

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
令和元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

**研究要旨**

薬剤に関連した急激な脳機能不全を薬剤関連性急性脳症と定義し、その臨床像を明らかにし、発生機序を考察し、発症予防法の検討を目的として研究を行った。本年度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の臨床的検討を行い発生機序とその予防法について検討した。特に前者では低栄養状態やバルプロ酸ナトリウム投与下ではピボキシル基抗菌薬短期投与でも発症する可能性があることが明らかになり、そのような状況にある患者では特にその発症を予防するための注意喚起が必要であることが判明した。

**A . 研究目的**

小児に対する適応が未承認であっても、治療的観点から見た場合に有益性が充分期待される場合、有害事象に留意しつつも使用する薬剤は少なくない。ダイナミックに発達を遂げる小児の脳は、成人のそれとは異なった薬剤に対する直接的・間接的な感受性や脆弱性を有する。さらに、たとえ無症候でも先天性代謝異常症等を背景を持つ場合、投与した薬剤によって代謝的異常が顕在化し二次的に脳機能不全きたす場合もありうる。本研究の目的は薬剤に関連した急激な脳機能不全を薬剤関連性急性脳症と定義し、その臨床像を調査し、薬理学的見地からの発生機序を考察し、導き出される発症予防法の検討を明らかにすることにある。

**B . 研究方法**

国内外の文献検索を邦文については国立情報学研究所（CiNii）、英論文についてはPubMedで2010年～2020年までの10年間の文献中、特に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よる薬剤関連性急性脳症について文献検索を行った。

**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る一方その投与期間が短期間でも重篤な急性脳症をきたしうるものが、

判明している。長期投与を行っている診療科として、耳鼻咽喉科や泌尿器科などの小児科以外の診療科において、反復する感染症の予防のために漫然と投与されている例が少なからず認められた。機序としては体内においてピボキシル基抗菌薬から遊離したピバリン酸とカルニチンが結合してピバロイルカルニチン (C5 アシルカルニチンとして測定される) となり、腎から排泄されることによる機序が考えられる。

#### D . 考察

ピボキシル基抗菌薬長期投与例では体内カルニチン蓄積量(主に筋肉)が顕著に低下しており、急性脳症が発症しやすい状況にあるが、低栄養状態やバルプロ酸ナトリウム投与下ではピボキシル基抗菌薬短期投与でも発症する可能性があることが考察された。発症予防としては当要因による薬剤関連性急性脳症発症に係る啓発を行うことが重要であると考えられた。ピガバトリンによる薬剤関連性急性脳症については、エビデンスに乏しいもののステロイド投与時やACTH療法併用などの際に認められやすい傾向のあることが判明した。したがって、その発症予防としては、ピガバトリン投与を行う場合には、ACTH療法やステロイド投与からの間隔を充分に開けることが肝要であると考えられた。

#### E . 結論

ピボキシル基抗菌薬関連急性脳症は低栄養状態やバルプロ酸ナトリウム投与下ではピボキシル基抗菌薬短期投与でも発症する可能性があることが明らかになり、そのよ

うな状況にある患者では特にその発症を予防するための注意喚起が必要である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

山内秀雄 . 小児急性脳症の治療戦略 . 脳と発達 2019 ; 51 : 167-72 .

山内秀雄、ら。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 (令和元年9月改訂)

[https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j21\\_r01.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j21_r01.pdf)

##### 2. 学会発表

Yamanouchi H. The clinical spectrum of virus associated encephalopathies. 15th Asian and Oceania Congress of Child Neurology (AOCCN 2019), Kuala Lumpur, Malaysia 2019. Sept 19.

Yamanouchi H, Kawai K, Fujii M, Ono T, Iida K, Watanabe H, Iwasa H, Hara K, Nakano M, Jin K, Terada K, Yasumoto S, Nakagawa E, Tohyama J, Ikeda A.

Regional Epilepsy Center in Japan: The Definition and Criteria Adopted by Japan Epilepsy Society. Annual Meeting of American Epilepsy Society (AES2019), Baltimore, USA 2019. Dec 8.

#### 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

なし