

## 精神・神経系副作用における薬学的ケア (錐体外路症状とせん妄を中心に)

医薬情報委員会フレアボイド報告評価小委員会

担当委員 高野 賢児 (順天堂東京江東高齢者医療センター薬剤科)

医薬情報委員会フレアボイド報告評価小委員会 (以下、当委員会) では、会員の皆様が今後の服薬指導、副作用の早期発見と対処のヒントにつながるよう、優良事例を日本病院薬剤師会ホームページや日本病院薬剤師会雑誌のフレアボイド広場で公開しています。

今回は、錐体外路症状とせん妄についての優良事例を紹介します。検査値以外の他覚的所見や自覚症状から薬剤師が副作用の可能性を疑い、何を経時的にモニタリングすることが副作用遷延化防止に役立ったのかおわかりいただけると幸いです。臨床経過に詳細な薬学的ケアと客観的な評価法を記載することで被疑薬と副作用の因果関係が明確となり、より良い報告事例となります。

副作用重篤化回避事例における当委員会の評価では、薬剤師がどのようなかわり方をして副作用を早期発見、重篤化を防止し、患者の不利益を回避したのが重要なポイントになります。そのうえでさらに重要になるのが、被疑薬と副作用の因果関係です。臨床経過 (被疑薬の服用開始時期、被疑薬中止から回復に至るまでの副作用症状の経過など) や原疾患・合併症、併用薬による関連性を考慮に入れて評価・検討を重ねます。そのため、臨床経過に副作用が疑われた具体的な症候が示されていない場合、被疑薬と副作用の因果関係を確証することが困難となり、優良事例と評価されないこともあります。錐体外路症状やせん妄の副作用評価の仕方についても、今回の優良事例の紹介を基に再確認していただければ幸いです。精神・神経系の副作用における薬学的ケアの参考の1つとして、是非、ご一読ください。

### 錐体外路症状

錐体外路症状は、薬剤性のみならず、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、びまん性レビー小体病、アルツハイマー病、血管障害性・腫瘍性・外傷性パーキンソンニズム、正常圧水頭症など様々な脳器質性疾患により類似症状を呈します。しかし、いかなる原因があろうとも、症状の悪化を牽引する可能性のある被疑薬の選別と服用継続の必要性について、医療チームの一員として薬剤師は薬学的視点で迅速な対処をすることが肝要です。

#### ◆事例1

薬剤師のアプローチ:

初期症状指導による患者の訴えによりアカシジアを疑い、迅速に対応した。

患者情報: 30歳代, 女性

肝機能障害 (-), 腎機能障害 (-), 副作用歴 (-), アレルギー歴 (-)

原疾患: 統合失調症

処方情報:

リスペリドン 6mg/日 (7/1~)

オランザピン 10mg/日 (7/1~)

ロラゼパム 1.5mg/日 (7/1~)

臨床経過:

7/31 患者の訴え「思うように動けない。歩いていると横になりたくなり、横になっていると立ちたくなり、立っていると座りたくなる。ずっと座ってられない」

【薬剤師】 上記訴えに対し薬剤師は薬剤性のアカシジアを疑い、薬原性錐体外路症状評価尺度 (drug induced extra-pyramidal symptoms scale: 以下, DIEPSS) を用いて客観的評価を行った結果を主治医へ報告した。

8/1 医師はそれを受け、リスペリドンを6mgから4mgへ減量を指示した。

8/7 上記症状はすべて改善し、精神症状も悪化していないことが確認された。

《薬剤師のケア》

薬剤師は、患者訴えのなかからアカシジアによる内的不穏も捉えてDIEPSS: 1の重症度判定をした客観的評価を主治医に報告しています。アカシジアによる落ち着きのなさやイライラ感が、歩行や下肢を動かすなどの運動亢進状態により自己解消できず、苦痛として耐えられな

表1 DIEPSSのアカシジア評価尺度と注意事項

Code	評価	臨床症状
0	正常	
1	ごく軽度, 不確実	非特異的で軽微な内的不穏感
2	軽度	内的不穏に対する軽微な自覚はあるが、それが必ずしも苦痛の原因になっていない。アカシジアに特徴的な運動亢進症状が観察されることがある。
3	中等度	中等度の内的不穏。このため、不快な症状や苦痛が認められる。主観的な内的不穏に基づく身体の揺り動かし、下肢の振り回し、足踏みなどの下肢の特徴的な運動不穏が観察される。
4	重度	重度の内的不穏があり、このためじっとしていることができず、絶えず下肢を動かしている。睡眠障害や不安感を伴うことがある、明らかに苦痛の状態。被験者はそれらの症状の鎮静を強く望んでいる。

(評価時の注意)

アカシジアは静座不能に対する自覚、下肢のムズムズ感、ソワソワ感、絶えず動いていたいという衝動などの自覚的な内的不穏症状と、それに付随してみられる身体の揺り動かし、下肢の振り回し、足踏み、足の組み換え、ウロウロ歩きなどの客観的な運動亢進状態から成る。その評価にあたっては自覚症状の程度を優先し、運動亢進症状は主観症状を支持する所見として用いること。例えば、アカシジアに特徴的な運動不穏の症状が顕著に認められても、内的不穏の自覚がない場合は「0」、非特異的ではっきりしない場合は「1」と評価する(仮性アカシジア)。アカシジアの評価に際しては、評価面接全体を通して落ち着きのなさの有無も考慮に入れること。

いものになると衝動的な自傷行為に至ることもあるため、本事例のようにDIEPSSの評価が低い段階での早期対処が必要となります。

#### 《副作用評価のポイント》

DIEPSSは抗精神病薬で発症する錐体外路症状を評価するために標準化されたスケールであり、歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネシア、概括重症度の9項目、および各症状の重症度を4段階に分類しています。参考までに、アカシジアの評価尺度について表1に示します。活用される際には評価者のトレーニングが必要となるため、解説と利用の手引き<sup>1)</sup>をご参照ください。

錐体外路症状の初期症状を比較的簡単に判定するもう1つの手段として、LUMSERS (liverpool university neuroleptic side-effect rating scale) があります。こちらは、医薬品医療機器総合機構ホームページの重篤化副作用疾患別対応マニュアルまたは書籍が発行されておりますので、こちらもご参照ください。

#### ◆事例2

薬剤師のアプローチ:

患者の訴えにより錐体外路症状の発現を疑い、迅速に対応した。

患者情報: 60歳代, 女性

肝機能障害 (-), 腎機能障害 (-), 副作用歴 (-), アレルギー歴 (-)

原疾患: 肺がん

処方情報:

カルボプラチン/ドセタキセル療法

投与量・投与期間不明

オキシコンチン 20mg/日

プロクロルペラジン錠 15mg/日

酸化マグネシウム錠 (330mg) 3 T/日

ラニチジン錠 (150mg) 2 T/日

カルバゾクロム錠 (30mg) 3 T/日

トラネキサム酸カプセル (250mg) 3 Cap/日

臨床経過:

6/25 軽度の嘔気に対し、プロクロルペラジン錠15mg分3内服開始。

7/28 患者より、「口の周りがうまく動きにくい」との訴えあり。

【薬剤師】 上記訴えに対しプロクロルペラジンによる錐体外路症状の初期症状を疑い、主治医へ報告。

同日 医師は夕食後からプロクロルペラジン中止を指示。

8/1 プロクロルペラジン中止後より上記症状は改善し、嘔気も悪化していないことを確認。

#### 《薬剤師のケア》

薬剤師が筋固縮の出現が疑われる初期症状の訴えに迅速に対応している報告です。本事例のように、オピオイドに伴う嘔気対策であればプロクロルペラジンの長期使用は避けるべきでしょう。錐体外路症状の初期症状が疑われたら早期に主治医に報告し、減量・中止の提案が望まれます。初期症状としては、「食べ物が飲み込みにくくなった」、「飲み込み時にむせることが多くなった」、「呂律が回らない」などの訴えなどから確認できます。この初期症状は、嚥下筋の固縮あるいは構音に必要な諸器官の筋固縮、顔面表情筋の運動減退により嚥下困難・構音障害がジスキネジアやジストニアに併発して出現しますので、誤嚥防止のためにも早期対処が必要となります。

#### 《副作用評価のポイント》

精神疾患に対する抗精神病薬が被疑薬となれば、精神症状のコントロールと副作用の重症度(苦痛の程度)を見極めて治療の優先度を判断する必要があり、難しい問題になります。そのような場合、患者の訴えに対し苦痛の程度について確認することが大切です。そのうえで、DIEPSSから筋固縮、動作緩慢、ジストニア、ジスキネジアなどの各項目の重症度を評価、モニタリングしながら、副作用症状の報告と今後の治療方針について主治医と協議を重ねると良いでしょう。

### ◆事例3

薬剤師のアプローチ：

患者の症状から錐体外路症状の初期症状を疑い、迅速に対応した。

患者情報：70歳代，女性

肝機能障害（－），腎機能障害（－），副作用歴（－），アレルギー歴（－）

原疾患：直腸がん

処方情報：

モルヒネ徐放錠	120mg/日
ロキソプロフェン錠（60mg）	3 T/日
リスペリドン液	2 mg/日（5/29～6/29）
ハロキサゾラム（規格不明）	1 T/日（6/25～）

臨床経過：

6/29 朝のカンファレンスにて看護師より，よだれが垂れていることがあると報告あり。

**【薬剤師】** リスペリドンによる錐体外路症状の初期症状を疑い，医師に報告。

同日 患者との会話が保たれていることから，せん妄に対して使用していたリスペリドンが中止となる。

7/3 よだれを垂らすことはなくなったが，つじつまの合わない言動がみられるようになった。

同日 リスペリドン1 mg夕食後に再開。その後，流涎なし，つじつまの合わない言動なし。

#### 《薬剤師のケア》

薬剤師は看護師からの「よだれが観察された」との報告に迅速に対応しています。せん妄対策として使用していたリスペリドンが被疑薬として挙げられていますが，高齢者は慢性的な中枢神経系の脆弱性が存在しているため周期的にせん妄を繰り返すことがありますので，長期にわたり漫然と投与されてしまうことがあります。そのため，本事例のように軽度でも初期症状の段階で，早期に減量・中止の検討を主治医に上申することが大切となります。

#### 《副作用評価のポイント》

唾液分泌過多を訴える患者は，錐体外路症状を呈する初期の段階で患者の自覚症状から早期発見できます。しかし，高次機能障害などにより意思疎通を図ることが困難で自覚症状を訴えられない患者や認知症の患者では，前述した嚥下困難やジスキネシアなどに付随する症状としてみられることがあります。この場合，唾液分泌過多は誤嚥のリスクになるため早急な対処が必要です。DIEPSSに流涎の評価として，分泌過多の程度を頻度（絶えず認められているのか），量（口腔に溜まるか，垂れ流しか），ADLへの影響（会話の障害になっているか）と表現していますので，参考にしてみてください。

### せん妄

#### ◆事例4

薬剤師のアプローチ：

看護師からの情報により，患者の言動からせん妄を疑い，迅速に対応した。

患者情報：70歳代，男性

肝機能障害（－），腎機能障害（－），副作用歴（－），アレルギー歴（－）

原疾患：咽頭がん

合併症：骨転移，肝転移

処方情報：

フェンタニル貼付剤	15mg/72時間ごと（8/1～）
塩酸モルヒネ錠（レスキュー）	40mg/回 （8/31～20mgからの増量）
ロキソプロフェン錠（60mg）	3 T/日（8/1～）
アミトリプチリン（25mg）	1 T/日分1 vds（7/31～）
カルバマゼピン	400mg/日分2（8/11～）
イフェンプロジル錠（20mg）	6 T/日分3 （8/30～3 Tからの増量）
プロチゾラム錠（0.25mg）	1 T/日分1 vds（不明）
ベタメタゾン錠（0.5mg）	4 T/日分1朝（8/5～減量）

臨床経過：

8/31 レスキューとして塩酸モルヒネ錠20mg/回から40mg/回に増量（夜間は睡眠確保のため定期的にレスキューを服用している）。

9/4 朝方，つじつまの合わない言動あり（会話がかみ合わず，寝ぼけている感じ）。  
昼前，元通りに会話が成立する。

9/5 朝方，つじつまの合わない言動，攻撃的な姿勢あり。  
昼前，元通りに会話が成立する。

**【薬剤師】** 2日続けて上記症状が出現したため，せん妄の可能性を疑う。薬歴から，直近に増量となった薬剤としてイフェンプロジル錠，塩酸モルヒネ錠を疑う。夜間のモルヒネの使用は睡眠を確保するための予防的な使用であること，せん妄症状が朝方に出現していることから，夜間時のモルヒネ投与量については減量（20mg）を主治医に提案（本事例はオキノーム®散が販売される前の報告である）。

9/6 以降 夜間モルヒネ20mg投与後につじつまの合わない言動，攻撃的な姿勢の出現なし。

## 《薬剤師のケア》

薬剤師は看護師からの情報（患者のつじつまの合わない言動に日内変動があることなど）を収集し、夜間のレスキューが定期的に服用されている事実からモルヒネとの因果関係について究明と対処を図っています。その対応として減量やオピオイドローテーションが考えられますが、本事例はオキノーム<sup>®</sup>散が販売される前の報告のため、オキノーム<sup>®</sup>散への変更は提案できませんでした。また、せん妄への対処・予防として抗精神病薬の投与も有用であります。本事例のような睡眠確保のためのレスキューを増量した後の出来事であれば、再度モルヒネ投与量を見直すことも1つの解決策になるかもしれません。特に高齢者は、中枢神経系の脆弱性、薬物の代謝排泄機能低下などからせん妄を誘発する準備因子とされており、そこに睡眠覚醒リズム障害が生じていると夜間せん妄として問題となります。この特徴を踏まえたうえで、夜間の予防的なレスキュー投与量は元の量に戻すことを試み、疼痛コントロールとせん妄の回避を可能にしたと考えられます。

## 《副作用評価のポイント》

せん妄の主要症状は、①覚醒障害、注意障害、記憶障害、見当識障害、考えや話の筋がまとまらない思路散乱などの意識障害に、②幻覚、錯覚、妄想、状況誤認、不安、精神運動興奮または抑制などが加わることがあります。入院患者のせん妄発現頻度について数多くの報告がされており、いずれも10～40%前後と幅はありますが、高齢者・術後・がん患者など特定の条件ではさらに発現頻度が高まります。

本事例のように薬剤師としてせん妄の早期発見のためには、第一に薬剤性によるせん妄の可能性を忘れないことがポイントとなります。せん妄にみられる見当識障害の可能性を捉えるためのスクリーニング法としてDST (delirium screening tool) が妥当性において検証済みであり、有用です。DSTは患者の24時間の生活行動を振り返って症状の有無を判別しますが、これは、看護師が煩雑な業務のなかでも短時間（5分程度）で評価可能とするために開発された簡便なものです。薬剤師としても、せん妄症状を短時間で把握するうえで有用なツールの1つと考えられます。DSTの構成は、以下の3系列となっています。

- ① 意識・覚醒・環境認識のレベル（現実感覚・活動性低下・興奮・気分の変動・睡眠覚醒リズム・妄想・幻覚の7項目）
- ② 認知の変化（見当識障害・記憶障害の2項目）
- ③ 症状の変動（発症パターンとしての急速性・日内変動の2項目）

各項目に例示されている行動や言動変化が観察されたかどうかの有無で評価が可能なものとなっています。①の項目から1つでも該当する行動変化が「あり」と評価されたら②の項目を評価し、さらに、1つでも「あり」と評価されたら③の項目を評価するといった段階的評価を行い、そこでも該当項目「あり」と評価されると「せん妄の可能性あり」と評価されます。

本事例の臨床経過では、「会話がかみ合わず、寝ぼけた感じ」から現実感覚なし・見当識障害、「攻撃的な姿勢」から興奮・気分の変動、「昼前には会話が成立」から日内変動あり、といったDSTに見合った詳細な臨床経過の記載からせん妄の可能性を判断することができます。さらなる詳細につきましては、手引き資料<sup>2)</sup>を参照してください。

せん妄の副作用が疑われた場合の報告では被疑薬と副作用の因果関係を明確にするために、臨床経過において副作用があったという事実のみの記載だけでなく、DSTなどから副作用と判断した詳細な精神症状を記載すると良いでしょう。

最後にまとめますと、精神神経系の薬剤で治療中の患者に対する薬学的ケアでは、日常的な行動観察に加え、錐体外路症状では評価尺度の活用や、せん妄では表出症状を詳記することにより客観的に判断することが望まれます。以上を踏まえ、プレアボイド報告書の臨床経過記載ポイントをまとめてみました。

- ① 主観的症状（不穏行動、異常動作がどのように表出しているか）と、錐体外路症状であれば自覚症状としての内的不穏感（患者の苦痛がどれだけ表出しているか）について。
- ② その不穏行動、異常動作がどの程度のものか（頻度や日常生活へのADL支障レベルなど）。
- ③ 被疑薬中止以降の症状変化（頻度や日常生活へのADL支障レベル、内的不穏感など）をモニタリング。
- ④ 上記のモニタリング項目を用いた症状の軽快・回復を評価。

これらを踏まえた詳細な報告は、被疑薬と副作用の因果関係が明確となり、公開しやすい優良事例となる可能性が高くなります。

## 引用文献

- 1) 稲田俊也：薬原性錐体外路症状の評価と診断, 星和書店, 東京, 1996, pp. 45-52.
- 2) 町田いづみ：せん妄スクリーニング・ツール (DST) の作成, 総合病院精神医学, **15**, 150-155 (2003).