

アマンタジン中毒により変動性のある 全身性陽性ミオクローヌスを認めた1例

吉田 暉¹⁾、矢部 勇人¹⁾、西田 敬悟²⁾、鈴木 大一郎²⁾、白戸 玲臣²⁾、横山 雅好²⁾、永井 将弘³⁾

要旨

症例は78歳女性。5年前より近医でパーキンソン病と診断されアマンタジン塩酸塩200 mg/日の内服を開始されていたが、1年前に幻覚と妄想が出現しアマンタジン塩酸塩100 mg/日に減量された。腎盂腎炎による慢性腎不全の急性増悪を契機に幻視の再燃や意識レベルの低下を認め、変動性のある全身性ミオクローヌスが出現したため救急搬送された。アマンタジン中毒と判断し血液濾過透析を開始したところ、アマンタジン血中濃度の低下とともに意識障害は改善しミオクローヌスも消失した。アマンタジン内服中の患者においては腎機能の変化や利尿剤の併用、低栄養や慢性炎症による血中蛋白濃度の低下の影響でアマンタジン血中濃度上昇を引き起こす可能性がある。

A case of fluctuating generalized positive myoclonus induced by amantadine intoxication

Akira Yoshida¹⁾, Hayato Yabe¹⁾, Keigo Nishida²⁾, Daiichiro Suzuki²⁾, Akitomi Shirato²⁾,
Masayoshi Yokoyama²⁾, Masahiro Nagai³⁾

Abstract

A 78-year-old woman was transported to the emergency room with chief complaints of impaired consciousness and generalized myoclonus. Five years ago, she was diagnosed with Parkinson's disease by her primary care physician, and started treatment with amantadine hydrochloride at a dose of 200 mg/day. One year ago, she started experiencing hallucinations and delusions, prompting dose reduction of amantadine hydrochloride to 100 mg/day. Then, due to acute exacerbation of chronic renal failure, relapse of hallucinations and decreased level of consciousness were observed, and occurrence of fluctuating generalized positive myoclonus led to her presentation at the emergency. The patient was diagnosed with amantadine intoxication and underwent hemodiafiltration. Her symptoms resolved with decrease in blood amantadine level. It is important to note that in patients taking amantadine, alteration in renal function, concomitant use of diuretic, and low blood protein level due to malnutrition or chronic inflammation may contribute to elevated blood amantadine level.

1) 済生会松山病院 脳神経内科 〒791-8026 愛媛県松山市山西町880-2

2) 済生会松山病院 泌尿器科

3) 愛媛大学医学部附属病院 臨床薬理神経内科

1) Department of Neurology, Saiseikai Matsuyama Hospital; 880-2 Yamanishicho, Matsuyama, Ehime, 791-8026, Japan

2) Department of Urology, Saiseikai Matsuyama Hospital

3) Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Hospital

Correspondence; Akira Yoshida e-mail: akira.yoshida.eun@gmail.com

症例

症例：78歳女性

主訴：意識障害、全身のふるえ

既往歴：77歳：左乳がん、70歳：本態性血小板血症
高血圧症、慢性腎不全

家族歴：同様の神経疾患は認めない

現病歴：X-5年に歩行障害のため近医脳神経内科を受診し、パーキンソン病と診断されアママンタジン200 mg/日の内服を開始された。レボドパ/カルビドパ水和物を併用し加療されていたが、患者希望で近医内科に通院することとなり、処方 は継続のまま経過した。X-1年頃から幻視および妄想がみられ近医神経内科を再受診し、アママンタジンを100 mg/日に減量され、幻視と妄想は消失した。その後、歩行障害は緩徐に進行したが、伝い歩きは可能であり、精神症状は再発なく経過したため近医内科で処方 は継続された。X年Y-2月中旬に塩分過剰摂取による急性腎不全によりうっ血性心不全を起こし、入院加療により改善し、Y-1月中旬に退院した。しかし、同月下旬から一過性の意識レベル低下をときおり認め、幻視も再度出現した。Y月中旬からは活動性が低下して食事量および尿量も減少し、同月下旬の某日明け方に呼びかけに反応せず、約30分の間隔で増悪と寛解を繰り返す全身のふるえが出現したため、当院へ救急搬送された。

入院時内服歴：アママンタジン 100mg/日、アナグレリド 2.0mg/日、スピロラクトン25mg/日、エソメプラゾール 20mg/日、ピソプロロールフマル酸 0.625mg/日、アムロジピン 5mg/日、タモキシフェン 20mg/日、レボドパ/カルビドパ水和物 300mg/日

所見

身体所見：一般的所見として、JCS：Ⅲ-100、BP 123/77 mmHg、HR 106/min 洞調律、BT 37.1℃、SpO₂ 96% (room air)、皮膚ツルゴール低下あり、Capillary Refilling Time>2.0秒と延長を認めた。神経学的所見として、眼球は正中位で瞳孔不同はなく、対光反射も正常であった。開眼しようとする と随意的に閉眼し、強い抵抗を認めた。筋強剛は認めず、四肢はときおり自発運動を認めた。腱反射は正常で、病的反射も認めなかった。繰り返す顔面および四肢筋の不規則な瞬間的筋収縮を持続的に認めたが、その程度および頻度が約30分の周期で変動した。変動性のある全身性ミオクローヌスと判断した。増悪時はけいれん様の高頻度で強いミオクローヌスを認めたが、寛解時は頻度も減少し、強さも弱まった (Video)。また、尿閉も認めた。

検査所見：血液検査では、BUN 101.2 mg/dL、Cre 6.41

mg/dL、eGFR 5.4mL/min/1.73m²と腎機能障害を認め、血中アママンタジン濃度は4,607ng/mLと高度上昇を認めた。Alb 3.8g/dLであったが、血液濃縮の影響を受けたものであった。白血球数 23,000/ μ L、Plt 44.5 \times 10⁴/ μ Lと上昇していたが、肝機能およびアンモニア値の異常は認めず、甲状腺ホルモン、血糖および電解質は正常で、ANA、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗TG抗体、抗TPO抗体は陰性、CEA、CA19-9、CA15-3も正常範囲内であったが、ビタミンB1は19.8ng/mL (基準値：24~66ng/mL)と低下していた。血液ガス検査では、アシドーシスはなく、乳酸値の上昇も認めなかった。髄液検査では、蛋白数 43mg/dL、細胞数 1/ μ Lと上昇はなく、NSE、sIL-2R、IgG Index、ネオプテリンはすべて正常値であった。尿検査では、白血球数、糖は正常で、TP/Cre 0.55g/gCreと軽度蛋白上昇を認めるのみであった。頸部超音波検査では、右内頸静脈の虚脱と呼吸性変動を認め、血管内脱水が示唆された。頭部単純MRI検査では、急性期病変を示唆する所見はなく、陳旧性虚血性変化を散見する程度であり、Arterial Spin Labelingにおいて血流の左右差も認めなかった。ミオクローヌスの消失後に脳波検査を施行し、頭頂部から後頭部にかけて両側で徐波を認めたが、てんかん性放電は認めなかった。

経過

急性腎障害を契機としたアママンタジン中毒を疑い、アママンタジン塩酸塩の内服は中止し、血液濾過透析を開始した。急性腎障害は慢性腎不全を背景に、尿閉に伴う腎後性の要素と水分摂取量不足と感染症に伴う脱水による腎前性の要素によるものと考え、尿バルーン留置を行い、血液濾過透析時には水分バランスの調整も行った。1回目の血液濾過透析終了時点で安静時でも出現していたミオクローヌスは刺激時のみの出現に改善し強さも弱まり、翌日の2回目終了時点で刺激時にときおり出現する程度まで改善した。この時点で簡単な指示動作が可能となったため両上下肢の拳上保持を指示したが、陰性ミオクローヌスは認めず、症状は陽性ミオクローヌスのみと判断した。3回目終了後でミオクローヌスは消失した。意識障害もアママンタジン血中濃度の低下とともに改善した。また、腎盂腎炎も合併していると判断し、感染症に対しては抗菌薬投与も行い、輸液負荷も行うことで全身状態も改善した。入院第3病日以降は自尿もみられ、血液濾過透析終了後も血中アママンタジン濃度は低下し、第30病日には測定感度以下まで改善し、以降は症状の再発なく経過した (Figure)。

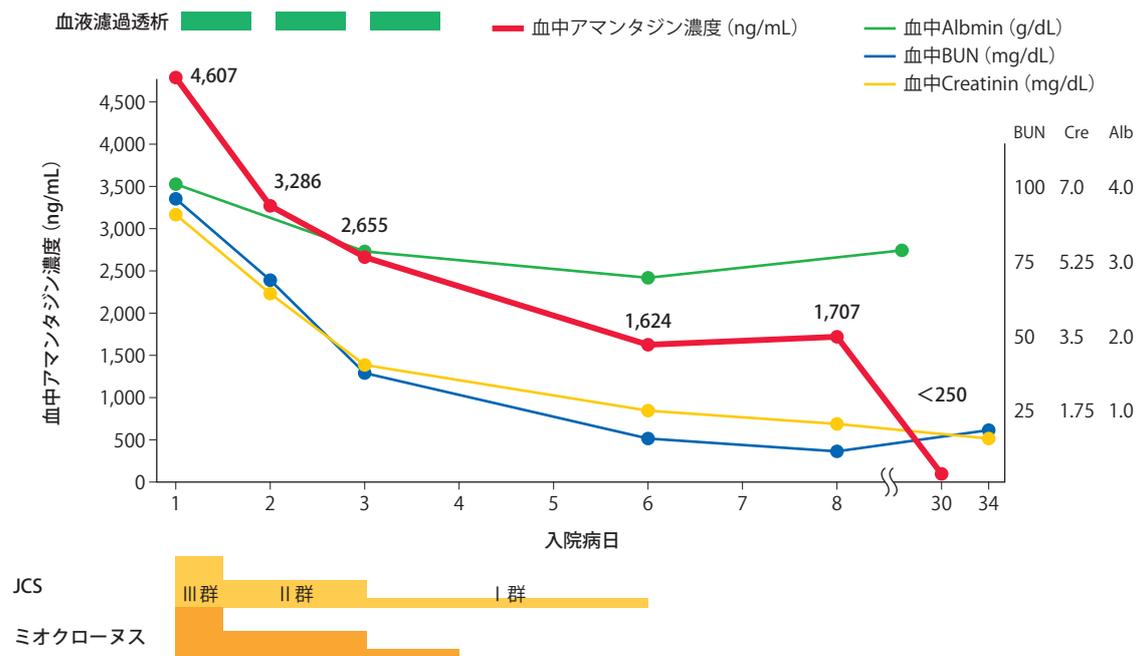


Figure 入院後の経過

Table アマンタジン中毒と尿毒症

	アマンタジン中毒	尿毒症
中枢神経症状	意識障害、幻覚、反射亢進、けいれん、ミオクローヌス、ジストニー、錐体外路症状、嚥下障害、など	意識障害、幻覚、反射亢進、けいれん、ミオクローヌス、錐体外路症状、など
その他	不整脈、洞性頻脈、肺浮腫、呼吸窮迫、悪心、嘔吐、尿閉、など	倦怠感、不整脈、洞性頻脈、肺浮腫、呼吸窮迫、悪心、嘔吐、など
心臓突然死	稀にあり	稀にあり (高カリウム血症合併)

考察

アマンタジンの消失半減期は健常成人では10~12時間であり、健康成人にアマンタジンを1回経口投与した場合、投与後約24時間で投与量の約60%、48時間までに約70%が未変化体で尿中に排泄される。アマンタジンはCYPによる代謝は受けず、ほぼ100%が腎排泄される薬剤であり、腎機能低下に伴い排泄率は低下する。併用薬によっては血中濃度が上昇する可能性があり、チアジド系やカリウム保持系利尿剤との併用でアマンタジンのクリアランスが低下し、血中濃度上昇のリスクが報告されている¹⁾。また、アマンタジンは近位尿細管上皮細胞で有機カチオン系輸送体(OCT)により血管側から細胞内に取り込まれて排泄される。このために同じくOCTにより輸送される薬剤であるH₂受容体拮抗薬や一部の抗不整脈薬、一部の三環系抗うつ薬や抗パーキンソン病薬であるプラミペキソールとの併用では血中濃度が上昇しやすい²⁾。併用薬以外に患者の全身状態によって血中濃度上昇のリスクはある。たとえば、アマンタジンの蛋白結合率は67%だが、低蛋白血症患者では結合率は下がり、血

漿遊離量は上昇し中毒症状が出やすくなる³⁾。また、感染症により腎機能障害が出現した際にも血中濃度上昇のリスクがある。

本症例において、アマンタジン中毒とともに尿毒症による意識障害、異常運動の出現も検討した。アマンタジン中毒と尿毒症の症状は多彩である(Table)。症状自体は共通点が多いが、アマンタジン中毒例では陽性ミオクローヌスの報告が多い一方で、尿毒症は陰性ミオクローヌスの頻度が高く、鑑別につながりうる。Jamirらの報告⁴⁾と自験例を含めて24例のアマンタジン中毒患者の報告をまとめると、20例では全身性の陽性ミオクローヌスを認め、陰性ミオクローヌスとの合併例を合わせると22例で認めている。本例の特徴として、変動性のある全身性陽性ミオクローヌスを認めた。筆者が検索した範囲内で、アマンタジンに伴う陽性ミオクローヌスで変動性を報告する例は確認できなかった。本例では全身性陽性ミオクローヌスが持続し、周囲からの刺激に反応し程度と頻度が強くなった。これは刺激に伴い覚醒度が高まり、ミオクローヌスの程度と頻度が強くなったためと思われる、本

例におけるミオクローヌスの変動は覚醒度の変動に連動したと推察する。

アマンタジン中毒はアマンタジン血中濃度によって症状に違いがある。血中濃度が1,500~3,000ng/mLでは幻覚や妄想、食思不振や嘔吐が頻度として多く、3,000ng/mLを超えるとミオクローヌスや意識障害、けいれん発作や肺浮腫、心臓突然死を起こすとされている⁴⁾。アマンタジン血中濃度が1,200ng/mLを超えると中毒症状が出現するとの報告があり⁵⁾、無症状であったとしても3,000ng/mL以内に収めるのがよい⁶⁾。

アマンタジン中毒の治療としては利尿に伴う血中濃度低下に期待できるが、自尿がない場合もしくは臨床症状が強く早期の症状改善が必要な際には侵襲的治療の適応がある。血液透析での除去率は約4%程度で期待できないが、血液濾過透析では最大33.3%、血液吸着で最大18.8%の除去率⁷⁾であり、どちらかを選択する必要がある。本例においては尿毒症も鑑別に残ったため血液濾過透析を選択し、速やかな症状の改善を得た。注意すべき点として、アマンタジンは分布容積が大きく血清中より組織中に多く蓄積しており、透析後に組織から血中へ移動し、リバウンド現象を起こしうる⁸⁾。また、急なアマン

タジン血中濃度の低下は悪性症候群を引き起こすリスクともなる⁹⁾ため、治療中における新規神経症状出現時は念頭におく必要がある。

最後に、アマンタジンの血中濃度はガスクロマトグラフィーで測定された。測定方法に関する詳細についてはNishikawaとNagaiらの報告⁶⁾を参照いただきたい。また、アマンタジン血中濃度測定はcommercialには行われていないが、愛媛大学で測定の依頼を受け付けられており、検体の郵送により他の医療機関からの測定依頼も可能である。日常臨床においてアマンタジン中毒が疑われる場合に血中濃度の測定は有用である。

謝辞

アマンタジン血中濃度を測定していただいた愛媛大学医学部附属病院臨床薬理神経内科の永井将弘先生および同講座の皆様へ感謝申し上げます。

COI :

本論文に関連し、著者全員に開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもない。

Video 視聴する場合には▶をクリック



© 2024 MDSJ, Video Journal of Movement Disorders

Video 症例の陽性ミオクローヌス

文献

- 1) Wilson TW, Rajput AH. Amantadine-dyazide interaction. *Can Med Assoc J.* 1983; 129 (9): 974-975.
- 2) 大澤勲. 腎における薬物の排泄機構—腎からの排泄 (水溶性). *日腎会誌.* 2012; 54 (7): 977-980.
- 3) 東野誠, 遠藤慶太, 林野翔, 堀川武宏, 坂井正弘, 吉野かえで, 北村浩一, 鈴木康浩, 伊藤慎介, 藤谷茂樹, 林晃一, 鈴木利彦. ネフローゼ症候群に伴う急性腎障害が誘発したアマンタジン中毒の1例. *透析会誌.* 2020; 53 (5): 271-277.
- 4) Rissardo JP, Caprara ALF. Myoclonus Secondary to Amantadine: Case Report and Literature Review. *Clin Pract.* 2023; 13 (4): 830-837.
- 5) Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stinl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018; 51: 9-62.
- 6) Nishikawa N, Nagai M, Moritoyo T, Yabe H, Nomoto M. Plasma amantadine concentrations in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 (5): 351-353.
- 7) 小林巖, 南波仁, 川口亮一, 木村慶信, 飛世史則, 大塚尚実, 四十物摩呼, 住田臣造. アマンタジン中毒によると思われる全身性ミオクローヌスの1症例. *日集中医誌.* 2011; 18: 277-278.
- 8) 早川和良, 伊東祐二, 平野良尚, 西田佳雄, 縄田万寿美, 高屋忠文, 安田洋, 西山裕二, 長屋豊彦. 透析患者のamantadine hydrochloride中毒における血液浄化療法の経験. *透析会誌.* 2003; 36: 135-139.
- 9) Fryml LD, Williams KR, Pelic CG, Fox J, Sahlem G, Robert S, Revuelta GJ, Short EB. The role of amantadine withdrawal in 3 cases of treatment-refractory altered mental status. *J Psychiatr Pract.* 2017; 23 (3): 191-199.