

向精神薬の副作用モニタリング ——クロザピンをモデルとして——

久住 一郎

クロザピンは、治療抵抗性統合失調症治療薬として世界中で使用されているが、無顆粒球症や心筋症・心筋炎などの重篤な副作用が発現する可能性があるため、そのリスクを最小限にし、有用性を最大限に発揮させる必要がある。海外では無顆粒球症の予防または早期発見のために白血球数・好中球数モニタリングが必須とされている。わが国では、これに糖尿病発現予防のための定期的な血糖値測定を加えた、独自のクロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) に準拠してクロザピンを使用することが義務づけられている。上記副作用の他にも、クロザピンは便秘・麻痺性イレウス、けいれん発作、起立性低血圧・失神、流涎、嚥下性肺炎、過鎮静など多彩な随伴症状を伴う。これらの副作用が重篤化するのを防ぐためには、CPMS に定められた項目以外のモニタリングも日常臨床の中できちんと実施することが重要である。本稿では、クロザピンを1つのモデルとして向精神薬の副作用モニタリングのあり方について考察した。向精神薬の種類によって多少項目は変わるが、薬剤血中濃度、一般血・生化学所見、心電図、脳波、胸・腹部 X 線撮影、体重、体温・脈拍・血圧などの検査を定期的に行うことは、副作用の早期発見や重篤化を予防する上で重要である。しかし、それらの検査がどのくらいの頻度で最小限必要であるかのコンセンサスは、一部の項目を除いて得られておらず、今後の検討が必要である。われわれ精神科医は、単に精神症状を多角的に捉えるだけでなく、身体症状にももっと関心を示す必要がある。精神症状と身体症状をバランスよく診ることによって初めて人間を丸ごと診療していく精神科医としての本領が発揮されると考えられる。

<索引用語：クロザピン，無顆粒球症，モニタリング，糖尿病，副作用>

はじめに

向精神薬に限らず、全ての薬剤には必ず効果と副作用が存在し、ある薬剤が投与されるためには、使用によるメリットがデメリットを上回ることが最低限の条件である。しかし、臨床場面では、しばしば薬剤の有効性にばかり関心が向けられ、その随伴症状が見落とされがちになる。精神障害患者の場合、主治医に対して薬剤の副作用に関係する症状を適切に表現できないこともありうるため、さらに注意深いモニタリングが必要になる。しかしながら、多彩に存在する副作用すべてを常にチェックし続けることは、限られた診療時間内

ではなかなか困難である。したがって、各向精神薬について頻度の高い副作用や重篤化する可能性のある副作用については、体系的にチェックすることが望ましいと考えられる。

本稿では、様々な重篤な副作用を有するためにモニタリング法が確立されているクロザピンをモデルとして、向精神薬によって誘発される副作用のモニタリング項目やその頻度についてまとめてみたい。

I. 向精神薬による副作用のための 身体的モニタリング

Marder ら²⁾は、統合失調症患者は慢性の身体疾患を合併しやすく、一般人口に比較して寿命も短いことから、抗精神薬を服用中の統合失調症患者における体系的な身体的モニタリングの提案を行っている。その項目として、体重増加、糖尿病、高脂質血症、QT 間隔延長、プロラクチンと性功能、錐体外路性副作用と遅発性ジスキネジア、白内障、心筋炎（クロザピン服用中）の8つが挙げられている。例えば、体重増加の項では、統合失調症患者では body mass index (BMI) 測定が推奨され、その頻度は新たな抗精神薬の開始時、開始後6ヵ月間は受診時ごと、そして抗精神薬の用量が固定されたら3ヵ月ごとが適切であるとされている。BMI が25を超えている患者では、使用する抗精神薬によって体重増加のリスクが異なることに配慮すべきであり、BMI が18.5より低い場合を除いて、BMI が1単位増加する際には体重増加防止のための介入が必要になるという。

双極性障害の治療に伴う身体的モニタリングに関しては、国際双極性障害学会がガイドラインを公表しており⁴⁾、治療前のすべての患者に行われる basic monitoring と、個々の薬物療法に沿って行われる additional monitoring に分けられている。Basic monitoring には、心血管系疾患の危険因子を含む身体合併症やその家族歴、喫煙・飲酒歴、妊娠状況などの問診と、腹囲、BMI、血圧、全血球数、電解質・腎機能、肝機能、空腹時血糖・脂質などの測定が含まれる。Additional monitoring では、リチウム、バルプロ酸とカルバマゼピン、非定型抗精神薬それぞれを使用した際に推奨される身体的モニタリングが示されている。

モーズレイ処方ガイドライン第10版⁶⁾には、抗精神薬投与時に推奨されるモニタリング項目として、尿および電解質、全血球数、血中脂質、体重、血糖値、心電図、血圧、プロラクチン、肝機能、クレアチンホスフォキナーゼ (CPK) が挙げられている (表1)。

II. クロザピン治療中のモニタリング

クロザピンは、治療抵抗性統合失調症治療薬として世界中で使用されているが、無顆粒球症や心筋症・心筋炎などの重篤な副作用が発現する可能性があるため、そのリスクを最小限にし、有用性を最大限に発揮させる必要がある。海外では無顆粒球症の予防または早期発見のために白血球数・好中球数モニタリングが必須とされている。わが国では、これに糖尿病発現予防のための定期的な血糖値測定を加えた、独自のクロザリン患者モニタリングサービス (CPMS) に準拠してクロザピンを使用することが義務づけられている。

最近のレビュー¹⁾によれば、クロザピンによる生命に関わる特に重篤な副作用の出現頻度は、無顆粒球症 0.4~0.8%、糖尿病性ケトアシドーシス 0.1~0.3%、腸管イレウス 0.4~0.8%、心筋炎 0.7~3.4% (オーストラリア)、0.01~0.06% (その他の国) とされている。さらに、副作用出現者の死亡率は、無顆粒球症 2.2~4.2%、糖尿病性ケトアシドーシス 20.0~31.0%、腸管イレウス 15.0~27.5%、心筋炎 0~13% (オーストラリア)、0~68% (その他の国) であり、決して低いとはいえない。心筋炎に関して、オーストラリアとその他の国で頻度が異なる要因の1つには、前者では非常に徹底的なモニタリングが行われていることが関係し、その結果として、死亡率も低く抑えられている可能性がある。

いうまでもなく、クロザピンは上記副作用の他にも、けいれん発作、起立性低血圧・失神、流涎、嚥下性肺炎、過鎮静など多彩な随伴症状を伴う。これらの副作用が重篤化するのを防ぐためには、CPMS に定められた項目以外のモニタリングも日常臨床の中できちんと実施することが重要である。

以下に、わが国の CPMS に組み込まれている血液モニタリングと血糖モニタリングを向精神薬の副作用モニタリングの1つのモデルとして紹介したい。

1. 血液学的モニタリング

わが国のクロザピンの投与開始基準は白血球数

表1 抗精神病薬投与に推奨されるモニタリング (文献6より引用)

検査項目	推奨される頻度	測定値が基準範囲外であった場合の対処	モニタリングが必要な薬剤	モニタリングが不要な薬剤
尿および電解質 (クレアチニンまたはGFRを含む)	投与前, 以降は年1回	すべての異常値を精査する	アミスルプリドおよびスルピリド: GFRが減少した場合, 減量を考慮する	なし
全血球数 (FBC)	投与前, 以降は年1回	好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 未満となった場合は, 原因と思われる薬剤の投与を中止する. $0.5 \times 10^9/L$ 未満となった場合は, 専門医に相談する 注: 良性的好中球減少症を高率に発現する民族もある	クロザピン: 投与開始後18週までは週1回, 18週以降1年までは隔週, 以降は月1回の頻度でFBCを測定する	なし
血中脂質 (コレステロール, 中性脂肪) 可能であれば空腹時	投与前, 3ヵ月目, 以降は年1回	生活習慣の指導を行う. 抗精神病薬の処方を変更する, および/またはスタチン療法を開始する	クロザピン, オランザピン, クエチアピン, フェノチアジン: 最初の1年は3ヵ月に1回, 以降は年1回	一部の抗精神病薬 (例: アリピプラゾール) では関連性は明らかではないが, この患者群には脂質代謝異常が高頻度で認められるため, 全ての患者に対してモニタリングをすべきである
体重 (可能であれば腹囲, BMIを含む)	投与前, 最初の3ヵ月間は頻回, 以降は年1回	生活習慣の指導を行う 抗精神病薬の処方を変更する, および/または食事療法/薬物療法を行う	クロザピン/オランザピン: 最初の1年は3ヵ月に1回, 以降は年1回	アリピプラゾールおよびジプラシドンでは関連性は明らかではないが, この患者群には肥満が高頻度で認められるため, 体重増加に対してモニタリングすることが望ましい
血糖値 (可能であれば空腹時)	投与前, 4~6ヵ月目, 以降は年1回	生活習慣の指導を行う 食前・食後の血糖値とHbA1cを測定する 専門医に相談する	クロザピン/オランザピン: 投与前, 1ヵ月, 以降は4~6ヵ月に1回	一部の抗精神病薬では関連性は明らかではないが, IFGが高頻度で認められるため, 全ての患者に対してモニタリングをすべきである
ECG	投与前, 入院時での薬剤増量後 (稀に ECG の変動が認められている), 薬剤に変更があった場合は退院時	異常所見が認められた場合は心臓専門医に相談する	ハロペリドール, ピモジド, セルチンドール: 必須 ジプラシドン, ソテピン: 状況に応じて必須	多くの抗精神病薬で突然心臓死のリスクが増加することが報告されている. 理想的にはすべての患者に対して ECG を最低年1回行うべきである
血圧	投与前, 薬剤増量中は頻回	高度の低血圧または高血圧 (クロザピン) が認められた場合には, 薬剤の増量速度をゆっくりにする	クロザピン, クロルプロマジン, クエチアピンは起立性低血圧との関連性が最も高い	アミスルプリド, アリピプラゾール, トリフルオペラジン, スルピリド
プロラクチン	投与前, 6ヵ月目, 以降は年1回	高プロラクチン血症が確定し, 症状も認められた場合は, 薬剤を変更する	—	アリピプラゾール, クロザピン, クエチアピン, オランザピン (20 mg 未満), ジプラシドンでは通常プロラクチン濃度は上昇しない. ただし, 症状が認められている場合は, 検査することが望ましい
肝機能検査 (LFTs)	投与前, 以降は年1回	LFTs で肝炎 (トランスアミナーゼ値が正常の3倍) または肝機能障害 (PT, アルブミンが変動) が認められた場合は, 原因と思われる薬剤を中止する	クロザピンおよびクロルプロマジンは肝不全との関連性がわかっている	アミスルプリド, スルピリド
クレアチンホスフォキナーゼ (CPK)	投与前, 悪性症候群の疑いがある場合	悪性症候群の項を参照	第1世代の抗精神病薬と悪性症候群との関連性が高い	なし

略語 BMI: body mass index, ECG: 心電図, EEG: 脳波, GFR: 糸球体濾過量, IFG: 空腹時血糖異常

項目	調査・測定時期（調査開始後の週数）												
	投与前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
血糖値*1	○	○		○			○			○			○
HbA1c（原則）	○	○		○			○			○			○
血清脂質値*2	○						○						○
身長	○												
体重	来院ごとに測定する												
臨床症状*3	来院ごとに確認する												
糖尿病の既往・家族歴	○												○

図1 「正常型」での血糖モニタリング方法（文献5より引用）

*1：可能な限り空腹時に測定

*2：総コレステロール，高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール，中性脂肪

*3：口渇，多飲，多尿，頻尿，ソフトドリンク摂取

4,000/mm³以上かつ好中球 2,000/mm³以上と定められている⁵⁾。投与開始から 26 週間は週に 1 回の血液検査を行い，26 週以降は，白血球数 4,000/mm³以上かつ好中球 2,000/mm³以上あり，血液検査以外の理由で投与中断が 1 週間未満の場合は 2 週に 1 回の血液検査になる。しかし，2 週に 1 回の検査に移行後も，4 週間以上の投与中断期間があった場合は，再投与開始 26 週間は週 1 回の血液検査となる。

投与開始後に，白血球数 3,000/mm³以上 4,000/mm³未満，または好中球 1,500/mm³以上 2,000/mm³未満になった場合には，白血球数 4,000/mm³以上かつ好中球 2,000/mm³以上に回復するまで血液検査を週 2 回以上行わなければならない。もし，白血球数 3,000/mm³未満，または好中球 1,500/mm³未満になれば，ただちにクロザピン投与を中止し，白血球数 4,000/mm³以上かつ好中球 2,000/mm³以上に回復するまで血液検査を毎日行い，十分な感染症対策を実施する。少なくとも回復後 4 週間までは血液検査を週 1 回以上行うが，中止基準からの回復後は，原則としてクロザピンの再投与は認められていない。

2. 血糖モニタリング

わが国では，クロザピンよりも糖脂質代謝障害

誘発のリスクが同等以下であるオランザピンやクエチアピンが糖尿病の合併または既往がある場合に使用禁忌となっている。クロザピンは，治療抵抗性患者に処方されるという特殊な事情が勘案されて，糖尿病の合併や既往がある場合にも絶対禁忌とはされていないが，リスクとベネフィットのバランスを考慮して慎重に使用することが求められている。そのため，わが国で提唱された「第二世代抗精神病薬使用時における血糖モニタリングガイドランス³⁾」をもとにより厳しい形で作成された血糖モニタリングを CPMS の中で運用することになっている。

クロザピン投与前に，血糖値（できる限り空腹時）および HbA1c 値を測定し，空腹時血糖値 110 mg/dL 未満，随時血糖値 140 mg/dL 未満，HbA1c 値 6.0% 未満の場合を「正常型」，空腹時血糖値 110～125 mg/dL，随時血糖値 140～179 mg/dL，HbA1c 値 6.0～6.4% の場合を「境界型」，空腹時血糖値 126 mg/dL 以上，随時血糖値 180 mg/dL 以上，HbA1c 値 6.5% 以上の場合を「糖尿病を強く疑う型」の 3 区分に分類し，図 1～3 に示すような方法でモニタリングする。

Ⅲ. 副作用モニタリングの重要性

Tiihonen ら⁷⁾は，大規模なコホート研究で統合

項目	調査・測定時期 (調査開始後の週数)												
	投与前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
血糖値*1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HbA1c (原則)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清脂質値*2	○			○			○			○			○
身長	○												
体重	来院ごとに測定する												
臨床症状*3	来院ごとに確認する												
糖尿病の既往・家族歴	○						○						○

図2 「境界型」での血糖モニタリング方法 (文献5より引用)

*1: 可能な限り空腹時に測定

*2: 総コレステロール, 高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール, 中性脂肪

*3: 口渇, 多飲, 多尿, 頻尿, ソフトドリンク摂取

項目	調査・測定時期 (調査開始後の週数)												
	投与前	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
血糖値*1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HbA1c	○		○		○		○		○		○		○
血清脂質値*2	○						○						○
身長	○												
体重	来院ごとに測定する												
臨床症状*3	来院ごとに確認する												
糖尿病の既往・家族歴	○						○						○

図3 「糖尿病を強く疑う型」での血糖モニタリング方法 (文献5より引用)

*1: 可能な限り空腹時に測定

*2: 総コレステロール, 高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール, 中性脂肪

*3: 口渇, 多飲, 多尿, 頻尿, ソフトドリンク摂取

失調症外来患者の死亡率に対する抗精神病薬の影響を11年間にわたって調査している。第一世代抗精神病薬のペルフェナジンを基準として、抗精神病薬ごとにあらゆる理由による死亡率を比較すると、クロザピンが最もリスクが小さく〔修正ハザード比 (HR): 0.74, 信頼区間 (CI): 1.09~1.82〕, クエチアピンが最もリスクが高かった (HR: 1.41, CI: 0.60~0.91)。自殺による死亡率を各薬剤で比較すると、クロザピンが唯一、ペルフェナジンより有意にリスクが低いことから

(HR: 0.34, CI: 0.20~0.57), 自殺予防効果がクロザピン使用者の死亡率を下げている可能性も考えられる。しかし、虚血性心疾患による死亡率を比較しても、検討したあらゆる薬剤のうちでクロザピンが最もリスクが低い結果であった (HR: 0.78, CI: 0.54~1.12)。心膜炎・心筋炎の頻度が高く、体重増加や糖脂質代謝障害などの心循環器系疾患につながるリスクの高いクロザピンでこのような良好な転帰が得られた要因は、体系的なモニタリングがきちんと行われているからに他なら

ないと考えられる。

おわりに

本稿では、クロザピンを1つのモデルとして向精神薬の副作用モニタリングのあり方について考えてみた。向精神薬の種類によって多少項目は変わるが、薬剤血中濃度、一般血・生化学所見、心電図、脳波、胸・腹部X線撮影、体重、体温・脈拍・血圧などの検査を定期的に行うことは、副作用の早期発見や重篤化を予防する上で重要である。しかし、それらの検査がどのくらいの頻度で最小限必要であるかのコンセンサスは、一部の項目を除いて得られておらず、今後の検討が必要である。

われわれ精神科医は、単に精神症状を多次元的に捉えるだけではなく、身体症状にももっと関心を示す必要がある。そうすれば、治療薬によって生じる身体症状（副作用）に対しても無関心でいられるはずはない。精神症状と身体症状をバランスよく診ることによって初めて人間を丸ごと診療していく精神科医としての本領が発揮されると考えられる。

利益相反

日本精神神経学会によって規定された利益相反は以下の通りです。

企業等の報酬：大日本住友製薬・田辺三菱製薬、講演

料：日本イーライリリー、共同研究費：武田薬品工業、奨学寄付金：アステラス製薬・大日本住友製薬

文 献

- 1) Cohen, D., Bogers, J. P. A. M., van Dijk, D., et al.: Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry*, 73; 1307-1312, 2012
- 2) Marder, S. R., Essock, S. M., Miller, A. L., et al.: Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161; 1334-1349, 2004
- 3) 村崎光邦, 小山 司, 渥美義仁ほか: 第二世代(非定型)抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドラインの提案. *臨床精神薬理*, 11; 1139-1148, 2008
- 4) Ng, F., Mammen, O. K., Wilting, I., et al.: The international society for bipolar disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*, 11; 559-595, 2009
- 5) 日本臨床精神神経薬理学会クロザピン検討委員会: クロザピン(クロザリル)適正使用ガイダンス, 2009
- 6) Taylor, D., Paton, C., Kapur, S.: *The Maudsley Prescribing Guidelines 10th ed.* Informa Healthcare, London, 2009 (内田裕之, 鈴木健文, 渡邊衡一郎監訳: モーズレイ処方ガイドライン第10版. アルタ出版, 東京, 2011)
- 7) Tiihonen, J., Loennqvist, J., Wahlbeck, K., et al.: 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374; 620-627, 2009

Monitoring of Side Effects Induced by Psychotropic Drugs

Ichiro KUSUMI

Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Clozapine is effective for treatment-refractory schizophrenia, but it shows several severe and potentially life-threatening side effects such as agranulocytosis, myocarditis, and cardiomyopathy. Therefore, it is necessary to minimize the risk of clozapine and maximize its effectiveness by monitoring of safety. White blood cell monitoring is mandatory in many countries, but the clozaril patient monitoring service (CPMS) in Japan additionally requires blood sugar monitoring for adverse metabolic events.

Aside from the side effects described above, clozapine can cause various adverse events including constipation, paralytic ileus, seizure, orthostatic hypotension, syncope, hypersalivation, aspiration pneumonia, and oversedation. Consequently, it is important to conduct safety monitoring other than CPMS-based in routine clinical settings.

Regarding CPMS as one model for safety monitoring, herein we discuss how to monitor the side effects induced by psychotropic agents. Although the choice of monitoring method depends on which drug is used, routine monitoring of parameters such as serum drug concentration, full blood count, biochemistry test, ECG, EEG, chest and abdominal X-P, body weight, body temperature, pulse, and blood pressure is necessary for early detection and prevention of severe adverse events. Further examinations are necessary to reach consensus on how often monitoring is required. Psychiatrists must devote more attention not only to multidimensional psychiatric symptoms but also to physical conditions. Psychiatrists can show themselves at their best in holistic medical care only by administering balanced psychiatric and physical examinations.

< Author's abstract >

< **Keywords** : clozapine, agranulocytosis, monitoring, diabetes, side effect >
