

# メトロニダゾール脳症

市立福知山市民病院 総合内科 五島 裕庸  
監修 総合内科 北村 友一

分野：感染症・神経  
領域：診断・治療

# 症例

【背景】 未治療の糖尿病、アルコール多飲歴のある53歳男性

【主訴】 発熱、左前頸部～左肩の疼痛

【現病歴】 当院受診11日前に左鎖骨部に疼痛が出現。10日前から39度台の発熱あり。8日前に近医を受診。左肩から左頸部にかけて発赤があり、採血でWBC14,100/ $\mu$ L、 $\gamma$ -GTP 1,052 IU/L、CRP 34mg/dLと炎症反応高値、肝機能障害を認めた。アルコール性肝障害及び肩関節の偽痛風、或いは蜂窩織炎の可能性が疑われCTR<sub>X</sub> 1gの点滴を行い、セフカペンピボキシルが処方された。しかし、症状の改善が乏しいため当院紹介受診となった。

# 症例

【ROS】陽性：頸部から肩の疼痛、発熱

陰性：悪寒戦慄、頭痛、咽頭痛、咳嗽、喀痰、胸痛  
背部痛、腹痛、下痢、膀胱刺激症状

【既往歴】アルコール性肝障害(20年前)、2型糖尿病(未治療)

【内服薬】なし

【生活歴】喫煙：なし、飲酒：ビール1000-1500mL/日

奥様と二人暮らし。仕事：寮の管理人

違法薬物使用歴なし

【アレルギー】なし

# 入院時現症

vital : BT 36.3°C, BP 133/87mmHg, HR81/min,  
SpO2 98%(ra), RR 12/min

身長 : 171.4cm, 体重 : 67.4kg, BMI : 23.0kg/m<sup>2</sup>

意識レベル : E4V5M6

眼瞼結膜 : 蒼白なし、眼球結膜 : 黄染なし

頸静脈怒張 : なし、頸部リンパ節 : 触知せず

頸部 : **左胸鎖関節に腫脹あり、熱感・発赤・圧痛あり。**  
右頸部に擦過創あり。

肺 : 清、no wheeze, no crackles

心 : 整、no murmur

腹部 : 平坦、軟、自発痛なし、圧痛なし

四肢 : 浮腫なし、左肩に腫脹・熱感・他動時痛なし

# 検査結果

【血算】 WBC 9,240/uL(Neut 83.2%), Hb 13.2g/dL,  
MCV 85.2fl, Plt 15.3万/uL

【生化学】 Na 132mEq/L, K 3.6mEq/L, Cl 99mEq/L,  
BUN 11mg/dL, Cre 0.41mg/dL, T-Bil 0.6 mg/dL,  
AST 64IU/L, ALT 110UI/L, ALP 755 IU/L,  
γGTP 664 IU/L, TP 6.8 g/dL, Alb 2.7g/dL  
血糖 335mg/dL, HbA1c 12.5%, CRP 5.35mg/dL

【胸部造影CT】 左胸鎖関節を中心に頸部から胸膜下腔にかけて  
エアーを伴う膿瘍形成あり。左少量胸水あり。

【胸部MRI】 骨髓炎合併を示唆する骨髓信号の低下あり

# まとめると

未治療の糖尿病がありアルコール多飲歴のため慢性肝障害のある53歳男性が、10日ほど前から続く左肩から頸部にかけての疼痛および発熱のため来院。各種検査の結果から、**骨髄炎を合併した化膿性左胸鎖関節膿瘍**と診断。

起因菌が不明のため、**CTRX+Metronidazole(以下MNZ)**で治療を開始することとし、インスリンを用いて血糖コントロールを行うこととした。

# 入院後の経過(1)

- day 1 : CTRX 2g q24h + MNZ 1.5g/day p.o開始
- day 2 : 膿瘍に対してドレナージチューブ留置
- day 5 : 排液なくドレナージチューブ抜去
- day 7 : 膿瘍の培養からMSSAが同定。  
CEZ 2g q8h + MNZ 1.5g/day p.oに変更  
血培は前医でCTRX投与されており陰性。
- day33 : 骨髓炎の改善が乏しく、搔爬洗淨術施行
- day54 : 朝食後に全身性强直間代性痙攣あり  
その後意識レベル低下

# 入院後の経過(2)

セルシンivし、アレビアチン500mg div施行した所、徐々にレベルは改善した。痙攣の原因検索目的で採血、動脈血液ガス、頭部CT、頭部MRIを施行したが、乳酸が高値であること、以前からある肝機能障害以外は特記すべき所見は認めず。脳波も行ったが、 $\alpha$ 波を不均一に認め、全般的に鋭波、徐波が出現。

以上の経過から、除外診断にはなるがメトロニダゾール脳症による痙攣の可能性を考えた。

# clinical question

- ・ メトロニダゾール脳症はどのようなものか？
- ・ 治療はどうするのか？
- ・ 予後は？

# メトロニダゾール脳症

(Metronidazole-Induced Encephalopathy : MIE)

MNZ投与によるほぼ可逆性の中樞神経障害のこと

症状：小脳失調(75%)、意識障害(33%)、痙攣(13%) など

Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review.  
Clin Neuropharmacol. 2011;34(6):241–247.

# MNZの副作用

- 一般的な副作用は嘔気、頭痛、味覚異常、食思不振など
- 末梢神経障害も比較的よくみられる。

Reversible cerebellar syndrome caused by metronidazole.  
Can Med Assoc J. 2009;181(9):611–613.

- 中枢神経障害：小脳失調、歩行障害、痙攣、視力障害、耳毒性、精神状態の変化など。

Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review.  
Clin Neuropharmacol. 2011;34(6):241–247.

# MIEとは

- MIEの発症率は不明だが、近年報告が増えている。

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.

感染症学雑誌 2015;89: 559-66

- 発症機序は不明だが、これまでの実験では下記のメカニズムが想定されている。

○メトロニダゾールまたはその代謝産物がニューロンのRNAと選択的に結合し、タンパク合成を抑制することによって軸索の変性が生じる

○中枢神経系において、メトロニダゾールの代謝中間産物によってGABAの変性やフリーラジカルによる神経組織の損傷が生じる

Generation of nitro radical anions of some 5-nitrofurans, 2- and 5-nitroimidazoles by norepinephrine, dopamine, and serotonin. A possible mechanism for neurotoxicity caused by nitroheterocyclic drugs.

J Biol Chem. 1987;262(24):11731-11736.

# MNZの投与量

- ・ MNZの総投与量が多いとMIEを起こしやすいと考えられている。

Cerebellar ataxia following prolonged use of metronidazole: case report and literature review.

Int J Infect Dis. 2008;12(6):e111-e114.

- ・ MIEを発症するまでの平均投与量は93.4g。
- ・ 総投与量が少なくても発症することがあり、26%はMNZ内服後1週間以内に、11%は3日以内に発症。

Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review.

Clin Neuropharmacol. 2011;34(6):241–247.

# MIEの画像

- ・ 頭部MRIのT2強調画像やFLAIRで、小脳歯状核や脳梁膨大部に両側対称性の高信号を認めることが多い。
- ・ 画像所見は症状の改善とともに完全に消失することが多いが、一部画像が残存することもある。

Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review.

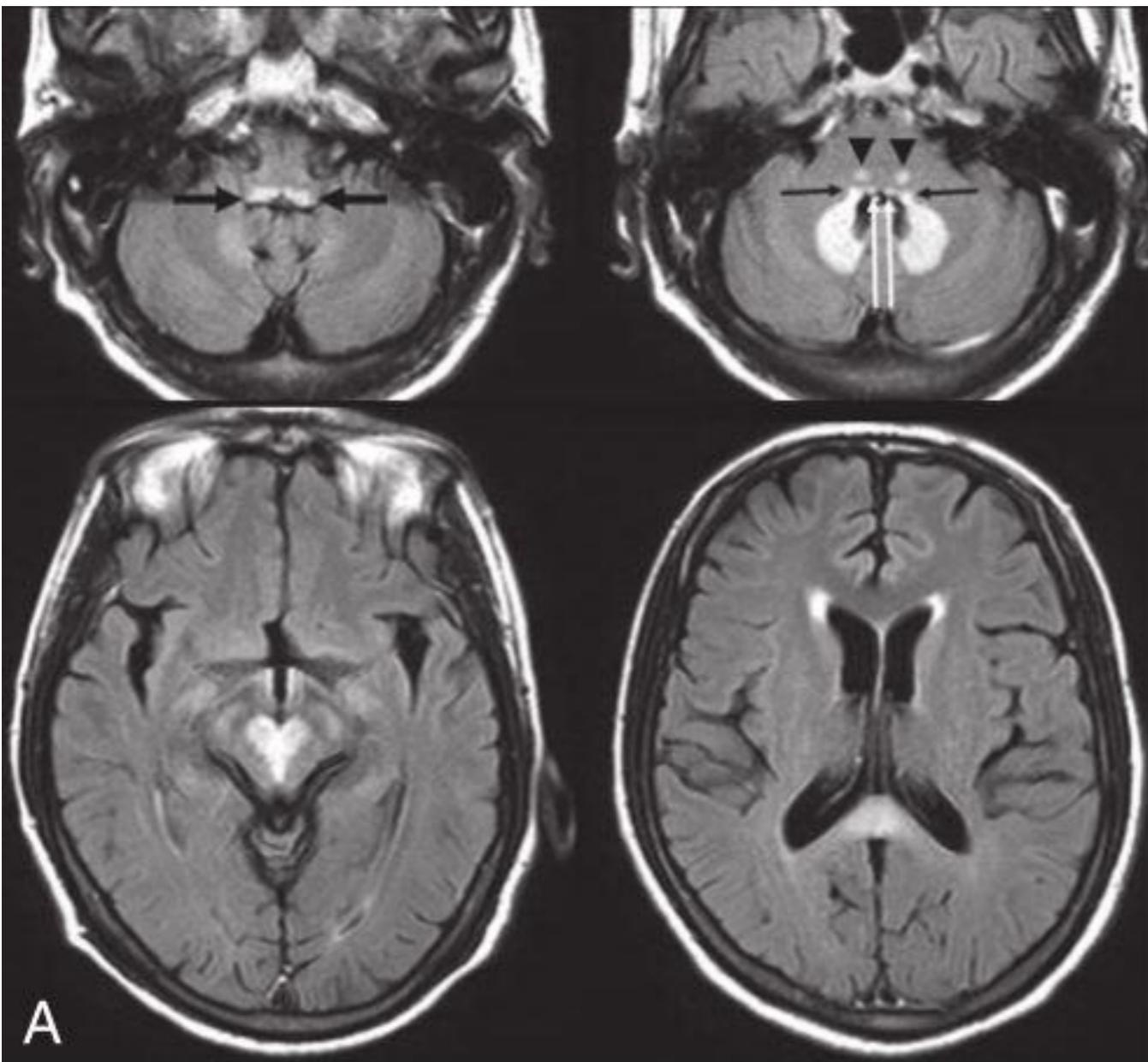
Clin Neuropharmacol. 2011;34(6):241–247.

TABLE 2. Lesion Distribution on Imaging

Lesions	Cerebellar Dysfunction (n = 43), n (%)	Altered Mental Status (n = 9), n (%)
Cerebellum	40 (93)	9 (100)
Dentate nuclei	34 (81)	6 (67)
Cerebellar deep gray matter nuclei	1 (2)	1 (11)
Cerebellar peduncles	1 (2)	1 (11)
Cerebellar hemispheres surrounding the fourth ventricle	1 (2)	1 (11)
Posterior margin of the fourth ventricle in cerebellar parenchyma	1 (2)	
Below, behind, and lateral to the fourth ventricle	1 (2)	1 (11)
Periaqueductal region	1 (2)	1 (11)
Corpus Callosum	15 (36)	3 (33)
Midbrain	17 (40)	2 (22)
Inferior colliculus	7 (17)	
Tectum	5 (12)	
Tegmentum	5 (12)	1 (11)
Red nucleus	4 (10)	1 (11)
Substantia nigra	2 (5)	1 (11)
Pons	14 (33)	3 (33)
Vestibular nucleus	6 (14)	1 (11)
Superior olivary nucleus	6 (14)	1 (11)
Abducens nucleus	4 (10)	1 (11)
Dorsal pons	4 (10)	1 (11)
Medulla	11 (26)	3 (33)
Dorsal medulla	5 (12)	1 (11)
Lower medulla	1 (2)	
Inferior olivary nuclei	3 (7)	
Basal Ganglia	2 (5)	1 (11)
Putamen	1 (2)	
Caudate	1 (2)	
Globus pallidus	1 (2)	
Inferior basal ganglia lateral to the hypothalamus	1 (2)	1 (11)
Thalami	1 (2)	
Cerebral White Matter	6 (14)	5 (56)
Subcortical white matter	3 (7)	4 (44)
Trigone periventricular white matter	1 (2)	
Anterior commissure	1 (2)	
Centrum semiovale	1 (2)	1 (11)

Detail concerning "the bulbar region" mentioned by Hammami et al was missing and was not included in the table.

# MIEの画像

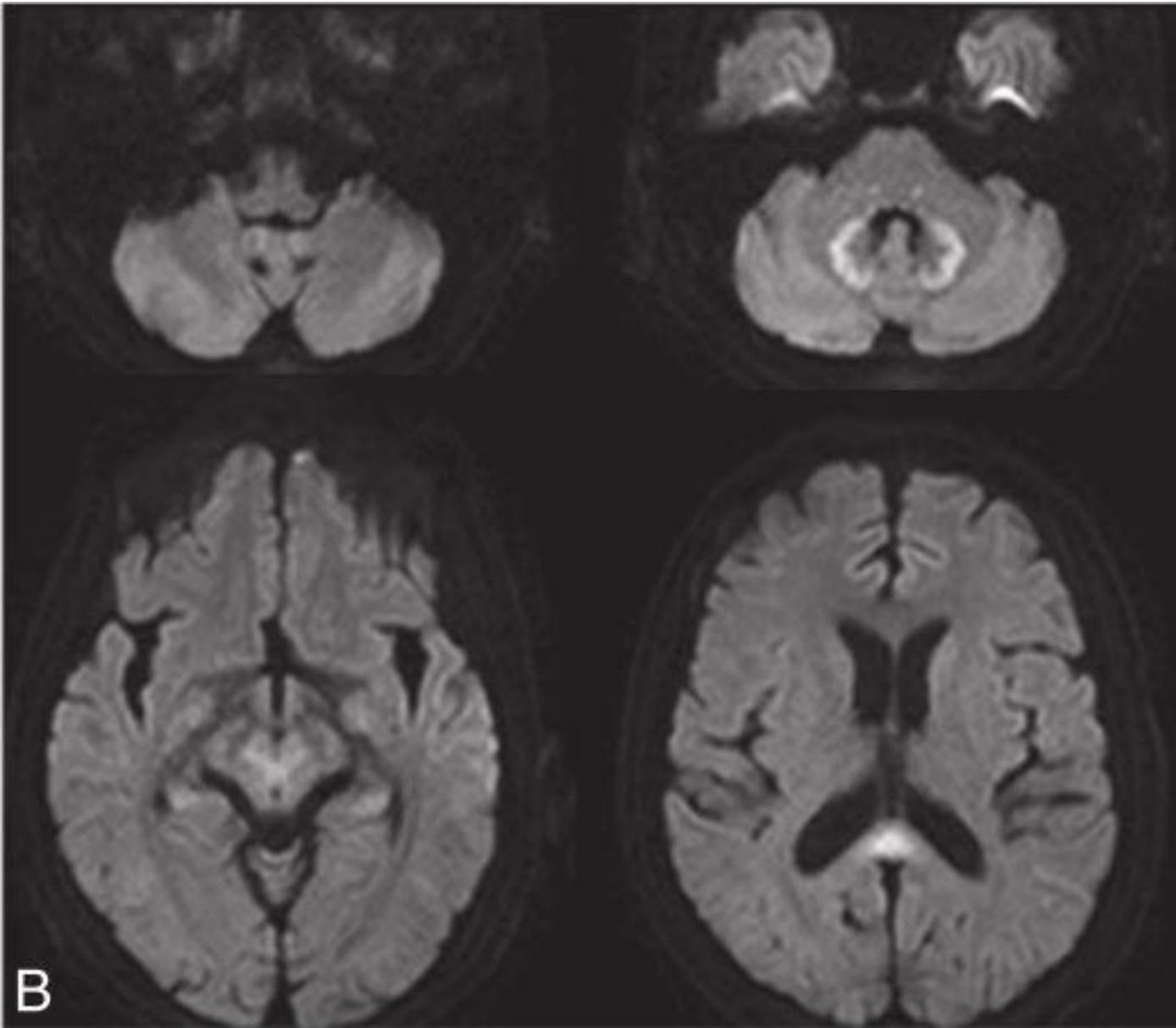


AxialのFLAIR画像では、延髄背側(黒の太い矢印)、前庭部(黒の細い矢印)において両側性かつ対称性の高信号域を認める。また、外転神経核(白い矢印)、橋背側の上オリーブ核の外側部(▼印)、小脳の歯状核、中脳の赤核、脳梁膨大部に巣状の高信号域を認める。

MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings.

AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28(9):1652-1658.

# MIEの画像



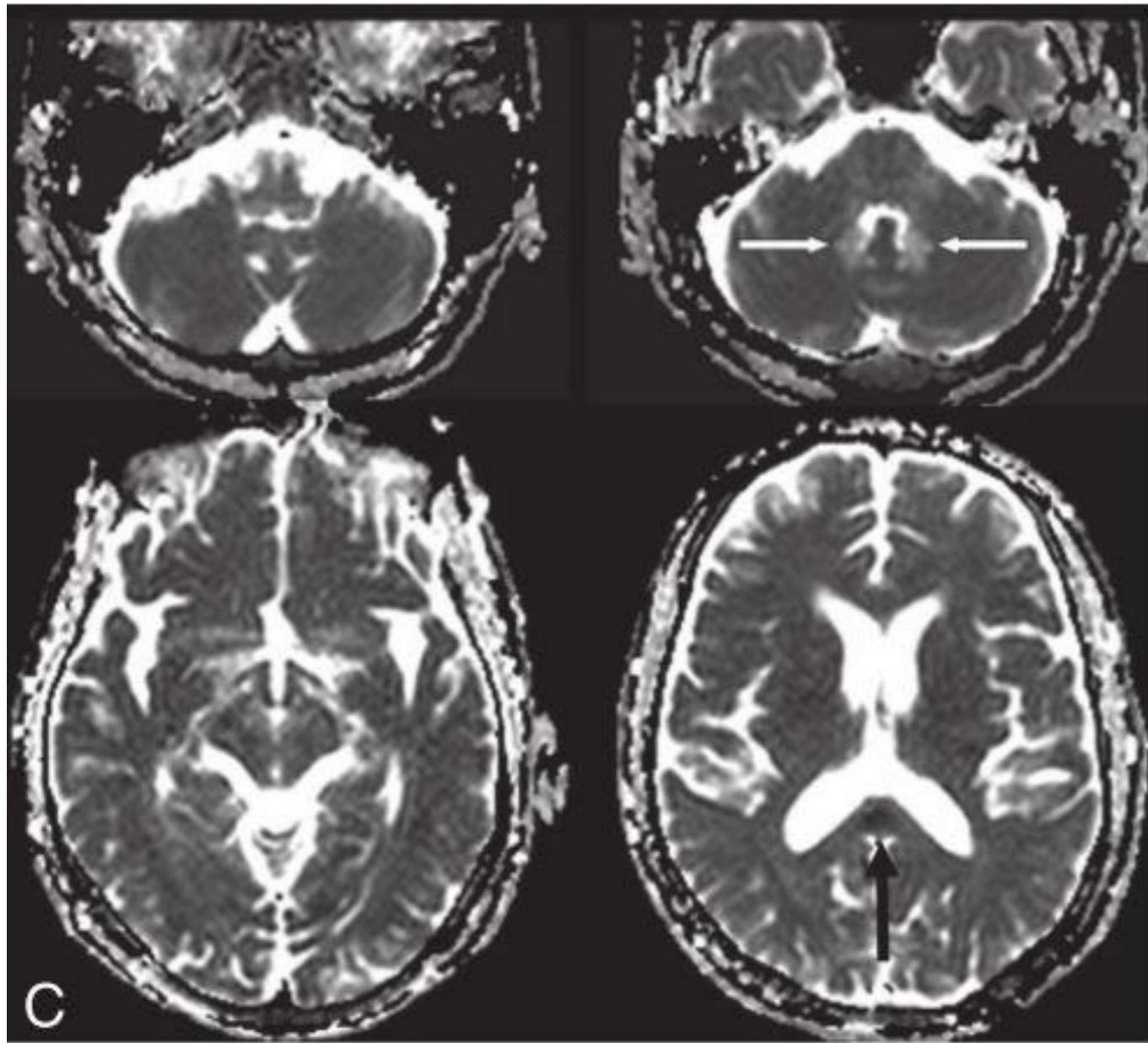
DWIでは、小脳歯状核の末梢部および脳梁膨大部の中央で高信号域を認める。

橋の低部および中脳の被蓋はわずかに高信号であり、延髄背側および歯状核の中央部の障害は、DWIでは等信号である。

MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings.

AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28(9):1652-1658.

# MIEの画像



ADC mapでは、脳梁膨大部では巣状にlow(黒の矢印)、歯状核(白の矢印)ではほとんどの領域でhighとなっている。

MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings.

AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28(9):1652-1658.

# MIEの治療

- ・ 治療はMNZの中止。中止後に症状は改善し、3-7日後に症状が改善する。

Cerebellar ataxia following prolonged use of metronidazole: case report and literature review.

Int J Infect Dis. 2008;12(6):e111-e114.

- ・ ジアゼパムは、イヌの研究では支持療法単独と比較して症状回復までの時間を短縮させることが分かっているが、ヒトにおける報告は今のところない。

Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review.

Clin Neuropharmacol. 2011;34(6):241-247.

# MIEの予後

- ・多くのケース(94%)では、MNZを中止するだけで症状が改善。

Cerebellar ataxia following prolonged use of metronidazole: case report and literature review.

Int J Infect Dis. 2008;12(6):e111-e114.

- ・不可逆性の脳症をきたした例も報告されている。

Irreversible encephalopathy after treatment with high-dose intravenous metronidazole.

Clin Ther. 2010;32(1):60-64.

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.

# MIEと肝障害

- ・ MNZは30-60%が肝臓で代謝される。

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials.  
Clin Pharmacokinet. 1999;36(5):353-373.

- ・ MNZの半減期は6-8時間だが、肝障害のある患者では約3倍に増える。

Irreversible encephalopathy after treatment with high-dose intravenous metronidazole.  
Clin Ther. 2010;32(1):60-64.

- ・ 肝硬変の患者ではMNZの総投与量が少なくてもMIEをきたしやすいと考えられている。

Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with liver cirrhosis.  
Korean J Hepatol. 2011;17(2):157-160.

# 本症例の経過

痙攣を起こした当日中に意識レベルは改善した。これまで内服していたMNZは中止にして経過観察したが、小脳症状や歩行障害、意識レベルの低下することなく経過した。

症状を改めて確認すると、痙攣発症1,2週間前から味覚の変化による食欲低下、数日前から軽度の話にくさを自覚していたとのこと。

# 本症例の経過

入院時の腹部CTで脾腫を認めたこと、入院中に上部消化管内視鏡を行った所、食道静脈瘤もあり、アルコール多飲により肝硬変(Child A)をきたしていることがわかった。

MNZの総投与量は80gであったが、肝機能障害がベースにありMIEをより発症しやすかったものと考えられる。

# Take home message

- MNZを長期内服する時には、MIEの発症に注意しながら経過を見る必要がある。
- 特に肝機能障害のある患者は早期に発症しやすい。
- 不可逆性のMIEを起こすこともある。