

十分であることが明らかとなった。今後は、医療側における調査を実施する必要がある。

### 3. Risperidone 投与中にセロトニン症候群を発症したと思われる自閉性障害を伴う Down 症候群

#### A. 研究目的

知的障害者の医療アルゴリズム作成には知的障害者が示す多彩な臨床像を把握し、個々の障害に対する適切な対処と処遇法を検討する必要があるが生じる。分担研究者は障害者の中で比較的調査が進んでいる Down 症候群を持つ障害児・者を取り上げ、その一生にわたる医療アルゴリズムの作成を試みている。本症候群は 21 染色体トリソミーによるとと思われる種々の臨床症状を呈することが知られているが、未だに不十分である。新しく重要な病態の検討を一層継続する必要がある。

一方、脳のセロトニン機能を高める薬剤による治療が有効性を示す種々の疾患が近年、報告されているが、使用される薬物や食物によって中枢神経系や自律神経系等の機能の異常な亢進症状を示す症例が存在し、セロトニン症候群として報告されている。私たちは valproate-NA および risperidone の投与によってセロトニン症候群を発症した Down 症候群例を経験したので、その要約を報告する。

#### B. 研究方法

分担研究者が診療を行っている医療機関で経験した Down 症候群の症例を詳細に検討することによって見出された。

#### C. 研究結果

症例 : 57 歳、女子

経過 : 出生時に顔貌により Down 症候群と考えられていたが、重度の知的障害、言語遅滞、自閉性障害、粗暴行為、夜間睡眠障害などの問題行動などを主訴として外来を受診していた。

某知的障害者厚生施設にて生活しており、近医により、問題行動(自閉性障害、徘徊、不安症状、場所を選ばずに全裸になる、室内排尿排便、便をこねて床に擦り付ける、夜間睡眠障害、中途覚醒し大声で叫ぶ)にベンゾジアゼピン系抗不安薬を投与されていた。しかし効果が不十分なため当院外来を受診し、問題行動をおこす原因を検索し、Down 症候群(47XX,+21[28]/46,XX[2])の確定、大動脈弁の石灰化、軽度の大動脈弁僧帽弁および三尖弁閉鎖不全、VEP 検査による視覚障害、ABR 検査異常による右高度難聴、左聴覚障害、頭部 MR 画像異常所見(図 6、小脳・脳幹には大きな異常は認められなかったが、広範な大脳白質の脱落、脳梁菲薄化、左右側脳室の拡大、左側脳室後角優位の拡大、海馬周囲脳室の拡大) EEG 異常(てんかん発作波)が明らかになった。

本症例の知的および行動障害が中枢神経系の器質的障害に基づき、risperidone の本症例での問題行動に対する有効性を付き添いの看護師に説明し、同意を得た後に前医によって投与されていた薬物を中止するとともに risperidone 投与を投与した。

投与開始後、問題行動が改善したがてんかん発作を起こしたので、バルプロ酸の追加投与を行った。そして、セロトニン症候群の診断基準に合致する症状(意識障害、昏睡、誘発性及び自発性クロナス、過緊張、

けいれん、悪寒、筋強剛、発汗、腸雑音亢進、下痢、血清 CK の上昇) を呈した。

#### D. 考察

Risperidone は非定型抗精神薬であり、中枢性 5-hydrotryptamine-2 とドーパミンレセプターの拮抗薬でありセロトニン作動およびドーパミン拮抗作用として効果を発揮し、副作用の錐体外路症状が少なく陰性症状に強い効果を示すことが知られている。近年は、自閉症を初めとした各種疾患の問題行動改善の治療にも用いられてきている。また、睡眠障害に対しても睡眠の質や持続に有効性のあることなどの報告も見られている。

セロトニン症候群は Insel らによる第 1 例報告以来種々のセロトニン作動性の薬物によって起きる症例が報告され、Sternbach、Radomski らによって診断のための criteria が示された。その臨床像は精神状態異常(興奮、錯乱、意識障害、昏睡)、神経筋(腱反射亢進、誘発性及び自発性クロナス、過緊張、けいれん、悪寒、筋強剛)、自律神経機能障害(頻脈、散瞳、発汗、腸雑音亢進、下痢)、その他(チアノーゼ、DIC、ミオグロビン尿症)、血清 CK の上昇など多彩である。Radomski らはこれら大症状、小症状に分け、大症状 4 つまたは大症状 3 つと小症状 2 つ以上で診断できるとしている。

本症例ではぎこちなさといった神経筋症状、悪寒戦慄、低体温および発熱などの自律神経症状、けいれんおよび CK 軽度上昇を伴っていたので大症状を 4 項目以上示していた。臨床経過も 24 時間以内で改善していたのでセロトニン症候群と診断した。

これまでのセロトニン症候群の報告によるとセロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などの抗うつ薬はセロトニン受容体(5-HT<sub>1A</sub>)においてセロトニン再取り込みを阻害して脳内セロトニンを上昇させ、セロトニン症候群を発症する。また他のセロトニン作動性の機能を持つ種々の薬剤によっても発症することが知られている。

抗けいれん薬も近年静穏作用が認められてきており、その作用機序としてセロトニンの脳細胞外濃度を上昇させることによってセロトニン作動性にその作用を発揮することが示唆されている。近年 risperidone がセロトニン作動薬に併用する場合に本症が発症するとの報告が増加している。

本症例の場合には risperidone 投与中にけいれんが出現し、VPA の併用によって多彩な症状を示しセロトニン症候群と診断したが、この現象は世界での第一例と思われる。risperidone 投与によって Down 症候群に特異的に出現するものか否かは今後の症例の蓄積によって明らかになると思われる。一方、Down 症候群では自閉症、行動異常、てんかんや痴呆症の合併が多く、抗精神薬やてんかん薬を投与される頻度が高い。また、小児自閉症のてんかん合併率は約 30% と言われており、わが国においても最近非定型向精神薬や抗うつ薬が抗てんかん薬を使用する小児自閉症や知的障害および者・児の問題行動に投与されるようになった。従って、Boyer EW, Shannon M が述べているように本症候群への知識を十分持ち慎重に投与することが肝要であると考えられる。

#### E. 結論

Down 症候群を持つ障害者に risperidone および valproate-Na を投与しセロトニン症候群と思われる世界第一例を経験した。Down 症候群に特異的な現象か否かは、今後の症例蓄積によると考えられた。

#### 文献

1. 加我牧子. 知的障害児・者の機能退行の要因分析と予防体系開発に関する研究 (平成17年度厚生労働科学研究費補助金 (障害保健福祉総合事業「(主任研究者 加我牧子) H17-障害-007」)
2. 稲垣真澄. 知的障害児・者の生活機能評価尺度作成に関する研究 - 機能障害と活動状況の ICF 項目リスト作成 -. 知的障害児・者の機能退行の要因分析と予防体系開発に関する研究 (平成17年度厚生労働科学研究費補助金 (障害保健福祉総合事業「(主任研究者 加我牧子) H17-障害-007」)
3. 阿部敏明. 重度知的障害児・者の医療アルゴリズムに関する研究. 知的障害児・者の機能退行の要因分析と予防体系開発に関する研究 (平成17年度厚生労働科学研究費補助金 (障害保健福祉総合事業「(主任研究者 加我牧子) H17-障害-007」).
4. Dalton AJ et al. The multidimensional observation scale for elderly subjects (Moses): studies in adults with intellectual disabilities. *J Intellectual dev disabil.* in press
5. 今村理一ら. 加齢と障害—どのように生きるか—アジア知的障害者国際会議 2003.8
6. 網野 豊. 重度・重複の知的障害児者の地域移行に向けての医療支援システムのあり方に関する研究. 知的障害者の地域移行を困難にする二次的障害とその対策に関する

研究 (平成17年度厚生労働科学研究費補助金 (主任研究者 遠藤 浩)

7. Insel TR, RoyBF, Cohen RM et al. Possible development of the serotonin syndrome in man 1982; 139: 954-5
8. Yamashita H et al. Effect of risperidone on sleep in schizophrenia: a comparison with haloperidol. *Psychiatry Res* 2002; 109: 137-142
9. 岩本泰行、山脇成人: 向精神薬による悪性症候群とセロトニン症候群: 鑑別診断と治療の要点. *臨床精神医学* 2003 ; 32 : 521-8
10. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705-13
11. Radomski JW et al. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria *Med Hypotheses*. 2000; 55: 218-24
12. McIntosh D. A mild case of serotonin syndrome. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 571-2
13. Southam E et al. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol* 1998: 19-24
14. Biggs CS et al. Regional effects of sodium valproate on extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine, dopamine, and their metabolites in the rat brain: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 1992; 59: 1702-8
15. Hamilton S & Malone K. Serotonin syndrome treatment with paroxetine and risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 103-5

16. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1112-20.

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

研究協力者：

今村理一、小野寺 清、関口恵美（東京福祉大）

池澤泰典（地域診療情報連携協議会）

花岡繁（国立のぞみの園）

濱澤周壽（障害のある人のための安心ネット栃木）

鈴木勇二（栃木県知的障害者育成会）

柏瀬悦宣（渡良瀬会 かしわ荘）

柏瀬勝次郎（渡良瀬会 緑ヶ丘育成園）

柴本宣広（三愛荘 さくら園）

亀山和子（みょうぎ会 やまゆりの里）

亀山良江（みょうぎ会 やまゆり学園）

年齢階層			知的程度				合計
			軽度	中等度	重度	最重度	
49未満	人数		4.00	9.00	7.00	4.00	24
	年齢階層の%		16.67	37.50	29.17	16.67	100
50-59	人数		1.00	2.00	16.00	5.00	24
	年齢階層の%		4.17	8.33	66.67	20.83	100
60以上	人数		0.00	6.00	4.00	3.00	13
	年齢階層の%		0.00	46.15	30.77	23.08	100
合計	人数		5.00	17.00	27.00	12.00	61
	年齢階層の%		8.20	27.87	44.26	19.67	100

		人数	パーセント	
			有効パーセント	累積パーセント
有効	男	33	52.38	52.38
	女	30	47.62	100.00
	合計	63	100.00	100.00

		人数	パーセント	
			有効パーセント	累積パーセント
有効	40未満	15	23.81	23.81
	40-49	9	14.29	38.10
	50-59	26	41.27	79.37
	60-69	10	15.87	95.24
	70以上	3	4.76	100.00
	合計	63	100.00	100.00

		人数	パーセント	
			有効パーセント	累積パーセント
有効	軽度	5	7.94	7.94
	中等度	17	26.98	34.92
	重度	27	42.86	77.78
	最重度	12	19.05	96.83
	測定不能	2	3.17	100.00
	合計	63	100.00	100.00

脳性まひ	13/63
自閉性障害	7/63
行動異常	27/63
てんかん	23/63
統合失調症	4/63
そううつ病	1/63
神経症	3/63
ダウン症候群	16/63
奇形症候群	1/63
感染症	6/63
その他	8/63
不明	25/63
服薬者数	50/63

表2 1年度、2年度の差

		機能障害	領域	改善	悪化	変化なし	計
1	精神機能	意識機能	b 110	0	1	57	58
2		見当識機能	b 114	2	6	49	57
3		知的機能	b 117	7	8	43	58
4		全般的な心理社会機能	b 122	1	1	53	55
5		気質と人格の機能	b 126	1	7	50	58
6		活力と欲動の機能	b 130	2	7	49	58
7		睡眠機能	b 134	1	2	54	57
8		注意機能	b 140	1	4	52	57
9		記憶機能	b 144	2	5	49	56
10		精神運動機能	b 147	3	6	51	60
11		情動機能	b 152	0	7	50	57
12		知覚機能	b 156	1	2	47	50
13		思考機能	b 160	0	0	49	49
14		高次認知機能	b 164	2	3	51	56
15		言語に関する精神機能	b 167	1	4	51	56
16		計算機能	b 172	2	2	53	57
17		視覚と聴覚の統合と空間的認知	b 176	2	1	50	53
18		自己と時間の感覚の機能	b 180	1	0	42	43
19	感覚機能と痛み	視覚機能	b 210	2	4	50	56
20		眼に付属する構造機能	b 215	2	2	55	59
21		視覚と聴覚の統合と空間的認知	b 220	1	0	47	48
22		聴覚機能	b 230	0	4	50	54
23		前庭機能	b 235	0	7	46	53
24		聴覚と前庭の統合に関連した感覚	b 240	0	1	40	41
25		味覚	b 250	0	0	45	45
26		嗅覚	b 255	0	0	43	43
27		固有受容覚	b 260	0	0	44	44
28		触覚	b 265	0	2	44	46
29		温度覚・痛覚の統合と関連した感覚機能	b 270	1	1	47	49
30		痛みの感覚	b 280	2	2	50	54
31	音声と発話	音声機能	b 310	2	1	57	60
32		構音機能	b 320	1	1	57	59
33		音声情報の両側性とリズムの認知	b 330	1	1	54	56
34		代替性音声機能	b 340	2	2	54	58
35	心臓血管系・血液系他の機能	心機能	b 410	0	1	56	57
36		血管	b 415	0	6	50	56
37		血圧の機能	b 420	0	0	57	57
38		血液系の機能	b 430	0	2	56	58
39		免疫系の機能	b 435	1	1	54	56
40		呼吸機能	b 440	0	0	59	59
41		呼吸筋の機能	b 445	0	0	58	58
42		運動耐用力	b 455	3	4	44	51
43		心臓血管系と呼吸器系に関連した機能	b 460	0	0	54	54
44		消化器・代謝・内分泌系の機能	摂食機能	b 510	0	7	50
45	消化機能		b 515	0	1	54	55
46	同化機能		b 520	0	1	54	55
47	排便機能		b 525	3	8	49	59
48	体重維持機能		b 530	2	2	54	58
49	消化器系に関連した機能		b 535	1	2	50	53
50	全般的代謝機能		b 540	0	1	49	50
51	水分・電解質・酸塩平衡の調節		b 545	0	2	52	54
52	体温調節機能		b 550	1	2	52	55
53	内分泌腺機能		b 555	0	0	56	56

54	尿路・性・生殖の機能	尿排泄機能	b 810	0	1	58	59
55		排尿機能	b 820	0	9	48	57
56		排尿機能に関連した感覚	b 830	0	0	45	45
57		性機能	b 840	0	2	50	52
58		月経の機能	b 850	0	0	17	17
59		生殖の機能	b 860	0	0	32	32
60		性と生殖の機能に関連した感覚	b 870	0	0	17	17
61	神経筋骨格と運動関連機能	関節の可動性の機能	b 710	2	7	49	58
62		関節の安全性の機能	b 715	0	2	57	59
63		骨の可動性の機能	b 720	0	5	51	56
64		筋力の機能	b 730	1	8	50	59
65		筋緊張の機能	b 735	1	4	48	53
66		筋の持久性機能	b 740	2	3	46	51
67		運動反射機能	b 750	1	4	47	52
68		不随意運動反応機能	b 755	0	1	52	53
69		随意運動反応機能	b 760	2	2	51	55
70		不随意運動機能	b 765	0	2	53	55
71		歩行パターン機能	b 770	0	7	50	57
72		病と運動機能に関連した感覚	b 780	1	2	36	39
73	皮膚関連機能	皮膚の保護機能	b 810	0	1	58	59
74		皮膚の修復機能	b 820	0	2	58	60
75		皮膚に関連した感覚	b 840	0	5	42	47
76		毛の機能	b 850	2	0	58	60
77		爪の機能	b 860	1	2	56	59

	活動と参加		領域	改善	悪化	変化なし	計
1	学習と知識の応用	注意して視ること	d110	3	4	49	56
2		注意して聞くこと	d115	4	4	48	56
3		その他の目的ある感覚	d120	1	1	56	58
4		模倣	d130	1	8	47	56
5		反復	d135	1	3	51	55
6		読むことの学習	d140	2	2	50	54
7		書くことの学習	d145	2	2	49	53
8		計算の学習	d150	4	2	46	52
9		技能の習得	d155	0	5	52	57
10		注意を集中すること	d160	2	5	51	58
11		思考	d163	2	1	51	54
12		読むこと	d166	2	1	51	54
13		書くこと	d170	2	1	51	54
14		計算	d172	2	1	52	55
15		問題解決	d175	1	4	50	55
16		意志決定	d177	2	3	51	56
17	一般的課題	単一課題の遂行	d210	3	4	49	56
18		複数課題の遂行	d220	2	6	49	57
19		日課の遂行	d230	0	12	45	57
20		マルチタスクの遂行(同時並行作業)	d240	1	4	48	53
21	コミュニケーション	話し言葉の理解	d310	1	5	54	60
22		非言語的メッセージの理解	d315	0	5	53	58
23		音声情報によるメッセージの理解	d320	0	0	30	30
24		視覚情報によるメッセージの理解	d325	2	4	47	53
25		話すこと	d330	3	2	55	60
26		非言語的メッセージの発出	d335	0	4	50	54
27		音声情報によるメッセージの発出	d340	0	0	27	27
28		視覚情報によるメッセージの発出	d345	2	2	44	48
29		会話	d350	1	4	55	60
30		ディスカッション	d355	1	2	51	54
31		コミュニケーション環境の活用	d360	0	0	50	50
32	運動・移動	基本的な姿勢の変換	d410	1	8	53	60
33		姿勢の保持	d415	0	7	53	60
34		乗り移り(移乗)	d420	0	10	50	60
35		持ち上げることと運ぶこと	d430	1	7	52	60
36		下腿を脱いで物を動かすこと	d435	1	7	50	58
37		細かな手の使用	d440	1	9	50	60
38		手と腕の使用	d445	2	10	48	60
39		歩行	d450	0	5	54	59
40		移動	d455	2	7	50	59
41		様々な場所での移動	d460	2	7	49	58
42		用具を用いての移動	d465	2	7	34	43
43		交通機関や手段の移動	d470	2	2	49	53
44		運転や操作	d475	0	1	46	47
45		共通手段として物物に成ること	d480	0	0	43	43
46		セルフケア	自分の身体を洗うこと	d510	3	7	50
47	身体各部の手入れ		d520	3	4	52	59
48	排泄		d530	1	9	50	60
49	更衣		d540	0	10	50	60
50	食べること		d550	2	8	50	60
51	飲むこと		d560	2	6	52	60
52	健康に注意すること		d570	1	6	47	54



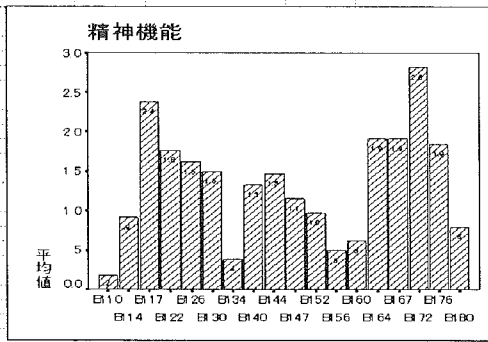
53	家庭 生活	住居の手入れ	d610	0	2	46	48
54		物品とサービスの入手	d620	2	5	45	52
55		調理	d630	1	5	47	53
56		調理以外の家事	d640	1	4	46	51
57		家庭用品の管理	d650	2	7	44	53
58		他者への援助	d660	1	4	47	52
59	対人 関係	基本的な対人関係	d710	2	8	49	59
60		複雑な対人関係	d720	3	3	51	57
61		よく知らない人との関係	d730	1	1	53	55
62		公的な関係	d740	3	5	46	54
63		非公式な社会的関係	d750	3	8	47	58
64		家族関係	d760	0	8	49	57
65	主要な 領域	親密な関係	d770	0	0	37	37
66		非公式な教育	d810	1	3	35	39
67		就学前教育	d815	0	0	24	24
68		学校教育	d820	0	0	27	27
69		職業訓練	d825	1	1	38	40
70		高等教育	d830	0	0	26	26
71		見習研修(職業準備)	d840	1	1	39	41
72		仕事の獲得・維持・終了	d845	0	3	40	43
73		報酬を伴う仕事	d850	2	4	34	40
74		無報酬の仕事	d855	1	4	39	44
75		基本的な経済取引	d860	1	4	44	49
76		複雑な経済取引	d865	0	0	45	45
77	経済的自給	d870	0	0	48	48	
78	会 生 活 等	コミュニティライフ	d910	3	2	44	49
79		レクリエーションとレジャー	d920	1	6	47	54
80		宗教とスピリチュアリティ	d930	0	0	37	37
81		人権	d940	0	1	44	45
82		政治活動と市民権	d950	1	2	44	47

	Down症候群		非Down 症候群		有意確率
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
精神差分	0.128	0.249	0.144	0.191	0.856
感覚差分	0.237	0.500	-0.033	0.192	0.067
音声差分	0.061	0.179	-0.078	0.364	0.258
呼吸器差	0.074	0.059	0.037	0.102	0.300
消化器差	0.162	0.223	0.075	0.192	0.298
尿路差分	0.152	0.170	0.086	0.128	0.269
神経筋骨格	0.353	0.593	-0.068	0.324	0.029
皮膚差分	0.036	0.121	0.093	0.281	0.536
学習差分	0.445	0.552	0.083	0.292	0.040
課題差分	0.600	0.459	0.006	0.257	0.000
会話差分	0.625	0.476	0.165	0.527	0.031
運動差分	0.593	0.552	0.206	0.375	0.043
セルフ差分	0.530	0.532	0.133	0.437	0.048
家庭差分	0.637	0.998	0.142	0.337	0.087
対人差分	0.261	0.308	0.119	0.542	0.443
生活差分	0.338	0.592	0.137	0.420	0.340
社会差分	0.362	0.903	0.167	0.736	0.595
有効なケース の数(リストご と)	5.000		14.000		
*(+), (-)はおのこの2年間での進行、改善を示す					

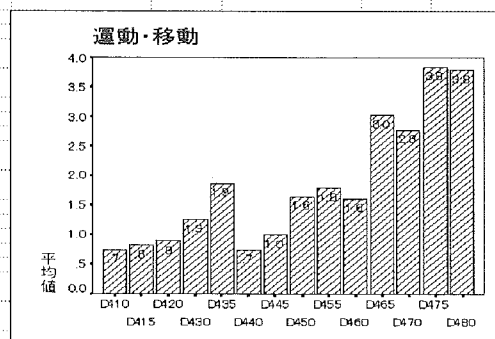
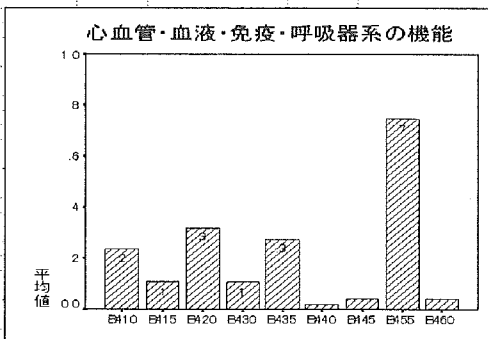
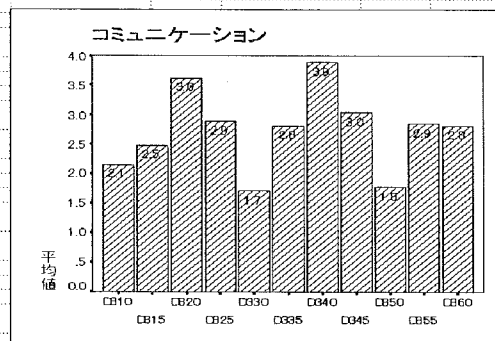
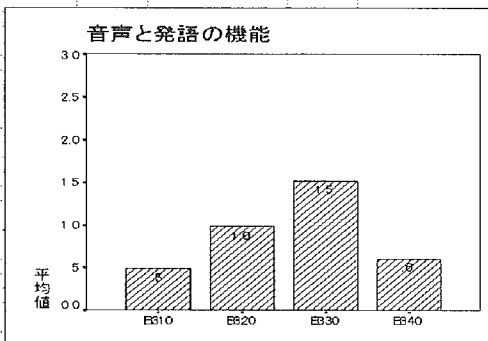
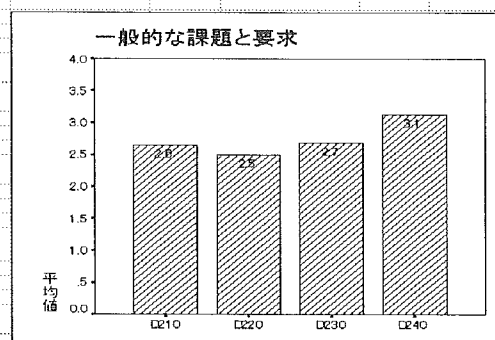
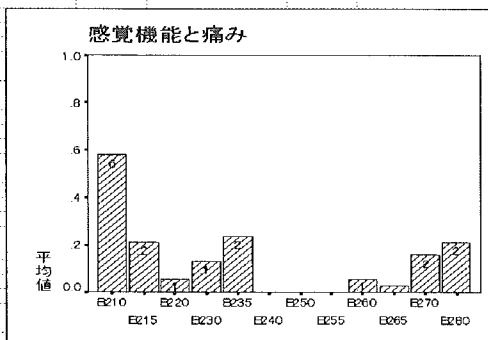
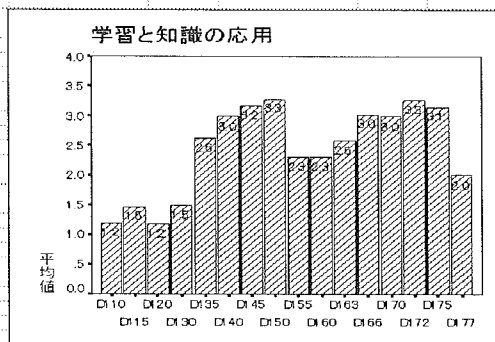
養護学校			
授産施設			
小規模授産施設			
厚生施設			
グループホーム			
作業所			
自閉症協会			
重症心身障害児を守る会			
日本ダウン症協会栃木支部			

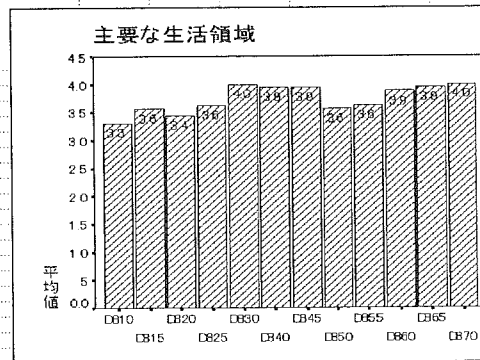
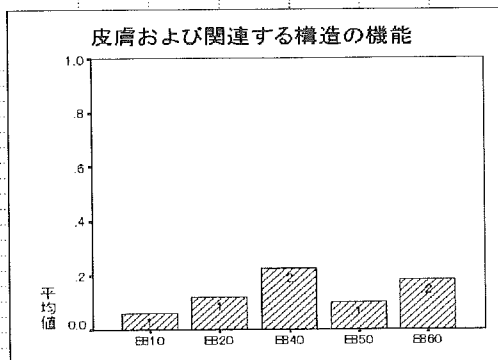
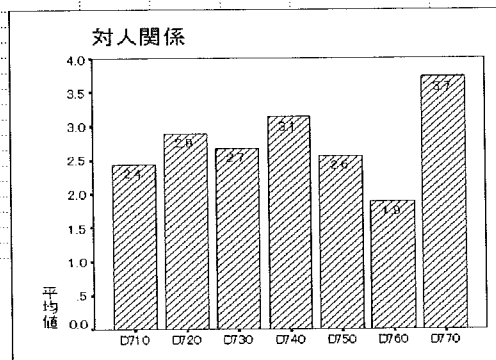
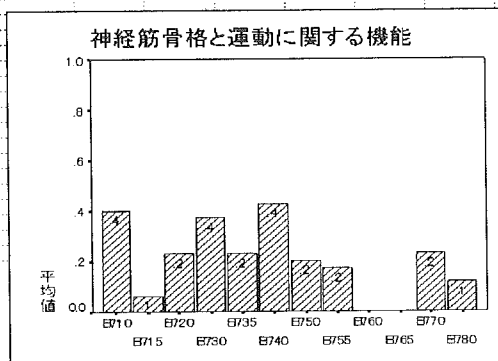
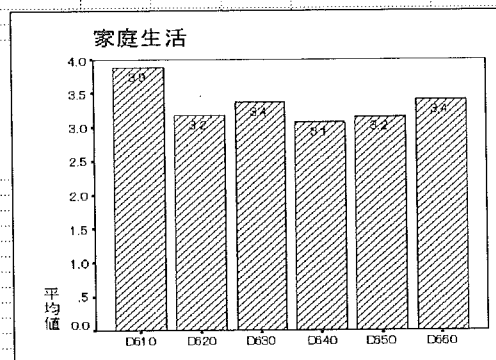
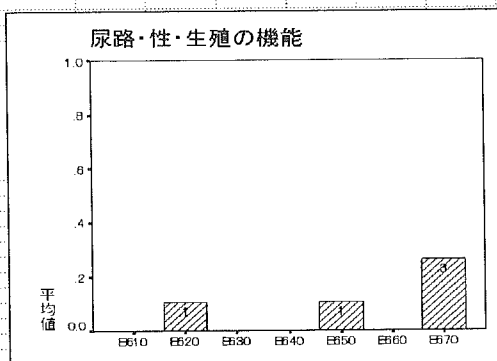
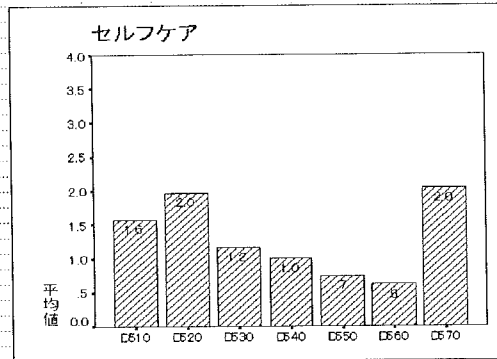
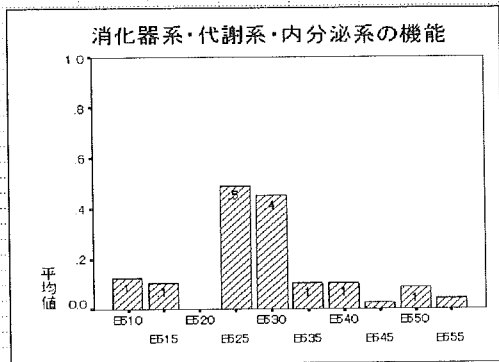
図1 参加者の度数

a 機能障害



b 活動と参加





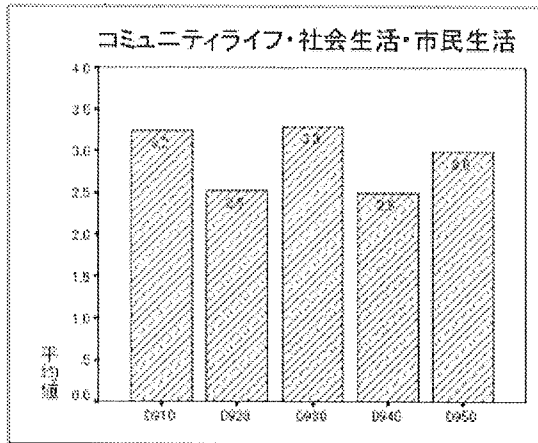
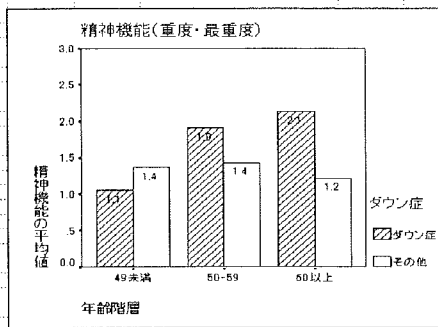
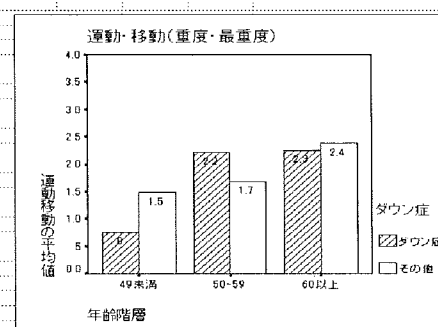
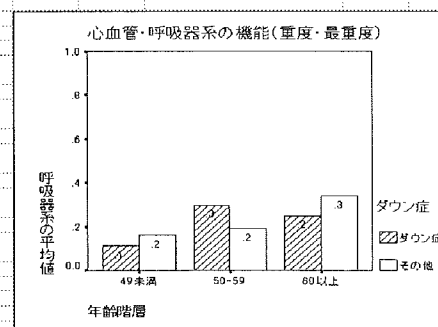
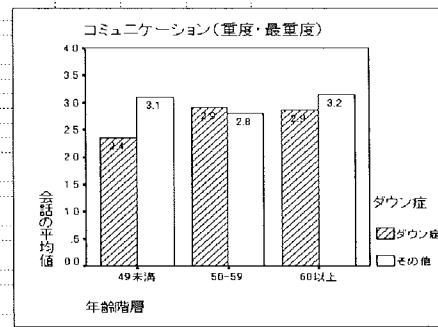
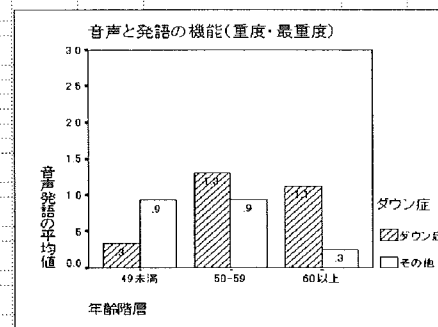
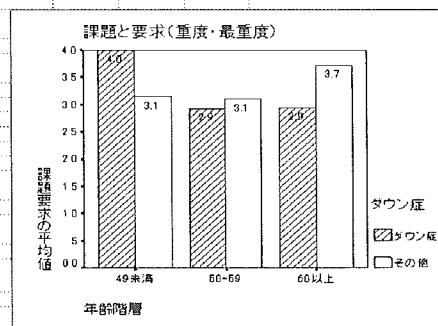
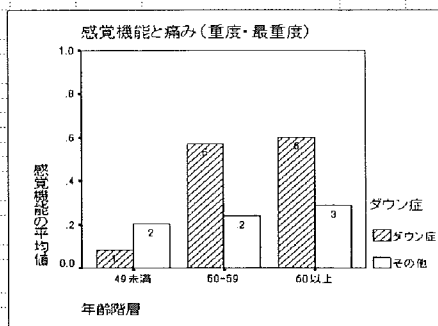
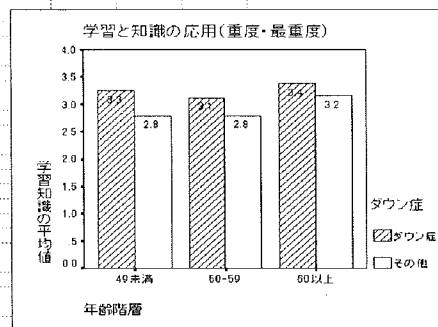


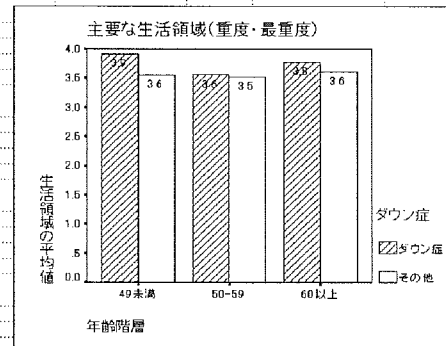
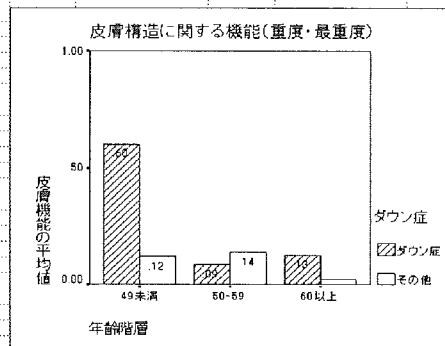
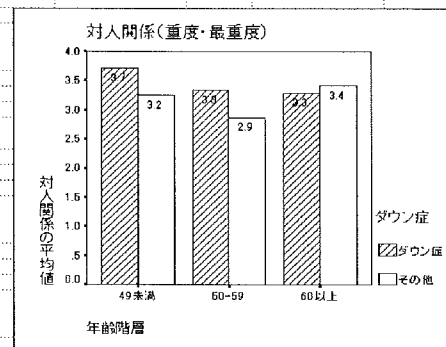
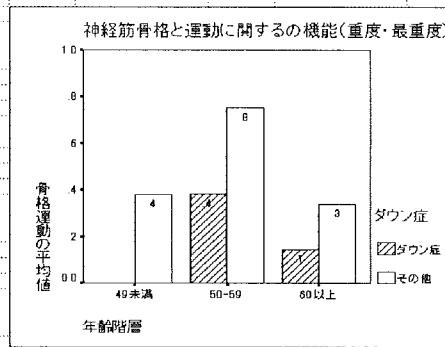
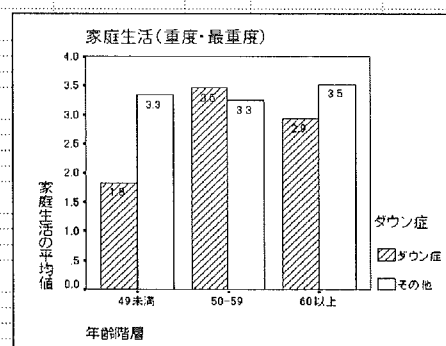
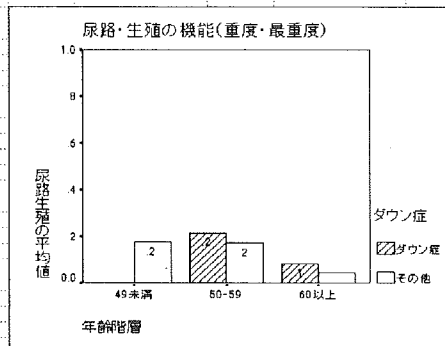
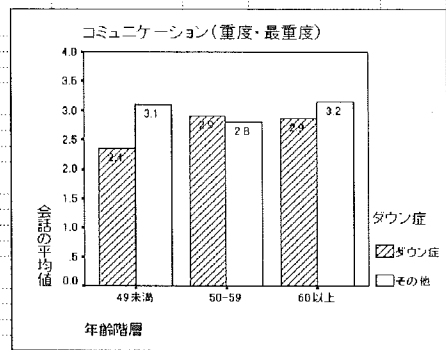
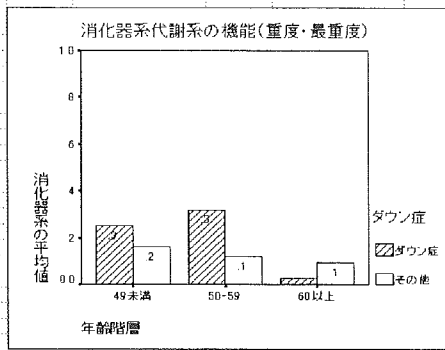
図2 Down 症候群、非Down 症候群の群別度数

a 機能障害



b 活動と参加





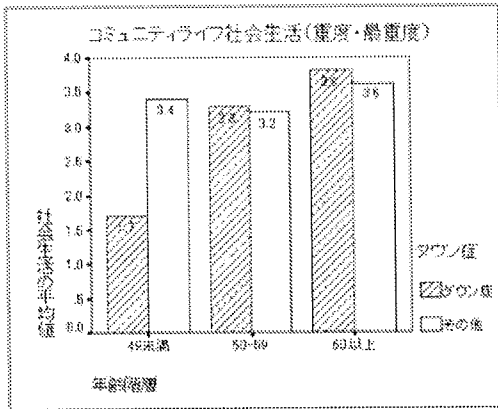
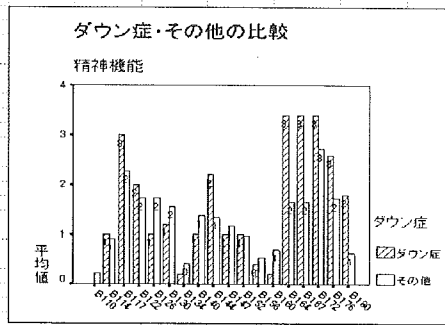


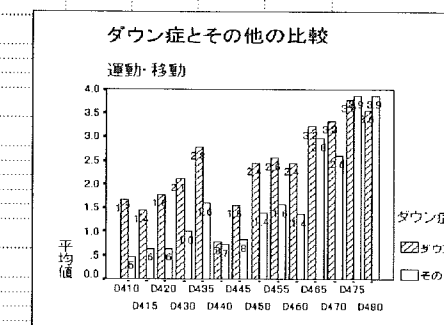
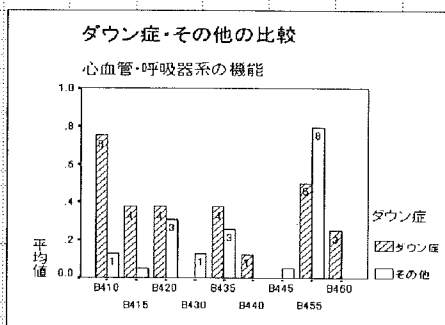
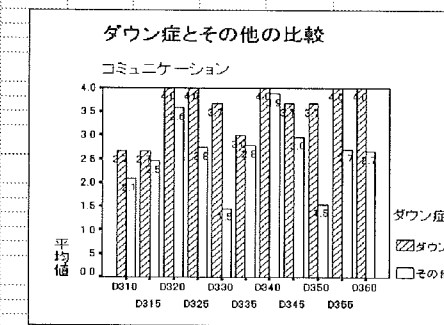
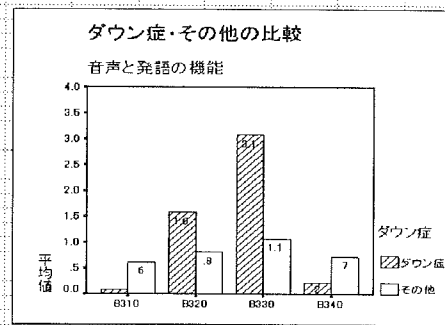
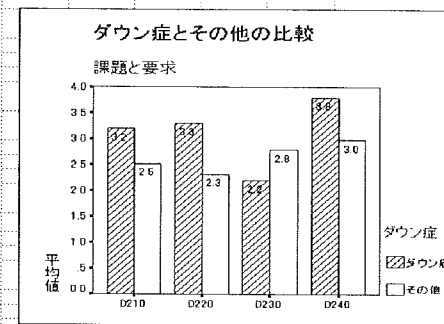
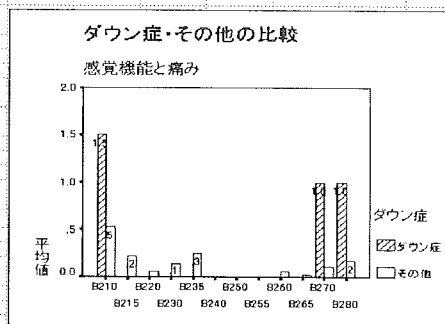
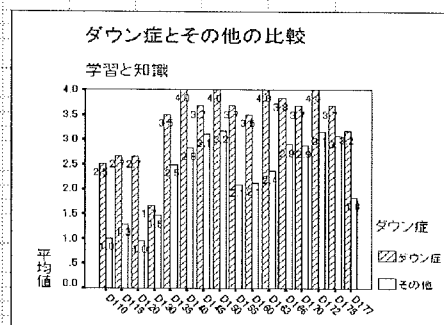


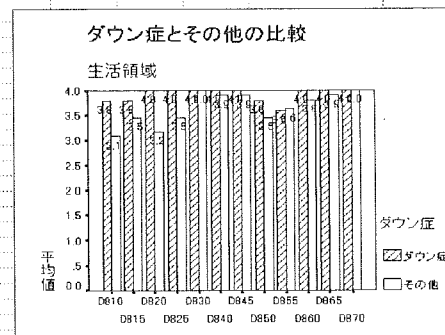
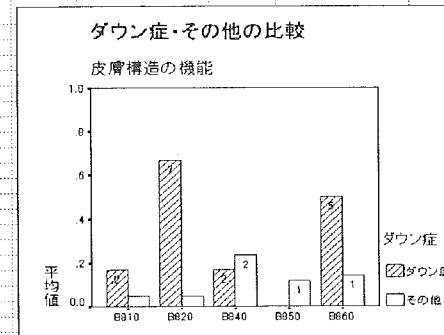
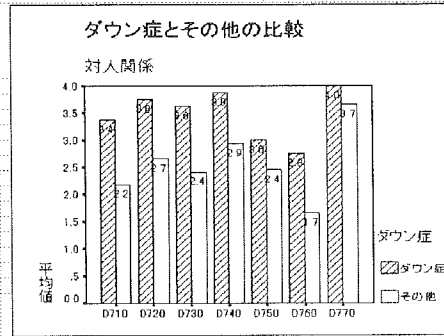
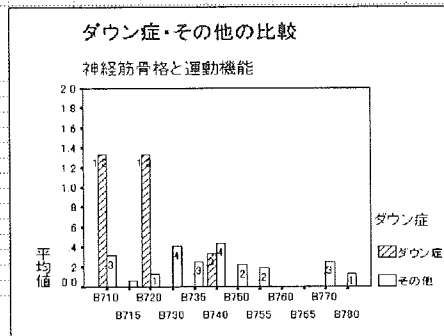
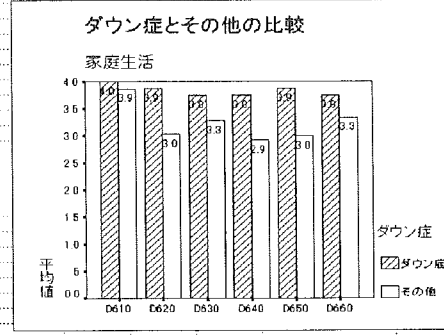
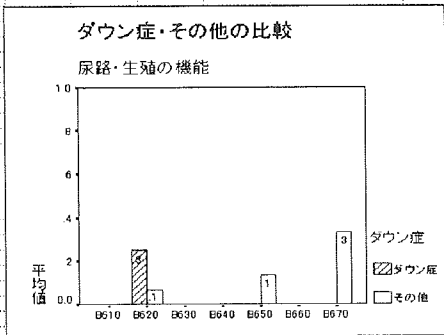
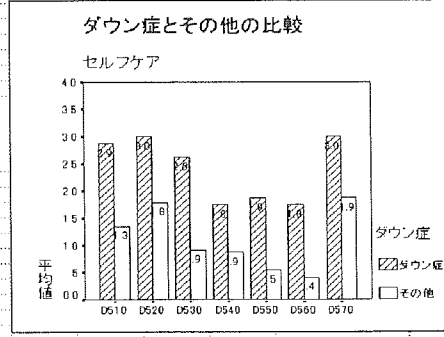
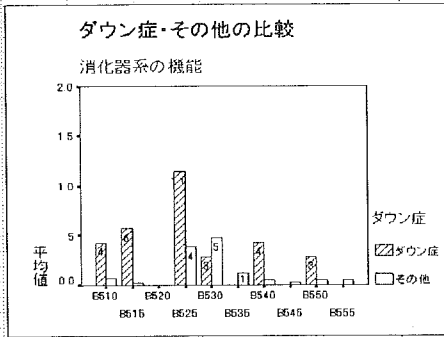
図3 Down 症候群、非Down 症候群の項目別度数

a 機能障害



b 活動と参加





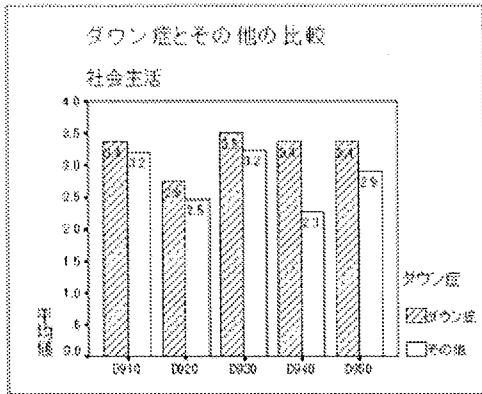


図4 Down 症候群、非Down 症候群の比較(重度・最重度)  
 一元配置の分散分析 \*: $P<0.05$  \*\*: $P<0.01$   
 a 機能障害 b 活動と参加

