

《症例報告》

バレニクリンが初発の発作契機となったと考えられる 強直間代性けいれん発作の1例

野崎裕広¹、宮松晶子¹、田中幸湖²、中道信代²、畑中陽子²、岩村美佳¹
野田和司¹、西尾朋子¹、龍華祥雄¹、指尾豊和¹

1. 社会保険中京病院呼吸器科、2. 社会保険中京病院看護部・禁煙外来

【抄録】 バレニクリンはニコチン依存症に深く関与すると考えられている脳内 $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストおよびアンタゴニスト作用を有する薬剤である。この作用機序から同薬剤はドパミン分泌系脳内神経伝達物質ネットワークへの影響を及ぼし、精神神経系の副作用の発現の可能性があると考えられている。実際、禁煙治療に関連して同薬剤の種々の精神神経系副作用が報告されている。今回、精神神経系疾患の既往歴を有しないが、同薬剤服用が強直間代性けいれん初発発作の契機となったと考えられる症例を経験した。同薬剤の処方の際には、神経精神系既往歴の有無に関係なく副作用が出る可能性を考慮しつつ、同症状の発現の有無を継続的に確認することが大切であると考えられる。

利益・利害相反：著者はいかなる意味においても、タバコ産業と利益・利害相反はない。また、他の薬剤メーカーとも利益・利害相反はない。

キーワード：強直間代性けいれん、禁煙、バレニクリン

はじめに

バレニクリンはアメリカで開発された内服の禁煙補助薬である。2010年から2011年の当院の実績では、同薬剤による禁煙治療者数がニコチンパッチによるニコチン代替治療者数の約2倍となっている。バレニクリンによる種々の副作用が報告されているが、特に精神神経系の副作用は臨床的にも社会的にも影響が大きいと考えられる。同薬剤服用が初発発作の契機となったと考えられる意識消失・けいれん発作症例を経験したので、文献考察を加えて報告とする。

経過

症例は45歳女性。職業は介護士。既往歴は特記事項なし。喫煙は40本×25年。プリンクマン指数

1000。TDS8点。

現病歴は、2011年7月26日、バレニクリンによる禁煙治療希望で外来を受診。仕事の都合にて7月26日～29日はバレニクリン内服できず、7月30日より定期的なバレニクリン内服開始。喫煙本数は徐々に減少するもなかなか完全禁煙には至らなかったが、喫煙本数の減少による禁断症状はなく経過。特に不眠や疲労蓄積といった生活の変化はなかった。9月9日、昼食中に、1分程度の全身強直性けいれんおよび意識消失発作を起こした。救急隊到着時にはけいれん発作は消失し、意識レベルはJCS-1。暴れたり、救急隊員を叩いたり、うるさい・黙れなどの暴言が認められた。救急車にて当院救急外来へ搬送。

救急外来における現症は、1分ほどで発作は自然停止する強直間代性発作を認め、意識状態はJCS-1であった。再発作予防のためにアレビアチンの点滴を施行し、入院後はけいれん発作再発を認めなかった。末梢血・血液検査所見では電解質異常・炎症所見は認めず、胸部X線検査・心電図も異常所見は認めなかった。

その後の経過としては、入院第4病日の脳波検査

連絡先

〒457-8510
愛知県名古屋市中区三條1-1-10
社会保険中京病院呼吸器科 野崎裕広
TEL: 052-691-7151 FAX: 052-692-5220
e-mail: yasuhiko_nozaki@chukyo-hosp.jp
受付日2012年1月26日 採用日2012年8月21日

で、基礎波としては不規則な α 波および散在性に θ 波を、さらに、刺激による徐派化も認めた。頭部MRIでは右小脳橋角部に髄膜腫を疑う腫瘍が指摘されたが、それに伴う臨床症状は認めなかった。入院中は神経学的異常所見を認めず、生活留意点の説明のみで入院第6病日で退院となった。なお、入院後は、バレニクリン中止、引き続き退院後も同薬剤の再開は行わなかったが、禁煙離脱症状はなく禁煙継続状態が維持できた。9月20日、外来にて再度脳波検査。過換気による徐派出現などの異常波は残存。てんかん発作エピソードはなかった。無症候性ではあるものの脳波異常が残存していたため、抗てんかん薬の内服を開始した。髄膜腫に関しては、11月に脳外科で腫瘍摘出術を施行したが、術後の新たな精神神経学的エピソードは認めなかった。今回のてんかん発作に関しては、原因の特定は困難であるが、臨床経過からバレニクリンが潜在的な既存のてんかん発作誘発の一因となったと考えられた。

考 察

ニコチンは脂溶性で、血液-脳関門を通過し、中脳に存在する腹側被蓋野の $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体にニコチンが結合すると関連神経末端からドパミンが多量に放出されることで、強い快感や報酬感が生じ、ニコチン依存症形成へとつながる。このようなニコチン受容体のアゴニスト(部分作動薬)作用およびアンタゴニスト(拮抗薬)作用がバレニクリンの薬理作用であり¹⁾、さらに、中枢神経系のセロトニン(5-HT)3受容体への結合作用も認められており²⁾、広範な脳内神経伝達物質ネットワークへの影響を及ぼすことが十分に予想される。

臨床試験などにおいてバレニクリンの副作用としては、嘔気、不眠症、異常な夢、頭痛、鼓腸などが報告されているが、副作用としての既存の精神疾患の増悪や再発可能性があり、また、性格変化・不安・抑うつ感・異常行動・自殺念慮などの症状、現実であるような詳細な夢見、自動車や機械の運転能力低下の可能性も指摘されている^{3,4)}。2011年10月24日付のFDAの薬物安全性情報で、市販後調査においてバレニクリンとニコチンパッチによる神経系副作用に関する報告をまとめているが、精神神経系の疾患既往を有しないけいれん発作の報告例の記載はなく、また、入院を要するような精神神経学的副作用の発生率はニコチン代替療法と本剤との2剤

間に統計学的な差異はないとしている。日本国内臨床試験でも、てんかん発作症例の報告はない³⁾。このように、けいれん発作としての副作用報告はまれであるが、2008年12月には、オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局がバレニクリン服用患者の15例でのけいれん発作の報告を公告していたり、Serafiniらは⁵⁾、発作性疾患の既往がある患者へのバレニクリン処方では中枢神経系副作用の可能性があると慎重に行うよう助言・報告していることは注目すべきと考える。

本症例では髄膜腫が入院後の頭部MRI検査にて診断されているが、腫瘍の病勢および存在部位からは臨床的にけいれん発作のフォーカスとなったと考え難く、脳波も髄膜腫に起因する所見ではないと考えられた。また、ストレス性けいれん発作の報告もあるが⁶⁾、本症例の場合、バレニクリンによる不眠・悪夢や離脱症状もなく、従来の神経疾患の既往もない突然発症例である。バレニクリンの血中濃度半減期は約24時間程度であり⁷⁾、本剤の服薬中止後長期間経過後も脳波異常が残存していたことから、本剤投与が潜在性発作性神経疾患の発症契機になった可能性の否定はできず、同薬剤の処方に際しては、抑うつなどの精神疾患既往に加えて発作性けいれん性疾患へも留意すべきであると考ええる。

抑うつ傾向などの精神症状悪化に比べ、本症例のようなけいれん発症予測はさらに困難と考えられる。本剤による精神神経学的副作用の発現時期としては、投与開始3日目から3か月とさまざまであり^{4,5)}、処方開始後の継続的な患者への留意および指導が必要であると考ええる。

おわりに

バレニクリンが初回発作の契機となったと考えられるてんかん症例を報告した。本剤は禁煙治療のキードラッグではあるが、潜在的な精神神経系の発作性疾患を顕性化させる可能性もあり1例報告をした。

文 献

- 1) Coe JW, Brooks PR, O'Neill BT, et al: Varenicline: an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem.* 2005; 48; 3474-3477.
- 2) Rollema H, Guanowsky V, Mineur YS, et al: Varenicline has antidepressant-like activity in the

- forced swim test and augments sertraline's effect. *Eur J Pharmacol.* 2009; 605; 114-116.
- 3) Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, et al: Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther.* 2007; 29; 1040-1056.
 - 4) Lorenz RA, Whitley HP, McCoy EK: Safety of varenicline in patients with mental illness. *primary psychiatry.* 2010; 17; 60-66.
 - 5) Serafini A, Crespel A, Gelisse P, et al: Varenicline-induced grand mal seizure: *Epileptic Disord.* 2010; 12; 338.
 - 6) Friis ML, Lund M: Stress convulsions. *Arch Neurol.* 1974; 31; 155-159.
 - 7) Kikkawa H, Maruyama N, Hasunuma T, et al: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy Japanese adult smokers. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51; 527-537.

A case of varenicline induced initial generalized tonic-clonic seizure

Yasuhiro Nozaki¹, Shoko Miyamatsu¹, Yukiko Tanaka², Nobuyo Nakamichi², Yoko Hatanaka²
Mika Iwamura¹, Kazushi Noda¹, Tomoko Nishio¹, Yoshio Ryuge¹, Toyokazu Sashio¹

Abstract

Various kinds of neuropsychiatric adverse events (AEs) in connected with varenicline taking have been reported. Varenicline is considered to act as a partial agonist/antagonist of the alpha4 beta2 nicotinic acetylcholine receptor which strongly mediates nicotine addiction. Thus this drug has been suspected to determine the activity of dopaminergic neuropathway and lead neuropsychiatric AEs. In this literature, we report a case of varenicline induced initial generalized tonic-clonic seizure to a patient without a history of neuropsychiatric disorder. While no AEs cases of epilepsy to patients without epileptic history have been previously reported, we should consider the risk of evoke seizure as a potential side effect and continue monitoring such kinds of AEs to patients even without a history of neuropsychiatric disorder.

Key words

tonic-clonic seizure, smoking cessation, varenicline

¹The Department of Respiratory Medicine, Social Insurance Chukyo Hospital, Aichi, Japan

²Nursing Department and Nicotine Addiction Clinic, Social Insurance Chukyo Hospital, Aichi, Japan