

日で解消する。したがって、抗精神病剤(セレネース)や鎮静剤を処方する前に、薬剤性を疑い、可能性のある薬剤はまず中止することである。特にH2ブロッカーは即中止が必要だ。ただし、長期継続していると回復に時間がかかるので、辛抱強く。回復を待つ必要がある。

症例4や症例5のように、対症療法剤による害(悪性症候群など)がからむと病像は複雑化する。場合によっては、ショックや、最悪、薬剤性の致死的不整脈死もありうることを考慮すべきである。

参考文献

1) 浜六郎, 薬剤によるせん妄(1), *TIP「正しい治療と薬の情報」* 2009:

- 24(11):147-150.
 2) 塩酸ラニチジンによる精神錯乱, 厚生省医薬品副作用情報No70, 1984.12
 3) ファモチジンによる精神神経系障害, 同No79, 1986.6
 4) H2ブロッカーによる副作用, 同No106, 1991.1.
 5) H2受容体拮抗剤と痙攣, 同No107, 1991.3.
 6) 浜六郎, ヒスタミンH2受容体拮抗剤による精神症状, 大阪府医薬品等副作用研究会, 医薬品等の副作用に関する調査研究会報告書(平成8年度), p19-30, 1997.3
 7) 浜六郎, ヒスタミンH2受容体拮抗剤(H2ブロッカー)による血液障害と感染症:重症肝障害, 腎障害では特に注意を, 軽微な感染症も注意を, *TIP「正しい治療と薬の情報」* 11:37-39, 1996

【その他参考文献】

- 8) 浜六郎, 意識障害(2):インターフェロン脳症. *medicina* 34:569-571, 1997
 9) 浜六郎, 意識障害(3):薬剤性意識障害.

medicina 34:781-784, 1997

- 10) 浜六郎, 意識障害・脳症(4):薬剤性意識障害の治療. *medicina* 34:983-986, 1997
 11) 阿部和彦, 薬と精神症状, 新興医学出版社, 1996年7月
 12) Dukes NMG(ed): *Meyler's Side Effects of Drugs*, 13th ed, Elsevier, Amsterdam, 1996
 13) オーストラリア治療ガイドライン委員会著, 医薬品・治療研究会他編訳, 原著 Therapeutic Guideline "Psychotropic" 向精神薬治療ガイドライン(原著4版改訂増補版), NPO法人医薬ビジランスセンター, 2004年
 14) オーストラリア治療ガイドライン委員会著, 医薬品・治療研究会編訳, 原著 Therapeutic Guideline "Gastrointestinal", 消化器疾患治療ガイドライン, p22-24 医薬ビジランスセンター発行 1999

悪性症候群に肺炎を合併し死亡: 害反応(副作用)死か否か?

浜六郎*

一見無関係に見える病気が実は薬剤の害反応であることがしばしばある。その典型的なひとつが、抗精神病剤による悪性症候群に合併した肺炎である。死因が肺炎であったために、一旦、医薬品医療機器総合機構(以下、機構)に、不支給決定を受けたが、筆者の意見書をつけて再審査請求がなされ、副作用被害として認定され、遺族年金が支給された例を紹介し、抗精神病剤による悪性症候群と肺炎について述べ、合わせて、悪性症候群への進展前に錐体外路症状の状態が発見し悪性症候群への進展防止が肝要である点について述べる。

【症例1】¹⁾

Aさんは、60歳で定年退職し、2年後から、軽いうつ症状が出現したため、B診療所を受診。当初はうつ

*NPO法人医薬ビジランスセンター

病として、抗うつ剤や抗不安剤、睡眠剤等が処方されていた。受診約3年後に皮下のチカチカする感じを訴えたため、「セネストパチー」(いわば幻痛様の病態)との診断のもとに、当初はブロムペリドール(商品名インプロメン)が短期間使用され、約半年後には、ピモジド(商品名オーラップ)が開始された。当初はオーラップ(1mg)3錠を、ピペリデン(商品名アキネトン)3錠とともに併用されていたが、その後、アキネトンは3錠のまま、オーラップ(1mg)が4錠から5錠と増量され、10か月後より6錠に増量された。

その後、排尿障害、パーキンソン症状、嚥下困難、筋強剛などが増強し、それまでは一人でトイレに行っていたが、6錠に増量した約2か月後には一人でトイレに行けなくなり、誤嚥(むせて、ぜーぜー)、寡黙、無動などが生じた。その後、ピンク色の尿(ミオグロビン尿と思われる)

を失禁し、悪寒戦慄を伴わない体温上昇や大量の発汗などがあり、2月12日には、意識消失はないものの、筋強剛状態のまま転倒し、救急車でC病院を受診した。

受診当初からすでにショック状態となっており(血圧76/54mmHg)、呼吸不全(SpO₂がルームエアで75%, 酸素吸入6L/分で83%), 胸部レントゲン上肺炎が認められた。CRP=37.7mg/dLなどの所見があり、気管内挿管、昇圧剤が使用されたが、受診して24時間以内に死亡した。

受診したC病院医師による死亡診断書で、死因は「肺炎」とされたが、経過からして、明らかにオーラップによる悪性症候群に、ショック、呼吸不全、肺炎を合併して死亡したものと考えられる。

次に、文献2から悪性症候群に伴って肺炎を合併した例を紹介する。

【症例2】72歳男性²⁾

この男性は、チアプリド使用10日目より39.9℃の発熱、筋強剛、発汗、呼吸促進が出現したため、抗パーキンソン剤(プロモクリプチン)、ダントロレンなどを使用したところ、

クレアチニンキナーゼ(CK)値が著明に低下した。しかし、重篤な細菌性肺炎を合併して死亡した。肺炎は悪性症候群に続発して生じたもので、肺炎の原因病態として悪性症候群があったことは明瞭とされた。

【症例3】75歳男性²⁾。

この男性は、チアプリドを使用中に軽度のパーキンソン症状が持続していたが、CK値の上昇などは見られず経過していた。レボメプロマジン使用後1か月目で突然38.6℃の発熱があり、CKも上昇。抗パーキンソン剤(プロモクリプテン)、ダントロレンなどを使用したところCKが軽減し、筋強剛も軽快したが、重篤な細菌性肺炎を合併して、悪性症候群発症3日後に死亡した。

錐体外路症状、カタトニア、悪性症候群は一連の疾患

一般に悪性症候群の診断基準として上げられているのは、完成された悪性症候群の診断基準である^{3,4)}。

悪性症候群と錐体外路症状は、関連なく捕らえられている傾向が強いが、そうではない。現在は、錐体外路症状が重篤化することで悪性症候群にまで進展し、場合によっては致命的となりうると理解されるようになってきた。すなわち、悪性症候群を独立した症候群と見なさず、神経遮断剤により生じる「錐体外路症状」が重症化したもの、あるいは、「発熱を伴う錐体外路症状群」とのとらえ方である(詳細は、オーストラリア治療ガイドラインの訳補⁵⁾を参照)。

Woodburyら⁶⁾は、これまでの錐体外路反応や神経遮断剤カタトニア、あるいは悪性症候群の文献をレビューし、神経遮断剤カタトニアは、錐体外路反応から軽症悪性症候群、さらに重症悪性症候群へと進展するまでの一連の過程の一つの段階にある病態であり、5つの段階に分類し、

各々の段階で治療が異なることを提案している。

すなわち、

第1段階：錐体外路症状のみ：パーキンソン症状、アカシジア(静座不能症)

第2段階：神経遮断剤カタトニア状態：筋強剛増強、歯車現象出現、焦燥感、興奮、せん妄など

第3段階：軽症悪性症候群の段階：発汗、頻脈、尿失禁、流涎等がある

第4段階：完成された悪性症候群：上記に加え、発熱、CK上昇

第5段階：致命的な悪性症候群である。

錐体外路症状の一つであるアカシジアが重症例になれば、強い焦燥や興奮、せん妄などの症状を伴い、精神症状が悪化したようにみえるようになりうることは、神経遮断剤性カタトニアの発症機序として容易に理解できる。

また、悪寒戦慄後に発熱する機序を考慮すれば、強い筋強剛が持続することにより発熱することも容易に理解できる。

このように錐体外路症状からカタトニア、さらには発熱する悪性症候群は一連の病態であるとする考え方はきわめて合理的である。

悪性症候群との鑑別の際の注意

悪性症候群の診断に際しては、他の疾患と鑑別することは大切であるが、悪性症候群が重症化した結果として呼吸抑制や、排痰が困難になり呼吸器感染症を起こしやすくなり、排尿障害が生じて尿路感染症を起こしやすくなる⁷⁾。すなわち、悪性症候群の結果として感染症が起きる。

また実際には感染症がなくとも白血球や好中球数、桿状核球の増加があり、あたかも感染症を思わせる検査所見も得られる⁷⁾。

したがって、これらの所見があり、実際に感染症が存在しても、悪性症

候群を否定する根拠とはなり難い。むしろ、発熱を伴う筋強剛を見たならば、感染症の可能性を一応念頭におくとしても、「錐体外路症状から重篤な悪性症候群に進展する可能性」を否定してしまってはならない。

同様に、痙攣についても、もともと痙攣を起こしやすい人、痙攣を起こしやすい薬剤を他に併用しているような場合、重症化して痙攣を併発した場合、どの症状が先で、どれが後から生じたものか、判然としなくなる。したがって、錐体外路症状から痙攣が合併したような場合には、痙攣のみで片づけてはならない。

さらに、血圧の上昇や興奮、運動量増加(動きは少ないがエネルギーは大量に消費し酸素需要は高まっている)に伴い、狭心症や心筋梗塞による死亡、あるいは、原因薬剤の血中濃度上昇に伴い致命的な不整脈を生じて突然死する場合もありうる。

悪性症候群による直接死因は種々

悪性症候群は、前項でも述べたように、「筋強剛や振戦などの錐体外路症状に、発汗や頻脈などの自律神経症状、さらには高熱と意識障害を主徴とする症候群」である。あくまで「症候群」であり、そのために生命が絶たれるとすれば、それら症状が増強して、体の主要な臓器不全が生じてたためである。

実際の症例で報告されている死因としては、ショックと肺炎、呼吸不全を合併したような例のほか、尿路感染症(尿閉により尿路感染症を起こしやすい)、心筋梗塞、致命的不整脈、消化管出血、肝不全、腎不全(大量に筋崩壊による急性腎不全)などが報告されている(多数の文献が存在するが割愛する)。

したがって、死亡時にAさんに肺炎があったことを理由に、死因は「悪性症候群」でなく「肺炎」とするならば、悪性症候群による死亡はあり得ないことになる。

たとえば、最終的に尿路感染症から腎不全で死亡した場合を考えてみよう。悪性症候群を起しやすい薬剤は、尿閉や尿失禁を来し易い。悪性症候群の診断基準のひとつに尿失禁もある。そのため悪性症候群では尿路感染症を起しやすく、腎盂腎炎を来し易い。そのため敗血症を合併しショックとなり死亡したとする。この場合でも、尿路感染症が死因であるとするは不適切である。

また、心筋梗塞となった場合を考えよう。悪性症候群では著明な筋強剛にともなって血圧が上昇し、脈拍も増加するため、心筋梗塞のリスクのある人は心筋梗塞を発症し、死亡しやすく、しかも致死性の不整脈も生じやすい状態となっているので、突然死しやすい⁵⁾。したがって、悪性症候群に伴って心筋梗塞や致死性不整脈で死亡した場合にも、心筋梗塞や不整脈を死因とし、使用した薬剤と無関係とすることは不適切である。

消化管出血や肝不全、腎不全が死因となった場合も同様である。

悪性症候群の予防と治療

悪性症候群が錐体外路症状から神経遮断剤カタトニアを経て生じると考えると、悪性症候群の予防の鍵は、筋強剛を主とする重症な錐体外路系の症状が現れた段階で気づいて悪性症候群への進行を防止することにある^{3, 4)}、ということが容易に理解されよう。

治療方法は、先にあげた錐体外路症状から悪性症候群にいたる5段階の各段階で治療が異なるので注意を要する^{5, 6)}。

第1段階は、神経遮断剤の中止や支持療法を実施するだけ、あるいはピペリデン等抗コリン剤を併用することで症状はおさまる。QT延長(傾向ないしボーダーライン)や心電図上心筋傷害所見等があり、致死的不

整脈の危険が高い患者ではベンゾジアゼピン剤の方が安全と考えられる。

第2段階は、早期に診断し、抗精神病剤を中止できたら、抗コリン剤の増量で対処しうる。無効ならばベンゾジアゼピンを使用する。

第3段階は「悪性症候群の前駆症状」とか「軽症悪性症候群」と呼ばれる場合もある段階で、治療には抗コリン剤とベンゾジアゼピンを用いる。

第4段階では、プロモクリプチンやダントロレンが必要。

第5段階に至るとほとんど不可逆的である。中枢(視床下部-延髄)の体温調節器が破壊されるほどに高熱となり、一種の熱中症の状態を呈してくる。このような最重症例では、筋の強剛が持続している限りは解熱剤を使用しても、物理的に冷却しても体温は低下しない。ベンゾジアゼピン剤やダントロレンを使用し、物理的に強力に冷却するしか解熱の方法はない。

再度強調するが、筋強剛を主とする錐体外路系症状は、悪性症候群を理解し予防する重要な鍵である。

新たに出現した筋強剛をすばやく発見して悪性症候群が進行性に増悪するのを防止しなければならない。

発熱を伴う筋強剛を見たなら、感染症の可能性を一応念頭におくとしても、まず、「錐体外路症状から重篤な悪性症候群に進展する可能性」を考慮し、錐体外路症状に対する治療を速やかに実施する。これが遅れるようなことがあってはならない(詳細は文献5)。

参考文献

- 1) 浜六郎, 意見書(医薬品医療機器総合機構への審査請求に添付), 2008年7月

15日

- 2) 鈴木衣穂子ら, 初老期, 老年期における悪性症候群についての検討, 精神神経学雑誌, 100(8):387-397, 1998
- 3) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed, 1994):高橋三郎らによる日本語翻訳版が出版されている(DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院1996年)
- 4) 厚生省薬務局安全課 医薬品副作用情報<解説> 医薬品の適正使用のために>抗精神病薬, 抗パーキンソン病薬による悪性症候群(Syndrome Malin) No132(1995年7月)
このほか, No85(1987年6月), No95(1989年3月), No98(1989年9月), No126(1994年5月), No99(1989年11月)にも悪性症候群に関する記事がある。
- 5) オーストラリア治療ガイドライン委員会著, 医薬品・治療研究会他編訳, 向精神薬治療ガイドライン(原著4版改訂増補版), NPO法人医薬ビジランスセンター, 2004年
 - a) 訳補2: 神経遮断剤性悪性症候群について(p260~268)
 - b) 訳補1: 神経遮断剤, 抗うつ剤による致死的不整脈と突然死
- 6) Woodbury MM & Woodbury MA, Case Study: Neuroleptic-induced Catatonia as a Stage in the Progression toward Neuroleptic Malignant Syndrome. J American Acad Child Adolesc Psychiatry 31: 1161-1164, 1992
- 7) Dukes NMG ed: Side Effects of Drugs, 12th ed, Elsevier Science Publishing Co Inc, New York, 1992, (日本語訳: 秋田大学医学部翻訳, メイラー医薬品の副作用大辞典, 1998年, 西村書店, p124)