症例報告

精神神経学雑誌　第 128 巻 第 10 号（2026）　789–794 頁

心因性発作と診断されていたが，遺伝学的検査により 22q11.2 欠失症候群に伴うチアノーゼ発作であることが判明した 1 例

A Case of Cyanotic Seizures Initially Diagnosed as Psychogenic：Final Diagnosis of 22q11.2 Deletion Syndrome via Genetic Testing

西　将輝[1,2)]，菊山　裕貴✉[1,2)]，四本　由郁[3)]，髙田　恭輔[1,2)]，樽谷　精一郎[1,2)]，金沢　徹文[2)]，岡村　武彦[1,2)]

Masaki Nishi[1,2)], Hiroki Kikuyama✉[1,2)], Yuka Yotsumoto[3)], Kyosuke Takada[1,2)], Seiichiro Tarutani[1,2)], Tetsufumi Kanazawa[2)], Takehiko Okamura[1,2)]

統合失調症は症候群であり，原因の異なる複数の疾患において統合失調症症状が起こりうる．22q11.2 欠失症候群は 22 番染色体長腕 11.2 領域において典型的には 3.0 Mb 欠失し，欠失範囲には *COMT* や *DGCR8* 遺伝子が含まれ，高率に心血管系の問題や，副甲状腺機能低下症，知的障害，統合失調症症状を呈する疾患である．症例は 20 歳代女性．出生時チアノーゼにより A 病院へ搬送．喉頭軟化症により気道が閉塞するため，気管切開を行い，以後人工鼻を小学校入学まで使用していた．成人後，発達障害を疑われ，精神科クリニックを受診．全検査 IQ60 で知的障害，ADHD，統合失調症として治療されていた．また，意識が減損し，大きないびき様の呼吸音となり，時にチアノーゼとなる発作を起こすことがあったが，心因性の過呼吸発作あるいはてんかんと診断されていた．発作時に著者らの病院に入院したことから，主治医としてかかわるようになった．喉頭軟化症，知的障害，−2SD 以下の低身長であることから何らかの稀な遺伝性疾患である可能性があり，A 病院遺伝診療センターにコンサルトし，22q11.2 欠失症候群であることが判明した．22q11.2 欠失症候群は副甲状腺機能低下により低 Ca となり，テタニーを起こし，咽頭けいれんが起きる場合がある．副甲状腺機能に関して検査した結果，PTH-intact 低下，低 Ca，高 P であり，Ca 補充療法を開始したところ，発作だけでなく，幻聴もみられなくなった．本症例では稀な遺伝性疾患を疑い，22q11.2 欠失症候群であったことから副甲状腺機能障害を疑い，発作の原因を突き止めることができた．知的障害とともに先天性臓器形成不全や，−2SD 以下の低身長などを伴う精神疾患で，治療が奏効しない場合には遺伝学的精査を行うことにより治療の糸口を見つけることができるかもしれない．

索引用語　統合失調症，22q11.2 欠失症候群，副甲状腺機能低下症，低 Ca 血症，チアノーゼ発作

著者所属：1）大阪精神医学研究所新阿武山病院，Department of Neuropsychiatry, Shin-Abuyama Hospital
2）大阪医科薬科大学神経精神医学教室，Department of Neuropsychiatry, Osaka Medical and Pharmaceutical University
3）高槻病院遺伝診療センター，Center for Clinical and Molecular Genetics, Takatsuki General Hospital
✉E mail：hiroki.kikuyama@ompu.ac.jp
受 付 日：2025 年 12 月 29 日
受 理 日：2026 年 5 月 8 日
doi：10.57369/pnj.26-122

はじめに

22q11.2 欠失症候群は高率に知的障害，自閉スペクトラム症，注意欠如・多動症（attention dificit hyperactivity disorder：ADHD）などの発達障害や，統合失調症を伴う遺伝性疾患であるが，他にもファロー四徴症などの心疾患，副甲状腺機能低下症，喉頭軟化症，難聴などの身体疾患の合併率も高い[2,4,8,10]．今回われわれは知的障害，発達障害，統合失調症と診断され，SpO_2が 70 台まで低下することがあるのに心因性発作と診断されていた症例に対して遺伝学的検査を行い，22q11.2 欠失症候群であることが判明し，それをきっかけに心因性発作ではなく，副甲状腺機能低下症に伴う低 Ca 血症によるテタニー発作で咽頭けいれんを起こし，喉頭軟化症もあることから気道閉塞しSpO_2が低下したと考えられる症例を経験した．Ca 補充療法により長年改善しなかった，時にチアノーゼを伴う発作と幻聴が消失したので報告する．

論文発表および論文のオープンアクセスについて患者と家族に書面にて同意を取得し，個人を特定されないようプライバシー保護に配慮した．

Ⅰ．症　　例

【症例】20 歳代，女性

【生活歴】

同胞 2 名中第 2 子として出生．在胎 37 週，出生時体重 2,500 g．出生時チアノーゼが強く，救急搬送され，A 病院新生児集中治療室へ入院した．喉頭軟化症により気道が閉塞することによりチアノーゼが起こっており，気管切開術を受け，以後人工鼻を使用するようになった．気管切開部は小学校入学時の閉鎖まで A 病院小児外科にて通院管理されていたが，以後の定期通院歴はない．言葉が出にくく，小学校入学まで言語療法を受けていたが，小学校入学頃にはよく喋れるようになっていた．耳が聞こえにくく，耳鼻咽喉科を受診し耳小骨が倒れていると説明を受け，伝音性難聴と診断され，補聴器を使用することになった．幼稚園時，遠足の翌日に泡を吹いて倒れ，A 病院を受診，脳波でてんかん波が出ていると言われたがその後発作がなかったため，フォローはされていない．

【現病歴】

成人後，発達障害を疑われ，B 精神科クリニックを受診し，全検査 IQ60 で知的障害，ADHD と診断され治療開始となった．治療経過中に ADHD の治療のためメチルフェニデートを使用後，幻聴がみられるようになり，メチルフェニデートは中止し，統合失調症の病名が追加された．また，かなり大きな喘鳴で喉からきゅうきゅうと音がし，意識が減損し，涎が続き，時に便失禁，尿失禁も伴う発作が認められていた．A 病院へてんかんの疑いにて脳波検査を含む受診を予約していたが，その受診を待たずに当院への早急な入院を依頼し，X－2 年当院初診し同日入院となった．初診日より 4 ヵ月間入院したが発作は改善しなかった．発作は当時の主治医から精神的な過呼吸発作と判断された．発作がやはり続いているため，再度入院を希望し，X－1 年にも当院へ 4 ヵ月間入院となっているが発作は改善しなかった．退院後は当院への通院を継続した．

【治療経過】

X 年 4 月前主治医退職のため，著者らに主治医変更となった．一般的に精神科で見られる心因性の過呼吸発作で便失禁，尿失禁を起こすことはまずない．過呼吸はてんかん発作の誘因となり，幼稚園時，遠足の翌日に泡を吹いて倒れ，A 病院受診，脳波でてんかん波が出ていると言われたと聴取していたため，抗てんかん薬であるレベチラセタムを同月より開始．しかし，以後ペランパネル，ラコサミドなどの抗てんかん薬も奏効しなかった．喉頭軟化症，標準身長・体重曲線に照らし合わせ－2.0 SD 以下の低体重低身長，知的障害より何らかの遺伝性疾患である可能性が高く（器官形成異常があることから，脳の発育不全，身体的発育不全も胎生期の問題に起因する可能性がある），発作の原因解明のため Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases（IRUD）による遺伝学的検査を受けることを X 年 6 月に母親に提案した．また，何の遺伝性疾患かはまだ不明であるが，1 例として 22q11.2 欠失症候群に関する英文総説[6]を日本語訳したものを母親に渡すと，22q11.2 欠失症候群のよくある症状の欄を見て，斜視，内反足，小顎症も当てはまるという情報を得た．

X 年 7 月母親が帰宅すると本人の意識は減損し，涎をだらだら垂らして目を開いた状態で反応乏しく，手足の先と口唇がチアノーゼのように青くなっているのを発見．救急車を呼び，救急隊が自宅に到着した際にはSpO_2は 86%だった．A 病院救急外来へ搬送されたときには発作はおさまっており，帰宅しようとした際に再び，足踏み，嗚咽のような動作で唾を喉に溜め込み呼吸ができなくなり，一時的にSpO_2が 70 台まで低下し酸素投与を開始された．吸引

を行い，酸素化は改善するもののしばらくするとまた発作が起こり，SpO_2が70台まで下がることを繰り返したため，気管挿管のうえ入院となった．入院後はてんかん鑑別のため，A病院脳神経内科が担当し，諸検査，発作経過よりてんかんは除外され，心因性発作であると診断された．退院後も同様の発作でA病院へ救急搬送されたが，心因発作であり，当院へ相談するようにと言われた．同月当院へ入院し，抗精神病薬は前医が処方していたリスペリドン4 mg，ルラシドン40 mg/日を中止し，オランザピン15 mg/日としたが，幻聴と発作に変化はみられなかった．

同月A病院遺伝カウンセリング外来にIRUDによる遺伝学的検査を依頼した．受診の結果，IRUDの前にマイクロアレイ染色体検査（comparative genomic hybridation：CGH法）を施行することとなり，22番染色体q11.2領域に3.0 Mbの欠失を認め，臨床症状と併せ，8月22q11.2欠失症候群と診断された．なお，10歳代の頃にA病院小児科にて低身長精査，染色体検査（G分染）にて正常核型確認（46,XX）．その他諸検査の結果，成長ホルモン補充については適応なしとの診断に至っている．分染法では判読困難なレベルの微小欠失が今回CGH法にて判明した形となった．

22q11.2欠失症候群には副甲状腺機能低下症が合併しやすいことが知られており，副甲状腺機能低下症では低Ca，高Pによりテタニー発作や大脳基底核の石灰化がみられることがある．実際に本症例では頭部CTにて大脳基底核の石灰化像を認め，副甲状腺機能について検査を行った．9月副甲状腺ホルモンであるPTH-intact 8 pg/mL（基準値10～65 pg/mL），血清Ca 5.1 mg/dL（基準値8.6～10.2 mg/dL），無機リン（P）8.0 mg/dL（基準値2.4～4.3 mg/dL）．副甲状腺機能低下，低Ca血症，高P血症が確認された．心電図で脈拍89 bpm，QTcB 526 msにてQT延長，V3とV4にてLow-Flat T waveを認めた．QT延長は低Caによる可能性が考えられた．入院中だったため，毎日の詳細な症状を看護師が記載しているが，最終発作は9月Y日に涎を垂らし，意識が朦朧とした状態でベッド柵，布団を叩くような動きが見られていた．9月Y＋1日よりエルデカルシトール0.75 μg/日，アスパラギン酸カルシウム600 mg/日服用開始．9月Y＋15日，看護師との会話で本人が幻聴はこの2週間ほどはないと答えている．Ca補充療法開始1ヵ月後，本人と看護師の会話でこの1ヵ月幻聴はないと答えている．10月再検し，PTH-intact 7 pg/mL（基準値10～65 pg/mL），血清Ca 8.1 mg/dL（基準値8.6～10.2 mg/dL），P 6.1 mg/dL（基準値2.4～4.3 mg/dL）．低Ca血症，高P血症の程度が軽症化されていた．10月心電図再検し異常所見認めず，当院退院．以後当院通院中であるが9月Y＋1日Ca補充療法を開始して以降，発作と幻聴はみられていない．本人の陳述では発作の際には幻聴が先行し，その後に発作が起こるということであり，幻聴がないので発作も起こらないということだった．抗精神病薬はX年7月以後オランザピン15 mg/日を継続しており，変更していない（図）．

Ⅱ．考　　察

1．時にチアノーゼを伴う発作の原因について

発作の原因は以下の4つの可能性が考えられた．

1）喉頭軟化症による気道閉塞を起こしている可能性

発作時でなくても本人の呼吸音が周囲に聴取できるような大きな呼吸音となっていることはこれまでもたびたびあり，発作の際にはさらにかなり大きな音の喘鳴があり喉頭軟化症による気道閉塞を起こしている可能性が考えられた．以前にC大学病院耳鼻咽喉科に，喉頭軟化症治療後，両アブミ骨固定，伝音難聴，両内耳奇形にて受診しており，現在の状態また喉頭軟化症による気道閉塞の可能性についてX年10月に診察を依頼したところ，両声帯・披裂部の可動域に制限があり，左披裂部は浮腫状で，一時的な喘鳴の原因となった可能性はありうるという回答を得た．

2）副甲状腺機能低下症によるテタニーによる咽頭けいれんの可能性

22q11.2欠失症候群に伴う副甲状腺機能低下症，低Ca血症によりもともとCaが低く，テタニーを起こす可能性がある．喉に唾を溜め込み息ができずにSpO_2が低下するのだとしても，そのような苦しいことを意図的にするとは考え難く，喉に唾が溜め込まれる原因は心因発作ではなく，テタニーによる咽頭けいれんによるものと考えられる．

副甲状腺機能低下症についてA病院内分泌内科にて精査を依頼し，過去のA病院での検査でもCa値は低下していたことが判明した．

3）22q11.2欠失症候群はファロー四徴症など心血管系の問題が高頻度に認められ，何らかの酸素化異常を起こす問題がある可能性

この問題についてX年10月A病院循環器内科にて精査を依頼し，大動脈二尖弁が認められたが，その他の心奇形，心機能には異常が認められないという回答を得た．

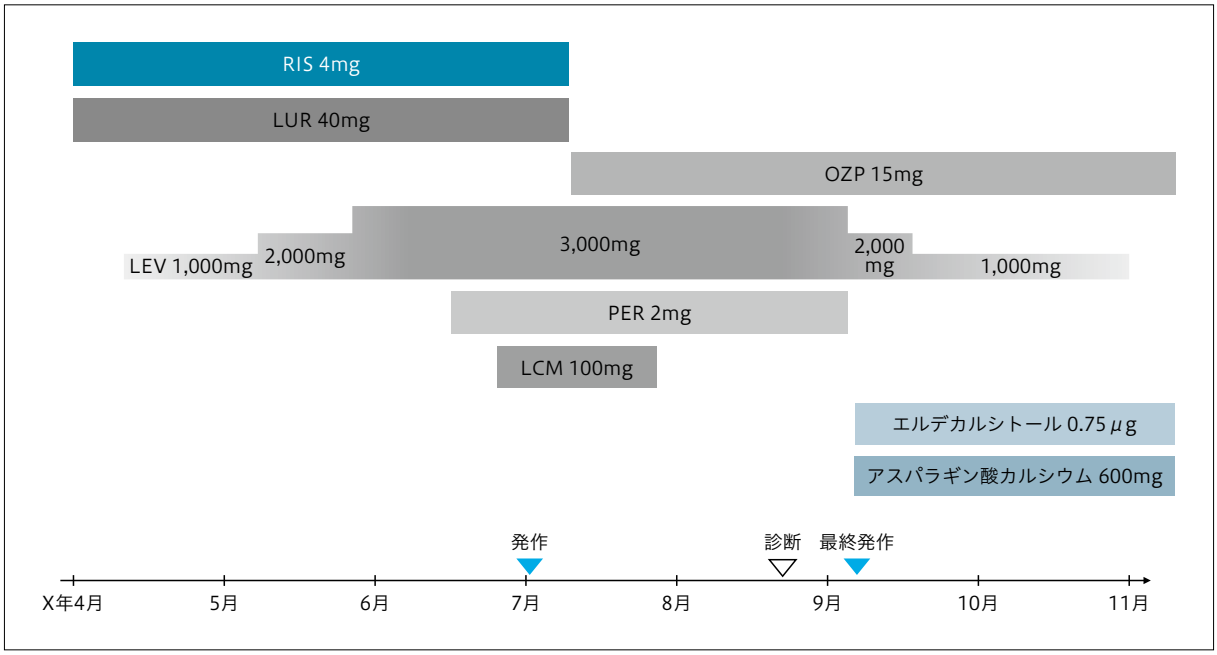

図　症例の経過

LCM：ラコサミド，LEV：レベチラセタム，LUR：ルラシドン，OZP：オランザピン，PER：ペランパネル，RIS：リスペリドン

4）てんかん発作である可能性

本症例では幼稚園時，遠足の翌日に泡を吹いて倒れ，A病院受診，脳波でてんかん波が出ていると言われたと母親から聴取していたが，抗てんかん薬では発作が改善せず，X年7月にA病院脳神経内科に入院し，てんかん鑑別のため精査を受けたがてんかんは除外されている．

以上のことから，本症例の発作は1）喉頭軟化症により気道が閉塞しやすく，2）副甲状腺機能低下症により低Caとなっており，テタニーによる咽頭けいれんを引き起こして気道が閉塞し，SpO_2が低下したと考えられる．

2．幻聴の原因について

本症例ではメチルフェニデートの使用後に幻聴が出現している．しかし，抗精神病薬では幻聴は改善せず，Ca補充療法により幻聴が消失した．22q11.2欠失は統合失調症のリスクをかなり高め[8,10]，22q11.2欠失症候群患者の約30%が統合失調症様の症状をもつとされている[4]．22q11.2領域のドパミン代謝酵素*COMT*遺伝子やマイクロRNA発現を制御する*DGCR8*遺伝子の欠失が統合失調症様症状を引き起こす原因と考えられている[4,5]．また，本症例では副甲状腺機能低下症にて低Ca血症となっているが，Caは神経細胞膜電位の異常をきたすため，テタニーなどの末梢神経症状だけではなく，中枢神経症状も起こしうる[1,9]．潜在性の低Ca血症は軽度のびまん性脳症を引き起こすことがあり，認知症症状，抑うつ，神経症症状，せん妄，意識障害，幻覚の原因となっていることがあるとされる[1,9]．林は類循環精神病の病像を呈した特発性副甲状腺機能低下症の1例を報告しており，Caの補充によって病状が改善されたことを報告している[3]．本症例の幻聴は林の症例と同様に低Ca血症による症状性精神病としての側面や低Ca血症が精神症状を増悪させていた可能性，あるいは，統合失調症様症状に症状性精神病が重複した可能性が考えられる．

おわりに

本症例の発作は心因性とされていたものの，心因性の過呼吸発作で便失禁，尿失禁を認めたり，SpO_2が70%台まで低下し気管挿管を要したりするとは考えにくく，てんかんを含め何らかの心因性以外の発作要因の存在が推定された．知的障害とともに先天性臓器形成不全や，−2SD以下の低身長といった胎生期に起因する問題が複数存在することから，稀な遺伝性疾患を疑い，22q11.2欠失症候群であることが判明し，副甲状腺機能障害の合併を疑い，発作の原因を突き止めることができた．22q11.2欠失症候群を含む遺伝性疾患は見落とされたり診断が遅れたりする現状がある[7]．今回診断に用いたCGH法は2021年10月に本邦でも保険収載されている．知的障害とともに何らかの胎生

期の臓器形成不全に起因すると考えられる症状が存在する場合には，積極的にCGH法による遺伝学的検査を施行し，早期に診断することが望まれる．

なお，本論文に関連して開示すべき利益相反はない．

文献

1）Castilla-Guerra, L., del Carmen Fernández-Moreno, M., López-Chozas, J. M., et al.：Electrolytes disturbances and seizures. Epilepsia, 47（12）；1990-1998, 2006
2）Fiksinski, A. M., Hoftman, G. D., Vorstman, J. A. S., et al.：A genetics-first approach to understanding autism and schizophrenia spectrum disorders：the 22q11.2 deletion syndrome. Mol Psychiatry, 28（1）；341-353, 2023
3）林　拓二：類循環精神病の病像を呈した特発性副甲状腺機能低下症の一例．臨床精神医学，9；107-115，1980
4）Hiroi, N., Takahashi, T., Hishimoto, A., et al.：Copy number variation at 22q11.2：from rare variants to common mechanisms of developmental neuropsychiatric disorders. Mol Psychiatry, 18（11）；1153-1165, 2013
5）Khan, T. A., Revah, O., Gordon, A., et al.：Neuronal defects in a human cellular model of 22q11.2 deletion syndrome. Nat Med, 26（12）；1888-1898, 2020
6）McDonald-McGinn, D. M., Hain, H. S., Emanuel, B. S., et al.：22q11.2 Deletion Syndrome. GeneReviews®（ed by Adam, M. P., Bick, S., Mirzaa, G. M., et al.）. University of Washington, Seattle, 1993
7）Palmer, L. D., Butcher, N. J., Boot, E., et al.：Elucidating the diagnostic odyssey of 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A, 176（4）；936-944, 2018
8）Rees, E., Walters, J. T. R., Georgieva, L., et al.：Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. Br J Psychiatry, 204（2）；108-114, 2014
9）Riggs, J. E.：Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. Neurol Clin, 20（1）；227-239, vii, 2002
10）Singh, T., Poterba, T., Curtis, D., et al.：Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. Nature, 604（7906）；509-516, 2022

A Case of Cyanotic Seizures Initially Diagnosed as Psychogenic：

Final Diagnosis of 22q11.2 Deletion Syndrome via Genetic Testing

Masaki NISHI[1,2], Hiroki KIKUYAMA[1,2], Yuka YOTSUMOTO[3], Kyosuke TAKADA[1,2], Seiichiro TARUTANI[1,2], Tetsufumi KANAZAWA[2], Takehiko OKAMURA[1,2]

1）Department of Neuropsychiatry, Shin-Abuyama Hospital
2）Department of Neuropsychiatry, Osaka Medical and Pharmaceutical University
3）Center for Clinical and Molecular Genetics, Takatsuki General Hospital

Symptoms of schizophrenia can occur in multiple disorders with different causes. 22q11.2 deletion syndrome typically involves a 3.0 Mb deletion in region 11.2 of the long arm of chromosome 22. This deletion includes the *COMT* and *DGCR8* genes and it has been shown to be associated with a high incidence of cardiovascular problems, hypoparathyroidism, intellectual disability, and schizophrenic symptoms.

The patient was a woman in her twenties. She was transported to Hospital A with cyanosis at birth. Due to airway obstruction caused by laryngomalacia, she underwent tracheotomy and used an artificial nose until entering primary school. As an adult, she was suspected to have a developmental disorder and visited a psychiatric clinic. Her full intelligence quotient（IQ）was 60, and she was treated for intellectual disability, attention-deficit/hyperactivity disorder

(ADHD), and schizophrenia. She also experienced impaired consciousness, loud snoring, and occasional cyanotic seizures, which were diagnosed as psychogenic hyperventilation or epilepsy. Due to worsening auditory hallucinations and seizures, the patient was referred to our hospital on November X－2. Following a change in the attending physician in April X, a decision was made to review the diagnosis. Given the laryngomalacia, intellectual disability, and short stature of less than －2SD, a rare genetic disorder was suspected. A consultation with the Center for Clinical and Molecular Genetics at Hospital A revealed 22q11.2 deletion syndrome.

22q11.2 deletion syndrome can cause hypoparathyroidism, thus resulting in low calcium levels, tetany, and pharyngeal spasms. Further examination revealed low levels of intact parathyroid hormone (PTH), low calcium levels, and high phosphorus levels. After initiating additional calcium therapy, the seizures and auditory hallucinations disappeared.

In this case, a rare genetic disorder was suspected. Since the diagnosis was 22q11.2 deletion syndrome, parathyroid dysfunction was suspected, allowing the identification of the cause of the seizures. In the cases of mental illness accompanied by intellectual disability, congenital organ dysplasia, or short stature of －2SD or less, where treatment is ineffective, genetic testing may provide clues to treatment.

Authors' abstract

Keywords schizophrenia, 22q11.2 deletion syndrome, hypoparathyroidism, hypocalcemia, cyanotic seizures