

メトロニダゾール誘発性脳症 2 例の症例報告および 国内 32 例の文献的考察

横浜市立大学附属市民総合医療センター感染制御部

加藤 英明 宗佐 博子 森 雅亮 金子 猛

(平成 26 年 11 月 14 日受付)

(平成 27 年 3 月 26 日受理)

Key words: metronidazole, encephalopathy, literature review, adverse effect

要 旨

メトロニダゾールは嫌気性菌および原虫に有効な抗菌薬で、注射剤の上市により本邦でも広い適応が期待されている。主な副作用として神経障害があり、中枢神経系に症状を起こすメトロニダゾール誘発性脳症は稀だが重篤な副作用であり、その実態には不明な点が多かった。今回、我々は本邦での報告 34 例（学会報告 25 例、論文報告 7 例、自験例 2 例）を文献的に解析した。患者の平均年齢は平均 64.7 歳。投与する機会となった感染症は脳膿瘍（35.3%）、肝膿瘍（17.6%）、*Clostridium difficile* 感染症（14.7%）等であった。基礎疾患として肝膿瘍・肝硬変等の肝疾患（26.5%）、糖尿病・アルコール多飲など代謝障害（20.6%）、悪性腫瘍（14.7%）があった。脳症出現までの投与期間は平均 61.3 日、総投与量は 95.9g であった。主な初発症状は構音障害（70.6%）、失調（61.8%）で、82.4% の症例が MRI T2 強調像もしくは FLAIR 画像に基づいて診断され、82.4% の症例で左右対称性の小脳歯状核病変が認められた。投与中止により平均 8.5 日で症状の改善が認められたが、2 例（6.0%）に不可逆性の意識障害を残した。MRI は 21 症例で再検され、画像所見は臨床症状に遅れて改善した。メトロニダゾール脳症の発症機序は不明であるが、肝疾患・代謝障害のある患者でメトロニダゾールの代謝が低下し、小脳歯状核等に可逆性の浮腫が起こることが推測される。脳膿瘍はメトロニダゾールのよい適応であるが、メトロニダゾール誘発性脳症のリスクが高いことに留意すべきであると考えられた。

〔感染症誌 89: 559~566, 2015〕

序 文

メトロニダゾール (MNZ) は嫌気性菌および原虫に抗菌活性を持つ薬剤である¹⁾。1957 年にフランス・サノフィ社で開発され、本邦には 1961 年に膿トリコモナス症の治療薬として輸入承認された。その後、2007 年 8 月には胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ二次除菌が適応になった後、2012 年 8 月までに胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少症におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、細菌性陰症のほか、感染性腸炎、ランブル鞭毛虫症、嫌気性菌感染症へ適応が拡大された。これまでは内服薬および錠剤のみの剤形であったため、消化管穿孔や重症の *Clostridium difficile* 感染症などでの投与に問題があった

が²⁾、2014 年 7 月に注射剤が発売されたことで内服による治療が困難な場合にも使用が可能になった（フラジール；塩野義製薬、アネメトロ；ファイザーインタビューフォーム）。反面、MNZ には神経系への副作用が知られている。一般的には味覚障害・四肢感覚鈍麻など末梢神経障害が多いが³⁾、時として中枢神経系に副作用を起こし意識障害など重篤になることが経験される。診断は投与歴と画像に基づくが、稀な副作用のために国内では少数の症例報告に留まり全体像は明らかではなかった。今回、我々は当院で経験した 2 例を含むメトロニダゾール誘発性脳症 (MIE: Metronidazole-induced encephalopathy) の国内報告 34 例を文献的に解析し、その臨床像を考察し報告する。

【症例 A】65 歳男性。悪性リンパ腫に対して化学療法を行っていた。経過中に腰椎化膿性椎体炎（起因菌

別刷請求先：(〒232-0024) 横浜市南区浦舟町 4-57

横浜市立大学附属市民総合医療センター感染制御部
加藤 英明

不明)を発症し、レボフロキサシン 500mg/日内服、MNZ 1.5g/日内服が投与された。約2カ月(累積112g)で構音障害が出現。頭部MRI T2強調像では第4脳室周囲および小脳歯状核に高信号域を認めた。MNZ中止後2日後より症状は改善した。約2週間後の頭部MRIで病変の消失を認めた。

【症例B】66歳男性。肺癌の脳転移に対する放射線治療中であった。併存する膵癌による胆道閉塞、微小肝膿瘍と診断されMNZ 1.5g/日内服が投与された。投与2週間後(累積32g)に失語、右片麻痺が出現し深昏睡に至った。頭部MRI T2強調像・FLAIR画像では脳梁膨大部と小脳歯状核に高信号域を認めた。MNZ中止後4日で開眼が認められ、10日で発語が可能になった。発症4週間後の頭部MRIで病変消失を認めた。

文献検索

国内データベース「医学中央雑誌」(医学中央雑誌刊行会)、「J-STAGE」(科学技術振興機構)を用い、検索キーワード「メトロニダゾール」「フラジール」「metronidazole」および、「脳症」「encephalopathy」を満たす条件で全文検索を行った。また、国外データベースPubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)を用いて、検索キーワード“metronidazole”, “encephalopathy”, “Japan”のいずれも満たす条件(全文検索)で検索を行った。上記の文献調査は2014年9月30日を最終の検索とした。医学中央雑誌で93件、J-STAGEで22件、Pubmedでは2件が検索された。今回の解析は成人例のみとし、小児例1例は解析から除外した。人種を明記した報告はなかったが、日本人が著者となっているものを選択した。掲載誌はインターネット上で入手できる各雑誌の過去掲載誌および横浜市立大学医学情報センターの蔵書から入手したが、日本病院総合医学会誌、九州リウマチ学会プログラム抄録集の一報告ずつは抄録・全文とも入手できず今回の解析から除外した。著者名、症例の年齢・経過等から同一と思われるものは1例として扱い、複数症例の報告はそれぞれを1症例として扱った。学会報告と論文報告の両方されているものは論文報告として分類した。最終的に国内学会抄録25例、和文論文報告4例、英論文3例、自験例2例の計34症例を解析した。

症例の年齢・性別・感染症・基礎疾患・併用薬を集計した。基礎疾患の記載がないものは記載なしとし、症状については「構音障害」「呂律が回らない」「呂律緩慢」等は構音障害に、「意識障害」「反応の乏しさ」「ねたきり」は意識障害、「失調」「小脳失調」「体幹失調」「ふらつき」等は失調に、「歩行障害」「歩けない」「歩行不安定」等は歩行障害に、「嘔気、嘔吐」は嘔気

にまとめた。診断の根拠となった画像所見は記載があるものをすべて集計し、撮影法および病変部位(記載があれば左右差)をまとめた。MNZ投与歴は、投与開始から症状が出現するまでの1日あたりの投与量、投与日数、総投与量を集計し、投与期間が週・月で記載されている場合は、週=7日間、月=30日間として計算した。総投与量の記載がない場合には1日量×投与日数の概算値を算出した。投与量が体重あたりで記載された男性例1例(症例1)は投与日数のみ集計し、1日量が1.5~2.0gとされている2例(症例10, 20)はTable 1に投与量の範囲を記載し、統計処理は1日投与量1.75g/日として行った。MNZ投与中止後の症状改善までの時間は上記の投与期間と同様に集計し、具体的な日数がないものは「速やかに改善」「徐々に改善(緩徐に改善を含む)」「改善」にまとめた。年齢、投与量、日数に関しては平均[中央値](範囲;最小値~最大値)で示した。

結果

1998年から2014年までの計34症例について解析を行った(Table 1)。日本神経学会に学会抄録および論文として報告されたものが14例、日本内科学会の学会抄録および論文が5報告7症例、日本感染症学会もしくは日本化学療法学会での報告が自験例を含め4例であった。症例は男性20例、女性14例。年齢は平均64.7歳[中央値66](範囲36~87)。MNZを投与する機会となった感染症と起病菌は、脳膿瘍12例(35.3%; *Streptococcus*属など口腔内嫌気性菌2例、起病菌記載なし10例)、肝膿瘍6例(17.6%; アメーバ性3例、*Klebsiella*属2例、記載なし1例)、肺膿瘍、後腹膜膿瘍1例ずつ(起病菌記載なし)で、膿瘍全体で20例(58.8%)。ついで*C. difficile*感染症5例(14.7%)、その他の感染症8例、記載がないものが1例であった(Table 2)。基礎疾患(重複含む)は糖尿病5例、悪性腫瘍5例(14.7%; 造血器腫瘍3例、固形癌2例)、肝硬変3例、アルコール多飲2例、自己免疫疾患2例(関節リウマチ、炎症性腸症候群)、その他の疾患7例(腎移植後、ACTH欠損症、胆石胆嚢炎、頸椎症、尿路感染症、中耳炎、副鼻腔炎)、基礎疾患の記載がないものが11例あった。肝膿瘍・肝硬変等の肝疾患合併は計9例(26.5%)であった。

MIEの初発症状(重複含む、n=66)は、構音障害24例(70.6%)、失調21例(61.8%)が多く、次いで歩行障害9例(26.5%)、嘔気8例(23.5%)であった。重篤なものとして意識障害が5例(14.7%)に認められた。診断に至った画像検索はMRI T2強調像19例(55.9%)、FLAIR画像17例(50.0%)、T2強調像と合わせて82.4%)、拡散強調像11例(32.4%)でいずれも異常な高信号域を認めた。1例のみCTでの低吸収

Table 1 Reported cases and patient clinical characteristics.

Conference presentations														
Case no.	Age	Gender	Infection	Predisposing conditions	Major symptoms		Key imaging findings		Administration period (days) § 1	Total dose (g)	Recovery after cessation § 2	Concomitant drug	Year reported	Reference
					Dysarthria	Ataxia	Dentate nucleus	Corpus callosum						
1	65	M	Brain abscess			○			120		Unspecified		1998	3)
2	65	M	Liver abscess		○	○				67	Recovered	Monotherapy	2003	4)
3	51	F	Brain abscess				○	○	56		Irreversible	CAZ, ABPC, VCM	2006	5)
4	87	F	Brain abscess			○	○		28		Slowly recovered	Unspecified	2006	5)
5	50	M	Septic thrombophlebitis			○	○	○	28		Recovered	Unspecified	2006	5)
6	52	M	Brain abscess		○	○	○	○	30	60	Slowly recovered	Unspecified	2006	6)
7	67	M	Liver abscess	Diabetes		○	○		90	135	Recovered	Monotherapy	2009	7)
8	74	F	Septic thrombophlebitis	Crohn's disease	○	○	○				Recovered	Unspecified	2009	8)
9	83	F	Liver abscess	Cholecystolithiasis	○	○	○	○	2	3	5 days	CPFX	2009	9)
10	66	M	Brain abscess	Alcoholism	○	○	○		180	270-360	2 days	CTRX	2009	10)
11	69	M	Liver abscess	Rheumatoid arthritis	○		○		30		14 days	Unspecified	2010	11)
12	39	M	Brain abscess	Sinusitis				○			Recovered	CTRX	2010	12)
13	50	F	Brain abscess			○					Recovered	CTRX	2010	12)
14	69	M	<i>C. difficile</i> infection	Diabetes	○	○	○		63	94.5	Rapidly recovered	Monotherapy	2011	13)
15	83	M	Brain abscess		○		○	○	60	60	14 days	Unspecified	2012	14)
16	48	F	Retroabdominal abscess	Rectal cancer	○		○		35		7 days	LVFX	2013	15)
17	69	F	Brain abscess			○	○		52		7 days	CTRX, VCM	2013	16)
18	63	M	<i>C. difficile</i> infection	Acute leukemia	○	○	○		90	135	Recovered	Monotherapy	2013	17)
19	62	F	Febrile neutropenia	Multiple myeloma	○	○	○		150		Rapidly	Unspecified	2013	17)
20	36	M	Non-infectious	Alcoholism		○	○		210	315-420	6 days	Monotherapy	2013	18)
21	66	F	Foot gangrene	Diabetes	○		○		36	53.5	Recovered	GRNX	2014	19)
22	82	F	Brain abscess	Otitis media	○	○		○	30	45	13 days	Unspecified	2014	20)
23	46	M	Brain abscess	Diabetes	○	○	○		39	78	3 days	CTRX	2014	21)
24	70	M	Lung abscess			○	○		54	81	Recovered	Unspecified	2014	22)
25	81	F	Septic arthritis		○				42	63	Recovered	Unspecified	2014	22)
Research papers														
Case no.	Age	Gender	Infection	Predisposing conditions	Major symptoms		Key imaging findings		Administration period (days)	Total dose (g)	Recovery after cessation	Concomitant drug	Year reported	Reference
					Dysarthria	Ataxia	Dentate nucleus	Corpus callosum						
26	69	M	Liver abscess	Cervical spondylosis	○	○	○		50	75	30 days	Monotherapy	2004	23)
27	54	F	<i>H. pylori</i> infection	Renal transplantation	○	○	○		60	60	7 days	Monotherapy	2004	24)
28	70	F	<i>C. difficile</i> infection	ACTH deficiency	○		○	○	43	64.5	Irreversible	Monotherapy	2011	25)
29	68	M	Liver abscess	Liver cirrhosis	○	○	○		19	28.5	Slowly recovered	IPM/CS	2012	26)
30	62	M	Brain abscess	Liver cirrhosis, diabetes	○		○		84	84	2 days	Monotherapy	2013	27)
31	85	M	<i>C. difficile</i> infection	Urinary tract infection	○		○		60		Slowly recovered	Monotherapy	2013	28)
32	67	F	<i>C. difficile</i> infection	Liver cirrhosis	○		○	○	23		Rapidly recovered	Monotherapy	2013	29)
Our cases														
Case no.	Age	Gender	Infection	Predisposing conditions	Major symptoms		Key imaging findings		Administration period (days)	Total dose (g)	Recovery after cessation	Concomitant drug	Year reported	Reference
					Dysarthria	Ataxia	Dentate nucleus	Corpus callosum						
33	65	M	Spondylitis	Malignant lymphoma	○		○		60	112	2 days	LVFX	2014	our case A
34	66	M	Cholangitis	Lung / pancreatic cancer	○		○	○	14	32	4 days	Monotherapy	2014	our case B

§ 1 Duration of drug administration before symptoms appeared

§ 2 'Recovered' indicates that recovery occurred but the rate of recovery was unspecified.

Abbreviations: ABPC, ampicillin; CAZ, ceftazidime; CPFX, ciprofloxacin; CTRX, ceftriaxone; IPM/CS, imipenem cilastatin; GRNX, garenoxacin; LVFX, levofloxacin; VCM, vancomycin

Table 2 Summary of cases, symptoms, imaging findings, and clinical courses.

Gender [no. of cases]	Male	20	Recovery after the cessation [no. of cases]	30 days	1	
	Female	14		10-14 days	3	
	Total	34		5-9 days	5	
Age year old (n = 34)	Median	66	Key imaging type [n. (%)]	Within 4 days	5	
	Max	87		Rapidly recovered	3	
	Min	36		Slowly recovered	4	
	Mean	64.7		Recovered ¶3	8	
				Irreversible	2	
		Not shown	3			
		Total	34			
Infections [no. of cases]	Brain abscess	12	Location of key findings [n. (%)]	Dentate nucleus	28 (82.4)	
	Liver abscess	6		Cerebellar peduncle	1 (2.9)	
	Other abscesses	2		Cerebellum	1 (2.9)	
	<i>Clostridium difficile</i> infection	5		Splenium of corpus callosum	10 (29.4)	
	Diabetic foot gangrene	2		Corpus callosum	2 (5.9)	
	Miscellaneous	6		Genus of corpus callosum	1 (2.9)	
	Not shown	1		Red nucleus of midbrain	2 (5.9)	
	Total	34		Midbrain	1 (2.9)	
Predisposing condition [no. of cases] ¶1	Diabetes	5	Midbrain tegmentum	1 (2.9)		
	Hematologic malignancy	3	Tegmentum of pons	3 (8.8)		
	Liver cirrhosis	3	Cerebral white matter	3 (8.8)		
	Solid organ cancer	2	Paraventricular lesion	3 (8.8)		
	Alcoholism	2	Dorsal medulla oblongata	1 (2.9)		
	Rheumatoid arthritis	1	Thalamus	1 (2.9)		
	Inflammatory bowel disease	1	Hypothalamus	1 (2.9)		
	Renal transplantation	1	Inferior colliculus	1 (2.9)		
	Miscellaneous	6	Dorsal brain stem	1 (2.9)		
	Not shown	11	Total	61		
Total	35	Laterality of imaging findings [no. of cases]	Bilateral	32		
Initial symptoms [n. (%)]	Dysarthria		24 (70.6)	Hemilateral	1	
	Ataxia		21 (61.8)	Not shown	28	
	Gait disorder		9 (26.5)	Total	61	
	Nausea		8 (23.5)	Days to onset (n = 30)	Median	51
	Consciousness disturbance		5 (14.7)		Max	210
	Dizziness		2 (5.9)		Min	2
	Involuntary movement	1 (2.9)	Mean		61.3	
Convulsion	1 (2.9)					
Total	71	Total dose to on- set (g) (n = 21)	Median	67		
Days to onset (n = 30)	Max		210	Max ¶2	367.5	
	Min		2	Min	3	
	Mean		61.3	Mean	95.9	

¶1 Overlapping was seen in 1 case

¶2 An average of 315 and 420 g

¶3 Recovered but the rate of recovery was unspecified.

域を根拠に診断された(症例 1)。病変の部位 (n=61, 重複含む) は, 小脳歯状核 28 例 (82.4%), 脳梁膨大部 10 例 (29.4%) が最も多く, 次いで中脳 (赤核を中心に 4 例), 橋背側, 大脳白質, 脳室周囲が各 3 例であった。33 部位について左右差の記載があり, 32 部位が両側性で, 片側性病変は症例 21 の脳梁病変のみであった。症状出現までの MNZ 投与期間は平均 61.3 日 [中央値 51] (範囲 2~210), 総投与量は 95.9g [中央値 67.0] (範囲 3.0~367.5) であった。併用薬は 12 例が MNZ の単剤投与, 11 例が他剤との併用療法, 11 例の併用薬は不明であった (Table 1)。投与中止後には, 遷延性意識障害が残存した症例 3, 28 を除いた 32 例で症状が改善に向かった。投与中止から症状改善までの日数は様々であるが, 日数の記載があるもの (n=14) では改善まで平均 8.5 日 [中央値 6.5] (範囲 2~30 日), 具体的な日数の記載がないもの (n=17) では, 速やかに改善 3 例, 徐々に改善 4 例, 改善はしたが時間経過の記載なし 10 例であった (Table 2)。フォローの MRI は 21 症例で撮像されており, 症例 28 以外では画像上も改善が認められた。改善までの期間 (n=17) は 5 例が 2 週間までに, 15 例が 1 カ月までに異常信号の消失が確認された。

考 察

メトロニダゾール (MNZ) は嫌気性菌および原虫に対する強い抗菌活性のため広い臨床適応が期待される。本邦でも注射剤の上市により内服による治療が困難な症例にも投与が可能になった。メトロニダゾール誘発性脳症 (MIE) は稀な副作用であり, 疑わないと診断に至ることが難しい。今回, 調査した国内発症例の多くが個々の症例の学会報告で, 施設間での症例の集積が困難だったものと思われる。34 例中 28 例が 2007 年以降の報告であり, 適応症の拡大に従って MNZ の認知が広がり, 今後使用例の増加とともに MIE が経験される機会も増加するものと予想される。日本神経学会での学会報告が多いのは, 発症後に併診された神経内科で診断される機会が多いためと推測され, 主治医や感染症内科医がより MIE に注意を払う必要がある。海外でも症例の蓄積は少なく, 日本人 3 例 (本調査での症例 9, 26, 27) を含む 64 例を解析した報告では, 平均年齢 53.4 歳, 発症までの MNZ の投与期間は中央値 54 日, 投与量は平均 93.4g であった。75% が小脳失調を認め, 3% の症例に不可逆性の症状を残したとしている³⁰⁾。Patel らは日本人 1 例を含む 11 例を文献的に解析し, MNZ の総投与量 25~1.080g で発症し, 失語と失調が主症状で, 1 例を除く全例で小脳病変を認めたこと, MNZ 中止後 3~7 日で症状の改善を認めたが MRI での異常所見は臨床症状に遅れて改善することを報告している³¹⁾。我々の調

査結果も高齢者に多く, 小脳病変が多く, MNZ 中止により比較的早期に改善するが頭部 MRI 像は臨床症状に遅れて改善することが示された。

MIE の発症機序として 1970 年代には動物への大量投与モデルをもとに, プルキンエ細胞の障害 (Scharer ら, 1972 年), RNA に結合することでタンパク合成阻害を起こすとする説³²⁾が立てられ, その病理組織がウエルニッケ脳症に類似しているとされていた。しかし, 実症例ではビタミン B1 の低下は認めなかった²³⁾, ビタミン B1 を補充しても改善しなかったとする報告があり⁴⁾, また MIE とウエルニッケ脳症では画像所見が異なるなど²⁵⁾, 前出の説を積極的に支持する論文は少ない。他の機序として, 1 例報告ではあるが MR スペクトスコピー (Magnetic Resonance Spectroscopy) と髄液の乳酸値上昇からミトコンドリアの好気呼吸の機能障害が原因とする説がある³³⁾。MRI T2 強調像からは病態として脱髄を伴わない可逆性の神経細胞浮腫が疑われ³⁴⁾, また MRI 拡散強調像の解析では部位, 時間経過により血管原性浮腫と細胞傷害性浮腫どちらの像もとることが報告されている³⁵⁾。小脳歯状核は運動前野, 運動野からの信号を受け小脳機能全体を調整する核であること, また虚血や代謝性変化に影響を受けやすいため²³⁾²⁴⁾, 最も症状や画像所見が出やすいものと思われる。MNZ は中枢神経系への移行性が高い薬剤であり, 30~60% が肝で代謝されるが, 肝性脳症がある場合には半減期 6~8 時間が 3 倍に伸び, MIE の発症リスクが上がるとされる³⁶⁾。血液, 髄液中の MNZ 濃度を測定することでリスク評価が行える可能性はあるが³³⁾, ルーチンでの測定方法が確立しておらず臨床現場での測定は困難である。今回の調査では肝硬変や肝膿瘍などの肝疾患が 9 例, 糖尿病・アルコール多飲など代謝障害が 7 例, 悪性腫瘍合併が 5 例あった。これら基礎疾患のある患者で MNZ の代謝低下が起こり, 代謝異常の影響を受けやすい小脳歯状核に乳酸蓄積等による可逆性の浮腫性病変が起こることで構音障害・失調を呈するのではないかと推測される。

重篤な症状として不可逆性の意識障害が 2 例 (症例 3, 28) にみられ, 前者は脳膿瘍に対する投与であった。脳膿瘍は MNZ の適応の一つであるが, 添付文書上「脳, 脊髄に器質的疾患のある患者(脳膿瘍を除く)」(フラジール; 塩野義製薬, 2013 年 2 月改訂) への投与は禁忌とされている。同薬のインタビューフォームでは, 脳, 脊髄に器質的疾患のある患者に中枢神経系副作用があるとした上で, 脳膿瘍には MNZ による治療の必要性が高いと説明されており, もともと脳膿瘍では MIE の発症リスクが高いことを再認識する必要がある。脳膿瘍 66 例に対するセフォタキシムと MNZ

併用の効果と副作用を示した報告では、34例に何らかの副作用が出現しているがMIEは出現していない³⁷⁾。今回の調査では12例が他剤との併用療法で、5症例がセフトリアキソン、4症例がキノロン系抗菌薬との併用であったが、特定の抗菌薬の併用とMIE発症リスクの関係は判明しなかった。またMIEで白質病変を伴う場合には不可逆性になる可能性が示唆されており特に留意が必要と思われる²⁵⁾。

一般的にMIEは投与期間と総投与量が発症リスクになるとされている。症例9はMNZ投与2日間(計3g)で発症し、低体重が原因と推論されている⁹⁾。症例20は患者が自己判断でMNZを210日間内服した特異なケースだが、アメーバ肝膿瘍(症例2, 7)、起因菌の記載のなかった細菌性脳膿瘍(症例1, 3, 10)の症例では標準とされる治療期間よりも長期に投与されている。いずれも画像の改善には長期間かかる感染症であり、感染症の専門医が介入することで治療の短期化とMIEの発症が防止できる可能性がある。同様に症例14, 28の2例は難治性*C. difficile*感染症に対してMNZが長期投与された。今後、*C. difficile*感染症に対する新規治療法の開発と、抗菌薬の適正使用による発症予防が期待される。

今回、我々は自験例を含むメトロニダゾール誘発性脳症の国内報告34例を文献的に考察した。失調・構音障害が主症状であり、頭部MRIでの小脳歯状核もしくは脳梁膨大部病変が特徴的であること、症状を早期に発見し早期に投与中止することが症状改善につながると考えられた。肝障害、代謝異常の合併例、脳膿瘍に対する治療ではより慎重な投与が求められる。本調査の限界として学会抄録から取得した症例が多く、症例の詳細が十分に得られなかったことが挙げられる。稀な副作用のために症例蓄積が少なかったが、適応拡大により今後MIEの発症増加が予測されることから、メトロニダゾールの安全な使用の一助になると考え報告を行った。

謝辞：独立行政法人国立病院機構横浜医療センター神経内科岡本光生先生、横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科岸田日帯先生には多くの示唆を頂いた。この場をもって感謝申し上げます。

利益相反自己申告：共著者森雅亮はアツヴィ合同会社、MSD株式会社、アステラス製薬株式会社、ファイザー株式会社より講演料を受けている。

文 献

1) Salvatore M, Meyers BR : Metronidazole. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (7th ed). Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania, 2010 ; p. 419—26.

- 2) 原 弘士, 岡 秀昭 : Metronidazole 膿瘍の経直腸投与が奏功した *Clostridium difficile* 関連下痢症の1例. 日化療会誌 2010 ; 58 : 125—7.
- 3) 室井亜貴子, 柴野 健, 吉田ユキ絵, 尾形雅宏, 杉浦嘉泰, 中原登志樹, 他 : Metronidazole induced encephalopathy の1例. 臨床神経学 1998 ; 38 : 1088.
- 4) 寺田達弘, 中山英己, 酒井直樹 : MRIにて第4脳室周囲に高信号を示したメトロニダゾールによる失調症の1例. 臨床神経学 2003 ; 32 : 230.
- 5) 高橋知子, 塩尻俊明, 瀬戸洋平, 橋本尚武, 岩本逸夫, 松永高志, 他 : 脳膿瘍治療中にメトロニダゾール脳症を来した3症例. 日本内科学会関東地方会 536回 演題 32. 2006.
- 6) 神谷雄己, 稲富雄一郎, 河口幸恵, 永沼雅基, 本田省二, 津留俊臣, 他 : メトロニダゾールによる薬剤性神経障害. 臨床神経学 2006 ; 46 : 449.
- 7) 安藤真矢, 上野祐司, 舟辺さやか, 久保紳一郎, 服部信孝 : メトロニダゾールによる脳症, 多発神経障害を呈した67歳男性例. 臨床神経学 2009 ; 49 : 603.
- 8) 中島好一, 長郷国彦, 西浦義博, 福島直美, 福田浩敏 : クロウン病治療中に発症した脳症の一例. 臨床神経学 2009 ; 49 : 310.
- 9) 黒上朝子, 神谷 亨 : 少量のメトロニダゾール投与後に小脳毒性をきたしたと考えられた一例. 感染症誌 2009 ; 83 : 757.
- 10) 長谷聡一郎, 菊池陽一, 鶴飼知高, 永田洋士, 大内恵理, 伊藤憲佐, 他 : メトロニダゾール(フラジール)脳症の1例. NEUROINFECTION 2009 ; 14 : 150.
- 11) 齋藤 司, 二村麻美, 高階 隼, 遠藤寿子, 澤田 潤, 片山隆行, 他 : メトロニダゾール脳症の1例. 臨床神経学 2010 ; 50 : 602.
- 12) 小林祐介, 森 信人, 西川敦子, 小芝 泰, 藤竹純子, 林 理之, 他 : 脳膿瘍治療後に脳梁病変を合併した2例. 臨床神経学 2010 ; 50 : 183.
- 13) 三浦俊介, 清水秀文, 山下未来, 堀江美正, 溝尾 朗, 山田滋雄, 他 : メトロニダゾールにより小脳失調・意識障害を呈した1例. 日本内科学会第578回関東地方会 演題 134. 2011.
- 14) 匂坂尚史, 藤岡哲平, 吉田智子, 小栗卓也, 植木美乃, 小鹿幸生 : 可逆性脳梁膨大部病変を伴った脳症の2例. 臨床神経学 2012 ; 52 : 610.
- 15) 小松寄陽, 保阪由美子, 田村久美, 保科斉生, 清水昭宏, 佐藤文哉, 他 : 後腹膜膿瘍の治療中にメトロニダゾール脳症を発症した1例. 日本内科学会第602回関東地方会 演題 33. 2013.
- 16) 吉倉延亮, 木村暁夫, 原田斉子, 香村彰宏, 林祐一, 犬塚 貴 : 脳膿瘍の加療中に体幹失調を来したメトロニダゾール脳症の1例. 臨床神経学 2013 ; 53 : 769.
- 17) 新井憲俊, 谷村 聡, 平井理泉, 蓮尾金博, 竹内壯介 : 特徴的なMRI所見が診断に有用であったメトロニダゾール脳症の2例. 臨床神経学 2013 ; 53 : 255.
- 18) 菊池航紀, 松田知倫, 増井伸高, 旗本恵介 : メ

- トロニダゾール脳症の 1 例. 日本救急医学会雑誌 2013 ; 24 : 694.
- 19) 佐野史弥, 梁正 淵, 森谷祐介, 湯浅直樹, 大貫知英, 吉井文均, 他 : メトロニダゾール脳症の 66 歳女性例. 第 608 回日本内科学会関東地方会 演題 12. 2014.
 - 20) 山手康司, 神澤朋子, 井川正道, 松永晶子, 山村 修, 濱野忠則 : メトロニダゾール脳症を来した脳膿瘍の 1 例. 臨床神経学 2014 ; 54 : 269.
 - 21) 小塩和人, 佐野雅彦, 黒部健太郎, 吉田 緑, 福岡麻美 : 脳膿瘍治療中にメトロニダゾール脳症をきたした 1 例. 日化療会誌 2014 ; 62 (suppl. A) : 408.
 - 22) 木島 啓, 小澤秀樹, 柳 秀高, 小松昌道, 篠田拓真, 伊藤正仁, 他 : メトロニダゾール脳症の 2 例. 第 72 回神奈川県感染症医学会 演題 2. 2014.
 - 23) 高瀬敬一郎, 三田 洋, 大田純夫, 由村健夫 : アメーバ赤痢に対するメトロニダゾール投与で小脳失調, 脳幹障害, 末梢神経障害を呈した 1 例. 臨床神経学 2004 ; 44 : 493.
 - 24) Ito H, Maruyama M, Ogura N, Fujioka T, Iwasaki Y, Aikawa A, *et al.* : Reversible cerebellar lesions induced by metronidazole therapy for helicobacter pylori. J Neuroimaging 2004 ; 14 : 369—71.
 - 25) 大内慶太, 石井悠子, 大門康寿, 渡邊由佳, 竹川英宏, 平田幸一 : 意識障害と画像所見が遷延し改善が見られなかったメトロニダゾール脳症の 1 例. 日本薬物脳波学会雑誌 2012 ; 13 : 43—8.
 - 26) Yamamoto T, Abe K, Anjiki H, Ishii T, Kuyama Y : Metronidazole-Induced Neurotoxicity Developed in Liver Cirrhosis. J Clin Med Res 2012 ; 4 : 295—8.
 - 27) 齋藤清貴, 米山 匠, 古賀治幸, 田中 隆, 横上聖貴, 小玉隆男, 他 : 脳膿瘍治療中にメトロニダゾール脳症をきたした 1 例. 脳神経外科速報 2013 ; 23 : 82—8.
 - 28) 佐藤志帆, 栗原紀子, 佐藤明弘, 高橋広喜, 高橋昭喜 : メトロニダゾール脳症の 1 例. 臨床放射線 2013 ; 58 : 1369—73.
 - 29) Higashi M, Irioka T, Matsumoto T, Mizusawa H : Metronidazole-induced Encephalopathy. Internal Medicine 2013 ; 52 : 843—4.
 - 30) Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, Kamiya T : Metronidazole-induced central nervous system toxicity : a systematic review. Clin Neuropharmacol 2011 ; 34 : 241—7.
 - 31) Patel K, Green-Hopkins I, Lu S, Tunkel AR : Cerebellar ataxia following prolonged use of metronidazole : case report and literature review. Int J Infect Dis 2008 ; 12 : e111—4.
 - 32) Bradley WG, Karlsson IJ, Rassol CG : Metronidazole neuropathy. Br Med J 1977 ; 2 : 610—1.
 - 33) Cecil KM, Halsted MJ, Schapiro M, Dinopoulos A, Jones BV : Reversible MR imaging and MR spectroscopy abnormalities in association with metronidazole therapy. J Comput Assist Tomogr 2002 ; 26 : 948—51.
 - 34) Ahmed A, Loes DJ, Bressler EL : Reversible magnetic resonance imaging findings in metronidazole-induced encephalopathy. Neurology 1995 ; 45 : 588—9.
 - 35) Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH : MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy : lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. Am J Neuroradiol 2007 ; 28 : 1652—8.
 - 36) Cheong HC, Jeong TG, Cho YB, Yang BJ, Kim TH, Kim HC, *et al.* : Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with liver cirrhosis. Korean J Hepatol 2011 ; 17 : 157—60.
 - 37) Jansson AK, Enblad P, Sjölin J : Efficacy and safety of cefotaxime in combination with metronidazole for empirical treatment of brain abscess in clinical practice : a retrospective study of 66 consecutive cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004 ; 23 : 7—14.

Clinical Characteristics of Metronidazole-induced Encephalopathy : A Report of Two Cases and a Review of 32 Japanese Cases in the Literature

Hideaki KATO, Hiroko SOSA, Masaaki MORI & Takeshi KANEKO
Department of Infection Control, Yokohama City University Medical Center

Metronidazole is an antibiotic classically used against most anaerobic bacteria and protozoa. Because an intravenous form of metronidazole has recently entered the market, the use of this antibiotic is attracting renewed interest in many clinical settings in Japan. However, neurotoxicity is a major adverse event: in the central nervous system metronidazole-induced encephalopathy is a rare but serious condition. We performed a literature review of 34 cases including 2 of our cases, 25 from domestic conference abstracts, and 7 cases presented in full research papers. The mean patient age was 64.7 years. The conditions most commonly treated with metronidazole were brain abscess (35.3%), liver abscess (17.6%), and *Clostridium difficile* infection (14.7%). The most common predisposing conditions were liver dysfunction (26.5%), diabetes and other metabolic disorders (20.6%), and hematologic or solid organ malignancy (14.7%). The mean period of administration before the onset of encephalopathy symptoms was 61.3 days, and the mean total dose was 95.9g. The initial chief complaints were dysarthria (in 70.6% of the cases) and ataxia (61.8%); 82.4% of the cases were diagnosed on the basis of MRI (T2-weighted or FLAIR imaging). The key imaging finding was high intensity in the dentate nucleus bilaterally (82.4%). Stopping the metronidazole led to symptom remission within 8.5 days, but the MRI changes remained longer than the clinical symptoms. Two patients (6.0%) developed irreversible disturbance of consciousness. Although the mechanisms of this type of encephalopathy have not yet been elucidated, localized nerve-cell edema is likely caused by decreased metronidazole metabolism associated with liver and metabolic dysfunction. Careful observation for neurologic signs should be conducted during the treatment of brain abscesses associated with metronidazole administration, because patients with brain abscesses are naturally at high risk of metronidazole-induced encephalopathy.