

# Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(8)

Schizophrenia

統合失調症

(株) スギ薬局

薬事研修センター

2019年8月

## Key words

- ① **第二世代抗精神病薬単剤**治療を推奨する (GL2015)。
- ② ベンゾジアゼピン系薬を**漫然と長期併用**しない (GL2015)。
- ③ 抗精神病薬による**体重増加に推奨される薬剤はない** (統合失調症薬物治療ガイド 2018)

\*統合失調症は脳内神経伝達物質の過剰で幻聴・幻覚が発現する。

**ドーパミン：喜び、快楽、快感、運動協調**

### 1 概念

- ① 日本精神神経学会は、2002年1月に、わが国で用いられてきた「精神分裂病」を「統合失調症」に名称を変更した。
- ② 統合失調症は、気分障害（躁うつ病）と並ぶ二大内因性精神病である。特徴的な思考障害、自我障害、感情障害、人格障害を呈する原因不明の精神障害である。
- ③ **最近では、治療可能で予後は、必ずしも悪くはないというものに変化**してきている。  
これは、種々の心理社会的治療の併用、新世代の薬物の登場が、予後の改善に貢献し、現在の統合失調症の在り方を変えてきた。

### 2 疫学

- ① 統合失調症の罹患率は、一般人口のおよそ1%で、男女差はない。好発年齢は10代後半から20代であるが、男性は若年での発症が多く、発病のピークは男性で15～24歳、女性で25～34歳とされている。
- ② ある研究では、男性の方が女性より陰性症状が出現しやすく、**女性の方が男性より社会的機能が温存されやすい**といわれている。
- ③ 一般に、**女性の患者の方が、男性の患者より予後が良い**といわれている。

### 3 原因

- ① 原因はいまだなお明らかでない。統合失調症が脳の器質的な疾患であることを示す所見が見つかってきている。MRI（核磁気共鳴画像）での側脳室・第三脳室の拡大や海馬・扁桃体の萎縮、脳血流の測定による前頭葉の血流の低下、PET（陽電子放射断層撮影法）による**前頭葉のドーパミンD2受容体の変化**である。
- ② 脳内の生化学的な変化からは、抗精神病薬はドーパミン受容体をブロックすること、神経終末のドーパミンを増加させる作用のある覚醒剤（アンフェタミン）の摂取が統合失調症類似の症状を呈することなどから、**ドーパミンを中心とした脳内伝達物質の異常**が考えられている。
- ③ 遺伝的な要素も否定できない。両親がともに統合失調症であると発病危険率は50%にも

なる。遺伝子の探索研究では、確定的な知見は得られていない。

- ④ 何らかの環境的要因が関与していると考えられ、遺伝的素因を持つものに環境のストレスが加わって発病に至るとする多次元的要因説である脆弱性・ストレスモデルが提唱されている。

#### 4 症状

- ① 統合失調症の患者は、非社会的、無口、内向的、控えめ、生真面目などの内閉的で、特有の病前性格が見られることが多い。
- ② 病初期には、幻覚や妄想などの症状ははっきりと認められず、学業成績の低下、生活の乱れ、神経症（不眠、不安など）などの症状が先行することが多い。その後以下のような症状を呈する。
- ③ 症状は多彩で、個人差も大きい。症状を大きく分けると、陽性症状と陰性症状に分けられる。

「**陽性症状**」とは、“生産的症状”で幻覚や妄想、興奮、緊張病症状、奇異な行動などで急性期によくみられる症状である。

「**陰性症状**」とは、“欠損症状”で感情の平板化、会話の内容の貧困、意欲の減退、動作の緩慢、引きこもりなどで、慢性期によくみられる症状である。

症状を陽性症状と陰性症状に分ける考え方は、わかり易い上に治療戦略とつながるため広く用いられるようになっている。

#### ④ 幻覚・幻聴

統合失調症の幻覚は、主として**幻聴**が主体で、自分についての批判、悪口、命令などで、直接語りかけてくる場合が多いが、時に複数の声が自分の悪口を話題にし、その声を聞くと云った対話形式の幻聴もある。自分の考えがそのまま声になったりすることもある（**考想化声**）。

#### ⑤ 思考障害

思考（会話）の形式としては、話のまとまりが悪くなり、話の一貫性が失われる（連合弛緩）。程度が強くなると支離滅裂となり、聞き手は話の内容が理解しにくくなる。思考の内容としては妄想がみられ、妄想とは自分個人だけのものの考えで、周囲より指摘、説得されても揺るがない絶対的確信で、話の内容は現実離れしているものをさす。内容としては、被害妄想が多いが、誇大妄想もみられる。

#### ⑥ 感情障害

周囲に関する物事への関心が乏しくなり（感情鈍麻）、生き生きした感情、表情をみせなくなる（感情の平板化）。また、両親の死に際してニヤニヤ笑うなど、その場にそぐわない感情を示すこともある（感情の不調和）。

## ⑦ 意欲・行動の障害

自発性が減退し集中力、持続力が乏しくなる。1日中ぼうっとすごすが退屈を感じず、1日中臥床している者さえある。

## ⑧ 自我障害

自我障害とは、自分自身を認識する意識で、自分と言う存在感のなさと言ったものや周囲のものに実感がないとする離人感、自分の考えや行動の主体性が失われ、誰かに操られていると感じる。

## 5 診断・鑑別

- ① 統合失調症に見られる症状には、それ自体で特異的なものはない。それゆえ精神症状だけによって、単純に統合失調症と診断することはできない。
- ② 診断に際しては、精神症状の加えて症状の経過、既往歴、生活史などと今までの病歴を聴取し、総合的に判断する必要がある。
- ③ 現在、**統合失調症の代表的な診断基準として DSM-5**（2013年5月改訂）がある。  
**Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition**、アメリカ精神医学会が20年ぶりに改訂、**DSM-IVから DSM-5**になった。
- ④ 鑑別として脳炎、脳腫瘍、といった脳器質疾患、症状性精神病（SLEなどの膠原病、クッシング症候群など）、精神作用物質（覚醒剤、有機溶剤）、てんかんなどがある。
- ⑤ 精神疾患においても躁病の誇大妄想を伴ううつ病などがあり、これも鑑別を要する。

## 6 統合失調症（DSM-5）の診断基準

- A. 特徴的的症状：①②③は必ず1つ、以下の2つ以上、おのおのは1ヵ月の間殆どいつも存在する。
- ①妄想 ②幻覚 ③解体した会話（例：頻繁な脱線又は滅裂）
  - ④ひどく解体したまたは緊張病性の行動
  - ⑤陰性症状、すなわち感情の平板化、思考内容の貧困、または意欲の低下
- B. 社会的または職業的機能の低下：障害の始まり移行の期間の大部分で、仕事、対人関係、自己管理などの面で1つ以上の機能が病前に獲得していた水準より著しく低下している。
- C. 期間：障害の持続的な特徴が少なくとも6ヵ月存在する。この6ヵ月間の期間には、基準Aを満たす各症状は少なくとも1ヵ月存在しなければならないが、前駆期または残遺期の症状の存在する期間を含んでもよい。

## 7 検査 経過・病期 予後

- ① 検査：統合失調症に特徴的な検査所見はない。
- ② 経過：不安、抑うつといった神経症状がみられる前駆期。幻覚、妄想、自我障害、思考障害などが見られる急性期。急性期から慢性期への過度的な時期である回復期そして慢性期（安定期）と4期に分けられる。回復期には一過性の強い不安や焦燥感、抑うつ、自殺念慮等がみられ、慢性期と共に再発をみることが多い。より長期的には病勢悪化と寛解を繰り返す波状経過型と大きな増悪はみられないが徐々に進行する単純経過型がある。  
**病期**は症状が活発で不安定な「**急性期**」、症状が改善し病状が安定しつつある「**安定化期**」、症状が消失し病状が安定している「**安定期**」に分類される。このうち安定化期と安定期を合わせて「**維持期**」と定義された
- ③ **予後：およそ軽快 25%、完全寛解 25%、不完全寛解 25%、未治 25%**である。寛解とは症状がよくなり、病勢が停止している状態であるが、増悪の可能性をはらんでいる状態である。

## 8 治療方針

- ① **今まで我国での統合失調症の治療は、入院治療を主体とし、主に陽性症状を標的にして治療が行われてきたが、21世紀に入り、予後に関与しているのは、主に陰性症状であると考えられるようになってきている。**
- ② すなわち、**患者の予後については症状によるよりも、陰性症状を起因とする生活の障害が影響していると考えられるようになってきている。**
- ③ そのため、現在も薬物療法が主体であるが、病気や状態に応じた薬物療法に加え、社会復帰を目指した心理社会的治療、地域でのリハビリテーションの推進により、社会生活機能の改善、QOLの向上を目指していくことが必要である。

## 9 薬物療法の変遷

- ① 統合失調症の薬物療法の主体は、抗精神病薬である。
- ② 1952年にクロルプロマジン（ウインタミン、コントミン：フェノチアジン系）が統合失調症に有効であることがわかり、1958年にはハロペリドール（セレネース：ブチロフェノン系）が開発され、統合失調症の治療に飛躍的な進歩をもたらした。
- ③ この2つに共通した作用機序として、ドーパミン受容体のなかでもD2受容体遮断を標的とした。いわゆる**第一世代（定型抗精神病薬）**が統合失調症の薬物療法の中心を担ってきた。
- ④ これらのタイプの薬剤は、陽性症状に対して効果的であったが、一方で黒質・線条体D2受容体遮断作用により、急性ジストニア、アカシジア、遅発性ジスキネジアなどといった錐体外路系副作用や漏斗下垂体系D2受容体遮断作用による高プロラクチン血症

の惹起、薬物抵抗性（治療抵抗性）の患者の存在、陰性症状や認知機能などの悪化などの問題点があった。

- ⑤ 1996年セロトニン・ドーパミン拮抗薬（SDA）であるリスパダール（リスパダール）が導入されて以来、**第二世代（非定型抗精神病薬）**の使用頻度が高まってきた。その後、これらのグループにペロスピロン（ルーラン）、クエチアピン（セロクエル）、オランザピン（ジプレキサ）が加わり、さらにドーパミン受容体部分アゴニスト剤であるアリピプラゾール（エビリファイ）が加わった。また DSA のブロナンセリン（ロナセン）が加わり、そしてクロザピン（クロザリル）は治療抵抗性に優れた効果があり、パリペリドン（インヴェガ）は、リスパダールの後継品（リスパダールの活性代謝物）であるセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体・ドーパミン受容体拮抗薬の 1 日 1 回朝食後投与の徐放錠である。アセナピンマレイン酸塩（シクレスト舌下錠）が登場した（発売：2016.5.26）。エビリファイの改良であるブレクスピプラゾール（レキサルティ錠）が加わった（2018.4 薬価収載）。

## 10 我が国初のエビデンスに基づく統合失調症薬物治療ガイドライン 2015 年：

日本神経精神薬理学会 （引用：Medical Tribune 2015/9/29）

我国は統合失調症の治療に関して専門家の意見に基づいたガイドライン（GL）はあったが、エビデンスに基づいたものはなかった。今回の GL は**薬物療法に特化**したものである。

「初発精神病性障害」「再発・再燃時」「維持治療」「治療抵抗性」「その他」の 5 章で構成され、エビデンスレビューに基づき推奨グレードは「強い推奨=1」と「弱い推奨=2」の 2 段階、エビデンスレベルは A（強い）、B（中等度）、C（弱い）、D（とても弱い）の 4 段階で示された。

全体：

- ① 第一世代抗精神病薬（FGAs：first generation antipsychotics）と第二世代抗精神病薬（SGAs：second generation antipsychotics）の選択に関しては、「初発精神病性障害」「再発・再燃時」「維持期治療」の**いずれにおいても SGAs の選択を推奨**（再発・再燃時は強い推奨）。SGAs 間の比較に関するエビデンスは不十分であったため、特定の SGA の推奨に至らなかった。
- ② 複数の抗精神病薬を十分な量、十分な期間服用しても改善が認められない**治療抵抗性の治療ではクロザピンを第 1 選択として強く推奨**。血液学的副作用や心筋炎・心筋症、けいれん、便秘、体重増加・耐糖能異常など同薬の副作用の対処法についても詳細が記された。
- ③ 治療抵抗性統合失調症にクロザピンあるいは他の抗精神病薬と併用される**ベンゾジアゼピン系薬**に関しては、精神症状を改善させるとの報告は少なく、有害事象のリスクを高める可能性があるため、「併用しないことが望ましい」と明記された。
- ④ わが国の統合失調症患者数は 70～80 万人で、このうち **20～30%（15～25 万人）が治療抵抗性と推定**されている。クロザピンの使用患者モニタリングサービス（CPMS）の 2015

年2月末時点の登録患者数は3,175例で、クロザピン治療を受けている治療抵抗性患者は1~2%程度であると報告されている。

(1) 初発精神病性障害

① FGAs と比べ、SGAs では脱落率が低く、症状改善度や治療反応率は優れている傾向があるなどのエビデンスに基づき、「SGAs を選択することが望ましい」(2A)。SGAs 間の薬剤選択に関しては、十分なエビデンスがないため、順位付けはできない (D)

② 初発精神病性障害の再発予防における抗精神病薬の最適な治療継続期間に関しては、「**少なくとも1年間続けること**」を1Aで推奨

(2) 再発・再燃時

① 併用治療に関しては、ベンゾジアゼピン系薬は「**ごく短期間に限り有効だが長期的には副作用や依存の観点から併用しないことが望ましい(2D)**」。

② パルプロ酸は「**3週間以内の併用は有効だが長期的には陰性症状を悪化させ、忍容性の観点からも長期投与は行わないことが望ましい(同)**」と推奨を記載。

③ 抗うつ薬や他の気分安定薬の併用については「**有効性は明らかではないため併用は行わないことが望ましい(同)**」

(3) 維持治療

維持期(安定化期+安定期)における**抗精神病薬の服薬継続**は、再発率を低下させ、入院回数を減少させる他、死亡率の低下やQOLの改善にも寄与するとのエビデンスを踏まえ、1Aで推奨。

(4) 治療抵抗性

① 治療抵抗性統合失調症に対する**クロザピン**は精神症状の改善においてSGAsへの優位性は示されていないが、FGAsより優れていること、**死亡のリスクが低く、自殺予防効果が高いこと**などを踏まえ「**無顆粒球症などの副作用に注意を要するが、有用であり強く推奨する(1A)**」と明記。

② クロザピンの効果不十分例には電気けいれん療法(ECT)または**ラモトリギン**(ラミクタール)の**併用療法**が選択肢として挙げられている(それぞれ2C, 2D)。

③ 気分安定薬・抗てんかん薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬などの併用は「**行わないことが望ましい(2D)**」

(5) その他

**抗精神病薬による体重増加**

① **抗精神病薬の変薬**: オランザピン(ジプレキサ)からリスペリドン(リスパダール)、ペルフェナジン(PZC)、アリピプラゾール(エビリファイ)への変薬は、体重増加を抑制する(C)。患者側と話し合っ上で変薬を決定する(2C)。

② メトホルミン(**メトグルコ**)は、体重を減ずる効果が認められる(D)。適応が制限されているため、**推奨なし**とした。

③ ニザチジン(**アシノン**)、アマンタジン(**シンメトレル**)、アトモキセチン(**ストラテラ**)

は、体重を減ずる効果が認められないため、使用しない方が望ましい（2D）。

④ トピラマート（トピナ）は、体重を減ずる効果が認められるが、精神運動制止、流延、知覚異常副作用も有意に出現の可能性があるため、使用しない方が望ましい（2C）。

⑤ ゾニサミド（エクセグラン）は、体重を減ずる効果が認められるが、認知機能障害といった重要な副作用が出現する可能性があるため、使用しない方が望ましい（2D）。

**\* 統合失調症薬物治療ガイド**：患者さん・ご家族・支援者のために

日本神経精神薬理学会 2018年2月27日 公開 （全94頁）

### 臨床疑問 5-8 抗精神病薬<sup>1</sup>による体重増加に対して推奨される治療法はあるか？

#### 推奨

【★★】 抗精神病薬により体重増加が出現し、薬を変更・中止する場合には、精神症状が悪化してしまう危険性について十分に配慮していくことを推奨します。

【★】 オランザピン（ジプレキサ<sup>®</sup>など）により体重増加が出現した場合には、アリピプラゾール（エビリファイ<sup>®</sup>など）、ペルフェナジン（ピーゼットシー<sup>®</sup>など）、リスペリドン（リスパダール<sup>®</sup>など）に変更することで、体重増加が抑えられます。ただし、オランザピンが精神症状に対して効果がある場合には、変更することによって精神症状が悪化する可能性について十分に配慮することが望ましいです。

#### 解説

① 体重増加は、抗精神病薬、特に第二世代（非定型）抗精神病薬<sup>1</sup>により出現しやすい副作用の一つです。糖尿病や心臓疾患を引き起こし、寿命が短くなってしまう可能性があることから、適切に対応していく必要があります。ただし、抗精神病薬の副作用だけが原因ではなく、食事を食べ過ぎてしまうことや運動不足なども原因になるので注意しましょう。

② 統合失調症の薬物療法においては服薬の変更や中止は精神症状の悪化を引き起こす可能性があるため、精神症状が悪化しないよう十分に配慮した上で、体重増加の原因と考えられる薬剤を変更することが望ましいです。

③ オランザピンからクエチアピン（セロクエル<sup>®</sup>など）の変更は、体重を減少させる効果はないため、推奨できません。また、オランザピンを減量しても体重は減少しませんので推奨できません。

④ 他の種類の薬を一緒に使用することで抗精神病薬による体重増加を抑える効果があるかどうかは調べられていますが、現在のところ推奨できる薬はありません。

★★：推奨します      ★：望ましいです



### <統合失調症患者への栄養指導介入で体重減少>

日本精神科病院協会と日本臨床精神神経薬理学会が発足させた抗精神病薬治療と身体リスクに関する合同プロジェクト委員会では、統合失調症患者を対象としてわが国の診療実態に即したメタボリックシンドローム予防に関する介入法を検討する目的で調査を施行。「統合失調症患者において**栄養指導と体重手帳**による介入で有意な体重減少が認められた」と第 114 回日本精神神経学会（2018 年 6 月）で報告した。

精神疾患と死亡リスクをメタ解析した報告によると、一般人口に対する相対死亡リスクは精神疾患全体が 2.22、**精神病性疾患が 2.54** で、1970 年以前と比べて 1990 年以降では増大している。統合失調症患者の若年死の原因としては、自然死、中でも**心血管疾患による死亡率が高い**（403.2/10 万人・年）とされており、寿命短縮の背景には**代謝系の異常**が存在することが示唆される。

a. 対象は、摂食障害・物質依存症・精神遅滞を有せず、抗精神病薬による治療中で、過去 3 カ月間薬剤の変更がなく、今後も変更の可能性が少ない統合失調症あるいは統合失調感情障害患者。調査開始時点で 20～65 歳、**BMI 25 以上あるいはウエスト周囲長が男性 90cm 以上、女性 80cm 以上**、糖尿病の治療または栄養指導を受けておらず、過去 1 年以内に個別の栄養指導も受けていない者を組み入れた。

b. 1 年間の介入を終了したのは、対照群 61 例、体重指導群 67 例、栄養指導介入群 61 例で、**栄養指導介入群では 1 年後に体重と BMI が有意に減少**した。介入前後の変化量を群間で比較したところ、対照群と比べて栄養指導介入群で有意な体重/BMI 減少が認められた（体重：0.5kg vs. -3.2kg、BMI：0.2 vs. -1.2、 $P < 0.001$ ）。メタボリックシンドローム罹患率は有意ではないものの、**対照群に比べて栄養指導介入群で低かった**。

c. 栄養指導と体重手帳による介入を同時に行った群では、体重および BMI が有意に減少し、介入後のメタボリックシンドローム罹患率は低下した。

## 脳内 DA (ドーパミン) 神経系

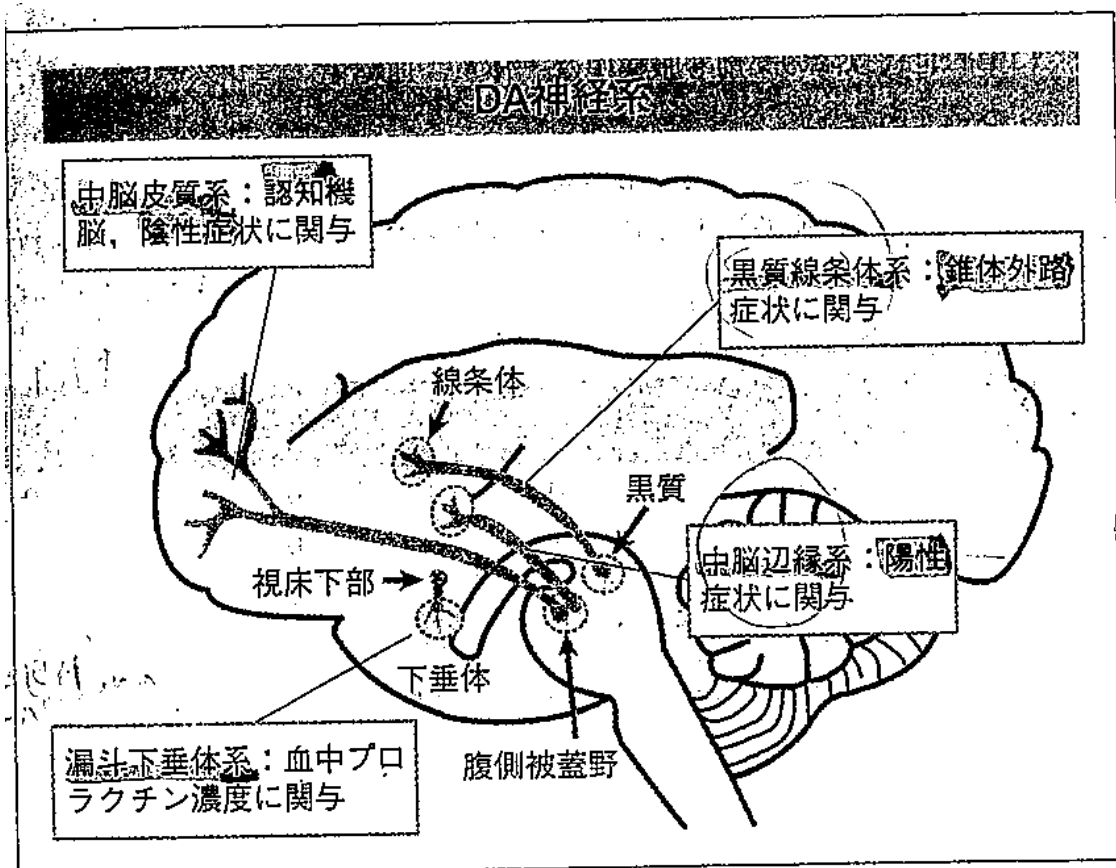


図2 統合失調症患者におけるDA神経系の活動仮説

中脳辺縁系は陽性症状, 中脳皮質系は認知機能・陰性症状, 黒質線条体系は錐体外路症状, 漏斗下垂体系は血中プロラクチン濃度に関与していると言われている。

(文献1)より改変)

(引用: 薬局 vol.59, No.4, pp.861, 2008)

### 11 第一世代 (定型) 抗精神病薬と第二世代 (非定型) 抗精神病薬について

#### ● 第一世代

##### 作用点

ドーパミン D2 受容体遮断作用によって、**中脳辺縁系 (陽性症状に関与)** の DA (ドーパミン) 神経を抑制して統合失調症の陽性症状を改善する。

フェノチアジン系 (コントミン、フルメジンなど)、ブチロフェノン系 (セレネース、オーラップなど) がある。

##### 副作用

第一世代 (定型): 中脳皮質系及び黒質線状体系において; ドーパミン受容体遮断  
 → **ドーパミン減少** → **陰性症状や運動失調出現**

① **錐体外路症状**；ドーパミン D2 受容体遮断作用による**運動協調性障害**の副作用

**ジストニア**：眼球上転、喉頭痙攣、呂律がまわらない

**アカシジア**：正座不能（四肢のムズムズによる）

**ジスキネジア**：口・舌が勝手に動く

**パーキンソニズム**：振戦

② 循環器系への影響；フェノチアジン系は **QT 延長**を起こしやすい。

③ 過沈静

④ 悪性症候群；高熱、痙攣、意識消失、致死性であり最も重要な副作用の1つである。

横紋筋融解症も同様であり、時に透析が必要になることもある。

## ● 第二世代

### 作用点

ドーパミン D2 受容体遮断作用以外に下記の作用を持つので、これらの作用が錐体外路症状などの副作用の軽減をもたらしていると考えられている。**中脳皮質系及び黒質線条体系において、5-HT<sub>2A</sub> 受容体（セロトニン受容体）遮断作用により DA（ドーパミン）遊離を促進して、中脳皮質系での陰性症状や認知障害を改善し、黒質線条体系では錐体外路症状を軽減する。**

### 副作用

第二世代（非定型）：中脳皮質系及び黒質線状体において；**セロトニン受容体遮断**

→ **ドーパミン増加** → **陰性症状改善、運動失調防止**

① **錐体外路症状を起こしにくい**が、リスパダールは高用量で発現し易く、6mg までが推奨されている。

② **高プロラクチン血症**を起こしやすいが、芍薬甘草湯、テルロン、パーロデルなどで改善される。

#### \* 高プロラクチン血症について

漏斗下垂体系においてドーパミンはプロラクチンなどの分泌抑制として働く。抗精神病薬によるドーパミン遮断は高プロラクチン血症の副作用を惹起することがある。高プロラクチン血症は授乳期でないのに乳汁分泌、無排卵月経、生理不順、不妊、流産などにいたることがある。授乳期は子供が小さいので、次の子供を妊娠しないようにする自然の不妊期でもある。

③ ジプレキサ、セロクエルは、**糖尿病には禁忌**であり、他の第二世代は、血糖値、**体重**、Ch 値、TG 値などを定期的に測定する。

### \* 抗精神病薬の体重増加リスク ランキング

第二世代抗精神病薬は、いくつかの精神疾患に対し広く使用されている。その際、抗精神病薬誘発性の体重増加が問題となるが、そのリスクは薬剤間で異なる。抗精神病薬誘発性の体重増加は、メタボリックシンドロームや心血管イベントの増加と関連している。ドイツのルートヴィヒ・マクシミリアン大学ミュンヘンの Richard Musil 氏らは、メタアナリシスを行った。Expert opinion on drug safety 誌オンライン版 2014 年 11 月 15 日号に報告した。

**高リスク：クロザピン（クロザリル）、オランザピン（ジプレキサ）**

**中リスク：パリペリドン（インヴェガ）、クエチアピン（セロクエル）、  
リスパダール（リスパダール）**

**低リスク：アリピプラゾール（エビリファイ）**

(CareNet 2014.12.10)

④ エビリファイは、警告に高血糖がある。副作用の発現頻度が低い**が睡眠障害や頭痛**があり、朝食後の服用で睡眠障害は緩和される。投与初期に消化器症状がある。

⑤ 第二世代抗精神病薬の特徴は、錐体外路症状を惹起しにくいことであり、患者の QOL に大きくかわり、コンプライアンスに関してもよい結果が得られている。今まで**錐体外路系副作用の治療及び予防のための抗コリン薬の併用による認知障害のリスクも軽減**することが期待されている。しかし**定型・非定型に副作用は殆ど共通**する。

⑥ 比較的頻度の高い副作用としては、**抗コリン作用による便秘、口渇、尿閉、緑内障、認知障害**などであり、コリンエステラーゼ阻害薬により改善するが、まずは**抗精神病薬、抗コリン性抗パーキンソン薬の減量**など根本的な解決を図る。

## 12 第二世代抗精神病薬各論

1) **SDA (serotonin dopamine antagonist)** : セロトニン・ドーパミン拮抗薬 ; 5-HT<sub>2A</sub> (セロトニン受容体は 11 種あり、主に**中枢神経にあるセロトニン受容体**) 受容体遮断作用 : **リスパダール、ルーラン**。 **DSA (dopamine serotonin antagonist)** : ドーパミン・セロトニン拮抗薬 ; セロトニンより大きくドーパミン受容体を遮断 : **ロナセン**。

① **リスパダール** : 抗幻覚作用や鎮静作用が早く、**確実であることから、急性期に使いやすいとされている**。規格や剤形の種類が多いことから、**第一選択薬**として用いられることが多い。液剤は作用発現が早い、苦味を理由に拒否する患者もいる。非定型抗精神病薬の中では、錐体外路症状が多いと言われている。6mg 以上の高用量を使用した時に出現しやすい。立ちくらみや高プロラクチン血症が多い。リスパダールで症状が改善

されれば、様子をみながら減量する。症状が改善された場合でも、服用を中止すると再発するという報告がある。勝手な判断で服用中止しないよう指導する必要がある。

液剤の添付文書に、「茶葉抽出飲料（紅茶、烏龍茶、日本茶等）及びコーラは、混合すると含量が低下することがあるので、希釈して使用することは避けるよう指導すること」とされているので、患者または家族に伝える必要がある。

#### \* リスパダール内服液の味のマスクングについて

グレープフルーツジュース、コーヒーは、本剤の苦味をマスクできるので希釈に適している。緑茶、紅茶（11.5～21.2%の低下）、ウーロン茶（22.8%の低下）などは、タンニンとの不溶物の生成により薬効が低下するとされている。水で20倍希釈の4週間の安定性が報告されている。冷蔵庫保存で成分の析出をみるが、常温に置いてからよく振れば溶ける。

② **インヴェガ**：リスベリドン（リスパダール）の主活性代謝産物であり、陽性症状や陰性症状の感情的引きこもり、情動鈍麻に対しても改善効果が認められている。リスパダールは1日2回投与が必要であるが、インヴェガは1日1回投与でハロペリドンの血中濃度を24時間維持できる。徐放錠で外部と内部の浸透圧差により水を内部に取り込み、水を吸収して膨張した多層構造のコアが押し出すようにして薬物を放出する。

③ **ルーラン**：陽性症状に対する作用は比較的弱く、抗不安作用もあり、維持期に適している薬剤である。副作用が少ない点が評価されている。高プロラクチン血症も起こしにくく、女性にも使いやすいのが特徴である。食事の影響を受けやすいため、必ず食後に服用することとされている。

④ **DSA（ドパミン・セロトニン拮抗薬）のロナセン**：思春期妄想型、陰性症状、認知障害に有効と言われている。高プロラクチン血症も起こしにくく、女性にも使いやすいのが特徴である。作用はマイルドで、いずれの副作用も比較的弱い。錐体外路症状があまりでないのも特徴である。食事の影響を受けやすいため、食後に服用するとされている。

2) **MARTA** (multi-acting receptor targeted agent)：多元受容体標的抗精神病薬：**ドーパミン D2 受容体**や**5-HT<sub>2A</sub>（セロトニン）受容体**以外の**多種受容体にも遮断作用**；クロザピン系：**ジプレキサ、セロクエル、クロザリル**； $\alpha$ 1、H1、M1 受容体遮断作用を有して、鎮静効果を示し、それぞれ起立性低血圧、食欲増進・肥満・抗コリン作用による副作用を発現すると推測されている。

D<sub>2</sub>受容体・5-HT<sub>2</sub>受容体（ドーパミン受容体・セロトニン受容体）に加え、他の多くの脳内受容体を遮断する作用をもつ。（食欲増進作用が強い傾向にある）

**シクレスト舌下錠**が新たに加わった。

① **セロクエル**：静穏化作用や抗不安作用が強いが、陽性症状に対する作用が弱いと言われ、補助的に用いることが多いようである。**うつや不眠をもつ患者や夜間徘徊のある患者に用いる**ことできる。立ちくらみが多く、初期に起きやすい副作用である。投与量は1日50mgから750mgと幅があり、徐々に増量する薬剤である。25mg錠と100mg、

200mg 錠があるので注意する。錐体外路症状は少ないとされている。他剤からの切り替え時に精神症状が悪化する可能性がある。ジプレキサほどではないが、耐糖能異常や体重増加の副作用がある。**血糖の上昇**があるので糖尿病患者への投与は禁忌である。初回投与時には糖尿病の有無の確認が必要である。著しい高血糖については、2002年7月緊急安全性情報が発行されている。

② **ジプレキサ**：鎮静作用が比較的強いことから、急性期から慢性期まで幅広く対応できる。統合失調症では服薬を拒否する患者も多いが、**口腔内崩壊錠**であれば服薬できる患者が多いと言われている。1日1回服用であり、アドヒアランスは比較的良好である。**セロクエル同様著しい血糖上昇が警告に記載され、糖尿病には禁忌**である。死亡例に共通するのは、比較的若年男性（20～30歳代）で、肥満があり、清涼飲料水の多飲があり、他の抗精神病薬が併用されていた。抗コリン作用が強い、**体重増加が多く**、急速な増加（4週で7%以上の増加）を認めた。

\* **オランザピン（ジプレキサ）の適応外使用が可能に：抗悪性腫瘍薬の投与に伴う悪心、嘔吐への使用が保険適応に**（2017.6.9）

原則として副腎皮質ステロイド、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬、NK1受容体拮抗薬など他の制吐薬と併用すること、成人にはオランザピン 5mg を1日1回経口投与し、1日の上限を10mgとする。抗悪性腫瘍薬の投与前に投与し、癌化学療法1クールにつき6日間までを投与の目安とする。

③ **シクレスト舌下錠**：抗幻覚・妄想作用が強く、鎮静効果が期待され、睡眠が深くなる。陰性症状や情動の不安定にも効果がある。抗コリン作用が弱い。MARTAの中で糖尿病にも使用できる唯一の薬剤である。舌下錠なので効果が早い。錐体外路症状があり、アカシジアが多く報告されている。眠気がやや多い。特有の副作用として口の痺れ（しびれ：感覚がない）がある。海外では双極性障害の躁症状にも適応が認められている。

MARTAの比較

効果の強さ：ジプレキサ>シクレスト>セロクエル

副作用の少なさ：シクレスト>セロクエル>ジプレキサ

④ **クロザリル**：他の薬剤が無効な治療抵抗性統合失調症に効果を示すことがある。**血液系の副作用**があるため、使用には条件があり、クロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）に登録された医師・薬剤師、登録患者に対して処方が可能である。原則として投与開始後18週間は入院管理下、白血球数・好中球数などチェックすることが付されている。血圧低下、けいれん発作、心臓の障害（心筋炎など）、無顆粒球症などのリスクが高い薬剤である。

\* **日本におけるクロザピン使用の安全性分析**

2009年7月～2016年1月に、**クロザリル患者モニタリングサービス**に登録されたデータを分析した。クロザリル患者モニタリングサービスは、2009年に導入され、クロザピンの処方を受けた全ての日本人患者を登録している。

対象患者数は 3,780 例であった。治療中止率は 23.9% (869 例) であった。治療継続率は 1 年後で 78.2%、2 年後で 78.9% であった。**好中球減少症/白血球減少症の発生率は 5.4%** (206 例) であった。**耐糖能異常の発生は 15.4% (583 例) であった。**投与開始から耐糖能異常が発生するまでの平均期間は  $382.2 \pm 420.2$  日 (中央値: 216、範囲 4~2,053 日) であった。

(ケアネット 2018.8.17)

3) **DSS (dopamine system stabilizer)**: ドーパミンシステムスタビライザー: 部分作動薬 (ドーパミン受容体部分アゴニスト): **エビリファイ**; 同様に **D2 受容体遮断作用を有するが、適度な D2 受容体刺激作用も有し、D2 受容体を完全に遮断しない**ために治療域が広い。

**エビリファイ**: ドパミン作動性神経伝達が過活動状態の場合には、ドーパミン D2 受容体のアンタゴニストとして作用し、ドーパミン神経伝達作用が低下している場合には、ドーパミン D2 受容体のアゴニストとして働く (難治性うつ病追加適応)。抗コリン作用や鎮静作用が強くない、体重増加が少ない、糖代謝への影響が少ない、錐体外路症状が強くないなどの特色がある。しかし、突然アカシジア (静坐不能) が現れることがある。また、体重減少やプロラクチン値の減少もある。嚥下困難が起きることがある。定常状態に達するのに 2 週間を要するため、増量は原則 2 週間以上経過してから行なう。切り替え時に、不眠、過覚醒、敵意、興奮などが起りやすいので、時間をかけて慎重に行なう。**液剤は、煮沸していない水道水との混合は含量が低下**するので用いない。茶葉由来飲料 (紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米など) 及び味噌汁は、混合すると混濁、沈殿を生じ、力価が低下するので用いない。一部のミネラルウォーターは混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じたときは使用しないよう指導する。

**\*エビリファイ内用液 (オレンジ味) の味のマスクングについて**

白湯、湯さまし、ジュースなどに混ぜる。

(引用: 第二世代抗精神病薬 (1) (2)、日経メディカル オンライン)

#### 4) **SDAM: Serotonin dopamine activity modulator**

プレクスピプラゾール (**レキサルティ錠**、大塚製薬、2018.4.18 薬価収載) は、米国にて、成人のうつ病の補助療法、統合失調症の適応で FDA から承認を取得した (2015.7)。統合失調症の**維持療法の追加適応症**を FDA から取得した (2016.9)。エビリファイの後継品として開発された。本剤は、ドーパミン D2 受容体とセロトニン **5-HT<sub>1A</sub> 受容体** (抗うつ作用、抗不安作用) にはパーシャルアゴニストとして、セロトニン **5-HT<sub>2A</sub> 受容体** (ドーパミン放出抑制、不安、集躁、不眠) にはアンタゴニストとして作用する。

セロトニン **5-HT<sub>3A</sub> 受容体** (悪心、下痢)

＜我国の小児自閉症の適応症を有する薬剤＞

発達障害は、以下の3つの障害に分類される。

- ①広汎性発達障害：アスペルガー症候群、**自閉症**
- ②**注意欠陥・多動性障害**（AD/HD：Attention Deficit Hyperactivity Disorders）
- ③学習障害（LD：Learning Disorders）

**\* 自閉症は広汎性発達障害**の中に含まれる一つの診断名である。発達障害の診断を決めるには DSM と ICD-10 という国際的な診断基準が用いられるが、診断をする医師がどちらの診断基準を用いるのかによっても診断名が変わってくる。

我国では、広汎性発達障害に適応を有する薬剤はピモジド（オーラップ）のみであったが、最近、第二世代の2剤の抗精神病薬に本症の追加適応が認められた。

- ①**オーラップ錠**：小児の自閉性障害（1974 発売、追加適応 1982 年）
- ②**リスパダール錠**：小児期の自閉スペクトラムに伴う易刺激性（追加適応 2016. 2）
- ③**エビリファイ錠**：小児期の自閉スペクトラムに伴う易刺激性（追加適応 2016. 11）

**\* 小児注意欠陥・多動性障害（AD/HD）の適応症を有する薬剤**

- ①グアンファシン塩酸塩（**インチュニブ徐放錠**：1mg, 3mg）（新発売 2017 年 5 月。）  
小児期における注意欠陥・多動性障害（AD/HD）を適応症とする。選択的  $\alpha_{2A}$  アドレナリン受容体作動薬であり非中枢刺激薬である。成人 ADHD の追加適応を申請した（2018. 8）。
- ②同効薬に中枢刺激薬の**コンサータ錠**、非中枢刺激薬の**ストラテラ Cap. /内用液**がある。
- ③ADHD 治療薬リスデキササンフェタミンメシル酸塩（**ビバンセ Cap.**）について、小児期における ADHD の適応で塩野義製薬が製造販売承認を取得したと発表した（2019. 3. 26）。同薬の承認には、十分なリスク管理が可能な医療機関や薬局のみで取り扱うなどの条件が付されている。

本剤は1日1回投与のドパミン／ノルアドレナリン遊離促進・再取り込み阻害薬。プロドラッグテクノロジーを用いることにより、投与後に体内で徐々に活性体に変換され、活性体の急激な血中濃度上昇を抑制するとともに、血中濃度の持続的な維持を目的とした製剤である。



<入院における急性期から回復期、社会復帰期への処方：処方の単純化で副作用軽減>

(1) 処方 1 急性期（入院時）処方：CP 換算で確認

Rp	セレネース錠 3mg	6T（ブチロフェノン系）
	インプロメン錠 6mg	3T（ブチロフェノン系）
	バルネチール錠 200mg	6T（ベンザミド系）
	コントミン錠 50mg	3T（フェノチアジン系）
	アキネトン錠 1mg	6T（抗コリン剤）
	分3 毎食後	7日分
	レンドルミン錠 0.25mg	1T
	ベンザリン錠 5mg	2T
	サイレース錠 2mg	1T
	ドラール錠 15mg	1T
	分1 就寝前	7日分

① 37歳、男性、身長 178cm、体重 80kg、BMI:25.2

不眠、被害妄想、体感幻覚などによりクリニックで通院治療。

抗精神病薬の多剤併用療法により錐体外路症状、睡眠薬の大量療法により脱抑制（気分の高揚感）を来し服薬が低下し、その結果不眠、被害妄想（近所の人から悪口を言われる）、体感幻覚（口の中に誰かいる）等の精神症状が悪化して入院となる。

② 抗精神病薬の副作用による**錐体外路症状であるアカシジア**（四肢のムズムズするような異常知覚があり正座不能症）、上肢の振戦、動作の緩慢、仮面様顔貌等に加え、過鎮静もみられた。

③ 抗精神病薬は**クロルプロマジン換算で 2,550mg**、抗パーキンソン薬はピペリデン換算で 6mg、睡眠薬はジアゼパム換算で 40mg と大量になる。

**クロルプロマジン（CP）換算目標：500～800mg**（精神科常用量 50～450mg）

**\* 抗精神病薬の CP 換算量**

許容最大限：800mg、標準最大量：400mg、**およその目標は、約 500mg**

① 不眠やアカシジアの訴えに対してベンゾジアゼピン系睡眠薬が増量され、その結果、脱抑制を生じ、さらに抗精神病薬が追加、増量され、錐体外路症状の増悪や過鎮静および認知機能障害が生じ、服薬が困難となっている。

② 睡眠薬および抗精神病薬の減量、単剤化が必要となる。

**\* 薬の量を計算しましょう（CP 換算値）：地域精神保健福祉機構（COMHBO）**

[https://www.comhbo.net/?page\\_id=4370](https://www.comhbo.net/?page_id=4370)

## (2) 処方 2 回復期の処方

Rp	セレネース錠 3mg	6T (ブチロフェノン系)
	コントミン錠 50mg	3T (フェノチアジン系)
	アキネトン錠 1mg	6T (抗コリン剤)
	分3 毎食後	7日分
	サイレース錠 2mg	1T
	ドラール錠 15mg	1T
	デパケン錠 200mg	1T
	分1 就寝前	7日分

- ① ベンザリン中止し、デパケン（気分安定薬として）を就寝前に追加して、**バルネチールを中止したところ睡眠の悪化はなく、仮面顔貌はやや改善**した。
  - ② 抗精神病薬、睡眠薬、抗パーキンソン薬の減量でアカシジアの改善と認知機能の改善が期待できることを患者に説明して了解を取り、インプロメン、レンドルミンを中止し、アキネトンを半量に減量した。
  - ③ **「落ち着かない感じはなくなってきた。投与量は 1,050mg (クロールプロマジン換算)、抗パーキンソン薬投与量は 6mg、睡眠薬投与量は 15mg ともだいぶ軽くなりテレビを観たり、新聞読んだりすることも億劫ではなくなった」と言う。**
  - ④ 処方変更の結果、各種の症状が改善された。
- \* 本疾領域の効果は鎮静効果（家族の方がこれを求めることが多い）ではない。患者と家族、職員の努力が必要である。「薬が変わりました様子を見て下さい」では、不十分であり、家族に第一世代薬と第二世代薬の説明をして欲しいと言及されている（医師に対して）。

## (3) 処方 3 社会復帰期の処方

Rp	セレネース錠 3mg	4T (1-1-2) (ブチロフェノン系)
	リスパダール錠 1 mg	3T (第二世代)
	アキネトン錠 1mg	2T (1-0-1) (抗コリン剤)
	分3 毎食後	7日分
	サイレース錠 2mg	1T
	ドラール錠 15mg	1T
	デパケン錠 200mg	1T
	分1 就寝前	7日分

- ① インプロメンの中止、コントミンの減量から中止、アキネトン、サイレースの減量などが行われ、第二世代抗精神病薬の導入が検討された。

- ② 「時にムズムズ感を感じるが我慢はできる。妄想はまだ残っている。やる気がなかなか出てこない。早く退院したいがまだ心配・・・」と言う。
- ③ **抗精神病薬投与量は 900mg（換算量）まで減量**し、処方調整により副作用は軽減しているが、**アカシジア（正座不能）が時に出現**しており、陰性症状も残存している。
- ④ 入院から3ヵ月後、「少し元気が出てきた感じ、ムズムズもほとんどない」と言い、認知機能の改善もみられた。
- ⑤ **セレネースの減量とリスパダール（第二世代抗精神病薬）の追加による精神症状の改善がみられた。**
- ⑥ 第二世代抗精神病薬処方への変更後3週間経過し、服薬の継続に支障を来す副作用はみられなくなった。退院後の服薬継続は可能と考えられた。

#### (4) 退院後の薬物療法の目標

- ① 一般に処方調整のスピードが早すぎると離脱反応を引き起こす可能性があるため、患者の理解を得ながらの処方調整には多くの時間と労力が必要となる。
- ② **入院時の陽性症状は全てが原発性でなく、薬原性の精神症状も多く占められていたものと思われる。**
- ③ 定型抗精神病薬の減量や第二世代抗精神病薬への変更が試みられた。しかし、アカシジア（正座不能）が若干残存している。陽性症状が優勢でなければ糖尿病のチェックをしてジプレキサ（オランザピン）やセロクエル（クエチアピン）への変更も検討される。
- ④ 抗精神病薬は1種類、**投与量は 500mg（換算量）以下**、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の中止までの処方調整が目標とされる。

\*2016 年度診療報酬改定

#### 多剤投薬の患者の減薬を伴う指導の評価【医科】

（新）薬剤総合評価調整加算 250 点（退院時に1回）

[算定案件]

保険医療機関に入院している患者であって、以下の何れかの場合に、退院時に1回に限り所定点数を算定する。

- ① 入院前に6種類以上の内服薬(入院時において当該患者が処方されている内服薬のうち、頓用薬及び服用を開始して4週間以内の薬剤を除く)が処方されていたものについて、処方内容を総合的に評価したうえで調整し、当該患者の退院時に処方される内服薬が2種類以上減少した場合。
- ② 精神病床に入院中の患者であって、入院直前又は退院1年前のうちいずれか遅い時点で抗精神病薬を**4種類以上**内服していたものについて退院までの間に抗精神病薬の種類数が**2以上減少**した等の場合。なお、保険医療機関が**クロルプロマジン換算**を用いた評価を行う場合には、クロルプロマジン換算で**2,000mg**以上内服していたものについて、**1,000mg**以上減少した場合を含めることができる。

### \* 2018 年度診療報酬改定

①2018 年度診療報酬改定では、過去数回の改定と同様に、医薬品の適正使用の推進が課題となり、向精神薬の長期処方や多剤処方にメスが入った。不安や不眠の症状に対し、**12 月以上、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬・睡眠薬を長期処方**している場合の処方料、処方箋料を新設した。それぞれ **29 点（通常の処方料 42 点）、40 点（通常の処方箋料 68 点）と低い設定**となった

②不安や不眠の症状に対し、ベンゾジアゼピン系の薬剤を 12 月以上、向精神薬の多剤処方等の状態にある患者について、減薬した上で薬剤師または看護師と協働して症状の変化等の確認を行っている場合の評価として、「**向精神薬調整連携加算**」も新設。処方料、処方箋料への加算はいずれも 12 点。

③さらに向精神薬の多剤処方の際の処方料と処方箋料の減額対象も広げた。現行は 1 処方につき、「3 種類以上の抗不安薬、3 種類以上の睡眠薬、3 種類以上の抗うつ薬または 3 種類以上の抗精神病薬」が対象だが、「**3 種類以上**の抗不安薬、3 種類以上の睡眠薬、3 種類以上の抗うつ薬、3 種類以上の抗精神病薬」または「**4 種類以上**の抗不安薬および睡眠薬の投薬を行った場合」に変更した。これらに該当する場合の処方料は 18 点、処方箋料は 28 点で、それぞれ現行より **2 点下がった**。**薬剤料は、所定点数の 100 分の 80 しか算定**できない。

（医療維新 m3.com 2018.2.18）

### <薬物療法の傾向の変化：出来るだけシンプルな処方に>

（引用：日経メディカル 2014.2.14 改変）

#### 処方 4 第一世代とその副作用防止薬の併用

<b>Rp</b> セレネース錠 3mg	6 T	（ブチロフェノン系）
レボトミン錠 50mg	3 T	（フェノチアジン系）
アキネトン錠 1mg	3 T	（抗コリン剤）
ウブレチド錠 3T	3 T	（コリン作動剤）
メチコバル錠 500 μg	3 T	（末梢神経障害用薬）
プルセニド錠 12mg	3 T	（便秘用薬）

高力価と低力価の抗精神病薬の併用が多い。**錐体外路症状にたいして抗コリン薬が併用され、口渇、便秘、尿閉などの副作用に対して、さらに薬剤が併用され、多剤併用処方**となる。

## 処方 5 第二世代

<b>Rp</b> エビリファイ錠 12mg	2 T (第二世代)
1日1回	朝食後

現在は第二世代抗精神病薬を中心に、単剤に、出来るだけシンプルな処方が求められている。**薬物による身体的、精神的負担が軽減**されることで、社会復帰の促進や QOL 向上につながっている。

### \* 統合失調症の入院患者の投薬実態調査 (吉尾 隆、東邦大学薬学部)

2008 年、入院患者 15,000 名における調査から、CP 換算 1,000mg/日以上抗精神病薬を使用する患者は 32%と報告された。

### \* 統合失調症の処方のシンプル化への手段

(1) 持効性注射剤の使用 (肥田裕久、ひだクリニック)

・ **リスパダールコンスタ注** (2009 年 6 月発売) (リスペリドン：リスパダール錠)  
25・37.5・50mg 2週間毎 でん部 i.m. 投与。

・ **ゼプリオン水懸筋注シリンジ** (2013 年 11 月発売) (パリペリドン：インヴェガ錠)  
25 (18,712 円)・50・75・100・150mg (63,368 円) 4週間毎投与  
初回と 2 回は三角筋に、その後は三角筋またはでん部 i.m. 投与。  
発売後 5 ヶ月で 21 例の死亡が報告された (2014 年 4 月 17 日)。

(2) **SCAP 法** (引用：研究代表者 岩田仲生 藤田保健衛生大学)

多剤大量処方されている患者に対して、処方薬の種類を減らすことは容易ではなく、安定した状態のまま薬剤数や量を減らしていくための科学的根拠に基づく処方ガイドラインが求められている。SCAP法： **Safety Correction of Antipsychotics Poly-pharmacy and hi-dose** 我が国における抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正の方法について、平成22-24年度 厚生労働科学研究費補助金「抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正に関する臨床研究」班は、**1つずつ、ごく少しずつ、休んでも戻しても可**とした**減量方法** (SCAP法)は、忍容性に優れ安全性と効果は、減量してもしなくても変わらない結果を報告した。

本シートは、精神科医療関係者が **SCAP 法**による減量を行う際、それを支援するためのツールである。(薬剤名投与量を入力すると CP 換算量と推奨減量が示される)

[http://www.ncnp.go.jp/nimb/syakai/file/20130927scap/scap\\_introduction.pdf](http://www.ncnp.go.jp/nimb/syakai/file/20130927scap/scap_introduction.pdf)

1週間当たりの CP 換算での最大許容減量速度

低力価薬 (クロルプロマジン、レボメプロマジンなど) : 25mgCP/週

高力価薬 (ハロペリドール、フルフェナジン、ブロムペリドールなど) : 50mgCP/週

### ＜ゼプリオン水懸筋注シリンジによる死亡症例＞

統合失調症治療薬・ゼプリオン水濁筋注の成分のパリペリドンパルミチン酸エステルは、投与部位で溶解し、**活性本体のパリペリドン**（リスペリドン：リスパダールの活性体）に加水分解され、全身に移行する。**4週間に1回筋注**する持続性製剤である。

2013年11月19日の販売開始より2014年4月16日までの5ヵ月間で、**21例の死亡が報告**された（推定使用患者約10,900人）。20～70代の男女21人が使用後に死亡していたことが判明し、「安全性速報」ブルーレター（2014年4月・14-01号）が発行された。

#### (1) 臨床症状と機序

**いずれの死亡症例も本薬剤との因果関係は不明**とされ、死因は心筋梗塞、多臓器不全、嘔吐物による窒息や自殺などもあった。投与開始から死亡までの日数は数日から100日以上  
の例であった。

#### (2) 対処法

・**急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者に本剤を使用しない。**

・リスペリドン持効性懸濁注射液（リスパダールコンスタ筋注用）から本剤への切り替えは過量投与に注意する。

リスパダールコンスタ筋注用	→	ゼプリオン水濁筋注シリンジ
25mg（2週間に1回）	→	50mg（4週間に1回）
50mg（2週間に1回）	→	100mg（4週間に1回）

・パリペリドンやリスペリドンの治療経験がない場合は、一定期間経口パリペリドン（インヴェガ）やリスペリドン（リスパダール）を投与して症状が安定した後、これらの経口剤を併用せずに本剤の投与を開始する。

＜症例に学ぶ：医師が処方を決めるまで＞（症例6, 7, 8）

（引用：堀口 淳、三木 啓之・島根大学医学部精神医学講座、NIKKEI Drug Information, 22-25, 2017. 9）

Point 1：統合失調症の患者の多くは、**生涯を通じて薬物治療が必要**になる。薬剤の副作用を重視する。

Point 2：治療歴のある患者は、**過去に奉効した薬剤をまず使用するのが大原則**。血縁患者の治療歴も参考になり、副作用出現も類似する場合が多い。

Point 3：**抑肝散は症状を緩和し、併用による抗精神病薬を減量**できる可能性がある。偽アルドステロン症発症やアドヒアランス低下に注意する。（著者らは、多施設共同二重盲検ランダム比較試験（プラセボ）で抑肝散の治療抵抗性統合失調症に対する有用性と安全性を証明した。）

症例6 32歳 男性 統合失調症 (1)（注察妄想・幻聴など訴える患者）

【退院時の処方箋】

【般】リスペリドン錠1mg 1回1錠（1日2錠）  
1日2回 朝夕食後 14日分

【2週間後の処方箋】

- ① 【般】リスペリドン錠3mg 1回0.5錠（1日1錠）  
1日2回 朝夕食後 14日分
- ② ツムラ抑肝散エキス顆粒（医療用） 1回2.5g（1日7.5g）  
1日3回 朝昼夕食前 14日分
- ③ 【般】フルニトラゼパム錠1mg 1回1錠（1日1錠）  
1日1回 就寝前 14日分

【4週間後の処方箋】

- ① 【般】リスペリドン錠3mg 1回0.5錠（1日1錠）  
【般】ピペリデン塩酸塩錠1mg 1回1錠（1日2錠）  
リボトリール錠0.5mg 1回1錠（1日2錠）  
1日2回 朝夕食後 14日分
- ② ツムラ抑肝散エキス顆粒（医療用） 1回2.5g（1日7.5g）  
1日3回 朝昼夕食前 14日分
- ③ 【般】フルニトラゼパム錠1mg 1回1錠（1日1錠）  
1日1回 就寝前 14日分

症例 6 32 歳 男性 統合失調症 (2) (注察妄想・幻聴など訴える患者)

**【再燃時の処方箋】**

- ① ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用) 1回 2.5g (1日 7.5g)  
1日 3回 朝昼夕食前 14日分
- ② 【般】オランザピン錠 5mg 1回 1錠 (1日 1錠)  
1日 1回 就寝前 14日分

**【再燃から2週間後の処方箋】**

- ① ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用) 1回 2.5g (1日 7.5g)  
1日 3回 朝昼夕食前 14日分
- ② 【般】オランザピン錠 5mg 1回 1錠 (1日 1錠)  
1日 1回 就寝前 14日分
- ③ エビリファイ錠 6mg 1回 1錠 (1日 1錠)  
1日 1回 朝食後、○月○日より服薬開始 7日分

**【内服自己中断判明後の処方箋】**

- ① ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用) 1回 2.5g (1日 7.5g)  
1日 3回 朝昼夕食前 14日分
- ② 【般】オランザピン錠 2.5mg 1回 1錠 (1日 1錠)  
1日 1回 就寝前 14日分
- ③ エビリファイ錠 3mg 1回 1錠 (1日 1錠)  
1日 1回 朝食後 14日分

**【切り替え後の処方箋】**

- ① ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用) 1回 2.5g (1日 7.5g)  
1日 3回 朝昼夕食前 14日分
- ② エビリファイ錠 3mg 1回 1錠 (1日 1錠)  
1日 1回 朝食後 14日分

**経過・処方根拠**

①「誰かに監視されている気がする」と訴える患者である。初診の 1 ヶ月前から「盗聴器が仕掛けられている」などと話すようになり、診察で**被害妄想**、**注察妄想** (周囲から監視されている)、**対話性幻聴**を認め、当院に入院となった。検査では特記すべき異常所見を認めなかった。

②入院初日に極度の精神運動興奮を認めたため、ハロペリドール (セレネース) 筋注、フルニトラゼパム (サイレース) 点滴による鎮静を行った。

③その後、**リスペリドン** (リスパダール) 内服を開始し、幻覚妄想状態は速やかに改善した。

**【退院時の処方箋】** 処方 (1)

④安定して経過したため、入院から約 3 週間後に退院とした。



### 【2週間後の処方箋】

⑤退院から2週間後の診察では、明らかな陽性症状再燃は認めなかったものの、日々の出来事に**神経過敏**になっている様子や**不眠の増悪**があったため、**リスペリドン**、**抑肝散**、**フルニトラゼパム**（就寝前）を処方した。**抑肝散**は**抗精神病薬自体の必要量を下げる**目的で処方した。

### 【4週間後の処方箋】

⑥4週間後、精神状態は安定してきたが、**薬剤性パーキンソニズム**（四肢の筋強剛と振戦）と**アカシジア**（正座不能）を認め、生活に慣れるまではリスペリドンが必要と判断し、副作用に対して**ピペリデン塩酸塩**（アキネトン）、**クロナゼパム**（サイレース）を追加した。  
⑦本症例では、**急性期の陽性症状への効果の高さ**を期待してリスペリドンを選択した。治療反応性は非常によかったが、低用量でも錐体外路症状が出現した。**リスペリドンの抗精神病作用には一定の信頼を置いているが、他の第二世代（非定型）抗精神病薬に比べ副作用の出現が多いように感じている。**

-----  
【再燃時の処方箋】 処方（2）（再燃：抑えられていた症状が悪化、安定していたがぶり返した。再発：治癒した後、同じ病気に）

⑧当初急性一過性精神病性障害と診断していたため、リスペリドン、フルニトラゼパム、ピペリデン、リボトリールを順次漸減、中止した。抑肝散のみで3ヵ月は安定していたが、生活上のストレスが重なり、**幻聴、注察妄想が再燃し、統合失調症と診断変更した。**  
**オランザピン**（ジプレキサ）を追加処方した。

⑨本症例のように**リスペリドン低用量で錐体外路症状が目立つ患者には、比較的高用量まで錐体外路症状が起きにくいオランザピンが適切**と考えた。代謝への影響や体重増加に注意しなければならない。**オランザピン処方後、速やかに陽性症状が安定し、副作用も認めなかった。**

### 【再燃から2週間後の処方箋】

⑩リスペリドン処方時に「徐々に副作用が生じてきた」という体験から、患者の副作用に対する不安が強かった。そのため、さらに**錐体外路症状が起きにくいと考えられるエビリファイへの切り替えを提案**し、合意を得た上で追加処方した。

⑪しかし、再診時に副作用への不安から、オランザピン、エビリファイ共に内服を自己中断していたことが判明した。幸い副作用は認められず、また常に副作用への不安に共感を示した診察をしていたことで、患者が**自己中断したことを自主的に申告**したため、早急に対処することができた。

### 【内服自己中断判明後の処方箋】

⑫再度、不安を受容しつつ、疾病教育と、**副作用の軽減を意図した薬剤選択**であることを説明した上で、**オランザピンとエビリファイを減量**した上で再開した。

### 【切り替え後の処方箋】

⑬2週間後、精神症状が安定して経過していることを確認し、**オランザピンを中止し、主剤をエビリファイに変更した**。以後、ピペリデンやリボトリールを使用しなくても副作用がない状態で、精神症状も安定して経過している。

症例 7 35歳 男性 統合失調症 (薬剤変更で希死念慮を訴える患者)

#### 【入院時の処方箋】

- ① 【般】ハロペリドール錠3mg 1回1錠(1日3錠)  
1日3回 朝昼夕食後 14日分
- ② 【般】リスペリドン錠2mg 1回1錠(1日2錠)  
【般】ピペリデン塩酸塩錠1mg 1回1錠(1日2錠)  
1日2回 朝夕食後 14日分
- ③ 【般】フルニトラゼパム錠1mg 1回1錠(1日1錠)  
1日1回 就寝前 14日分

#### 【見直し後の処方箋】

- ① 【般】ハロペリドール錠3mg 1回1錠(1日3錠)  
1日3回 朝昼夕食後 14日分
- ② 【般】リスペリドン錠3mg 1回1錠(1日2錠)  
1日2回 朝夕食後 14日分

#### 【退院時の処方箋】

- ① 【般】リスペリドン錠2mg 1回2錠(1日4錠)  
1日2回 朝夕食後 14日分
- ② ツムラ抑肝散加陳皮半夏エキス顆粒(医療用) 1回2.5g(1日7.5g)  
1日3回 朝昼夕食前 14日分

### 経過・処方根拠

①20歳ごろから感情易変や独語・空笑がみられ、徐々に被害妄想に支配された行動もみられるようになった。

②以前の当院入院時には、**ハロペリドール(セレネース)を主剤として治療したところ、精神症状は速やかに消失した**。以降は診療所へ通院し、薬剤調整は随時行われたが、**ハロペリドール、リスペリドン(リスパダール)の2剤は症状安定に必要**との判断で継続された。

③35歳の時に、**抗精神病薬の副作用で口唇振戦が目立つようになり、副作用軽減のためハロペリドールを減量し、アリピラゾール(エビリファイ)が追加された**。しかし、精神症状が悪化し、幻覚妄想状態を呈して**希死念慮を訴えるようになったため、入院となった**。

#### 【入院時の処方箋】

④まずは症状の安定が最優先のため、**過去に安定していた処方内容を参考**に、入院時の内服薬を決定した。過去の治療でハロペリドールが症状安定に大きく寄与していたと思われ

たため増量した。また、リスペリドン（リスパダール）、ビペリデン（アキネトン）、フルニトラゼパム（ロヒプノール/サイレース）を処方した。

#### 【見直し後の処方箋】

⑤症状がある程度落ち着き始めてから、**リスペリドンを漸増し、ビペリデンとフルニトラゼパムを中止した。**

⑥入院から 1 ヶ月後には、幻聴はわずかに残存したものの落ち着いて過ごせる程度に軽減した。症状が安定したのを確認し、**抑肝散加陳皮半夏を追加した。漢方薬など比較的副作用の少ない薬剤や精神療法で精神症状を安定させ、抗精神病薬を漸減し、錐体外路症状を減らす方針とした。**（抑肝散：体力中等度、神経症、イライラ、小児夜泣き、不眠症。

陳皮半夏：体力低下、症状がより慢性化、鎮静、陳皮：みかんの皮）

⑦漢方薬を追加して 2 週間後から、リスペリドンの漸減を開始した。さらに漸減したところ、妄想が出現するなど再燃徴候が認められたため、リスペリドンの処方量を元に戻し、ハロペリドールを漸減した。**3 週間後にはハロペリドールを中止し、抗精神病薬はリスペリドン単剤とした。**

#### 【退院時の処方箋】

⑧口唇振戦は完全に消失はしなかったが入院時より軽減し、外泊でも精神症状が安定したため、入院から 3 ヶ月で退院した。

症例 8 46 歳 女性 統合失調症（躁うつ状態を反復する患者）

#### 【入院時の処方箋】

エビリファイ錠 12mg 1回1錠（1日2錠）

【般】バルプロ酸 Na 錠 200mg 1回1錠（1日2錠）

【般】炭酸リチウム錠 200mg 1回1錠（1日2錠）

エホチール錠 5mg 1回1錠（1日2錠）

【般】ミドドリン塩酸塩錠 2mg 1回1錠（1日2錠）

1日2回 朝夕食後 14日分

#### 【退院時の処方箋】

【般】リスペリドン錠 1mg 1回1錠（1日2錠）

【般】バルプロ酸 Na 錠 200mg 1回2錠（1日4錠）

【般】炭酸リチウム錠 100mg 1回2.5錠（1日5錠）

ツムラ抑肝散エキス顆粒（医療用） 1回2.5g（1日5.0g）

1日2回 朝夕食後 14日分

#### 経過・処方根拠

①「夫から暴力を受けたと訴える 46 歳の女性。25 歳ごろから抑うつ状態になり、**躁うつ状態を反復**するようになって、他院精神科で治療を受けていた。40 歳から当院に通院開始し、**双極性障害の診断**で炭酸リチウム（リーマス）とバルプロ酸ナトリウム（デパケン）を主

剤とし、抗精神病薬を併用していたが、クエチアピンフマル酸塩（セロクエル）で除脈、リスペリドンで血圧低下や過鎮静などの副作用が目立った。その後、精神症状が悪化したため、当院に入院となった。

②本症例は当初、双極性障害と診断されていたが、妄想や思考のまとまりのなさなどから、統合失調症と診断した。

#### 【入院時の処方箋】

③過去にリスペリドンで血圧低下や過鎮静があったため、他の抗精神病薬としてエビリファイやプロナンセリン（ロナセン）を処方した。それらの効果は乏しく、最終的にはリスペリドンの少量内服で妄想が消退し、問題になるほどの副作用は出現せず、安定した状態となった。ミドドリン（メトリジン）：低血圧用薬。

④安定した状態をさらに維持するため、抑肝散を併用した。気分の変動や易怒性があるため、バルプロ酸と炭酸リチウムも併用した。

⑤本症例では入院前にアドヒアランスが低下しており、アドヒアランスの向上が症状安定の鍵となると考え、やや飲みにくさを訴えていた抑肝散を、1日2回食後服用とした。

#### 【退院時の処方箋】

⑥抑肝散は、統合失調症患者の症状緩和に役立つことは臨床上実感がある。偽アルドステロン症などの副作用には注意が必要だが、併用することで抗精神病薬の使用量を減らせる可能性があることは、治療上の選択肢として押さえておきたい。但し、漢方薬独特の味などからアドヒアランスに影響することもあるため、そのような場合は本例のように飲みやすい用法用量に変更して対応することがある。

⑦以上の薬物療法で精神症状は安定し、試験外出、外泊でも安定した自宅生活を送れたため、約3ヵ月後に退院、外来通院とした。

#### （主治医から薬剤師への一言）

日常診療では、可能な限り少ない副作用で十分な治療効果が得られるよう、慎重に薬剤を選択し処方しています。しかし、診断が困難な症例では処方薬の選択も困難になります。そもそも、精神科領域の診断とそれに基づく薬剤の選択は、患者の身体状況、入院治療か外来治療か、過去の病相エピソード時の投薬内容など様々な要因が複雑に絡み合った状況下で決定しています。

そのため、必ずしもガイドライン通りの処方選択がなされないことが多々あります。薬物療法以外の精神医療も、症例ごとの特徴に合わせて実践されています。このような臨床現場の実態を薬剤師の方も理解した上で服薬指導に臨んでいただきたいと思います。

#### 処方 9 長期に服用する際にどのような検査が必要か

Rp	ジプレキサ錠 10mg	1T
	分1 朝食後	14日分

- ① 55歳男性、本剤を服用して1年近くになる。患者インタビューで明らかになったことであるが、最初の頃は血液検査をしていたが、最近は一切行っていないということであった。
- ② オランザピン（ジプレキサ）の投与により、著しく血糖が上昇し、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡などの致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿などの観察を十分に行うこととなっている。
- ③ 特に、高血糖、肥満などの糖尿病の危険因子を有する場合は、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。体重増加を来すことがあり肥満にも注意する。
- ④ 「患者さんに伺いましたところ、ジプレキサの服用を始めてから、血液検査が行われていないということですが、このままジプレキサを使用し続けて問題はないでしょうか？」と疑義照会を試みる。
- ⑤ ジプレキサの副作用として、BMIとHbA1cの上昇、口渇などがある。
- ⑥ BMIやHbA1cが徐々に上昇したり、口渇、多飲、多尿、頻尿などの症状を患者が訴えた場合は、糖尿病が発症する可能性も否定できないので、疑義照会を試みる。
- ⑦ この場合、リスパダールを紹介してみる。**リスパダールはジプレキサと比較した場合、体重増加作用、血糖値上昇作用が低いことが報告されている。**しかし、リスパダールにも体重増加作用、血糖値上昇作用が報告されているので、いずれにしても、血糖値の測定などを継続する必要があることを申し添える。
- ⑧ **ジプレキサ筋注用 10mg：統合失調症における精神運動興奮の適応で、速効性製剤であり、急性症状を抑えるのに用いる（1012/11/22 薬価収載）。**  
リスパダールコンスタ筋注 25mg・37.5mg・50mg：統合失調症の適応で、3週間後に効果が現れ、2週間間隔で投与する。

#### 処方 10 突然の禁煙による血中濃度の上昇が予測される時の対応策は何か

Rp	ジプレキサ錠 10mg	2T
	分1 朝食後	14日分

65歳男性、ヘビースモーカー。精神科で1年間にわたって治療をうけている。思い切って禁煙をしようと、ニコチンガムの購入を希望した。  
突然の禁煙、減煙によってジプレキサやテオフィリンの副作用が惹起した症例を以下に引用する。

- ① 25歳男性、21歳から双極性障害のため治療をうけていた。ジプレキサ 30mg/日による

治療が導入された。5週間後、突然喫煙量をこれまでの40本/日から10本/日に減量した。4日後にアカシジア（静座不能）を発現し、その後、アキネシア（運動不能症）などが現れるようになった。本剤を20mg/日に減量したところ、症状は改善した。

喫煙によるCYP1A2によってジプレキサ、テオフィリン、ルボックスなどのAUCが低下し、全身クリアランスが増加する。ジプレキサでは、喫煙者で58~92%増加することが報告されている。

- ② 65歳女性、肺気腫の治療のためテオドール200mgを1日2回服用していた。喫煙量は90箱/年程度であったが、9ヵ月前より喫煙を止めたところ、3週間にわたる衰弱、断続的な悪心、嘔吐があり、入院となった。その後痙攣が起こり、血清中のテオフィリンの濃度は45.2 $\mu$ g/mLと上昇した。最終的に死亡となった。
- ③ CYPの酵素誘導開始は、完全な誘導が生じるまでの期間は、リファンピシンで2日、フェノバルで7日、カルバマゼピンで2週間と報告されている。タバコの成分中の多環芳香族炭化水素の肝臓への作用は3~6時間以内に起こり、24時間以内に最大効果に達すると言われている。禁煙時の向精神薬の体内動態については明確ではない。
- ④ 誘導剤を中止した場合、薬剤の体内動態はどのように変化するのでしょうか？ クロザピン服用中に5年間にわたって1.5箱/日の喫煙していた患者が禁煙後、3週間経過して大発作痙攣を発現した。
- ⑤ 35歳男性の統合失調症の患者に7年間700~725mg/日のクロザピンが投与され、ヘビースモーカーであり、禁煙したところ、2週間後に混迷・昏睡を伴う間代性強直性痙攣が突然発症した。回復したあとクロザピンを425mg/日（平均40%減）でコントロールすることができた。
- ⑥ ジプレキサを服用している患者が禁煙する場合には、どのようなスケジュールで薬剤の減量を試みたらよいのでしょうか？  
喫煙により酵素量が2倍になっており、誘導された酵素の9割が禁煙後1週間で消失（酵素量が非喫煙時の1.1倍にまで回復している）と仮定すると、ジプレキサの1週間の減量スケジュールは次のようになる。

#### ジプレキサ減量スケジュールの提案

- ⑦ 禁煙開始時20mg、1日後17.5mg、2日後15.0mg、3日後12.5mg、4日後12.5mg、5日後12.5mg、6日後12.5mg、7日後10.0mg
- ⑧ 誘導状態から非喫煙状態への再平衡過程は、薬剤やタバコの種類、喫煙量などによって異なってくる。定量的なエビデンスは揃っていない。
- ⑨ 上記の提案は、比較的早期（1週間程度）に誘導が解除する場合を想定しており、少なくとも過量投与の状態を避けることが可能であるが、十分な治療効果が得られないようであれば、早期に増量する。

## 処方 11 自閉症患者に何故 SSRI が処方されたか

前回までの処方			
Rp	オーラップ細粒 1%	2mg (ブチロフェノン系抗精神病薬)	
	分 2	朝夕食後	14 日分
今回の処方			
Rp	ルボックス錠	18mg (粉砕) (SSRI)	
	分 2	朝夕食後	14 日分
	テグレトール細粒 50%	100mg (抗癲癇薬として)	
	分 2	朝夕食後	14 日分
	レボトミン散 10%	30mg (フェノチアジン系抗精神病薬)	
	分 2	朝夕食後	14 日分

5歳男児、3歳時に自閉症と診断された。症状が改善されないので、大人用の抗うつ薬が処方された、何故か。

### \* 自閉症について

- ① 3歳以前に明らかになる発達の障害である。下記の三つの特徴を持つ。
  - ・対人関係の障害 (社会生活障害)
  - ・言語発達の障害 (コミュニケーション障害)
  - ・同じ行為を繰り返したり、特定のものに執着的にこだわる気質や行動 (創造力障害)
- ② 主な症状は、多動や注意散漫、不眠、パニック、自傷行為、自発性低下など。
- ③ 1万人に数人の頻度で発症し、男女比は4:1で男児に多い。
- ④ 脳波異常は約30%に見られ、脳波の突発的な異常と関係するてんかん発作は、15~80%にみられる。
- ⑤ 自閉症の原因は不明で、決定的な治療法は見つかっていない。
- ⑥ 現在のところ、各種の心理的治療や行動療法など、特殊な教育による介入が最も有効であるとされている。
- ⑦ 薬物はこうした治療が奉効しない場合、あるいは強度行動障害とされる激しい問題行動に対して用いられる。
- ⑧ 比較的多く使用される薬剤は、ピモジド (オーラップ)、ハロペリドール (セレネース)、レボメプロマジン (レボトミン)、リスペリドン (リスパダール) などの鎮静効果の強い抗精神病薬である。オーラップやセレネースが処方される場合は、錐体外路症状を抑えるため、抗パーキンソン病薬が併用されることもある。
- ⑨ **小児自閉症の適応は、オーラップのみであったが、2016年リスパダール、エビリファイ**が加わった。

## 処方根拠

- ① 自閉症の病態に着目した薬物投与も試みられている。自閉症の約 30～50%に血中セロトニンが高値を示していることが明らかになっている。
- ② これは、脳内セロトニン受容体の機能低下、及び血小板でセロトニン吸収を行っているセロトニントランスポータの機能亢進によるものと考えられている。
- ③ そこで、セロトニントランスポータでの再取り込みを抑制してセロトニン神経系の活動性を高める、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) が有効であろうと考えられている。
- ④ 2～7 歳の自閉症患者に SSRI のフルボキサミン (デプロメール、ルボックス) を用いた、約 60%に認知、言語、行動、感情について改善が認められたと報告がある。
- ⑤ 自閉症の小児に対するルボックスの投与量は、2～3mg/kg/日が一般的である。
- ⑥ SSRI は三環系抗うつ薬に比べて副作用が少ないが、胃腸障害の発現頻度は高い。
- ⑦ 小児には、まず 1mg/kg/日から開始して数週間で増量していく方法が取られている。
- ⑧ 他に消化管ホルモンであるセクレチン (セクレパン) の投与も試みられている。作用機序ははっきりしておらず、その効果を否定した報告もされた。
- ⑨ 本症例では、抗てんかん薬のカルバマゼピン (テグレトール) が処方されている。自閉症患者では、てんかんを合併する割合が高く、本例も発症している。もしくはその予防のために、本剤が処方されたものと考えられる。

(笹嶋 勝：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 5、pp. 51-52、2003 改変)

\*発達障害とは、以下の 3 つの障害に分類される。

- ① 広汎性発達障害：アスペルガー症候群、自閉症
- ② 注意欠陥・多動性障害 (AD/HD: : Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
- ③ 学習障害 (LD)

## <日本脳炎ワクチン接種後に男児の死亡>

- ① 2012 年 10 月、10 歳男児がワクチン接種から 5 分後に心肺停止を起こして約 2 時間後に死亡した。厚労省の小委員会は、死亡は日本脳炎ワクチン接種との関連性が極めて低いと結論付けされた。
- ② 男児は広汎性発達障害で通院しており、その治療に 2 種の抗精神病薬ピモジド (オーラップ)、アリピプラゾール (エビリファイ) と SSRI のセルトラリン (ジェイゾロフト) を併用していた。向精神病薬 3 種を服用していた。オーラップとジェイゾロフトは、併用禁忌 (オーラップの血中濃度が高くなり QT 延長が発現し易い) である。なお、エビリファイにも QT 延長が報告されている。しかし、男児の死後に測定した血中薬物濃度は、異常に高くなっていなかったと報告されている。3 剤の服用は 1 日 1 回夕方服用で、ワクチンの接種は 17 時であり、接種時の血中濃度は最も低いレベルの時間帯であった。



- ③ 我国で広汎性発達障害（小児の自閉性障害）に適応のある薬剤はピモジドとリスペリドン、エビリファイ（リスパダール 2016 年 2 月、エビリファイ 2016 年 11 月：小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の追加適応取得）となった。エビリファイ（FDA：小児自閉症認可 2009 年）は症状（易刺激性：かんしゃく）のコントロールに効果があり、ジェイゾロフトは特にこだわりが強い場合に、オーラップは過去の体験を思い出すフラッシュバックがかなり強い場合に使用される。併用禁忌であるオーラップとジェイゾロフトの併用を使わざる得ない場合がある。
- ④ 突然死の原因となる QT 延長の危険性が増す併用禁忌のオーラップとジェイゾロフトを併用し、さらに QT 延長の副作用のあるエビリファイも投薬された。「感染症分科会予防接種部会・日本脳炎に関する小委員会」は、男児の死亡は日本脳炎ワクチン接種との関連性が極めて低いと結論付けし、死因は QT 延長症候群の可能性が最も高いであろうと推測された。

#### <併用禁忌と定められた相互作用>

##### ピモジド（オーラップ） ⇄

**アゾール系抗真菌薬**（外用薬は除かれる）：イトラコナゾール（イトリゾール）、フルコナゾール（ジフルカン）、ボリコナゾール（ブイフェンド）、ミコナゾール（フロリード注）、ホスフルコナゾール（プロジフ注）。

**マクロライド系抗生物質**：クラリスロマイシン（クラリス、クラリシッド）、エリスロマイシン（エリスロシン）。

**パロキセチン（パキシル）、フルボキサミン（デプロメール、ルボックス）。セルトラリン（ジェイゾロフト）。エスミタロプラム（レクサプロ）。**

テラプレビル（テラビック）。キヌプリスタチン・ダルホプリスタチン（シナシッド注）。アプレピタント（イメンド）。ホスアプレピタントメグルミン（プロイメンド注）。

**HIV プロテアーゼ阻害剤**：メシル酸サキナビル（インビラーゼ）、サキナビル（フォートベイズ）、リトナビル（ノービア、ノービアリキッド）、合剤ロビナビル・リトナビル（カレトラ）、硫酸インジナビルエタノール付加物（クリキシバン）、メシル酸ネルフィナビル（ビラセプト）、硫酸アタザビル（レイアタッツ）、ホスアンプレナビルカルシウム（レクシヴァ）。

**QT 延長を起こすことが知られている薬剤（全て） 144 品目（2013 年 2 月）**

#### 相互作用の機序

- ① ピモジド単独でも QT を延長させ、心室性不整脈（Torsades de pointes）を引き起こすことがある。主に CYP3A4 を阻害する薬剤（相互作用のメッカ・デパート）がピモジドの血中濃度を上昇させることがある。生死にかかわる心室性頻脈不整脈の危険性がある。また、CYP2D6、CYP1A2 の関与も報告されている。イトラコナゾールは強力な CYP3A4 の阻害剤である。クラリスロマイシンとの併用では、死亡例が報告されている。

② アゼルニジピンとイトラコナゾールとの併用により、アゼルニジピンの AUC が 2.8 倍に上昇することが報告されている。これは同様に CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用により、アゼルニジピンのクリアランスが低下して血中濃度が上昇する。HIV プロテアーゼ阻害剤との併用も CYP3A4 阻害作用によって、アゼルニジピンのクリアランスが低下する。なお、マクロライド系抗生剤は併用注意となっている。

処方 12 統合失調症が EPA で改善（意欲低下に）（適応外適応）

<b>Rp</b>	リスパダール錠 1mg	2T	(第二世代)
	1日2回	朝・寝る前	14日分
	<b>エパデール S600</b>	1800mg	(EPA 製剤)
	1日3回	毎食直後	14日分
	ロドピン錠 50mg	1T	(第一世代)
	1日1回	寝る前	14日分

(藤崎慎一 医師・平川病院)

- ① 30歳男性 学校教師、幻聴や妄想が表われ自室にひきこもるになり、統合失調症と診断された。休職期間が過ぎても回復しなかったため、解雇された。
- ② 第二世代抗精神病薬の投与で陽性症状は治まったが、自閉や意欲低下が改善しなかった。
- ③ EPA を追加投与したところ、徐々に感情が表に出るようになり、生活意欲も向上してきた。最近、塾の臨時講師として採用され、社会復帰の道を歩み始めた。
- ④ 第二世代抗精神病薬の登場により、幻覚や妄想などの陽性症状を比較的コントロールできるようになったが、症状をすべて取り去ることができなく、**意欲低下などの陰性症状の改善に苦慮する例も少なくない**と報告されている。
- ⑤ このような患者にイコサペント酸エチル（エパデール）を使用する。ω3系多価不飽和脂肪酸である EPA は、ドコサヘキサエン酸（DHA）とともに細胞のリン脂質細胞膜形成に不可欠な成分である。最近、**脳のリン脂質の異常が統合失調症の原因**の一つであるとの仮説がある。
- ⑥ **不飽和脂肪酸の摂取量が少ない患者ほど陽性症状が重症**で、治療抵抗性の患者に EPA を投与すると、プラセボに比べて症状スコアが改善する報告がある（適応外適応）。

## 引用文献

- 病気と薬の説明ガイド、薬局 2004年1月増刊号  
統合失調症（精神分裂病）、pp. 127～134  
統合失調症（精神分裂病）治療薬と患者への説明、p.135-149
- 澤田康文：処方せん鑑査・疑義照会 実践トレーニング、レシビ別冊、  
2004年4月 臨時増刊号
- <http://homepage3.nifty.com/mickeym/simin/73tougou.html>
- 吉尾 隆：統合失調症の患者ステージに応じた薬学的ケア、月刊薬事、47(8)、  
pp. 35-42、2005
- 病気と薬 パーフェクト Book、薬局、増刊号、vol. 59、No. 4、  
pp. 861-864、2008
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 5、pp. 51-52、2003
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 8、pp. 65-66、2006
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 9、pp.137-138、2007
- 藤崎慎一：医師が語る処方せんの裏側・統合失調症が EPA の投与で改善、  
NIKKEI Drug Information 5月、pp.16、2009
- あなたの抗精神病薬の飲んでいる量は多くないですか？ 計算してみませんか？  
Htt://fight.but.jp/cp-keisan.htm
- 笹嶋 勝：第二世代抗精神病薬の薬理と使い分け、  
日経メディカルオンライン 2011.8.10  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/tessoku/201108/521096.html>
- 笹嶋 勝：第二世代抗精神病薬の副作用と注意点、  
日経メディカルオンライン 2011.8.20  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/tessoku/201108/521208.html>
- 統合失調症、薬局、vol.59, No.4, pp.861, 2008
- 日経メディカルオンライン NM online 2013.3.8  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201303/529359.html>
- MTPPro 医師のための専門サイト 2013.7.23  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1307/1307056.html>
- 統合失調症の処方方をシンプルに、  
日経メディカル 2014.2.14  
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201402/535100.html>
- 向精神薬の多剤処方厳しく規制へ、  
日経メディカル 2014.2.18  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/int/201402/535103.html>

- 向精神薬多剤投与に関する届出及び状況報告について  
北海道厚生局 2014年8月12日  
[http://kouseikyoku.mhlw.go.jp/hokkaido/iryo\\_shido/26kaitei-kouseishinyaku.html](http://kouseikyoku.mhlw.go.jp/hokkaido/iryo_shido/26kaitei-kouseishinyaku.html)
- 最新、抗精神病薬の体重増加リスクランキング  
CareNet 2014.12.10  
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/39124>
- 日本神経精神薬理学会、統合失調症薬物治療ガイドライン  
Japanese Society of Neuropsychopharmacology  
“Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia”  
2015年9月24日 Ver7.1  
[http://www.asas.or.jp/jsnp/img/csinfo/togoshiccho\\_00.pdf](http://www.asas.or.jp/jsnp/img/csinfo/togoshiccho_00.pdf)
- 統合失調症にわが国初のエビデンスに基づくガイドライン  
Medical Tribune 2015年9月29日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2015/0929037456/>
- シクレスト舌下錠（アセナピン）の効果と特徴  
医者と学ぶ心のサプリ 2016年3月20日  
<http://mentalsupli.com/medication/major-tranquilizer/asenapine/asp-effect/>
- 平成28年改定 診療報酬改定説明会（厚生労働省保健局医療課）  
平成28年度調剤報酬改定及び薬剤関連の診療報酬改定の概要、pp.29  
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000116338.pdf>
- 堀口 淳、三木啓之（島根大学精神医学講座）：症例に学ぶ 医師が処方を決めるまで、  
NIKKEI Drug Information、22-25、2017.09
- 抗不安薬・睡眠薬、「12カ月以上」で減点  
医療維新 m3.com 2018年2月8日  
<https://www.m3.com/news/iryoishin/585050>
- 統合失調症薬物治療ガイド：患者さん・ご家族・支援者のために  
日本神経精神薬理学会 2018年2月27日 公開  
[http://www.asas.or.jp/jsnp/img/csinfo/szgl\\_guide.pdf](http://www.asas.or.jp/jsnp/img/csinfo/szgl_guide.pdf)
- 日本におけるクロザピン使用の安全性分析  
ケアネット 2018年8月17日  
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/46524>

- 統合失調症患者への栄養指導介入で体重減少  
Medical Tribune 2018年11月14日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/1114516963/>
- オランザピン（ジプレキサ）の適応外使用が可能に  
DI Online 2017年6月13日  
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/trend/201706/551675.html>
- 小児ADHD治療の新薬、条件付き承認  
Medical Tribune 2019年3月27日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2019/0327519637/>