

バセドウ病と精神症状をもった 15 歳の女性

Emily K.Gray 医師(精神医学) : バセドウ病の 15 歳の女性が精神症状のためこの病院に入院した。

患者は入院のおよそ 3 ヶ月前まで元気だったが、入院時、断続的めまい、動悸、失神、発汗、多尿、多飲、下痢、胸や腹部の痛み、頭痛、眼の隆起は増悪していた。この入院の 11 ヶ月前に彼女は学校、他院の救急部門、小児科で診察されていた。彼女は 168/86 に至る高血圧と 126/分に至る頻拍があった。血算と血沈は正常で、電解質、カルシウム、グルコース、総タンパク質、アルブミン、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニンは正常だった。毒素、ライム病、サイログロブリン・ミクロソーム・甲状腺ペルオキシダーゼに対する抗体のスクリーニングは陰性だった。尿の妊娠反応は陰性だった；他のテストの結果は表 1 に示す。数日後（入院の 10.5 週間前）、この病院の内分泌のクリニックで診察をうけた。

診察では、熱や寒さに耐えられないこと、振戦、体重減少を訴えなかった。彼女は幼少時貧血があり、14 歳で胆石症にて胆嚢摘出術を受けていた。初潮は 11 歳で起こった。彼女は何も薬を飲んでおらず、予防接種は最新で、アレルギーはなかった。彼女はドミニカ共和国で生まれ、6 歳のときにアメリカに来た。両親、母型の祖母、2 人の姉妹と一緒に生活していた。彼女は高校で個別教育プログラムに進んだ。たばこは吸わず、アルコールは飲まず、違法ドラッグも使用していなかった。彼女の父親がセリアック病、父型の叔母は甲状腺機能低下症、父型の祖母は白斑があり、甲状腺摘出術をうけた。彼女の父と姉妹は健康だった。

検査では、血圧 110/72mmHg、心拍 114/分、体温と呼吸数は正常でした。身長 166.3 cm、体重 81.1 kg、BMI29.3 だった。眼球突出と顕著な凝視、舌の突出時の振戦があった。甲状腺は大きく（両葉直径 4 cm）、触知できる結節や聴取可能な雑音はなかった。残りの検査は正常だった。血液検査の結果は表 1 で示す。

Carlos A.Rabito 医師：甲状腺シンチ（テクネチウム-99m 過テクネチウム酸ナトリウムを 9.63mCi 静注後 20 分で得られる）は、均一な取り込み増加のある大きな甲状腺を示した (Fig1.A)。99m-テクネチウムは甲状腺のナトリウム-ヨウ素共輸送体により取り込まれ、蓄積した。この場合では、均一な取り込み増加は甲状腺機能亢進症の原因として、亜急性甲状腺炎と結節性甲状腺腫を除外する。甲状腺の取り込みは 99m-テクネチウムの甲状腺における活動性と注射量を比較し、カメラの測定因子の補正後計算される (Fig.B) この患者で 99m-テクネチウムの甲状腺の総取り込みは 8.6%（右葉で 4.5%、左葉で 4.1%）；正常範囲は 0.5-1.7%。両側の甲状腺腫大と均一な取り込み増加はバセドウ病の診断に一致する。

Gray 医師:患者はバセドウ病の診断を受け、アテノロール（25mg 1日2回）とメチマゾール（30mg/日）の治療が始まった。

3 週間後（入院の 7.5 週間前）フォローアップの診察で、時々頭痛、めまいを訴え、動機、発汗は減少し、視覚と睡眠は改善した。血液検査の結果は表 1 に示す。甲状腺切除で

フォローアップすることが計画された。その 1 ヶ月の間に、患者の家族は患者の眼の膨らみに気づいた。

およそ入院の 5 週間前、患者は身体的外見と友達の不足に関する苦痛が大きくなっていると訴えた。2 週間後、彼女は妹に、声がどこまでもつきまとうことや“悪魔が私を欲している”などと言った。彼女はイヤリングで自分自身を切りつけ、安全に感じないと家族に言った。

入院の 3 週間前、他院の救急部門の診察で患者は毎朝午前 3 時ぐらいに起きると訴えた。彼女の活性と関心のレベルは低かった。彼女は訴えた、“しばらくの間自殺したかったが、悪くなっている。自分を太くて醜いと思う。ここにいたくない” 彼女はまた学校までつきまとう声に苦しめられた；その声は彼女に食べないように言い、“台所に行ってナイフを手に入れろ” といった自殺の仕方を教えた。彼女は真夜中に自分を傷つけるために家を出ようとした。その 1 ヶ月前の間に、食事を飛ばしたり、食後吐いたりしていた、なぜなら内部の声が食べ物が悪いと言うからだ。学校の彼女の活動量が低下した。

検査では、血圧が 137/81mmHg、心拍 110/分、呼吸数 28/分；体温とサチュレーションは正常だった。彼女の手首と胃に表面的な裂傷があった。彼女は見当識は正常だった。彼女は怖くて悲しくて不安だが協力的だった。彼女の話し方は正常で、聞こえていた自殺を指示する声に関して黙想的な思考過程を持っていた。血算、電解質、グルコース、腎機能の結果は正常で、毒素のスクリーニングと妊娠反応の結果は陰性だった；他のテストの結果は表 1 に示す。心電図は 120/分の洞性頻脈であることを明らかにし、残りは正常だった。

患者は他院の精神科に入院した。メチマゾールの量は 40m g/日まで増加し、オランザピン (5m g/眠前) とロラゼパム (4 時間ごとに 1m g) で治療が始まった。彼女はグループセッションに参加した。病院で不安が減少し、睡眠の質が改善し、幻聴と自傷行為を試みることは解決した。6 日目に彼女は優しく、冷静で協力的だった。彼女の思考過程は直線的で目標に直結していて、妄想、知覚障害の証拠、殺人や自殺念慮はなかった。彼女は 6 日目に退院し、内分泌のクリニックで外来にてフォローアップされることが決まった。薬はメチマゾール (40m g/日)、オランザピン (5m g/眠前) とロラゼパム (4 時間ごとに 1m g) を含んでいた。

その次の週の間、内分泌のクリニックと体重センターの外来診察が行われた。身長 166 cm、体重 85.6 kg、BMI31.1 だった。血算、脂質、腎機能の結果は正常で、鉄、鉄結合能、Vit.B12、フェリチン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、インスリン、電解質、カルシウム、リン、マグネシウム、グルコース、総タンパク質、アルブミン、グロブリン、副甲状腺ホルモン、テストステロン、遊離テストステロン、糖化ヘモグロビン、総ビリルビン、直接型ビリルビンは正常だった；他のテストの結果は表 1 に示す。

退院後、患者は過剰に宗教的になった；教会を衝動的に変更し、“自分を神に与えること” について話した。退院後 7 日目 (入院 8 日前)、彼女はウェブサイトで知り合った男性と会うために家から走っていった。次の日警察に発見され、他院に戻った。彼女は憂鬱で弱い

と感じると訴えたが、自殺や他殺念慮はなかった。彼女は他院の精神科に再入院し；1週間後、この病院に移送された。

## 鑑別診断

博士エリック P.ハーゼン：この患者の鑑別診断を考える上で、重要な臨床的特徴に焦点を当てる必要がある。15歳の女の子がバセドウ病と診断されて2ヶ月後に、情緒不安定、短気、攻撃性、衝動性、危険な行動、異常性欲等に発展しうる抑うつ症状を発症した。これらの症状は幻聴、摂食障害、自傷、自殺思考を伴っていた。この患者の鑑別診断は一次性気分障害、精神障害、薬剤性気分障害、精神障害、せん妄、摂食障害、およびそれ以外の疾患に基づく気分障害が挙がる。

### 一次性気分障害

この患者の症状は大うつ病性障害、双極性障害のように一次性精神障害によって説明される。躁と鬱の両方の症状がでることは双極性障害を示唆する。この患者は小児の双極性障害に共通した症状があった。それらは躁、鬱、幸福感のない過敏性気分、および急性の気分変動などである。しかし、一次性気分障害の診断をする前に器質性の疾患を除外する必要がある。

### 一次性精神病障害

患者は統合失調症の特徴である幻聴や妄想性障害がみられた。そのような障害は典型的は若い人で発症するが、思春期の患者では珍しい事ではない。しかし、この患者の一部では一次性精神病障害に一致しない症状もある。1つめはこの患者の発症期間は数週間だったが、統合失調症や他の関連障害はもっと緩徐に発症し、引きこもりの症状や無関心、機能低下などの症状がある。2つ目にこの患者の精神病症状は気分障害の後に出現し、重度の気分障害の時にのみ発症した。この特徴から精神病症状は2次性のものであったことがわかる。最後に気分障害と同様に器質性の疾患を除外しなければならない。

### 薬剤性気分障害または精神病性障害

気分障害や精神障害を急激に発症した場合はかならず薬物乱用を鑑別にあげなければならない。多くの薬物は中毒症状が治まった後に精神障害や気分障害が発症することが多い。今回は現病歴や薬物の尿検査での陰性のため、薬物の可能性は低い

### せん妄

活動性の疾患を持っており、精神状態の変化が急におきた人はせん妄を鑑別に挙げるべきである。せん妄は活動性の疾患やその治療により起こる意識や関心の乱れと定義されている。いらいらや衝動性、幻覚はせん妄の患者さんで見られ、これらは今回の症例で全てみられた。しかしせん妄の典型的な症状である見当識障害や混乱みられず、また1日の中で症状の変動もなかった。これらの特徴がないことはせん妄は可能性としては低い

## 摂食性障害

患者は食事制限の既往や食後に嘔吐する既往があり、これらは摂食性障害を示唆するが、この診断は気分障害や精神障害を含んでいない。栄養不良による鬱症状は摂食性障害の患者で発症することがあるが、この患者は異常食行動の結果として体重減少はなく、BMIは平均以上を保っていた。摂食性障害は否定できないが、患者の最も特徴的である一次性精神障害でもなさそうだ。

## 他の疾患により引き起こされる気分障害

一般的な疾患により重度の気分障害が発症することもある。患者の気分障害はバセドウ病と診断されてからすぐに症状が発症した。これは互いの強い因果関係を示唆しており、この患者で見られたような精神障害をバセドウ病で説明できるかどうかという問題が挙がる。多くのバセドウ病の患者ではいらいらや不安、怒り、悲しみなどの精神症状がみられ、これらは数週間または数ヶ月病気の症状に先行することもある。ごく稀にバセドウ病の患者で精神病と診断できるほどの精神症状をもった人もいる。ある研究で、最近バセドウ病と診断されまだ治療されていない人のうち、45%の人が不安障害、30%の人が大うつ病の診断基準をみたした。

バセドウ病患者の中でうつや不安障害が頻繁にみられるが、今回のような躁病や精神障害は稀である。精神病は甲状腺機能低下と関連がある。それらは歴史的に粘液水腫によるものと言われている。しかし甲状腺機能低下による関連する躁病および精神病のいくつかの事例が報告されている。またこれらのケースの多くで家族性の双極性障害や精神障害がみられた。有効な治療がされる前に甲状腺中毒による躁病や精神障害がより多く起こっている。バセドウ病の初期の症状はそう病と一致する症状があり、疲労性精神病と呼ばれている。この患者では精神病障害は重度の抑うつと躁の発症により生じた。甲状腺機能低下の患者で見られるこの症状は情動精神病や重度の気分障害により発生した精神病として特徴的である。いくつかの甲状腺機能低下の症例報告では、治療開始で甲状腺ホルモンの値が低下するにつれて精神病症状の期間は短くなった。この患者でみられたパターンは、甲状腺機能亢進から甲状腺機能正常への移行は患者が精神的に弱っている期間であることを示唆している。

## 博士エリック.P.ハーゼンの診断

躁と抑うつと精神病が混じったバセドウ病による双極性障害

## 治療に関するディスカッション

### 精神症状の管理

*Dr. Hazen:*

ベースにある病気(甲状腺機能亢進症)に対する治療は、甲状腺機能更新亢進症に付随する大半の精神疾患に対処するものとして十分なものであった。しかし、患者の精神症状がより重篤な場合、つまり患者の生命の危機に関わるような緊急の場合や、治療により精神症状の改善がみられなかったは、より積極的なアプローチがなされるべきである。

オランザピンのような非定型向精神薬はこの患者に対する薬物として、大変よい選択である。精神症状に対する効果に加え、オランザピンには、躁症状をおさえる効果がある。いくつかの症例報告でも、精神症状を伴う Graves' disease に対して非定型向精神薬を使うことが支持されてる。

甲状腺機能亢進症によって今おこっている身体症状を、悪化させる可能性がある向精神薬は、慎重投与する、あるいは使わないという選択をすべきである。たとえば、ジブラシドンのように、抗精神作用が低く、頻脈を悪化させる可能性がある薬、QT 延長のリスクがある薬は、甲状腺機能亢進症の患者の不整脈のリスクを顕著に増加させる。

この患者では、甲状腺機能亢進症が改善し、精神症状が持続的に消失するまでオランザピンを使った。こういう患者の場合は、将来の精神疾患のリスクが高く、摂食障害をきたしていないか食行動を観察していく必要があり、定期的な精神症状のフォローアップが必要である。

### **内分泌症状の管理**

*Dr. Nicole A. Sherry:*

この患者は 15 歳のときに Graves' disease と診断された。Graves' disease は子供における甲状腺機能亢進症の最も多い原因である。この病気は甲状腺ホルモン受容体に対する自己抗体によって、甲状腺からの甲状腺ホルモン産生が促進される自己免疫疾患である。この患者の場合は、抗甲状腺ホルモン受容体抗体が検出され、Graves' disease の診断に至った。

この患者の Graves' disease の治療に関しては、抗甲状腺薬、放射性ヨード、外科的甲状腺摘除術の3つの選択肢がある。抗甲状腺薬は、この患者もそうであったように、子供に対する治療の第一選択である。プロピルチオウラシルは、小児に対して許容しえないレベルの肝障害が起こるリスクが高いことが分かり、最近、黒枠付きの警告文が FDA(食品医薬品局)から出されたため、プロピルチオウラシルよりもメチマゾールが使われる。抗甲状腺薬はヨードの酸化や有機化を阻害することにより効果を発揮する。

メチマゾール内服中に、この患者は精神症状が悪化した。Graves' disease に対して最適な治療を選択する上で、精神症状は考慮すべき重要な要因である。Graves' disease の子供に関する研究

では、気分障害、行動の異常が対象患者の 21%に起こり(うち6%は初発症状)、症状として気分の落ち込み、不安、反社会的な行動、危険行動、過活動、学校での成績低下などがみられた。この患者では、数か月後、甲状腺機能は正常化せず、身体症状は悪化した。メチマゾールを増量したが、アドヒアランスが悪そうだったので、より強力な治療を計画した。放射性ヨードや外科手術はこの年齢の患者に対する治療として、安全性、有効性の優れた治療である。この患者の場合は、甲状腺機能の迅速な改善が精神症状を緩和するために必要であったことから、外科的切除を選択した。放射性ヨード治療の場合は、甲状腺機能が改善するまでに一般的に 2,3 か月ほどかかる。

## 外科的治療

*Dr. Sareh Parangi:*

私たちは、甲状腺全摘除術のリスクに関して、患者本人と両親と話し合った。甲状腺全摘除術は経験のある外科医ならば安全に行うことが可能である。甲状腺の大きさや炎症性変化の程度、結節の有無をみるために超音波検査を行う。CT やファイバー喉頭鏡は必須ではない。甲状腺全摘術を受けた患者の 1-2%に片側反回神経の損傷が起こり、損傷側の声帯麻痺をきたして、永続的な嚙声やウイスパーボイス、場合によっては誤嚥をおこす。両側の反回神経麻痺をきたすことは稀だが、そのような場合には両側の声帯麻痺となり気管切開が必要になる。反回神経の損傷による麻痺は 5%の人に起こるが、しばしば半年以内に回復する。もし上喉頭神経の枝が障害されると、高い声が出しにくいといった、わずかな声の変化もしばしばおこりえる。また、2%の患者に副甲状腺機能低下症が起こる。一時的な副甲状腺機能低下症は 20%の患者におこり、小児や女性、Graves' disease の患者で起こりやすい。甲状腺全摘術を受けた患者のうち 300 人に 1人の割合で頸部に血腫をきたし、もし大きな血腫の場合には再手術が必要になる。Graves' disease の患者の場合は、そうでない患者に比べて血腫を生じるリスクがわずかに高いかもしれない。この患者では、甲状腺全摘除術を行い、4つの副甲状腺と反回神経は温存した。血流が良好で副甲状腺の機能が維持可能であると思われたため、副甲状腺の自家移植は行わなかった。今回の症例では、術中の反回神経モニタリングを行ったが、大規模な研究によると、神経モニタリングによって反回神経麻痺の割合が減少するかどうかは明らかでない。

## 病理学的な検討

*Dr. Peter M. shadow*

甲状腺全摘出の標本(55g)の検査で、最大径で左葉 5cm、右葉 6.7cm のびまん性・対称性肥大が判明した。断面は小結節状で、暗赤色の均一な外見であり、これは正常甲状腺実質の特徴である (Fig.2A)。特異な結節は見られない。

甲状腺組織は、顕著にサイログロブリンを含有するコロイドを取り巻く甲状腺細胞を伴う大濾胞状結節(Fig.2B)。Grave's 病患者では甲状腺刺激免疫グロブリンが存在するため、この特徴はしばしば、正常甲状腺の人に比べて目立ちにくい。上皮はいくらか増殖性・過形成で1細胞層を超える厚みがあり、乳頭状の構造をとって濾胞の管腔へ張り出している。細胞は立方体～円柱状で、円形で正常な色をした均一な核と、辺縁性の小核が見られる(Fig.2C)。組織学的・構造的な特徴が、甲状腺全体で均一であることから、疾患が甲状腺全体に影響するものであることが示唆される。hyperthyroidism の患者では、甲状腺細胞の増殖を促進し甲状腺ホルモン産生・放出を増加させる膜貫通レセプターである、TSHレセプターが刺激される結果、このような甲状腺上皮の増殖が起こる。未治療の自己免疫介在性hyperthyroidismの患者では、乳頭状の特徴と、このケースで見られた変化よりも更に顕著なコロイド量の減少がある。しかしこの患者はanti-thyroid medicationで治療されていたので、未治療のGrave's病のような顕著な特徴は軽減されていた。病理診断は、びまん性小結節状乳頭状過形成。これは、あるていど治療を受けているGrave's病と一致する。

#### *Dr. Parangi*

甲状腺摘出後、患者の声は正常だった。しかし経口カルシウム補充にもかかわらず、6.6mg/dl程度の(1.6mmol/l; 基準範囲 8.5-10.5mg/dl[2.1-2.6mmol/l])一時的なhypocalcemiaが生じた。さらに、患者の副甲状腺ホルモンレベルは14pg/ml(基準範囲 10-60)で、副甲状腺機能不全のためhypocalcemiaに対し副甲状腺ホルモンが適切に応答しないことが示唆された。患者は経口・頸静脈カルシウムと経口カルシトリオールで治療された。Grave's病の患者は、甲状腺摘出後の一時的hypocalcemiaのハイリスクである。これはおそらく、副甲状腺の小ささ、炎症、血液供給の変化、vitD低下、高レベルのサイロキシン、calcium-avoid bones(飢餓骨)といった要素の組み合わせによるものである。このケースでは、hypocalcemiaは一時的だった。患者は入院後6日で退院し、2ヶ月後にカルシウム・カルシトロール投与が中断された。1年後にはレボサイロキシン(125mg/day)による甲状腺ホルモン補充療法のみを受けており、その結果、甲状腺機能検査は正常だった。

#### *Dr. Gray*

オランザピン(5mg/就寝時)による治療は、入院期間にわたり続けられた。術後合併症の治療の間、小児精神相談サービスが毎日行われた。POD3、患者のうつ症状と自殺企図は改善した。その後、患者は、「これは新しい私なのか?」、「これはどういう意味?」、「私の友人や家族は私のことをどう思うだろう?」といった、哲学的な質問を多数した。我々の焦点は、彼女の話の発展を手助けすることに移っていった。患者の最近の行動が甲状腺機能不全の症状であり、患者本人もしくは新たな人格の出現による影響ではないことを理解するためである。患者の家族がこれを強くサポートし、



患者の行為を批判しなかったことによって、彼女の行為は甲状腺機能不全の影響であり、モラル崩壊や人格の欠陥ではないという説が裏付けられた。患者は退院し、オランザピンの内服は毎日継続された。患者は精神科外来でフォローアップ中に改善し、母曰く、「もとの彼女自身に戻った」。数か月後、オランザピン内服を自己中断し、気分障害や精神症状の再発はなかった。

*Dr. Nancy Lee Harris (病理診断科)*

何か質問やコメントは？

*Dr. Oliver Freudenreich (精神科)*

身体因性精神障害の精神症状は、しばしば多様で、明確に定義された原発性の精神科的症候群に、整然と落とし込むことができない。精神科的治療は、とりわけ統合失調症では、症状の特異的な布置よりも症状の重症度に大きく依存する。

*Dr. Harris*

Dr. Sherry、この患者の自己免疫・内分泌疾患の家族歴からして、彼女が自己免疫性多内分泌腺症候群(APS)である可能性と、将来的に他の自己免疫疾患の評価をするべきかどうかについて、コメントをもらえますか？

*Dr. Sherry*

患者本人と自己免疫疾患の家族歴からして、患者は他の自己免疫疾患のリスクがあると言える。患者とその家族は、APS type2 である可能性が最も高い。関連する自己免疫疾患の症状を繰り返しスクリーニングすることは、この患者にとってメリットがあるだろう。

## 最終診断

甲状腺のびまん性小結節状乳頭状過形成を伴う、Grave's disease。

そううつの特徴と精神病的特点が混合した、他の疾患(Grave's 病)に起因する双極性障害。

Case 10-2015 — A 15-Year-Old Girl with Graves' Disease and Psychotic Symptoms  
Eric P. Hazen, M.D., Nicole A. Sherry, M.D., Sareh Parangi, M.D., Carlos A. Rabito, M.D.,  
and Peter M. Sadow, M.D., Ph.D. N Engl J Med 2015; 372:1250-1258