

訳補  
2

## 神経遮断剤性 悪性症候群について

悪性症候群は一般に、抗精神病剤や制吐剤等を使用中、又は抗パーキンソン剤を中止したり用量変更、使用開始に伴い認められる筋強剛や振戦などの錐体外路症状に発汗や頻脈などの自律神経症状、さらには高熱と意識障害を主徴とする症候群であり、早期に適切な治療が行われなければ重篤で不可逆的となり死亡する危険もある害反応である。

抗精神病剤（神経遮断剤）やメトクロプラミドなどによる悪性症候群について、厚生省の副作用情報（現在、厚生労働省の医薬品・医療用具等安全性情報）でもしばしば取り上げられている（スルピリド：1987年<sup>1)</sup>、メトクロプラミド：1989年3月<sup>2)</sup>、同年9月<sup>3)</sup>、ドロキシドパ：1994年<sup>4)</sup>、向精神薬全般：1989年11月<sup>5)</sup>、1995年<sup>6)</sup>）。問題の大きさを示している。

悪性症候群と錐体外路症状を積極的に別の疾患と理解したり、積極的になくとも何となく別のものと思ったり、関連づけては理解されていない場合があるが、そうではない。現在では、錐体外路症状が重篤化することで悪性症候群にまで進展し、場合によっては致死的となりうると理解されるようになってきた。致死的となる悪性症候群の防止のために、神経遮断剤カタトニア（緊張病）も含めて、錐体外路症状-カタトニア-悪性症候群を一連の疾患と理解することの重要性が認識されてきている。このため特に訳補として取り上げた。

### 1. 完成した悪性症候群の診断基準

一般に悪性症候群の診断基準として上げられているのは、完成された悪性症候群の診断基準である<sup>6-8)</sup>。訳補表1に、アメリカ精神科学会で提案している「神経遮断剤による悪性症候群の研究用診断基準（案）」を示す（DSM-IV<sup>8)</sup>）。

訳補表1. 神経遮断剤による悪性症候群の研究用診断基準案（DSM-IV8）

- |  |
|--|
| <p>A. 神経遮断剤の使用に伴う重篤な筋強剛と体温の上昇の発現</p> <p>B. 以下の2項目以上</p> <p>(1) 発汗</p> <p>(2) 嚥下困難</p> <p>(3) 振戦</p> <p>(4) 尿失禁</p> <p>(5) 昏迷から昏睡までの範囲の意識水準の変化</p> <p>(6) 無言症</p> <p>(7) 頻脈</p> <p>(8) 血圧の上昇または不安定化</p> <p>(9) 白血球増多</p> <p>(10) 筋損傷の臨床検査所見（例：CPKの上昇）</p> <p>C. 基準AおよびBの症状は、他の物質（例：フェンシクリジン）または神経疾患または他の一般身体疾患（例：ウイルス脳炎）によるものではない。</p> <p>D. 基準AおよびBの症状は、精神疾患（例：緊張病性の特徴を伴う気分障害）ではうまく説明されない。</p> |
|--|

### 2. 錐体外路症状→カタトニア→悪性症候群は一連の疾患

悪性症候群の予防には、錐体外路症状からカタトニア、悪性症候群に至る一連の病態を連続したものと捕らえることが極めて重要である。

悪性症候群を独立した症候群と見なさず、神経遮断剤により生じる「錐体外路症状」が重症化したもの、あるいは、「発熱を伴う錐体外路症状群」とのとらえ方がある<sup>9,10)</sup>。Woodburyら<sup>9)</sup>は、これまでの錐体外路反応や神経遮断剤カタトニア、あるいは悪性症候群の文献をレビューし、神経遮断剤カタトニアは、錐体外路反応から軽症悪性症候群、さらに重症悪性症候群へと進展するまでの一連の過程の一つの段階にある病態であり、これを訳補表2のような5つの段階に分類し、各々の段階で治療が異なることを提案している。

まとめると、錐体外路症状のみの第1段階、神経遮断剤カタトニアの第2段階、軽症悪性症候群の第3段階、完成された悪性症候群の第4段階、致死的な悪性症候群である第5段階である。

錐体外路症状の一つであるアカシジアが重症例になれば、強い焦燥や興奮、せん妄などの症状を伴い、精神症状が悪化したようにみえるようにな

りうることは、神経遮断剤カタトニアの発症機序として容易に理解できる。また、悪寒戦慄後に発熱する機序を考慮すれば、強い筋強剛が持続することにより発熱することも容易に理解できる。

このように錐体外路症状からカタトニア、さらには発熱する悪性症候群は一連の病態であるとする考え方はきわめて合理的であると考えられる。

第1段階では、錐体外路症状のみである。軽い錐体外路症状には、軽い肩こり症状、一見奇異な体や顔面の動き、嚥下障害、構音障害などの筋緊張異常反応、筋強剛や振戦を主とするパーキンソニズム、落ちつきなくウロウロする静座不能症（アカシジア）がある。発汗など軽度の自律神経症状を伴っていることもある。この段階なら、初期段階であるので、神経遮断剤の中止や支持療法を実施するだけ、あるいはジペリデン等抗コリン剤を併用することで症状はおさまる。

第2段階では、筋強剛が増し、歯車現象が出現し、少し自律神経障害があり、発熱はない。CPKは正常範囲内のことも軽度増加することもある。ある程度軽快してきたもとの精神症状が、また悪化してくることがある。元気がなくなり、無口、動きが乏しく、時に拒食するような場合と、逆にアカシジアが悪化したように落ちつきなく興奮しせん妄を生じることもある。神経遮断剤カタトニアの段階である。この段階を早期に診断し、抗精神病剤を中止できたら、抗コリン剤の増量で対処しうる。無効ならばベンゾジアゼピンを使用する。この段階は「異型悪性症候群」として報告されることもある。

第3段階の診断基準は、筋強剛や歯車現象が強くなり、軽度だが発熱が出現することが第2段階と異なる。自律神経症状やCPKは正常のことも異常になることもある。自律神経症状も強くなり、発汗、頻脈、尿失禁、流涎等が加わる。治療には抗コリン剤とベンゾジアゼピンをを用いる。この基準を満たす例が「悪性症候群の前駆症状」とか「軽症悪性症候群」と呼ばれる場合もある。

第4段階は、完成された「悪性症候群」の段階で、一般的に「悪性症候群」の診断基準として提唱されているのはこの段階のものに対してである。しばしば「鉛管状」の筋強剛と呼ばれる強い筋強剛を伴い、自律神経異常

訳補表2. 悪性症候群へ進展する各段階と起こりうる状態（文献9）を改変

筋強剛	自律神経系 症状	高熱		治療
			38℃超	
第1段階 錐体外路反応	軽度～中等度			抗コリン剤
第2段階 神経遮断剤 カタトニア(NIC)	軽度～中等度 +歯車現象	P:70-90 RR:18-28 BP:120/70 -140/80		抗コリン剤 +ベンゾジアゼピン
第3段階 軽症悪性症候群	軽度～中等度 +歯車現象	P:90-110 RR:25-30 BP:140/100 -210/110	38-39℃	抗コリン剤 +ベンゾジアゼピン
第4段階 悪性症候群	中等度～重症、 「鉛管状」強剛	P:110-130 RR: 25-30 BP:130/80 -150/90	39-40℃	上記+ プロモクリプチン ダントロレン アマンダジン
第5段階 悪性症候群 (重症)	重症、 「鉛管状」強剛	P:130-150 RR: 30-36 BP:140/100 -210/110	39-42℃	上記+ ベンゾジアゼピン ステロイド剤?

註：P=脈拍数（/分）、RR=呼吸数（/分）、BP=血圧（mmHg）

が高度となり、一般に血圧が上昇する（が低下することもある）。39℃以上の高熱が出現する。CK以上や検査上多臓器不全の像を呈する。この段階では、プロモクリプチンやダントロレン、あるいはアマンタジンなどが必要である。

第5段階は、さらに症状が激しくなり、不可逆的となり死亡する場合がある。不可逆的となる例は、基本的には、治療の開始時期が遅すぎたものである。

どの段階の場合にも、神経遮断剤に対するアレルギーも合併している場合がありうる。薬剤アレルギー、薬物熱、薬剤性自己免疫疾患の関与の有無を、好酸球増多や抗核抗体など自己抗体を測定して検討を要する場合があるので注意が必要である。

訳補表3. 神経遮断剤カタトニア (NIC) -悪性症候群 (NMS) スペクトルの重症度分類 (文献 10) を一部改変

スコア (点数)	筋強剛	自律神経系不安定 (このうち2つ)	精神状態	CPK (IU/ml)
0	軽度、歯車現象あり	体温 <38℃ 脈拍数<100 血圧 <140/80	通常～軽度興奮 (agitation)	<200
1	中等度、歯車現象あり	体温 38-39℃ 脈拍数90-110 血圧 130/80～150/90	興奮 (agitation) 昏迷 (confusion)	～200-1500
2	中等度～重症鉛管状強剛	体温 >39℃ 脈拍数90-110 血圧 130/80～150/90	せん妄 (delirium) 昏睡 (coma)	～200-1500

註 NIC:神経遮断剤 (誘発) カタトニア NMS:悪性症候群

また、死亡例では、致死性緊張病や悪性高熱、心毒性 (致死的不整脈) による突然死、血圧の低下、重症感染症もオーバーラップしてくる可能性がありうる。

訳補表3はHynesら<sup>10)</sup>によって提案された神経遮断剤カタトニアと悪性症候群を一連の病態と考えて作成した点数システムである。上記の表の各項目 (筋強剛、自律神経系症状、精神状態、CPK値) でそれぞれに点数 (スコア) をつけて合計し、最高点8点で点数化し、NIC-NMSスペクトルのどの部位に位置するかの目安を付けている。

### 3. 悪性症候群と鑑別すべき疾患

#### 鑑別疾患を重視しすぎて悪性症候群を見逃してはならない

訳補表4に、悪性症候群と鑑別すべき疾患を、文献7を一部改変して示した。悪性症候群の診断に際しては、他の疾患と鑑別することは大切であるが、感染症などは、悪性症候群が重症化した結果として呼吸抑制や、排痰が困難になり呼吸器感染症を起こしやすくなり、排尿障害が生じて尿路感染症を起こしやすくなる。また実際には感染症がなくとも白血球や好中球

訳補表4. 悪性症候群と鑑別すべき疾患 (文献7) を一部改変

1. 原発性中枢神経系障害
(1) 感染症 (ウイルス性脳炎、感染後脳炎、HIV) ※1
(2) 腫瘍
(3) 脳血管障害
(4) 頭部外傷
(5) 痙攣 ※2
(6) 重症精神疾患 (致死性カタトニア)
2. 全身疾患
(1) 感染症 ※1
(2) 代謝性疾患
(3) 内分泌疾患 (甲状腺中毒症、褐色細胞腫)
(4) 自己免疫疾患 (SLE)
(5) 熱中症
(6) 毒素 (一酸化炭素、フェノール、ストリキニン、破傷風)
(7) 薬剤 (サリチル酸、ドパミン阻害剤 (拮抗剤)、刺激剤、幻覚剤、MAO阻害剤、抗コリン剤、アルコールあるいは鎮静剤の禁断症状)

※1悪性症候群の重症化のために、単なる発熱だけでなく実際に感染症が合併してくることがある。そのような感染症を、この感染症と混同してはならない。

そして、感染症を疑うあまり、神経遮断剤性悪性症候群を見逃すことがあってはならない。

※2痙攣を起こしやすい薬剤 (神経遮断剤、抗ヒスタミン剤、制吐剤、抗不整脈剤等) や薬因は、筋強剛を増強し、悪性症候群を悪化する。

数、桿状核球の増加があり、あたかも感染症を思わせる検査所見も得られる。したがって、これらの所見があり、実際に感染症が存在しても、悪性症候群を否定する根拠とはなり難い。

むしろ、発熱を伴う筋強剛を見たなら、感染症の可能性を一応念頭におくとしても、「錐体外路症状から重篤な悪性症候群に進展する可能性」を否定してしまってはならない。

同様に、痙攣についても、もともと痙攣を起こしやすい人、痙攣を起こしやすい薬剤を他に併用しているような場合、重症化して痙攣を併発した場合、どの症状が先で、どれが後から生じたものか、判然としなくなる。したがって、錐体外路症状から痙攣が合併したような場合には、痙攣のみで片づけてはならない。

#### 4. 悪性症候群の予防と治療

##### 錐体外路症状、発熱、CK高値は悪性症候群への進展、悪化の前兆

悪性症候群のリスクが最も高いのは、神経遮断剤の使用を開始した時と、すでに使用している神経遮断剤の用量を増やした時、抗パーキンソン剤の使用を減量した場合、神経遮断剤以外に痙攣や錐体外路症状、悪性症候群を起こしうる薬剤を併用した場合である。

筋強剛を主とする重症の錐体外路症状が悪性症候群の大多数でみられる。この錐体外路症状が、悪性症候群を理解するうえでも、また予防するうえでも重要な鍵となる<sup>1)</sup>。

重症な筋強剛は筋の熱産生を通じて体温上昇の原因となり、血清CPK上昇の原因となる<sup>1)</sup>。

また、高熱によって脱水や電解質のアンバランスが起こり、その結果、感染症やその他の続発症のリスクが高くなる<sup>1)</sup>。あらたに、錐体外路症状、とくに筋強剛の出現をすばやく発見することが悪性症候群の進行性の増悪予防、続発症の予防に重要である<sup>1)</sup>。

神経遮断剤や制吐剤等を使用中に発熱を伴う筋強剛、CKの上昇などを見たときには、一応はウイルス感染などを念頭に置くとしても、それ以上に、重症錐体外路系症状に対する適切な治療が大切である。つまり、まず、神経遮断剤を中止し、抗コリン剤（ビペリデンなど）を使用し、それでも軽減しない時は抗コリン剤を増量する。さらにはベンゾジアゼピン剤を併用する。ただし、QT延長（傾向ないしボーダーライン）や心電図上心筋傷害所見等があり、致死的不整脈の危険が高い患者ではベンゾジアゼピン剤の方が安全と考えられる。

言い換えると、筋強剛を主とする重症な錐体外路系の症状は、悪性症候群を理解し予防する重要な鍵であるから、新たに出現した筋強剛をすばやく発見して悪性症候群が進行性に増悪するのを防止しなければならない。錐体外路症状に対する治療を遅らせてしまうようなことがあってはならないのである<sup>1)</sup>。

極めて重篤な悪性症候群になると、不可逆的である。この状態になると、中枢（視床下部－延髄）の体温調節器が破壊されるほどに高熱となり、一

種の熱中症の状態を呈してくる。このような最重症例では、筋の強剛が持続している限りは解熱剤を使用しても、物理的に冷却しても体温は低下しない。ベンゾジアゼピン剤やダントロレンを使用し、物理的に強力に冷却するしか解熱の方法はない。

しかし、体温調節中枢がまだ破壊されておらず、単に筋強剛が長時間持続したために発熱した場合には、筋強剛を軽減することができれば、理論的にも解熱剤は解熱効果を発揮するはずである。解熱剤は、視床下部において高まっているプロスタグランジンの合成を阻害し、延髄における体温中枢において、設定温度（セットポイント）を低下させることによって、解熱効果を発揮するからである。

悪性症候群が軽快すれば、大多数の症例で神経遮断剤を再開することができる。ただし、もちろん、神経遮断剤の用量は必要最小量とし、抗コリン剤を併用する。

再度強調するが、筋強剛を主とする錐体外路系症状は、悪性症候群を理解し予防する重要な鍵である。新たに出現した筋強剛をすばやく発見して悪性症候群が進行性に増悪するのを防止しなければならない。したがって、発熱を伴う筋強剛を見たなら、感染症の可能性を一応念頭におくとしても、まず、「錐体外路症状から重篤な悪性症候群に進展する可能性」を考慮し、錐体外路症状に対する治療を速やかに実施する。これが遅れるようなことがあってはならない。

##### 【参考文献】

- 1) 厚生省薬務局安全課 医薬品副作用情報「スルピリドによる悪性症候群について」No85 (1987年6月)
- 2) 同「塩酸メトクロプラミド（プリンペラン他）投与と悪性症候群No95 (1989年3月)
- 3) 同「塩酸メトクロプラミド（プリンペラン他）投与と悪性症候群及びショックNo98 (1989年9月)
- 4) 同「ドロキシドパと悪性症候群」No126 (1994年5月)
- 5) 同「解説－向精神薬による悪性症候群」No99 (1989年11月)
- 6) 同「解説・医薬品の適正使用のために」抗精神病薬、抗パーキンソン病薬による悪性症候群 (Syndrome Malin) No132 (1995年7月)
- 7) Car roff SN et al Neuroleptic Malignant Syndrome: Diagnostic Issues Psychiatric Annals 21:

- 130-147, 1991
- 8) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed, 1994) : 高橋三郎らによる日本語翻訳版が出版されている〔DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル、医学書院1996年〕
  - 9) Woodbury MM & Woodbury MA, Case Study: Neuroleptic-induced Catatonia as a Stage in the Progression toward Neuroleptic Malignant Syndrome. J American Acad Child Adlesc Psychiatry 31: 1161-1164, 1992
  - 10) Hynes AF et al. Case Study: Neuroleptic Malignant Syndrome without Pyrexia. J American Acad Child Adlesc Psychiatry 35: 959-961, 1996
  - 11) Dukes NMG ed: Side Effects of Drugs, 13th ed, Elsevier Science Publishing Co Inc, New York, 1998

## 睡眠剤・抗不安剤の害作用 —特にトリアゾラムの問題について—

抗不安剤は以前、マイナートランキライザー（緩和安定剤）と呼ばれた。バルピタール剤や非バルピタール剤（プロムワレリル尿素など）、それにベンゾジアゼピン剤などである。ただし、バルピタールは大量使用時の毒性、TEN（中毒性表皮壊死症）など重症薬疹が高頻度なため、今日では鎮静剤や抗不安剤としての使用は不適切とされ、プロムワレリル尿素も使用されないため、實際上、睡眠剤、抗不安剤として用いられるのはベンゾジアゼピン剤のみである（構造的に非ベンゾジアゼピン誘導体だがベンゾジアゼピン受容体に作用するゾルピデムやゾピクロンなども含む）。マイナートランキライザー（緩和安定剤）という言葉のイメージからは「軽い」「やさしい」という印象を受ける。このためか、患者からできれば中止したいと申し出があっても医師が「軽い薬で副作用もないから続けなさい」と言う場合も少なくないようである。

作用機序についても、僅かな差が強調されることがあるが、後述するように、抗不安剤、睡眠剤、抗痙攣剤、静脈麻酔剤、中枢性筋弛緩剤、鎮静剤などの薬剤群は基本的には同一の作用点を有しており、毒性も、離脱時の症状も極めて類似している。基本的な作用機序についてまず理解しておく必要がある。

一般診療では約3分の1の患者がこの系統の薬剤を何らか使用しているようであるが、このことが示すように睡眠剤・抗不安剤系の薬剤は多用される傾向がある。中でも超短時間作用型のトリアゾラム（ハルシオン）は射殺事件との関連が指摘されるなど社会問題ともなり、世界各国で中止や厳しい使用制限がなされるようになってきた。たとえばオランダでは1980～90年、イギリスでは1991～93年承認取消措置がとられ、その後解除されたが実質上販売はされていない。イギリスでは厳しい使用条件が受け入れ

原著4版改訂増補版

# 向精神薬治療ガイドライン

特定非営利活動法人 医薬ビジランスセンター

EBM医薬品・治療ガイドラインシリーズ 5

- ◆原著 オーストラリア治療ガイドライン委員会
- ◆編訳 医薬品・治療研究会/医薬ビジランス研究所 (JIP) /  
名古屋市立大学医学部精神医学教室

Therapeutic

Guidelines

Psychotropic

## 原著第4版の改訂増補版の発行にあたって

向精神薬治療ガイドラインの原著第4版（2000年7月発行）を2001年12月に翻訳発行した。その後、日本国内においては、「精神分裂病」が「統合失調症」と改められ、非定型抗精神病剤、とくにオランザピンによる糖尿病に関して緊急情報が出された。また、欧米での臨床試験の結果、SSRIパロキセチンが小児に無効であることが判明するなど、精神科領域の薬剤治療に関して重要な変化があった。

2003年12月に出版された原著向精神薬治療ガイドライン第5版では上記の問題に対する適切な解説がなされた。ところが、2004年にはいって、リスペリドンの老人痴呆に対する使用に関する新たな事実が判明し、小児へのSSRI使用に関して全臨床試験データが公表されるという大きな展開があった。

このたび向精神薬治療ガイドラインを大至急増刷する必要に迫られた。これらの事情を考慮し、基本は第4版のまましつつも、この間の重要な変更点に関する第5版の記述や最新の情報を取り入れて、訳補という形で補充し、改訂増補版を出版することとした。第5版の重要な変更は大部分反映されているはずである。幸いオーストラリアの治療ガイドライン委員会にもこの点を了解していただくことができた（原著を入手したい読者は直接オーストラリアへ問い合わせてください、344ページ参照）。

訳補項目は以下のとおりである。

訳補5：神経遮断剤、非定型抗精神病剤による内分泌代謝障害（糖尿病／SIADH／その他内分泌・代謝異常）

訳補6：老年痴呆の治療（用語／リスペリドン等による脳卒中／異常行動・精神症状の治療／急性精神病反応／コリンエステラーゼ阻害剤

訳補7：SSRI（自殺危険と小児への使用禁忌／出血傾向／SIADH）

なお、改訂増補版でも、名古屋市立大学精神科学教室古川壽亮教授や岩倉病院精神科医梅田忠育氏ほか数人から適切なお意見を頂いた。関係者の方々に深く感謝いたします。

2004年7月

NPO法人医薬ビジランスセンター 浜 六郎

## EBM医薬品・治療ガイドラインシリーズ 5 「向精神薬治療ガイドライン」の発刊にあたって

EBM医薬品・治療ガイドラインシリーズ第5弾「向精神薬治療ガイドライン」をお届けする。日本にも最近、非定型抗精神病剤や新世代の抗うつ剤が導入された。従来の抗精神病剤や抗うつ剤とは異なる害作用のプロファイルや切り替え方法、相互作用などが簡潔に適切に解説されている。

- 1) 抗精神病剤と致死的不整脈および突然死の問題
- 2) 一連の病態としての錐体外路症状、カタトニア、悪性症候群
- 3) 短時間作用型ベンゾジアゼピン、とくにトリアゾラムと依存の問題点
- 4) 薬剤性せん妄、意識障害とその対処方法（特にH<sub>2</sub>ブロッカーなど）について、この種の治療ガイドラインには異例なほど詳細に解説した。原著より詳しく解説したのは、日本の医療の現場で特に問題となると考えたからである。

徹底した検討を加えて訳補を新たに執筆することにしたため、発刊に時間がかかったが、タイムリーな発刊ができることになったと考える。

この他、抗うつ剤として多用されているスルピリドの有効性と害作用（とくに高齢者に使用されて生じる重症のパーキンソニズム）の問題や、多くのジアゼパム剤に共通する代謝産物の存在の問題（このため薬剤による違いは基本的には少ない点）にも詳しく触れる予定であったが、時間的な余裕が不十分なために簡単にふれるにとどめた。後者に関してはTIP誌（邦題：「正しい治療と薬の情報」）1987年11月号を参照いただきたい（やや古い記事だが基本は変わらない）。

いわゆる「脳循環改善剤」「脳代謝改善剤」と称する36種類の薬剤のうち31種類が再評価で有効性が証明されず使用されなくなった。2001年11月現在、5種類が承認されているに過ぎない。その5種類もオーストラリアでは承認されていないため、この系統の薬剤は本ガイドラインには登場してこない。その問題点は、TIP誌ですでに詳細に取り上げてきた（1989年3月、1995年3月、1998年7,8月、9月、12月）ため、本ガイドラインでは改めて訳補としてはとりあげなかった。

治療ガイドラインの翻訳、コメント推敲中にも時々刻々と新たな情報が生まれているし、ガイドラインでは紙面に限りがあり、取り上げられない問題も少なくない。この治療ガイドラインシリーズの読者には、ぜひともTIP誌もあわせてご講読いただきたい。

また、十分に注意していても、新たなエビデンスに基づいて改定を要する点も出てくる可能性がある。NPOJIPはホームページ[html://www.npojip.org](http://www.npojip.org)でそのような情報を掲載することがある。この情報も注意して頂きたい。

さらに、NPOJIPでは、医療者と患者・市民を結びつける情報誌「薬のチェックは命のチェック」(季刊：1、4、7、10月の毎20日発行)を2001年1月創刊した。良い薬、悪い薬を見分ける情報を患者・市民に分かりやすい言葉で、しかもTIP誌や治療ガイドラインシリーズと変わらずエビデンスを重視して解説している。

NPOJIPは、イギリスNICE、アメリカ医薬品評価グループPublic Citizen、フランスPrescrire誌、オーストラリア治療ガイドライン委員会など多岐にわたる機能を兼ね備えた医薬品評価研究、情報提供の総合的研究情報機関として機能していくことを目指している。世界の"rational and evidence based use of drugs"を目指すNPOと連携し、製薬企業から独立した、現場に真に役立つ、「証拠に基づいた」意味のある医薬品情報作りを目指している。2001年11月、NPOJIPは国際医薬品情報誌協会 (ISDB) の正式メンバーになった (TIP誌に続いて、日本で2番目の正式メンバー)。

この「向精神薬治療ガイドライン」は、EBMを重視する新進気鋭の精神科医古川壽亮氏と名古屋市立大学医学部精神医学教室一同の全面的な協力のもとに翻訳と監修を進めることができた。原著のエビデンスに基づく記載とともに、日本の読者にとって重要な指摘がなされ実践的な著書になったと確信する。本書を大いに利用して頂き、日本の精神疾患医療の向上に貢献できることを期待している。

2001年12月

特定非営利活動法人 医薬ビジランスセンター (NPOJIP)  
理事長 浜 六郎

## 監修者 序

精神疾患は国民の健康にとって極めて重要な疾患群である。例えば、最近WHOとハーバード大学が共同で行ったGlobal Burden of Disease研究によると、世界の先進国でのDALY (disability-adjusted life years:障害も含めた損失余命) の実に4分の1 (25.1%) が精神神経疾患による損失である。この数字は、循環器疾患 (18.6%)、悪性新生物 (15.0%) を押さえて堂々の一位を占めている。

そもそも精神と身体は互いに支えあっている。身体が病めば精神にも重大な負担となる。したがって、どの科の患者も精神が問題になり得る。このためか、どの科でも睡眠剤や抗不安剤としてベンゾジアゼピンがよく使用される。そしてその害も少なくない。一方、精神疾患の患者は単に精神を病んでいるだけでなく、身体も病み、各診療科を受診することも少なくない。各科の医師にとって、精神疾患治療の基本を理解しておくことは極めて重要だ。

身体疾患によっては明瞭に精神障害を伴うことがある。各科疾患に使用される薬剤中、精神症状、とくにせん妄や痙攣、意識障害が出現するものは少なくない。高齢者が薬剤性のせん妄を生じても単に老人痴呆の始まりとして対症療法ですまされることもある。処方した抗精神病剤による錐体外路症状を見過ごせば、悪性症候群や重症不整脈から、場合によっては死亡に至る危険もある。適切な対処方法は精神科以外の医師にも必須である。

一方、精神科医師にとっても、精神症状を呈した他科患者を診療する機会は少なくない。基礎疾患の存在を考慮に入れずに、身体疾患のない患者と同量の抗精神病剤を処方して重篤な合併症を生じ得ることも稀ではない。たとえば、重症心不全患者が低酸素血症のためせん妄状態となりハロペリドールが処方されれば、Torsades de Pointesを生じる危険性は極めて高い。

精神科疾患の治療のため、最近多数の抗精神病剤、抗うつ剤が登場してきている。これらの新薬はどう考えればよいのか。

従来型抗精神病剤 (神経遮断剤=フェノチアジン、ハロペリドール) と新しいタイプの抗精神病剤 (リスペリドンやクエチアピン、オランザピン等) をどう使い分けるのか。害作用が少ないと言われるがどうなのか。新薬への切り換え方や処方開始には害作用のprofileの違いなど、新たな注意が必要である。抗うつ剤も、新たに登場したフルボキサミンやパロキセチ



ンなどSSRIと従来の三環系抗うつ剤の害作用profileの違いによる使い分け、移行の際に極めて慎重な対応が求められる。相互作用も相当複雑である。

本書の原著は、オーストラリアでの状況を基に書かれている。読者の対象は全般医（GP:general practitioner）である（GPを「一般医」でなく「全般医」と訳したのは、家庭医として「各科のプライマリーケア全般を担う医師」の意味を込めたため）。日本ではオーストラリアのような全般医は存在しないが、内科医師を中心として、多くの開業医師がその役割を担っている。

日本では、諸外国と異なる状況も多い。日本の精神科疾患関連患者団体のリストとともに、特に以下を訳補として追加した。

- 1) 抗精神病剤と致死的不整脈および突然死の問題
- 2) 一連の病態としての錐体外路症状、カタトニア、悪性症候群
- 3) 短時間作用型ベンゾジアゼピン、とくにトリアゾラムと依存の問題点
- 4) 薬剤性せん妄、意識障害とその対処方法（特にH<sub>2</sub>ブロッカーなど）

日本語版への序でも触れられているように、多くの点を原著者グループに質問して疑問を確認し、原著者からの補足を頂いた（とくに電気痙攣療法）。多忙にもかかわらず、質問に的確にお答え頂いた、Therapeutic Guideline"Psychotropic"の執筆グループの皆さんと、治療ガイドライン委員会の事務局長Mary Hemmingさんに深謝したい。

このオーストラリア「治療ガイドラインシリーズ」としての翻訳・出版にあたり、全国保険医団体連合会の方々には普及にご尽力頂いている。この場を借りてお礼を申しあげたい。

この本は、精神科以外の医師、研修医、薬剤師の皆さんに読んでいただきたい「治療ガイドライン」だが、もちろん、精神科専門医師も、エビデンスに基づく向精神薬療法の再整理に役立てて頂けるものと信ずる。

原著部分で基本的な知識を身につけ、訳補で、とくに日本の現状で強調すべき問題点を知っていただき、一人でも多くの方が、日常の診療に役立てていただければ、翻訳陣、監修者としてこれほど嬉しいことはない。

2001年12月 浜 六郎／古川 壽亮／別府 宏圀（50音順）

## 日本語版への序

ガイドラインシリーズの最新本、「向精神薬治療ガイドライン」へようこそ。本書は第4版であり、第1版は1989年に出版されました。

どの分野の治療ガイドラインでも最初の版の準備には常に困難が伴います。解決すべき困難な問題は、たとえば、最新のトピックのどれを採用し、どの順序で扱うか、さまざまな治療方法についての確たる根拠はあるのか、非薬物治療について議論すべき点はないか、薬剤に関してどの程度の情報を載せるか、それぞれのトピックをどのように配するか、などです。

執筆陣は、これらすべての課題を考慮し解決するために、何か月もの間、何度か、互いに直接顔を合わせる機会を持ちました。そして執筆に取りかかったのです（執筆の全過程はウェブサイト<http://www.tg.com.au>に公開しています）。この執筆には多大な努力が必要でしたが、それだけに、完成したときの達成感は非常に大きいものでした。

最初の版が完成したとしても、それは単に最初の一步にしかすぎません。ずっと役立つ有用なものであり続けるために、どの章をも定期的に改訂することが絶対条件になります。その後の版は、単なる更新にしか過ぎないと考えられるかもしれませんが、それほど簡単なものではありません。しばしばトピックが加わり、またあるものは削除したり、分野によっては、バランスを考え直す必要が出てきます。新しく有効とのエビデンスが明らかになれば、結論的な推奨内容を変更するだけでは済みません。前後関係や、強調箇所についても変更が必要になってきます。どの場合も、大半の書き直しが必要となります。

しかし、本書は、非常にありがたいことに、誠実で献身的な後援者と読者に支えられており、本書に対して自発的にコメントが寄せられます。このようなフィードバックに支えられて、改訂作業はとてまたやすいものになりました。これらすべての批評および提案は、執筆陣にとってありがた

いものです。フィードバックのおかげで、われわれの努力の結果を推測することができるのです。

別府宏圀、浜六郎両医師、それに今回は専門家でEBMをよく理解する古川壽亮医師と一緒に仕事をすることができました。3人との仕事で印象深かったことは、本書に対するコメントや、内容に関する質問のために皆さんが惜しみなく時間を費やしてくださったことです。本書全体の内容に関する3医師の思慮深い質問の数々は非常に刺激的でした。このフィードバックは、どちらかと言えばあまりわれわれが考え及ばなかった事柄に関して、考えることを促すことがしばしばでした。わたしたちの仕事が日本で評価されていることをうれしく思います。

このガイドラインが、日本の精神疾患医療に少しでもお役にたつことができれば、執筆・編集したものとしてこれ以上の喜びはありません。

2001年11月

オーストラリア治療ガイドライン委員会  
事務局長 Mary Hemming

## 翻訳者一覧（五十音順）

### ◆監修

浜 六郎(医薬ビジランス研究所、NPO法人医薬ビジランスセンター、  
医薬品・治療研究会、内科医、大阪薬科大学招聘教授)  
古川 壽亮(名古屋市立大学医学部精神科教授)  
別府 宏圀(新横浜ソーワクリニック院長、医薬品・治療研究会代表)

### ◆翻訳

梅田 忠斉(医療法人稲門会岩倉病院精神科)  
浜 六郎

### 〈名古屋市立大学医学部精神医学教室〉

東 英樹	石原 明子	伊藤 誠治	大島万里子	大田 伸彦
大槻 一行	金井 高広	川合 一嘉	熊木 徹夫	品川 好広
新藤 琢生	杉山 通	瀬川 和久	高林 功	竹内 浩
竹中 吉見	仲秋秀太郎	中西 雅夫	中野 弘克	中野 有美
長谷川 史	濱田 清	廣江 隆弘	古川 壽亮	堀 士郎
前沢 久慈	松井 輝夫	安田 年伸	山岸 勝則	山田 明伸
山田 敦朗	山田 紀美	山西 知愛	山本 育代	李 聖英

### ◆編集協力

大津 史子(名城大学薬学部医薬情報センター)  
坂口 啓子(NPO法人医薬ビジランスセンター、医薬品・治療研究会)  
三田 康子(NPO法人医薬ビジランスセンター、医薬品・治療研究会)

# 目次

原著 序 .....	11		
このガイドラインの情報の特徴 .....	12		
日本語版の使い方 .....	13		
第1章 薬剤の基本知識 .....	20	第11章 人格障害 .....	203
Getting To Know Your Drugs		Personality Disorders	
第2章 診療上の留意点 .....	58	第12章 摂食障害 .....	205
Pertinent Practical Points		Eating Disorders	
第3章 向精神薬の相互作用 .....	72	第13章 通常小児期、青年期に初めて診断される障害 .....	210
Psychotropic Drug Interactions		Disorders Usually First Diagnosed	
第4章 急性興奮患者 .....	105	in Childhood and Adolescence	
The Acutely Disturbed Patient		資料1 妊娠と授乳 .....	227
第5章 せん妄、痴呆およびその他の器質性精神障害 .....	112	Pregnancy and Breastfeeding	
Delirium, Dementia and Other Organic Mental Disorders		資料2 患者団体と支援組織 .....	240
第6章 アルコールおよび薬物関連障害 .....	121	Patient Resources and Support Organisations	
Alcohol and Drug Disorders		資料3 情報源 .....	248
第7章 統合失調症（精神分裂病） .....	141	Sources of Information	
Schizophrenia		資料4 参考文献 .....	252
第8章 気分障害 .....	155	Key References	
Mood Disorders		訳補1 神経遮断剤、抗うつ剤による致死的不整脈と突然死 .....	254
第9章 不安とその関連障害 .....	175	2 神経遮断剤性錐体外路症状と悪性症候群の連続性 .....	260
Anxiety and Associated Disorders		3 睡眠剤・抗不安剤の害作用 .....	269
第10章 睡眠障害 .....	193	4 意識障害、精神症状（せん妄など）と薬剤 .....	286
Sleep Disorders		5 神経遮断剤、非定型抗精神病剤による内分泌代謝障害 .....	297
		6 老年痴呆の治療 .....	300
		7 SSRIについての補足 .....	308
		訳補資料1 患者団体と支援組織（日本国内） .....	316
		2 医薬品の一般名／商品名対照 .....	318
		索引 .....	329

# 原著 序

## Preface

社会における精神疾患による負担は顕著なものである。この領域において実地診療家を援助するために、「向精神薬治療ガイドライン」の第1版が1989年に出版された。本書はその後3回の改訂を経てきたが、第3版以後今回の改訂までのあいだにも精神疾患を持った患者の治療に大きな進歩が見られている。

精神疾患患者の治療に関する最新のエビデンスと執筆グループの各人の臨床経験を盛り込むことによって、これらの進歩が、今回の第4版に反映されている。すべての章が改訂されたが、とりわけ薬剤療法の分野での大きな変化のゆえにつき5章では大幅な書き換えが必要であった。急性興奮患者、アルコールおよび薬物関連障害、統合失調症、気分障害、通常小児期、青年期に初めて診断される障害。

摂食障害についての章を追加した。説明と同意 (informed consent) と電気痙攣療法について新しい節を設け、患者団体や支持組織のリストを拡充した。さらに、新しい付録も設けられた。ひとつはインターネットなど向精神薬に関する情報源のリストで、もうひとつは、本書に出てきた情報のもととなった主要文献のリストである。

他のどのオーストラリア治療ガイドラインとも同様、数百人の全般医 (General Practitioners=GP) に過去の版に対するコメントを求めた。そのコメントや助言は、執筆グループによって考慮されている。執筆グループは、これらの全般医ならびに原稿 (あるいはその一部) を閲読してくれた多くの同僚に感謝したい。

F Bochner教授

向精神薬治療ガイドライン著者グループ代表

2000年7月

## このガイドラインの情報の特徴

### 独立性 (Independence)

「治療ガイドライン」シリーズは、1978年発行の「抗生物質治療ガイドライン」第1版以来ずっと「独立」した編集発行を続けている。

ガイドライン委員会は、政府や許認可当局、製薬企業を含めたあらゆる商業的スポンサーから独立しているため、独立性は保証されている。

内容に関する判断は、執筆者グループに一任されている。

### 趣旨 (Intent)

このガイドラインシリーズでは、処方医に対して、すべき処方とすべきでない処方をあれこれと指図することを意図してはいない。精神科疾患の患者の診療に関して、だれもが受け入れることのできる基本的な事項を記載しているが、他の療法を選択すべき十分な理由もあり得る。複雑な状況では、精神疾患の患者の診療に関して経験豊富な専門医に対するコンサルトに、この治療ガイドラインがとって代わるものではない。

### 過程 (Process)

本ガイドラインは、薬理学と向精神薬の使用および精神疾患の治療に関して経験豊富な専門家の執筆陣によって準備されてきた。草稿は広く査読され、出版時点における科学的根拠に基づく幅広くコンセンサスが得られた意見を反映したものである。本ガイドラインがどのように作成されているか、その詳細は <http://www.tg.com.au> を参照されたい。

### 推奨処方 (Dosing regimens)

本ガイドラインに記載した用法・用量は、特別なただし書きがない限り、平均的な体格の妊娠していない成人を想定したものである。精神疾患の薬物療法における疾患の影響に関しては、「診療に役立つポイント」の章を参照されたい。小児の用量・用法は重要である。225ページの表13にまとめた。

### フィードバック (Feedback)

オーストラリア治療ガイドライン委員会が出版する治療ガイドラインはすべて、最新の開発成果や研究、臨床経験を取り入れ定期的に改訂している。治療ガイドライン「向精神薬編」の内容や装丁に関するあなたのコメントが次回改訂の一助となる。巻末の用紙に記載して治療ガイドライン委員会までお送り下さい [日本の読者は、特定非営利活動法人医薬ビジランスセンター (NPOJIP) まで、FAX06-6771-6347を]