

悪性症候群

桜ヶ丘記念病院 医長
中谷 真樹

悪性症候群の病態と関連事項

1. 悪性症候群

悪性症候群(Neuroleptic malignant syndrome: 以下NMSと略)は抗精神病薬投与中に起こる、発熱・錐体外路症状・自律神経症状・意識の変化を呈する重大な副作用³⁾¹⁰⁾¹⁸⁾であり、早期発見による適切な介入が必要である。また、この病態に類似するものとして、セロトニン症候群と横紋筋融解症があげられる。

NMSは今日、早期発見・早期治療の普及によりその発生率は0.1~0.2%内外に低下したが、死亡率はなお約4%となっている。山脇の総説¹⁸⁾に

よれば、その病態生理に関して次の3つが仮説としてあげられている。(1)中枢におけるドパミン機能障害仮説 多くの研究者に支持されている。(2)ドパミン機能低下とセロトニン機能亢進による中枢神経系でのモノアミン不均衡仮説。(3)治療薬ダントロレンの薬理作用機序から細胞内カルシウム調節障害仮説。これらはそれぞれにNMSの病態を説明するが、まだその病態生理すべてを説明できるモデルは確立されていないと思われる。

NMSは多くの場合、何らかの前駆症状をもって始まる。症状発現の90%以上は抗精神病薬の投与・変更から1ヵ月以内で¹⁰⁾(1 神経学的症状

としては著しい筋硬直、振戦、嚥下困難、(2)無動・緘黙または手に負えないほどの興奮、(3)自律神経症状としては著しい発汗が特徴的で、その他には頻脈や唾液分泌過多、(4)38以上、時には40 を超える体温上昇等が挙げられる。これらの前駆症状は目だたない場合もあるが、最も重要な前駆症状は、原因不明の発熱(38 前後)が12時間以上続き、徐々に上昇する場合である。前駆症状が出現した時点で直ちに適切な処置(抗精神病薬の即時投与中止、全身管理、NMSに対する薬物治療等)が取られないか、あるいは精神症状の悪化と判断して抗精神病薬の非経口

表1 .セロトニン症候群の診断規準(Sternbach,1991)⁵⁾

A .セロトニン作動薬の追加投与や投薬量の増加と一致して、次の少なくとも3つを認める
1)精神症状の変化(錯乱・軽躁状態)
2)興奮
3)ミオクローヌス
4)深部腱反射亢進
5)発汗
6)悪寒
7)振戦
8)下痢
9)協調運動障害
10)発熱
B .他の原因(感染、代謝疾患、物質乱用または離脱)が否定されること
C .上記の症状が出現する前に抗精神病薬は開始も増量もされていないこと

表2 .セロトニン症候群と悪性症候群の比較

(Mills, 1995,⁸⁾一部改変)

	セロトニン症候群	NMS
原因薬物	セロトニン作動薬 ドパミン作動薬(?)	ドパミン拮抗薬 ドパミン作動薬の中断
症状発現	急速(数時間内)	遅い(数日単位)
38 以上の発熱	45%	90%以上
意識障害	50%	90%以上
自律神経症状	50~90%	90%以上
筋強剛	50%	90%以上
白血球増加	11%	90%以上
CPK増加	15%	90%以上
腱反射亢進	非常に多い	まれ
ミオクローヌス	非常に多い	まれ
治療効果		
ドパミン作動薬	症状悪化	症状改善
セロトニン拮抗薬	症状改善	効果なし(?)

投与をさらに追加したりするとNMSに発展する。診断規準には前述のCaroffらによるものなどがあるが、これらの規準を満たす前にNMSとしての対応を開始することが必要である。NMSの合併症としては横紋筋融解症に起因する腎機能の低下や、嚥下困難による肺炎や感染症からDICに至ることもある。

2. セロトニン症候群

(Serotonin syndrome : 以下SSと略)

SSは、さまざまなセロトニン作動薬(主にセロトニン再取り込み阻害剤・抗うつ薬)投与によって生じる副作用である。1991年にSternbachが総説をまとめ¹⁵⁾、表1の診断規準を提唱してから報告が多くなった。臨床症状としては、その発現はNMSよりも早く、多くは原因薬剤の開始・増量から1日以内に症状が発現するとされている。SSとNMSには類似性があるといわれ、両者とも中枢神経系のドーパミンとセロトニンの不均衡が関与しているという説もあり¹³⁾、特に重篤な状態では両者の鑑別は難しくなる。表2にMillsの論文⁸⁾による両者の比較を示した。

3. 横紋筋融解症

(Rhabdomyolysis : 以下RMと略)

RMはNMSやSSの経過中に合併し、時に急性腎不全から重篤な状態を招くことがある危険な病態である

が、NMSの規準を満たさないでRMが単独で生じる例もあり、その原因は多様で精神科領域以外にも広範に認められている。外傷性のものとして過激な運動や労作、筋肉の広範な挫滅、虚血、熱中症などが、非外傷性のものとしては感染症、代謝疾患、筋疾患、精神疾患、薬物によるものなどがある。「薬物によるもの」のうち、抗精神病薬以外を原因薬物とするものには抗精神病薬以外の向精神薬、麻酔薬(悪性高熱を引き起こす)、高脂血症治療薬、カリウム排泄効果のある利尿剤などがある¹⁴⁾。臨床症状としては筋肉のこわばりや脱力・疼痛で患者自身が気づかないこともあり、尿中にミオグロビンが排出されて赤～褐色尿を呈して気づくこともある。精神科領域の状態像としてはアルコールやヘロイン中毒、けいれん重積、急性の精神病状態などの精神科疾患はRMの危険因子と考えられており、このほか、水中毒による低ナトリウム血症でも二次的な低カリウム血症を招くことによって筋肉細胞組織の崩壊

を来す⁷⁾と考えられている。

RMとNMSの鑑別では、発熱や発汗等の自律神経症状、意識障害、筋固縮がRMでは少ないことなどがあげられる⁹⁾。このため、NMSの診断基準に達していなくても、特に水中毒の後や全身状態が低下している際には、血液中のCPKやミオグロビン尿などの追跡検査などをしてRMを考慮することが必要になる。血液中の尿素窒素やクレアチニンの上昇と高度のミオグロビン尿を認める場合には、人工透析など腎不全への治療を早急に行う必要がある。

NMSの治療

NMSの治療でもっとも重要なのは、NMSを疑うことであるといえる。NMSは早期の発見と適切な治療により、ほとんどの症例で重症化を防ぐことができる。表3の通り、NMSを起こしやすい状況は、身体疲弊・脱水や錐体外路症状が多いなどの患者側の要素に加えて、より多くの抗精神

表3. 悪性症候群を引き起こしやすくする要因¹¹⁾

【患者側の要因】

- ・精神運動興奮状態・緊張病症状群
- ・身体的疲弊
- ・中枢神経系の障害
- ・錐体外路症状が強くなる
- ・脱水 / 電解質異常 (低K血症・低Na血症など)
- ・糖尿病や甲状腺疾患など、重篤な合併症
- ・コカイン乱用

【治療上の要因】

- ・抗精神病薬を初めて使用 / 中断後の再開
- ・抗精神病薬の急激な増量 / 大量投与 (特に非経口的)
- ・抗パーキンソン薬の中断
- ・高温多湿の環境
- ・隔離・拘束が頻繁

悪性症候群

病薬が使用されていることが兼ね合
わさっている。

NMSの治療手順にはいくつかの
ものがあるが、図1に山脇によるNMS
治療の手順(1997¹⁷⁾)を示した。まず
第1段階として重度の錐体外路症状
のうちいくつかを認めた際には全身
状態を十分観察する。発熱が無けれ
ば、Step Bに進んで、まず錐体外路
症状を改善するための治療を行うこ
とになるが、途中で発熱が出現すれ
ば後述するStep AのNMSを念頭に
置いた治療を開始することになる。

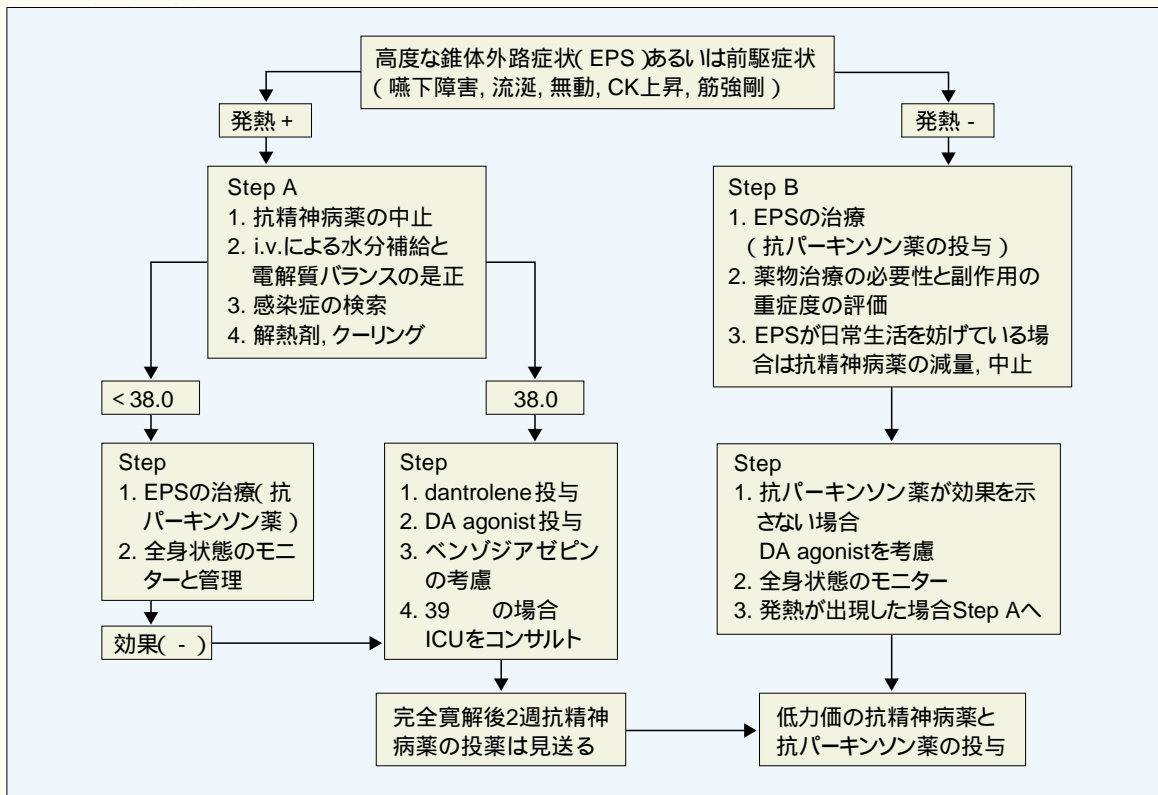
Step Aでは起因薬剤の中止ととも

に、全身管理として脱水や栄養障害
に対する適切な補液・電解質の補
正・酸塩基平衡の是正・カロリー補給
を行い、必要に応じて、気道確保・
酸素吸入も行う。高体温に対しては
解熱剤がしばしば無効となるため、
室内環境の調整やアイスパック、クー
リングブランケットなどの物理的な方
法による冷却が必要になる。

全身管理と対症療法によっても
38 異常の発熱が続く場合には、
NMSに対する薬物治療が必要にな
る。NMSへの効果が確認されてい
る薬物にはダントロレンとプロモク

リプチンがあり、前述のような使用法
がある。この他、循環虚脱・腎不全・
DICなどの徴候が疑われれば、ICU
のある総合病院での専門家による治
療が必要である。NMSの経過中に
精神病症状の治療が必要になる場
合には、ベンゾジアゼピン系薬によ
る鎮静を考慮するが、Addonizioら¹⁾
は17例のNMSに対するECT例を考
察して、(1)精神病症状がかぶさっ
ていて緊張病との鑑別が困難な場合
(2)抗精神病薬再投与に際してNMS
再現の可能性が高い場合にはECT
が考慮されるべきだと述べている。

図1 .悪性症候群治療のフローチャート¹⁷⁾



しかし、NMS治療の最大の要点は、やはり危険因子の除去・早期発見による原因薬剤の中止・十分な全身管理(特に体液の平衡状態の維持)であろう。この3点が留意されるならば、NMSの予後はさほど悪くないと思われる¹¹⁾。

NMS後の薬物療法

NMSを経験した症例の場合には、NMSの改善とともに精神症状も改善することがあるが、多くの症例ではNMSの治療中は行えなかった精神病の治療を再開する必要が生じることが多い。この時に問題になるのは抗精神病薬の再投与によるNMSの再発の問題である。NMSを生じてからしばらくの間は、検査データは改善していても、NMSを生じる準備状態にあると考えるべきで、抗精神病薬

の再投与は慎重に行う必要性がある。表4に、NMS回復後の抗精神病薬再投与上の留意点をあげた。

非定型抗精神病薬は一般的に錐体外路系の副作用が少ないとされ、エキスパート・コンセンサス・ガイドライン1999年版⁶⁾では、悪性症候群を避けるための抗精神病薬治療にはクロザピンとオランザピンが推奨され、第二次選択薬としてクエチアピン・ジブラシドン・リスペリドンがあげられている。しかし、非定型抗精神病薬オランザピン⁴⁾⁵⁾でもクロザピン⁵⁾でも、NMSを惹起したとする報告がある。非定型抗精神病薬も頻度はともあれNMSを惹起する可能性はゼロではなく、抗精神病薬の再投与においては従来の抗精神病薬を非定型抗精神病薬に切り替えてよしとするのではなく、あくまで慎重に観察することが必要と考えられる¹²⁾。

表4. 悪性症候群回復後の抗精神病薬再投与に関する留意点²⁾¹⁶⁾

1. 全身状態が十分回復してから2週間以上経った後に用いる
2. 非経口的な投与は避ける(デポ剤は注射しない)
3. 身体的疲弊や脱水・電解質バランスの異常に注意する
4. 安易な併用療法や高力価の抗精神病薬の投与は避ける
5. 非定型抗精神病薬を少量から開始する(クロザピン・オランザピンが第一選択)
6. 躁うつ病や非定型精神病の症例ではリチウム併用を避ける
7. 悪性症候群の症状の一部が観察されたら中止する
8. 血中CPK、血中・尿中ミオグロビンレベルをモニターする
9. 精神病症状を伴ったNMS再発の場合にはECTを考慮する

【参考文献】

- 1) Addonizio G, Susman VL: ECT as a treatment alternative for patients with neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychiatry 48; 102-105, 1987
- 2) Caroff SN, Mann SC, Yamawaki S, et al. (林 輝男、山脇成人訳)悪性症候群の最新レビュー. 山脇成人編: 精神医学レビューNo.13 悪性症候群 最近の進歩, pp.5-16, ライフサイエンス, 東京, 1994
- 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II, pp.178-206, 1999, 中山書店, 東京
- 4) Hasan S; Buckley P: Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. Am J Psychiatry 155: 1113-6, 1998
- 5) Johnson V; Bruxner G: Neuroleptic malignant syndrome associated with olanzapine. Aust N Z J Psychiatry 32(6): p884-886, 1998
- 6) McEvoy JP, Scheifler PL and Frances A: The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Schizophrenia 1999. J Clinical Psychiatry Vol.60(Suppl 11) 1999
- 7) Meltzer HY and Moline R: Muscle Abnormalities in Acute Psychoses: Arch. Gen. Psychiatry 23: 481-491, 1970
- 8) Mills KC: Serotonin syndrome. Am Fam Physician 52: 1475-1482, 1995
- 9) 宮岡 剛, 糸賀 基, 妹尾春夫他: Rhabdomyolysisを来した精神分裂病の3例. 精神医学 41: 177-180, 1999
- 10) 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, pp.80-95, 1999, 中山書店, 東京
- 11) 中谷真樹: Q64 悪性症候群の治療方法の基本を教えてください。精神分裂病の薬物療法100のQ&A. pp.201-203, 2000, 星和書店, 東京
- 12) 中谷真樹: Q65 悪性症候群を経験した患者の場合に次の治療の注意点を教えてください。精神分裂病の薬物療法100のQ&A. pp.204-205, 2000, 星和書店, 東京
- 13) 坂上紀幸, 清水宗夫: 抗うつ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, pp.151-169, 1999, 中山書店, 東京
- 14) 副島昭典, 鈴木道彦, 長沢俊彦: 横紋筋融解症. 日本臨牀 49: 98-105, 1991
- 15) Sternbach H: The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 148: 705-713, 1991
- 16) 田島 治, 関川淳子: 悪性症候群の治療の実際 bromocriptine, dantrolene 療法を中心に. 精神科治療学 4: 973-984, 1989
- 17) 山脇成人: 悪性症候群. 大原健士郎, 広瀬徹也 監修: 今日の精神科治療指針. pp.184-186, 星和書店, 東京, 1997
- 18) 山脇成人: 悪性症候群の病態生理. 神経研究の進歩 42(6): 933-938, 1998