

悪性症候群を2回発症した症例の縦断的検討

A longitudinal Study of a Case with Twice Neuroleptic Malignant Syndromes

上 平 忠 一*

Uwadaira Chuichi

目 次

- I. はじめに
- II. 症例の提示
 症例. 56歳、女性、統合失調症（緊張型）、
 糖尿病
 症例の総括
- III. 考察
 1. 本報告例の特徴と悪性症候群について
 2. 悪性症候群とけいれん発作について
- IV. まとめ

I はじめに

1952年に最初の統合失調症治療薬であるクロールプロマジンが現れて以来、統合失調症に対する薬物療法はフェノチアジン系抗精神病薬およびブチロフェノン系抗精神病薬を中心とする定型抗精神病薬が本格的に開発発展してきた^{4,9,19)}。一方で、1996年にリスパダール（リスパダール）が上市され、2001年にオランザピン（ジブレキサ）、クエチアピン（セロクエル）、ペロスピロン（ルーラン）が発売され、これらの非定型抗精神病薬は副作用の出現が少ないというメリットを生かして治療薬として臨床に登場してきた^{3,7)}。しかし、医療現場では、なお定型抗精神病薬による多剤併用療法が多く行なわれ、定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬への切り替えがスムーズに行な

われず、非定型抗精神病薬による処方が少ない実情がある¹³⁾。

ところで、抗精神病薬の副作用は薬物療法を実施していくうえでどうしても避けられないものの1つである。私たち医療関係者はそれらの副作用を最小限にするように最大の努力をもって治療を行なっている。表1に示したように²⁶⁾、薬物の投与の初期に出現する副作用と長期投与後に出現するものとに大別することができる^{22~25)}。多くの副作用は抗精神病薬投与初期に強く現れ、継続的な服用で耐性が生じ、現れにくくなる。このような軽微な副作用の代表として眠気および口渇、便秘、起立性低血圧など自律神経症状が挙げられる。しかし、極めて稀ではあるが、重篤な副作用として悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウスおよび抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（水中毒）などが指摘できる。

このように抗精神病薬の重篤な副作用の1つの疾患として、悪性症候群があり^{12,15~17,26~28)}、1960年にDelayらによって初めて報告された。その出現頻度は0.02~3.23%であり、かつてはその致死率が10~20%であったが最近では4%以下に低下してきている。確かに、非定型抗精神病薬の登場により悪性症候群などの重篤な副作用の出現は減少している現実がある¹⁹⁾。最近では、セロトニン症候群との鑑別^{6,14)}をはじめ、悪性症候群そのものの報告よりもそれに合併する水中毒や、横紋筋

* 社会福祉学部教授

表1 抗精神病薬の副作用（上平論文²⁶⁾の一部改変）

障害の部位	投与初期に出現	長期投与後に出現
中枢神経系	パーキンソンニズム 急性ジストニア（若年男性） アカシジア（静座不能症） アキネジア（無動） 眠気 精神活動の遅鈍化 認知機能障害	遅発性ジスキネジア 遅発性ジストニア（若年男性） 遅発性アカシジア けいれん発作 脳波異常 行動毒性 認知機能障害
自律神経系	起立性低血圧 口渇・唾液分泌過多・鼻閉 便秘・尿閉	麻痺性イレウス
心・循環系	頻脈 低血圧	心電図異常（QT 間隔や PR 間隔の延長、T 波の平坦化）
内分泌・代謝系	食欲亢進	高プロラクチン血症（無月経、乳汁分泌、射精障害、勃起障害、性欲低下） 肥満 糖尿病の悪化・増悪化 多飲症・水中毒（低 Na 血症と脳浮腫） priapism
肝臓	胆汁うっ滞を伴う肝炎	肝機能障害
皮膚	発疹 光線過敏症	異常色素沈着
眼	霧視 blurred vision 緑内障の悪化	角膜・水晶体の混濁 網膜色素変性症
血液系	白血球減少症	顆粒球減少症
その他		知覚変容発作
		悪性症候群
		横紋筋融解症

融解症あるいは急性腎不全、誤嚥性肺炎などが合併症として注目されている²⁶⁾。したがって、悪性症候群の発症は生命の危機に瀕することがあるので、その予防と早期発見が重要である。しかしその病態は未だ不明な点が多く残されている。

これまで私たちは抗精神病薬による悪性症候群の研究報告を行ない^{24,26)}、悪性症候群に合併する横紋筋融解症および急性腎不全を呈した症例を研究してきた。そのなかで、悪性症候群が改善した後の問題として、基盤にある精神疾患の精神症状の治療のために抗精神病薬の再投与にせまられることが多い。その際に頭を悩ますのが悪性症候群の再発の問題である¹⁸⁾。

本研究の目的は、同一症例において悪性症候群

を繰り返し発症したケースを縦断的に観察し、悪性症候群の再発における臨床症状の解明と病態の発現メカニズムを探ることである。今回、私たちは、デカン酸フルフェナジン（以下 FD と略す）の筋注により、高熱、錐体外路症状、意識障害、自律神経症状、高 CPK (creatin phosphokinase) 血症などの中核症状のほかに、第 1 回目には全身振戦、第 2 回目にはけいれん発作、共同偏視、除皮質硬直などの多彩な症状を呈した悪性症候群を 2 回生じた症例を経験したので、若干の考察を行った。

II 症例の提示

ここに提示する統合失調症の症例は、プライバ

シー保護に配慮しつつ、症例の理解が得やすいように悪性症候群のエピソードを詳述した。

症例 女性、2回目エピソード発現時56歳、無職
[診断] 統合失調症（緊張型）、糖尿病
[生活歴]

A市同胞4人の次女として農家に出生する。地元の小・中・高を中くらいの下の学業成績で卒業し、A市内のB電気部品製造の会社に約3年間勤務した。22歳のときに、同僚との職場結婚で退職し、同市Cに新婚生活を始めた。専ら主婦として働き、3人の子どもを儲けた。34歳のときに、同市Dに新築し、引っ越した。43歳の1月に、以前に勤務したB電気部品製造会社にパートに出る。46歳の2月に、協議離婚し、子ども達は夫に引き取られ、本人はその後A町のアパートに転居し、単身生活を送り、夫との交流は皆無である。50歳の1月に、A市の市営住宅に引越し、単身生活を続けていた。

病前性格はおとなしい、内気、無気力、優柔不断、心配性である。また、卓球が得意、カラオケが好きである。

[家族歴] 長女が統合失調症で23歳頃に精神科病院に4ヶ月間入院歴を有する。

[既往歴] 小学校時代に、虫垂炎の手術。けいれん発作の既往なし。

46歳の時に、交通事故を起こし、頸部・腰部挫傷にて、整形外科病院に10日間入院する。54歳の時に、糖尿病に罹患する。

[現病歴]

23歳頃、第1子出産後、精神的変調（詳細は不明）が生じ、A病院内科に2ヶ月間入院する。その後、約20年間に時々不眠、不穏状態が出現していたが、同病院内科で薬物療法や点滴療法を受けていた。

46歳の8月中旬に微熱、不眠、食欲不振、倦怠感を主訴とし、A病院内科に1週間入院する。

同病院内科入院中に、突然に「助けてください」と不穏を呈し、裸体になるなどの異常行動が出現し、精神科を紹介された。

46歳の8月26日にZ病院精神科に第1回目入院（1ヶ月間）。

入院当時の所見は不眠、関係被害念慮、幻聴、

音に過敏を認め、急性錯乱状態であった。このときの処方経口投与が行われ1日量で、プロメリドール6～12mg、トリヘキシフェニジル4mg、エチゾラム2mg、レボメプロマジンLP25mgであった。身長154cm、体重52kg。

入院1週間後に、昏迷状態に陥り、鼻腔栄養を5日間実施する。すぐに落ち着いてくる。

退院後、Z病院デイケア（以下DCと略す）に参加した。

しかし、早朝覚醒、多弁多動、児戯的爽快気分が出現し、脱抑制状態を認め、同年10月26日に、同病院精神科に第2回目入院となった。

入院時処方1日量で、チオリダジン50～200mg、エチゾラム2mg、クロルプロマジン（以下CPと略す）25mgが経口投与され、ハロペリドール5～10mgとタスモリン5mgの筋注が2週間実施された。入院1ヵ月後、落ち着いてくる。

4ヶ月後に、退院し、Z病院DCに参加した。

50歳の5月頃に、約2ヶ月間抑うつ状態を呈する。この頃に、厚生障害年金3級13号の裁定を受ける。

53歳の6月に、同病院精神科に第3回目入院（1ヵ月半）になった。入院数日前から、不眠、不穏となり、夜中にほかの家のポストに自分の銀行カードを投入したりあるいは素足で歩き回るなどの異常行動が出現した。

入院時所見は多弁・多動、思考障害、幻聴、児戯的爽快気分を呈し、欠陥状態を背景に伴う分裂病性興奮状態である。

入院時処方1日量で、チオリダジン50～200mg、ゾピピン200～300mg、トリヘキシフェニジル4～8mg、ニトラゼパム5～10mg、ベゲタミンA 1錠が経口投与され、ハロペリドール5～10mgとタスモリン5mgの筋注が2週間施行された。

入院2週間後に、落ち着き、妹宅に外泊を重ねて7月末に退院となる。7月中旬のロールシャッハ・テストでは、心的エネルギーが顕著に低下し、繊細で豊かな情緒にかけ、感受性・自発性の乏しく、思考内容が常同的で貧困さを示した。

退院後、再びZ病院DCに週に2回の割合で参加する。

54歳の5月頃、睡眠障害が出現し、ハロペリ

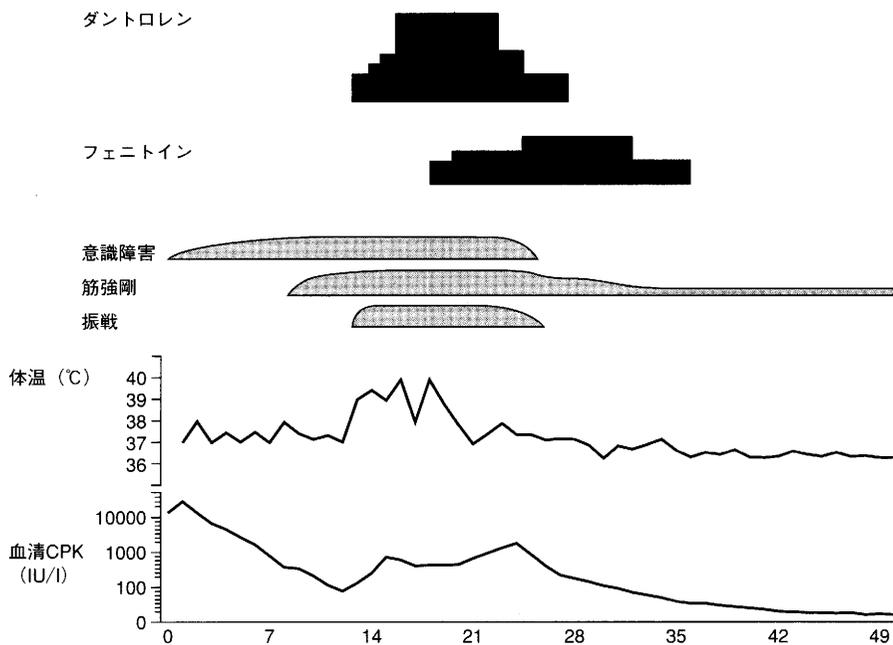


図1 第1回目の臨床経過

ドール 5 mg の点滴を実施する。

54歳の6月初旬、曜日を間違えたり、服薬に関して飲み方が間違えたりする。眠気、ふらつきなどが軽度出現していた。

X年(54歳)6月中旬に幻聴に対してデカン酸フルフェナジンFD50mgの筋肉内注射をする。

X年6月下旬に午後DC職員が患家を訪問し、トイレの前で倒れているところを発見し、救急車でY総合病院に搬入される。この時に、処方されていた向精神薬は1日量でチオリダジン200mg、ゾテピン300mg、トリヘキシフェニジル4mg、ニトラゼパム20mg、ベゲタミンA 2錠が経口投与されていた。この時の抗精神病薬の投与量はCP換算値⁹⁾で表すと、CP705mg/日となる。

入院時のバイタルサインは、体温36.9℃、脈拍88/分、血圧136/100mmHgで、高CPK血症(13,562 IU/l)を伴う昏迷状態を呈していた。その後、意識の改善がなく、舌根沈下し呼吸状態が悪化したため、気管挿管が行なわれた。徐々に、39℃以上の発熱、発汗、意識障害、四肢の筋強剛、全身の振戦、高ミオグロビン血症を認め、横紋筋融解症および軽度のDIC(播種性血管内凝固症候群)を合併する第1回目悪性症候群と診断され、ただち

に抗精神病薬の中止と、十分な補液や呼吸管理を中心とした全身管理が行なわれ、ダントロレンの静脈内投与、プロモクリプチンの内服により治療された。全身の振戦に対してフェニトイン250mgを投与したところ改善が認められ、以後フェニトインを増量し、臨床症状が全経過49日で回復した(図1)。

X年(54歳)9月5日に、精神科リハビリテーションを目的にZ病院精神科に第4回目入院(転院)となる。

入院1週間後から連日不眠が続き、眠剤をゾピクロンからロヒプノールとベゲタミンAに変更する。その後良眠している。なお、Y総合病院入院以降、X+1年2月まで、抗精神病薬の投与は行っていない。

X+1年2月に不眠、不穏が出現したために、悪性症候群の再発防止を念頭において抗精神病薬の再投与を慎重に開始する。

この時の処方では1日量で、リスベリドン2mg、フルニトラゼパム1mg、ベゲタミンA 1錠が経口投与された。

X+1年3月1日に、Z精神科病院の精神障害者生活訓練施設(援護寮)に入所する。

表2 臨床検査成績

(X+2年)

基準値	4月23日	7月1日	7月11日	7月15日	7月18日	7月22日	7月26日	7月29日	8月12日	9月10日
血液検査										
白血球(4000-8000)/mm ³	4,000	5,600	4,700	26,800	11,200	6,400	7,500	4,900		
赤血球(380-500)×10 ³ /mm ³	368	361	401	454	355	337	345	339		
ヘモグロビン(12-16)g/dl	11.6	11	12.5	14.8	11.4	10.6	10.9	10.5		
ヘマトクリット(35-45)%	34	33.7	37.3	42.1	32.9	31.5	32.3	31.8		
血小板(130-350)×10 ³ /mm ³	166	169	227	220	237	297	349	361		
血液生化学検査										
総蛋白(6.7-8.3)g/dl	7.1	6.7		8.1	6.5	5.9			6.4	6.3
アルブミン(3.8-5.3)g/dl	4.2			4.7	3.6	3.3			3.8	3.7
BUN(7-23)mg/dl		9.5		20						
クレアチニン(0.5-1.0)mg/dl		0.65		0.62						
尿酸(2.5-5.8)mg/dl		3.4								
GOT(8-40)IU/l	17	21		26	35	29			15	15
GPT(5-40)IU/l	18	14		39	37	41			22	10
LDH(180-460)IU/l		380		650						
ALP(100-280)IU/l	158			192	154	123			134	135
γGTP(32以下)IU/l	24	20		82	47	32			18	16
CPK(27-200)IU/l	85	756	1600	412	724	429			37	32
総コレステロール(140-220)mg/dl	184	173		210	167	141			200	175
空腹時血糖(60-110)mg/dl			142						64	
CRP(0.4以下)mg/dl		0.1	0.1	6.3	6.7	2.1	0.2	0.7		
ミオグロビン(61以下)ng/dl				141						
Na(135-147)mEq/l			139	133		123		129		
Cl(98-108)mEq/l			100	89		84		87		
K(3.5-5.0)mEq/l			3.5	4		4.4		3.8		
Ca(8.5-10.5)mg/dl			8.8	9.4				8.6		
P(2.5-4.5)mg/dl			2.4	3.2				3.5		
尿検査										
蛋白	-	-	-	+		-			-	
糖	-	-	-	+++		-			-	
ウロビリノーゲン	±	±	±	+++		±			±	
潜血	-	-	-	+		-			-	

第6回目入院後の臨床経過は図2に示してある。

入院時のバイタルサインは、血圧110/80mmHg、脈拍数72/分、体温37.5°Cで微熱を伴った。この時の血液検査、臨床生化学検査は表2に示してある。

それによれば、血液検査では、白血球5600/mm³、赤血球361万/mm³、ヘモグロビン11.0g/dl、ヘマトクリット33.7%であり、血液生化学検査では総蛋白6.7g/dl、CPK756IU/ℓを示し、高CPK血症を認めた。尿検査に異常を認めなかった。

治療は薬物療法とハロペリドールの点滴療法

(ハロペリドール10mgを4日間連続投与)およびハロペリドールの筋肉注射(ハロペリドール5mgとピペリデン5mgを6日間連続投与)である。処方では1日量で、チオリダジン200mg、トリヘキシフェニジル6mg、フルニトラゼパム2mg、ベゲタミンA 1錠である。この時の抗精神病薬の投与量はCP換算値⁵⁾で表すと、CP725mg/日となる。

体温は入院第3病日から解熱し、血清CPK値は入院第2病日が516IU/ℓと低下した(図3)。また、昏迷が改善し、行動も良好となり、自力歩行が出来た。

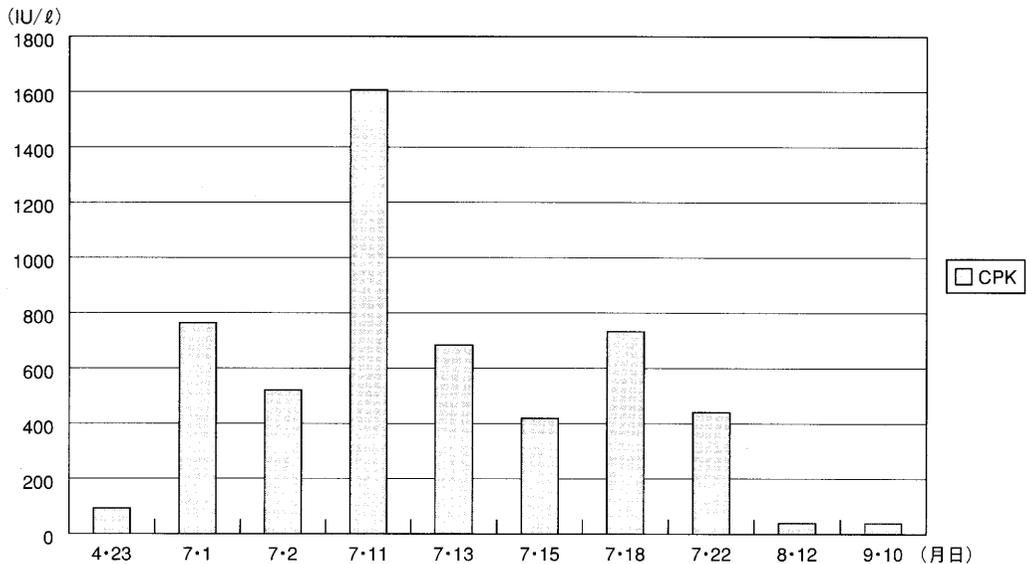


図3 CPKの推移図

しかし、入院第6病日になり、再び自発語がなく、反応が鈍で、動作も途中で止まり、食欲が低下し、嚥下困難を認め食事に介助を要した。起立困難を訴え、見当識障害を認めた。

入院第9病日、歩行困難となり、抗精神病薬をチオリダジンからペロスピロン16mg/日に変更した。

入院第11病日、発熱(37.9℃)、発汗、下肢痛が出現し、血清CPK値が1600mgと上昇し、ハロペリドールの筋注を中止する。この頃の脳波はα波に速波をかなり混在させたパターンであり、発作波が認められない。

入院第13病日、血圧170/110mmHgと血圧の上昇と変動、38.5℃の熱発、上下肢の筋強剛、嚥下困難、半昏睡(大きな声で呼ばれば返事をする)、尿閉、頻脈(102/分)、血清CPK値が678IU/lと高値を示し、高ミオグロビン血症を伴う悪性症候群と診断された。ただちに抗精神病薬の投与を中止し、ダントロレンが初回40mgを静脈内投与された。その後、漸増漸減方式でダントロレンが投与され、最高80mgまで増量し、9日間連続投与した。同時にプロモクリプチン5.0~15.0mgを経口投与した。さらに1日2000mlの大量補液療法を実施した。

同日午後5時49分ごろに、全身性強直間代けい

れんが10数秒間出現する。ジアゼパム10mgの静注を行う。バイタルサインは血圧150/110、脈拍102/分、呼吸数30/分で、口腔内に唾液の貯留が著明となり、吸引を実施する。開眼しているものの、問いかけに返答なく、意識障害が継続した。その後、入院15病日、17病日、18病日に、30秒前後の強直性けいれんが合計4回起こった。この時の脳波はδ波およびθ波が全誘導に出現しているが、発作波は見られなかった。また、血清電解質や頭部CT検査に異常はなかった。

入院第15病日、尿路感染症の合併を認め、抗生剤(ロセフィン)の注射が12日間投与された。酸素療法や経管栄養を実施し、けいれんに対してジアゼパム6mgの投与を行なった。

入院第16病日、意識障害が徐々に深まり、筋強剛を伴う昏睡状態が継続する。一過性に左共同偏視が出現する。

入院第19病日頃、この頃の姿勢は除皮質硬直様の姿勢をとり、上肢は前腕を屈曲し、手は屈曲位で回内位をとり、下肢は伸展、内転、内旋位を示した。この頃の実施した腰椎穿刺では、初圧180mmH₂O、終圧110mmH₂Oであり、髄液検査の結果は無色透明、髄液比重1.005、細胞数4/3、蛋白18mg/dl、糖97mg/dl、Na135mEq/l、Cl98mEq/lであり、糖を除いて、異常所見を認めなかった。

入院第21病日頃から、筋強剛が改善してくる。ダントロレンの投与を中止する。

入院第23病日、表情がすっきりし、意識レベルが改善する。「おはよう」と応答している。この頃の血清 CPK 値は429IU/l と低下する。

入院第27病日より、37℃台に解熱し、意識がかなり清明となってくる。筋強剛はなお継続する。

入院第31病日、経口摂取可能で、嚥下良好となり、右上肢に拘縮が残存し、リハビリを段階的に開始する。

8月8日、ほぼ自立歩行が可能となり、8月24日頃に、全身状態が改善する。2回目の悪性症候群の全経過は55日であった。この頃になると、患者は睡眠障害や易疲労感を訴え始め、フェノチアジン系を中心とした抗精神病薬（CP75mg、レボメプロマジン15mg、プロメタジン75mg）を再投与する。

その後、顎関節の脱臼と偽関節治療のために、9月中旬にS病院口腔外科に転院となった。

9月末に、顎関節脱臼の手術が無事終了し、X+2年10月中旬に、Z病院の精神障害生活訓練施設（援護寮）に再入所し、そこからZ病院DCに週5日間通っている。

<症例の総括>

- 1) 57歳の統合失調症（緊張型）の無職の女性
- 2) 現病歴

第1子出産後の23歳頃に、精神的変調が生じ、以後20数年間にわたり、時々睡眠障害、不穏が生じていた。46歳の時に、幻聴を伴う急性錯乱状態を呈し、精神科病院に第1回目入院となり、その後精神科病院に6回の入院歴を有する。

- 3) 2回の悪性症候群を発症したエピソードの経過について

第1回目のエピソードは、54歳の夏に起こった。睡眠障害と幻聴の改善を目的として、デカン酸フルフェナジンFD50mgの筋肉内注射が4週間隔で施行されていた。同注射施行後の5日目に、自宅トイレ近くで倒れているところを発見され、救急車で入院となった。この当時の所見は、39℃以上の発熱、発汗、意識障害、四肢の筋強剛、全身の振戦、高CPK血症（13,562IU/l）、高ミオグロビン血症を認め、横紋筋融解症および

DIC（播種性血管内凝固症候群）を合併する悪性症候群と診断された。抗精神病薬の中止と、十分な補液や呼吸管理を中心とした全身管理に、ダントロレンの静脈内投与、プロモクリプチンの内服により治療が行われた。全身の振戦に対してフェニトイン250mgを投与したところ改善が認められ、以後フェニトインを増量し臨床症状が改善した。全経過は49日で治癒した。

第2回目のエピソードは、56歳の夏に生じた。デカン酸フルフェナジンFD25mgの筋肉内注射施行2週間後に、昏迷状態を呈し入院となった。この当時の所見は、入院11日目頃から、意識障害が増強し、発熱、発汗、上下肢の筋強剛、嚥下困難、血圧の変動高、CPK血症（1600IU/l）、高ミオグロビン血症などの諸症状を呈し、悪性症候群の発症と診断された。悪性症候群の極期には4回のけいれん発作、共同偏視、除皮質硬直が出現していた。ただちに抗精神病薬の投与を中止し、ダントロレンが漸増漸減方式で投与され、同時にプロモクリプチンの内服が行なわれた。強直間代けいれんおよび強直性けいれんに対してジアゼパムが投与された。全経過は55日で治癒した。さらに、顎関節の脱臼と偽関節が発見され、手術のために転院となった。

4) 現病歴のなかで、5回目入院時に発熱、高CPK血症を生じ、悪性症候群の不全型とみられる状態が認められている。

Ⅲ 考察

1. 本報告例の特徴と悪性症候群について

本症例は統合失調症を23歳ころに発症し、46歳の時に幻覚妄想を伴う急性錯乱状態を呈し、精神科病院に第1回目入院となり、その後同病院に計6回の入院歴を繰り返している。

ここで、本研究の対象となった2回の悪性症候群のエピソードの経過について記述する。表3に示したように、2回の悪性症候群のエピソードが比較されている。両エピソードに共通してみられる点を見ると、次に述べるように多くの点で共通がみられる。季節はともに夏であり、FDおよびCPが起因薬剤である。身体的・精神的危険因子として、食事量の低下、低栄養などの全身状態の不良および昏迷状態などの精神状態が指摘でき

表3 2回の悪性症候群のエピソードの比較

	第1回目の悪性症候群	第2回目の悪性症候群
年齢・季節	54歳・夏	56歳・夏
起因薬物	<ul style="list-style-type: none"> ・FD (デカン酸フルフェナジン) の筋注 ・Thioridazine ・Zotepine ・Chlorpromazine 	<ul style="list-style-type: none"> ・FD (デカン酸フルフェナジン) の筋注 ・HPD (ハロペリドール) 筋注 ・Risperidone ・Chlorpromazine
身体的危険因子	<ul style="list-style-type: none"> ・低栄養 ・食事量の低下 ・昏迷 	<ul style="list-style-type: none"> ・低栄養 ・食事量の低下 ・昏迷
症状	<ul style="list-style-type: none"> ・意識障害 (昏睡、昏迷) ・錐体外路症状 (筋強剛、全身振戦) ・発熱 (39度台) ・自律神経症状 (著明な発汗) ・高CPK血症 (13,562IU/l) ・高ミオグロビン血症 	<ul style="list-style-type: none"> ・意識障害 (昏睡、昏迷) ・錐体外路症状 (筋強剛) ・発熱 (38.5℃) ・自律神経症状 (発汗、尿閉、唾液分泌過多) ・高CPK血症 (1,600IU/l) ・高ミオグロビン血症 ・けいれん発作 (強直間代けいれん、強直けいれん) ・共同偏視 ・除皮質硬直 ・嚥下困難
治療	<ul style="list-style-type: none"> ・抗精神病薬の投与の中止 ・ダントロレン投与 ・プロモクリプチン投与 ・大量輸液療法 ・酸素投与 ・フェニトイン 	<ul style="list-style-type: none"> ・抗精神病薬の投与の中止 ・ダントロレン投与 ・プロモクリプチン投与 ・大量輸液療法 ・酸素投与 ・ジアゼパム
経過	全経過は49日	全経過は55日
転帰	完治	完治
合併症	<ul style="list-style-type: none"> ・横紋筋融解症 ・DIC (播種性血管内凝固症候群) 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿路感染症 ・顎関節脱臼と同偽関節の形成

る。症候学的には悪性症候群にみられる4大症状としての意識障害、錐体外路症状、38℃以上の発熱、自律神経症状が認められ、高CPK血症および高ミオグロビン血症を伴った。さらに、治療面をみれば、ともに抗精神病薬の投与の中止、大量輸液療法や酸素投与など基本的な対症療法が実施され、薬物療法では、ダントロレンの静注やプロモクリプチンの経口投与が施行されている。全経過はともに50日前後であり、完治の転帰を辿っている。しかし、両エピソードを仔細にみれば、差異が認められる。まず、最も大きな違いの面は症状の出現や合併症のそれである。第1回目には、全身振戦および横紋筋融解症、軽度DIC (播種性血管内凝固症候群) が出現していた。第2回目に

はけいれん発作と共同偏視や除皮質硬直、尿路感染症および顎関節脱臼と同偽関節形成である。次に、治療面では、第1回目にフェニトインによる治療が行なわれているが、第2回目ではジアゼパムによる治療が実施された。さらに、起因物質では、第1回目にチオリダジンおよびゾテピンの経口投与があり、第2回目にはハロペリドール筋注とリスベリドンの経口投与がある。

以上述べたように、仔細にみれば2回の悪性症候群のエピソードは必ずしも完全に一致していない。

そこで、その理由を検討してみる。

まず、症状の出現の差異について悪性症候群の診断基準の面から検討してみる。Levensonの診

断基準では、大症状3つまたは大症状2つと小症状4つで診断する。大症状の3つには、発熱、筋強剛、CPKの上昇があり、小症状には頻脈、血圧異常、呼吸促迫、意識障害、発汗、白血球増多の6項目がある。次にCaroffの診断基準では38℃以上の高熱、筋強剛、以下の10項目のうち5項目を満たすことが必要である。つまり、頻脈、血圧の不安定化、頻呼吸あるいは低酸素症、意識障害、発汗あるいは流涎過多、白血球増多、振戦、尿失禁、CPK上昇あるいはミオグロビン尿、代謝性アシドーシスが挙げられている。山脇は原因不明の38℃以上の発熱、昏迷あるいは意識障害、筋強剛・無言無動・振戦などの錐体外路症状、発汗・尿閉・頻脈・血圧変動などの自律神経症状などの4症状に、血清CPK上昇、白血球増多を加え診断のポイントとしている。Levensonのものは、初期診断には有効であるが、特異性が低いという難点をもっている。一方Caroffのそれは確定診断に使用されることが多い。また、山脇²⁶⁾が指摘するように、臨床の現場においては原因不明の高熱、意識障害、筋強剛、自律神経機能異常の4症状が完全に揃わなくても、悪性症候群の不全型あるいは軽症例として対処することは意義が深いと思われる。このような場合には悪性症候群の治療が奏効し、4症状の発現に至らない可能性が残されている。

上記のように悪性症候群における臨床症状は診断基準の点からみても、細かい症状の出現に差異が稀ならず認められることが指摘できる。今回、同一症例の2回のエピソードにおいても、基本的な症状において共通している一方で、個々の細かい症状で相違の判明した点は特記すべきである。

次に、治療面における追加薬剤の相違が症状消長に影響を及ぼした可能性を考察してみる。

悪性症候群の治療の一般原則は、以下のとおりである。原因薬物の即時中止と大量補液や酸素療法による全身状態の管理である。第一選択薬として使用されるダントロレンの投与が筋強剛や高熱に有効である。さらにドーパミン作動薬であるプロモクリプチンの内服が錐体外路症状や高熱に対して効果を発揮する。ここで、本報告例の各悪性症候群に対する治療について述べる。

各エピソードには、悪性症候群の治療の一般的

原則が適用されている。ダントロレンやプロモクリプチンが使用された投与されたにもかかわらず、その治療効果は必ずしも十分ではなかった。既に述べたように、第1回目に全身振戦に抗てんかん薬のフェニトインによる治療が行なわれているが、第2回目では強直性けいれんに対してベンゾジアゼピン系抗不安薬であるジアゼパムによる治療が実施されており、追加薬剤の違いがあるものの、ともに悪性症候群に対して効果が認められた。フェニトインはてんかんのけいれん発作、自律神経発作、精神運動発作に対して効能・効果が認められる。その薬理作用は神経膜を安定化し、シナプスにおける post-tetanic potentiation (PTP) を抑制すると言われる。同時に、フェニトインはGABA濃度の増加、ドーパミンのuptakeの抑制など、シナプス伝達物質に対する作用も有する。ジアゼパムは鎮静作用、抗不安作用、抗けいれん作用および筋弛緩作用を示す。その薬理作用はベンゾジアゼピン受容体に結合し、ベンゾジアゼピン受容体とGABA_A受容体との相互作用により、GABAのGABA_A受容体への親和性が増加し、間接的にGABAの作用を増強するといわれる。GABAは脳内抑制性神経伝達物質の1つであり、GABA_A受容体を活性化させることにより、クロロイオンチャンネルを介してクロロイオンを細胞内に流入させ、神経細胞の興奮を抑制する。ジアゼパムは黒質・線条体系や中脳辺縁系におけるGABAニューロンを介して間接的にドーパミン様に作用するというメカニズムにより治療効果を発揮する。これらの結果から、両エピソードに対する追加薬剤の薬理作用はともに神経伝達物質であるGABA受容体に作用し間接的に悪性症候群の改善に関与していることを示唆している。

さて、これまでの先行研究をみると^{4,9,15,19,26-28)}、悪性症候群の病態発現機序は視床下部、線条体黒質系のドーパミン作動性ニューロンDA₂の刺激伝達障害説(ドーパミン受容体遮断仮説)が中心となり、そのほかに、髄液中セロトニンの代謝産物の高値からドーパミン-セロトニン不均衡説や髄液中ノルアドレナリンの亢進からドーパミン-ノルアドレナリン不均衡説、あるいは骨格筋異常仮説、GABA欠乏説など多くの説が唱えられている。

佐藤¹⁸⁾らは悪性症候群を2回発症し、その治療薬の反応性が異なった症例を報告し、同一症例においてもドーパミン-セロトニン、ドーパミン-セロトニン-GABA (γ -aminobutyric acid) など複数の治癒メカニズムの関与を論じている。

悪性症候群を2回発症し、その臨床症状の出現に相違がみられている本報告例において、異なった治療薬が投与され、悪性症候群に対して効果が認められている。その共通のメカニズムとして、ドーパミン-セロトニン-GABA の関与が指摘され、GABA 欠乏説を示唆している。CP 投与で発症した悪性症候群が diazepam の投与で改善した症例を報告によれば、diazepam は黒質・線条体系や中脳辺縁系における GABA ニューロンを介して間接的にドーパミン様に作用するという。

2. 悪性症候群とけいれん発作について

本症例はこれまでに大量の多剤併用療法が実施されてきた。現在の精神科治療は薬物療法を抜きにしては考えられず、多くの患者が服薬を受けている。したがって、それらの薬物がけいれん発作や脳波異常に及ぼした影響について検討する必要がある。

抗精神病薬によりけいれん発作や脳波異常が出現することは、表1に示すように、以前からよく知られている^{20,21)}。

低力価薬物であるフェノチアジン系薬剤のほうが高力価であるブチロフェノン系薬剤よりけいれん発作が生じやすく、多剤併用により発現率の上昇や用量依存性が認められている。なかでも、高用量(450~800mg)のゾテピン投与により、けいれん準備性が高まり、けいれん発作が高率に出現するという。また、clozapine のけいれん発作の発現率も高率といわれる。

本報告例におけるけいれん発作の発現のみられた第2回エピソードを中心に考察を加えてみる。

①悪性症候群の症状として把握する、②抗精神病薬の副作用の可能性、③悪性症候群の治療薬として使用した薬剤の副作用としての可能性、④その他の要因、たとえば、電解質異常、脳炎、てんかん既往の有無などについて考察が行なわれた。

①については、4回のけいれん発作は悪性症候群の極期に一致して出現し、共同偏視や除皮質硬

直などの脳神経症状を随伴している。また、けいれん発作後に、悪性症候群の症状や精神症状に改善を認めなかった。これらの結果から、悪性症候群の一症状として理解することが一番妥当と思われる。悪性症候群とけいれんとの関連を言及した文献を紐解くと^{1,2,8,10,11,17,18)}、悪性症候群におけるけいれん発作の発生率は3.5~7.5%であり、主要な症状に比べて発生頻度は低い。熊谷⁸⁾らはけいれん発作の認められる悪性症候群をけいれん発作が早期に出現するⅠ群と、けいれん発作が第10病日以降に認められⅡ群に分類し、とくにⅡ群においては、けいれん発作後に悪性症候群が軽快すると報告し、けいれん発作の意義について電気けいれん療法(ECT)と同様の治療的意義を論じている。長楽²⁾は、けいれん発作が先行した悪性症候群を報告し、警告症状としてけいれん発作の重要性を論じている。三澤¹⁰⁾らは、悪性症候群顕在後にけいれん発作を生じ、精神症状が著明に改善した慢性統合失調症例を報告している。悪性症候群とけいれんとの関係を臨床経過から分析すれば、次の3つの群に分類ができる。悪性症候群の発症前に出現する第1群の前期群と、悪性症候群の出現と並行して出現する、とくに本報告例あるいは三澤らの報告例のように極期に認められる第2群、最後に悪性症候群が改善後に生じる第3群の3群が想定される。しかし、ここで課題となることは、悪性症候群発症の時期の確定である。既述のように、悪性症候群の診断基準は必ずしも発症の時期を明確に規定していないといえる実情があり、現実問題では前期群と判定する範囲がかなりあいまいになる可能性が認められる。すなわち、軽症例の悪性症候群の取り扱いが困難な状況を作り出す可能性を生じると考えられる。また、最後の第3群の悪性症候群軽快後にけいれん発作を来した文献は私たちの調べた範囲では見当たらなかった。

②について、入院時にチオリダジン、ベグタミンAなど抗精神病薬が投与されており、入院第9病日にペロスピロンに変更が行なわれ、抗精神病薬の投与が継続している。しかし、これらの抗精神病薬は悪性症候群の確定診断がなされた時には、直ちに中止されており、その後けいれん発作が生じて事実から、抗精神病薬による可能性は

考えにくい。

悪性症候群のほぼ極期に生じたけいれん発作を服用していた抗てんかん薬の断薬による離脱症状として断定して報告した三澤¹⁰⁾らは、抗てんかん薬の離脱症状については今後の研究課題であることを示唆している。

③について、悪性症候群の第一選択薬として、ダントロレンの投与が推奨されている。本報告例のけいれん発作を来した時の服薬状況を詳細に調査すると、ダントロレンの静脈投与およびプロモクリプチンの内服も開始されている状況がある。ダントロレンの静脈投与後、短時間のうちにけいれん発作が生じている。ダントロレンの副作用と断定することは難しい状況ではあるが、最もダントロレンによる副作用の可能性が高かった。ダントロレン注射の能書によれば、その副作用の主なものは肝機能異常、呼吸不全、けいれん等である。それにもかかわらず、ダントロレンの投与を中断しなかった理由は、ダントロレンの漸減によりけいれん発作が軽快したことによることと、ジアゼパム服用によって発作がコントロールできたことによる。さらに、第1回目エピソード時にも、ダントロレンを使用して臨床効果が認められていたことが指摘できる。

④について、けいれんを生じる病態・疾患には種々のものがあり、てんかん、脳炎、電解質異常、血糖値異常などが列挙できる。脳波検査や頭部CT検査、髄液検査によりてんかん、脳炎の存在が除外され、電解質、血糖値の検査により低Na血症や低血糖が否定された。

IV まとめ

1. デカン酸フルフェナジン（以下FDと略す）の筋注により、高熱、錐体外路症状、意識障害、自律神経症状、高CPK（creatine phosphokinase）血症などの中核症状のほかに、第1回目には全身振戦、第2回目にはけいれん発作、共同偏視、除皮質硬直などの多彩な症状を呈した悪性症候群を2回生じた症例を報告した。
2. 本報告例の特徴と悪性症候群に関して、および悪性症候群とけいれん発作について考察を行った。悪性症候群の再発における臨床症状と病態の発現メカニズムを検討し、ドーパミン-

セロトニン-GABAの関与を指摘し、BABA欠乏説を示唆した。また、けいれん発作を生じる悪性症候群を検討し、悪性症候群の極期に一致して出現するけいれん発作は、悪性症候群の症状の一部であると報告し、同時にその際に投与されたダントロレンの副作用による可能性を示唆した。

3. 薬物療法のなかでも最も重篤な副作用のひとつである悪性症候群に注意し、その早期診断ならびに早期治療の重要性を強調した。

最後に、本論文の要旨は第22回信州精神神経学会（2003年、松本）において発表した。

文献

- 1) 赤崎安昭、江口政治、長友医継ほか「けいれん発作重積を来した悪性症候群の1症例」精神医学42；1999年、173-176頁
- 2) 長楽鉄之助「けいれん発作が先行した悪性症候群の1症例」精神科治療学8；1993年、83-86頁
- 3) 藤井康男『分裂病薬物治療の新時代』ライフ・サイエンス、東京、2000
- 4) 原田俊樹「抗精神病薬の副作用」大月三郎監修『抗精神病薬の使い方』日本アクセル・シュプリング出版、東京、1996年、147-224頁
- 5) 稲垣 中、稲田俊也、藤井康男ほか『向精神薬の等価換算』星和書店、東京、1999
- 6) 岩本泰行、山脇成人「向精神薬による悪性症候群とセロトニン症候群：鑑別診断と治療の要点」臨床精神医学32；2003年、521-528頁
- 7) 上島国利編著『現場で役立つ精神科薬物療法』金剛出版、東京、2005
- 8) 熊谷浩司、川口浩司、豊田隆雄ほか「悪性症候群におけるけいれん発作について 発作後軽快した1例を中心に」精神医学38；1996年、37-42頁
- 9) 松田源一「抗精神病薬療法の副作用と対策」浅井昌弘、八木剛平監修『精神分裂病治療のストラテジー-薬物療法と精神療法の接点を求めて-』国際医書出版、東京、1991年、182-225頁
- 10) 三澤 仁、伊藤耕一、加藤 温ほか「悪性症候群後にけいれん発作をきたし、精神症状が著明に改善した慢性期統合失調症患者の1例」精神科治療学18；2003年、709-713頁
- 11) 溝口義人、田中和宏、門司 晃ほか「けいれん発作を契機として悪性症候群の再燃がみられた1症例」精神医学42；2000年、841-846頁
- 12) 中村清史、佐野欽一、松林 直ほか「多彩な症状

- を呈した悪性症候群 Syndrome Malin の2例」精神医学26；1994年、833-840頁
- 13) 日本精神科病院協会「特集 非定型抗精神病薬の処方割合はどうして増えないのか？-変わらない定型抗精神病薬による多剤併用療法」日精協雑誌24；2005年、6-81頁
 - 14) 西島康一、清水光恵、安部隆明ほか「セロトニン症候群と考えられた2症例 悪性症候群との鑑別を中心に」精神医学38；1996年、1035-1041頁
 - 15) 西島康一「悪性症候群」精神科治療学20；2005年、317-319頁
 - 16) 西村 浩、鹿島直之「Paroxetine 単剤による悪性症候群と考えられた1例」精神経誌106；2004年、723-726頁
 - 17) 岡江 晃「「遅発性」悪性症候群を疑わせる10例 -その診断と症状の臨床的問題点-」臨床精神医学17；1988年、627-635頁
 - 18) 佐藤悟郎、林 輝男、西川 正ほか「悪性症候群を2回発症し、その治療薬剤に対して反応性が異なった一症例-悪性症候群治療メカニズムに対する考察-」精神科治療学11；1996年、949-953頁
 - 19) 佐藤光源、井上新平編『統合失調症治療ガイドライン』医学書院、東京、2004
 - 20) 田中恒孝、池上宗昭「発作性脳波異常を呈する精神病」臨床脳波21；1979年、667-675頁
 - 21) 上平忠一「6 cps 棘徐波複合を呈する内因性精神病の縦断的観察」精神経誌79；1977年、629-651頁
 - 22) 上平忠一「Bromperidol によると思われる薬物性紅皮症の1例」精神医学29；1987年、1241-1243頁
 - 23) 上平忠一「水中毒を呈した精神分裂病の一例」臨床脳波29；1987年、209-210頁
 - 24) 上平忠一「抗精神病薬による悪性症候群の2臨床例」日精協雑誌6；1987年、129-132頁
 - 25) 上平忠一「麻痺性イレウスを呈した慢性分裂病の症例」上田市医師会報26；1996年、10頁
 - 26) 上平忠一「横紋筋融解症による高ミオグロビン血症により急性腎不全を呈した悪性症候群の検討」長野大学紀要22；2000年、55-64頁
 - 27) 山脇成人『悪性症候群-病態・診断・治療-』新興医学出版、東京、1989
 - 28) 山脇成人「悪性症候群の現状と問題点」精神医学32；1990年、6-18頁