

厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）
総括研究報告書

精神疾患患者の身体リスク管理を行う上で必要な手順書の作成（20GC1024）

研究代表者：染矢 俊幸 （新潟大学）
分担研究者：鈴木 雄太郎 （新潟大学）
須貝 拓朗 （新潟大学）
古郡 規雄 （獨協医科大学）

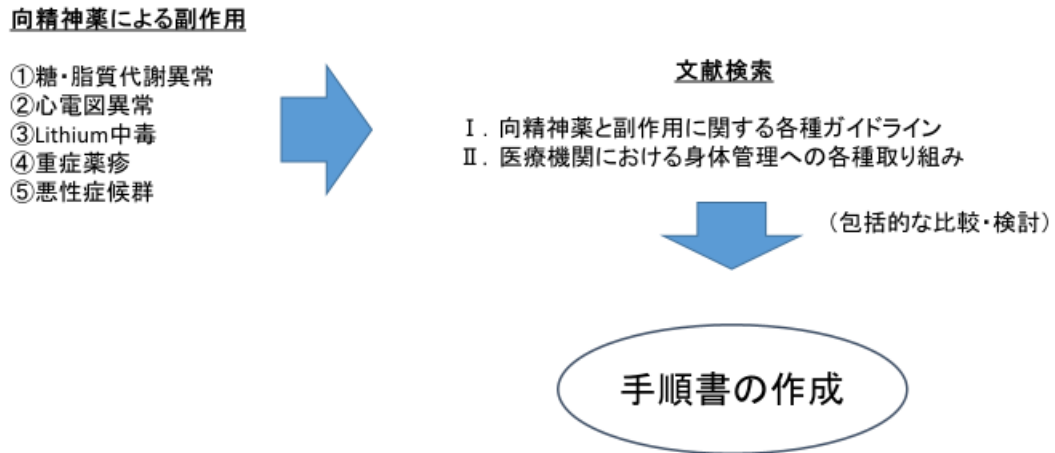
A. 研究目的

一般人口と比べて精神疾患を有する患者の平均寿命が短いことが明らかになり、2018 年には WHO が “Management of physical health conditions in adults with severe mental disorders” というガイドラインを公表した。このことは患者の身体的健康管理が十分に行われていないことを示している。身体的健康管理を行う上で向精神薬によって惹起される身体リスクの問題は欠かせないが、中でも心電図異常や悪性症候群、lithium 中毒、重症薬疹といった至急対応しなければ短期間で患者の生命予後に影響を及ぼすものと、肥満や糖尿病のような長期の経過の中で死亡率増加につながるものがある。身体リスク発症を事前に予測することは現時点では困難であり、向精神薬を用いる際は身体リスクの早期発見、早期対応のために定期的なモニタリングが不可欠であるが、実臨床では十分に行われていない。我々は大規模疫学的調査を実施し、本邦の統合失調症患者における身体的リスクの特徴や予防法などに関し国内外の各種専門誌および学会で報告し、同リスクを低減するための提言を行ってきた。また、日本精神神経学会薬事委員会が 2013 年に作成した「向精神薬の副作用モニタリング・対応マニュアル」やモーズレイ処方ガイドライン、NICE ガイドライン、WHO ガイドラインといった、向精神薬の副作用に対応したガイドラインは数多くあるものの、現時点でこれらガイドラインが有効に活用されているかは疑問である。

本研究の目的は、生命予後にも影響し得る代表的な 5 つの身体的リスク（①糖・脂質代謝異常 ②心電図異常 ③lithium 中毒 ④重症薬疹 ⑤悪性症候群）に関し、これらを管理する上で必要な手順書を作成することにある。

当該研究期間内では、国内外の各種ガイドラインおよび各医療機関で身体管理を要する精神疾患患者への取り組みに関する網羅的文献検索および国際間比較を行い、本邦独自の医学的根拠に基づいたガイドラインに準ずる治療、必要に応じた他の身体科との連携または転院に至るまでの明確なフローを確立する（図 1）。

図1. 研究概念図



B. 研究方法

本研究期間内（令和2年11月13日～令和3年3月31日）に以下の方法を用いて研究を進める。

1. 生命予後に影響を与えうる重篤な身体リスク（①糖・脂質代謝異常 ②心電図異常 ③Lithium中毒 ④重症薬疹 ⑤悪性症候群）に関するあらゆるガイドラインを文献検索サイト（PubMed、NIH、NML、CiNii）により網羅的に検索する。
2. 文献検索により、各ガイドラインにおける薬剤選択、用量設定、増量速度、薬剤置換の条件、身体モニタリング（体重・身長測定、血液生化学検査、心電図）の頻度などについて国際間で比較分析する。
3. 上記、1、2について包括的な分析を行い、
 - ① 副作用ごとに対応したモニタリングと治療、必要な情報収集に関する身体管理ガイドライン
 - ② 身体科と連携の必要性に関する本邦の精神科医療体制に適した手順書を作成する。

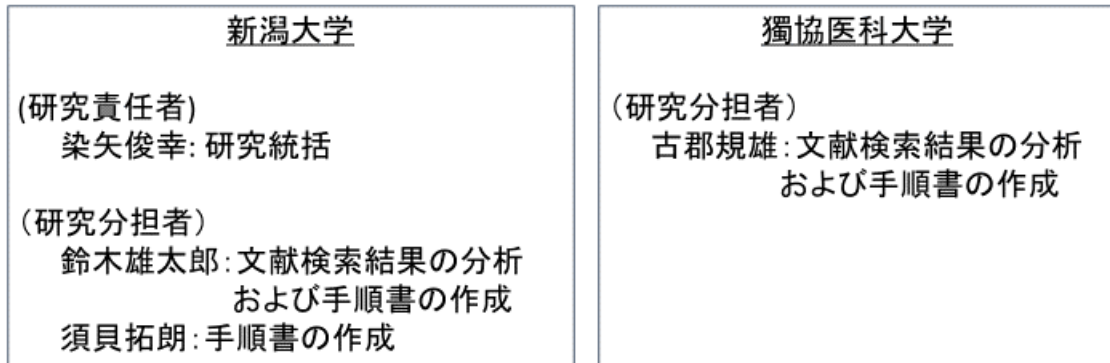
（倫理面への配慮）

本研究は、国内外の各種ガイドラインおよび各医療機関で身体管理を要する精神疾患患者への取り組みに関する網羅的文献検索および国際間比較によって本邦独自の医学的根拠に基づいたガイドラインに準ずる治療、必要に応じた他の身体科との連携または転院に至るまでの明確なフローの確立を目的としたものであり、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針および「ヘルシンキ宣言」に該当しない。

【研究体制】

下記の研究体制（図2）により、効率的な研究遂行を図る。

図2. 研究体制



C. 研究結果

臨床医学文献データベースとして、PubMed と Web of Science を用いた。PubMed の検索式として、1) 糖・脂質代謝異常については、(metabolic syndrome [TIAB] OR diabetes [TIAB] OR hyperglycemia [TIAB] OR dyslipidemia [TIAB] OR hypercholesterolemia [TIAB] OR hypertriglyceridemia [TIAB] OR hyperlipidemia [TIAB]) AND (Schizophrenia [TIAB] OR bipolar [TIAB] OR depression [TIAB] OR depressive [TIAB] OR epilepsy [TIAB] OR antipsychotic* [TIAB] OR antidepressant* [TIAB] OR anticonvulsant* [TIAB]) AND guideline* [TIAB]、2) 心電図異常については、(Long QT Syndrome [TIAB] OR QT Prolongation [TIAB] OR torsade de pointes [TIAB]) AND (Schizophrenia [TIAB] OR bipolar [TIAB] OR depression [TIAB] OR depressive [TIAB] OR epilepsy [TIAB] OR antipsychotic* [TIAB] OR antidepressant* [TIAB] OR anticonvulsant* [TIAB])、3) Lithium 中毒は、Lithium [TIAB] AND (Schizophrenia [TIAB] OR bipolar [TIAB] OR depression [TIAB] OR depressive [TIAB] OR epilepsy [TIAB] OR antipsychotic* [TIAB] OR antidepressant* [TIAB] OR anticonvulsant* [TIAB]) AND guideline* [TIAB]、4) 重症薬疹は、(Stevens-Johnson syndrome [TIAB] OR Toxic epidermal necrolysis [TIAB] OR Lyell's syndrome [TIAB] OR Hypersensitivity syndrome [TIAB] OR Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms [TIAB] OR Drug -induced hypersensitivity syndrome [TIAB]) AND (Schizophrenia [TIAB] OR bipolar [TIAB] OR depression [TIAB] OR depressive [TIAB] OR epilepsy [TIAB] OR antipsychotic* [TIAB] OR antidepressant* [TIAB] OR anticonvulsant* [TIAB])、5) 悪性症候群は、Neuroleptic Malignant Syndrome [TIAB] AND (Schizophrenia [TIAB] OR bipolar [TIAB] OR depression [TIAB] OR depressive [TIAB] OR epilepsy [TIAB] OR antipsychotic* [TIAB] OR antidepressant* [TIAB] OR anticonvulsant* [TIAB])として、令和3年1月より検索を実施した。Web of Science の検索式についても、PubMed のものと相当する内容で構成し、同様に検索を行った。これらに加え、必要な文献情報の遺漏をなくすためにハンドサーチを行った。検討のために含める文献をガイドラインの一次資料とした。また、同一主体により作成されたガイドラインについては、当該領域の

記載について最も新しいものを採用した。なお、精神疾患（統合失調症、双極性障害、うつ病、てんかん）の罹患者を主たる対象としていないガイドライン、特殊な背景を持つ集団に限定したガイドライン、精神疾患の罹患者を対象としていても原著論文、レターやコメント、期日までに入手が出来なかった文献については検討のために含めるものから除外した。

1) 糖・脂質代謝異常を呈した際の対応

検索の結果、PubMed では 783 件、Web of Science では 1,010 件の抄録を得て、重複を除いた結果は 1,210 件であった。そこにハンドサーチを加えて評価を行い、本報告の主旨に合致するものは 10 件であった。我が国のガイドラインの中で、薬剤の副作用として紹介するだけでなく、糖・脂質代謝異常のモニタリングについても触れているのは、統合失調症薬物治療ガイドライン¹⁾であり、CQ の補記として糖尿病リスクに応じて頻度やモニタリング項目を分けた評価スケジュールが示されている。また、体重が増加した際には、再発・再燃のリスクについて当事者と話し合った上で、そうしたリスクの高い薬剤からリスクの低いものへと変薬することが推奨されている。しかし、用量設定、増量速度、薬剤置換の条件について明確な定めはない。米国精神医学会（APA）の統合失調症治療ガイドライン²⁾においても、体重増加や糖代謝異常は副作用として紹介され、リスクの低い薬剤への変更が推奨されているが、用量設定、増量速度、薬剤置換の条件、モニタリングのスケジュールが明確にされていない。英国国立医療技術評価機構（NICE）の統合失調症に関するガイドライン³⁾においては、急速あるいは過剰な体重増加、糖・脂質代謝異常に際して、肥満、心血管疾患、二型糖尿病のガイドラインを参照するように記載はあるものの、向精神薬の服用者に特化した対策については明記されておらず、また、モニタリングのスケジュールも明確にされていない。同じく NICE の双極性障害に関するガイドライン⁴⁾では、体重、体格指数（BMI）、食事、栄養状態、身体活動水準、空腹時血糖、HbA1c、脂質プロファイルについて少なくとも年に 1 度、検査を行うよう記載しているだけである。Maudsley 処方ガイドライン⁵⁾では、体重、血糖値、脂質プロファイルのモニタリングスケジュールについて記載がある。体重については、可能であれば腹囲や BMI の測定も推奨した上で、投与開始前、3 カ月目までは頻回に、以後は 1 年に 1 回、血糖値では、可能であれば空腹時を推奨した上で、投与開始前、4~6 カ月目、その後は 1 年に 1 回、脂質プロファイルは、投与開始前、3 カ月目、その後は 1 年に 1 回の頻度での評価を提示している。体重増加、糖・脂質代謝異常のいずれにおいても、生じた場合には、リスクの低い薬剤への変更が推奨されているが、用量設定、増量速度、薬剤置換の条件は明確にされていない。カナダ気分・不安障害ネットワークと国際双極性障害学会（CANMAT - ISBD）の双極性障害ガイドライン⁶⁾では、治療開始前に空腹時血糖、脂質プロファイルを含む検査を行うことと、全患者について定期的な体重変動を確認するよう記載があるが、具体的な頻度について言及がない上、薬剤の体重増加リスクについて慎重に考慮するように述べられている。英国精神薬理学会（BAP）からも統合失調症⁷⁾と双極性障害⁸⁾のガイドラインが公表されているが、抗精神病薬治療下における糖・脂質代謝異常の管理についてのガイドライン⁹⁾が別に設けられており、モニタリングの推奨について詳細に記載されている。これらの測定は治療開始前と、開始後にも一定の間隔をおいて実施されるべきと前置きし、BMI について、理想的には最初の 4~6 週間は毎週、その後の 12 週間までは 2 から 4 週に 1 度とし、最低限、最初の 12 週間は 4 週に 1 度の評価をするよう求めている。また、体重については、開始前、半年後、1 年後と評価後は年に 1 度の評価継続を推奨している。血糖値の評価については、HbA1c を長期間の血糖コントロール評価が有用なものと認めつつも、向精神薬治療の開始早期は空腹時あるいは随時血糖による評価が適しているとし、12 週後、

半年後、以後は1年ごとに実施するよう記載している。脂質プロファイルについても同様に、12週後、半年後、以後は1年ごとの実施を求めている。なお、上述の評価は、抗精神病薬の変薬を行った際には、最初のステップから再度評価を行うよう求めている。生物学的精神医学会世界連合（WFSBP）の統合失調症ガイドライン¹⁰では、BMI、ウエスト周囲長、空腹時血糖、空腹時脂質プロファイルについて、投与開始前から始まり12週目までの比較的頻回な評価の後、1年に1回の頻度まで緩和されるモニタリングのスケジュールが示されている。ここでも、リスクの低い薬剤への変更が推奨されているが、用量設定、増量速度、薬剤置換の条件は明確にされていない。

以上を踏まえ、精神疾患患者に糖・脂質異常が認められた際の対応についてフロー（図3、4）にまとめた。

図3 糖・代謝異常を生じた際の対応

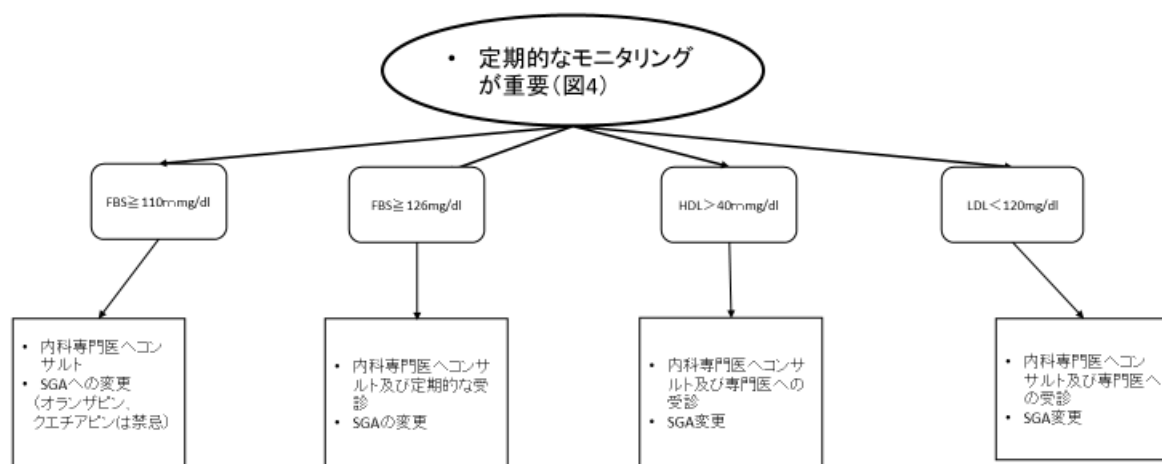


図4 糖・脂質モニタリング頻度

	治療開始前	1M	2M	3M	6M	9M	以降
空腹時血糖	○	—	—	○	○	○	半年ごと
脂質 (HDL, LDL, TG)	○	—	—	○	○	○	半年ごと
体重/BMI	○	○	○	○	○	○	3Mごと
家族歴/既往歴	○	—	—	—	—	—	—

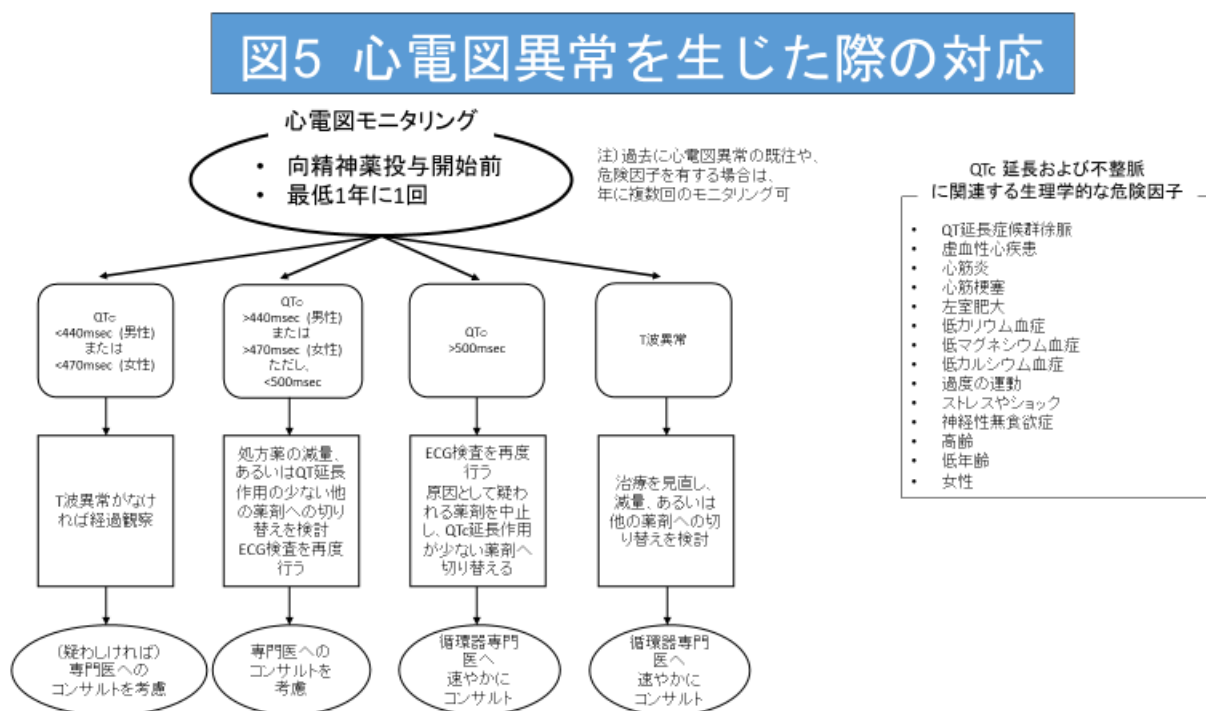
(「統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド」¹¹⁾より抜粋・改変引用)

2) 心電図異常を呈した際の対応

検索の結果、PubMedでは647件、Web of Scienceでは1,449件の抄録を得て、重複を除いた結果は1,638件であった。ハンドサーチにより得たものを加えて評価を行い、本報告の主旨に合致するものは6件であった。The American Psychiatric Association (APA)の統合失調症治療ガイドライン¹⁾においては、QTc > 500 msecが懸念を生じる閾値として認めているものの、向精神薬を中止すべき絶対的なQTc値はないとしている。なお、薬物血中濃度が上昇する要因(代謝活性欠損者、薬物相互作用、肝疾患、腎疾患など)、心臓のリスク要因(先天性のQT延長症候群、構造的あるいは機能的な心疾患、徐脈、心臓突然死の家族歴)、その他のリスク要因(女性、高齢、薬剤によるQT延長の既往、急性疾患、飢餓、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症)があり、より安全な代替選択肢が存在する場合、リスクのある薬剤の投与は推奨しないとしている。National Institute for Health and Care Excellence (NICE)による統合失調症³⁾あるいは双極性障害⁴⁾に関するガイドラインにおいては、心血管疾患に関する指標について、定期的、あるいは最低1年に1回は評価を行うよう推奨しているものの、薬剤選択や用量について明確な記載はない。Maudsley処方ガイドライン⁵⁾では、心電図のモニタリングスケジュールについて、投与開始前や入院時に加え、過去に異常があった場合や危険因子がある場合には、1年に1回の頻度でQTc間隔の評価を求めている。また、すべての抗精神病薬に心臓突然死の可能性があるとしながらも、特にQTc延長のリスクが中等度から高度とされる薬剤を使用する際には、治療量に達してから1週間以内にQTc間隔測定を考慮するよう記載されている。(男性) 440 msec < QTc < 500 msec、(女性) 470 msec < QTc < 500 msecにおいて処方薬の減量あるいはリスクの低い薬剤への切り替え検討を、QTc > 500 msecでは被疑薬の中止を推奨している。また、薬剤の増減量速度は明確にしていないものの、可能な限り最小用量で処方し、多剤併用や代謝と相互作用を起こす薬剤を避けることを求めている。The British Association for Psychopharmacology (BAP)による統合失調症ガイドライン⁷⁾では、全ての患者について心血管疾患の既往歴、家族歴の聴取を求めるほか、リスク因子(BMIの増加、喫煙、糖尿病、心拍増加、血圧、コレステロール、肝疾患、低栄養)に注意を払うよう記載さ

れている。リスク因子を複数有する患者においては高用量、多剤併用を避けることも求めている。また、投与開始前および開始後にも心電図のモニタリングを推奨している。World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) 統合による失調症ガイドライン¹⁰⁾では、心電図のモニタリングスケジュールについて、投与開始前および1年に1回の頻度での実施を求めている。また、QT延長予防のため、リスクの低い薬剤の選択、心臓のリスク要因の評価、薬物相互作用の回避などを挙げ、QTc > 450 / 470 - 500 msec あるいは 30 - 60 msec の増加をもって被疑薬の変更を推奨している。

以上を踏まえ、精神疾患患者に心電図異常 (QTc 延長) が認められた際の対応についてフロー (図5) にまとめた。向精神薬投与開始前および開始後も、少なくとも年に1回の心電図モニタリングが推奨される。QTc が 500msec 以上、さらにT波異常が認められた場合には、速やかに循環器専門医へ紹介すべきである。



3) Lithium 中毒を呈した際の対応

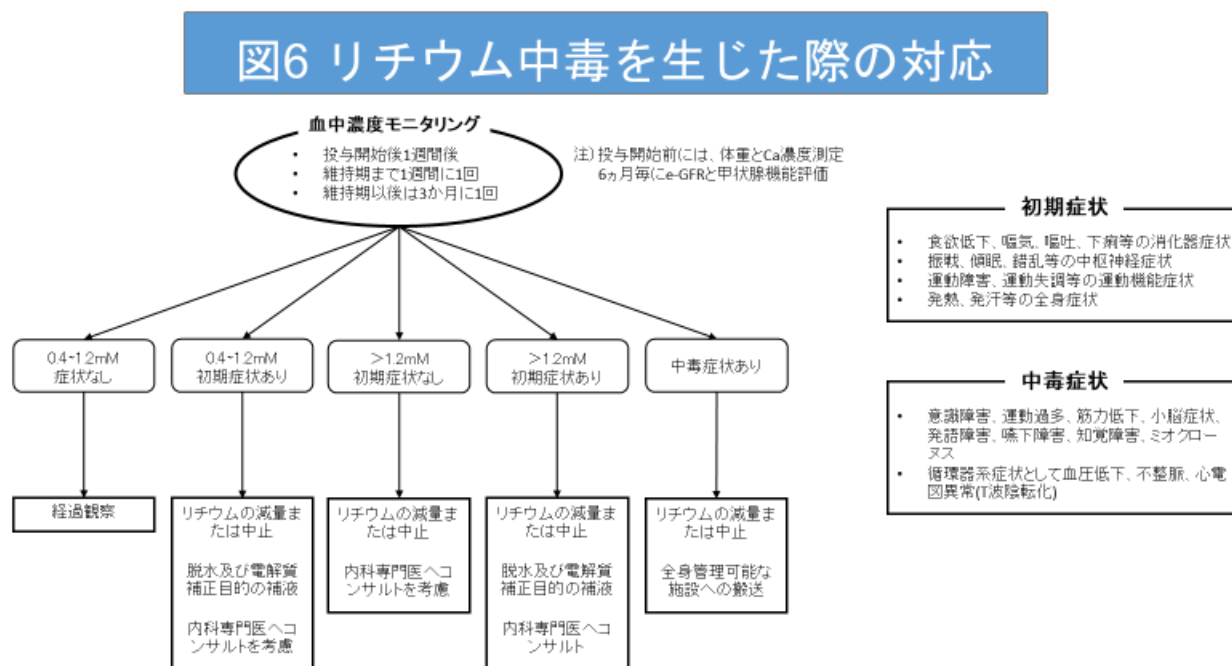
検索の結果、PubMed では 377 件、Web of Science では 648 件の抄録を得て、重複を除いた結果は 737 件で、ハンドサーチにより得たもの加えて評価を行い、本報告の主旨に合致するものは 7 件であった。日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2017¹⁾では、リチウムについて、有効濃度と中毒を生じる濃度が近いと指摘し、投与初期または用量を増量した時には1週間に1回程度を目処に、維持療法中は2~3カ月に1回を目処に測定するとした上で、トラフ値 (朝方服薬前に測定) が望ましいこと、少なくとも服薬直後の測定は用いないとしている。なお、治療濃度については 0.4~1.0 mEq / L (mM) と示し、リチウム療法を中止する際には再発リスクを高めないために2週間から1カ月以上かけてゆっくり減量するとしているが、増量速度については明記していない。

The American Psychiatric Association (APA) の双極性障害ガイドライン²⁾では、リチウムの投与

について、通常少量から開始し、分割投与で、用量を漸増するように、としている。増量する都度血中濃度の確認を求め、通常は定常状態に達するのに5日を要するとして、急速増量を要した場合や、毒性が疑われる際には、早急に確認してもよいとしている。また、血中リチウム濃度モニタリングの頻度は、落ち着いている患者においても、少なくとも6カ月に1度より高い頻度で行うよう推奨し、これに加え、避けるべき併用薬（利尿剤、ACE阻害剤、NSAID、COX-2阻害剤）やリチウムの副作用に関して、患者教育で言及しなければならないとしている。なお、腎機能の評価では、投与開始後6カ月間は2~3カ月毎に、甲状腺機能については同時期に1~2回とし、これ以降は患者の状態が安定している限り、6カ月あるいは1年ごとの評価を行うよう推奨している。National Institute for Health and Care Excellence (NICE) の双極性障害に関するガイドライン⁴⁾ においては、血中リチウム濃度について、投与開始後1週間、そして用量変更ごとにその1週間後、定常状態になるまで毎週測定するよう記載している。投与開始後1年間は3カ月ごとの測定、その後は6カ月ごとの評価を推奨しているが、高齢者、リチウムと相互作用を有している薬剤の服用者、腎機能や甲状腺機能が障害されるリスクがある患者、カルシウム上昇、その他の合併症がある患者、精神症状のコントロールが不良な患者、アドヒアランスが低い場合、直近の血漿リチウム濃度が0.8 mM以上の患者については、3カ月ごとの測定としている。また、甲状腺機能や腎機能については6カ月ごとの評価を推奨しているが、これらの機能障害やカルシウム上昇の兆候がある場合は、さらに検査の頻度を上げるとしている。リチウム療法を中止する場合、4週間以上、できれば3カ月かけてゆっくり減量すると記す一方、増量速度については明記していない。Maudsley 処方ガイドライン⁵⁾ では、開始用量を400 mg（高齢者では200 mg）とし、7日後に血漿中濃度を測定、以後は用量を変更ごとに7日後に測定して目標濃度に達するまで増量するとして、最終投与から12時間後の採血実施を推奨、その後は腎機能、甲状腺機能やカルシウム濃度と合わせて6カ月毎に確認するよう記載している。また、相互作用を有している薬剤の服用者、高齢者、慢性腎臓病の場合は、検査の回数を増やす必要があるとしている。なお、リチウム療法を中止する際は、1カ月かけて漸減し、血漿中濃度の減少幅は0.2 mMを超えないようにとする一方、増量速度については明記していない。Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders (CANMAT - ISBD) の双極性障害ガイドライン⁶⁾ においては、血中リチウム濃度について、直近の用量調節から約5日後に評価を行うべきとし、最終投与から12時間後の採血実施を推奨している。なお、急性期においては2回の連続的な評価を勧めており、以後は3~6カ月毎の濃度評価を示している。また、腎機能、甲状腺機能やカルシウム濃度の評価については、6カ月時点とその後は少なくとも年に1回の実施を推奨している。The British Association for Psychopharmacology (BAP) の双極性障害⁸⁾ ガイドラインでは、リチウムの開始用量について、腎機能が正常であれば400 mgとし、高齢者や腎機能障害を有する患者については、低い用量設定が必要としている。アドヒアランスを向上させるためには夜間の単回投与、腎機能への副作用を考慮した場合には1日に2回での投与を提示している。血中濃度モニタリングは増量後に行い、最終投与から12時間後の採血実施を推奨している。また、維持期においては状態が落ち着いている患者でも3~6カ月毎のリチウム濃度評価、12カ月毎の腎機能、甲状腺機能評価を推奨している。なお、医学的危機や大量服薬以外の状況におけるリチウムの中止に際して、4週間かそれ以上の期間をかけての減量を勧めている。World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) の双極性障害ガイドライン¹³⁾ では、血中リチウム濃度について急性期の増量について詳記はないが、3~6カ月毎の濃度評価を推奨し、腎機能、甲状腺機能についてはリスクに応じて6~12カ月毎の評価を勧めている。また、リチウムの増減量速度は明確にしていないものの、血漿中濃度の減少幅が

0.2 mM を超えると再発リスクと関連すると記されている。なお、リチウムの投与前に、リチウム中毒の症状とリスクを高める状況について、患者に教育しなければならないとしている。

以上を踏まえ、精神疾患患者に Lithium 中毒が認められた際の対応をフロー（図 6）にまとめた。血中濃度モニタリングはリチウム投与開始 1 週間後、その後も維持期までは 1 週間を目処に行う。維持期以降も 3 ヶ月に 1 度はモニタリングすべきである。血中濃度が至適濃度範囲にあっても症状が疑われた場合は、リチウムを減量、中止して専門医へのコンサルトを考慮する。明らかな中毒症状を認めた際はリチウムを速やかに中止して全身管理が可能な施設へ搬送すべきである。



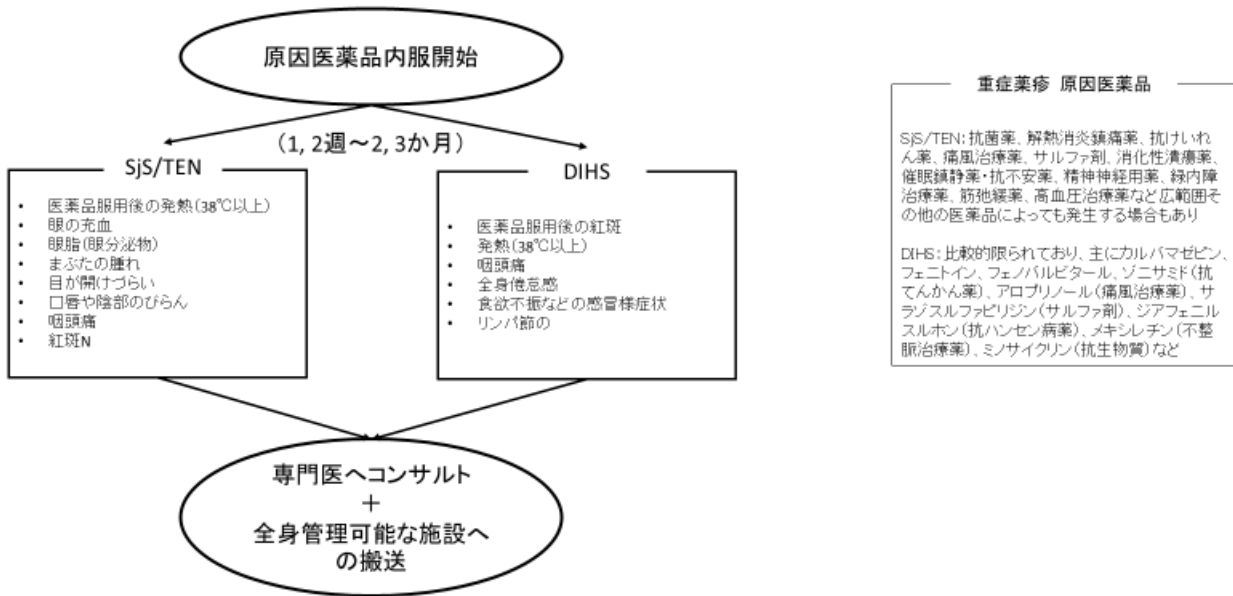
4) 重症薬疹を呈した際の対応

検索の結果、PubMed では 641 件、Web of Science では 1,294 件の抄録を得て、重複を除いた結果は 1,506 件であった。ここにハンドサーチにより得たものを加えて評価を行い、本報告の主旨に合致するガイドラインは 7 件であった。てんかん診療ガイドライン 2018¹⁴⁾ では、薬剤に対する特異体質による反応として比較的頻度の高いものとして皮疹を、まれではあるが重篤なものとして、Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、薬剤性過敏症候群 (DIHS)、中毒性表皮融解壊死症 (TEN) を挙げ、疑わしい場合は直ちに被疑薬を中止し、皮膚科専門医にコンサルトするよう記載している。こうした副作用は多くの場合、投与開始 1~2 週間から 2~3 ヶ月以内に生じるので投与開始初期には十分注意するとしている。日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2017¹¹⁾ では、カルバマゼピンやラモトリギンの副作用として SJS や Lyell 症候群が紹介され、特にラモトリギンにおける重症薬疹については、投与開始量が推奨用量よりも多かった症例、バルプロ酸との併用症例に高頻度に認められるとした上で、少量からの開始と緩徐な漸増を推奨している。The American Psychiatric Association (APA) の双極性障害ガイドライン²⁾ でも、カルバマゼピンやラモトリギンの副作用として SJS や TEN に触れ、カルバマゼピンの項に

においては、こうした副作用は投与開始後 3～6 カ月以内、ラモトリギンについては治療の早期に生じるとしている。カルバマゼピンの項では、採血による検査は発症予測に信頼性がないとし、重症薬疹の兆候について患者を教育することが必須であるとしている。また、ラモトリギンについては、用量の漸増が重症薬疹の発症率を下げる一方、バルプロ酸との併用により発症率が上がる可能性を記している。重症薬疹の発症時においては、より重篤なものか、良性のものであるかを判別することは困難であるとしながら、熱発や咽頭痛を伴い、びまん性で顔面や粘膜組織に広がるものに対する懸念を述べ、そうした状況ではラモトリギン（併用していればバルプロ酸も）の中止を推奨している。National Institute for Health and Care Excellence（NICE）の双極性障害に関するガイドライン⁴⁾においては、ラモトリギンの投与に関連して、バルプロ酸との相互作用に留意すること、添付文書の記載事項を遵守すること、緩徐な増量を考慮することが示されており、増量中に発疹が生じた際はただちに医師に連絡するよう記載している。Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders（CANMAT - ISBD）の双極性障害ガイドライン⁶⁾では、カルバマゼピンやラモトリギンを開始される患者は発疹、SjS や TEN のリスクについて教育されなければならないとし、発疹や粘膜潰瘍を認めた場合、被疑薬の中止を含めた適切な処置を受けるために医師に連絡するよう助言すべきとしている。The British Association for Psychopharmacology（BAP）の双極性障害⁸⁾ガイドラインでは、カルバマゼピンやラモトリギンの項で副作用として SjS や TEN といった重症薬疹の記載がある。前者については、通常 400 mg から開始し、200 mg ずつ増量するとし、後者についても緩徐な増量をするよう記している。カルバマゼピンについては、熱発、咽頭痛、発疹、口腔潰瘍が生じた場合、早急に受診すべきとし、ラモトリギンについても発疹が重篤なものか、良性のものであるかを判別することは困難であるとしながら、出現時には被疑薬を中止すべきであるとしている。World Federation of Societies of Biological Psychiatry（WFSBP）の双極性障害ガイドライン¹³⁾では、カルバマゼピンやラモトリギンの副作用として SjS に触れているものの、投与量や薬剤中断の判断に関する詳記はない。

以上を踏まえ、精神疾患患者に重症薬疹（Stevens-Johnson 症候群：SjS、薬剤性過敏症候群：DIHS、中毒性表皮融解壊死症：TEN）が認められた際の対応についてフロー（図 7）にまとめた。重症薬疹は致死性も高いため、被疑薬の内服開始後 1, 2 週間～2, 3 カ月の間に初期症状が認められた場合には、速やかに専門医の下、入院して全身管理ができる病院へ搬送すべきである。

図7 重症薬疹を生じた際の対応



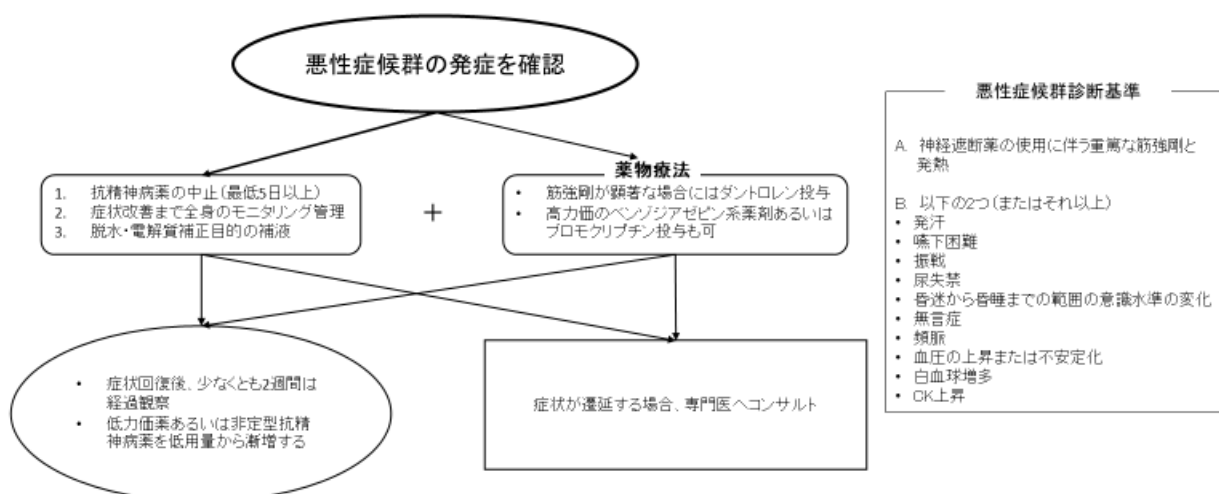
5) 悪性症候群を呈した際の対応

検索の結果、PubMed では700件、Web of Science では902件の抄録を得て、重複を除いた結果は1,209件で、ハンドサーチにより得たものを加えて評価を行い、本報告の主旨に合致するものは5件であった。我が国の統合失調症薬物治療ガイドライン¹⁾においては、悪性症候群が生じた場合に抗精神病薬を中止し、全身のモニタリング管理、輸液などの身体治療を行うとともに、ダントロレン、プロモクリプチン、ECTが治療の選択肢として推奨を受けている。米国精神医学会(APA)の統合失調症治療ガイドライン²⁾では、ドパミン拮抗薬の使用後、典型例では72時間以内に生じるとされ、高力価の第一世代抗精神病薬においてリスクが増大するとみられる、としている。また、筋注、高用量、急速増量によってもリスクが上昇する可能性があると言及している。大多数の患者において、抗精神病薬の中止後1週間で改善するとされ、この中止に加えて行う治療選択肢として、ロラゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤、ダントロレン、プロモクリプチン、ECTが挙げられている。悪性症候群が改善後、抗精神病薬による治療の再開に際しては、症状を引き起こした抗精神病薬以外で、典型的により低力価のものを緩徐に増量するようとしている。Maudsley 処方ガイドライン⁵⁾では、リスク因子として、高力価の第一世代抗精神病薬、最近の増量、急速な増量、急速な減量、突然の抗コリン薬の中止、多剤併用、男性、若年、脱水などを挙げている。悪性症候群が生じた場合には抗精神病薬を中止し、全身のモニタリング管理、輸液などの身体治療を行うとともに、ベンゾジアゼピン系薬剤、ダントロレン、プロモクリプチン、ECTなどを治療の選択肢としている。抗精神病薬は最低でも5日間(望ましくは5日以上)は中止し、極少量から再開することを推奨している。症状を引き起こした抗精神病薬とは構造的に異なるもの、低力価のものを検討すると記す一方で、持効性注射剤や高力価の第一世代抗精神病薬を避けるとしている。BAPの統合失調症ガイドライン⁷⁾では、抗精神病薬の高用量投与、急速増量、高力価薬の使用などがリ

スク因子になるとした上で、悪性症候群の発症は曝露早期、6 症例に 1 例は 24 時間以内、3 分の 2 は 1 週間以内、96%は 30 日以内に生じるとしている。症状の確知と早期の被疑薬中止により、ほとんどの患者は改善するとしているが、症状が進行する場合は、補液や電解質補正などの追加的処置も要するとしている。ロラゼパムなどの高力価のベンゾジアゼピン系薬剤、ダントロレン、プロモクリプチン、ECT も、治療の選択肢として推奨されている。WFSBP の統合失調症ガイドライン¹⁰⁾ では、悪性症候群が生じた際は、ただちに抗精神病薬を中止する一般的処置に加え、ダントロレンや ECT も治療選択肢として挙げているものの、十分なエビデンスに基づいているものではないとしている。症状からの回復後、少なくとも 2 週間は経過を観察し、高用量、急速増量といったリスクある方法を避け、低力価薬あるいは非定型抗精神病薬を低用量から漸増するよう記している。

以上を踏まえ、精神疾患患者に悪性症候群が認められた際の対応についてフロー（図 8）にまとめた。抗精神病薬による治療経過中に悪性症候群の発症を確認した場合、同剤を最低 5 日以上は中止し、全身のモニタリング管理と補液に加え、ダントロレンを中心とした薬物療法を開始する。症状回復後、少なくとも 2 週間の経過観察を経て、治療再開時には低力価薬あるいは非定型抗精神病薬へ変更し、低用量から漸増することが望ましい。

図8 悪性症候群を生じた際の対応



D. 考察

本研究では 1) 糖・脂質代謝異常、2) 心電図異常、3) Lithium 中毒、4) 重症薬疹、5) 悪性症候群、の 5 領域のガイドラインを取り上げ、文献レビューを行った。いずれの領域でも薬剤選択について、リスクの高い薬剤から低いものへの変薬が各ガイドラインで推奨されているものの、症状悪化のリスクも伴うため、患者との相談など共同意思決定のプロセスが有用である可能性もうかがえた。

糖・脂質代謝異常については、主に統合失調症治療に関するガイドラインで記載が多かった。モニタリングでは、細かな違いはあるものの、おおよそ投与開始当初の 3 カ月は比較的高頻度、それ以後はリ

スクが高い患者以外では1年に1回まで緩和されるスケジュールであった。

心電図異常については、投与開始前、増量中の頻回な検査を除けば、おおよそ1年に1回の検査実施を推奨するものが多かった。全ての患者について、心血管疾患の既往歴、家族歴の聴取を行った上、リスク因子を複数有する患者においては高用量、多剤併用を避けることも重要であると考えられる。

Lithium中毒については、投与開始前、増量中の頻回な検査を除けば、おおよそ6カ月に1回の検査実施を推奨するものが多かった。一方で、これに付随して行われる甲状腺機能、腎機能、カルシウム値の検査については、頻度はガイドラインごとに違うものの、Lithiumの濃度測定のものよりは頻度が下がっていた。

重症薬疹については、独立して章立てられることは少なく、カルバマゼピンやラモトリギンの副作用として記載されているガイドラインが多かった。後者については増量の速度を緩徐にしておくこと、併用薬に注意することが共通して多く強調されていた。検討を行ったガイドラインの中に、患者に対して重症薬疹の症状やリスクが上昇してしまう併用薬などについて十分な情報提供を行うよう求めるものが存在した。薬疹を管理するためのモニタリング計画を示しにくいこともあり、早期の治療的介入を可能とするために、心理教育の一環として適切な副作用の情報提供を行うことは有用性が高いと考えられる。

悪性症候群については、細かな違いはあるものの、おおよそ投与開始初期に生じえる副作用であることがうかがえた。抗精神病薬を中止し、全身のモニタリング管理、輸液などの身体治療を行う方向性と、追加的治療として、ベンゾジアゼピン系薬剤、ダントロレン、ブロモクリプチン、ECTなどを挙げることも共通していた。しかし、追加的治療については、十分なエビデンスに基づいているものではないとするガイドラインも散見され、抗精神病薬の中止、全身のモニタリング管理および輸液で症状が改善するのであれば、追加的治療を全例に推奨しなくてもよい可能性がある。

E. 結論

精神疾患罹患者の生命予後に影響を与える重篤な身体リスクに関するガイドラインについて、文献レビューを行った。糖・脂質代謝異常、心電図異常、Lithium中毒のモニタリング計画に関しては、おおよそ共通する部分もあり、わが国の実情に適した計画を立案するのにそれらが有用であると考えられた。重症薬疹については添付文書の記載を遵守するだけでなく、心理教育の一環としてこうした副作用について情報提供を行うことは有用性が高いと考えられる。悪性症候群では、抗精神病薬の中止、全身のモニタリング管理、輸液といった基本的介入を中心に、必要に応じて追加的治療を検討すべきであると考えた。

【参考文献】

- 1) 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 東京 医学書院 2016.
- 2) The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, Third Edition. [Accessed 7 February 2021.] Available from URL: <https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890424841>
- 3) National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management (CG178). [Accessed 7 February 2021.] Available from URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/psychosis-and-schizophrenia-in-adults-pr>

- 4) National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management (CG185). [Accessed 7 February 2021.] Available from URL:
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/resources/bipolar-disorder-assessment-and-management-pdf-35109814379461>
- 5) Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th ed. Hoboken, NJ. Wiley-Blackwell 2018.
- 6) Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97-170.
- 7) Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, Gregory CJ, Haddad PM, Howes OD, Jones I, Joyce EM, Lewis S, Lingford-Hughes A, MacCabe JH, Owens DC, Patel MX, Sinclair JM, Stone JM, Talbot PS, Upthegrove R, Wieck A, Yung AR. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2020;34(1):3-78.
- 8) Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, Coghill DR, Fazel S, Geddes JR, Grunze H, Holmes EA, Howes O, Hudson S, Hunt N, Jones I, Macmillan IC, McAllister-Williams H, Miklowitz DR, Morriss R, Munafò M, Paton C, Saharkian BJ, Saunders K, Sinclair J, Taylor D, Vieta E, Young AH. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2016;30(6):495-553.
- 9) Cooper SJ, Reynolds GP; With expert co-authors (in alphabetical order):, Barnes T, England E, Haddad PM, Heald A, Holt R, Lingford-Hughes A, Osborn D, McGowan O, Patel MX, Paton C, Reid P, Shiers D, Smith J. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol.* 2016;30(8):717-48.
- 10) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(1):2-44.
- 11) 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会. 日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2017. [Accessed 7 February 2021.] Available from URL:
<https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/180125.pdf>
- 12) Work Group on bipolar disorder. PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Bipolar Disorder Second Edition. [Accessed 9 February 2021.] Available from URL:

https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar.pdf

- 13) Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. World J Biol Psychiatry. 2013;14(3):154-219.
- 14) 日本神経学会「てんかん診療ガイドライン」作成委員会. てんかん診療ガイドライン 2018 東京 医学書院 2018.

F. 健康危険情報：該当なし

G. 研究発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし