

〈総 説〉

藤田 純一¹⁾, 宇佐美 政英²⁾, 岡田 俊³⁾, 辻井 農亜⁴⁾, 根来 秀樹⁵⁾,
齊藤 卓弥⁶⁾, 飯田 順三⁷⁾

児童・青年への抗精神病薬の代謝・内分泌系リスクと求められる副作用 モニタリング・スケジュール

児童青年精神医学とその近接領域 61(1) : 55—66 (2020)

第二世代抗精神病薬が本邦で上市された2000年代以降、児童精神科領域における抗精神病薬の処方量が増加し、その多くが非精神病性障害に対する適応外処方であると推測されている。第二世代抗精神病薬を投与した場合、特に児童青年期患者では高血糖もしくはⅡ型糖尿病、そして脂質代謝異常などの将来の心血管リスクにつながる代謝異常を惹起する可能性がある。著者らはナショナルデータベース調査を実施し、2014-2015年に新規に抗精神病薬を処方された患者の75%が処方後から追跡期間の450日間、一度も血糖値測定が実施されていないことを明らかにした。2016年にリスベリドンとアリピプラゾールが自閉スペクトラム症の攻撃性・易刺激性に対して新たに保険適応を取得して以降、従来よりもさらに高い頻度で児童精神科医もしくは小児科医が抗精神病薬を処方している可能性がある。本稿では、児童青年期患者への抗精神病薬投与の代謝・内分泌系リスクに関する既存の報告を概観し、適切と考えられるモニタリング・スケジュールを検討した。

Key words : antipsychotics, children and adolescents, monitoring schedule

I. はじめに

第二世代抗精神病薬は、第一世代抗精神病薬に匹敵する抗精神病作用を有しながらも、錐体外路系副作用、抗コリン作用、鎮静作用が少ないなど忍容性に優れることから、統合失調症治療の第一選択薬とみなされるようになった。加えて、双極性障害やうつ病、自閉スペクトラム症の易刺激性など、非精神病性障害に対する有

効性も明らかになった。このような忍容性の高さと非精神病性障害への有効性が認識されるにつれ、児童青年期患者への抗精神病薬の処方量は拡大してきた。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; 以下 FDA) によれば1990年代と2000年代の処方と比較すると抗精神病薬処方が米国内で急増している。さらには2000年代以降、第一世代抗精神病薬中心だった処方動向は第二世代抗精神病薬中心にシフトし (Alexander et al., 2011)、その処方の対象疾患をみると非精神病性障害への処方が大部分であることが明らかになっている (Olfson et al., 2012; Sohn et al., 2016)。第二世代抗精神病薬の適応は児童青年期の双極性障害、うつ病性障害 (Sohn et al., 2016) そしてトゥレット症 (Sallee et al., 2017) などへと拡大され、さらには注意欠如・多動症をはじめとするその他の疾患への適応外処方の広がったことが抗精神病

1) 横浜市立大学附属病院 児童精神科
〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9
e-mail: jun1182@yokohama-cu.ac.jp

2) 国立国際医療研究センター国府台病院 子どものこころ総合診療センター

3) 名古屋大学医学部附属病院 親と子どもの心療科

4) 近畿大学医学部精神神経科学教室

5) 奈良教育大学教職大学院教職開発講座

6) 北海道大学大学院医学研究科児童思春期精神医学講座

7) 奈良県立医科大学看護学科

2019年6月18日受稿, 2019年9月28日受理

薬処方の急増に起因すると考察されている (Sohn et al., 2016)。

本邦でも2002-2004年と2008-2010年を比較した処方調査において抗精神病薬処方約1.5倍に増加していることが示されている (奥村ら, 2014)。また, 2012-2013年に外来通院中の3-17歳の知的能力障害患者に対し, 長期間かつ多剤で抗精神病薬が適応外処方されている実態が報告されている (井上ら, 2016)。また, チック・トゥレット症や注意欠如・多動症, 素行症, 反抗挑発症への適応外処方を行う場合も稀ではなく, このように医師が適応外処方を行う際にはリスクとベネフィットに関してより丁寧な説明することが求められる (宇佐美, 2017; 辻井ら,

2015)。さらに, 自閉スペクトラム症に対して2005年以降, 第二世代抗精神病薬の適応外処方が年々増加していることが示されていたが (Satoh et al., 2016), 2016年にリスベリドンとアリピプラゾールが自閉スペクトラム症の攻撃性・易刺激性に対して本邦での保険適応を取得して, さらにこれらの抗精神病薬の処方量が増加している可能性がある。なお, 前述の調査が実施されて以降, 本邦において処方可能な第二世代抗精神病薬はさらに増加している (表1)。これらの状況を踏まえると, 近年, 米国と同様に児童青年期患者に対する抗精神病薬の処方がさらに増加している可能性が危惧される。

これまでに多数の無作為ランダム化試験やメ

表1 本邦で使用可能な第二世代抗精神病薬の添付文書上の適応症と適応年齢

薬剤名	適応症	適応年齢
リスベリドン	統合失調症 ^a 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 ^{b, c}	成人 原則として5歳以上18歳未満
オランザピン	統合失調症 ^d 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善 ^d 抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心, 嘔吐) ^d	成人 成人 成人
クエチアピン	統合失調症 ^d	成人
ペロスピロン	統合失調症 ^a	成人
ブロナンセリン	統合失調症 ^a	成人
アリピプラゾール	統合失調症 ^a 双極性障害における躁症状の改善 ^a うつ病・うつ状態 ^a 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 ^{e, c}	成人 成人 成人 原則として6歳以上18歳未満
パリペリドン	統合失調症 ^a	成人
アセナピン	統合失調症 ^f	成人
クロザピン	治療抵抗性統合失調症 ^f	成人
プレクスピプラゾール	統合失調症 ^a	成人

^a 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

^b 低出生体重児, 新生児, 乳児, 5歳未満の幼児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

^c 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対して本剤を投与する場合は, 定期的に安全性及び有効性を評価し, 漫然と長期にわたり投与しない。

^d 小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

^e 低出生体重児, 新生児, 乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

^f 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する有効性及び安全性は確立していない (国内での使用経験はない)。

タ解析によって、児童青年期患者において第二世代抗精神病薬が高血糖もしくはII型糖尿病、そして脂質代謝異常などの将来の心血管リスクにつながる代謝異常を惹起することが示されている (Cohen et al., 2012; Correll et al., 2009; De Hert et al., 2011; Galling et al., 2016)。2003年にFDAはすべての第二世代抗精神病薬に対して高血糖とII型糖尿病を惹起する可能性があることを指摘した上で、2004年にはガイドラインの中で処方開始する前にベースラインの血糖値測定を行うことを求めている (Barrett et al., 2004)。しかし、海外の調査では、児童精神科臨床において第二世代抗精神病薬処方後に惹起される代謝異常のモニタリングが十分にされていないことが課題とされている (Edelsohn et al., 2015; Raebel et al., 2014)。

そして、これまでに本邦でも児童青年期患者に対して抗精神病薬を用いる際の留意点として、1) 薬物療法が必要とされる精神医学的現象と包括的な診断ができていないこと、2) 使用する薬剤のリスク・ベネフィットと適応外使用も含めた情報を親と子どもに説明し、同意を得ること、3) 標的症候を明確にして、それを評価すること、4) 投与前の身体検査 (身長・体重・血液・心電図など) を実施すること、5) 可能な限り少量から投与を開始すること、6) 標的症候の変化を含めた効果と副作用をモニタリングすること、7) 薬物療法の継続か否かを常に検討すること、などが紹介されている (宇佐美, 2017)。

これらの状況を背景として筆者らは、児童青年期の抗精神病薬処方前後の血糖値検査に関する調査をレセプト情報・特定健診等情報データベースを活用して調査を実施した。この調査では2014年4月から2015年3月に抗精神病薬を新規に処方された18歳以下の43,608人の患者 (6,620の医療機関) を450日間の検査実施状況を調べた。この調査では新規処方された第一世代も含むすべての抗精神病薬の処方時点における血糖値測定率は14%にとどまり、その後の追跡期間中に定期的な血糖値測定が行われた患者

は1%であり、さらには追跡期間中に一度も血糖値測定が行われなかった患者は全体の75%に及ぶことが明らかになった (Okumura et al., 2018)。

本邦における児童のII型糖尿病発症率は1978年には年間10万人中約2名であったが、1990年には年間10万人中約6名とおおよそ3倍となったことが報告されている (Kitagawa et al., 1994)。この背景には肥満体型が少ない割にII型糖尿病をきたしやすい東アジア人特有の関連遺伝子の存在や昨今の食生活の欧米化の影響が想定されている (Cho et al., 2011; Urakami, 2018)。児童青年期にある日本人が抗精神病薬によるII型糖尿病の発症リスクが高いかどうかの証左はないが、日本人特有の糖代謝の特徴、近年の抗精神病薬処方の増加と低いモニタリング実施率を考慮すれば、我々は改めて抗精神病薬処方に伴うリスクを再考し、処方を受ける児童青年期患者の安全を担保しなければならない。

処方されるすべての抗精神病薬のうち約30%は第一世代抗精神病薬であるため (Okumura et al., 2018)、本稿では第一世代抗精神病薬と第二世代抗精神病薬をあわせたすべての抗精神病薬に関して、我々の行った調査を含めて国内外の知見を展望した上で、児童青年期患者にもたらす代謝・内分泌系リスクについて概観し、これらの証左を踏まえ、本邦で求められる定期的な副作用モニタリング・スケジュールについて検討する。

II. 代謝系・内分泌系の副作用リスクはクラス効果か

副作用のプロフィールは第一世代、第二世代というクラスによって大きく異なり、個々の薬剤によっても相違がある。青年期統合失調症を対象にした13の無作為化比較試験のメタ解析では、第二世代抗精神病薬が第一世代抗精神病薬に有効性で上回るという証左はないものの、第二世代抗精神病薬は、第一世代抗精神病薬に比べて忍容性で上回ったことを示している (Kumar et al., 2013)。

しかし、第一世代抗精神病薬は第二世代抗精神病薬と比べて錐体外路症状を生じるリスクが高く忍容性に影響を与える一方で、第一世代抗精神病薬より第二世代抗精神病薬のほうが代謝内分泌系副作用のリスクが高い (Pillay et al., 2018)。とはいえ、第二世代抗精神病薬の忍容性が一様に優れるとみるべきではなく、個々の薬剤のリスクを見積もるべきである。体重増加に関してはオランザピン、リスペリドン、クロザピンが関連しアリピプラゾールは関連せず、プロラクチン上昇に関してはオランザピン、リスペリドンが関連し、アリピプラゾールは関連しないなど、第二世代抗精神病薬の副作用プロファイルは薬剤間で異なることが報告されている (Kumar et al., 2013)。第一世代抗精神病薬も含めて代謝内分泌系リスクを考えると、ハロペリドールはアリピプラゾールと同等の体重増加にとどまるが、クロルプロマジンはリスペリドンと同程度の体重増加のリスクがある (Pillay et al., 2018)。

Ⅲ. 抗精神病薬の体重増加リスク

児童青年期における肥満は身体的・心理社会的リスクとなりうる。肥満は脂質代謝異常、糖代謝異常のいずれとも深く関連しており (Skinner et al., 2015)、児童青年期の肥満は将来の心血管イベントを増加させる (Raitakari et al., 2003)。それだけではなく、肥満は自己評価の低下や社交不安と関連し、抗精神病薬の服薬アドヒアランスの問題をきたす可能性もある (Dayabandara et al., 2017; Rodino et al., 2016)。

児童青年期患者を対象とする第二世代抗精神病薬とプラセボ投与による副作用を比較した3-16週の無作為化比較試験を統合したメタ解析では投与開始後に最も体重増加をきたすリスクが高いものはオランザピンであり、投与期間中に4 kg程度の体重増加につながる可能性が指摘されている (Cohen et al., 2012; De Hert et al., 2011)。4-19歳の患者を対象とする研究では、最低1週以上第二世代抗精神病薬の投与を

行うとオランザピンで62%、リスペリドンで47%、クエチアピンで13%、アリピプラゾールで9%の患者が11週以内にBMI z-score換算で0.5以上増加したという報告がある (Correll et al., 2009)^注。なお、第二世代抗精神病薬が>7%の体重増加をする可能性に関する有害必要数 (Number need to harm; 以下 NNH) はオランザピンで3 (95%信頼区間2.1-3.1)、リスペリドンで6 (95%信頼区間4.2-6.3)、クエチアピンで9 (95%信頼区間6.4-13.5)、アリピプラゾールで12 (95%信頼区間8.3-16.8)とされている (De Hert et al., 2011)。なお、NNHが3という意味は、例えばオランザピンを3名に投与した場合に生じる>7%の体重増加のうち1名はプラセボと比較してもオランザピンの投与による体重増加であるというものである。

Ⅳ. 抗精神病薬のⅡ型糖尿病発症リスク

児童青年期患者に第一世代抗精神病薬を含む抗精神病薬を投与した場合、抗精神病薬を投薬していない患者を対照として比較すると、Ⅱ型糖尿病に関する年間のNNHは740であることがメタ解析で示されている (Galling et al., 2016)。このメタ解析では、特に抗精神病薬の長期処方、オランザピン投与、男子であることがⅡ型糖尿病累積発症リスクの高さと関連し、第二世代抗精神病薬、自閉症以外の疾患群でのⅡ型糖尿病発症リスクの高さと関連することが示されている。児童青年期の第二世代抗精神病薬とⅡ型糖尿病発症リスクに関して、このメタ解析に含まれるテネシーメディケイドプログラムを対象とした大規模疫学研究がある。6-17歳の児童青年期患者に第二世代抗精神病薬をはじめ投与を行った場合と投与を行わなかった場合を比較すると、投与を行った場合には1年間で10,000人中25人、投与を行わなかった場合

注 BMI z score換算とは同年齢集団の体重が正規分布すると仮定した場合、体重が平均値の場合を0、標準偏差を1とする値である。例えばBMI z scoreの絶対値が2以上であれば、集団の中の上位2.3%もしくは下位2.3%に含まれる。

には10,000人中8人の割合でⅡ型糖尿病患者が発生する可能性があることが示され(ハザード比2.9; 95%信頼区間1.6-5.1), 投与期間, 投与量に応じてリスクが上昇すること, 投薬中止後もそのリスクは高いままであったことが報告されている(Bobo et al., 2013)。この研究において, 各薬剤のハザード比はリスペリドンで2.2 (95%信頼区間1.1-4.3), オランザピンで2.2 (95%信頼区間1.0-4.5), クエチアピンで2.8 (95%信頼区間1.4-5.6), アリピプラゾールで7.7 (95%信頼区間3.7-16.1) とリスペリドンとアリピプラゾールのハザード比には有意差が報告されている。また, 近年台湾の12~29歳の思春期から若年成人91,185人を対象に実施された大規模疫学研究でも, アリピプラゾールはオランザピンと同等もしくはそれ以上のⅡ型糖尿病発症リスクが示されている(Tu et al., 2019)。アリピプラゾールのⅡ型糖尿病発症リスクを特定するには背景因子やサンプルサイズを考慮した慎重な解釈が必要であり, 第二世代抗精神病薬の中での優劣をつけることは難しい。しかしながら, 体重増加のリスクが比較的低いと考えられるアリピプラゾールのⅡ型糖尿病発症リスクに関して決して安全と言える結果ではないことに留意すべきである。本邦における抗精神病薬開始時のベースラインの血糖測定はオランザピンよりアリピプラゾールの方が(25% vs 17%)実施されていない(Okumura et al., 2018)。これを踏まえると, アリピプラゾールにも他の第二世代抗精神病薬と同等の注意喚起が必要であろう。既存のエビデンスを参照しながら, 漫然とした投与は控えて定期的な副作用モニタリングを徹底すべきである。

V. 抗精神病薬の脂質代謝異常リスク

第二世代抗精神病薬は糖代謝異常だけでなく脂質代謝異常とも関連する。児童青年期患者を対象とする3-12週の第二世代抗精神病薬とプラセボを比較した無作為化比較試験を統合したメタ解析では投与開始後に脂質代謝異常をきたすリスクが最も高いものはクエチアピンとオラ

ンザピンであり, 投与期間中の総コレステロール値の上昇はクエチアピンでは10.8mg/dL (95%信頼区間 6.6-15.0), オランザピンで4.5mg/dL (95%信頼区間 1.2-7.7), アリピプラゾールで2.7mg/dL (95%信頼区間 -2.1-7.3), リスペリドンで0.9mg/dL (95%信頼区間 -3.2-5.1)であった(Cohen et al., 2012)。そして, トリグリセリド値の上昇はオランザピンで20.2mg/dL (95%信頼区間 9.9-30.5), クエチアピンで19.5mg/dL (95%信頼区間 11.8-27.2), リスペリドンで5.6mg/dL (95%信頼区間 -3.8-14.5), アリピプラゾールで0.03mg/dL (95%信頼区間 -8.9-9.0)であった(Cohen et al., 2012)。

なお, 成人期の高コレステロール血症は将来的な冠動脈疾患などの心血管イベントのリスクに直結するが, 児童青年期における高コレステロール血症が成人期の高コレステロール血症や心血管イベントのリスクと関係するかどうかは実証されていない(Bibbins-Domingo et al., 2016)。これは児童青年期のコレステロール値が年代や性別によって変化することもあり, 心血管リスクの指標として定期モニタリングを実施することの有用性に未だ議論の余地があるということである。青年期における脂質異常は将来的な動脈硬化につながるとされており(Koskinen et al., 2018), 第二世代抗精神病薬を用いた場合に生じる脂質代謝異常を軽視せず, 適切なモニタリングを実施し, 必要な対策を講じる必要がある。

VI. 抗精神病薬の高プロラクチン血症リスク

本邦における調査では抗精神病薬による治療開始から約1年間にプロラクチン値の測定が行われた児童青年期患者は数%にとどまっている(Okumura et al., 2018)。しかしながら, その他の抗精神病薬の副作用として高プロラクチン血症を高率に生じ, 無月経や性欲低下などの性功能低下, 乳腺肥大(男児では女性化乳房), 乳汁漏出, 多毛症, 将来的な骨粗しょう症のリスクと関連するとされており, 特に女兒への影響

は大きい (Balijepalli et al., 2018; De Hert et al., 2011; Wieck and Haddad, 2003)。13-17歳の精神病性障害の患者に関するネットワークメタ解析では3つの無作為ランダム化試験を女子患者について解析し、リスベリドン4-6mg/日で83.93 ng/ml (95%信頼区間 51.0-117.0)、リスベリドン1-3mg/日で45.4ng/ml (95%信頼区間26.0-65.0)、クエチアピン400mg/日で21.1ng/ml (95%信頼区間7.1-35.0)、クエチアピン800mg/日で19.4ng/ml (95%信頼区間0.8-37.9)の上昇がプラセボと比較して生じるとしている (Balijepalli et al., 2018)。また、もう一つの児童青年期患者を対象とした第二世代抗精神病薬とプラセボを比較した3-16週の無作為化比較試験を統合したメタ解析では第二世代抗精神病薬と有意な高プロラクチン血症との関連についてリスベリドンでオッズ比38.6 (95%信頼区間 8.6-125.6)、オランザピンでオッズ比15.6 (95%信頼区間 4.4-41.1)、クエチアピンでオッズ比3.2 (95%信頼区間0.1-15.9)であった。アリピプラゾールと高プロラクチン血症との関連はクエチアピンよりもさらに低く、アリピプラゾールではプロラクチン値はむしろ低下すると報告されている (Cohen et al., 2012; De Hert et al., 2011)。

高プロラクチン血症に併存する合併症を女子の生活の質に大きな影響を及ぼす問題と位置付けて無症候性であっても定期的なプロラクチン値測定を推奨するガイドラインと (Ho et al., 2011)、無症候性の高プロラクチン血症のモニタリングに関するエビデンスが不十分であるため、その測定を推奨しないガイドラインがあり意見が分かれている (Findling et al., 2011; Montejo et al., 2016)。De Hertら (2011)は無症候性であっても高プロラクチン血症をきたしている可能性を念頭におきながら、特に無月経や乳汁漏出などの高プロラクチン血症を疑う症状が出現した場合は、避妊薬の内服や妊娠の可能性の有無の確認とともに、積極的に精査を進めるべきであるとしている (De Hert et al., 2011)。

Ⅶ. 自閉スペクトラム症およびその他の非精神病性疾患への抗精神病薬使用と代謝・内分泌異常リスク

リスベリドンとアリピプラゾールは2016年より自閉スペクトラム症の攻撃性・易刺激性に対して保険適応が拡大されている。この両薬剤はQT間隔延長のリスクのため併用禁忌薬剤が多いピモジドに比べて使用しやすいが、添付文書上には「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対して本剤を投与する場合は、定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しない」との記載があり、安全性に関する詳細な指摘はないものの、一応の注意喚起がなされている。抗精神病薬全般と自閉スペクトラム症の肥満例に関して検討した最近の症例対照研究では、長期間および高用量の抗精神病薬投与、第二世代抗精神病薬と肥満の関連が示されている (Croteau et al., 2019)。なお、比較的短期間の無作為化比較試験を統合した過去のメタ解析では体重増加に関してアリピプラゾールのリスクが低いことが示されているもの (Zuddas et al., 2011)、最近では年単位のより長期観察結果が報告されるようになり、リスベリドンとアリピプラゾールに関する投与後の体重増加に関して両薬剤の間に差はみられなかったとする報告がある (Schoemakers et al., 2019; Wink et al., 2014)。

また、注意欠如・多動症併存例を含めた行動障害に関するメタ解析では、リスベリドンが短期間に限り攻撃性や行動上の問題に効果を示すことが報告されているが、2つの無作為ランダム化試験で短期間で体重増加が示されており、リスクとベネフィットを勘案しながら用いることを推奨している (Loy et al., 2017)。

なお、近年スウェーデンで行われたチック・トゥレット症を対象とする大規模疫学研究では注意欠如・多動症を併存する慢性チック症・トゥレット症患者の代謝・循環器疾患発症リスクが高く、1年以上抗精神病薬が投与された患者では代謝・循環器疾患発症リスクはむしろ低か

ったことが示されている (Brander et al., 2019)。これは、疾患による衝動コントロールを十分行うベネフィットが抗精神病薬のリスクを上回る可能性も示唆している。

なお、第二世代抗精神病薬に選択的セロトニン再取り込み阻害薬およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬を併用した場合に抗うつ薬の使用期間と使用量に応じてⅡ型糖尿病発症リスクが上昇することが示されている (Burcu et al., 2017; Rubin et al., 2015)。うつ病や双極性障害といった気分障害の病状によって不規則な食習慣に至りⅡ型糖尿病発症リスクを高めるのか、第二世代抗精神病薬と抗うつ薬の相互作用によってⅡ型糖尿病リスクが高まるのかは定かでないため結果の解釈には慎重を要する。しかしながら、児童青年期の精神科臨床で抗うつ薬と抗精神病薬の併用は珍しいことではなく (奥村ら, 2014)、第二世代抗精神病薬と抗うつ薬を投与している場合にも注意して診療を行う必要がある。

Ⅷ. 処方後の経過観察と管理

ここまで述べたように児童青年期患者への抗精神病薬、特に第二世代抗精神病薬投与には代謝内分泌異常を生じるリスクが存在する。それにも関わらず、推奨される頻度での血糖値測定が行われていない現状は本邦の児童精神科領域の課題である (Okumura et al., 2018)。児童青年期の場合、検査を依頼する医師側の要因以外でも、患者もしくは家族が定期的な血液検査を希望しない場合もある。例えば、また10代の児童青年期患者の約半数、男子よりも女子は注射への恐怖感を有するとされ、患者だけでなく若い母親が注射を伴う医療行為を忌避することが本来必要な医療の妨げになる可能性が示唆されている (McLenon and Rogers, 2019)。さらに知的能力障害、自閉スペクトラム症などの神経発達症を伴う患者の場合は痛みに対する過敏さもあいまって急な血液検査の提案は混乱をきたすことも想定される。また不安症の患者でも血液検査自体もしくはそれに伴う痛みに不安を感

じて拒否をする場合も考えられる。また、親から「お医者さんと話すだけだから」、「注射はしないから」などと説明されている児童患者も少なくない。処方の際には患者や家族に対して定期的な検査の必要性について理解できる範囲で事前に説明しておく必要がある。

これまでにも、どのような副作用モニタリングを行うべきか、そのスケジュールについて提言が行われてきた。抗精神病薬の副作用モニタリングは原則として、投与開始から最初の3カ月以内には評価が行われるべきであるという報告がある (De Hert et al., 2011)。その内容は1) 家族歴、食習慣、併存障害などのリスク因子の把握、2) 体重、腹囲測定などの非侵襲的検査、3) 血液検査などのやや侵襲的検査がある。理想的には投与開始前 (ベースライン)、3カ月後、6カ月後に評価し、それ以降は6カ月おきの間隔をおきながら評価するものである (Correll, 2008)。特に児童青年期において抗精神病薬の初回治療から数週～数カ月の間に、体重増加および代謝異常をきたす可能性があるため初期投与からの6カ月間のモニタリングは十分行うべきである (De Hert et al., 2011)。また評価の頻度はベースラインデータや生育歴・家族歴などから考えられるリスクの大きさや経過中に生じた有害事象の内容に応じて考慮する (De Hert et al., 2011)。例えば、欧米型の食習慣がある場合や経過中に体重増加が生じている場合は、空腹時血糖測定やコレステロール値の測定をこまめに追加するなどである。血糖値をこまめに評価する必要がある場合は、採血を好まない患者もいるため簡易血糖測定器を活用するなどの選択肢もある。

筆者らは国内外の小児および成人の過去の資料を参考にして (Barrett, 2004; Correll, 2008; Findling et al., 2011; Ho et al., 2011; 村崎ら, 2008)、推奨するモニタリング・スケジュール案を作成した (表2)。各資料によってプロラクチン値、腹囲、脂質関連項目の測定に関して意見が別れるため最低年に1回の測定を提案したが、個々の症例に応じて実施を検討すべきで

表2 先行ガイドラインから推奨される抗精神病薬投与後のモニタリングスケジュール^a

	投与前	1カ月後	2カ月後	3カ月後	6カ月後	12カ月後
既往歴・家族歴 ^b	○					○
臨床症状・生活習慣 ^c	○	○	○	○	○	○
身長・体重測定	○	○	○	○	○	○
腹囲	○					○
血圧	○			○	○	○
空腹時血糖値	○			○	○	○
空腹時脂質関連項目	○					○
性機能/プロラクチン値 ^d	○					○

^a 臨床症状を常時評価しながら必要項目を適宜追加すること

^b 既往歴・家族歴にて糖尿病や高脂血症の有無を確認すること

^c 食習慣、運動、喫煙、物質使用、睡眠衛生など

^d プロラクチン値は高プロラクチン血症に関連する臨床症状が生じた場合に評価

ある。少なくとも臨床症状、生活習慣、身長・体重測定は各診察で欠かさすべきではないと考え、先行ガイドラインから推奨されるモニタリング・スケジュールを作成した。

もしも抗精神病薬によるこれらの副作用が出現した場合は、適切な食生活と運動に関する生活指導に加えて抗精神病薬を中止するか、よりリスクの少ない抗精神病薬への変更を検討すべきである (De Hert et al., 2011; Correll et al., 2008)。例えば、食生活に関しては、夜間の食事を控えること、一食分の量を減らして小分けにすること、糖分を含む清涼飲料水を控えること、低脂肪の食事に変更すること、運動に関してはテレビの視聴時間を減らして1日30~60分の運動をすることなどが提案されている (Correll et al., 2008)。その他、ゲーム機や携帯端末についても適切な使用時間や使用方法について話し合うとよいかもしれない。なお、リスクの少ない抗精神病薬への変更を行う際に、選択した抗精神病薬が適応外使用となる場合もある。その際には適応外使用の説明を行い、抗精神病薬使用のリスクとベネフィットを勘案して使用の是非を患者および家族と検討する。また、抗精神病薬による体重増加に対して生活指導や抗精神病薬の変更により改善が認められない場合には、経口糖尿病薬であるメトフォルミンの使用を提案する児童青年期患者に関する報

告もある (Klein et al., 2006; Morrison et al., 2002)。しかし、II型糖尿病を発症していない場合は適応外使用であるため児童青年期患者への投与はより慎重を期すべきである。

IX. おわりに

本稿では、抗精神病薬の内分泌・代謝系リスクについて先行研究を概観した上で、児童青年期患者を対象としたモニタリング・スケジュールについて提案した。しかし、モニタリングが実施されない理由には、患者の障害特性や併存障害の性質、多忙な臨床での対応の困難性、スタッフの人員や対応の慣れなど、さまざまな要因が関連する。一方では、その重要性が必ずしも臨床医や患者および家族に認知されていない可能性もある。抗精神病薬の副作用モニタリングの実施率が低い現状に対して、臨床医に対する注意喚起の方法がいくつかあげられている。例えば、認定制度付きの講習会の開催、定期検査プロトコルの作成、モニタリング実施状況のフィードバック、電子カルテへの定期的なアラート表示、診療報酬上の規制といった方法が考えられている (Okumura et al., 2018)。また、質の高い臨床ガイドラインの整備と周知も今後の課題となっている。

また、今回提示したモニタリング・スケジュールは、先行研究で示された提案を参考に作成

したものであり, 実際, これらのモニタリングがどの程度臨床で実施可能であるのか, 実施した場合, どういったメリット・デメリットがあったのかなど, 前向きな知見を集積することが不可欠である。

謝 辞

本稿作成にあたり, 東京都医学総合研究所の奥村泰之氏, 日本児童青年精神医学会薬事委員会の助言をいただいた。

利益相反開示

本論文に関して開示すべき著者らの利益相反はない。

文 献

- Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A et al. (2011): Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, **20**(2), 177-184.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists et al. (2004): Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry*, **65**, 267-272.
- Balijepalli C, Druyts E, Zoratti MJ et al. (2018): Change in prolactin levels in pediatric patients given antipsychotics for schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: A network meta-analysis. *Schizophr Res Treatment*, doi: 10.1155/2018/1543034.
- Barrett E, Blonde L, Clement S et al. (2004): Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry*, **65**, 267-272.
- Bibbins-Domingo K, Grossman DC et al. (2016): Screening for lipid disorders in children and adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, **316**(6), 625-633.
- Bobo WV, Cooper WO, Stein CM et al. (2013): Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry*, **70**, 1067-1075.
- Brander G, Isomura K, Chang Z et al. (2019): Association of tourette syndrome and chronic tic disorder with metabolic and cardiovascular disorders. *JAMA Neurol*, doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4279.
- Burcu M, Zito JM, Safer DJ et al. (2017): Concomitant use of atypical antipsychotics with other psychotropic medication classes and the risk of type 2 diabetes mellitus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, **56**, 642-651.
- Cho YS, Chen CH, Hu C et al. (2011): Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians. *Nature Genetics*, **44**, 67.
- Cohen D, Bonnot O, Bodeau N et al. (2012): Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, **32**, 309-316.
- Correll CU (2008): Monitoring and management of antipsychotic-related metabolic and endocrine adverse events in pediatric patients. *Int Rev Psychiatry*, **20**, 195-201. doi:10.1080/09540260801889179
- Correll CU, Manu P, Olshanskiy V et al. (2009): Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*, **302**, 1765-1773.
- Croteau C, Ben Amor L, Ilies D et al. (2019): Impact of psychoactive drug use on developing obesity among children and adolescents with autism spectrum diagnosis: A nested case-control study. *Child Obes*, **15**, 131-141. doi:10.1089/chi.2018.0170
- Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S et al. (2017): Antipsychotic-associated weight gain: Management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat*, **13**, 2231-2241.
- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM et al. (2011): Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children

- and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*, **26**, 144-158.
- Edelsohn GA, Parthasarathy M, Terhorst L et al. (2015): Measurement of metabolic monitoring in youth and adult medicaid recipients prescribed antipsychotics. *J Manag Care Spec Pharm*, **21**, 769-777.
- Findling RL, Drury SS, Jensen PS et al. (2011): Practice parameter for the use of atypical antipsychotics medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf, (accessed on 2019/5/27).
- Galling B, Roldan A, Nielsen RE et al. (2016): Type 2 diabetes mellitus in youth exposed to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, **73**, 247-259.
- Ho J, Panagiotopoulos C, McCrindle B et al. (2011): Management recommendations for metabolic complications associated with second generation antipsychotic use in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, **20**, 234-241.
- 井上祐紀, 奥村泰之, 藤田純一 (2016): 知的障害児に併存する精神疾患・行動障害への向精神薬処方の実態 大規模レセプトデータベースを活用したコホート研究. *精神神経学雑誌*, **118**, 823-833.
- Kitagawa T, Owada M, Urakami T et al. (1994): Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract*, **24**, s7-s13.
- Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M et al. (2006): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, **163**, 2072-2079.
- Koskinen J, Juonala M, Dwyer T et al. (2018): Impact of lipid measurements in youth in addition to conventional clinic-based risk factors on predicting preclinical atherosclerosis in adulthood: International childhood cardiovascular cohort consortium. *Circulation*, **137**, 1246-1255.
- Kumar A, Datta SS, Wright SD et al. (2013): Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 15, CD009582. doi:10.1002/14651858.CD009582.pub2.
- Loy JH, Merry SN, Hetrick SE et al. (2017): Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, Cd008559. doi:10.1002/14651858.CD008559.pub3
- McLenon J & Rogers MAM (2019): The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*, **75**, 30-42.
- Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M et al. (2016): Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, **9**, 158-173.
- Morrison JA, Cottingham EM & Barton BA (2002): Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry*, **159**, 655-657.
- 村崎光邦, 小山司, 渥美義仁他 (2008): 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ンスの提案. *臨床精神薬理*, **11**, 1139-1148.
- 奥村泰之, 藤田純一, 松本俊彦 (2014): 日本における子どもへの向精神薬処方の経年変化 2002年から2010年の社会医療診療行為別調査の活用. *精神神経学雑誌*, **116**, 921-935.
- Okumura Y, Usami M, Okada T et al. (2018): Glucose and prolactin monitoring in children and adolescents initiating antipsychotic therapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **28**, 454-462.
- Olfson M, Blanco C, Liu SM et al. (2012): National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*, **69**, 1247-1256.
- Pillay J, Boylan K, Newton A et al. (2018): Harms of antipsychotics in children and young adults: A systematic review update. *Can J Psychiatry*, **63**, 661-678.
- Raebel MA, Penfold R, McMahon AW et al. (2014): Adherence to guidelines for glucose assessment in starting second-generation antipsychotics. *Pediatrics*, **134**(5), e1308-1314. doi:10.1542/peds.

- 2014-0828
- Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M et al. (2003): Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in young finns study. *JAMA*, **290**(17), 2277-2283.
- Rodino IS, Byrne S & Sanders KA (2016): Obesity and psychological wellbeing in patients undergoing fertility treatment. *Reprod Biomed Online*, **32**, 104-112.
- Rubin DM, Kreider AR, Matone M et al. (2015): Risk for incident diabetes mellitus following initiation of second-generation antipsychotics among Medicaid-enrolled youths. *JAMA Pediatr*, **169**(4), e150285. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.0285
- Sallee F, Kohegyi E, Zhao J et al. (2017): Randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrates the efficacy and safety of oral aripiprazole for the treatment of Tourette's disorder in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **27**, 771-781.
- Satoh M, Obara T, Nishigori H et al. (2016): Prescription trends in children with pervasive developmental disorders: a claims data-based study in Japan. *World J Pediatr*, **12**, 443-449.
- Schoemakers RJ, van Kesteren C, van Rosmalen J et al. (2019): No differences in weight gain between risperidone and aripiprazole in children and adolescents after 12 months. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **29**, 192-196.
- Skinner AC, Perrin EM, Moss LA et al. (2015): Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med*, **373**, 1307-1317.
- Sohn M, Moga DC, Blumenschein K et al. (2016). National trends in off-label use of atypical antipsychotics in children and adolescents in the United States. *Medicine (Baltimore)*, **95**(23), e3784. doi:10.1097/md.0000000000003784
- Tu TH, Huan KH, Bai YM et al. (2019): Exposure to second-generation antipsychotics and risk of type 2 diabetes mellitus in adolescents and young adults: A nationwide study in Taiwan. *J Clin Psychiatr*, **80**(2), doi: 10.4088/JCP.18m12284.
- 辻井農亜, 泉本雄司, 宇佐美政英他 (2015) : 児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用についての意識調査. 児童青年精神医学とその近接領域, **56**, 220-235.
- Urakami T (2018): Pediatric type 2 diabetes in Japan: Similarities and differences from type 2 diabetes in other pediatric populations. *Curr Diab Rep*, **18**(6), 29.
- 宇佐美政英 (2017) : 子どもに対する薬物療法の功罪—子どもの抗精神病薬使用の適応とリスク・ベネフィット—. 児童青年精神医学とその近接領域, **58**, 652-659.
- Wieck A & Haddad PM (2003): Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: Pathophysiology, severity and consequences. Selective Literature Review. *Br J Psychiatry*, **182**, 199-204.
- Wink LK, Early M, Schaefer T et al. (2014): Body mass index change in autism spectrum disorders: Comparison of treatment with risperidone and aripiprazole. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **24**, 78-82.
- Zuddas A, Zanni R & Usala T (2011): Second generation antipsychotics (SGAs) for non-psychotic disorders in children and adolescents: A review of the randomized controlled studies. *Eur Neuro-psychopharmacol*, **21**, 600-620.

DETERMINATION OF APPROPRIATE MONITORING SCHEDULES
ACCOUNTING FOR THE METABOLIC AND ENDOCRINE RISKS OF
ANTIPSYCHOTIC DRUG USE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Junichi FUJITA

Yokohama City University Hospital, Department of Child Psychiatry

Masahide USAMI

Department of Child and Adolescent Psychiatry,

Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine

Takashi OKADA

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Nagoya University Hospital

Noa TSUJII

Department of Neuropsychiatry, Kindai University Faculty of Medicine

Hideki NEGORO

Department of Professional Development in Education,

Graduate School of Professional Development in Education, Nara University of Education

Takuya SAITO

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Hokkaido University

Junzo IIDA

Nara Medical University Faculty of Nursing

The prescription of antipsychotic drugs for Japanese child and adolescent patients has risen since the 2000s, when second-generation antipsychotic drugs were released in Japan—a large proportion being presumed to be in the form of off-label use for non-psychotic disorders. The administration of second-generation antipsychotic drugs is particularly problematic in children and adolescents in terms of increased susceptibility to metabolic side-effects leading to future cardiovascular risks such as hyperglycemia or type 2 diabetes and lipid metabolism disorders. Conducting a National Database Survey revealed 75% of patients newly prescribed antipsychotic drugs between 2014–2015 were not tested for blood glucose within a 450-day period after prescription. Following insurance

coverage of risperidone and aripiprazole use for the aggression and irritability of autistic spectrum disorder in 2016, it is possible increasing numbers of child psychiatrists and pediatricians may be prescribing these antipsychotics than ever before. In light of this situation, existing reports on the metabolic and endocrine risks of antipsychotic use in child and adolescent patients were reviewed, to determine monitoring schedules capable of accounting for such risks.

Author's Address

J. Fujita

Yokohama City University Hospital
3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama,
Kanagawa 236-0004, Japan