症例報告

維持透析中にメトクロプラミドによる悪性症候群を合併した1例

長谷川 真二 松隈 英樹 松尾 哲 高橋 稔

川村 実* 土田 弘基**

船橋二和病院内科 同泌尿器科* 国立佐倉病院内科**

Key words : 悪性症候群, 横紋筋融解症, メトクロプラミド, 慢性腎不全

〈要旨〉

今回我々は維持透析患者に悪性症候群が合併した稀な1例を経験したので報告する。

糖尿病性腎症により維持血液透析中の42歳男性が、高熱と、眼振、手足の振戦、幻覚幻聴により入院した。血液検査の結果、GOT 459 IU/l, LDH 1,669 IU/l, CPK 529 IU/l, aldolase 13.3 mU/ml, myoglobin 3,200 ng/ml と異常を認め、著明な低酸素血症 (PO_2 27.1 mmHg, PCO_2 42.8 mmHg) を合併していた。患者は、制吐剤として頻用される塩酸メトクロプラミド (metoclopramide hydrochloride : 30 mg/日) を5か月間内服していた。また発熱、自律神経症状・錐体外路症状・意識障害の症状より悪性症候群 (syndrome malin) と診断した。

このため薬物の中止と臨時に血液透析を行い症状は改善し、良好な経過を示した。

A case of syndrome malin induced by metoclopramide during maintenance hemodialysis

Shinji Hasegawa, Hideki Matsukuma, Akira Matsuo, Minoru Takahashi, Minoru Kawamura*, Hiroki Tsuchida**

Department of Internal Medicine and Urology*, Funabashi Futawa Hospital ; Department of Internal Medicine Sakura Hospital**

We report a rare case of a patient who developed syndrome malin (SM) during maintenance hemodialysis.

A 42-year-old man, for whom maintenance hemodialysis was being performed for diabetic nephropathy, was admitted to the hospital because of high fever, nystagmus, tremor and hallucinations. On the blood examination, the GOT was 459 IU/l, LDH 1,669 IU/l, CPK 529 IU/l, aldolase 13.3 mU/ml, myoglobin 3,200 ng/ml, and an arterial blood gas examination revealed severe hypoxemia (PO_2 27.1 mmHg, PCO_2 42.8 mmHg). At that time he had been prescribed metoclopramide hydrochloride (30 mg/day) orally, which is often used for the control of nausea, for five months. The symptoms of hyperthermia, autonomic instability, extrapyramidal signs and altered consciousness were consistent with a diagnosis of syndrome malin.

Accordingly we withdrew the metoclopramide and performed extrahemodialysis therapy. The symptoms then rapidly improved and the patient made a rapid recovery.

緒言

悪性症候群 (syndrome malin) は、抗精神病薬内服中に発熱とともに多彩な自律神経症状・振戦等の錐体外路症状・意識障害を呈する重篤な合併症であり、死亡率が高く予後は不良である。

今回我々は、制吐剤として頻用される塩酸メトクロプラミド (metoclopramide hydrochloride) 内服中に悪性症候群を合併した維持透析患者の1例を経験したので若

干の考察を加えて報告する。

症例

患者：42歳，男性。

主訴：発熱，意識障害，振戦。

既往歴：39歳糖尿病 (IDDM) と診断され、Insulin療法を開始する。39歳糖尿病性腎症，糖尿病性網膜症の進行を認めた。88年12月，41歳で腎不全のため血液透析に導入された。89年6月糖尿病性胃腸障害のため塩酸メ

長谷川真二 船橋二和病院内科 〒274 船橋市二和東5-1-1 (0474-48-7111)

〔受付：平成3年2月15日，受理：平成3年3月6日〕

表 1 Laboratory data on admission (November, 1989)

Peripheral blood		TP	6.8 g/dl	Na	137 mEq/l	Arterial blood gas		
WBC	8,900/ μ l	Alb	4.0 g/dl	K	3.6 mEq/l	PH	7.322	
RBC	246 $\times$ 10 ⁴ / μ l	T-Bil	0.3 mg/dl	Cl	98 mEq/l	PCO ₂	42.8 mmHg	
Hb	6.5 g/dl	Al-P	1,221 IU/l	β_2 -MG	32 mg/l	PO ₂	27.1 mmHg	
Ht	21.9 %	GOT	459 IU/l	Urinalysis		HCO ₃	22.1 mmol/l	
PLC	33.8 $\times$ 10 ⁴ / μ l	GPT	357 IU/l			BE	-3.0 mmol/l	
Blood chemistry		LDH	1,661 IU/l			PH	6	O ₂ SAT
		CPK	529 IU/l	US	2+			
	CRP	14.4 mg/dl	T-Chol	109 mg/dl	UP	+		
	ESR	24 mm/h	TG	96 mg/dl	URO	$\pm$		
	HBsAg	(-)	UN	22.5 mg/dl	RBC	0/hpf		
	FPG	198 mg/dl	Cr	5.3 mg/dl	WBC	1-2/hpf		

トクロプラミドを1日30 mg内服しはじめた。8月一過性に手の振戦、9月自発性が低下し、不眠を訴えた。

現病歴：11月5日悪寒とともに39°Cの発熱があり、翌6日血液透析終了時には一旦解熱した。しかし夜間より再び発熱し、7日41°Cの高熱になり、8日透析時に高血糖(927 mg/dl)を認め、著明な発汗、眼振、四肢振戦、幻覚・幻聴が出現し、独り言を発し、意識混濁を認めた。透析終了時には解熱し、血糖も低下し、意識状態も改善する。9日症状は改善したが、翌10日再び不穏状態になり、血液ガスにて低酸素血症(PO₂ 27.1 mmHg)を認め、当院入院となった。

入院時現症：意識軽度混濁、血圧160/80、脈拍82/分整、顔面無欲様顔貌、発汗著明、甲状腺腫なし、リンパ節腫脹なし、心音正常、心雑音なし、肺野清明、肝脾腎触知せず、血管雑音なし、軽度浮腫、四肢振戦を認める。

入院時検査(表1)：1989年11月10日入院時検査ではGOT 459 IU/l、GPT 357 IU/l、LDH 1,669 IU/l、CPK 529 IU/lと異常を認め、透析後でドライウエイト以下の体重になっていたが、胸部X線では心陰影の拡大、胸水の貯留を認めた。

入院経過(図)：著明な低酸素血症(PO₂ 27.1 mmHg, PCO₂ 42.8 mmHg)があり、酸素を投与したが、低酸素状態は改善しなかった。このため肺梗塞を疑い Swan-Ganz カテーテル挿入し循環動態を測定したが、明らかな肺梗塞の所見は得られず、むしろ肺水腫の所見を示した。しかし微小肺梗塞の可能性も否定できず、ヘパリン1万単位/日の持続投与を開始した。

また心筋梗塞、心筋炎の鑑別のため、心エコーを行ったが、心筋の異常運動等はなかった。

一方、aldolase 13.3 mU/ml、myoglobin 3,200 ng/mlと異常がみられ、横紋筋融解症が疑われた。さらにメトクロプラミドの服薬歴があり、発熱と振戦、筋硬直と意識障害、CPKの上昇より、悪性症候群の可能性が強く考

図 Clinical course

えられた(表2)。このため内服中の薬剤を中止し、血糖のコントロールを厳密に行い、さらに臨時に透析を行い全身状態を安定させた。この結果、低酸素、酵素異常は改善した。酵素異常の改善とともに解熱、振戦も消失した。その後順調に経過し、11月30日退院となった。

考察

悪性症候群(syndrome malin)は、一般に抗精神病薬の投与中に、発熱と共に発汗、頻脈、唾液の異常分泌等の自律神経症状と、筋硬直、四肢振戦、眼振等の錐体外路症状、さらに意識障害を呈する稀な合併症である。重症例で意識障害が進行し、20~30%が救命できないといわれている。また悪性症候群の誘因となる薬剤は、その投与法、投与量、期間に関係なく突然に発症することもある^{1,2)}。

悪性症候群の発症機序については明らかではないが、薬剤によって中枢神経系の脳内ドーパミン系機能が変化してドーパミン受容体が阻害され、異常高熱や筋硬直が出現すると考えられ³⁾、筋組織の崩壊を起こし、高CPK

表 2 Other laboratory data

AT III	109 mg/dl	LDHiso	1, 7.8% 2, 12.9% 3, 9.9%
APTT	29 sec		4, 11.1% 5, 78.3%
Fibrin	650 mg/dl	CPKiso	1,000 IU/l MM 98% MB 2%
FDP	10 mg/dl	Aldolase	13.3 mU/ml
β -hydroxybutyrate	68 μ mol/l	Myoglobin	3,200 ng/ml
Acetoacetate	87 μ mol/l	IgE	306 IU/ml
Pyruvate	0.3 mg/dl	Prolactin	505 ng/dl
Lactate	7 mg/dl	Metoclopramide	312 ng/dl
		plasma Osmo	274 mOsmo/kg

血症，高 myoglobin 血症を引き起こし，急性腎不全，急性心不全に至る．さらに個体側の要因として脳の脆弱性や身体の疲弊状態，糖尿病，肝腎疾患が，誘因となるといわれている．

近年，制吐剤として頻用される塩酸メトクロプラミド (metoclopramide hydrochloride 分子式： $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 分子量：390.74) による同様の合併症も報告され出している^{4,5)}．

今回我々は，維持透析患者においてメトクロプラミド内服中に悪性症候群様症状を合併した1例を経験したので報告した．本症例では，糖尿病性胃腸障害のため約5か月にわたるメトクロプラミドの内服歴があり，一過性に手指振戦や自発性の低下があったが，重大な副作用は認められなかった．症状の発症は突然で，発熱で始まり，錐体外路症状，自律神経症状，意識障害と急激に病状が進行していった．

健常人ではメトクロプラミドの大半が尿中排泄される．本例の血清メトクロプラミドは300 ng/ml前後に上昇しており，透析の前後で大きな変化がなく，体内の蓄積が考えられた．

また下垂体ホルモンである血清 prolactin も20倍近く上昇し，中枢神経系に対する影響も窺えた⁶⁾．

本症例では薬剤の中止，血糖の厳密なコントロール，臨時の透析による全身管理によって病状は回復した．悪性症候群においては全身管理のほか，dantrolene sodium⁷⁾，L-dopa⁸⁾ や pancronium⁹⁾ の投与が有効との報告もあるが，使用するのに至らなかった．

本症例は悪性症候群の軽症例なのか，血液透析が進行を抑えたのかは不明であるが，透析毎に一時的に症状が緩和されたのは興味深い．一般に横紋筋融解症が血液透析により予後が良くなるように，本例でも血液透析という全身管理が予後を良好にした可能性もある．血液透析はメトクロプラミドを除去できないが，myoglobinの除去が組織障害を軽減している可能性もあり，さらに水分管理による肺水腫の改善により，組織の低酸素血症，ア

シドーシスの改善が予後を良好にしたと思われる．

結語

慢性透析患者に発症したメトクロプラミドによる悪性症候群症状を合併した1例を報告した．長期の経口投与の後，突然，悪性症候群症状を合併することがあり，糖尿病合併の透析患者には特に注意が必要である．悪性症候群症状を合併した時，直ちに薬剤の中止と，透析による管理を厳密に行う必要がある．

文献

- 1) 萩田和宏：Syndrome malin. 精神医学 22：1229-1237, 1980
- 2) 萩田和宏，神定 守：Syndrome malin の予防と治療．神経精神薬理 5：437-443, 1983
- 3) Henderson VW, Wooten GF：Neuroleptic malignant syndrome：A pathogenic role for dopamine receptor blockade. Neurology 31：132-137, 1981
- 4) Patterson JF：Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide. South Med J 81：674-675, 1988
- 5) Lawrence S, Friedman, Larry A, Weinrauch, John A, D'Elia：Metoclopramide-induced neuroleptic malignant syndrome. Arch Intern Med 147：1495-1497, 1987
- 6) Bateman DN, Clare Kahn, K. Mashiter, Davice DS：Pharmacokinetic and concentration-effect studies with intravenous metoclopramide. Br J Pharmacol 6：401-407, 1978
- 7) Coons DJ：Treatment of neuroleptic malignant syndrome with Dantrolene sodium. Am J Psychiatry 43：381, 1982
- 8) 新谷周三，林 正高：悪性症候群2例の治療経験．神経内科治療 1：319-322, 1984
- 9) 本田 弘，鈴木正典：臭化パンクロニウムを使用した悪性症候群の1例．救急医学 11：1029-1032, 1987