

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/>