開心術後悪性症候群の1例

篠原 玄 白鳥 一 明

症例は57歳、男性。大動脈基部置換術後第10病日ハロペリドール使用後から39°C台の高熱と横紋筋融解症が出現し、呼吸、循環動態の悪化にいたった。診断に苦慮し精神科医の診察を経て悪性症候群（NMS）不全型の診断のもと、第17病日よりダントロレン投与を開始した。ダントロレン使用後速やかなCKの低下をみた。NMSは強い全身状態の悪化をひき起こすため、とくに心臓手術周術期においては早期診断、治療の開始が望ましい。原因薬剤をはじめ起こりやすい状況の認識のうえで、筋強剛や精神症状といった早期段階の症状に注意すること、そして疑われれば速やかに他科の介入のもと薬物治療を検討することが重要と思われた。また、人工弁置換術後の場合は人工弁感染（PVE）との鑑別が問題となり、熱型、炎症反応などが鑑別に重要な所見と思われた。日心外会誌 35 巻 5 号：299-303（2006）

Keywords：悪性症候群，心臓手術

A Case of Neuroleptic Malignant Syndrome following Open Heart Surgery

Gen Shinohara and Kazuaki Shiratori (Department of Cardiovascular Surgery, Saku Central Hospital, Saku, Japan)

A 57-year-old man who underwent aortic root replacement developed continued high-grade fever and rhabdomyolysis after administration of haloperidol on the 10th postoperative day, resulted in deterioration of respiratory and hemodynamic status. We established a diagnosis of neuroleptic malignant syndrome (NMS) incomplete type with difficulty after examination by a psychiatrist, and started administration of dantrolen on postoperative day 17. The serum level of CK rapidly decreased. Because NMS causes severe worsening of general status, early diagnosis and immediate treatment is important particularly after cardiac surgery. Care should be paid to the recognition of causative drugs and status, and symptoms of the early stage, such as muscular rigidity, psychiatric symptoms. It is necessary to investigate medical treatments immediately together with a psychiatrist or neurologist. On the other hand, NMS after heart valve replacements should be distinguished from prosthetic valve endocarditis, and the type of fever and inflammatory reaction can help in differential diagnosis. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 35: 299-303 (2006)

悪性症候群（neuroleptic malignant syndrome: NMS）は抗精神病薬を服用中に高熱、発汗、頻脈、尿閉などの自律神経症状や筋強剛、振戦などの錐体外路症状を起こす薬剤性の副作用である。適切な時期に治療が行われない場合、致命的になるとされる。これまでみられた開心術後のNMSの報告は2例^{1,2)}で、神経遮断剤による狭義のNMSの報告は1例であった。今回われわれは開心術後のNMSを経験し、管理に難渋した。本症例の後方視的検討から、心臓手術後のNMSに対してはより早期の診断の必要性が示唆され、治療の内容も含めてその可能性を検討したので報告する。

症 例

症例：57歳、男性。

主訴：感冒様症状、息切れ。

既往歴：55歳高血圧、17歳および46歳時に左下肢骨折、精神疾患・神経筋疾患は認めなかった。

現病歴：2005年1月より上記主訴が出現し近医で心不全を疑われ、当院受診、心臓カテーテル検査によりaortic root aneurysm、大動脈弁閉鎖不全症（AR）の診断で手術的に心臓外科紹介となった。

入院時現症：身長172cm、体重84kg、意識清明、胸部聴診ではII音の減弱を認めたが明らかな心雑音は認めなかった。

胸部レントゲン（図1）：右第1弓の拡大と左第4弓の拡大を認めた。

心臓カテーテル検査：LVEDV 322.2 ml（LVEDVI 156.1 ml/m²）、ESV 202.5 ml（LVESVI 101.2 ml/m²）、EF 37.1%と、左室の拡大と機能低下を認めた。大動脈造影によりAR III°を認め、大動脈基部は径64.4 mmと拡張していた（図2）。

以上よりaortic root aneurysm、AR III°と診断した。2005年6月大動脈基部置換術を行った。

図1 術前胸部 X 線写真
右第 1 弓の拡大と左第 4 弓の拡大を認めた。

図2 術前大動脈造影
大動脈基部は最大径 64.4 mm と拡張し AR III° を認めた。

手術所見：冠動脈洞は 3 つとも拡大しており弁輪も拡大を認め annuloaortic ectasia を伴っていると思われた。Hemashield 28 mm 人工血管と SJM 27 mm standard 人工弁の composite graft で基部置換し、左冠動脈は 10 mm Hemashield 人工血管で interpose して Piehler 法で再建した。右冠動脈は Carrel patch の直接吻合による再建をした。体外循環時間 229 分、大動脈遮断時間 202 分。

術後経過 (図 3)：術後第 1 病日より肺うっ血と血管内脱水を認め心不全治療を行ったが、第 6 病日より成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) の併発と診断され酸素化障害改善に時間を要した。第 8 病日に抜管となった。

第 10 病日 22 時ころ 39°C の発熱とともに頻脈性心房細

動が出現した。第 11 病日も 40°C の発熱が持続しアセトアミノフェンの解熱効果はほとんどみられなかった。人工弁感染 (PVE) を疑いバンコマイシン (VCM) 2 g/day, γ -globulin 5 g/day の投与を開始した。夜間に両下肢の違和感を訴えたが、診察上は bleu toe はなく、末梢動脈拍動も左右良好で、循環障害に起因する病態は否定的であった。大腿の皮膚紅潮を認めた。また、問いかけに対してしっかりした応答があるときとほとんどみられないときがあり意識レベルにばらつきがある印象があった。開眼しているが無口でボーっとし、声かけに対して視線があわず指示に従えない状態や、逆にベッド上でやたらと落ち着きなく動いていたり、ICU 症候群といえなくもないがやや奇妙な精神状態が認められた。

第 12 病日朝、明らかな意識レベルの低下を認め brain CT を施行したが出血はみられなかった。自発開眼があるがオーダーは入らず、眼球外転、上転がみられた。舌根沈下が著明で desaturation が出現するため再挿管とした。同日、CK 20,187 IU/l と前日の 244 IU/l からの著明な上昇を、また、UN/Cr 74/2.0 と尿素窒素有意的上昇を認めた。さらに持続性の頻脈性心房細動と血圧低下がみられた。循環動態不良は数日間続き心房細動は直流除細動でも除細動されず抗不整脈剤で心拍数 control を行いつつ血管収縮剤などによる血圧維持を要した。この間、横紋筋融解症に対しては輸液と利尿剤持続投与で尿量維持に努めた。薬剤性の横紋筋融解症も疑い H₂ blocker などを中止した。

第 15 病日朝、自然に洞調律へ復帰し、血行動態、尿量の著明な改善を認めた。同日より 38°C 台までと、発熱はやや解熱傾向となった。

第 15 病日になり、第 10 病日夜間に不穏に対して使用したハロペリドールによる悪性症候群の可能性が否定できないことが示唆され、精神科医にコンサルトした。

診察の結果、rigidity などの身体所見に乏しく確定診断にはいたらないが悪性症候群不全型の可能性が否定できないと評価された。横紋筋融解症、血管内脱水などの合併症に対する治療を続け、ひき続き経過を追ってダントロレン、プロモクリプチンなどの薬物治療の適応を判断することとなった。

発熱に関してはピークアウトし、不整脈、循環動態の改善とともに意識も清明となり第 18 病日再び抜管となった。しかし、いったん下降していた CK 値が第 16 病日から再上昇に転じたため、第 17 病日より 5 日間ダントロレン 40 mg を点滴投与し、CK が 1,000 IU/l 以下となって中止した。

その後は諸検査値を含め改善に向かい術後第 35 病日退院となった。VCM 投与は第 22 病日に中止した。術後、

図3 術後経過と体温および血液検査値(白血球, CRP, CK)の推移
第10病日より著明な発熱が出現しCK 20,185 IU/lと著明な上昇を認めた。白血球の上昇に比してCRPは比較的低値にとどまった。第15病日に精神科に紹介し、第17病日にCKの36,440 IU/lまでの上昇をみたためダントロレン投与を開始し速やかに病態の沈静化にいたった。

心臓カテーテル検査、心エコー検査では特記すべき異常は認められなかった。

考 察

NMSの概念は、1960年以降におもにフランスで確立された。フランス語ではsyndrome malinであるが、英語圏の論文や成書には通常neuroleptic malignant syndromeとしてアプローチする必要がある。

抗精神病薬を使用中の患者の約0.2%程度に発症し、適切な治療により後遺症なく治癒できるが、治療が遅れると死亡することがある。心臓手術後の発症では、血管内脱水、不整脈などによる循環動態の悪化が強く懸念される。なお、狭義の悪性症候群は一般的には抗精神病薬を服用中の発症であるが、最近では抗パーキンソン病薬の中断や抗うつ薬、制吐薬によっても悪性症候群の症状が出現することが報告されている³⁾。開心術後のNMSは報告が少なく希な病態であるが、血行動態への影響を考えれば重篤な術後合併症である。早期診断と適切な治療が必要だが本症例のように診断、治療が遅れやすいと推察される。

NMSの診断基準にも10種類以上あり、いまだ明確な定義ができていないとされ⁴⁾、病態の主座を錐体外路障害優位とみるか、自律神経障害優位とみるかで見解が分かれていて、DSM-IVでもその定義は保留されている。しか

し、近年NMSを神経遮断剤による錐体外路症状の延長とする考え方がある⁵⁾。これに基づいて本症例を後方視的に検討したところ、早期診断および治療上のいくつかのポイントが明らかとなり、この術後管理上希ながら遭遇しうる病態の理解に有用と思われたので報告する。

1. 早期診断、鑑別診断に関して

浜らは、現在では錐体外路症状が重篤化することでNMSにまで発展し、場合によっては致死的となりうると理解されるようになってきており、致死的となるNMSの防止のために、抗精神病剤(神経遮断剤)やメトクロプラミド使用中の患者について、神経遮断剤カタトニアという状態も含めて、錐体外路症状—カタトニア—NMSを一連の疾患として理解することの重要性を強調している⁶⁾。

NMSという危機的病態を一連の錐体外路症状からの連続的病態としてとらえることは早期発見、治療開始につながり開心術後の集中治療室での術後管理においても合理的で有用な概念と思われる。Woodburyら⁶⁾、Hynesら⁷⁾の論文の詳細は割愛するが、錐体外路症状の一つであるアカシジア(四肢に感じられるかもしくは精神的な不穏として感じられるソワソワした感じ、焦燥感のこと。従来型抗精神病薬による錐体外路症状の一つ)が重症例になって強い焦燥や興奮、せん妄などを伴い精神症状にみえるようになることが、神経遮断剤カタトニアというNMSの前段階

への進展機序とされる。また、悪寒戦慄後の発熱と同様、機序を考えれば、強い筋強剛の持続が発熱の機序とされる⁵⁾。そしてこのような理解から、それぞれの段階に応じて、抗コリン剤、ベンゾジアゼピン、プロモクリプチン、ダントロレン、アマンタジン、ステロイドなどの薬物療法が提案されている⁶⁾。

本症例はハロペリドール使用後翌日に、発熱の影響も否定できないが、開眼はみられるものの無口でボーっとし、声かけに対して視線があわず指示に従えない状態や、逆にベッド上でやたらと落ち着きなく動いていたり、ICU 症候群といえなくもないがやや奇妙な精神状態が認められた。またときおり下肢の違和感の訴えも聴かれた。これらはアカシジアや神経遮断剤性カタトニアの症状であったと思われる。また、同薬使用後 2 日目には眼球外転、上転がみられたが、これは従来型抗精神病剤の注射後数時間から数日で起こる急性ジストニアと呼ばれる副作用であったと思われる。急性ジストニアは若い男性に起こりやすいといわれている点とも合致する。これらの症状がみられた時点で NMS への進展の第 1, 第 2 段階と診断しえた可能性があった。

次に完成した NMS の段階では縦隔炎や PVE などの感染症との鑑別が問題となる。逆に本症例では PVE を強く疑って加療していたことが診断の遅れに関係した。NMS では熱型が特徴的であり、後にも述べるが、アセトアミンフェンなどの通常の解熱剤では解熱しない稽留熱の形をとることが、多くの場合弛張熱を呈する発熱性疾患と異なる点である。また、炎症反応についても、CRP に比して白血球のみ著明な上昇がみられる点も注意すべき点と思われる。

2. 治 療

NMS の治療は基本的には横紋筋融解症によるミオグロビン尿症と血管内脱水の管理、体温管理である。また、筋固縮による嚥下障害および唾液、気道分泌亢進による誤嚥性肺炎や ARDS の合併、自律神経障害による血圧の異常変動、不整脈の合併などの場合、呼吸、循環管理の要素が加わる。ほかに高カリウム血症、アシドーシス、DIC などが合併しうる。これらの多くは心臓外科医が日常診療で比較的良好に経験する病態といえるが、体温管理に関してはやや特殊で⁵⁾、きわめて重篤な NMS になると、中枢（視床下部-延髄）の体温調節器が破壊されるほど高熱となり一種の熱中症の状態を呈するため、筋の強剛が持続しているかぎりには解熱剤を使用しても、物理的に冷却しても体温は低下せず、ベンゾジアゼピンやダントロレンを使用したうえで物理的に冷却するしか解熱の方法がないとされる。逆に単に筋強剛の持続による発熱には、筋強剛を軽減しつつ、解熱剤でプロスタグランジン合成を阻害して延髄の

体温中枢のセットポイントを低下させることにより、解熱効果が得られる。従って、早期にベンゾジアゼピンやダントロレンによる筋強剛の緩和を図ることで発熱期間の短縮や NMS から多臓器不全への重症化を防止できる可能性がある。浜らは早期診断のポイントとして、神経遮断剤や制吐薬使用中には新たな錐体外路症状、とくに筋強剛をすばやく発見することの重要性を強調している⁵⁾。

なお、ダントロレンは筋小胞体に直接作用する筋弛緩剤に分類される。心筋細胞にも作用して心抑制が起こる可能性が懸念されたが、本症例では明らかな心機能の低下などは認めず安全に使用することができ、投与開始後は再上昇した CK 値の速やかな低下がみられ有効であったと思われる。開心術後の使用では有益性と有害作用を吟味して血行動態を慎重にモニタリングしながら投与する必要がある。

また、抗コリン剤としてはピペリデン（アキネトン）の筋注が広く使用されている。こちらは自律神経作用はあまり強くなく、比較的安全に使用されると考えられる。

開心術後に起こった悪性症候群を経験した。開心術後の NMS はとくに重症になりやすいと考えられる。予防という点からは術後管理において不穏などの ICU 症候群に対するハロペリドールなどの従来型抗精神病薬の安易な使用は控えるべきと思われる。しかし、もともとパーキンソン病や精神疾患を合併した症例でも、抗パーキンソン病剤の中断、向精神薬の種類および量の変更などから周術期 NMS が起こりうる。これに対してはまず NMS のリスクが高い状況をあらかじめ認識しておく必要がある。他科医師との連携をとりつつ新たな筋強剛などの錐体外路症状の出現に注意をはらい、神経遮断剤性カタトニアなどの段階で早期診断し、NMS 発症や進行防止の薬物治療を検討していくことが重要と考えられる。ダントロレンを使用するさいには術後の心機能、血行動態を加味し、各種モニタリングに注意する必要がある。

結 論

開心術後に起こった悪性症候群を経験した。心臓手術後の NMS は重症化しやすいと考えられ、投与薬剤の把握を中心に発症しやすい状況の認識と、筋強剛や精神症状などからの早期段階の診断が重要である。また、人工弁置換術後の NMS は PVE との鑑別が問題となり、熱型と炎症反応などが鑑別に有用と考えられる。

文 献

- 1) 市場 隆, 竹本直明: 大動脈弁置換術後に発症した悪性症候群の 1 例. 胸部外科 56: 872-874, 2003.
- 2) Mieno, S., Asada, K., Horimoto, H. et al.: Neuroleptic malignant syndrome following cardiac surgery: success-

- ful treatment with dantrolene. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* **24**: 458-460, 2003.
- 3) 伊関 憲, 川前金幸: 代謝性脳障害 悪性症候群. *救急医学* **27**: 989-990, 2003.
 - 4) 秋元勇治: 悪性症候群とその類似疾患・病態について—スベクトラム概念をめぐる—. *精神科治療学* **18**: 1213-1218, 2003.
 - 5) オーストラリア治療ガイドライン委員会: 向精神薬治療ガイドライン. 初版, 浜 六郎, 古川壽亮, 別府宏圀ほか編訳, 医薬ビジランスセンター, 大阪, 2001.
 - 6) Woodbury, M. M. and Woodbury, M. A.: Case study: Neuroleptic-induced catatonia as a stage in the progression toward neuroleptic malignant syndrome. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **31**: 1161-1164, 1992.
 - 7) Hynes, A. F. M. and Vickar, E. L.: Case study: Neuroleptic malignant syndrome without pyrexia. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **35**: 959-961, 1996.