

## ベンゾジアゼピン剤離脱性カタトニア - 悪性症候群

浜 六郎\*

神経遮断剤性カタトニア - 悪性症候群は、錐体外路症状の重症型であると認識されず、しばしば統合失調症によるカタトニアの悪化と誤診され、神経遮断剤が増量されるとより悪化する。死亡に至る例が少なくない。オーストラリアの向精神薬治療ガイドラインの翻訳出版に際して、この点を重視して神経遮断剤致死性不整脈とともに訳補を設けて警告した<sup>1)</sup>。

このたび、短時間作用型睡眠剤を健診のために一晩抜いたところ、健診受診中に、悪心・嘔吐に始まり意識消失とカタトニア - 悪性症候群に相当する禁断症状(離脱症状)をきたした男性からの相談を受け、鑑定意見書を書く機会があった。

高用量のベンゾジアゼピン剤を中断すれば禁断症状(離脱症状)として筋肉の痙攣、全身痙攣を生じうることは医学的に常識である。特に短時間作用型ベンゾジアゼピン剤の場合はその症状が早く現れることも当然である。筋痙攣が固縮の形をとれば、カタトニアから悪性症候群の形をとりうることも容易に推察する。同一ベンゾジアゼピン剤の再開(または代替剤の補充)で容易に治癒し、そのことが確定診断の根拠となる。

国(医薬品医療機器総合機構)への報告でもベンゾジアゼピン剤が用いられていた例で悪性症候群が多数

報告され、メトクロプラミドが用いられていた悪性症候群例の報告数よりも多いほどである。

その意味で、決してまれとはいえないが見過ごされる可能性のあるベンゾジアゼピン剤離脱性のカタトニア - 悪性症候群について考察する。

### 症例

Aさんは男性で身長169.1cm、体重68.9kg、症状出現当時40歳であった。B心療内科で処方された薬剤(表1)を服用していた。健診前夜は、夕食後以降は飲食が禁止されているとのことで、眠前の薬剤を服用しなかった。

健診当日、C健診センター(Cセンター)において、採血(8:30)のほか、胸部レントゲンや腹部エコー、身体測定、肺活量測定などを実施。血圧は110/68mgHであった。

糖負荷試験の糖液を飲用し、問診、直腸診、前立腺の診察、眼科検査などを受けた。眼科検査(10:30頃)を受けている頃から胃部不快感が始まり、糖負荷テスト用の採尿のためにトイレに行き、嘔吐。便器に頭を垂らすような格好で、何回も嗚咽し嘔吐した。だんだんと下半身が動かしがたくなり、看護師の介助でトイレから出してもらい、検査室のベッドに寝かされた。その後、1時間目および2時間目の糖負荷テストの採血で一時的に目覚めたが、記憶がかなり途切れている。

記憶している時間帯では、呼吸が苦しくなり、看護師に助けを求めて呼ぼうとするが声が出ず、体も動かなくなった。大量の発汗(冷や汗)があり、筋肉が硬くなり体が動かず硬直していた(動かそうとする意思は

あるが動かない状態であった)。

午後になってCセンターと併設となっているD病院に紹介され移動。診察した医師は「冷や汗、筋肉が固くなって動かない。動かそうとしているのに動かない。体温36.7℃、血圧142/93、脈拍数64/分、SpO<sub>2</sub>97%、バレー徴候は異常ないが、途中でとまってしまう。自力で手足を動かすことができない。筋硬直(+), 脳神経:舌を動かすという指示には従えない。その他OK。言語障害・構音障害なし。項部硬直なし、ケルニツヒ徴候なし、血液検査:CPK高値600台。MRI:右副鼻腔炎、その他異常なし。心電図:異常なし。」などの所見を記載している。

着替えのときも腕の曲げ伸ばしが困難であり着替えに30分くらいかかったという。車椅子に乗せられても、一応座位を保っていたが、固まったままだった、と本人は表現した。したがって、動かなくなった当初は、麻痺ではなく、筋固縮があったと考えるべきである。その後、すこしずつ話しをすることが可能となってきた。

セロトニン症候群や身体化障害などが疑われたが、確定されることなく、補液の上、自力では歩行など不可能なまま帰宅となった。

MRI検査時に右に傾斜した状態で硬直していた頸をまっすぐ向けさせるなど、無理な固定がされた可能性がある。

8:30採血血液で緊急検査したCPK値は639U/L(同血液を用いたアイソザイム再検査では706U/L, MM96%)であった。

診察は臥位のまま行なわれ、座位や立位にはなっておらず、上肢や下肢の他動的な屈伸による筋固縮徴候の検査はなされなかったようである。しかし、バレー徴候での「途中でとまってしまう」は一旦他動的に動かした位置から腕が止まって動かない

表1:Aさんに処方されていた薬剤

1)	柴胡加竜骨牡蛎湯E18顆粒	2.5g	2包
	ユーバン(ロラゼパム)	1mg	2錠
	ベタマック(スルピド)	50mg	2錠
	(以上、朝昼2回に分服)		
2)	ハルシオン(トリアゾラム)	0.25mg	2錠
	プロチゾラム(同)	0.25mg	2錠
	ガスターD(ファモチジン)	20mg	1錠
	(以上、就寝前)		

\*NPO 法人医薬ビジランスセンター

状態を意味し、カタレプシー(蠟屈症)を強く示唆する。

明らかな運動障害は認められなかった朝8:30の血液ですでにCPKが700前後であったので、筋固縮を認めた時間にはCPK値はさらに上昇していたと思われる。上昇していれば、筋固縮の増強が確認でき、より客観的な診断が可能となったはずである。

以上を総合的に考察すると、カタレプシー(蠟屈症)ないしは無動症の状態にあり、きちんと診察がなされていれば「鉛管状固縮」があったと推察される。

帰宅後も吐き気や体の硬直状態、麻痺状態は持続していたが、中断していた睡眠剤や安定剤を服用したところ、吐き気が治まり、空腹感を覚え、食欲が出てきて食事をした。また、左半身の体の硬直はさぶらになり椅子に座ることもできたが、右半身の麻痺が続いていた。

翌日、妻に支えられてB心療内科とD病院を受診した。B心療内科ではセロトニン症候群は否定されたが、D病院では「#1セロトニン症候群疑い、#2.副鼻腔炎」と診断された(以前にパロキセチンやフルボキサミンが処方されたことがある)。その後Aさんは、左半身がかなり動くようになり、杖で歩けるようになってから郷里のE国立病院脳神経外科を受診したが、脳には異常なかった。整形外科で頸髄中心性脊髄損傷と診断され、F整形外科に通院後、約20日間入院した。翌年身体障害3級の認定を受けた。その後、身体障害2級(右上腕肢著しい機能障害3級、右下肢著しい機能障害4級および左下肢軽度の機能障害7級)の認定を受け、通院リハビリ中である。

### Aさんに現れた病態のまとめ

健診受診中のAさんに現れた急変の病態は、ベンゾジアゼピン剤の

禁断症状(離脱症状)であり、ベンゾジアゼピン剤は主に短時間作用型睡眠剤のハルシオンとプラゾチラムと考えられる。離脱症状は、ハルシオンの添付文書に記載されている悪性症候群に相当するものであった。

### 短時間作用型ベンゾジアゼピン剤の離脱症状と診断した根拠

#### a) 常用量上限の4.7倍

トリアゾラムの最高血中濃度到達時間(Tmax)は1.2時間、血中濃度消失半減期(半減期)は2.9時間である。プロチゾラムはそれぞれ、0.7時間、6.5時間である。また、ロラゼパムのTmaxは2時間、半減期は約12時間(ワイパックスの添付文書による)。

トリアゾラムとプロチゾラムの合計用量は常用量上限(両者0.25mg)の4倍であった。ロラゼパムは常用量上限(3mg)の2/3倍用いていた。合計ベンゾジアゼピン剤は常用量上限の4.7倍であった。かなり多量である。

#### b) ピーク濃度の17分の1に低下

前々日の寝る前(22時頃とする)に睡眠剤等を服用後、ベンゾジアゼピン(ハルシオン、プロチゾラム、ユーパン)の血中濃度がピークに達した後、健診中には最終服用から36~37時間経過しており、ベンゾジアゼピン剤(合計)の血中濃度がピーク時の約17分の1にまで低下していたと推定される。

#### c) 添付文書に悪性症候群

ハルシオン(トリアゾラム)の添付文書には、過量投与時の注意として、「悪性症候群(無動寡黙、強度の筋強剛、嘔下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等)、呼吸抑制、無呼吸、痙攣発作が現れることがある。」と記載されている。

過量で筋弛緩が生じるベンゾジア

ゼピンの注意書きに筋肉痙攣・筋肉過剰収縮の結果である悪性症候群が記載されているのは、1晩でも睡眠剤を中断すると生じる禁断症状(離脱症状)と理解すべきである。

#### d) 国への副作用報告

医薬品医療機器総合機構の情報提供ページ

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に掲載されている副作用が疑われる症例の報告では、1999年~2009年の間に、トリアゾラムの副作用が疑われる例として、1999年の5件をはじめ合計14件の悪性症候群(向精神薬悪性症候群)が報告されている。

このほか離脱症候群が疑われる副作用として、痙攣が13件(うち薬物離脱性痙攣1件、間代型けいれん1件、ミオクローヌス1件、他は痙攣9件)、横紋筋融解症が10件、幻覚7件(うち幻視と幻聴各1件)、血中クレアチンホスホキナーゼ(CPK)増加5件、振戦5件、離脱症候群4件、錐体外路症状が4件、ジスキネジア4件、発熱3件、パーキンソンズム2件、悪性高熱1件などである。

2005年に報告されたCPKの増加例(80代男性)には、カタプレキシーが合併していたと記載されている。カタプレキシーは、ナルコレプシーの主症状として、情動に伴い筋緊張が突然に消失して発作的に脱力を起こす状態を言うので、CPK上昇とは矛盾する。おそらく、この例は本来「カタレプシー」であるところを「カタプレキシー」と混同したものであろう。

プロチゾラムについても同様に、悪性症候群(向精神薬悪性症候群)が2000年の3件をはじめ合計12件、横紋筋融解症21件、血中クレアチンホスホキナーゼ(CPK)増加6件、痙攣8件、筋痙攣1件、筋緊張亢進1件、発熱5件、悪性高熱症候群1件、幻覚2件などが報告

され記載されている。

トリアゾラムとプロチゾラム(+エチゾラム)などベンゾジアゼピン剤のみを用いた例で「悪性症候群」が1999年に報告されている。この報告例では神経遮断剤などが併用されておらず、全てベンゾジアゼピン剤であった。エチゾラム(半減期は約6時間だがTmaxが3時間と遅い)が併用されている点も、Aさんの状況と似ている。

他のベンゾジアゼピン剤では、ゾルピデム(アモバンなど)4件、ゾピクロン(マイスリー)5件、ニトラゼパム(ベンザリンなど)20件、フルニトラゼパム(ロヒプノール,サイレースなど)経口59件,注射5件,エチゾラム(デパスなど)47件,ジアゼパム(セルシンなど)経口12件,注射7件,ロラゼパム(ワイパクスなど)11件など,主なもので合計196件報告されている。

メトクロプラミド(プリンペランなど)は,経口4件,注射12件である。スルピリドの152件やハロペリドール(セレネースなど)の経口278件,注射140件(合計418件)などよりは少ないとしても,ベンゾジアゼピン剤全体では相当な数にのぼる。

ベンゾジアゼピン剤の件数には,本来はハロペリドールなど神経遮断剤性悪性症候群であり,たまたまベンゾジアゼピン剤が併用されていただけ,という場合があるが,ベンゾジアゼピン剤のみの使用による悪性症候群の報告も少なくない。

#### e) 文献報告

トリアゾラムに関する論文報告は見られず,プロチゾラムの添付文書には悪性症候群については明瞭な記載はない。

しかし,プロチゾラムに関しては,文献報告があった<sup>2)</sup>。44歳男性は,プロチゾラム0.25mgの内服を数年

表 2: 悪性症候群へ進展する各段階と起こりうる状態

	筋強剛 (筋硬直)	自律神経系 症状	発熱 38℃超	治療
第1段階 錐体外路反応	軽度～中等度			抗コリン剤
第2段階 神経遮断剤 カタトニア(NIC)	軽度～中等度 +歯車現象	P:70-90 RR:18-28 BP:120/70 -140/80		抗コリン剤 +ベンゾジアゼピン
第3段階 軽症悪性症候群	軽度～中等度 +歯車現象	P:90-110 RR:25-30 BP:130/80 -150/90	38-39℃	抗コリン剤 +ベンゾジアゼピン
第4段階 悪性症候群	中等度～重症、 「鉛管状」強剛	P:110-130 RR: 25-30 BP:140/100 -210/110	39-40℃	上記+ プロモクリプテン ダントロレン アマンダジン
第5段階 悪性症候群 (重症)	重症、 「鉛管状」強剛	P:130-150 RR: 30-36 BP:140/100 -210/110	39-42℃	上記+ ベンゾジアゼピン ステロイド剤?

P: 脈拍数 (/分), RR: 呼吸数 (/分), BP: 血圧 (mmHg)

文献 14 より改変 (文献 1 の訳補表 2 に相当: 誤植を訂正のうえ転載)

表 3: 神経遮断剤カタトニア - 悪性症候群スペクトルの重症度分類

スコア (点数)	筋強剛	自律神経系不安定 (このうち2つ)	精神状態	CPK (IU/ml)
0	軽度、 歯車現象あり	体温 <38℃ 脈拍数<100 血圧 <140/80	通常～軽度興奮 (agitation)	<200
1	中等度、 歯車現象あり	体温 38-39℃ 脈拍数90-110 血圧 130/80～150/90	興奮 (agitation) 昏迷 (confusion)	～200-1500
2	中等度～重症 鉛管状強剛	体温 >39℃ 脈拍数 >110 血圧 >140/100	せん妄 (delirium) 昏睡 (coma)	>1500

文献 15 より改変 (文献 1 の訳補表 3 に相当: 誤植を訂正のうえ転載)

間内服後に, 毎日焼酎を1リットル飲み始めて中断し, 心窩部痛が出現して受診した。受診時には発熱とせん妄, 振戦がありCPKが2377U/Lであった。ただし, プロチゾラムだけでなく, アルコールの離脱症状としての悪性症候群が加わった可能性もある。

ベンゾジアゼピン剤(鎮静剤-睡眠剤を含む)の離脱症状としてのカタトニア(悪性カタトニア)や悪性症候群の報告があり<sup>3-10)</sup>, さらにバクロフェン(GABA<sub>B</sub>作動剤)の急激な中断でもカタトニアや悪性症候群

が報告されている<sup>11-13)</sup>。

Rosebushら<sup>4)</sup>は, ベンゾジアゼピン剤の中断後に無動, 無言, 筋固縮があり飲食不能などとなりロラゼパムを使用して急速に改善した5例を報告し, その考察の最初で, 「これらの症例は, カタトニアをベンゾジアゼピン離脱症候群のひとつに追加すべきであることを示している」と述べている。

#### e) 添付文書記載の悪性症候群に相当

Aさんの症状は筋固縮 rigidity そ

のものである。CPK 高値、冷や汗、血圧が 110 / 68mgHg から 142 / 93mgHg に上昇などのほか、「舌を動かすという指示に従えない」ということから、嚥下も困難であったことが容易に推察される。

ハルシオンの添付文書中の悪性症候群の症状：無動寡黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等のうち、頻脈を除いて全てを満たしており「悪性症候群」であったといえる。

発熱と CPK 上昇は添付文書には記載がないが、CPK 上昇(明らかな筋硬直のない時間にすでに上昇)が認められた。発熱がなかったのは、発症後の経過が短時間のためであり、矛盾しない。

これらの点から、無熱の「悪性症候群」すなわち「カタトニア」に相当すると言える。

### 悪性症候群とカタトニア

悪性症候群とカタトニアは極めて近縁の病態である。悪性症候群は神経遮断剤によるものが一般的だが、ベンゾジアゼピン剤の禁断症状(離脱症状)としても報告が少なくない。冒頭で紹介したように、向精神薬治療ガイドライン(日本語訳)<sup>1)</sup>では2つの文献を引用して、カタトニア-悪性症候群が錐体外路症状の重症型であり、致死的となりうるため、早期の発見と原因薬剤の中止、適切な治療(ベンゾジアゼピン剤や抗パーキンソン剤の使用)の必要性を強調した。

表2<sup>14)</sup>と表3<sup>15)</sup>は、向精神薬治療ガイドライン<sup>1)</sup>で引用した2つの論文<sup>14,15)</sup>に記載されていた診断の目安である(それぞれの訳補表2および訳補表3に対応し、誤植を修正のうえ転載する)。

表2に基けば、Aさんの症状は、

- 1) 筋強剛(筋硬直)は第4～5段階
- 2) 自律神経症状は、第2～3段階

3) 発熱に関しては、無熱であるため第2段階までである。

筋固縮(筋硬直、筋強剛)状態の持続時間がまだ短いことを考慮すると、第2～第4段階ということが出来る。特に、最も強い症状に注目すれば、第4段階の悪性症候群に相当するといえる。

表3に基けば、

- 1) 筋強剛は鉛管状固縮(カタレプシー状態)であったと考えられるため2点。
- 2) 自律神経症状は血圧のみ中程度、脈拍数と体温を満たしていないので0点。
- 3) 精神症状は特別な興奮状態ではなく、意識が一時途切れていることを考慮に入れなければ0点であるが、意識が一時途切れているので、2点。
- 4) CPK値は明らかな筋固縮が認められない時期で1点であった。D病院の医師が診察した午後(強い筋固縮が何時間か持続した後)に検査をしていたなら、さらにCPKは上昇し1500超であった可能性は極めて高

く、そうすれば、2点である。

したがって、合計すると、少なくとも5点、おそらく6点である。これは最高点の8点にむしろ近く、満たしていないのは自律神経症状のみである。自律神経症状についても、やや控えめの結果となっている。少なくとも、嘔吐、血圧上昇、冷汗が認められているからである。

「発汗(冷汗)」は、表2、表3の元論文<sup>14,15)</sup>では評価の対象となっていないが、DMS-IV-TR<sup>16)</sup>では、悪性症候群で出現する典型的な自律神経症状の一つである。DMS-IV-TR<sup>16)</sup>の神経遮断剤悪性症候群の診断基準のA項目「発熱と強い筋固縮」のうち発熱を満たしていないが、B項目のうち、(2)嚥下困難、(5)昏迷から昏睡までの範囲の意識水準の変化、(6)無言症、(8)血圧の上昇、(10)CPK上昇など、10項目のうちの6項目を満たしている。

発熱がなかったのは、筋固縮の持続時間が、まだ短かっただけと考えべきである。また、ハルシオン(トリアゾラム)の添付文書では、発熱

### カタトニアは統合失調症ではない：クレペリンの誤りおよび、カタトニアを医学病名分類上、独立した疾患と認識すべき必要性について

Fink M, Shorter E and Taylor MA.

要約：カタトニアは、1874年にKarl Kahlbaumが記載した運動系制御異常を伴う症候群である。彼は、この病態を一つの固有の疾患と認識していた。その後他の者は、種々の疾患でこの疾患を観察したが、Emil Kraepelinが、これを早発痴呆(統合失調症)の疾患概念の中核症状の一つにし、Eugen Bleulerがこの単一の疾患概念を支持した。20世紀において、カタトニアはずっと統合失調症の一つのタイプとみなされてきた。1970年代に、ある米国の医師は、カタトニアが中毒性の反応を示す躁病やうつ病患者、一般身体疾患や神経疾患患者にも認められると報告した。カタトニアは、統合失調症の患者にはたまに認められるだけであった。よく見ると、急性精神病反応を呈して入院する患者のうち10%余りに認められるに過ぎない。カタトニアの診断は容易であり、ロラゼパムの試験的使用により確認が可能で、治療も可能である。最悪の致死性カタトニアでも高用量のロラゼパムもしくは電気ケイレン療法に反応する(P117参照)。しかしこれらの療法は、統合失調症には受け入れられない治療法である。速やかに認識して(診断して)治療を行なうことで救命可能である。今やカタトニアを、精神科疾患の中で、わが家(本来の位置)に分類し直す時である。

は記載されていない。

DSM-IV-TR<sup>16)</sup>ではまた、カタトニア(緊張病)は一般的には統合失調症の一病型に分類されている。しかしながら、「一般身体疾患に伴うカタトニア」の項目もある。

一般身体疾患による緊張病性障害の基本的特徴は、「一般身体疾患の直接的な生理学的作用によると判断される緊張病が存在し(基準B: 註)、無動症、過剰な活動性、極端な拒絶症または無言症、奇異な自発運動、反響言語または反響動作などの症状のうちいずれかがある(基準A)。

そして、精神疾患(躁病エピソードなど)ではうまく説明されない(基準C)。さらに、その障害はせん妄の経過中のみ起こるものではない

(基準D)。

註: 一般身体疾患とは、精神疾患に対応するもので、物質による毒性、物質からの離脱症候群として身体症状が出現する場合も身体疾患と理解しうる。

#### カタトニアの病名分類の再考議論

カタトニアは種々の一般身体疾患や神経疾患に伴う運動系および行動の異常をきたす症候群であり、最初にこの病名を提唱したKahlbaumは独立した疾患と考えていたという<sup>17)</sup>。

クレペリンの分類以降、現在まで統合失調症の一つの病型に入れられているが、統合失調症とは独立した疾患概念として整理しなおすべきとの議論が最近、盛んに行なわれるよ

うになってきている<sup>17-19)</sup>。

Finkらによる最新の論文<sup>17)</sup>の標題と要約部分を翻訳し示しておく。

#### カタトニア - 悪性症候群と受容体

カタトニア - 悪性症候群は、錐体外路症状の重症型であり、パーキンソン病の近縁疾患である。パーキンソン症候群をはじめ薬剤性錐体外路症状を起こしうる薬剤は、すべてカタトニア - 悪性症候群を引き起こす。その治療には、抗パーキンソン剤とベンゾジアゼピン剤が用いられる。

そこで、文献検索により、カタトニア - 悪性症候群の発症にかかわっている受容体に関する知識を整理する。最もよく整理されていた文献<sup>20)</sup>を基本として、不十分と思える点を補強し、表4に示した。

表4: カタトニアと悪性症候群において作用していると考えられる神経化学システム

受容体	ドパミンD <sub>2</sub> 受容体における低活動性	アセチルコリン受容体(M4とN)における過活動性	GABA <sub>A</sub> 受容体におけるGABAの低活動性	5-HT <sub>1A</sub> 受容体におけるセロトニンの過活動性	NMDA受容体におけるグルタミン酸の低活動性
動物レベルの証拠	D <sub>2</sub> 阻害剤により動物モデルにカタレプシーを生じる。	・M4コリン受容体が神経遮断剤カタトニアに関係する <sup>22)</sup> 。 ・スコポラミンが、薬剤性カタトニアを軽減 <sup>23)</sup> 。	GABA <sub>A</sub> 作動剤muscimolやGABAなどGABA作動剤は、パーフェナジンで誘発したラットのカタトニアを軽減 <sup>21)</sup> 。	5-HT <sub>1A</sub> 作動剤で動物モデルにカタレプシーを生じうる。	PCPは若い猫にカタレプシー(waxy rigidity)を生じる <sup>27)</sup> 。
	プロモクリプテンなどドパミンD <sub>2</sub> 作動剤はカタトニアに対するGABA作動剤の軽減効果を増強(註1) <sup>21)</sup> 。	抗コリン剤は、神経遮断剤カタトニアに対するGABA作動剤の軽減効果を増強 <sup>21)</sup> 。	逆にmuscimolをはじめ、ジアゼパムなど種々のベンゾジアゼピン剤(GABA <sub>A</sub> 作動剤)はカタトニアを増強もしうる <sup>25)</sup> 。	逆にハロペリドールに誘発されたカタトニアを軽減したとの実験もある <sup>26)</sup> 。	ケタミンは、カタトニアの動物モデル作成に用いられる <sup>28)</sup> 。
臨床レベルの証拠	悪性症候群を神経遮断剤が誘発し、悪性症候群とカタトニアはオーバーラップしている。 カタトニアは悪性症候群の危険因子である。	抗コリン剤は、遅発性ジスキネジア以外のあらゆるタイプの錐体外路症状(カタトニア-悪性症候群を含む)に対して有効である(ただし、QT延長が認められる場合など、致死的不整脈の危険性のある場合を除くこと: 註1)。	GABA <sub>A</sub> 作動剤ロラゼパムがカタトニアに有効である。  GABA <sub>A</sub> 受容体の特異的作動剤であるゾルピデムが有効である。  GABA <sub>B</sub> 受容体作動剤であるバクロフェンではカタトニアが誘発されうる(註2)。	5-HT <sub>1A</sub> 受容体の高活動性がカタトニアに関係していた例が1例報告されている。	一方、NMDA阻害剤中ドパミン遊離作用の強いアママンタジンは抗パーキンソン剤として用いられる。  カタトニアは、PCP急性中毒の主要症状の一つ(脳症、精神病について多い)  文献的に、PCPはカタトニアを生じうる。  ケタミン誘発性の精神症状は、ベンゾジアゼピン剤でうまく治療できる。
		家族性緊張病型統合失調症(周期性カタトニア)には神経系アセチルコリン・ニコチン受容体に関係する <sup>24)</sup> 。	カタトニアに対してロラゼパムで治療できた後に、フルマゼニル(GABA拮抗剤)がカタトニアを生じる。		NMDA受容体拮抗剤であるCerestatは高用量でまれにであるが、カタトニアを生じうる。

註1: 発熱などを見ない初期のカタトニアはともかくとして、悪性症候群が生じるほど神経遮断剤などの過剰状態では、QT延長からTorsades de pointesなど致死的不整脈の危険のあるため、ドパミン作動剤や抗コリン剤は危険。ベンゾジアゼピン剤が安全である。

註2: GABA<sub>B</sub>受容体作動剤バクロフェンでは、カタトニアの誘発だけでなく中断による誘発も報告されている。

文献20の表を基本に筆者が加筆した。グレー部分は筆者の加筆による(参考文献つき)。

抗パーキンソン剤として、ドパミン系薬剤と抗コリン系薬剤が使われるので、ドパミンやアセチルコリンとそれらの受容体が深く関わっていることは十分伺える。

**ドパミン D<sub>2</sub> 受容体**については、カタレプシーを生じる用量をドパミン D<sub>2</sub> 阻害作用の強さの指標としているほどであり、ドパミン D<sub>2</sub> 作動剤が GABA 作動剤のカタレプシー軽減効果を増強する<sup>21)</sup>ことから明瞭である。

**アセチルコリン受容体**の役割について、Caroll の原表<sup>20)</sup>には記載がないが、抗パーキンソン剤としての抗コリン剤の作用、薬剤性錐体外路症状に対する効果から、アセチルコリン過剰がカタトニア発現に関与していることは動かし難い。

動物実験では、ムスカリン M<sub>4</sub> コリン受容体が神経遮断剤カタトニアに関係していること<sup>22)</sup>、スコポラミンが薬剤性カタトニアを軽減すること<sup>23)</sup>も報告されており、家族性緊張病型統合失調症(周期性カタトニア)には神経系のアセチルコリン・ニコチン(N)受容体が関係している<sup>24)</sup>とされている。

以上のように、カタトニア-悪性症候群の発症には、アセチルコリンのムスカリン M<sub>4</sub> 受容体、ニコチン受容体が関係していると考えられる。

**GABA 受容体**に関しては、神経遮断剤性のカタトニアや悪性症候群の治療にベンゾジアゼピン系の薬剤が有効であり、ベンゾジアゼピン剤の離脱症状としてカタトニアや悪性症候群が起き、その補充で軽快する。これらの点から、カタトニアの発症に、ベンゾジアゼピン受容体(GABA<sub>A</sub>受容体)が大いに関係していることも容易に推察される。

動物実験でも、GABA<sub>A</sub> 作動剤の muscimol や GABA など GABA 作動

剤は、パーフェナジンで誘発したラットのカタトニアを軽減した<sup>25)</sup>。逆に、muscimol をはじめ、ジアゼパムなど種々のベンゾジアゼピン剤(GABA<sub>A</sub> 作動剤)はカタトニアを増強しうる<sup>26)</sup>。しかしながら、これらの現象は、PubMed を検索する限り人では報告されていない。

**セロトニン (5-HT)<sub>1A</sub> 受容体**もカタトニアに関係しているようであるが、動物ではカタトニアの誘発<sup>20)</sup>だけでなく、ハロペリドールで誘発されるカタトニアを軽減する<sup>23)</sup>ため、2面性がある。

**NMDA 阻害剤**に関しては、フェンシクリジン(PCP)<sup>24)</sup>やケタミン<sup>25)</sup>など NMDA 阻害剤がカタトニアを生じることが動物実験で証明されており明瞭である。ケタミンは、カタトニアの動物モデル作成に用いられるほどである<sup>25)</sup>。臨床的には、カタトニアはフェンシクリジン急性中毒の主要症状の一つであり、脳症、中毒性精神病について多い<sup>26)</sup>。抗パーキンソン剤のうち NMDA 阻害剤であるアマンタジンの使用をカタトニア-悪性症候群に推奨している文献もあるが、そもそも同系統の NMDA 阻害剤であるフェンシクリジン(PCP)やケタミンのカタトニア誘発性を考慮すると、悪化させる危険性もあり、使用を推奨することはできない。

さらに、**表4**には示していないが、ヒスタミン受容体やオピオイド受容体も関係しているようである。

それらがどう関わって症状がでるのかについては、一応の説明がなされているが、極めて複雑で、矛盾することもあり、全体像の解明はまだ不十分のように思われる。

しかし、臨床的に重要なことは、神経遮断剤や制吐剤の使用後や、短時間作用型睡眠剤の離脱症状とし

てカタトニア-悪性症候群が明瞭に現れるということと、抗コリン剤や、ベンゾジアゼピン剤がカタトニア-悪性症候群の治療に有効だという点である。

### 離脱症状の予防にも治療にも適切な処置はジアゼパム

神経遮断剤やメトクロプラミドなどにより誘発された薬剤性カタトニア-悪性症候群は、軽症の場合は、抗コリン剤系の抗パーキンソン剤で治療可能である。

発熱などを見ない初期のカタトニアはともかくとして、悪性症候群が重症化した状態は、神経遮断剤などの過剰状態である。またすでにパーキンソン症状防止のためにかなりの量の抗コリン剤が使用されている例が多い。そのため QT 延長から Torsades de pointes など致死的不整脈の危険がある<sup>1)</sup>。

抗コリン剤系の抗パーキンソン剤自体、催不整脈作用がありうるため(たとえばプロメタジンはフェノチアジン剤である)、致死的不整脈の危険性がさらに高まる。また、ドパミン作動剤(とくにカベルゴリンやベルゴリド)は心毒性があるため危険である。

カタトニアにしても悪性症候群にしても、その原因の主体は中枢性の筋固縮であるため、初期の段階でもジアゼパム静注などベンゾジアゼピン剤を呼吸状態に注意しながら使用するのが最も安全で有効であると考えられる(ジアゼパムの筋注は吸収が悪く硬結を生じうるので不適切)。

エビデンスのレベルは、ランダム化比較試験に基づくものでもなく、症例報告や動物実験での成績に基づく理論的な面が否定できない。しかし、ベストエビデンスを求めると、このように考察できよう。

特に、ベンゾジアゼピン剤による禁断症状(離脱症状)としてのカタトニア-悪性症候群の治療はランダム

化比較試験を待つことなく、ベンゾジアゼピン剤である(経口できなければ注射剤とする)。

### ダントロレンの効果は不明

なお、ダントロレンが悪性症候群の治療にしばしば用いられ、電気痙攣療法(ECT)が致死的カタトニアの治療に有効との報告をしばしばみる。

ダントロレンは、末梢性の筋弛緩剤であるため、中枢性の筋固縮による悪性症候群にも、一時的に効果はあるが、ダントロレンのみではコントロールしがたい例が少ない。Reulbachら<sup>30)</sup>は、多数の神経遮断剤悪性症候群の症例報告を検討し、ダントロレンの単独使用では臨床的回復が遅く、死亡率が高い傾向が認められたので、神経遮断剤悪性症候群の治療方法としては、不適切であると結論している。

理論的に見て、特にベンゾジアゼピン剤離脱性カタトニア-悪性症候群の治療には不適切であり使用すべきでない。

### 電気痙攣療法(ECT)の効果も不明

電気痙攣療法(ECT)をする際には、電気による筋収縮を防止するために、全身麻酔のう脱分極性筋弛緩剤(塩化スキサメトニウム)を用いる。仮に有効であるとして、電気刺激が有効なのか、脱分極性筋弛緩剤(と全身麻酔)が有効であったのかは判明していないと言わざるを得ない。脱分極性筋弛緩剤を全身麻酔下で両群に用い、電気刺激を与えた場合と与えない場合で比較したランダム化比較試験は1件も実施されていないからである。どちらかといえば、筋弛緩の効果がでているだけの可能性が強いように思われる。

### カタトニア-悪性症候群の防止には

1) まず、睡眠剤に頼らない睡眠の重要性についての知識の普及が重要である。

2) 仮に睡眠剤を使用する場合でも、常用量をきちんと守り、常用量上限の2倍、とか4倍には決してならないようにする。この状態は危険であり、減量を要することについて患者に十分な説明が必要である。

3) 万が一そうした高用量となっている人の場合、減量を指導するとともに、1晩でも完全に抜くことのないように指導が必要である。

4) 健診などの説明でも、前日寝る前の薬剤の服用は可能である点をわかりやすく説明が必要である。

### まとめ

短時間作用型の睡眠剤を常用量上限の4倍量を常用して1晩抜いただけで翌日に禁断症状(離脱症状)としてカタトニア-悪性症候群を生じたと考えられる例を報告した。

ベンゾジアゼピン剤などの禁断症状(離脱症状)としてカタトニアや悪性症候群が生じうることに注意し、禁断症状(離脱症状)の防止が必要である。

症状出現時には直ちに中止した薬剤を再開する(経口できる場合)か、もしくは代替薬剤(ジアゼパムなど)を呼吸停止に注意しながら静注する。

### 参考文献

- 1) オーストラリア治療ガイドライン委員会著、医薬品・治療研究会他編訳、向精神薬治療ガイドライン(原著4版改訂増補版)、NPO法人医薬ビジランスセンター、2004年
- 2) 原田雅子ほか、神経内科、46(6):640-642、1999
- 3) Hauser P, Devinsky O. et al. Arch Neurol. 1989 Jun;46(6):696-9.
- 4) Rosebush PI, Mazurek MF. J Clin Psychopharmacol. 1996 Aug;16(4):315-9.
- 5) Glover SG, Escalona R. et al. Psychosomatics. 1997 Mar-Apr;38(2):148-50.
- 6) Carroll BT. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1997 Spring;9(2):303-4.
- 7) Kanemoto K, Miyamoto T, Abe R. Seizure. 1999 Sep;8(6):364-6.
- 8) Bobolakis I. J Clin Psychopharmacol.

2000 Apr;20(2):281-3.

- 9) Deuschle M, Lederbogen F. Pharmacopsychiatry. 2001 Jan;34(1):41-2.
- 10) Brown M, Freeman S. Psychosomatics. 2009 May-Jun;50(3):289-92.
- 11) Reeves RK. et al. Arch Phys Med Rehabil. 1998 Mar;79(3):353-6.
- 12) Coffey RJ, Edgar TS et al. Arch Phys Med Rehabil. 2002 Jun;83(6):735-41.
- 13) Kao LW, Amin Y, Kirk MA, Turner MS. J Emerg Med. 2003 May;24(4):423-7.
- 14) Woodbury MM, Woodbury MA. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1992 Nov;31(6):1161-4.
- 15) Hynes AF, Vickar EL. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996 Jul;35(7):959-62.
- 16) American Psychiatric Association, DSM-IV-TR, 2000
- 17) Fink M, Shorter E, Taylor MA. Schizophr Bull. 2010 Mar;36(2):314-20. Epub 2009 Jul 8.
- 18) Heckers S, Tandon R, Bustillo J. Schizophr Bull. 2010 Mar;36(2):205-7. Epub 2009 Nov 23.
- 19) Rosebush PI, Mazurek MF. Schizophr Bull. 2010 Mar;36(2):239-42. Epub 2009 Dec 7.
- 20) Carroll BT. CNS Spectr. 2000 Jul;5(7):26-33.
- 21) Shukla VK, Garg SK et al. SK. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1985 Dec;278(2):236-48.
- 22) Dagaev SG, Kosmachev AB et al. Bull Exp Biol Med. 2004 Feb;137(2):152-4.
- 23) Turski L, Havemann U et al. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1984 Aug;327(1):14-7.
- 24) Meyer J, Ortega G et al. Mol Psychiatry. 2002;7(2):220-3.
- 25) Matsui Y, Kamioka T. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1978 Dec;305(3):219-25.
- 26) Prinssen EP, Colpaert FC, Koek W. Eur J Pharmacol. 2002 Oct 25;453(2-3):217-21.
- 27) Levine MS, Howard-Butcher S. Pharmacol Biochem Behav. 1986 Aug;25(2):359-63.
- 28) Winters WD, Petit JP, Lakin ML, Miller CH. J Pharmacol Exp Ther. 1984 Jul;230(1):69-74.
- 29) McCarron MM, Schulze BW, Thompson GA, Conder MC, Goetz WA. Ann Emerg Med. 1981 Jun;10(6):290-7.
- 30) Reulbach U, Dütsch C et al. Crit Care. 2007;11(1):R4(1-6).