


神奈川県精神科病院薬剤部長会
2020.11.30

精神科と救急医療
Emergency Medicine in Psychiatry (EMIP)

三光舎
長嶺敬彦
Takahiko NAGAMINE, M.D., Ph.D.
Sunlight Brain Research Center (SBRC)





長嶺敬彦

Takahiko Nagamine, MD, PhD

1981年 自治医科大学卒

三光舎(*Sunlight Brain Research Center*)

松本外科病院 非常勤医 (Emergency Physician)

東京医科歯科大学大学院非常勤講師

(*Tokyo Medical and Dental University*)



EMIP (Emergency Medicine in Psychiatry)

身体疾患で救急医療にアクセスした精神疾患患者

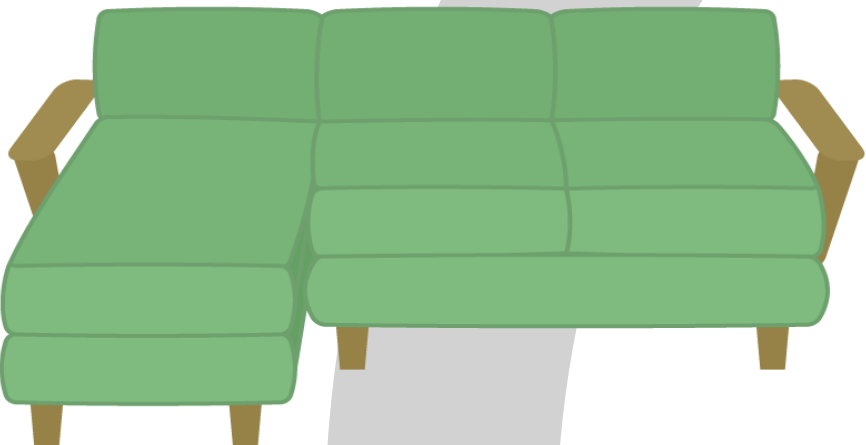


身体的な救急疾患は、肺炎、肺動脈血栓塞栓症、糖尿病性昏睡、敗血症、イレウス、骨折、などさまざまな疾患・病態がある。

救急医療にアクセスした精神疾患患者の事例から

- ① 身体合併症の管理（抗精神病薬の副作用） ならびに
- ② 精神疾患の病態 について考えてみる。

SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment score)



感染症に対して制御不可能な宿主反応が生じ、生命を脅かす臓器障害を伴う

ICU入室時のSOFAスコアが9点以下では死亡率は33%以下であり、11点以上では死亡率が95%

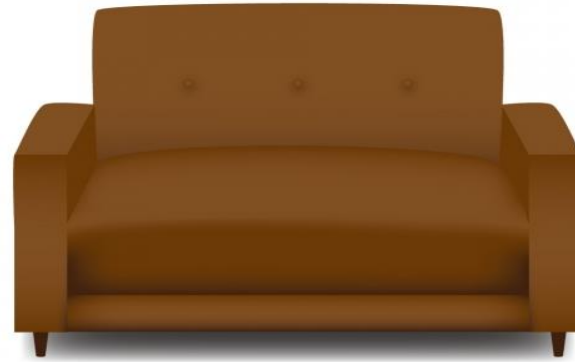
| 項目 | 点数 | | | | |
|---|--------|---------|-------------------------|--|--|
| | 0点 | 1点 | 2点 | 3点 | 4点 |
| 呼吸器 PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) | ≥400 | <400 | <300 | <200 +呼吸補助 | <100 +呼吸補助 |
| 凝固能 血小板数 (×10 ³ /μL) | ≥150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| 肝機能 ビリルビン (mg/dL) | <1.2 | 1.2~1.9 | 2.0~5.9 | 6.0~11.9 | >12.0 |
| 循環機能 平均動脈圧 (MAP) (mmHg) | MAP≥70 | MAP<70 | DOA<5γ あるいは DOB使用 | DOA5.1~15 あるいは Ad≤0.1γ あるいは NOA≤0.1γ | DOA>15γ あるいは Ad>0.1γ あるいは NOA>0.1γ |
| 中枢神経系 GCS | 15 | 13~14 | 10~12 | 6~9 | <6 |
| 腎機能 クレアチニン (mg/dL) | <1.2 | 1.2~1.9 | 2.0~3.4 | 3.5~4.9 | >5.0 |
| 尿量 (mL/日) | | | | <500 | <200 |

DOA : ドパミン、DOB : ドブタミン、Ad : アドレナリン、NOA : ノルアドレナリン

SOFAスコアのベースラインから2点以上の増加で、感染症が疑われるものは敗血症と診断される

qSOFA

quick SOFA score

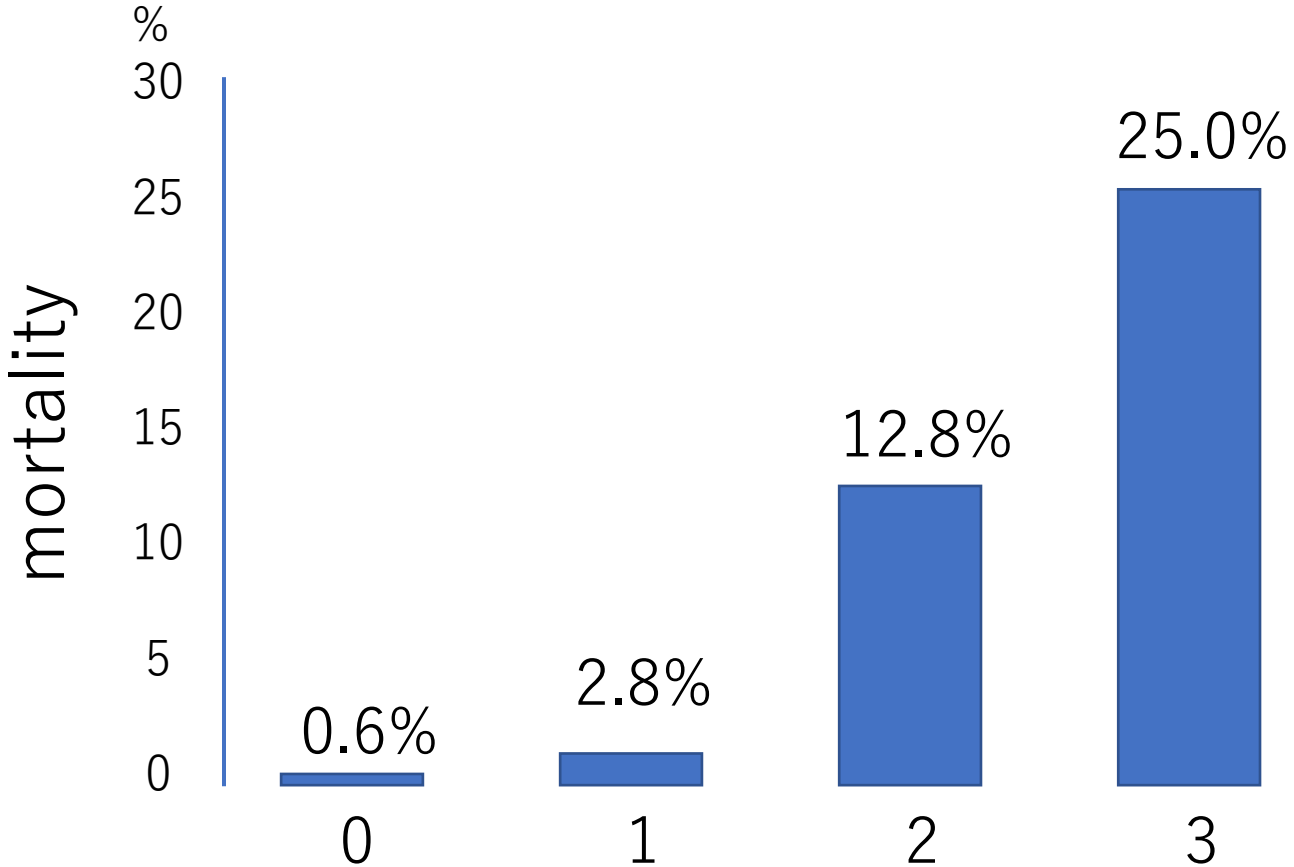


血压（収縮期）
呼吸数
意識

| Assessment | qSOFA score |
|--|-------------|
| Low blood pressure (SBP \leq 100 mmHg) | 1 |
| High respiratory rate (\geq 22 breaths/min) | 1 |
| Altered mentation (GCS \leq 14) | 1 |

Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients

We included 22,530 patients. Mean age was 54 years (SD 21 years), 53% were women, 45% were admitted, and mortality rate was 1.6%.



| Assessment | score |
|--|-------|
| Low blood pressure (SBP ≤ 100 mmHg) | 1 |
| High respiratory rate (≥ 22 breaths/min) | 1 |
| Altered mentation (GCS ≤ 14) | 1 |

Singer AJ, Ng J, Thode HC Jr, Spiegel R, Weingart S. Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients With and Without Suspected Infection. *Ann Emerg Med.* 2017;69(4):475-479.

Quick methods to measure respiratory rate

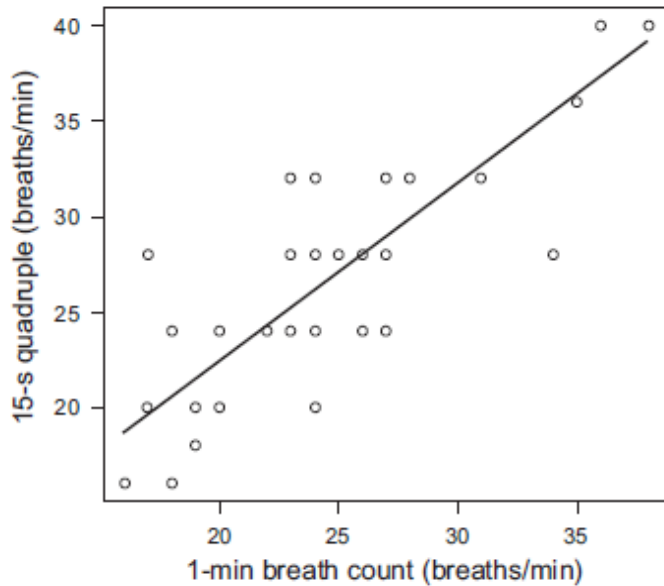


Fig. 2. Scatter plot of the correlation between breathing frequency estimated with the 15-s quadruple method and the 1-min breath count ($r = 0.83$, $r^2 = 0.68$, 95% CI 0.72–0.89, $P < .001$).

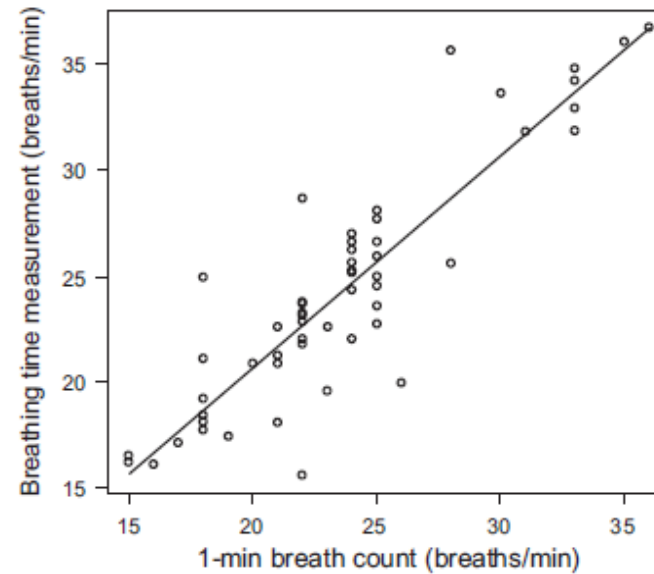


Fig. 4. Scatter plot of the correlation between breathing frequency estimated with the breathing time measurement method and the 1-min breath count ($r = 0.90$, $r^2 = 0.79$, 95% CI 0.83–0.93, $P < .001$).

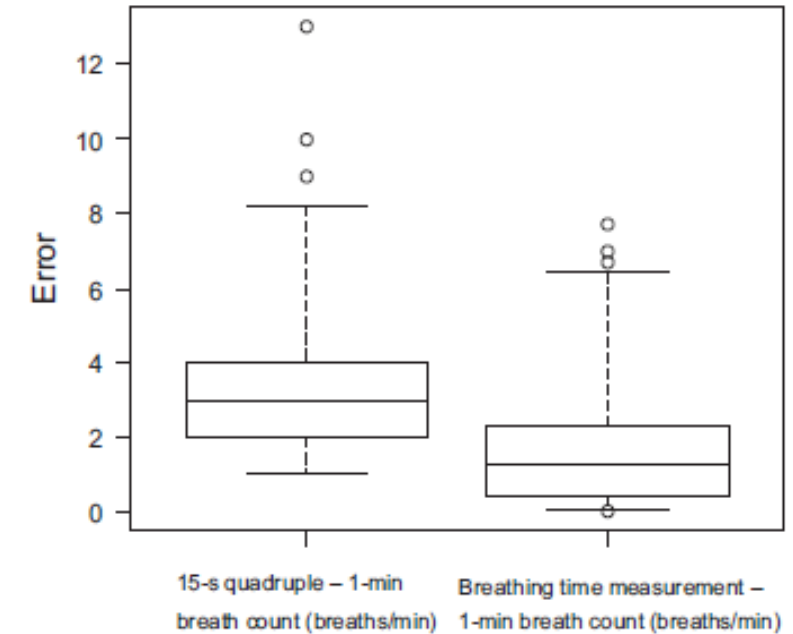
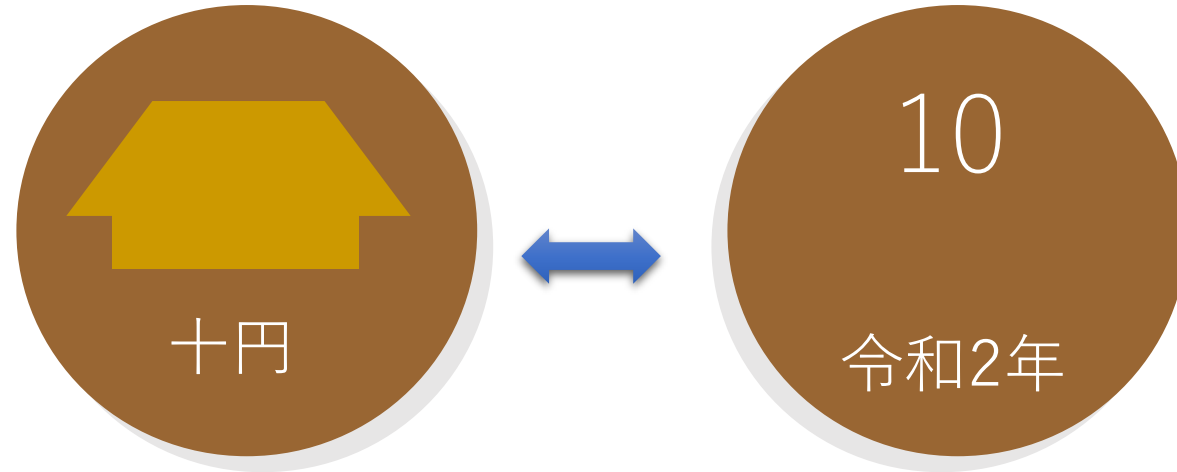


Fig. 6. Comparison of the absolute differences between the breathing time measurement method and the 1-min breath count, and between the 15-s quadruple method and the 1-min breath count. The result of paired t tests between the absolute differences is shown ($P < .001$). Center lines represent the median. The bottom and top of the boxes are first and third quartiles, respectively. The bottom and top whiskers indicate the 5th and 95th percentiles, respectively. Points show outliers of whisker definition.

Conclusion: Compared to the gold standard, RTM tends to underestimate, while 15secRR tends to overestimate the respiratory rate.

「主たる薬理作用による副作用」と「それ以外の副作用」



表にはD2遮断で「抗精神病作用」が得られると書いてある。

裏返せばD2遮断で「錐体外路症状」や「悪性症候群」が起こる可能性があると書いてある。

- ❑ On-Target 副作用は、コインの表と裏で、運動障害、高プロラクチン血症
→ 「用量」と「ドパミン受容体への作用様式・体内分布」で対処
- ❑ Off-Target 副作用は、D2受容体以外への作用で、代謝障害
→ 「受容体プロファイル」で予測、「薬剤選択」が有効

抗精神病薬はさまざまな受容体に作用する

模式図で考えてみましょう



神経伝達物質に類似した構造

神経伝達物質

ドパミン

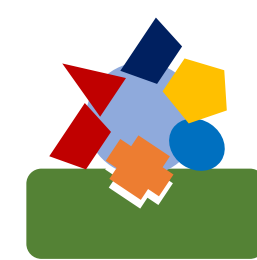
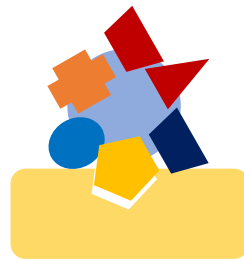
セロトニン

ヒスタミン

アセチルコリン

アドレナリン

セロトニン



受容体

D2受容体

5HT2C受容体

H1受容体

M1,3受容体

α 1受容体

5HT2A受容体

副作用

錐体外路症状
誤嚥性肺炎
高プロラクチン血症

食欲亢進
体重増加
脂質代謝障害

鎮静
体重増加

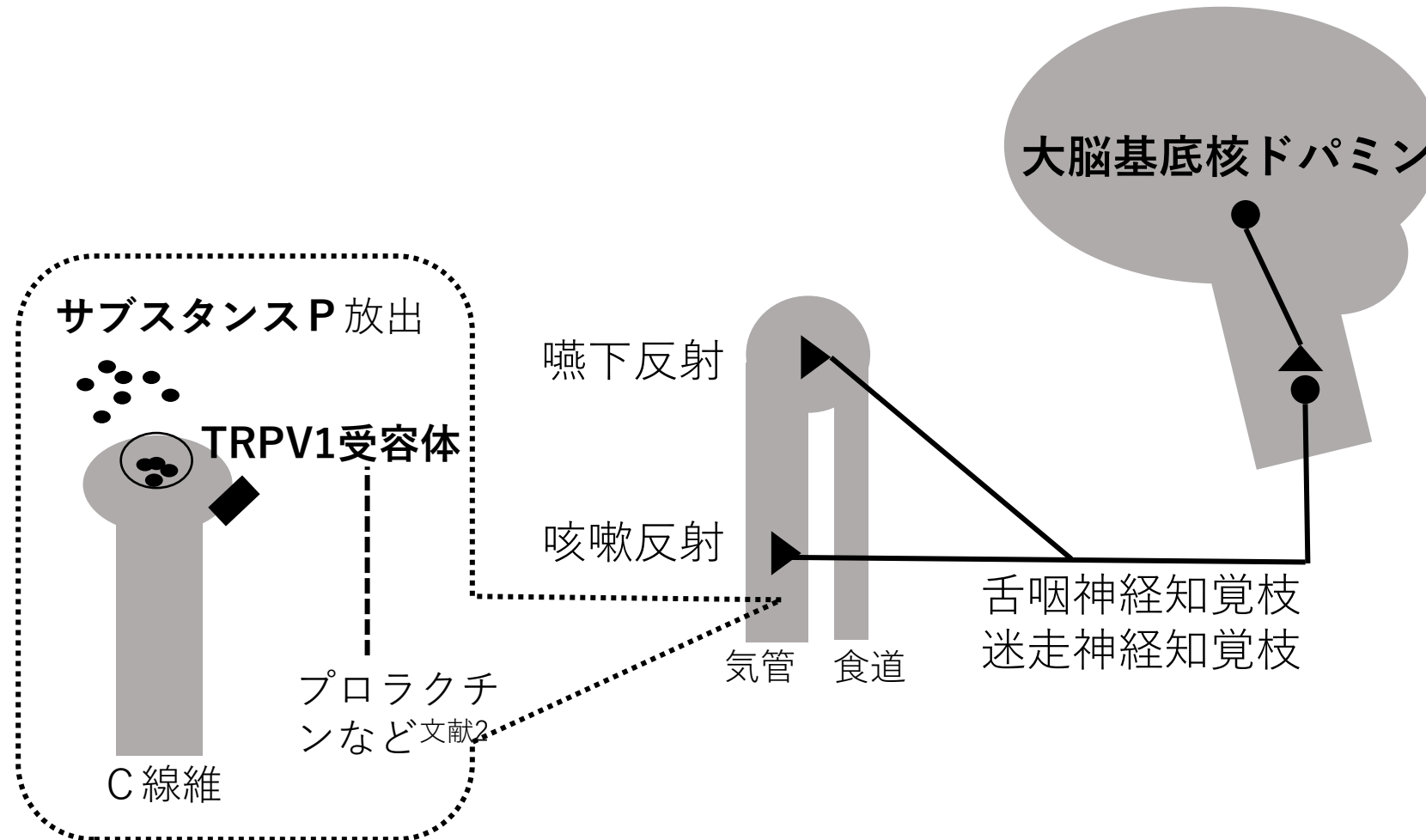
消化管運動↓
糖代謝障害

血圧低下
鎮静

筋肉での糖の
取り込み障害
(インスリン抵抗性)

On-Target副作用

嚥下反射・咳嗽反射でのドパミンの役割と性差

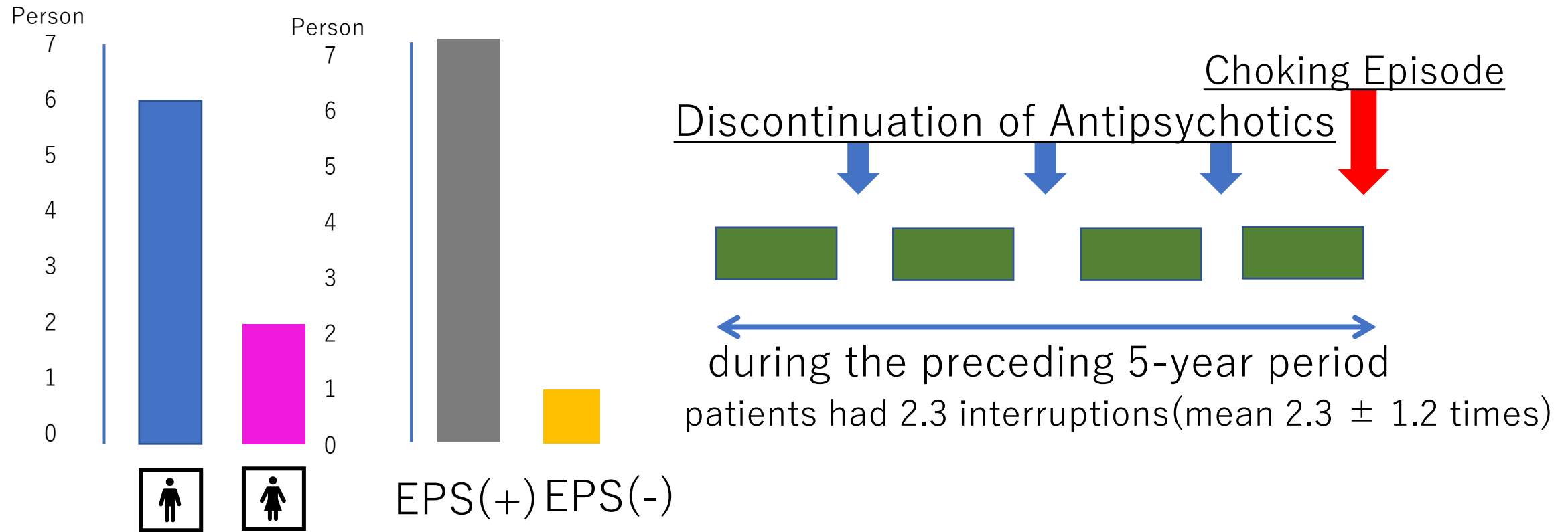


基底核領域のドパミン濃度が低下するとサブスタンスP合成が低下し、嚥下反射・咳嗽反射が低下するリスクが生じる。動物実験では、TRPV1発現に性差が認められるので、臨床でも咳嗽反射に性差が存在する可能性がある。

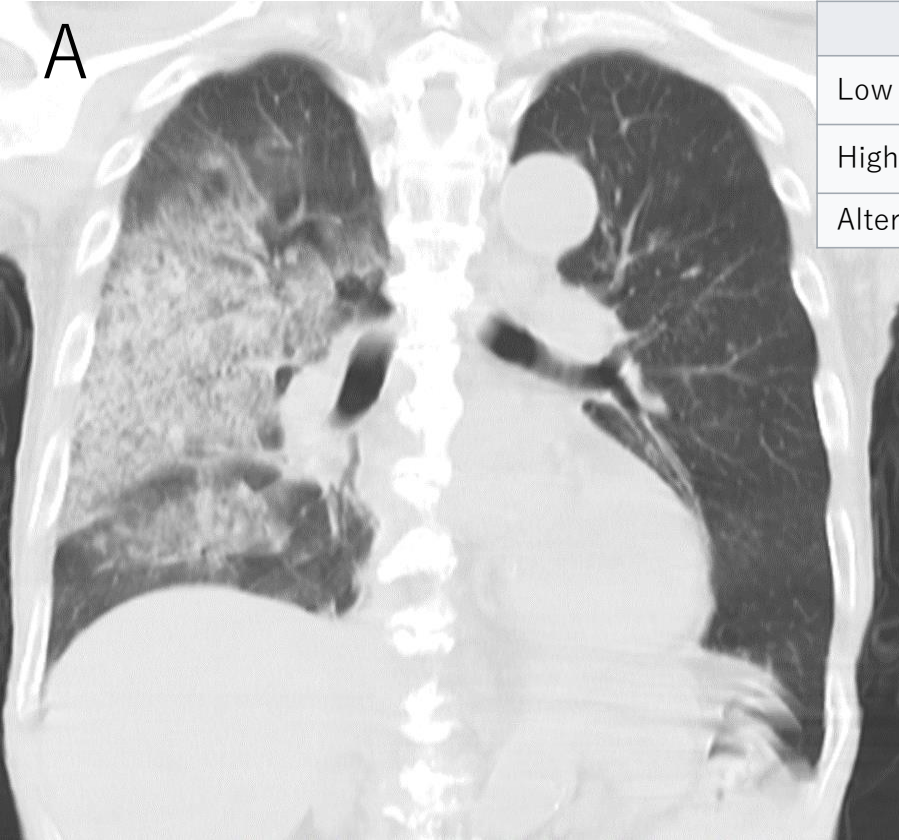
- Nagamine T. Serum substance P levels in patients with chronic schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 4:289-294, 2008.
- Patil MJ, Ruparel SB, Henry MA et al. Prolactin regulates TRPV1, TRPA1, and TRPM8 in sensory neurons in a sex-dependent manner: Contribution of prolactin receptor to inflammatory pain. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 305(9):E1154-1164, 2013.
- Nagamine T. Choking risk among psychiatric inpatients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 7:381-382, 2011.

窒息による呼吸停止で気管挿管を行った症例

- Aged from 56 to 79 (mean \pm SD: 69.0 \pm 7.5 years)
- Receiving multiple antipsychotics (mean number of drugs used 2.5 \pm 0.7)
- Chlorpromazine equivalents (mean 1113 \pm 341 mg/day)

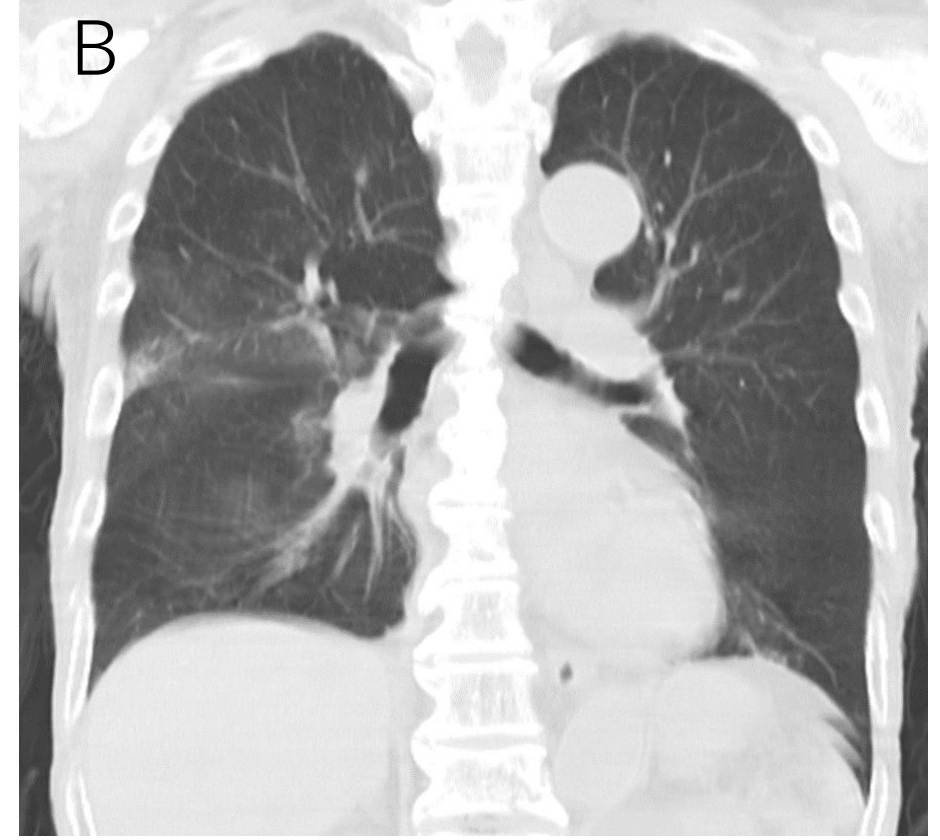


誤嚥性肺炎と急性呼吸窮迫症候群 ARDS(Acute Respiratory Distress Syndrome)



| Assessment | score |
|--|-------|
| Low blood pressure (SBP ≤ 100 mmHg) | 1 |
| High respiratory rate (≥ 22 breaths/min) | 1 |
| Altered mentation (GCS ≤ 14) | 1 |

NPPV
(noninvasive positive
pressure ventilation)
→ a PaO₂/FiO₂ of
166 mmHg < 200 mmHg

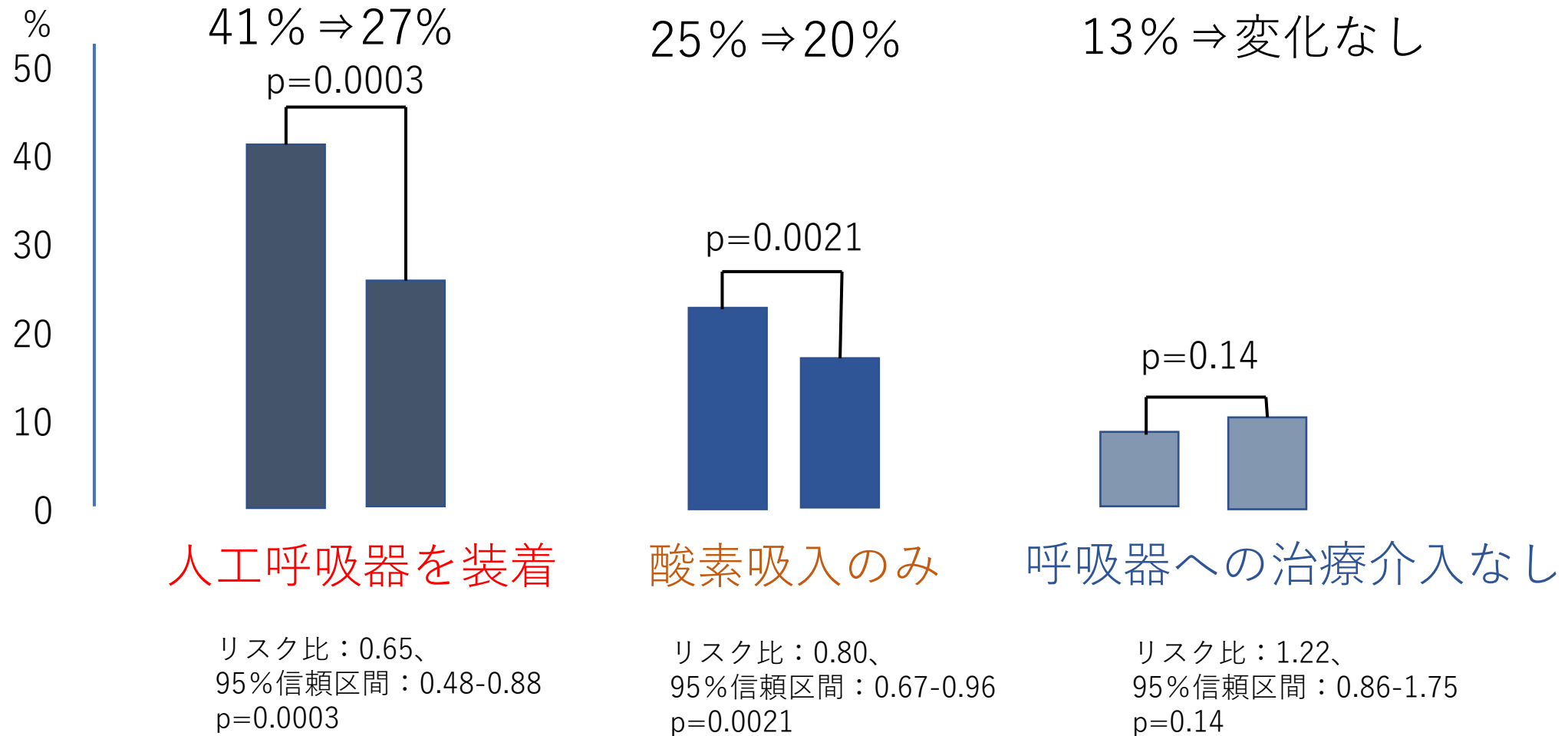


誤嚥とARDS：急激な呼吸不全で発症する誤嚥性肺炎。

A: 胸部CTで右肺を中心にすりガラス様陰影を広範に認めた。**B**: 少量短期間のグルココルチコイド療法で呼吸不全は急速に改善し、すりガラス様陰影も改善した。

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)

デキサメタゾン6mgを1日1回（経口または静脈内注射）10日間投与
治療開始から28日間の標準治療群の死亡率 (Over 11,500 patients)



コロナウイルスと精神薬理学の接点



International Medical Journal Vol. 27, No. 3, p. 247, June 2020

247

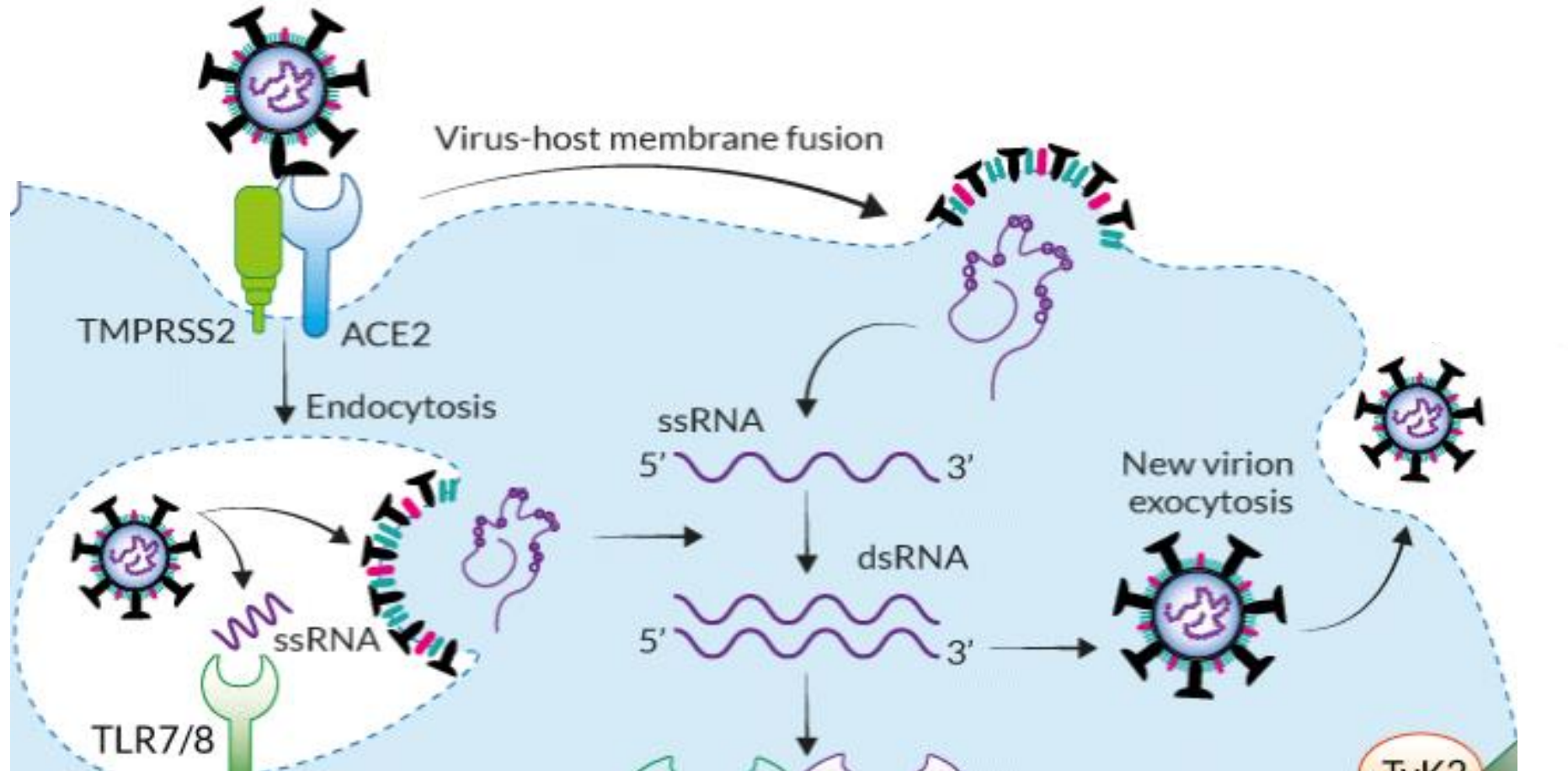
EDITORIAL

SARS-CoV-2 and Receptor Protein

Takahiko Nagamine^{1,2)}

- 受容体蛋白は、アンジオテンシン変換酵素II (ACE2) である
- コロナウイルスとACE2の相互作用は鍵と鍵穴の関係でモレキュラー・ダイナミック・シミュレーションで画像化されている
- 重症化や死亡率での性差があるが、SARSを用いた動物肺への感染実験でも性差⇒サブスタンスPの放出での性差
- インターロイキン6 (IL6) 炎症性サイトカイン⇒肺胞細胞が傷害⇒ステロイド, 抗ヒトIL6モノクローナル抗体
- ACE2にくっついたコロナウイルスは、Transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) による分解を受けてはじめて、ウイルスの外膜と宿主の細胞膜の膜融合が生じ、細胞に侵入する⇒肺炎の治療薬はTMPRSS2活性阻害作用

Transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) enhances the S protein-driven viral entry



Binding to ACE2 and processing by TMPRSS2 are believed to allow fusion at the cell surface or upon uptake into cellular vesicles but before transport of virions into host cell endosomes.

Off-Target副作用

非定型抗精神病薬によるすりガラス様の肺炎 AEP (Acute Eosinophilic Pneumonia)

Case report: a 64-year-old man with a medical history of alcoholism and paranoid symptoms, treated with risperidone at low doses. Following risperidone medication, he presented with respiratory distress. Bronchoalveolar lavage (BAL) specimen was indicated of AEP. All evidence indicated risperidone as the most probable causal factor. The syndrome rapidly resolved after discontinuation of the drug.

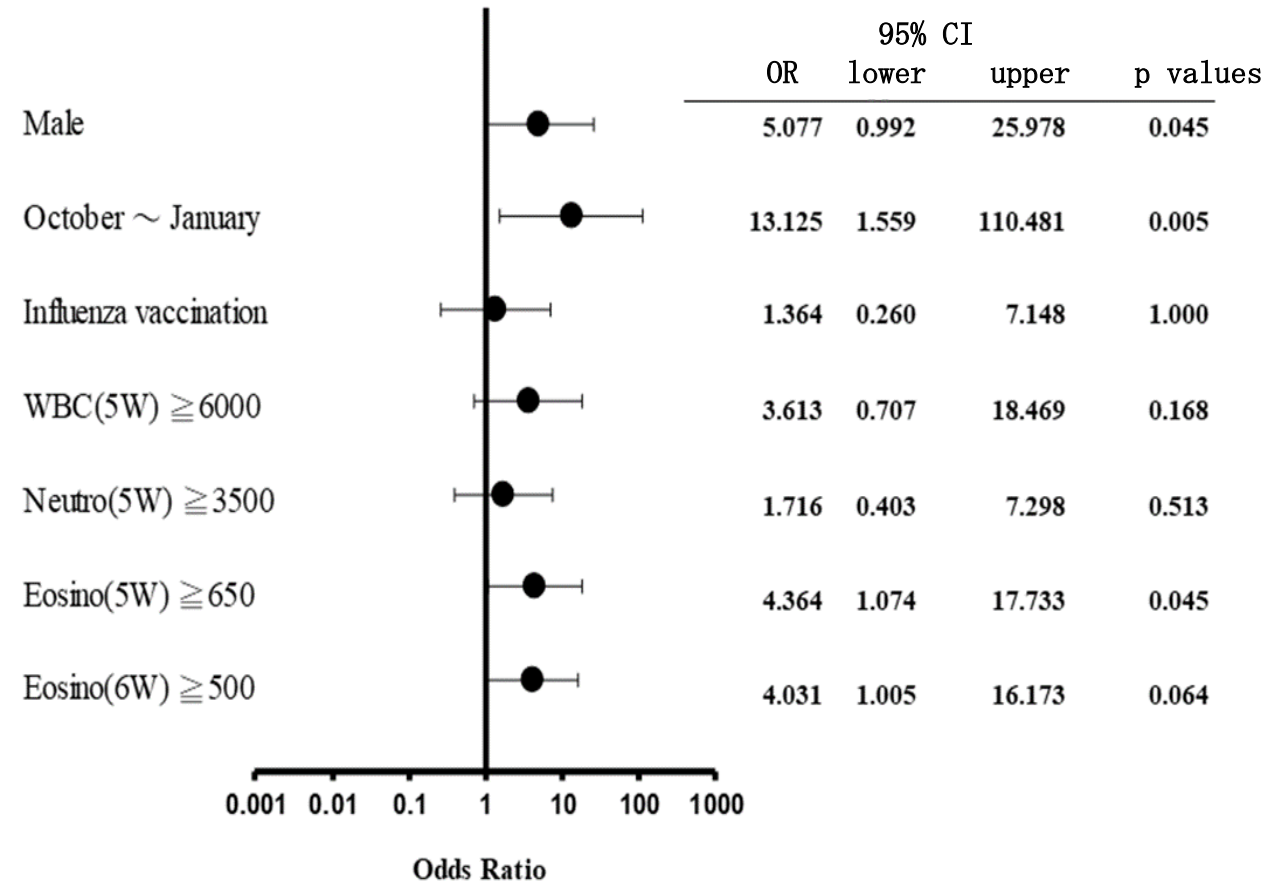
Discussion: Pathophysiological mechanisms implicated in the development of AEP in our patient seem to be associated with eotaxin and serotonin eosinophilic-specific chemoattracting action, through the serotonergic action of risperidone.

免疫機序が推定される非定型抗精神病薬による肺炎

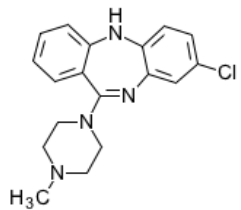
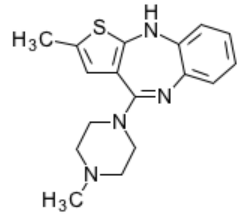
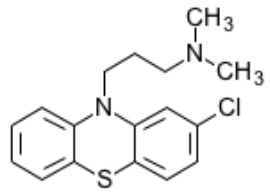


非定型性抗精神病薬による好酸球性肺炎
肺の解剖学的な区域に一致しないスリガラス様の陰影（ground-glass opacity nodule）が多発している

Risk factors of clozapine pneumonia



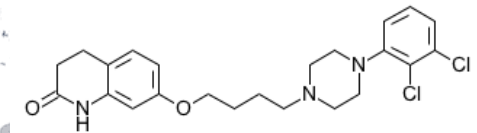
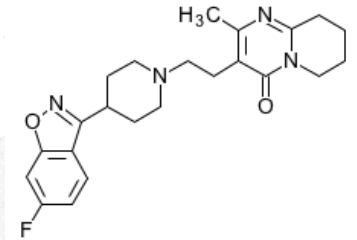
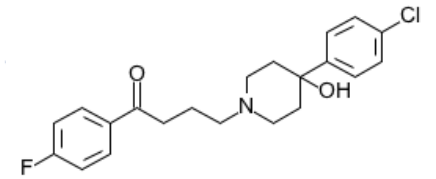
- Nakamura M, Nagamine T. Recurrence of eosinophilic pneumonia after clozapine treatment. *Asian J Psychiatr.* 2019;44:4-5.
- Nakamura M, Nagamine T. Eosinophilic pneumonia during treatment with clozapine: reports from a retrospective case series. *Int Clin Psychopharmacol.* 2020 Apr 8. doi: 10.1097/YIC.0000000000000311.



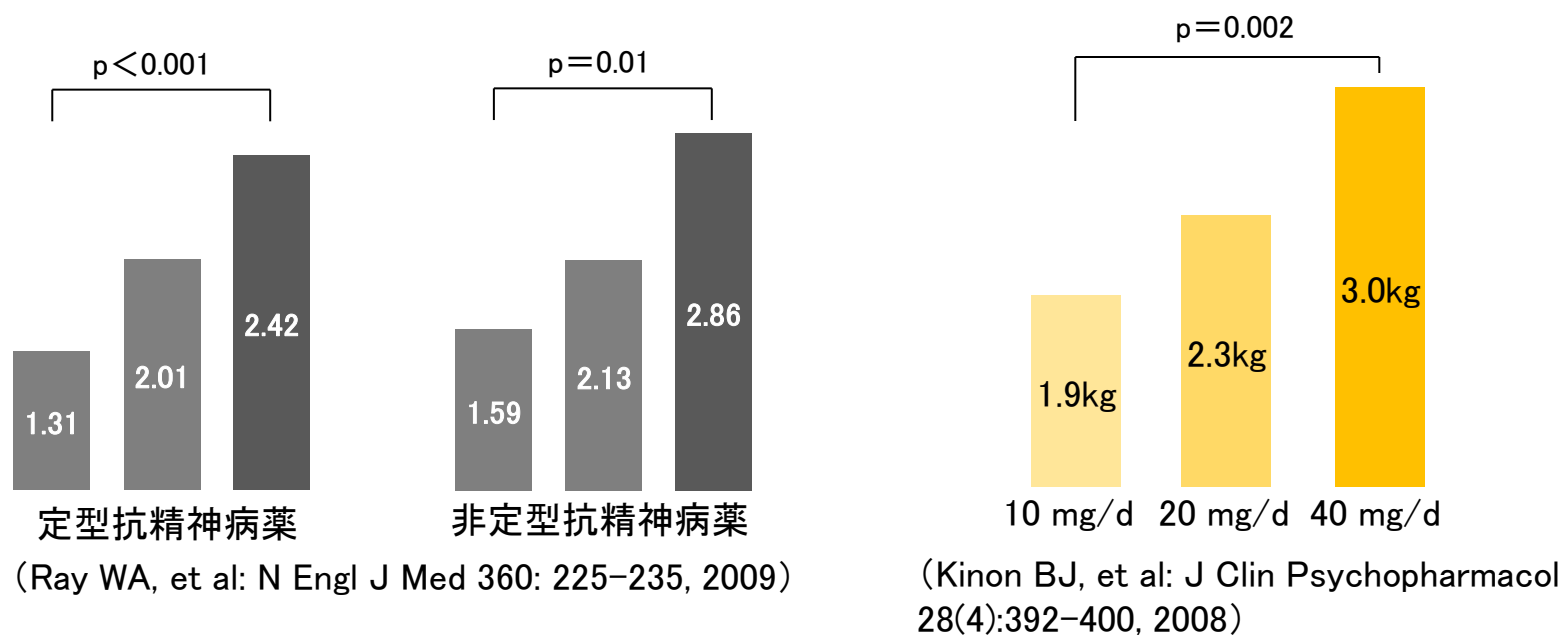
抗精神病薬はどこに効いているのか？

初期のめざましい成果への過信が、向精神薬にはさまざまな副作用があり、症状はコントロールできても奥に潜む病根には無効であるという事実を覆い隠した。

フリチョフ・カプラ. ターニング・ポイント



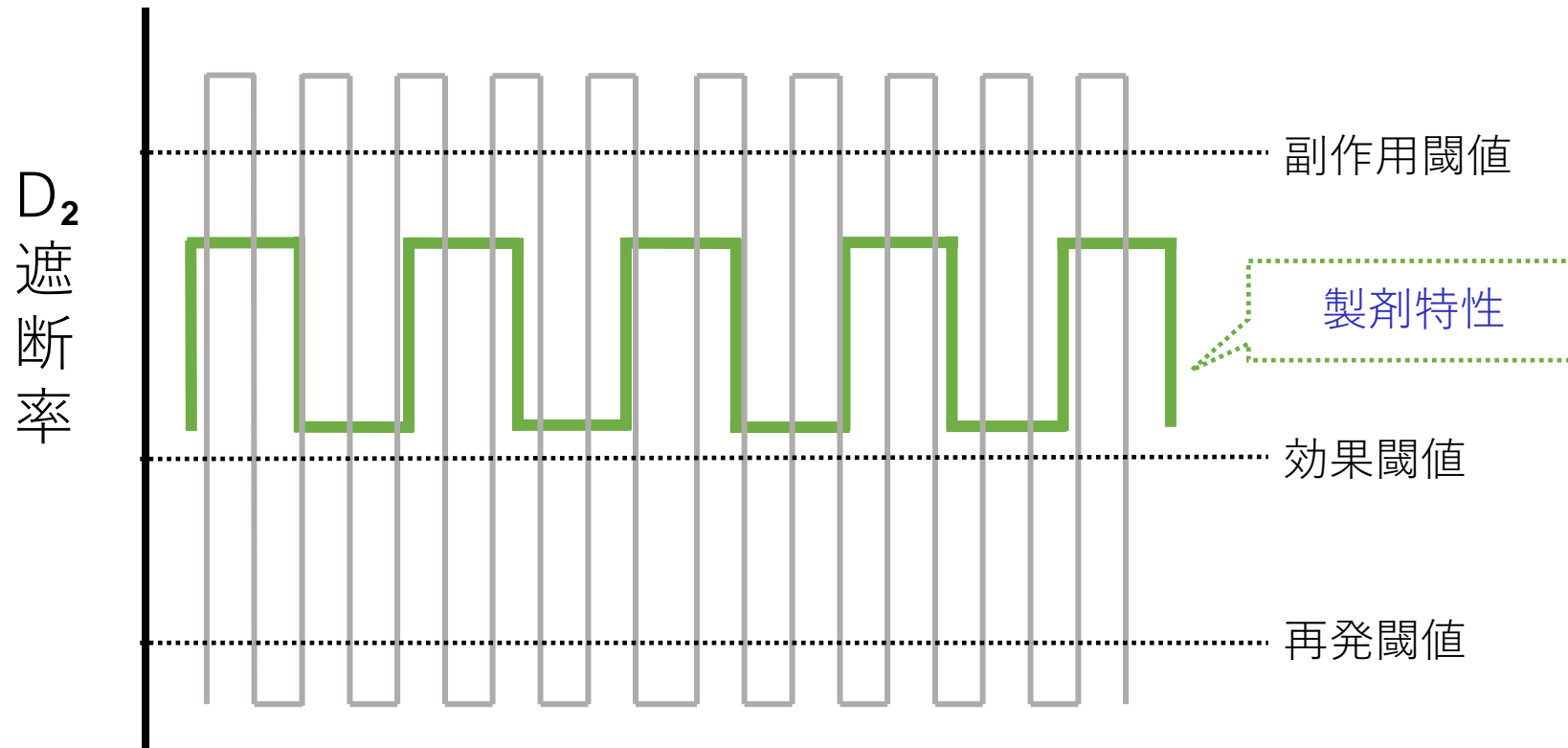
副作用は用量依存的である



- EPSや高プロラクチン血症は高用量でリスクが高い。
- 心突然死も用量依存である。
- 代謝に関しても,一部は用量依存である。

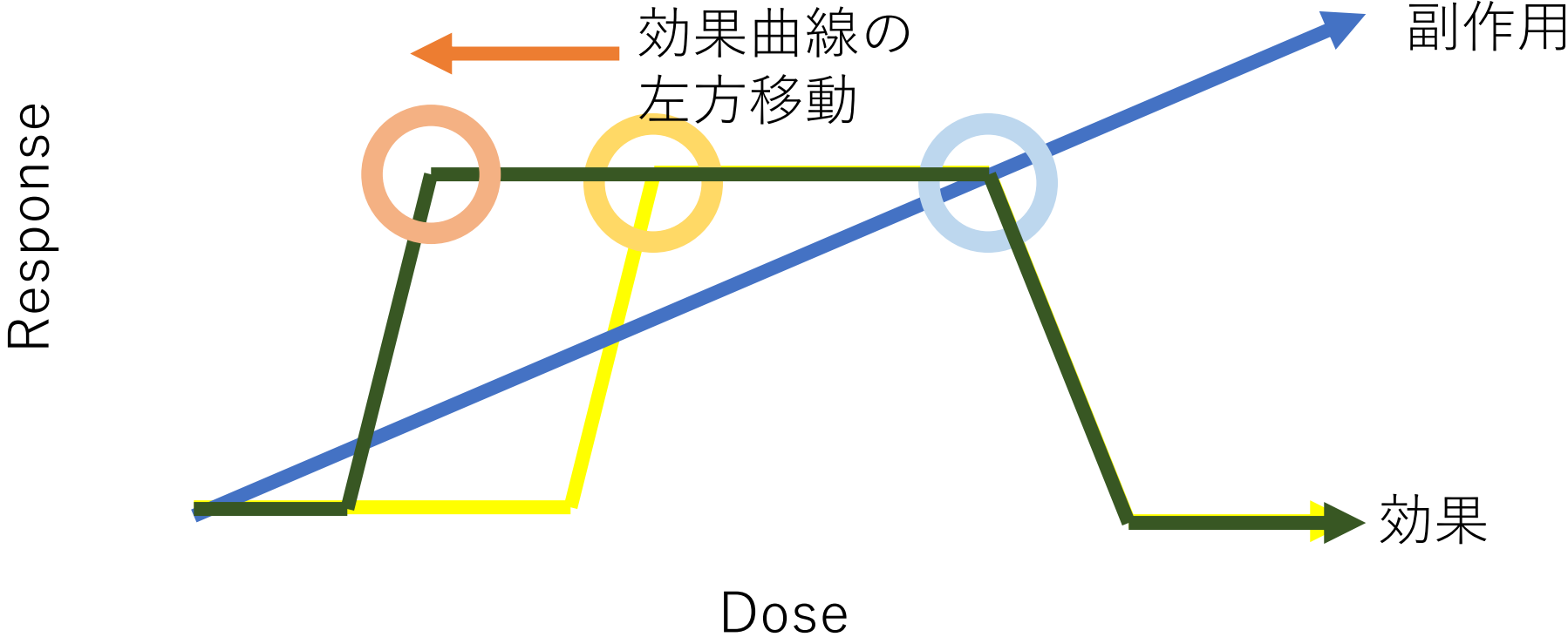
- Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360(3):225-235.
- Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V, et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(4):392-400.

効果閾値と副作用閾値



変動幅 (fluctuation) を少なくすることで
効果を保ちながら副作用回避を行う

効果曲線の左方移動



LAI (Long Acting Injection)や経口徐放製剤の利点

I. Partial Adherenceが改善

II. 脳内薬物濃度の安定¹⁾

①ピーク値が低い：副作用発現が少ない

②トラフ値が高い：安定した効果発現と再発予防効果

③変動幅 (fluctuation) が少ない：EPSが少ない

HbA1cより血糖の変動幅

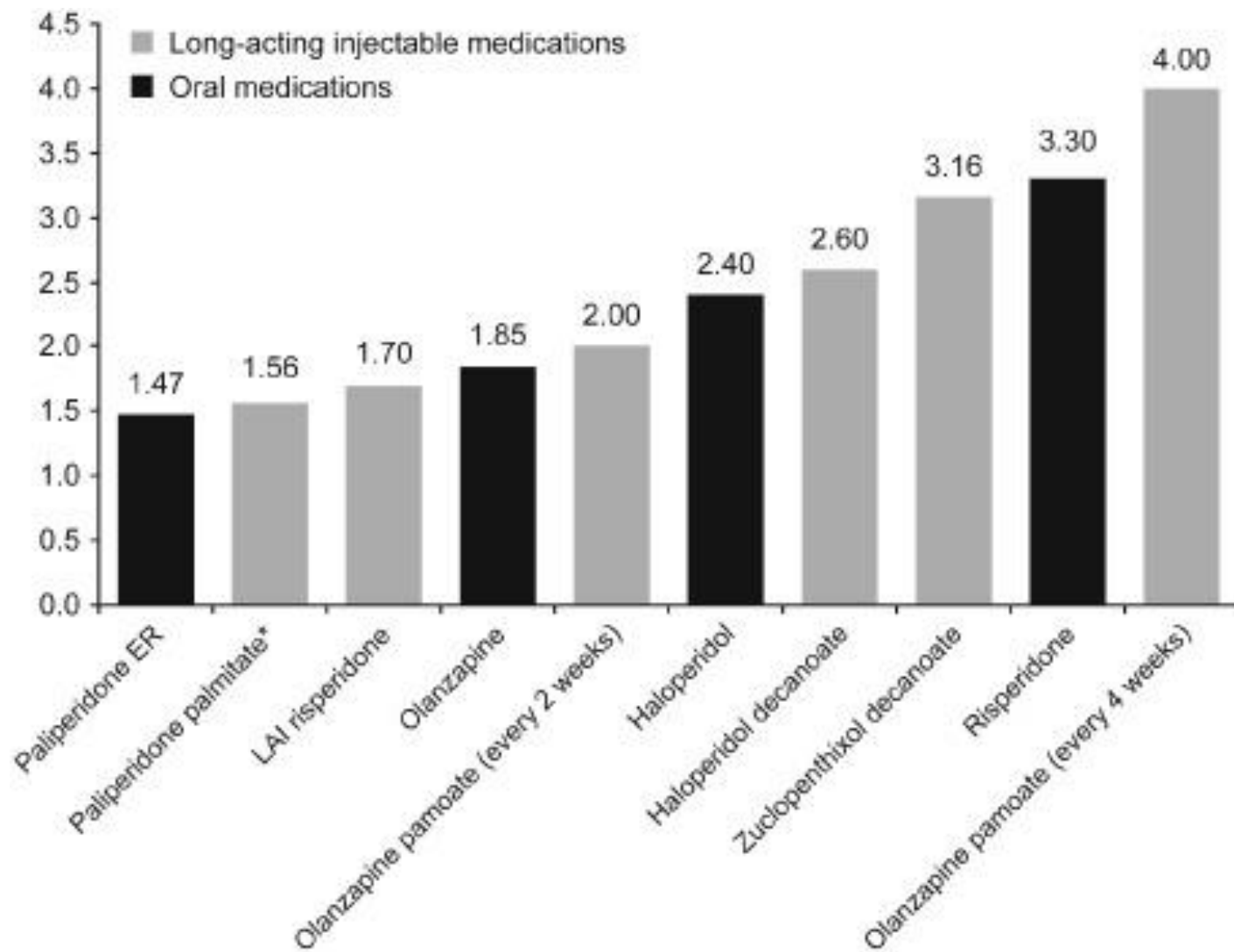
高リスクの2型糖尿病患者を対象として、「HbA1cを正常域まで下げれば心血管イベントが有意に抑制される」という仮説を検証するために、ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験が行われた。厳格血糖コントロール群はHbA1c < 6.0%を目標とし、標準血糖コントロール群はHbA1c 7.0~7.9%を目標とした。結果は予想に反して、厳格血糖コントロール群が標準血糖コントロール群に比べ死亡リスクが有意に高かった。厳格に血糖をコントロールしたのに心血管イベントは抑制できないばかりか、逆に死亡率が上昇²⁾。

1. 長嶺敬彦：統合失調症を生きる～精神薬理学から人間学へ。新興医学出版社(東京) 2012.

2. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 358:2545-2559,2008.

通常投与方法・定常状態でのピークとトラフの変動

Steady-state, peak-to-trough fluctuation in plasma concentration over the recommended dosing interval



Peak-to-trough fluctuations were calculated as the ratio of mean C_{max} to mean C_{min} at the steady-state following administration according to the recommended dosing interval.

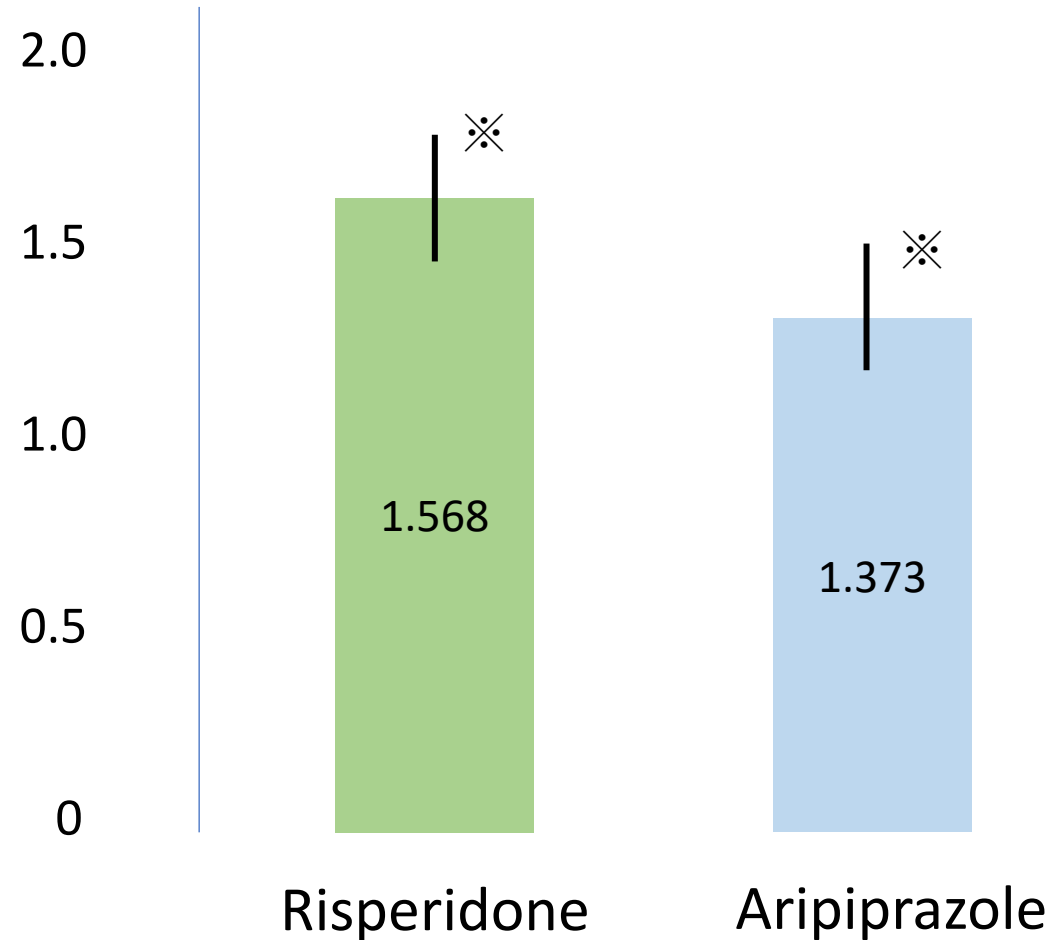
臨床的な問題（Real World）；高齢化と多剤

Polypharmacy & Poly-diseases

1. Antipsychotic polypharmacy (APP) was common in older adult Asian patients with schizophrenia.
2. Considering the general poor health status of older patients with schizophrenia and their increased risk of drug-induced adverse events, the use of APP in this population needs careful consideration.

- Qiu H et al. Antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia in China and Japan. Aust N Z J Psychiatry. 2018;48:674-18805559.
- Dong M et al. Antipsychotic Polypharmacy in Older Adult Asian Patients With Schizophrenia: Research on Asian Psychotropic Prescription Pattern. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2019 Nov;32(6):304-311.

代謝酵素の影響 (CYP2D6)



Interpretation: CYP2D6 genotype had a substantial clinical effect on risperidone and aripiprazole exposure and on the therapeutic failure of risperidone. Pre-emptive CYP2D6 genotyping would be valuable for individualising risperidone and aripiprazole dosing and treatment optimisation.

※p<0.0001 : compared to normal metabolizer

薬物相互作用 Drug-Drug Interactions

- 非定型抗精神病薬は、**抗うつ薬**、**抗てんかん薬**と共に用いられる頻度が高く、さまざまな薬物動態学的、薬力学的およびファーマシューティカルのメカニズムにより薬物相互作用が起きる
- 最も重大な臨床的薬物相互作用はシトクロムP450 (CYP) システムで起きている
 - CYP1A2
 - CYP3A4
 - CYP2D6
- TOPICS
CYP2C9などでの相互作用での**内科薬の濃度変化**が抗精神病薬の体内動態に影響を与えることがある。ワーファリン濃度、Li濃度（リチウム中毒）への影響など、臨床ではさまざまな問題が起こっている

Noradrenaline and Schizophrenia

An Old Story or A Brand-New Story?

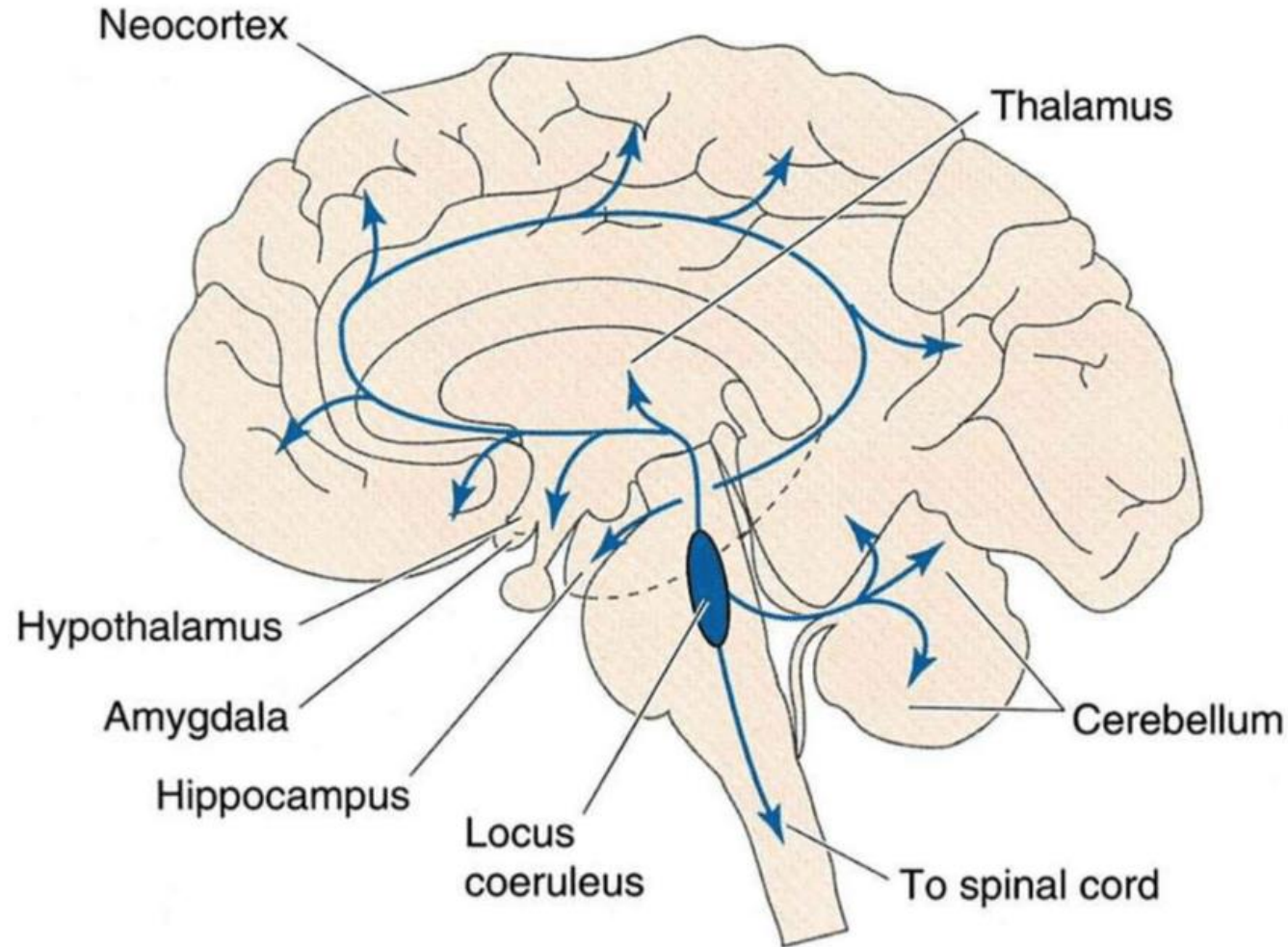
- 統合失調症の急性増悪時の脳脊髄液中にはドパミンではなくノルアドレナリンが増加していた (1)
- 妄想型統合失調症では、症状の増悪と脳脊髄液中のノルアドレナリン量が相関した (2)
- 初発統合失調症の脳の形態変化がノルアドレナリンと関連していた (3) [右小脳の異方性拡散FA(fractional anisotropy)とノルアドレナリンの代謝産物 (noradrenaline metabolite MHPG) が相関した]

(1) van Kammen DP, Peters J, van Kammen WB, Nugent A, Goetz KL, Yao J, Linnoila M. CSF norepinephrine in schizophrenia is elevated prior to relapse after haloperidol withdrawal. *Biol Psychiatry*. 1989;26(2):176-188.

(2) van Kammen DP, Peters J, Yao J, van Kammen WB, Neylan T, Shaw D, Linnoila M. Norepinephrine in acute exacerbations of chronic schizophrenia. Negative symptoms revisited. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(2):161-168.

(3) Nishimura J et al. Plasma Levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol Are Associated With Microstructural Changes Within the Cerebellum in the Early Stage of First-Episode Schizophrenia: A Longitudinal VBM Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 ;10:2315-2323.

Noradrenaline Neurotransmission

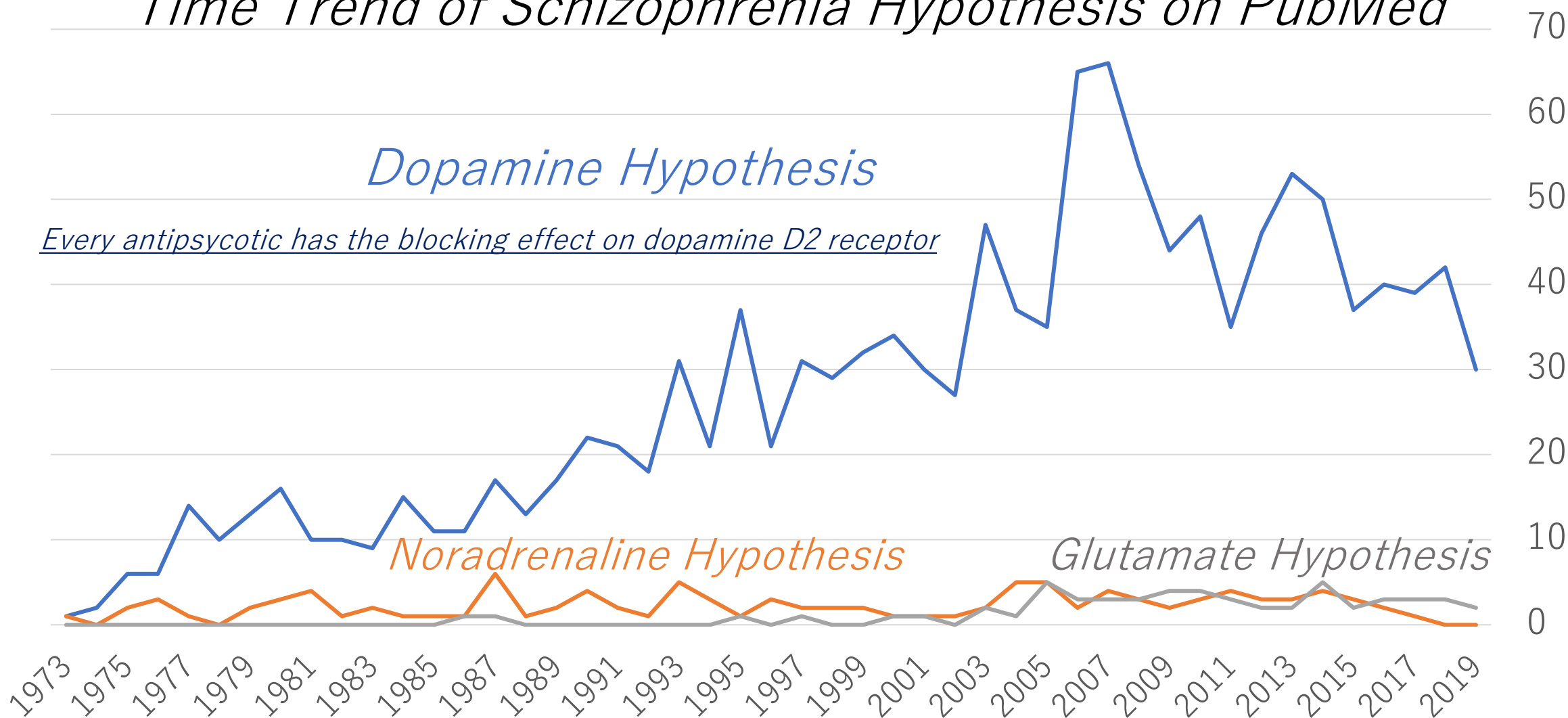


ノルアドレナリン作動性神経細胞は橋にある**青斑核**に多数存在し、そこから脳全域に投射している。ノルアドレナリンは覚醒やストレスに関する働きをし、注意、記憶や学習などに関連する。

妄想が、**睡眠障害**や**ストレス**で増悪することは日常的に経験する。統合失調症のノルアドレナリン仮説は古くて新しい仮説といえよう。

ドーパミン仮説？

Time Trend of Schizophrenia Hypothesis on PubMed



GCS(Glasgow Coma Scale)

E : eye opening (開眼)

- 4点 自発的に開眼
- 3点 呼びかけにより開眼
- 2点 痛み刺激により開眼
- 1点 痛み刺激でも開眼しない

V : best verbal response (最良言語機能)

- 5点 見当識あり
- 4点 混乱した会話
- 3点 不適當な発語
- 2点 理解不明の音声
- 1点 発語なし

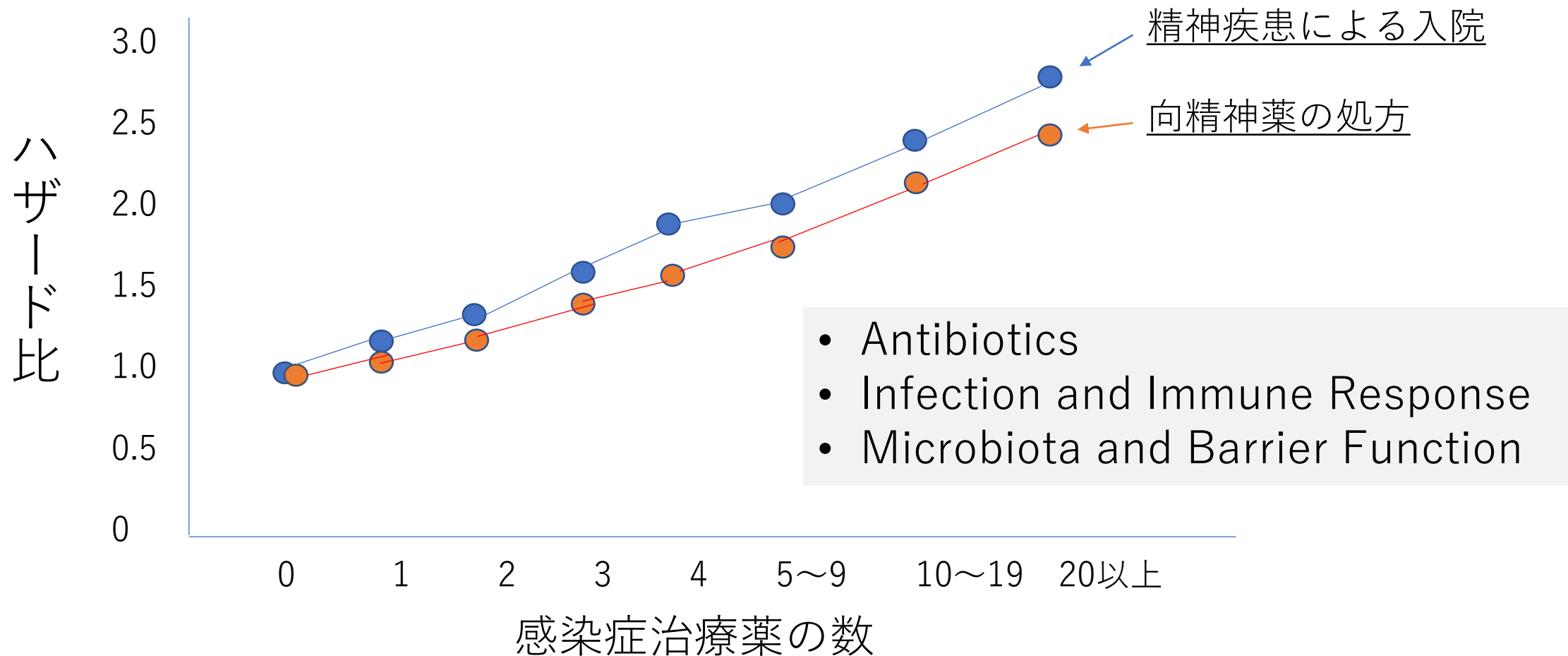
M : best motor response (最良運動反応)

- 6点 命令に応じる
- 5点 疼痛部位を認識する
- 4点 痛み刺激から逃避する
- 3点 痛み刺激に対して屈曲運動を示す
- 2点 痛み刺激に対して伸展運動を示す
- 1点 痛み刺激に対して反応なし

- 意識レベルを「開眼」を4段階、「発語」を5段階、「運動」を6段階に分け、それぞれの最良応答で評価し、合計点で重症度・緊急度を判断
- 精神状態を評価するには適していない
- GCS8点以下は緊急度が高いと判断し、呼吸や循環に注意しながら早急に原因を検査する
- 短時間で合計点が2点以上低下した場合も病態が急速に悪化している
- 合計点が13点以下であった場合は頭部CT検査などで頭蓋内病変の有無を調べる

感染症治療薬と精神疾患のリスク

1995年1月1日～2012年6月30日にデンマークで出生した109万8930人の追跡調査。
追跡終了時の平均年齢は9.76歳であった。この間に4万2462人（3.9%）が精神疾患と診断された。



Tight Junction & Paracellular Pathway

