

## 第104回日本精神神経学会総会

## シンポジウム

## 悪性症候群は予測できるか

河西 千秋, 加藤 大慈, 岸田 郁子, 古野 拓

(横浜市立大学医学部精神医学教室)

神経遮断薬悪性症候群 (Neuroleptic Malignant Syndrome, 以下, 悪性症候群) は, 主に抗精神病薬等の向精神薬服薬下での発熱, 意識障害, 錐体外路症状, 自律神経症状を主徴とし, 致死性を有する重篤副作用である。昨今, その診断率の向上や対処/治療法の改善などにより死亡率は著しく低減したが, 病因・病態はまだ十分に解明されておらず, 完全に発症を予防することはできない。外来治療の経過中に発症する事例では, 発見が遅れ重篤化することもあり, 後遺障害を認める事例もある。

近年, 悪性症候群の周知と並行して症例研究, ないしは危険因子研究が盛んに行われ, これが発症予防や予後の改善に大きく貢献している。また近年は, 薬理遺伝学的研究が行われるようになり, 病態や危険因子について分子レベルでの研究も進められている。このうち, 悪性症候群の発症とドパミン D<sub>2</sub> 受容体遺伝子多型 (-141C Ins/Del, Kishida ら, 2004), および CYP2D6 遺伝子多型 (\*5 多型; Kato ら, 2007) との関連が有力であり, 他に D<sub>2</sub> の TaqIA 多型 (Mihara ら, 2003) についても関連が報告されている。これらの多型は, いずれも薬物反応性の個体差との関連がすでに指摘されているものである。

一方で, 悪性症候群の発症頻度の低さ, 急性発症後の迅速対応の必要性等から多数例での詳細な研究実施が困難であること, 多剤併用療法中の発症例では薬理学的解析が困難であることなどから, 悪性症候群研究にはいまだ課題が多いのも事実である。

## I. はじめに

神経遮断薬悪性症候群 (Neuroleptic Malignant Syndrome, 以下, 悪性症候群) は, 主に抗精神病薬により惹起される重篤な副作用である<sup>16)</sup>。その症状は, 1) 発熱, 2) 意識状態の変化, 3) 錐体外路系症状, 4) 自律神経機能不全を主徴とする (診断基準を表1に示した<sup>29)</sup>)。悪性症候群は, 1959年のAydによる症例報告<sup>1)</sup>を経て, Delayらによって1960年代に“Neuroleptic Malignant Syndrome”としての臨床的枠付けがなされた<sup>7,8)</sup>。当初, 悪性症候群は70%以上の致死率を数えたというが, 数多くの症例報告と臨床研究が為された結果, 1980年代以降, 次第に悪性症候群が周知のところとなり, またモニタリングや対症療法の技術も発展したことから致死率は大幅に低下している。しかし文献的にみると, 致死

率は10%を超えるとしているものもある<sup>34)</sup>。なお, 精神科以外の診療科やプライマリ・ケアで向精神薬が用いられる機会は少なくなく, またパーキンソン病治療薬や制吐剤なども悪性症候群を惹起し得るので, 時に精神科病棟以外で罹患者を診る機会もある<sup>15,27)</sup>。

悪性症候群は抗精神病薬を服薬している患者の0.07~2.2%に発症する<sup>9)</sup>。男女比, 発症年齢に関しては特に有意な特徴はないものと考えられる。人種・民族差に関して詳しく調べられたものはないので不明であるが, 国・地域や施設毎に発症頻度が異なることは十分にあり得る。基礎疾患は統合失調症が多い。これはもちろん抗精神病薬の使用機会の多さによるものであろうが, 統合失調症に特異的な悪性症候群の発症準備状況がないとは必ずしも断言できない。

表1 悪性症候群の診断基準

- 
- 1) 37.5°Cを越える発熱
  - 2) 2つ以上の錐体外路症状
  - 3) 2つ以上の自律神経機能不全  
；血圧上昇, 頻脈, 頻呼吸, 発汗過多, 尿失禁
- 3項目がそろわなくても上記2項目と次のうち1項目があれば悪性症候群の可能性が高い
- 1) 意識障害
  - 2) 白血球増多
  - 3) 血清CPKの上昇
- 

(Pope, et al.: Am J Psychiatry, 1986<sup>29)</sup>)

なお、悪性症候群と症状を共有するさまざまな疾患、症候群があることから、著者らは、悪性症候群が果たして均質な群として括られ得るのかという点も含めて悪性症候群の病因・病態を再検討する必要があると考えている。

## II. 悪性症候群の危険因子と病態

悪性症候群の発症危険因子としては、脱水、低栄養状態といった患者の身体状況や、激しい精神運動興奮とそれに伴う疲弊、頻回かつ高用量の抗精神病薬の筋肉内・静脈内投与などが知られている。水中毒に続発する例も複数報告されていることから、水中毒も危険因子と考えてよい。また、必ずしも十分に検討されているとはいえないが、感染症や脳器質性疾患の合併が危険因子であるとも指摘されている<sup>2,6,10,11,17,31,33)</sup>。

一方、悪性症候群の既往自体が危険因子であり<sup>4,19,20,34,37)</sup>、上記の危険因子が存在しないにもかかわらず悪性症候群を繰り返す事例があったり、また家族例、遺伝性疾患における家族性の発症が認められるなど<sup>9,21,28)</sup>、遺伝学的に規定された危険因子の存在の可能性も示唆されている。

すべての抗精神病薬は悪性症候群を惹起し得るが、すべての抗精神病薬に共通する特性は脳内ドパミン受容体の遮断作用であり、ドパミン受容体の遮断が悪性症候群の発症のいわば鍵であるとみなされる。一方で、抗精神病薬を服用している患者のうち大多数は悪性症候群に罹患しない。またドパミン受容体遮断そのものだけが悪性症候群の

表2 悪性症候群の病因/病態論

- 
- ドパミン神経系遮断仮説
  - 筋原性仮説 (←悪性高熱症との類似)
  - ドパミン系/セロトニン系の不均衡仮説
  - ドパミン系と Ach 系の不均衡仮説
  - 交感神経系仮説
  - 薬物代謝障害仮説
- 

(Kawanishi, et al.: Curr Pharmacogenomics, 2006<sup>16)</sup>)

すべての症候とその重篤度を説明できるわけでもなく、古くは筋原性仮説や、またドパミン/セロトニン神経系不均衡仮説などさまざまな仮説が提唱されている (表2)<sup>16)</sup>。著者らは、悪性症候群の一部では薬物代謝障害がその発症に関与する可能性を考えており、また悪性症候群自体の異質性も考慮している。一般に、薬物の副作用は薬物動態学的、あるいは薬力学的プロファイルから一義的に説明されることが多いが、悪性症候群に関しては、現状として発症論が未確定で、偶発的かつ病因・病態不詳の副作用とみなされている。

## III. 悪性症候群の危険因子に関する薬理遺伝学的研究

### 1. アプローチの方法

近年、向精神薬に対する治療応答性の個体差の仕組みを解く鍵として薬理遺伝学が多くの知見を提供しているのは周知の通りである。薬物の吸収過程、代謝、受容体を介した薬物応答性の個体差については、個体間の遺伝的多様性が一つの要因であることが知られている。

向精神薬の効果はもちろんのこと、副作用のメカニズムについても薬理遺伝学的観点に立つ研究がさまざまに行われている。これには主に、薬物代謝を中心とした薬物動態学に焦点をあてたものと、神経伝達物質受容体を中心とした薬力学に焦点をあてたものとに分けられる。

### 2. 悪性症候群とチトクローム P 450 2 D 6 遺伝子多型

チトクローム P 450 (Cytochrome P 450; CYP) は、向精神薬を含む数多くの薬剤の代謝

表3 悪性症候群における CYP2D6 遺伝子多型のスクリーニング

アレル	対照, n=112	悪性症候群, n=50	CYP2D6 基質薬物による悪性症候群, n=28
* 1	133 (59.4 %)	57 (57.0 %)	31 (55.4 %)
* 4	0 (0 %)	1 (1.0 %)	0 (0 %)
* 5	12 (5.4 %)	9 (9.0 %)	8 (14.3 %)**
* 10	78 (34.8 %)	32 (32.0 %)	17 (30.4 %)
* 1 XN	1 (0.4 %)	1 (1.0 %)	0 (0 %)

\*\*p<0.05 (Kato, Kawanishi, et al.: Eur J Clin Pharmacol, 2007<sup>13)</sup>)

に関わることから、その構造や機能について多くの知見が集積されてきた。また CYP は、体内の種々の生理活性物質や体内に取り込まれた食物・化学物質などの代謝にも関わることから、疾患や寿命との関連についての研究も数多くある<sup>14)</sup>。

CYP には多くの分子種があり、CYP 1, CYP 2, CYP 3 ファミリーは特に精神科臨床に関わりが深い。中でも CYP2D6 は、多くの向精神薬の代謝に関与すること、そしてその遺伝子多型アレルの種類と組み合わせ（遺伝子型）により薬物代謝能が規定されることなどから、向精神薬の体内動態とその個体差に関して多く研究がある<sup>3)</sup>。日本人では、CYP2D6 の基質薬物の代謝が欠損している人 (poor metabolizer) は、1%以下と少なく、その多くは CYP2D6 遺伝子の欠失アレル (\* 5 アレル) に拠るものである。また、日本人には、CYP2D6 の基質薬物代謝能が欠損しないまでも低下している人 (intermediate metabolizer) が少なくないが、これは日本人における \* 10 多型アレルの頻度が 40% 前後もあることに起因する<sup>25)</sup>。

PM では代謝が遷延して向精神薬が長く体内に滞留したり、血中濃度が高値となり、そのことが副作用の原因となり得るが、CYP2D6 遺伝子多型と抗精神病薬の副作用に関して、すでに遅発性ジスキネジアとの関連が指摘されている<sup>12,26)</sup>。著者らは、悪性症候群多数例において CYP2D6 遺伝子多型のスクリーニングを行った結果、\* 5 アレルが悪性症候群の既往のある個体に有意に多いことを見出した (表 3)。悪性症候群の発症時の薬物血中濃度は、当時ほとんどが計測されていな

いことなどから、遺伝子多型と薬物動態、悪性症候群発症との相互関連性は十分に明らかにはされてはいないものの、薬物の低代謝能が悪性症候群の発症にも関連している可能性が示唆される興味深い知見である<sup>13)</sup>。

### 3. 悪性症候群と神経伝達物質受容体、その他の分子

薬力学的観点の研究は、抗精神病薬の作用点を考慮し、特にドパミン D<sub>2</sub> 受容体に焦点が当てられてきた。

D<sub>2</sub> 受容体遺伝子には多くの多型があるが、下流・非翻訳領域の *TaqIA* 多型と、統合失調症におけるネモナプリドの治療効果、またネモナプリドやプロムペリドール投与後の血中プロラクチン値の上昇との関連が報告されている<sup>22-24,35)</sup>。Schäfer ら<sup>32)</sup> は、統合失調症の急性期治療における *TaqIA* 多型とハロペリドールの治療効果の相関を調べ、A 1 アレルをもつものでは陽性症状の改善度が高いことを示している。

悪性症候群との関連性については、Suzuki ら<sup>36)</sup> が下流・非翻訳領域の *TaqIA* 多型と悪性症候群の関連を報告した。著者らは、49 例という比較的多数の悪性症候群について 3 つの D<sub>2</sub> 受容体遺伝子多型を検討したが、その結果、上流の -141C *Ins/Del* 多型と悪性症候群との間に有意な関連を認めた (表 4)。なお、*TaqIA* 多型との関連は認めなかった。著者らは、さらに *TaqIA*, -141C *Ins/Del*, Ser311Cys の 3 多型についてハプロタイプ解析を行い、悪性症候群群とコントロール群とではハプロタイプの頻度に有意差がある

表4 ドパミン D<sub>2</sub> 受容体-141C Ins/Del 多型と悪性症候群の相関

	アレル		遺伝子型	
	Ins	Del	Ins/Ins	Ins/Del+Del/Del (Del carrier)
悪性症候群 (n=32)	49 (76.6 %)	15 (23.4 %)	19 (59.4 %)	13 (40.6 %)*
対照 (n=132)	233 (88.3 %)	31 (11.7 %)	105 (79.5 %)	27 (20.5 %)

Allelic difference: p=0.026

\*Genotypic difference (Del carrier): p=0.022

(Kishida, Kawanishi, et al.: Mol Psychiatry, 2003)

表5 悪性症候群の遺伝子関連研究

遺伝子	多型/変異	Population	対象者数 (n)	結果	文献
RYR1	Arg163Cys, Gly248Arg, Gly341Arg, Ile403Met, Arg614Cys, Arg2434His	Japanese	10	none	Miyatake, et al., 1996
CYP2D6	* 3, * 4	Japanese	24	n.d.	Kawanishi, et al., 1997
	Arg296Cys	Japanese	8	n.d.	Iwahashi, et al., 1999
	* 10	Japanese	36	n.d.	Kawanishi, et al., 2000
	* 5	Japanese	50	s.d.	Kato, et al., 2007
Dopamin D <sub>2</sub> receptor	Pro310Ser	Caucasian, Black	12	n.d.	Ram, et al., 1995
		Japanese			
	Taq IA	Japanese	15	s.d.	Suzuki, et al, 2001
	Taq IA	Japanese	49	n.d.	Kishida, et al., 2002
	-141C Ins/Del, Ser311Cys, Taq IA	Japanese	32	s.d.	Kishida, et al., 2003
D <sub>3</sub> receptor	Ser9Gly	Japanese	36	n.d.	Kishida, et al., 2004
		Japanese	17	n.d.	Mihara, et al., 2003
Serotonin 1A receptor	Arg219Leu	Japanese	29	n.d.	Kawanishi, et al., 1998
2A receptor	Thr25Asn His 452Tyr	Japanese	29	n.d.	Kawanishi, et al., 1998

\*\*p&lt;0.05

(Kawanishi, et al.: Curr Pharmacogenomics, 2006<sup>16)</sup>より改編引用)

こと、悪性症候群では A2-Del-Ser の頻度が高いことを明らかにした<sup>18)</sup>。他には、Ram ら<sup>31)</sup>が、12人の悪性症候群罹患例で D<sub>2</sub> 受容体遺伝子・Pro 310 Ser 多型を調べ1例にこの多型を見出したが、対照との比較はなされていない。

D<sub>2</sub> 受容体以外には、D<sub>3</sub> 受容体遺伝子の Ser 9 Gly 多型について検討がなされているが関連は見

出されていない<sup>18)</sup>。また、他にセロトニン 1 A 受容体遺伝子多型、セロトニン 2 A 受容体遺伝子多型、そして悪性高熱症と悪性症候群との類似性に着目した RYR 1 遺伝子多型解析なども行われているが、いずれも悪性症候群との有意な関連は見出されなかった<sup>25)</sup>。

表5に、薬物動態学的アプローチも含め、これ

までに行われた悪性症候群の関連研究を示した<sup>16)</sup>。

#### IV. 悪性症候群研究の課題と今後の見通し

主に、悪性症候群と遺伝子関連研究について概説した。関連研究やハプロタイプ解析において有意な所見が報告されるようになり、悪性症候群の病因・病態解明への端緒が開かれたように思われる。しかし、研究成果を臨床に援用するためには、さらに大規模かつ精緻な研究が必要となる。しかしながら、悪性症候群研究にはそもそも困難がある。すなわち悪性症候群の発症率は極めて低く、また分子遺伝学的要因の存在は示唆されるものの家族性の悪性症候群を経験することは極めて稀なことである。症例・対照研究を行う場合の対照の設定も容易ではない。また迅速な治療的介入が必要なことから、生理学的検査、神経画像をはじめとする他のパラメーターを活用することも難しい。薬理遺伝学的観点から検討を行う際には、多剤併用療法がしばしば障壁となり、悪性症候群の起因薬剤すら特定できない場合も少なくない。今後の課題としては、まず第1になるべく大きな枠組みで可能な限り多数のサンプル数で解析を行うことが必要であると思われる。詳細な臨床情報、使用薬物の詳しい履歴、その薬物のプロフィールとゲノム情報を照らし合わせて解析を行い、解析から得られた結果から、あるいは個々の特殊な症例から逆に悪性症候群のentityを見直すといった作業も必要であるように思われる。

#### 文 献

- 1) Ayd, F.J.,: Fatal hyperpyrexia during chlorpromazine therapy. *J Clin Exp Psychopath*, 17; 189, 1956
- 2) Berardi, D., Amore, M., Keck, P.E. Jr, et al.: Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry*, 44; 748-754, 1998
- 3) Bertilsson, L., Dahl, M.-L., Dalén, P., et al.: Molecular genetics of CYP2D6: Clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 53; 111-122, 2002
- 4) Caroff, S.N., Mann, S. C.: Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*, 24; 25-29, 1988
- 5) Caroff, S.N., Mann, S.C.: Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am*, 77; 185-202, 1993
- 6) Caroff, S.N., Mann, S.C., McCarthy, M., et al.: Acute infectious encephalitis complicated by neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol*, 18; 349-51, 1998
- 7) Delay, J., Pichot, P., Lempiere, T., et al.: Un neuroleptique majeur non phenothiazinique et non reserpinique, l'haloperidol, dans le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol*, 18; 145-452, 1960
- 8) Delay, J., Deniker, P., eds: Drug-induced extrapyramidal syndrome. *Handbook of Clinical Neurology: Diseases of the Basal Ganglia* (ed. by Vinken, P.J., Bruyn, G.W.). North-Holland Publishing Company, Amsterdam, p. 248-266, 1968
- 9) Deuschl, G., Oepen, G., Hermle, L.: Neuroleptic malignant syndrome: Observations on altered consciousness. *Pharmacopsychiatry*, 20; 168-170, 1987
- 10) 井上雄一, 松崎太志, 西川真理子ほか: 水中毒と悪性症候群の関係について. *精神医学*, 37; 1063-1070, 1995
- 11) 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, 1977
- 12) Kapitan, T., Meszaros, K., Lenzinger, E., et al.: Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophrenia Res*, 32; 101-106, 1998
- 13) Kato, D., Kawanishi, C., Kishida, I., et al.: Effects of CYP2D6 polymorphisms on neuroleptic malignant syndrome. *Eur J Clin Pharmacol*, 63; 991-996, 2007
- 14) 河西千秋: チトクローム P 450 の疾患への関与. *臨床精神薬理*, 4; 1543-1547, 2001
- 15) Kawanishi, C., Onishi, H., Kato, D., et al.: Neuroleptic malignant syndrome in cancer treatment. *Palliative Support Care*, 3; 51-53, 2005
- 16) Kawanishi, C., Kishida, I., Furuno, T., et al.: Pharmacogenetic aspects of neuroleptic malignant syndrome. *Curr Pharmacogenomics*, 4; 113-119, 2006
- 17) Keck, P.E. Jr., Pope, H.G. Jr., Cohen, B.M., et al.: Risk factors for neuroleptic malignant syndrome:

A case-control study. *Arch Gen Psychiatry*, 46; 914-918, 1989

18) Kishida, I., Kawanishi, C., Furuno, T., et al.: Association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and functional polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene. *Mol Psychiatry*, 9; 293-298, 2004

19) Lazarus, A.L., Moore, K.E., Spinner, N.B.: Recurrent neuroleptic malignant syndrome associated with inv dup (15) and mental retardation. *Clin Genet*, 39; 65-67, 1991

20) Mahendran, R., Winslow, M., Lim, D.: Recurrent neuroleptic malignant syndrome. *Aust NZ J Psychiatry*, 34; 699-700, 2000

21) Manor, I., Hermesh, H., Munitz, H., et al.: Neuroleptic malignant syndrome with gangliosidosis type II. *Biol Psychiatry*, 41; 1222-1224, 1997

22) Mihara, K., Kondo, T., Suzuki, A., et al.: Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist for D2 like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to Taq1A polymorphism of DRD2 gene. *Psychopharmacology*, 149; 246-250, 2000

23) Mihara, K., Suzuki, A., Kondo, T., et al.: Relationship between Taq1A dopamine D2 receptor (DRD2) polymorphism and prolactin response to bromperidol. *Am J Med Genet*, 105; 271-274, 2001

24) Miyatake, R., Iwahashi, K., Matsushita, M., et al.: No association between the neuroleptic malignant syndrome and mutations in the RYR 1 gene associated malignant hyperthermia. *J Neurol Sci*, 143; 161-165, 1996

25) Nishida, Y., Fukuda, T., Yamamoto, I., et al.: CYP2D6 genotype in a Japanese population: low frequencies of CYP2D6 gene duplication but high frequency of CYP2D6 \* 10. *Pharmacogenet*, 10; 567-570, 2000

26) Ohmori, O., Suzuki, T., Kojima, H., et al.: Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics. *Schizophrenia Res*, 32; 107-113, 1998

27) Onose, M., Kawanishi, C., Onishi, H., et al.: Neuroleptic malignant syndrome following bone mar-

row transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 29; 803-804, 2002

28) Otani, K., Horiuchi, M., Kondo, T., et al.: Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted? *Br J Psychiatry*, 158; 850-853, 1991

29) Pope, G.H., Keck, P.E., McElroy, S.L.: Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry*, 143; 1227-1233, 1986

30) Sachdev, P., Mason, C., Hadzi-Pavlovic, D.: Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*, 154; 1156-1158, 1997

31) Ram, A., Cao, Q., Keck, P.E. Jr., et al.: Structural change in dopamine D<sub>2</sub> receptor gene in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *Am J Med Genet*, 60; 228-230, 1995

32) Schäfer, M., Rujescu, D., Giegling, I., et al.: Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene. *Am J Psychiatry*, 158; 802-804, 2001

33) Shalev, A., Munitz, H.: The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. *Acta Psychiatr Scand*, 73; 337-347, 1986

34) Shalev, A., Hermesh, H., Munitz, H.: Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*, 50; 18-25, 1989

35) Suzuki, A., Mihara, K., Kondo, T., et al.: The relationship between dopamine D<sub>2</sub> receptor polymorphism at the Taq1 A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenet*, 10; 335-341, 2000

36) Suzuki, A., Kondo, T., Otani, K., et al.: Association of the Taq1 A polymorphism of the dopamine D2 receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*, 158; 1714-1716, 2001

37) Wells, A.J., Sommi, R.W., Crismon, L.: Neuroleptic malignant syndrome: case report and literature review. *Drug Intell Clin Pharm*, 22; 475-480, 1988