

第 109 回日本精神神経学会学術総会

**教 育 講 演**

## 改めて注目すべき向精神薬の副作用 Update ——気分安定薬、抗うつ薬、抗精神病薬に焦点をあてて——

渡邊 衡一郎，菊地 俊暁（杏林大学医学部精神神経科学教室）

本稿では頁数の制限もあり，よく知られている向精神薬の副作用はあえて割愛し，見逃されがちだが患者の QOL を考える上では看過できない副作用を取り上げた．気分安定薬においては，リチウムは周知となっている甲状腺機能低下症に加えて尿量増加，副甲状腺機能亢進，さらには Ca 値の上昇を来す．バルプロ酸は男性ホルモンを上昇させ，多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）をもたらす．催奇形性も問題となるが，特にバルプロ酸は神経系に影響を及ぼし，高用量の場合，児における IQ の低下や自閉症スペクトラム障害を増すことが報告されている．抗うつ薬においては，セロトニンに高親和性のものは消化管出血をもたらす．他に性機能障害も一部の薬剤間において多く認める．また改めてアクチベーション症候群についても注意を喚起した．抗精神病薬については患者のアドヒアランスに影響しうる不快な主観的副作用について取り上げた．このように患者の QOL に深刻に影響しうる副作用について，改めて我々は関心を寄せ，問題が生じた際には変薬か適切な対処行動を指導すべきと考える．

<索引用語：副作用，催奇形性，消化管出血，多嚢胞性卵巣症候群，性機能障害>

**はじめに**

精神科領域の治療において，向精神薬は中核となり，適切に使用されることで疾患の改善や症状の緩和につながる．しかし，薬剤の使用は必ずしも効果をもたらすだけでなく，薬剤のプロファイル次第で様々な副作用が生じることがある．例えば抗精神病薬による錐体外路症状や体重増加，糖尿病，高プロラクチン血症，あるいは選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）による嘔気や下痢，さらにはラモトリギンによる皮疹などはよく知られている副作用であり，注意が払われやす

い．しかし，あまり一般的ではなかったり見逃されがちであったりするが，患者の QOL を考えるにあたっては無視できない副作用も存在する．本稿では，そのような改めて注目すべき副作用について，エビデンスをもとに論じることとする．

**I. 気分安定薬の副作用 Update****1. リチウム**

1) 甲状腺機能低下症，副甲状腺機能亢進症  
Johnstonら<sup>8)</sup>は，リチウム服用患者 695 名を対象として，10 年間で甲状腺機能低下症を発現する

第 109 回日本精神神経学会学術総会＝会期：2013 年 5 月 23～25 日，会場＝福岡国際会議場・福岡サンパレスホテル & ホール

総会基本テーマ：世界に誇れる精神医学・医療を築こう：5 疾病に位置づけられて

教育講演：改めて注目すべき向精神薬の副作用 Update——気分安定薬，抗うつ薬，抗精神病薬に焦点をあてて——

座長：吉村 玲児（産業医科大学医学部精神医学教室）

割合について調査を行った。その結果、男性患者で甲状腺機能低下症を発症した者は4.5%であったのに対し、女性患者では14%であった。そのうち女性患者430名に焦点をあててみると、服用開始後の2年間で最も発症する可能性が高いこと、また年代によって発症する割合が異なり、40~50歳代で最も発症の割合が高く、60歳以上で最も低いことが明らかとなった。

McKnight ら<sup>13)</sup>は、リチウムの種々の副作用に関して無作為比較試験 (RCT) や観察研究をまとめてメタ解析を行い、甲状腺機能低下症の発現率はオッズ比5.78であると報告した。リチウムはヨード取り込み、甲状腺ホルモン分泌、ヨードチロシンの統合などの阻害、そしてサイログロブリンの構造変化などを来すことが知られている。また、リチウムは副甲状腺にも影響を及ぼしており、副甲状腺ホルモン値は7.32 pg/mL 増加し、カルシウム値は0.09 mmol/L 上昇したとも報告した。

## 2) 腎機能への影響

リチウムは腎排泄の薬物であり、腎機能に影響を及ぼすことが知られているが、先述のメタ解析<sup>13)</sup>ではGFRについてはコントロールに比して有意に影響を及ぼさなかったものの、尿細管における最大尿濃縮能は正常より15%減少しており、腎性尿崩症の危険性が指摘された。

Bowen ら<sup>1)</sup>は、リチウムの投与回数に焦点をあて、85名のリチウム服用者のうち、リチウムを1年以上1日1回、2回、数回投与された各患者群における腎機能の比較を行った。1日1回投与は数回投与に比してクレアチニククリアランスの上昇と尿量の減少を生じ、尿濃縮機能をあまり下げないことが明らかになった。なお効果においては3群とも同等であり、またリチウムの用量や投与期間は濃縮能に影響していなかった。この理由としてリチウムのトラフ濃度が変化するためではないかと考察された。

リチウムの血中濃度測定は、一般的にトラフ値で行うことが推奨されているため、朝リチウムを服用した後の採血は好ましくない。その点も考慮

表1 リチウム投与中の推奨モニタリング

- 
- ◆リチウム投与前
    - ・主たる副作用の危険性について患者に伝えるべき
    - ・投与前の採血にカルシウム値を追加するべき
    - ・妊娠可能な女性に対し、催奇形性の危険が疑わしいと説明すべき
  - ◆リチウム投与中
    - ・腎、副甲状腺、甲状腺機能 (GFR, TSH, Ca) を最低12ヵ月に1回チェック。異常値があったり、内分泌疾患の家族歴がある際にはより頻回にチェック
    - ・気分の変調があった際には採血をくり返す
    - ・皮膚や毛髪障害など副作用のチェック
    - ・妊娠希望女性には、催奇形性の危険が疑わしく、患者と治療者は胎児への影響と薬剤中止に伴う気分の不安定さについて議論すべき
- 

(文献13をもとに作成)

するとリチウムは1日1回夕食後か就寝前投与が推奨される。

## 3) リチウム投与中の推奨モニタリング

McKnight ら<sup>13)</sup>は先述のメタ解析の結果を反映させ、リチウム投与中に推奨されるモニタリングを表1のように示した。まず、リチウム投与前に関しては、主たる副作用の危険性について患者に伝えること、投与前の採血にカルシウム値を追加するということが推奨された。投与中は腎 (GFR)、副甲状腺 (Ca)、甲状腺 (TSH) の各機能を最低12ヵ月に1回はチェックし、異常値がある、あるいは内分泌疾患の家族歴があるなどの際にはより頻りに調べるようにする。気分の変調があった際には採血をくり返し、皮膚や毛髪障害など副作用を評価する。妊娠希望女性には催奇形性の危険が疑わしいことから、患者と治療者はリチウムの投与について胎児への影響と薬剤中止に伴う気分の不安定さの双方の観点から議論すべきとした。

## 2. バルプロ酸

Isojärvi ら<sup>6)</sup>は、てんかんの女性患者238名を対象に、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) および男性ホルモンのアンドロゲン的一种である血中テストステロン濃度上昇について検討を行った。対象者中31名がバルプロ酸を服用しており、67名は他

の抗けいれん薬を服用していた。PCOSでは月経異常、肥満、男性様多毛（体毛が濃く、髭が生え、頭髪は薄くなる）といった症状がみられる。総じてバルプロ酸服用患者でPCOSは有意に多くみられ、特に20歳未満でその傾向が顕著となった。さらにテストステロン値はバルプロ酸非服用患者では上昇しなかったが、服用患者では上昇した。

Joffeら<sup>7)</sup>は、18～45歳の双極性障害患者230名を対象に、稀発月経（39日以上）の月経周期）とアンドロゲン過多について調査を行った。その結果、バルプロ酸非服用患者144名中稀発月経とアンドロゲン過多を認めた者は1.4%のみだったのに対し、服用患者86名中では10.5%にみられた。服用患者における出現の相対危険度は7.5と評価された。なお稀発月経はバルプロ酸投与12ヵ月以内と早期に出現していた。

妊娠可能な女性に対するバルプロ酸投与の必要性の再検討、さらにはバルプロ酸投与患者における月経周期、多毛、肥満また卵巣の状態に目を向けるべきと考える。

### 3. 気分安定薬の催奇形性

ここに列挙する気分安定薬（抗てんかん薬）による催奇形性のデータはいずれもてんかん患者におけるデータである。まずヨーロッパ42カ国で行われた大規模なEuropean Register of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP) Studyにおいて、てんかんで抗てんかん薬単剤に曝露した母体の児の1歳までの奇形発生率について報告されている<sup>23)</sup>。本研究には各抗てんかん薬服用患者1,000例以上がエントリーした。その結果、奇形発生率はフェノバルビタール16%、カルバマゼピン10%、ラモトリギン5%であったのに対し、高用量（1,500 mg以上）のバルプロ酸では26%と高い結果となった。

Meadorら<sup>14)</sup>は、妊娠中に抗てんかん薬に曝露したてんかん患者の児における3歳時のIQについて調査を行った。児の平均IQはバルプロ酸とフェニトイン、カルバマゼピン、ラモトリギンといったいずれの抗てんかん薬においても低用量な

表2 気分安定薬と抗精神病薬の催奇形性：レビューおよび米国FDAの妊娠カテゴリー

薬剤	先天性奇形発生率	FDA 妊娠カテゴリー
バルプロ酸	6.2～20.3%	D
ラモトリギン	1.0～5.6%	C*
カルバマゼピン	2.2～7.9%	D
リチウム	4.0～12.0%	D
抗精神病薬	データは不十分 なおオランザピンでは 1.0%の出現	C

C：動物実験では胎児への有害作用が証明されているが、その薬物の潜在的な利益によって、妊婦への使用が正当化されることがありうる

D：ヒト胎児のリスクを示唆する明らかなエビデンスがあるが、潜在的な利益によって、妊婦への使用が正当化されることがありうる

\*ただし第一三半期投与で口唇裂、口蓋裂が多い（特にVPAとの併用で）  
（文献18をもとに作成）

らば同等であったが、バルプロ酸は高用量（1,000 mg以上）を含めると、IQは92と他剤（フェニトイン95、カルバマゼピン98、ラモトリギン101）と比較して有意に低い結果であった。

Christensenら<sup>2)</sup>は、デンマークにおいて抗てんかん薬単剤使用母体の児における自閉症スペクトラム障害の頻度比較を行った。平均8.8年フォローしたものであり、てんかんに限定しても、バルプロ酸服用母体の児に小児自閉症が4.8倍、自閉症スペクトラム障害が5.0倍であったと報告している。なお、ラモトリギン、クロナゼパム、カルバマゼピンではコントロールに比して2つの障害の児が多いということにはなかった。

気分安定薬と抗精神病薬の催奇形性について、米国食品医薬品局（FDA）では表2のようにバルプロ酸、カルバマゼピン、リチウムをカテゴリーD（ヒト胎児のリスクを示唆する明らかなエビデンスがあるが、潜在的な利益によって、妊婦への使用が正当化されることもありうる）と評価した。一方、ラモトリギンはカテゴリーC（抗精神病薬は動物実験では胎児への有害作用が証明されているが、その薬物の潜在的な利益によって、妊婦へ

の使用が正当化されることがありうる)との評価である。Nguyenら<sup>18)</sup>はレビューにおいて、ラモトリギンはバルプロ酸、カルバマゼピン、リチウムよりも催奇形性は低く、1.0~5.6%としたが、第一三半期における投与により口唇裂、口蓋裂が多くみられ、特にバルプロ酸との併用において危険度が上昇することを示した。

抗精神病薬の妊娠カテゴリーもCだが、オランザピンでは催奇形性は1%と報告されているとした。Newportら<sup>17)</sup>は抗精神病薬服用妊婦における臍帯血/妊婦の血中濃度の割合を調査した。対象患者54名中51.9%が双極性障害であった。その結果オランザピン(13名)は平均値が72.1%とハロペリドール(65.5%)とリスパリドン(49.2%)よりも高く、クエチアピン(23.8%)と比較したところ臍帯血への移行が有意に高かった。すなわちオランザピンは胎盤移行性がよいため、胎児がより同剤に曝露すると考えられる。実際にオランザピン曝露児における出生時体重(30.8%)と集中治療室入室(30.8%)のリスク増の傾向が示されている。

#### 4. 妊娠中における気分安定薬投与について

モーズレイ処方ガイドライン第10版<sup>24)</sup>によれば、妊娠期の気分安定薬に関する推奨事項は以下の通りである。第一に、気分安定薬としては抗てんかん薬よりもむしろ抗精神病薬を用いることを検討する。第二に、既知の催奇形性リスクよりも、再発リスクの方が重要と判断される場合を除き、抗てんかん薬の使用は避ける。第三に、カルバマゼピンまたはバルプロ酸は葉酸濃度を低下させるため、これらを投与している妊娠可能年齢の女性には、葉酸の予防的投与を行う。そして第4に、てんかんの奇形児出産女性では葉酸値が低いことがすでに判明していることから、バルプロ酸および併用療法はなるべく避ける、とした。

バルプロ酸は神経管閉鎖障害を起こすことが知られているが、Yerbyら<sup>29)</sup>はレビューにて葉酸投与にて発症のリスクを軽減すると示している。またWaldら<sup>26)</sup>は受胎前1ヵ月以上にわたって全て

の患者に葉酸5mg/日を摂取させるべきとした。これらのことから、抗てんかん薬の投与はなるべく避けることが望ましいが、継続がどうしても必要な場合、葉酸投与の検討が望ましい。

## II. 抗うつ薬の副作用 Update

### 1. 消化管出血

Daltonら<sup>3)</sup>は、抗うつ薬に伴う上部消化管出血の危険性について、SSRIのみではO/E(observed to expected)比が3.6(非SSRI使用者で2.3)、SSRIと非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)を併用した場合12.2(SSRI非使用のNSAIDs使用者4.6)、SSRIと低用量アスピリン併用では5.2(SSRI非使用の低用量アスピリン使用者で4.5)と、SSRI単剤だけではなく消化管出血を起こしうる他の薬物との併用でより出血を起こす危険があることを指摘した。また、Leeら<sup>11)</sup>は抗うつ薬をセロトニントランスポーターへの親和性によって3群に分けた。パロキセチン、セルトラリン、エシタロプラムなどの高親和性抗うつ薬は、低親和性薬と比較し、消化管出血のリスクが1.25倍と増加することを示した。なお低親和性薬にはマプロチリン、トラゾドン、ミルタザピンといったセロトニントランスポーターよりもセロトニン受容体阻害やノルアドレナリンにより作用する薬物が含まれた。

これらの結果から、潰瘍などの出血を来たしうる消化管疾患をもつ場合や、既往のある患者に対しては、セロトニントランスポーター高親和性抗うつ薬の投与や、NSAIDsや低用量アスピリンの併用は慎重を要すると考える。なお機序として、血小板においてセロトニンはイノシトールリン脂質系カスケードを介して細胞内のカルシウムイオン(Ca<sup>2+</sup>)濃度を上昇させ、アデノシン二リン酸やトロンビンなどの存在下で血小板凝集を促進する<sup>28)</sup>。そのため、血小板におけるセロトニントランスポーターの阻害は、セロトニンの再取り込み阻害を通じて血小板の凝集反応に障害をもたらし、臨床的な出血につながると推測される。

## 2. アクチベーション症候群

抗うつ薬に伴う自殺関連事象の背景となり得る中枢刺激症状として、米国のFDAは、不安、焦燥、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁状態の10項目を挙げている。これらは jitteriness（イライラ感）あるいは activation syndrome（アクチベーション症候群）と認識されているものであり、抗うつ薬投与により生じる可能性はこれまでも指摘されてきた。ただし、筆者<sup>27)</sup>は本来このアクチベーション症候群は、自我違和感を覚え、不快を伴うものと理解しており、狭義のアクチベーションには自我親和性を通常伴う軽躁や躁状態は含まないのではないかと考えていることは付記しておきたい。Haradaら<sup>5)</sup>は、アクチベーション症候群に関連した変数のロジスティック回帰分析を行い、カルテ調査により抗うつ薬を服用した729名中31名、すなわち4.3%の患者がこのFDAの定めた広義の基準に合致したとした。薬のカテゴリーなど種々の要素では差は出なかったが、唯一パーソナリティ障害のみで多くみられ、さらにそのうち67.1%は境界性パーソナリティ障害であった。

抗うつ薬の添付文書上では、重要な基本的注意として「うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。（中略）また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている」とアクチベーション症候群について注意を喚起している。さらに「患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと」と記載し、治療者に対策について細かに指導している。若年者やイライラ感などの賦活の可能性がある場合は、鎮静作用を持つ抗うつ薬や抗精神病薬の投与あるいはベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用を検討することは選択肢とな

り得るであろう<sup>22)</sup>。

## 3. 性機能障害

筆者ら<sup>10)</sup>は、患者による医師への副作用の報告の有無を調査し、性機能障害の報告が、他の副作用と比べて有意に少ないということを明らかにした。また、同時に対処行動も最もとれていないことも示した。抗うつ薬により、男性では性欲低下、勃起不全、射精障害、女性では性的感覚の衰えや性交時痛などを呈することが示されている。

Serrettiら<sup>21)</sup>は、各抗うつ薬を単剤投与開始6～12週後の性機能障害出現に関してメタ解析を行った（図1）。性機能を発現した割合がプラセボは10%強であったのに対し、セルトラリン（プラセボに対しオッズ比27.43）、パロキセチン（オッズ比16.86）は80%以上であり、一方でミルタザピンは25%（オッズ比2.32）と有意に少なかった。抗うつ薬によって性機能障害の出現頻度に差が生じる背景として、個々の抗うつ薬のセロトニン活性の上昇（5-HT<sub>2A</sub>受容体刺激）、抗コリン作用、ドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断、α<sub>1</sub>受容体遮断、窒素酸化物（NO）の抑制、内分泌的变化（プロラクチン上昇、テストステロン低下）などが考えられている。

なお、性機能障害への対処法としては、抗うつ薬の減量やミルタザピンやミアンセリンなどへの薬剤変更<sup>16)</sup>、シルденаフィルやバルデナフィル、タダラフィルといったホスホジエステラーゼ5（PDE-5）受容体遮断薬の投与<sup>12)</sup>、ドラッグホリデーを設ける<sup>20)</sup>などが挙げられているが、筆者らはパートナーとの相互理解やスキンシップ、副作用であるという理解などの日常的対処<sup>9)</sup>が肝要と考える。

## Ⅲ. 抗精神病薬の副作用 Update

統合失調症の治療において、患者から「薬を飲みはじめてから眠い、だるい、頭が働かない、物事が楽しめない」などといった訴えが聞かれた場合、不快な主観的副作用の可能性を疑う必要がある。これは眠気や傾眠といった覚醒度の低下、無

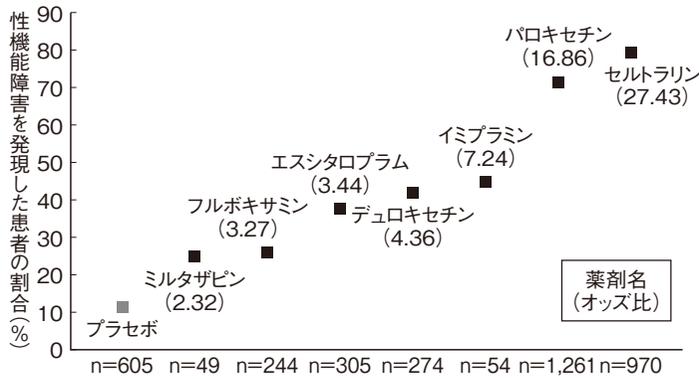


図1 各薬剤における性機能障害のリスク (文献 21 をもとに作成)

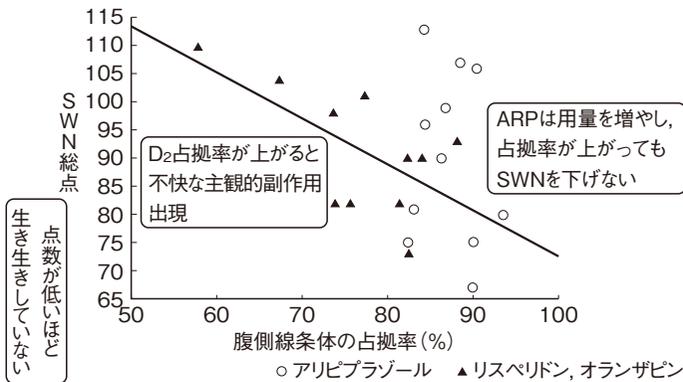


図2 主観的ウェルビーイング尺度 (SWN) と D<sub>2</sub>受容体占拠率との関係: 部分アゴニスト (アリピプラゾール) vs フルアンタゴニスト (リスペリドン, オランザピン) (文献 15 をもとに作成)

感情や不快気分などの感情の障害, 無関心や快楽消失といった意欲面での支障, 思考抑制や集中困難等の思考における問題など, 患者が生き生きとした感覚を持ってない状態のことである。

Mizrahi ら<sup>15)</sup>は, 現段階でこの不快な主観的副作用を評価するのに最も妥当だと考えられる主観的ウェルビーイング尺度 (SWN) を用いて, SWN と腹側線条体におけるドパミン D<sub>2</sub> 受容体占拠率との間の相関を, 抗精神病薬 3 種類について調べた (図 2)。D<sub>2</sub>受容体遮断薬であるリスペリドン, オランザピンの 2 剤は占拠率が上昇 (つまり用量を増量) していくと SWN の点数が下がる。すなわち自分自身や物事を生き生きと感じられなくな

り, 楽しめなくなる。このことから D<sub>2</sub>占拠率が上がるとこの副作用が出現するのではないかということが示唆された。一方 D<sub>2</sub>部分アゴニストであるアリピプラゾールでは用量を増やし占拠率が上がっても SWN を下げない結果となった。

Sakurai ら<sup>19)</sup>は米国の統合失調症患者を対象とした大規模研究 Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Study に参加した患者のうち, リスペリドン, オランザピン, ジプラシドン服用者の血中濃度から D<sub>2</sub>占拠率を予測した上で認知機能との関係を解析し, 77%を超える占拠率において覚醒度が低下することを示した。ドパミン遮断が強まることで錐体外路症状

や高プロラクチン血症が発現しやすくなることはすでに PET で示されていたが、認知機能も同様であることが明らかになった。

不快な主観的副作用をはじめとした認知機能障害は、米国のアドヒアランス研究の専門家を対象としたエキスパートコンセンサスガイドラインにおいても、体重増加、過鎮静、錐体外路症状に次ぐアドヒアランス悪化要因と考えられている<sup>25)</sup>。患者に薬剤に関する「飲み心地」を尋ね、もし該当する回答が得られたならば、投与薬剤の減量か部分アゴニストや、クエチアピンなどドパミン遮断の弱い薬剤への変更を検討することが望ましいと考えられる。

### おわりに

Edwards ら<sup>4)</sup>は、有害事象と薬剤投与などの介入との関連について、有害事象が一般的に副作用か否かは簡単には二分できないため Certain (明らか)/Probable (likely) (恐らく)/Possible (可能性あり)/Unlikely (可能性は低い) の4段階で評価されるべきとした。また関連性を規定する因子には、Time relationship (介入後に有害事象が生じたか)、Pathophysiology (理論的に生じ得るか)、Competing causes (有害事象を生じる他の理由がないか)、De-challenge (介入を中止して有害事象が消失するか)、Re-challenge (介入を再開して有害事象が出現するか)で判断されるとした。臨床場面では時間関係については証明ができるが、それ以外の要素を確かめることは容易ではない。そのような制約がある中では、向精神薬を処方している患者に何らかの有害事象が出現した場合、当然のことながら副作用の可能性をまずは疑うべきであろう。また患者が訴えて来なくても、今回列挙した副作用について積極的に訊ねるなどのチェックを行う、あるいはそうした副作用を極力回避できるように薬剤の選択などにおいて、治療者はこれまで以上に注力していくべきであると考えられる。

### 利益相反

渡邊 衡一郎

会議謝金・講演料・原稿料等

大塚製薬、グラクソ・スミスクライン、田辺三菱製薬、大日本住友製薬、日本イーライリリー、ファイザー

菊地 俊暁

なし

### 文 献

- 1) Bowen, R. C., Grof, P., Grof, E. : Less frequent lithium administration and lower urine volume. *Am J Psychiatry*, 148 (2) ; 189-192, 1991
- 2) Christensen, J., Grønberg, T. K., Sørensen, M. J., et al. : Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 309 (16) ; 1696-1703, 2013
- 3) Dalton, S. O., Johansen, C., Mellemkjaer, L., et al. : Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding : a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 163 (1) ; 59-64, 2003
- 4) Edwards I.R., Aronson J.K. : Adverse drug reactions : definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 356 ; 1255-1259, 2000
- 5) Harada, T., Sakamoto, K., Ishigooka, J. : Incidence and predictors of activation syndrome induced by antidepressants. *Depress Anxiety*, 25 (12) ; 1014-1019, 2008
- 6) Isojärvi, J. I., Laatikainen, T. J., Pakarinen, A. J., et al. : Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med*, 329 (19) ; 1383-1388, 1993
- 7) Joffe, H., Cohen, L. S., Suppes, T., et al. : Valproate is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 59 (11) ; 1078-1086, 2006
- 8) Johnston, A. M., Eagles, J. M. : Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry*, 175 ; 336-339, 1999
- 9) Kikuchi, T., Suzuki, T., Uchida, H., et al. : Coping strategies for antidepressant side effects : an internet survey. *J Affect Disord*, 143 (1-3) ; 89-94, 2012
- 10) Kikuchi, T., Uchida, H., Suzuki, T., et al. : Patients' attitudes toward side effects of antidepressants : an inter-

net survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 261 (2); 103-109, 2011

11) Lee, Y. C., Shau, W. Y., Chang, C. H., et al. : Antidepressant use and the risk of upper gastrointestinal bleeding in psychiatric patients : a nationwide cohort study in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol*, 32 (4) ; 518-524, 2012

12) Marwick, C. : Survey says patients expect little physician help on sex. *JAMA*, 281 (23) ; 2173-2174, 1999

13) McKnight, R. F., Adida, M., Budge, K., et al. : Lithium toxicity profile : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 25 ; 721-728, 2012

14) Meador, K. J., Baker, G. A., Browning, N., et al. : Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*, 360 (16) ; 1597-1605, 2009

15) Mizrahi, R., Mamo, D., Rusjan, P., et al. : The relationship between subjective well-being and dopamine D2 receptors in patients treated with a dopamine partial agonist and full antagonist antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12 (5) ; 715-721, 2009

16) Montejo, A. L., Llorca, G., Izquierdo, J. A., et al. : Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents : a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 62 ; 10-21, 2001

17) Newport, D. J., Calamaras, M. R., DeVane, C. L., et al. : Atypical antipsychotic administration during late pregnancy : placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry*, 164 (8) ; 1214-1220, 2007

18) Nguyen, H. T., Sharma, V., McIntyre, R. S. : Teratogenesis associated with antibipolar agents. *Adv Ther*, 26 (3) ; 281-294, 2009

19) Sakurai, H., Bies, R. R., Stroup, S. T., et al. : Dopamine D2 receptor occupancy and cognition in schizophrenia : Analysis of the CATIE Data. *Schizophr Bull*, 39 (3) ; 564-574, 2012

20) Rosenberg, K. P., Bleiberg, K. L., Koscis, J., et al. : A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications : impact on compliance. *J Sex Marital Ther*, 29 (4) ; 289-296, 2003

21) Serretti, A., Chiesa, A. : Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants : a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 29 (3) ; 259-266, 2009

22) Sinclair, L. I., Christmas, D. M., Hood, S. D., et al. : Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome : systematic. *Br J Psychiatry*, 194 (6) ; 483-490, 2009

23) Tomson, T., Battino, D. : Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*, 11 (9) ; 803-813, 2012

24) 内田裕之, 鈴木健文, 渡邊衛一郎監訳 : モーズレイ処方ガイドライン第10版. アルタ出版, 東京, p.346, 2011

25) Velligan, D.I., Weiden, P.J., Sajatovic, M., et al. : The expert consensus guideline series : adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*, 70 (Suppl 4) ; 1-46, 2009

26) Wald, N. J. : Folic acid and the prevention of neural-tube defects. *N Engl J Med*, 350 (2) ; 101-103, 2004

27) 渡邊衛一郎 : 薬物療法からみたうつ病, 「うつ」の構造 (神庭重信, 内海 健編). 弘文堂, 東京, p.152-178, 2011

28) Wittstein, I. S. : Depression, anxiety, and platelet reactivity in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J*, 31 (13) ; 1548-1550, 2010

29) Yerby, M. S. : Clinical care of pregnant women with epilepsy : neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia*, 44 (Suppl) 3 ; 33-40, 2003

## Adverse Events of Psychotropic Drugs

Koichiro WATANABE, Toshiaki KIKUCHI

*Department of Neuropsychiatry, Kyorin University School of Medicine*

The authors discuss adverse events which are often missed but clinicians should pay attention to in order to preserve patients' quality of life (QOL). Among mood stabilizers, lithium may cause a urinary volume increase, hyperparathyroidism, and serum calcium elevation; sodium valproate possibly increases androgenic hormone levels and the risk of polycystic ovary syndrome (PCOS) as well as hypothyroidism. Moreover, in addition to teratogenesis, it has been reported that fetal exposure to a higher dose of valproate is associated with a lower intelligence quotient and higher incidence of autism spectrum disorders in children.

Antidepressants with a higher affinity for serotonin transporters might induce gastrointestinal bleeding, and some antidepressants cause sexual dysfunction more frequently than others. Activation syndrome is still a key side effect which should be noted.

Regarding the adverse events of antipsychotics, subjective side effects unpleasant to patients such as dysphoria and a lower subjective well-being should not be overlooked.

We clinicians have to cope with adverse events worsening the QOL of patients with psychiatric disorders and, therefore, we need to adopt appropriate counter-measures.

< Authors' abstract >

< **Keywords** : adverse event, teratogenesis, gastrointestinal bleeding, polycystic ovary syndrome, sexual dysfunction >

---