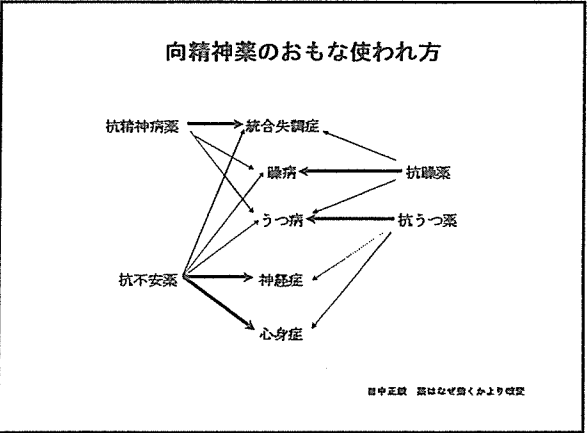
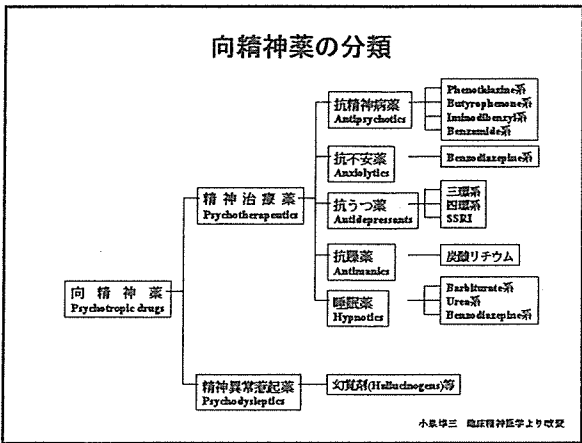


精神科で使われる薬 基礎編

看護職員用



抗精神病薬

- イライラや興奮、緊張の改善(鎮静作用)
定型抗精神病薬(コントミン・レボトミン)
- 幻覚や妄想の改善(抗幻覚・妄想作用)
定型抗精神病薬(セレネース・フルメジン)
非定型抗精神病薬(リスパダール・ルーラン・ジプレキサ・セロクエル・エビリファイ)
- 意欲の低下や引き籠もりの改善(陰性症状)
非定型抗精神病薬(リスパダール・ルーラン・ジプレキサ・セロクエル・エビリファイ)

コントミン 錠(12.5mg、25mg、50mg、100mg)、powder(10%)、injection(25mg)

レボトミン 錠(5mg、25mg、50mg)、powder(10%、50%)、injection(25mg)

- 主な効果
幻覚や妄想にも効果はあるが、主にイライラや興奮、緊張などの症状に効果があり、鎮静作用が強い
- 主な副作用
眠気、口渇(口の中が渇く)、便秘、排尿障害、鼻づまり、目の霞み

セレネース 錠(0.75mg、1mg、1.5mg、3mg)、powder(1%)、injection(5mg)、depot(ハロマンS100mg、50mg)

フルメジン 錠(0.5mg、1mg)、powder(0.2%)、depot(フルデカシン25mg)

- 主な効果
幻覚や妄想の改善、大量では鎮静作用
- 主な副作用
錐体外路症状(歩行障害、動作緩慢、手足の震え、筋肉の強ばり、筋肉の突っ張り、口の周りや舌のモゴモゴとした動きなど)

リスパダール錠(1mg、2mg)、powder(1%)
内用液1mg/1ml(0.5ml、1ml、2ml)

- 主な効果
幻覚や妄想の改善、認知機能の改善、陰性症状の改善
- 主な副作用
錐体外路症状は少ないが起きる、薬の飲み始めにめまい、ふらつき、プロラクチン上昇

ルーラン錠(4mg、8mg)

- 主な効果
幻覚や妄想の改善、認知機能の改善、陰性症状の改善
- 主な副作用
錐体外路症状は少ないが起きる、プロラクチン上昇は少ない

ジプレキサ錠(2.5mg、5mg、10mg)、powder(1%)、
口腔内崩壊錠:ザイデイス錠(5mg、10mg)

- 主な効果
抗幻覚・妄想作用、認知機能の改善、陰性症状の改善、鎮静作用
- 主な副作用
眠気、ふらつき、体重増加、血糖値の上昇、糖尿病の悪化、錐体外路症状は少ない

セロクエル錠(25mg、100mg)、powder(50%)

- 主な効果
抗幻覚・妄想作用、認知機能の改善、陰性症状の改善、鎮静作用
- 主な副作用
眠気、ふらつき、体重増加、血糖値の上昇、糖尿病の悪化、錐体外路症状は少ない

エビリファイ錠(3mg、6mg)、powder(1%)

- 主な効果
抗幻覚・妄想作用、認知機能の改善、陰性症状の改善
- 主な副作用
頭痛、悪心・嘔吐、不安・不眠、体重増加、血糖値の上昇、糖尿病の悪化、錐体外路症状等は殆どみられない

抗不安薬

- ベンゾジアゼピン系の薬
- アザピロン系の薬
- その他

ベンゾジアゼピン系抗不安薬

※ 適応症

- ・神経症での不安・緊張・焦燥・抑うつ
- ・心身症での身体症状、不安・緊張・抑うつ
- ・うつ病での不安・緊張

※ 副作用

- ・呼吸抑制
- ・健忘(前向き)
- ・依存

※ 過量投与時の処置

- ・フルマゼニルの静注
- ・胃洗浄

ベンゾジアゼピン系抗不安薬

抗不安作用の強弱	薬剤名	作用時間
弱 ↑ ↓ 強	トフィンハム(グランダキシ)	短
	クロチアゼパム(リーゼ)	短
	オキサゼパム(ハイロン)	短
	オキサゾラム(セリナル)	長
	メダゼパム(レスミッド)	長
	クロルジアゼポキサイド(エトール、パランス)	長
	フルタゾラム(ロミナル)	短
	アルプラゾラム(エンスタン、ソラナックス)	短
	ジアゼパム(セルシン、ホリゾン)	長
	フルジアゼパム(エリスパシ)	長
	プラゼパム(セダプラン)	長
	クロラゼパム(メド)	長
	メキサゾラム(メックス)	長
	エチルクロラゼパム(メラックス)	長
	エチゾラム(デパス)	短
ロラゼパム(ワイパックス)	中	
プロマゼパム(ルキナタ)	中	
フルトラゼパム(ルスタス)	長	
クロキサゾラム(セパノン)	長	

アザピロン誘導体 セディーール(錠5mg、10mg)

※ 適応症

心身症(自律神経失調症、本態性高血圧、消化性潰瘍)における身体症候、ならびに抑うつ、不安、焦燥、睡眠障害

※ 副作用

眠気、頭痛・頭重、めまい、ふらつき

睡眠薬

- ・ベンゾジアゼピン系の薬
- ・非ベンゾジアゼピン系の薬
- ・バルビツール酸系の薬
- ・非バルビツール酸系の薬
- ・抗ヒスタミン薬

ベンゾジアゼピン系および類似睡眠薬の活性代謝物を含めた消失半減期

分類(時間)	一般名(時間)	商品名	未変化体の半減期	活性代謝物の半減期
超短時間型	ゾピクロン	アモバン*	3~4	-
	トリアゾラム	ハルシオン	2~3	4
	ゾルピデム	マイスリー*	2~3	-
短時間型	フロチゾラム	レンドルミン	7	-
	エチゾラム	デパス	6	18
	ロルメタゼパム	エバミール	10	-
	リルマザホン	リスミー	-	10
中間型	ニトラゼパム	ベンザリン、ネルボン	21~25	-
	ニメタゼパム	エリミン	21	-
	エスタゾラム	ユーロジン	24	-
	フルニトラゼパム	サイレース、ロヒプノール	15	31
長時間型	フルラゼパム	インスミン、ベノジール	5~9	47~100
	ハロキサゾラム	ソメリン	-	42~123
	クアゼパム	ドラール	25~41	40~114

睡眠薬の使い方

- ↓ 超短時間作用型、短時間作用型は入眠障害に用いる
- ↓ 中間作用型は入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒に用いる
- ↓ 長時間作用型は中途覚醒、早朝覚醒に用いる
- ↓ 依存、健忘、反跳性不眠に注意して用いる
- ↓ 定期的に減量・中止を検討する

国内で使用できる主な抗うつ薬

種類	一般名	商品名
三環系	イミプラミン	トフラニール
	アミトリプチリン	トリプタノール
	クロミプラミン	アナフラニール
	アモキサピン	アモキササン
	ノルトリプチリン	ノリレン
四環系	マプロチリン	ルジオミール
	ミアンセリン	テトラミド
SARI	トラゾドン	レスリン、デジレル
SSRI	フルボキサミン	ルボックス、デプロメール
	パロキセチン	パキシル
	セルトラリン	ジェイゾロフト
SNRI	ミルナシبران	トレドミン

三環系抗うつ薬

- ✦ うつ病に対する改善率は70～80%
- ✦ 副作用
めまい、たちくらみ、口渇、便秘、排尿障害、
心臓がドキドキ、吐き気など
- ✦ 不安障害、摂食障害、強迫性障害などにも効果がある

四環系抗うつ薬

- ✦ 抗うつ効果は三環系抗うつ薬に比べやや弱い
が、抗コリン性及びアドレナリン α_1 遮断作用による副作用を軽減した薬剤
- ✦ 副作用
マプロチリンは他の抗うつ薬に比べ痙攣の
惹起作用が強く、ミアンセリンは催眠作用
が強い

SARI

レスリン錠(25mg、50mg)

- ✦ 総睡眠時間を延長させ、深い睡眠を減少させない
ことで睡眠薬としての効果も期待できる
- ✦ 抗うつ効果は強くない
- ✦ 副作用
鎮静、立ちくらみ、めまい、頭痛、吐き気、稀に持
続性勃起症がおきる

SSRI

ルボックス錠(25mg、50mg)、パキシル錠(10mg、25mg)
ジェイゾロフト錠(2.5mg、5mg)

- ✦ うつ病以外にも神経症、心身症などにも用いられる
- ✦ 副作用が少なく安全性の高い抗うつ薬
- ✦ 三環系抗うつ薬に比べ、心臓に対する影響、体重
増加、鎮静などの副作用が少ない、投与初期に吐
き気などの消化器症状が出ることもある
- ✦ セロトニン症候群発症の可能性

SNRI

トレドミン錠(15mg、25mg)

- ✦ うつ病以外にも神経症、心身症などにも用いられる
- ✦ 副作用が少なく安全性の高い抗うつ薬
- ✦ 三環系抗うつ薬に比べ、心臓に対する影響、体重増
加、鎮静などの副作用が少ない
- ✦ 効果が出るまでの時間が早いと言われている

気分安定薬(抗躁薬)

mood stabilizers

- リーマス錠(100mg、200mg)
病的躁状態の鎮静、躁うつ病の再発予防
*リチウム中毒に注意が必要
- テグレトール錠(100mg、200mg)、powder(50%)
急性の躁状態、躁うつ病の予防
- バレリン・デパケン錠(100mg、200mg)、
powder(40%)
躁うつ病の治療と再発予防

抗痴呆薬と薬物療法

- 中核症状(認知機能の低下)
アルツハイマー型痴呆(認知症)治療薬
アリセプト錠(3mg、5mg)
脳内のアセチルコリンの働きを活発にする
- 周辺症状(不安、うつ状態、不眠、興奮)
非定型抗精神病薬、グラマリール、SSRI、S
NRI、レスリン、ベンゾジアゼピン系の薬等

薬剤処方・行動制限最適化 プロジェクト研修会 -抗精神病薬-

抗精神病薬開発の歴史

○ 定型抗精神病薬の進歩: 統合失調症に対する薬物療法の定着

- 1950年代: プロメタジンの中枢神経抑制作用の研究から、より強力な中枢活性作用を持つクロルプロマジンが発見される(フェリアジン系抗精神病薬の導入)
- 1960年代: ハロペリドール(ブチルフェノール系抗精神病薬)、我が国で発売
フルフェナジン(エナンチオマー) (現在発売中止)、我が国で発売(デボリンの登場)
- 1970年代: カルピラミン、我が国で発売
クロザピン(非定型抗精神病薬の原型)、海外で発売(我が国では開発中)
- 1980年代: プロムペリドール、我が国で発売

○ 非定型抗精神病薬の時代: 社会復帰を目指す薬物療法へ

- 1995年: リスペリドン(セロニンドパミン受容体拮抗剤、SDA)、我が国で発売
- 2001年: ペロスピロ、クエチアピン、オランザピン、我が国で発売
- 2006年: アリピプラゾール、我が国で発売

抗精神病薬の分類

分類	代表的薬物の一般名
第一世代(定型)抗精神病薬	
フェニチアジン系、アルキルアミン側鎖 ピペリジン側鎖 ピペラジン側鎖	クロルプロマジン、レボメプロマジン チオリダジン、プロモスピラン ペルフェナジン、フルフェナジン
ブチルフェノール系	ハロペリドール、プロムペリドール、ヒパレンペロン、 セペロン、チメピロン
フェニルピペリジン系	ピモズド
ベンザイミダゾール系	フルペリドール、スチゾラジド、ネモナプリド
チロピドール系	ゾラピド
インドール系	オキサメルチン
イミダゾピリジン系	プロキサプラミン、モリダプラミン
第二世代(非定型)抗精神病薬	
ベンズイソキサゾール系	リスペリドン
チエンベンゾジアゼピン系	オランザピン
ジベンゾチアゼピン系	クエチアピン
ベンズイソチアゾール系	ペロスピロ
キノリン系	アリピプラゾール

脳内神経伝達物質の分類

神経伝達物質は、アミン類、アミノ酸、神経ペプチドなどに大別される。

	アミン類	アミノ酸
アミン類	セロトニン(5-HT)	グルタミン酸
	ドーパミン(DA)	γ-アミノ酪氨酸(GABA)
	ノルアドレナリン(norepinephrine, NA)	グリシン
	アセチルコリン(acetylcholine, ACh)	グルタミン
	ヒスタミン	グリセリン
アミノ酸	グルタミン酸	グルタミン
	γ-アミノ酪氨酸(GABA)	グルタミン
	グリシン	グルタミン

神経伝達物質による情報の伝達

シナプスにおける神経伝達

ニューロン間での伝達(シナプスでの伝達)は、神経伝達物質による化学(的)伝達である。

ドーパミンの脳内分布とその働き

●ドーパミン(dopamine; DA)
ドーパミン神経系には重要な4つの経路がある。

ドーパミン神経系

- 黒質線条体経路
錐体外路系の運動を調整
- 中脳辺縁系経路
陽性症状
- 中脳皮質経路
陰性症状、認知機能
- 漏斗下垂体経路
プロラクチンの分泌

受容体の説明	副作用	症状
β-アドレナリン受容体	鎮静・鎮痛作用	本行作用、血行促進、発汗、起立性低血圧、無脈、アカシラズ、心不全、ミスチンキなど
ムスカリン受容体	高血圧作用	発汗、動悸、瞳孔散大、ミダゾラムなど
α1-アドレナリン受容体	自律神経作用	口乾、便秘、前房閉塞、視力調節障害など
α2-アドレナリン受容体	中枢神経作用	興奮作用、鎮痛作用
ヒスタミン受容体	抗アレルギー作用	めまい、立ちくらみ
その他	中枢神経作用	心電図変化、突然死
	中枢神経作用	熱感、頭痛、精神障害、持続性物感
	中枢神経作用	嘔吐
	内分泌作用	発汗作用
	精神作用	乳汁分泌、泌乳反射の上昇(母乳量増加抑制) 胎動に対する影響、胎児死亡、水中産、その他
	抗アレルギー作用	過敏症、発熱、頭痛、起立性低血圧、呼吸器下野など
	抗アレルギー作用	頭痛、光線過敏症、アレルギー性鼻炎、皮膚炎など
	抗アレルギー作用	薬剤性腎炎、白血球減少、血小板減少症など
	抗アレルギー作用	過敏性鼻炎、結膜炎など
	抗アレルギー作用	過敏症、めまい、立ちくらみ

重大な副作用	初期症状	対処法
遅発性ジスキネシア	口部、舌、顎などに出現する無目的で持続的な不随意運動	抗精神病薬の投与、抗パーキンソン薬は避ける。ついで中止する。抗精神病薬の投与が原因の場合は投与を中止する。GABA受容体拮抗薬(非定型)抗精神病薬を除く。GABA受容体拮抗薬(非定型)抗精神病薬(アリピプラゾール、クエtiapリン、チチカセリン、オランザピン)の投与を中止する。アリピプラゾール、チチカセリン、オランザピンなどを用いる。ピロリドが有効であるとの報告もある。
悪性症候群	発熱、発汗、腱体外路症状、自律神経症状、意識障害など	抗精神病薬の投与を中止。または抗パーキンソン薬の投与、全身管理、物理療法を速やかに行う。1. チチカセリンの投与を中止する。 2. 熱を下げ、20mg以下の投与(40mg以下の投与)を20mg以下の投与に減らす。1~1.5mg/kg/日、薬剤師の指示に従って投与し、熱が下がると減らす。 3. 熱を下げ、20mg以下の投与(40mg以下の投与)を20mg以下の投与に減らす。 4. 熱を下げ、20mg以下の投与(40mg以下の投与)を20mg以下の投与に減らす。 5. 熱を下げ、20mg以下の投与(40mg以下の投与)を20mg以下の投与に減らす。 6. 熱を下げ、20mg以下の投与(40mg以下の投与)を20mg以下の投与に減らす。 7. 熱を下げ、20mg以下の投与(40mg以下の投与)を20mg以下の投与に減らす。 8. 熱を下げ、20mg以下の投与(40mg以下の投与)を20mg以下の投与に減らす。 9. 熱を下げ、20mg以下の投与(40mg以下の投与)を20mg以下の投与に減らす。 10. 熱を下げ、20mg以下の投与(40mg以下の投与)を20mg以下の投与に減らす。

臓器障害	初期症状	対処法
心機能障害	めまい、ふらつき、動悸、胸痛など	使用薬剤の減量・中止および変更
麻痺性イレウス	食欲低下、便秘、腹部膨満感、悪心・嘔吐など	投与薬剤の中止、パンテチン、プロスタグランジン、活性炭、ビタミンB1などの投与
肝機能障害	倦怠感、暴飲労働など	投与薬剤の減量・中止および変更、肝臓機能の改善
無顆粒球症	喉の痛み、発熱、急激な発熱、悪寒など	抗生剤、抗真菌剤、G-CSF製剤の投与
高血圧(糖尿病性ケトアシドーシス)	口渇、多飲、多尿、嘔吐など	生理食塩水、インスリン、カリウムの投与
抗利尿ホルモン不適合分泌症候群	多飲、頭痛、吐気、嘔吐	水分制限、レタマイン、ステロイドホルモン、ナトリウム、カリウムの投与

併用薬剤	相互作用
β-ブロッカー	CYP2D6の阻害作用により、β-ブロッカーとの併用で副作用が増える。β-ブロッカーの投与を減らす。β-ブロッカーの投与を減らす。
抗真菌薬	ハロペリドールはCYP3A4の阻害作用を持つため、併用で副作用が増える。
抗コリン薬	ハロペリドールの作用を減らす。副作用が増える。併用で副作用が増える。
メチルドーパ	ハロペリドールの作用を増強する。
抗精神病薬	CYP2D6の阻害作用により、ハロペリドールとレチレプミンとの併用で副作用が増える。
抗てんかん薬	抗てんかん薬はCYP3A4を阻害し、ハロペリドールの副作用を増強する。併用で副作用が増える。併用で副作用が増える。
抗うつ薬	CYP2D6の阻害作用により、ハロペリドールとレチレプミンとの併用で副作用が増える。併用で副作用が増える。
ベンゾジアゼピン系薬	ベンゾジアゼピン系薬はハロペリドールの副作用を増強する。併用で副作用が増える。
炭酸リチウム	副作用や悪化の可能性がある。

参考文献: O96, 向精神薬と多剤との相互作用で悩まなければならぬものはなんですか。藤井 隆典, 精神科薬物の薬物療法100のQ&A, pp307-309, 2000, 皇和書店。

従来型(定型)抗精神病薬

薬剤名	力価 (mg換算)	D2	α1	α2	H1	M1
フルペリドン	100	+2	+3	+3	+3	+3
フルペリドン	100	+2	+3	+2	+2	+4
フルペリドン	100	+3	+3	+4	+3	+3
フルペリドン	20	+2	+4	+1	+3	+2
フルペリドン	10	+3	+3	+1	+3	+2
フルペリドン	2	+3	+1	+1	+2	+2
フルペリドン	2	+3	+1	-	+1	-
フルペリドン	2	+3	+1	-	+1	-
フルペリドン	200	+1	+2	+3	+4	+2
フルペリドン	12.5	+3	+1	-	+3	-
フルペリドン	1.2	+4	+1	-	+3	-
フルペリドン	4	+3	+1	+1	+1	+1
フルペリドン	200	+1	-	-	-	+1
フルペリドン	200	+2	-	-	-	-
フルペリドン	4.5	+4	-	-	+1	-
フルペリドン	65	+2	+2	+3	+1	+1
フルペリドン	80	+1	+2	-	+3	+3
フルペリドン	40	+2	+1	-	+2	+1
フルペリドン	35	+2	+1	-	+2	+1

第二世代(非定型)抗精神病薬

第二世代(非定型)抗精神病薬

一般名(商品名)	規格	適応症	用法・用量	禁忌
リスベリドン (リスパダール)	錠剤(1, 2, 3 mg) 錠剤(10) 液剤(0.5mg/0.5mL, 1mg/1mL, 2mg/2mL)	統合失調症	1日1mg, 1日2回から開始 維持量は1日2~5mg 1日最大12mgまで 濃剤は濃剤服用。0.5, 1, 2, 3mgの 錠剤を末, 0.5~2.0mgの注射剤に濃 剤を200μl(約150μl)に含む に溶解して服用する。溶解液はなる べく速やかに服用する。ただし, 希 釈液は注射剤(紅茶, 黒蜜茶, 日本茶 類)及び果汁にのみ混合する。希釈 液は室温で保存することになり, 希釈液は使 用しない。文, 液剤は急性期や重症 期最初の精神症状の緩解に, リロメプリル/チモチン(注)の注射 と併用の効果があることが報告され ており, 予備試験から希釈液で 服用することもある。	エビネフリン
ペロスピロン (ルーラン)	錠剤(4, 8 mg)	統合失調症	1日4mg, 1日3回から開始 維持量は1日12~48mg 1日最大48mgまで	エビネフリン
ジプレキサ (オランザピン)	錠剤(2, 5, 6, 10 mg) 錠剤(150) 口崩れ錠(5, 10mg)	統合失調症	1日5~10mgを投与 維持量は1日10mg 1日最大20mgまで	エビネフリン
クエチアピン (セロクエル)	錠剤(25, 100mg)	統合失調症	1日25mg, 1日2回から開始し 維持量は1日150~600mg 1日最大600mgまで	エビネフリン
アリピプラゾール (エビリファイ)	錠剤(3, 6mg) 錠(150)	統合失調症	1日5~12mgで開始し, 1日5~24 mgを維持量とし, 1日1回又は2回 1日最大20mgを投与しない。	エビネフリン

第二世代(非定型)抗精神病薬の薬理的特徴

薬剤	α1	D2	D3	D4	D5	D6	α1	mACh	5HT2	H1
リスベリドン	+	+	+	+	-	+2	-	+	+	+2
ペロスピロン	8	+3	-	-	±	-	+	-	+4	+3
クエチアピン	66	+2	+2	+	±	-	+3	+	+3	+4
オランザピン	2.5	+2	+2	+2	+	+	+2	+2	+3	+3
アリピプラゾール	4	+3	+2	+	+	-	+	-	+	+

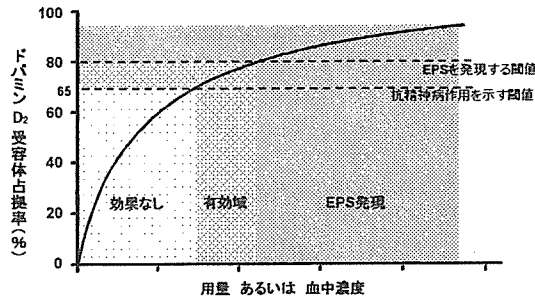
※薬剤: 向精神薬マニュアル, 第2版, 東京, 医学書院, 2001.
 ※規格: 統合失調症に対する向精神薬の規格, 東京, 厚生省, 1999.
 ※規格: 急性期及び緩解期の統合失調症に対する向精神薬の規格, 2011, 74, 1618, 1618, 1618, 1618.
 ※規格: アリピプラゾールの非定型抗精神病薬, 45(10):655-664, 2004.
 JJA 1100016

第二世代(非定型)抗精神病薬

最高血中濃度到達時間(Tmax)と血漿中半減期(T1/2)、代謝酵素

薬剤名	Tmax:h	T1/2:h	代謝酵素
リスベリドン	未変化体: 1 主要代謝物: 3 注剤: 0.81 ±0.22	4 21	2D6, 3A4
ペロスピロン	1.4~2.3	α相: 1~3 β相: 5~8	1A1, 2C8, 2D6, 3A4 3A4の関与が最も大きい
オランザピン	4.8	28.5	1A2, 2D6
クエチアピン	2.6	3.5	3A4
アリピプラゾール	3.6	61.03	2D6, 3A4

D2受容体占拠率と有効性及び副作用



◆ D2受容体の65%を抗精神病薬が占拠すると臨床効果を示し、80%以上でEPSを発現する。

Farde et al. Arch. Gen. Psychiatry, 45:71-76, 1988

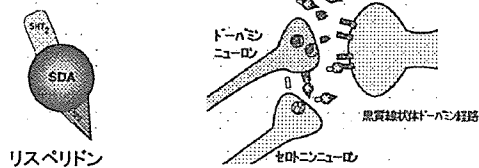
Serotonin-Dopamine Antagonist: SDA

SDAとは薬理的にドパミン受容体遮断作用と各種セロトニン受容体遮断作用を併せ持つ抗精神病薬で、特にセロトニン受容体に対する親和性がドパミン受容体に対する親和性を上回っていることが特徴と言われている。

- ☞リスベリドン(リスパダール)
- ☞ペロスピロン(ルーラン)
- ☞オランザピン(ジプレキサ)
- ☞クエチアピン(セロクエル)

SDAの作用機序

Figure 10-8



セロトニン神経はドーパミン神経の働きを調節している。セロトニン神経からドーパミン神経への伝達(5HT_{2A})が亢進すると、ドーパミン神経の機能は抑制されます。

SDAはこのセロトニン神経の伝達(5HT_{2A})を抑制することにより、ドーパミン神経終末からのドーパミンの遊離を増やし、ドーパミン神経の機能を亢進させます。対象体ではドーパミン神経の過剰な遮断がなくなるためEPSがでにくくなります。また、前頭前野では陰性症状の改善につながることになります。しかしながら、中脳辺縁系のドーパミン神経に対してはセロトニン神経の関与がないため、抗ドーパミン作用による効果は減弱することなく、陽性症状に対する効果がそのまま維持されることとなります。

精神薬理学エッセンス

Fast dissociation hypothesis

クロザピン、クエチアピンなど

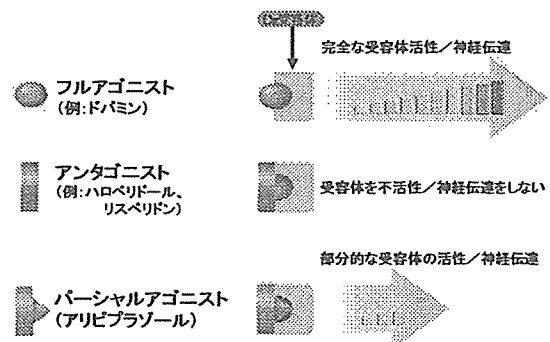
- ※ 脳内のドーパミンD₂受容体に対する親和性が低い。
- ※ 定型抗精神病薬のドーパミンD₂受容体占拠率が70%程度であるのに対し50%以下の占拠率で効果を発現し、錐体外路症状を惹起しない(PETによる研究)。
- ※ クロザピンは、投与直後にドーパミンD₂受容体を高率に占拠するが、その後急速に解離するという仮説(SDAの概念と対立する)。
- ※ 非定型であることの必須条件がセロトニン5HT_{2A}受容体に対する親和性がドーパミンD₂受容体に対する親和性を上回っていることではなく、ドーパミンD₂受容体に対する親和性が緩いことであるとしている。

dopamine D₂ partial agonist

アリピプラゾール

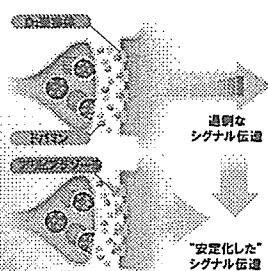
- ※ ドーパミンD₂受容体パーシャルアゴニストとは、ドーパミンD₂受容体に親和性を持っている。
- ※ その固有活性が内在性のフルアゴニストであるドーパミンに比べて小さい物質と定義されている。
- ※ ドーパミンD₂受容体を完全に遮断するのではなく、シナプス間隙のドーパミン濃度に応じて刺激の伝達を調整する。
- ※ 内在性のドーパミンが強いときにはアンタゴニスト(遮断薬)として作用し、安定した刺激を伝達する。
- ※ 活性が低いときにはアゴニスト(刺激薬)として作用し、神経伝達を安定させる。

ドーパミン パーシャルアゴニスト

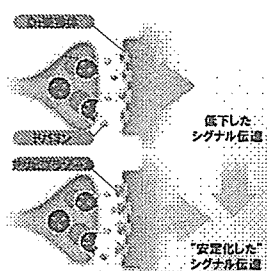


"Dopamine System Stabilizer"

ドーパミン作動性神経伝達過剰時



ドーパミン作動性神経伝達低下時



Multi-Acting Receptor Targeted Anti-psychotic drugs: MARTA

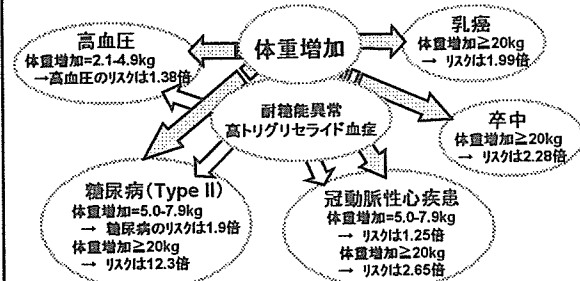
クエチアピン、オランザピン

ドーパミンD₂受容体以外のドーパミン受容体やセロトニン受容体に高い親和性を持つが、その他の様々な受容体に足しても親和性を持ち、これらの作用が相互的に関連して抗精神病作用を表すと考えられている。このような作用を有する薬剤としてクエチアピン、オランザピンなどがある。

副作用の特徴

- ※錐体外路症状、プロラクチンの上昇などが従来(定型)型抗精神病薬に比べ少ない
- ※オランザピン、セロクエルでは体重増加、肥満、血糖値の上昇などが多く、重大な副作用として高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡が挙げられている。
- ※糖尿病や糖尿病の既往歴のある患者には禁忌となっている。
- ※リスパダール、ペロスピロンにおいても使用上の注意として糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を持つ患者には慎重に投与することが明記されている。

統合失調症治療で考えられる 重篤な身体合併症のリスクファクター



Kawachi I, J Clin Psychiatry, 60(Suppl.21):5-9, 1999

持効性抗精神病薬(デポ剤)

- ※ 持効性抗精神病薬(デポ剤)は1回の注射により2週間から4週間の間効果が持続する薬剤である。
- ※ 特異的拮抗薬がないため使用前に他の抗精神病薬により症状が安定していること、副作用の既往歴などを確認しておく必要がある。
- ※ デポ剤は統合失調症の再発予防のための維持療法に適している薬剤である。
- ※ 患者、家族に対する十分な治療教育を行った上で使用すべき薬剤である。

フルフェナジン、ハロペリドールの薬理的プロフィール

薬剤名	力価 (クロロプロマジン換算)	D ₂	α ₁	mACh	5HT ₂	H ₁
フルフェナジン	2	+3	+1	+1	+2	+2
ハロペリドール	2	+3	+1	-	+1	-

デポ剤の種類

- ・ アナテンゾール・デポ FE 25mg/1ml
10~20日間隔で筋注または皮下注(製造中止)
- ・ フルデカシン FD 25mg/1ml
2~4週間間隔で筋注
- ハロマンズ HD 100mg・50mg/1ml
2~4週間間隔で筋注
- リスパダールLAI(治験中)
2週間間隔で筋中

デポ剤による治療が好ましい状況

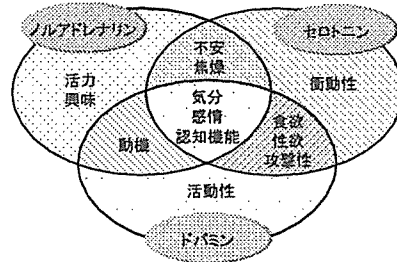
- ・ 抗精神病薬中断による再発の既往
- ・ 再発時の精神症状の危険度、問題度が高い
- ・ 暴力
- ・ 病感、病識の乏しさ
- ・ 著しい認知、思考障害の存在
- ・ 家族あるいは周囲の問題解決能力の低さ
- ・ 患者自身の注射の受容
- ・ 単身生活

薬剤処方・行動制限最適化
プロジェクト研修会
-抗うつ薬-

抗うつ薬の作用

神経伝達物質と関連する精神症状

いくつかの神経伝達物質は、精神症状との関連性が示唆されている (Gormanらの仮説)



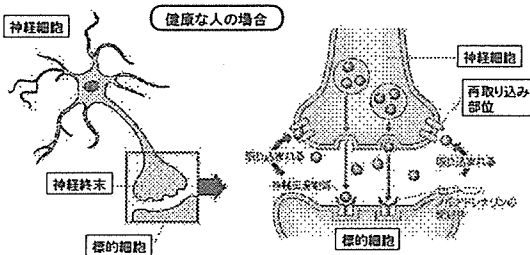
うつ病では、様々な神経伝達物質が減少することが知られている。

Gorman, J.M. and Sullivan, G.: J. Clin. Psychiatry, 61(Suppl 1):13-16, 2000

抗うつ薬の作用

作用機序

脳内の神経細胞から、神経伝達物質(セロトニンやノルアドレナリンなど)が放出されると、受け手である神経細胞の受容体に結合して、情報が伝達される



抗うつ薬の作用

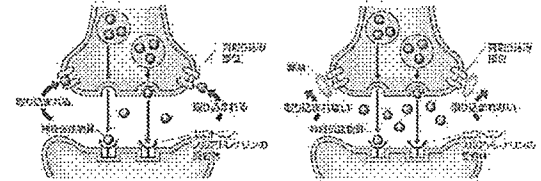
作用機序

うつ病は、セロトニンやノルアドレナリンといった神経伝達物質(モノアミン)が減少することにより発病すると考えられている(モノアミン仮説*)。

そこで抗うつ薬は、これら神経伝達物質の再取り込みを防ぐことによりシナプス間隙での濃度を上昇させ、抗うつ効果を発揮すると考えられている

うつ病の人の場合

抗うつ薬を使うと



*「モノアミン仮説」単独では説明することができない作用があることが指摘されている。他にも、抗うつ薬が細胞内情報伝達に影響し、核内情報伝達や遺伝子レベルの変化をもたらし、様々な仮説があるが、定説はまだ得られていない

現在国内で使用できる主な抗うつ薬

種類	一般名	商品名
三環系	イミプラミン	トフラニール
三環系	アミトリプチリン	トリプタノール
三環系	クロミプラミン	アナフラニール
三環系	アモキサピン	アモキサソ
三環系	ノルトリプチリン	ノリトレ
四環系	マプロチリン	ルジオミール
四環系	ミアンセリン	テトラミド
SARI	トラドソ	レスリン、デジレル
SSRI	フルボキサミン	ルボックス、デプロメール
SSRI	パロキセチン	パキシル
SSRI	セルトラリン	ジェイゾロフト
SNRI	ミルナシبران	トレドミン

抗うつ薬による作用と副作用の特徴

一般名	モノアミン再取り込み阻害作用		副作用						
	ノルアドレナリン	セロトニン	抗コリン作用	鎮静作用	起立性低血圧	心毒性	けいれん	便秘	体重増加
トフラニール	1+	4+	5+	4+	3+	3+	2+	3+	2+
トリプタノール	2+	3+	4+	3+	2+	3+	2+	1+	1+
アナフラニール	2+	5+	4+	2+	2+	3+	2+	2+	1+
アモキサソ	3+	2+	3+	2+	1+	2+	2+	1+	1+
ノリトレ	4+	1+	2+	2+	1+	2+	2+	1+	1+
ルジオミール	4+	1-	2+	3+	2+	2+	4+	2+	1+
テトラミド	2+	1+	±	5+	1+	±	1+	1+	1+
レスリン、デジレル	1-	5+	1+	4+	1+	2+	1+	1+	1+
フルボキサミン	1-	5+	-	2+	±	-	-	±	-
パキシル	±	5+	±	2+	-	-	-	±	-
ジェイゾロフト	-	5+	-	-	-	-	-	-	-
トレドミン	4+	5+	±	1+	-	-	-	±	-

三環系抗うつ薬
tricyclic antidepressants

三環系抗うつ薬の特徴と副作用

特徴

抗うつ薬として始めて使用された薬剤であり、現在でも多く使用されている。うつ病に対する改善率は70～80%と言われ、効果は高いが抗コリン作用を始めとした副作用が多く慎重な投与が求められる薬剤である。代表的な薬剤としてアミトリプチリン(トリプタノール)、イミプラミン(トフラニール)、クロミプラミン(アナフラニール)、ノルトリプチリン(ノリトレン)、アモキサピン(アモキササン)等がある。

副作用

副作用としては、末梢性の抗コリン作用による口渇、かすみ目、便秘、排尿障害、頻脈、中枢性の抗コリン作用による記名力障害、せん妄等がみられる。さらに抗コリン作用とアドレナリン α 1遮断作用による立ち眩みや心循環系への副作用として洞性頻脈、上室性頻脈、脚ブロック、PQ、QRS、QT間隔の延長、ST及びT波の変化等が報告されている。

四環系抗うつ薬
tetracyclic antidepressants

四環系抗うつ薬の特徴と副作用

三環系の抗うつ薬は上記に示した通り抗コリン性及びアドレナリン α 1遮断作用による副作用が強いため、これらの副作用を軽減した次世代の抗うつ薬として開発されたのが四環系の抗うつ薬である。代表的な薬剤としてマプロチリン(ルジオミール)、ミアンセリン(テトラミド)等がある。また、マプロチリンは他の抗うつ薬に比べ痙攣の惹起作用が強く、ミアンセリンは催眠作用が強いため、これらの点に注意して使用する必要がある。

トリアゾロピリジン系抗うつ薬
triazolopyridine antidepressants
(serotonin 2 antagonist/
reuptake inhibitor, SARI)

トリアゾロピリジン系抗うつ薬の特徴と副作用

特徴

SSRIが登場するまでは、国内で使用されている抗うつ薬のなかではセロトニンに対する選択性が高く、最も抗コリン性の副作用が少ない薬剤と言われていた。

副作用

副作用としては、眠気、めまい、集中困難、記名力低下、また希にはあるが持続性勃起等がある。薬剤としてはトラゾドン(レスリン、デジレル)が発売されている。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)

選択的セロトニン再取り込み阻害薬SSRI の特徴

- ✦うつ病以外にも衝動制御障害、外傷後ストレス障害、境界性人格障害、摂食障害などにも用いられる
- ✦シナプス前神経でのセロトニンの再取り込みを選択的に阻害する
- ✦セロトニン以外の神経伝達物質の受容体には作用しない
- ✦薬剤
 - ・フルボキサミン(ルボックス、デプロメール)
 - ・パロキセチン(パキシル)
 - ・セルトラリン(ジェイゾロフト)

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRIの副作用

- ・不安感、焦燥感、不眠、
- ・消化器障害(吐気、下痢、食欲低下)
- ・頭痛
- ・性機能障害(オルガスムス遅延や性欲低下)
- ・錐体外路症状
- ・セロトニン症候群
- ・心毒性、体重増加、鎮静などの副作用が少ない
- ・リチウムとの併用でセロトニン症候群発症の可能性
- ・禁忌
 - パロキセチン:MAOI、チオリダジン、ピモジド
 - フルボキサミン:MAOI、チオリダジン、ピモジド、塩酸チザニジン
 - セルトラリン:MAOI、ピモジド

セロトニン-ノルアドレナリン 再取り込み阻害薬 SNRI(Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor)

セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 SNRIの特徴と副作用

特徴

- ・脳内におけるセロトニンとノルアドレナリンの濃度をバランス良く増加させ、うつ状態を改善する。
- ・強力なセロトニンとノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を持つ。
- ・抗うつ作用は三環系抗うつ薬と同等であり、イミプラミンに勝とも劣らないといわれている。また、効果の発現時間が比較的短く(1週間から2週間)
- ・三環系抗うつ薬のような抗コリン作用、抗アドレナリン作用、抗ヒスタミン作用などの副作用と関連する作用をほとんど持たず、心毒性も極めて弱い安全性の高い薬剤であるといわれている。

セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 SNRIの特徴と副作用

副作用

- ・頭痛、口渇、排尿障害、血圧上昇等が報告されている。
- ・SSRIの特徴的な副作用である悪心・嘔吐などの消化器症状は少ないといわれている。
- ・MAOIは併用禁忌

✦ 薬剤

ミルナシプラン(トレドミン)

増強療法augmentation

治療抵抗性のうつ病に対して行われる

抗うつ薬(三環系、四環系、SSRI、SNRIなど) +
気分安定薬、甲状腺ホルモン、メチルフェニデート、
トリプトファン、プロモクリプチンなどの併用

例: 抗うつ薬 + 炭酸リチウム(有効率30~50%)

電気痙攣療法electroconvulsive therapy : ECT

頭部の運動期に100V前後の交流を数秒間通電し、てんかん大発作様の痙攣を起こさせて精神症状を改善する。現在では麻酔科医の管理のもと、静脈麻酔を行い、筋弛緩薬を投与し、身体痙攣を抑制しつつ、頭部への電気刺激により全脳性強直間代発作を惹起する無痙攣電気療法Modified electroconvulsive therapy : m-ECTが可能となっている。また、ECTの施行にはインフォームド・コンセントが必要で慎重な対応が望まれている。

＝ECTの適応条件＝

希死念慮、身体衰弱などのために迅速に症状を改善しないと生命的危機がある他の治療法の危険性がECTの危険性より高い以前のエピソードで他の治療法に対する反応が不良で、ECTに対する反応が良好であることが判明している患者自身の希望他の治療法の失敗。

松下正明、倉知正佳、樋口輝彦 編集:無けいれん電撃療法. KEY WORD 1997・98 精神. 東京. 先端医学社. p244-245,1997

薬剤処方・行動制限最適化
プロジェクト研修会
-気分安定薬・抗不安薬・睡眠薬-

気分安定薬(抗躁薬)
mood stabilizers

- 炭酸リチウム
病的躁状態の鎮静、躁うつ病の再発予防
- カルバマゼピン
急性の躁状態、躁うつ病の予防、ラピッドサイクラーの治療
炭酸リチウムとの併用には注意が必要(錯乱、粗大振戦、失見当識など)
- バルプロ酸ナトリウム
躁うつ病の治療と再発予防、ラピッドサイクラーの治療

リチウム中毒

中毒量 (血中濃度)	中毒症状	治療及び補償
2. 0 mEq / l で中毒 3. 5 mEq / l で致死。重症度は血中濃度の高さと持続期間に依存。	初期症状：悪心、振戦、むねやけ、口渇、筋れん縮、筋機終束れん縮、失調、構語障害、強剛、クローヌス、反射亢進、痙攣、発熱、ぼんやり、昏睡、死。	リチウムは代謝されず、蛋白結合もせず、全て腎排泄なので、生理食塩水による強制利尿を即座に行う。リチウムの腎吸収はナトリウムと競合するのでナトリウム不足はリチウム血中濃度を上昇させる。サイアザイドも血中濃度を上昇させる。血液透析及び持続的血液濾過透析が非常に有効。

リチウム中毒の臨床症状

	一時的身体症状	中枢神経症状	その他
軽症	全身倦怠感 食欲低下 嘔気、嘔吐 多尿、乏尿	手指粗大振戦 構音障害 軽度失調歩行 筋力低下	傾眠 感情不安定 不眠
重症	血圧低下 急性腎不全 無尿 脚水腫 脚炎 心伝導障害	嚥下困難 歩行失調 超硬固縮 痙攣 全身痙攣 腱反射亢進	痙攣無助 せん妄 昏睡 重症症候群 呼吸停止

併用注意薬

分類	臨床症状	理由
利尿剤	リチウム中毒	腎におけるリチウムの再吸収促進
カルバマゼピン	精神症状発現	不明
向精神薬	精神症状発現	不明
ACE阻害薬	リチウム中毒	腎におけるリチウムの再吸収促進
NSAIDs	リチウム中毒	腎におけるPG合成抑制によるリチウムの排泄減少
SSRI	セロトニン症候群	不明

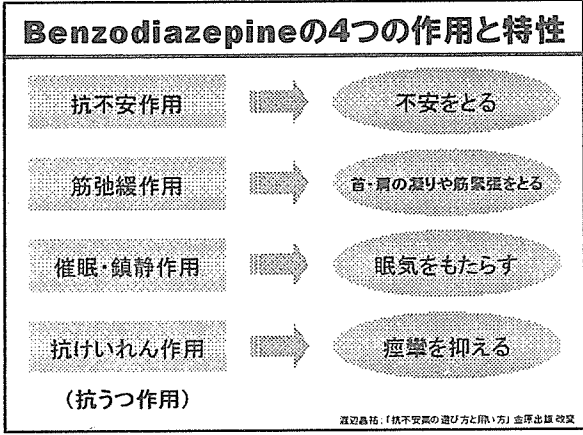
リチウム中毒の危険因子

- 脱水
多量の発汗
下痢など
- ダイエット
水分摂取不足
ナトリウム不足など

抗不安薬について

ベンゾジアゼピン系抗不安薬

- ※ 適応症
 - ・神経症での不安・緊張・焦燥・抑うつ
 - ・心身症での身体症状、不安・緊張・抑うつ
 - ・うつ病での不安・緊張
- ※ 副作用
 - ・呼吸抑制
 - ・健忘(前向き)
 - ・依存
- ※ 過量投与時の処置
 - ・フルマゼニルの静注
 - ・胃洗浄



抗不安薬

抗不安作用の強弱	薬剤名	作用時間
弱 ↑ ↓ 強	トフィンハム(グラナダキン)	短
	クロチアゼハム(リーゼ)	短
	オキサゼハム(ハイロンク)	短
	オキサゾラム(セリナル)	長
	メダゼハム(レスミト)	長
	クロルジアゼポキサイド(コトール、パランス)	長
	フルタゾラム(コロミナル)	短
	アルプラゾラム(エンスタ、ソラナックス)	長
	ジアゼハム(セルシン、ホリノン)	長
	フルジアゼハム(エリスノル)	長
	プラゼハム(セダナラン)	長
	クロラゼパイト(メドソ)	長
	メキサゾラム(メレックス)	長
	エチルロプラゼパイト(メトラックス)	長
エチゾラム(デバス)	短	
ロラゼハム(ワイバックス)	中	
プロマゼハム(レキソタ)	中	
フルトプラゼハム(レスタ)	長	
クロキサゾラム(セベピン)	長	

アザピロン誘導体 (タンドスピロン)

- ※ 薬理作用
 - 5HT1A受容体の選択的アゴニストとして作用する
 - 抗けいれん作用、筋弛緩作用はほとんどなく、依存性、アルコールとの相互作用もみられない
- ※ 相互作用
 - ブチロフェノン系薬剤との併用で錐体外路症状を増強、カルシウム拮抗剤との併用で降圧作用を増強
- ※ 適応症
 - 心身症(自律神経失調症、本態性高血圧、消化性潰瘍)における身体症候、ならびに抑うつ、不安、焦燥、睡眠障害

BZP系抗不安薬とセロトニン作動性抗不安薬の比較

	BZP系抗不安薬	セロトニン作動性抗不安薬
作用速度	早い	遅い
依存性	有効	効きにくい
鎮静作用(認知障害や他人恐怖など)	効きにくい	有効
鎮痛作用	あり	ほとんどない
筋弛緩作用	あり	ほとんどない
依存性	あり	ない
アルコールとの相乗作用	あり	ない
健忘	ときにあり	ない
筋弛緩の反跳性不安の出現	ときにあり	ない
興奮状態の出現	ときにあり	ない
BZP服用後への作用	有効	効果が落ちる

(田中:新しい抗不安薬の開発, 心身医療6, 1994)

短時間型、中・長時間型のメリット、デメリット

	短時間型	中・長時間型
薬名	ゾピクロン エチゾラム リルマザホン ゾルピデム	トリアゾラム フロチゾラム ロルメタゼパム
薬名		エスタゾラム ニメタゼパム クアゼパム ハロキサゾラム
メリット	<ul style="list-style-type: none"> ● 作用発現が早い ● 翌朝の持ち越し効果が少ない 	<ul style="list-style-type: none"> ● 熟眠障害・早朝覚醒に有効 ● 日中眠くならない程度の抗不安作用がある(青年~中年向き) ● 服薬を中止しやすい
デメリット	<ul style="list-style-type: none"> ● 急な中止により、服薬以前より深刻な不眠(反跳現象)や不安などが起こることがある 	<ul style="list-style-type: none"> ● 翌朝に持ち越し効果が起こることがある

向山真一 社で見る薬の知識 睡眠薬より一歩引開

睡眠薬の副作用とその対策① (ベンゾジアゼピン系睡眠薬を中心に)

持ち越し効果

服用した翌朝まで効果が持続し、眠気、ふらつき、頭痛、頭重、倦怠感、脱力感などが出現する。
 日中の精神作業能力を低下させる可能性があり、車の運転や危険な機械の操作に悪影響を及ぼす危険性がある。
 一般に、生物学的半減期が長い薬物ほど出現しやすく、特に高齢者に出現しやすい。
 持ち越し効果が目立つ場合には、減量するか、生物学的半減期の短い薬物に切り替える。

【中川博機 ほか:薬局, 46(4), 539, 1995】

睡眠薬の副作用とその対策② (ベンゾジアゼピン系睡眠薬を中心に)

(転倒)

BZの筋弛緩作用による転倒、それに続く骨折は、薬理作用から容易に推定されるだけにあまり重要視されないが、他の副作用が可逆的で、重大な結果には至らないのに比べ、服用者のQOLの低下を決定づけてしまう可能性があるだけに、もっと注意されるべき副作用である。

ベンゾジアゼピンによる転倒の危険因子

1. 連続服用
2. 大量投与(用量依存性)
3. 急激な増量
4. 投与内容の変更
5. 長時間作用型
6. 高齢
7. 女性

(石郷岡純: CNS Today-1, p.17, ライサイエンス出版1998)

睡眠薬の副作用とその対策③ (ベンゾジアゼピン系睡眠薬を中心に)

記憶障害、健忘

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は記憶機能に重要な役割を果たしている扁桃核、海馬などの大脳辺縁系に作用するために、記憶障害、とくに健忘を引き起こすことがある。

睡眠薬服用前に記憶した出来事は覚えているが、
 ・服用後入眠までの出来事
 ・就寝後途中で覚醒した際の出来事
 ・翌朝覚醒後の一定時間の出来事
 などを全く覚えていないという特徴を示す(前向性健忘)。

【中川博機 ほか:薬局, 46(4), 539, 1995】

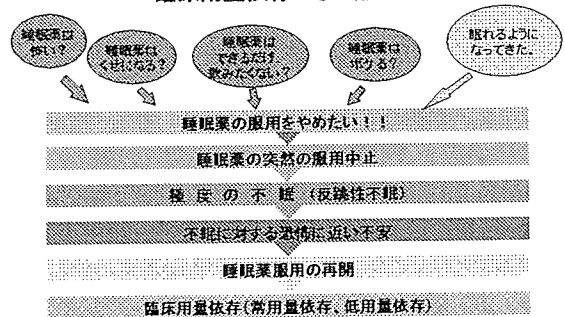
睡眠薬の副作用とその対策④ (ベンゾジアゼピン系睡眠薬を中心に)

ベンゾジアゼピン健忘の危険因子

1. 高用量
 2. 併用薬物の存在
アルコール、抗コリン薬、β-遮断薬、バルビツール酸系睡眠薬、など
 3. ベンゾジアゼピンの特性
脳への取り込み率の高さ、受容体親和性の高さ
 4. 服薬から入眠までの時間帯
 5. 高齢
- 対策: 必要最小量の投与、非BZ薬の併用、
 低力価睡眠薬への変更、アルコール併用の禁止
 就寝直前の服薬指導、など
 (石郷岡純: CNS Today-1, p.17, ライサイエンス出版, 1998)

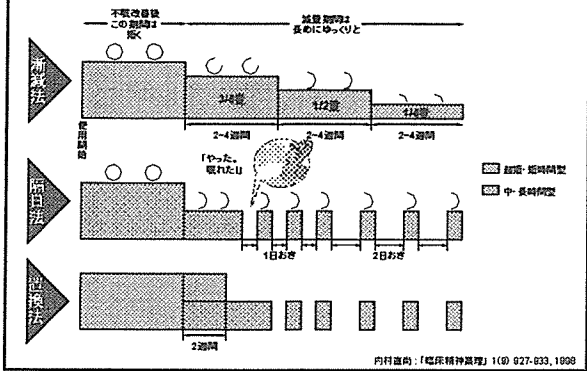
「睡眠薬はやめられない?」

臨床用量依存とその離脱法



参考資料: 谷口元孝, 現代人の不眠

睡眠薬の中断法



患者さまのための 統合失調症のガイドライン

担当 常盤病院 馬場寛子

ミニレクチャー4:薬剤処方・行動制限最適化プロジェクト

統合失調症は100人に一人の割合で
発症すると言われています

全国で60万人の患者さまが
治療を受けています

東京だと人口が約1200万人として12万人の患者様が
いることになります。
東京ドーム2つ分満員になります。(東京ドームの収容人数55,000人)

早期に専門医の診察を受けて適切な治療
を行うことにより社会生活に復帰する
ことが可能です。

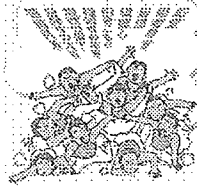
▶ 抗精神病薬による統合失調症症状の改善作用

前駆症状の バランス回復

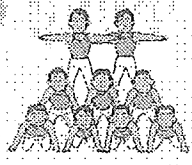
統合失調症では、ドパミンセロトニンなどの
伝達物質のバランスが崩れ、
さまざまな症状が現れます。

前駆症状の バランス回復

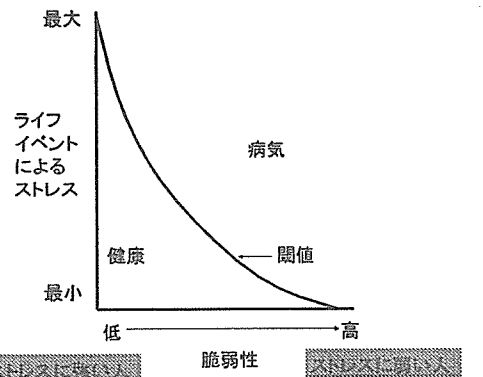
薬物の作用によりドパミン作用など
により、さまざまな伝達物質のバランスが
回復し、症状が軽減・消失します。



薬物の作用によりドパミン作用を
抑制した際に、脳内で
伝達物質のバランスが
回復し、症状が軽減・消失
します。

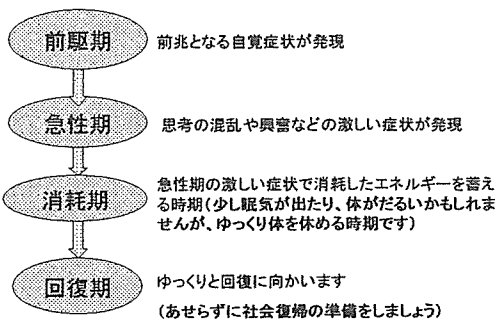


統合失調症患者のためのインフォームドコンセント用ビジュアルボード
監修: 上島国利先生 提供: アステラス



Zubin J et al, 1983

回復の流れ



統合失調症の治療

