

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (0.5単位 1カリキュラムコード)

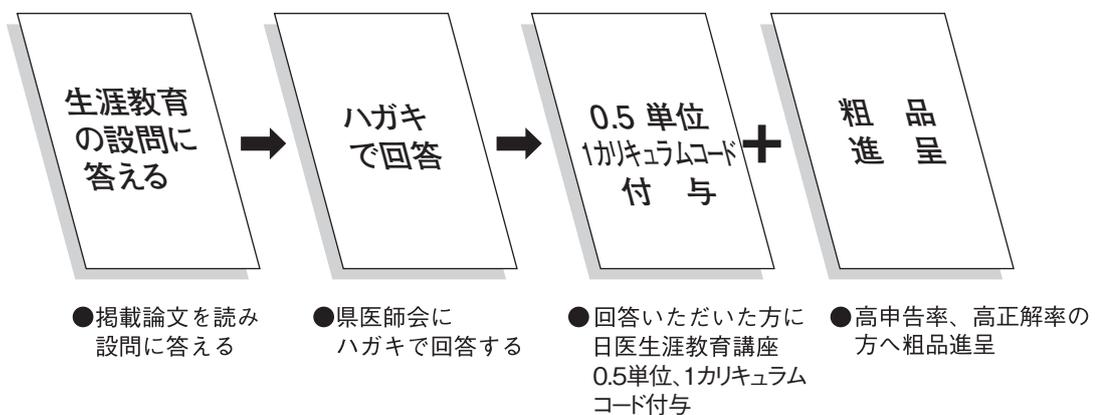
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまでは、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、平成22年度に日本医師会生涯教育制度が改正されたことに準じ、本誌の生涯教育の設問についても、出題の6割（5問中3問）以上正解した方に0.5単位、1カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告に、より一層ご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に1回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



非定型抗精神病薬による悪性症候群、 遅発性の錐体外路症状の現状について

琉球大学大学院医学研究科・医科学専攻精神病態医学講座 准教授 三原 一雄

【要旨】

非定型薬による悪性症候群の発生率は約0.02%である。危険因子には脱水、リチウム併用、パーキンソン症候群等があり、脱水やリチウム併用と関連が深い気分障害やレビー小体型認知症でその発症が報告されている。児童思春期症例にも発症が報告されており、男子では精神病圏、女子では感情障害圏に多い。児童思春期では全例でCPK上昇が認められており、CPKのモニタリングが推奨される。悪性症候群が周知され抗精神病薬中止が早まり、ここ10年で軽症化している。

非定型薬による遅発性ジスキネジアの発生率は約3%である。危険因子（高齢、長期の投与期間、高投与量の抗精神病薬、急性錐体外路性副作用、抗パーキンソン薬の使用等）を考慮すると、高投与量のリスペリドンにリスクが高い。一方、遅発性ジスキネジアが非定型薬への置換で軽減する可能性がある。

非定型薬による遅発性ジストニアは症例報告に留まるが、唯一クエチアピンでの発症例がない。遅発性ジストニアが非定型薬への置換で軽減した報告があり、クエチアピンが最も有用であるかもしれない。

以上より、非定型薬といえども悪性症候群や遅発性錐体外路性副作用に一定のリスクがあり、その適応症例や投与量を吟味して用いる必要がある。

【はじめに】

非定型抗精神病薬（非定型薬、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、クロザピンなど）は治療効果が高く急性期の錐体外路性副作用が少ないなどの薬理学的特性を有し、現在の統合失調症の薬物療法では第一選択薬にランクされている。また、この薬物は抗うつ薬の強化療法としてうつ病に用いられたのを皮切りに、双極性障害の急性期治療へとその適応が拡大し、発達障害を初めとする児童思春期症例にも衝動統制のコントロール目的などに積極的に使用されている。

急性期の錐体外路性副作用が軽症かつ低頻度

であることから、重篤な錐体外路性副作用である悪性症候群や長期投与後に生じる遅発性錐体外路性副作用の頻度は低く、たとえ出現したとしても軽症であると想定される。

しかし、悪性症候群はその発症が稀であるため、従来の定型抗精神病薬（定型薬、クロルプロマジン、ハロペリドールなど）との比較は困難である。また、遅発性錐体外路性副作用は数～十年単位の長期投与後に出現するため、定型薬との厳密な比較は今後の検討を待つ必要がある。本稿では、非定型薬によるこれら副作用の特徴及び現状を考察する。



【悪性症候群】

1993年Caroffらは悪性症候群の発生率は0.02%～3.23%と発表した。1993年から最初の非定型薬であるリスペリドンがUSAで市場に導入され、順次、オランザピン、クエチアピンが発売された。Stübnerらは非定型薬が上市された後の2004年に12万人以上を対象に悪性症候群の発生率を検討し、0.01～0.02%の間であろう報告した。1980年後半から1990前半のCaroffらの値と比較して、明らかに頻度が低下している。頻度の低下は、単に非定型薬が導入されたからだろうか？

この低下には、他の要因も関与している可能性がある。まず、悪性症候群の存在が周知されたことであり、医師が抗精神病薬の処方に慎重となり、コメディカルもその兆候を早く察知するようになった。臨床では、症候群が揃い診断基準を満たす前に、早期診断・治療が推奨されている。また、悪性症候群の診断基準の微妙な違いも重要な因子である。稀な副作用の頻度を検討する時には、大きな母集団を対象として、後方視的研究を行う必要がある。悪性症候群の症候は37.5℃以上の発熱、重篤な錐体外路症状、顕著な発汗、血圧上昇、頻脈、頻呼吸などの自律神経症状、緊張病症状（カタトニア）の4徴であると考えられており、厳密な診断基準ではこのうちの3徴以上が存在し、初めて診断が可能である。しかし、上記4徴のうち2徴のみを中核症状とし、本来補助的な所見である白血球増加やCPK上昇が中核症状に含まれる診断基準が使用された研究もある。結果、感染症に筋肉内注射や打撲が加わりCPKが上昇したのみの症例が、悪性症候群と過剰診断にされる可能性がある。

定型薬では、悪性症候群の危険因子として、①男性、②脱水、③身体的疲弊、④リチウムの併用、⑤低ドーパミン状態を示す神経学的疾患の存在などが知られている。非定型薬が使用される疾患あるいは病態で、実は危険因子が存在する可能性がある。例えば、うつ病に対して非定型薬を強化療法として使用するケースである。

うつ病は症例によっては、②脱水、③身体的疲弊などの危険因子があり、クエチアピン100mgを抗うつ薬に強化療法として用いたところ、悪性症候群が出現した症例が報告されている。また、双極性障害で非定型薬と④リチウムとの併用で悪性症候群が出現した報告が、少なくとも7報ある。パーキンソン病やレビー小体型認知症は低ドーパミン状態が示唆される疾患であり、抗精神病薬の適応となる状態像を示す場合には、クエチアピンが第一選択である。しかし、⑤レビー小体型認知症でクエチアピン75mgにより悪性症候群を発症したケースが報告されている。Neuhutら（2009）は非定型薬で悪性症候群を呈した児童思春期症例が20例に上ることを明らかにしている。

次に非定型薬による悪性症候群の特徴を検討する。Trollerら（2009）¹⁾は非定型薬での悪性症候群を検討した結果、クロザピンでは錐体外路症状が軽度であるが、アリピプラゾールではほぼ100%で見られたとしている。非定型薬による悪性症候群は非定型像を呈しやすく、非定型薬による悪性症候群の診断基準の必要性を示唆している。上記20例の児童思春期例の計23エピソードでは、男子では精神病圏、女子では感情障害圏が多く、23エピソード中14は2徴を満たすのみで、やはり非定型的な状態像を示すとした。一方、本来は診断基準に含まれないCPK上昇が児童思春期例の全エピソードで認められており、疑わしい症例ではCPK測定が診断的価値を持つ可能性が示唆された。

最後に悪性症候群の予後であるが、定型薬では死亡率が成人では10～30%、児童思春期では11%で、重篤な後遺症を残したケースは23%に上った（Silvaら、1999）。抗精神病薬を中止するまで、平均4.4日かかっていたのも原因と考えられる（Silvaら、1999）。非定型薬による予後は、死亡率が成人は4%、児童思春期症例では0%で後遺症とも0%と報告されている（Neuhutら、2008）。抗精神病薬を中止するまでは平均0.4日であり、悪性症候群も早期発見・治療も相まって、軽症化に向かって



いるのは間違いないと考えられる。

したがって、悪性症候群の予測、モニタリング、対策は、抗精神病薬を投与する前に危険因子の有無を評価し、ベネフィットがリスクを上回るかを慎重に検討すること、そしてその発生を早期に疑い児童思春期症例ではCPKをチェックすることと考えられる。

【遅発性ジスキネジア】

CorrelとSchenk (2008)は1年以上抗精神病薬が投与され、定型薬と非定型薬との発生率の差を検討した研究をレビューし、その発生率はそれぞれ7.7%と2.98%であり、非定型薬で有意に低率であるとした。しかし、遅発性ジスキネジアの発生率を検討するには、下記のような困難がある。①非定型薬で発生した症例は、かつて定型薬を服用していた症例が含まれる、②非定型薬のみを服用していた症例に限定すると、投与期間は1年ほどになり症例数も限られる、③抗精神病薬中断で生じる退薬性ジスキネジアは、遅発性ジスキネジアと鑑別が困難である、④65歳以上では抗精神病薬に暴露されなくとも自然発生的ジスキネジアが生じる、⑤時間帯や姿勢でジスキネジアの症状が変動する、⑥遅発性ジスキネジアの自然寛解率が2.5%あること、などである。

定型薬による遅発性ジスキネジアには、次のような危険因子や予測因子がある。①高齢、②女性、③器質性病変の存在、④気分障害、⑤電気けいれん療法の既往、⑥長期投与、⑦クロルプロマジン換算で300mg/日以上、⑧急性期の錐体外路性副作用、⑨抗コリン薬の使用。もし、非定型薬にもこれが当てはまるとすると、④の気分障害、⑧の急性期の錐体外路性副作用、⑨の抗コリン薬の使用が非定型薬でのリスクと関連が深いと考えられる。

TarsyとBaldessarini (2006)²⁾は遅発性ジスキネジアの症例報告を元に、各非定型薬の遅発性ジスキネジアのリスクを検討した。確実に非定型薬で生じた13例中10例がリスペリドン、確実性がやや下がる39例中22例がリスペ

リドンによるものであった。急性期の錐体外路性副作用と抗パーキンソン薬の使用が予測因子であることを考えると、高投与量のリスペリドンはリスクが高いかもしれない。注意すべきは、児童思春期症例でも0.38%と発症率は低いとはいえ遅発性ジスキネジアは出現することである。

韓国の研究では、第一選択薬としてクロザピンが使用されかつそれを約12年継続している101症例を対象として、遅発性ジスキネジアの罹患率を検討した。定型薬では20~30%にも上る罹患率が、クロザピンでは3.96% (4/101)という低率であり、しかもその4例とも軽症であった。他の非定型薬で類似した研究はないものの、おそらくクロザピンが最も低リスクと考えられる。残念ながら、クロザピンには致死的な副作用である無顆粒球症が約1%の頻度で出現し、心筋炎、心筋症、糖尿病などのリスクが高いため、本邦でのクロザピンの使用はそれらの副作用に迅速に対処できる病院のみに限定されている。その適応も難治性統合失調症に限られ、厳密な診断基準が設定されている。

遅発性ジスキネジアは難治性で、予防が最大の治療であると言われている。ここ数年、定型薬で生じた遅発性ジスキネジアの治療薬として、非定型薬が注目されている。Emsleyら(2004)はクエチアピンにより遅発性ジスキネジアが減少したことを報告した。またKinonら(2004)はオランザピンを継続的に投与するほど、ジスキネジアが軽減するとしている。また、Chenら(2010)は、リスペリドンとオランザピンが遅発性ジスキネジアの軽減に等しく有効であるとした。以上より、非定型薬は優劣なく遅発性ジスキネジアの治療に有効である可能性が示唆されている。

したがって、遅発性ジスキネジアの予測、モニタリング、対策は、投与前に危険因子有無を評価し、出来る限り高投与量のリスペリドンを避け、抗コリン薬の投与は必要最小限とすること、遅発性ジスキネジアの症状は変動することを考慮し、診断・評価に時間をかけること、



非定型薬への切り替えを考慮する、である。

【遅発性ジストニア】

Kiriakakisら(1998)³⁾は定型薬による遅発性ジストニアの臨床的特徴として、①罹病率は2.4%、②発症年齢は男性33.5歳、女性43.7歳と若年男性に多い、③平均5年という短期間の投与期間で出現する、④眼瞼けいれんが先行する、⑤寛解率は14%と非常に低い、⑥10年以下の投与期間では寛解しやすい(10年以下23% vs 10年以上6%)をあげている。

筆者も、④眼瞼けいれんが先行し、その後遅発性ジストニアが生じた症例の経験がある。20歳代の統合失調症の男性で幻覚妄想状態のため入院加療を要し、リスペリドン・オランザピンに反応せず、最終的にハロペリドールで異常体験がコントロールできた症例であった。病識が十分にあり疾病について自ら勉強し、再燃再発を来さない生活を心がけ就職も果たした。外来では「瞬きが多くなった」という訴えがあったが、筆者は眼瞼けいれんと気付かず、次第に「車の運転が危険」で「通勤がままならない」ほど悪化した。明らかな頸部のジストニアの出現後に抗精神病薬の変更を行ったが、ジストニアの軽減が見られないばかりか異常体験が再発し、再入院に至ってしまった。非常に後悔が残る症例であった。

このように一旦出現すると難治性であり、特に統合失調症ではジストニアの軽減と抗精神病作用のバランスを取ることが非常に困難である。また、自覚的にも他覚的にも目立ち日常生活に支障を来すため、遅発性ジスキネジア以上にQOLに与える影響が大きい副作用と考えられる。

これまでに非定型薬リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾールで遅発性ジストニアが生じた報告がある。しかし、クエチアピンによる報告はない。

海外ではクロザピンが最も有効であるとされている。しかし、上述したように本邦ではクロザピンの使用には制限があり、日常臨床に用い

ることは出来ない。

一方、定型薬で生じた遅発性ジストニアがリスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾールへの置換で軽減あるいは寛解した数例の症例報告がある。興味深いことに、リスペリドンおよびオランザピンによる遅発性ジストニア2例が、クエチアピンへの置換で治癒した報告がある。よって、本邦ではクエチアピンが遅発性ジストニアの治療に最も有用であるかもしれない。

前述した症例では、眼瞼けいれんが出現した時点で遅発性ジストニアへの進展の可能性を疑い、早期にクエチアピンに置換すべきだったかもしれない。

他の治療法には電気けいれん療法があるが、入院が必要であり有用性やその継続性に疑問が残る。ボツリヌス治療は神経内科領域であるため、ここでの言及は避ける。

遅発性ジストニアが口、下顎、頸部に限局し、眼瞼けいれんを併発するものは、Meige症候群と呼ばれる。文章での説明ではイメージが困難であるが、YouTubeで公開されている映像により、その症状群を容易に把握できるだろう。Meige症候群に限るとオランザピンの有効例が3例報告されており、クエチアピンと共に試みる価値は十分にある。

遅発性ジストニアについて予測、モニタリング、対策は、若年男性に出現しやすく、眼瞼けいれんが先行することもある、そして出来れば早期に最も安全なクエチアピンに置換することと言える。

【終わりに】

以上より、非定型薬にも悪性症候群や遅発性錐体外路性副作用の一定のリスクはあり、その適応症例や投与量を吟味して用いる必要があると考えられる。一方、非定型薬が遅発性錐体外路性副作用の発症に予防的に作用するだけではなく、治療効果を有する可能性が示唆されている。



【引用文献】

特に参考となる review を記す。

- 1) Troller JN, et al: Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. CNS Drug 23:477-492, 2009.
- 2) Tarsy D and Baldessarini RJ: Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? Mov Disord 21:586-598, 2006.
- 3) Kiriakakis V, et al: The natural history of tardive dystonia: a long-term follow-up study of 107 cases. Brain 121:2053-2066, 1998.

Q UESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（68.精神科領域の救急）を付与いたします。

問題

次の設問に対して、○か×でお答えください。

- 1) 非定型薬が導入されてから、悪性症候群の頻度は低下している。
- 2) 非定型薬による悪性症候群は、定型薬と比較し予後が悪い。
- 3) 遅発性ジスキネジアは、実は診断や症状評価が困難である。
- 4) 非定型薬は遅発性ジスキネジアの治療薬として用いられるかもしれない。
- 5) 遅発性ジストニアは稀であり、患者さんのQOLに与える影響は少ない。

C ORRECT ANSWER!

12月号 (Vol.47)
の正解

**HIV 早期診断のポイント
— 沖縄県の現況を踏まえて —**

問題

次の設問1～5に対して、○か×でお答え下さい。

- 問1. 2011年9月の時点での沖縄県のHIV感染者数の届出累計数は200件超である。
- 問2. 3年以内に治療開始が必要な症例が増加している。
- 問3. HIV検査の同意は文書同意が必須である。
- 問4. HIV/AIDSは感染症法で7日以内の全数報告義務が課されている。
- 問5. スクリーニング法の偽陽性率は5%である。

正解 1.○ 2.○ 3.× 4.○ 5.×