

症例提示

48 歳女性が右手のチクチクする感覚を訴えて当院の救急科を受診しました。

受診の 1 時間前、自動販売機のソーダの缶に手を伸ばしていた際に右の手のひらが突然「ひりひり、チクチク」するのを感じました。その感覚は手や腕のほかの部分には放散せず、可動域の減少や圧痛・関節痛とは関係がありませんでした。しかしながら発症から 1 時間後に受診し、およそ 80 分後に検査を行った際には異常な感覚は改善していました。患者は最近ニューヨークから美術館に行くためにボストンを訪れたと言っており、滞在場所がないので医療関係者に宿泊施設を要求してきました。

バイタルは体温 36.9°C、血圧 141/89mmHg、心拍数 88bpm、呼吸数 16/min、SpO₂: 99% (ambient air) でした。体重 70.9kg、身長 160cm で BMI は 27.7 でした。患者は早口で会話にまとまりが無く、精神的に不安定な状態であると考えられました。右手と右腕の筋肉や神経機能検査を含む身体検査では異常は見られませんでした。患者は地域の避難所やホテルのリストが渡され退院となりました。

退院から 5 時間後、主に橈骨神経の走行に沿って右の手のひらに異常な感覚が再発したため、再度当院の救急科を受診しました。彼女は避難所を見つけることが出来ず、ホテルの従業員が迷惑な睡眠調査をしようとしたり、毒ガスで殺そうとしてきたりすることを恐れていると言っていました。身体所見は数時間前と比べて変わったところはありませんでした。患者は髪や服装が乱れて悪臭を放っており、人と時間を気にかけているようでした。検査ではつじつまの合わない思考過程と被害妄想が認められました。アンフェタミンやバルビツール酸、ベンゾジアゼピン、カンナビノイド、コカイン、アヘン、フェンサイクリジン (PCP) といった尿中毒物スクリーニングは陰性であり、サリチル酸やアセトアミノフェン、エタノール、三環系抗うつ薬の血清中毒スクリーニングも陰性でした。また尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピンも陰性でした。ラボデータは Table.1 に示した通りでした。画像検査も行われました。

右手と手首のレントゲン写真 (Fig.1) では骨折や脱臼はなく、軟部組織に異常陰影は認めませんでした。関節裂隙は保たれており関節破壊も認めませんでした。頭部単純 CT (Fig.2) では頭蓋内出血や腫瘍、急性の脳梗塞は明らかではありませんでした。

精神科医による評価では、患者は「Massatution」や「Boston」のように都市名と州名をそれぞれ誤って発言しました。認知機能検査 (MSE) では 5 分後に 5 つの物体のうち 2 つしか思い出すことができず、また連続して 7 を引き算することや短文を繰り返すことができないなど注目すべき結果でした。0-30 点で評価され、低いほど強い認知機能障害があることが示唆される MoCA (Montreal Cognitive Assessment) スコアは 21 点 (基準値: 26-30) と低値でした。彼女は目線を合わせたままで、異常な動きは見られませんでした。言葉の誤用と発音の間違ひがあるまま、彼女はとめどなく話し続けました。彼女の気分は幸せそうでした。彼女の思考過程は脱線しやすく、まとまりのないものでした。脳神経機能や、軽く触ったときの感覚などを含む神経学的検査は正常でした。

彼女はこれまで明らかな病歴は無いと言っていました。彼女は以前にニューヨークの精神科病院にて「volunteer client」をしたことがあるが、精神科治療を受けたり入院したりすることはなかったということでした。身体的外傷や食欲不振、体重減少、意欲低下、脱力感、出血 (過去 1 年で月経は止まっていた)、頭痛、運動失調、めまい、発作、失神、痛み、抑うつ、無快楽症、躁症状としての高揚感、注意

障害、不安、記憶障害、睡眠障害、幻聴・幻覚、希死念慮、殺人念慮といった review of systems はすべて陰性でした。彼女には内服歴はなく、薬剤に対するアレルギーはわかりませんでした。

患者は以下のような情報を教えてくれました。彼女はアメリカ合衆国の南東部出身であり孤児院で育てられました。彼女の学力は高く小学校と高校では飛び級をしており、デンマークの **Northwestern International University** と中国の **Panworld University** にて心理学の博士号を取得していました。6年前にニューヨークにやってきてダウンタウンのホテルに滞在していました。彼女は研究者として雇われておりました、ニューヨークの病院とアメリカ海軍でも勤務したいと申し出ていました。彼女は未婚で子供もおらず、ほかに彼女の情報を得られそうな家族や友人もいませんでした。飲酒や喫煙、違法薬物の使用歴はありませんでした。彼女が養子になって以降の精神疾患についての家族歴は不明でした。彼女には犯罪歴もありませんでした。

彼女の判断や思考の混乱を考えると、新しい環境で自分自身を守ることが出来ていないことが懸念されたため一時的に非自発的な入院をすることが決まり、彼女は精神科病棟に入院しました。尿検査と静脈血 pH は正常であり、追加で画像検査が施行されました。

胸部レントゲンで肺野に異常はありませんでした。頭部単純 MRI (Fig.2) では副鼻腔に軽度の粘膜肥厚を認めるものの、頭蓋内に異常は認めませんでした。頭蓋内の腫瘍や脳浮腫、拡散制限など脳梗塞を疑う所見なく、白質病変や萎縮を疑う所見もありませんでした。Table.1 に入院3日目のラボデータが示してあります。診断のための追加の検査もすべて結果が出そろいました。

鑑別診断

右手の知覚麻痺のあるこの48歳女性は身体所見と画像診断では正常でしたが、まとまりのない思考過程や誇大妄想・被害妄想、談話心迫、感情の不安定性など臨床的に重要な精神症状を呈していました。加えて、繰り返し7を引くことが出来ないことから示される注意力障害について考慮しなければならないが、実行機能や記憶、繰り返しなど認知機能テストでは低い点数でした。ラボデータからは正球性貧血とプロラクチン濃度の上昇が明らかになりました。彼女の思考は混乱しておりまた追加で情報が得られないことを考えると、彼女の病気の時間経過とこれまでの病歴の信ぴょう性について決定的な情報がない状態です。したがって、彼女の精神症状を起こしうる一次的、二次的原因を含んだ多くの鑑別診断をもたらすような検査の結果に基づいて診断しなければなりません。

【一次性精神病】

この患者に一次性精神障害があったのだろうか。統合失調症の診断には、少なくとも2つの特徴的な症状が、関連する機能障害と共に6か月以上に渡って進展している必要がある。

この患者には妄想と混乱した発言がある。些細な手がかりからは、彼女には慢性的な精神障害があることが示唆される。例えば、彼女が「ボランティア患者」として精神病院にいたという彼女の話からは、精神的な治療を受けていたことが示唆される。また原因不明の高プロラクチン血症は抗精神病薬による治療歴に関連しているかもしれない。

誇大的思考や談話心迫は躁病のエピソードを示唆しているが、これら2つの症状の存在だけでは双極性障害の診断はできない。観念奔逸、睡眠欲求の減少、目的指向性の亢進、または危険な行動など、双極性障害の他の特徴があるかどうかを判断するのに十分な情報が提供されていない。

統合失調症と双極性障害などの気分障害の組み合わせは、統合失調感情障害と呼ばれる。患者が気分障害、統合失調性感情障害の基準を満たしているかどうかを評価するには、追加の評価が必要である。彼女の現症のいくつかの特徴は統合失調症を強く示唆しているが、この診断だけでは手のチクチクすることや貧血を含む他の重要な特徴を説明することはできない。

【続発性精神病】

●物質使用

精神障害に加えて、様々な医学的疾患が最初に精神病として現れる。コカイン、アンフェタミン、アルコールなどの物質を使用すると、中毒や禁断症状を引き起こす可能性があり、それが精神病につながる可能性がある。しかしながら、この場合、尿中および血清中毒物学スクリーニング検査は、潜在的な乱用物質については陰性であり、身体検査の結果および病歴は最近の摂取または物質使用障害を示唆するものではなかった。

●内分泌および代謝異常

甲状腺障害と副甲状腺障害は精神病を引き起こす可能性がある内分泌異常だが、本患者ではサイロトロピン値とカルシウム値は正常であり、可能性は下がる。患者の軽度の ALT 高値はウィルソン病を示唆する可能性があるが、48歳で発症する可能性は低い。さらに、ウィルソン病に典型的な神経精神症状は、精神病というよりは鬱病と人格の変化である。急性間欠性ポルフィリン症は、腹痛、末梢神経障害、および精神症状の再発性急性発作を特徴とする。彼女の唯一の身体的症状が知覚異常であったことを考えると、これもまれな障害であり、この患者では可能性は低い。

●せん妄

せん妄は、基礎疾患によって引き起こされる、急性発症で増悪寛解する注意力障害・意識障害として定義される。混乱した思考プロセスと同様に、幻覚も一般的である。患者は注意力を害していたが、彼女の精神病症状と彼女の意識レベルは変動しておらず、せん妄の可能性も低い。

●感染

脳の感染は精神病の症状を引き起こす可能性がある。しかし、発熱、頻脈、白血球増加症、および身体検査での異常所見がないため、感染症はこの患者の精神状態の変化の原因になる可能性は低い。梅毒によって引き起こされる中枢神経系疾患は、抗トレポネーマ抗体が陰性であり可能性は下がるが、脳脊髄液の検査が神経梅毒を明確に除外するために必要とされるだろう。この場合、HIV 感染の検査も行われるべきである。

●神経変性疾患

認知症に関連する疾患は精神病症状を引き起こす可能性がある。前頭側頭型認知症は、この患者には明白ではなかった過敏性、衝動制御の低下、および社会的な脱抑制によって特徴付けられる。レビー小体型認知症は、認知症状および精神病症状の変動を引き起こすが、通常この患者には見られなかったパーキンソン病の特徴も引き起こす。最後に、精神病はハンチントン病患者に発生する可能性があるが、そ

れが舞踏病より前に発症することはほとんどない。

●炎症性疾患

SLE は精神病を引き起こす可能性がある。しかしながら、この患者は、この診断を示唆する2つの臨床的特徴・神経障害および白血球減少症・のみを有し、そしてこれらの特徴は感度も特異度も高くない。まれに、多発性硬化症が精神病を引き起こすことがあるが、この患者のMRI検査では特徴的な病変は見られない。最後に、辺縁系脳炎は、亜急性神経精神症状（3ヶ月以内）と少なくとも1つの追加の特徴（新しい限局性神経学的所見、てんかん、脳脊髄液の増多、または脳炎を示唆するMRI所見）があり、他の原因が除外された場合に検討される。患者に知覚異常という新たな病巣の神経学的所見があることはわかっているが、彼女の精神神経症状が亜急性であるかどうかは不明であり、より可能性の高い鑑別疾患を除外していない。

●神経疾患

頭部CT・MRIにより、精神病の原因として占拠性病変および脳卒中を除外することができる。原因不明の神経精神症状の場合は、てんかんが考慮される。発作直後にプロラクチンの上昇を引き起こす可能性がある。発作性精神病、発作精神病、発作間精神病の3つの形態の精神病がてんかんと関連している。発作間精神病は、特に側頭葉症状を伴うてんかんにおいて、患者が制御不能な発作の既往歴を有する場合、慢性精神病症状をもたらす。この患者には、上腹部の「上昇する」感覚、既視感、味覚または匂いの幻覚、常同的な動き、または発作後の混乱など、他の側頭葉発作の特徴はなかった。したがって、この場合、てんかんの可能性が低いものの、より可能性の高い他疾患が除外されていれば、脳波を調べるのは合理的ではある。

●栄養欠乏症

多くのビタミン欠乏症候群は、精神神経症状と関連している。しかし、ビタミンB12（コバラミン）欠乏症は、この患者に見られた症状を引き起こす可能性が最も高い。ビタミンB12欠乏症は、認知機能障害に加えて、精神病、性格の変化、情動的な症状など、さまざまな精神神経症状を引き起こす。またそれは一般に感覚異常を引き起こす。さらに、ビタミンB12欠乏症は通常、大球性貧血を引き起こす。この患者は正球性貧血であったが、それは合併する鉄欠乏によって説明できる。彼女の赤血球分布幅の上昇、乳酸デヒドロゲナーゼの上昇、および軽度の白血球減少症は、有害な貧血と一致している。また、ビタミンB12欠乏症の神経精神症状を示す患者でヘマトクリット値と平均赤血球容積が性上であることは一般的であるため、患者はビタミンB12欠乏症と完全に無関係の貧血を伴う可能性がある。

【概要】

この患者における2つの最も可能性の高い診断は、ビタミンB12欠乏症と統合失調症である。それぞれの状態は、患者の精神状態を独立して説明することができるが、彼女の現症のすべての特徴を完全に説明することもできなかった。統合失調症の診断では知覚異常または貧血を説明できず、ビタミンB12欠乏症の診断で精神病の既往歴を説明できない可能性がある。患者が統合失調症とビタミンB12欠乏症の両方を発症することは珍しいことではない。このような診断の組み合わせは、重度の精神病患者によく

見られ、精神病症状の悪化を招くことがある。この診断を確立するために、私はビタミン B 12 レベル、ならびに血漿ホモシステインと血清メチルマロン酸レベルを得ることを推奨する。

シャーロットホーガン医師の診断

ビタミン B 12 (コバラミン) 欠乏症。

おそらく統合失調症。

診断のための検査

ジェイソン・M・バロン医師：

実験室での検査により、血漿中ビタミン B 12 が低いこと分かった (1 ミリリットルあたり 67 pg、参照範囲 > 231)。血漿ホモシステインレベル (93.0 μmol / リットル; 基準範囲、0.0 から 14.2) および血清メチルマロン酸レベル (13.58 μmol / リットル; 基準範囲、 \leq 0.40) の著しい上昇があった。血清葉酸レベルは正常であった。

ホモシステインからメチオニンへの代謝にはビタミン B 12 と葉酸が必要だが、メチルマロニル・補酵素 A (コエンザイム A に結合したメチルマロン酸) からスクシニル・補酵素 A への代謝には葉酸ではなくビタミン B 12 が必要である。したがって、葉酸欠乏単独ではホモシステインは上昇するが、メチルマロン酸は上昇しない。対照的に、ビタミン B 12 の単離欠乏は、メチルマロン酸レベルとホモシステインレベルの両方を上昇させる可能性があり、9 この患者で見られたパターンである。総合すると、この患者のビタミン B 12、メチルマロン酸、ホモシステインのレベルはビタミン B 12 欠乏症と一致している。

血清学的検査は内因子抗体について陽性であり、ビタミン B 12 欠乏の原因としての悪性貧血の診断を支持する所見である。内因子抗体の存在は悪性貧血に対しては非常に特異的だが、やや感度が低い。対照的に、壁細胞抗体の存在はこの診断には非常に高感度だが、非特異的である。悪性貧血の患者は溶血のために間接的なビリルビンと乳酸デヒドロゲナーゼのレベルが上昇することがある。この患者は、乳酸デヒドロゲナーゼレベルが上昇し、そして間接的なビリルビンレベルが正常であった。

患者は軽度の貧血で平均血球体積の平均は低かった。ビタミン B 12 欠乏症は古典的に平均赤血球容積の増加を伴う大球性貧血を引き起こす。鉄に関する検査では、わずかに高い総鉄結合能 (1 デシリットルあたり 480 μg [1 リットルあたり 86 μmol]; 参照範囲、1 デシリットルあたり 230 から 404 μg [1 リットルあたり 41 から 72 μmol]) および正常低値のフェリチンレベル (1 リットルあたり 16 μg 、参照範囲は 10 ~ 200) が明らかとなり、軽度の同時鉄欠乏症を示唆した。古典的に小球性貧血を引き起こす鉄欠乏が、赤血球量に対するビタミン B 12 欠乏の影響に拮抗し、それによって正常低値平均赤血球量を引き起こした可能性がある。特に臨床症状との関連で解釈される場合、これらの検査所見はすべて悪性貧血の診断を支持する。

▲血液学的管理

ジョナサン博士 Carlson :

ビタミン B 12 欠乏症の特徴的な血液学のおよび神経・精神学的症候は独立して発生する可能性があり、臨床的および診断的に警戒しなければなりません。ある研究では、ビタミン B 12 欠乏による神経および精神症状を呈した患者のうち、24%が正常なヘマトクリット値を示し、18%が正常な平均赤血球容積 (MCV) を示していました。しかしながら、MCV が 84 fl 以下の患者は 2%未満存在し、そのほとんどの患者はビタミン B 12 を補充することにより MCV が減少し、末梢血塗抹標本でも形態異常を示しました。これらの知見は、たとえ完全な血球が比較的正常であっても、ビタミン B 12 の欠乏が造血に生理学的効果を及ぼしている可能性があることを示唆しています。

この患者の赤血球分布幅の高さは、かなりの割合の赤血球が著しく小さくなっており、赤血球体積が 64 fl 以下であることを示唆しています。そのような小球性の特徴は重度の鉄欠乏症でも見られます。しかし、この患者の鉄の値は基準値前後であり、そして貧血は比較的軽度でした。このように、私は、彼女の低い MCV の原因として根本的にヘモグロビン症を持っていたかもしれないと思い、部分的に B12 欠乏症を曖昧にしていたのではないかと推測しました。

悪性貧血の治療は、週 1 回の非経口投与のビタミン B 12 (シアノコバラミンまたはヒドロキソコバラミン) の補充期と、それに続く月 1 回の筋肉内投与の維持期からなります。非経口投与は、悪性貧血の特徴である経口ビタミン B 12 吸収の障害を回避します。急性精神神経障害患者に対しては、集中的なレジメン (症状が解消するかプラトーに達するまで 24~48 時間ごとに 1000µg の筋肉内投与量) が提案されています。メチルマロン酸およびホモシステイン濃度ならびに造血作用に対する補充の生化学的効果を担う網状赤血球数の増加は 5~10 日以内に明らかになるはずで

重度精神病患者における診断確定の困難性

Oliver Freudenreich 博士 :

この重症精神疾患と推定される患者を含む症例は、一般的な臨床上のジレンマを示していて、それは身体的症状および精神症状は、精神的原因によるものか、はたまた診断未確定の医学的疾患によるものか、といったようなことです。このように重度の精神病患者では、いくつもの要因が組み合わさって医学的疾患の診断を困難にする可能性があります。また、患者は、パラノイア (妄想性障害)、混乱した思考、もしくは認知症状のために信頼できない病歴を提供することもあります。これらの事柄から患者からの情報が不足していることがよくあります。この問題は細分化されたヘルスケアシステムによって引き起こされ、そこでは救急部門が入り口として使用されています。さらに、一部の医師は重度の精神疾患患者の治療経験がなく、患者について誤った仮定をするかもしれません。「診断を曇らせるもの」というのは、身体症状が精神病によってよく引き起こされるという有名な現象のことです。次の 3 つの質問に取り組む体系的なアプローチは、時期尚早な症状の原因および診断のミスから逃れるのに役立つかもしれません。

まず、患者は既知の精神医学的診断を受けていますか？

精神状態検査における精神症状の種類は、医学的疾患と精神疾患を区別するために使用できる特徴的な症状がないため、これら 2 つを区別する上では役に立ちません。この場合、長年の重度の精神疾患であるといえるのは可能ですが、患者の病気の経過に関する信頼できる情報なしに精神科の診断を下すことはできません。悪性貧血だけで、おそらく彼女の精神医学的症状の原因になる可能性があります。

第二に、未診断の医学的疾患はありますか？

容易に治療可能な疾患の徴候についての特定の試験、すなわち、異常な甲状腺刺激ホルモン、ビタミン B 12、および葉酸レベルについての試験、ならびに HIV 抗体および抗トレポネーマ抗体についての試験などを補完した臓器機能障害についての広範なスクリーニングを含むバランスの取れた精密検査はよい出発点であるといえます。それはこの患者の根本的な医学的問題の同定につながったでしょう。さらなる精密検査は臨床シナリオによって導かれ、そして偽陽性の結果を回避するために区別して行われるのが好ましいと思われます。この場合、ビタミン B 12 による治療に対する反応に関する情報および患者の病歴に関する付随的な情報は、彼女の症状がビタミン B 12 欠乏または重度の精神疾患（統合失調症）によって完全に説明できるかどうかを判断するのに役立ちます。

第三に、重度の精神疾患がある場合、それは医学的問題の一因となりますか？

重度の精神疾患を持つ患者は、医学的合併症や死亡の危険性が高いです。未治療または治療が不十分な精神科疾患の患者、特に構造的不平等や貧困の影響を受けている患者にとって、健康的な生活を送り、タイムリーな医療を受けることは困難です。たとえば、この場合、食事の不良が患者の貧血の一因となっている可能性があります。医療上の問題を早期に診断し、重度の精神疾患を有する患者に標準的な治療を提供する際の医療提供者の能力を高めることは、汚名を減らし、公平なケアを確実にするのに役立ちます。

Ana Ivkovic 博士：

ビタミン B 12 欠乏症の管理における最も重要な要素は早期認識であり、これは脱髄神経系疾患への進行を予防することができるかもしれない治療を可能にします。多くの臨床医はこのような場合にビタミン B 12 欠乏症の診断を検討するでしょうが、何人かはこの状態の診断と管理の複雑さに気付いていないかもしれません。

危険因子について注意を払うことは有用であり、それは患者にとって常に明白であるか、または知られているわけではありません。重度のビタミン B 12 欠乏症は最も一般的には自己免疫性胃炎によって引き起こされます。そして、それはこの場合のように有害な貧血として現れます。ビタミン B 12 欠乏症は、他の吸収不良の症状（炎症性腸疾患、萎縮性胃炎、膵臓機能不全など）から生じることもあり、肥満手術または回腸切除術などの特定の手術後に発症することや、制限食を使用することで引き起こされることや、または特定の薬物療法（プロトンポンプ阻害薬またはメトホルミン）、代謝亢進状態（妊娠を含む）または先天性代謝異常から生じることもあります。また急性ビタミン B 12 欠乏症は、亜酸化窒素の乱用と関連しています。（この乱用者のことを Whippets と俗に言うことがある）

リスクのある集団の検査に加えて、私たちは一般に、チャールズ・ボネット症候群に見られるように、うつ病、精神病、認知障害、躁病、緊張病、または視覚幻覚などの新たな発症または悪化する精神神経症状を有する人を検査しています。B12 欠乏症の血液学的異常は常に存在するわけではなく、精神神経障害に反比例する可能性があるからです。

ビタミン B 12 欠乏症患者の症状はさまざまですので、信頼できるスクリーニング検査を受けることが特に重要です。残念ながら、標準的な診断テストはなく、多くの臨床医がビタミン B 12 欠乏症をスクリーニングするために分離血清検査を行います。この検査は不完全です。さらに、血清ビタミン B 12 レベルは、細胞内または機能的ビタミン B 12 欠乏症のレベルに常に対応するわけではありません。

Crall 博士：

この患者が毎日 1 週間のビタミン B 12 注射を受けた後、再評価したビタミン B 12 値は 2000 pg/mL 以上でした。退院前、再評価したホモシステイン値は $14.0 \mu\text{mol/L}$ でありました。そして彼女の神経学的症状は完全に消褪していました。

バルプロ酸とオランザピンによる治療が開始され、患者の思考プロセスはますますとまっていき、不眠症も解消しました。患者が家族の写真を見せられたとき、彼女は家族関係がないと主張し、「彼らが私の家族であったとしても、彼らは私に関わりたくないでしょう」と述べました。彼女は全てのアフターケアサービスを断り、ニューヨークに戻る予定とともに退院しました。

最終診断

- ・悪性貧血（ビタミン B 12 欠乏症）。