

抗精神病薬による横紋筋融解症・悪性症候群

医薬情報委員会
フレアボイド報告評価小委員会

抗精神病薬の重大な副作用として、悪性症候群、横紋筋融解症が知られている。悪性症候群は、ハロペリドールをはじめとした定型抗精神病薬を使用中に発現することが知られているが、非定型抗精神病薬でも発現例が報告されており注意が必要である。一方、抗精神病薬を使用中に、悪性症候群と関連しない横紋筋融解症が発現することがある。初期症状や経過に差異があるので、両者の適切な理解が有効な患者ケアには必要である。

横紋筋融解症では、筋肉細胞の障害を反映して逸脱酵素クレアチンキナーゼ（以下、CK）が上昇する。また、骨格筋からミオグロビンが流出し、尿中あるいは血中ミオグロビンが上昇し腎障害が生じる。初期症状として、筋肉痛・しびれが生じ、筋壊死の結果として脱力・筋力低下などが生じる。主な原因薬としてスタチン系薬剤やフィブラート系薬剤、ニューキノロン系抗菌薬が知られているが、抗精神病薬に関しても悪性症候群と関連しない横紋筋融解症が発現することが報告されている。

今回は、フレアボイド報告の中から非定型抗精神病薬リスペリドンによる2例を取り上げた。本稿の主旨は、薬剤と事象の関連を注視するものではなく、見落としがちな薬効群への注意を喚起することと、臨床例は典型的な副作用経過とは限らず複雑であるものの、医療チームとしての方針を明確に立てて対処することの重要性を再認識する観点で紹介する。

抗精神病薬、抗パーキンソン病薬などによる悪性症候群と関連した横紋筋融解症は、投与開始時、用量の増減時、中断時に多く発症すると報告されている。内訳は被疑薬開始時、用量増減時、中断後2日以内に約20%、2日～2週間に50%、2週間以降に20%が起り、10%は不明とされるが併用薬などにより異なり、1年以上服用した後に発症することもあると報告されている¹⁾。悪性症候群では、初期症状として「発熱」、「自律神経症状（発汗、頻脈等）」、「錐体外路症状（振戦、筋強剛等）」を認め、検査ではCKが上昇し、重症例で骨格筋組織の融解を併発すると尿中ミオグロビンが高値となり腎障害に進展する。発症機序はドパミン受容体の遮断説、ドパミン・セロトニン不均衡説、細胞内カルシウム異常説、GABAの欠乏説などが提唱されているが、明確にはされていない¹⁾。

今回取り上げたフレアボイド事例では、リスペリドンが被疑薬と推測されている。リスペリドンはベンズイソオキサゾール骨格をもち、ドパミンD₂受容体拮抗作用とセロトニン5HT₂受容体拮抗作用を有するセロトニン・ドパミンアンタゴニストで、横紋筋融解症の発症頻度は0.03%と報告されている²⁾。

事例1は、意識障害を伴うCK著明上昇とミオグロビン尿が認められており、悪性症候群と関連する可能性も考えられるが、入院時所見からは「発熱」、「筋強剛」、「発汗・頻脈」等の症状は確認できず、その点は明確ではない。

一方、事例2では、心電図上ST上昇、陰性T波が認め

られるなど、心筋虚血あるいは心筋梗塞が疑われる。CKは骨格筋、あるいは心筋に由来する可能性があり考察が必要だが、超音波検査では壁運動に異常が認められず、カテーテル検査でも冠動脈の閉塞所見は認められていないため評価が複雑な症例ともいえる。主治医と薬剤師は、心臓のイベントの可能性を検討しつつ、横紋筋融解症への対処を進めていっている。

両事例とも横紋筋融解症に対する対応が迅速に行われ、回復に至っている。

厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアルに以下の内容が公表されているので参照されたい^{3,4)}。

◆事例1

薬剤師のアプローチ：

緊急入院時の持参薬、患者症状、検査データから横紋筋融解症を疑い迅速に対応した。

回避した不利益：横紋筋融解症の重篤化

患者情報：60歳代、男性

肝機能障害（－）、腎機能障害（－）、副作用歴（－）、アレルギー歴（－）

現疾患：統合失調症

合併症：胃炎

処方情報：

リスペリドン	1mg/日	不明～5/18
ファモチジン	20mg/日	不明～5/19

チアプリド 50mg/日 不明～5/19
ゾピクロン 7.5mg/日 不明～5/19

臨床経過：

5/19 意識障害のため救急車にて搬送後、入院となる。医師より持参薬確認依頼あり。[検査値] AST：461IU/L, ALT：228IU/L, CK：55,348U/L, BUN：35.7mg/dL, Cr：1.2mg/dL, 尿量：115mL/日, ミオグロビン尿 (+)。

【薬剤師】 持参薬：リスペリドン, チアプリド, ファモチジン確認。薬剤による横紋筋融解症の可能性を指摘し、すべての薬剤服用中止と補液の必要性を提言。リスペリドンに関しては漸減等も考慮されたが、医師と検討のうえ中止とした。

5/20 尿量：240mL/日, 急性腎不全発症。[検査値] BUN：50.7mg/dL, Cr：2.0mg/dL。補液, 利尿など施行継続したが効果なく, CHDF (持続緩徐式血液浄化法) が開始された。

【薬剤師】 被疑薬としてはリスペリドンが強く疑われるが, チアプリドの可能性も否定できないことを医師へ情報提供。

5/26 薬剤中止7日目。尿量500mL以上/日と増加し, CK低下傾向となるが急性腎不全状態続いた。[検査値] CK：3,653U/L, BUN：45.8mg/dL, Cr：3.0mg/dL。

5/27 尿量増加傾向のためCHDF中止。

5/28 CHDF中止のため腎機能悪化。[検査値] BUN：57.8mg/dL, Cr：4.2mg/dL。

5/29 CHDF再開。

6/1 薬剤中止後13日目。CK低下し, 尿量増加傾向となるが腎不全状態続く。[検査値] CK：411U/L, BUN：58.3mg/dL, Cr：3.8mg/dL。

【薬剤師】 患者より胃炎症状訴えあり, ファモチジンの再開について検討。腎機能障害あるため, 減量にて再開を医師へ提案。

6/2 ファモチジン10mg 1錠分1にて再開。

6/4 薬剤投与中止16日目。腎機能改善傾向となる。[検査値] CK：159U/L, 尿量：2,100mL/日, BUN：38.6mg/dL, Cr：2.8mg/dL。

6/6 腎機能改善傾向のため, CHDF中止となる

6/15 薬剤中止27日目。CK, 腎機能回復。症状軽快した。[検査値] CK：95U/L, BUN：15.0mg/dL, Cr：1.1mg/dL。

《薬剤師のケア》

患者は緊急入院時, 意識障害があり, 初期の患者面談

は不可能であった。持参薬処方, 症状, 検査値から薬剤による横紋筋融解症を疑い, 医師とともに薬剤師が迅速に対応した症例である。持参薬中に抗精神病薬リスペリドンがあったため, 担当医へ被疑薬となる可能性を連絡した。抗精神病薬は急激な中止による症状悪化も考えられるため, 可能であれば精神科等主治医の判断を得る必要がある。本事例では漸減も考慮されたが, 有害事象への対処の緊急性を重視し, 担当医師との協議により全使用薬の中止が判断された。腎機能障害, ミオグロビン尿が認められており, 補液の投与を提案。CK値の確認に加えて, Na, K, Clなどを指標とした電解質, BUN, Crなどを指標とした腎機能, 尿量のモニタリングを行う。意識回復後は, 副作用の自覚症状として, 筋肉痛, 手足のしびれ, 脱力感の推移や, 尿の色調などの確認を随時行う。

本事例は統合失調症であり, 今後選択される治療薬においても同様の副作用が発症する可能性が考えられるため, 悪性症候群も念頭に初期症状など自覚症状について本人, 家族等への説明が重要である。悪性症候群では「ほかの原因がなく, 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」。横紋筋融解症では「手足・肩・腰・その他の筋肉が痛む」, 「手足がしびれる」, 「手足に力はいらない」, 「こわばる」, 「全身がだるい」, 「尿の色が赤褐色になる」などが初期症状として現れることがある^{3,4)}。抗精神病薬, 抗パーキンソン病薬では, 自己判断で中止・減量することの危険性を十分理解してもらうのが重要である。患者側のリスク因子としては, 脱水, 低栄養, 疲弊, 感染, 脳器質性疾患などが挙げられる。

◆事例2

薬剤師のアプローチ：

入院時の持参薬, 患者症状, 検査データから横紋筋融解症を疑い, 迅速に対応した。

回避した不利益：横紋筋融解症の重篤化

患者情報：60歳代, 女性

肝機能障害 (-), 腎機能障害 (-), 副作用歴 (-), アレルギー歴 (-)

現疾患：統合失調症

処方情報：

リスペリドン 3mg/日 不明～9/16

(約2年間服用)

フルニトラゼパム 1mg/日 不明～9/16

ニトラゼパム 5 mg/日 不明～9/16
ピペリデン 2 mg/日 不明～9/16

臨床経過：

- 9/6 歩行困難出現。
9/15 体動困難出現。
9/16 症状継続にて外来受診後、入院となる。[検査値]
CK：20,780U/L, AST：317IU/L, ALT：86IU/L,
BUN：22.0mg/dL, Cr：1.2mg/dL, 血圧：77/60
mmHg。心電図でⅡ, Ⅲ, aVFにST上昇認めしたが、
心エコーでは壁運動に異常は認めなかった。
【薬剤師】 持参薬から薬剤による横紋筋融解症を
疑い、すべての薬剤中止と補液の必要性を
提案。医師と検討後、リスペリドン、ピペ
リデンは中止。
9/17 血圧：88/62と上昇しないため、ドパミン：3 mL/h
開始となる。CK：13,008U/L, AST：203IU/L,
ALT：72 IU/L, BUN：19.5mg/dL, Cr：1.0mg/dL。
心電図は9/16の所見と変化なし。
9/18 CK：8,234U/Lと低下傾向となる。腎機能障害は
認めず。
【薬剤師】 自覚症状についてモニタリング。全身
倦怠感 (+), 筋力低下 (+), 筋肉痛 (±)。
9/19 CK：4,402U/L, AST：84IU/L, ALT：60IU/L。
9/20 血圧：117/79mmHg, 尿量1,900mL/日, ドパミン
中止。不眠に対してニトラゼパム再開。
【薬剤師】 患者より不眠の訴えあり、眠剤の再開
検討。持参のニトラゼパム、フルニトラゼパ
ムは被疑薬の可能性が低いことを情報提供。
9/22 心電図にてⅡ, Ⅲ, aVFにST上昇改善, 陰性T波
の出現。
9/25 CK：582U/Lと低下傾向となるが、全身倦怠感
は残存。
9/28 心臓カテーテル検査において冠動脈閉塞の所見
は認められなかった。
9/29 CK：411U/L, 自覚症状改善傾向となり歩行可能

となる。心電図でⅡ, Ⅲ, aVFに陰性T波を認めた。
10/6 CK：188U/L, 全身自覚症状も軽快。

《薬剤師のケア》

本事例は、歩行困難出現後9日目に体動困難出現し、
入院となった症例である。持参薬、症状、検査値から薬
剤による横紋筋融解症が疑われた。事例1と同様、入院
時の持参薬に抗精神病薬リスペリドン、抗パーキンソン
病治療薬ピペリデンが確認されたため、急激な中止によ
る悪化も考慮し担当医と協議後、全薬剤の中止を決定し
た。入院時血圧低下が認められたためドパミンが投与さ
れ、心電図、心エコー等の検査が実施された。心電図の
変化と超音波所見やカテーテル検査所見が必ずしも一致
せず、判断を複雑にしている。心機能、腎機能に異常は
認められなかったが、入院時CKは2万台であった。腎
機能障害予防のための補液を提案。腎機能、電解質、CK
等のモニタリングを的確に実施している。担当薬剤師は、
患者面談により筋肉痛、手足のしびれ、脱力感、尿の色
など自覚症状を随時確認していた点も重要と考えられる。

本事例の持参薬についても投与期間、服用状況は明確
でなかったが、事例1と同様統合失調症でもあり、今後
の治療においても同様の副作用の可能性が考えられるた
め、今後使用する治療薬と関連する悪性症候群も念頭
に置き、回避すべき副作用の初期症状などについて本人、
家族等への説明が重要である。

引用文献

- 1) 上田志郎：横紋筋融解症, 日本臨床, 65(増刊号8), 567-671 (2007).
- 2) リスパダール：インタビューフォーム.
- 3) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル, 横紋筋融解症, 平成18年11月21日.
http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html (症例としてリスペリドンによる横紋筋融解症報告).
- 4) 厚生労働省：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30日.
http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html.