

# 薬剤師の目で読む カルテと検査値

## ～ 悪性症候群( Neuroleptic Malignant Syndrome: NMS )～

桜ヶ丘記念病院薬剤部 吉尾 隆

投薬管理表				作成日 2001年10月6日	
ID:		担当医師:		担当薬剤師:	
患者氏名:		殿 男・女		生年月日: 年 月 日 (29歳)	
身長: 172 cm		体重: 52 kg		職業: 無職	
入院年月日: 2001年10月6日			当院入院歴: 有・無(第2回)		
退院年月日: 年 月 日			退院の理由: 完治・軽快・寛解		
副作用歴	有・無	原因物質		症状	
アレルギー歴	有・無	原因物質		症状	
<p>診断名: 精神分裂病</p> <p>主訴: 眠れない、イライラする</p> <p>既往歴: 特記なし</p> <p>家族歴: 特記なし</p> <p>入院までの経過:</p> <p>現病歴: 20歳ころより不眠、被害妄想、自閉的傾向がみられ、23歳時、家族への暴力、被害念慮が強くなり初回入院となる。その後外来にて通院治療を継続していたが、服薬の中断により再発し、不眠、被害念慮、興奮を主症状として再入院。</p>					
OTCの服薬: 有・無( )		入院時検査		TP:	
喫煙: 有・無( 本/日)		EKG:		T-BiL:	
飲酒: 有・無( /日)		EEG:		GOT:	
服薬に対する意識: 良好・不良		X-P:		GPT:	
入院までの服薬状況: 良好・不良		CT:		LDH:	
その他:		その他:		-GTP:	
		WBC:		T-Ch:	
		RBC:		TG:	
		Hb:		CPK:	
		Ht:		BUN:	
		PLT:		UA:	
				Cr:	
				Na:	
				K:	
				Cl:	
				Ca:	
				CRP:	
				BS:	
				尿糖:	
				尿蛋白:	
				ケトン:	
				比重:	

桜ヶ丘記念病院医薬品情報管理室

## 1 はじめに

悪性症候群(NMS)は向精神薬(特に抗精神病薬)の治療中に、発熱、錐体外路症状、自律神経症状、意識障害などを生じる、最も重篤な副作用である。最近では、抗精神病薬だけではなく抗パーキンソン薬の減量や中断<sup>6)</sup>、抗うつ薬、制吐薬の投与によってもNMS類似の症状を呈することが報告されており、決して稀な疾患とはいえない。悪性症候群は、1960年、Delayらにより初めて報告<sup>2)</sup>されて以来、予防、早期発見、早期治療が推奨され、現在では死亡率も約4%と低くなってきている。発生率は抗精神病薬による治療を行っている患者の約0.1~0.2%、好発年齢、性差、季節、薬物投与による明らかな差は認められないが、高力価の抗精神病薬の投与開始時や薬剤増量時、抗パーキンソン薬や抗不安薬の中止・減量時に身体的疲労や脱水、精神症状の増悪などが重なった場合に発症することが多い。わが国での最初の報告は1974年に古賀らによって報告されている<sup>5)</sup>。

薬剤管理指導業務において、薬剤師による処方モニターと服薬指導による患者情報の収集により悪性症候群の発症を予測するためには、カルテから得られる患者情報と検査値チェックは大変重要である。また、不幸にして発症してしまった場合においても適切な治療の実施に薬学的な管理は大変重要といえる。

## 2 臨床症状

臨床症状は抗精神病薬服用中の発熱、意識障害、錐体外路症状、自律神経症状で、多くの場合抗精神病薬の投

与開始後数時間から2週間以内に発症し(早発型)、1ヵ月を越える発症(遅発型)は5%以下と少ない<sup>7)</sup>。発熱は38以上で解熱剤には反応せず、意識変容などの意識障害、筋強剛や振戦などの錐体外路症状、発汗、頻脈、血圧異常、流涎、尿閉などの自律神経症状がみられる(表1)。

表1 Caroffらによる悪性症候群の診断基準<sup>1)</sup>

1. 発症前7日以内の抗精神病薬の使用の既往  
(デボ剤の場合、発症の2~4週前の使用の既往)
2. 高熱: 38 以上
3. 筋固縮
4. 以下のうち5項目
  - ・意識障害 ・頻脈 ・呼吸促進あるいは低酸素症 ・発汗あるいは流涎
  - ・振戦 ・尿失禁 ・CPK(クレアチンフォスホキナーゼ)の上昇あるいはミオグロビン尿
  - ・白血球増加 ・代謝性アシドーシス
5. 他の薬物性、全身性、精神神経疾患の除外  
**上記の診断基準の1~5を満たす**

表2 悪性症候群を疑う場合の検査項目<sup>3)</sup>

### 【バイタルサイン】

血圧、脈拍、体温、呼吸、意識レベル

### 【早急に必要とされる検査】

生化学検査: GOT、GPT、LDH、CPK(アイソザイムも)、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、アルドラーゼ、CRP、血中ミオグロビン

血液一般: 特に白血球

尿検査: 尿中ミオグロビン

心電図

胸部および腹部X-P

表3 CPKとミオグロビンの正常値

### 《CPK》<sup>8)</sup>

男性: 25~180IU/L

女性: 20~150IU/L

### 《CPKアイソザイム》

CK-MM > 94%

CK-MB < 4%

CK-BB < 1%

### 《ミオグロビン》<sup>9)</sup>

血中RIA: 50~60ng/mL以下

ラテックス凝集比濁法: 70ng/mL以下

尿中: 4ng/mL以下

## 3 検査所見

悪性症候群が疑われる場合の検査所見としては、CPK、GOT、GPT、LDH、白血球数の上昇、代謝性アシドーシス、ミオグロビン尿などがある。悪性症候群を疑う場合の検査項目とCPK、ミオグロビンの正常値を表2、表3に示す。

## 4 治療

悪性症候群の治療に際しては、原因薬物の中止、または抗パーキンソン薬の再開、全身管理、薬物療法を速やかに行う(表4)。

## 5 症例 (服薬指導記録から)

### 患者基本情報

性別：男性

年齢：29歳

基礎疾患：精神分裂病

家族歴・既往歴：特記なし

現病歴：20歳ころより不眠、被害妄想、自閉的傾向がみられ、23歳時、家族への暴力、被害念慮が強くなり初回入院となる。その後外来にて通院治療を継続していたが、服薬の中断により再発し、不眠、被害念慮、興奮を主症状として再入院。右記処方により治療を開始している。

経過

10月6日

Haloperidol 10mg、  
Zotepine 300mg、  
Biperiden 3mg 3×nde  
Flunitrazepam 4mg、  
Zotepine 100mg 1×vds

\*薬物療法について説明し、薬剤投与量、相互作用、副作用などのチェックを行うことを伝える。

10月13日

不眠の訴え強く、食事の摂取も不良となる。

Flunitrazepam 4mg、  
Zotepine 150mg 1×vdsに変更

\*精神症状の悪化と全身状態の衰弱が推測される。若干ではあるが抗精神病薬が増量されていることを説明。

10月15日

多弁、落ち着きなく、歩行不能、呂律が廻らなくなるなどの症状が先行し、精神運動興奮、易刺激、全身弛緩、四肢麻痺状態となる。

Tremor : ( - ) Rigidity : ( - )  
Na : 141mEq/mL、K : 4.3mEq/mL  
Haloperidol 10mg + Biperiden 5mg 静注

\*精神症状、全身症状ともに悪化しているが、昏迷状態に対しての抗精神病薬の静注が行われ、一旦は落ち着く。

10月16日

不穏状態継続し、夜間大声で叫ぶ。  
Flunitrazepam 4mg + N/S 20mL 静注。

Timiperone 8mg 静注/日開始となる。  
Timiperone 8mg 静注後から全身硬直、動作不能、全身多量発汗、一点を見つめ活気なく眼球運動見られず。昏

表4 悪性症候群の治療の実際<sup>7)</sup>を一部改変

1. 早期診断と起因薬剤の投与の中止
2. 全身管理(適切な治療が可能な施設への転送も含めて) 1)適切な補液による脱水、電解質バランスの補正 2)クーリング 3)酸素の投与および呼吸循環管理 4)腎機能のモニタリング 5)精神症状にはベンゾジアゼピンの静脈内投与で対処 6)合併症の予防 横紋筋融解症を避けるために、無動、筋強剛の改善につとめ、筋肉内注射は避ける
3. Dantroleneの静脈内投与 1)初回投与量Dantrolene注射用40mg(2バイアル)を20~30分かけて点滴静注1~10mg/kg/日、薬剤が完全に溶解してから使用し、他の薬剤と混注してはならない 2)効果のみて20mgずつ増量(呼吸抑制、肝機能に十分注意) 3)最高200mg(10バイアル)を1日1~2回に分割投与 4)最大投与期間は7日間まで 5)点滴終了後は、内服で1日3カプセル(75mg)を2~3週間投与
4. Bromocriptineの投与(Dantroleneが無効ないし効果不十分の場合) 1)経鼻胃チューブより、軽症例では初回7.5mg、重症例では15mg投与 2)効果が不十分の場合、1日ごとに2.5~5mgを増量(嘔吐、幻覚・妄想の悪化に注意) 3)1日最高30mgまでを分3投与 4)2.5~5mgずつを数日ごとに漸減し終了
5. L-DOPA、Amantadineの投与 L-DOPA 50~600mg/日を静注、点滴静注、経口投与(脱炭酸阻害薬を併用) Amantadine 200~300mg/日経口投与
6. 症状改善後の抗精神病薬の再投与 Thioridazine、Sulpiride、Risperidoneなどを可能な限り低用量で開始する。

迷状態となる。

BT : 38.2 、四肢Rigidity : ( 2 + )  
BP : 129/83、P : 111、WBC : 13,200、  
RBC : 422、Hb : 13.3、Ht : 39.5、  
Na : 142、K : 3.79、Cl : 105、GOT : 102、  
GPT : 31、Cr : 0.8、CPK : 7,632、  
CRP : 7.9

悪性症候群が疑われ、内服薬、  
Timiperone静注中止し、Dantrolene  
40mg1日2回点滴静注、電解質輸液開  
始。

尿検査 : pH6.0、比重1.031、蛋白±、  
糖+、ケトン体3+、尿中ミオグロビン+  
腹部膨満( + )にてグリセリン浣腸実施  
し、点滴にPantethine250mg追加。

\*精神症状の悪化に伴い抗精神病薬  
の追加投与が行われ、数時間後に悪  
性症候群が疑われる症状が出現す  
る。Dantroleneの投与に際しての情  
報提供を医師および看護スタッフに  
対して行う(表4-3)。

#### 10月18日

BT : 37.2 、四肢Rigidity : ( + )  
BP : 132/82、P : 102、WBC : 9,000、  
RBC : 421、Hb : 13.2、Ht : 39.5、  
Na : 138、K : 4.0、Cl : 105、GOT : 45、  
GPT : 29、Cr : 0.7、CPK : 2,017、  
CRP : 3.9

WBC、CPK、CRP、改善。

Flunitrazepam 4mg内服再開。

\*肝機能に問題はなく、Dantrolene静  
注継続に問題はない。

#### 10月20日

BT : 37.2 、四肢Rigidity : ( - )  
BP : 134/84、P : 112、WBC : 9,200、  
RBC : 414、Hb : 13.4、Ht : 35.8、  
Na : 136、K : 3.84、Cl : 101、GOT : 42、  
GPT : 30、Cr : 0.6、CPK : 912、  
CRP : 6.8

\*WBC、CPKは更に改善しているが、  
CRPが再び上昇。Rigidityも改善。

#### 10月22日

BT : 36.7 、四肢Rigidity : ( - )  
BP : 128/80、P : 88、WBC : 8,400、  
RBC : 411、Hb : 13.2、Ht : 36.8、  
Na : 142、K : 4.02、Cl : 101、GOT : 42、  
GPT : 30、Cr : 0.7、CPK : 152、  
CRP : 6.0

\*発熱、WBC、CPK、Rigidity改善し、  
CRPも改善傾向。Dantrolene点滴  
静注中止し、内服を75mg/日で開  
始する。嚥下に不安があるため、  
Dantroleneのカプセルを外し調剤す  
る。

#### 11月7日

全身症状ほぼ症状改善しThioridazine  
30mgで抗精神病薬を再開。

\*悪性症候群の再発を回避するた  
めの薬物療法として、エキスパートコ  
ンセンサスガイドライン(1999年版<sup>4)</sup>)  
ではOlanzapine、Clozapine(国内では  
未発売)、Quetiapine、Ziprasidone  
(国内では未発売)、Risperidoneな  
どの非定型抗精神病薬の使用が推  
奨されている。

## 6 おわりに

現在、悪性症候群の発生率は抗精神  
病薬による治療を行っている患者の約  
0.1 ~ 0.2%といわれているが、適切な  
治療が行われないと死に至る重篤な副  
作用である。特に、高力価の抗精神病  
薬の投与開始時や薬剤増量時、抗パー  
キンソン薬や抗不安薬の中止・減量時  
に様々な精神的、身体的状態の悪化が  
関与して発症する。また、悪性症候群  
を経験した患者の薬物療法の再開には

十分な注意が必要であり、低力価の抗  
精神病薬をできるだけ低用量から再開  
しなければならない。したがって、薬剤  
管理指導による薬物療法のモニターと  
服薬指導は重要である。服薬指導に際  
して、抗精神病薬投与中の患者に対し  
ては、自分勝手な抗精神病薬の調節や  
抗パーキンソン薬の減量・中止をしては  
ならないことを説明するとともに、常に  
悪性症候群の初期症状に注意し、患者  
の状態を臨床検査値からも把握してお  
く必要がある。具体的には、感冒様症  
状の持続(解熱剤に反応しない発熱)、  
または、急激な発熱や発汗、唾液の増  
量、頻脈、嚥下困難、筋肉痛や強ばり、  
精神症状の変化、体温、血圧、脈拍な  
どのバイタルサイン、脱水や身体疲弊な  
どの全身状態に注意を払うとともに、  
血中CPKや血中・尿中ミオグロビンなど  
のモニターを薬剤師も積極的に行わな  
なければならない。

#### [参考文献]

- 1)Caroff, SN. and Mann, S. C.: Neuroleptic malignant syndrome. Med. Clin. North Am., 77: 185-202, 1993.
- 2)Delay J, Pichoy P, Lemperiere T, et al: Un neuroleptique majeur non phnothiazinique et non reserpinique, haloperidol dans le traitement des psychoses. Ann Med psychol 118: 145-152, 1960.
- 3)原田俊樹:薬物療法(副作用)。松下正明総編集:臨床精神医学講座3精神分裂病, 中山書店, 東京, p194-206, 1999.
- 4)Joseph P. McEvoy, Patricia L. Scheiffler, Allen Frances: 大野 裕; 訳 エキスパートコンセンサスガイドラインシリーズ. 精神分裂病の治療1999. ライフサイエンス. 東京, p25-33, 2000.
- 5)古賀良彦、齋藤昌治、荻田和宏ほか: 向精神病薬による悪性症候群( Syndrome malin )と思われる7例. 精神経誌25; 4-10, 1974.
- 6)次野貞子: 抗パーキンソン剤中止による悪性症候群. 臨床精神医学 18: 479-478, 1989.
- 7)村田慎一、田島 治: 抗精神病薬の副作用とその対策. 松下正明総編集: 臨床精神医学講座14精神科薬物療法. 中山書店. 東京, p80-95, 1999.
- 8)庄司進一: クレアチンキナーゼ(CK) 日本臨牀第5版(増刊) 日本臨牀社, 大阪, p313-315, 1999.
- 9)山成 洋、原岡昭一: ミオグロビン. 日本臨牀第5版(増刊). 日本臨牀社, 大阪, p253-255, 1999.