

症例報告

悪性症候群後に小脳性運動失調をきたした1例

奈良県立医科大学精神医学教室

永 篤 朋 久, 宮 本 敏 雄, 森 川 将 行
根 来 秀 樹, 岸 本 年 史

A CASE OF CEREBELLAR ATAXIA AFTER NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME

TOMOHIISA NAGASHIMA, TOSHIO MIYAMOTO, MASAYUKI MORIKAWA,
HIDEKI NEGORO and TOSHIFUMI KISHIMOTO

Department of Psychiatry, Nara Medical University

Received February 17, 2006

Abstract: A 17-year-old female with adjustment disorder repeated suicide attempts (self poisoning and cutting) several times due to unstable mental states such as impulsive behaviors. She developed neuroleptic malignant syndrome (NMS) after taking large amounts of drugs (analgesics and antipyretics) and was admitted to the emergency center at Nara Medical University. She was treated intensively, but cerebellar ataxia such as intention tremor and vertical nystagmus occurred subsequently after physical improvement. She understood spoken words, but did not speak any words herself. Some mental influences on her symptoms were suspected and she was moved to a psychiatric ward. We speculated that exposure to abnormal high temperature damaged Purkinje cells in the cerebellum and started to administer tartaric acid protirelin intravenously. Several days later explosive speech appeared and three months later atrophic changes were found in the cerebellar hemisphere by brain MRI. Her cerebellar ataxia was gradually improved by medication and physical therapy, and control of her impulsiveness was also improved by intrafamilial adjustment.

Key words: cerebellar ataxia, neuroleptic malignant syndrome, atrophy, overdose

緒 言

悪性症候群は向精神薬による副作用の中で最も重篤なものであり、自律神経障害を中核として意識障害・無動・筋強剛などの錐体外路症状を呈する病態である。発生頻度は我が国の厚生省研究班の調査では0.02～3.23%と報告されている。通常は後遺症なく回復するが、まれに小脳性運動失調をきたした症例の報告¹⁻³⁾がされてい

る。

今回我々は、過量服薬後に悪性症候群を呈し、後遺症として小脳性運動失調をきたした症例を経験したので報告する。

症 例

17才 女性

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

生活歴：

出生・発育に特記事項なし。6才時に両親離婚し母子家庭となった。母親は仕事に打ち込み、小学時代は母親の愛情を十分に受けることなく生育した。X-3年に母親が再婚するが、本人は再婚相手になじみず、X-2年に再び離婚し母親と二人暮らしとなった。

現病歴：

X-1年4月、県立高校に進学するも男子生徒からイジメに遭い、同年5月には祖父が脳梗塞で亡くなるなど心的ストレスは増えていた。同時期より、自傷行為や不眠・頭痛の訴えが出現し、症状不変のためX年4月22日当科初診となった。当科へ通院開始となり内服処方されるも症状は不安定であり、リストカットや過量服薬による自殺未遂を繰り返していた。同年11月5日未明に、当科からの処方薬に加えて市販の解熱鎮痛薬を合わせて300錠ほど過量服薬し、翌朝、昏睡状態で発見されA病院へ救急搬送となった。来院時体温37.7℃ 血圧116/88 mmHg 脈124回/minでJapan Coma Scale 300であり、全身に著明な発汗を認め対光反射は消失していた。血液検査にて白血球26200/ μ lと高値を示していたが、

クレアチンキナーゼは143 IU/lであった。身体管理目的にてA病院救命センターへ入院となった。同センター入院後、38度以上の熱発とクレアチンキナーゼは9万台まで上昇し悪性症候群の診断で全身管理が行われた。その後身体的に安定したが、小脳性運動失調が出現し、同時に手首を噛むなどの自傷行為を認め始めた。問いかけに対するうなずきなどで表面上の疎通は可能であり言語理解は良好であった。しかし発語はなく、X年11月29日の頭部MRI (Fig. 1) で異常を認めなかった。そのため、精神科対応が必要と判断されX年12月3日当科へ入院となった。

転入院時現症：

問いかけにはうなずき、意識は清明であったが発語は見られなかった。体幹失調のために頸部の動揺を認め、長時間の座位保持は困難であった。眼球運動は衝動性であり、垂直性眼振を認めた。他の脳神経領域に異常所見はなく、深部腱反射の左右差・異常亢進は認めず、病的反射陰性であった。運動系では四肢の筋緊張低下を認めたが、感覚系には異常認めず。指鼻試験・膝踵試験では運動分解・測定異常を認め企図振戦が見られ、左右ともにはね返り現象を認めた。

Table 1. Laboratory data on admission

Hematology	Blood biochemistry	
WBC:68 × 10 ² / μ l	CRP:0.1mg/dl	TG:121mg/dl
RBC:317 × 10 ⁴ / μ l	TP:6.6g/dl	T-ch:196mg/dl
Hb:10.0g/dl	AMY:124IU/l	CK:69 IU/l
Ht: 30.5%	γ -GTP:37 IU/l	Glu:78mg/dl
Plt:28.7 × 10 ⁴ / μ l	ChE:590 IU/l	UA:3.2mg/dl
Thyroid function	GOT:15IU/l	Na:141 mEq/l
TSH:0.25 μ U/ml	GPT:15 IU/l	K:3.8mEq/l
F-T4:1.42ng/dl	LDH:207 IU/l	Cl:103 mEq/l
F-T3:2.53Pg/ml	ALP:175IU/l	
Infection	T-Bil:0.7mg/dl	
TP antibody 0.1C.O.I	BUN:6 mg/dl	
HBs antigene 0.2C.O.I	CRE:0.4 mg/dl	
HCV antibody 0.3C.O.I		

血液検査ではHb10.0 g/dlと軽度の貧血を認めたものの、その他特記すべき所見は認めなかった (Table 1)。

入院後経過：

小脳失調症状に対しては理学療法を導入し、長期挿管による喉頭部の障害や声帯麻痺の除外目的で当院耳鼻科受診するも異常は指摘されなかった。ストレス耐性は低く、自分の思うようにならないとイライラを募らせ、プラスチック製の食器で自分の手首を傷つけるなどの自傷行為を認めていた。心因性失声を疑い、同年12月15日よりジアゼパムを1日30mg投与開始した。また、同年12月21日に脳波を施行し、結果は α -wave 10Hz 40 μ V occipital dominantであり、意識障害の存在は否定された。これと平行して、母親が食事介助をすると食事量が増えること、スタッフと母親が話をしているとシーツを咬むなどして憤りをあらわにすることから、親子関係の修復を目指し、できないことには「できない」と伝えるなど、限界設定を設けて構造化を図り、母親にも実践してもらうことで家族環境調整を行った。その後、自傷行為・

希死念慮については改善傾向にあったが、日中傾眠経過となったためジアゼパムを10mgに減量、体幹失調などの小脳失調に対し、X年12月24日より酒石酸プロチレリンを1日2g投与開始した。その数日後より、家人面会時に笑顔を見せるなど、感情の表出を認め、発語も爆発性ではあるが認めるようになった。しかし血液検査にてAST/ALT:101/138と肝酵素の上昇認めたため酒石酸プロチレリンは約2週間で中止した。X+1年3月30日に再び頭部MRI施行し、前回より小脳半球のvolume lossが進行していた (Fig.1)。その後、発語も当初に比べ流暢になり、自傷行為が消失して精神状態も安定し理学療法への参加意欲も高じたため、X+1年6月13日、リハビリ専門病院へ転院となった (Fig.2)。なお、入院中を通して、口頭言語理解に問題は認められなかった。

考 察

今回、過量服薬を発端として一連の症状が出現している。本人が服用した解熱鎮痛薬の成分の中で中毒量に達

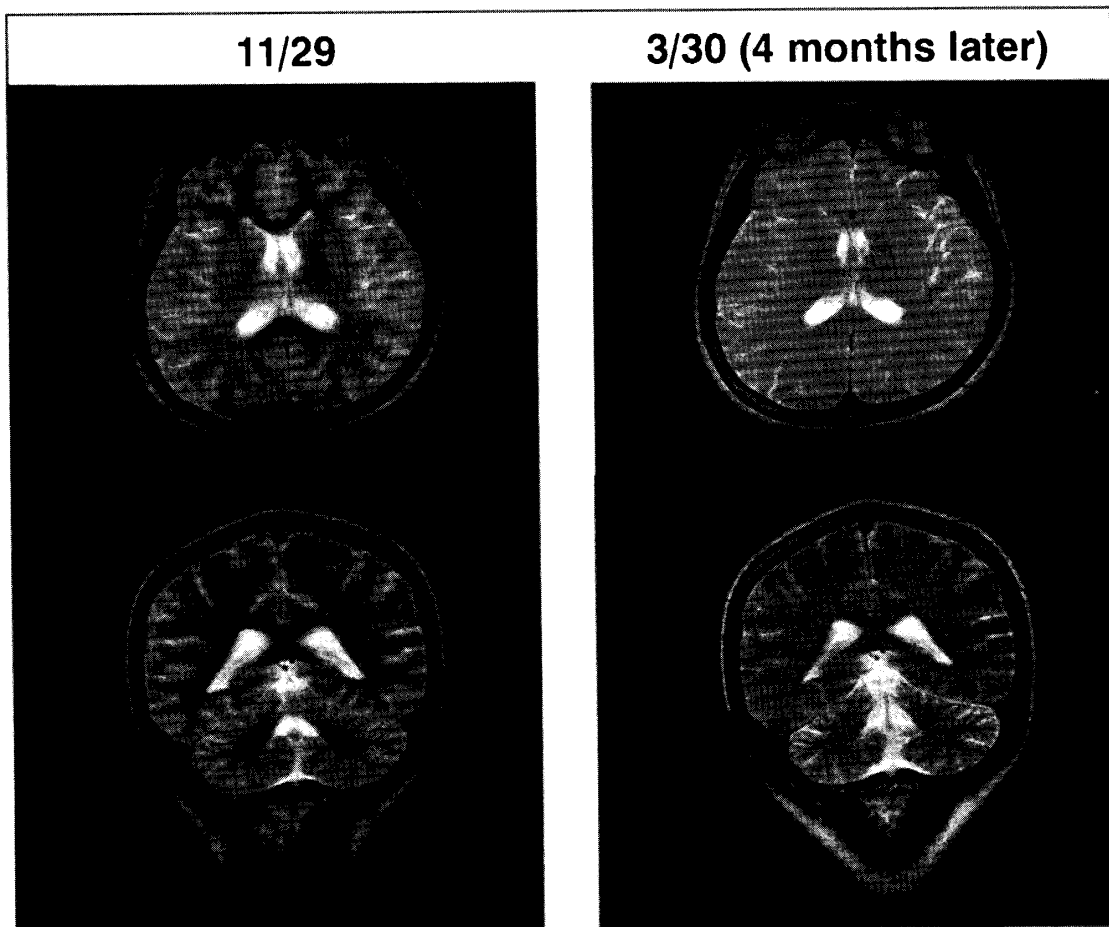


Fig. 1. Brain MRI.

Before admitting to Psychiatric ward (left) and four months later (right).

Cerebellar atrophy progressed in four months, although cerebral cortex atrophy is not clear.

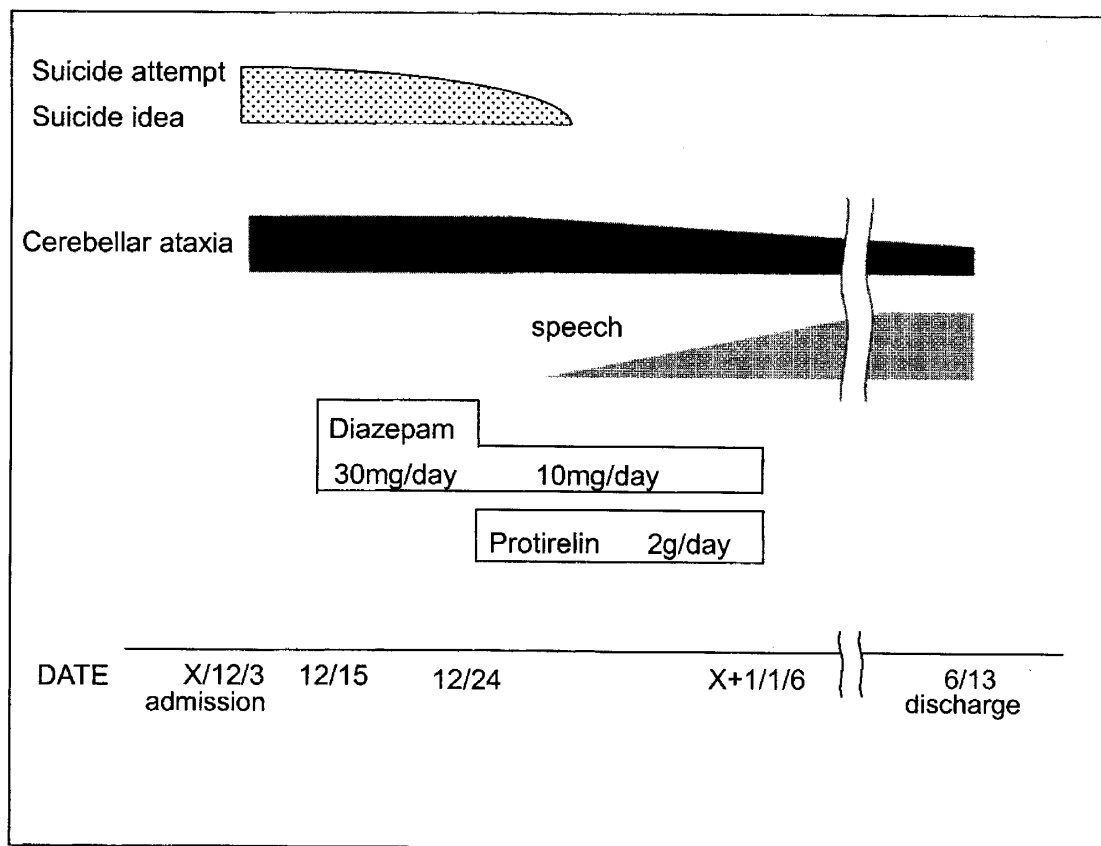


Fig. 2. Clinical course

していたのはブロムワレリル尿素で8.0gであった。同成分の薬理作用は、上行性脳幹網様体賦活系の抑制であり、昏睡・頻脈を呈していた搬送時の病像としては、ブロムワレリル尿素による中毒状態と考えられる。悪性症候群は1960年、Delay⁴⁾らによって初めて報告され、1980年代前半までは約25%が死亡の転帰をたどっていた。その後、予防・早期発見が推奨され、治療方法が確立したことにより死亡率は4%まで減少したが、依然として重篤な副作用と考えられている。抗精神病薬や抗うつ薬の投与、抗パーキンソン病薬の急激な投与の中止による発症が報告⁵⁻⁷⁾されており、薬剤投与の急激な変更が発症要因と考えられているが、その一方で、危険因子としては本人の精神的・身体的要因が最も重要と考えられている。悪性症候群の診断基準は複数あり、その中で代表的な診断基準⁸⁾を表に示す(Table 2)。本症例において筋強剛は認められなかったが、Pope⁹⁾やLevenson¹⁰⁾の診断基準では必須の項目になっておらず、筋緊張の亢進を欠くnon-rigidity型NMS (neuroleptic malignant syndrome) の報告^{11, 12)}が存在する。また、市販感冒薬での悪性症候群発症例¹³⁾や抗生物質が誘因となって悪性症候群が発症した症例¹⁴⁾など、抗精神病薬以外の薬剤から悪性症候群が

発症した症例の報告も存在している。このことから、本症例は、ブロムワレリル尿素中毒という身体要因が引き金となり、全身状態が悪化した下で二次性に悪性症候群を発症したと考えられる。本症例では全身状態改善後より、体幹失調や上向き垂直性眼振、企図振戦などの小脳性運動失調が顕在化するようになった。ブロムワレリル尿素の慢性中毒による小脳性運動失調をきたした症例報告¹⁵⁾がされているが、本症例は急性中毒であり、同成分を含んだ薬剤の慢性的な乱用歴は認められないため、ブロムワレリル尿素が小脳性運動失調に関与している可能性は低いと判断した。悪性症候群後に小脳性運動失調をきたした症例報告は散在しているものの、これは比較的稀な後遺症として考えられている。画像所見では小脳半球や虫部に軽度の萎縮を認めたものがほとんどであったが、萎縮などの所見を認めなかった症例報告も存在している。悪性症候群後の小脳性運動失調に関しては、Lee¹⁶⁾らが異常高熱への暴露を重視している。異常高熱に暴露された熱射病症例の病理学的検討において、異常高熱暴露によってプルキンエ細胞の変性脱落が高度であったと報告¹⁶⁾し、これが小脳性運動失調に関与していると推定されている。本症例も救命センターでの入院加療中に40

Table 2. Diagnostic criteria of Neuroleptic Malignant Syndrome by Caroff

- | |
|--|
| <p>1. Treatment with neuroleptics within 7 days of onset (2-4 weeks for depot neuroleptics)</p> <p>2. Hyperthermia ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)</p> <p>3. Muscle rigidity</p> <p>4. Five of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> Change in mental status Tachycardia Hypertension or hypotension Tachypnea or hypoxia Diaphoresis or sialorrhea Dysarthria or dysphagia Tremor Incontinence CPK elevation or myoglobinuria Leukocytosis Metabolic acidosis <p>5. Not due to other drug-induced, systemic or neuropsychiatric illness</p> |
|--|

℃台の高熱に暴露しており、またMRIにて小脳半球の萎縮を指摘されていることから、悪性症候群後に小脳運動失調をきたした症例と考えられた。運動失調は病変部位に大別すると、小脳、脊髄後索及び末梢神経、前庭迷路系、大脳の障害で生じる。障害の原因も変性疾患である脊髄小脳変性症(SCD)を始めとして二次性運動失調症もその約半数を占めている。二次性運動失調症では基礎疾患の治療を第一に行い、SCDにおいては対症的治療として酒石酸プロチレリンを試みるが、実際に効果のある患者はあまり多くないことが問題点であり、理学療法を組み合わせる。

酒石酸プロチレリンはTRH (thyrotropin-releasing hormone) であり、本来下垂体前葉からのTSH (thyroid stimulating hormone) 及びプロラクチンの分泌を促進するホルモンであるが、最近では中枢神経系の広汎な部位に存在し、神経伝達物質あるいはneuromodulatorとしての役割が注目されてきている。動物実験では中枢神経作用として自発運動増加・体温上昇・覚醒作用・抗うつ作用などが明らかにされている。運動失調の改善は十分に解明されていないが、遺伝性失調マウスの脳内でノルアドレナリンの蓄積があり、TRHが脳内ノルアドレナ

リンの代謝を促進することで失調マウスの歩行が改善したという報告¹⁷⁾があり、脳幹-小脳のノルエピネフリン代謝回転の促進によるものではないかと考えられている。

本症例は病前に運動失調は存在せず、明らかに二次性の運動失調をきたしている。二次性の運動失調においても脳内のノルアドレナリンの蓄積が認められるかは不明であるが本症例では酒石酸プロチレリンの点滴開始から4日目には感情の表出を認め、翌日には発声が認められた。酒石酸プロチレリンの点滴は肝障害が出現したため14日間の投与で終了しているが酒石酸プロチレリン投与後数日より症状に変化が認められており、酒石酸プロチレリンが発語の出現に奏功したと考えられる。しかし、発語が全く認められなかったことに関しては本症例の場合精神的要素(心因性失声)の関与が考えられる。これを支持するものとしては、発語が全く認められないのは失語症や小脳失調とは考えにくく、声帯に器質的機能的障害も認めていないこと、母親が食事介助すると食事量が増え、スタッフの介助では殆ど摂取しようとしなかったこと、母親とスタッフが話をしていると本人がシーツを噛んで意図的に意識を向けさせようとしていたことが挙げられる。また、本人の生育環境の影響を無視すること

はできず、母親からの愛情を十分に受けることなく成長しており、入院前は「もっと私のこと見て」「どうせ私はいない存在」という発言もあったようで、母親の愛情を渴望していたことが想像された。当科へ転棟後は週の半分程、親は仕事を終えてから面会に来て本人の夕食の介助をしたり、母親手作りの食事を食べさせていた。このことが本人にとって母親の愛情を十分に感じる機会になったのは間違いないと思われる。しかし、このことで親子の距離感が不適切となり、本人の母親への依存欲求が強くなることが想定されたため、先にも述べたとおり、できないことには「できない」と伝えるなど、限界設定を設けて構造化を図り家族関係調整を行った。その結果、衝動コントロールは良好となり、自傷行為も消失した。

結 語

今回、過量服薬を契機に悪性症候群を発症し、小脳性運動失調をきたした症例を経験したので報告した。衝動行為に関しては、親子関係の修復を主体とした家族関係調整を行うことで消失した。

本論文の要旨は、第82回日本神経学会近畿地方会(平成17年6月25日、大阪)で発表した。

文 献

- 1) 岩淵 潔, 天野直二, 横井 晋, 柳下三郎, 長友秀樹, 松下正明:小脳障害を残遺した向精神薬による悪性症候群の4例. 精神医学 32:81-89, 1990.
- 2) 碓井貞成, 伊藤 敬, 宮下暢夫, 佐藤 猛, 高野喜久雄:小脳症状を遷延した悪性症候群. 臨床神経学 26:975-979, 1986.
- 3) Mant, M., Goldman, S. and Hildebrand, J.: Cerebellar gait ataxia following neuroleptic malignant syndrome. J. Neurol. 243:101-102, 1996.
- 4) Delay, J., Pichot, P., Lemperiere, T., Elissalde, B. and Peigne, F.: A non-phenothiazine and non-reserpine major neuroleptic, haloperidol, in the treatment of psychoses. Ann. Med. Psychol. 118:145-152, 1960.
- 5) Meterissian, G. B.: Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. Can. J. Psychiatry. 41:52-54, 1996.
- 6) 西村 浩:Paroxetine単剤による悪性症候群と考えられた1例. 精神神経学雑誌 106:723-726, 2004.
- 7) Spivak, B., Gonen, N., Mester, R., Averbuch, E., Adlersberg, S. and Weizman, A.: Neuroleptic malignant syndrome associated with abrupt withdrawal of anticholinergic agents. Int. Clin. Psychopharmacol. 11:207-209, 1996.
- 8) Caroff, S. N., Mann, S. C., Lazarus, A. and Sullivan, K.: Neuroleptic malignant syndrome. Psychiatric. Annals. 21:130-147, 1991.
- 9) Pope, H. G., Keck, P. E. and McElroy, S. L.: Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. Am. J. Psychiatry. 143:1223-1227, 1986.
- 10) Levenson, J. L.: Neuroleptic malignant syndrome. Am. J. Psychiatry. 142:1137-1145, 1985.
- 11) 岩淵 潔, 天野直二, 横井 晋:急性腎不全を合併した悪性症候群の2臨床例. 精神医学 28:525, 1986.
- 12) 岩淵 潔:向精神薬による悪性症候群の臨床病理学的研究. 精神医学 30:885, 1988.
- 13) 山本 実, 高澤美恵子, 畠中純一, 渡辺 厚, 伊津野脩, 綾部善治:市販感冒薬以外に該当すべき原因薬剤がみられなかった悪性症候群の1例. 埼玉県医学会雑誌 35:229-234, 2000.
- 14) 後藤勝政, 島崎里恵, 佐藤紀美子, 木村成志, 熊本俊秀:ラニチジンを服用中の患者にみられたクラリスロマイシンによって誘発された悪性症候群. 神経内科 57:69-72, 2002.
- 15) Tadataka, K., Yoshihisa, T., Ichiro, Y., Tomohiro, T., Yasufumi, T., Masatoyo, N. and Imaharu, N.: Chronic Bromvalerylurea Intoxication: Dystonic Posture and Cerebellar Ataxia due to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Abuse. Intern. Med. 37:788-791, 1998.
- 16) Lee, S., Merriam, A., Kim, T. S., Liebling, M., Dickson, D. W. and Moore, G. R.: Cerebellar degeneration in neuroleptic malignant syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 52:387-391, 1989.
- 17) Nakamura, T., Honda, M., Kimura, S., Tanabe, M., Oda, S. and Ono, H.: Taltirelin improves motor ataxia independently of monoamine levels in rolling mouse Nagoya, a model of spinocerebellar atrophy. Biol. Pharm. Bull. 28:2244-2247.