

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

平成 30 年度分担研究報告書

薬剤関連性急性脳症に関する研究

研究分担者 山内秀雄 埼玉医科大学小児科教授
研究協力者 颯佐かおり 埼玉医科大学小児科助教
清水優輝 埼玉医科大学小児科助教

研究要旨

薬剤関連性急性脳症について自験例を含めて検討し、その発生機序と考察し、導き出される発症予防法を明らかにすることによって国民の健康増進に利することが本研究の目的である。本年度ではピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症とピガバトリンに関連する急性脳症について検討をおこなった。その結果ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症では、ピボキシル基抗菌薬の長期投与例で比較的多数の急性脳症の発症が報告されていた一方、投与期間が1週間以内でも重篤な急性脳症をきたしうることが明らかとなった。ピガバトリンに関連する急性脳症については、ACTH療法との併用等によって発症しやすいことが示唆されたが、今後のさらなる調査検討が必要であった。

A．研究目的

薬剤に関連する急性脳症についての臨床症状と神経放射線学的所見について調査し、薬理学的見地からみた急性脳症の発生機序と考察し、導き出される発症予防法の検討を明らかにする。

B．研究方法

ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症とピガバトリンに関連する急性脳症について検討をおこなった。それぞれの自験例について詳細に検討し、文献学的考察を行った。それらの臨

床症状と放射線学的所見を調査する一方、その発症となる臨床的背景についても検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は疫学的研究に基づく倫理指針に準じて施行し、本研究に際し知り得た個人情報保護に留意し個人の人権が擁護されるようにした。

C．研究結果

ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症では、ピボキシル基抗菌薬を長期にわたり投与していたと

の報告が多数あった。一方、その投与期間が1週間以内でも重篤な急性脳症をきたしうることは、自験例と少数の症例報告で明らかとなった。投与期間が短期間でもその発症に至った患者側の要因としては、低出生体重児の既往や低栄養状態などが考えられた。抗てんかん薬ピガバトリンに関連する急性脳症については、自験例とこれまでの少数の報告からはACTH療法の施行中ないし施行直後において投与されていたこと、意識障害に加えて中枢性呼吸不全をきたしやすいことなどが判明した。

D . 考察

ピボキシル基抗菌薬は国内の日常診療で使用される頻度が多いが、その投与による二次性カルニチン欠乏症によって急性脳症をきたし得ることは既知の事実としてきたところである。しかしながら低出生体重児・低栄養状態等の状況では投与期間が短期でも発症する可能性があることは、注意を喚起すべき点で、その啓発が求められると考えられた。ピガバトリン関連急性脳症についてはACTH療法との関連性が示唆されるが、今後より詳細な疫学的調査研究が必要であると考えられた。

E . 結論

ピボキシル基抗菌薬投与にあたっては投与期間と患者背景を十分に考慮し、意識障害など急性脳症を疑わせる所見があれば直ちにその投薬の中止を行うことが必要である。ピガバトリン投与については特にACTH療法との併用する場合急性脳症を発症する可能性がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

清水 優輝, 颯佐 かおり, 阿部 裕一, 盛田 英司, 大竹 明, 山内 秀雄. Cefteteram Pivoxil による二次性カルニチン欠損に伴う急性脳症の一例. 日本小児放射線学会雑誌 2019;35(1):56-602.

2. 学会発表

1) Yamanouchi H. Mechanism and Treatment of Status Epilepticus. (Keynote Lecture) 19th Annual Meeting of Infantile Seizure Society: International Symposium on Severe Infantile Epilepsies Sept 20-22, 2018, Rome, Italy

2) 山内 秀雄. 小児急性脳症診療ガイドラインを理解する. 第60回日本小児神経学会学術集会 幕張 2018年5月31日~6月2日

3) 颯佐かおり, 遠藤琢也, 山内秀雄. 症候性 West 症候群の Vigabatrin および ACTH 治療中に瞬目を伴う動作停止発作と急性脳症を認めた1例. 第52回日本てんかん学会学術集会, 2018年10月25日~27日 横浜

4) 颯佐かおり, 野々宮瑞紀, 遠藤琢也, 山内秀雄. Vigabatrin 脳症の2症例. 第70回日本小児神経学会関東地方会 2019年3月16日 大宮

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症による急性脳症に関する今回の研究結果については厚生労働省「重篤副作用

疾患別対応マニュアル(小児の急性脳症)改定案」として提出した。

