

## 著明な精神症状を呈したバセドウ病の1例

久能 芙美<sup>1,2</sup>, 岡田 洋右<sup>1</sup>, 新生 忠司<sup>2</sup>, 黒住 旭<sup>1</sup>, 田中 良哉<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>産業医科大学 医学部 第1内科学講座

<sup>2</sup>独立行政法人 労働者健康福祉機構 九州労災病院 門司メディカルセンター 内科

**要 旨**：症例は42歳女性。動悸・発汗過多・手指振戦のため2011年3月に来院。甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone; TSH) $< 0.01 \mu\text{U/ml}$ , 遊離サイロキシン(free thyroxine; FT4) 6.15 ng/ml, 抗TSH受容体抗体(TSH receptor antibody; TRAb) 7.8 U/mlの検査所見よりバセドウ病と診断し, メチマゾール 30 mg, プロプラノロール 30 mg 内服を開始し甲状腺機能は改善した。しかし, 躁症状, 易刺激性, 幻覚妄想が顕著となり2011年5月医療保護入院となった。アリピプラゾール 24 mg およびリチウム 400 mg 内服を開始したが, 幻覚・妄想症状が遷延し抗精神病薬の調節を要した。甲状腺機能改善が遅れ, 2011年7月に精神症状は改善し退院。退院後はメチマゾール 10 mg 内服で甲状腺機能は正常化を維持し, 抗精神病薬内服は中止できた。バセドウ病では気分や活動性の変化などの気分障害が多いが, 本例のように幻覚妄想など本格的な精神症状が主徴となり入院加療まで要した報告は少ない。バセドウ病に伴う症状精神病では精神症状が遷延する可能性があり, 精神科専門医との綿密な連携が重要である。

**キーワード**：バセドウ病, 精神症状, 症状精神病, 抗精神病薬。

(2014年10月27日 受付, 2015年1月16日 受理)

### はじめに

バセドウ病において気分高揚や抑うつ症状などの神経精神症状が出現することは広く知られているが, 精神症状は甲状腺ホルモン正常化とともに安定することが多い[1]。

バセドウ病が報告された当初より焦燥感などの神経過敏を訴えることは報告されているが, 精神病症状を来すことは多くない。藤波らの報告では, 精神症状のために精神科へ紹介されたバセドウ病205例の解析結果は, 神経症状態(40.4%), うつ状態(28.4%), 幻覚妄想(9.8%), 躁うつ病状態(4.4%)であった[2]。Brownlieらの報告では, 甲状腺中毒症に伴う精神病患者18名に生じた症状は, うつ症状7名, 躁症状7名, 妄想症状13名, 幻覚8名であり, 本症例で認めた躁症状, 妄想症状, 幻覚をいずれも有した症例は2症例であった[3]。

今回我々は, 甲状腺ホルモンが改善した後も著明

な精神症状が遷延し, 幻覚妄想症状に対する治療を要したバセドウ病の1例を経験したので, ここに報告する。

### 症 例

症例：42歳, 女性。

主訴：幻覚妄想症状。

病前性格：真面目, 几帳面, 責任感が強い, 執着気質。

既往歴：40歳 急性虫垂炎

家族歴：内分泌疾患なし, 精神疾患なし。

現病歴：2011年3月, 動悸・発汗過多・手指振戦のため当科受診。体重減少は認めなかった。甲状腺腫を認め, 甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone; TSH) $< 0.01 \mu\text{U/ml}$  (正常値: 0.34-6.50  $\mu\text{U/ml}$ ), 遊離サイロキシン(free thyroxine; FT4) 6.15 ng/ml (正常値: 0.97-1.79 ng/ml), 抗TSH受容体抗体(TSH receptor antibody; TRAb)

\*対応著者：田中 良哉, 産業医科大学 医学部 第1内科学, 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1, Tel: 093-603-1611, 内線2422, Fax: 093-691-9334, E-mail: tanaka@med.uoeh-u.ac.jp

7.8 U/ml (正常値: < 2.0 U/ml) よりバセドウ病と診断したが, この時点では精神症状は認めなかった. メチマゾール (methimazole; MMI) 30 mg内服で加療開始し, 動悸症状に対してプロプラノロール 30 mg内服を併用した. 甲状腺機能は改善傾向 (TSH < 0.01  $\mu$ U/ml, FT4 3.13 ng/ml) となったが, 不眠や落ち着きのなさが目立つようになり, 夜間一人で車を運転し警察に行き「夫が暴力を振った」と訴え, 家族を困らせるようになった. 躁症状, 易刺激性, 幻覚妄想が顕著となり, 2011年5月当院神経精神科へ緊急医療保護入院となった.

身体所見: 身長 151.8 cm, 体重 53.1 kg, BMI 23.0 kg/m<sup>2</sup>, 体温 36.8°C, 血圧 137/80 mmHg, 脈拍 109/分・整. 全身状態は良好で意識は清明. 皮膚は湿潤. 眼球突出を認めた. 甲状腺は両側ともに約 5 × 3 cm で腫大を認め, 硬さは弾性軟, 圧痛や嚥下時痛は認めなかった. 血管雑音を聴取した. 胸腹部および四肢に異常所見なし. 手指振戦を認めた.

検査所見 (Table 1): 末梢血, 血液生化学ともに異常所見なし. 遊離トリヨードサイロニン (free tri-iodothyronine; FT3), FT4の上昇を認め, TSHの分泌抑制を認めた. TRAbは陽性であった. その他, 内分泌疾患を示唆する所見は認めなかった.

精神状態の評価: 躁病の評価尺度としてYoung躁病評価尺度 (Young Mania Rating Scale: YMRS) を用いた. YMRSは躁病の重症度を評価するための尺度であり, 11項目を5段階 (0~4点または0~8点) の点数で評価する. 点数範囲は0~60点であり, 重症になるほど高得点で, 症状寛解は12点未満とされている [4]. 本症例は, 入院時, 易怒性, 会話 (速度と量), 思考内容, 破壊的・攻撃的行為の4項目が高得点であり, 60点満点中52点と重度の躁状態と診断された.

画像検査: 甲状腺エコーでは, 右葉の厚さ 23 mm, 左葉の厚さ 24 mm, 峡部の厚さ 10 mm と甲状腺腫大を認め, ドプラーエコーでは火焰状の血流シグナルを認めた.

**Table 1. Laboratory findings on admission**

Complete Blood Cell		Biochemistry		Endocrine-related inspection	
WBC	4400 /mm <sup>3</sup>	TP	6.8 g/dl	TSH	< 0.01 $\mu$ IU/ml
Neutro	46.4%	Alb	4 g/dl	FT3	16.2 pg/ml
Lympho	46.2 %	T-Bil	0.3 mg/dl	FT4	6.15 ng/dl
Eosino	0.9 %	AST	26 IU/l	TRAb	7.8 U/ml
Baso	0.2 %	ALT	28 %	anti-TG	13.4 %
Mono	0.3 %	LDH	190 %	anti-TPO	397 %
RBC	529 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	ALP	233 %	ACTH	10.5 pg/ml
Hgb	14.7 g/dl	$\gamma$ -GTP	27 %	cortisol	11.1 $\mu$ g/dl
Ht	43.6%	BUN	5 mg/dl	FPG	96 mg/dl
Plt	22.3 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cr	0.37 %	HbA1c (NGSP)	5.6%
		eGFR	145.53 ml/min/1.7 m <sup>2</sup>		
		Na	141 mEq/l		
		K	3.7 %		
		Cl	102 %		
		CK	73 IU/l		
		T-Chol	190 mg/dl		
		HDL-C	74 %		
		LDL-C	91 %		
		TG	96 %		

WBC: white blood cell, Neutro: neutrophil, Lympho: lymphocyte, Eosino: eosinophil, Baso: basophil, Mono: monocyte, RBC: red blood cell, Hgb: hemoglobin, Ht: hematocrit, Plt: platelet, TP: total protein, Alb: albumin, T-Bil: total bilirubin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, ALP: alkaline phosphatase,  $\gamma$ -GTP: gamma-glutamyl transpeptidase, BUN: blood urea nitrogen, Cr: creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, CK: creatine kinase, T-Chol: total cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, TG: triglycerides, TSH: thyroid-stimulating hormone, FT3: free triiodothyronine, FT4: free thyroxine, TRAb: TSH receptor antibody, anti-TG: anti-thyroglobulin antibody, anti-TPO: anti-thyroid peroxidase antibody, ACTH: adrenocorticotropic hormone, FPG: fasting plasma glucose, HbA1c(NGSP): glycohemoglobin (national glycohemoglobin standardization program)

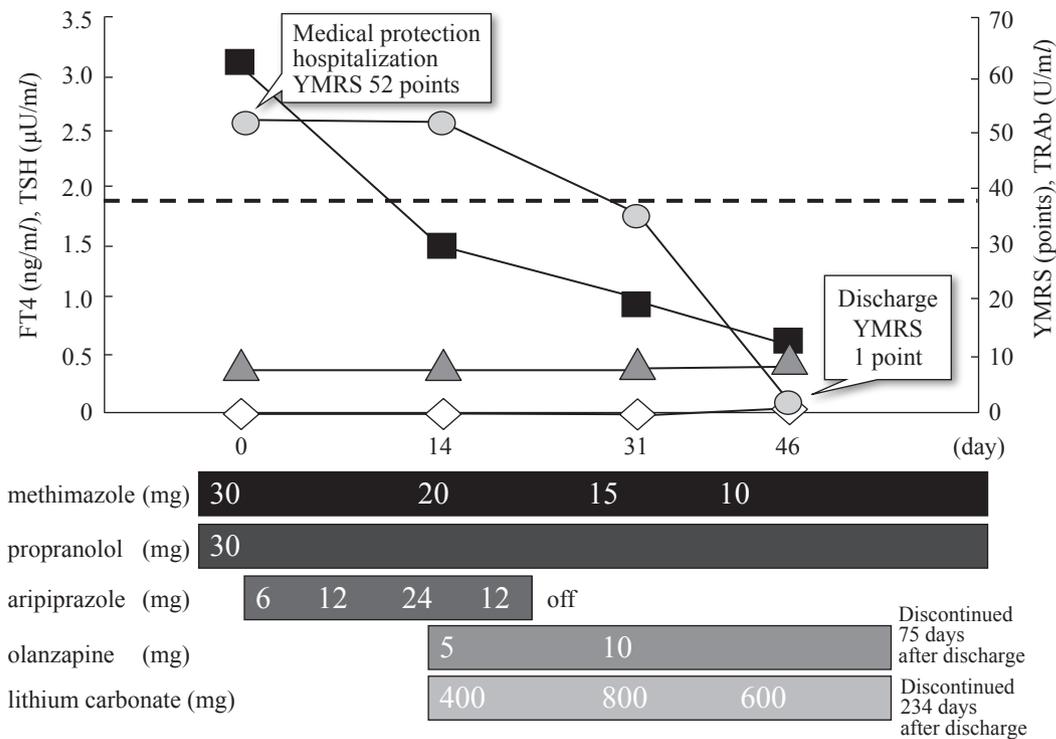
また上甲状腺動脈の流速は140.9 cm/sと流速亢進を認めた。

臨床経過 (Fig. 1) : 薬物投与量はそれぞれ1日量を記載する。入院時にもFT4 3.2 ng/dl, TSH < 0.1  $\mu$ IU/mlと甲状腺機能亢進所見を認め, MMI 30 mgおよびプロプラノロール 30 mg内服を継続した。甲状腺機能が改善傾向であるにも関わらず, 「夫が浮気をしている」, 「こどもが病室内に座っている」などの嫉妬妄想・幻視があり, 抗精神病薬としてアリピプラゾール 6 mg内服を開始し24 mgまで漸増した。入院後2週間で, FT4 1.5 ng/dlまで改善したためMMI 20 mgへ減量したが, 了解不能の幻覚・妄想は持続しており, YMRS 52点と改善しなかった。抗精神病薬の調整が必要と判断され, アリピプラゾールからオランザピンへ変更された。また躁症状に対して炭酸リチウム400 mg内服を開始し漸増された。甲状腺機能は正常化を維持し, 精神症状も徐々に改善へ向かった。入院後46日目にはFT4 0.7 ng/

dlへ低下し, TSH 0.02  $\mu$ IU/mlと検出可能となりMMI 10 mgまで減量した。精神症状に関しては, オランザピン10 mgおよび炭酸リチウム800 mgでYMRS 1点にまで改善し, 自宅退院となった。退院後もFT4は正常範囲内で経過した。時折不眠の訴えがあるものの, 病的な幻覚・妄想症状は認めず経過し, オランザピンおよび炭酸リチウムは漸減可能となり, 退院75日後でオランザピンを, 退院234日後で炭酸リチウムを中止された。その後も精神症状の再燃は認めず, MMI 10 mgを継続し, 甲状腺機能正常化を維持している。

考 察

バセドウ病は, 甲状腺中毒症状を来す代表的な疾患であり, 神経過敏, 発汗過多, 対暑性低下, 動悸などの様々な症状を呈する。バセドウ病に伴う精神症状は, バセドウ病の病前性格である「敏感で感じやすく, 不安



**Fig. 1. Clinical course of thyroid function and psychiatric symptoms.** Free thyroxine (FT4) was quickly normalized after admission, but remarkable psychiatric symptoms remained (Young Mania Rating Scale: YMRS 52 points). After adjustment of antipsychotics was performed, her psychiatric symptoms showed amelioration (YMRS 1 point). ◇: thyroid stimulating hormone (TSH), ■: free thyroxine (FT4), ▲: TSH receptor antibody (TRAb), ○: Young Mania Rating Scale (YMRS), - - -: upper limit of FT4.

定,興奮しやすく,すべての音や印象に即座に反応する」という独特の性格が誇張されることにより生じるが[5],本症例にもその病前性格は当てはまり,精神症状の易出現性が示唆された。

治療として,当初よりバセドウ病加療のためMMIを使用した,精神症状が遅れて出現し,甲状腺機能が正常化した後も精神症状が持続し抗精神病薬の内服加療を要した。その原因として,甲状腺ホルモン局所活性の影響が考えられた。甲状腺ホルモンは,脱ヨード酵素(iodothyronine deiodinase; D)による活性調節を受けており,バセドウ病における血中tri-iodothyronine (T3)高値はtype1D (D1)活性に関わる。また,中枢神経系や下垂体,骨格筋などの様々な臓器や細胞内での局所活性はtype2D (D2)に關与する。MMI開始後,D1活性抑制のため血中T3活性は低下するが,TRAb陽性のため持続的に甲状腺ホルモンが産生される。過剰な甲状腺ホルモンT3はカテコラミンなどの神経伝達物質に影響し大脳辺縁系を賦活化し,大脳辺縁系でのD2局所活性が残存する可能性が指摘されている[6,7]。これらの機序により精神症状が遷延したと推測された。

動悸症状に対してはプロプラノロールを用いたが,同薬はβ遮断薬の中でも脂溶性が高いため血液閾門をもっとも早く通過し,中枢系βアドレナリン受容体アンタゴニストとして働き,甲状腺機能が正常化した後も躁症状を改善する作用があると報告されている[8]。

また,躁症状に対しては炭酸リチウムを用いたが,同薬は副作用として甲状腺機能低下作用が知られている。リチウムによる甲状腺機能低下は,特に40歳以上の女性に多いとされており,その他危険因子として抗甲状腺抗体陽性,TRAb陽性,喫煙者があげられ[8],本例ではこれらすべてに該当しており,炭酸リチウムが持つ副作用が甲状腺機能亢進症状の改善に寄与したものと考えられた。幻覚・妄想に対しては,抗精神病薬としてオランザピンを併用する事で,症状は徐々に消失し,最終的には,抗精神病薬は中止に至った。甲状腺機能亢進症の一般精神症状の特徴は,緊張・過活動・感情不安定とされており,女性の躁病患者との類似性が指摘されている[9]。本症例もYMRS 52点と重度の躁状態を呈していた。甲状腺機能異常により,せん妄が出現することも知られているが,本症例は経過中に意識障害の出現はなく,見当識も保たれており,せん妄状態とは異なる病態と考えられた。内分泌精神病は本症例のように多彩な精神症状を示すことが特徴的である。

## 結 語

甲状腺ホルモン正常化後も,幻覚妄想症状に対する治療を要したバセドウ病の1例を経験した。バセドウ病に伴う症状精神病では精神症状が遷延する可能性があり,抗精神病薬使用について精神科専門医との綿密な連携が重要である。

## 利 益 相 反

利益相反に相当する事項はない。

## 引 用 文 献

1. Snaboon T, Khemkha A, Chaiyaumporn C, Lalitanantpong D & Sridama V (2009): Psychosis as the first presentation of hyperthyroidism. *Intern Emerg Med* 4: 359-360
2. 藤波茂忠, 伊藤國彦 (1983): バセドウ病からみた内分泌精神障害. *精神神経学雑誌* 85: 776-787
3. Brownlie BE, Rae AM, Walshe JW & Wells JE (2000): Psychoses associated with thyrotoxicosis - 'thyrotoxic psychosis.' A report of 18 cases, with statistical analysis of incidence. *Eur J Endocrinol* 142: 438-444
4. Tohen M, Frank E, Bowden CL *et al* (2009): The international society for bipolar disorders (ISBD) task force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 11: 453-473
5. 氏家寛 (2006): 1-1. 甲状腺機能亢進症 (subclinical hyperthyroidism を含む). 1. 代謝内分泌疾患. 第1章 全身疾患に精神疾患が由来する病態. 症状性(器質性)精神障害の治療ガイドライン. *精神科治療学* 21(増刊号): 12-15
6. Josef Kohrle (1999): Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. *Mol Cell Endocrinol* 151: 103-119
7. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW & Larsen PR (2005): Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest* 115: 2524-2533
8. Bunevicius R & Prange AJ Jr. (2006): Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options. *CNS Drugs* 20: 897-909
9. 高橋三郎(1976): 内分泌疾患. 現代精神医学大系. 症状精神病(猪瀬 正, 他, 編). 第14巻. 中山書店, 東京 pp 37-90

## A Case of Graves' Disease with Remarkable Psychiatric Symptoms

Fumi KUNO<sup>1,2</sup>, Yosuke OKADA<sup>1</sup>, Tadashi ARAO<sup>2</sup>, Akira KUROZUMI<sup>1</sup> and Yoshiya TANAKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan*

<sup>2</sup> *Department of Internal Medicine, Japan Labor, Health and Welfare Organization Kyushu Rosai Hospital, Moji Medical Center. Moji-ku, Kitakyushu 801-8502, Japan*

**Abstract :** A 42-year-old woman visited our hospital with palpitations, excessive sweating, and finger tremors in March 2011. She was diagnosed with Graves' disease based on the following test results: thyroid stimulating hormone  $< 0.01 \mu\text{U/ml}$ , free thyroxine  $6.15 \text{ ng/ml}$ , and thyrotropin receptor antibody  $7.8 \text{ U/ml}$ . Treatment with methimazole 30 mg and propranolol 30 mg was started, and her thyroid function showed improvement. However, significant manic symptoms, irritability, hallucinations, and delusions were noted, and she was hospitalized for her own protection in May 2011. Although treatment with aripiprazole 24 mg and lithium 400 mg was started, the hallucinatory and delusional symptoms persisted, necessitating adjustment of the antipsychotics. Her psychiatric symptoms showed amelioration in July 2011 after improvement in her thyroid function, and she was discharged from our hospital. After discharge, her thyroid function remained normal with methimazole 10 mg, and administration of the antipsychotics was discontinued. Affective psychotic symptoms such as altered mood and activity are frequently observed in cases with Graves' disease, but there have been few reports describing cases with full-blown psychiatric disorders manifesting with features such as hallucinations and delusions as the chief symptoms requiring hospitalized treatment, as in the present case. In symptomatic psychosis associated with Graves' disease, prolonged psychiatric symptoms might develop, and close cooperation with psychiatrists is thus important.

**Key words:** Graves' disease, psychiatric symptoms, symptomatic psychosis, antipsychotics.