

[Case Report]

A case of schizophrenia with a rare course after severe akathisia while using long-acting injectable antipsychotics: Paliperidone palmitate

Masayuki Yao*

* Department of Psychiatry, Aino Hospital

Abstract

A 50-year-old female patient, diagnosed with schizophrenia, was firstly admitted for the treatment of psychiatric symptoms including hallucinations, delusions, and agitation. Since she frequently denied and refused oral treatments, a long-acting injectable antipsychotic drug was started after no significant adverse side-effects of similar oral treatment had been confirmed. While taking the series of injections, the symptoms of akathisia appeared and gradually became worse. The akathisia did not resolve even after all antipsychotic drugs were discontinued and the patient began to present with complaints of suicidal ideation. The results of the interviews revealed that the patient had been drinking her own urine for a long period of time. The increased and persisted blood drug concentration due to reabsorption of drugs from drinking urine seemed to trigger akathisia. While the patient had been hospitalized for the treatments of schizophrenia and akathisia, herpes simplex encephalitis occurred and she was soon transferred to another general hospital. Although herpes simplex encephalitis became less severe, anti-NMDA receptor encephalitis occurred. After the rehabilitation ended, the patient was readmitted to our hospital. The patient still suffered from severe sequelae of encephalitis and oral tendency, a major symptom of Klüver-Bucy syndrome. This case showed the need to pay attention to strange behaviors such as drinking urine in psychiatric treatment.

Key Words: akathisia, herpes encephalitis, anti-NMDA receptor encephalitis, drinking urine, Klüver-Bucy syndrome

持効性注射薬: paliperidone palmitate 使用中に 重症アカシジアを併発したのち稀有不経過を辿った 統合失調症の一例

八 尾 正 之*

【要 旨】

幻覚妄想を呈して入院加療となった50歳（初回入院時）女性の統合失調症患者である。怠薬、拒薬傾向が強かったために、事前に内服薬にて目立った副作用等がないことを確認して持効性注射薬による抗精神病薬投与となった。しかしその後アカシジアが出現し、徐々に増悪傾向となった。抗精神病薬を中止後もアカシジアは改善せず、希死念慮まで出現する事態となった。問診などの結果、長期間飲尿を継続していたことが判明し、尿中に排泄された薬剤が再吸収されて想定を超える薬物血中濃度になり、その結果としてアカシジアを生じたものと推測された。アカシジアによる疲労も強く入院加療となったが、入院中に単純ヘルペス脳炎を発症して他院へ転院となった。単純ヘルペス脳炎軽快後に抗NMDA受容体脳炎を生じたが、リハビリを終えて再度当院へ入院となった。脳炎の後遺症は重く、現在も口唇傾向などのKlüver-Bucy症候群の部分症状が残存している。精神科治療においては飲尿などの特殊な行動に留意する必要性を感じた症例であった。

キーワード：アカシジア、ヘルペス脳炎、抗NMDA受容体脳炎、飲尿、Klüver-Bucy症候群

I. は じ め に

現在、統合失調症の治療は薬物療法が第一選択となっている。しかし統合失調症では病識を形成することが難しく、患者自身が服薬の必要性を十分に理解することは困難であり、服薬アドヒアランスの強化が治療の最重要課題と考えられている。統合失調症の患者の最大25%が退院後わずか10日間のうちに部分的または完全なノンアドヒアランスを認めるようになり、その割合は1年後には約50%、2年後には約75%に達するという¹⁾。そのため統合失調症患者のアドヒア

ランス不良を改善する手段として、抗精神病薬の持効性注射薬（デポ剤）が選択されることがある。持効性注射薬を用いた場合、副作用も長期化・重症化するリスクがあるため、事前に内服薬を用いて忍容性・安全性を確認すること、有効な投与量を推定することが必要となってくる。最近では様々な持効性注射薬が販売されており、以前と比較して、神経遮断性悪性症候群やアカシジアなどを生じることは少なくなっている。今回はアカシジアに注目するが、アカシジアはどの抗精神病薬にでも生じる可能性のある副作用であり、落ち着きのない感覚を特徴とする不安、不快感をとま

* 藍野病院

う状態であり、重症になると患者は静座不能となるなどするものである^{2,3)}。

今回、我々は内服薬で薬剤の安全性を確認し、許容量を慎重に設定し、そのうえで持効性注射薬を導入したにもかかわらず重症のアカシジアを呈し、その後に単純ヘルペス脳炎を合併するなど稀有な経過を辿った症例を経験したので、ここに報告する。尚、個人情報保護のために論旨を損なわない範囲で内容に若干の改変を加えている。また日本精神神経学会書式の症例報告用同意書を用いて、本人及び保護者より書面での同意を取得した。また、本報告に関して、筆者らに開示すべき COI 関係にある企業は存在しない。

症例) 50 歳 (初回入院時) 女性

主訴) 「自分は創造主だ。私の指示に従え」等の誇大、妄想発言など

既往歴) 特記事項なく、食物及び薬剤アレルギーなし。薬物及び喫煙歴) 違法薬物の使用歴なし。喫煙歴なし。家族歴) 2 人同胞の次女として出生。元々両親、一歳年上の姉と同居。姉は、肺癌のために X 年に死去している。両親、姉ともに精神科入院歴のあるものはいない。

生活歴) 出生時に異常は無かった。小学校、中学校時代の適応などに問題はなく、まじめな性格で高校を卒業後は家業の石材店の事務手伝いをしていて、それ以外に近隣の会社でパソコン入力などの事務手伝いをしたこともあったというが、いずれも長続きはしなかった。25 歳頃から人間関係が不安定となり、徐々に友人達とも疎遠となり、自宅で自己啓発本を読み漁るようになった。また奇妙な内容のセミナー等にも頻りに参加していた。姉とともにヨガ、瞑想、民間療法を含む健康法などに傾倒した時期もあり、本人は長期間それらを実践していた。そのようなことから家族からも一風変わった性格だと思われていたが、家族全体で風変わりなところがあり、大きなトラブルには発展せず生活していた。しかし徐々に本人の生活は自閉がちとなり、自宅で漫画や自己啓発本を読むなど長年自宅で無為に過ごしていたという。

現病歴) X-2 年 10 月頃 (本人 49 歳) に突然、姉の末期肺癌が判明し、その頃から精神状態が不安定となり「姉の声が聞こえる。」「姉のからだひとつになっている。」など幻聴や作為体験を訴えるようになった。X-1 年 1 月に姉が亡くなると、一層症状が悪化したために近医精神科クリニックに通院するようになった。

通院は規則的にしていたようだが、薬は拒薬傾向で殆ど内服できていなかった。X 年 2 月 14 日夜 (本人 50 歳) には「自分は創造主だ。」「私の指示に従わない奴はぶっ殺す。」といった内容を夜間に大声で叫び続け、不穏状態を呈した。翌日 (2 月 15 日) になっても暴言や興奮が持続しており、母親が救急要請をしたために当院へ救急搬送となった。診察時は比較的落ち着いていたものの、「姉の体は私の体。」「姉の精神世界が入り込んでくる。」などの発言を認め、幻覚妄想状態のために同日当院へ医療保護入院 (第 1 回入院) となった。

X 年 2 月 15 日、aripiprazole 6 mg から治療を開始し、その後 12 mg にて易興奮性などは改善した。

X 年 2 月 26 日、以前の拒薬傾向などを考慮して aripiprazole LAI (400) 導入となり、家族の早期退院の希望もあって X 年 3 月 18 日に当院退院となった。

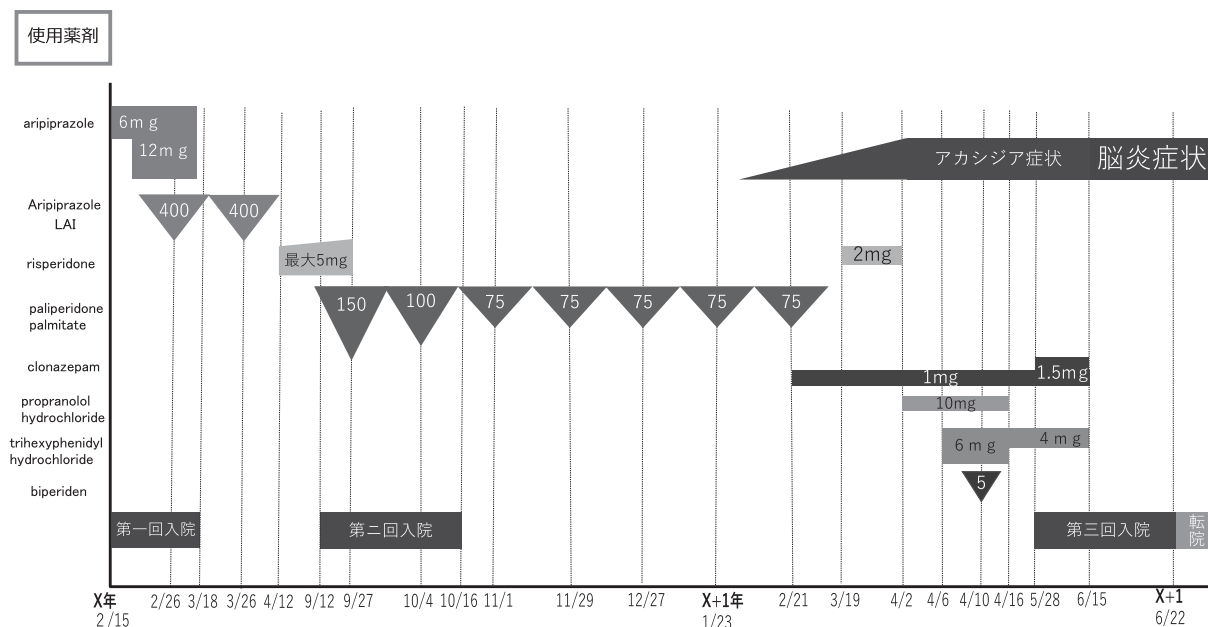
X 年 3 月 26 日の第一回目の外来時にも aripiprazole LAI (400) を使用した。しかし 4 月に入ると交番へ行って意味不明な被害内容を訴え保護されるなど、徐々に興奮傾向となった。

X 年 4 月、主剤を risperidone に変更し、risperidone 5 mg まで漸増した。しかし実際には母親も薬物療法への理解に乏しく、調子が良い日には減薬させるなど自己調節を行っており、徐々に怠業、拒薬傾向となった。X 年 9 月 12 日には隣家に対して大声で罵声を浴びせたり、テレビに向かって怒鳴ったりするようになったために当院第 2 回入院となった。入院中に paliperidone palmitate (商品名: Xeplion) を導入し、興奮性等改善したために X 年 10 月 16 日に退院となった。その後の paliperidone palmitate の使用履歴は治療経過概略図を参照。

X+1 年 2 月 21 日 の診察時に足裏、ふくらはぎのムズムズ感の訴え、軽度の静座不能症状が出現した。ひとまず paliperidone palmitate は継続としつつも、アカシジアを疑い、clonazepam 1 mg を開始した。

X+1 年 3 月 19 日 足に熱がこもるような症状が持続すると訴え、ムズムズ感も継続していた。また抑うつ気分が出現し、「死にたい」などと希死念慮がみられた。以前に内服していた risperidone では、アカシジア症状は出現しなかったことから、paliperidone palmitate の使用を中止して risperidone 2 mg の内服処方へ切り替え、clonazepam は継続とした。

X+1 年 4 月 2 日 診察中も歩き回るなど落ち着かず、両肩の痛み (アカシジアやジストニアなどによる筋緊張異常によるものと思われた) も訴えるように



治療経過概略図

なったため、risperidoneの内服を含む、すべての抗精神病薬を中止した。またアカシジア症状に対しpropranolol hydrochloride 10mgを開始した。

X+1年 4月6日 アカシジア症状は改善せず、本人も疲弊し、抑うつ傾向が持続していた。paliperidone palmitateの製薬会社（ヤンセンファーマ）に問い合わせたところ、日本人でのpaliperidone palmitate単回投与時の半減期は約50日であり、症状改善までに時間がかかりそうであるとのことであった⁴⁾。そのためその旨を母親に伝えた。さらにtrihexyphenidyl hydrochloride 6mgの処方を開始した。

X+1年 4月10日 アカシジア症状が良くならないとのことで急遽受診、本人とも相談しbiperiden 5mg筋注を施行した。少し座ってられるようになったが、状態はあまり変化しなかった。4月11日には体が右に傾く症状（ジストニアと推測される）が出現したが、翌日には治まったとのことであった。

X+1年 4月16日 これまでアカシジア症状に対し、抗パーキンソン薬、βブロッカー、ベンゾジアゼピン系薬剤などを使用してきたが、いずれも著効しなかった。ジストニア様症状の出現もあり、trihexyphenidyl hydrochlorideを減量とし、propranolol hydrochlorideは中止とした。

X+1年 5月27日 アカシジアの原因を主治医なりに考え、過去のカルテを読み返してみたところ、「過

去に飲尿療法していた」という記述を発見した。しかし、飲尿療法とは言え、自身の尿をすべて飲む訳はないだろう…と考えたが、同日、診察時に飲尿に関して本人へ質問してみることにした。すると「前回退院してから、殆ど全部の尿を飲んでいました。入院中は飲んでなかった。」との返答を得た。つまり約7か月間飲尿していたことが判明した。製薬会社（ヤンセンファーマ）にpaliperidone palmitateの薬物動態を問い合わせたところ、「尿中に排泄されたpaliperidoneを飲尿した場合、再吸収される可能性がある」との返答であった。資料によると健康成人に¹⁴C-paliperidone 1mg経口服液剤を単回投与したとき、投与後7日までに投与放射能の約80%が尿中に、約11%が糞便中に排泄された。また、尿中に排泄された未変化体は投与量の約59%であるという⁵⁾。

患者はひどく疲弊した状態であったことと、その原因がほぼ判明したことから、翌日入院予定とした。

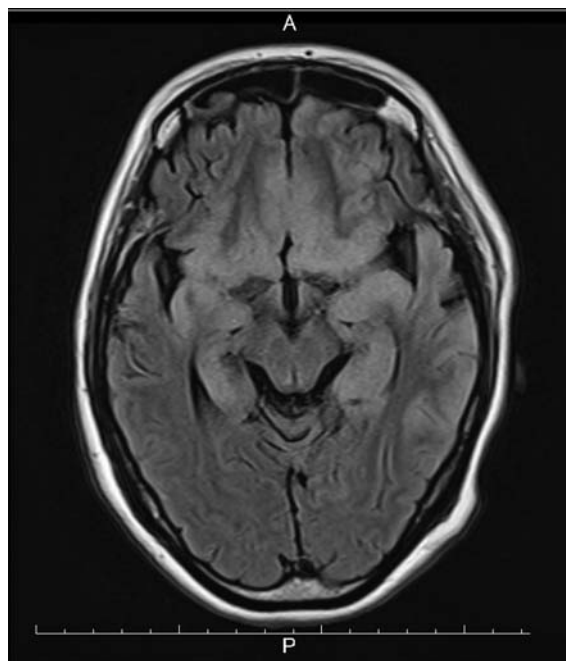
X+1年 5月28日 当院へ任意入院（当院第3回入院）となった。入院後も落ち着きなく、病棟内をグルグルと歩き回るなど、アカシジア症状は継続していた。精神症状としては奇妙な発言を認めるものの、興奮性、易怒性などは認めなかった。歩きすぎたためかCK470とやや高値であった。水分摂取を励行し、clonazepamは1.5mgと増量し、trihexyphenidyl hydrochlorideは4mgのまま継続し、経過を観察し

た。

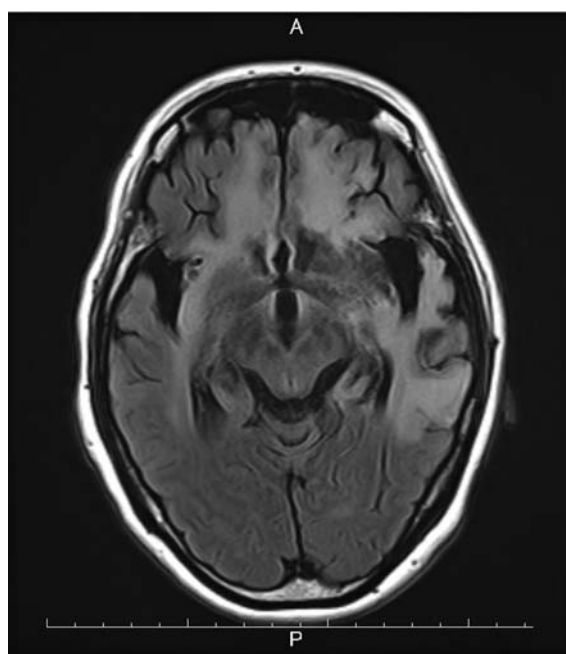
X+1年6月15日，38.1℃の発熱を認めたが，白血球 6800/ μ l，CRP0.01 mg/dl と採血上に目立った炎症所見は認めなかった。しかし6月16日には大便失禁，ふらつきが出現。6月17日には体温 38.7℃，CTにて右肺に軽度の肺炎像を認めた。しかし採血では白血球 5600/ μ l，CRP0.02 mg/dl と，前日と同様に炎症所見は認めなかった。COVID-19 PCRは陰性で，sulbactam sodium/ampicillin sodium (SBT/ABPC) を点滴で開始した（抗生剤として，その後 cefozopran hydrochloride (CZOP)，髄液移行が良好な ceftriaxone sodium hydrate (CTRX) などを使用した，詳細は割愛する）。しかしその後も発熱は持続し，6月19日頃から疎通不良となり，ぐったりするようになった。6月20日にはJCS III 200の意識レベルとなり，内科医が脳炎，髄膜炎などの鑑別のために髄液採取を行った。同時にヘルペス脳炎の可能性を考慮して aciclovir (ACV) 投与が開始された。6月22日，髄液検査の結果は未返却であったが，意識障害が持続していたため，髄膜炎，脳炎疑いとして近医総合病院へ救急搬送とした。その直後に当院へ返却された髄液検査の結果は以下の通りである。

蛋白定量 65 mg/dl
 糖定量 85 mg/dl
 細胞数 28/ μ l 単核球 10% 多形核球 90%
 核酸定量 単純疱疹ウイルス 1×10^4 コピー/ml
 水痘帯状疱疹ウイルス 2×10^2 未満コピー/ml

至急，転院先の近医総合病院に検査結果を連絡した。当院での髄液検査，転院先でのMRI所見（X+1年6月23日MRI FLAIR画像，画像1。MRI所見では，両側側頭葉から帯状回～前頭葉底部にまで病変が広がっていた。）などから単純ヘルペス脳炎と診断され，aciclovirなどが継続された。その約一か月後には状態安定し，リハビリ病棟に転棟している。しかし再度，高体温が持続する状態となり，髄液検査施行したところ抗NMDA受容体抗体が検出された。そのため8月26日からステロイドパルス療法が開始された（X+1年8月25日MRI FLAIR画像，画像2）。その後の画像検査にて右卵巣の腫大を認めたために，右卵巣摘出術を施行している。しかし病理学的には奇形種ではなく内膜症性嚢腫であったために，単純ヘルペス脳炎後の自己免疫性脳炎と考えられた。（抗NMDA受容体脳炎の腫瘍合併率は38%とされるが，単純ヘルペス脳炎後の抗NMDA受容体脳炎では卵巣奇形種とは関連が少ないものとされている⁶⁾。抗NMDA受容体



画像1



画像2

脳炎では，女性の46%に腫瘍を認め，腫瘍の94%は卵巣奇形種であり，卵巣以外は2%と非常にまれである。一方，男性では6%に腫瘍が確認されるといわれる⁷⁾。

2回の脳炎後は寝たきり状態が続いていたが，X+1年10月に入り，身体的には急激に回復を遂げ，自力歩行も可能となった。しかし「私は鳥です。殺し



画像3

ますよ。」と言って他患者のベッドに入ってしまうなどの迷惑行為も出現するようになった。そのためX+1年11月25日に当院へ再入院（当院第4回入院）となった。当院CT画像では脳室拡大や前頭葉及び側頭葉の萎縮が徐々に著明となってきている。（X+3年6月22日CT画像、画像3.）そのため、現在も残存している記憶障害などは以下のようなものがある。質問に対する返答は即答するものの、やや的外れであり、時に作話に近い状態となる。家族の顔や名前などは正確に記憶しているものの、2~3日前の面会の記憶は全くない状態である。数年前から主治医である私のことは記憶しておらず、多少の逆行性健忘を認める。計算能力は良好に保持されており、暗算で計算可能である。（記憶障害に関しては、即時記憶は殆ど障害されず、自伝的記憶も保持されているものの、前向性の記憶が障害されるという、いわゆる側頭葉健忘と考えられる⁸⁾。）また記憶障害以外の症状としては異食行為を認め、手に取るものをなんでも口に入れてしまう状態である。そのため両側側頭葉を含む障害による Klüver-Bucy 症候群の部分症状と考えている。

II. 考 察

持効性注射剤を導入するにあたり、内服薬で薬剤の忍容性を確認し、慎重に投与量の設定を行ったが、腎

排泄型薬剤のクリアランスが飲尿によって阻害され、薬物血中濃度が異常高値となって重症のアカシジアを発症したと考えられる症例である。アカシジア発症まで計7回のデポ剤注射を行っており、主治医としてはその安全性にはほぼ確信を抱いてしまっていた。そのためアカシジア発症時に速やかに抗精神病薬をすべて中止するという判断ができず、対応が遅れてしまった印象である。またアカシジアに対しては、βブロッカー^{9,10)}、ベンゾジアゼピン系¹¹⁾、中枢性抗コリン薬¹²⁾などを用いたが、いずれも奏功せず、疲労のために希死念慮まで出現する事態となった。原因が飲尿であると判明したのちに入院加療となり、水分摂取を励行するなどしていたが、結果として単純ヘルペス脳炎を発症することとなった。アカシジアや抗精神病薬の過量投与が単純ヘルペス脳炎発症に関連するとの文献は見当たらなかったものの、重症アカシジアにとまなう疲労が免疫システムになんらかの影響を与えた可能性は否定できない。また単純ヘルペス脳炎後の抗NMDA 受容体抗体脳炎の発症に関しては、27%が発症するとされており、発症までの中央値は32日であったという¹³⁾。そのためこの経過に関しては典型的な経過と言える可能性が高い。また当該患者では性欲亢進などの症状は認めていないが、単純ヘルペス脳炎後に Klüver-Bucy 症候群を呈した症例は本邦でも古くから報告されている¹⁴⁾。単純ヘルペス脳炎後の患者では口唇傾向、情動変化が顕著であり性欲亢進はないか、あっても軽度のことが多いとされている。

III. ま と め

体外に排泄されるべき薬剤が飲尿により再吸収され、重症のアカシジアを生じた統合失調症の報告を行った。飲尿などの特殊な状況下では、想定していない薬物動態が生じてしまうリスクがあり、精神疾患患者の治療においては常に頭の片隅に入れておかないといけない可能性がある。今回はその後単純ヘルペス脳炎を発症するなどの稀有な経過を辿ったが、単純ヘルペス脳炎とアカシジア等の関連は不明なままであった。民間療法的な健康法を実践する精神科患者を治療する際の留意点として、今回の私の経験がお役に立てれば幸いである。

引用文献

- 1) Leucht S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonad-

- herence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl 5): 3-8.
- 2) Braude WM, Barnes TRE, Gore SM. Clinical characteristics of akathisia: a systematic investigation of acute psychiatric inpatient admissions. *Br J Psychiatry* 1983; 143: 139-50.
 - 3) Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 672-6.
 - 4) 医薬品インタビューフォーム ゼプリオン[®] 水懸筋注 25～150 mg シリンジ (2022 年 3 月 第 11 版) pp. 14-15.
 - 5) 医薬品インタビューフォーム ゼプリオン[®] 水懸筋注 25～150 mg シリンジ (2022 年 3 月 第 11 版) p. 26.
 - 6) 石川晴美. 単純ヘルペス脳炎における抗 NMDA 受容体抗体の検出. *神経治療* 2019 ; 36 : 265-267.
 - 7) 飯塚高浩, 井島大輔, 金子淳太郎, 西山和利. 抗 NMDA 受容体脳炎における臨床スペクトラムと治療戦略: 現状と問題点. *臨床神経* 2014 ; 54 : 1098-1102.
 - 8) 加藤元一郎. 記憶とその病態. *高次脳機能研究* 2008 ; 28(2) : 206-213.
 - 9) Adler L, Angrist B, Peselow E, Corwin J, Maslansky R, Rotrosen J. A controlled assessment of propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 42-45.
 - 10) Fischel T, Hermesh H, Aizenberg D, Zemishlany Z, Munitz H, Benjamini Y, Weizman A. Cyproheptadine versus propranolol for the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 612-615.
 - 11) Fleischhacker WW, Roth SD, Kane JM. The pharmacologic treatment of neuroleptic-induced akathisia. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 12-21.
 - 12) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル アカシジア. 平成 22 年 3 月. pp. 22-23. [2022-08-12]. URL: <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j09.pdf>
 - 13) Armangue T, Spatola M, Vlague A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martínez-Heras E, Llufríu S, Muchart J, Erro ME, Abaira L, Moris G, Monros-Giménez L, Corral-Corral Í, Montejo C, Toledo M, Bataller L, Secondi G, Ariño H, Martínez-Hernández E, Juan M, Marcos MA, Alsina L, Saiz A, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J; Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2018; 17: 760-72.
 - 14) 岡田靖, 山口武典, 田代幹雄, 峰松一夫, 緒方絢. Klüver-Bucy 症候群を呈した単純ヘルペス脳炎——症例報告および文献的検討——. *日内会誌* 1987 ; 76 : 1294-1299.