統合失調症の治療中に 悪性カタトニアを来たした1例

中島 聡志¹⁾²⁾

青島 朋裕¹⁾
片山 順平¹⁾

倉信 達臣¹⁾
上田 剛士⁴⁾

本橋 伊織¹⁾³⁾
神谷 亨¹⁾

要 旨

25年来の統合失調症の既往があり、入退院を繰り返している54歳男性が、常用薬の自己中断により異常行動を引き起こし、その後に昏迷・発熱を来たした。悪性症候群と悪性カタトニアの鑑別に苦慮したが、悪性カタトニアの治療的診断として少量ベンゾジアゼピンの投与を行い、症状の改善を認め、悪性カタトニアと診断した。

〔日内会誌 105：887～893，2016〕

ポイント

- ・カタトニア（緊張病）は昏迷・無動・カタレプシーなどを起こす症候群であり、統合失調症をはじめとした精神科疾患に合併する。
- ・カタトニアには、発熱や自律神経障害を合併する悪性カタトニアという病態があり、致死的な経過をたどる場合がある。
- ・発熱・意識障害を呈する疾患として、内科医が初療に携わる可能性がある。
- ・悪性カタトニアと悪性症候群は症状が類似しており、鑑別が困難な場合がある。
- ・カタトニアの治療にはベンゾジアゼピンの少量投与が有効である。

Key words

統合失調症，昏迷，カタトニア，ベンゾジアゼピン

はじめに

カタトニアとは昏迷・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⁾。原因不明の意識障害として見過ごされていることも多いが、発熱や自律神経障害を合併した悪性カタトニアという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、罹病期間の長い統合失調症患者が内服治療を自己中断した結果、カタトニア

を来たした1例を経験したので、文献的考察を加え、報告する。

症例

患者：54歳，男性。主訴：昏迷，発熱。現病歴：25年来の統合失調症の既往があり、かかりつけの精神科病院に入退院を繰り返していた。当院入院1週間前に友人との喧嘩をきっかけに常用薬の内服を自己中断した。その後、気分の高揚感や裸で外出するなどの異常行動を認めたため、当院入院2日前にかかりつけの精神科病

〔第208回近畿地方会（2015/06/27）推薦〕〔受稿2015/12/24，採用2016/02/17〕

¹⁾ 洛和会音羽病院総合診療科，²⁾ 同 ジュニアレジデント，³⁾ 地域医療機能推進機構東京東病院総合内科，⁴⁾ 洛和会丸太町病院救急総合診療科
Case Report：Malignant catatonia in a patient with schizophrenia.

Satoshi Nakajima¹⁾²⁾，Tomohiro Aoshima¹⁾，Tatsuomi Kuranobu¹⁾，Iori Motohashi¹⁾³⁾，Junpei Katayama¹⁾，Takeshi Ueda⁴⁾ and Toru Kamiya¹⁾：

¹⁾ Department of General Internal Medicine, Rakuwakai Otowa Hospital, Japan, ²⁾ Junior resident, Rakuwakai Otowa Hospital, Japan, ³⁾ General Medicine, Japan Community Health Care Organization Tokyo Joto Hospital, Japan and ⁴⁾ Emergency and General Internal Medicine, Rakuwakai Marutamachi Hospital, Japan.

院に入院となった。常用薬は全て中止され、ハロペリドール静注による治療が開始されたが、昏迷・発熱を認め、血液検査でCK上昇があったため、悪性症候群疑いで全身管理目的にて当院へ救急搬送となった。既往歴：統合失調症（約25年前に発症）、自殺企図による全身熱傷・植皮術後。生活歴：喫煙40本/日×30年、飲酒なし、母と2人暮らし、違法薬物やドラッグの使用歴なし。常用薬：ハロペリドール4.5 mg 3錠分3、オランザピン5 mg 3錠分3、イミプラミン25 mg 1錠分1、バルプロ酸ナトリウム200 mg 3錠分3、フルニトラゼパム2 mg 2錠分1、ベゲタミンB®（クロルプロマジン 12.5 mg・プロメタジン 12.5 mg・フェノバルビタール 30 mg）1錠分1。身体所見：GCS：E1V1M1。体温37.9℃。脈拍112/分、整。血圧170/92 mmHg。呼吸数16/分。SpO₂ 97%（室内気）。General：呼びかけに応じず、開眼したままストレッチャーの上から少しも動かない。頭部：両眼を見開いたまま瞬きを一切しない、他動的に閉眼させても徐々に眼を見開いた状態に戻る、両側眼球結膜は充血、瞳孔5 mm/5 mm、対光反射+/+。胸部：呼吸音左右差なし、wheezes・cracklesを聴取せず。心臓：過剰心音・心雑音を聴取せず。腹部：平坦、腹壁は軟らかく、緊張はない。腸蠕動音正常。皮膚：全身に熱傷瘢痕あり、発汗著明、皮疹なし。神経学的所見：両側上下肢に筋硬直著明、受動的にとらされた肢位を保持（カタレプシー）したが、自発的・能動的な肢位はとらなかった。

【ローメモ】カタレプシー：他動運動により受動的にとらされた姿勢を保持すること。

血液検査：赤血球426万/ μ l、Hb 13.9 g/dl、MCV 91.1 fl、白血球12,800/ μ l、血小板24.6万/ μ l、PT-INR 1.13、APTT 28.8秒、Dダイマー1.8 μ g/dl、HbA1c 6.6%、TP 6.3 g/dl、Alb 4.0 g/dl、BUN 8.6 mg/dl、Cr 0.57 mg/dl、AST 33 U/l、ALT 21 U/l、LD 173 U/l、 γ GTP 92 U/l、CK 1,475 U/l、CK-MB 17 U/l、Na 135 mEq/l、K

3.9 mEq/l、Cl 101 mEq/l、Glu 163 mg/dl、TSH 1.009 μ IU/ml、FT₄ 1.31 ng/dl、CRP 8.60 mg/dl。尿検査：pH 7.5、BLD（－）、WBC（－）、細菌（－）。髄液検査：外観は無色透明、比重1.005、細胞数1/ μ l、Neutro 0/ μ l、Lymph 1/ μ l、糖91 mg/dl、蛋白44.1 mg/dl、Cl 122 mEq/l、LD 29 U/l、ADA<2.0 U/l。インフルエンザ迅速検査：陰性。頭部単純CT・頭部単純MRI：頭蓋内占拠性病変なし、異常信号なし。胸腹部単純CT：明らかな異常なし。血液培養：2セットとも陰性、心電図：正常洞調律。

【ローメモ】各種検査では意識障害の原因となる異常所見は認めなかった。

臨床経過

抗精神病薬中断後に昏迷・発熱・筋硬直・CK上昇・血圧上昇・発汗過多を生じ、悪性カタトニア・悪性症候群を鑑別に挙げた。①先行する気分の変容、②抗精神病薬中止中に発症したこと、③カタレプシーがあることから、悪性カタトニアと診断した（表1）。

入院後はいかりつけ医より投与されていた内服薬を全て中止し、悪性カタトニアの診断的治療目的にロラゼパム0.5 mg 6錠分3の投与を開始した。第2病日より開眼閉眼などの簡単な従命に応じるようになった。第3病日より意識は著明に回復し、自発的な四肢運動がみられ、日常会話が可能な状態となった。

また、入院後よりカタトニアに伴う各種合併症の予防も開始した。食事摂取は不可能であったので、末梢静脈より補液を開始した。深部静脈血栓症予防にヘパリンカルシウム皮下注を投与した。口腔ケア・ギャジアップによる誤嚥予防を行っていたが、第2病日に咳嗽と喀痰量の増加、SpO₂低下を認め、胸部X線撮影にて誤嚥性肺炎の合併と診断し、酸素投与およびアンピシリン・スルバクタムの点滴静注を開始した。その後、速やかに呼吸状態は改善し、第7

表1 悪性カトニアと悪性症候群の比較 (文献2~4より改変)

	悪性カトニア	悪性症候群
前駆症状・病歴	気分の変動	抗精神病薬投与中の筋強剛増大
昏迷	あり	あり
筋硬直	初期には軽度であることが多い	初期から著明であることが多い
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	有効	有効

図 経過表

病日よりアモキシシリン・クラブラン酸の内服に変更し、合計7日間の抗菌薬加療を行った(図)。

メモ カトニアの内科的合併症として、脱水・深部静脈血栓症・誤嚥性肺炎・横紋筋融解症・褥瘡・廃用症候群・ストレス潰瘍がある。

その後もカトニアの再燃なく経過し、第12病日に前医に転院となった。

カトニアの概念・診断

カトニアは緊張病とも呼ばれ、歴史は1874年にKahlbaumによりカトニアの概念が提唱されたことに遡る。Kahlbaumはカトニアを「循環性に変遷する経過をたどる大脳疾患である。これは精神的な症状として、メランコリー、マニー、昏迷、錯乱そして最終的な精神荒廃という一連の病像を漸次呈するが、その際、精神

表2 DSM-Vでの緊張病（文献7）

緊張病 293.89 (F06.1)
臨床像は以下の症状のうち3つ（またはそれ以上）が優勢である。
1) 昏迷（すなわち、精神運動性の活動がない、周囲と活動的なつながりがない）
2) カタレプシー（すなわち、受動的に取られた姿勢を重力に抗したまま保持する）
3) 蠟屈症（すなわち、検査者に姿勢をとられることを無視し、抵抗さえる）
4) 無言症（すなわち、言語反応がない、またはごくわずかしかない）
5) 拒絶症（すなわち、指示や外的刺激に対して反対する、または反応がない）
6) 姿勢保持（すなわち、重力に抗して姿勢を自発的・能動的に維持する）
7) わざとらしさ（すなわち、普通の所作を奇妙、迂遠に演じる）
8) 常同症（すなわち、反復的で異常な頻度の、目標思考のない運動）
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（すなわち、他人の言葉を真似する）
12) 反響動作（すなわち他人の動作を真似する）

病像全体の中で1つ、あるいはいくつかの病像がかかることもある。本疾患においては、精神的な諸症状と並んで、けいれんという一般的な特性を伴った運動性神経系における諸現象が本質的な症状として出現してくる」と述べた^{1, 5, 6)}。1899年にKraepelinにより早発性痴呆の一亜型として取り込まれ、早発性痴呆は1911年にBleulerにより統合失調症と名付けられた。それから100年ほどの間、カタトニアは統合失調症の一亜型として分類されていたが、2003年にFink MとTaylor MAによりカタトニアは統合失調症から独立した臨床的な1つの症候群であると再定義された¹⁾。

精神障害は一般にアメリカ精神医学会により作成されたDSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 精神障害/疾患の診断・統計マニュアル) により分類されることが多い。DSM-IVでもカタトニアは緊張型として統合失調症の一亜型に分類されていた。しかしながら、後述するように統合失調症だけでなく、種々の気分障害や器質性疾患に合併することがむしろ多いことが報告されるようになり、2013年に改訂された最新版のDSM-5からは緊張病という1つの疾患分類となった。DSM-5でのカタトニ

表3 カタトニアの原疾患（文献9）

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
自己免疫性疾患 (SLE)、代謝障害 (Fabry病、Tay-Sachs病)、薬剤性 (シクロスポリン、セファロスリン、コカイン)、感染症 (結核、梅毒、HIV)

アの記載は以下の通りである（表2）。

カタトニアは精神疾患患者の7～17%に発症する⁸⁾。従来は統合失調症患者に多いとされていた。しかし、その後、統合失調症に比べて気分障害（特に双極性障害）に合併することが多く、気分障害や統合失調症以外の精神疾患、脳炎などの器質性疾患に合併する場合があることが報告された（表3）。

統合失調症や双極性障害はカタトニアの原疾患となる。また、その他多数の原疾患が報告されている。

カタトニアの中には生命を脅かす悪性カタトニアという病態がある。悪性カタトニアでは発

熱、高血圧・頻脈・頻呼吸といった自律神経症状を合併し、白血球上昇・CK上昇を呈する。悪性症候群との鑑別が非常に困難であり、類縁した病態の存在が考えられている。

治療の中心は精神症状に対する薬物療法と随伴する身体合併症の予防・治療である。歴史的にカタトニアは統合失調症の一亜型と考えられていたため、過去には精神症状には抗精神病薬（ハロペリドールなど）の使用が推奨されていた。しかし、抗精神病薬はカタトニアの増悪や、悪性症候群を引き起こす可能性があるため、現在は使用禁忌とされている。治療の第一選択は、ベンゾジアゼピンもしくは電気けいれん療法（electroconvulsive therapy：ECT）である。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、原疾患にかかわらず70～90%の改善率を示すことが報告されている¹⁰⁾。ベンゾジアゼピンと電気けいれん療法には差はないとされているが、侵襲度を考慮すると、まずはベンゾジアゼピンの投与を行い、治療抵抗例には電気けいれん療法を行うことが考慮される。一方、悪性症候群の治療は、原因薬剤の中止、ダントロレン、プロモクリプチンなどであり、ベンゾジアゼピンの効果は乏しいとされている。

ローメモ カタトニア治療の第一選択はベンゾジアゼピンもしくは電気けいれん療法である。

身体合併症として褥瘡、深部静脈血栓症、誤嚥性肺炎、低栄養、脱水、廃用症候群などがある。カタトニアのため経口摂取不能となり、末梢点滴が必要となることも多い。特に悪性カタトニアの場合は自律神経症状や高熱を合併し、場合によっては集中治療室での全身管理が必要となる。

考察

悪性カタトニアの鑑別診断は、悪性症候群のほかにセロトニン症候群、ベンゾジアゼピン離

脱症候群、アルコール離脱症候群などが挙げられる。本症例では後者3つは病歴から否定的であった。カタトニアの診断基準（DSM-V：表2）のうち、昏迷、カタレプシー、無言症、拒絶症の4つを満たした。さらに発熱、CK上昇、発汗や血圧上昇などの自律神経障害も認め、悪性カタトニアと考えられた。治療的診断として、ベンゾジアゼピンの少量投与を開始し、昏迷を脱した。

「意識状態が悪い」患者を診たときに、意識障害を来す疾患をAIUEOTIPSなどで網羅的に検討することが多いが、意識障害の中には昏迷という状態があり、昏迷と認識することによって初めてカタトニアという病態の診断、治療が可能となる。昏迷とは強い刺激では短期間反応するが、自発運動のない状態のことを指し、「動かない」「反応がない」状態である。昏迷は時に昏睡との鑑別が必要になるが、精神科疾患の既往、先行する気分の変容、痛み刺激などのストレスに対する反応などにより両者を鑑別する。精神疾患が既往にある患者を診察する機会は内科医でも少なくない。内科疾患だけでなく、精神科疾患も常に鑑別に挙げて診察にあたる必要があるであろう。

最終診断

→ 統合失調症に合併した悪性カタトニア

おわりに

統合失調症をはじめとする精神科疾患の致命的合併症として悪性カタトニアがある。昏迷・筋硬直・カタレプシーなどの症状を呈し、発熱や炎症反応上昇を伴うため、悪性症候群との鑑別が重要になる。

著者のCOI（Conflicts of Interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 鈴木一正：カタトニア概念の再検討. 臨床精神医学 38 : 783-790, 2009.
- 2) 西嶋康一：悪性緊張病と悪性症候群. 臨床精神医学 38 : 813-819, 2009.
- 3) Northoff G : Catatonia and neuroleptic malignant syndrome : psychopathology and pathophysiology. J Neural Transm (Vienna) 109 : 1453-1467, 2002.
- 4) White DA : Catatonia and the neuroleptic malignant syndrome—a single entity? Br J Psychiatry 161 : 558-560, 1992.
- 5) Kahlbaum K : Die Katatonie oder das Spannungsirresein—Eine klinische Form psychischer Krankheit. Verlag von August Hirschwald, Berlin, 1874.
- 6) 渡辺哲夫訳：緊張病. 星和書店, 1979.
- 7) American Psychiatric Association : DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引. 医学書院, 2014.
- 8) Stanley N, et al, eds : Catatonia : From Psychopathology to Neurobiology. Amer Psychiatric Pub, 2004.
- 9) Brasic JR, et al : Catatonia Differential Diagnosis. 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/1154851-differential>
- 10) Rosebush PI, et al : Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population : Frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. J Clin Psychiatry 51 : 357-362, 1990.

症例掲載施設紹介

洛和会 音羽病院 総合診療科・感染症科

“Creating a Better World”

～世界は少しずつよくしていくことができる～

当科のスローガンです。

京都市街の東，山科の地で我々は，そう信じ，自らの手でたとえ少しずつでも「世界をよく」できるよう，日々研鑽を積んでいます。

【病院・スタッフ】

病床数548床のケアミックス型病院で、「断らない救急」を掲げ，年間6,000件の救急搬入件数のある地域中核病院です。当科は，ERにおける内科系疾患の診療をはじめ，専門科に振り分けられない様々な内科系疾患や診断困難症例の入院・外来診療を行っています。スタッフ13名，後期研修医13名という全診療科中最大の医師数を誇っており，皆activityが高く，初期研修医とともに屋根瓦式のチームによる充実した診療・教育体制が可能となっています。

【医学教育・診断推論】

当科の特徴として，問診・診察・診断推論を重視した診療・教育があります。レクチャー，カンファレンスが豊富で，京都GIMカンファレンスの会場病院でもあります。国内外の秀でた臨床医・教育者を「大リーガー医」「Jリーガー医」として招へいし，指導を受けることができます。

【対象疾患・症例数】

2014年の1年間で入院加療された患者数は1,150人です。肺炎や尿路感染症のようなcommon diseaseをはじめ，不明熱など診断のついていない内科系疾患，後腹膜線維症，抗VGKC抗体

陽性辺縁系脳炎，IVL，Behçet病など稀な疾患も担当します。感染症科と併科していることから，HIV，腸チフス，粟粒結核，日本紅斑熱，壊死性筋膜炎なども専門医のもとで経験できます。

【研修プログラム】

・後期研修プログラム

初期研修後，総合内科の確固たる土台をつくりたい方

・病院総合医フェローシップ

後期研修を専門領域で受けた後に再度内科の全般的トレーニングを積みたい方

・京都感染症フェローシップ

京都大学医学部感染制御部との合同プログラム

・家庭医療後期研修プログラム

大津ファミリークリニックとの合同プログラム

ホームページ

<http://www.rakuwa.or.jp/otowa/shinryoka/sogo.html>

文責：青島 朋裕

毎年末の恒例行事MICY (Most Interesting Case of the Year) 2015，授賞式での一コマ