

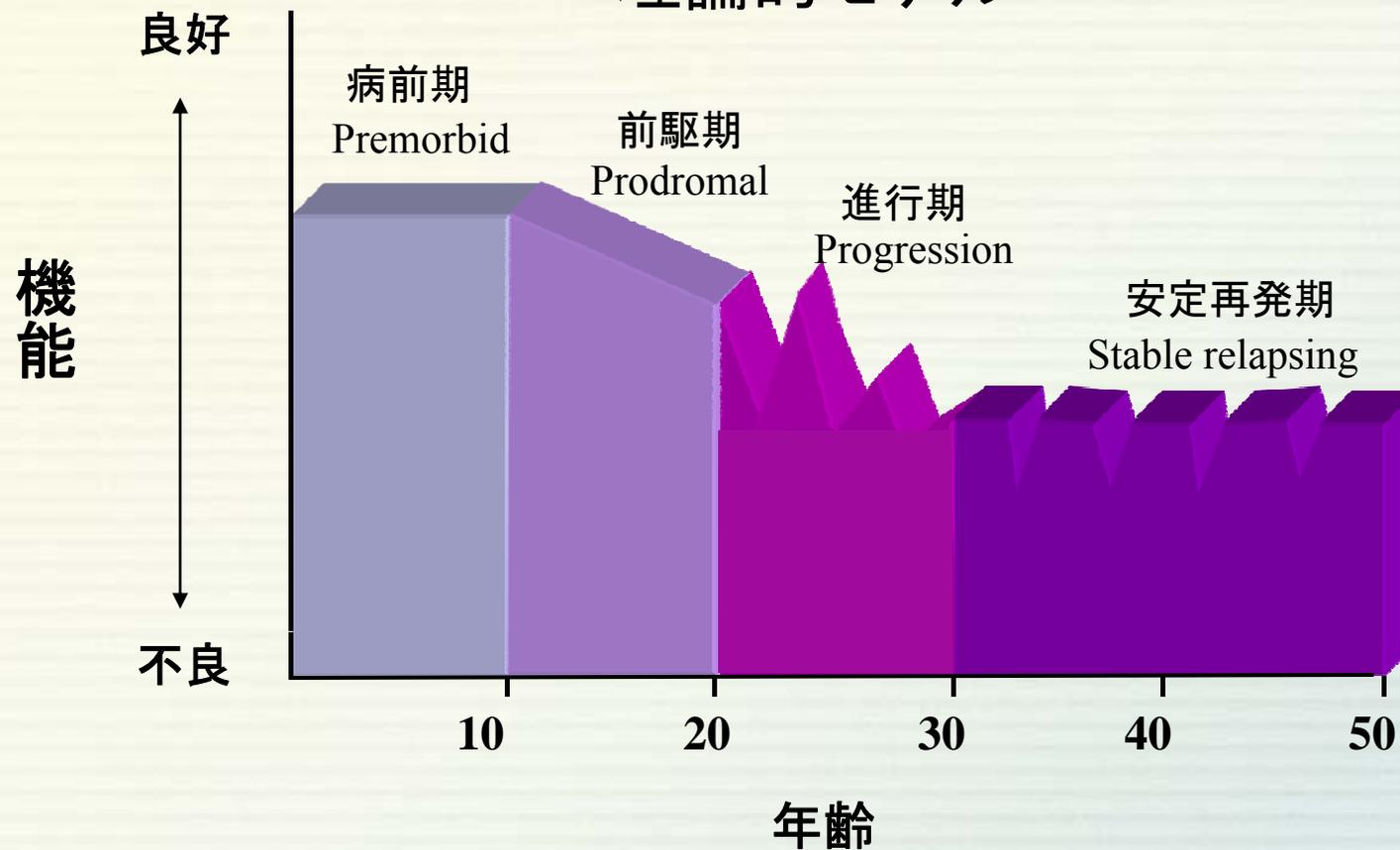
統合失調症について

統合失調症とは？

- 統合失調症は脳の病気です。脳内の一部の神経系の機能が障害され、その結果様々な精神症状を呈する疾患です。
- 幻覚、妄想、まとまりのない思考・会話などの()や、意欲低下、感情鈍麻などの()を特徴とし、社会生活に影響を及ぼす精神障害です。
- 罹患後早期には、一般に幻覚や妄想等の陽性症状が優勢であり、罹病期間後期には、感情鈍麻、引きこもり等の陰性症状、うつ症状等の気分障害及び()がより目立つようになります。
- 発症率は、約1% (0.5%~1.5%)といわれています。
性別、人種による違いはありません。
- 病気の原因は未だ解明されていません。
ドパミンなどの脳内神経伝達物質のバランスが崩れて発症するといわれています。
生物学的脆弱性をもつ人がストレスを受ける際に発症するという、「ストレス - 脆弱性モデル」が発症の概念として考えられています。

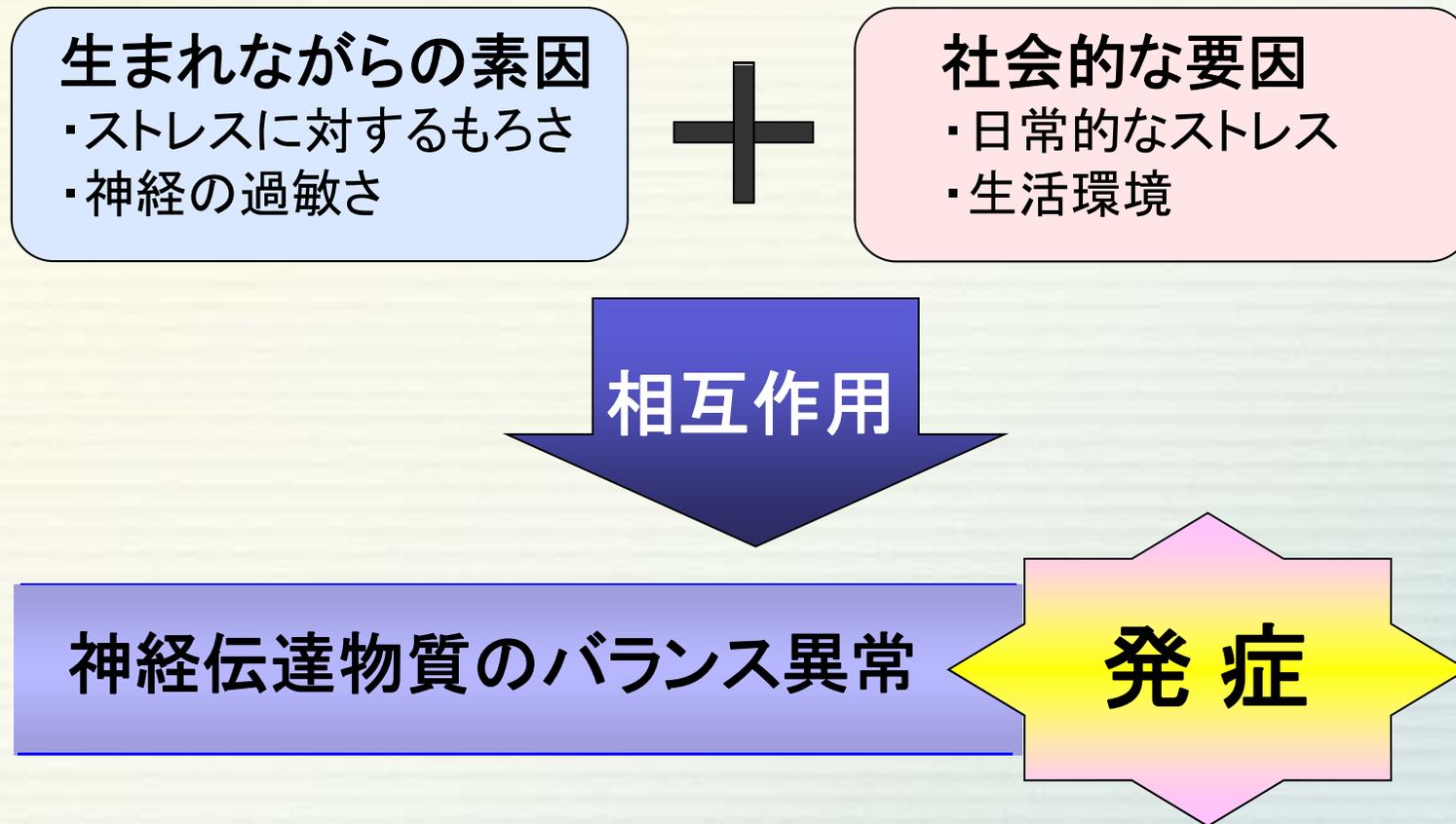
統合失調症の生涯の経過

統合失調症の生涯経過 理論的モデル



ストレス - 脆弱性モデル

()に社会的な要因が加わり、神経伝達物質のバランスが崩れることで統合失調症を発症すると考えられている。



統合失調症の症状

陽性症状と陰性症状

陽性症状

妄想

興奮

誇大性

猜疑心

敵意

まとまりのない話

不自然な思考

陰性症状

感情的引きこもり

疎通性の障害

欲動性低下

快樂消失

陽性症状

統合失調症の主たる症状の一つ。一般に、健康人では通常起こらないことが、起きている状態、あるいは思考のプロセスが障害されていることなどをいう。

幻覚 (Hallucination)



存在しないものを感じる事。(知覚内容の異常)
幻聴(音・人の声など)が一般的。
噂、悪口、命令的な幻聴が多い。
(幻視、幻触、幻味、幻臭、体感幻覚も経験される)

(delusion)

ありえない又は実際にはないことを真実として信じており、訂正が困難なこと。(思考内容の異常)
(例:被害妄想、嫉妬妄想、誇大妄想など)

陽性症状には、幻覚・妄想のほかに、興奮、誇大性、猜疑心、敵意、まとまりのない話、不自然な思考などが挙げられます。



陰性症状

統合失調症の主要症状の一つ。一般に、健康人にあるはずの意欲・感情・自発性などが、欠如している状態をいう。

感情的引きこもり

感情・表情の欠如

感情・情動的な引きこもり

疎通性の障害

意志・会話の疎通困難

欲動性低下

意欲・活動性の欠如

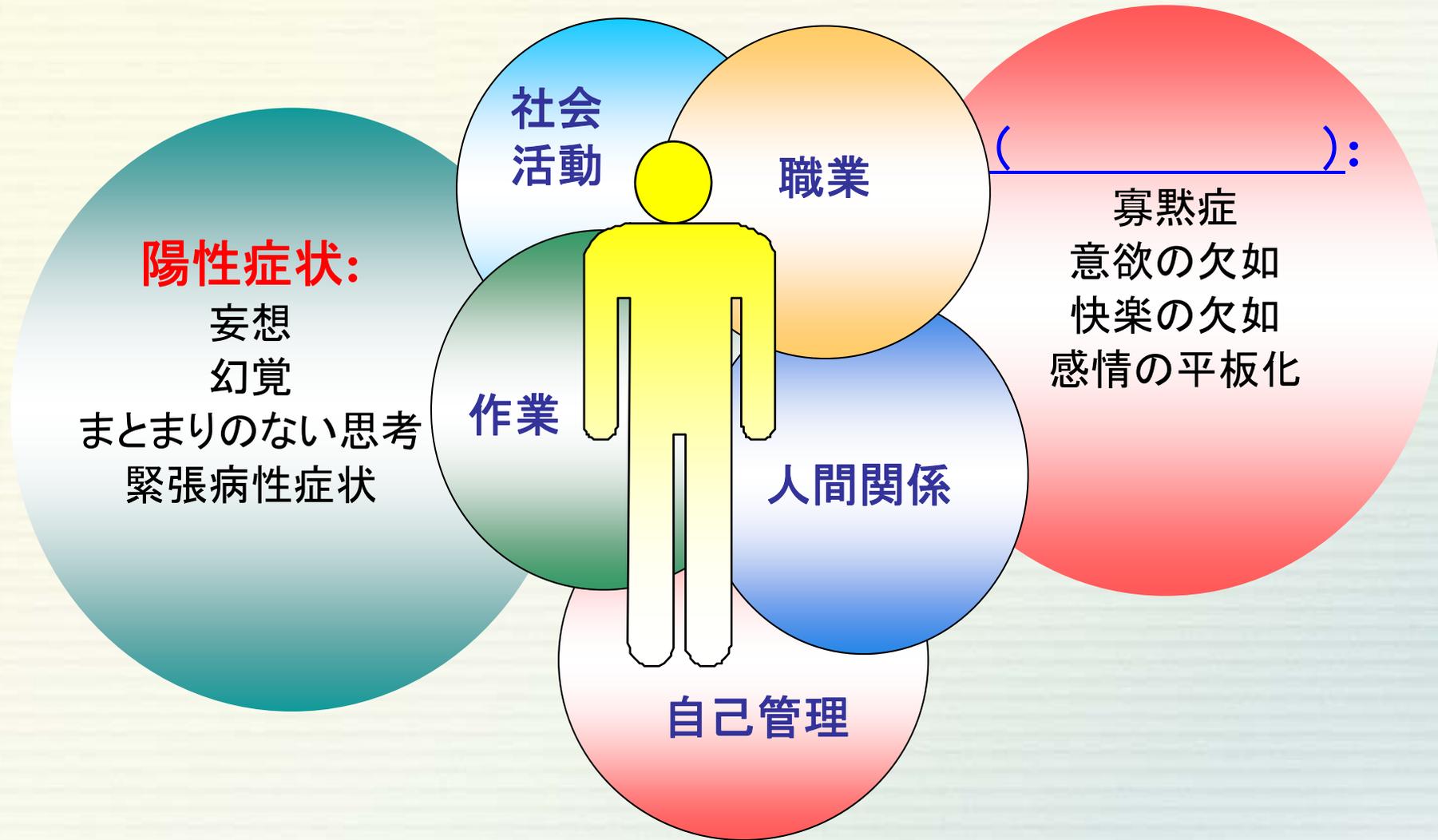
快楽消失

楽しむ感覚の欠如

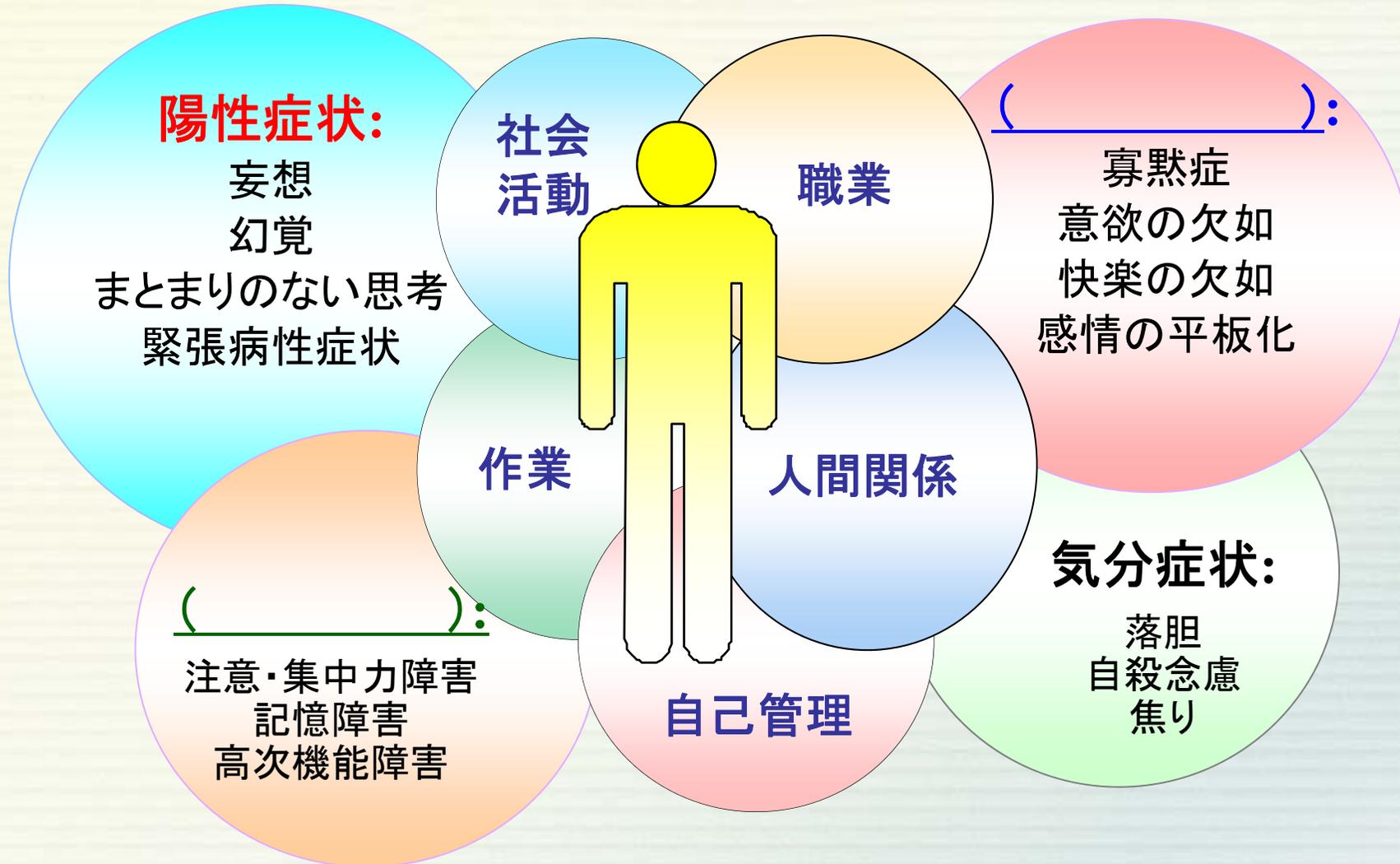
引きこもり



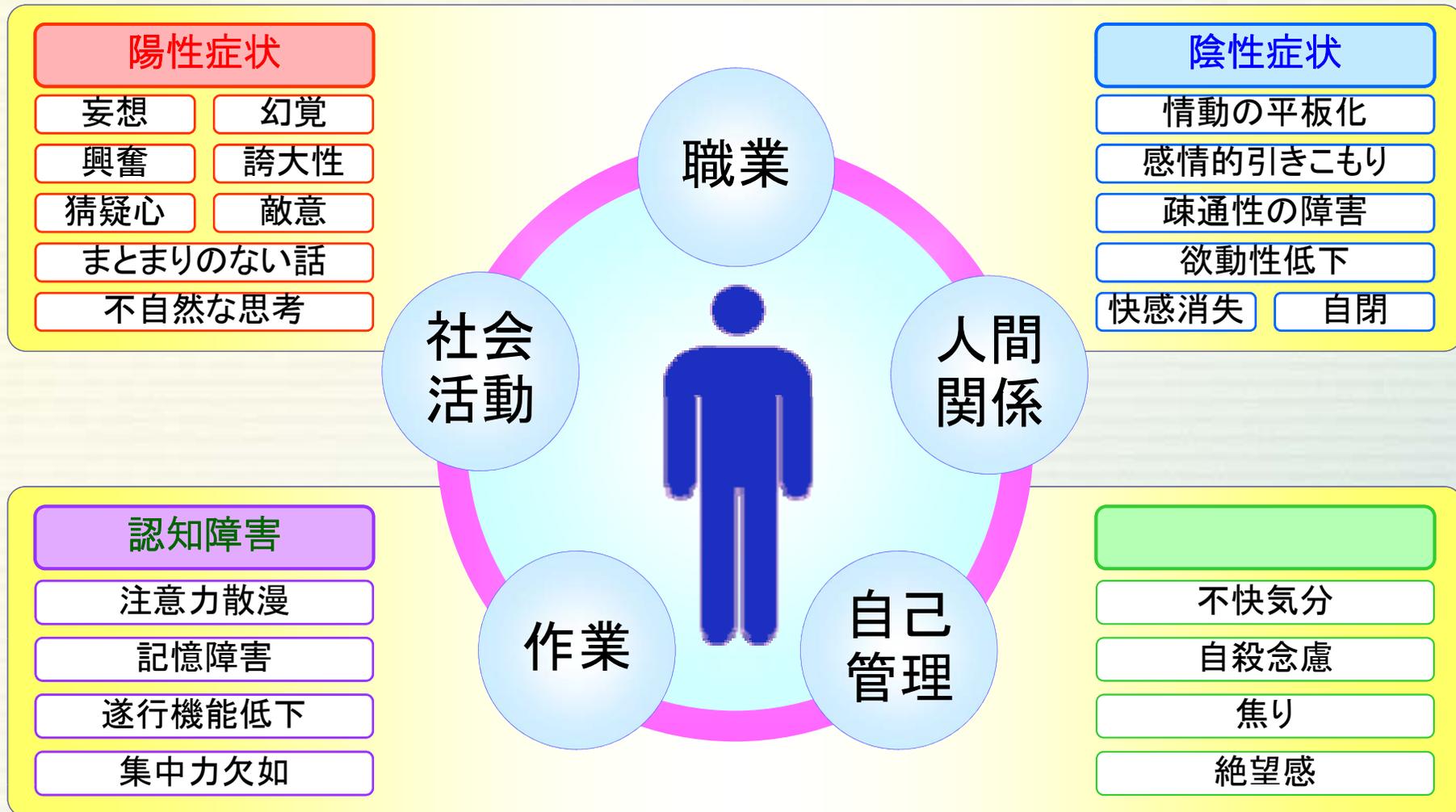
統合失調症の症状と社会的機能



統合失調症の症状と社会的機能



統合失調症の症状と社会的機能



統合失調症の経過と症状

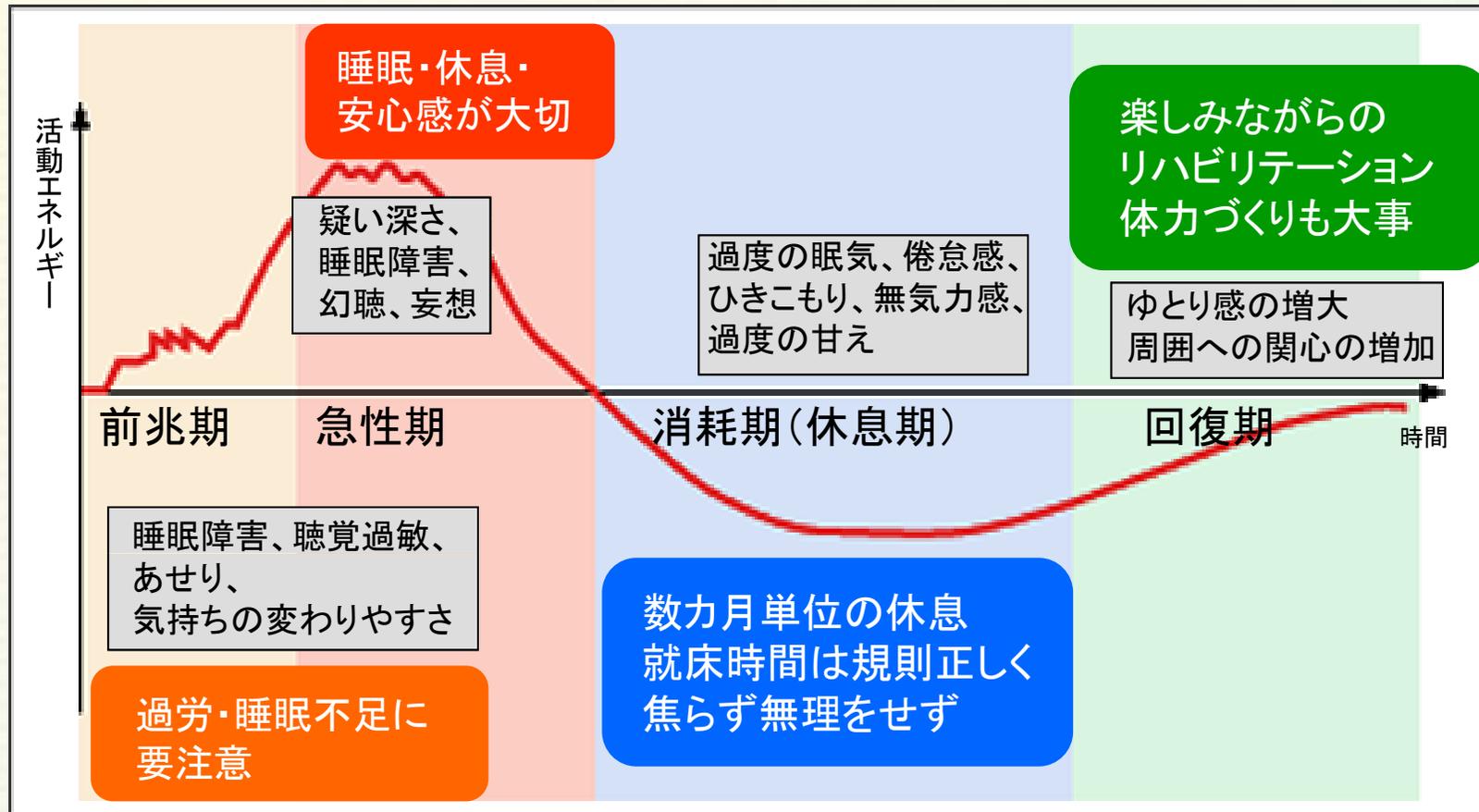
統合失調症は病気の経過により、大きく4期に分けられます。

前兆期

急性期

休息期(消耗期)

回復期



統合失調症の治療

統合失調症治療は、抗精神病薬を中心とする薬物療法、及び心理社会的な療法の併用が一番有用であることが知られています。

薬物療法

薬物療法とそれを支援する指導や看護

+

() 療法

生活技能訓練、精神療法、作業療法など

現在の統合失調症治療

統合失調症治療は、抗精神病薬を中心とする薬物療法、及び心理社会的な療法の併用が一番有用であることが知られています。

薬物療法

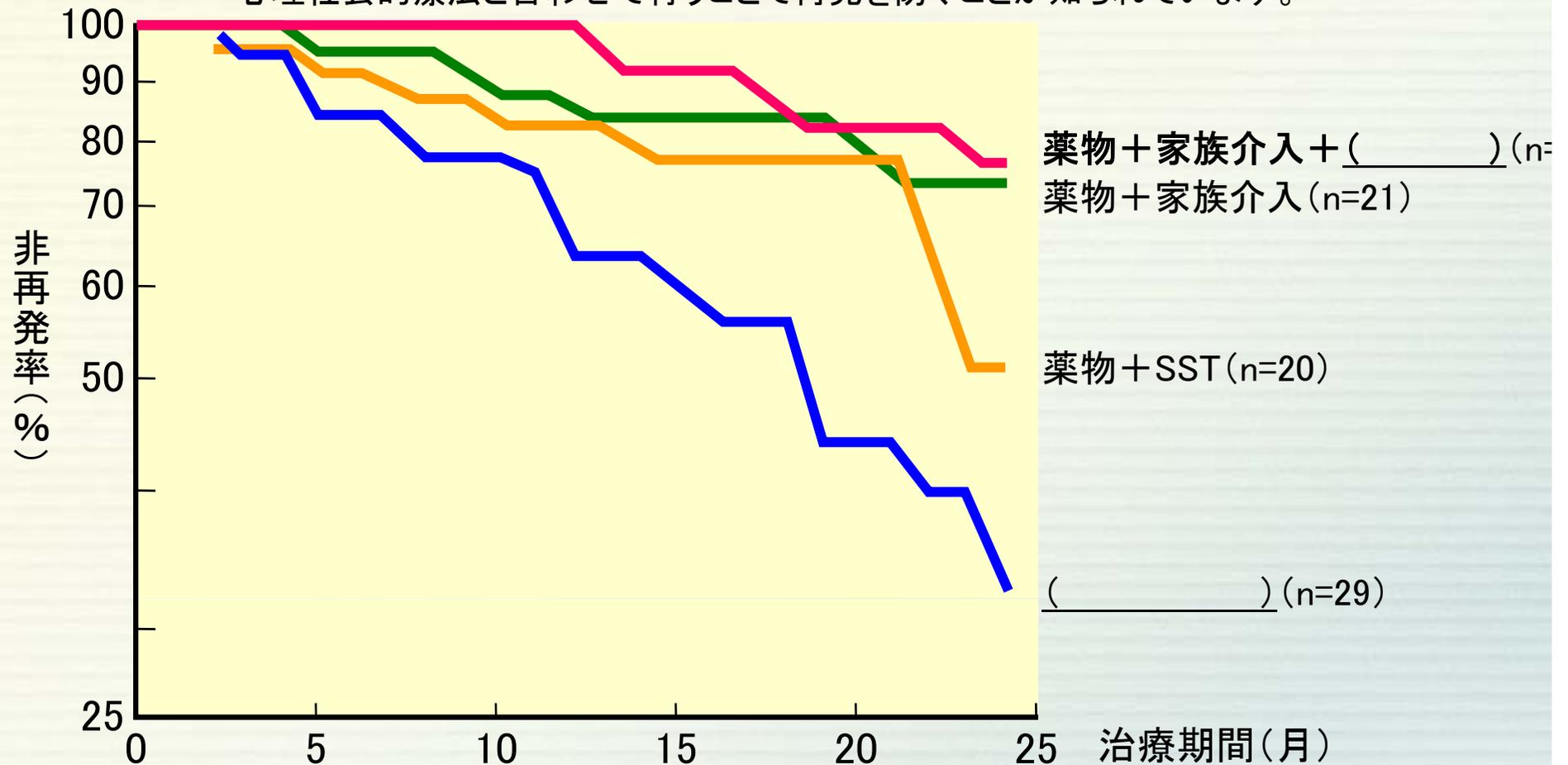
- 抗精神病薬
- 補助薬剤

非薬物療法

- 心理社会的療法
 - 生活技能訓練(_____ : Social Skills Training)
 - 精神療法, 作業療法
 - 家族教育など
- 電気けいれん療法(ECT)

統合失調症治療と再発

統合失調症治療は、薬物療法と家族教育、社会技能訓練(SST)などの心理社会的療法と合わせて行うことで再発を防ぐことが知られています。



● 薬物+家族心理教育+SSTが最も効果的。

● 1年までは薬物+SSTは家族療法と同程度で社会適応では上回っていたが就労や家族内葛藤のため再発→効果の長期的維持には家族療法が必要。

統合失調症の診断 ～DSM-IV-TR～

A. **特徴的症状** (以下の症状のうち, 2つ以上が, 1カ月以上殆どいつも存在)
(治療が成功した場合はより短い)

- (1) 妄想
- (2) 幻覚
- (3) まとまりのない会話 (頻繁な脱線または滅裂)
- (4) ひどくまとまりのない行動, または緊張病性の行動
- (5) 陰性症状: 感情平板化, 思考貧困, 意欲欠如

妄想が奇妙なものであったり、幻聴がその者の行動や思考を逐一説明するか、または2つ以上の声が互いに会話しているものであるときには、基準Aの症状を1つ満たすだけでよい。

B. **社会的または職業的機能の低下**

C. **持続期間: 少なくとも6カ月** (前駆期・残遺期を含んでもよい)

D. **失調感情障害と気分障害を除外**

E. **物質の影響や一般身体疾患によるものを除外**

F. **広汎性発達障害の既往**があれば、顕著な幻覚や妄想が1カ月以上存在する場合にのみ追加診断される

統合失調症の診断 ～ICD-10～

診断のための標準的な必要条件:

(1)～(4)のうち、明らかな症状が少なくとも1つ(十分に明らかでないときは2つ以上),
あるいは(5)～(9)のうち少なくとも2つ以上が1カ月以上にわたりほとんどの期間, 明らかに存在する

(1) 考想化声, 考想吹入または考想奪取, 考想伝播

(2) 他者に支配・影響される, あるいは抵抗できないという妄想や妄想知覚

(3) 幻聴, あるいはからだのある部分から発せられる幻声

(4) 宗教的・政治的な身分や超人的な力や能力といった, 文化的に不適切で実現不可能なことがらについて持続的な妄想

(5) 持続的な幻覚が, 妄想や支配観念に伴い, 継続的にあらわれる

(6) 思考の流れに途絶や挿入、まとまりのない話し方、言語新作がみられる

(7) 興奮, 常同姿勢, 蟻屈症, 拒絶症, 緘黙, 昏迷などの緊張病性行動

(8) 著しい無気力, 会話の貧困, 情動的反応の鈍麻などのような, 「陰性症状」

(9) 関心喪失, 目的欠如, 無為, 自分のことだけに没頭する態度, 社会的引きこもりなど, 個人的行動の質的变化

統合失調症の代表的な病型

病型	発症年齢	主体となる状態像	経過・予後
破瓜型 (解体型)	思春期～25歳位まで	感情・意志の鈍麻	慢性に経過 (人格荒廃に陥りやすい)
緊張型	破瓜型と同じかやや年長	緊張型症候群 (興奮・昏迷)	急性に経過 (寛解しやすい)
妄想型	30～35歳頃から	幻覚や妄想	慢性に経過 (人格障害が目立たない)

ICD-10分類における病型

妄想型 (paranoid) 残遺型 (residual)
 破瓜型 (hebephrenic) 単純型 (simple)
 緊張型 (catatonic) 他の統合失調症 (other)
 鑑別不能型 (undifferentiated) 特定不能なもの (unspecified)
 分裂病後抑うつ (post-schizophrenic depression)

DSM-IVにおける病型

解体型 (disorganized type)
 緊張型 (catatonic type)
 妄想型 (paranoid type)
 残遺型 (residual type)
 鑑別不能型 (undifferentiated type)

17

統合失調症の精神症状評価

統合失調症の精神症状の評価は確立された評価尺度を用いて定量化することができ、
(例: PANSS: 陽性・陰性症状評価尺度) 薬剤の臨床試験等によく用いられます。

PANSS 陽性・陰性症状評価尺度

(Positive and Negative Syndrome Scale)

30項目の症状において、その重症度を

1(症状なし)~4(中等度)~7(最重度)で評価します。

陽性症状尺度

- 1 妄想
- 2 概念の統合障害
- 3 幻覚による行動
- 4 興奮
- 5 誇大性
- 6 猜疑心
- 7 敵意

陰性症状尺度

- 1 情動の平板化
- 2 情動的引き籠もり
- 3 疎通性の障害
- 4 受動性/意欲低下による社会的引きこもり
- 5 抽象的思考の困難
- 6 会話の自発性と流暢さの欠如
- 7 常同的思考

総合精神病理尺度

- 1 心気症
- 2 不安
- 3 罪責感
- 4 緊張
- 5 衝動性/不自然な姿勢
- 6 抑うつ
- 7 運動減退
- 8 非協調性
- 9 不自然な思考内容
- 10 失見当識
- 11 注意の障害
- 12 判断力と病識の欠如
- 13 意志の障害
- 14 衝動性の調節障害
- 15 没入性
- 16 自主的な社会回避

統合失調症の精神症状評価

統合失調症の精神症状の評価は確立された評価尺度を用いて定量化することができ、
(例: BPRS: 簡易精神症状評価尺度) 薬剤の臨床試験等によく用いられます。

BPRS

簡易精神症状評価尺度

(Brief Psychiatry Rating Scale)

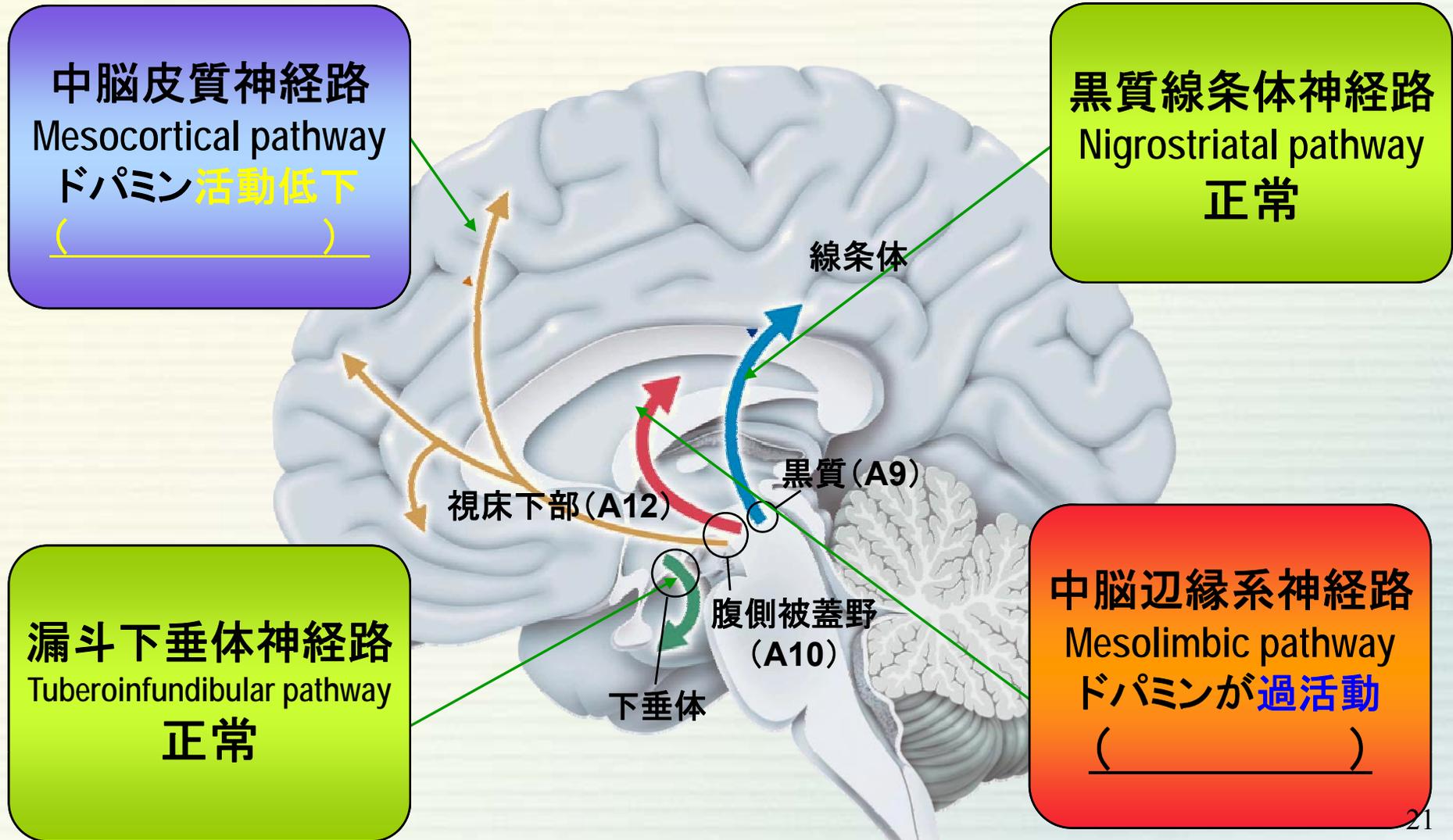
18項目の症状において、その重症度を
1(症状なし)～4(中等度)～7(最重度)で評価します。

- | | | |
|-------------|---------------|--------------|
| 1. 心気症 | 7. 衒奇症と不自然な姿勢 | 13. 運動減退 |
| 2. 不安 | 8. 誇大性 | 14. 非協調性 |
| 3. 情動的引きこもり | 9. 抑うつ気分 | 15. 不自然な思考内容 |
| 4. 概念の統合障害 | 10. 敵意 | 16. 情動の平板化 |
| 5. 罪責感 | 11. 猜疑心 | 17. 興奮 |
| 6. 緊張 | 12. 幻覚による行動 | 18. 失見当識 |

ドーパミン仮説

- 仮説……統合失調症はドーパミンの()によって惹起されるという仮説
- 根拠……抗精神病薬の薬理作用
覚せい剤(アンフェタミン)で()
- 未解明……DAの過剰が受容体の数の増加か放出の増加か？
- 限界……陰性症状が説明できない。

統合失調症～ドパミン仮説～



統合失調症の治療薬について

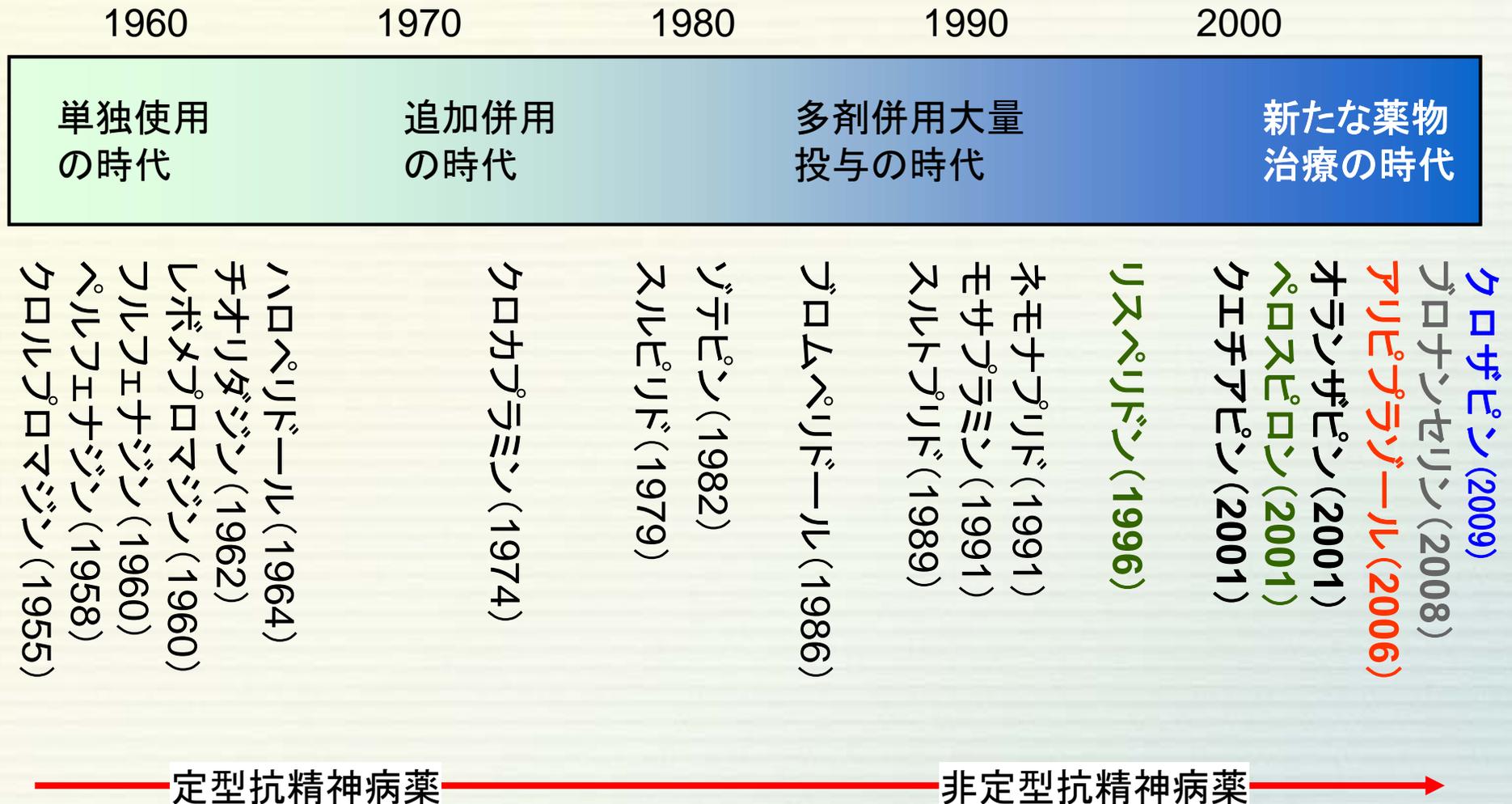
向精神薬の分類

広義	狭義	()
		抗不安薬
		気分安定薬
	抗うつ薬	
	睡眠薬	
	抗パーキンソン薬	
	抗てんかん薬	
	抗酒薬	
	脳機能改善薬	
	精神刺激薬	

統合失調症の治療に使用する薬物

- ()
- 抗うつ薬
- 抗不安薬
- 睡眠薬
- 気分安定薬
- 抗パーキンソン薬
- その他

日本における主要抗精神病薬の市販年次



日本における抗精神病薬処方の流れと主要抗精神病薬の市販年次
 (「分裂病薬物治療の新時代」(株)ライフ・サイエンス p10を一部改変)

第一世代(定型)抗精神病薬

一般名	商品名	メーカー
フェノチアジン系		
()	コントミン / ウインタミン	三菱 - 吉富 / 塩野義
マレイン酸レボメプロマジン(LP)	レボトミン / ヒルナミン	三菱 - 吉富 / 塩野義
マレイン酸フルフェナジン	フルメジン	三菱 - 吉富
マレイン酸 ペルフェナジン	ピーゼットシー	三菱 - 吉富
ブチロフェノン系		
()	セレネース	大日本住友
ブロムペリドール	インプロメン	三菱 - 吉富

* 代表的なもののみ掲載

第一世代(定型)抗精神病薬の問題点

1. ()の発現頻度が高い

- ()の併用が不可欠
- 服薬コンプライアンスの低下

2. 陰性症状や認知障害の改善が困難

非定型／新規／第二世代抗精神病薬

一般名	商品名
ベンズイソオキサゾール系 ()	リスパダール ヤンセンファーマ
ベンズイソチアゾール系 塩酸ペロスピロン#	ルーラン 大日本住友
ジベンゾチアゼピン系 フマル酸クエチアピン*	セロクエル アステラス
チエノベンゾジアゼピン系 オランザピン*	ジプレキサ イーライリリー
()	エビリファイ 大塚製薬
ブロナンセリン#	ロナセン 大日本住友
ジベンゾジアゼピン系 ()	クロザリル ノバルティス ファーマ

#SDA:セロトニンードパミン アンタゴニスト,*MARTA: multi-acting receptor targeted antipsychotics

第二世代抗精神病薬処方時の注意点

1. 過剰な食欲、体重の急激な増加、

- 食事の習慣やおやつを取り方の変化に注意
- 必要に応じて食事療法、運動療法を考慮

2. の悪化・顕在化

- 糖尿病のリスクファクター(糖尿病の家族歴、肥満等)に注意
- 糖尿病性昏睡や糖尿病性ケトアシドーシス*のリスクが高まる
- ペットボトル症候群に注意

*ケトンによってアシドーシス(血液が酸性に傾く状態)となる。

受容体の遮断と副作用

受容体の遮断	副作用	症 状
ドパミンD ₂ 受容体	錐体外路症状	歩行障害、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジアなど
	悪性症候群	発熱、発汗、筋強剛、ミオグロビン尿など
ムスカリン性アセチルコリン受容体	自律神経症状	口渇、便秘、排尿障害、視力調節障害など
	中枢神経症状	意識障害、認知機能障害
()	低血圧	めまい、立ちくらみ
	心・循環器系症状	心電図変化、突然死
	性機能障害	勃起障害、射精障害、持続性勃起
()	鎮静作用	眠気
	肥満	体重増加

各受容体遮断作用とエビリファイの親和性

(K_i 値 : nmol/L) (*in vitro*)

受容体	受容体遮断による反応 ¹⁾	エビリファイ ²⁾
ドパミン D ₂	抗精神病作用、EPS、高プロラクチン血症	0.34
セロトニン 5-HT _{1A}	(<u> </u>)、EPS軽減(アゴニストの場合)	1.7
セロトニン 5-HT _{2A}	睡眠の改善、EPS軽減	3.4
アドレナリン α_1	起立性低血圧、過鎮静	57 (ラット)
ヒスタミン H ₁	体重増加、過鎮静	61
ムスカリン M ₁	便秘、口渇、尿閉、()	>10,000(ウシ) [‡]

データは K_i 値 (nmol/L) で示す。低い K_i 値ほど高い親和性を示す。

‡データはIC₅₀ 値 (nmol/L)で示す。

色で示した部分: 症状の改善/副作用の軽減

黒で示した部分: 副作用の発現

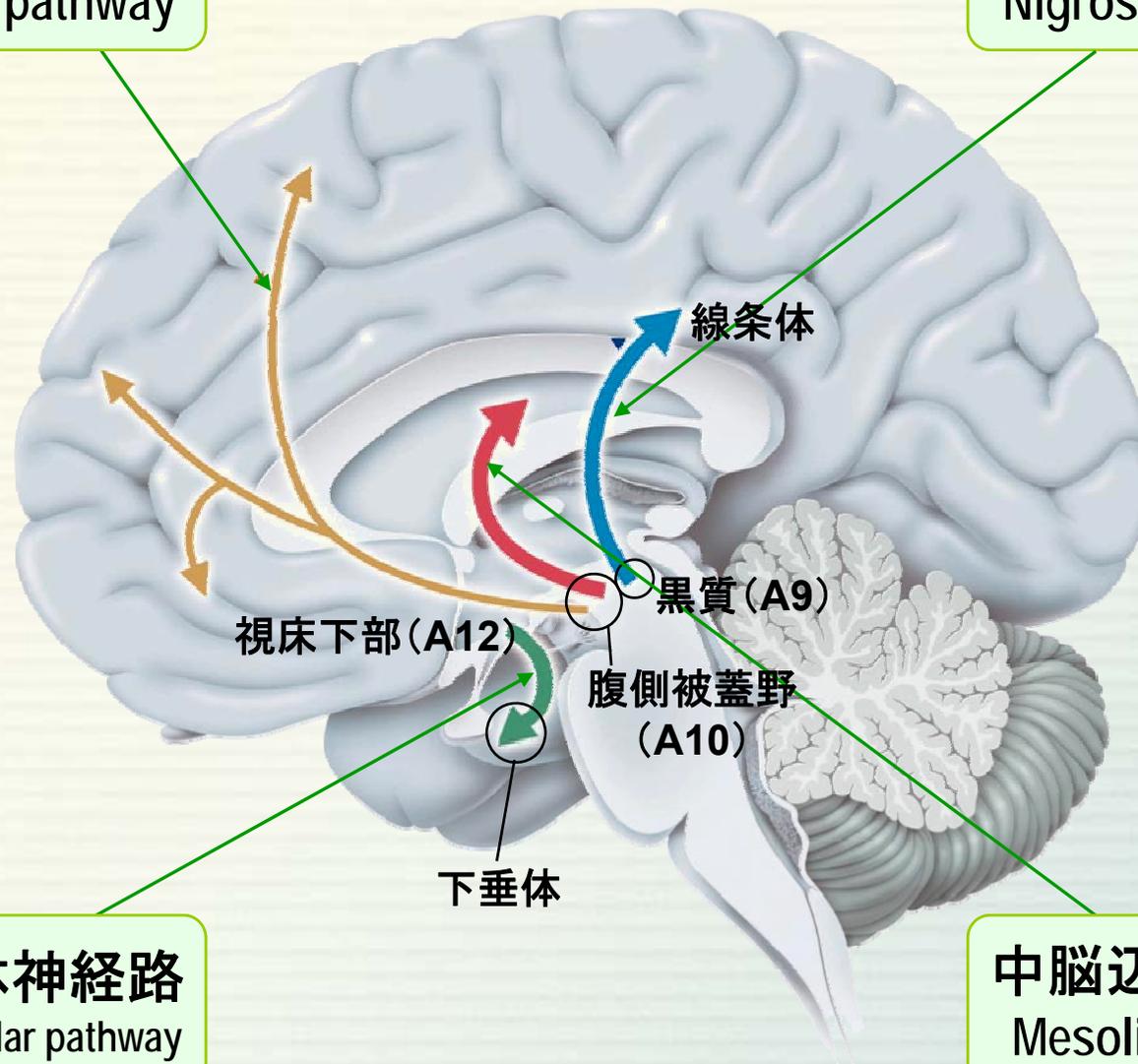
1) 長嶺敬彦: 精神看護, 8(5), 15-42, 2005 (一部改変)

2) 菊地哲朗: 臨床精神医学, 34(4), 461-468, 2005 (一部改変)

脳内ドーパミン神経経路

中脳皮質神経路
Mesocortical pathway

黒質線条体神経路
Nigrostriatal pathway



漏斗下垂体神経路
Tuberoinfundibular pathway

中脳辺縁系神経路
Mesolimbic pathway ³³

脳内ドパミン神経経路

ドパミン神経経路	働き	ドパミンD ₂ 受容体遮断作用
()	錐体外路性の 運動 を調節、 姿勢 調節	錐体外路症状 (パーキンソン様症状など)
中脳辺縁系	辺縁系機能を調節 覚醒、記憶、情報の処理 および 動機付け に関与	ドパミン過活動状態では 抗精神病作用発現
中脳皮質	認知 をはじめとする高次精神機能を調節	統合失調症の陰性症状、 認知障害改善は望めない
漏斗下垂体	下垂体からの() を調節(抑制 的に働く)	高プロラクチン血症、 性機能障害

4つのドーパミン経路での抗精神病薬の作用

中脳皮質神経路
Mesocortical pathway



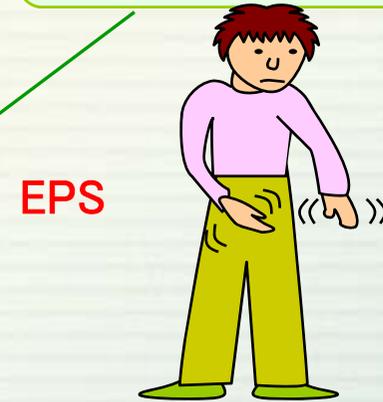
陰性症状の増悪



プロラクチン値の上昇

漏斗下垂体神経路
Tuberoinfundibular pathway

黒質線条体神経路
Nigrostriatal pathway

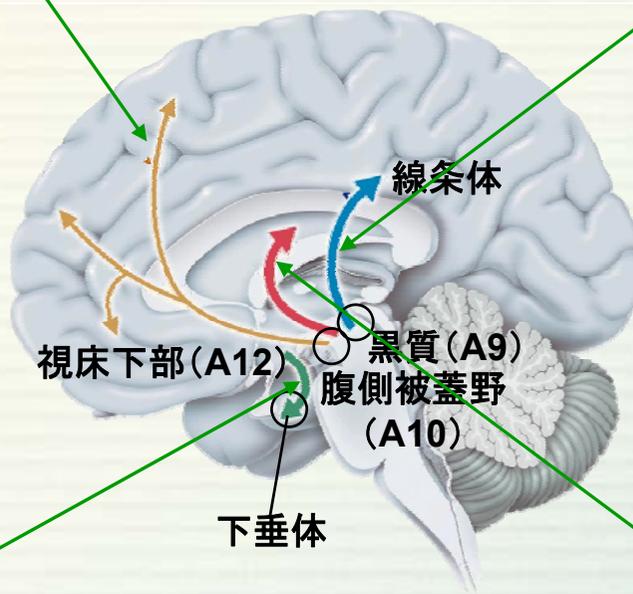


EPS

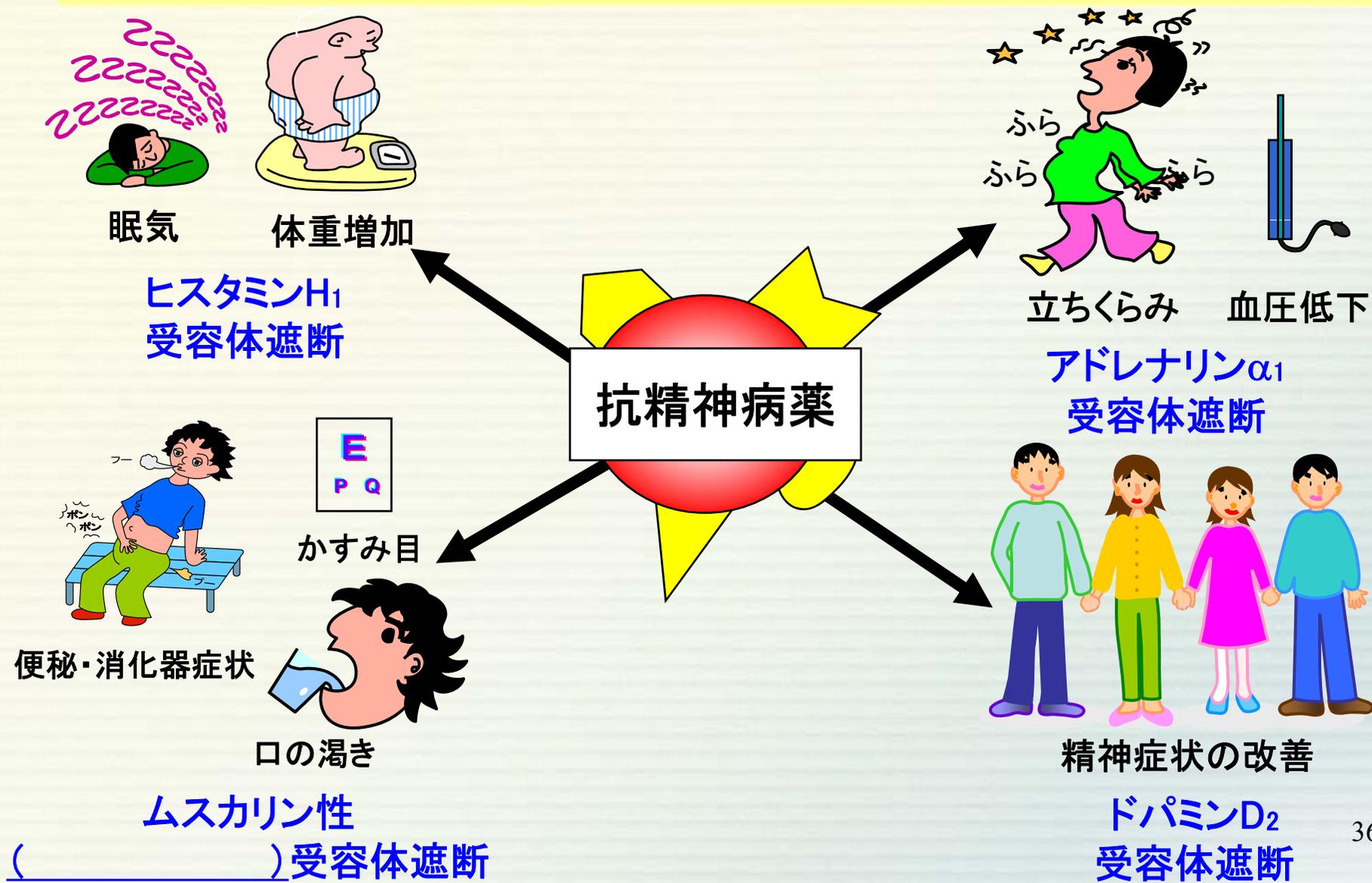


精神症状の改善

() 神経路
Mesolimbic pathway



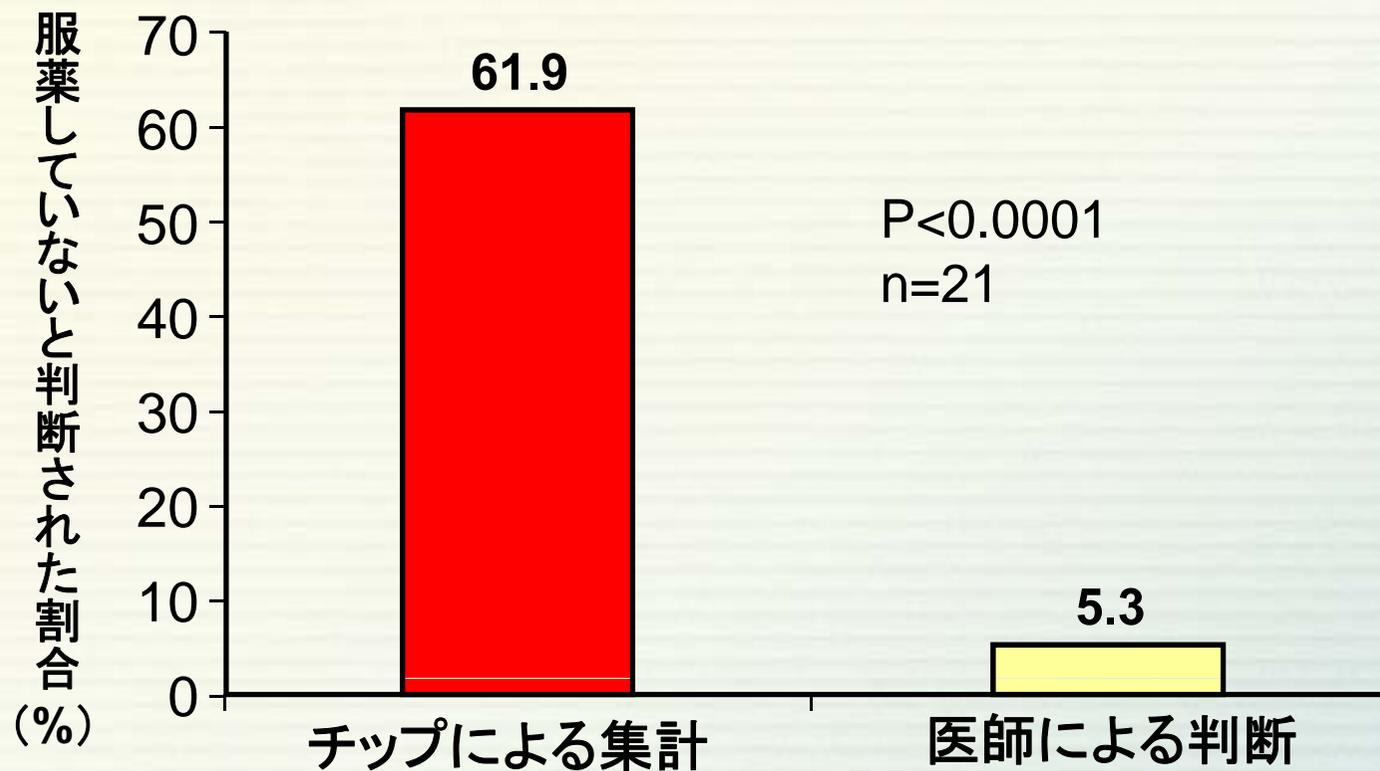
抗精神病薬の各種受容体遮断作用による副作用と効果



抗精神病薬をやめた場合の再発率（参考：海外データ）

症状が安定 している期間	1年間の再発率	1年半の再発率
1～2年	70%	80%
2～3年	65%	90%
3～4年	60%	70%
合計	60%	80%

マイクロチップを用いたコンプライアンスの検証 (参考:海外データ)



ノンコンプライアンスの定義 : 少なくとも30%以上の薬剤を飲んでいないこと

多剤併用が生ずる背景

1) 治療環境要因	<ul style="list-style-type: none">・精神科医の不足・入院中心主義・病棟主治医制
2) 主治医の心理的要因	<ul style="list-style-type: none">・多剤併用への依存状態・多剤併用による偽りの治療満足感、安心感・過剰な配慮による組み合わせ処方、セットメニュー処方
3) 臨床精神薬理学への軽視	<ul style="list-style-type: none">・高踏的精神医学への傾倒と治療学の軽視・先輩医師の処方の無反省な取り入れ・知識と臨床現場での処方の解離
4) 多剤併用への擁護論的存在	
5) 医療経済的要因	

薬物治療の基本的な考え方

急性期治療

抗精神病作用を主目的とする薬剤

+

鎮静を主目的とする薬剤

鎮静は必要最小限に

維持期治療

抗精神病作用を主目的とする
薬剤の継続

鎮静を主目的とする薬剤
の減量・中止

全般的な精神機能の改善

従来の薬物療法

第一世代薬(高力価) + (第二世代薬) +
第一世代薬(低力価) + 抗コリン薬



多剤・大量療法、抗コリン薬の慢性・過剰投与

新しい薬物療法

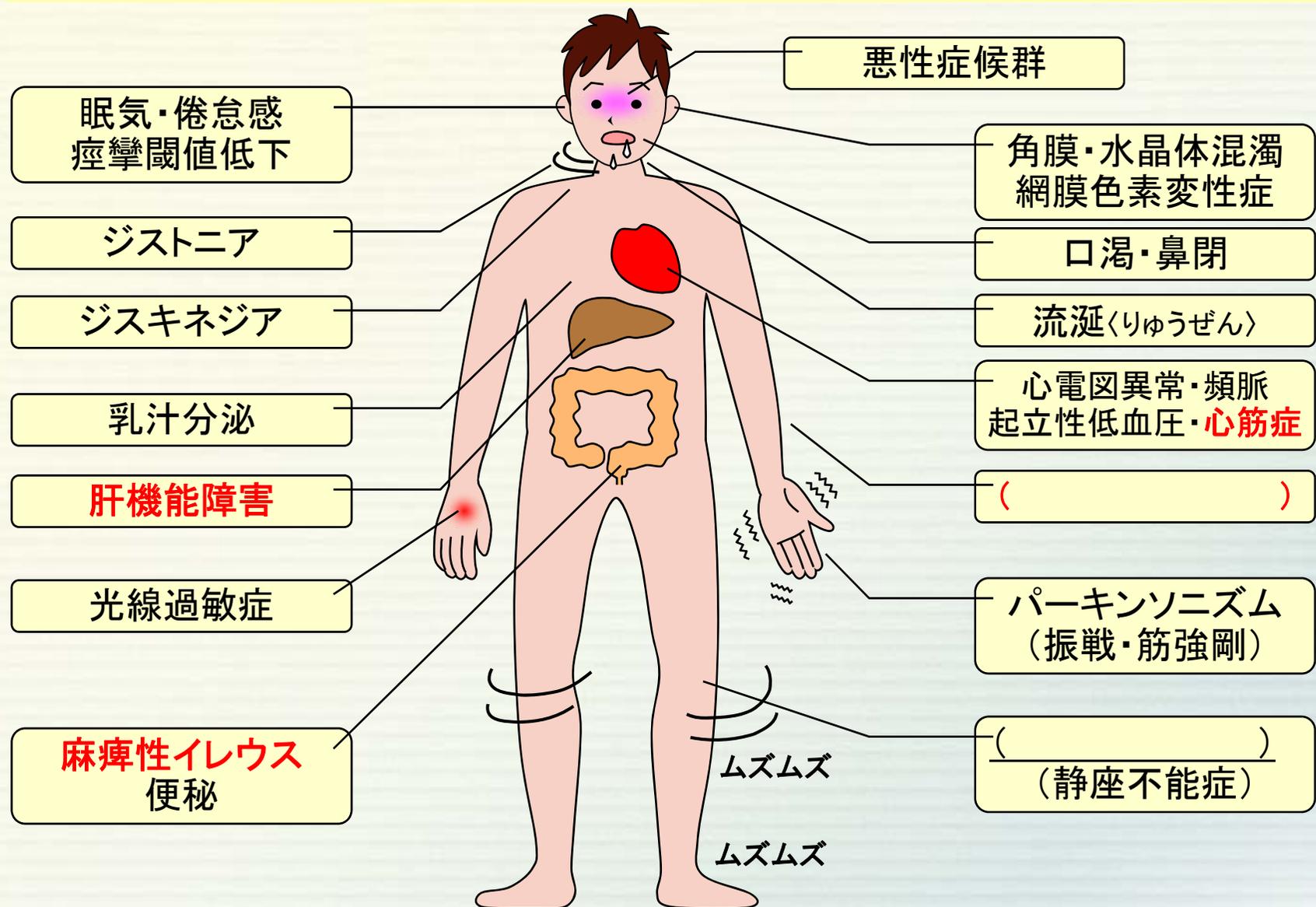
第二世代薬 + 補助治療薬(ベンゾジアゼピン、気分安定薬)



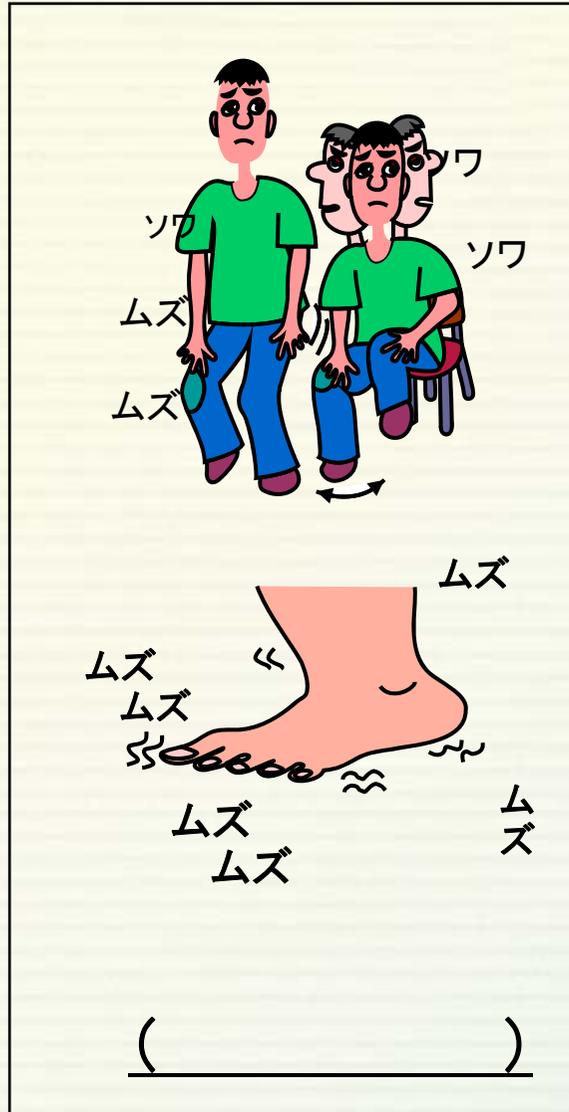
第二世代薬()

抗精神病薬の副作用について

抗精神病薬の主な副作用(全身の部位別)



錐体外路症状 (EPS)



錐体外路症状 (EPS)

●薬剤性パーキンソニズム Parkinsonism

運動減退の症状で()、筋強剛、()が
三徴候

●ジストニア Dystonia

筋緊張の異常な亢進 体幹のねじれ、眼球上転、眼瞼
痙攣、頸部後屈、斜頸等

●アカシジア Akathisia

静座不能、不安焦燥、下肢異常感()感)等

●ジスキネジア Dyskinesia

異常不随意運動、口をモグモグさせる等

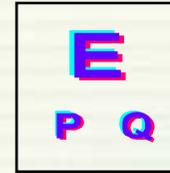
抗精神病薬のその他の副作用



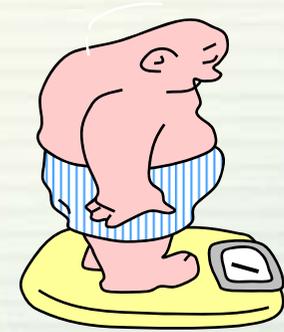
立ちくらみ



便秘・消化器症状



かすみ目



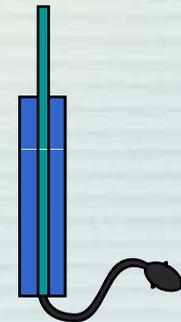
体重増加



眠気



口の渇き



血圧低下

抗精神病薬の副作用

- 錐体外路症状 (EPS)
- 抗コリン性副作用
- 抗ノルアドレナリン性副作用
- 心循環器系副作用 QTc延長
- メタボリックシンドローム (内分泌系) 副作用
- 高プロラクチン血症
- 水中毒 (水を体内に入れすぎたために生じる代謝性の脳障害)
- 悪性症候群 (NMS: Neuroleptic Malignant Syndrome)
- その他 (肝障害、皮膚症状、 、眼症状等)

自律神経症状

- 抗コリン性副作用

口渇、()、鼻閉、尿閉、閉塞性緑内障
消化器症状

原因・・・アセチルコリンM₁受容体遮断作用

- 抗ノルアドレナリン性副作用

()、ふらつき、めまい、動悸、眠気

原因・・・アドレナリン α_1 遮断作用

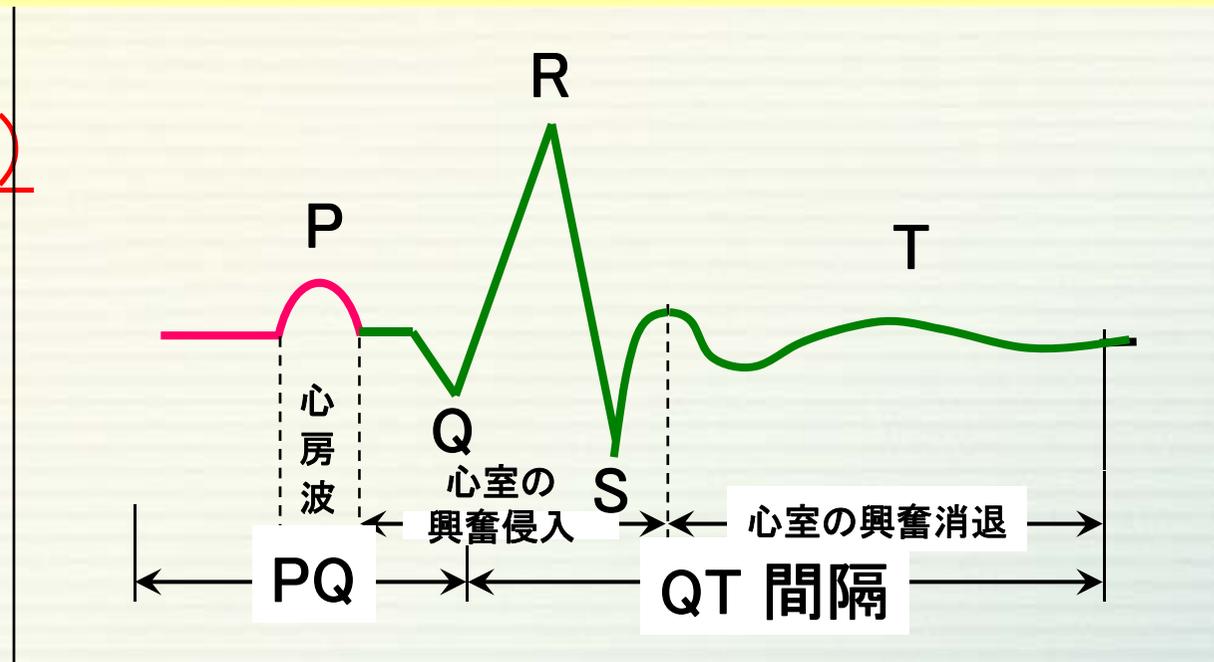
心循環器系

● QT ()



● TdP

(torsades de pointes:
心室頻脈) → 突然死



PQ : 房室興奮伝導時間

ST : QRS の終りから T 波のはじめ
心室が全体に渡って, 脱分極された状態

QT間隔 : 心室全体の電氣的興奮の始めから, 再分極の
終りまで

メタボリックシンドローム

内分泌系・代謝障害系副作用

●体重増加

運動不足、清涼飲料水の大量摂取等

ヒスタミンH₁受容体、セロトニン5-HT_{2C}受容体等の
()作用の関与

●糖尿病

生活様式、抗精神病薬の作用、肥満などの影響か

統合失調症の患者では()型糖尿病*が多い

●高脂血症

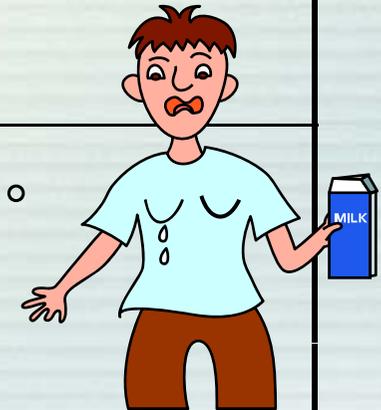
生活習慣、遺伝的、他疾患、加齢など

* 「インスリン非依存型糖尿病」ともいい、インスリン分泌低下と感受性低下の二つを原因とする糖尿病である。

高プロラクチン血症

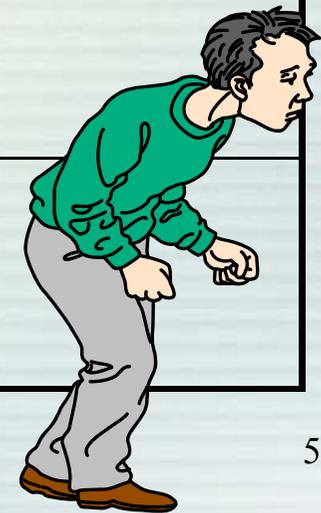
服薬コンプライアンスに影響する重要な副作用
患者の訴えがない限り気づかれないことがある

症状	月経異常、()、女性化乳房、性機能障害等
作用機序	<u>漏斗下垂体経路のドパミンD₂受容体を遮断することによりプロラクチンの放出が増えるため</u>
治療	原因薬物の減量、中止、薬剤の変更。 ブロモクリプチン等の薬剤の投与。

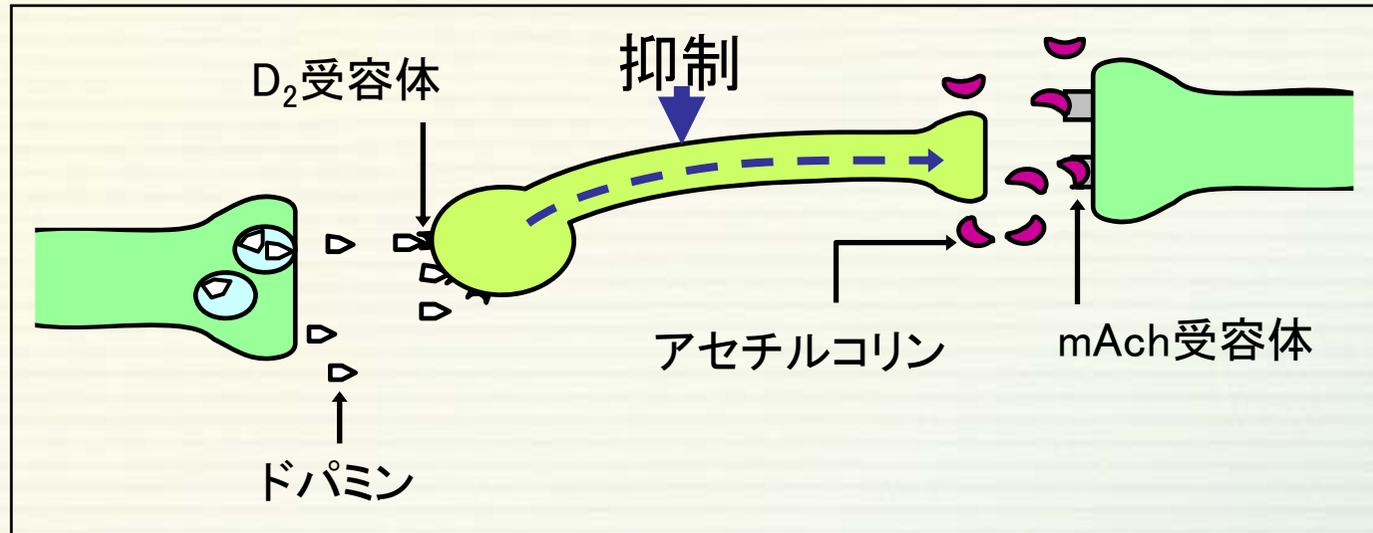


錐体外路症状～薬剤性パーキンソニズム～

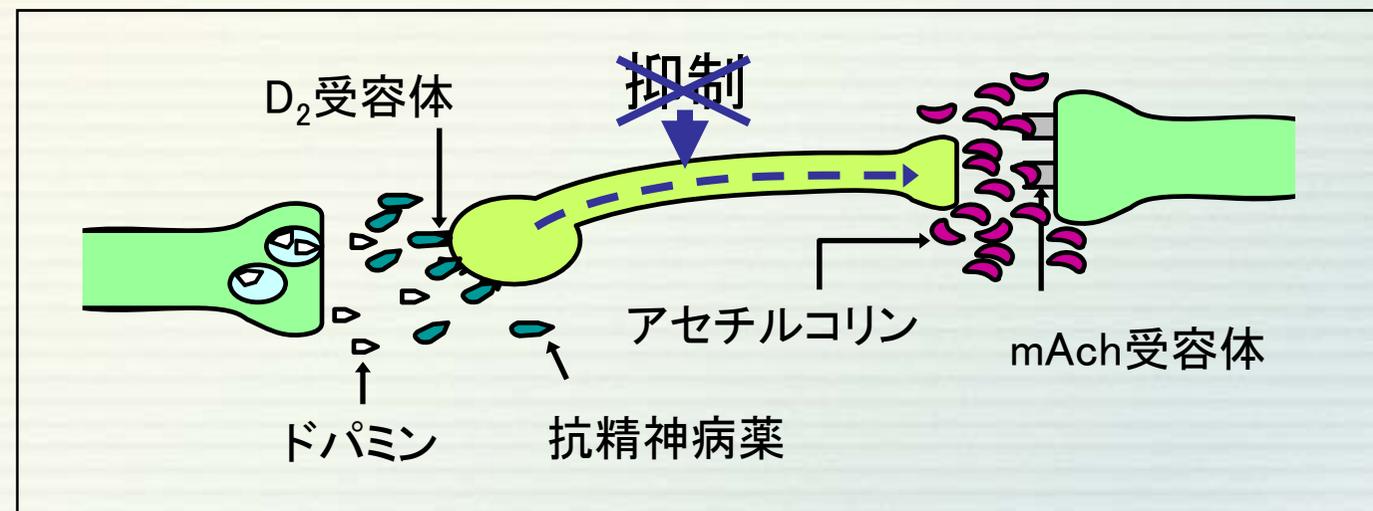
症状	振戦、筋強剛、無動を三徴候とする。 動作緩慢、流涎、仮面様顔貌、
発生機序	黒質線条体における()受容体を抗精神病薬で遮断することにより、相対的にアセチルコリンが優位になるため(ドパミン・アセチルコリン不均衡仮説)
治療	原因薬物の減量、中止。 抗パーキンソン薬の投与。



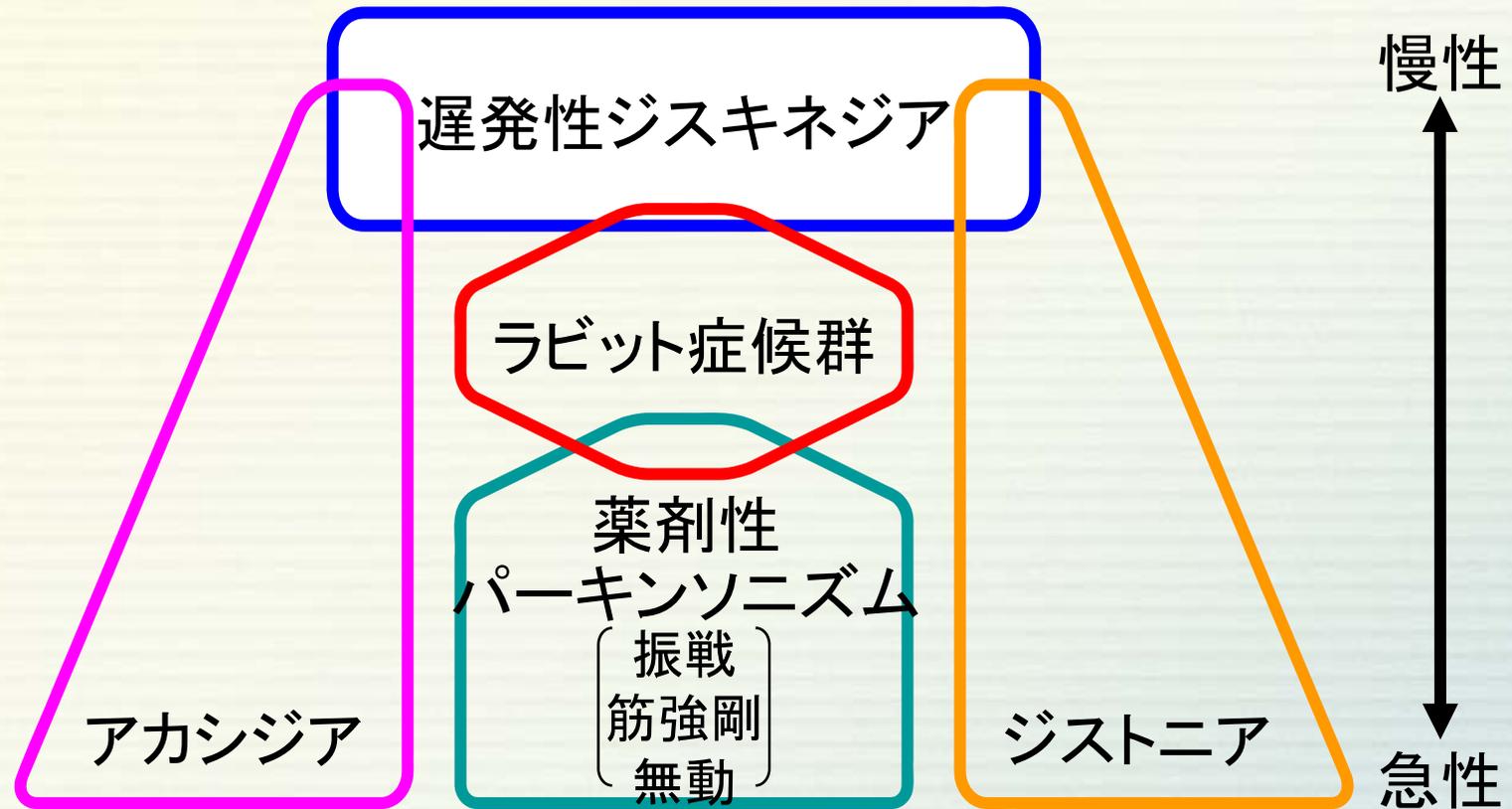
抗パーキンソン薬の作用



抗精神病薬を投与すると



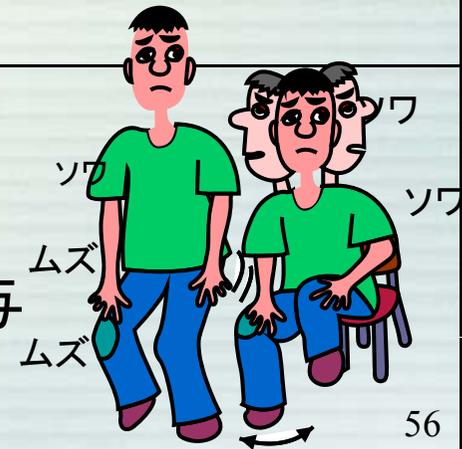
錐体外路症状



錐体外路症状～アカシジア～

とてもつらく、精神症状と副作用の鑑別が難しい症状です。

症状	静座不能(じっとしてられない等)、下肢の異常感(____感、____感等)、不安焦燥感
発生機序	黒質線条体以外に、中脳辺縁系や中脳皮質のドパミンD ₂ 受容体の遮断による、ノルアドレナリン系の亢進、GABA受容体の関与が大きいと考えられている。
治療	原因薬物の減量、中止。 抗パーキンソン薬の投与。 ベンゾジアゼピン系抗不安薬の投与 β-遮断薬の投与



錐体外路症状～ジストニア～

痛みを伴い、抗精神病薬投与初期、若い男性に多く発現。

症状	(<u> </u>)の異常な亢進による舌の捻転突出、体幹のねじれ、四肢の突っ張り、眼球上転、斜頸等
発生機序	黒質線条体のドパミンD ₂ 受容体を遮断することによりその代償としてシナプス前神経からドパミンの生合成や放出が増加した結果、ドパミンD ₂ 受容体が過剰に刺激をうけて発症すると考えられている。 シグマ受容体の関与？
治療	原因薬物の減量、中止。 抗パーキンソン薬の投与。 ベンゾジアゼピン系抗不安薬の投与



錐体外路症状～ジスキネジア～

症状	顔面、口部、舌、顎、駆幹に出現する持続的な (<u> </u>) (口をモゴモゴする。頻回の瞬き、 しかめ面等)
発生機序	明確にはわかっていない。ドパミンD ₂ 受容体の 過感受性の亢進。ノルアドレナリンの亢進、 GABA系の亢進等
治療	治療は確立していない。 原因薬物の減量・中止。 BZ系薬剤の投与 β遮断薬の投与等



悪性症候群(NMS)

大症状

発熱
()
CPK上昇

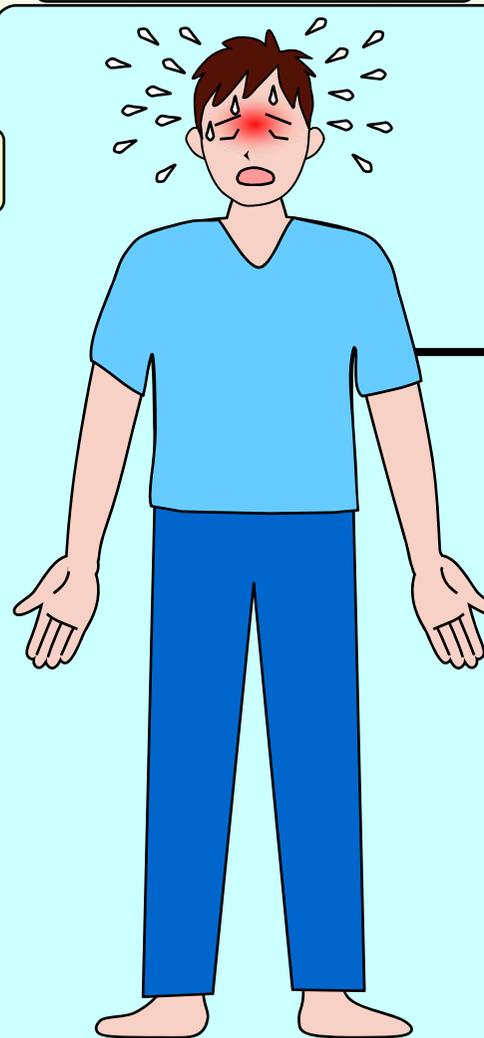
小症状

頻脈
血圧異常
呼吸促進
意識変化
発汗
白血球増多

診断: 大症状のすべて、または
大症状2つ+小症状4つ

38°C以上の高体温

昏睡・多量発汗



利尿薬
強心薬
抗生物質
輸液

CPK, LDH,
AST (GOT),
ALT (GPT),
BUNの上昇
血沈の亢進

ミオグロビン尿
(尿蛋白、尿糖の陽性)

急性期統合失調症の症状と問題行動

●精神症状

精神興奮
易刺激性
不安・焦燥感
緊張症状
幻覚・妄想
支離滅裂
抑うつ症状
自殺念慮

一過性 周辺症状

持続性 中核症状

●問題行動

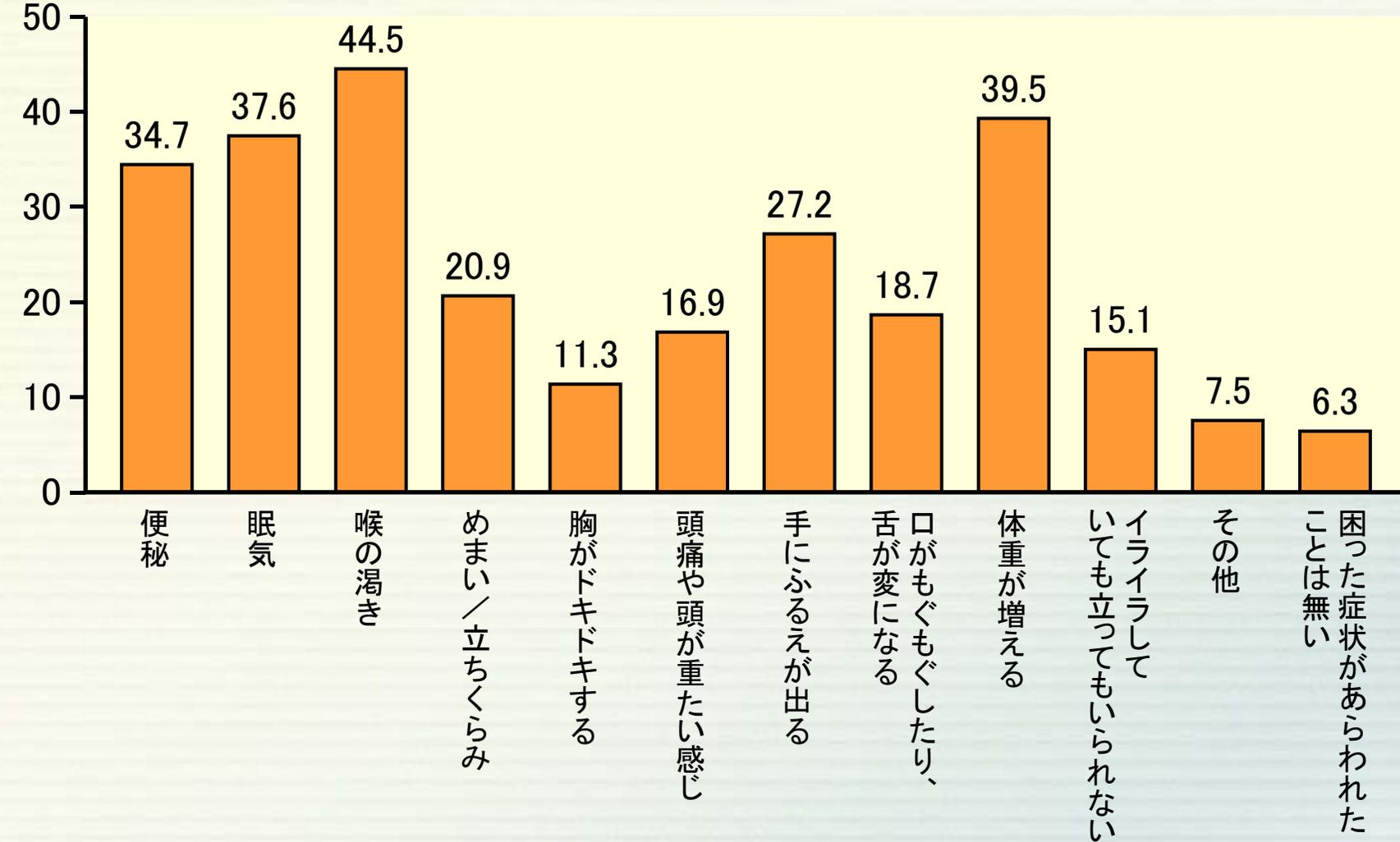
運動興奮
他害行動
自傷行為
自殺企図

一過性 周辺症状

※ 精神運動興奮・錯乱状態は、統合失調症の重症度とは無関係

薬を飲むことで発現した副作用 (通院者計 n=750)

(%) 喉の渇き、体重増加、眠気、便秘等が患者さんの困った副作用として認知されている



抗精神病薬に関連した副作用

