

原 著

回復期リハビリテーション病棟に入院中に意欲向上目的にて投与された塩酸アマタジンによる悪性症候群が疑われた1例

宮森 政志

特定医療法人自由会岡山光南病院

(平成 29 年 1 月 11 日受付)

要旨：悪性症候群とは抗精神病薬の開始や中断により引き起こされる副作用で高熱、意識障害、発汗、筋剛直、横紋筋融解症などを来す症候群である。我々は脳梗塞後の回復期リハビリテーション（以下リハビリと略す）目的にて当院へ転院後、意欲低下に対して開始した塩酸アマタジンによる悪性症候群が疑われた症例を経験した。患者は88歳女性で心原性脳塞栓後のリハビリ目的で当院へ急性期病院から転院した。発症第41病日に当院へ入院したが、入院当初から動作への協力が得られず、意欲・自発性の低下が見られていた。1日1回の経口摂取は何とか可能であったが、さらに意欲が低下して経口摂取不能となり、リハビリの実施が困難な状態となったために転院後の第13病日に塩酸アマタジンを1日100mgで開始した。しかし、症状の改善が認められないために第20病日に1日150mgへ増量した。以後意識レベルには変化は認めなかったが、第26病日から筋緊張の亢進、第27病日には両上肢不随意運動、第33病日には著明な発汗を認めた。以後も不随意運動の改善が見られないために、第37病日塩酸アマタジンを中止した。その後、筋固縮は次第に減弱し不随意運動も消失した。経過より塩酸アマタジンによる悪性症候群が疑われた。脳卒中などの回復期リハビリテーションに当たっては高次脳機能障害などの様々な要因、様々な合併症にて多様な病態を示すことがあるが、悪性症候群の合併も考慮すべきであると考えて報告する。

(日職災医誌, 65:260—263, 2017)

—キーワード—

悪性症候群, 塩酸アマタジン, リハビリテーション

はじめに

悪性症候群は1960年にDelayらによって初めて報告¹⁾された。悪性症候群とは抗精神病薬の開始や中断により引き起こされる副作用で高熱、意識障害、発汗、筋剛直、横紋筋融解症などを来す症候群である。悪性症候群の発生頻度は0.02～0.03%と報告²⁾されており、診断と治療の開始が遅延すると死亡の可能性もある重篤な有害反応である³⁾。好発年齢や性差については特定の見解は見られていない⁴⁾。また、その病態も解明されておらず、ドパミン受容体遮断薬の投与や抗パーキンソン病薬の減量または中断によって誘発されることが多いことから、ドパミンと他の脳内神経伝達物質のバランスの不均衡が急激に生じるために発現すると想定されている⁵⁾。我々は脳梗塞後の回復期リハビリテーション目的にて当院へ転院後、意欲低下に対して開始した塩酸アマタジンによる悪性症候群が疑われた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：88歳，女性

主 訴：嚥下障害，構音障害，失調症状

既往歴：発作性心房細動，高血圧，大腸癌手術

家族歴：特記事項なし

現病歴：平成28年夏季に脱水、熱中症などで急性期病院へ入院していた。入院8日目に、意識レベルの低下、失語症、構音障害、右失調症状を認め、頭MRIなどで右小脳後下脳動脈領域と左中心回の脳梗塞と診断された。心電図モニターでは発作性心房細動を認め心原性脳塞栓と診断され、内服加療が開始された。脳梗塞発症第41病日に回復期リハビリ目的で当院へ転院した。

現 症：意識レベルはJCS1-3、FIM：22、HDS-R：測定不能、右上肢の運動障害(+)、四肢筋力低下著明、摂食 嚥下障害(+)、失語症(+)、注意障害(+)、半側空間無視(+)。

表1 入院時血液検査

白血球数	10,600 / μ l	アルブミン	2.8 g/dl
赤血球数	372 万 / μ l	総コレステロール	212 mg/dl
ヘモグロビン	10.6 g/dl	中性脂肪	140 mg/dl
ヘマトクリット	32.0 %	HDL-C	63 mg/dl
血小板数	37.7 万 / μ l	LDL-C：計算値	121 mg/dl
末梢血液像		BUN	20.1 mg/dl
Baso	1 %	クレアチニン	0.86 mg/dl
Eosin	1 %	尿酸	3.8 mg/dl
Stab	3 %	eGFR	47
Seg	63 %	Na	129 mEq/l
Lymph	26 %	Cl	94 mEq/l
Mono	6 %	K	4.9 mEq/l
AST (GOT)	17 IU/l	HbA1c (NGSP)	5.9 %
ALT (GPT)	16 IU/l	CRP 定量	0.55 mg/dl
ALP	174 IU/l		
コリンエステラーゼ	184 IU/l		
γ -GT (γ GTP)	22 IU/l		
総ビリルビン	0.2 mg/dl		
総蛋白	6.2 g/dl		

表2 第38病日の血液検査

白血球数	13,800 / μ l	アルブミン	3.6 g/dl
赤血球数	392 万 / μ l	CK (CPK)	191 IU/l
ヘモグロビン	11.4 g/dl	アミラーゼ	89 IU/l
ヘマトクリット	32.2 %	BUN	16.5 mg/dl
血小板数	36.9 万 / μ l	クレアチニン	1.01 mg/dl
末梢血液像		尿酸	6.2 mg/dl
Baso	1.0 %	eGFR	39
Eosin	2.1 %	Na	139 mEq/l
Neut	57.9 %	Cl	102 mEq/l
Lymph	29.5 %	K	4.1 mEq/l
Mono	9.5 %	カルシウム	9.3 mg/dl
AST (GOT)	22 IU/l	マグネシウム	2.9 mg/dl
ALT (GPT)	25 IU/l	CRP 定量	1.96 mg/dl
ALP	195 IU/l		
LD (LDH)	303 IU/l		
γ -GT (γ GTP)	25 IU/l		
総ビリルビン	0.4 mg/dl		
総蛋白	7.1 g/dl		

経 過

心原性脳塞栓後のリハビリ目的で急性期病院から発症第41病日に当院へ転院した。入院時の血液検査では(表1)では軽度の腎障害、低ナトリウム血症、軽度の炎症所見を認めた。入院当初から動作への協力が得られず、意欲・自発性の低下が見られていた。1日1回の経口摂取は何とか可能であったが、さらに意欲が低下して経口摂取不能となり、リハビリの実施が困難な状態となったために転院後の第13病日に塩酸アマンタジンを1日100mgで開始した。しかし、症状の改善が認められないために第20病日に1日150mgへ増量した。以後意識レベルには変化は認めなかったが、第26病日から筋緊張の亢進、第27病日には両上肢不随意運動、第33病日には著明な発汗を認めた。以後も不随意運動の改善が見られな

いため、また第37病日には37.8度の発熱と収縮期血圧180台に達する一過性の高血圧を認めたために同日に塩酸アマンタジンを中止した。第38病日の血液検査(表2)では軽度の炎症所見、軽度の腎障害及び軽度のCK上昇を認めた。その後、筋固縮は次第に減弱し不随意運動も消失、全身状態も改善した。経過より塩酸アマンタジンによる悪性症候群が疑われた。

考 察

悪性症候群のほとんどは原因医薬品の投与後、減薬後、あるいは中止後の1週間以内に発症すると言われている。発症までの薬剤投与からの平均期間は4~14日間と言われており、Caroffら⁶⁾の報告によれば24時間以内の発症が16%、1週間以内の発症が66%、30日以内の発症が96%と大半を占めると言われている。今回の我々の症

表3 悪性症候群の診断基準

Levenson による診断基準		Caroff and Mann による診断基準
大症状	発熱 筋強剛	①発症前の7日以内の抗精神病薬の使用の既往 ②38度以上の発熱 ③筋強剛 ④以下のうち5項目 ・意識障害 ・頻脈 ・頻呼吸,あるいは低酸素症 ・発汗,あるいは流涎 ・振戦 ・尿失禁 ・CKの上昇,あるいはミオグロビン尿 ・白血球増加 ・代謝性アシドーシス ⑤ほかの薬剤性,全身性または精神神経疾患の除外
小症状	頻脈 血圧異常 呼吸促拍 意識障害 発汗 白血球増加	
①大症状3つ ②大症状のうち2つ+小症状のうち4つ		

(Caroff and Mann 及び Levenson の診断基準, 参考文献4) から引用)

例では塩酸アマンタジン投与後13日目に筋緊張の亢進が認められこの時期が発症時期と想定される。以後、不随意運動の出現、発汗過多を認めたが、入院当初から脳梗塞後のために意識障害、嚥下障害があったこと、経過中発熱を認めなかったこと、尿の所見に異常を認めなかったことから診断に時間を要した。また、第33病日に行われた血液検査にて著明な低ナトリウム血症 (Na: 120mEq) が見られ、低ナトリウム血症における症状の除外も必要であったことも診断に時間を要した原因である。最終的には第37病日に発熱を認め、またナトリウムの補正が行われたものの症状の改善なく、血液検査からCKの上昇が見られたことから診断に至った。CKの上昇は軽微であるが過去の報告にもCK上昇が軽微な症例⁷⁾も認められている。結果的には低ナトリウム血症を除外する必要があり診断に苦慮したが、最終的には悪性症候群との診断に至っている。発症の危険因子については確実なエビデンスは少ないが、臨床的には脱水、低栄養、疲弊、感染、器質的脳疾患の存在などの身体的要因が示唆されている⁷⁾。本症例では脳梗塞という器質的脳疾患があり、入院当初から嚥下障害にて低栄養状態であり、痰量が多いなどの様々な身体的要因が認められている。診断基準に当てはめて検討を行うと、Caroff and Mannの診断基準⁸⁾では一部満たさない部分はあるものの、Levensonの診断基準⁹⁾(表3)は満たしている。これらの臨床経過と診断基準から悪性症候群と判断して原因薬剤を中止し改善をみた。

悪性症候群の機序は明確には解明されていない。悪性症候群は早期診断、早期治療が行われるようになり、重症化することなく治癒する症例が増えている。しかし、死亡率はいまだに4%ほどである。悪性症候群はすべての抗精神病薬で生じる可能性があり、抗精神病薬投与中の患者には厳重に注意すべきであり、更には抗精神病薬に関する処方開始、減薬、中断に際しては念頭に置かなければならない疾患である⁷⁾¹⁰⁾。回復期リハビリテーショ

ン病棟には急性期を脱した全身状態の安定した患者が多い。しかし、一方では何らかの器質的脳疾患を有しており様々な機能障害や意識障害を生じている場合もある。本患者のように発作性心房細動を有している患者の新たな症状出現の場合は脳塞栓の再発の可能性を考えがちではあるが、悪性症候群の可能性も忘れてならないという啓蒙の意味も込めて報告する。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) Delay J, Pichot P, Lemperiere T, et al: Un neuroleptique Majeur non-phenothiazine et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol* 118: 145—152, 1960.
- 2) 亀田圭輔, 渡来和宏, 高橋憲二, 他: 悪性症候群の診断と治療に対する集学的取り組みにおいて薬学的アプローチが有用であった一例. *YAKUGAKU ZASSHI* 136: 925—929, 2016.
- 3) Yamawaki S: Pathogenesis, Diagnosis and Therapy of Neuroleptic Malignant Syndrome. Tokyo, Shinkoh Igaku Shuppan, 1989, pp 56—65.
- 4) 町野彰彦, 福本拓治, 萬谷智之, 他: 悪性症候群への対応. *薬局* 61 (1): 86—92, 2010.
- 5) 西島康一: 悪性症候群. *精神科治療学* 20: 723—726, 2005.
- 6) Caroff SN, Mann SC: Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 77: 185—202, 1993.
- 7) 悪性症候群, 厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル. 厚生労働省, 2008.
- 8) Caroff SN, Mann SC, Lazarus A, et al: Neuroleptic malignant syndrome: Diagnosis issue. *Psychiatric Annals* 21: 130—147, 1991.
- 9) Levenson JL: Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 142: 1137—1145, 1985.
- 10) 上平忠一: 悪性症候群を2回発症した症例の縦断的検討. *長野大学紀要* 28: 49—61, 2006.

別刷請求先 〒701-0211 岡山市南区東畦 767-3
岡山光南病院
宮森 政志

Reprint request:

Masashi Miyamori
Okayama Kounan Hospital, 767-3, Higashiune, Minami-ku,
Okayama, 701-0211, Japan

A Case Report of Suspected Malignant Syndrome due to Amantadine Hydrochloride Administered to Post Cerebral Infarction Patient

Masashi Miyamori
Okayama Kounan Hospital

Malignant syndrome is an emergent, life threatening condition most often seen as an iatrogenic complication of neuroleptic or antipsychotic treatment. It is characterized by a tetrad of clinical features: mental status changes, fever, muscle rigidity and autonomic instability.

A 88-year-old woman was admitted to our hospital for rehabilitation after cerebral infarction. From the beginning of hospitalization, decrease in motivation and spontaneity had been seen. Since then, motivation for rehabilitation has declined, she started amantadine hydrochloride at 100 mg a day. However, without the improvement of the symptom, amantadine hydrochloride was increased to 150 mg. Although there was no change in the level of consciousness, gradually increased muscle rigidity, upper limb involuntary movement, hyperhidrosis, 37.8 degrees fever and transient hypertension was also observed, amantadine hydrochloride was discontinued. Then, the muscle rigidity gradually attenuated, the upper limb involuntary movement also disappeared. Malignant syndrome due to amantadine hydrochloride was suspected from the course.

(JJOMT, 65: 260—263, 2017)

—Key words—

malignant syndrome, amantadine hydrochloride, rehabilitation