

Title	悪性症候群促進因子の解析
Author(s)	谷口, 典男
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41054">https://hdl.handle.net/11094/41054</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	谷 口 典 男
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 2 9 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 5 月 7 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	悪 性 症 候 群 促 進 因 子 の 解 析
論 文 審 査 委 員	(主 査) 教 授 武 田 雅 俊 (副 査) 教 授 福 田 淳 教 授 杉 田 義 郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目 的】

抗精神病薬による治療中に高熱、筋強剛、意識変容、自律神経系の破綻を来し、重篤な場合には死にいたる副作用として悪性症候群 (NMS) がある。1960年に Delay らにより初めて記述されてから現在まで多くの報告がなされているが、その病態や促進因子については、未だに十分な解明がなされていない。本研究では、NMS の臨床例の解析と病態モデル動物を使用した動物実験により、NMS の促進因子ならびに発症機序について検討することを目的とした。

### 【方 法】

臨床例は、Adityanjee による NMS の診断基準である①意識変容②筋強剛③原因不明の高熱④自律神経症状を満たす自験例13例を対象とした。年齢、性、発症年月日、意識レベル、最高体温、最高 creatine phosphokinase (CPK) 値、既往精神疾患、NMS 発症時の精神状態、既往身体疾患、投与薬剤、NMS 経過中の合併症の有無について検討し、NMS を惹起する促進因子を抽出した。

動物実験は、体重2.5 Kg-4.5 Kg の雄 NZW ラビットを用い、高体温、筋強剛、血清 CPK 値の上昇という3つのパラメーターを満足するモデル動物を作成した。抗精神病薬として、ハロペリドール (HPD) を、発熱物質としてリポポリサッカライドを、筋強剛の誘発のためにフィズスチグミン、EDTA を、発汗抑制のためにアトロピンを、併用薬剤としては炭酸リチウムを用いた。また疲弊状態再現のためにサイロキシナトリウム、レセルピンを用い、脱水負荷として、24時間の絶食脱水状態にした。環境負荷として、常温 (24°C) と高温暴露 (35°C) に分けて検討し、高温暴露のためにインキュベーターを用いた。実験動物についてデジタル温度計 (BAT-12) による直腸温と血清 CPK 値を経時的に測定すると共に、筋強剛の程度を観察評価した。

### 【成 績】

臨床例から NMS の促進因子である (i) 熱ストレス、(ii) 抗コリン作動薬の併用、(iii) 炭酸リチウムの併用、(iv) 脱水状態を抽出した。(i) については、NMS 症例13例中7例が、6月から9月初旬にかけての夏季での発症であった。(ii) については、抗パーキンソン剤トリヘキシフェニジル、ビペリジンが各々2例に、抗精神病薬チオリダジンが

2例に、抗うつ剤マプロチリンが1例に使用されていた。(iii)については、2例に使用されていた。(iv)については、全例にNMS発症前に、興奮、緊張病様状態、既往身体疾患などのために十分な食事をとれていなかった。

臨床例から抽出した促進因子を負荷することにより病態モデル動物の開発を試みた。高体温、筋強剛、高CPK値を満たすモデルとしては、高温暴露、HPDとアトロピンの併用が優れていた。高温暴露、HPDとアトロピンの併用モデルに24時間の絶食脱水を負荷すると体温、CPK値とも上昇し、増悪傾向を示した。またダントロレン投与により体温上昇、筋強剛、血清CPK値とも有意に抑制され、改善傾向を認めた。HPDに炭酸リチウムを併用することによりCPK値の上昇傾向を認めたが、EDTA投与によるCPK値上昇は認められなかった。フィゾスチグミン投与により体温は、下降傾向を示し、サイロキシンナトリウム、レセルピンの投与でも、体温上昇は認められなかった。

#### 【総括】

臨床例から、熱ストレス、抗コリン作動薬の併用、炭酸リチウムの併用、脱水状態を促進因子として抽出した。この促進因子を雄NZWラビットに負荷することにより、モデル動物開発を試みた。高体温、筋強剛、高CPK値を満たすモデルとして、高温暴露、HPDとアトロピンを併用したモデルが優れていた。このモデルに脱水条件を負荷すると体温、CPK値とも上昇し、増悪傾向を示した。またダントロレンを投与すると有意に体温、筋強剛、CPK値が低下し、改善傾向を認めた。

以上の結果から、神経遮断薬、抗コリン作動薬および高温負荷が、悪性症候群の病態発現に重要な因子であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

悪性症候群(NMS)は、抗精神病薬の使用中に、高熱、筋強剛、意識変容、自律神経系の破綻をきたす、時により致死性の、重篤な抗精神病薬の副作用である。

本研究は、NMS臨床例の解析と病態モデル動物を使用した動物実験により、NMS促進因子ならびに発症機序について検討をしたものである。

解析した臨床例は、Adityanjeeの診断基準である①意識変容②筋強剛③原因不明の高熱④自律神経症状を満たす13例であり、この解析によりNMS促進因子として、熱ストレス、抗コリン作動薬の併用、炭酸リチウムの併用、脱水状態を抽出した。

動物実験では、ハロペリドールを投与した家兎に臨床解析から抽出されたNMS促進因子を負荷することによりNMS様の病態が惹起できるかどうかを検討した。家兎のNMS様病態の評価は、高体温、筋強剛、血清CPK値上昇の3つのパラメーターによった。家兎を35°C外気温に暴露することによる熱ストレスは、明らかな体温上昇と血清CPK値上昇を引き起こした。これにアトロピンを投与したところ更に大きな体温上昇を引き起こした。また常温下においてハロペリドールを投与した家兎に炭酸リチウム10 mg、30 mg静注を負荷すると用量依存的にCPK値上昇傾向が、認められた。本モデルに脱水条件を負荷したところ、体温上昇、血清CPK値上昇が、増強された。

本研究は、NMS促進因子を臨床例の解析から抽出し、その促進因子を動物実験において確認したものであり、NMS病態機序の解明ならびに治療に大きな貢献をなすものである。よって、学位を授与するに値するものと判断する。