

セフェピム脳症の特徴的な脳波 Tri-HNC は興奮抑制バランスの破綻で引き起こされる

田宗秀隆^{1,2,3)}, 濱本 優^{1,3,4)}, 麻生尚文⁵⁾, 山本直樹¹⁾

Hidetaka Tamune, Yu Hamamoto, Naofumi Aso, Naoki Yamamoto

抗菌薬セフェピムは、GABA_A受容体阻害作用をもつ。ICUでセフェピムを投与された患者の15%がセフェピム脳症に罹患しているという報告もあるが、頻繁に見逃されている。われわれはセフェピム脳症の患者が特徴的な脳波と臨床経過を呈することに気づき、コンピュータ・シミュレーションにより、特徴的な脳波の再現と病態基盤の探索を行った。単施設のリエゾンチームによる2年間の後ろ向きカルテ調査で、3例のセフェピム脳症の患者が同定された。共通する臨床症候として、拒薬/診察拒否、強い疼痛、反復言語、GCSにおいて運動反応(M)と比べ眼球反応(E)・言語反応(V)の顕著な低下がみられた。これらはGABA作動性の機能障害と関連している可能性がある。3例全例で、高い陰性成分をもつ三相波様全般性周期性放電 Tri-HNC (トライハイネック)がみられた。ニューラル・マス・モデリング(平均場モデル)を用いたコンピュータ・シミュレーションにより、Tri-HNCや経時的な脳波の改善、薬理的介入に対する個体差が再現できた。また、抑制性神経細胞の自己抑制(介在神経細胞から介在神経細胞へのシナプス入力)の破綻がTri-HNCの生成に寄与していることが示唆された。われわれはGABA作動性抑制メカニズムの異常により興奮抑制バランスが破綻した際に共通する病態基盤が存在し、Tri-HNCはその脳波検査上の表現型なのではないかと考えている。あらためて精神病理学と薬理学に立ち戻り、精神科医が精緻な臨床的観察を行ってヘテロな患者群から均質な群を抽出できれば、基礎神経科学の知見と組み合わせることで解明できることは多いだろう。それは患者ケアにも役立つに違いない。

<索引用語: セフェピム脳症, GABA作動性神経細胞, 計算論的精神医学, コンピュータ・シミュレーション, トランスレーショナルリサーチ>

はじめに

意識変容の主因を正確に同定するのは難しいことが多い。抗菌薬によりせん妄が引き起こされることがあるが大部分は見逃されている。セフェピムは、第四世代のセファロsporin (ベータラク

タム系抗菌薬の1つ)で、GABA_A受容体阻害作用をもち⁷⁾、ICUで3日間以上投与された患者の15%がセフェピム脳症に罹患しているという報告もある³⁾。

抗菌薬の種類によって脳症の症候には差がある

著者所属: 1) 東京都立多摩総合医療センター精神神経科 2) 東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学分野 3) 東京大学大学院医学系研究科精神医学分野 4) 東京大学大学院医学系研究科こころの発達医学分野 5) 東京工業大学理学院地球惑星科学系

本論文はPCN誌に掲載された最新の研究論文⁸⁾を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

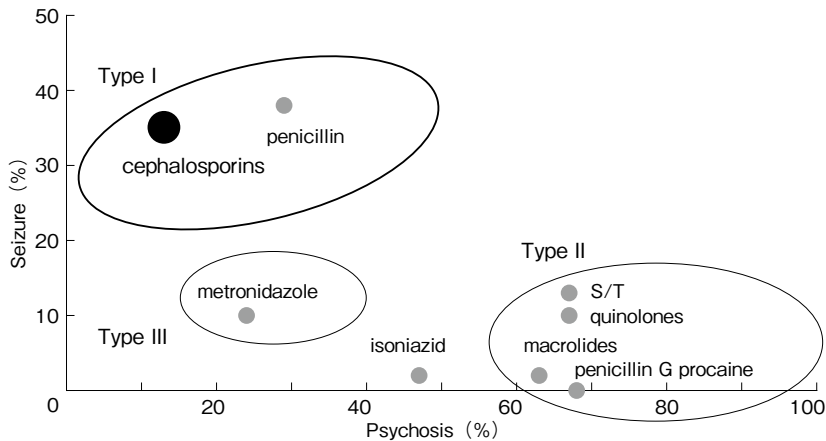


図1 抗菌薬関連脳症 (antibiotic-associated encephalopathy : AAE) のタイプ
セフェピムは第四世代のセファロsporinで、GABA_A受容体阻害作用をもつ。AAE
としては、精神病症状が少なくてんかん発作が多い一群 (Type I) に分類され、腎機
能低下が背景にあることが多い。抗菌薬投与中止後数日以内に改善する基本的には可
逆性の病態と考えられているがさらなる研究が望まれる。AAEについての総説は拙
稿⁹⁾を参照されたい。(文献1, 9より作成)

ことが知られ (図1)^{1,9)}、セフェピム脳症ではほぼ
全例で意識変容と脳波異常を認める⁶⁾が、これま
で精神病症状に関する具体的な報告はなかった。

われわれは3例の観察から、その特徴的な脳波
を Tri-HNC [トライハイネック (triphasic wave-
like generalized periodic discharges with a high
negative component)] と命名した。シミュレー
ションによりその特徴的な形態が再現でき、病態
基盤には興奮抑制バランス (E/I バランス) の破
綻が関与することが推定された。

薬理学的に因果関係が明らかな病態に着目して
精緻な臨床的観察を行い、計算論的精神医学を用
いることで新たな概念を提案できた一例として、
以下に要点を簡潔に紹介する。

I. 研究の方法および結果

2015, 2016 年度の2年間に東京都立多摩総合医
療センターの精神神経科リエゾンチームにコンサル
トされ、セフェピム脳症と診断された3例の臨床
経過を後ろ向きに検討した。また、臨床的な脳
波の形状から、セフェピム脳症時の神経活動は時
間・空間的に均一な神経細胞集団として近似でき

ると考え、ニューラル・マス・モデリング (平均
場モデルの1つ)^{5,10)}を用いて、シミュレーショ
ンを行った。本研究は、各患者から同意を取得し、
倫理委員会の承認を得て、プライバシー保護に配
慮して実施した。

1. セフェピム脳症の臨床経過

セフェピムは、緑膿菌や院内で主に認められる
抗菌薬耐性のグラム陰性腸内細菌に対して殺菌的
に作用するため、発熱性好中球減少症 (febrile
neutropenia : FN) や医療関連感染症における経
験的治療 (empiric therapy) などに欠かせない広
域抗菌薬である⁹⁾。

先行文献と同様、セフェピム脳症の自験例3例
はいずれも腎機能低下を伴っていた。ほぼすべて
のベータラクタム系抗菌薬は腎排泄であるため、
腎機能による抗菌薬の投与量調節がなされないこ
とも大きなリスクとして知られているが、腎機能
による投与量調節がされていてもセフェピム脳症
は起こりうる⁹⁾。自験例3例の脳画像検査はいず
れも正常範囲内で、潜時や投与中止後数日以内に
改善する臨床経過も先行文献通りであった。

表 セフェピム脳症の自験例3例の臨床経過のまとめ

年齢	性別	eGFR	腎機能調節	臨床所見	潜時 (日)	介入	軽快 (日)
64歳	女性	21 (透析中)	なし	意識障害 (E2V3M4) 疼痛・反復言語・拒薬	4	経過観察	4
44歳	男性	33	なし	意識障害 (E1V2M4) 反復言語・診察拒否	5	経過観察	4
94歳	女性	14	あり	意識障害 (E1V2M4) 疼痛・反復言語・拒薬	4	DZP, PHT	4

eGFR：estimated glomerular filtration rate (推定糸球体濾過量) (mL/min/1.73 m²), DZP：diazepam 5 mg, PHT：phenytoin 250 mg. (文献8より和訳して改変, 引用)

自験例3例では、発症過程で「心因性と勘違いされやすい意識障害」「疼痛」「反復言語 (痛い, 痛い, 痛い…など)」「診察拒否/拒薬」などの共通した臨床像を新たに認めた (表)。これらは、抑制性神経回路がかかわる高次機能として報告されてきた症状を彷彿とさせる。先行文献上、9割の患者は改善に至る⁶⁾。緊急透析や抗てんかん薬使用が改善までの期間を短くする可能性はあるが、メタアナリシスでも明確な結論は出ておらず、セフェピム中止が最重要である^{6,9)}。基本的には自然軽快する可逆性の病態と考えられている⁹⁾。抗菌薬関連脳症の臨床経過に関する総説は別にまとめた拙稿を参照されたい⁹⁾。

2. セフェピム脳症でみられる特徴的な脳波 Tri-HNC

3例の脳波はいずれも高い陰性成分をもつ特徴的な三相波であり、その共通性から Tri-HNC (トライハイネック) と名づけた (図2a, b, c)。定量的な評価のために、セミオートでピークの位置を検出し、陰性成分 (上向き) と陽性成分 (下向き) の比 (negative/positive ratio), Tri-HNC の出現数 (c/s), Tri-HNC 全体の duration (s) を計算した (図2d, e)。原著ではフーリエ解析を用いて脳波の時系列変化も解析したが、本論文では割愛する。

3. ニューラル・マス・モデリング

Lileyらによるニューラル・マス・モデリング⁵⁾は、ヒトには10~100億個オーダー存在する大脳の神経細胞を、興奮性 (excitatory: e) と抑制性 (inhibitory: i) 1つずつに代表させ (平均場モデル)、それぞれが投射しあっているというモデルである。aからbに投射することを添え字でabと書くことにする。例えば、興奮性から抑制性に投射するシナプスの数は N_{ei} で、興奮性から興奮性に自己投射する電流は I_{ee} である (図3a, b)。

詳細を割愛すれば、使用している微分方程式は2行で書けるほど単純である。

$$\tau_e \frac{dV_e}{dt} = V_e^{\text{rest}} - V_e(t) + \Psi_{\text{AMPA}}^e I_{ee}(t) + \Psi_{\text{GABA}}^e I_{ie}(t) + \Psi_{\text{AMPA}}^e I_{ne}(t)$$

$$\tau_i \frac{dV_i}{dt} = V_i^{\text{rest}} - V_i(t) + \Psi_{\text{AMPA}}^i I_{ei}(t) + \Psi_{\text{GABA}}^i I_{ii}(t) + \Psi_{\text{AMPA}}^i I_{mi}(t)$$

簡単に解説すると、

- ①神経細胞の膜電位 $V(t)$ は時刻 t の関数で、時定数 τ で静止膜電位 V^{rest} に近づく
- ②電流 $I(t)$ とコンダクタンス Ψ が、膜電位の変化率を規定する

という微分方程式である (最終項は、視床など他の領域からの投射を想定したノイズの項)。電流と神経伝達物質 (AMPA, GABA) のコンダクタンスを決めるのはシナプスの数とその瞬間の膜電位なのだが、詳細は原著論文⁸⁾を参照されたい。

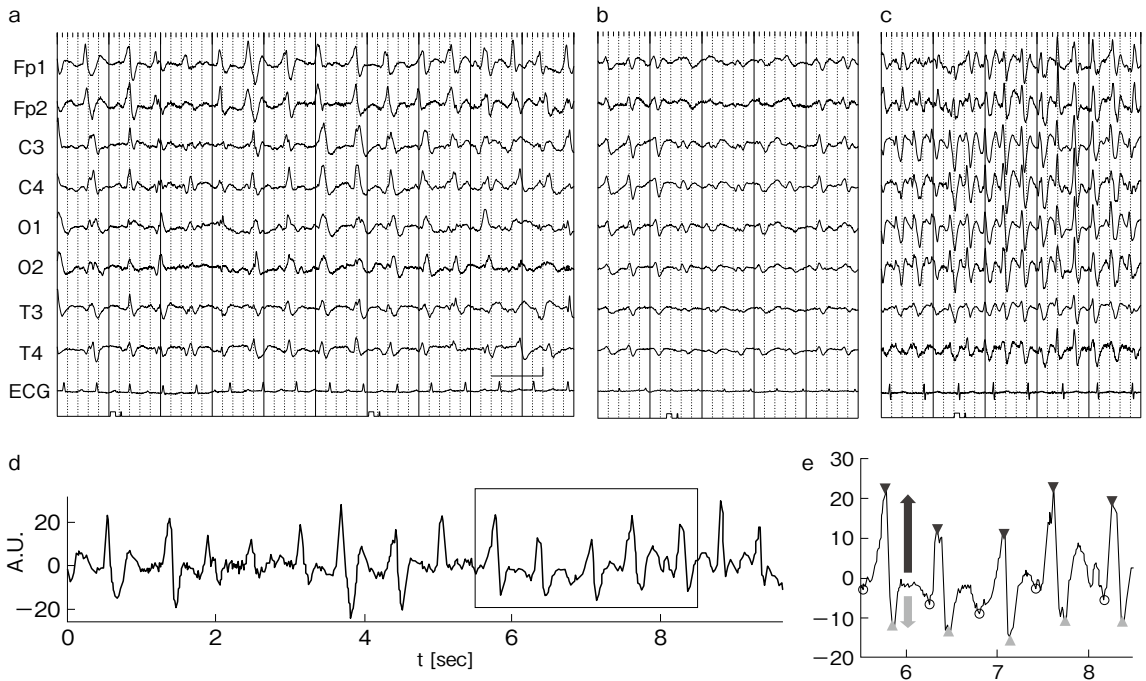


図2 セフェピム脳症の自験例3例

a~c: それぞれ, 表1の64歳女性, 44歳男性, 94歳女性の脳波である. いずれも高い陰性成分をもつ三相波様全般性周期性放電 Tri-HNC がみられる. Scale: 1 sec, 50 μ V. d, e: a の Fp1 の一部を取り出して, セミオートでピーク位置を同定した. 陰性成分 (上向き; 濃い矢印) と陽性成分 (下向き; 薄い矢印) の比 (negative/positive ratio) などが算出できる. (文献8より改変, 引用)

重要なことは, 変数はシナプスの数のみ (その他は, 既報を参考に初期条件として定数を代入しただけ) であり, モデルが非常に簡単であるということである.

4. シミュレーションによる病態基盤の推定

図3bで示したシナプス入力の数 (変数) に適切な数値を与えることで Tri-HNC が再現された (図3c). 前述した negative/positive ratio は, 3例のケースと2例の変数セットで同等であり (図3d), 高い陰性成分をもつという最大の特徴を表現できていることが示唆された.

また, E/I バランスを保ったまま, 興奮性と抑制性の入力をどちらも減弱させると基礎律動が遅くなることが示された (図3e). 詳細は割愛するが, この事実により臨床的な回復経過が説明でき

ると考えられ, さらにベンゾジアゼピン系薬剤への応答の個人差も再現することができた⁸⁾.

シミュレーションでは臨床では観察できない (起こり得ない) 操作, 例えば興奮性の入力を通常の200%にするなどの操作も行える. どのような条件下で Tri-HNC が生成されるか詳しく調べてみると, Tri-HNC が出現するのは E/I バランスが崩れ, 基礎律動がなくなる臨界点 (相転移条件) のときであった (図3f). さらに, この現象は1つの変数の変化だけでは説明できず, Tri-HNC の生成基盤は神経回路レベルにあることが示唆された. GABA_A 受容体阻害作用というセフェピムの作用機序も考え合わせると, セフェピム脳症の病態基盤には抑制性神経細胞の自己抑制が関与していることが推定された⁸⁾.

セフェピム脳症だけではなく, 抗 GAD 抗体関

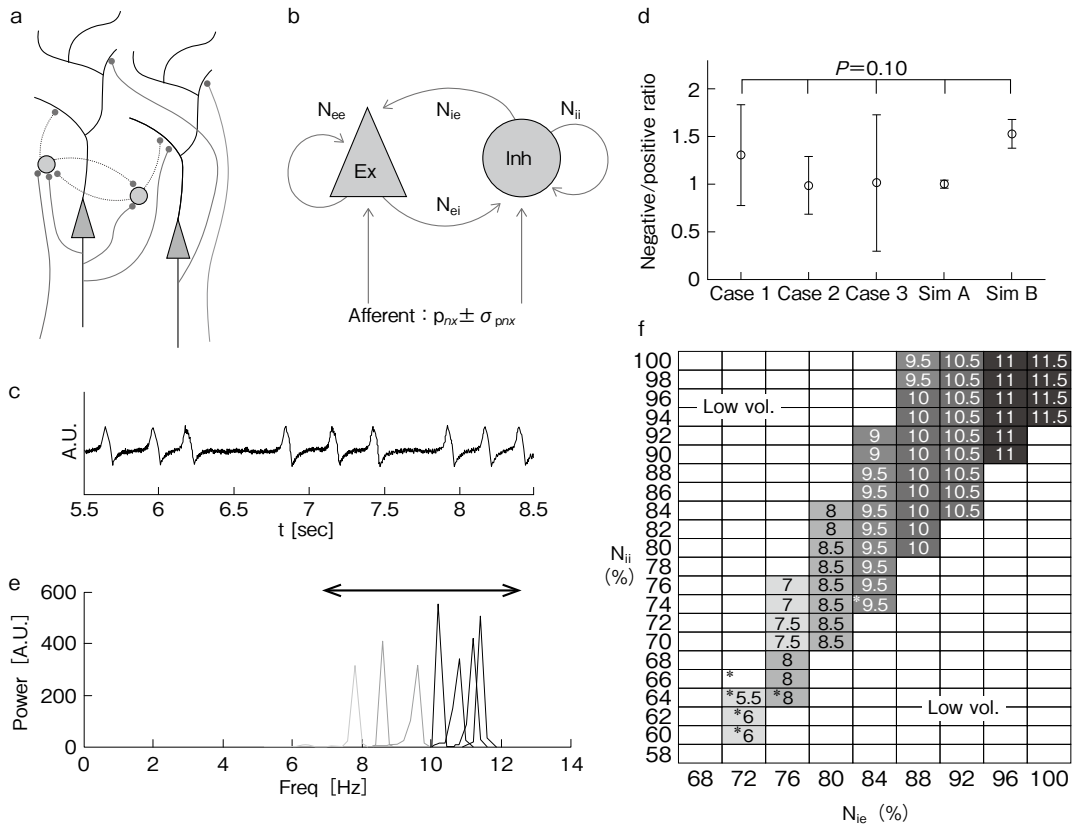


図3 ニューラル・マス・モデリングによるシミュレーション結果

a, b: ニューラル・マス・モデリングの概念図。興奮性 (Ex, e) と抑制性 (Inh, i) がそれぞれ投射しあっている。本研究では変数としてシナプスの数 (4つ) のみを用いた。c, d: 適切な数値を与えることで、Tri-HNC が再現された。Negative/positive ratio は3例のケースと2例の変数セットで同等であり、高い陰性成分をもつという最大の特徴が表現できていることが示唆された。e: E/I バランスを保ったまま、興奮性と抑制性の入力をどちらも減弱させるとそれに応じて基礎律動が遅くなる。興味深いことに、基礎律動として生成される周波数はほぼ α 帯と一致している。それ以下に入力が減弱すると低振幅波形 (Low vol.) になる。f: どの変数が Tri-HNC の生成に寄与するか詳細に検討すると、Tri-HNC が出現する条件 [アスタリスク (*) で表示] は E/I バランスが崩れ、基礎律動がなくなる臨界点であった。ここでは示していないが、 N_{ee} と N_{ei} を実験的に増強させる (E/I バランスの E を大きくする) ことでも Tri-HNC が出現した。E/I バランスが大きく破綻すると、Low vol. になる。(文献8より引用)

連脳炎 (あるいは、抗 GABA 受容体抗体関連脳炎) でも時間周波数の異なる Tri-HNC がみられる⁸⁾。われわれは、GABA 作動性抑制メカニズムが破綻した際に共通する病態基盤が存在し、Tri-HNC はその検査上の表現型なのではないかと考えている^{8,9)}。

II. 考 察

本論文ではニューラル・マス・モデリングを用いたシミュレーションにより、GABA_A受容体阻害作用をもつ抗菌薬セフェピムによる脳症で特徴的に出現する Tri-HNC を、抑制性神経細胞の自己抑制破綻が関与した E/I バランスの異常として再構成することに成功した。

1. シミュレーションの射程距離

われわれのシミュレーションでは、陰性成分が高い (negative/positive ratio ≥ 1) 三相波様波形やスピンドル様波形は作り出すことができたが、肝性脳症などでみられる陽性成分が大きい (negative/positive ratio < 1) 従来の三相波を再現することはできなかつた⁸⁾。

変数を増やすことで、おそらく従来の三相波もできるのではないかと想像している。しかし、複雑な現象の単純化した理解においてモデルは最大の価値を発揮するため、変数は少なければ少ないほどよい。本研究は少数の変数で Tri-HNC を再現し、これまで着目されてこなかった「三相波の形態」とその形態から示唆される病態基盤の推定という新たな切り口を提示できたことに一定の価値があろう。脳波はトランスレータブル脳指標としても用いることができるため、本論文で推定された機序は生物学的実験などによってさらに検証されることが望まれる。

なお、本論文で用いた微分方程式や生物物理モデルなどの詳細は、最近上梓された「計算論的精神医学」が秀逸な入門書⁴⁾でありお勧めしたい。

2. 新たなリエゾン精神医学

——他領域との境界を研究すること——

臨床家は、三相波が高い陰性成分をもつ (つまり Tri-HNC である) 場合、典型的な三相波だと判断する可能性が低く (odds ratio 0.09 : 0.02 ~ 0.22)、異質なものと判断している²⁾。しかし、この臨床的意義や基礎神経科学的意義の検討はされてこなかった。

本研究は、精神科リエゾンチームがセフェピム脳症の患者を何例か経験し、いわゆるせん妄とは臨床経過が異なるが、どこか均質的で脳波上 Tri-HNC が共通の所見であると気づいたことから始まった。セフェピムは GABA_A 受容体阻害作用をもつことと、脳波異常は全般性であることから、ニューラル・マス・モデリングが適用できるのではと考え、地震学の専門家にアドバイスを受けてシミュレーションまで一貫して行った。後から振

り返ると、他領域との境界 (= 最先端) を研究する、という点でリエゾン精神医学のめざす 1 つの形ではないかと感じている (ちなみに、図 3f で示した通り、Tri-HNC 自体も相転移する境界での現象である)。

おわりに

——展 望——

セフェピム脳症をはじめとする抗菌薬関連脳症の Type I には、けいれん発作に至る前に軽微な意識障害に起因する精神症状変化が存在する可能性が高い。これまで、セフェピム脳症では「失語」が特徴的な症候として報告されていたが、その前段階として「反復言語」が存在するのではなからうか。開眼 (E) や発語 (V) の増悪、脳波異常の派手さ (Tri-HNC) に比して、運動機能 (M) は落ちにくいことから、その他の症候も一見心因性と認識されてしまいがちである。Tri-HNC や臨床経過の特徴を活用してセフェピム脳症を想起することで、その後のケアを個別化することができる。自然軽快しうる病態の積極的な診断は、薬剤の中止や変更を促し、患者安全の観点から非常に有益で、過剰な検査を防げるという医療経済学的な意義もある⁹⁾。

研究面では、薬理的な因果関係が明らかな病態に着目することで、NMDA 受容体関連脳炎のように新たな疾患概念が確立した例もある。基礎神経科学が急速に進んでいる現在、あらためて精神病理学と薬理学に立ち戻り、精神科医が精緻な臨床的観察を行ってヘテロな患者群から均質な群を抽出できれば、周辺領域の知見と組み合わせることでわかりうることもあるのではなからうか。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

謝 辞 東京都立多摩総合医療センターの病棟スタッフ・検査部スタッフをはじめ、貴重なコメントをいただいた多くの方々に深謝します。また、クリティカルなコメントで原著の価値を高めてくださった匿名査読者の先生方にこの場を借りて御礼申し上げます。

文 献

- 1) Bhattacharyya, S., Darby, R. R., Raibagkar, P., et al. : Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*, 86 (10) ; 963-971, 2016
- 2) Foreman, B., Mahulikar, A., Tadi, P., et al. : Generalized periodic discharges and ‘triphasic waves’ : a blinded evaluation of inter-rater agreement and clinical significance. *Clin Neurophysiol*, 127 (2) ; 1073-1080, 2016
- 3) Fugate, J. E., Kalimullah, E. A., Hocker, S. E., et al. : Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit : a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care*, 17 (6) ; R264, 2013
- 4) 国里愛彦, 片平健太郎, 沖村 幸ほか : 計算論的精神医学—情報処理過程から読み解く精神障害—. 勁草書房, 東京, 2019
- 5) Liley, D. T., Cadusch, P. J., Dafilis, M. P. : A spatially continuous mean field theory of electrocortical activity. *Network*, 13 (1) ; 67-113, 2002
- 6) Payne, L. E., Gagnon, D. J., Riker, R. R., et al. : Cefepime-induced neurotoxicity : a systematic review. *Crit Care*, 21 (1) ; 276, 2017
- 7) Sugimoto, M., Uchida, I., Mashimo, T., et al. : Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology*, 45 (3) ; 304-314, 2003
- 8) Tamune, H., Hamamoto, Y., Aso, N., et al. : Cefepime-induced encephalopathy : Neural mass modeling of triphasic wave-like generalized periodic discharges with a high negative component (Tri-HNC). *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 (1) ; 34-42, 2019
- 9) 田宗秀隆, 山本直樹 : セフェピム脳症 (抗菌薬関連脳症) —興奮抑制バランスの破綻による臨床像と脳波異常—. *臨床精神医学*, 48 (1) ; 103-110, 2019
- 10) Tjepkema-Cloostermans, M. C., Hindriks, R., Hofmeijer, J., et al. : Generalized periodic discharges after acute cerebral ischemia : reflection of selective synaptic failure? *Clin Neurophysiol*, 125 (2) ; 255-262, 2014

Characteristic EEG Waveform, Tri-HNC, in Cefepime-induced Encephalopathy Due to Excitatory/inhibitory Imbalance

Hidetaka TAMUNE^{1,2,3)}, Yu HAMAMOTO^{1,3,4)}, Naofumi ASO⁵⁾, Naoki YAMAMOTO¹⁾

- 1) *Department of Neuropsychiatry, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center*
- 2) *Department of Cellular Neurobiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*
- 3) *Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*
- 4) *Department of Child Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*
- 5) *Department of Earth and Planetary Sciences, School of Science, Tokyo Institute of Technology*

Cefepime, a fourth-generation cephalosporin with a beta-lactam ring, acts as a GABA_A receptor antagonist. Cefepime-induced encephalopathy (CIE), diagnosed in 15% of patients treated with cefepime in the intensive care unit, is frequently overlooked.

We noticed that patients with CIE experienced similar clinical manifestations and characteristic electroencephalography (EEG) waveforms. We aimed to reproduce these characteristic EEG waveforms and investigate the pathogenesis of CIE via computer simulation.

Three patients with CIE were retrospectively documented by a single-center consulta-

tion-liaison team during a two-year study period. In all the cases, the patients refused medication/examination and showed signs of overt pain, palilalia, and a much greater deterioration in eye and verbal responses than in their motor responses. These symptoms might have been misdiagnosed as a psychogenic condition. We hypothesized that the clinical manifestations were related to GABAergic dysfunction. To define the characteristic EEG waveforms presented by all three patients, we coined the term, “triphasic wave-like generalized periodic discharges with a high negative component (Tri-HNC, pronounced, *Try-high-neck*)”.

Computer simulation using neural mass modeling (basically mean-field model) reproduced the characteristic features of Tri-HNC, the recovery course on EEG, and the individual differences in pharmacological intervention. The simulation also suggested that auto-inhibition (synaptic inputs from interneuron to interneuron) dysregulation contributed to the generation of Tri-HNC. We believe that there is a common pathophysiologic basis of excitatory/inhibitory imbalance due to GABAergic dysfunction and that Tri-HNC can be its experimental phenotype.

Given the rapid progress of basic neuroscience, enabling psychiatrists to make clinical observations, particularly with respect to psychopathology and pharmacology, and to extract homogeneous subgroups from heterogeneous patients may yield useful insights ; moreover, it may promote effective patient care.

<Authors' abstract>

<**Key words** : cefepime-induced encephalopathy (CIE), GABAergic neurons, computational psychiatry, computer simulation, translational research>
