

# 慢性疾患がある場合の 向精神薬の使い方



八田耕太郎 (順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学 教授)  
(順天堂大学医学部附属練馬病院メンタルクリニック 科長)

本コンテンツはハイブリッド版です。PDFだけでなくスマホ等でも読みやすいHTML版も併せてご利用いただけます。

▶ HTML版のご利用に当たっては、PDFデータダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶ シリアルナンバー付きのメールはご購入から3営業日以内にお送り致します。

▶ 弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することでHTML版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は<https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/>をご参照ください。

▶ 登録手続

緒言	p2
1. 各種慢性疾患と向精神薬の副作用特性との関連	p2
2. 慢性疾患の治療薬と向精神薬との相互作用	p7
3. 一般医療で頻用される向精神薬の相互作用における注意点	p9

▶ 販売サイトはこちら

日本医事新報社では、Webオリジナルコンテンツを制作・販売しています。

▶ Webコンテンツ一覧

## 緒言

---

高齢人口の増加とともに、慢性疾患の併存も増加する。同時に、脳は加齢性変化が進行し、慢性疾患はそれを加速させる。それに伴う不眠、不安、抑うつ、せん妄、人格先鋭化といった精神症状には、向精神薬を必要とすることが少なくない。しかし、慢性疾患のために既に複数の薬剤を服用している患者に向精神薬を併用する際、その慢性疾患に対する向精神薬の影響、および既に投与されている薬剤との相互作用に配慮する必要がある。本稿では、これらの点について概説する。

また、薬剤の相互作用については、主要なものは覚え、投与の際に添付文書などを確認するとしても、次々に更新される膨大な情報を網羅するのは困難である。したがって、併用禁忌や併用注意に該当する場合に注意喚起するシステムが最も重要である。具体的には、院内処方であれば病院薬剤師、院外処方であれば調剤薬局の薬剤師による確認の連絡である。併用注意を知りながら処方していて確認の連絡がきた場合も、ありがたい注意喚起として受け止めることが医療安全システム上大切なことである。

## 1. 各種慢性疾患と向精神薬の副作用特性との関連

---

**表1**に、各種慢性疾患において注意すべき向精神薬を列挙した。投与禁忌、投与注意の順に並べてある。

**表1 各種慢性疾患において注意すべき向精神薬**

疾患	向精神薬使用上の注意点
糖尿病	オランザピン、クエチアピンは禁忌とされている
パーキンソン病	ハロペリドールは禁忌
QT延長症候群	QT延長作用のある薬剤はtorsade de pointes (TdP) のリスクが上昇するため避けることが望ましい
肝硬変などの肝機能障害	代謝能低下の影響を大きく受ける薬剤は投与量を控え目にすることが望ましい
慢性腎臓病	排泄遅延の影響を受ける程度によって投与量を控え目にする
慢性閉塞性肺疾患	ベンゾジアゼピン系など呼吸抑制作用のある薬剤は避けることが望ましい
慢性心不全	ベンゾジアゼピン系など呼吸抑制作用のある薬剤は避けることが望ましい
脂質異常症	オランザピンなど体重増加をきたしやすい薬剤は避けることが望ましい

## (1) 糖尿病

高齢者は、急性疾患のみならず慢性疾患増悪時にもせん妄を発症しやすい。せん妄状態に対して、薬物療法としては抗精神病薬を用いる<sup>1)</sup>。抗精神病薬のうち、わが国ではオランザピンおよびクエチアピンは糖尿病に禁忌とされている。その根拠は科学的に明瞭とは言えず、臨床上も議論があり、わが国以外でこの禁忌に追従している国はない。しかし、これらの薬を投与中の糖尿病患者に不測の事態が発生した場合、添付文書に明記されている以上、患者側はこの禁忌事項を無関係であっても俎上に載せて、医療側はその説明に多大な時間と労力を割かざるをえなくなるであろう。不合理ではあるが、広い意味でリスク管理の視点が必要である。その他の第2世代抗精神病薬についても、「糖尿病またはその既往および危険因子を有する場合は慎重投与」と記されていることが多い。

薬物動態上の特徴として、糖尿病では血中アルブミンの減少および遊離脂肪酸増加による薬剤の蛋白結合率低下が起こる。同時に、尿が酸性に傾くため、塩基性の薬剤は尿中排泄が亢進する<sup>2)</sup>。これらの知見を念頭に、同じクラスの向精神薬でも薬剤ごとに酸性・塩基性の性質は異なるため、個々に確認しながら薬効および副作用の評価をすることが望ましい。

## (2) パーキンソン病

パーキンソン病患者は幻覚体験がしばしばある。多くは客観視できるが、時に行動を左右され、抗精神病薬の投与を要することがある。その場合、日本神経学会の『パーキンソン病診療ガイドライン2018』([https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson\\_2018.html](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson_2018.html))<sup>3)</sup>ではクエチアピンを推奨している。パーキンソン病の性質上、ドパミン神経伝達の遮断作用を特性とする抗精神病薬の投与は慎重にすべきであるが、ドパミン受容体拮抗作用のきわめて強いハロペリドールは、唯一禁忌とされている。

## (3) QT延長症候群

向精神薬に限ったことではないが、複数回心電図を確認してもQTc延長が認められる場合、QT延長作用のある薬剤は多形性心室頻拍 (torsade de pointes : TdP) リスクが上昇するため避けることが望ましい。抗精神病薬の場合、リスクに関する大規模なメタ解析があり、日常臨床で参考になる<sup>4)</sup>。

## (4) 肝硬変などの肝機能障害

代謝能低下の影響を大きく受ける薬剤は、投与量を控え目にするのが望ましい。特に慢性化した肝機能障害下では、取り込み型トランスポーターの活性低下と排出型トランスポーターの増加、肝細胞数の減少、肝血流量の減少によって、肝細胞に取り込まれる薬剤量が減少する<sup>2)</sup>。さらに、cytochrome P450 (CYP) による第1相反応が影響を受けて代謝能が低下することにより投与薬剤とその代謝産物との平衡に変化が生じること、アルブミンなどの血漿蛋白の減少により結合型と遊離型との平衡に変化が生じることから、効果の不安定さや低用量からの副作用の発現といった問題が発生しうる。しかし、前者については、グルクロン酸抱合を主とする活性代謝産物が少ない薬剤を選択することでその影響を減らすことができる

と考えられている。

ハロペリドールの代謝にはCYP2D6が関与することが知られているが、グルクロン酸抱合も重要な位置を占めている<sup>5)</sup>。このことはハロペリドールが肝機能障害の際のせん妄治療に有利であることを示唆している。

第2世代抗精神病薬のうち、グルクロン酸抱合による代謝経路の位置づけが明らかでないリスペリドンやクエチアピンでは、肝機能障害時には通常より控え目の量から投与開始するほうが理論的にはよいと考えられる。

## (5) 慢性腎臓病

腎機能障害下では、尿毒症成分とアルブミンとの結合やアルブミン濃度の低下などによる血漿蛋白結合能の低下をきたし、遊離型薬物が増加する<sup>2)</sup>。そして、活性代謝産物も含めた薬物の排泄遅延による蓄積が起こり、効果が強く出る可能性がある。したがって、薬剤投与に際しては、日本腎臓学会による『CKD診療ガイド2012』(<https://jsn.or.jp/guideline/pdf/CKDguide2012.pdf>)<sup>6)</sup>で、腎機能の程度に応じた推奨用量を確認する必要がある。

## (6) 慢性閉塞性肺疾患

ベンゾジアゼピン系など呼吸抑制作用のある薬剤は避けることが望ましい。低酸素症はせん妄を惹起しやすく、高齢者ではSpO<sub>2</sub>が正常域に回復してもしばらくせん妄が続くことはめずらしくない。その治療として抗精神病薬を使用する際は、他の機序によるせん妄発症の場合にも増して錐体外路症状の出現に留意し、誤嚥性肺炎への進展を防ぐ。

## (7) 慢性心不全

心不全も脳にとっては低酸素機序をもたらすため、せん妄リスクが上がる。したがって、ベンゾジアゼピン系など呼吸抑制作用のある薬剤は避けることが望ましい。また、消化管の血流量が低下するため薬剤の吸収率低下が起こる一方、肝臓や腎臓の血流量低下は代謝・排泄の遅延をもたら