

症 例

多発外傷後に悪性緊張病を来とし、ベンゾジアゼピン投与にて改善した統合失調症の1例

岡山赤十字病院 精神神経科¹⁾, 麻酔科²⁾, 整形外科³⁾

三野 彰理¹⁾, 石川 友規²⁾, 金丸 明博³⁾, 中島 誠¹⁾

(令和元年9月25日受稿)

要 旨

緊張病は、原因不明の意識障害として診断に至らないことも多いが、発熱や自律神経症状を合併した悪性緊張病として致死的な経過をとる場合があり、適切な診断・治療が必要である。悪性緊張病は昏迷、筋緊張、カタレプシーなどの症状を呈し、発熱や炎症反応、CK上昇などを伴うため、悪性症候群との鑑別が重要となる。悪性緊張病を疑った場合はベンゾジアゼピン系薬剤の処方を行うと、著明な改善を認めることが多い。今回我々は慢性統合失調症の患者が精神症状の悪化により処方薬を自己中断した後に、悪性緊張病をきたし、ベンゾジアゼピン投与にて改善を見た59歳女性の1例を報告した。

Key words : Malignant catatonia, Neuroleptic malignant syndrome, Schizophrenia, Benzodiazepine, Mental illness

緒 言

緊張病（カタトニア）は昏迷・無動・姿勢保持などを起こす症候群のことを指す。従来は統合失調症の一亜型と考えられていたが、現在では精神疾患や器質的疾患に合併する症候群であるとされている¹⁾²⁾。原因不明の意識障害として診断に至らないことも多いが、発熱や自律神経症状を合併した悪性緊張病として致死的な経過をとる場合があり、適切な診断・治療が必要である。今回、我々は慢性統合失調症の患者が精神症状の悪化により、処方薬を自己中断した後に、悪性緊張病をきたし、ベンゾジアゼピン投与にて改善を見た1例を経験したので、考察を加え報告する。

症 例

症 例：59歳 女性
主 訴：昏迷，発熱
現病歴：統合失調症にて、かかりつけの精神科病院に通院していたが、精神症状の悪化により、自己判断で抗精神病薬を中断していた。X年3月に自宅マンション2階のベランダから自ら転落し、通行人に発見され当院に救急搬送となった。多発

肋骨骨折，多発脊椎骨折，右外傷性気胸，骨盤骨折を認め，そのままICU入室となり，まずは保存的加療の方針とした。

既往歴：統合失調症以外に特記事項なし。

生活歴：喫煙なし，飲酒なし，1人暮らし，子供が2人いるがほとんど交流なし。

前医処方薬：ペロスピロン塩酸塩水和物 4mg 4錠分1 クロナゼパム 0.5mg 1錠分1 ミルタザピン 15mg 1.5錠分1 トリヘキシフェニジル塩酸塩 2mg 3錠分2。

身体所見（入院時）：GCS：E4V5M6 体温 36.7℃ 血圧 114/85mmHg, 脈拍 82回/分 整, 呼吸回数 18回/分, SpO₂ 96% (室内気). 頭部：瞳孔 3mm/3mm. 対光反射 +/+ . 右側頭部に挫創あり. 胸部：呼吸音左右差あり (右<左), 明らかなラ音なし. 心音 整, 雑音なし. 右胸部に圧痛あり. 腹部：平坦, 軟, 腸蠕動音異常なし. 四肢：全身に出血斑あり. 右腸骨に圧痛あり. 神経学的所見：四肢麻痺なし.

血液検査（入院時）：WBC 37,300/ μ L (Neut 88.6%, Ly 3.3%, Mo 7.9%, Eo 0.1%, Ba 0.1%), RBC 324万/ μ L, Hb 9.9g/dL, Plt 17.6万/ μ L, PT-INR 1.21, APTT 25.3秒, D-D 1.8 μ g/mL,

Alb 3.4g/dL, BUN 50.6mg/dL, Cr 1.30mg/dL, AST 159U/L, ALT 90U/L, CK 2739U/L, Na 134mEq/L, K 4.1mEq/L, Cl 98mEq/L, Glu 157mg/dL, CRP 1.76mg/dL.

尿検査 (入院時): WBC (-), 細菌 (-).

頭部単純 CT (入院時): 頭蓋内占拠性病変なし.

臨床経過: 気胸に対し, 胸腔ドレーン挿入し肺の虚脱は改善した. 循環動態も問題なかったため, 入院3日目に骨盤骨折に対して手術を行い, 術後に抜管できたが, 入院4日目(第1病日)の午前中にカタレプシーを伴う混迷状態(意識障害)となり, 発熱, 頻脈, CK上昇, 血圧上昇も認めた. 身体所見(第1病日昏迷時): GCS: E4V1M1, 体温 37.4°C, 血圧 160/90mmHg, 脈拍 110回/分 整, 呼吸回数 32回/分, SpO₂ 96%(室内気). General: 呼びかけに対し, 視線が動く. 開眼したまま, 少しも動かない. 昏迷状態, 発汗あり. 頭部: 両眼を見開いたまま瞬きをしない. 両側眼球結膜は充血. 瞳孔 3mm/3mm, 対光反射+/+. 神経学的所見: 両側上下肢に筋強剛なし. 自発的な肢位はとらず, 受動的にとらされた姿勢を保持(カタレプシー).

血液検査(第1病日昏迷時): WBC 10,390/ μ L (Neut 90.2%, Ly 4.6%, Mo 3.8%, Eo 1.4%, Ba 0.0%), BUN 10.5mg/dL, Cr 0.40mg/dL, CK 1056U/L, AST 42U/L, ALT 28U/L, CRP 3.28mg/dL.

その後の経過: 原疾患の悪化と考え, かかりつけ処方抗精神病薬を投与するも, 症状に大きな変化はなかった. 精神疾患を持つ患者の意識障害に対する鑑別疾患として悪性症候群, 悪性緊張病, せん妄, 解離性昏迷, 認知症性疾患を挙げた³⁾. 発熱, WBC増加, CK上昇が認められることより, 悪性緊張病, 悪性症候群を中心に疑った. 抗精神病薬中止時に症状発症, カタレプシーがある,

著明な筋強剛がない, 後述する DSM-5 緊張病の診断基準を満たすなどのことから, 悪性緊張病と診断した(表1)⁴⁾. 入院4日目(第1病日)の夜間に悪性緊張病のベンゾジアゼピンチャレンジテストとして, ミダゾラム 2mg \times 2(計4mg)を静脈内注射した. 同日より開眼閉眼などの簡単な従命に応じるようになり, 入院5日目(第2病日)には意識は著明に回復し, 自発的な四肢運動が可能となり, 日常会話が可能な状態となった.

また緊張病に伴う各種合併症への対策を行った. 食事摂取は不可能であったので, 脱水予防に末梢静脈から補液を投与した. Dダイマー高値であったために深部静脈血栓症を疑い, 肺塞栓症の予防にヘパリンの持続投与を入院5日目(第2病日)に開始した. 誤嚥性肺炎の予防に口腔ケアを行った. 全身状態も良好であることから入院6日目(第3病日)に一般病棟に転棟とした.

一般病棟にてリハビリを行った. 全身状態が改善するとともに精神症状(妄想が中心)が出現したが, 従来の抗精神病薬の内服により症状は安定し, リハビリには意欲的に取り組んで治療に支障はきたさなかった. その後緊張病の再発もなく, ベンゾジアゼピンの追加投与は行わなかった. 経過に大きな問題がなかったため, 入院54日目(第51病日)にリハビリ継続目的で転院とした.

考 察

原疾患に統合失調症がある患者が抗精神病薬投与中止後に悪性緊張病を発症し, ベンゾジアゼピン(ミダゾラム)投与後に著明に改善した症例を経験した. 緊張病(カタトニア)は, ICD-10では統合失調症の一亜型として診断されている. しかしながら緊張病症状は, 統合失調症以外の気分障害や器質性精神疾患等にも認められ, 原疾患のいかににかかわらず一定の治療法が有効なことが

表1 悪性緊張病と悪性症候群の比較(文献4より改変)

	悪性緊張病	悪性症候群
前駆症状・病歴	気分の変動	抗精神病薬投与中
昏迷	あり	あり
筋強剛	初期は軽度のことが多い	初期から著明なことが多い
カタレプシー	あり	なし
発熱	あり	あり
白血球増加	あり	あり
CK上昇	あり	あり
ベンゾジアゼピン投与	有効	稀に有効
電気けいれん療法(ECT)	有効	有効

ら、一つの症候群（緊張病症候群）として扱い治療することが推奨されてきた²⁾。緊張病をきたす原疾患は表2の通りである⁵⁾。そのような考えに基づいて、DSM-5では、緊張病は統合失調症の一亜型ではなく、あらゆる精神障害に付与しうる特定用語として新たに規定された。

DSM-5では、緊張病の症状として、1) 昏迷、2) カタレプシー、3) ろう屈症、4) 無言症、5) 拒絶症、6) 姿勢保持、7) わざとらしさ、8) 常同症、9) 外的刺激の影響によらない興奮、10) しかめ面、11) 反響言語、12) 反響動作をあげ、以上のうち少なくとも3つ以上が優勢である時に緊張病と診断する⁶⁾。本症例では1)、2)、4)、5)、6)を満たし、緊張病の診断基準に合致すると考えられる。緊張病の経過で、発熱や自律神経失調を呈する場合は予後不良な場合があり、かつては致死性緊張病と呼ばれた。適切な治療と身体管理によって救命できることから、現在は悪性緊張病と診断される。悪性緊張病は表3のような診断基準が提案されている⁷⁾が、診断基準を完全に満たさない不全型も多いことから、緊張病症状に加えて、自律神経系の不安定と高熱が合併した場合に悪性緊張病と診断する考え方もある。本例は、表3の診断基準1を満たすと同時に発熱と自律神経の不安定（高血圧と頻脈）を認めたため、悪性緊張病と診断した。

悪性緊張病の治療については、まず定型抗精神病薬を中止することが重要である。力価の強い定型抗精神病薬は悪性緊張病を惹起するリスクが高いため使用するべきではない。悪性緊張病の場合は

非定型抗精神病薬も使用するべきでないとされる。ただし、悪性ではない緊張病については、原因疾患が統合失調症や気分障害の場合、原因疾患の治療としての非定型抗精神病薬は有効とする報告もあることから、臨床症状を注意深く観察しながら投与を試みてもよい。特に、統合失調症の緊張病の場合には、ベンゾジアゼピンの効果は不十分のことがあり、非定型抗精神病薬の併用療法が行われる。その際には、悪性症候群または悪性緊張病への移行に十分注意しながら、比較的力価の弱い非定型抗精神病薬（クエチアピン、オランザピンなど）を適切な用量で慎重投与する。続いて、ベンゾジアゼピン系薬剤の処方を行う。ベンゾジアゼピンは一般にロラゼパムを使用することが多く、原疾患に関わらず70～90%の改善率を示すことが示されている⁸⁾。ロラゼパム錠（1mg）2～4錠/分2または分3、無効であれば4～8錠まで増量し、数日で改善が認められない場合はECTの導入を考慮する。非悪性の緊張病の場合には、低用量から開始し、無効であれば増量する。悪性緊張病が疑われる時に、ジアゼパム5～10mgを静脈注射して、緊張病症状が解けるか否かをみるベンゾジアゼピンチャレンジテストによって、ベンゾジアゼピン系薬剤の有効性を予見できることがある。本症例は重篤な昏迷のため内服は不可能であり、ミダゾラムを用いたベンゾジアゼピンチャレンジテストを施行し、悪性緊張病は速やかに改善した。

表2 緊張病の原疾患（文献5）

① 精神疾患
急性ストレス障害、自閉症、双極性障害、気分障害、統合失調症、PTSD
② 神経疾患
てんかん、Parkinson病、Huntington病、Prion病、進行性核上性麻痺、進行性多巣性白質脳症、可逆性後頭葉白質脳症、脳腫瘍
③ 身体疾患
SLE、代謝障害（Fabry病、Tay-Sachs病）、薬剤性（シクロスポリン、セファロスポリン、コカイン）、感染症（結核、梅毒、HIV）

表3 悪性緊張病の診断基準（案）（文献7）

1	急性で重篤な緊張病症状（昏迷あるいは興奮）
2	38℃以上の発熱
3	120回/分以上の頻脈と最高血圧 150mmHg、最低血圧 100mmHg以上の高血圧
4	筋緊張の亢進

ま と め

統合失調症をはじめとする精神疾患の致命的合併症として悪性緊張病がある。昏迷、筋緊張、カタレプシーなどの症状を呈し、発熱や炎症反応、CK上昇などを伴うため、悪性症候群との鑑別が重要となる。悪性緊張病を疑った場合はベンゾジアゼピン系薬剤の投与を行うと、著明な改善を認めることが多い。

参 考 文 献

- 1) 大久保喜朗：[改訂版] 精神科・わたしの診療手順（第3章）統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群 緊張病（カタトニア）。臨床精神医学 45（増刊）：120—122, 2016.
- 2) Fink M, Taylor MA, et al : Catatonia : A clinician's guide to diagnosis and treatment. Cambridge University Press, Cambridge, 2003.
- 3) 飯田仁志, 尾籠晃司, 他 : 意識障害を来す疾患の

診療 精神科でみられる意識障害. 臨床と研究 94(9) : 1129—1133, 2017.

- 4) 西嶋康一 : 悪性緊張病と悪性症候群. 臨床精神医学 38(6) : 813—819, 2009.
- 5) Brasic JR, Morgan RH, et al : Catatonia Differential Diagnosis. <http://emedicine.medscape.com/article/1154851-differential>, 2015.
- 6) American Psychiatric Association : DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引. 医学書院, 東京, 2014.
- 7) Hafner H, Kasper S : Acute life-threatening catatonia. *Der Nervenarzt* 53(7) : 385—394, 1982.
- 8) Rosebush PI, Hildebrand AM, et al : Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population : frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. *J. Clin. Psychiatry* 51(9) : 357—362, 1990.

<Abstract>

A case of a patient with schizophrenia who developed malignant catatonia after multiple trauma and improved with benzodiazepine administration

Shori Mino¹⁾, Makoto Nakashima¹⁾, Tomoki Ishikawa²⁾ and Akihiro Kanamaru³⁾

¹⁾Department of Neuropsychiatry, ²⁾Department of Anesthesiology, ³⁾Department of Orthopedics, Japanese Red Cross Okayama Hospital

Catatonia is not often diagnosed as an unexplained consciousness disorder. However, appropriate diagnosis and treatment are essential considering it may progress to be a fatal malignant catatonia complicated by fever or autonomic symptoms. It is also important to differentiate malignant catatonia from neuroleptic malignant syndrome because malignant catatonia manifests symptoms including stupor, muscular rigidity and catalepsy, and is accompanied by fever,

inflammatory reaction and increased creatine kinase level. Patients suspected of having malignant catatonia respond to benzodiazepines well and often show significant improvement. Here, we report a 59-year-old woman case with chronic schizophrenia who suffered from malignant catatonia after voluntarily discontinued the use of prescribed medicine due to worsened mental conditions and showed improvement by benzodiazepine administration.