

琉球大学学術リポジトリ

特発性直腸穿孔術後に発症した悪性症候群の 1 例

メタデータ	言語: ja 出版者: 琉球医学会 公開日: 2022-12-06 キーワード (Ja): キーワード (En): neuroleptic malignant syndrome, antipsychotics, peritonitis 作成者: 平良, 勝己, 中山, 正彦, 比嘉, 昇, 玉木, 正人, 上里, 忠興 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002019575

特発性直腸穿孔術後に発症した悪性症候群の1例

平良 勝己, 中山 正彦, 比嘉 昇, 玉木 正人, 上里 忠興

おもろまちメディカルセンター外科

(2021年1月7日受付, 2021年3月5日受理)

A case of postoperative neuroleptic malignant syndrome in a patient with idiopathic perforation of the rectum

Katsumi Taira, Masahiko Nakayama, Noboru Higa, Masato Tamaki, Tadaoki Uezato

Department of Surgery, Omoromachi Medical Center

ABSTRACT

The patient was a 47-year-old woman, who was receiving oral medication for schizophrenia and hyperthyroidism. She was diagnosed as generalized peritonitis associated with idiopathic rectal perforation and underwent the Hartmann's procedure. She exhibited a fever of 40°C, muscle rigidity, hypomimia, profuse sweating, and tachycardia of 130 beats / min from the 8th day of illness. Exacerbation of peritonitis was suspected, and antibiotics were administered, but no improvements were observed. Neuroleptic malignant syndrome was suspected due to a rise in creatine phosphokinase (CPK) and the suspension of orally administered antipsychotics. Upon administration of dantrolene sodium from the 10th day of illness, the patient's fever decreased to 36°C, and she showed improvement in general condition by the 16th day of illness. It was difficult to distinguish between residual abscesses after generalized peritonitis and neuroleptic malignant syndrome as the cause of persistent fever. However, we report on this case, with some literature review, since the patient experienced malignant syndrome, which developed after idiopathic rectal perforation, that was treated by the use of dantrolene sodium. *Ryukyu Med. J., 40 (1~4) 47~54, 2021*

Key words: neuroleptic malignant syndrome, antipsychotics, peritonitis

症例は47歳, 女性. 統合失調症, 甲状腺機能亢進症にて内服治療を受けていた. 特発性直腸穿孔に伴う汎発性腹膜炎の診断でHartmann手術を施行し, 術後は人工呼吸器にて管理を行った. 第7病日には, 意識レベルもクリアとなり循環動態の改善, 呼吸状態の安定, 37°C台まで解熱を認めた. 尿量も増加しドレーンからの排液も漿液性であったことから, 敗血症性ショックから離脱したものと判断し, 抜管し抗生剤投与を終了した. しかし, 第8病日から40°C台の発熱, 筋強剛, 仮面様顔貌, 大量発汗, 130/分の頻

脈が出現した. 腹膜炎の再燃を疑い, 抗生剤, 解熱剤の投与を行ったが, 改善を認めなかった. creatine phosphokinase (以下CPK)の上昇, 抗精神病薬の内服中断があることから悪性症候群を疑い, 第10病日からdantrolene sodiumの投与を行ったところ, 第16病日には36°C台まで解熱し全身状態の改善を認めた. 持続する発熱の原因として汎発性腹膜炎術後の遺残膿瘍との鑑別に苦慮したが, dantrolene sodiumの使用で救命しえた特発性直腸穿孔術後に発症した悪性症候群の1例を経験したので報告する.

緒言

悪性症候群は、主に抗精神病薬、抗うつ病薬の中断、減薬、再開などにより発症する重篤な副作用の一つである。発熱、意識障害、筋強剛や振戦などの錐体外路症状ならびに発汗、尿閉などの自律神経症状を認め、約10%前後の死亡率を有する¹⁾。今回、特発性直腸穿孔術後に悪性症候群を発症した1例を経験したので報告する。

症例

患者：47歳，女性。

主訴：下腹部痛。

既往歴：統合失調症，甲状腺機能亢進症。

家族歴：特記事項なし。

内服薬：Perospirone hydrochloride hydrate (32mg/day)， triazolam (0.5mg/day)， etizolam (3mg/day)， thiamazole (10mg/day)。

入院時現症：身長153cm，体重43kg，血圧110/65mmHg，体温39.4℃，脈拍144回/min，SpO₂ 99%，下腹部に自発痛，圧痛，反跳痛，筋性防御を認めた。

現病歴：下腹部の絞られるような痛みを主訴に当院内科を受診。腹部CT(Fig.1)で腹腔内遊離ガス像を認め、外科紹介となった。腹部全体に、筋性防御、板状硬を認めたため、消化管穿孔による汎発性腹膜炎の診断で緊急手術を施行した。開腹すると腹腔内に便汁を伴う膿性腹水があり、直腸RS前壁に約3mmの穿孔部を認めた。穿孔部を縫合閉鎖したのちにHartmann

手術を施行した。腹腔内を大量の生理食塩水で洗浄し、右横隔膜下およびDouglas窩にドレーンを留置し、閉鎖した。術中からVital signは不安定で頻脈、血圧低下、尿量低下を認めたため、敗血症性ショックと判断し、抜管せずに人工呼吸器による管理とした。切除標本で直腸RS前壁に約3mmの穿孔部を認めた。また、穿孔部肛門側に狭窄を認めたことから、直腸癌による穿孔を疑ったが、病理組織学的には直腸潰瘍穿孔であった(Fig.2)。

術後経過：第7病日には、意識レベルもクリアとなり、循環動態の改善、呼吸状態の安定、37℃台まで解熱を認めた。尿量も増加しドレーンからの排液も漿液性であったことから、敗血症性ショックから離脱したものと判断し、抜管し抗生剤投与を終了した。抜管直後は、全身状態は安定しVital signの異常はなかった。しかし、第8病日に不穏状態となり、無言で一点を凝視したり、ベット柵を乗り越えようとしたりする異常行動がみられ、40℃の発熱が出現した。第10病日には、41℃台の高熱を認めた(Fig.3)。同時に筋強剛、仮面様顔貌、大量発汗、130回/minの頻脈が出現した。腹膜炎の再燃を疑い、抗生剤、解熱剤の投与をおこなったが、高熱が持続し改善を認めなかった。ドレーンからの排液は漿液性で腹部CT(Fig.4)でも遺残膿瘍は否定的であること、長期の抗精神病薬の服用歴と手術に伴う内服中断があること、急変時検査所見(Table 1)でCPK 911U/L(第9病日)と上昇し、白血球17400/ μ L、高血糖、電解質異常、ミオグロビン尿および発熱、頻脈、筋強剛を認めたことから、悪性症候群を疑った。抗精神病関連の副作用である悪性症候群を念頭に文献検索を行ったところ、Levensonら²⁾、Caroffら³⁾の診断基準を満たしていたことから、悪性症候群と診断し、第10病日から第15病日まで



Fig.1 Abdominal CT showed free air statue in the abdominal cavity (↑) .



Fig.2 Macroscopic finding show a perforation of about 3 mm was found in the anterior wall of the rectal RS (↑) .

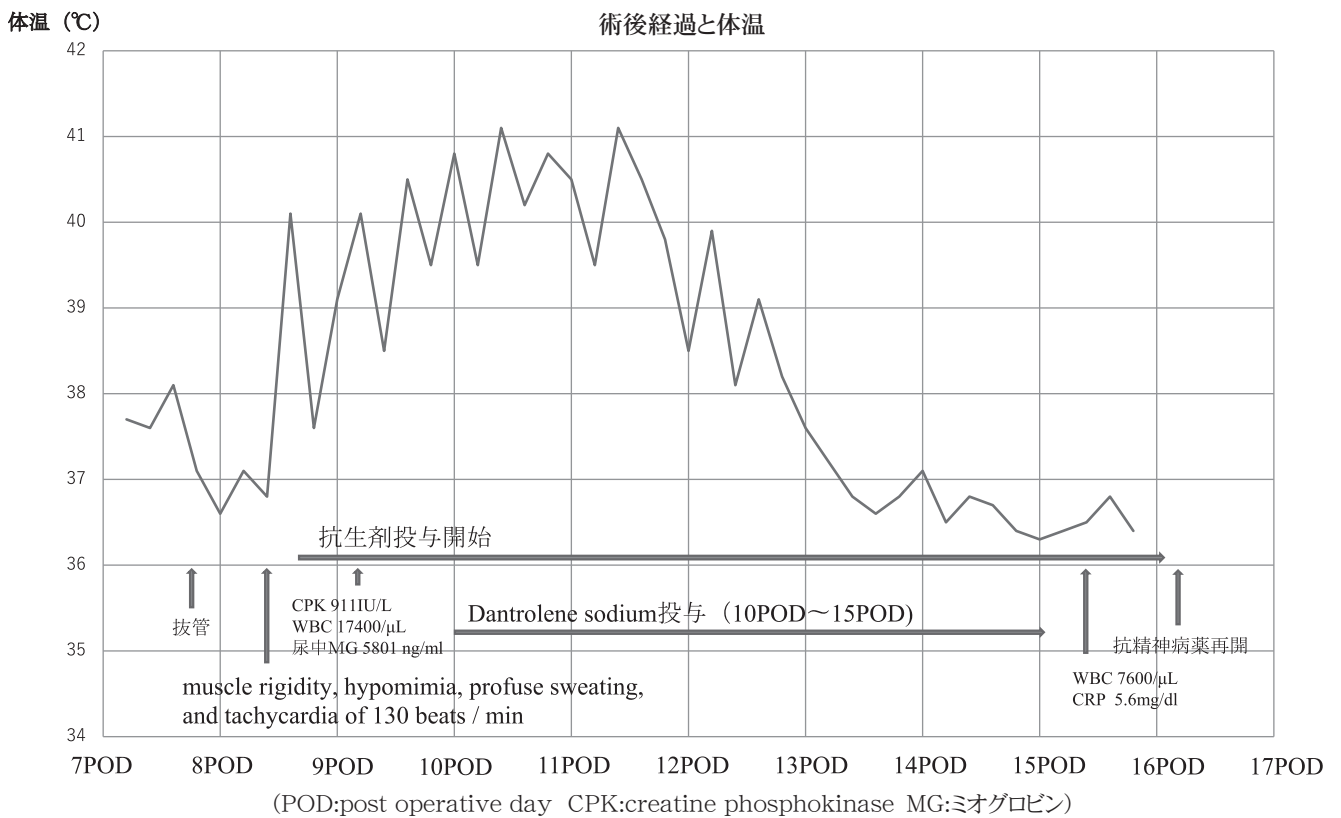


Fig.3 Postoperative course and changes in body temperature : She exhibited a fever of 40°C, muscle rigidity, hypomimia, profuse sweating, and tachycardia of 130 beats / min from the 8th day of illness.

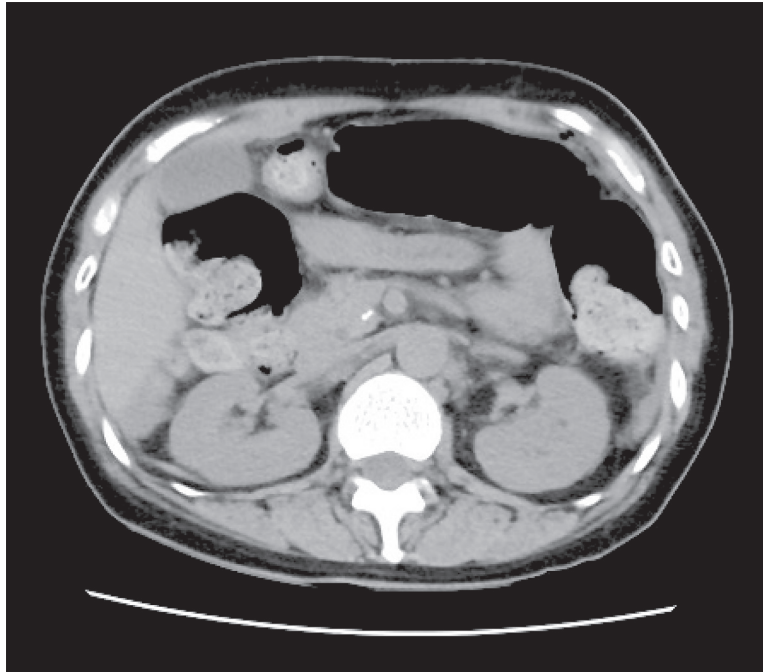


Fig.4 Abdominal CT : There were no ascites or free air statue in the abdominal cavity.

Table 1 Laboratory data at the time of sudden change (9th day of illness)

血算		Cl	131mEq/l
WBC	17400/ μ l	Ca	8.8mEq/l
RBC	271×10^4 / μ l	CRP	5.6mg/dl
Hb	8.3g/dl	プロカルシトニン	0.5ng/ml
PLT	24.6×10^4 / μ l	尿一般	
生化学		蛋白	1+
TB	0.8mg/dl	潜血	1+
TP	6.2mg/dl	糖	4+
CPK	911U/L	ケトン体	—
BS	466mg/dl	比重	1.023
BUN	25mg/dl	尿中ミオグロビン	5801ng/ml
Cr	0.7mg/dl		
Na	170mEq/l		
K	3.7mEq/l		

dantrolene sodium の投与を行った。

初回は,40mg/day を静脈内投与し,第11病日からは,20mg/day を静脈内投与した。第16病日には,36℃台まで解熱し Vital sign も安定し飲水可能となったため,慎重に抗精神病薬の内服を再開した。当初は,以前の使用量の1/2量から開始した。第25病日には,白血球7600/ μ L,CPK 25U/L,C反応性蛋白(CRP)2.0mg/dlまで改善したため,悪性症候群再燃の可能性は低いと判断した。モニタリングを行いながら,第30病日には,抗精神病薬を以前の投与量まで戻した。それ以降は,悪性症候群の再発はなく,症状軽快し全身状態の改善を認めた。全身リハビリテーションを行

い,第69病日に軽快退院となった。

考 察

悪性症候群は,主に抗精神病薬,抗うつ病薬などの投与後,減薬後あるいは中止後に発症する高熱,意識障害,筋強直,横紋筋融解などをきたす症候群で1960年にDelay⁴⁾らによって,初めて報告された疾患である。Caroffら³⁾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,30日以降の発症は4%となっ

ている。当初フェノチアジン系薬剤をはじめとする抗精神病薬使用中の患者にみられ、原因不明で致死的であったためそう呼ばれた。本邦においては、大塚ら⁵⁾が1974年に報告したのが最初である。

死亡率は1975年までは65%以上と高率であったが、1986年の報告では早期診断、治療の進歩により7.6%まで低下した⁶⁾。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もある⁷⁾。死亡原因は腎不全によるものが多い。重症例では、骨格筋組織の融解を併発、進行し血中および尿中ミオグロビンが高値となり、腎障害を来し急性腎不全に至る⁶⁾。厚生省研究班の調査⁸⁾によると、性別は男女比で86:112と女性に多く、発症年齢は14歳から83歳で、好発年齢は40歳代である。基礎疾患は、統合失調症65.3%、非定型精神病13.1%、双極性障害7.7%である。

原因薬物は、haloperidol, levomepromazine, chlorpromazineなどが多いが、一般的に、あらゆる抗精神病薬が悪性症候群を惹起しうると考えられている。また、抗パーキンソン病薬の中断による報告例もみられる²⁾。

発症機序は、骨格筋異常説、ドーパミン機能不全説、ドーパミン・セロトニン不均衡説など諸説が提唱されているが、詳しい機序は不明である²⁾。

発症頻度は、抗精神病薬の投与を受けた患者の約1%とされているが、そのほとんどが精神科、神経内科領域からの報告²⁾であり、外科医が本症に遭遇する確率は低い。しかし、今日精神疾患を有する患者の

手術は珍しくなく、外科医が本症に遭遇する機会は、今後増加するものと思われる。実際に直腸穿孔術後¹⁾、僧帽弁狭窄兼閉鎖不全術後⁹⁾、胃癌術後¹⁰⁾、S状結腸癌術後¹¹⁾、S状結腸捻転術後¹²⁾、虫垂炎術後¹³⁾、外傷性十二指腸穿孔術後¹⁴⁾に本症を発症した報告例が散見される。精神疾患を有する患者においては、術後に発熱が持続した場合は、感染症や炎症性疾患が除外できる場合や投薬の経過あるいは疾患の経過から説明がつきにくい神経症状や自律神経症状が認められ、かつCPK高値や白血球増加が認められる場合には、悪性症候群を疑い早期に治療導入を考慮する必要がある¹⁵⁾。

診断基準は、Levensonら²⁾、Caroffら³⁾(Table 2)によるものが一般的である。いずれも主要症状として錐体外路症状、自律神経機能不全症状、意識障害があげられており、自験例ではいずれの診断基準も満たしていた。

主要症状別発現頻度は、発熱がほぼ全例に、発汗、頻脈などの自律神経機能不全症状が80%以上に認められている。また錐体外路症状としては筋強剛が89%、無動無言が89%、振戦が69%に出現している。その他、嚥下困難が67%、意識障害は59%に認められた報告されている⁸⁾。

しかし、発熱は微熱に留まることもあり、またCPKは1000IU以下の場合も決して稀ではないので症状の重篤度や検査所見の異常の程度、あるいは診断基準に過度に固執する必要はない¹⁵⁾。早期診断のためには、病歴で抗精神病薬の使用が確認された患者で、

Table 2 Diagnostic criteria of neuroleptic malignant syndrome

Levenson(1985年)の診断基準		
大症状	小症状	
発熱	頻脈	意識障害
筋強剛	血圧異常	発汗
CPK上昇	呼吸促進	白血球増加
診断：大症状のすべてまたは、大症状の2つ 小症状の4つ以上		
Caroffら(1993年)の診断基準		
診断：以下の5項目を満たす		
1) 発症前7日以内の抗精神病薬の使用既往 (デポ剤の場合、発症の2~4週間の使用既往)		
2) 高熱(38℃以上)		
3) 筋強剛		
4) 以下の内5項目		
① 意識障害		
② 頻脈		
③ 頻呼吸あるいは低酸素血症		
④ 振戦		
⑤ 尿失禁		
⑥ CPKの上昇あるいはミオグロビン尿		
⑦ 白血球増加		
⑧ 代謝性アシドーシス		
5) 他の薬剤性、全身性、精神神経疾患の除外		

明らかな感染兆候や感染源がないにも関わらず、12時間以上持続する発熱が見られた場合には、悪性症候群を疑うことが重要である¹⁶⁾。発症予測が困難であるため、適切なタイミングで治療介入することが必要である。

治療法としては、大量の輸液療法、十分な体の冷却が必要である。薬物療法としては、筋弛緩剤に属する dantrolene sodium (1～5mg/kg, intravenous infusion) や dopamine agonist に属する bromocriptine mesylate (5～60mg/day, 経口) などの投与が有用である¹⁾。

鑑別診断が必要な疾患としては、甲状腺機能亢進症(クリーゼ)、褐色細胞腫、脱水、熱中症、脳炎、アルコール離脱症状、横紋筋融解症、セロトニン症候群、致死性緊張症などがある¹⁵⁾。

発症危険因子としては、脱水、低栄養、疲弊、感染、脳器質性疾患の併存などの身体的要因が患者側のリスク因子と報告されている¹⁵⁾。自験例は、精神疾患患者であり、直腸穿孔による敗血症性ショックの状態であり、高度の脱水、感染を伴っているところに高度侵襲の腹腔炎手術が加わったことが、悪性症候群発症の引き金となったものと考えられた。

悪性症候群が改善した後の問題として、基盤にある精神疾患の精神症状の治療のために抗精神病薬の再投与に迫られることが多い。その際に頭を悩ますのが悪性症候群の再発の問題である¹⁷⁾。再発予防策としては、抗精神病薬の再投与を低力価のものを少量から開始するべきであるとする報告がある³⁾。

自験例は、臨床経過から抗精神病薬の中断によって悪性症候群を発症した可能性が高い。術後に人工呼吸器管理となり、服薬を中断したことが、状態の悪化を招いたものと考えられる。服薬中断による発症であれば、症状改善後に早期に抗精神病薬を再開したいところであるが、術後の服薬再開に関しては、報告例が少なく詳細な検討を加えた文献はみられなかった。どの程度の量をいつから再開したら良いのかという明確な報告は無かった。そこで、自験例は、dantrolene sodium の投与後に Vital sign が安定し、発症危険因子としての脱水、感染がコントロールされていることを確認した上で慎重に抗精神病薬の内服を再開した。当初は、以前の使用量の1/2量から開始し、徐々に増量を行った。2週間かけて、以前の使用量まで戻したが、悪性症候群の再発は認めなかった。

自験例は、直腸穿孔に伴う腹腔炎手術後に発症した悪性症候群であるが、持続する発熱の原因として腹腔炎術後の遺残膿瘍を疑って抗生剤投与を再開したが、全く改善を認めなかった。解熱剤にも反応せず41℃台の高熱が持続した。ドレーンからの排液は漿液性でCTでも遺残膿瘍は否定的であった。発熱、筋強直、CPK値の上昇、ミオグロビン尿、白血球増加、

頻脈、意識変容を伴っており、抗精神病薬の中断があることから悪性症候群による発熱の可能性が高いと判断した。脱水の補正、体温調節(全身冷却)を行いながら、dantrolene sodium の投与を開始したところ、徐々に解熱を認め症状の改善が見られた。手術に際しては、抗精神病薬の投与を受けている患者には、致命的な合併症である悪性症候群の存在を十分に認識する必要がある。また、発症が疑われた場合には、全身管理下に早期に dantrolene sodium や bromocriptine mesylate の投与が必要である。

また、抗精神病薬の中断が必要となる治療を行う場合には、できるだけ発症危険因子を取り除く必要がある。さらに抗精神病薬を中断せず、術翌日から内服を再開したり、経鼻胃管や腸瘻から注入することも考慮すべきである。

結語

特発性直腸穿孔術後に発症した悪性症候群の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。自験例では、持続する発熱の原因として汎発性腹腔炎術後の遺残膿瘍との鑑別に苦慮したが、dantrolene sodium の使用で救命しえた。

参考文献

- 1) 山川俊紀, 小野田裕士, 大橋龍一郎, 泉 貞言, 鈴鹿伊智雄, 塩田邦彦: 特発性直腸穿孔術後に発症した悪性症候群の1例, 日臨外会誌 67:1828-1831, 2006
- 2) Levenson JL: Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 142:1137-1145, 1985
- 3) Caroff SN, Mann SC: Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin North Am 77:185-202, 1993
- 4) Delay J, Pichot P, Lemperiere T, Elissalde B, Peigne F: Un neuroleptique majeur non phenothiazinique et non reserpinoque, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. Ann Med Psychol 118:145-152, 1960
- 5) 大塚宣夫, 古賀良彦, 齊藤昌治, 萩田和宏, 伊藤 齊, 三浦貞則: Neuroleptica による Syndrome malin について, 臨精医 3: 961-973, 1974
- 6) 山脇成人: 悪性症候群の現況と問題点. 精神医 32: 6-18, 1990
- 7) 篠原 玄, 白鳥一明: 開心術後悪性症候群の1例, 日心外会誌 35: 299-303, 2006
- 8) 山脇成人, 矢野栄一, 小林亮三, 石田元男, 山田堅一, 谷口和寛, 都井正剛, 村山英一, 高橋克朗: 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
- 9) 佐藤 武, 武市昌士 : 全身麻酔の既往歴をもつ悪性症候群の 1 例. 九州精医 33 : 41-45, 1987
- 10) 照屋 剛, 武藤良弘, 外間 章, 高江洲裕, 奥島憲彦, 蔵下 要, 小椋 力, 国元憲文, 大田裕一 : 胃癌術後経過中に悪性症候群を発症した 1 例. 臨と研 68 : 151-154, 1991
- 11) 宮田潤一, 安藤幸史, 吉田凱亮, 磯部 潔, 森 俊治, 水野照久, 小館満太郎, 山崎将典, 吉松 隆, 岡部多加志, 西尾一寿太, 工藤孝行 : S 状結腸癌術後に悪性症候群を併発した 1 例. 日臨外医会誌 52 : 1921-1924, 1991
- 12) 安 炳九, 大垣雅晴, 泉 浩, 竹中 温, 柿原直樹, 飯塚亮二, 北村 誠 : S 状結腸捻転術後, 急激な経過をたどった悪性症候群の 1 例. 日腹部救急医会誌 24 : 837-840, 2004
- 13) 青木信一郎, 福井貴巳, 北村文近, 日下部光彦, 蔭山 徹, 山森積雄, 古市信明, 三澤恵一, 大橋広文, 須原邦和 : 虫垂炎術後に併発した悪性症候群の 1 例. 日臨外医会誌 56 : 645-649, 1995
- 14) Masayuki Honda, Hiroaki Ueo, Hiroshi Inoue, Shigeru Nanbara, Shinya Arinaga, Tsukasa Asoh, Tsuyoshi Akiyoshi: Neuroleptic Malignant Syndrome Occurring After an Emergency Operation for Traumatic Duodenal Perforation : Report of a Case. Jpn J Surg 24:276-279,1994
- 15) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 悪性症候群 : 1-25, 2008
- 16) 池田久男 : 悪性症候群. 日精病協誌 9 : 33-37, 1990
- 17) 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

