

## 症例報告

## ビタミン B6 欠乏により遅発性に持続性部分てんかんを呈した テオフィリン関連痙攣の 81 歳女性例

桑原 宏哉<sup>1)2)</sup> 野口 悦正<sup>1)</sup> 稲葉 彰<sup>1)</sup> 水澤 英洋<sup>2)</sup>

**要旨：**複雑部分発作にて来院した 81 歳女性である。頭部 MRI 拡散強調画像で右側の大脳皮質・視床に高信号病変、脳波で周期性一側性てんかん発射 (PLEDs)、脳血流シンチで同側の血流増加をみとめた。治療血中濃度域にあったものの、2 カ月前より内服していたテオフィリンによる痙攣と診断。同薬剤を中止して病状は改善した。その後、2 日間の下痢を生じた後よりふたたび部分発作が出現した。血清ビタミン B6 が測定感度以下であり、混合ビタミン B 製剤の投与にて痙攣はすみやかに消失した。テオフィリン投与下では血中濃度に関係なく痙攣を誘発しうること、およびテオフィリン関連痙攣の症例ではビタミン B6 欠乏状態が存在しうることに留意すべきである。

(臨床神経, 48 : 125—129, 2008)

**Key words：**テオフィリン関連痙攣, ビタミン B6, 痙攣重積, 部分発作, 周期性一側性てんかん発射

### はじめに

テオフィリンは、主に乳幼児において痙攣を誘発しうる薬剤として知られている。血中濃度が中毒域で発症することが多いとされている<sup>1)</sup>が、治療血中濃度域での発症も少なくない<sup>2)</sup>。大脳皮質の限局性浮腫をきたし、部分発作を呈することが比較的多く、抗痙攣薬に抵抗性でしばしば片麻痺や認知機能障害などの後遺症を残すことが知られている<sup>3)</sup>。今回、われわれは治療血中濃度域で発症したテオフィリン関連痙攣の高齢者において、遅発性にビタミン B6 欠乏による持続性部分てんかんの出現を確認した。テオフィリン関連痙攣の病態に関する文献的考察をふくめて報告する。

### 症 例

患者：81 歳、女性。

主訴：痙攣、意識障害。

既往歴：てんかん (68 歳より意識消失発作が月に 1 回程度あり、脳波にて全般性に spike をみとめ、バルプロ酸の内服を開始してからは発作なし、2 年前に内服を中止してからも発作なし)、66 歳 白内障手術 (右眼)、79 歳より認知症 (他院にてアルツハイマー型認知症のうたがいと診断、塩酸ドネペジル内服)。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし、アレルギー歴なし。

現病歴：2006 年 11 月より慢性気管支炎の診断で近医にて

テオフィリン 400mg/日と去痰剤の内服を開始されていた。2007 年 1 月某日夜までは普通の日常生活を送っていた。翌日の正午頃、起床してこないことを不審に思った家人が、自室で痙攣をおこして失禁しているところを発見した。救急車にて当院を受診し、緊急入院した。

入院時現症：身長 150cm (推定)、体重 45kg、血圧 136/84 mmHg、脈拍 92/分・整、体温 37.7°C、SpO<sub>2</sub> 95% (酸素 2l/分)。胸部の聴診にてラ音を聴取せず、その他も一般内科学的には異常所見なし。神経学的には意識は JCS 20、左半身に弛緩性麻痺をとまなう間代性痙攣の持続をみとめた。腱反射が左上下肢で亢進しており、Babinski 反射が左側で陽性であった。瞳孔は正円同大で対光反射は両側で迅速であり、項部硬直や Kernig 徴候といった髄膜刺激徴候はみとめなかった。

検査所見：血液検査では WBC 16,700/μl、CK 848U/l、CRP 3.54mg/dl と上昇している以外に異常所見はみとめなかった。甲状腺機能、血糖、電解質、アンモニア、乳酸、ビリルビンはいずれも基準範囲内であった。テオフィリンの血中濃度は 12.3μg/ml と治療血中濃度域にあった (治療血中濃度：10~20μg/ml)。髄液検査では蛋白が 60mg/dl と軽度の上昇をみとめるも細胞数は正常、単純ヘルペスウイルスの PCR は陰性であった。心電図では洞性頻脈をみとめるのみで、胸部 X 線では異常所見なし。脳波では右側の中心部~頭頂部優位に周期性一側性てんかん発射 (PLEDs; periodic lateralized epileptiform discharge) をみとめ (Fig. 1)、頭部 MRI では右大脳皮質 (頭頂葉・後頭葉優位) や視床に拡散強調画像にて著明な高信号域 (T<sub>2</sub>強調画像・FLAIR では淡く高信号) をみとめた。脳血流シンチ (<sup>123</sup>I-IMP) では右大脳半球 (とくに頭頂

<sup>1)</sup> 国家公務員共済組合連合会 横須賀共済病院 神経内科 [〒238-8558 神奈川県横須賀市米が浜通 1-16]

<sup>2)</sup> 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学 [〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45]

(受付日：2007 年 7 月 2 日)

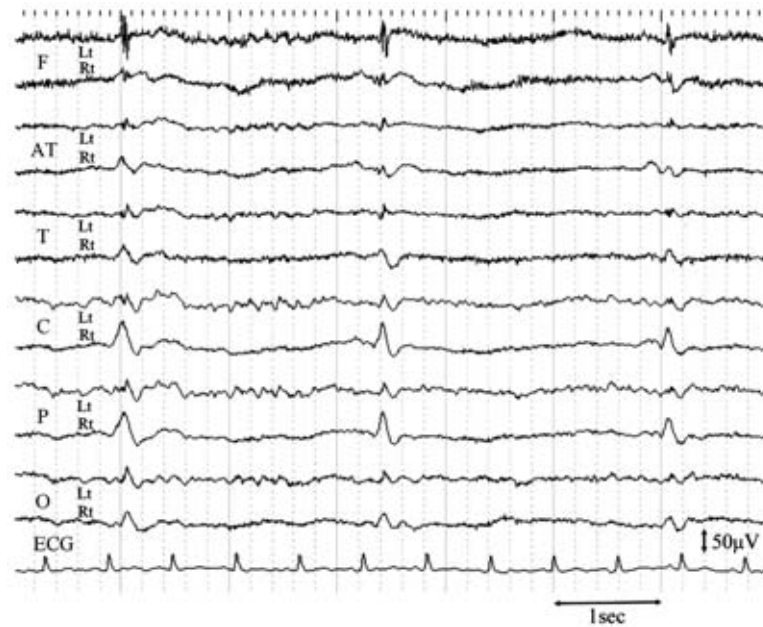


Fig. 1 Electroencephalogram during initial partial seizures showing periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs) predominantly in the right central and parietal regions.

葉・後頭葉)に血流増加がみられた (Fig. 3A).

入院後経過：複雑部分発作が持続しており、ジアゼパムやフェニトインの投与をおこなうも、治療抵抗性で痙攣重積状態にあった。入院後、内服が困難であったことからテオフィリン内服はアミノフィリン点滴静注に変更した。頭部MRIや脳波にていわゆる「痙攣重積型急性脳症」の病像を呈していることが判明し、テオフィリン関連痙攣の可能性を考えてアミノフィリンの投与を中止した。その後痙攣はみられなくなり、意識障害もしだいに改善してくるようになった。アミノフィリンを中止して3日後にはテオフィリン血中濃度は測定感度以下にまで低下し、痙攣は2週間後には完全に消失、意識も約3週間後には清明にまで回復した (Fig. 2)。頭部MRI拡散強調画像における高信号は約1カ月の経過で消失し、T<sub>2</sub>強調画像やFLAIRにおける大脳白質の高信号として残存した。脳波でみられたPLEDsの所見は約1カ月後に消失した。痙攣が消失してから再検した脳血流シンチでは、入院当初に血流増加をみとめた右大脳半球にて逆に血流低下をみとめた (Fig. 3B)。左半身の弛緩性麻痺は残存した。

入院から1カ月以上が経過して、急性腸炎と考えられる下痢が2日間みられた。その後、ふたたび左半身に約1Hzの間代性痙攣が持続するようになった。頭部MRIではT<sub>2</sub>強調画像・FLAIRにて主に右後頭葉の皮質および白質に新たな高信号病変をみとめ (Fig. 2)、脳波ではふたたび右中心部～頭頂部優位のPLEDsが出現し、脳血流シンチでも同部位の血流増加が確認された。バルプロ酸600mg/日の内服にて1週間経過観察するも改善はみられなかった。血清ビタミンB6 (ピリドキサミン・ピリドキサル・ピリドキシンのすべて) が測定感度以下であることが判明し、混合ビタミンB製剤 (ビ

タミンB1・B6・B12配合、塩酸ピリドキサル300mg含有)の静脈注射によって3時間後には痙攣が完全に消失した。なお、血中ビタミンB1は35.3ng/ml (基準値：18.4～53.1ng/ml)、ビタミンB12は1,291pg/ml (基準値：233～914pg/ml)といずれも低下はみとめられなかった。痙攣が消失して2週間が経過した時点での頭部MRIでは、右後頭葉皮質にみとめられた病変に明らかな改善がみられたものの、白質の病変は痙攣前より増大した状態のまま残存した (Fig. 2)。脳波ではPLEDsの消失が確認された。その後は通常の食事摂取に加え、混合ビタミンB製剤 (塩酸ピリドキサル75mg/日含有)の内服を継続することで、痙攣の再発はなく安定して経過した。最終的に左半身の弛緩性麻痺は残存し、車イス生活となった。

## 考 察

テオフィリン関連痙攣はテオフィリン製剤の重篤な副作用の一つである。乳幼児における発症が多いものの、高齢者でもまれにおこりうる事が知られており、てんかん・脳血管障害・認知症といった脳の器質的障害を基礎疾患として有する症例で発症するばあいが多い<sup>3)</sup>。テオフィリンの血中濃度が中毒域のばあいに発症の危険性が高まるが、治療血中濃度域においてもおこりうる。いわゆる「痙攣重積型急性脳症」<sup>4)</sup>の病像を呈することが比較的多く、その発作型としては大脳皮質の限局性浮腫にともなう焦点性の部分発作、脳波にて周期性一側性てんかん発射 (PLEDs)をみとめ、脳血流シンチにて発作時の血流増加を呈することが特徴的とされる<sup>5)</sup>。痙攣は持続時間が長く、ジアゼパムやフェニトインといった抗痙攣薬

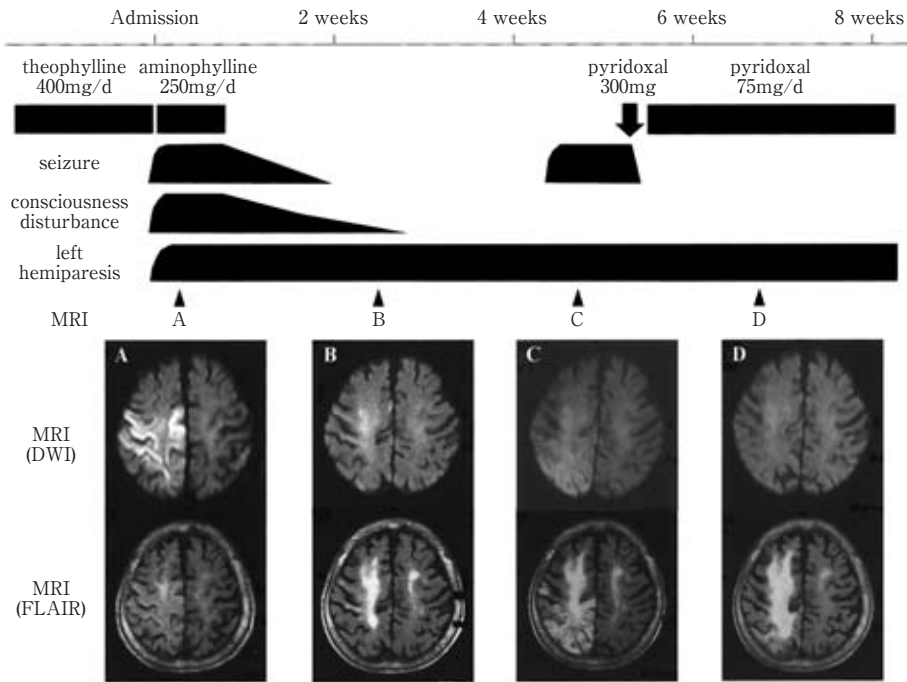


Fig. 2 Clinical course and brain MRI (Phillips NT Inera, 1.5T). When the patient developed complex partial seizures, diffusion-weighted imaging (DWI) (TR = 3,000, TE = 94, b = 1,000) showed clearly high intensity lesions in the right cerebral cortex (A). After theophylline was discontinued, her symptom improved. The lesions observed in DWI diminished, but remained as hyperintensity of the white matter in fluid-attenuated inversion recovery imaging (FLAIR) (TR = 6,000, TE = 150) (B). When she developed partial seizures again, FLAIR showed new lesions mainly in the right occipital cortex (C). After supplementation of vitamin B6, her seizures stopped immediately. The lesions in the cortex diminished, but hyperintensity of the white matter remained extensively (D).

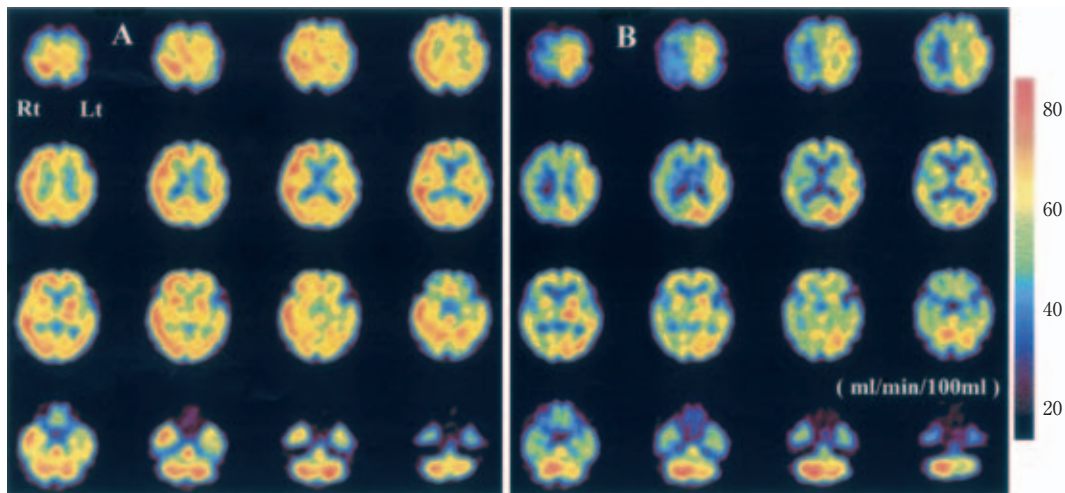


Fig. 3 SPECT ( $^{123}\text{I}$ -IMP) showing increased blood flow in the right cerebral hemisphere during initial seizures (A), but decreased blood flow after seizures (B).

に抵抗性であることも大きな特徴であり，片麻痺や認知機能障害といった後遺症を高率に残す<sup>3)6)</sup>。痙攣重積状態となり死亡にいたるケースも少なくない<sup>3)</sup>。稀少な剖検例の報告では，視床が最初に障害される部位である可能性が示唆されてい

る<sup>7)</sup>。

本症例は 81 歳と高齢で，てんかんと認知症の既往があることから，テオフィリン関連痙攣をおこしやすい素因を有していたといえる。テオフィリンの濃度は治療血中濃度域にあっ

たが、発作型および頭部 MRI・脳波・脳血流シンチ所見は上記の「痙攣重積型急性脳症」の病像に一致し、抗痙攣薬に抵抗性で複雑部分発作が持続していたことから、テオフィリン関連痙攣の可能性が強いと考えられた。血液検査や髄液検査にて脳炎や腫瘍、代謝異常、ミトコンドリア異常といった鑑別疾患を積極的に支持する所見はえられず、テオフィリンを中止したことで痙攣や意識障害の改善がみられたことから、テオフィリン関連痙攣の診断は確実であると思われた。

テオフィリンの神経毒性のメカニズムとして複数の仮説が提唱されているが、その主要なものは①アデノシン受容体拮抗説 (アデノシンの作用を阻害することでアセチルコリン・ノルアドレナリン・ドパミンなどの神経伝達物質の遊離を促進し、神経細胞の自発放電を増強させる)②環状ヌクレオチド蓄積説 (ホスフォジエステラーゼを阻害することで cyclic AMP や cyclic GMP が蓄積し、神経細胞の興奮性を高める)③ GABA 作動性神経系抑制説 (肝臓のピリドキサールキナーゼを阻害することで GABA 生合成における補酵素であるビタミン B6 を減少させ、鎮静作用を抑制する)というものである<sup>8)</sup>。これらの諸説はいずれも確定したものではない。最近のビタミン B6 に注目した研究にて、小児例のみではあるがテオフィリン投与下で血清ビタミン B6 濃度の低下が観察され、さらにこれはテオフィリン投与期間・血中濃度に依存性であると報告されている。このため③の機序がテオフィリン関連痙攣の発症に関与している可能性は大きいと考えられるようになってきている<sup>9)~11)</sup>。ビタミン B6 はピリドキサール・ピリドキシンおよびこれらのリン酸エステル型化合物の総称であり、生体内で相互に代謝転換されている<sup>12)</sup>。実際に生理活性を示すのはリン酸化されたピリドキサールであり、GABA の生成において補酵素として重要な役割を担っている<sup>13)</sup>。ビタミン B6 は肉・野菜・乳製品・果物など多くの食品にふくまれており、通常の食事で欠乏することはまれである。しかし高齢者ではビタミン B6 の生物学的利用性(食事として摂取した量の中で、吸収されて代謝に利用されるものの割合)が低下するために、ビタミン B6 栄養状態は一般に不良とされている<sup>13)</sup>。

本症例では、入院後1カ月以上が経過して出現した持続性部分てんかんは、血清ビタミン B6 がすべて測定感度以下であったことおよび混合ビタミン B 製剤の投与にてすみやかに消失したことから、ビタミン B6 欠乏に原因があることは確実であった。テオフィリンを中止して血中濃度が感度以下になったことを確認し、その後はテオフィリンを投与していない。テオフィリンによる上記③の機序がこの時期に関与したということは考えにくいと思われた。摂取栄養量が不足しているとは考えられない状況にあったものの、高齢であるためにビタミン B6 栄養状態が悪く、下痢という全身状態の変化が契機となって、持続性部分てんかんが誘発された可能性が高いと考えた。また、入院時には血清ビタミン B6 を測定していなかったものの、入院の契機となった痙攣については、以前より長期間にわたりビタミン B6 欠乏状態が存在し続けており、テオフィリン服用がビタミン B6 欠乏を増悪させたた

めに発症したという可能性が考えられた。

本症例の経験より、テオフィリンを内服している高齢者では血中濃度に関係なく痙攣をおこしやすいこと、およびテオフィリン関連痙攣を発症した症例ではビタミン B6 欠乏状態に陥りやすい可能性があることに留意すべきと思われた。今後、同様のテオフィリン関連痙攣の症例におけるビタミン B6 動態の詳細な評価により、テオフィリンの神経毒性のメカニズムがさらに解明されうるものと考えた。

## 文 献

- 1) Zwillich CW, Sutton FD, Neff TA, et al: Theophylline-induced seizures in adults. Correlation with serum concentrations. *Ann Intern Med* 1975; 82: 784—787
- 2) Bahls FH, Ma KK, Bird TD: Theophylline-associated seizures with "therapeutic" or low toxic serum concentrations: risk factors for serious outcome in adults. *Neurology* 1991; 41: 1309—1312
- 3) 前垣義弘: テオフィリン関連けいれんの特徴. *小児科* 2001; 42: 1913—1918
- 4) 塩見正司: テオフィリンは治療域濃度であっても、けいれん重積型急性脳症の原因となる. *小児科臨床* 2006; 59: 187—196
- 5) 大達清美, 小久保康昌, 川田憲一ら: 左半球の PLEDs と MRI-FLAIR 高信号を呈したテオフィリン関連性痙攣の1例(会). *臨床神経* 2002; 42: 92
- 6) O'Riordan JI, Hutchinson J, FitzGerald MX, et al: Amnesic syndrome after theophylline associated seizures: iatrogenic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 643—645
- 7) Mori H, Mizutani T, Yoshimura M, et al: Unilateral brain damage after prolonged hemiconvulsions in the elderly associated with theophylline administration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 466—469
- 8) 水口 雅: テオフィリン関連けいれんの病態. *小児科* 2005; 46: 251—255
- 9) Ubbink JB, Delpont R, Becker PJ, et al: Evidence of a theophylline-induced vitamin B6 deficiency caused by noncompetitive inhibition of pyridoxal kinase. *J Lab Clin Med* 1989; 113: 15—22
- 10) 瀬戸俊之, 稲田 浩, 小林紀男ら: Theophylline 関連けいれんにおける vitamin B6 の低下. *脳と発達* 2000; 32: 295—300
- 11) 伊藤由里, 平賀由美子, 藤野光喜ら: テオフィリン服用中の気管支喘息児における血清中のピリドキサール濃度と燐酸ピリドキサール濃度について. *アレルギー* 1996; 45: 1098—1105
- 12) 岡 達三: ビタミン B6. *日本臨牀* 1999; 57: 2199—2204
- 13) 日本ビタミン学会 編: ビタミンの事典, 初版, 朝倉書店, 東京, 1996, pp 201—227

**Abstract****An 81-year-old woman with theophylline-associated seizures followed by partial seizures due to vitamin B6 deficiency**

Hiroya Kuwahara, M.D.<sup>1,2)</sup>, Yoshimasa Noguchi, M.D.<sup>1)</sup>,  
Akira Inaba, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Hidehiro Mizusawa, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Yokosuka Kyosai Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

We report an 81-year-old woman who suffered from theophylline-associated seizures followed by partial seizures due to vitamin B6 deficiency. She developed complex partial seizures. She had been treated with theophylline for two months because of chronic bronchitis. Brain diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) showed high intensity lesions in unilateral cerebral cortex and thalamus. Electroencephalogram presented periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs), and single photon emission computed tomography (SPECT) using <sup>123</sup>I-IMP revealed increased blood flow in the same side of the cerebrum. We diagnosed as theophylline-associated seizures though blood theophylline concentration disclosed its therapeutic dose, and her symptom improved after theophylline was discontinued. She developed partial seizures again, after she suffered from diarrhea for two days. Laboratory examination showed that serum vitamin B6 was under the limitation of measurement, and intravenous supplementation of vitamin B6 stopped her seizures immediately. Theophylline may induce seizures independent of its blood concentration, and vitamin B6 deficiency may exist in the case of theophylline-associated seizures.

(Clin Neurol, 48: 125—129, 2008)

**Key words:** theophylline-associated seizures, vitamin B6, status epilepticus, partial seizure, periodic lateralized epileptiform discharges

---