

急性腎不全を呈した悪性症候群の1例

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 山中英寿教授)

塩野 昭彦, 林 雅道, 山中 英寿

前橋赤十字病院泌尿器科 (部長 : 小屋 淳)

矢嶋 久徳, 小屋 淳

A CASE OF NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME WITH ACUTE RENAL FAILURE

Akihiko Shiono, Masamichi Hayashi and Hidetoshi Yamanaka

From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine

Hisanori Yajima and Jun Koya

From the Department of Urology, Maebashi Red Cross Hospital

Neuroleptic malignant syndrome is a potentially lethal side effect of neuroleptic drugs, characterized by fever, muscle rigidity, autonomic dysfunction, and altered consciousness.

A 50-year-old female hospitalized three times in the past for psychiatric treatment was admitted to Umayabashi Hospital for treatment of a relapse of a schizophrenic psychosis. She had received 50 mg of chlorpromazine and one tablet of Vegetamin-A® (chlorpromazine 25 mg, promethazine 12.5 mg, phenobarbital 40 mg).

Approximately 24~36 hours later, the patient became febrile and lost consciousness, and eight days later, acute renal failure occurred with muscle rigidity. She was transported to Maebashi Red Cross Hospital to receive hemodialysis. On admission, the laboratory studies showed high levels of serum creatine phosphokinase, glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase, creatinine and blood urea nitrogen.

She underwent hemodialysis for treatment of acute renal failure and recovered from it after 16 sessions of hemodialysis.

(Acta Urol. Jpn. 38 : 1249-1252, 1992)

Key words: Neuroleptic malignant syndrome, Acute renal failure

緒 言 症 例

悪性症候群 (Neuroleptic malignant syndrome) は, 抗精神病薬治療中に原因不明の発熱とともに発汗, 尿閉などの自律神経症状と振戦, 筋強直などの錐体外路症状を呈する疾患として, 1960年 Delay ら¹⁾ によって初めて報告された。本邦においては1974年大塚ら²⁾ によって最初にその概念が紹介され, 今日まで多数の報告例があるがおもに精神科領域であって, 泌尿器科からの報告は少ない。実際, 透析療法を施行するにあたって, 理解しておかなければならない重要な疾患であり, 今回腎不全に陥ったが血液透析療法にて救命しえた悪性症候群を経験したので報告する。

患者 : 50歳, 女性

主訴 : 発熱, 筋強直, 腎機能障害, 肝機能障害

家族歴 : 両親がいとこ結婚。8人の兄弟姉妹のうち本人を含め4人が精神分裂病。兄が48歳で悪性症候群によると思われる急性腎不全で死亡。

既往歴 : 精神分裂病にて1977年3月11日より6月22日まで厩橋病院入院 (第1回目)。chlorpromazine, promethazine, diazepam, biperiden, Vegetamin-A® (chlorpromazine/promethazine/phenobarbital の合剤, 塩野義製薬株), haloperidol の投与を受けた。その後精神分裂病の再発で, 1983年7月19日より8月7日, 再入院 (第2回目)。chlorpromazine,

Vegetamin-A®, haloperidol, piroxicam の投与を受けた。その後足背に薬疹出現、原因として chlorpromazine, Vegetamin-A® を疑った。1986年11月7日から1987年4月20日、再々入院(第3回目)。chlorpromazine, diazepam, haloperidol, piroxicam, sulpiride, biperiden の投与を受けたが、ふたたび足背に薬疹出現、chlorpromazine を投与中止とした。3回目の入院以降2年間精神分裂病の再発、アレルギー症状の悪化はなく通常の生活を営んでいた。

現病歴：1989年7月12日不眠、幻聴が出現、精神分裂病の再発の診断で、7月19日第4回目の厩橋病院精神科入院となった。(投薬内容を Fig. 1 に示す。) 8

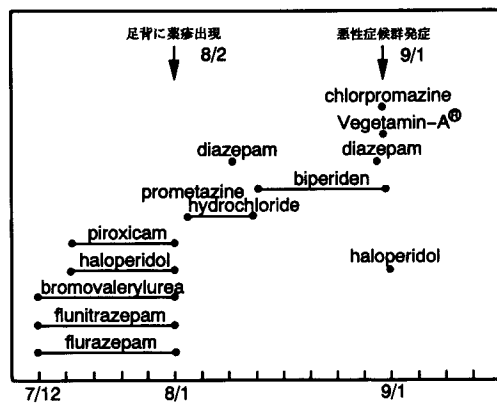


Fig. 1. 悪性症候群発生までの投薬内容

月2日足背に薬疹出現、内服薬を変更した。8月31日精神病症状悪化のため chlorpromazine, Vegetamin-A® 再開したところ突然9月1日より 39°C 台の発熱、4日より GOT, GPT, LDH の上昇、5日より嚥下

困難、全身の筋強直、8日より腎機能障害が出現した。9月9日、急性腎不全に対する血液透析目的で、前橋赤十字病院泌尿器科に緊急転院となった。

入院時現症：意識軽度混濁、血圧 150/100 mmHg、体温 39°C、脈拍100/分整、貧血、黄疸、チアノーゼを認めず。リンパ腺腫脹なし。心肺聴診上理学所見なし。無欲様顔貌、全身の発汗および筋強直を認めた。

入院時検査：血液生化学にて GOT 228 IU/l, GPT 192 IU/l, LDH 2,912 IU/l, CPK 18,560 IU/l, BUN 111 mg/dl, Cr 7.9 mg/dl, CRP 3.7 mg/dl と、末梢血液像にて WBC 20,900/mm³, Plt 11×10⁴/mm³ と異常を認めた。

入院経過 (Fig. 2)：尿量は保たれていたが、Cr, BUN の上昇のため、右鼠径部よりWルーメンカテーテルを挿入し、血液透析を9月9日から10月6日まで計16回施行した。入院当初より凝固時間の延長を認めたが、9月18日貧血および下血出現、プロトロンビン時間30秒以上、ヘパプラスチンテスト10%未満と異常値を示し、凝固機能の低下およびストレス性潰瘍による消化管出血を疑い、ファモチジン、セクレチンの投与および新鮮血、新鮮凍結血浆等の輸血を行った。9月28日には貧血の進行が止まり、凝固機能が正常値に回復した。腎機能も10月6日の血液透析以降 Cr, BUN の上昇も改善し、10月14日の Ccr は 25.3 ml/min であった。10月26日には歩行可能となり10月31日精神分裂病の加療目的で厩橋病院に再転院となった。

考 察

悪性症候群は1960年に Delay ら¹⁾ が haloperidol の筋注後、著明な発汗、高熱、脱水を呈した症例を、

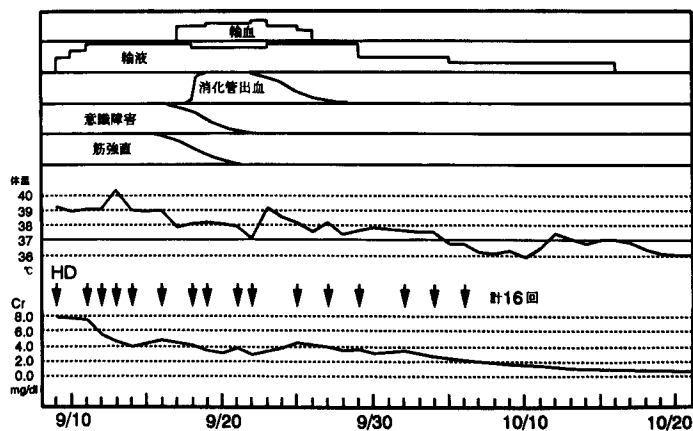


Fig. 2 入院経過

syndrome maline として報告して以来, 今日まで多数の症例が報告されている。わが国では1974年, 大塚ら²⁾によって最初にその概念が紹介され, それ以降, 年々発症数が急増し, 1986年には131例が厚生省の「悪性症候群の病態と治療に関する研究班」(以下厚生省研究班)によって報告されている³⁾。本症例は死亡例が多いため悪性と名付けられ, 重症例では20~30%が救命できないとされていた。Kellam の調査⁴⁾では死亡率は, 1960年代以前では76%であったが, 1970年代は22.7%, 1980年代は14.9%と減少傾向であり, わが国でも, 厚生省研究班の調査では1971年以前には75%であったが, 1981年28%, 1986年度は7.6%と発症率の増加と逆に著明に改善している³⁾。原因となる薬物は厚生省研究班の報告では haloperidol, levomepromazine, chlorpromazine などの古典的な抗精神病薬が上位を占めている³⁾が, 抗精神病薬の投与だけでなく, 抗パーキンソン病薬の中止によっても発症したという報告^{5,6)}も認められる。本症例は chlorpromazine, Vegetamin-A®投与後の突然の発症であり, 抗パーキンソン病薬の biperiden の中止は発症後なので, 原因として先の2剤が最も考えられる。発症機序は不明な点が多く, まだ解明されていないが, 1)骨格筋異常説^{7,8)}, 2)ドーパミン機能不全説^{5,9)}, 3)ドーパミン・セロトニン不均衡説^{10,11)}, 4)GABA 欠乏説¹²⁾などの仮説が検討, 報告されている。本症における重度の腎不全は, 全体の6.7%¹³⁾にみられ, 薬剤が rhabdomyolysis を引き起こし, それによる高ミオグロビン血症によると考えられる¹⁴⁾。また肝不全の原因は不明であるが, LDH, GOT, GPT も約半数で上昇し¹³⁾, 高熱による脂肪変性を反映していると考えられている¹⁵⁾。悪性症候群の治療は, ただちに原因と思われる抗精神病薬の投与を中止し, 適切な補液, 電解質の補正, 酸塩基平衡の是正, さらに循環器系, 呼吸器系を中心とした全身管理が必要とされる^{16,17)}。さらにミオグロビン尿で急性腎不全を生じた場合, 血液透析を必要とする¹⁸⁾が, 抗精神病薬除去目的での血液透析は無効である¹⁹⁾。以上の対症療法のほかに, 近年では dantrolene や bromocriptine による薬物療法が有効であることが報告^{17,18,20-22)}され死亡率低下や予後改善に大きく貢献している。本症例では, 入院時にすでに急性腎不全を合併しており, 重篤な悪性症候群を発症していたため直ちに血液透析を含む全身状態の管理を中心とした治療を施行した。dantrolene が悪性症候群の症状持続期間を短縮するとの報告²³⁾もあり, 本症例でも, 結果的には薬物療法を必要とせずに完治したが, 積極的に対症療法に薬剤療法を併用した場合,

より早期の改善の可能性があったと考えられた。実際に, 血液透析を施行する泌尿器科医にとって直面する悪性症候群症例は, 重症の可能性が強く, 病態や原因薬物, 治療法についての認識の必要性を感じさせられた。

結 語

急性腎不全に陥ったが, 人工透析により救命しえた悪性症候群の1例を報告し, 若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Delay J, Pichot P, Lemperiere T, et al.: Un neuroleptique majeur non phenothiazinique et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol* **118**: 145-152, 1960
- 2) 大塚宣夫, 古賀良彦, 斉藤昌治, ほか: Neuroleptica による Syndrome maline について. *臨精医* **3**: 961-973, 1974
- 3) 山脇成人, 矢野栄一, 小林亮三, ほか: わが国における悪性症候群の実態について—厚生省悪性症候群研究班調査結果から—。 *臨精医* **18**: 107-121, 1989
- 4) Kellam AMP: The neuroleptic malignant syndrome, so-called. A survey of the world literature. *Br J Psychiatry* **150**: 751-759, 1987
- 5) Toru M, Matuda O, Makiguchi K, et al.: Neuroleptic malignant syndrome-like state following a withdrawal of antiparkinsonian drugs. *J Nerv Ment Dis* **169**: 324-327, 1981
- 6) 久野貞子: 抗パーキンソン病剤中止による悪性症候群. *臨精医* **18**: 479-487, 1989
- 7) Downey GP, Rosenberg M, Caroff S, et al.: Neuroleptic malignant syndrome: patient with unique clinical and physiologic features. *Am J Med* **77**: 338-340, 1984
- 8) Bond WS: Detection and management of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharm* **3**: 302-307, 1984
- 9) Stoudemire A and Luther JS: Neuroleptic malignant syndrome and neuroleptic-induced catatonia: Differential diagnosis and treatment. *Int J Psychiatry Med* **14**: 57-63, 1984
- 10) 山脇成人: 悪性症候群の病態に関する考察—dantrolene が有効であった3症例から—。 *精神科治療学* **1**: 413-422, 1986
- 11) 山脇成人: 悪性症候群の発症機序—ドーパミン・セロトニン不均衡仮説—。 *精神誌* **90**: 869-876, 1988
- 12) Lew T and Tollefson G: Chlorpromazine-induced neuroleptic malignant syndrome

- and its response to diazepam. *Biol Psychiatry* **18**: 1441-1446, 1983
- 13) 山脇成人, 矢野栄一, 寺川信夫, ほか: 悪性症候群の全国実態調査検査について (Ⅱ) —厚生省悪性症候群研究班第二次アンケート調査から—。麻と蘇生 **24** 別冊: 52-62, 1988
- 14) Levenson JL: Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* **142**: 1137-1145, 1985
- 15) Smego RA and Durack DT: The neuroleptic malignant syndrome. *Arch Intern Med* **142**: 1183-1185, 1982
- 16) 山脇成人: 悪性症候群。神精薬理 **11**: 17-24, 1989
- 17) 池田久男, 山本理恵, 棚平一穂: 悪性症候群の予防と治療。臨精医 **18**: 489-493, 1989
- 18) 日高雅子, 竹吉 悟, 津野信輔, ほか: 腎不全を呈した悪性症候群 (Neuroleptic Malignant Syndrome) の1症例。麻と蘇生 **25**: 65-69, 1989
- 19) 吉岡 亮, 広瀬源二郎: 悪性症候群。現代医療 **21**: 1744-1747, 1989
- 20) 牧本康文, 岩成秀夫, 天貝 勇, ほか: 水中毒に引き続き悪性症候群を発症し, ダントロレンが奏功した1例。神精会誌 **38**: 61-65, 1988
- 21) Coons DJ, Hillman FL and Marshall RW: Treatment of neuroleptic malignant syndrome with dantrolene sodium: A case report. *Am J Psychiatry* **139**: 944-945, 1982
- 22) Sangal R and Dimitrijevic R: Neuroleptic malignant syndrome: Successful treatment with pancuronium. *JAMA* **254**: 2795-2796, 1985
- 23) Shalev A, Hermesh H and Munitz H: The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. *Acta Psychiatr Scand* **73**: 337-347, 1986

(Received on April 23, 1992)

(Accepted on June 2, 1992)