

第12回

テオフィリン内服中にVit B₆低下をともない初発の痙攣重積発作をおこした1例

▶ 国立国際医療研究センター病院 内科カンファレンスから

佐々木絵美 竹内 荘介* 有岡 宏子**

IRYO Vol. 64 No. 5 (348-354) 2010

キーワード：テオフィリン，ビタミン B₆，痙攣発作

Key Words : Theophylline, VitamineB₆, Seizure

2010年3月18日に行われた国立国際医療センター
(当時) 内科カンファレンスの記録です。

担当：内科研修医 佐々木絵美 指導医 神経内科
医長 竹内 荘介

司会：内分泌代謝科医長 高橋義彦

参加者：研修医，レジデントなど約20名

記録指導：総合診療科 第二総合外来医長 有岡宏子

常用薬：ユニフィル LA (400mg) 1T1×，オメ
プラール (20mg) 1T1×，ガスター (20
mg) 1T1×，サラゾピリン (500mg)
2T1×

生活歴：喫煙：30本/日 40年間 (25-65歳)

飲酒：焼酎1-3合/日

家族歴：特記事項なし

感染症：特記事項なし

症例呈示

症例：89歳男性

主訴：呼吸苦 ふらつき 頭痛

現病歴：平成22年1月21日午前6時半頃，自宅トイ
レにて突然，呼吸苦，ふらつき，頭痛が出
現し救急要請，当院搬送となる。

来院時，痙攣重積発作状態にあり，抗痙
攣処置を行っておさまったが，精査の必要
性から緊急入院となる。

既往歴：74歳 喘息

81歳 潰瘍性大腸炎 早期胃がん (IIc)

87歳 右眼窩 MALT リンパ腫

入院時所見：

BP243/158mmHg PR163/min.irreg. SpO₂99%
(8リザーバーマスク) BT35.7℃

意識レベル GCS13 (E3V4M6)

身体所見：皮膚 texture正常 浮腫なし 発疹なし

結膜 貧血なし 黄疸なし

頸部 甲状腺腫大なし 血管雑音なし

リンパ節腫大なし

胸部 呼吸音正常 心音正常 雑音なし

腹部 平坦 軟 圧痛なし 手術痕あり

肝脾腫なし

国立国際医療センター (現 国立国際医療研究センター病院) 内科 *神経内科 **総合診療科
別刷請求先：有岡宏子 国立国際医療研究センター 総合診療科 〒162-8655 新宿区戸山1-21-1
(平成22年5月10日受付，平成22年5月〇日受理)

A Case of Status Epilepticus with Low VitB₆ Level in Theophylline Treatment

Emi Sasaki, Sosuke Takeuchi and Hiroko Arioka, National Center for Global Health and Medicine

司会

ここまでで、何か質問はありませんか？ 現病歴、既往歴、家族歴とありますが何か聞いておきたいことはありますか？

研修医 1

痙攣で救急要請した時、だれか目撃者はいましたか？

担当者

奥様と二人暮らしですが、痙攣がおきたのは来院後です。自宅ではトイレで気分が悪くなって救急要請したようです。

研修医 2

痙攣の状態は具体的にどうでしたか？

司会

痙攣の状態に関してはこの後プレゼンテーションがあります。

研修医 3

痙攣発症以前に自宅でなんらかの神経学的な症状がありましたか？

担当者

ありません。

研修医 4

高血圧はありましたか？

担当者

ありません。

研修医 4

これまでの痙攣発作の既往や頭部外傷についてはどうですか？

担当者

ありませんでした。

司会

自宅での転倒の既往などもなかったということですね。

それでは次に身体所見、検査にいきましょう。

痙攣発作の状況：

左上下肢強直後、左上下肢痙攣（セルシン 5 mg 静注にて消失）

右顔面から始まり、左上下肢痙攣（セルシン 2.5 mg 静注にて消失）

全身性強直性痙攣（セルシン 7.5 mg 静注にて消失）

アレビアチン 500 mg 静注後、痙攣はないが意識レベル JCS I-3 かつ頭痛が一日中続いた。瞳孔 R/L = 2 mm / 2 mm 対光反射 R/L = +/+ 左右共同偏視

血液検査所見：

<血算> WBC 7470/μl, RBC 406 × 10⁴/μl, Hb 12.5 g/dl, Ht 39.0% MCV 96.1 fl, Plt 27.3 × 10⁴/μl

<生化> Alb 4.3 g/dl, AST 21 U/l, ALT 10 U/l, LDH 181 U/l, CK 67 U/l, AMY 87 U/l, BUN 18.8 mg/dl, Cr 1.17 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 110 mEq/l, BS 137 mg/dl, CRP 0.09 mg/dl, テオフィリン 12.1 μg/ml

司会

ここまでで何か質問はありませんか？

痙攣の経過や状況などはいかがでしょう？ 喘息でユニフィルを服用していたわけですが、テオフィリンの血中濃度が調べてあります。正常域だということです。ほかに調べるべき検査はありますか？何かありますか？

研修医 5

痙攣の原因として薬物中毒などを考えると薬物の濃度やアルコールの濃度を調べる必要もあるかと思います。

また、喘息の治療中であったことから発作で低酸素血症などがおこれば痙攣の原因になることも考えられますので血液ガス所見なども検査するべきだと思います。

司会

それではテオフィリン以外の薬物に関してはどうでしょうか？

研修医 5

薬物として具体的なものはあがないのですが…

…

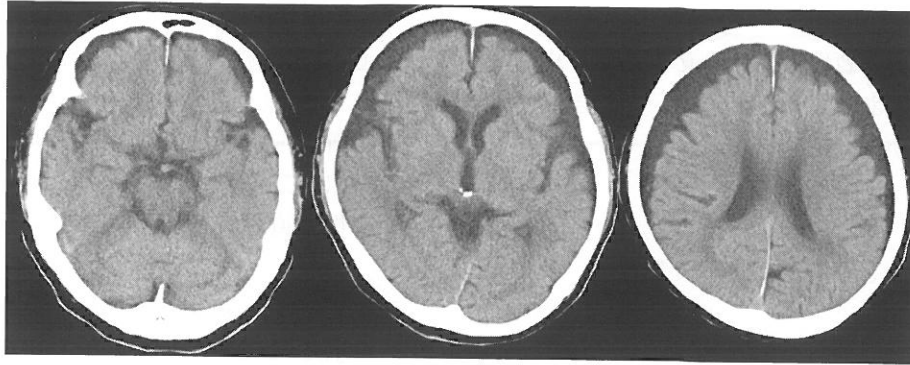


図1 頭部 CT (1/21) 前頭葉, 側頭葉主体の脳萎縮あり

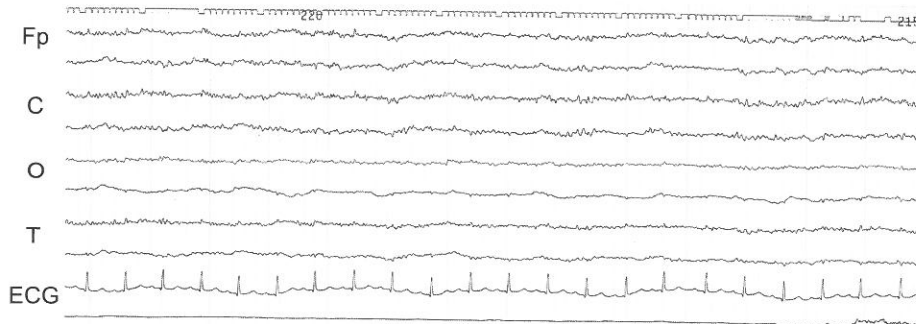


図2 脳波 (1/21) 明らかなてんかん波なし

司会

ほかにありますか？ 血液検査でやるべきことは何かほかにないでしょうか？

研修医 6

カルシウム濃度はどうですか？

担当者

カルシウムは測定されていません。

司会

電解質としてカルシウムを測定するのはいいポイントですね。

これ以後は画像になっていきますが、ここまでで、鑑別診断を考えてみましょう。

研修医 7

痙攣の鑑別としては、頭蓋内の腫瘍病変やアルコール離脱などがあげられます。

研修医 8

違法ドラッグなどはどうですか？

司会

一般論としてはきわめて重要ですね。薬剤の服用歴を問診で確認することは大切です。家族、とくに配偶者の薬を飲んで具合が悪くなるということもありますね。

私の経験では糖尿病の奥さんの血糖降下薬を飲んで、低血糖になって来院した患者を診たことがあります。

担当者

頭部CTを供覧します(図1)。

前頭葉, 側頭葉主体の萎縮を認めますが、明らかな出血などはありません。

髄液所見です。

無色透明で、細胞総数は $0.3/\mu\text{l}$ 、リンパ球でした。蛋白 42mg/dl 、糖 75mg/dl 、(血糖値 137mg/dl) Cl 126mg/dl でした。

ポータブルの脳波では明らかなてんかん波は認めませんでした(図2)。

指導医

脳波はセルシン静脈注射後のものです。

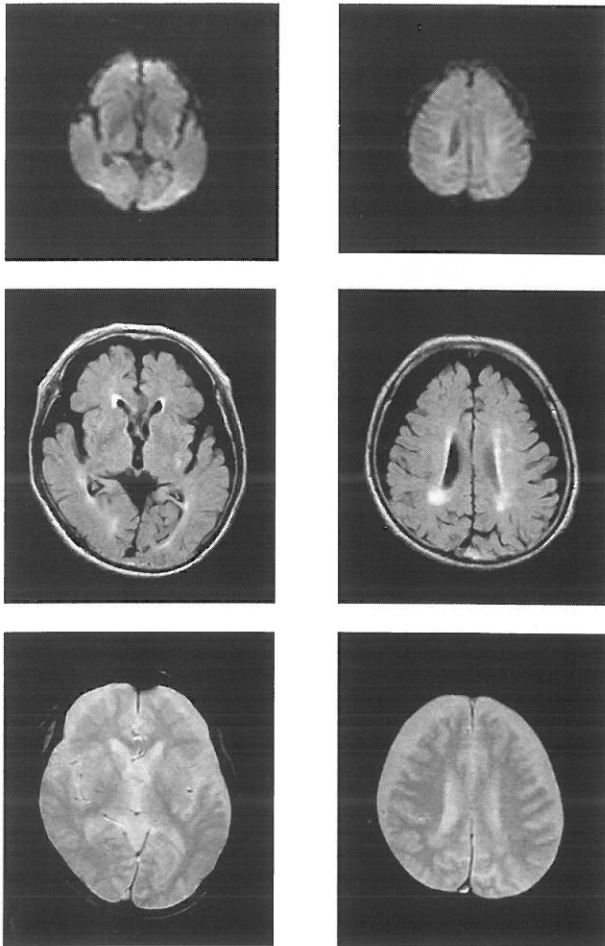


図3 頭部MRI 1

前頭葉、側頭葉主体の脳萎縮がみられ大脳半球白質には点状や斑状のT2延長域が散在性にあり、腫瘍性病変なし

担当者

胸部写真はCTRが56%、明らかな異常所見は認めませんでした。

MRIを示します(図3)。

司会

それではだれか読影しますか？

研修医8

脳の萎縮は全体的に認められます。diffusionでhighになる部分は認められず、深部白質、頭頂葉にもT2 highの部分認め、慢性の虚血性変化と思われれます。

指導医

脳の萎縮は認められますが、これはくも膜下腔の拡大でCTでも確認できます。左の基底核にFLAIR

でhigh、diffusionでは等信号の直径1cm程度の陳旧性梗塞巣を認めます。

皮質梗塞は有意なもの認められません。基本的に痙攣の原因となるのは皮質梗塞で皮質下梗塞は痙攣の原因にはなりません。

出血に関してはT2 starの条件では明らかなものは認められません。

MRIで急性期の脳炎がわかることもありますが、FLAIRやdiffusionでは明らかな所見を認めませんでした。腫瘍についても既往歴などから転移なども当初は疑いましたが、造影画像でも所見はありませんでした。

担当者

1月22日の脳波では、明らかな異常所見はありませんでした。入院後に、ビタミンB₆の血中濃度を測定していますが、生物活性を示す、ピリドキサルが基準値より低値を示していました。

PAM(ピリドキサミン) 0.2ng/ml以下(基準値0.6ng/ml以下)

PAL(ピリドキサル) 3.0ng/ml以下(基準値6.0-40.0ng/ml)

PIN(ピリドキシリン) 3.0ng/ml以下(基準値3.0ng/ml以下)

司会

ということで、神経内科の担当医があることを考えてビタミンB₆を測定したということなのですが、これはなぜだかわかりますか？

研修医7

痙攣の患者が来院した場合に、緊急の対応としてまず、チアミンを静注する状況があることを考えても鑑別としてビタミンB₆欠乏をあげるの重要と考えます。

司会

そうですね。ビタミンB₆が不足するといろいろなことが起こります。

それでは経過にいきましょう。

担当者

経過を示します。入院当日は、GCS13(E3V4M5)であり、頭痛と不穏が続き指示に従わず会話も成立

しませんでした。同日より痙攣を誘発しやすいといわれているユニフィルLAを中止しアドエアに変更しました。テオフィリン投与下では血中濃度に関係なく痙攣を誘発しうることおよびテオフィリン関連痙攣の症例ではビタミンB₆欠乏状態が存在しうるといふ報告を考慮しビタミンB₆の血中濃度を測定した後ビタミンB₆の投与を開始しました。また、痙攣予防にテグレート100mgの内服も開始しました。翌日よりGCS15で頭痛も消失し普段どおりに戻りました。それ以後、痙攣は起きていません。

頭部CT, MRI, 髄液所見からも、脳出血、脳梗塞、脳腫瘍、脳髄膜炎などは否定的でした。また、痙攣前日までいつもと同じような生活をしており、不眠、食欲不振、全身倦怠感などは見られません。アルコール摂取も1日一合程度であったため直接の原因とはなりにくく考えました。

薬剤の可能性を考え、テグレート100mg/日、ピドキサール(10mg) 6T3×継続とし、1月27日に退院となりました。

司会

ということです。この点で何か疑問点はありますか？

ビタミンB₆が低値を示し、それを投与することで頭痛などの臨床症状が改善していますね。ビタミンB₆が不足するとおこる症状は痙攣だけですか？

研修医9

末梢神経障害もおこります。

司会

ほかにも皮膚症状なども教科書的には有名ですがどうですか？

担当者

この症例では認められませんでした。

司会

鑑別としてはアルコールなどもあがりましたが。

担当者

痙攣の鑑別診断を考えてみました(表1)。

テオフィリンは主に乳幼児において痙攣を誘発しうる薬剤として知られていますが、高齢者でもまれにおこることが知られており、てんかん・脳血管障

表1 痙攣の鑑別

成人発症痙攣の原因はほとんどが症候性痙攣であり以下のものがあげられる。

- ①: 脳腫瘍(髄膜腫, グリオーマ, 転移性脳腫瘍など), 脳血管障害(脳動脈奇形, 血管腫, 脳梗塞, 脳出血), 外傷(脳挫傷, 脳出血, 硬膜下血腫), 中枢神経感染症(脳膿瘍, 脳炎, 髄膜炎)
- ②脳以外の原因として
代謝障害(水分電解質異常, 低血糖, 腎不全, 肝不全), 低酸素血症, 中毒(アルコール, 薬物)

害・認知症といった脳の器質的障害を基礎疾患として有する症例で発症する場合があります。また、テオフィリンの血中濃度が中毒域の場合に発症の危険が高まるが治療血中濃度域でもおこりうるとされています。

最近のビタミンB₆に注目した研究で小児例のみではあるがテオフィリン投与下で血清ビタミンB₆濃度の低下が観察され、さらにこれはテオフィリン投与期間・血中濃度に依存性であると報告されています。

テオフィリンの神経毒性のメカニズムについて示します(表2)。

担当者

考察を示します。本症例は89歳という高齢でびまん性の脳萎縮があり、HDS(長谷川式痴呆スケール)にて21点と認知症境界ラインであることからテオフィリン関連痙攣をおこしやすい素因を有していたと考えます。

テオフィリンの濃度は治療域にありましたが3回の痙攣重積をおこしました。血液検査、髄液所見、画像から鑑別した原因として薬剤性以外は否定的でした。本症例ではユニフィルLAを6年間に服用しており、ビタミンB₆のうち実際に生理活性を示すピドキサールの低下を認めました。高齢者ではビタミンB₆の生理学的利用性(食事として摂取した量の中で吸収されて代謝に利用されるものの割合)が低下するためにビタミンB₆栄養状態は不良とされており、本患者においてはテオフィリンによる低下もしくは利用性の低下かは判断が困難ですが、薬剤性以外の原因が否定的であり、テオフィリン服用がビタミンB₆欠乏を増悪させたために痙攣発症

表2 テオフィリン神経毒性のメカニズム（仮説）

①アデノシン受容体拮抗説（アデノシンの作用を阻害することでアセチルコリン・ノルアドレナリン・ドパミンなどの神経伝達物質の遊離を促進し神経細胞の自発放電を増強させる）
②環状ヌクレオチド蓄積説（ホスフォジエステラーゼを阻害することでcyclic AMPやcyclicGMPが蓄積し、細胞の興奮性を高める）
③GABA作動性神経系抑制説 ¹⁾ （肝臓のピリドキサルキナーゼを阻害することでGABA生合成における補酵素であるビタミンB ₆ を減少させ、鎮静作用を抑制する）

表3 テオフィリン製剤投与中の痙攣重積症例（2007-2010, 3）

症例	date	挿管	テオフィリン	Vit B ₆
(1)73M	2007.	9 days	23.2 μ	Not examined
(2)75 F	2007.	6 days	5.1 μ	Not examined
(3)83M	2009.	-	8.9 μ	Not examined
(4)89M	2010.	-	12.1 μ	<3.0ng/ml

したことも鑑別の一つにあげてよいと考えます。

当院神経内科で過去3年間に経験したテオフィリン投与中の痙攣症例を示します（表3）。

指導医

症例1, 2は非常に重症の症例で、挿管期間も6日、9日というようなものでした。

担当者

結語です。テオフィリンにてビタミンB₆が低下したことが原因の可能性のある痙攣重積状態の1例を経験しました。

喘息の既往があり、テオフィリンの内服がある患者ではテオフィリンによるビタミンB₆低下が原因となる痙攣も念頭に置き処置することが必要と考えられました。

司会

全体を通して何か質問はありませんか？

テオフィリンが中毒域でなく正常域でも痙攣をおこすことがあるということですね。

研修医7

過去の症例では高齢者で心機能が悪く、利尿剤が使われているとビタミンB₆の排泄が促進し血中濃度が低下するというようなことが考えられませんか？

指導医

記憶ではどの症例も利尿剤の使用はなかったと思います。

司会

ほかに質問はありませんか？

研修医5

テグレートはどのくらいまで使用しなければなりませんか？

指導医

本症例は退院してまだ間もないのでまだテグレートを使っています。原因のビタミンB₆が正常化していればいかというと必ずしもそうでない場合もあります。

抗痙攣薬はビタミンB₆の値が正常化しているか、脳波が正常かといったようなことを調べてから慎重に漸減していくことになります。

抗痙攣薬の漸減、中止は実はとても難しいもので、日常の診療でもトライ&エラーというような感じの部分もあります。たとえば脳炎後の抗痙攣薬の中止時期も難しいことがあり、薬を使ったまま脳波が正常であることを確認してから、薬を中止するメリット、たとえば副作用の問題等と治療を続けるメリット、たとえば痙攣はそれ自体で死亡に結びつくものなので、そういうことを防ぐという意味も含めてメ

リットを天秤にかけながら判断することになります。

ビタミン B₆は血中濃度をみながら治療をします。高齢による吸収障害があるならテオフィリン投与を中止した後も補う必要があります。

司会

ほかに何かありますか？

研修医 3

認知症との関連はどうですか？

指導医

一般にアルツハイマー型認知症の患者では頻度は高くありませんが痙攣をおこします。母集団の数が多いので結構見かけます。この症例の場合には脳の萎縮はありますが、アルツハイマーの典型的な所見ではありません。ただし、高齢者や認知症があると痙攣の頻度はあがります。

司会

そのような症例では GABA が少ないというようなことになるのでしょうか？

指導医

GABA 作動性ニューロンというのは抑制性のニューロンで GABA が少ないということはいろいろなニューロンに対する抑制がきかなくなるということになります。ですから仮説としてはあり得ますね。

司会

テグレトールを選択する理由はなんでしょうか？

指導医

抗てんかん薬の選択ということになりますが、症候性てんかんの日本における第一選択はテグレトールと考えてよいと思います。長く使えて比較的安価であり、副作用も少ない点から選択されます。フェニトインやバルプロ酸はセカンドチョイスといっいでよいでしょう。欧米ではまた違った選択もされます。

司会

神経毒性に対するメカニズムの違いで選択するという事ではないのですか？

指導医

そういう観点ではありません。発症機序に基づく選択はリーズナブルではありますが、日本における現在の選択基準といえば安全性を含めた成功率の問題になります。ですから使ってみて効果があるかどうかというようにところに重点をおき、トライ&エラーというようにところがあります。

司会

ありがとうございました。

大変貴重な症例でみなさんもよく勉強できたのではないかと思います。これで本日のカンファレンスを終わります。