

悪性症候群の診断と治療

施設名：聖隷浜松病院 総合診療内科

作成者：PGY2 安藤知秀 PGY4 吉澤佑樹

監 修：本田優希

*本スライドはAntaaのテンプレートを
使用しているところがあります。



分野：精神

テーマ：その他（診断、治療）

主訴 けいれん 意識障害

既往歴 統合失調症

内服歴 **チミペロン3mg/日 レボメプロマジン50mg/日** (クロルプロマジン換算280mg/日)
エスタゾラム2mg/日 フルニトラゼパム1mg/日 (ジアゼパム換算6mg/日)

現病歴 統合失調症を背景に水中毒による低Na血症（118mEq/L）、痙攣、意識障害で搬送され、ICUに入院となった。

入院当日から**上記内服薬が中止**になっていた。

Day3にNa値は正常範囲になり意識障害は改善したが、**CK高値**がみられた。

Day4夜から**不穏状態**となった。

Day5から**高体温・精神状態変化**を認めた。

Day6に**多汗・筋強剛**を認め悪性症候群と診断しダントロレンを開始した。

バイタルサイン

体温 37.7 °C
 血圧 171/107 mmHg
 心拍数 135 /分
 呼吸数 27 /分
 GCS E4V2M5

身体所見

額に多量の発汗あり
 不穏で従命は入らず
 四肢筋強剛あり
 内服時ムセ込みあり

生化学

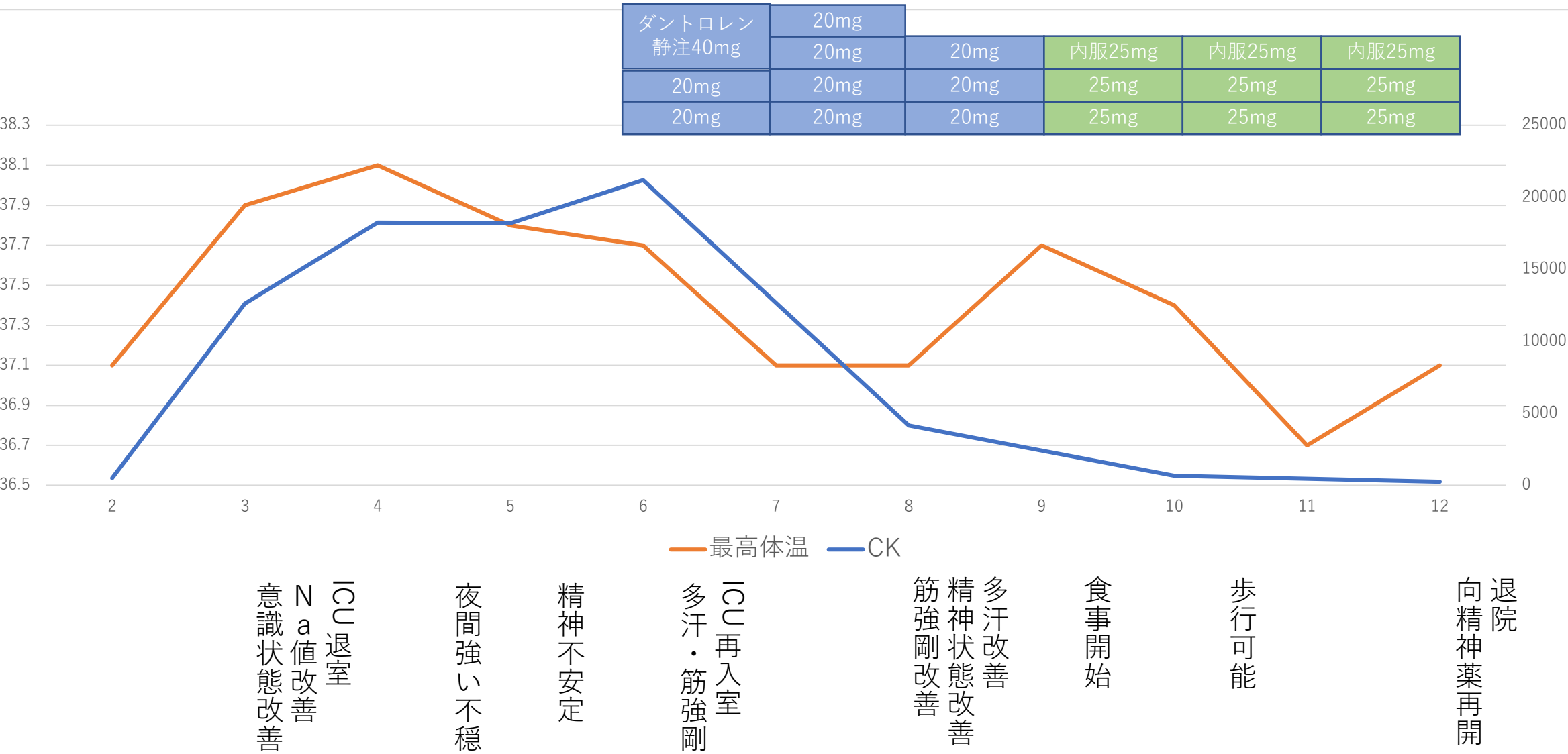
AST 255 U/L
 ALT 55 U/L
 LD 470 U/L
 ALP 42 U/L
 γGT 12 U/L
 CK 18,205 U/L
 BUN 8 mg/dL
 Cre 0.51 mg/dL
 Na 131 mEq/L
 K 3.7 mEq/L
 Fe 43 μg/dL
 CRP 1.95 mg/dL

血算

白血球 10,490 /μL
 赤血球 340 10⁴/μL
 Hb 10.8 g/dL
 血小板 24.6 10⁴/μL

尿検査

尿ケトン 2+
 赤血球 100 /HPF



Clinical question

- 1.悪性症候群はどのように診断する？**
- 2.悪性症候群の治療は？**
- 3.向精神薬中断でも悪性症候群を発症する？**

目次

1. 悪性症候群の診断

- 関連薬剤・疫学・4徴・検査・診断・鑑別

2. 悪性症候群の治療

- 治療の概説・特異的治療・予後、再開時期

3. 向精神薬中断による悪性症候群

悪性症候群とは、
抗精神病薬の使用に伴う生命を脅かす
神経学的緊急事態であり
精神状態の変化、筋強剛、高体温、
自律神経症状などの
臨床症状を特徴とする。

関連する薬剤

定型抗精神病薬	非定型抗精神病薬	制吐剤
ハロペリドール	リスパダール	ドンペリドン
ペルフェナジン	ペロスピロン	メトクロピラミド
クロルプロマジン	オランザピン	プロメタジン
	クエチアピン	スルピリド
	アリピプラゾール	

* 定型抗精神病薬が最多

* 抗Parkinson薬の開始、中断でも起きうるが、厳密には違う病態が示唆されているため載せていない。

発症因子と疫学

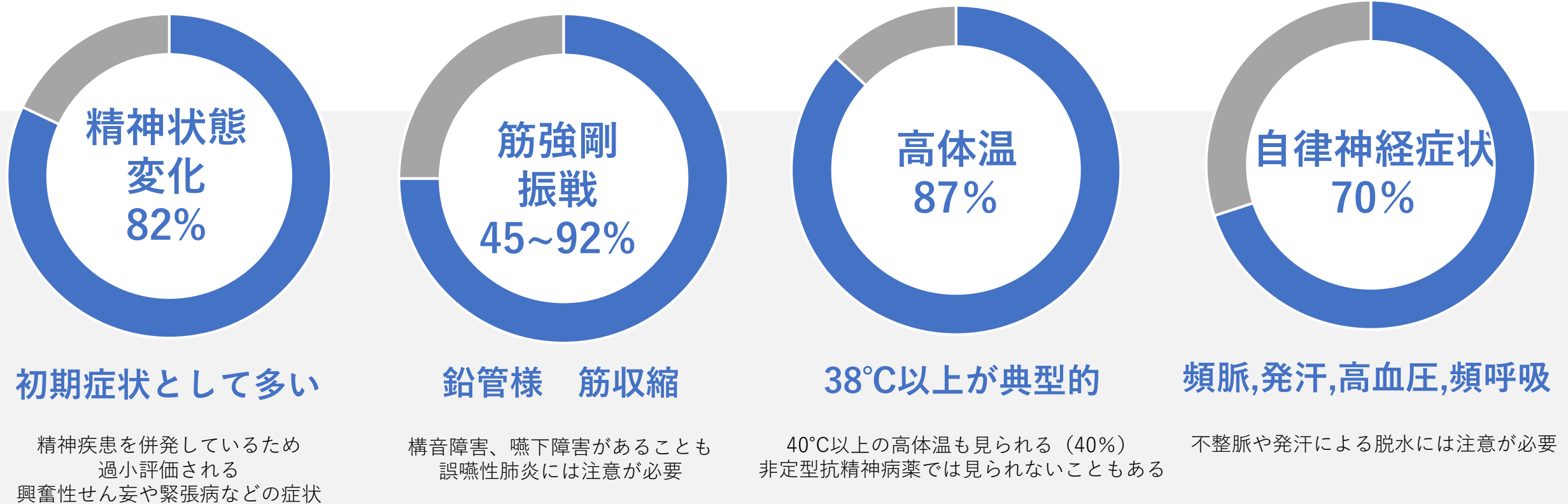
- 薬剤開始から2週間程度で発症
- 長期使用や増量、中止なども危険因子
- 抗精神病薬内服患者において、0.02~3%の発症率
- 患者の多くは若年成人 男性が女性の2倍
- 1960年代は死亡率76%であったが、現在は10~20%程度に減少

病態生理・定義

- 原因不明
- ドパミン伝達を遮断する一群の薬剤との関連と4つの臨床症状（後述）により定義される

340例の検討では、70%が精神状態の変化が初発、次に筋強剛、高体温、自律神経異常という経過を辿った。

必ずしも4徴は揃わないが、単独で悪性症候群の前兆と判断することもできない。



血液検査

CK

- 1,000U/L以上、100,000U/L超える時も
- 1,000U/L以下であれば非特異的
- 上昇の程度は重症度や予後と関連？

白血球

- 10,000~40,000/ μ L程度に上昇

電解質

- 低Ca、高Na、高K血症
- 代謝性アシドーシス

鉄

- 低値（平均 $5.71 \mu\text{mol/L} \div 32 \mu\text{g/dL}$ ）
- 高感度マーカー（92~100%）

Forme frusteについて

- 軽症例や低薬理作用による発症、早期診断例では完全ではないタイプの“forme fruste”（不全型）がある。
- 硬直や発熱がない症例もある。
- 抗精神病薬投与によって、前述の症状や左記の血液検査異常が単独で生じることがあるが、必ずしも悪性症候群の前兆とは限らない。

Levenson criteria	Caroff criteria
<u>Major symptoms</u>	<u>7日以内の抗精神病薬の開始</u>
高体温	<u>高体温（$\geq 38^{\circ}\text{C}$）</u>
筋強剛	<u>筋強剛</u>
CKの上昇	
	<u>以下のうち5つ</u>
<u>Minor symptoms</u>	精神状態の変化
頻脈	頻脈
血圧異常	高血圧または低血圧
頻呼吸	頻呼吸または徐呼吸
意識障害	振戦
多汗	失禁
白血球増加	白血球増加
	代謝性アシドーシス
Major3つ または Major2つ + Minor4つで診断	上3つ + 下のうち5つで診断

Levenson criteriaとCaroff criteria

- ✓ 両者とも古くから使用されている基準
- ✓ Levenson criteriaは早期診断に適している
- ✓ Caroff criteriaは確定診断に適している

その他の診断基準

- ✓ 2011年に国際的なコンセンサスグループによって診断基準が作られたが、スコアの閾値が定められておらず、有用性についても検証されていない
- ✓ その他、Pope criteria・DSM-IV診断基準など複数の基準がある
- ✓ どの診断基準も、薬剤との関連 + 典型的な臨床症状を呈するものを悪性症候群と診断するものである

最もよく鑑別にあがるのはセロトニン症候群、悪性緊張病、脳炎などである。

セロトニン症候群との鑑別ポイント

	悪性症候群	セロトニン症候群
症状	精神状態変化、筋強剛、高体温 自律神経症状の4徴	精神症状、自律神経異常 クローヌス、筋強剛、高体温
関連薬剤	ドパミン遮断薬（抗精神病薬、制吐薬） 抗Parkinson薬	セロトニン作動薬 （SSRI、制吐薬、抗てんかん薬、トリプタン）
同じ関連薬剤	メトクロプラミド	メトクロプラミド
診断基準	明確なものはなし	Hunter criteria
鑑別ポイント	CKがとても上がる、筋強剛が強い Onsetが数日で、改善にも数日	ミオクローヌス、腱反射亢進 24時間以内で発症し、24時間で改善 採血異常は少なめ

軽症または早期

症状	補助療法	特異的治療
軽度の錐体外路症候	抗精神病薬の変更または減量	ジアゼパム筋注
体温38度以下	クーリング	内服可能ならロラゼパム
心拍数100/分以下	輸液	

中等症

中等度の錐体外路徴候	抗精神病薬の中止	ダントロレンまたはブロモクリプチン
体温38-40度	輸液	電気痙攣療法を検討
心拍数100-120/分	集中治療管理	

重症

重度の錐体外路徴候	抗精神病薬の中止	ダントロレン、ブロモクリプチン併用
体温40度以上	輸液	電気痙攣療法を検討
心拍数120/分以上	集中治療管理	
精神状態の変化		

治療法

ダントロレン

- CK上昇を伴う中等度から重度の筋強剛がある場合は使用推奨
- 初回 1~2.5mg/kg 急速な消失が認められた場合は6時間ごとに1mg/kgを投与してもよい。
- 1日最大投与量は10mg/kg
- 症状消失したら突然中止するのではなく、10日から14日間投与し、数日から数週間かけて漸減を考慮
- 経口投与可能であれば25mgまたは50mgを1日 3 回投与
- 800mg/日以上での投与は顕性肝炎のリスクになる。肝酵素上昇には注意。
- 腎機能での調整なし。肝機能調整もないが、肝硬変や肝炎の患者には禁忌。

※本邦の添付文書の用法用量

初回40mgを静脈内投与 改善しない場合は20mgずつ追加 1日最大投与量は200mg 通常7日間投与
内服は25mgまたは50mgを1日 3 回投与



エビデンスは限られているが、これまでの逸話的根拠や他の治療薬がないこと、
治療しないと死亡率が高いことから使用することは妥当

治療法

ベンゾジアゼピン系

- ・ 不穏が強い時は興奮を緩和するほか、筋弛緩作用もあり
- ・ ロラゼパム 1~2mg/4~6hごと、筋注も可
- ・ ジアゼパム10mg/8hごと（5mgからが安全）

治療法

アマンタジン

- ・ ドパミン作動性作用と抗コリン作用でブロモクリプチンと似ている
 - ・ 初回100mgで内服
 - ・ 最大投与量200mgまで12時間ごとに漸増
- ※本邦では悪性症候群での適応なし

治療法

ブロモクリプチン

- ・ ドパミン作動薬、低下したドパミン作動性を回復させ緊張を緩和する
 - ・ 2.5mg/6~8hごと 内服投与
 - ・ 最大投与量40mg/日まで増量可能
 - ・ 改善後から7~14日間継続し、漸減
- ※本邦では悪性症候群での適応なし

治療法

その他

- ・ Parkinson病治療薬に関連した場合にレボドパの報告あり
- ・ モルヒネやカルバマゼピン、デクスメデトミジンなどがケースレポートレベルで報告あり

予後

- ✓ ほとんどのエピソードは2週間以内に改善する
- ✓ 平均回復期間は7~11日
- ✓ 死亡率は5~20%
- ✓ 低酸素や重篤な高体温が継続しない限り神経学的後遺症を残すことなく改善する
- ✓ 腎不全合併や定型抗精神病薬では死亡率があがる

抗精神病薬の再開

- ✓ エビデンスはあまりない
- ✓ ケースシリーズでは10~90%という曖昧な再発率が報告されている
- ✓ 3つの文献では、改善から2週間はまつこと、低力価を使用すること、低用量から使用することが推奨されている

3、向精神薬中断による悪性症候群

本邦で向精神薬中断によって悪性症候群を起こした
26例のcase series

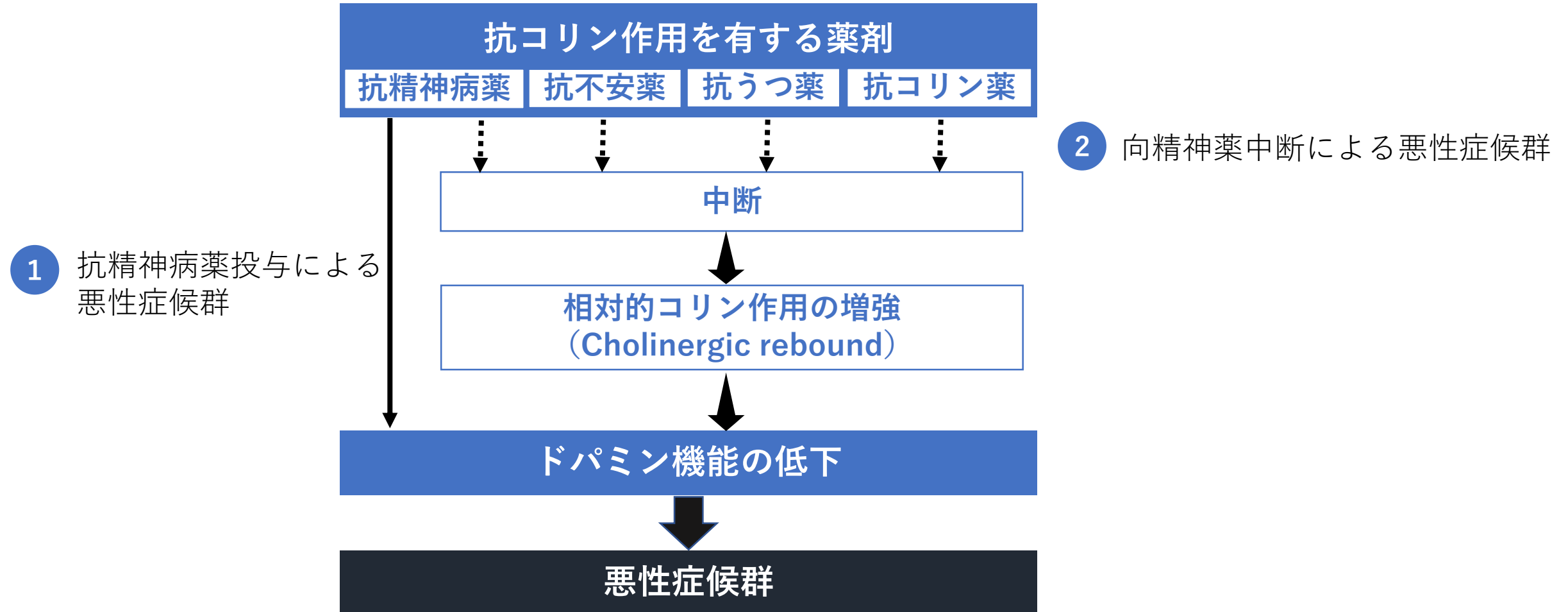
【本症例】

- 中断された薬剤は、定型抗精神病薬が80%、うち85%が抗コリン作用の強いフェノチアジン系
【レボメプロマジン (フェノチアジン系) を含む4剤中断】
- 中断された抗精神病薬のクロルプロマジン換算25～1957mg/日
【280mg/日】
- 中断されたベンゾジアゼピン薬のジアゼパム換算5～45mg/日
【6mg/日】
- 中断から発症までの期間は1～10日間（中央値5日間）
【3日間】
- CK値は304～122,307U/L（中央値3,410）
【21,197U/L】
- 統合失調症は38%
【統合失調症】

向精神薬の中断によって統合失調症は起きうる。特に定型抗精神病薬が多い。

向精神薬中断による悪性症候群発症の機序に関する仮説：cholinergic rebound

脳内でアセチルコリンとドパミンは拮抗してバランスをとっているが、これが破綻すると悪性症候群を発症する



- 悪性症候群は被疑薬に関する病歴と4徴に基づいて診断する。
- 悪性症候群の治療は、被疑薬の減量・中止、補助療法、特異的治療で、重症度に応じて強化する。
- 向精神薬の中断でも悪性症候群は起こり得る。