

スタチン剤による中枢・末梢神経障害について

浜 六郎*, 別府宏樹**

スタチン剤による神経障害については、末梢神経障害だけでなく中枢神経障害も起しうること、また臨床症状がなくともすでに病理学的には軸索変性を効率に認めるとの動物実験が1988年には報告されていたことから、ほぼ関連は明瞭であった。臨床例の報告も、1993年にはオーストラリアの国内モニタリングセンターからすでに38例のニューロパシー例が報告され始めていた。2005年には、WHOのウプサラ・モニタリングセンターには、合計731例のスタチン剤に関連したニューロパシーが報告されている。1件の疫学調査では有意ではないがニューロパシーとの関連の傾向を認め、2件の症例対照研究では有意の関連、用量反応関係を認め、うち1件では確実例で累積用量が多い場合、オッズ比27.2(95%信頼区間8.4-88.4)という高いオッズ比を認めた。このほか、オランダのモニタリングセンターの分析ではオランダモニタリングセンターに集まった症例、WHOの症例報告オッズ比が有意の関連を認めた(WHOの末梢性ニューロパシー症例では報告オッズ比5.05, 95%信頼区間4.59-5.56)。

末梢性神経障害があっても、中枢性障害を合併すれば腱反射が低下しない場合もありうる。したがって、スタチン剤使用中、痛みを生じた場合には、筋肉障害、末梢性および中枢神経障害の可能性も含めて検討が必要である。

はじめに

スタチンによるadverse reaction(害反応)のなかで、筋障害(ミオパシー、横紋筋融解症)は良く知られているが、神経障害については、筋障害の際のCKのような簡易な客観的検査指標がないこともあって、筋障害ほどは知られていないようである。しかしながら、むしろ神経障害のほうが筋肉障害よりも深刻であるかもしれない。

スタチン剤の臨床使用が普及し始めて以来、コレステロール低下剤は横紋筋融解症だけでなく、神経障害が、症例報告論文、疫学的調査、国内モニタリングセンター、WHOウプサラ・センターに報告され、添付文書にも記載され、総説的論文などでも解説されている。

TIP誌では、これまでも筋肉障害^{1,2)}だけでなく、神経障害³⁾についても紹介したが、今回、コレステロール低下剤(フィブラート剤とスタチン剤)と神経障害(神経毒性、ニューロパシー、ポリニューロパシーなど)に関して、PubMedを検索し、52件の文献が検索でき、新たに2論文、3件の疫学調査が判明した^{4,5)}。また、スタチン剤が動物実験で中枢神経障害を含め神経障害を生じうるということが1988年にすでにわかっていた⁶⁾。そこで、中枢神経障害について詳細な分析をしたこの動物実験報告および、合計5件の疫学調査を紹介し、発症機序を含めて改めて解説する。

で報告されていた。スタチン剤の一つであるロバスタチン(日本では発売されず)を180mg/kg(体重kgあたりでヒト用量である1mg/kgの180倍、体表面積換算で約90倍、平均最高血中濃度換算で30倍)、60mg/kg、30mg/kg、20mg/kg、5mg/kg、0mg/kgなど種々の用量で用いて最大105週間(2年間)にわたる合計9件の独立した実験を実施した。

180mg/kgのロバスタチンを投与した実験を合計すると、37%のイヌに神経毒性の臨床症状が現われた(合計何頭中何頭に神経毒性症状が現われたかは記載されていない)。

臨床症状の発現は最短で11日目に生じ、91日目まで起きている。また神経毒性症状が生じるときには、突如生じ、2時間から24時間以内に急速に進展し、死亡あるいは瀕死のために屠殺された。

症状が現われたイヌも、症状が現われるまでは正常に見えた。現われるときにはたいてい、振戦が突然始まり短時間でテタニー様けいれん、間代性けいれんな

I. 動物実験で、中枢・末梢神経障害

スタチン剤による明瞭な神経障害の動物実験がBerryら⁶⁾により1988年にはす

Berry論文⁶⁾サマリー

3-HMG-コエンザイムA還元酵素の競合的阻害剤(HMG CoA還元酵素阻害剤)であるコレステロール低下剤ロバスタチンを、正常コレステロール値のイヌに投与する9件の独立した実験を実施した。最高用量は人での常用量上限(1mg/kg)の180倍を用いた。平均血中コレステロール値は最大で、正常コレステロール値から88%低下した(訳註:つまり正常値の12%になった)。180mg/kgのロバスタチンを11日以上使用したイヌの37%に神経毒性の臨床症状が現われ、とくにロバスタチンの血中濃度が高くなる投与方法となった一つの実験施設においては多く認められた。60mg/kg以下の用量では神経毒性の症状は示さなかった。

神経毒性症状が認められたイヌの中枢神経系(CNS)では、血管内皮細胞の変性と出血性脳症が認められた。180mg/kgのロバスタチンが投与され神経毒性症状が認められたイヌにも、認められなかったイヌにも、眼球後部の視神経において高頻度に(6/8)、(染色に用いた)わさびペルオキシダーゼの局所的な溢血と血管内皮細胞の変性、ならびに、視神経に虚血によると解される散在性の変性が認められた。

低コレステロールのレベルと臨床症状の程度との関連は確実ではなかった。ロバスタチン投与群と対照群のイヌと比べて脳中の総コレステロール濃度は同程度であった。低コレステロール値のイヌではその低値に比例して α トコフェロール(ビタミンE)濃度は低値であったが、このビタミン(α トコフェロール)を経口で補充しても神経症状の出現は予防できなかった。

中枢神経系と視神経における血管内皮細胞の変性は、試験管内(in vitro)でHMG CoA還元酵素阻害剤が非ステロイド性イソプレレン合成を著明に阻害することにより生じる形態異常が反映されたものである可能性がありうる。

ロバスタチンが60mg/kg以上投与されたイヌのうち12%以上に、視神経網膜から外側膝状体に至る線維(retinogeniculate)の軸索変性(ワーラー様変性)を認め、さらに網膜神経細胞体の所々に中心性染色質融解を伴った変性像を認めた例もあった。

これらの神経細胞体-軸索変性は血管に対する影響の二次的な変化の可能性がありうるが、ロバスタチンの大量使用では直接の神経毒性作用も否定しえない。1日30mg/kg以下の用量のロバスタチン2年間投与ではロバスタチンに起因する有害な影響は認めなかった。

*NPO 法人医薬ビジランスセンター

**新横浜ソフワクリニク

どを生じた。また、ふらつき (swaying) やよろめき (stumbling) に現われた失調 (ataxia) を伴う運動低下 (hypoactivity) および、異常運動 (過剰運動) などが現われた。症状が出現したイヌは、物にぶつかったりしたが、瞳孔反射や眼底の形態には異常は認められなかった。横臥、嘔吐、流涎なども、症状が出現したイヌの大部分に現われている。

症状が現われなかったイヌに対しても神経学的検査や眼底検査を実施したが、異常行動は認めなかった。40週目に180mg/kgの一見正常なイヌ5頭の脳脊髄液検査を実施したが、脳脊髄液の圧は対照群とほぼ同等であった(ただし、平均87.5mmで範囲は79~92mm, 対照群は平均100.75mmで92~110mmであるから、おそらくロバスタチン群が有意に低いであろう)。

180mg/kg, 60mg/kg, 20mg/kg, 5mg/kg, 0mg/kgのロバスタチンを59週投与した実験では、180mg/kg群の63頭中16頭(25.4%)に神経毒性の臨床症状が現われた。症状が軽かった1頭は投与を続けたところ症状が回復し、剖検が実施されたときには、症状は消失していた。

病変は、小脳扁桃と大脳前頭葉皮質に最も強く現われたが、大脳皮質全体、小脳皮質全体、脳幹部後部から延髄まで病変が認められたイヌもいた。

組織学的検査では、神経毒性症状が重かった15頭すべてに、微小血管の出血性病変が認められ、14頭には局所の血管周囲性脳軟化が認められた。視神経網膜から外側膝状体に至る線維 (retinogeniculate) のワーラー様変性が12例(80%)に認められた。ワーラー変性は、軸索変性の典型的パターンである。

180mg/kg群で解剖時に神経症状を認めなかった48頭(症状が回復した1頭を含む)中の32頭(67%)にも、視神経網膜から外側膝状体に至る線維 (retinogeniculate) のワーラー様変性が認められた。

また、神経症状が全く認められなかった60mg/kg群(体表面積あたりヒト用量の30倍、最高血中濃度換算では10倍と推測される)の16頭中の3頭(19%)にも同部位に同様のワーラー様変性所見が認められた。

そして、180mg/kgを投与され神経毒性を認めなかったイヌと対照群のイヌを比較すると、脳中のコレステロール濃度には差を認めなかったが、ユビキノ

(コエンザイムQ)の濃度はロバスタチン高用量群が低値を示した(対照群21.1 vs ユビキノン15.9, $p < 0.05$)。また、ドリコールも有意ではないが低値の傾向を認めた(対照群48.2 vs 41.8, $p < 0.05$)。神経症状を呈したイヌと対照群のイヌで比較したデータは示されていないが、神経症状を呈したイヌではもっと差が大きかった可能性がある。

論文の考察では、まず、コレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素とメバロン酸が、哺乳類の細胞代謝に不可欠の役割をしていることに触れている。そして、メバロン酸から作られる物質は、コレステロール(生体膜の主要構成物質でありステロイドホルモンの前駆物質)だけでなく、ユビキノン(ミトコンドリアにおける呼吸鎖のコエンザイム)と、ドリコール(タンパクの糖化に必要なイソプレノイド中間物質)、イソペンテニル・アデニン(t-RNAの構成物質)、細胞の形を保つのに必要なイソプレノイドタンパク(少なくともin vivoで証明されている)などがあるということを描いている。つまり、1988年の時点で、メバロン酸が哺乳類の細胞代謝に不可欠の役割をしている物質であり、メバロン酸から合成される、コレステロールをはじめ生体内で重要な役割を果たしている種々の物質が欠乏しうることが十分に認識されていたということの意味している。

ユビキノンとドリコールは、いずれもコレステロール合成過程の中間物質であるファネシル2リン酸から、コレステロール合成経路とは別に合成されるイソプレノイド化合物である。ユビキノンは生理的条件では不足することはないが、エネルギー鎖の反応に不可欠であり、これが不足すると神経・筋の傷害を生じうる。CKが上昇しないミトコンドリア・ミオパシーの原因となりうる。

また、ドリコールは糖タンパクの原料である。生体内のタンパクのうち、アルブミン以外はすべて糖タンパクであり、細胞の成分として不可欠である。

II. 臨床症例報告

1) 不可逆的な末梢神経障害の報告

Phanら⁷⁾は1995年、スタチン剤の一つシンバスタチンを使用後に末梢神経障害を生じた4例を報告している。

末梢神経障害として、運動神経、感覚神経いずれをも生じていた。電気生理学的あるいは病理学的には、軸索変性の病

像を呈した⁷⁾。3人の患者で近位にも遠位にも筋力低下が認められ、筋線維束性攣縮(fasciculation)が2例で認められている。症状回復後も感覚神経伝導異常が持続するという点、3人に近位および遠位の筋力低下と広範囲の慢性的部分的な脱神経(denervation)所見が筋電図学的に認められたことなどから、前角細胞と後根神経節に対する毒性の可能性、すなわち運動ニューロン疾患(中枢神経系の異常による疾患)を合併していた可能性も示唆されている⁷⁾。

この論文で報告された4例中2例はシンバスタチン使用後まもなく(1例では開始後24時間以内に痛みが生じた)神経症状が発現したが、他の2例は開始2年以降に発症していた。2例ではシンバスタチンを中止後4ヵ月で自覚症状はすっかり回復したが、神経学的な変化は不良であった。また、他の2例では中止後15~18ヵ月でもなお改善途中であり、まだ障害が残っていた。

1例(65歳女性)は、シンバスタチンを1年間10mg/日、その後20mg/日に増量して1年に上気道感染を起こしてエリスロマイシンを服用したが、同時期から上下肢の筋力低下に気がつき、その後進行して6週後には上肢を頭から上には挙上することができなくなり、介助なしには、椅子から立ち上がることや歩行することが不可能になった。この例で特徴的であるのは、上下肢の筋力低下の前(あるいはほぼ同時期)に上気道感染があり、CPKは246 U/Lと高くなく、髄液蛋白が40mg/dL(0.4g/L)と、正常上限値を示している点である。

このほかにも、神経障害が持続する例が多数報告されている⁸⁾。

2) オーストラリアでは1993年までに38例の末梢神経障害例の報告がある

Phanら⁷⁾はまた、オーストラリアの害反応モニタリングシステム(Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) of Australia: 害反応審議会)に1993年までに、この報告以外にすでに38例のシンバスタチンに関連したparesthesia(異常感覚)やニューロパシー例が報告されていると指摘している。

これらの報告は、スタチン剤によるニューロパシーが必ずしもまれではないことを示しているものと云えよう。

3) 腱反射の低下しないニューロパシー

Jeppesen ら⁹⁾は1998年, スタチン剤以外の可能性は完全に否定できスタチン剤によると考えられる7例の末梢性ニューロパシーを報告した. すべて軸索変性型であり, 運動神経も感覚神経も障害されていた, 4例では中止後も10週から1年間は症状が持続した. また, 7例中2例は膝蓋腱反射もアキレス腱反射も正常, 1例はアキレス腱反射が正常であったが, 電気生理学的検査により, 末梢神経の障害が認められている.

Ⅲ. 複数の疫学調査で, 強固な関連が認められ, 関連は確実

コレステロール低下剤とニューロパシーとの疫学的な関連については, 現在すでに確立していると考えてよい段階となっている.

1) 大規模人口集団の観察研究

大規模人口集団を用いた最初の疫学的研究⁹⁾は, 英国で1991年から1997年にかけて実施された(2001年発表). 40歳から74歳の人を3つのコホートから特定した. 一つは, この間に1度でも脂質低下剤を使用したことのある17219人の集団. もう一つは, 高脂血症を指摘されたが, 脂質低下剤を使用したことのない28974人の集団. それに, 一般人口から50000人の集団である.

その結果, スタチン剤を現在でも服用中の人から2人の末梢性ニューロパシーがあり, 一般人口集団に比較して相対危険が2.5(95%信頼区間は0.3-14.2)であった. 有意の差はなかったが, スタチン剤を使用した人のニューロパシー罹患の相対危険が高い傾向が認められた.

2) 症例対照研究(デンマーク)

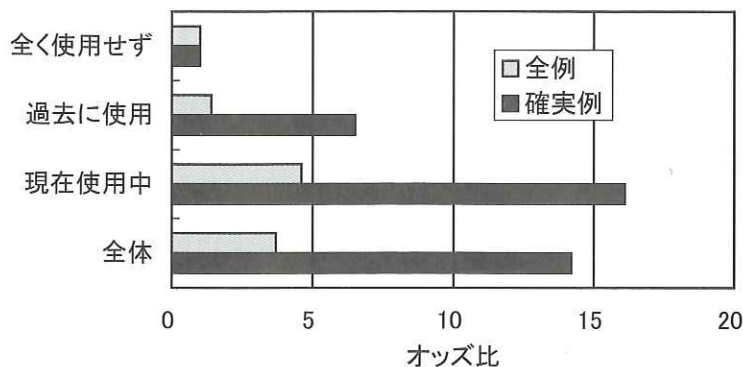
地域疾患登録システムを利用して見出された166例の多発性ニューロパシー症例(うち確実例は35例)と, その25倍の対照例(4150例)を用いて実施された症例対照研究の結果が, 2002年に発表された¹⁰⁾(Bandolier誌の記事の翻訳³⁾をTIPで紹介). 以下に概略を再掲する.

診断の確実度でみると, 全体よりも確実例でオッズ比が高く, 使用時期別でみると, 過去に使用したことがある例よりも現在使用中のオッズ比が高くなっていた(表1, 図1). 症例全体では, 過去に使用例のオッズ比は1.4であったが, 現在使用中は4.6(95%信頼区間:2.1-10.0), 確実例では, 過去に使用例のオッズ比

表1: 診断の確実度別, スタチン剤使用時期別危険度(オッズ比)

診断確実度	スタチン使用	症例	対照	オッズ比	95%信頼区間
全例 (症例 n=166) (対照 n=4150)	全く使用せず	157	4084	1	基準
	現在使用中	8	49	4.6	(2.1-10.0)
	過去に使用	1	17	1.4	(0.2-10.8)
確実例 (症例 n=35) (対照 n=875)	全く使用せず	27	854	1	基準
	現在使用中	7	17	16.1	(5.7-45.4)
	過去に使用	1	4	6.5	(0.7-64.0)

図1: スタチンと神経障害: 使用時期別危険度



6.5, 現在使用中は16.1(95%信頼区間: 5.7-45.4)であった(表1, 図1).

また, 1日の用量ではあまり違いはなかったが, 使用期間が2年未満に比して 2年以上, 累積用量が560 DDD以上になるとそれ未満よりオッズ比は大きくなった(表2, 図2). この傾向は, 全例でも, 確実例でも認められた. たとえば, 確実

表2: 診断の確実度, スタチン剤使用期間, 累積用量, 1日用量別の危険度

条件と分類	全例 (n=166)		確実例 (n=35)		
	オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間	
スタチン剤 使用歴	全くなし	1.0	対照	1.0	対照
	あり	3.7	(1.8-7.6)	14.2	(5.3-38.0)
使用期間	< 2年	2.0	(0.6-6.5)	6.1	(1.2-29.8)
	≥ 2年	6.6	(2.6-16.5)	26.4	(7.8-89.4)
累積用量	< 560 DDD	1.5	(0.4-6.3)	3.4	(0.4-28.3)
	≥ 560 DDD	6.3	(2.7-14.9)	27.2	(8.4-88.4)
平均 1日用量	< 1 DDD	3.1	(1.1-8.8)	13.4	(3.8-47.4)
	≥ 1 DDD	4.4	(1.7-11.4)	15.1	(4.2-54.2)

全体に対する対照例数は4150人、確実例に対する対照例数は875例
DDD:daily defined dose

図2: スタチンと神経障害 用量-反応関係

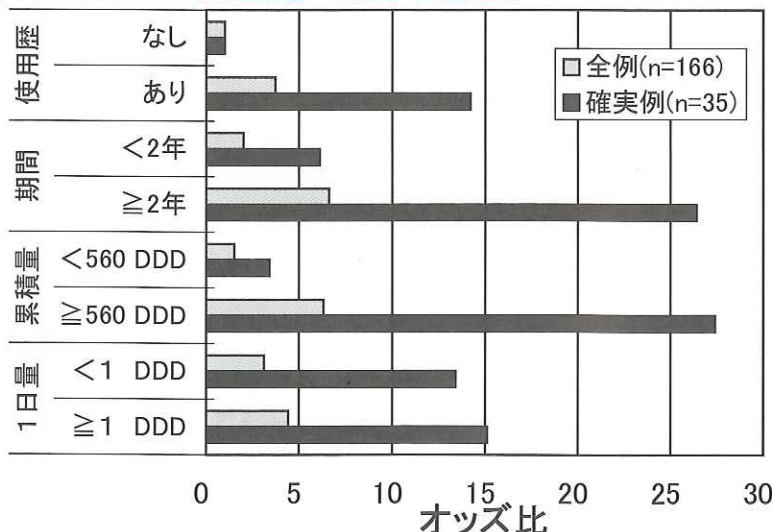


表3：スタチン、フィブラート使用期間と末梢性ニューロパシーの危険度との関連

		オッズ比	95%信頼区間
スタチン	使用なし	1.00	
	1-90日	1.00	0.62-1.62
	91-180日	1.10	0.71-1.71
	181-270日	1.21	0.87-1.68
	271日以上	1.88	1.10-3.23
	トレンドテスト:p=0.0311		
フィブラート	使用なし	1.00	
	1-90日	1.43	0.69-2.97
	91-180日	1.58	0.98-2.56
	181日以上	1.60	0.68-3.75
	トレンドテスト:p=0.0236		

図3：スタチン使用期間と末梢性ニューロパシー危険度

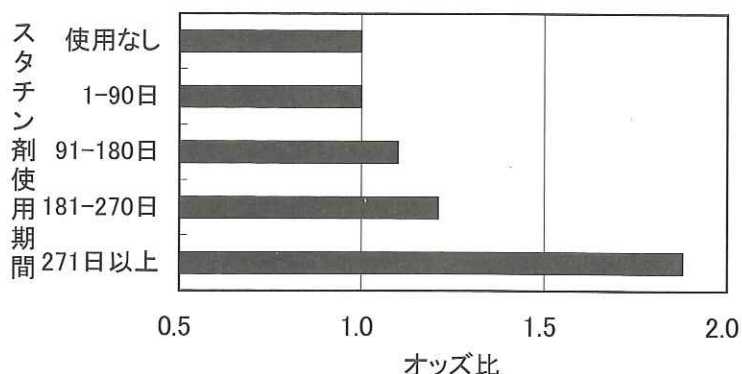


表4：スタチンとニューロパシーの報告オッズ比(オランダ Lareb, WHO)

	報告数	ROR	95% 信頼区間	
オランダ Lareb(ニューロパシー)	18	3.7	2.2 -6.2	
WHO	ニューロパシー	245	1.53	1.34-1.73
	末梢性ニューロパシー	469	5.05	4.59-5.56
	多発性ニューロパシー	17	4.85	2.94-8.01
	全ニューロパシー	731	2.86	2.66-3.09

例では、2年未満のオッズ比は6.1(95%信頼区間:1.2-29.8)であったが、2年以上使用例で26.4(95%信頼区間:7.8-89.4)であった(表2, 図2)。

累積用量では560 DDD未満ではオッズ比3.4, 560 DDD以上ではオッズ比27.4となり、期間の違いでもより大きな違いが認められた。以上のように、スタチン剤の用量とニューロパシーとの間には高い用量反応関係が明瞭であった。

この結果を考慮して、Neurologyのeditorial¹¹⁾では、薬剤性神経障害の疫学的調査がGaistら¹⁰⁾により優れた方法で実施されたこと、確実例に限るとオッズ比が16.1と高く、しかも使用期間が長くなるとリスクが増したことを指摘している。そして、このことから考えて、スタチンと神経障害との「関連はかなり確実であるようだ(It seems a fairly conclusive association)」と述べている。さらに、Gaistら¹⁰⁾が、NNH(スタチン剤を

何人に使用したら神経障害が一人多く起きるか)約2200人となったことも指摘し、この論文の重要性を強調している。

3) 処方データベースを用いた症例対照研究(イタリア)

処方データベースを用いた症例対照研究¹²⁾は、北部イタリアの40歳以上の住人を対象として、1998年から1999年に退院した2040人の末梢性ニューロパシー患者を症例とし、1症例につき20例の対照(合計対照数36,041人)を選んで実施された。スタチン剤の使用に関しては、処方データベースを検索した。スタチン、フィブラート、その他の脂質低下剤別に末梢性ニューロパシーの危険度の推定には、対応のあるデータに対するconditional logistic regression modelを用いた。

その結果、全体としては、弱い有意の関連を認めた(オッズ比1.27, 95%信頼区間1.05-1.55)。スタチン剤のオッズ

比は1.19(1.00-1.40)、フィブラート剤は1.49(1.03-2.17)であった。曝露用量の増加にしたがって危険度が増加する有意の傾向が、スタチン剤でもフィブラート剤でも認められた(表3, 図3)。

末梢性ニューロパシーと糖尿病、甲状腺疾患、貧血、慢性腎不全などとの関連も認められた。

4) 報告オッズ比(オランダ)

オランダからは、国のPharmacovigilance centre(Lareb)に収集された害反応報告例を用い「報告オッズ比(reporting odds ratio: ROR)」を計算で求めた研究⁵⁾が報告された。

RORとは、データベース内にあるすべての他の薬剤によるある害反応例のオッズと、ある特定の薬剤によるある害反応例のオッズを比較してオッズ比を求めたものである。

2005年5月には、Larebは45325例の報告(性年齢が分かっている)を有していた。この中で1911例はスタチン剤が関係していた。そのうち18例が末梢性ニューロパシーまたは多発性ニューロパシー例であった。

この頻度は、他の薬剤によるニューロパシーの頻度とは異なっていた。性、年齢、併用抗生物質などを調整した結果、ニューロパシーに対するスタチン剤のRORは3.7(95%信頼区間2.2-6.2)であった(表4:ニューロパシーとしては、MedDRA用語の「ニューロパシー」、「末梢性ニューロパシー」、「多発性ニューロパシー」を含む)。

5) 報告オッズ比(WHO)

オランダの報告⁵⁾には、WHOの害反応モニタリングのデータベースを同様の方法で計算した結果が記載されている。これによると、末梢性ニューロパシーの報告オッズ比(ROR)は5.05(95%信頼区間4.59-5.56)、多発性ニューロパシーは4.85(95%信頼区間2.94-8.01)であり、極めて高いオッズ比を示した(表4)。

IV. 神経障害の発症機序

神経障害の発症機序についても、考察で「不明」としている場合もあるが、当初の動物実験をはじめ多くの論文^{1,2,5,6,8,9)}の考察においてすでに指摘されているように、メバロン酸からファネシル2リン酸を経て合成される細胞代謝に不可欠の種々の物質が欠乏することによることは、有力な機序と考えられるようになっ

てきた。

スタチン剤で欠乏しうる細胞代謝に不可欠の物質とは、コレステロール、ステロイドホルモンと、ドリコール、ユビキノ、 $t-RNA$ の構成成分となりうるイソペンテニル・アデニン、イソプレノイドタンパクなどである。

スタチン剤はメバロン酸の合成を阻害し、NK細胞の細胞障害性を抑制する¹²⁻¹⁴⁾が、その抑制はコレステロールの補充では回復せず¹⁴⁾、メバロン酸の補充で始めて回復する^{12,13)}。

イヌの実験⁶⁾でも、高用量群で神経障害を認めなかった犬の脳中コレステロール濃度は低下していなかったが、ユビキノンは有意に低下し、ドリコールも低下の傾向が認められた。したがって、ヒトで血中コレステロールの濃度は低下していなくとも、組織中のユビキノンやドリコール濃度が低下し、神経障害は起しうると考えておく必要がある。

また、イヌの動物実験では、高用量群は、正常コレステロール値の12%に血中総コレステロール値が低下するという極端な低コレステロール血症となった。そのために出血性の変化が多発したが、これは、低コレステロール、低ユビキノ、低ドリコールなどの結果、血管壁の脆弱性が出現したものと考えられる。ヒトでも、低コレステロールに伴い、出血性の変化が中枢神経系に出現した場合には、イヌと同様の変化をきたしうるのであろう。

末梢性神経障害があっても、中枢性障害を合併すれば腱反射が低下しない場合もありうる。腱反射が低下していないからといって、末梢性神経障害を否定してはならない。中枢性の合併の可能性も含めて検討が必要である。

スタチン剤使用中、原因不明の痛みや何らかの神経症状をきたした場合には、筋肉障害の可能性はもちろんのこと、末梢性だけでなく中枢神経障害の可能性も含めて神経障害についても考慮し、直ちにスタチン剤・コレステロール低下剤を中止する必要がある。

参考文献

- 1) Craig IH, Australian Prescriber スタチン剤と筋肉障害, *TIP* [正しい治療と薬の情報] 18(8/9)99-101, 2003
- 2) 原著: Australian Adverse Drug Reaction Bulletin より, *TIP* [正しい治療と薬の情報] 19(2)21-22, 2004
- 3) 原著: Bandolier 誌より, 多発性ニューロパシーとスタチン, *TIP* [正しい治療と薬の情報] 18(3)32, 2003
- 4) Corrao G, Zambon A, Bertu L, Botteri E,

Leoni O, Contiero P. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *J Epidemiol Community Health*. 2004 Dec;58(12):1047-51.

- 5) de Langen JJ, van Puijenbroek EP. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. *Neth J Med*. 2006 Oct;64(9):334-8.
- 6) Berry PH, MacDonald JS, Alberts AW, et al. Brain and optic system pathology in hypocholesterolemic dogs treated with a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Am J Pathol*. 1988 Sep;132(3):427-43.
- 7) Phan T, McLeod JG, Pollard JD, Peiris O, Rohan A, Halpern JP. Peripheral neuropathy associated with simvastatin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 May;58(5):625-8.
- 8) Jeppesen U, Gaist D, Smith T, Sindrup SH. Statins and peripheral neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 Jan;54(11):835-8.
- 9) Gaist D, Garcia Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol*. 2001 Mar;56(12):931-3.
- 10) Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology*. 2002 May 14;58(9):1333-7.
- 11) Donaghy M. Assessing the risk of drug-induced neurologic disorders: statins and neuropathy. *Neurology*. 2002 May 14;58(9):1321-2.
- 12) Katznelson S, Wang XM, Chia D, Kobashigawa JA, et al. The inhibitory effects of pravastatin on natural killer cell activity in vivo and on cytotoxic T lymphocyte activity in vitro. *J Heart Lung Transplant*. 1998 Apr;17(4):335-40.
- 13) Cutts JL, Scallen TJ, Watson J, Bankhurst AD. Role of mevalonic acid in the regulation of natural killer cell cytotoxicity. *J Cell Physiol*. 1989 Jun;139(3):550-7.
- 14) Kurakata S, Kada M, Shimada Y, Komai T, Nomoto K. Effects of different inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, pravastatin sodium and simvastatin, on sterol synthesis and immunological functions in human lymphocytes in vitro. *Immunopharmacology*. 1996 Aug;34(1):51-61.

CAPSULE

ドネベジル (アリセプト) によるアルコール依存

80才女性が、アルツハイマー病に対してドネベジル 5mg/day による治療を開始し、1カ月後に10mg/dayに増量した。ド

ネベジルを開始して4カ月後、患者のアルコール依存や暴言などの異常な振舞いに家族が気付いた。ほとんど毎日、ワインをボトル1本飲むようになり、アルコールが出される時は、いつでもコップを差し出して、他の客より先に注ぐよう要求するようになり、以前の患者の礼儀正しい振舞いと対照的だった。ドネベジルを中止したところ、患者の衝動的な振舞いとアルコール依存は消失した。ドネベジルを内服しなかった1カ月間は、他の精神症状も見られなかった。ドネベジルを再開したところ、前回と同様の振舞いが再発した。ほかの抗コリン剤に変更して、次の6カ月は、アルコールに関連する症状は見られない。

Marinho V et al. *J. Clin. Psychopharmacol*. 26: 683, 2006

ドネベジル/カンデサルタン併用時に見られた下肢の痛み

4年前前から緑内障と高血圧症を有し、カンデサルタン3mgとチモロール投与を受けていた85才女性が、アルツハイマー病に対してドネベジル5mgを開始し、その後、7.5mgから10mgに増量した。ドネベジルを10mgに増量して10日後、激しい持続する両下肢の痛みが出現した。不眠を訴え、動きが少なく、精神状態の悪化も見られ、食べ物や飲み物を拒否するようになった。ドネベジルを中止したところ、痛みが著明に改善し、眠れるようになったが、精神状態はガラタミンを開始したにも関わらず改善しなかった。

Kuloor CB et al. *Age & Ageing* 35: 639, 2006

インフリキシマブ (レミケード) による細菌性髄膜炎

45才女性が、ウェゲナー肉芽腫症に対してインフリキシマブ投与を6回受けた。治療を開始して6カ月後に、発熱・意識混濁、数日前から持続する激しい頭痛で救急部を受診して、気管挿管を行った。CTスキャンは脳浮腫を示し、臨床的に髄膜炎と診断されて、ICUに移送された。入院時、心拍数116/分、体温38.5℃、血圧150/96mm Hgで、錯乱、意識混濁、見当識障害を認め、苦悶状であった。眼球の速い動き、項部硬直、頸の硬直を認め、軽い白血球増多、好中球増多が認められ、セフトリアキソン、バンコマイシン、アンピシリン投与を行った。入院2日後の腰椎穿刺では、蛋白量300mg/dl、グルコース30mg/dlで、グラム陽性球菌が認められた。血液と髄液培養で、4本の血液セットからセファロsporin抵抗性の肺炎連鎖球菌が検出され、バンコマイシンとペニシリンには感受性が見られた。バンコマイシンとセフトリアキソンをリファンピシンに変更し、数日後、頭痛・発熱・項部硬直は消失し、意識も清明