

## 好中球減少・正球性貧血を呈した統合失調症の1例

東京女子医科大学医学部精神医学講座

ナガナワ エイコ スガワラ ヒロコ サトウ モエコ イシゴウオカ ジュン  
長縄 瑛子・菅原 裕子・佐藤 萌子・石郷岡 純

(受理 平成27年11月11日)

## A Case of Neutropenia and Anemia in a Patient with Schizophrenia

Eiko NAGANAWA, Hiroko SUGAWARA, Moeko SATO and Jun ISHIGOOKA

Department of Psychiatry, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

Some schizophrenia patients treated with antipsychotics develop pancytopenia, thus physical examination is important for determining the cause including adverse drug effects. Here we report a case of neutropenia and anemia after electroconvulsive therapy (ECT) in a patient with schizophrenia.

The patient was a 52-year-old male. At age 17, he developed auditory hallucinations and was diagnosed with schizophrenia. At age 43, he developed catatonia, and modified ECT (mECT) was performed. At age 52, he developed psychosis and was transferred to our hospital. Administration of psychotropic drugs was stopped and mECT was performed. Blood examination after mECT, however, revealed neutropenia and anemia. His main antipsychotic was changed, however, the neutropenia and anemia did not improve. Myelodysplastic syndrome (MDS) was suspected based on the results of bone marrow biopsy.

MDS is a hematopoietic tumor, and the occurrence of cancer in patients with neuropsychiatric disorders is reportedly low. The association between schizophrenia-associated genes and with tumor suppressor gene or between schizophrenia-associated genes, and epigenetic mechanisms, including DNA methylation, might lead to schizophrenia vulnerability and cancer protection. This is a rare case of co-occurrence of MDS and schizophrenia, and further studies are needed to elucidate the genetic and epigenetic factors related to both.

**Key Words:** schizophrenia, neutropenia, anemia, electroconvulsive therapy, myelodysplastic syndrome

## はじめに

抗精神病薬で治療中の統合失調症患者において血球減少が認められた場合、まずは薬剤性が疑われ、薬剤の変更が検討されるが、身体疾患の合併の可能性についても考慮する必要がある。今回我々は、電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) 後に好中球減少、正球性貧血を呈し、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) の合併が疑われた統合失調症の症例を経験したので報告する。

## 症 例

**患者:** 52歳, 男性。

**既往歴:** 2型糖尿病。

**精神医学的遺伝負因:** 父方祖母がアルツハイマー型認知症, 父方の親戚が統合失調症とのことだが詳細不明。

**生活歴:** A県にて出生。同胞2名の第2子。幼少期の出生・発育には異常なし。地元の公立小中学校を卒業後、公立高校へ進学。高校3年時の秋に現病を発症。高校卒業後は、家業の理容店を継ぐため理容学校へ進学したが、免許取得には至らなかった。

Table 1 Blood Examination in the case patient

Item	Time of blood sampling		Admission	post-ECT	Bone marrow biopsy	Discharge
	Reference value	Unit				
WBC	45-80	*10 <sup>2</sup>	35.5	39.7	22.5	32.1
RBC	450-550	*10 <sup>4</sup>	368	283	256	284
HGB	13.5-17.5	g/dL	11.5	8.8	8.1	8.9
HCT	40-52	%	32.4	26.3	24.2	26.6
MCV	85-98	fL	88	92.9	94.5	93.7
MCH	29-35	Pg	31.3	31.1	31.6	31.3
MCHC	32-36	g/dL	35.5	33.5	33.5	33.5
PLT	13-30	*10 <sup>4</sup>	30.3	41.8	22.7	25.8
NEUT	40-67	%	97.8	66	40	40.8
LYMPH	25-45	%	1.6	24.5	41.3	45.8
MONO	3-6	%	0.3	5.5	6.2	7.5
EOS	2-5	%	0	1.8	9.8	5
BASO	0-1	%	0.3	1.3	2.7	0.9
CRP	0.33 以下	mg/dl	0.36	0.43	0.31	0.33
Serum ferritin	30-490	μg/mL		408		
Serum iron	60-200	μg/dL		41		

WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, HGB: hemoglobin, HCT: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, PLT: platelet, NEUT: neutrophil, LYMPH: lymphocyte, MONO: monocyte, EOS: eosinophil, BASO: basophil, TIBC: total iron-binding capacity.

婚姻歴なし。挙児なし。両親、甥2人と暮らしている。

**現病歴：**17歳時、理容師国家試験の直前に幻聴が出現し、A病院精神科を受診したところ、統合失調症と診断され、薬物療法が開始された。24歳時に幻覚妄想状態を呈し、B病院に入院したが、悪性症候群を発症したためC病院へ転院し、加療された。退院後は主治医の異動に伴いD病院へ通院し、15年間で計4回の入退院を繰り返しながら、haloperidol 15 mgを主剤として状態が安定している際には家業の理容室を手伝い、デイケアや作業所へ通所していた。43歳時、甥との同居生活に伴う疲労感からD病院に入院となった後、著明な幻覚妄想状態を呈し亜昏迷状態に至った。修正型電気けいれん療法(modified-ECT:mECT)計15回に加え、薬物調整が行われたが改善なく、C病院へ転院となった。その後も幻覚妄想状態が持続したため、E病院へ転院となり、mECTを計30回施行され、幻覚妄想状態が改善し退院に至った。その後は数ヶ月おきに病状悪化のための入院を繰り返し、46歳から50歳までは月1回の頻度でmECTが施行され、病状安定を維持していた。51歳時には幻覚妄想状態にて自宅2階の窓から転落し、F病院救急センターに搬送された。身体症状改善後にG病院へ転院となり、薬剤調整にて幻覚妄想状態改善し退院となった。52歳時に再び幻覚妄想状態

となり、E病院へ入院となった。mECTが施行されたが再燃を繰り返し薬剤調整にて幻覚妄想状態が改善しないため、当院へ転院となった。

**入院時現症：**ストレッチャーにて両親とともに来院。パジャマ姿で髪型は乱れており、やや不潔な印象のやせ型の男性。年齢に比して幼い外見。開眼しており、口を開けたままの状態、呼びかけに反応し視線を動かすが、返答はなく疎通不良な状態であった。

**血液検査所見：**WBC 3,350 / $\mu$ L, Hb 11.5 g/dL, CRP 0.36 mg/dL.

**脳波所見：**低振幅の $\alpha$ 波が少量認められ、25 Hz程度の $\beta$ 波が主体。 $\alpha$ -blockingあり、HVでbuild upなし、PSでdrivingなし、明らかなてんかん波なし。

**頭部CT所見：**明らかな血管性・占拠性病変なし。

**入院後経過：**前医よりhaloperidol 20 mg点滴静注に加え、chlorpromazine 100 mg, zotepine 200 mg, risperidone 6 mg, valproate 600 mgが主剤として投与されていたが、嚥下障害が著明であり誤嚥性肺炎を合併したため、入院翌日からすべての内服薬を中止した。また、筋固縮による嚥下障害と考えられたため、haloperidole点滴静注も中止とし、mECTを開始した。経口摂取困難による低栄養が認められ、中心静脈栄養を開始したが、H<sub>2</sub>-blokerによる薬剤性

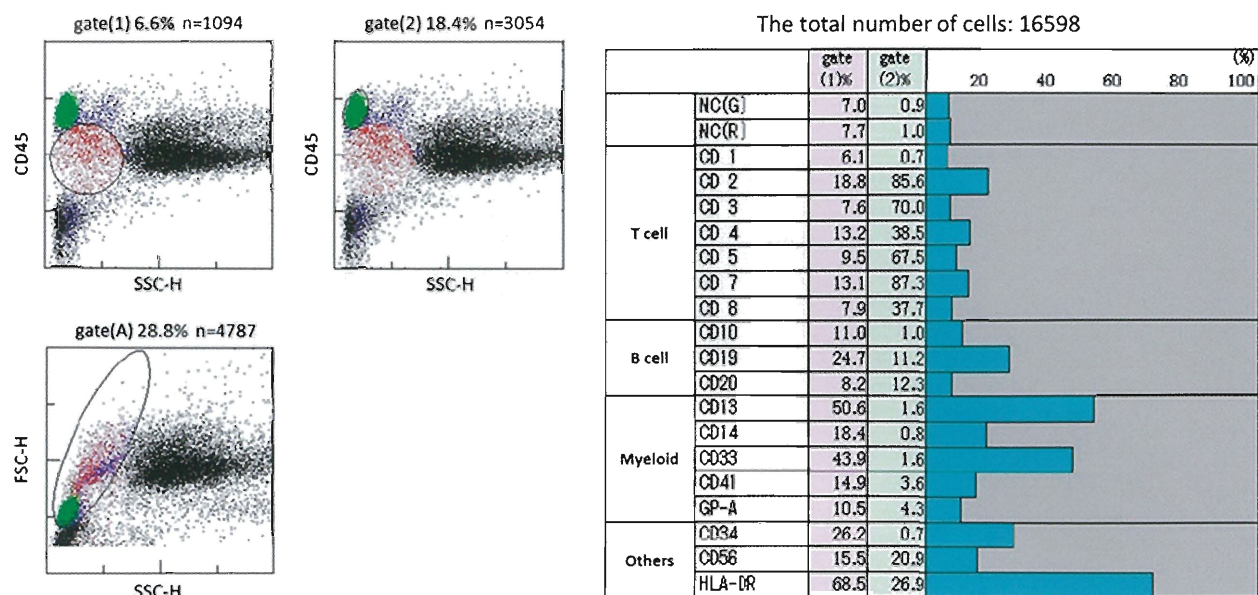


Fig. 1 The result of flow cytometry of bone marrow cells

肝機能障害やカテーテル感染を発症したため、mECTは計6回で終了とした。精神症状は改善し疎通可能となり、維持療法としてaripirazole 3 mgを開始したが、mECT後の血液検査において好中球減少、正球性貧血が顕著となった(Table 1)。造影CT検査、上部消化管内視鏡検査にて明らかな出血源は確認できず、当院血液内科に対診した結果、薬剤性の血球減少が疑われた。aripirazoleを中止し、使用歴のあるrisperidone 4 mgに置換したが、その後も血球減少は改善せず、血液内科にて骨髓生検が施行された。やや低形成の骨髓であり、芽球1.8%と明らかな増生は認められないものの、微小巨核球を認め、顆粒球系では偽ペルゲル核異常、分葉異常を認めた。形質細胞5.7%とやや目立ち、赤芽球系には明らかな形態異常は認められなかった。また、染色体は正常核型であり、細胞表面マーカーに関しても特異的な所見は得られなかった(Fig. 1)。これらの結果から、骨髓異形成症候群(不応性貧血)が疑われた。血球減少の進行が認められないことから経過観察の方針となり、試験外泊を経て精神症状の安定を確認し、第102病日に退院となった。

### 考 察

MDSは、無効造血による血球減少と白血病移行を臨床的な特徴とする造血器腫瘍の一つである。中高年者に好発するが、稀に若年者にも見られる。MDSは、ごく一部にFanconi貧血などの先天性血液疾患に続発するもの、放射線照射、アルキル化剤やトポイソメラーゼII阻害剤等の化学療法後に生

ずる二次性のもも含まれるが、大多数はde novo症例である。これまでにacute myeloid leukemia 1 protein (AML1) 遺伝子などの点突然変異やエピゲノム変異などが報告されているが、発症メカニズムは解明されていない<sup>1)</sup>。

統合失調症などの神経精神疾患は悪性腫瘍の合併が少ないことが知られており<sup>2)</sup>、このメカニズムとしてP53 tumour suppressor (TP53), adenomatous polyposis coli (APC), transforming growth factor  $\beta$  type II receptor (TGFB2), Rho guanine nucleotide exchange factor 10 (ARHGEF10) といった癌抑制遺伝子と統合失調症との関連が報告されている。統合失調症関連遺伝子であるNeuregulin 1 (NRG1) は多くの癌で過剰発現しており、癌の進行との関与が示唆されていると癌抑制遺伝子との関連<sup>3)</sup>のほか、DNAメチル化などのエピジェネティックなメカニズムの関与<sup>4)</sup>が示唆されている。統合失調症のMDSの合併に関しては、olanzapineで治療中の統合失調症患者(30歳、男性)に認められた症例報告<sup>5)</sup>のほか、53歳初発の統合失調症患者に認められ、剖検によって進行性多巣性白質脳症が明らかとなった症例報告<sup>6)</sup>が存在するのみである。前者においては、olanzapineのほか、慢性腎不全に対してサイアザイド系利尿薬を服用していたが、この2剤とMDSの関連は不明である<sup>5)</sup>。

本症例では、治療抵抗性の統合失調症に対する治療経過において、ECT施行後に好中球減少、正球性貧血が顕在化した。ECT施行前には誤嚥性肺炎、栄

養障害が顕著であり、ECT 施行中に薬剤性肝機能障害やカテーテル感染を発症した。これらの病態は精神症状とともに改善したが、後に好中球減少、正球性貧血が明らかとなった。正球性貧血の原因として、慢性炎症による可能性も考えられたが、血液検査により炎症所見が改善した後も貧血は改善されなかった。ECT における有害事象としては、主に発作後の失見当識・発作間の混乱・健忘といった認知機能変化、頭痛・吐き気・筋肉痛といった身体的愁訴があるが、ECT による血球減少の報告はなく、本症例でも過去の ECT において血球減少は生じていない。当初、ECT 後に新たに開始した薬剤であった aripiprazole による薬剤性の血球減少が疑われたが、risperidone へ置換後も血球減少は改善せず、骨髓生検の結果から MDS の合併が疑われた。本症例は、悪性症候群の既往、糖尿病合併により薬剤選択が限られ、治療選択として ECT が行われてきた。Clozapine の重篤な副作用として無顆粒球症が知られており、他の抗精神病薬においても血球減少の報告が存在することから、ECT は MDS 合併の精神疾患で有効な治療選択であると考えられる<sup>7)</sup>。

MDS の大多数は de novo 発症であり、遺伝要因は明らかでない。一方、本症例は de novo 発症であるが、統合失調症の発症にはゲノム変異のほか、遺伝環境相互作用におけるエピゲノム変異の関与が考えられる。統合失調症と MDS の合併は極めて稀であることから、本症例におけるゲノム・エピゲノム要因を含め、今後さらなる検討を要する。

## 結 論

ECT 後に好中球減少、正球性貧血を呈し、MDS の合併が疑われた統合失調症の症例を経験したため、文献的考察を加えて報告した。

開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) **Macedo LC, Silvestre AP, Rodrigues C et al:** Genetics factors associated with myelodysplastic syndromes. *Blood Cells Mol Dis* **55**: 76-81, 2015
- 2) **Tabares-Seisdedos R, Dumont N, Baudot A et al:** No paradox, no progress: inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases. *Lancet Oncol* **12**: 604-608, 2011
- 3) **Tabares-Seisdedos R, Rubenstein JL:** Chromosome 8p as a potential hub for developmental neuropsychiatric disorders: implications for schizophrenia, autism and cancer. *Mol Psychiatry* **14**: 563-589, 2009
- 4) **Altar CA, Hunt RA, Jurata LW et al:** Insulin, IGF-1, and muscarinic agonists modulate schizophrenia-associated genes in human neuroblastoma cells. *Biol Psychiatry* **64**: 1077-1087, 2008
- 5) **Stip E, Langlois R, Thuot C et al:** Fatal agranulocytosis: the use of olanzapine in a patient with schizophrenia and myelodysplasia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **31**: 297-300, 2007
- 6) **Oshima K, Tsuchiya K, Niizato K et al:** Clinicopathological study of early progressive multifocal leukoencephalopathy incidentally found in a schizophrenia patient. *Neuropathology* **29**: 684-688, 2009
- 7) **Gonzalez-Arriaza HL, Mueller PS, Rummans TA:** Successful electroconvulsive therapy in an elderly man with severe thrombocytopenia: case report and literature review. *J ECT* **17**: 198-200, 2001