

が積極的に行われ、治療戦略の点では日本と比較して進んでいるといえるが、個々の症例においては薬物選択に明確な基準がなく、非定型抗精神病薬への切り替えが進んだ現在でも、臨床効果予測、副作用発現の予測も十分に行われているとはいえない。本項では今後の薬物療法の問題について言及する。

### (1) clozapine と perospirone

clozapine は世界初の非定型抗精神病薬であり、難治性の統合失調症に対して有効であるといわれている。アメリカをはじめとした欧米では1990年代に難治例に対してclozapineを用いるようになった。しかし、重篤な副作用として顆粒球減少をきたす可能性があることが報告されたことから、わが国ではいったん臨床試験中止となった。しかし、前述のKaneらのclozapine再評価<sup>15)</sup>を契機として、わが国でも再び臨床試験が行われており、早い時期の導入が待たれるところである。

一方、2001年に発売されたperospironeは、わが国で開発された非定型抗精神病薬である。現時点ではわが国で発売されているのみであるが、その売り上げは、現時点では他の非定型抗精神病薬と同様の伸びを示している。しかし、国内で開発された薬剤であるため、臨床データが限られており、perospironeの特性に関して十分検討したうえで薬物療法を行うことが困難であるといえる。これまでの治験結果などからperospironeは他の非定型抗精神病薬と同等の臨床効果をもつといわれており<sup>29)</sup>、今後の臨床研究の積み重ねによって、その特性がより明らかとなることが期待される。

### (2) リハビリテーション

精神科におけるリハビリテーションと非定型抗精神病薬は密接な関係があると考えられる。

非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比較して認知機能や陰性症状の改善効果に優れ、副作用が少ないという特性をもつことから、リハビリテーションへの参加を可能にすると考えられている<sup>10,34)</sup>。アメリカではすでに非定型抗精神病薬が治療の中心であり、入院中心の精神科治療から早期の退院、社会復帰を目指すことが治療の目標とされている。一方、わが国では依然として非定型抗精神病薬への切り替えが遅れており、リハビリテーションに対する積極的な取り組みが行われていない。また、リハビリテーションを行う環境の整備が遅れていることも問題である。こうした面における取り組みの遅れが患者のQOLを考えるうえで最も問題となると思われ、早急な改善が必要不可欠であると考えられる。

### (3) 薬物反応性における個体差と効果・副作用予測

非定型抗精神病薬は、体重増加、高トリグリセリド(TG)血症、耐糖能異常などの副作用の頻度が高い<sup>13)</sup>が、このことには前述のPET研究で明らかになった受容体プロファイルの違いが関連しているといわれており<sup>5)</sup>、非定型抗精神病薬によって体重増加の程度が異なるとの報告<sup>47,52)</sup>や、定型抗精神病薬で治療された群と比較して、olanzapine治療群では有意に中性脂肪の上昇を認めたとの報告がある<sup>38,44)</sup>。しかし、受容体プロファイルの違いと実際の副作用発現との関係についてはいまだに不明な部分があり<sup>5)</sup>、今後の研究によって解明すべき点が多い。また、薬物代謝における個体差も効果・副作用予測において有用であると考えられており<sup>11,46)</sup>、肝酵素チトクロムP450と非定型抗精神病薬の血中濃度の関連が注目されている<sup>40,41)</sup>。

## 2. 抗うつ薬

### 1) わが国における低用量・多剤併用療法の現状

難治性うつ病、すなわちうつ病における遷延化とは本来、「治療抵抗性」、すなわち「異なった薬理特性をもつ抗うつ薬を最低2種類、十分用量用いても反応しなかった症例」<sup>61)</sup>に該当するものであるが、ここでは十分な薬物療法が行われていない結果、うつ病相が長期に至っている症例について検討する。

田所らは、1993年1月から1995年12月までの3年間に発症した大うつ病性障害患者51人の抗うつ薬投与量について報告している<sup>49)</sup>。これによると入院4週間後の抗うつ薬投与量の平均は、非長期入院群(152日以内)患者で $145.4 \pm 41.5$  mg/日、長期入院群(153日以上)では $73.5 \pm 35.9$  mg/日と長期群で有意に低用量( $p < 0.001$ )であった。さらに長期群における抗うつ薬の内訳は三環系抗うつ薬が79.0%と最も使用頻度が高く、副作用の出現率も36.0%と非長期群15.4%と比較して明らかに高頻度であった。一般に三環系抗うつ薬の成人常用量はおおよそ100~300 mg/日とされており<sup>32)</sup>、田所らの報告における長期群の投与量では十分とはいえないことがわかる。このことをふまえると、外来通院患者の場合はさらに十分な抗うつ薬療法を行うことが困難であることは容易に推測される。

一方、野村によると<sup>33)</sup>、日常診療の場においては安易な抗うつ薬同士の多剤併用が行われていることが多いという。その結果、十分な用量の抗うつ薬で治療を受けておらず、前述の「難治性」の定義には当てはまらないにもかかわらず、難治性うつ病と診断されている患者も少なからず存在しているとも述べている。

### 2) わが国で低用量・多剤併用療法が行われる原因

うつ病においても十分量の抗うつ薬が用いられなければ、臨床効果を期待することは難しい。しかし、わが国では不十分な用量の抗うつ薬同士の併用療法が依然として行われている。

低用量の抗うつ薬治療が行われている原因としては、SSRI、SNRIなどの新規抗うつ薬の導入が欧米と比較して遅れていることが最大の原因であると考えられる。そのため三環系抗うつ薬など副作用の強い薬剤が用いられることとなり、副作用発現、用量増加の断念という悪循環に陥っているものと思われる。

また、大森<sup>37)</sup>は抗うつ薬の多剤併用の背景について、治療学におけるエビデンスと理論の過去における欠如、経験蓄積重視の卒後研修、医療保険・医療経済的側面、漢方医学にさかのぼる多剤併用をよしとする風潮と、単剤では順調に改善しない患者が少なからず存在するという厳然たる事実、の五つを挙げている。単剤で寛解状態に至らないうつ病患者に対して数種類の抗うつ薬を用いることは、実際の臨床現場においてやむをえない場合があるが、他の項目は多剤併用療法を正当化する理由として根拠に乏しく、認識不足であるといっても過言ではない。

### 3) 今後の抗うつ薬薬物療法における問題

SSRI、SNRIなどの新規抗うつ薬は安全性の面で従来の抗うつ薬よりも優れているといわれる<sup>25)</sup>が、これらの抗うつ薬の特性について十分な理解が得られているとはいえない。本項ではその点を中心に検討する。

#### (1) 新規抗うつ薬の問題点

わが国においてもすでに fluvoxamine, paroxetine, milnacipran が市販されているものの、

fluoxetine, sertraline, venlafaxineなどは現時点ではいまだ臨床試験段階であるため、欧米と比較して選択肢が限られている。同じSSRI同士、SNRI同士であっても薬剤の特性には違いがあり、たとえばfluoxetineはfluvoxamineやparoxetineに比べ非常に半減期が長く、抗コリン系副作用がほとんどみられないなどの特徴をもち、sertralineはセロトニン再取り込み阻害の選択性がSSRIのなかで最も高いといわれている。したがって、これらの新規抗うつ薬が導入されることでSSRI, SNRIのあいだでも選択の幅が広がることになる。

## (2) 薬物反応性における個体差と効果・副作用予測

抗精神病薬の場合と同じく、抗うつ薬においても個々の症例ごとに薬物反応性の差があることや、副作用をきたす用量に違いがみられることが示唆される<sup>42)</sup>が、わが国のみならず欧米でも十分な検討が行われているとはいえない。新規抗うつ薬でも同様のことがいえる。抗うつ薬の適切な用量設定の指標として、薬物反応性における個体差を明らかにすることは有用であり、今後の研究成果が期待される。

## 3. その他の薬剤

抗精神病薬、抗うつ薬以外に精神科領域で用いられる他の薬剤は、抗コリン薬を除いて、単独で病状の遷延化・慢性化をきたすことは考えにくい。むしろ抗精神病薬や抗うつ薬との併用療法が行われた際に、これらの薬剤との相互作用をきたし、血中濃度を上昇させるなど副作用発現の危険を増大させるものと考えられる。

### 1) 抗コリン薬

抗コリン薬は抗精神病薬の錐体外路系副作用

の治療に対して広く用いられており、時には三環系抗うつ薬の副作用に対しても使用されることがある。抗コリン薬の抗精神病薬との相互作用は明らかではないが、それ自体の副作用として便秘、口渇など自律神経症状、記憶力障害などの認知障害をきたすことが報告されている<sup>23,45)</sup>。患者個々のQOL, 社会復帰を考慮した場合、特に薬剤誘発性の認知障害は大きな問題となることが予想される。定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬へ、あるいは三環系抗うつ薬からSSRI, SNRIへの変更、多剤併用から単剤療法への切り替えが行われることで、抗コリン薬の使用頻度が減少することが望まれる。

### 2) 抗不安薬

ベンゾジアゼピン系の抗不安薬は、急性期の統合失調症患者や不安焦燥感の強いうつ病患者において頻繁に併用されている薬剤であるが、抗精神病薬や抗うつ薬はベンゾジアゼピン系薬剤と相互作用をもつといわれており<sup>6,46)</sup>、抗不安薬と併用することで抗精神病薬、抗うつ薬は血中濃度の上昇を認めることがある。したがって、抗精神病薬、抗うつ薬による副作用発現の危険が高まることから、極力併用しないことが原則であり、やむをえず用いる場合でも継続的な併用は控えるべきである。

### 3) 気分安定薬

気分安定薬のうち、phenobarbitalやphenytoinはhaloperidolの血中濃度を低下させるといわれており<sup>27)</sup>、carbamazepineもまたhaloperidol, bromperidolの血中濃度を低下させるとの報告がある<sup>20,39)</sup>。このことから、抗精神病薬と気分安定薬との併用療法を行っている場合、常用量では十分な抗精神病効果が得られない可能性がある。したがって、気分安定薬による影響をあらかじめ考慮したうえで用量を決定する

必要がある。

## まとめ

●わが国における統合失調症の薬物療法は、さまざまな理由から欧米に比して高用量・多剤併用である。定型抗精神病薬による高用量・多剤併用療法は、過鎮静や、Parkinson 症状、遅発性ジスキネジアなどの錐体外路症状、二次性の陰性症状などをきたす可能性が高く、これらの副作用のために QOL が著しく障害され、社会復帰を目的としたリハビリテーションが行われない状態で長期入院となっている患者が数多く存在している。定型抗精神病薬から副作用発現の危険が少ない非定型抗精神病薬への切り替えが行われることで、統合失調症患者の長期入院・慢性化の改善につながることを期待したい。

●抗うつ薬においても抗精神病薬と同様に、新規抗うつ薬への切り替えの遅れという問題が存

在している。しかし抗精神病薬の場合とは対照的に、副作用が極力出現しないような低用量で用いられることが多い。そのため抗うつ効果が十分期待できない用量での治療が継続されていることもしばしばである。副作用発現の少ない SSRI, SNRI などの抗うつ薬が第一選択の薬剤として推奨されるべきであろう。

●抗不安薬、気分安定薬の併用は、抗精神病薬や抗うつ薬の血中濃度を上昇させることがあり、抗コリン薬はそれ自体が認知障害をきたす恐れがあることから、これらの薬剤の併用には必要最小限度とすることが望ましい。

●いずれの薬剤も不十分な用量では期待した効果が得られず、過量投与により神経学的異常、臓器障害などさまざまな副作用を生じる恐れがある。したがって、常に適切な薬剤を、適切な用量で用いることが重要であるといえる。

(澤村一司, 染矢俊幸)

## 文献

- 1) Anderson WH, Kuehnle JC: Correspondence-dosage of antipsychotics drugs. *N Engl J Med* 295: 670 (1976)
- 2) 青葉安里, 山口 登, 太田共夫ほか: 定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬への国際的展開. *臨床精神薬理* 4: 899-911 (2001)
- 3) Baldessarini RJ, Gelenberg AJ, Lipinski JF: Correspondence-grams of antipsychotics? *N Engl J Med* 294: 113-114 (1976)
- 4) Bjorndal N, Bjerre M, Gerlach J, et al: High dosage haloperidol therapy in chronic schizophrenic patients: A double-blind study of clinical response, side effects, serum haloperidol, and serum prolactin. *Psychopharmacology (Berl)* 67: 17-23 (1980)
- 5) Daniel E, Casey MD, Stevin H, et al: The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 62 (suppl 7): 4-10 (2001)
- 6) Douyon R, Angrist B, Peselow E, et al: Neuroleptic augmentation with alprazolam: Clinical effects and pharmacokinetic correlates. *Am J Psychiatry* 146: 231-234 (1989)
- 7) Freeman H: The therapeutic value of combinations of psychotropic drugs: A review. *Psychopharmacol Bull* 4: 1-27 (1967)
- 8) Geddes JR, Freemantle N, Mason J, et al: SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD001851 (2000)
- 9) Glowinski J, Axelrod J: Inhibition of uptake of tritiated noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds. *Nature* 204: 1318-1319 (1964)
- 10) Hamilton SH, Edgell ET, Revicki DA, et al: Functional outcomes in schizophrenia: A comparison

- of olanzapine and haloperidol in a European sample. *Int Clin Psychopharmacol* 15 : 245-255 (2000)
- 11) 原田俊樹: 抗精神病薬の副作用—錐体外路症状. *精神科治療学* (増刊), 分裂病の治療ガイドライン, pp175-180, 星和書店, 東京 (2000)
  - 12) 稲垣 中: 精神分裂病治療における抗精神病薬の多剤併用に関する日本と諸外国との比較. *臨床精神薬理* 4 : 1381-1388 (2001)
  - 13) Jonathan MM: Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychiatry* 21 : 369-374 (2001)
  - 14) 神定 守, 和木祐一, 中島誠一郎ほか: 精神薬理学的観点からみた高齢分裂病者の特徴. *精薬療基金研年報* 18 : 283-293 (1987)
  - 15) Kane JM, Honigfeld G, Meltzer H, et al: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 789-796 (1988)
  - 16) Kane JM: Dose selection and comparator drugs in schizophrenia research. *J Clin Psychiatry* 62 (suppl 9) : 29-32 (2001)
  - 17) Kapur S, Remington G, Zipursky RB, et al: The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: A PET study. *Life Sci* 57 : PL103-107 (1995)
  - 18) 加藤 純, 石垣一彦: 長期在院精神分裂病者の薬歴調査. *臨床精神薬理* 4 : 1405-1411 (2001)
  - 19) 風祭 元: 精神分裂病治療における薬物併用の問題点. *臨床精神薬理* 1 : 31-38 (1998)
  - 20) Kidron R, Averbuch I, Klein E, et al: Carbamazepine-induced reduction of blood levels of haloperidol in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 20 : 219-222 (1985)
  - 21) Kienke AS, Rosenbaum JF: Efficacy of venlafaxine in the treatment of severe depression. *Depress Anxiety* 12 (Suppl 1) : 50-54 (2000)
  - 22) Kline NS: Clinical experience with iproniazide (Marsilid). *J Clin Exp Psychopath* 19 (suppl 1) : 72-78 (1958)
  - 23) Konig P, Chwatal K, Havelec L, et al: Amantadine versus biperiden: A double-blind study of treatment efficacy in neuroleptic extrapyramidal movement disorders. *Neuropsychobiology* 33 : 80-84 (1996)
  - 24) Kuhn R: The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 115 : 459-464 (1958)
  - 25) Lader MH: Tolerability and safety: Essentials in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 57 (suppl 2) : 39-44 (1996)
  - 26) Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, et al: Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 35 : 51-68 (1999)
  - 27) Linnoila M, Viukari M, Vaisanen K, et al: Effect of anticonvulsants on plasma haloperidol and thioridazine levels. *Am J Psychiatry* 137 : 819-821 (1980)
  - 28) 諸川由美代: 非定型抗精神病薬治療の世界的動向. *臨床精神薬理* 4 : 1615-1624 (2001)
  - 29) 村崎光邦: Perospirone の基礎と臨床. *臨床精神薬理* 4 : 849-868 (2001)
  - 30) Naber D: Long-term phase of schizophrenia: Impact of atypical agents. *Int Clin Psychopharmacol* 15 (suppl 4) : S11-S14 (2000)
  - 31) 日本精神神経学会 (監訳): 米国精神医学会治療ガイドライン—精神分裂病 (1999)
  - 32) 日本精神神経学会 (監訳): 米国精神医学会治療ガイドライン—大うつ病性障害 (2000)
  - 33) 野村総一郎: わが国の精神科薬物療法の特徴と問題点. 抗うつ薬の多剤併用. *臨床精神薬理* 5 : 863-867 (2002)
  - 34) Noordsy DL, O'Keefe C: Effectiveness of combining atypical antipsychotics and psychosocial re-

- habilitation in a community mental health center setting. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 19) : 47-51 (1999)
- 35) 岡崎祐士, 太田敏男, 中安信夫: 抗精神病薬の大量療法の検討. *神経精神薬理* 6 : 411-425 (1983)
- 36) 大久保義朗, 須原哲也: 受容体占有と抗精神病作用 PET/SPECT を用いた抗精神病薬の薬効評価. *精神経誌* 103 : 329-340 (2001)
- 37) 大森哲郎: 向精神薬の併用: 有効な場合と有害な場合. *臨床精神医学* 30 : 1071-1076 (2001)
- 38) Osser DO, Najarian DM, Dufresne RL: Olanzapine increases weight and serum triglycerides. *J Clin Psychiatry* 60 : 767-770 (1999)
- 39) Otani K, Ishida M, Yasui N, et al: Interaction between carbamazepine and bromperidol. *Eur J Clin Pharmacol* 52 : 219-222 (1999)
- 40) Perry PJ, Lund BC, Sanger T, et al: Olanzapine plasma concentrations and clinical response. Acute phase results of the North American Olanzapine Trial. *J Clin Psychopharmacol* 21 : 14-20 (2001)
- 41) Rao ML, Hiemke C, Grasmader K, et al: TDM Arbeitsgruppe Der AGNP. Olanzapine: Pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Fortschr Neurol Psychiatr* 69 : 510-517 (2001)
- 42) 澤村一司, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸: そこが知りたい薬物療法 Q&A—SSRI の効果には用量依存性がなく, 副作用には用量依存性があるという. どういう意味か? *臨床精神薬理* 5 : 939-940 (2002)
- 43) Schooler NR: Maintenance medication for schizophrenia. Strategies for dose reduction. *Schizophr Bull* 17 : 311-324 (1991)
- 44) Sheitman BB, Bird PM, Binz W, et al: Olanzapine-induced elevation of plasma triglycerides. *Am J Psychiatry* 156 : 1471-1472 (1999)
- 45) Silver H, Geraisy N: Effects of biperiden and amantadine on memory in medicated chronic schizophrenic patients. A double-blind cross-over study. *Br J Psychiatry* 166 : 241-243 (1995)
- 46) 染矢俊幸, 鈴木雄太郎: 抗精神病薬治療における TDM の有用性と問題点. *精神科治療学* (増刊), 分裂病の治療ガイドライン, pp169-174, 星和書店, 東京 (2000)
- 47) Sussman N: Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry* 62 (suppl 23) : 5-12 (2001)
- 48) 鈴木雄太郎, 塩入俊樹, 村竹辰之ほか: Alprazolam 及び etizolam 血中濃度に対する fluvoxamine 併用の影響: CYP2C19 変異アレル数との交互作用について. *精薬療基金研年報* 33 : 199-204 (2001)
- 49) 田所千代子, 宮岡 等, 上島国利: うつ病の遷延化要因. 長期入院患者による検討. *精神医学* 43 : 185-193 (2001)
- 50) 高岸正光, 濱屋達郎, 竹下裕行ほか: 抗精神病薬高用量使用患者の実態. 厚生省精神・神経疾患研究委託費による 10 年度研究報告集, p134 (1999)
- 51) Thase ME, Friedman ES, Howland RH: Management of treatment-resistant depression: Psychotherapeutic perspectives. *J Clin Psychiatry* 62 (suppl 18) : 18-24 (2001)
- 52) Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al: Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 60 : 358-363 (1999)
- 53) Zarifan E, Scatton B, Bianchetti G, et al: High doses of haloperidol in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39 : 212-215 (1982)

## VI. 薬物による治療アプローチ

### 1. 抗精神病薬の歴史

1952年にフランスのDelayらにより最初の抗精神病薬であるクロルプロマジンの臨床効果が確認され、日本では1954年から用いられるようになった。その後、1958年にはベルギーのJanssenによりハロペリドールが合成されるなど、種々の抗精神病薬が開発された。これら従来型（定型）抗精神病薬により陽性症状（幻覚・妄想・解体など）に対する治療効果は比較的よく得られるようになったが、陰性症状（意欲の減退・感情の平板化など）や認知機能（注意・記憶・学習・実行機能など）障害に対する治療効果は不十分であった。また、錐体外路症状（パーキンソニズムなど、後述）をはじめとする副作用が起りやすいためコンプライアンス（服薬遵守）が悪くなる結果、再発をくり返してしまうという問題点もあった。陰性症状や認知機能障害、副作用は患者の生活の質（QOL; quality of life）と強く関連するため、従来型抗精神病薬よりも治療効果が大きく、副作用が少ない新規（非定型）抗精神病薬の開発が望まれていた。1962年にclozapineが合成され、錐体外路症状が少なく、陽性症状に加え陰性症状に対する治療効果も有することが明らかとなった。1972年に欧州で認可されたが、無顆粒球症による死亡例が報告されたため、clozapineの使用は衰退した。しかし、1988年にKaneらが治療抵抗性の統合失調症に対する有効性を実証したことから、再びclozapineが注目されるようになり、1990年には米国でも認可された。今のところ日本では認可されていないが、臨床治験が進められている。clozapine以後も1984年にJanssenにより合成されたリスペリドンをはじめとして数種の新規抗精神病薬が開発され、現在は従来型抗精神病薬に代わり新規抗精神病薬が主として用いられている。

## 2. 抗精神病薬の種類

日本で使用可能な抗精神病薬は28種類ある(表11)。等価量とはクロルプロマジン100mgと同じ臨床効果を得るために必要な各抗精神病薬の用量のことである。この値が小さいほど力価が高く、大きいほど力価が低いといい、抗精神病薬を力価の強さにより高力価と低力価に分けることがある。力価の高い抗精神病薬ほどドーパミンD<sub>2</sub>受容体の遮断作用が強いことなどから、D<sub>2</sub>受容体遮断作用によって抗精神病作用がもたらされると考えられている。

従来型抗精神病薬はその化学構造により6系統に分類される(表11①~⑥)。  
①ブチロフェノン系薬物のハロペリドールとブロムペリドールは高力価薬物の代表である。ともにD<sub>2</sub>受容体遮断作用が強く、優れた抗精神病作用を有する一方、錐体外路症状を惹起しやすい。②フェノチアジン系薬物はすべて三環系フェノチアジン核をもつが、側鎖の種類によりアルキルアミノ群、ピペラジン群、ピペリジン群に分けられる。アルキルアミノ群に属するクロルプロマジンとレボメプロマジンは低力価薬物の代表である。鎮静効果に優れているが、起立性低血圧を惹起しやすい。③ベンザミド系薬物の一つスルピリドは低用量では抗潰瘍作用、中等量では抗うつ作用、高用量では抗精神病作用と、用量により臨床効果が異なる。高プロラクチン血症を惹起しやすい。④チエピン系薬物のゾテピンは日本で開発され、clozapine類似薬物として新規抗精神病薬に位置付けられることもある。鎮静作用に優れているが、けいれん発作の発現率は2.3%と高く用量依存性がある。⑤イミノジベンジル系薬物は陰性症状に対する賦活効果を目的として日本で開発された。⑥インドール系薬物の一つレセルピンは古代インドで高血圧や精神病に用いられたというインド蛇木の有効成分として単離された。現在、抗精神病薬として使用されることはほとんどない。

新規抗精神病薬は陽性症状のみならず陰性症状に対する治療効果を有し、錐体外路症状などの副作用が少ないという特徴がある。日本で使用可能なものは4種である(表11⑦~⑩)。⑦リスペリドンはD<sub>2</sub>受容体遮断作用に加え、より強いセロトニン5-HT<sub>2</sub>受容体遮断作用を有することから、セロトニン・ドーパミン拮抗薬(SDA; serotonin dopamine antagonist)と呼ばれる。低用量では



表11 抗精神病薬の一覧

一般名	商品名	剤形	1日量 (mg)	Tmax (時間)	T1/2 (時間)	等価量 (mg)
<b>従来型抗精神病薬</b>						
<b>①ブチロフェノン系</b>						
ハロペリドール haloperidol	セレネース ハロステン	散、細、顆、 錠、液、注	0.75~6	5.1	24.1	2
スピペロン spiperone	スピロピタン	散、錠	0.45~4.5			1
チミペロン timiperone	トロペロン	細、錠、注	0.5~12	3.3	5.9	1.3
ピバンペロン pipamperone	プロピタン	散、錠	50~600			200
モペロン moperone	ルバトレン	散、錠	10~30			12.5
ブロムペリドール bromperidol	インプロメン	細、錠	3~36	4~6	20.2~31	2
ピモジド pimozide	オーラップ	細、錠	1~9	8	53	4
<b>②フェノチアジン系 アルキルアミノ群</b>						
クロルプロマジン chlorpromazine	コントミン ウィンタミン	散、細、顆、 錠、注	50~450	3.2	6~24	100
レボメプロマジン levomepromazine	ヒルナミン レボトミン	散、細、顆 錠、注	25~200	1~4	15~30	100
<b>ピペラジン群</b>						
フルフェナジン fluphenazine	フルメジン	散、錠	1~10	2	3~29	2
トリフロペラジン trifluoperazine	トリフロペラジン	散、錠	5~30			5
ペルフェナジン perphenazine	ピーゼットシー トリオミン	散、錠、注	6~48		8.4~12.3	10
プロクロルペラジン prochlorperazine	ノバミン	錠、注	15~45			15
<b>ピペリジン群</b>						
チオリダジン thioridazine	メレリル	散、錠	30~400	3.3		100
プロペリシアジン propericiazine	ニューレブチル	細、顆、錠、 液	10~60			20
<b>③ベンザミド系</b>						
ネモナプリド nemonapride	エミレース	細、錠	9~60	2.2~2.3	2.3~4.5	4.5
スルピリド sulpiride	ドグマチール アピリット	細、カ、錠、 注	300~1200	2	7	200
スルトプリド sultopride	バルネチール	細、錠	300~1800	1~1.1	3	200

表11 抗精神病薬の一覧(続き)

一般名	商品名	剤形*	1日量(mg)	Tmax(時間)	T1/2(時間)	等価量(mg)
<b>④チエピン系</b>						
ゾテピン zotepine	ロドピン	細、錠	75~450	1~4	8	66
<b>⑤イミノジベンジル系</b>						
カルピプラミン caripramine	デフェクトン	散、錠	75~225			100
クロカプラミン clozapramine	クロフェクトン	顆、錠	30~150	2.7	46	40
モサプラミン mosapramine	クレミン	顆、錠	30~300	6	15	33
<b>⑥インドール系</b>						
オキシベルチン oxypertine	ホーリット	散、錠	40~300	<4		80
レセルピン reserpine	アボブロン	散、錠、注	0.2~2	2		0.15
<b>新規抗精神病薬</b>						
<b>⑦ベンズイソキサゾール系</b>						
リスペリドン risperidone	リスバダール	細、錠、液	2~12	4~5	4	1
<b>⑧ベンズイソチアゾール系</b>						
ペロスピロン perospirone	ルーラン	錠	12~48	1.4~1.7	2.3	8
<b>⑨ジベンゾチアセピン系</b>						
クエチアピン quetiapine	セロクエル	錠	50~750	2.6	3.5	72.4
<b>⑩チエノベンゾジアセピン系</b>						
オランザピン olanzapine	ジブレキサ	錠	5~20	4.8	28.5	2.5

\*散：散剤、細：細粒剤、顆：顆粒剤、錠：錠剤、カ：カプセル剤、液：液剤、注：注射剤（文献1より改変引用）

従来型抗精神病薬よりも錐体外路症状の発現が少ないものの、高用量では差がなくなる。⑧ペロスピロンは日本で開発されたSDAであり、リスペリドンに類似した特徴を持つ。⑨クエチアピンは高用量になっても錐体外路症状の発現が増加しない、プロラクチン濃度の上昇はほとんど認められない、鎮静作用が比較的強いなどの臨床的特徴を持つ。糖尿病患者への投与は禁忌とされている。④オランザピンは clozapine に類似した薬物として開発された。体重増加作用が強い。糖尿病患者への投与は禁忌とされている。

表12 持効性抗精神病薬の一覧

一般名	商品名	1回量 (mg)	Tmax (日)	T1/2 (日)	等価量 (mg/週)
2週持効					
エナント酸フルフェナジン	アナテンゾールデポー	12.5~25	2	3.6	7.5/2
4週持効					
デカン酸フルフェナジン	フルデカシン	12.5~75		6.8~9.6	15/4
デカン酸ハロペリドール	ハロマンズ ネオペリドール	50~150	5~14	27.2	30/4

(文献1より改変引用)

この他に持効性抗精神病薬（デポ剤）として、2週持効のエナント酸フルフェナジン、4週持効のデカン酸フルフェナジンおよびデカン酸ハロペリドールが存在する（表12）。デポ剤は2あるいは4週に1度筋肉注射すればよく、フルフェナジンやハロペリドールが有効であるにもかかわらず、コンプライアンスが悪いために再発をくり返す症例の維持療法に用いられる。

### 3. 副作用

ここでは比較的発現頻度が高く、その副作用のために患者が一般身体科を受診する可能性が高いものを主に取り上げる。副作用は患者のQOLを低下させるばかりでなく、ときには生命の危険を伴うことさえある。ともすれば医師は治療効果にばかり目を奪われ、副作用の発現には注意がおろそかになりがちであるが、抗精神病薬の投与時に副作用について十分な説明を行うとともに、診察時には副作用の有無を確認するなどの対策が求められる。抗精神病薬を単剤かつ必要最少用量で投与することにより、副作用の発現を最小にすることができる。

#### A. 錐体外路症状

すべての抗精神病薬は錐体外路症状の原因薬物となりうるが、特に従来型の

高力価薬物により惹起されやすく、新規抗精神病薬では惹起されにくい。急性の錐体外路症状は、抗精神病薬投与開始後数日から数週で出現し、用量依存的で、原因薬物の減量や中止により改善する。慢性の錐体外路症状は抗精神病薬投与開始後数ヵ月から数年で出現し、明らかな用量依存性はなく、原因薬物の中止後も持続することがあり治療抵抗性である。

#### ①パーキンソニズム

振戦、筋強剛、無動が三徴候であり、流涎や脂漏などもみられる。女性や高齢者で惹起されやすい。抗パーキンソン薬の併用、原因薬物の減量や変更を行う。多くの場合、抗パーキンソン薬としてはビペリデンなど抗コリン薬が選択される。抗パーキンソン薬の長期投与は遅発性ジスキネジアや認知機能障害などを惹き起こす可能性があるため、漫然とした長期投与は避けなければならない。抗精神病薬に対しては耐性が形成されるため、初期には抗パーキンソン薬を併用したとしても数ヵ月後には中止できる場合がある。

#### ②急性ジストニア

若年男性にもっとも多くみられ、頸部後屈や斜頸、開口障害、嚥下障害、眼球上転などが特徴で、喉頭れん縮では生命の危険もある。抗コリン薬を筋注し早期に改善を図るとともに、抗コリン薬の経口投与、原因薬物の減量や変更を行う。

#### ③急性アカシジア

下肢のムズムズ感、落ち着きのなさなど自覚的な内的不穏症状、足踏みをすする、歩き回るなど他覚的な運動亢進症状からなる。不安や焦燥といった精神症状との鑑別は重要だが困難なこともある。原因薬物の減量や変更、抗コリン薬の投与を行う。プロプラノロールなど $\beta$ 遮断薬、クロナゼパムなどベンゾジアゼピン系薬物の有効性も報告されている。

#### ④遅発性ジスキネジア

舌を突き出す、口をもぐもぐさせるなど口顔面の異常運動の発現頻度が高く、四肢の舞踏病様運動や躯幹をくねらせる運動異常は頻度が低い。有効性が確立された治療法は存在しないため、抗精神病薬や抗パーキンソン薬の用量を必要最小限とする予防が重要である。原因薬物の減量や中止、新規抗精神病薬への変更、ビタミンE投与などが試みられている。

## B. 悪性症候群

有病率は0.07～1.4%、死亡率は10～20%とされ、抗精神病薬によるもっとも重篤な副作用の一つである。脱水や栄養不良が危険因子として知られており、精神運動興奮が著しい患者や緊張病症状を呈する患者などで、食事や水分の摂取ができない場合には特に注意を要する。意識障害、高熱、筋強剛、嚥下困難、振戦、尿失禁などを特徴とし、検査所見では白血球上昇および血清クレアチンキナーゼ上昇などを認める。合併症として肺炎、腎不全などがある。原因薬物を中止し、輸液や抗生物質投与などを行う。ダントロレンやブロモクリプチン（保険適用外）が用いられるが、これらの薬物療法に反応しない場合には電気けいれん療法が施行されることもある。必要であれば合併する呼吸不全に対し人工呼吸器管理、腎不全に対し人工透析を行う。抗精神病薬の再投与は、回復してから数週間の無投薬期間を経た後に、低力価薬物を低用量から使用することが望ましい。

## C. けいれん発作と脳波異常

けいれん発作は低力価薬物、特にゾテピンで発現率が高く、用量依存性がある。脳波異常としては徐波化が多く、棘波や鋭波などてんかん性異常波が認められることもある。けいれん発作や脳波異常を起こす可能性のあるその他の原因について鑑別したうえで、原因薬物の減量や変更を行う。

## D. 自律神経症状

### ①抗コリン性副作用

口渇、便秘、鼻閉、尿閉、閉塞隅角緑内障の悪化などは低力価薬物に多くみられるが、併用されることの多い抗コリン薬にも注意が求められる。口渇にはうがい、便秘には緩下薬の投与、尿閉にはジスチグミンなどコリンエステラーゼ阻害薬の投与などが行われる。症状が重い場合には原因薬物の減量や中止、抗コリン作用が弱い薬物への変更を行う。重篤な腸閉塞ではイレウス管の挿入などが必要となる。

### ②抗ノルアドレナリン性副作用

$\alpha_1$ アドレナリン受容体遮断作用により、起立性低血圧が惹起され、ふらつ

き、めまい、失神などのために転倒することもある。急に立ち上がらないよう指導すること、原因薬物の減量や変更、ジヒドロエルゴタミンなど選択的 $\alpha$ 受容体刺激薬の投与が行われる。

## E. 内分泌・代謝障害

### ①体重増加

体重増加作用はオランザピンや低力価薬物で強い。原因薬物の減量や変更、食事療法、運動療法を行う。

### ②耐糖能異常

症状は口渇、多飲、多尿などである。日本でもオランザピンやクエチアピンによる高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の症例（死亡例を含む）が報告され、糖尿病患者への両薬物の投与は禁忌となった。定期的な血糖値の測定、原因薬物の中止、食事療法や運動療法、経口糖尿病薬の投与などを行う。

### ③性機能障害

男性では勃起障害や射精障害、女性では無月経など月経異常が認められる。性欲低下や高プロラクチン血症による乳汁分泌は男女ともにみられることがある。高プロラクチン血症は特にスルピリドなどベンズアミド系薬物で惹起されやすい。原因薬物の減量や変更、ブロモクリプチンの投与などが行われる。

### ④抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH; syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone）

抗精神病薬を服用している患者に低ナトリウム血症が生じることがあり、その原因の一つに抗精神病薬によるSIADHがあげられる。SIADHとは、ADHの分泌過剰により希釈性低ナトリウム血症と尿中ナトリウム排泄が持続するものをいい、無気力、虚弱、易疲労感、頭痛、食欲不振、嘔気、筋けいれんなどの症状がみられる。さらに混乱状態、見当識障害、けいれんを示し、昏睡から死に至ることもある。原因薬物の中止、水分制限、ナトリウムの経静脈的投与などが行われる。ただし、急速な血清ナトリウム値の補正による心不全や橋中心髄鞘崩壊症に注意が必要である。

## F. 精神症状

### ①過鎮静

低力価薬物で起こりやすい。急性期治療において適度な鎮静は必要だが、傾眠など過剰な鎮静は患者のQOLを低下させる。鎮静作用には耐性が形成されるため、しばらく経過を観察することにより、眠気などは消失することが多い。眠前投与のみとするなど用法の変更、原因薬物の減量や変更を行う。

### ②認知機能障害

記憶、実行機能、注意、知覚・運動能力、言語などの障害を特徴とする。認知機能障害は統合失調症の症状の一つでもあるが、抗精神病薬がこれらを惹起することも知られている。コリンエステラーゼ阻害薬が試みられているものの、有効性が確立された治療法は存在しない。必要最小限の抗精神病薬投与、不必要な抗コリン薬の併用を避けるなど予防が重要である。

### ③抑うつ症状

抑うつ症状と陰性症状との鑑別は困難であり、さらに抑うつ症状が抗精神病薬の副作用だと判断することはきわめて困難である。しかし、統合失調症患者の約10%は自殺により死亡し、その危険因子として抑うつ症状の存在が重要なことから、抑うつ症状に対しては十分な注意を払う必要がある。原因薬物の減量や変更、抗うつ薬投与などを行う。

## G. その他の副作用

抗精神病薬はQT延長やTorsade de Pointesなどの心電図異常あるいは突然死を惹起することがあり、フェノチアジン系薬物で発現頻度が高い。原因薬物の中止、抗不整脈薬投与、一時的ペースメーキングなどを行う。

肝障害では肝酵素の上昇や胆汁うっ滞性黄疸が特徴であり、クロルプロマジンなどフェノチアジン系薬物で発現頻度が高い。原因薬物の減量や中止、必要に応じて肝庇護薬を投与する。

血液・造血器障害としてもっとも重篤で注意を要するものは無顆粒球症であり、フェノチアジン系薬物などで惹起される。咽頭痛や発熱などの症状がみられ、検査所見では好中球の著明な低下が認められる。ただちに原因薬物を中止し、血液専門医による治療が必要である。

薬疹はいかなる抗精神病薬でも惹起されうる。原因薬物の中止、抗ヒスタミン薬やステロイド投与を行う。クロルプロマジンによる光過敏性皮膚炎も知られており、日光暴露の防止や日焼け止め薬使用の指導を行う。

クロルプロマジンの長期大量投与により角膜混濁や水晶体混濁、チオリダジンの長期大量投与により網膜色素変性が起こることがある。これらは非可逆的であり、特に後者では失明の危険もあるため、抗精神病薬を長期投与されている患者では定期的な眼科的診察が望ましい。

## 4. 離脱症状

抗精神病薬を減量あるいは中止して多くは1週目に、抗コリン性離脱症状が惹き起こされることがある。悪心、嘔吐、下痢、発汗、不眠、頭痛、めまいなどの身体症状および不安、焦燥などの精神症状がみられることがある。服薬を自己中断しないよう患者に指導する、抗精神病薬や併用される抗コリン薬の急速な減量を避けるなどの対策が必要である。

## 5. 併用禁忌

身体疾患の治療薬も含めて抗精神病薬との併用が禁忌とされている薬物が存在し、精神科以外の医師にとってもその知識は必須である。ここでは医療薬日本医薬品集2004（第27版）<sup>2)</sup>の記載に基づいて解説を加えるが、治療に際しては常に最新の添付文書を確認し、緊急安全情報にも注意を払う必要がある。

### A. 多くの抗精神病薬とアドレナリン

アドレナリンは $\alpha$ および $\beta$ 受容体刺激薬であり、抗精神病薬の $\alpha$ 受容体遮断作用により、 $\beta$ 受容体刺激作用が優位となり血圧低下作用が増強される。



## B. チオリダジンと選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor)、三環系抗うつ薬、 $\beta$ 遮断薬

フルボキサミン、パロキセチン、fluoxetine (国内未承認) などの SSRI、イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミンなどの三環系抗うつ薬、プロプラノロール、ピンドロールなどの  $\beta$  遮断薬は肝代謝酵素チトクローム P450 (CYP; cytochrome P450) 2D6 の阻害作用を有しているため、CYP2D6 により代謝されるチオリダジンの血中濃度が上昇し、心室性不整脈や QT 延長などが惹起されるおそれがある。併用禁忌とされてはいないが、他の多くの抗精神病薬も CYP2D6 で代謝されるため同様に注意が必要である。反対に、抗精神病薬の CYP2D6 阻害作用により SSRI、三環系抗うつ薬、 $\beta$  遮断薬の血中濃度が上昇し、これら薬物の作用が増強されるおそれがある。

## C. ピモジドと HIV プロテアーゼ阻害薬、リトナビルなどアゾール系抗真菌薬、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン

後者の CYP3A4 阻害作用により CYP3A4 で代謝されるピモジドの血中濃度が上昇し、QT 延長や心室性不整脈などを惹起するおそれがある。

# 6. 抗精神病薬による治療アプローチの実際

## A. 急性期治療<sup>3)</sup>

統合失調症の発症から抗精神病薬による治療を開始するまでの期間が長いほど社会適応能力が下がることが明らかにされており、早期の診断ならびに早期の治療が重要である。原則的には新規抗精神病薬を第一選択として単剤かつ低用量から治療を開始する。日本では新規抗精神病薬の導入により従来型抗精神病薬の処方頻度は減少傾向にあるものの、依然としてその処方頻度は高く、新

規抗精神病薬を中心とした治療への移行が望まれる。日本でしばしば行われる抗精神病薬の多剤併用は臨床効果の増強を期待できないばかりか、薬物相互作用により予測できない副作用を惹き起こすおそれがあるため、基本的には行うべきでない。

コンプライアンスや副作用の確認をしつつ、第一選択薬を十分な用量まで漸増し、十分な期間（4～6週間）用いても治療効果が得られなければ、その抗精神病薬は無効と判断し、別の抗精神病薬に変更する。ただし、抗精神病薬の血中濃度が不十分なため臨床効果の得られない患者を非反応者と誤って判断しないために血中濃度モニタリング（TDM; therapeutic drug monitoring）が必要とされる。たとえば、ハロペリドールとブロムペリドールでは血中濃度の上昇に伴って治療効果の得られる患者数は累積していくが、十分濃度（12～13ng/ml）を超えると新たに治療効果が得られる症例の出現は期待できないという治療的飽和の存在が知られている。一方、両薬物の用量と血中濃度の間には著しい個体差が存在し、用量から血中濃度を予測することは困難なためTDMが有用とされる。

## B. 維持療法<sup>3,4)</sup>

服薬中断により再発率が上昇することや再発をくり返すごとに社会適応能力が低下することなどから、急性期治療が成功し回復した後も抗精神病薬による維持療法が必要とされる。維持療法の目標は再発を防ぎ、副作用を最小限とし、患者のQOL向上をはかることである。そのために必要な抗精神病薬の用量や投与期間に関する一定の結論は出されていないが、初めて精神病状態を経験した患者では12～24ヵ月、複数回の精神病状態を経験した患者ではより長期の投与が推奨されている。

新規抗精神病薬を服用している患者では従来型抗精神病薬を服用している患者よりも再発率が低いことが示されている。また、遅発性ジスキネジアの発現も新規抗精神病薬の方が従来型抗精神病薬よりも少ないため、維持療法においても新規抗精神病薬を第一選択とすべきである。

統合失調症の治療において薬物療法は中心的な役割を果たしているが、薬物療法に加え心理社会的治療などを包括的に用いることにより、それぞれの治療

法を単独で用いるよりも再発率を減少させることが報告されており、多面的な治療アプローチが必要とされる。

(渡部雄一郎、染矢俊幸)

## VII. 薬物の効果と副作用に影響をおよぼす因子

統合失調症の治療において、幻覚・妄想などの陽性症状を改善する効果をもち、薬物療法の中心的役割を果たしているのは抗精神病薬である。抗精神病薬には、1960年代から用いられてきた定型（従来型）抗精神病薬と、錐体外路症状（パーキンソン症状）などの副作用発現の危険性が少ないという特徴をもつ非定型（新規）抗精神病薬があるが、現在、欧米、日本ともに主として非定型抗精神病薬が統合失調症治療の第一選択薬として用いられている。わが国では、1996年のリスペリドン（リスパダール<sup>®</sup>）を皮切りに、2000年以降、オランザピン（ジプレキサ<sup>®</sup>）、クエチアピン（セロクエル<sup>®</sup>）、ペロスピロン（ルーラン<sup>®</sup>）が次々と市販され、現在では多くの非定型抗精神病薬が選択可能となった。これらの薬剤においては、統合失調症の陽性症状だけでなく陰性症状に対しても効果が期待できる一方で、肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常などの副作用の出現頻度が高いといわれている。しかしこれらの臨床効果や副作用の発現に影響を及ぼし、これらの予測の指標となるような生物学的な指標は見い出されておらず、今後の統合失調症における薬物療法において重要な課題であると考えられる。

一方、定型抗精神病薬であるハロペリドールやブロムペリドールについては、臨床効果・副作用に影響を及ぼす因子として薬物血中濃度の影響が明らかにされており、実際に臨床現場で血中濃度モニタリングが用いられているが、その本来の意義は理解されておらず、臨床効果・副作用を予測するために十分利用されているとはいえないのが現状である。

本稿ではこれまでに得られた抗精神病薬の臨床効果・副作用に関する分子薬理遺伝学的研究を検討し、薬物動態や代謝に関する知見を整理すると同時に、抗精神病薬における血中濃度モニタリングの臨床的意義と問題点についても考察する。