

CQ2. 非定型抗精神病薬を飲む患者に対して、メタボリックシンドロームのリスクについては何をアセスメントするといいですか

Answer

メタボリックシンドロームについては、体重増加、脂質代謝異常、高血圧、血糖値上昇（糖代謝異常）をそれぞれアセスメントする事が重要です。体重増加は BMI や体重値で判断しますが、(1)初発からの時間が短い(2)若い(3)服用開始時の BMI が少ない(4)SSRI（抗うつ薬の一種）が併用されている(5)投与量が多い、ことが体重増加のリスクを高めると言われています。

【解説】

診断基準

メタボリックシンドロームや糖尿病、高血圧の進行をアセスメントする場合には、それぞれの診断基準を知ることが重要です。

メタボリックシンドロームの診断基準は、ウエスト周囲径が男性で 85cm、女性で 90cm 以上である方について、①血清脂質異常（トリグリセリド値 150mg/dL 以上、または HDL コレステロール値 40mg/dL 未満）②血圧高値（最高血圧 130mmHg 以上、または最低血圧 85mmHg 以上）③高血糖（空腹時血糖値 110mg/dL）の 3 項目のうち 2 つ以上を有する場合をメタボリックシンドロームと診断することとなっています(2009 年 3 月現在)。

また、高血圧の診断基準は、収縮期血圧が 140 以上または拡張期血圧が 90 以上である場合に高血圧と診断されることとなっています。糖尿病の診断基準は空腹時血糖値が 126mg/dl 以上、75g 糖負荷試験後 2 時間値が 200mg/dl 以上、随時血糖値が 200mg/dl 以上がありつつ、HbA1c の値が 6.5%以上または糖尿病性網膜症やその他の典型症状があること、再検査で高血糖とされたことによって診断されることとなっています。

何をアセスメントするのか

オランザピン等の服用によって体重増加をしやすい患者の特徴には、罹病期間が短い、服用開始年齢が若い、服用開始時の BMI が少ない、服用による精神症状への効果が高い、服用量が多い、SSRI を併用している[10]（メ 35-4720、C:コホート、対象 3,024 名）ということが判明しています。また他の研究でも、服用開始時の BMI が少ない事が服用後の体重増加に関係があると指摘しています。[3]（メ 18 4704 C 縦断的）ただし他の研究では、体重過小者（BMI が少ない人）のみが体重増加するという事ではないという意見もあります。[9]（メ 8 4694 G）

高血糖を呈しやすい患者の背景に関する調査結果はほとんどなく、疾患や服薬に関する背景よりも家族歴や食習慣の影響が強いと考えられています。ただし糖尿病を合併するリスクファクターとして、男性、非白人種、中年、リチウムやバルプロ酸の併用などが指摘

されています[8] (メ 102 478 G)。そこで、高血糖のリスクをアセスメントするためには、糖尿病の既往歴・家族歴を聴取し、身長・体重・空腹時血糖(または随時血糖)・HbA1c値の測定を施行することが望ましいと考えられています。

リスクアセスメントの頻度は、前述のようなリスク要因を持っている患者の場合は1ヵ月ごと、リスク要因がなく血液検査での異常がない場合は、3~6ヵ月毎に食事や運動を含めた生活状況の変化を把握し、体重・BMI・空腹時血糖・HbA1c、総コレステロール、中性脂肪の測定が望ましい[8] (メ 102 478 G)とされています。高脂血症に対する評価では危険性の少ない薬剤(リスベリドン、アリピプラゾール)を服用している患者の場合は、年一回の空腹時採血によるコレステロール値の評価で[11] (メ-153 4839 F)、リスクの高い薬剤(クエチアピン、オランザピン、クロザピン)を服用している患者では三ヶ月に一回の空腹時脂質検査が必要[11] (メ-153 4839 F)と述べているものがあります。

**CQ3. 患者にメタボリックシンドロームのリスクや問題がある場合、
どんなケアを行ったらいいですか**

Answer

メタボリックシンドロームについては、BMI、コレステロール値、血圧、血糖値、HbA1cを継続的にアセスメントし、それぞれのもつリスクに応じて対応する事が重要です。具体的には、急性合併症(心筋梗塞、虚血性脳疾患、糖尿病性昏睡など)のリスクを観察しつつ、長期的な改善への関わりが重要です。長期的な生活向上のためには、心理社会的プログラムの実施などによって生活習慣を改善することが有効です。また、体重増加が見られるケースの多くでは服用する薬剤が変更されるケースもあるようですので、アセスメントしたデータを医師や患者と共有して、全員で対策をたてる事が有効です。

【解説】

メタボリックシンドロームの問題をもつ患者に対しては、継続的なリスク因子のアセスメントが必要です。重症なケースでは、急性合併症(心筋梗塞、虚血性脳疾患、糖尿病性昏睡など)のリスクを観察しながら長期的な介入を進める必要があります。

急性合併症への対処

心筋梗塞のリスクがある患者には不整脈の有無と心電図検査、虚血性脳疾患のリスクがある患者には血液中の脂質(HDL, LDL, 中性脂肪)の値や静脈瘤の有無、糖尿病性昏睡のリスクがある患者にはHbA1cと血糖値を定期的にアセスメントすることが必要です。たとえば、糖尿病を合併していて、さらに清涼飲料水を多量に飲むなどの糖尿病性昏睡ハイリスク患者に対しては、2週間おきに採血を行って血糖値とHbA1cをモニタリングすることが[12](メ 80 4766 G:主に海外文献をレビュー)推奨されています。また、高リスクとわかった患者に対しては、初期症状の有無に気を配り、定時および高リスク活動の前にはバイタルサインの確認とセットで初期症状の有無の確認を行うことが重要です。

4)-(1)-表2 メタボリックシンドロームに基づく急性合併症の初期症状とアセスメントの目安

急性合併症	初期症状(自覚症状)	その他のアセスメント法
心機能障害(心筋梗塞)	めまい、ふらつき、動悸、胸部痛	脈の不整、心電図検査
虚血性脳疾患(脳梗塞)	ふらつき、吐き気、眠気	血中脂質値、TIA(一過性脳虚血発作)の有無、静脈瘤の有無
糖尿病性昏睡	めまい、眠気、脱水、	血糖値、HbA1c値、低血圧、体重減少(メ 44 4730 F)

長期的対処

多くの論文で、比較的リスクの低い抗精神病薬への処方変更を勧めていること、糖尿病を発症している場合には内科薬の併用を進めていることから、患者と精神科医、内科医とが調和した医療であるための支援が必要である。[13] (メ 25 4711 F) 運動療法や食事療法も有効であるという推奨をする報告も多くあり、減量を中心とした健康的な生活パターンの獲得を目的とした集団プログラム (週1回1時間8セッション、グループディスカッションを中心とした、患者さん参加型プログラム) の実施が有効であったとする報告がある。[14] (メ 27 4713 G) 肥満に対する介入として、食行動に対するセッションをSTT (生活技能訓練) や認知行動療法の中で行うことを勧めているものもあります。[15] (メ 156 4842 F) ただし、精神疾患を有する患者の生活習慣への介入についても、他の疾患の患者と同様またはそれ以上に本人の意思を尊重した関わりが必要です。

<引用文献>

1. 渡邊衡一郎, 処方の教室 統合失調症 Key word. Rp. レシピ, 2007. 6(2): p. 23-24.
2. 伊藤靖, et al., 統合失調症における olanzapine 治療と体重及び血糖変化 本邦における前向き市販後特別調査の中間解析結果の報告. 臨床精神薬理, 2003. 6(9): p. 1077-1086.
3. 三浦貞則, et al., 新規抗精神病薬 olanzapine の精神分裂病に対する有効性及び安全性の検討 長期投与時の維持効果及び安全性. 臨床精神薬理, 2001. 4(7): p. 1007-1025.
4. 小山司, et al., 治療抵抗性精神分裂病に対する olanzapine 長期投与時の臨床効果. 臨床精神薬理, 2000. 4(1): p. 73-80.
5. HsiaoCheng-Cheng, et al., 台湾における抗精神病薬投与を受けている統合失調症者の肥満について. Psychiatry and clinical neurosciences, 2004. 58(4): p. 403-409.
6. 濱元泰子, et al., 【養生と手当て 統合失調症慢性期, 寛解期の“外来治療”】 統合失調症慢性期における生活習慣病とその対応. 精神科治療学, 2005. 20(6): p. 29-40.
7. 藤井康男, 【糖尿病診療マニュアル】 基礎から臨床のトピックス 非定型抗精神病薬と糖尿病. 日本医師会雑誌, 2003. 130(8): p. 1391-1394.
8. 村下真理 and 小山司, 【統合失調症の治療最前線】 肥満・糖代謝と新規抗精神病薬. 脳21, 2005. 8(1): p. 114-115.
9. HendersonDavid, C., 非定型抗精神病薬、糖代謝、代謝障害に関する最新情報. 臨床精神薬理, 2007. 10(7): p. 1316-1326.
10. 佐々木幸哉 and BilleAnne, Olanzapine と体重変化. 臨床精神薬理, 2005. 8(6): p. 1433-1438.

11. 鈴木誠司, 【メタボリック・シンドロームと精神科薬物療法】 精神科薬物療法と脂質代謝異常 その評価と対応について. 臨床精神薬理, 2007. 10(3).
12. 岡田俊, Olanzapine を使いこなす Olanzapine と代謝系副作用. 臨床精神薬理, 2006. 9(9): p. 689-693.
13. 弓削喜久子 and 後藤勇, 肥満と高プロラクチン血症を合併した統合失調症患者に塩酸ペロスピロンを投与し有用であった1症例. Progress in Medicine, 2005. 25(10): p. 395-400.
14. ConleyRobert, 非定型抗精神病薬-最良の転帰を得るために薬剤の差を知る. 臨床精神薬理, 2001. 4(12): p. 1677-1696.
15. 長嶺敬彦, ここが危険だ!精神科薬物療法 新規抗精神病薬による糖尿病はクラス効果か? 臨床精神薬理, 2005. 8(3).

(2) 『性と生殖』に関する問題

Q01. 性と生殖に関するアセスメントにはどんな点をアセスメントするといいですか

Answer

臨床症状としては、無月経などの月経周期の乱れ、性欲低下、乳汁分泌、勃起不全(ED)などの症状が現れている場合には、抗精神病薬による性機能障害が起きている可能性が示唆されます。これらの症状は相談しにくいテーマであり、医療者には積極的に訊く姿勢・配慮・技術が求められます。なお、これらの症状を査定する検査データとして、飲み始めてしばらくしたら、ホルモンの一種であるプロラクチン(PRL)の値が高いかどうかをアセスメントする必要があり、一般的な成人の血中プロラクチン濃度は 15ng/ml 以下であることが知られています

【解説】

- 性機能の異常に関する臨床症状では、短期的には無月経、無排卵、性欲低下、オルガズム障害、乳汁分泌、勃起障害、射精障害等の症状が指摘されています[1, 2] (性 10 4507, F) (C、性-36、4533)。また、長期的にはエストロゲン濃度を下げることによって骨粗鬆症や心血管障害を引き起こす可能性が示唆されています[1] (性 10 4507, F)。
- これらのような性機能の障害は、プロラクチンの血液中濃度が高いために起きています。プロラクチンの基準値は、男性で 1.5~10ng/ml、女性で 1.5~15ng/ml とされています。ちなみに、妊娠末期の女性の PRL 値は 32-264、授乳後の女性の PRL 値は 78-433ng/ml とされている[3] (性-22、4519、G 専門家の意見)ので、プロラクチン値が 32 以上となると月経停止のリスクがあり、78 以上となると乳汁分泌のリスクがあると考えられるといえるでしょう。プロラクチン値が基準値より高いことを「高プロラクチン血症」といいます。
- 患者の具体的な悩みとしては「好きな男性ができたが親密になれない。お乳が出たら嫌われてしまう(20代、女性)」「女性のように胸が膨らんできた。悪い病気ではないのか?(30歳代、男性)」「押えるとお乳が出てくる。みんなと一緒に風呂に入れない(20代、女性)」[3] (性-22、4519、G 専門家の意見)、「薬を減らしても、どうしても勃起しない、退院したらこの薬は飲まない。(30代、男性)」[4] (性 58 4555 G 症例報告)「結婚したい女性が出たが射精が全くなく、プロポーズができない(30代、男性)」[5] (性 62 4559 G:症例研究)などのケースがあり、男性患者の多くは拒薬をきっかけに主治医が問診を重ねた結果、判明しています。

- 性や生殖に関する内容は話しにくく、症状把握が難しいといえます。プライバシーが守られる環境で話す、医療者側から具体的に聞くようにするなど、工夫が望まれます。（ヒアリングからの記述。現在出典を捜索中）

**Q02. 高プロラクチン血症の発生頻度はどの程度ですか
また、どの薬剤に多いですか**

Answer

非定型薬による高プロラクチン血症の発生率は薬剤によってかなりの差があるようです。複数の研究では、オランザピン（ジプレキサ）服用患者の高プロラクチン血症の発生率は10パーセント程度とされています。定型抗精神薬やリスペリドン（リスパダール）を服用する患者での高プロラクチン血症の発生率はさらに高いであろうと予測されています。

オランザピンとリスペリドン以外の非定型抗精神病薬についてはデータが少ないものの、オランザピンと有意差がない程度の発生率のようです

【解説】

- ある研究では、オランザピン（口腔内崩壊錠）を服用している人のなかで、血清プロラクチン高値を示したのは28名中3名（11.5%）であった[6]（性13、4510、B）ことが報告されています。また、別の研究では、オランザピンを単剤で服用している81名のうち、血中プロラクチン値が高値になった[7]（性2、4499、B）のは9名（11%）でした。症例研究では、オランザピン20mgを中止して、クエチアピン600mgに変更した15日後には、乳汁漏出はなくなった[8]（G、性-15、4312）とする報告もあります。オランザピンは、定型薬に比べてプロラクチン濃度の上昇は少ない[1]（性10 4507、F）、とされています。
- リスペリドンはプロラクチン濃度を上昇させ、その影響は定型薬とほぼ同等またはそれ以上である[1]（性10 4507、F）という報告があります。リスペリドン投与後の性功能障害の発生頻度に関する症例報告[9、10]（G、性-44、4541）（B、性-21、4518）、ハロペリドールとリスペリドンの比較対象研究において、プロラクチン値を有意に上昇させる要因として、「女性」で「リスペリドン服用群」で「投与量の多い群」をあげている報告もあります[11]（性74 4571 D）。リスペリドンは他の非定型薬よりも、D₂受容体遮断作用が強く高プロラクチン血症を来しやすい[4]（性58 4555、G 文献を踏まえた専門家の意見）といわれています。一方、リスペリドンの治験のうちプロラクチン濃度を19例で測定したところ、前治療薬があった13例で投与開始前に正常値を上回る例が多く、リスペリドン投与で上昇傾向を示す症例はほと

- んどなかったとする報告もあります。[12] (B, 性 - ①, 4498、(EPS-①, 4065))
- リスペリドンから他の薬剤への変更をすることで高プロラクチン血症が改善したとの報告がなされています。[5] [13] [14-16] [17, 18] [19] (性 62, 4559 G 症例報告) (性 65 4562 G 症例報告) (性 49 4546 G 症例報告) (G 症例, 性 - ⑧, 4505) (G, 性 - 17, 4514) (G, 性 - 37, 4534) (C, 性 - 39, 4536) (性 69 4566 G 症例報告)。定型抗精神病薬から、オランザピン、ペロスピロン、クエチアピンへの切り替えを行った30例について、プロラクチン値とその他の性関連ホルモン(LH, FSH)値を比較した研究では、非定型3剤の方がプロラクチン値は有意に低く(平均値 17.3 → 5.4)、LH, FSHは有意な変化が現れなかった[20] (性 25, 4522, D) という研究報告があります。41名の統合失調症患者にペロスピロンを投与し、プロラクチン値の上昇はみられなかったという報告[21] (性 43 4540 F:総説)、リスペリドンからクエチアピンへのスイッチング前では28名中15名に高プロラクチン血症が認められ、うち4名に無月経、乳汁分泌・勃起障害・射精障害が1名ずつ認められたが、スイッチング後には全て正常値・症状の消退に至ったという報告([2]C, 性 - 36, 4533)、クエチアピン投与後にプロラクチン値が有意に低下したという報告[22] (性 54 4551 A:RCT) もあるため、ペロスピロン[23] (性 51 4548 G 症例報告) やクエチアピン[24] (性 - 27, 4524) は定型抗精神病薬よりも性機能障害を引き起こしにくいと予想できます。しかし、元来月経不順であった症例にペロスピロンを投与したところ、高プロラクチン血症となり、クエチアピンにスイッチングし、プロラクチン値は正常化したとの報告もあります[25] (性 83 4580 G 症例報告)。
 - Aripiprazole 群、haroperidol 群に割り付けた投薬試験において、aripiprazole 群は haroperidol 群に対して血清プロラクチン濃度が有意に低下[26] (性 14 4511 A:RCT) しています。アリピプラゾールは、D2 受容体に非常に tight に結合する partial antagonist であることが動物実験で確認されており、EPS や高プロラクチン血症を惹起しにくい[27] (性 73, 4570, G 専門家意見) と考えられています。各抗精神病薬のプロラクチン値増加作用の比較については、表1に示しています。(専門家が送付してくださった資料より)
 - 他には、ペロスピロンにオランザピンを上乗せ投与したところ、単剤投与時と比較して血中プロラクチン値の上昇が報告されていて[28] (性 63, 4560, D)、リスペリドンの剤形を、錠剤から内容液へ変更した5例では、プロラクチン値が低下(108.2 → 85.6)したという報告[29] (性 7, 4504, G 症例報告)があります。
 - なお、1990年～2005年に妊娠中に抗精神病薬を継続して投与され出産に至った患者12名(比較的低用量(CP換算で約200mg/日)の抗精神病薬の内服にて症状が安定している統合失調症患者で、うち非定型(いずれもRISのみ服用患者は3名)では、抗精神病薬の継続によって安定した妊娠経過をたどり、催奇形性や胎児毒性の影響はなかった[30] (性 5 4502, G 症例報告)とされています。Risperidone メーカーの市販後調査では、9人の女性の10回の妊娠において7例が出産し、3例が治療的人工妊娠

中絶を行っており、誕生した7例に先天性の奇形は認められていないと報告しています。

[31] (G、性-⑨、4506)

4)-(2)-表1 各種抗精神病薬のプロラクチン増加作用の比較 (渡辺)

第1世代抗精神病薬	++
クロザピン (我が国では未使用)	0
リスベリドン	+++
オランザピン	+
クエチアピン	0
ゾテピン (欧州では新世代薬とされている)	+
ペロスピロン	+
アミスルプリド (我が国では未使用)	+++
スルピリド (定型抗精神病薬)	+++
アリピプラゾール	0

**CQ3. 患者に性機能障害が生じている可能性がある場合には
どうすればよいですか**

Answer

多くの症例報告では、性機能障害の少ない薬剤への変更をすることで、高プロラクチン血症が改善し性機能障害も改善したことが報告されています。性機能障害に関する事例報告では、患者が主治医に言えずに我慢していた事例や、服薬への意欲が低下していた事例が多く報告されています。

そこで、看護師も医師と協働して積極的に性と生殖に関するアセスメントをし、医療者から性機能障害について十分な説明をすることが重要です。

【解説】

- 原因と考えられる薬剤を性機能障害の少ない薬剤へ変更し、性機能障害が軽減・消失したとする報告が多くなされています（CQ2 解説案参照）。それと共に、プロモクリプチンを投与することで改善したという報告[24, 32]（G、性-61、4558）（G、性-27、4524）（G、性-27、4524）もあります。
- 若い女性患者では、抗精神病薬で生じた高プロラクチン血症によるものであるにもかかわらず、無月経を男性主治医に言えず、我慢していることが多く見られる[33]（性35、4532、G 症例報告）という指摘があります。また、「診察にはいつも母が同席していたので恥ずかしくてそんな相談はできなかった」という男性患者の例を挙げ、男性患者には射精障害に関する問診を行うことが必要[5]（性62 4559 G 症例報告）と指摘していたり、患者自身が気がついて診察時にはなかなかいいだせず自己の判断で服薬中断に至るケースも想定される[21]（性43 4540 F: 総説）と指摘しているケースがあります。そのため、性機能に関する異常が予想される場合には積極的に質問することが推奨されています。
- 血液中のプロラクチン値が高い（高プロラクチン血症）場合でも、月経停止やED（勃起不全）などの副作用が生じるかどうかには個人差があります。そのため、看護師が患者と性機能障害について話題にする際には、性に関する好奇心ではなく患者自身の人生における重要な要素として質問することが望まれます。具体的には「（女性に対しては）胸から母乳のようなものが出てくることがありますか?」「（男性に対しては）胸が膨らんできたと感じることはありますか?」「（比較的若い男性、パートナーのいる男性に対しては）勃起しない、射精がないということがありますか?」などのように質問することが可能です。性機能障害に関する話題を取り扱う際には、患者の生活上の困りごとを少しでも減らすという姿勢と、医師と相談することでこれらの副作用は解決される可能性が高いという適切な情報提供ができることが重要だと思われれます。

CQ4. 妊娠および育児への影響についてどのように助言するといいですか

Answer

現在販売されている添付文書では、禁忌ではありませんが「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と記載されています。なお、FDA（米国）の妊娠中の薬物安全性に関するカテゴリーではCにランクされています。

定型抗精神病薬や睡眠薬の一部には妊娠期の服用が推奨されていないものもあるので、主治医と患者の両者の考えが一致して患者の希望がリスクの低い形で叶えられるように関わることが求められます。

【解説】

- 日本には、薬品や食品の胎児への影響を分類した公的な指標が存在していないため、薬品の添付文書を参考にするか、米国食品医薬品局（FDA: Food and Drug Administration）などの海外の政府系機関が公表する胎児危険度分類を参考にすることで手掛かりとなります。
- 日本の医薬品添付文書での妊娠期間服用に関する記述は、大きく4種類に分けられます。このうち、非定型抗精神病薬に分類される薬品は全てが◇に該当しています。なお、クロルプロマジン（薬品名：ウィンタミン、コントミン）は△、ハロペリドール（セレネース）とリチウム（リーマス）は禁忌となっています。

4)-(2)-表2 日本の医薬品に添付される文書の一般的な文言

「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項の措置文言	
禁忌	(1) ～投与しないこと（禁忌の項に併記）
△	(2) ～投与しないことが望ましい
◇	(3) ～治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合にのみ投与すること
-	(4) 同項目の記載なし

- 米国FDAの安全性に関する分類では、非定型抗精神病薬はいずれもカテゴリーCにランクされています。このカテゴリーCは、動物実験やヒトでのデータが存在していないことを示すものです。なおFDAのカテゴリーでは、妊婦が服用することによるリスクがある場合にはDランク、リスクが明らかに大きい場合には禁忌（X）となります。日本国内での妊娠に関する事例報告では、母子共に健康であった例が多く報告されていて、出産後に断乳などの対応としている例があります[34]（性-28 4525 <G>）。統合失調症患者の妊娠中の投薬に関しては、必ずしも無理に抗精神病薬の服薬中止を推奨する必要はないと思われる。投薬を継続する場合は、できる限り減量し、単剤投

与を行うことが望ましく[30] (性 5 4502、G 専門家の意見)、個々の症例の置かれている状況や希望を良く聞き薬剤の選択へ反映させることが重要[35] (性—29、4526、G 症例報告) と述べています。

<引用文献>

1. 中島振一郎 and 渡邊衡一郎, 【非定型抗精神病薬の差別化と使用法】 新規非定型抗精神病薬のEBM. 脳 21, 2005. 8(3): p. 280-285.
2. 宮本歩, 宮前康之, and 柳雄二, 安定した統合失調症外来患者におけるquetiapineの維持治療成績. 臨床精神薬理, 2003. 6(11): p. 1465-1476.
3. 兼子直 and 古郡規雄, 「薬物治療による副作用」を考える 高プロラクチン血症の原因と問題点. こころのりんしょう a・la・carte, 2006. 25(1): p. 119-124.
4. 横山裕一, et al., Risperidone から olanzapine への置換により勃起障害が改善した統合失調症の1例. 臨床精神薬理, 2006. 9(7): p. 14-20.
5. 河合伸念, 井出政行, and 朝田隆, Risperidone 投与中に生じた射精障害のために服薬コンプライアンスが悪化した統合失調症 2 例. 精神科, 2006. 9(2): p. 245-248.
6. 中根秀之, et al., 統合失調症に対する olanzapine Zydis 錠の有効性と安全性 長崎 Zydis 研究会中間報告から. 臨床精神薬理, 2007. 10(2): p. 257-269.
7. Ishigooka, J., M. Murasaki, and S. Miura, 精神分裂病患者に対する非定型抗精神病薬オランザピンの効果と安全性 日本におけるオープンラベル多施設研究. Psychiatry and clinical neurosciences, 2001. 55(4): p. 353-363.
8. 久保田亮, Quetiapine への変更により衝動性および副作用が著明に改善した症例. 新薬と臨床, 2005. 54(9): p. 1162-1165.
9. 山根秀夫, 増井晃, and 大川匡子, Perospirone への置換により改善したrisperidone 起因性高プロラクチン血症の2例. 精神科治療学, 2005. 20(8): p. 185-196.
10. 八木剛平, et al., 新しい抗精神病薬リスペリドンの初期第二相試験 高い分裂病改善率と軽い錐体外路系副作用. 臨床精神医学, 1991. 20(4): p. 529-542.
11. 米澤治文, et al., Risperidone 投与患者におけるプロラクチン血中濃度と副作用の検討. 精神科治療学, 2002. 17(2): p. 615-619.
12. Anonymous, Risperidone 細粒剤の精神分裂病に対する臨床試験. 臨床医薬, 1993. 9(6): p. 1453-1470.
13. 渡辺博美 and 坂元薫, 研修医を応援する 処方奏効・失敗例 Risperidone からquetiapine への切り替えにより無月経が改善した1例. 臨床精神薬理, 2005. 8(2): p. 507-522.
14. 弓削喜久子 and 後藤勇, 肥満と高プロラクチン血症を合併した統合失調症患者に塩酸ペロスピロンを投与し有用であった1症例. Progress in Medicine, 2005.

- 25(10): p. 1425-1429.
15. 上田朋子, et al., 無月経、錐体外路症状を来した統合失調症の若年女性患者における perospirone の使用経験. 新薬と臨床, 2006. 55(11): p. 1758-1762.
 16. 井上賀晶, 坂田由美, and 行正徹, 研修医を応援する 処方奏効・失敗例 Risperidone の長期投与による高プロラクチン血症に対して quetiapine が奏効した1例. 臨床精神薬理, 2002. 5(2): p. 235-238.
 17. 宮本歩, 山内孝之, and 長尾喜一郎, 【新規抗精神病薬の導入と抗精神病薬治療の変化】 新規抗精神病薬 quetiapine の特徴と有用性. 臨床精神薬理, 2003. 6(4): p. 417-426.
 18. 宮本歩, et al., 精神分裂病患者における risperidone から quetiapine への切り替えについて. 臨床精神薬理, 2001. 4(10): p. 1433-1440.
 19. 矢守誉史, 児玉匡史, and 黒田重利, 副作用軽減にペロスピロンが有効であった統合失調症の1例. 新薬と臨床, 2007. 56(5): p. 425-432.
 20. 兼田康宏, et al., 【向精神薬のスイッチング&減量・単剤化】 定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬へのスイッチングが統合失調症患者の QOL 及び性腺機能に及ぼす影響. 臨床精神薬理, 2004. 7(4): p. 483-492.
 21. 山本暢朋 and 稲田俊也, 新規抗精神病薬にみられる副作用. 日本薬剤師会雑誌, 2006. 58(11): p. 73-80.
 22. 村崎光邦, et al., 長期投与におけるフマル酸クエチアピンの精神分裂病に対する有効性及び安全性の検討. 臨床精神薬理, 1999. 2(6): p. 164-167.
 23. 政田重成, et al., Risperidone から perospirone への置換により高プロラクチン血症や月経異常が軽快した5症例. 臨床精神薬理, 2007. 10(1): p. 999-1003.
 24. 加茂登志子, 他剤治療不耐性統合失調症患者に対してクエチアピンが奏効した1症例. 新薬と臨床, 2006. 55(3): p. 509-513.
 25. 青木庸子, 村山賢一, and 染矢俊幸, 研修医を応援する 処方奏効・失敗例 高プロラクチン血症を呈し, quetiapine への置換が有用であった統合失調症の1例. 臨床精神薬理, 2003. 6(3).
 26. 久住一郎 and 小山司, 【Aripiprazole のすべて】 海外における aripiprazole の臨床成績. 臨床精神薬理, 2006. 9(2): p. 197-203.
 27. 竹内啓善 and 渡邊衡一郎, 【統合失調症治療の新しい可能性 アリピプラゾールの登場を迎えて】 Aripiprazole の薬理作用・臨床成績・ガイドラインとアルゴリズムにおける位置づけ. 脳21, 2006. 9(4): p. 69-73.
 28. 河合伸念, et al., 従来型抗精神病薬から新規抗精神病薬への切り替えに伴う血中プロラクチン濃度の変化について. 東京精神医学会誌, 2004. 22(1): p. 708-711.
 29. 上村恵一, 高橋義人, and 安田素次, Risperidone の剤形変更に伴い副作用に改善がみられた5症例. 精神医学, 2006. 48(7): p. 773-775.

30. 三宅誕実, et al., 統合失調症患者の妊娠期における抗精神病薬の継続使用の実態調査. 臨床精神薬理, 2006. 9(12): p. 2449-2455.
31. 中島康雄, 山岡桂子, and 高田眞一, 妊婦・授乳婦への薬剤投与ガイド リスペリドン. 薬事新報, 2003(2256): p. 15-16.
32. 永田利彦, 【今日の精神分裂病の治療】 向精神薬の投与量と副作用 非定型抗精神病薬を中心に. 医薬ジャーナル, 2002. 38(3): p. 3406-3414.
33. 安川節子, 【向精神薬のスイッチング&減量・単剤化】 Olanzapine 単剤投与における女性患者の benefits. 臨床精神薬理, 2004. 7(4): p. 575-580.
34. 加藤里絵, 佐藤二郎, and 鈴木洋人, リスペリドン, ハロペリドール服用中の統合失調症妊婦における帝王切開の麻酔. 麻酔, 2005. 54(3): p. 301-303.
35. 勝瀬大海, et al., 私のカルテから ペロスピロンへの置き換えによって高プロラクチン血症が改善した統合失調症の 1 例. 精神医学, 2006. 48(9): p. 1025-1027.

(3) 錐体外路症状

Focus Point 非定型抗精神病薬ならば錐体外路症状は出ないのか？

非定型抗精神病薬という名称の「非定型」はこれまでの抗精神病薬と異なり、錐体外路症状を起こしにくいという意味です。確かに、従来の定型抗精神病薬に比べて、錐体外路症状や遅発性ジスキネジアが出現する危険性が低いため、統合失調症の急性期の患者に対する第一選択薬と考えられています。[1]-[4]

しかし、薬剤の効果と副作用の特徴で薬剤別に解説したように、非定型抗精神病薬ならば副作用が出ないというわけではありません。どの抗精神病薬もドーパミン D2 受容体遮断作用を持っていることから、錐体外路症状が出現する可能性があり注意が必要です。

錐体外路は、錐体路による随意運動を調整し、円滑で正確な動きができるようにする働きがあると考えられています。抗精神病薬のもつドーパミン D2 受容体の遮断作用は、この調整機能に障害をきたし、その結果、錐体外路症状が出現します。

錐体外路症状は、自分でコントロールすることができない症状ですから、患者に大きな苦痛を与えますし、これが原因となって服薬の中断にもつながります。ですから、副作用症状をいかに早期に発見して、その対処につなげるかが、治療を続けて病状をコントロールしようという患者の気持ちを支えていくための鍵となります。さらに、錐体外路症状は、パーキンソニズムに伴う転倒や、流涎に伴う誤嚥性肺炎など身体合併症の誘因となる場合もあります。この意味でも早期発見は重要です。

看護師は、医療職者の中では、圧倒的に患者さんと接することが多く、またバイタルサインズ測定など、患者さんの身体状況の確認・把握を行う職種です。したがって、患者の副作用症状をモニタリングし、早期発見し対処につなげることができる重要な役割を担っているといえます。

Q01. 錐体外路症状の出現頻度に薬剤による違いはありますか

Answer

非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬に比べて、明らかに錐体外路症状の出現頻度は低くなります。ただし、非定型抗精神病薬のなかでも、薬によって錐体外路症状の出現頻度に少しずつ違いがあります。

【解説】

表1に示したように錐体外路症状には複数あります。

錐体外路症状全体については、リスペリドンでは投与量が増えるにしたがって、出現頻度が増えることがわかっています<Clinical practice guidelines. Treatment of Schizophrenia. 44,79,114>。オランザピンはリスペリドンに比べて出現頻度が低いといわれていますが、30mgあるいは40mgを超えると錐体外路症状が発現することされています。[1]<EPS-5,4069,p1684>そのため、リスペリドンやオランザピンが処方されている患者で、投与量の多い場合は、錐体外路症状に留意する必要があります。ケチアピンは線条体経路のドーパミン受容体への親和性がクロザピンに似て非常に低いため、3000mg/日に至るまで用量依存の錐体外路症状は見られないといわれています[1]<EPS-5,4069,p1685>。ペロスピロンについては、ペロスピロンの使用歴のある外来患者39名を対象にした国内における後ろ向き調査では、錐体外路症状が見られたのは5名であり、リスパダールを投与された患者と比較して、統計的には有意ではないが、低い傾向にあったという報告があります。[2]<EPS-80,4144>。また対照群のない臨床試験42例(国内)によると、錐体外路症状は19例(45%)に出現し、内訳は筋強剛(26%)、アカシジア(21%)、振戦・歩行障害(各19%)、構音障害・仮面様顔貌(各12%)であったとの研究があります。[3](EPS-255, 4319)

次に、錐体外路の各症状については、アリピプラゾールはアカシジアが出やすいという特徴がありますので、アリピプラゾールが処方されている患者に落ち着かない様子がみられた場合は、アカシジアを疑う必要もあります。リスペリドンについては、遅発性ジスキネジアの発症率が0.5%であるのに対し、オランザピンは1~2%という研究結果があります[1]<EPS-5,4069,p1687>。

**CQ2. 非定型抗精神病薬を飲んでいる患者さんに、
どのような症状が出たら錐体外路症状を疑うべきでしょうか**

Answer

定型抗精神病薬の場合と同様に、小刻み歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジアなどの症状が見られたら、錐体外路症状を疑いましょう。非定型抗精神病薬に特有の錐体外路症状というものは報告されていないので、観察ポイントは定型抗精神病薬の場合と同様です。

【解説】

抗精神病薬の副作用として発現する「薬原性錐体外路症状」には、パーキンソニズム、アカシジア、ジストニア、ジスキネジアがあります。

- パーキンソニズム：パーキンソン病に特徴的な「小刻みで身体の揺れが少ない歩行」「表情変化の乏しさ」「流涎」「筋強剛」「振戦」などの症状が出る症候群の総称。
- アカシジア：下肢がムズムズしてじっとしてられなくなる状態。静座不能とも言う。
- ジストニア：持続的な筋肉の収縮や痙攣。筋緊張が異常に亢進し、舌・頸部や身体全体が捻転したり、つっぱったり、異常な姿勢になるなど。
- ジスキネジア：口を絶えずもぐもぐと動かすなど、身体のさまざまな部位に不随意運動が出ること。

これらの錐体外路症状は、大まかに「急性」と「慢性」に分類することができます。急性錐体外路性副作用は、パーキンソニズム、急性ジストニア、アカシジアの3種類であり、抗精神病薬を投与した最初の数日から数週間に現れます。慢性錐体外路性副作用には、遅発性ジスキネジアと遅発性ジストニアが含まれ、投与開始から数ヶ月から数年後に現れます（APA, p315）。

非定型抗精神病薬は、錐体外路症状と遅発性ジスキネジア出現の危険性が低いため統合失調症の急性期の患者に対する第1選択薬と考えられています（APA, p260）＜82-85＞。しかしながら、先述の通り非定型抗精神病薬でも錐体外路症状を呈することがあるため、錐体外路症状のモニタリングは必要不可欠といえます。

錐体外路症状の観察をする際には、薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale: DIEPSS）の評価項目などが参考になります（表1）。

高齢者における薬剤性パーキンソニズムは、高齢や脳血管病変を原因にして見過ごされることがあるため注意が必要です。

錐体外路症状に関連してはさらに、4週間以内に歯痛、咬合違和感、12週間以内に不正咬合が発現することがあります。頻度は高くありませんが症状の訴えを患者の思い込みと判断しないように注意が必要です〔4〕（EPS-55, 4119）。

4)-(3)-表1 葉原性錐体外路症状の観察項目

歩行	狭い歩幅(小刻み歩行)、歩行速度の低下、前傾前屈姿勢、前方突進現象。
動作緩慢	動作がのろく乏しいこと。動作の開始・終了の遅延または困難。 顔面の表情変化の乏しさ(仮面様顔貌)や単調で緩徐な話し方。
流涎	唾液分泌過多。
筋強剛 (筋固縮)	運動に対する連続した抵抗。四肢の関節を他動的に屈曲させた際に抵抗が感じられる。断続的な歯車様の抵抗を感じることもある(歯車現象)。
振戦	口部、手指、四肢、軀幹に認められる反復的、規則的でリズムカルな運動。
アカシジア	不快感を伴う、下肢のムズムズ感、ソワソワ感、絶えず動いていたいという衝動などの症状。 例:落ち着きのなさ、体の揺り動かし、下肢の振り回し、歩き続ける、足踏み、足の組み換え、揺れ。
ジストニア	筋緊張の異常な亢進によって引き起こされる症状。舌、頸部、四肢、軀幹などにみられる筋肉の捻転やつっぱり、持続的な異常姿勢。 例:舌を突き出す、舌の捻転、斜頸、後頸、開口しようとするが筋肉が痙攣して歯を食いしばったようになる(牙関緊急)、眼球上転、眼瞼痙攣、体が斜めに曲がる(ピサ症候群)。
ジスキネジア	運動の異常に亢進した状態。顔面、口部、舌、顎、四肢、軀幹にみられる他覚的に無目的で不規則な不随意運動。舞蹈病様運動(速い、不規則な無意識の運動)。 例:口をモグモグと動かす、舌を出し入れする、舌打ち、まばたきを繰り返す、体をくねらせる、体をゆする、腕をねじるような動き、指を繰り返し曲げ伸ばしする。

左欄は稲田(1996)によるDIEPSSの評価項目。右欄は稲田(1996)を一部改変し作成。

稲田俊也:葉原性錐体外路症状の評価と診断-DIEPSSの解説と利用の手引き, 星和書店, 1996.

CG3. 錐体外路症状がみられた場合には、どのような対応が考えられますか

Answer

抗精神病薬の投与量を、錐体外路症状が出ない閾値まで減薬することが考えられます。また、錐体外路症状を抑制する目的で、抗パーキンソン病薬が使用されることもあります。

【解説】

定型、非定型問わず、不快な副作用が出現する用量の抗精神病薬を投与することは、長期的に見て、患者の服薬に対するアドヒアランスを下げってしまうので望ましくありません（APA, p244）。

一般に、パーキンソニズム、急性ジストニア、アカシジアなどの急性錐体外路性副作用は用量依存性であり、投与量が増えるにしたがって症状が強まり、投与量を減らす、もしくは投薬を中止することで回復します（APA, p315）。一方、遅発性ジスキネジアなどの慢性錐体外路性副作用は、このように明らかな用量依存性はなく、投薬を中止した後も症状が持続する恐れがあると言われていています（APA, p315）。

初発の統合失調症患者に抗精神病薬を投与した場合、黒質線条体におけるドーパミン D2 遮断作用が 65%以上になると抗精神病作用が現れ、78%以上になると錐体外路症状が出現するということが示されています[7]。第2世代抗精神病薬は治療用量における錐体外路症状が出現しにくいとされていますが、出現した場合には減薬が必要となります。しかしながら、副作用を最小限度に抑えるために最小有効量まで減薬することは、再発と症状悪化のリスクが増えることとなります（APA, p269）<216>。一般に、全く副作用のない状態を目指すよりも、再発を予防し安定した状態を維持することの方が重要だといわれることもあります（APA, p246）。看護師には、患者の精神症状、副作用の両方をモニタリングし、再発、症状悪化を来すことなく、できるだけ副作用が少ない状態を見つけ出すことが求められます。

副作用に対して副作用止めの薬物（抗パーキンソン薬）が使用されることがあります。使用するかどうかは、副作用による苦痛の程度と重症度、および他の治療方法の有無によって決められます（APA, p264）。抗パーキンソン薬は、抗精神病薬によって過活動となっている黒質線条体系のアセチルコリンの受容体を遮断する（抗コリン作用）ことで錐体外路症状を抑えます。しかし、抗コリン作用は黒質線条体系だけでなく全身に及ぶため、治療法を変更することが出来ない場合にだけ用いるものです。したがって、どのような理由・経緯でどのような薬剤が現在処方されているのかを把握したうえで、錐体外路症状の程度、患者が感じている苦痛をアセスメントすることが大切になります。

急性期治療においては、抗パーキンソン病薬が予防的に使用されることもあります。その際には、抗精神病薬による錐体外路症状の出現しやすさ、患者の希望、錐体外路症状の

既往歴、錐体外路症状に関するほかの危険因子、抗コリン性副作用の危険因子とその可能性という要因を考慮する必要があります（APA, p264）。いずれにしても、錐体外路症状の出現を予防するためには、定型抗精神病薬よりも非定型抗精神病薬を、できる限り低用量から使用することと、安易な増量を行わず、有効最小量での症状コントロールを目指すことが大切です。なお、クロザピンは遅発性ジスキネジアの出現した患者の治療に有効であるといわれています。

<引用文献>

1-4 APA p260 82-85

5 Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. 44, 79, 114

6 Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. 44, 79, 114

7. kapur, S., Zipursky, R., Jones, C. et al: Relationship between dopamine(D2) occupancy .clinical response, and side effects, a double-blind PET study of first-episode schizophrenia, Am. J. Psychiatry, 157:514-520, 2000.)