother* 2016;3:055.
 - 15) Bae SJ, Lee HK, Lee JH, et al. Wernicke's encephalopathy: atypical manifestation at MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:1480-1482.
 - 16) Kang S, Kang J, Choi JC, et al. Wernicke's encephalopathy: unusual manifestation on MRI. *J Neurol* 2005;252:1550-1552.
 - 17) Loh Y, Watson WD, Verma A, et al. Restricted diffusion of the splenium in acute Wernicke's encephalopathy. *J Neuroimaging* 2005;15:373-375.
 - 18) Liu YT, Fuh JL, Lirng JF, et al. Correlation of magnetic resonance images with neuropathology in acute Wernicke's encephalopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:682-687.
 - 19) Zuccoli G, Motti L. Atypical Wernicke's encephalopathy showing lesions in the cranial nerve nuclei and cerebellum. *J Neuroimaging* 2008;18:194-197.
 - 20) Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:501-508.
 - 21) 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.

COI : 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。

***Corresponding author** : 植村順一

川崎医科大学総合医療センター脳卒中科 (〒 700-8505 岡山県岡山市北区中山下 2-6-1)

A case of metronidazole-induced encephalopathy that is difficult to differentiate from Wernicke encephalopathy

Takayuki Konishi, M.D.¹⁾, Junichi Uemura, M.D., Ph.D.²⁾, Shinji Yamashita, M.D., Ph.D.²⁾, Hitoshi Mori, M.D., Ph.D.¹⁾, Takeshi Inoue, M.D., Ph.D.²⁾ and Katsumi Kurokawa, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, General Medical Center

2) Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, General Medical Center

Abstract: Herein, we present the case of a 76-year-old man diagnosed with an iliopsoas abscess 3 months prior and consequently administered metronidazole. The patient visited our facility complaining of difficulty in speaking and feeling unsteady when walking. Neurological findings showed dysarthria, nystagmus, and bilateral cerebellar ataxia. Head MRI-FLAIR demonstrated symmetrical hyperintensities in the bilateral cerebellar dentate nuclei, red nucleus, periaqueductal of the midbrain, periventricular third ventricle, and the corpus callosum. Although Wernicke's encephalopathy was among the differential diagnoses based on the imaging findings, the thiamine level was normal and improvement in symptoms and hyperintensity on FLAIR within 5 days of discontinuing metronidazole led to the diagnosis of metronidazole-induced encephalopathy. Although there were many similarities in the imaging findings of metronidazole-induced encephalopathy and Wernicke's encephalopathy, Metronidazole-induced encephalopathy should be initially considered when midbrain red nucleus lesions are observed.

Key words: metronidazole-induced encephalopathy, Wernicke's encephalopathy, differential diagnosis, MRI

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:637-641

doi: 10.5692/clinicalneurology-001972