

200935009B (別冊)

**精神科救急医療
ガイドライン(2)**
(薬物療法)

2009年12月9日版

**Guidelines
for Psychiatric
Emergency Treatment(2)
(Pharmacological Treatment)
Version 2009**

日本精神科救急学会

**精神科救急医療
ガイドライン (2)
(薬物療法)**

2009年12月9日版

**Guidelines
for Psychiatric
Emergency Treatment(2)
(Pharmacological Treatment)
Version 2009**

日本精神科救急学会

まえがき

精神科救急医療は、かつては医療慣行の現場であった。多剤併用・大量療法が先輩からの伝承のもとになされ、副作用管理は錐体外路症状に関するものくらいであった。新薬の治験はそのような現場ではなされないため、やむを得なかった面もある。しかし、1990年代中盤に入って医療訴訟の増加が顕著になるにつれ、ある程度標準的な精神科救急治療技法が求められるようになった。日本精神科救急学会の2003年版ガイドラインは、こうした背景から最小限の必要事項をまとめたものであった。その中で鎮静法指針は、急性精神病状態における生理学的異常、非経口鎮静に伴う呼吸抑制、ハロペリドール静注によるQT延長など、東京都立墨東病院で構築した安全面に関するエビデンスを基に、即応性・確実性と軌道修正可能・安全性との並立を理想として作成された。しかし当時、薬物療法の効果面での質の高いデータが存在しなかったため、推奨薬剤は列挙のみにとどまっていた。また、第二世代抗精神病薬は台頭の途上であったため、記述不十分でもあった。

2009年版のガイドライン改訂は、このような効果面でのエビデンスの収集と構築を主たる課題として準備を開始した。ガイドライン改訂の理念は、現場感覚と実証性との並立である。そのためには、われわれ自らが現場のデータを科学的手法を用いて収集し、解析する必要があった。さらにその資金は、製薬会社に依存せず、中立の立場を維持する必要があった。これを実現すべく、2007年から厚生労働科学研究費を獲得して全国の精神科救急の医療機関による共同研究を実施してきた。2007年には7施設、2008年には15施設、2009年には25施設の共同研究に発展している。検証した課題は、「リスペリドン内用液とオランザピン口腔内崩壊錠とでどちらが初期鎮静に優れるか?」「静注の順番はハロペリドールとベンゾジアゼピンとでどちらを先にすべきか?」「チオペンタール静注の使用頻度とそれが必要となる状況は?」「第二世代抗精神病薬4種のうち、急性期治療において単剤として優るのはどれか?」「急性期治療において開始した抗精神病薬が効果不十分な場合の置換時期は?」などである。これらのランダム化比較試験および観察研究の成果は、国際誌に掲載されるに至っている。同時に、エキスパート・コンセンサス調査を実施し、これらの結果の現場的な妥当性についても確認している。このように国際的評価に耐えうる日本の精神科救急の現場のデータを基に、焦燥・攻撃性対応の薬物療法および急性期薬物療法への展開といった視点から改訂ガイドラインを作成した。数年先に次の改訂がなされることになるが、それに向けて建設的なご意見をお寄せいただければ幸いである。

平成21年12月9日
日本精神科救急学会
理事 八田耕太郎

目次

まえがき

I. 焦燥・興奮に対する薬物療法	1
1. 原則	1
2. 投与経路の選択	1
3. 内服	3
4. 筋注	5
5. 静注	7
6. 焦燥とアカシジアとの鑑別を要する場合	10
7. 鎮静後の観察	10
II. 昏迷, 拒絶 (拒食・拒薬), 摂食量の不足	16
1. 昏迷	16
2. 拒絶 (拒食・拒薬), 摂食量の不足	17
III. 精神病性障害急性期の薬物療法	22
1. 第一選択薬	22
2. 投与量	24
3. 併用薬	25
4. 抗精神病薬の置換	26
5. 副作用の視点から	27

第二部
各論編
《藥物療法》

I. 焦燥・興奮に対する薬物療法

1. 原則

- 1) 興奮・攻撃性などの標的症状と身体合併症が潜在する可能性を見極めつつ、即応性・確実性と安全性・軌道修正可能の並立を理想とすること。

【解説】

精神科救急の現場では、内向き（自殺の方向）あるいは外向き（暴力の方向）の攻撃性を制御することが第一の仕事である。しかし、その背景にある疾患を短時間で鑑別することが難しいこともあり、判断が後手にまわってしまうこともある。また、予期しない合併症が潜在したり、副作用が予想より強く出たりする可能性もある。したがって鎮静法は、「予測し難い精神科救急患者の身体状況、精神症状の変化に即応でき、しかもいつでも軌道修正できる」という確実性と安全性を両立する視点から薬剤を選択して組み立てなければならない。

2. 投与経路の選択

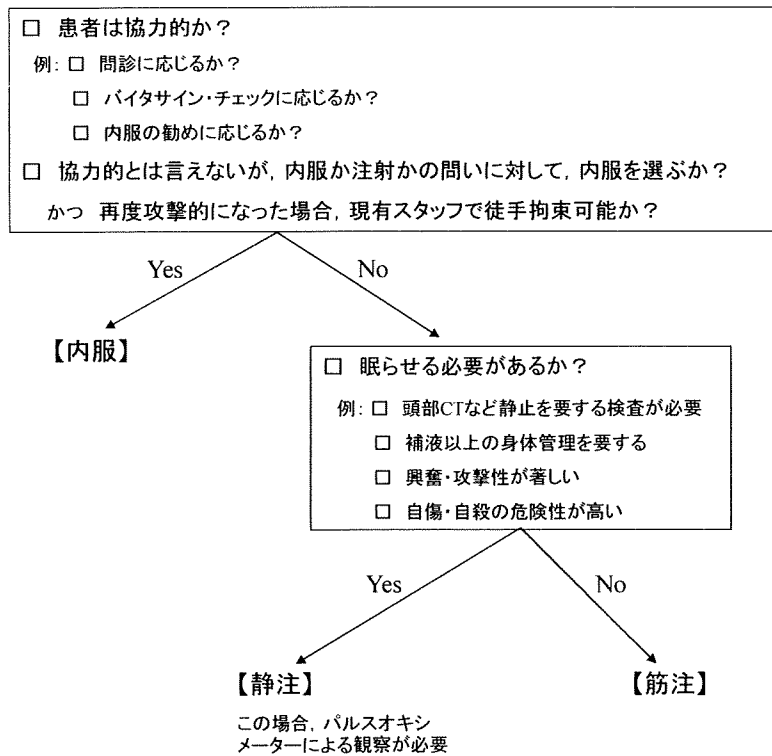
焦燥・興奮を呈する患者に対して薬剤を投与する場合、患者が診療に協力できるか拒否するかによって二分される（図 1. 焦燥・興奮に対する薬物療法フローチャート）。

- 1) 診療に協力できる場合は内服投与すること。

拒否する場合は非経口的な投与経路、すなわち筋注あるいは静注が選択される。

- 2) 筋注による鎮静は、身体管理をしにくいいため、重篤な身体合併症の存在を相当高い確信をもって否定できること、および脱水や筋原性酵素の高値といった生理学的異常の程度も軽度であることを踏まえて行われることが望ましい。
- 3) 静注による鎮静は、眠らせる必要がある場合に行うべきである。

図1. 焦燥・興奮に対する薬物療法フローチャート(2009年版)



【解説】

鎮静行為は、可能な限り多くのスタッフを集めてから開始する。興奮患者は意識が清明であれば、相対する人の数が圧倒的に多数であることを認識して戦意を喪失し、言語的介入に応じやすくなるからである。もちろん応じなくて抵抗する場合、圧倒的多数で徒手拘束する方が安全であることはいままでのまではない。このように鎮静は、まず数の力で圧倒してから言語的介入によって開始されることが理想である（八田，2005；Marder 2006）。冷静に話しかけ援助者であることを伝え、興奮を鎮める。言語的介入による鎮静効果は通常暫時のものであるため、薬物療法の付加が必要である。それによって鎮静が持続することになる（図2. 焦燥感の強い患者との問題指向型コミュニケーション（八田，2009）。

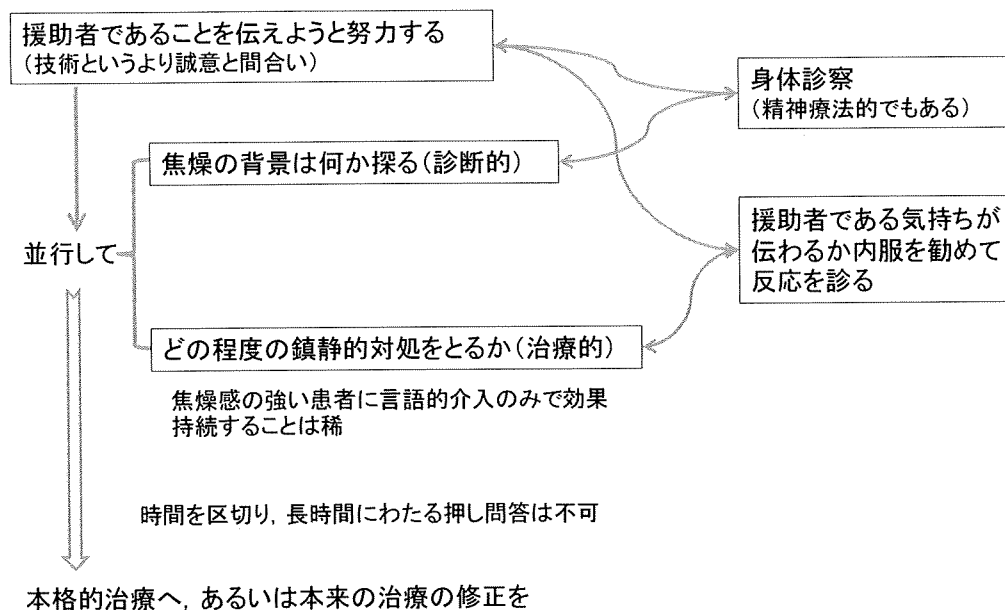


図2. 焦燥感の強い患者との問題指向型コミュニケーション(八田, 印刷中●)

診療に協力できる場合は内服投与する。しかし、攻撃性が強すぎたり、被害妄想のために極めて猜疑的であったり、せん妄などの意識障害が重畳したりする場合は、取り付く島がないためあまり時間をかけずに非経口投与による鎮静処置のための準備に移る。筋注による鎮静は、身体管理をしにくいいため、身体合併症の潜在の可能性が低いことが前提となる。静注による鎮静は、眠らせる必要がある場合に行う。それは診療に協力しない患者のうち、例えば頭部 CT など静止を要する検査が必要なとき、脱水・高 CPK 血症などのホメオスターシスの崩れや合併症などのために輸液以上の身体管理を要するとき、興奮・攻撃性が著しく集められる人手では再度の興奮に際して徒手拘束不可能と予測されるとき、自傷・自殺の危険性が高いとき、などが挙げられる。静注によって眠らせる鎮静を行う場合には、パルスオキシメーターによる呼吸状態の観察を併行する必要がある。

3. 内服

1) 第二世代抗精神病薬は haloperidol と効果面で差がなく錐体外路症状が少ないという知見が救急精神医学領域でも蓄積されつつあるが、特定薬剤を推奨するほどの根拠はない。risperidone 内用液および olanzapine 口腔内崩壊錠は、服用に水を要しないため、救急場面での取扱上有利といえるかもしれない。

- 2) 抗不安薬の投与が相応しい状態に対して、あるいは抗精神病薬に併用する薬剤としては、代謝の単純な lorazepam が望ましい。

【解説】

内服による鎮静の場合、第一世代抗精神病薬の役割は小さくなり、第二世代が主流となっている。精神科救急現場での研究のデザインと実施の困難さから良質の研究報告は少ないが、現在の流れを裏付ける報告は散見される。攻撃的行動を Modified Overt Aggression Scale (OAS) および Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) の Hostility-suspiciousness factor を指標に 72 時間観察した研究では、改善の程度において risperidone, olanzapine, quetiapine, haloperidol の群間で有意差は認められず、錐体外路症状は haloperidol 群が多かったと報告されている(Villari et al. 2008)。Olanzapine と haloperidol を第 3 病日までに 20mg まで急速に増量させて Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Agitation subscale の変化を比較した研究では、それぞれの群が 1 時間後には有意に改善を示したが群間の差は見いだせなかったと報告されている(Kinon et al. 2004)。Lorazepam の併用下に risperidone と haloperidol を BPRS および PANSS を指標に比較した研究でも、30 分後、90 分後ともに群間の差は見いだせなかったと報告されている(Veser et al. 2006)。さらに、初回エピソードの 172 例に haloperidol、risperidone、olanzapine を割り付けて BPRS が投与前から 40%以上改善する割合を比較した研究では、それぞれ 57.1%、52.5%、63.6%と有意差が認められなかったが錐体外路症状の出現とそれに伴う抗パーキンソン薬の併用が有意に haloperidol 群で高かったと報告されている(Crespo-Facorro B et al. 2006)。このように、第二世代抗精神病薬は haloperidol と効果面で差がなく錐体外路症状が少ないという知見が救急精神医学領域でも蓄積されつつある。第二世代どうしの比較では、olanzapine 口腔内崩壊錠群と risperidone 液剤群との間で、PANSS Excitement Component (PANSS-EC) の 1 時間の推移に有意差は認められなかったが、救急受診時の頻拍の改善が olanzapine 口腔内崩壊錠群の方が優ったと報告されている(Hatta et al. 2008a)。同時に、quetiapine、chlorpromazine の焦燥・興奮への効果および安全性も olanzapine、risperidone と同等であったことが明らかにされている(八田, 2008)。第二世代抗精神病薬個々の検討において、risperidone は、統合失調症の急性増悪 1625 例の全例で症状の改善がみられ、特に PANSS agitation subscale が 15 点以上の興奮の強かった 256 例において改善が顕著であったと報告されている(Pajonk FG et al. 2005)。また、88 例の統合失調症急性期患者に対する risperidone 液剤投与の結果、興奮、敵意、衝動制御不良は 7 日以内に、幻覚に基づく行動、非協調性は 14 日以内に改善が認められ、4 週後に 68%の患者が PANSS 総点において 50%以上の改善を示したという(Yoshimura et al. 2005)。Quetiapine は、中等度の精神病性興奮の患者に 100mg、150mg あるいは 200mg を投与して、50%の患者が 120 分までに 40%以上の PANSS-EC の改善を示したと報告されている(Currier et al. 2006)。この際、40%の患者に起立性低血圧が認められ、特に 25%の患者の起立性低血圧は臨床的意義のある水準だったという。これに対して、2 日間で 400mg まで増量しても安全性に問題なかったという報

告もある(Smith et al. 2005)。Aripiprazol はプラセボとの比較で、PANSS-EC の改善が 2 週後から 6 週後の間優ったと報告されている(Marder et al. 2007)。

米国エキスパート・コンセンサス・ガイドラインでは、olanzapine 単独、risperidone 単独あるいは benzodiazepine 系薬剤との併用、haloperidol と benzodiazepine 系薬剤との併用が第一選択薬とされている。Quetiapine は perphenazine とともに第二選択薬となっている。Chlorpromazine は第三選択の水準となっている(Allen et al. 2005)。

2008 年 12 月に本学会の全医師会員を対象（製薬会社所属の医師を除く）に行ったエキスパート・コンセンサス調査（回答者 170 名、回答率 31%）では、内服による鎮静を図る際、第一選択として 78%の医師が risperidone を推奨している（1 剤のみ回答）。Olanzapine（8%）、levomepromazine（6%）がそれに続いた。第二選択あるいはそれ以降の推奨薬剤（複数回答可）は、olanzapine（52%）、levomepromazine（14%）、risperidone（12%）、haloperidol（11%）、quetiapine（9%）、zotepine（7%）、lorazepam（6%）の順であった。前述の、2007 年の精神科救急医療機関の多施設共同研究において(Hatta et al. 2008)、無作為化して投与した risperidone 液剤と olanzapine 口腔内崩壊錠のいずれも有効で、1 時間の経過の中では差が認められなかったことについて、現場感覚からいずれの水準で同意できるかを 9 段階評価（9：全く同意できる～1：全く同意できない）で質問した回答は、メジアン 6 と必ずしも高い同意は得られなかった。risperidone 液剤の方が olanzapine 口腔内崩壊錠より優る印象を記述する自由回答が多く、その逆の意見は 1 名のみであった。背景に、等価性の因子の関与が考えられる。

初発か服薬歴があるか、高齢か否か、身体的に健常か、標的症候の程度はどうかによって薬剤の種類と量が決定されるが、いずれも初回投与の効果を見て数時間後に以降の量を決定する方が安全である。

4. 筋注

- 1) 筋注する薬剤を選択する際、有用性が実証されている haloperidol と promethazine との併用が検討されることが望ましい。
- 2) haloperidol を筋注する際、錐体外路症状、特にジストニアやアカシジアといった急性で重篤な副作用の発現に備えるべきである。筋注の抗パーキンソン薬は、biperiden でも代替可能である。

【解説】

筋注製剤のうち実証的検証がなされてきたものは、haloperidol と benzodiazepine 系薬剤である。精神病性興奮を呈した 37 例に 2mg の lorazepam あるいは 5mg の haloperidol の筋注を割り付け、30 分毎に必要な応じて追加するデザインで比較した研究では、4 時間後の BPRS や Clinical Global Impressions (CGI)の減少に有意差は認められなかったと報告されている

(Foster et al. 1997)。さらに、少数例の比較ながら haloperidol と lorazepam との併用群 (9 例) は、lorazepam 単独群 (11 例) より 60 分後の OAS の改善率が高かったと報告されている (Bieniek et al. 1998)。精神病性興奮を呈した 98 例を haloperidol、lorazepam、あるいは両者の併用に割りつけて比較した研究では、併用群が単独群よりも効果発現の速さで優り、副作用の発生率に差はみられなかったと報告されている (Battaglia et al. 1997)。これらの結果を日本の筋注製剤にあてはめると、lorazepam の前駆体である diazepam と haloperidol との併用の有効性が推測される。しかし、diazepam の筋注は吸収が安定しないため推奨されていない (Marder 2006)。一方、200 例の興奮患者を lorazepam (4mg) あるいは haloperidol (10mg) と promethazine (25-50mg) との併用に割りつけて比較した研究では、haloperidol と promethazine との併用群の方が効果発現が速く、2 時間後の臨床症状の改善度も高かったと報告されている (Alexander et al. 2004)。さらに、興奮や危険な行動のために筋注を要した患者 316 例を haloperidol (5-10mg) あるいは haloperidol (5-10mg) と promethazine (25-50mg) との併用に割りつけて比較した研究では、haloperidol と promethazine との併用群の方が 20 分までに鎮静される割合が高かったと報告されている (Huf et al. 2007)。しかし、それ以降観察を続けた 120 分までの間での差は認められなかったという。ただし、副作用として急性ジストニアが出現した 10 例はすべて haloperidol 単独群であったとも報告されている。興味深いことに、精神疾患による興奮や危険な行動のために筋注を要した患者 300 例を olanzapine あるいは haloperidol と promethazine との併用に割りつけて比較した研究では、4 時間の間に追加を要した割合は olanzapine 群 43% に対して haloperidol と promethazine との併用群 21% であったという (Raveendran et al. 2007)。副作用の出現には差は認められなかったとも報告されている。今後、第二世代抗精神病薬の注射製剤が臨床現場に登場してからも、haloperidol と promethazine との併用の有用性は揺るがないのかもしれない。Midazolam についても検討されている。攻撃的で重度の興奮を呈した 111 例を midazolam 5mg、haloperidol 5mg、あるいは lorazepam 2mg に割りつけて比較した研究では、鎮静までの平均時間が midazolam 18.3 分 (SD14) であったのに対して haloperidol 28.3 分 (SD25)、lorazepam 32.2 分 (SD20) といった結果で、midazolam が有意に速かったと報告されている (Nobay et al. 2004)。その後の覚醒までの時間も、midazolam 81.9 分であったのに対して haloperidol 126.5 分、lorazepam 217.2 分といった結果で、midazolam が有意に短かったと報告されている。301 例の興奮患者を midazolam あるいは haloperidol と promethazine との併用に割りつけて比較した研究では、20 分までに鎮静された割合が midazolam 群では 89% であったのに対して haloperidol と promethazine との併用群では 67% といった結果で、midazolam 群の方が有意に鎮静効果の発現が速かったと報告されている (TREC Collaborative Group 2003)。しかし、1 時間後には両群とも 90% が鎮静されて差は認められず、midazolam 群では 1 例に一過性の呼吸抑制が出現したと報告されている。このような midazolam の筋注における即効性と短時間作用の特徴は、鎮静場面で有利な場合も不利な場合もあり、呼吸抑制の危険性が潜在することも念頭に置かなければならない。以上、筋注による鎮静の RCT 研究からは、haloperidol と promethazine

との併用の有効性と安全性が実証されている(Huf et al. 2005)。

前述の本学会のエキスパート・コンセンサス調査で、鎮静のための筋注製剤の第一選択(1剤のみ回答)は、haloperidol (68%)、levomepromazine (24%)、diazepam (4%)の順であった。第二選択あるいはそれ以降の推奨薬剤(複数回答可)は、levomepromazine (46%)、haloperidol (17%)、diazepam (12%)、hydroxyzine (2%)、デポ剤 (2%)の順であった。Levomepromazineの筋注を推奨薬剤として残すことについて現場感覚からいずれの水準で同意できるかを9段階評価で質問した結果は、メジアン7で、依然高い支持がある。

1回の筋注から次の筋注までの間隔は筋注した際の血中濃度の推移を考慮すれば20~30分程度が推奨されている(Dubin 1988; Taylor D et al. 2001)。しかし興奮あるいは攻撃性の程度が著しい場合、先の筋注の量を補う目的で間隔はそれより短くなる。また、総投与量が能書の上限を越えるとしても、目前の興奮あるいは攻撃性の亢進した患者を治療することが優先されるためやむをえないことである(後述)。

5. 静注

- 1) 静注可能な製剤は、haloperidol、benzodiazepine系薬剤、barbiturate系薬剤であるが、鎮静のための最初の静注は、安全性の面から、haloperidolあるいはbenzodiazepine系薬剤とすること。
- 2) Benzodiazepine系薬剤を静注する際は、拮抗薬であるflumazenilを準備すること。
- 3) Benzodiazepine系薬剤、barbiturate系薬剤を静注する際は、パルスオキシメーターによる呼吸状態の観察を併行し、アンビューバッグを用意すること。
- 4) haloperidolの静注が高用量になる場合は、心電図モニターをするべきである。
- 5) benzodiazepine系薬剤への耐性が推測される場合は、benzodiazepine系薬剤による脱抑制を避けるために、haloperidolを最初に静注することが望ましい。

【解説】 鎮静薬剤による鎮静の強弱は、薬剤の種類、投与量、投与速度、併用薬剤、患者の状態などに依存する。

静注可能な製剤は、haloperidol、benzodiazepine系薬剤、barbiturate系薬剤であるが、それらの薬剤の精神病性興奮に対する有効性の比較に関する検討は、最近のわが国の多施設共同研究の成果が唯一である。それによると、haloperidolとbenzodiazepine系薬剤との間で、benzodiazepine系薬剤を先に静注するよりhaloperidolを先に静注する方が最終的に必要となるbenzodiazepine系薬剤の静注量が少なくてすむことが報告されている(Hatta et al. 2009a)。さらに、barbiturate系薬剤であるthiopentalを必要とした患者に最初に静注された薬剤はhaloperidolよりbenzodiazepine系薬剤の頻度が有意に高かったことも報告されている(Hatta et al. 2009b)。これらの知見は、最初に静注するbenzodiazepine系薬剤が、場合によっては脱抑制を惹起する可能性を示しているのかもしれない。その他、静注による鎮静を施され

た統合失調症の精神科救急患者 77 例において、OAS による評価から攻撃性の持続の程度を 3 段階に分けた結果、攻撃性が持続する群ほど、救急診療時の非協調性が有意に高かったこと、鎮静の際に要した flunitrazepam の量が有意に多かったこと、および鎮静による睡眠からの覚醒が有意に速かったことが報告されている(Hatta K et al. 1999)。したがって、救急診療時の非協調性が高い場合や鎮静の際に要する benzodiazepine 系薬剤の量が多い場合には、早期から haloperidol の静注を併用することの合理性が示唆される。一方、安全性に関する検討は、呼吸抑制および重篤な不整脈の危険性といった視点からなされている。まず、呼吸抑制に関する検討では、静注による鎮静処置を施された連続する 100 例の精神科救急患者のうち、5 例に呼吸抑制が生じ、benzodiazepine 系薬剤の静注と levomepromazine の筋注との併用例で有意に呼吸抑制の発生率が高かったと報告されている(Hatta et al 1998a)。特に、呼吸抑制が発生した 5 例のうち 4 例は注射直後でなく遅れて呼吸抑制が発生しており、注射後 2 時間半経過した時点での呼吸抑制の発生例もあった。59 例の前向き研究でも、flunitrazepam 静注単独あるいは flunitrazepam 静注と haloperidol 静注との併用群と比較して、flunitrazepam 静注と levomepromazine 筋注との併用群は有意に呼吸抑制の発生率が高く、しかもその発生が静注から遅延すること、静注から 1 時間の経過のうちに SpO₂ の回復が不安定なことが報告されている(Hatta K et al. 2000)。これらの報告から、睡眠を伴う鎮静処置の際には、SpO₂ の持続監視が必須であることが示唆される。鎮静のための睡眠の導入には、拮抗薬のある benzodiazepine 系薬剤が barbiturate 系薬剤より安全性において優るが、確実性においては劣る。barbiturate 系薬剤は、気管支喘息を合併する患者において発作を誘発する危険性があるため留意する。

なお、静注によって眠らせる場合、アンビューバック、酸素、口腔・咽頭部吸引、経鼻・経口エアウェイ、flumazenil の準備が必要である。benzodiazepine 系薬剤の静注により呼吸抑制が出現した場合、拮抗剤である flumazenil を静注して回復を図る。具体的には、まず 0.2mg (2/5A) を投与し、必要に応じて 0.1mg ずつ追加する。1mg (2A) まで投与可能、極量は 2mg である。半減期が 50 分と比較的短いため、一旦呼吸回復後に再度呼吸抑制に陥ることがある。したがって呼吸回復後もその点に留意して観察する必要がある。

重篤な不整脈の危険性に関する検討では、連続した 47 例の静注による鎮静処置を施された精神科救急患者において、flunitrazepam 静注と haloperidol 静注との併用群は、flunitrazepam 静注単独群と比較して有意に QTc が延長しており、その QTc の延長は haloperidol 投与量と相関したと報告されている(Hatta et al. 2001)。しかし際立った QTc 延長例はわずかで、haloperidol 静注を受けた連続する 307 例の精神科救急患者において、持続的な心電図監視にもかかわらず心室頻拍などの重篤な不整脈を呈した症例はなかったと報告されている(Hatta et al. 2001)。その後 haloperidol の QT 延長に関する検討は、筋注ではあるが lorazepam との比較がなされ、haloperidol が有意な QTc 延長をもたらすものの最小限の範囲で、大半の患者に臨床的影響がないことが示唆されている(Harvey et al. 2004)。一日量 35mg までの静脈内投与では Torsades de pointes と関連することは稀との報告もある(Sharma et al.

1998)。しかし、先天性 QT 延長症候群の潜在する患者が精神科救急の現場に搬送されて haloperidol が静注される可能性はあるため、心電図観察は必要なことである。

前述の本学会のエキスパート・コンセンサス調査で、鎮静のための静注製剤の第一選択（1 剤のみ回答）は、haloperidol（69%）、flunitrazepam（21%）、diazepam（5%）の順であった。第二選択あるいはそれ以降の推奨薬剤（複数回答可）は、flunitrazepam（31%）、diazepam（18%）、haloperidol（14%）、midazolam（5%）、amobarbital（4%）、thiopental（2%）、hydroxyzine（2%）の順であった。前述の、2007 年の精神科救急医療機関の多施設共同研究において(Hatta et al. 2009a)、flunitrazepam 静注に haloperidol を追加するより haloperidol 静注に flunitrazepam を追加する方が、要した haloperidol 量も flunitrazepam 量も有意に後者の方が少なかったことから、入眠させる必要がある鎮静処置に際しては haloperidol 静注から始める方が安全と思われる点について現場感覚からいずれの水準で同意できるか 9 段階評価で質問した結果は、メジアン 8 と高い支持を得た。また、thiopental 静注を必要とした症例は flunitrazepam 静注で鎮静を開始した場合のみであったことから(Hatta et al. 2009b)、入眠させる必要がある鎮静処置に際しては haloperidol 静注から始める方が安全と思われる点について現場感覚からいずれの水準で同意できるか 9 段階評価で質問した結果も、メジアン 8 という高い支持を得た。ただし、haloperidol 静注で鎮静を始める場合は benzodiazepine 系薬剤の追加を要する比率が高かったが、benzodiazepine 系薬剤静注で鎮静を始める場合は haloperidol の追加を要する比率の方が低かったため、benzodiazepine 系薬剤を最初に静注する方が単純な薬物療法で済む可能性は高い。したがって、すべての症例に haloperidol 静注を最初にするというより、benzodiazepine 系薬剤への耐性が推測される場合は benzodiazepine 系薬剤による脱抑制を避けるために haloperidol を最初に静注することが妥当と考えられる。

鎮静に要する投与量は個人差が大きいいため、精神科救急医療において一般論としての上限を決めるのは不可能である。各個人にとって診療上必要な量を使用するほかない。例えば、flunitrazepam の静注量は、「初回量 0.02-0.03mg/kg、必要に応じて初回量の半量～同量を追加」と医薬品添付文書（能書）に規定されている。これに従えば、体重 60kg の患者に対する初回の静注は約 1/2～1A、効果が不十分であれば 1/4～1A を追加することになる。しかし少なくとも精神科臨床の現場で興奮患者に対する場合、この投与量の範囲では鎮静できないことがしばしばある。つまり興奮患者に対する量としては、能書の量は臨床的な現実と乖離しているわけである。当然 flunitrazepam の治験の際に興奮患者が対象にはなりえないわけであるから、能書の量と臨床的現実との乖離はやむをえない面もある。しかし、法律家は能書を絶対と解釈する恐れがあるため、このような問題には十分な論理性をもって相対する必要がある。欧米においても薬剤の高用量使用に関するガイドラインがあるが、救急医療は例外であることが明記されている(Thompson 1994)。精神科救急の現場では、能書の上限を越える量を使用することが問題ではなく、どのように観察あるいはモニターするかが重要なことである。

6. 焦燥とアカシジアとの鑑別を要する場合

- 1) 焦燥・興奮の原因としてアカシジアが疑われる場合、biperiden、promethazine、diazepam といった薬剤の筋注による治療的診断を試みるべきである。

【解説】

この際、静注は依存を作り出す危険性を伴うため避ける方がよい。この治療的診断に十分反応しない場合、救急場面においては精神症状の増悪の可能性を念頭に置いて鎮静を図る。

7. 鎮静後の観察

- 1) バイタルサイン、水分出納、摂食量、排泄の頻度・量といった事項を観察すること。
- 2) 眠らせる鎮静を行った場合、さらに SpO₂ の持続観察を行うべきである。心電図も含めてテレメトリーで観察することが望ましい。
- 3) 昏迷や身体拘束による無動の患者には、静脈血栓塞栓症の発見・予防のために下肢の腫脹・疼痛・呼吸苦などを観察すること。さらに FDP-D (D ダイマー) の推移を観察することが望ましい。
- 4) 脱水状態であるにもかかわらず拒絶などの症状によって安定した水分補給が困難な場合、輸液をするべきである。
- 5) 焦燥・興奮状態に潜在しやすい高 CPK 血症が発見されたら、輸液をするべきである。

【解説】

benzodiazepine 系薬剤にしる barbiturate 系薬剤にしる静注により眠らせた場合、当初細心の注意を払って呼吸状態を観察する必要があるが、通常呼吸抑制が遷延することは少ない。鎮静の維持のために haloperidol の静注を併用しても呼吸状態への影響は通常認められず、投与後右肩上がりに回復する(Hatta et al. 2000)。ただし、小顎、巨舌、扁桃肥大、肥満に起因する気道の構造的異常が存在する場合は上気道閉塞が惹起され易いため、通常より注意すべきである。また、睡眠時無呼吸症候群の併存がありうることも念頭に置く必要がある。

静脈血栓塞栓症の指標として、FDP-D (D ダイマー) の特異性は高くないが、その推移の観察は静脈血栓塞栓症の発見に役立つことがある。

鎮静処置と併行すべき全身管理として、脱水、CPK などの筋原性酵素の高値、顕著な低カリウム血症などが認められる場合、輸液が必要である。夜間休日に非自発性入院を要する精神科救急患者の 25.7%がそれに該当したことが報告されている(図 3. Hatta K et al. 1998b; 2008b)。輸液は、それらに対する治療的役割と、抗精神病薬投与によってそれらが増悪することに対する予防的役割をもつ。末梢血管を確保しておくことは、急性のせん妄

のように重篤な身体疾患が潜在する可能性が高い場合には急変への即応性を確保する、すなわち危機管理の意味も大きい。

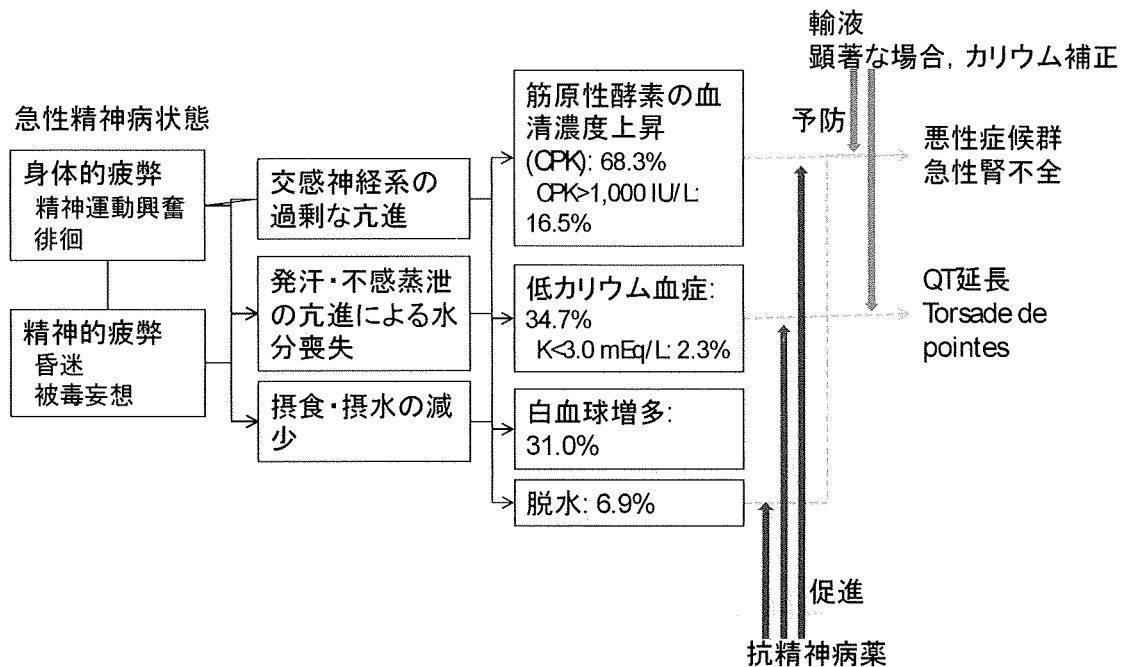


図3. 急性精神病状態の不穏・興奮に伴う生理学的変化 (Hatta Ket al, 2008b)

実際の臨床に際しては現場の判断が優先されるべきである。本指針に関して、いかなる原因で生じた障害、損失、損害に対しても筆者らは免責される。

引用文献

Alexander J et al.: Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. Br J Psychiatry 185: 63-9, 2004

Allen MH et al.: The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. J Psychiatr Pract 11 (suppl): 5-108, 2005

Battaglia J et al.: Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective,

double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 15: 335-40, 1997

Bieniek SA et al.: A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. *Pharmacotherapy* 18: 57-62, 1998

Crespo-Facorro B et al.: A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J Clin Psychiatry* 67: 1511-21, 2006

Currier GW et al.: A pilot, open-label safety study of quetiapine for treatment of moderate psychotic agitation in the emergency setting. *J Psychiatr Pract* 12: 223-8, 2006

Dubin WR: Rapid tranquilization: antipsychotics or benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 49 (suppl 12): 5-12, 1988

Foster S et al.: Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *Int Clin Psychopharmacol* 12: 175-9, 1997

Hatta K et al.: A risk for obstruction of the airways in the parenteral use of levomepromazine with benzodiazepine. *Pharmacopsychiatry* 31: 126-30, 1998a

Hatta K et al.: Abnormal physiological conditions in acute schizophrenic patients on emergency admission: dehydration, hypokalemia, leukocytosis and elevated serum muscle enzymes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248: 180-8, 1998b

Hatta K et al.: The predictive value of benzodiazepine tolerance in persistently aggressive schizophrenia. *Neuropsychobiology* 39: 196-9, 1999

Hatta K et al.: Prolonged upper airway instability in parenteral use of benzodiazepine with levomepromazine. *J Clin Psychopharmacol* 20: 99-101, 2000

Hatta K et al.: The association between intravenous haloperidol and prolonged QT interval. *J Clin Psychopharmacol* 21: 257-61, 2001

八田耕太郎：救急精神医学-急患対応の手引き．中外医学社，2005

Hatta K et al.: Olanzapine orally disintegrating tablet versus risperidone oral solution in the

treatment of acutely agitated psychotic patients. *Gen Hosp Psychiatry* 30: 367-71, 2008a

Hatta K et al.: Disturbed homeostasis in patients with acute psychosis. *Current Psychiatry Reviews* 4: 190-5, 2008b

八田耕太郎：実証的な精神科救急医療の構築および精神科救急・精神科領域における身体合併症に関する研究. 平成 19 年度厚生労働科学研究 こころの健康科学研究事業 精神科救急医療, 特に身体疾患や認知症疾患合併症例の対応に関する研究 (班長: 黒澤尚), 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 71-96, 2008

Hatta K et al.: A prospective naturalistic multicenter study of intravenous medications in behavioral emergencies: haloperidol versus flunitrazepam. *Psychiatry Res* 2009a; doi:10.1016/j.psychres.2009.03030. (in press)

Hatta K et al.: The prevalence of intravenous thiopental use in psychiatric emergency settings in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 63: 658-62, 2009b

八田耕太郎: 焦燥感の強い患者とのコミュニケーション. 精神科専門医のためのプラクティカル精神医学, 岡崎祐土他編, 中山書店, 東京, 363-365, 2009

Harvey AT et al.: Intramuscular haloperidol or lorazepam and QT intervals in schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 44: 1173-84, 2004

Huf G et al.: Haloperidol plus promethazine for psychosis induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005146, 2005

Huf G et al.: Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 335: 869, 2007

Kinon BJ et al.: Efficacy of accelerated dose titration of olanzapine with adjunctive lorazepam to treat acute agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med* 22: 181-6, 2004

Marder SR: A review of agitation in mental illness: treatment guideline and current therapies. *J Clin Psychiatry* 67 (suppl 10): 13-21, 2006

Marder SR et al.: Aripiprazol effects in patients with acute schizophrenia experiencing higher or

lower agitation: a post hoc analysis of 4 randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Psychiatry* 68: 662-8, 2007

Nobay F et al.: A prospective, double-blind, randomized trial of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. *Acad Emerg Med* 11: 744-9, 2004

Pajonk FG et al.: Risperidone: an open-label, observational study of the efficacy, tolerability, and prescribing behavior in acutely exacerbated patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 25: 293-300, 2005

Raveendran NS et al.: Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 335: 865, 2007

Sharma ND et al.: Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 81: 238-40, 1998

Smith MA et al.: Rapid dose escalation with quetiapine: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 25: 331-5, 2005

Taylor D et al.: *The Maudsley 2001 Prescribing Guidelines, 6th Ed.* (鈴木映二, 八木剛平監訳: 精神科治療薬の処方ガイドライン, モーズレイ 2001年版. 星和書店, 東京, 2001)

Thompson C: The use of high-dose antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 164: 448-58, 1994

TREC Collaborative Group: Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 327: 708-13, 2003

Veser FH et al.: Risperidone versus haloperidol, in combination with lorazepam, in the treatment of acute agitation and psychosis: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Pract* 12: 103-8, 2006

Villari V et al.: Oral risperidone, olanzapine and Quetiapine versus haloperidol in psychotic agitation.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32: 405-13, 2008

Yoshimura R et al.: An open study of risperidone liquid in the acute phase of schizophrenia. Hum Psychopharmacol 20: 243-8, 2005

Figure 1. Risperidone liquid in the acute phase of schizophrenia. The figure shows a line graph with the y-axis labeled 'Risperidone (mg/day)' ranging from 0 to 16 in increments of 2. The x-axis is labeled 'Week' and ranges from 0 to 16. The graph displays a series of data points connected by a line, showing a steady increase from 2 mg/day at week 0 to 14 mg/day at week 16. The data points are approximately: (0, 2), (2, 4), (4, 6), (6, 8), (8, 10), (10, 12), (12, 14), (14, 14), (16, 14). The line is solid and black, and the data points are small black circles. The background is white with light gray grid lines.