

ベンゾジアゼピン系薬剤による呼吸不全後に認められた 遅発性低酸素白質脳症の一例

洛和会丸太町病院 救急・総合診療科

南 尚吾・上田 剛士・石田 恵梨・米本 仁史・上田 佳孝

【要旨】

81歳男性がベンゾジアゼピン系薬剤を自己判断により服用し、過鎮静・呼吸不全を来した。頻回の吸引と非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）を行い第2病日に意識障害と呼吸状態は改善した。会話や食事に問題は認めず歩行訓練もしていたが第7病日から徐々に傾眠傾向、意欲低下、パーキンソニズム、カタレプシーが出現した。第14病日の頭部MRI検査で新規病変は認めず、髄液検査も異常はなかった。第26病日に再検した頭部MRI検査の拡散強調画像で大脳白質に新たな高信号領域を認め、遅発性低酸素白質脳症（Delayed Post-Hypoxic Leukoencephalopathy：DPHL）と診断したが、致命的経過を辿った。安全性の高いとされるベンゾジアゼピン系薬剤においても、高齢者では高度の過鎮静・呼吸不全を来す事があり、注意を要する。低酸素血症に7～21日遅れて発症するDPHLは、MRIでは病初期には特異的所見を呈さないことがあり、急性発症のパーキンソニズムやカタレプシーを認めればMRIの経時的変化を確認すべきである。

Key words : 遅発性低酸素白質脳症、ベンゾジアゼピン系薬剤、カタレプシー

【症 例】

患 者：81歳、男性

主 訴：意識障害

現病歴：来院1日前、これまで睡眠薬を一度も内服したことがなかったため興味本位で娘のフルニトラゼパム錠（2mg）2錠を内服し就寝した。来院当日朝に家族が本人を起こしに行ったところ反応がなく救急車を要請した。

既往歴：#陳旧性心筋梗塞、#陳旧性ラクナ梗塞（右尾状核領域）、#十二指腸潰瘍、#両側大腿骨頸部骨折術後

内服歴：アスピリン100mg、クロピドグレル75mg、アムロジピン2.5mg、ロスバスタチン2.5mg、酸化マグネシウム250mg

生活歴：喫煙20本/日×10年間（20～30歳）

飲酒習慣ほとんどなし

アレルギー歴：特記事項なし

ADL：杖歩行、排泄は自立。普通食を摂取。

〈入院時現症〉

バイタルサイン：体温 35.5℃、血圧 100/74mmHg、脈拍 67/min、呼吸数 10/min、SpO₂ 87%（リザーバーマスクO₂ 10L/min）

全身概観：痰が多く呼吸は弱々しい

意識レベル：GCS E1V1M1

結膜：蒼白や黄染なし。頸部：頸静脈怒張なし。

肺野：両肺にrattlingを聴取する。

心音：整、心雑音なし。

腹部：平坦・軟、圧痛なし。CVA叩打痛なし。

四肢：浮腫なし。

〈入院時検査所見〉

動脈血液ガス検査（O₂ 15L/min）：pH 7.308、pCO₂ 42.7 mmHg、pO₂ 48.4mmHg、HCO₃⁻ 20.8mmol/L、血糖 122 mg/dL

血液検査：白血球数 4200/μL、Hb 10.6g/dL、Plt 15.9万/μL、

TP 6.0g/dL、Alb 3.6g/dL、AST 462IU/L、ALT 525IU/L、ALP 189IU/L、 γ -GTP 13IU/L、CK 113IU/L、LDH 768IU/L、BUN 26.2mg/dL、CRE 0.79mg/dL、Na 126mEq/L、K 4.8mEq/L、Cl 90mEq/L、Ca 8.2mg/dL

胸部レントゲン検査：両下肺野に浸潤影を認める

〈経過①〉

経過よりベンゾジアゼピン系薬剤による過鎮静ならびに呼吸不全と判断した。気管支鏡を用いて大量の気管支内の貯留痰を除去したが、吸痰後も呼吸状態は不安定であった。気管挿管は家族が希望されなかったため非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）を装着の上、併発している誤嚥性肺炎に対してアンピシリン/スルバクタムを投与し入院管理を行った。NPPV管理後は徐々に呼吸状態は改善した。第2病日朝には意識レベルは改善し「マスクを取ってくれ」など発言を認め、NPPVを終了した。その後も呼吸状態は落ち着いており同日夕方には酸素投与も中止した。その後、発熱なく痰の量は減少したため第4病日から食事を開始した。嚥下機能に問題は認められずリハビリでも平行棒内歩行が可能であったためアンピシリン/スルバクタムを終了し自宅退院を検討していた。しかしながら第7病日頃からぼんやりしていることが多くなり発語は減少、リハビリについても意欲なく中止のことが多くなった。その後も日単位で症状が進行し、第13病日には終日臥床の状態となり、開眼しているものの外界の刺激に対する反応が乏しい状態となった。

〈第13病日現症〉

バイタルサイン：体温 35.7℃、血圧 148/88mmHg、脈拍 65/min、呼吸数 16/min、SpO₂ 99%（室内気）

意識レベル：GCS E2V2M3

神経学的所見：瞳孔径2.5mm/2.5mm、対光反射は両側迅速、眼位は正中位。

人形の眼現象陽性、表情筋は左右差なし。

Barre徴候、Mingazzini試験で左右ともそのまま姿勢を数分以上にわたり保持する（図1）。

四肢に固縮を認める。

深部腱反射は左右差なく亢進・減弱なし。

Babinski徴候陰性、Chaddock徴候陰性。

Myerson徴候陽性、頤手掌反射陽性、口尖らせ反射陽性、

強制把握反射陽性。

（*眼球運動、MMT、感覚、小脳機能は指示が入らず評価できず）

〈入院第13病日検査所見〉

動脈血液ガス検査：pH 7.457、pCO₂ 32.0mmHg、pO₂ 130.2mmHg、HCO₃⁻ 22.3mmol/L、血糖 137mg/dL、アニオンギャップ 13mEq/L
血液検査：白血球数 2700/ μ L、Hb 11.9g/dL、Plt 29.9万/ μ L、CRP 0.24mg/dL、T-Bil 0.6mg/dL、AST 22IU/L、ALT 57IU/L、ALP 231IU/L、 γ -GTP 14IU/L、LDH 162IU/L、CPK 74IU/L、BUN 9.9mg/dL、CRE 0.59mg/dL、Na 126mEq/L、K 4.7mEq/L、Cl 92mEq/L、Ca 8.5mg/dL、尿酸 2.7mg/dL、NH₃ 28 μ g/dL、ビタミンB12>1500pg/mL、TSH 0.920 μ g/mL、コルチゾール 26.3mg/dL



図1 第13病日 Barre徴候時

〈経過②〉

第13病日の診察にて四肢の固縮と前頭葉徴候が認められた。低酸素脳症に伴う大脳基底核障害、パーキンソニズムを考え第14病日に頭部MRI検査を行ったが新たな異常信号域は認めず低ナトリウム血症の補正後も意識レベルの改善は認めなかった。髄液検査は細胞数 1/ μ l（単核球）で蛋白 50mg/dLであった。脳波検査では全般的徐波化を認めるのみで、臨床的にもNonconvulsive status epilepticus（NCSE）を疑う所見は認めなかった。またL-dopa infusion試験では症状の改善は認めなかった。

その後、意識障害・カタレプシーは徐々に進行した。入院前に高度の低酸素血症に曝されたエピソードがあることから遅発性低酸素白質脳症（Delayed Post-Hypoxic

Leukoencephalopathy : DPHL) を強く疑い、第26病日に頭部MRI検査を再検した。拡散強調画像で第14病日には認めなかった大脳白質の高信号域を認め(図2)、臨床経過、身体所見、検査所見から遅発性低酸素白質脳症(Delayed Post-Hypoxic Leukoencephalopathy : DPHL)と診断した。その後、無言無動状態となり第37病日に消化管出血を併発し逝去された。

【考 察】

本症例はベンゾジアゼピン系薬剤内服による急性呼吸不全に遅れて意識障害、パーキンソニズム、カタレプシーが出現し、頭部MRI検査での大脳白質病変からDPHLと診断した一例である。第13病日の血液検査でNa 126mEq/Lと低ナトリウム血症を認め意識障害の鑑別にも挙げられたが、ナトリウムの補正後も意識レベルは改善せず、補正速度も一日3~5mEq/Lと緩徐であったため低ナトリウム血症や浸透圧性脱髄症候群による意識障害の可能性は低いと判断した。

DPHLはなんらかの原因で脳が低酸素状態となることで大脳白質に脱髄が起こり意識障害やパーキンソニズム、カタレプシーなどをきたし、頭部MRI検査では皮質下白質病

変を呈する。もともと一酸化炭素中毒から改善した患者に起こることが知られていたが1962年にPlumらは窒息や薬物による呼吸不全、全身麻酔後や心肺停止後にも同じように遅発性の意識障害や神経症状を呈することを報告した¹⁾。発症頻度に関しては一酸化炭素中毒が原因の場合は0.06%~2.8%とされているが²⁾、その他の原因に関しては報告が少なく正確な頻度は不明である。

DPHLの最大の特徴は低酸素のエピソードから意識障害を来すまでに意識清明期を認めることである。意識清明期は通常7~21日であるが2~40日の範囲で報告がある³⁾。本症例では発症まで約7日間の意識清明期を認めた。意識清明期が生じる理由についてはmyelinの脱髄後に神経細胞死が生じるためと考えられており⁴⁾、大脳白質のmyelinの生存半減期が2.5~8.7日、その後10~14日かけて細胞死が起こるため⁵⁾一定期間の意識清明期が形成されると考えられている。

DPHLの症状としては仮面様顔貌、固縮、小刻み歩行などのパーキンソニズムに加えて無関心、失禁、幻覚、無言無動が挙げられるが、本症例のようにカタレプシーを呈することも古くから知られている。カタレプシーは他動的に

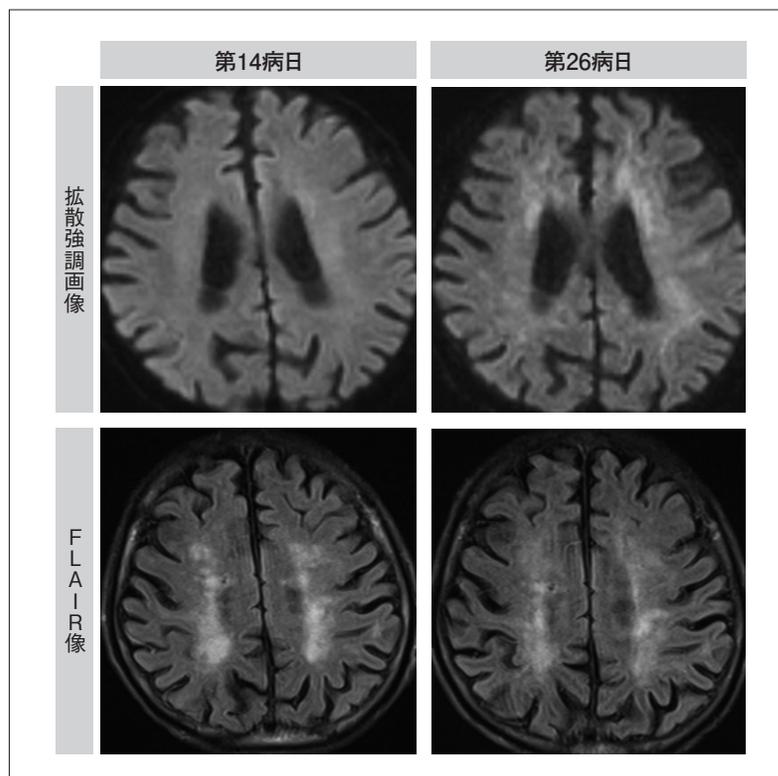


図2 MRI画像

第26病日の拡散強調画像において、大脳白質に高信号域の出現を認める。

動かした位置から腕や足が止まって動かない状態のことで蠟屈症とも呼ばれ、もともとは緊張病と呼ばれる統合失調症で報告されたが、その後躁うつ病、神経疾患、代謝疾患、中毒疾患でも報告されている⁶⁾。一酸化炭素中毒後の患者においては煙突の煙を吸い込んだ18歳男性が10日後に昏迷とカタレプシーを呈した症例をKraepelinが1919年に報告して以来⁷⁾、同じような報告がなされるようになった。1900年代前半には低酸素状態とカタトニアの関係は広く知られていたが、化石燃料の使用の減少で症例の報告が少なくなるにつれ、カタレプシーの記載もみられなくなり、現在ではDPHLでカタレプシーを呈することは稀と考えられるようになった。2014年、Quinnらは1980年代以降に頭部MRI検査でDPHLと診断された患者でカタレプシーを呈した9例についての総説を報告した⁸⁾。Quinnらによると低酸素血症の原因は一酸化炭素中毒の他にベンゾジアゼピン系薬剤の内服や出血に伴う脳虚血、呼吸停止状態などで、頭部MRI検査では多くの症例で両側の側脳室周囲や皮質下の白質に異常信号を認めていた。またQuinnらはDPHLの患者でこれまでカタレプシーが見逃されている可能性を指摘している。本症例でも発症早期よりカタレプシーを認めており、第14病日の頭部MRI検査は正常であったものの、高度かつ長期間の低酸素血症があった可能性を考えるとDPHLが強く疑われ、第26病日に再検査を行い確定診断に至ることが出来た。低酸素のエピソード後に遅れてカタレプシーを認めた際はDPHLを強く疑い、MRI検査の経時的変化を確認すべきである。

ベンゾジアゼピン系薬剤の安全性は比較的高いとされているが、明らかな過量服用後のみならず⁹⁾ 10)、高齢者においては“睡眠導入剤を普段より多めに内服”したことでDPHLを発症した報告もある¹¹⁾。本症例ではフルニトラゼパム4mgを興味本位にて服用した。処方を受けていた家人が1錠(2mg)の服用量では熟眠感を得られていないことから2錠(4mg)を服用したのと考えられる。しかし結果としてベンゾジアゼピン系薬剤2錠のみで致死転帰を辿ったことは、ベンゾジアゼピン系薬剤の安易な処方に警鐘を鳴らすものである。高齢者に対する安易なベンゾジアゼピン系薬剤の処方には厳に慎むべきであるが、若年者にベンゾジア

ゼピン系薬剤を処方する場合においても他人に譲渡しないように教育指導する必要がある。

【参考文献】

- 1) Plum F, Posner JB, Hain RF : Delayed neurological deterioration after anoxia. Arch Intern Med 1962 ; 110 : 18-25
- 2) Choi IS : Delayed neurological sequelae in carbon monoxide intoxication. Arch Neurol 1983 ; 40 (7) : 433-435
- 3) Shprecher DR, Mehta L : The Syndrome of Delayed Post-Hypoxic Leukoencephalopathy. NeuroRehabilitation 2010 ; 26 (1) : 65-72
- 4) Chen-Plotkin AS, Pau KT, Schmahmann JD : Delayed leukoencephalopathy after hypoxic-ischemic injury. Arch Neurol 2008 ; 65 : 144-155.
- 5) Chee PY, Dahl JL : Measurement of protein turnover in rat brain. J Neurochem. 1978 ; 30 : 1485-93.
- 6) Gelenberg AJ : The catatonic syndrome. Lancet. 1976 Jun 19 ; 1 (7973) : 1339-41
- 7) Kraepelin E : Einführung in die psychiatrische klinik, 3rd ed. Leipzig : Johann Ambrosius Barth ; 1921, pp. 29-34
- 8) Quinn DK, Abbott CC : Catatonia After Cerebral Hypoxia : Do the Usual Treatments Apply?. Psychosomatics 2014 ; 55 : 525-535
- 9) Aljarallah S, Al-Hussain F : Acute fatal posthypoxic leukoencephalopathy following benzodiazepine overdose : a case report and review of the literature. BMC Neurol. 2015 Apr 30 ; 15 : 69
- 10) Zamora CA, Nauen D, Hynecsek R, et al : Delayed posthypoxic leukoencephalopathy : a case series and review of the literature. Brain Behav. 2015 Aug ; 5 (8) : e00364
- 11) Okuda S, Ueno M, Hayakawa M, et al : Delayed posthypoxic leukoencephalopathy : Case reports. Clin Neurol 2012 ; 52 : 672-676