

重篤副作用疾患別対応マニュアル

悪性症候群

平成20年4月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本臨床精神神経薬理学会マニュアル作成委員会

| | |
|-------|---|
| 大坪 天平 | 東京厚生年金病院神経科部長 |
| 河西 千秋 | 横浜市立大学医学部精神医学教室准教授 |
| 寺尾 岳 | 大分大学医学部脳・神経機能統御講座精神神経医学教授 |
| 山脇 成人 | 広島大学大学院医歯薬学総合研究科先進医療開発学講座 (精神神経医科学) 教授 |

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

| | |
|-------|-----------------------------------|
| 飯久保 尚 | 東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐 |
| 井尻 好雄 | 大阪薬科大学・臨床薬理学教室准教授 |
| 大嶋 繁 | 城西大学薬学部医薬品情報学教室准教授 |
| 小川 雅史 | 大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター教授 |
| 大濱 修 | 福山大学薬学部教授 |
| 笠原 英城 | 社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院 副薬剤部長 |
| 小池 香代 | 名古屋市立大学病院薬剤部主幹 |
| 後藤 伸之 | 名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授 |
| 鈴木 義彦 | 国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長 |
| 高柳 和伸 | 財団法人倉敷中央病院薬剤部長 |
| 濱 敏弘 | 癌研究会有明病院薬剤部長 |
| 林 昌洋 | 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長 |

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

| | | | |
|----|-----|---------------------------|--------------------|
| 飯島 | 正文 | 昭和大学病院長・医学部皮膚科教授 | |
| 池田 | 康夫 | 慶應義塾大学医学部長 | |
| 市川 | 高義 | 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員 | |
| 犬伏 | 由利子 | 消費科学連合会副会長 | |
| 岩田 | 誠 | 東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長 | |
| 上田 | 志朗 | 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授 | |
| 笠原 | 忠 | 共立薬科大学薬学部生化学講座教授 | |
| 栗山 | 喬之 | 千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授 | |
| 木下 | 勝之 | 社団法人日本医師会常任理事 | |
| 戸田 | 剛太郎 | 財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長 | |
| 山地 | 正克 | 財団法人日本医薬情報センター理事 | |
| 林 | 昌洋 | 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長 | |
| ※ | 松本 | 和則 | 国際医療福祉大学教授 |
| | 森田 | 寛 | お茶の水女子大学保健管理センター所長 |

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

悪性症候群

英名 : Neuroleptic Malignant Syndrome

同義語 : 神経遮断薬悪性症候群、Syndrome malin

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるといえるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

精神神経用薬（主に抗精神病薬）を服用中に、高熱や意識障害を起こす「悪性症候群」が発症することがあります。

何かのお薬を服用していて、次のような症状が同時に複数みられた場合には、医師、薬剤師に連絡して、すみやかに受診してください。

「他の原因がなく、37.5℃以上の高熱が出る」、「汗をかく」、「ぼやっとする」、「手足が震える」、「身体のこわばり」、「話しづらい」、「よだれが出る」、「飲み込みにくい」、「脈が速くなる」、「呼吸数が増える」、「血圧が上昇する」

1. 悪性症候群とは

精神神経用薬（主に抗精神病薬）により引き起こされる副作用で、高熱・発汗、意識のくもり、^{すいたいがいる}錐体外路症状（手足の震えや身体のこわばり、言葉の話しづらさやよだれ、食べ物や水分の飲み込みにくさなど）、自律神経症状（頻脈や頻呼吸、血圧の上昇など）、^{おうもんきんゆうかい}横紋筋融解症（筋肉組織の障害：筋肉の傷みなど）などの症状がみられます。

悪性症候群は、多くは急激な症状の変化を示します。抗精神病薬などを服用後、急な高熱や発汗、神経系の症状などが認められる場合は、悪性症候群発症の可能性を考慮する必要があります。悪性症候群は、放置すると重篤な転帰をたどることもありますので、迅速な対応が必要です。

あらゆる抗精神病薬は、悪性症候群を引き起こす可能性があり、ほかにも抗うつ薬、抗不安薬、パーキンソン病治療薬、制吐剤などの消化機能調整薬による発症が知られています。また、医薬品の新規の投与や増量だけでなく、パーキンソン病治療薬の減薬による発症も報告されています。

2. 早期発見・早期対応のポイント

精神神経用薬（主に抗精神病薬）を服用していて（特に増量、変更、中止時）、「他に原因がなく 37.5℃以上の高熱がでる」、「汗をかく」、「ぼやっとする」、「手足の震え」、「身体のこわばり」、「話しづらい」、「よだれが出る」、「飲み込みにくい」、「脈がはやくなる」、「呼吸数が増える」、「血圧が上がる」などが特に複数見られた場合には、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

横紋筋融解症や悪性症候群の発症が疑われる場合には、迅速な対応が必要です。受診している医療機関に連絡し、症状を担当医師に説明してください。

もし連絡がつかない場合は、お薬手帳やお手持ちのお薬を持参して、救急医療機関を受診してください。悪性症候群と診断された場合、あるいはその可能性が強い場合は、入院治療を受けることもあります。

これらの症状から悪性症候群が疑われる場合の治療法としては、医師の判断のもと、まず、原因となった医薬品を同定し、医師の指示のもと、これを漸減ないしは中止します。悪性症候群の診断、あるいはその疑いの診断がなされることなく服薬を急に中止したりすることが危険な場合もあります。ま

た、一気に服薬を中断することでかえって状態の悪化を招くこともありますので、医薬品の中止や減らし方は、症状や状態に応じて行われなければなりません。症状が強い場合には入院治療を行います。その場合には、点滴等を行い薬物の排泄を促すとともに全身管理を行います。症状を緩和するためにダントロレンナトリウムという筋弛緩薬を用いることがあります。

(参考)

1. 発症頻度

最近の報告では発症頻度は0.07~2.2%といわれています。報告によって発症頻度にはばらつきがありますが、これは医療機関ごとに対象となる疾患や患者さんの状態、治療のしかたが若干異なるからだと考えられます。

2. 発症の時期

発症は、薬剤を投与後1週間以内に発症することが多いですが、投与後だけでなく、それまで服用していた薬剤を減らしたり中止した直後に発症することもあります。

3. 発症のしくみ

脳内には、さまざまな種類の神経伝達経路がありますが、悪性症候群を引き起こす可能性のある薬剤は、共通してドパミン神経系に作用したり影響を与えることから、この神経系に加わる急激な変化が発症に関連していると考えられていますが、まだ詳しい発症の仕組みは分かっていません。また、精神神経用薬を服用する多くの患者さんのうち、この悪性症候群を発症する患者さんはそのごく一部であり、これまで、発症を促進する危険因子についてさまざまな報告があります。

4. 発症の危険因子

脱水、身体の著しい疲弊状態が危険因子となります。そのほか、脳神経疾患を合併している患者さんに発症しやすいともいわれていますが、発症の頻度がきわめて低いこともあり、十分な検討はなされていません。一方で、過去に悪性症候群を再発した患者さんは再びかかりやすいともいわれており、そういった一部の患者さんについては、遺伝的に規定される何らかの体質要因が発症の危険因子となっているのではないかと考えられています。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応ポイント

(1) 好発時期

悪性症候群のほとんどは、原因医薬品の投与後、減薬後、あるいは中止後の1週間以内に発症する。Caroffら（1993）の報告によれば、24時間以内の発症が16%、1週間以内の発症が66%、30日以内の発症が96%と大半を占め、30日以降の発症は4%となっている。

(2) 初期症状

初期症状あるいは前駆症状として特異的なものはないが、精神神経用薬を投与後に、発熱・発汗、神経症状の発現（内容、程度）、血圧の急激な変化など自律神経系の急激な変動などが複数認められる場合には、悪性症候群の発症を疑う必要がある。

錐体外路症状は、姿位や歩行の変化、構語や摂食・飲水に現れるので、日ごろの注意深い患者の状態把握が早期の診断に役立つ。筋強剛は、痛みとして自覚され訴えられることもある。合併する筋の障害により、筋痛として患者に自覚されることもある。

(3) 早期発見に必要な検査

臨床症状から悪性症候群が疑われる場合には、可能な限り早期に血液・生化学的検査を実施する。検査所見は、後の「臨床所見」の項で詳述する。発熱を認めながら、感染症やその他の炎症性疾患などが除外できる場合や、投薬の経過、あるいは疾患の経過から説明が付きにくい神経症状や自律神経症状の変動が認められ、かつ血清クレアチンキナーゼ（CK）高値や白血球増多が認められる場合には、悪性症候群を疑い早期の治療導入を考慮する。大切なことは、リスク・マージンを広く取ることである。

発熱は微熱に留まることもあり、またCKは1000 IU以下の場合も決して稀はないので、症状の重篤度や検査所見の異常の程度、あるいは診断基準に

過度に固執する必要はない。

2. 副作用の概要

悪性症候群（あるいは神経遮断薬悪性症候群；英名で Neuroleptic malignant syndrome；仏名で Syndrome malin）とは、主に精神神経用薬服薬下での発熱、意識障害、錐体外路症状、自律神経症状を主徴とし、治療が行われなければ死にいたる可能性のある潜在的に重篤な副作用である。1956年に Ayd (1956) が「fatal hyperpyrexia」として症例を報告し、1960年に Delay ら (1960) が複数の症例を提示して、英名で Neuroleptic malignant syndrome と名付け詳述した。悪性症候群がまだあまり知られていない当初は、その死亡率は高かった。

しかし、1980年以降、悪性症候群の症例報告が増え徐々に周知されるようになり、また臨床研究も進み（我が国では、昭和61年より実施された厚生省悪性症候群研究班において、山脇らにより悪性症候群の大規模な調査が行われた）、その結果、発症危険因子や対症療法に関する知見も提示されるようになり、予後も著しく改善された。

悪性症候群は、未だその病因・病態は十分に明らかにされているとは言えない。また、外来診療時の症例で発見が遅れてしまう場合や、重篤な例、特殊な発症経過をたどるものもあり、医療現場において注意を払わなければならない状況に変わりはない。

今日、精神神経用薬は精神科以外にも、心療内科、神経内科、内科、外科、麻酔科その他、多くの診療科ないしはプライマリー・ケアで用いられており、悪性症候群は精神科治療における問題に留まるものではない。

精神神経用薬だけではなく、パーキンソン病治療薬、制吐剤なども悪性症候群を惹起することがある。実際に、精神科以外の診療科における悪性症候群の発症が報告されている。精神科以外の診療科における悪性症候群の発症頻度については知られていないが、おそらく少なからず悪性症候群ないしはその不全例が生じているものと推測される。

(1) 副作用発現頻度

発症頻度は、精神神経用薬服用患者の 0.07～2.2%であると Adityanjee

ら（1999年）により報告されている。報告によって発症頻度に大きな幅が見られるのは、調査の対象となった地域、医療施設、使用している診断基準、用いられている抗精神病薬あるいは精神神経用薬の使用状況などの違いなどによるものと思われる。1993年にCaroffらによりまとめられたデータでは、その発症頻度は精神神経用薬投与患者の0.2%と報告されている。

（2）悪性症候群を惹起する可能性のある医薬品

悪性症候群発症の原因医薬品としては精神神経用薬、特に抗精神病薬によるものが圧倒的に多いが、他に抗うつ薬、気分安定薬、パーキンソン病治療薬、抗認知症薬による報告もあり、また上記のように精神神経用薬以外の薬物による事例も報告されている。

（3）発症危険因子

①患者側のリスク因子

確実なエビデンスには乏しいが、臨床的には脱水、低栄養、疲弊、感染、脳器質性疾患の併存などの身体的要因が示唆されている。脱水・低栄養・疲弊との関連で、昏迷状態や精神運動興奮など、精神症状の著しい増悪も発症危険因子として捉えることもできる。また再発例があることから、悪性症候群の既往も危険因子と考えられている、また、家族例の報告もあり、悪性症候群発症の家族歴を有する患者も発症しやすいと考察されている。

精神神経用薬を服用する患者のほとんどは悪性症候群に罹患することがないことから、薬理遺伝学的に規定される何らかの側面での発症危険要因も想定されている。悪性症候群は、統合失調症患者に発症が多いが、さまざまな原疾患を比較した場合の危険度の差異については、実際にはほとんど知られていない。

②投薬上のリスク因子

急激な抗精神病薬の増量や頻回の筋肉内注射が危険因子と考えられている。いわゆる非定型抗精神病薬についても悪性症候群の報告がある。

（4）臨床症状

精神神経用薬服用、あるいは悪性症候群を惹起しうる薬物の服用下の、急性の発熱や意識障害、錐体外路症状（筋強剛、振戦、ジストニア、構音障害、嚥下障害、流涎など）、自律神経症状（発汗、頻脈・動悸、血圧の変動、尿閉など）、他にミオクローヌス、呼吸不全などを認める。重症例では、骨格筋組織の融解を併発、進行し血中および尿中ミオグロビンが高値となり、腎障害を来し急性腎不全に至ることもある。また代謝性アシドーシスや DIC にいたることもある。体温は通常 38 度を越えるが、微熱で推移する場合もあるので、発熱の程度だけを診断・治療の目安にすべきではない。筋強剛は程度の軽重も含めてほとんどの症例に認められる。意識障害は認められないものもあれば、せん妄や昏睡を呈するものもある。意識障害は、もちろん全身状態とも関連する。症例によっては、原疾患の精神疾患が増悪し昏迷状態、緊張病状態に至ることもある。

原因医薬品による特徴は知られていない。非定型抗精神病薬により惹起された悪性症候群では、症状が比較的穏やかであるという見解もあるが、これはさらに症例の集積による検証が必要であろう。

（5）臨床検査所見

臨床症状の出現とほぼ同時期に、血清 CK 高値や白血球増多が多くの症例で認められる。他に CRP、LDH、ミオグロビン、アルドラーゼの上昇や、筋融解の程度によりミオグロビン尿を見る場合もある。一般にこれらの検査値は、臨床症状の改善後もしばらく異常値が続くが、悪性症候群の病勢を観察するのに有用である。CK やミオグロビン値は、特に腎障害の発症危険性の予測に有用である。

その他、患者の全身状態に合わせて、腎機能検査、心電図、呼吸機能、脳波などの検査やモニタリングが必要となる。

（6）発症機序と病態

悪性症候群の発症機序と病態は、十分に解明されてはいえないが、悪性症候群を惹起する可能性のある薬の多くは、共通してドパミン受容体遮断作用を有すること、ドパミン作働薬の中断が時に悪性症候群を惹起すること、ブロモクリプチンなどのドパミン作働薬が悪性症候群に有効であることから、

黒質線条体や視床下部での急激で強力なドパミン受容体遮断、あるいはドパミン神経系と他のモノアミン神経系との協調の障害といった、ドパミン神経系仮説が支持されている。

悪性症候群の多彩な症状は必ずしもドパミン神経系単独では説明が困難なことから、ドパミン/セロトニン神経系不均衡仮説も提唱されている（山脇ら、1986）。これは、抗精神病薬によるドパミン受容体遮断によりセロトニン神経系の機能亢進が2次的に生じ、高熱、および錐体外路症状などの症状が出現するというものである。他に、ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）、コリン系などの神経伝達系の関与も推測されている。Nishijima ら（1990）は、悪性症候群の患者の髄液中のモノアミン代謝物を調べ、ドパミン代謝産物であるホモバニリン酸（HVA）が、NMSの病相期・改善後ともにコントロール群と比較して有意に低値であり、一方で病相期には、5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA）が低値、ノルアドレナリンとその代謝産物である3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングルコール（MHPG）は高値であったことを報告している。

悪性症候群は麻酔薬による副作用である悪性高熱症（Malignant Hyperthermia）と症状が類似していることから、かつてその発症機序は悪性高熱症と同様と推測する考えがあった。悪性高熱症は骨格筋の Ca^{2+} 放出異常がその発症機序であることが明らかにされており（Endo ら、1983）、その一群においてリアノジン受容体に遺伝子変異も同定されている。実際には、両症候群で臨床症状には相違があり、悪性症候群では、悪性高熱症に見られる骨格筋収縮試験での異常がほとんど見出されず、悪性症候群の機序が筋原性とは考えられていない。

上記のように、悪性症候群の発症に関して分子遺伝学的要因が考えられている。これについては、薬理遺伝学的観点から、薬物代謝酵素遺伝子多型、神経伝達物質受容体遺伝子多型などが悪性症候群患者で検索されている（Kawanishi ら、2006）。

最近、悪性症候群とドパミン D2、あるいは D3 受容体遺伝子多型との関連研究が行われ、ドパミン D2 受容体遺伝子の Taq IA 多型、あるいは-141C Del/Ins 多型との関連が報告されており、また薬物代謝酵素 CYP2D6 遺伝子多型の欠失との関連も報告されているが、今後、さらに多数例での検討が望ま

れる。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

比較的よく臨床・臨床研究に用いられている診断基準を4種類、表1～表4にまとめた。

表1. Levenson らの悪性症候群診断基準

以下の大症状の3項目を満たす、または大症状の2項目＋小症状の4項目を満たせば確定診断

大症状

- 1) 発熱
- 2) 筋強剛
- 3) 血清CKの上昇

小症状

- 1) 頻脈
- 2) 血圧の異常
- 3) 頻呼吸
- 4) 意識変容
- 5) 発汗過多
- 6) 白血球増多

表2. Pope らの悪性症候群診断基準

以下のうち3項目を満たせば確定診断

1. 発熱（他の原因がなく、37.5℃以上）
2. 錐体外路症状（下記症状のうち2つ以上）
 - 1) 鉛管様筋強剛
 - 2) 歯車現象
 - 3) 流涎
 - 4) 眼球上転
 - 5) 後屈性斜頸
 - 6) 反弓緊張
 - 7) 咬瘻
 - 8) 嚥下障害
 - 9) 舞踏病様運動
 - 10) ジスキネジア

- 1 1) 加速歩行
- 1 2) 屈曲伸展姿勢
- 3. 自律神経機能不全（下記症状のうち2つ以上）
 - 1) 血圧上昇（通常より拡張期血圧が20mmHg以上上昇）
 - 2) 頻脈（通常より脈拍が30回/分以上増加）
 - 3) 頻呼吸（25回/分以上）
 - 4) 発汗過多
 - 5) 尿失禁

上記3項目がそろわない場合、上記2項目と以下の1項目以上が存在すればNMSの可能性が強い（probable NMS）

- 1. 意識障害
- 2. 白血球増加
- 3. 血清CKの上昇

表 3. Caroff らの悪性症候群診断基準

以下5項目全てを満たせば確定診断¹

- 1. 発症の7日以内に抗精神病投与を受けている事（デポ剤の場合2-4週間以内）
- 2. 38.0°C以上の発熱
- 3. 筋強剛
- 4. 次の中から5徴候
 - 1) 精神状態の変化
 - 2) 頻脈
 - 3) 高血圧あるいは低血圧
 - 4) 頻呼吸あるいは低酸素症
 - 5) 発汗あるいは流涎
 - 6) 振戦
 - 7) 尿失禁
 - 8) CK上昇あるいはミオグロブリン尿
 - 9) 白血球増多
 - 10) 代謝性アシドーシス
- 5. 他の薬剤の影響、他の全身性疾患や神経精神疾患を除外できる

¹ 平成26年1月 訂正

表 4. DSM-IVの神経遮断薬悪性症候群診断基準 (3332.92)

- A. 神経遮断薬の使用に伴う重篤な筋強剛と体温の上昇の発現
- B. 以下の2つ (またはそれ以上)
 - 1) 発汗
 - 2) 嚥下困難
 - 3) 振戦
 - 4) 尿失禁
 - 5) 昏迷から昏睡までの範囲の意識水準の変化
 - 6) 無言症
 - 7) 頻脈
 - 8) 血圧の上昇または不安定化
 - 9) 白血球増多
 - 10) 筋損傷の臨床検査所見 (例: CKの上昇)
- C. 基準AおよびBの症状は、他の物質 (例: フェンシクリジン) または神経疾患または他の一般身体疾患 (例: ウィルス性脳炎) によるものではない
- D. 基準AおよびBの症状は、精神疾患 (例: 緊張病性の特徴を伴う気分障害) ではうまく説明されない

4. 判別が必要な疾患と判別方法

鑑別診断が必要な疾患・病態は、甲状腺機能亢進症 (クリーゼ)、褐色細胞腫、脱水、熱中症、脳炎、アルコール離脱症状、横紋筋融解症、セロトニン症候群、致死性緊張病などがある。

甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫は、自律神経症状、意識障害、振戦などの臨床症状を呈するが、理学的所見、内分泌学的検査により鑑別出来る。脱水や熱中症は、高熱、意識障害、筋攣縮などを呈するが、発症経過により鑑別は容易である。また、錐体外路症状は見られないか、あっても軽度である。ただし、脱水や高温下にさらされたことが契機となり悪性症候群を発症することもあるので注意が必要である。脳炎では発熱、意識障害に加え、筋緊張亢進などを呈することもあるが、顕著な炎症所見と後部硬直、髄液所見の異常などで鑑別できる。アルコール離脱症状で類似の症状を呈するが、飲酒歴や、断酒の時期、精神神経用薬の使用経過などから鑑別できる。精神神経用薬治療中に発症した致死性緊張病は悪性症候群との鑑別が困難であるが、悪性症候群の発症を念頭に置いての対応が当初は必要となろう。セロトニン症候群は、セロトニン作働

薬により惹起される副作用で、選択的セロトニン再取り込み薬による発症が注目されているが、その症状の（意識障害、発熱、発汗、振戦、ミオクローヌス、腱反射亢進、下痢、精神状態の変容など）は一部、悪性症候群と共通する。しかし、原因医薬品はあくまでセロトニン作動薬であること、ミオクローヌスや反射亢進は、セロトニン症候群では頻度が高いのに比べて悪性症候群ではまれであり、また医薬品中止後の改善が、セロトニン症候群では比較的速やかであることなども異なる。

5. 治療方法

まず、悪性症候群の早期発見が肝要である。悪性症候群の潜在的致死可能性を考慮した場合、発症可能性のマージンは広く取るべきであろう。発症が認められるか、あるいは発症が強く疑われる場合には速やかに原因医薬品を中止する。症状がごく軽微な場合には、退薬症候群を考慮し、段階的な服用中止も可能である。

これと同時に必要な臨床検査を行い、臨床症状、検査データを観察・追跡する。患者の全身状態に合わせて循環器・呼吸機能をモニタリングしながら全身管理を行う。また必要に応じて体液・電解質の補正を行う。発熱に対しては体表からの冷却を行う。発熱は中枢性であり、経口・経腸の解熱剤は効果が低い。

薬物療法は筋弛緩薬であるダントロレンナトリウムが第一選択薬であり、適応がある。ドパミン作動薬である、ブロモクリプチンの併用が効果があると報告されているが、我が国での適応はない。

精神症状が顕著である場合には、抗不安薬の短期での併用が効果的である。抗不安薬は筋弛緩作用を有するので、悪性症候群の症状軽減にも役立つ。精神症状が増悪した症例で、電気痙攣療法が悪性症候群と精神症状の双方に有効であったとする報告もある。症状改善後の抗精神病薬の再投与については、低用量から開始し、再発の有無を確認しながら慎重に継続、あるいは増量する。

6. 典型症例概要

【症例】 30歳代、男性

| | | |
|---------------|---|--|
| | 26 歳頃から精神変調をきたし、統合失調症の診断で 29 歳のときに A 精神病院に入院 | 入院後、ブロムペリドール(18 mg/日)、プロペリシアジン(75 mg/日)、プロメタジン(18 mg/日)が約 1 年間投与されていた。このうちブロムペリドールをハロペリドール(18 mg/日)に変更し、プロメタジンを中止した |
| 約 1 週間後 | 38°C 台の発熱、全身の筋強剛、嚥下困難、排尿困難を呈し、意識レベルが低下 | すべての服薬を中止し、補液を開始 |
| 翌日より | | ダントロレン(20 mg)を静注し、以後ダントロレン(75 mg/日)とブロモクリプチン(7.5 mg/日)の鼻腔注入を行うが、症状は進行 |
| 転院後 | 昏睡状態となったため、B 大学病院 ICU に転院 白血球数 9,900、血清 CK 2,625 | ダントロレン(60 mg)を静注後、鼻腔注入を 75 mg/日から最大 300 mg/日まで増量し、さらにブロモクリプチン(7.5 mg/日)も追加注入したが、軽度の改善のみで昏睡状態は改善しなかった シプロヘプタジン(12 mg/日)を投与した |
| シプロヘプタジン投与翌々日 | 意識レベルが著明に改善し、四肢の筋強剛、発汗も消失した。体温は 37°C 台、血清 CK も 96 に低下した | |
| その後 | シプロヘプタジンのみで経過をみたが、症状の再発は認められなかった | |

参考資料：日本病院薬剤会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集（第 1 集）薬事時報社 14-16（1997）

7. 引用文献・参考資料

- 1) Adityanjee, Aderibigbe YA, Mathews T.: Epidemiology of neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 22: 151-158 (1999)
- 2) Addonizio G, Susman VL, Roth SD.: Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry* 22: 1004-1020 (1987)
- 3) Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T: Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 65: 464-470 (2004)
- 4) Ayd FJ: Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. *J Clin Exp Psychopath* 17: 189 (1956)
- 5) Berardi D, Amore M, Keck PE Jr, et al. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry* 44: 748-754 (1998)
- 6) Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Psychopharmacol Bull* 24: 25-29 (1988)
- 7) Caroff SN, Mann SC: Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 77: 185-202 (1993)
- 8) Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Ann* 30: 314-321 (2000)
- 9) Delay J, Pichot P, Lemperiere T, Elissalde B, Peigne F: Un neuroleptique Majeur non-phenothiazine et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol* 118: 145-152 (1960)
- 10) Delay J, Deniker P, editors. Drug-induced extrapyramidal syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology: Diseases of the basal ganglia*. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 248-266 (1968)
- 11) Deuschl G, Oepen G, Hermle L: Neuroleptic malignant syndrome: observations on altered consciousness. *Pharmacopsychiatry* 20: 168-170 (1987)
- 12) DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル.. 高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸訳, 医学書院, (1996)
- 13) Endo M, Yagi S, Ishizuka T, Horiuchi K, Koga Y, Amaha K: Changes in the Ca induced Ca release mechanism in the sarcoplasmic reticulum of the muscle from a patient with malignant hyperthermia. *Biomedical Res* 13: 287-297 (1983)
- 14) Gurrera R. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 156: 169-180 (1999)
- 15) Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 155: 1113-1116 (1998)
- 16) Itoh H, Ohtsuka N, Ogita K, et al. Malignant neuroleptic syndrome: its present status in Japan and clinical problems. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 31: 565-576 8 (1977)
- 17) Iwabuchi K, Amano N, Yokoi S, et al. Two autopsied cases of neuroleptic malignant syndrome with the irreversible brain damage and myogenic muscular atrophy. *Shinkei Kennkyu no Shinpo* 33: 674-676 84 (1989)

- 18) Kato D, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Suzuki K, Onishi H, Hirayasu Y: Effect of CYP2D6 polymorphisms on neuroleptic malignant syndrome. *Eur J Clin Pharmacol*, 63, 991-996 (2007)
- 19) Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Kato D, Bertilsson L: Pharmacogenetic aspects of neuroleptic malignant syndrome. *Curr Pharmacogenomics* 4, 113-119 (2006)
- 20) Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome: A case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 46: 914-918 (1989)
- 21) Kishida I, Kawanishi C, Furuno T, Kato D, Ishigami T, Kosaka K: Association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and functional polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene. *Mol Psychiatry* 9, 293-298 (2004)
- 22) Levenson JL: Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 142: 1137-1145 (1985)
- 23) Mahendran R, Winslow M, Lim D. Recurrent neuroleptic malignant syndrome. *Aust NZ J Psychiatry* 34: 699-700 (2000)
- 24) Matsumoto T, Kawanishi C, Isojima D, Iseki E, Kishida I, Kosaka K: Neuroleptic malignant syndrome induced by donepezil. *Int J Neuropsychopharmacol* 7, 101-3 (2004)
- 25) Miyaoka H, Shishikura K, Otsubo T, Muramatsu D, Kamijima K: Diazepam-responsive neuroleptic malignant syndrome: a diagnostic subtype? *Am J Psychiatry* 154: 882 (1997)
- 26) Nishijima K, Ishiguro T. Neuroleptic malignant syndrome: a study of CSF monoamine metabolism. *Biol Psychiatry* 27: 280-8 (1990)
- 27) 西嶋康一, 石黒健夫 : セロトニン症候群. 臨床精神医学 26: 339-348 (1997)
- 28) Onose M, Kawanishi C, Onishi H, et al. Neuroleptic malignant syndrome following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 29: 803-4 (2002)
- 29) Otani K, Horiuchi M, Kondo T, Kaneko S, Fukushima Y: Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted? *Br J Psychiatry* 158: 850-853 (1991)
- 30) Pope GH, Keck PE, Mcelroy SL: Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry* 143: 1227-1233 (1986)
- 31) Russell CS, Lang C, McCambridge M et al. Neuroleptic malignant syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 98: 906-908 (2001)
- 32) Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D. Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 154: 1156-1158 (1997)
- 33) Shalev A, Hermesh H, Munitz H: Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 50: 18-25 (1989)
- 34) Shalev A, Munitz H. The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. *Acta Psychiatr Scand* 73: 337-347 (1986)
- 35) Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 148: 705-13 (1991)
- 36) Suzuki A, Kondo T, Otani K et al. Association of the TaqI A polymorphism of the dopamine D(2) receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 158: 1714-1716 (2001)
- 37) Tanaka K, Akechi T, Yamazaki M, et al. Neuroleptic malignant syndrome during haloperidol treatment in a cancer patient.: A case report. *Support Care Cancer* 6: 536-8 (1998)

- 38) Yamawaki S, Yanagawa K. Possible central effect of dantrolene sodium in neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 6: 378-379 (1986)
- 39) 山脇成人；悪性症候群の病態に関する考察：dantrolene が有効であった3症例から. 精神科治療学 1: 413-422 (1986)
- 40) 山脇成人：悪性症候群：病態・診断・治療. 新興医学出版社(1989)

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したものの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

| 年度 | 副作用名 | 医薬品名 | 件数 |
|------------------------|-----------|--------------|-----|
| 平成16年度 (平成17年7月集計) | 向精神薬悪性症候群 | ハロペリドール | 24 |
| | | カベルゴリン | 18 |
| | | リスペリドン | 17 |
| | | 塩酸パロキセチン水和物 | 12 |
| | | オランザピン | 12 |
| | | フマル酸クエチアピン | 11 |
| | | 塩酸ペロスピロン水和物 | 8 |
| | | 塩酸ドネペジル | 8 |
| | | 塩酸チアプリド | 7 |
| | | デカン酸ハロペリドール | 7 |
| | | スルピリド | 7 |
| | | その他 | 100 |
| | 合 計 | 231 | |
| 平成17年度 (平成18年10月集計) | 向精神薬悪性症候群 | リスペリドン | 20 |
| | | ハロペリドール | 15 |
| | | 塩酸アマンタジン | 10 |
| | | オランザピン | 10 |
| | | マレイン酸フルボキサミン | 9 |
| | | スルピリド | 9 |
| | | フマル酸クエチアピン | 8 |
| | | 塩酸ペロスピロン水和物 | 7 |

| | | | |
|--|--|-------------|-----|
| | | 塩酸パロキセチン水和物 | 7 |
| | | その他 | 107 |
| | | 合 計 | 202 |

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.10.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に関連する MedDRA 用語を示す。なお、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では「向精神薬悪性症候群 (SMQ)」が開発されている。これを用いると MedDRA でコーディングされたデータから包括的に該当する症例を検索することができる。

| 名称 | 英語名 |
|--|---|
| ○PT：基本語 (Preferred Term) 悪性症候群 | Neuroleptic malignant syndrome |
| ○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 悪性症候群 悪性症候群NOS 悪性症候群増悪 | Neuroleptic malignant syndrome Malignant syndrome NOS Neuroleptic malignant syndrome aggravated |

改訂履歴

| 年月日 | 改訂理由 |
|-------------|---|
| 平成 20 年 4 月 | 新規作成 |
| 平成 26 年 1 月 | 誤記訂正 (訂正内容) 15 ページ 【誤】 表3. Caroff らの悪性症候群診断基準 以下のうち 3 項目を満たせば確定診断 【正】 表3. Caroff らの悪性症候群診断基準 以下 5 項目全てを満たせば確定診断 |