

New Products

認知症患者への神経遮断剤ブレクスピプラゾール 害は他の神経遮断剤と同じ

薬のチェック編集委員会

Web資料 3 神経遮断剤による脳卒中発症機序について 中断後の出血性脳卒中の機序も含めて

2026年9月17日
薬のチェック編集委員会

神経遮断剤による脳卒中の発症機序考察に関するまとめ

証拠1：アドレナリンによる適量、短期・単回刺激では、(1)血小板凝集亢進 ($\alpha 2$)、(2)凝固能亢進 ($\beta 2$)、(3)線溶 ($\beta 3$ らしい) すべて亢進。曝露終了後線溶系が最も早く回復⇒凝固・血栓形成、止血が進む
活動中は線溶も亢進して循環中血栓ができ難くして、傷害・出血時に止血できることは、生命維持に好都合。

証拠2：アドレナリン/交感神経刺激による過量/頻回/長期曝露では
(1)血小板凝集関連Ad $\alpha 2$ 耐性 (脱感作) ⇒凝集能低下⇒離脱期回復 (血小板の $\alpha 2$ の耐性化後の回復のデータはないが中枢神経の $\alpha 2$ 受容体完全失活後の半分回復期間が5日と報告されている)
(2)凝固系耐性⇒凝固因子活性・濃度低下⇒離脱期も低下が持続 (FVIIIは離脱5日目が最低)
(3)線溶系：凝固因子・血小板系に比べ耐性化が少なく、短期反復刺激では反応維持

短期の耐性 (脱感作) では、細胞表面の受容体が細胞内に入り (内在化) するが、速やかに細胞表面に戻り回復。

しかし長期刺激による耐性 (脱感作) では受容体の内在化が持続し分解が進むため、受容体減少が長期化する。

証拠3：神経遮断剤の使用で、アドレナリン/ノルアドレナリンが上昇している。特に錐体外路症状患者で著しい。

証拠4：認知症患者に神経遮断剤を用いると使用中に脳卒中特に脳梗塞の頻度が高まる。

証拠5：未治療統合失調症では凝固能が亢進し、神経遮断剤短期治療で低下する。
慢性期には凝固系が再亢進する一方、線溶系、とくにtPA側の再亢進がより目立つ。

証拠6：認知症患者を対象にした神経遮断剤による全脳卒中の自己対照ケースシリーズ法で、使用中の罹患率比 (3.5) よりも使用中断早期 (35日まで) の罹患率比 (4.03) がより高く、その後低下するが約6か月後にも完全には1.0まで低下していない。これは、離脱後の脳卒中増加の可能性がありうることを示唆する。出血性脳卒中の増加の可能性はないか、検討を要する。

総合的に、抗精神病剤による錐体外路症状の出現でアドレナリン刺激が持続的に高まり、血圧上昇が持続し、出血リスク上昇している可能性がある。そのうえ、アドレナリン刺激過量/頻回/長期曝露後に抗精神病剤が中断され、血小板凝集能低下と凝固因子低下が未回復の時に線溶能はより早く回復している可能性がある。そのため、出血性脳卒中が起これば、大量出血の可能性がありうる。出血性脳卒中の増加の可能性はないか、検討を要する。

証拠 1：アドレナリンによる適量、短期・単回刺激による 血小板、凝固系、線溶系の反応

- アドレナリン／交感神経刺激に対する血小板、凝固系、線溶系の反応は、刺激の強度と持続時間によって大きく異なる。
- 適度な短期・単回刺激では、血小板凝集、凝固、線溶の三者がほぼ同時に亢進する。
- **血小板**では**アドレナリン α_2 受容体**を介して凝集が促進され[1]、**凝固系**では **β_2 受容体**を介してFVIIIなどが増加する[2]。
- 一方、**線溶系**でもplasminogen activator（主としてt-PA）の放出が亢進し、 β 受容体が関与していることが古くから示唆されている。Gaderらは β 遮断薬を用いたヒト実験から、アドレナリンによるplasminogen activator放出には β 受容体が関与すると報告した[2]。確実とはいえないものの、その後の検討から **β_3 受容体**の関与が推測される[註1]。
- アドレナリン刺激、もしくは運動負荷が**終了すると、線溶亢進は急速に消失する**のに対して[3]、**血小板の proaggregatory state（易凝集状態）** [4] および**凝固因子増加（FVIIIやvWF）** [3]の回復には長時間を要する。例えば、FVIII活性上昇は2～6時間後にも持続することが報告されている[3]。

註1：健康成人に β_2 作動剤を吸入した実験では、第VIII因子やvWFは増加したが、tPAはむしろ減少したので、 β_2 が関与している可能性は低い[5]。

一方、血管内皮細胞では、アドレナリンが β_3 受容体を介して内皮型一酸化窒素合成酵素（Endothelial Nitric Oxide Synthase：eNOS）を活性化し、NO産生を増加させることが示されている[6]。また、ヒト血管では、アドレナリンやイソプロテレノールによる急性t-PA放出がNO合成阻害剤によって減弱する[7]。したがって、 $\beta_3 \rightarrow \text{eNOS} \rightarrow \text{NO}$ 経路がt-PA放出に関与している可能性がある。ただし、 β_3 作動剤によるヒトt-PA放出の増加や、 β_3 遮断によるヒトt-PA放出の抑制を直接示した証拠はまだなく、現時点では仮説の段階である。

証拠 1：アドレナリンによる適量、短期・単回刺激による 血小板、凝固系、線溶系の反応（続き）

これら血栓形成・凝固の三系統の同時活性化は、活動時の生理的要求に適している。活動が高まった状態では、外傷に備えて血小板凝集能と凝固能を高める一方、線溶も亢進させることで、傷害のない循環血中での過剰な血栓形成を防ぐことができる。そして活動が終了、あるいは外傷・出血によって活動を中止すると、亢進した線溶活性は凝固系より速やかに正常化する。この時間差によって凝固・血栓形成側が相対的に優位となり、出血部位を迅速に止血できる。すなわち、活動中の血栓防止と傷害後の止血という相反する要求を、時間的な使い分けによって両立させている可能性がある。

参考文献

- 1) Kerry R, Scrutton MC, Wallis RB. [Mammalian platelet adrenoceptors](#). *Br J Pharmacol*. 1984 Jan;81(1):91-102. doi: 10.1111/j.1476-5381.1984.tb10748.x. PMID: 6322894
- 2) Gader AMA, da Costa J, Cash JD. *The effect of propranolol, alprenolol and practolol on the fibrinolytic and factor VIII responses to adrenaline and salbutamol in man*. **Thromb Res**. 1974;4:25-33. doi:10.1016/0049-3848(74)90201-1. PA放出には複数の受容体部位が関与するとしています。 IMIC申し込み
- 3) Lin X, El-Sayed MS, Waterhouse J, Reilly T. [Activation and disturbance of blood haemostasis following strenuous physical exercise](#). *Int J Sports Med*. 1999;20(3):149-153. PMID: 10333090.
- 4) Laustiola K, Kaukinen S, Seppälä E et al. [Adrenaline infusion evokes increased thromboxane B2 production by platelets in healthy men: the effect of beta-adrenoceptor blockade](#). *Eur J Clin Invest*. 1986 Dec;16(6):473-9. doi: 10.1111/j.1365-2362.1986.tb02164.x.PMID: 2881786
- 5) Ali-Saleh M, Sarig G, Ablin JN et al. [Inhalation of a Short-Acting beta2-Adrenoreceptor Agonist Induces a Hypercoagulable State in Healthy Subjects](#). *PLoS One*. 2016 Jul 5;11(7):e0158652. doi: 10.1371/journal.pone.0158652. eCollection 2016.PMID: 27379911
- 6) Kou R, Michel T. Epinephrine regulation of the endothelial nitric-oxide synthase: roles of RAC1 and beta3-adrenergic receptors in endothelial NO signaling. *J Biol Chem*. 2007;282:32719-32729. Freeあり
- 7) Giannarelli C, Virdis A, De Negri F, et al. Tissue-type plasminogen activator release in healthy subjects and hypertensive patients: relationship with beta-adrenergic receptors and the nitric oxide pathway. *Hypertension*. 2008;52:314-321.

証拠2：アドレナリンによる過量、頻回あるいは長時間の刺激による 血小板、凝固系、線溶系の反応－耐性/脱感作

1) 血小板凝集の耐性/脱感作

ヒトではわずか60～120分のアドレナリンまたは α_2 作動剤の持続的使用で、血小板 α_2 受容体を介したアドレナリンによる凝集反応が低下することが確認されている[8]。このような短期間の刺激では受容体数そのものは減少せず、 α_2 受容体とGたんぱくとの結合が切れてアデニルシクラーゼへのシグナル伝達が低下するとともに、**受容体が細胞膜から細胞内へ移動**する。これを**受容体のinternalization（内在化）**という。これが比較的短期間で生じるアドレナリンに対する**耐性（脱感作ともいう）**の主な機序と考えられている[8,9]。

この段階では受容体は分解されず、刺激が除去されると、**内在化した受容体は、細胞表面へ移動して再利用**され、受容体機能は比較的**速やかに回復**する[9]。

一方、刺激が長時間持続すると、**内在化した受容体の分解が亢進**し、受容体数（密度）そのものが減少する**ダウンレギュレーション**へ進展する[9,10]。この場合、刺激を解除しても受容体機能の回復には**新たな受容体合成を必要とする**ため、比較的短期の耐性/脱感作に比べて**回復に長時間を要する**[9]。

したがって、強い交感神経刺激が長時間持続した場合には、血小板凝集に関するアドレナリン α_2 受容体でも、初期の可逆的な受容体内在化による耐性/脱感作から、より持続的な受容体そのもののダウンレギュレーションへ移行し、刺激解除後にもアドレナリンに対する血小板凝集増加反応の低下が持続する可能性がある。

証拠2：アドレナリンによる過量、頻回あるいは長時間の刺激による 血小板、凝固系、線溶系の反応－耐性/脱感作

2)凝固系の耐性/脱感作

凝固系でも同様の、しかも**顕著な耐性/脱感作**が認められる。Brittonらのイヌに対する週2回の対照（生理食塩液）と、1～12 $\mu\text{g/kg/分}$ のadrenaline 6用量投与実験では、1,2,3 $\mu\text{g/kg/分}$ までは用量依存性にFVIIIが増加したが、その後は増加反応が減弱し、3 $\mu\text{g/kg/分}$ を再投与時にはFVIII増加が消失した[11]。この比較的短時間に成立する耐性の機序として、 β_2 受容体で知られている急速な耐性/脱感作、すなわち受容体のリン酸化、それに続く受容体とGたんぱくとの乖離および**受容体の内在化による機序**と矛盾なく説明しうる[12]。

さらに刺激が長時間持続すると、 **β_2 受容体では内在化した受容体の分解・消失に加えて受容体 mRNAの減少**も生じ、受容体数そのものが減少する**ダウンレギュレーションへ進展**する[13]。実際、ヒト細胞では β 作動剤への長時間曝露により β_2 受容体数が著しく減少することが示されている[13]。また、長時間のイソプロテレノール刺激によってダウンレギュレーションされた β 受容体は、刺激を解除しても直ちには回復せず、新たな受容体蛋白の合成を必要とし、受容体数の回復には48～72時間を要することが報告されている[14]。

Palmbladらは、ヒトを**77時間覚醒状態に置く持続的ストレス**に曝露すると凝固各種因子（第V、第VIII、第IXおよびフィブリノゲン）が**有意に低下し**、刺激解除5日後にもフィブリノゲン 以外は刺激前値まで**回復しなかった**と報告した[15]。**第VIII因子**は刺激解除後もさらに低下して**5日目に最低**となっており、長時間刺激による**凝固系の耐性/脱感作が刺激解除後にも持続する**ことを示唆している。Palmbladらは受容体を測定していないため直接の証明ではないが、このような刺激解除後にも遷延する凝固系の耐性/脱感作の現象を説明し得る機序の一つとして、**長時間の交感神経刺激により β_2 受容体系がダウンレギュレーションし、その回復に新たな受容体合成を要することが考えられる。**

証拠 2 : アドレナリンによる過量、頻回あるいは長時間の刺激による 血小板、凝固系、線溶系の反応－耐性/脱感作

3) 線溶系は血小板系・凝固系よりも耐性/脱感作し難い

これに対して線溶系は、凝固系ほど容易には耐性/脱感作が生じ難い。Brittonらの反復アドレナリン投与では、第VIII因子の反応が消失した後にも、**線溶亢進の指標となるユーグロブリン溶解時間の短縮**がみられた。すなわち**線溶亢進は毎回維持**され、著者らは第VIII因子と線溶の活性化経路は異なると結論した[11]。

先にも述べたように、血管内皮細胞では、アドレナリンが β_3 受容体を介して**内皮型一酸化窒素合成酵素 (Endothelial Nitric Oxide Synthase : eNOS)**を活性化し、NO産生を増加させること[6]、ヒト血管では、アドレナリンやイソプロテレノールによる**急性t-PA放出がNO合成阻害剤によって減弱**する[7]ことが報告されている。これらの点から、**アドレナリンの線溶亢進には β_3 受容体の関与が推測される。**

そして、 **β_3 受容体は全般的に β_2 受容体よりも耐性/脱感作を生じにくい**との報告がある[16]。

したがって、線溶系の制御を β_3 受容体が担っているとすれば、線溶系が凝固系より耐性化/脱感作しにくいことは説明しやすい。

4) 総合して

以上から、アドレナリン／交感神経刺激に対する血小板、凝固、線溶反応は単一の一様な反応ではなく、それぞれ異なる受容体、細胞内シグナル、耐性化および回復過程によって時間的に調節されていると考えられる。

短期刺激では三系を同時に活性化して活動中の循環と外傷時の止血に備える一方、過剰・長期刺激では血小板 α_2 系と凝固系に耐性/脱感作が生じ、線溶系は比較的保たれる。この異なる適応と刺激解除後の回復速度の差によって、離脱期には凝固・線溶バランスが一過性に大きく変化し得る。

証拠 2 : アドレナリンによる過量、頻回あるいは長時間の刺激による 血小板、凝固系、線溶系の反応－耐性/脱感作

参考文献

- 8) Jones CR, Giembycz MA, Hamilton CA, et al. Desensitization of platelet alpha₂-adrenoceptors after short term infusions of adrenoceptor agonist in man. *Clin Sci (Lond)*. 1986;70:147–153. doi:10.1042/cs0700147.
- 9) Heck DA, Bylund DB. Differential down-regulation of alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *Life Sci*. 1998;62:1467–1472. doi:10.1016/S0024-3205(98)00091-5.
- 10) Heck DA, Bylund DB. Mechanism of down-regulation of alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;282:1219–1227.
- 11) Britton BJ, Giddings JC, Brooks L, Bloom AL. Fibrinolytic, factor VIII and pulse rate responses to repeated adrenaline infusion followed by haemorrhage. *Thromb Haemost*. 1977;37:527–534.
- 12) Maaliki D, Jaffa AA, Nasser S et al. Adrenoceptor Desensitization: Current Understanding of Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2024 May 2;76(3):358-387. doi: 10.1124/pharmrev.123.000831.PMID: 38697858
- 13) Tittelbach V, Volff JN, Giray J, Ratge D, Wisser H. Agonist-induced down-regulation of the beta₂-adrenoceptor and its mRNA in human mononuclear leukocytes. *Biochem Pharmacol*. 1998;56:967–975. doi:10.1016/S0006-2952(98)00231-7.
- 14) Waldo GL, Doss RC, Perkins JP, Harden TK. Use of a density shift method to assess beta-adrenergic receptor synthesis during recovery from catecholamine-induced down-regulation in human astrocytoma cells. *Mol Pharmacol*. 1984;26:424–429. PMID:6092895.
- 15) Palmblad J, Blombäck M, Egberg N et al. Experimentally induced stress in man: effects on blood coagulation and fibrinolysis. *J Psychosom Res*. 1977;21:87–92. doi:10.1016/0022-3999(77)90030-7. PMID: 853459
- 16) Okeke K, Angers S, Bouvier M, Michel MC. Agonist-induced desensitisation of beta(3) -adrenoceptors: Where, when, and how? *Br J Pharmacol*. 2019;176:2539–2558. doi: 10.1111/bph.14633. PMID: 30809805

証拠3：神経遮断剤使用によるアドレナリン、ノルアドレナリンの上昇(1)

17) Boyda HN, Ho AA, Tse L et al. [Differential Effects of Acute Treatment With Antipsychotic Drugs on Peripheral Catecholamines.](#) Front Psychiatry. 2020 Dec 1;11:617428. doi: 10.3389/fpsyt.2020.617428. eCollection 2020.PMID: 33335492

急性抗精神病剤による末梢カテコールアミンに対する異なる影響

- 抗精神病剤は慢性精神病疾患に対する最も効果的な治療法である。新しい第二世代薬剤は、従来の薬剤に比べて神経学的副作用が少ないという利点があるが、多くは深刻な代謝副作用を引き起こす。これらの害反応の根本的な生理学は十分に解明されていないが、**交感神経系が重要な役割を果たす可能性を示す証拠がある**。この可能性をさらに検討するため、成体雌ラットに対して、第1世代抗精神病剤ハロペリドール(0.1または1 mg/kg)または第2世代薬剤であるリスペリドン(0.25または2.5 mg/kg)、クロザピン(2または20 mg/kg)、オランザピン(3または15 mg/kg)、または溶媒のいずれかを**腹腔内に投与**する急性治療を行った。血液サンプルは薬剤使用前に採取され、治療後30分、60分、120分、180分後に採集した。HPLC-EDによる血漿サンプルのノルエピネフリン、エピネフリン、ドパミンのレベルを測定した。
- 結果は、すべての抗精神病剤が**末梢カテコラミン**を増加させることを確認したが、これは薬剤や用量に依存していた。
- ノルエピネフリン**では、ハロペリドールが最も小さな最大増加(+158%)、次いでリスペリドン(+793%)、オランザピン(+952%)、クロザピン(+1,684%)が続く。
- エピネフリン**値の増加でも同様のパターンが観察された：ハロペリドール(+143%)、オランザピン(+529%)、リスペリドン(+617%)、およびクロザピン(+806%)。
- ドパミン**値はオランザピン[+174%]、リスペリドン[+271%]、クロザピン[+430%]で中程度に増加した。
- 興味深いことに、カテコラミンのレベルはベースライン治療前には強く相関しなかったが、治療後は時間が経つにつれて相関が増えた。
- 結果は、抗精神病剤が末梢カテコールアミンの代謝的特性に沿った方法で強力に調節できることを示している。

証拠3：神経遮断剤使用によるアドレナリン、ノルアドレナリンの上昇(2)

アドレナリン (E)の反応

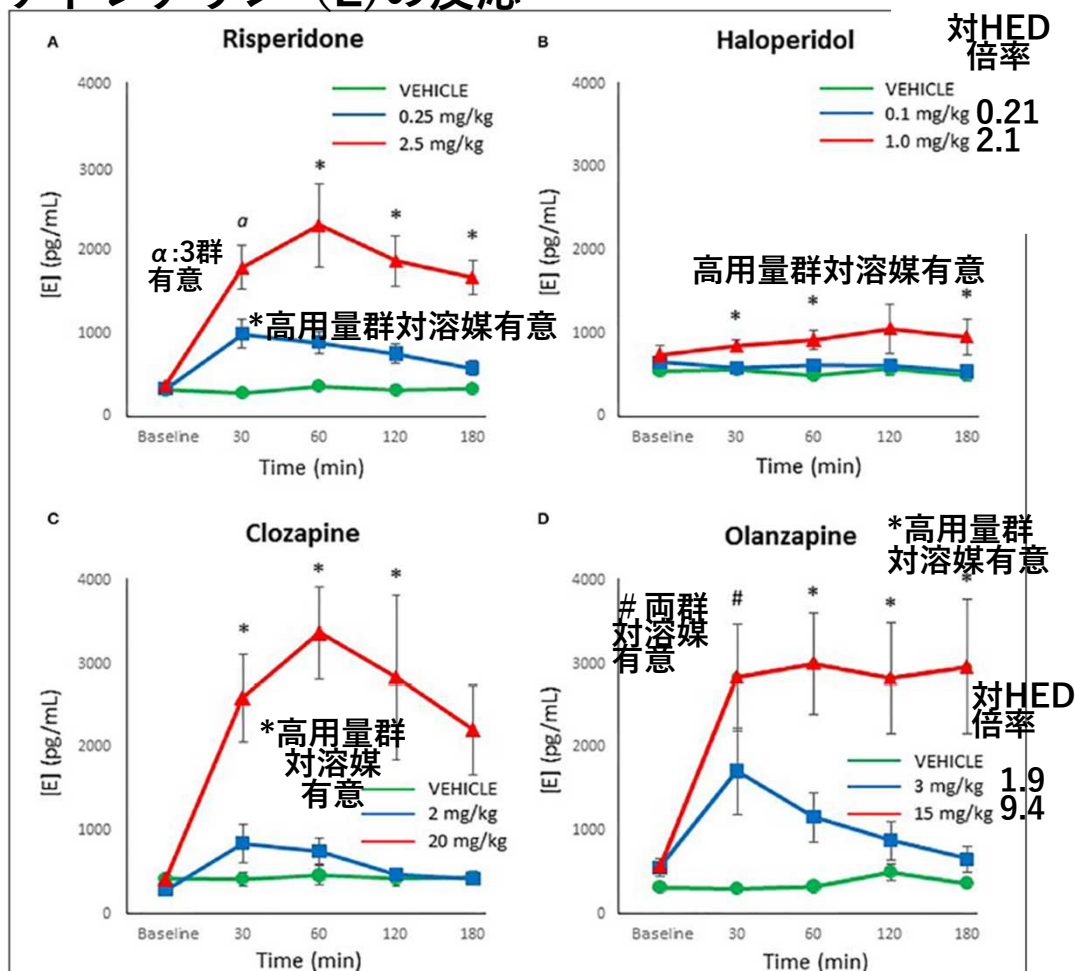


FIGURE 3 | Acute changes in plasma epinephrine (E) concentrations (pg/ml) after antipsychotic drug treatment in adult female rats. Animals ($n = 10$ per group) were given a single IP injection of (A) risperidone (0.25 or 2.5 mg/kg) or (B) haloperidol (0.1 or 1.0 mg/kg) or (C) clozapine (2 or 20 mg/kg) or (D) olanzapine (3 or 15 mg/kg) or vehicle. Values are expressed in group means $\pm$ SEM. Plasma samples were collected immediately prior to drug treatment (Baseline) and at 30, 60, 120, and 180 mins after treatment. α Statistically significant difference between all three groups, $p < 0.05$; *Statistically significant difference between high dose group and both other groups, $p < 0.05$; # Statistically significant difference between both drug treated groups and vehicle, $p < 0.05$.

ノルアドレナリン (NE)の反応

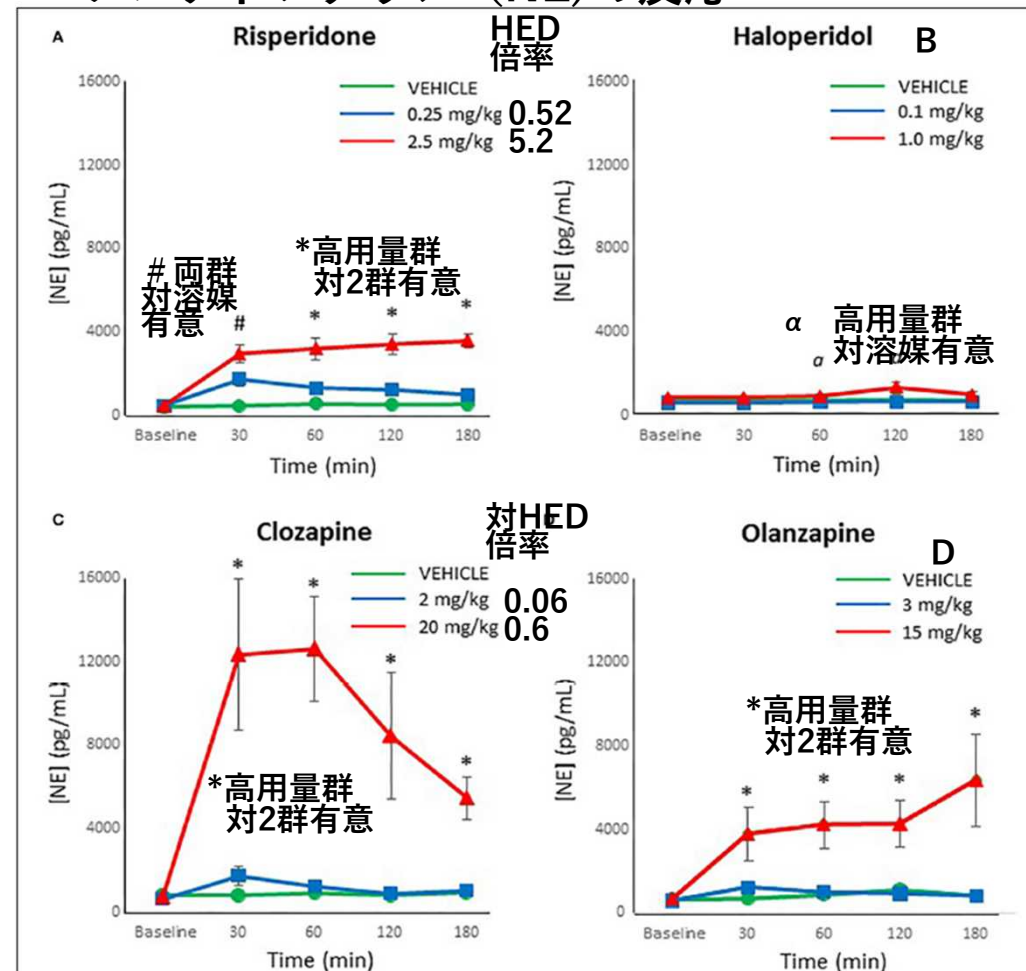


FIGURE 2 | Acute changes in plasma norepinephrine (NE) concentrations (pg/ml) after antipsychotic drug treatment in adult female rats. Animals ($n = 10$ per group) were given a single IP injection of (A) risperidone (0.25 or 2.5 mg/kg) or (B) haloperidol (0.1 or 1.0 mg/kg) or (C) clozapine (2 or 20 mg/kg) or (D) olanzapine (3 or 15 mg/kg) or vehicle. Values are expressed in group means $\pm$ SEM. Plasma samples were collected immediately prior to drug treatment (Baseline) and at 30, 60, 120, and 180 mins after treatment. # Statistically significant difference between both drug treated groups and vehicle, $p < 0.05$; *Statistically significant difference between high dose group and both other groups, $p < 0.05$; α Statistically significant difference between high dose group and vehicle, $p < 0.05$.

証拠3：神経遮断剤使用によるアドレナリン、ノルアドレナリンの上昇(3)

- 神経遮断剤は、中枢神経系の**ドパミン受容体を遮断する一方、交感神経系を活性化**し、末梢血中のカテコラミンを増加させることが各種知見により示されている。
- Boydaら（2020）**[17]**は、ラットにハロペリドール、リスペリドン、オランザピン、クロザピンを体表面積換算でヒト常用量上限等量（human equivalent dose: HED）の前後を腹腔内に単回投与し、血漿アドレナリン（E）とノルアドレナリン（NE）を経時的に測定した。
- 採用された用量のHEDに対する倍率は薬剤により異なるが、ヒト体重を50kg、腹腔内投与の曝露量を経口投与の1.5倍と仮定すると、HEDの0.52～9.4倍の神経遮断剤の用量でEおよびNEが増加した。リスペリドン（0.52倍）とクロザピン（0.6倍）は、HED以下でもEおよびNEがいずれも有意に増加したこと、代謝への影響が比較的小さいハロペリドールでもHEDの2.1倍量でE、NEとも有意に増加したことが特に注目される。
- ヒトでも、Raoら（1990）**[18]**は神経遮断剤治療中の統合失調症患者で、未治療・休薬患者や健常者と比較して血中EおよびNEが高値であることを報告した。
- さらにRaoら（1995）**[19]**は、カテコラミンの日内変動を考慮した解析においても、神経遮断剤治療患者ではE、NEの一日平均値がともに有意に高いことを示した。
- したがって、動物実験だけでなくヒトにおいても、**神経遮断剤の使用に伴って血中アドレナリンとノルアドレナリンの双方が増加する**ことが示されている。
- 神経遮断剤によるアドレナリン増加の反応は、錐体外路症状（パーキンソニズム、遅発性ジスキネジア**[20]**、悪性症候群**[21]**など）を起こした人でも顕著である。
- これは、神経遮断剤使用中にアドレナリン $\alpha 2$ 受容体を介する血小板凝集の亢進、アドレナリン $\beta 2$ 受容体を介する凝固能の亢進、さらにはアドレナリン $\beta 3$ 受容体を介することが推測されている線溶系への影響、さらには、次項で示す高齢者、特に認知症患者への神経遮断剤使用に伴う脳卒中（使用中の脳梗塞および中止後に増加するかもしれない出血性脳卒中）の発症機序を考えるうえでも重要な所見である。

証拠3： 神経遮断剤使用によるアドレナリン、ノルアドレナリンの上昇(4)

参考文献

- 17) Boyda HN, Ho AA, Tse L et al. [Differential Effects of Acute Treatment With Antipsychotic Drugs on Peripheral Catecholamines](#). *Front Psychiatry*. 2020 Dec 1;11:617428.
doi: 10.3389/fpsyt.2020.617428. eCollection 2020.PMID: 33335492
- 18) Rao ML, Gross G, Strebel B et al [Serum amino acids, central monoamines, and hormones in drug-naive, drug-free, and neuroleptic-treated schizophrenic patients and healthy subjects](#). *Psychiatry Res*. 1990;34:243–257. doi: 10.1016/0165-1781(90)90003-n. PMID 1981623.
- 19) Rao ML, Strebel B, Halaris A, et al. [Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia](#). *Psychiatry Res*. 1995;57:21–39.
doi: 10.1016/0165-1781(95)02525-2. PMID 7568556.
- 20) Saito T, Ishizawa H, Tsuchiya F et al. [Neurochemical findings in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients with tardive dyskinesia and neuroleptic-induced parkinsonism](#). *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1986 Jun;40(2):189-94. doi: 10.1111/j.1440-1819.1986.tb03141.x. PMID: 2431183
- 21) Eyer F, Zilker T. [Bench-to-bedside review: mechanisms and management of hyperthermia due to toxicity](#) *Crit Care*. 2007;11(6):236. doi: 10.1186/cc6177. PMID: 18096088

証拠3：神経遮断剤使用によるアドレナリン、ノルアドレナリンの上昇(4)（追加1）

遅発性ジスキネジア、神経遮断剤性パーキンソン症候群患者で上昇

20) Saito T, Ishizawa H, Tsuchiya F et al [Neurochemical findings in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients with tardive dyskinesia and neuroleptic-induced parkinsonism](#). Jpn J Psychiatry Neurol. 1986 Jun;40(2):189-94. doi: 10.1111/j.1440-1819.1986.tb03141.x. PMID: 2431183

遅発性ジスキネジアおよび抗精神病剤誘発性パーキンソン症候群を伴う統合失調症患者の脳脊髄液における神経化学的所見

遅発性ジスキネジアおよび神経遮断剤誘発性パーキンソニズムの症状を呈する薬剤治療中の慢性統合失調症患者18人の脳脊髄液（CSF）中のモノアミンおよびその酸性代謝物を測定した。健常ボランティア6人を対照群とした。

ノルエピネフリン（NE）濃度は、対照群と比較して遅発性ジスキネジア患者で有意に高かった。さらに、パーキンソニズム患者でもCSF中のNE濃度の上昇が認められた。対照群のCSFにはエピネフリン（E）およびドーパミン（DA）は存在しなかったが、遅発性ジスキネジア患者9人中4人で測定可能なDA濃度が、9人中8人でE濃度が検出された。

HVA(ドーパミン代謝産物)の平均濃度は、遅発性ジスキネジアおよびパーキンソニズム患者でわずかに上昇したが、有意差は認められなかった。両患者群において、脳脊髄液中の5-HIAA(セロトニンの代謝残物)の平均値はいずれも正常範囲内であった

以上の結果から、錐体外路障害の病因発生機序において、ドーパミン作動性活動異常よりもアドレナリン作動性活動異常が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

さらに、パーキンソン症候群患者における脳脊髄液の神経化学的所見は、本研究における遅発性ジスキネジア患者の所見と類似していた。これは、遅発性ジスキネジアと抗精神病剤誘発性パーキンソン症候群の臨床的併存を説明する一助となる可能性がある。

証拠 3 : 神経遮断剤使用によるアドレナリン、ノルアドレナリンの上昇(4)(追加 2)

神経遮断剤による悪性症候群患者で上昇

21) Eyer F, Zilker T. Bench-to-bedside review: mechanisms and management of hyperthermia due to toxicity. Crit Care. 2007;11(6):236. doi: 10.1186/cc6177. PMID: 18096088

基礎研究から臨床応用までのレビュー：毒性による高体温のメカニズムと管理

- 最近の説では、交感神経系による骨格筋の過活動が支持されている。情緒的または心理的ストレスに対する交感神経系の活動亢進への素因は、精神病性ストレスや過剰なドーパミン拮抗などの変数とともに、神経遮断剤性悪性症候群（NMS）の誘発につながる可能性がある[28]。
- これは、NMS患者の脳脊髄液中のカテコールアミンが著しく上昇していることによって裏付けられている。
- これらの患者では、急性期のノルアドレナリン濃度は、回復期の対照群と比較して2倍高かった[30]。セロトニンについても同様の所見が報告されている[31]。

ここでの参考文献引用番号は、Eyer論文における引用番号

28)Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. Psychopharmacol Bull. 1988;24:25–29. [PubMed] [Google Scholar]

30) Nisijima K, Oyafuso K, Shimada T, Hosino H, Ishiguro T. Cerebrospinal fluid monoamine metabolism in a case of neuroleptic malignant syndrome improved by electroconvulsive therapy. Biol Psychiatry. 1996;39:383–384. doi: 10.1016/0006-3223(95)00389-4. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

31)Spivak B, Maline DI, Vered Y, Kozyrev VN, Mester R, Neduva SA, Ravilov RS, Graff E, Weizman A. Prospective evaluation of circulatory levels of catecholamines and serotonin in neuroleptic malignant syndrome. Acta Psychiatr Scand. 2000;102:226–230. doi: 10.1034/j.1600-0447.2000.102003226.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

証拠 4：認知症患者に神経遮断剤使用で脳卒中が増加する(1) RCTのシステマティックレビューとメタ解析で

- アルツハイマー型認知症を含む認知症患者への神経遮断剤（抗精神病剤）の使用は、無作為化比較試験（RCT）のシステマティックレビュー・メタ解析において、脳血管イベントを増加させることが示されている。
- Maら（2014）**[22]**は、16件のプラセボ対照RCT（神経遮断剤3,343人、プラセボ1,707人）を統合し、非定型神経遮断剤による脳血管有害事象がプラセボの2.50倍に有意に増加すると報告した。
- Yunusaら（2019）**[23]**による17件、5,373人のRCTのネットワーク・メタ解析でも、プラセボと比較した脳血管有害事象はリスペリドンでOR 3.85（95%CI: 1.55–9.55）、オランザピンでOR 4.28（1.26–14.56）と有意に増加した。
- さらにWattら（2020）**[24]**は47件のRCT、19,070人を解析し、神経遮断剤による脳血管イベントはプラセボに比較して通常のメタ解析でOR 1.94（95% CI: 1.15–3.27）、Bayesian解析でもOR 2.23（1.36–3.79）と有意に増加した。

証拠 4：認知症患者に神経遮断剤使用で脳卒中が増加する(2) 観察研究（自己対照症例シリーズ法）で

- 観察研究でも、これらを支持する結果が得られている。

Douglasら（2008）**[25]**は、脳卒中を発症し神経遮断剤の処方歴を有する6,790人について、同一人の神経遮断剤使用期間と非使用期間を比較する自己対照症例シリーズを実施した。その結果、神経遮断剤使用中の脳卒中発症率は非使用期間の1.73倍（95%CI 1.60–1.87）であった。特に認知症患者では3.50倍（2.97–4.12）に達し、非認知症患者の1.41倍（1.29–1.55）より著しく高かった。詳細はスライド18,26-29参照

- RCTのメタ解析と、個人内比較により交絡因子の影響を受けにくい（ただし時間依存性交絡因子の影響は受ける）自己対照研究の双方が、認知症患者への神経遮断剤使用による脳卒中リスク増加を支持している。

証拠 4 : 認知症患者に神経遮断剤使用で脳卒中が増加する(3)

参考文献

- 22) Ma H, Huang Y, Cong Z, Wang Y, Jiang W, Gao S, Zhu G. [The efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.](#) *J Alzheimers Dis.* 2014;42(3):915–937. doi:10.3233/JAD-140579.
- 23) Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Egualé T. [Comparative Outcomes of Commonly Used Off-Label Atypical Antipsychotics in the Treatment of Dementia-Related Psychosis: A Network Meta-analysis.](#) *JAMA Netw Open.* 2019;2(3). doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.0828.
- 24) Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA et al. [Safety of pharmacologic interventions for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review and network meta-analysis.](#) *BMC Geriatr.* 2020;20:212. doi:10.1186/s12877-020-01607-7.
- 25) Douglas IJ, Smeeth L. [Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study.](#) *BMJ.* 2008;337. doi:10.1136/bmj.a1227.

証拠 4 : 認知症患者に神経遮断剤使用で脳卒中が増加する(4)

25) Douglas IJ, Smeeth L [Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study.](#)

BMJ. 2008 Aug 28;337:a1227. doi: 10.1136/bmj.a1227.PMID: 18755769

抗精神病剤への曝露と脳卒中リスク:自己対照症例シリーズ研究

要旨

- **目的:** 認知症の有無を問わず、典型的および非定型抗精神病剤使用と脳卒中の発症率との関連を調査すること。
- **デザイン:** 自己対照症例シリーズ。
- **環境:** 英国を拠点とする電子プライマリケア記録は一般診療研究データベース(GPRD)に掲載されている。
- **参加者:** 2002年末までに脳卒中の発症と少なくとも1回の抗精神病剤処方を受けた患者登録者全員:6790人の適格参加者を特定し、最終分析に含めた。
- **主なアウトカム指標:** 抗精神病剤に曝露された期間の、曝露されていない期間に対する脳卒中の罹患率比。
- **結果:** 抗精神病剤の使用による脳卒中罹患率比は全体で1.73(95%信頼区間1.60から1.87)、定型抗精神病剤は1.69(1.55から1.84)、非定型抗精神病剤は2.32(1.73から3.10)であった。抗精神病剤使用による脳卒中の罹患率比は、**認知症患者で3.50(2.97-4.12)、非認知症で1.41(1.29-1.55)であった。**
- **結論:** すべての抗精神病剤は脳卒中のリスク増加と関連しており、非定型抗精神病剤を服用している患者は、定型抗精神病剤を服用している患者よりもリスクが高い可能性がある。認知症の人は認知症でない人よりも脳卒中のリスクが高い傾向があり、可能な限り抗精神病剤の使用は避けるべきである。

証拠 5：凝固能は未治療統合失調症で亢進、神経遮断剤短期で低下、慢性期には凝固系が再亢進する一方、線溶系の再亢進も目立つ（1）

まとめ

- Zhengら[26]は、18-45歳の未治療統合失調症患者（FES）の治療前後（**FES前**、**FES後**）、**慢性期**治療患者（**CS**）、**健康人（HC）**、各27人について凝固能を調査した。
- **HC群と比較して、FES前**ではPAI-1、sP-sel、TpP、PAI-1/tPAが高かった。**急性神経遮断剤使用後（FES後）**では、PAI-1、sP-sel、tPA、TpP、vWFが治療前の**高値から減少**した。しかし、**CS患者**の血漿sP-selとvWFは、FES患者の治療前のレベルに再上昇し、**PAI-1/tPA比はFES前と比較して有意に減少**していた。
- これらの結果は、FES患者における過凝固状態を示唆しており、統合失調症患者における抗精神病剤の凝固や線溶に対する影響は、急性と慢性期で異なることを示している。

PAI-1：plasminogen activator inhibitor-1、**sP-sel**：soluble P selectin、**tPA**：tissue plasminogen activator、**TpP**：thrombus precursor protein、**vWF**：von Willebrand factor、**PAI-1/tPA**：PAI/tPA ratio
詳細はスライド22-25参照

証拠 5：凝固能は未治療統合失調症で亢進、神経遮断剤短期で低下、慢性期には凝固系が再亢進する一方、線溶系の再亢進も目立つ（2）

26)Zheng C, Liu H, Tu W, Lin L, Xu H. [Hypercoagulable state in patients with schizophrenia: different effects of acute and chronic antipsychotic medications](#). Ther Adv Psychopharmacol. 2023 Sep 27;13:20451253231200257. doi: 10.1177/20451253231200257.

統合失調症への抗精神病剤と過凝固状態：急性期と慢性期で影響は異なる

背景：これまでの研究では、統合失調症患者において静脈血栓塞栓症や心血管疾患の発生率が高く、血栓症、血小板活性化、血小板機能障害の指標も高いことが報告されている。

目的：初回発症統合失調症（FES）患者が過凝固状態にあるかどうかを確認し、急性および慢性抗精神病剤が血液凝固または線溶関連バイオマーカーに同じ影響を与えるかどうかを判断する。

研究デザイン：症例対照研究。

方法：合計81人の参加者を、FES群、慢性統合失調症（CS）群、および健常対照群（HC）に分けた。人口統計学的データおよび臨床的特徴に加えて、免疫学的分析を実施し、血漿中のDダイマー、プラスミノーゲン活性化因子阻害因子-1（PAI-1）、可溶性Pセレクトイン（sP-sel）、組織プラスミノーゲン活性化因子（tPA）、血栓前駆タンパク質（TpP）、およびフォン・ウィルブランド病因子（vWF）のレベルを測定した。

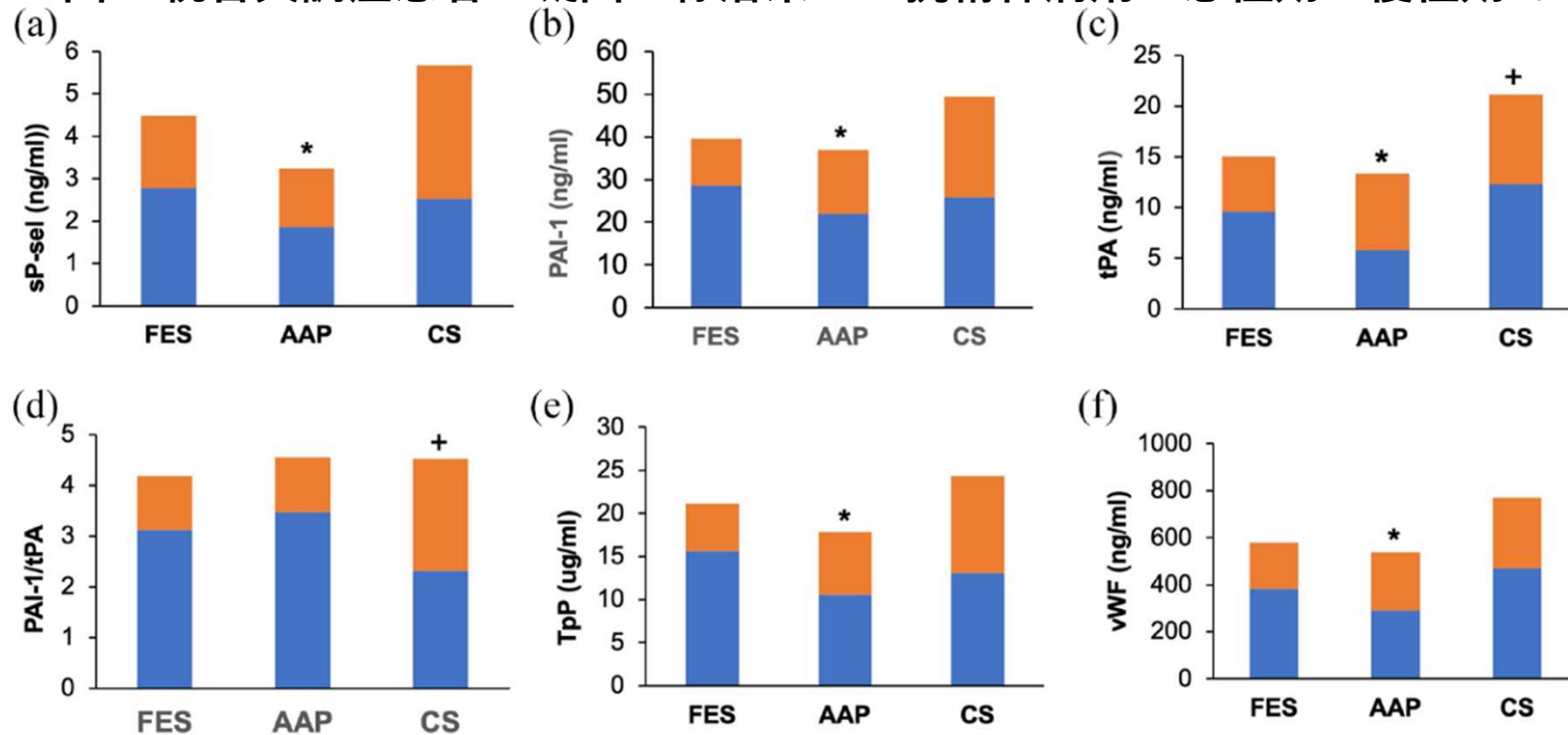
結果：HC群と比較して、FES患者ではPAI-1 (28.61 ng/ml対15.69 ng/ml)、sP-sel (2.78 ng/ml対1.18 ng/ml)、TpP (15.61 µg/ml対5.59 µg/ml) が高く、PAI-1/tPA (3.12対2.00) も高かった。

抗精神病剤使用急性期では、FES患者においてPAI-1 (28.61 → 21.99)、sP-sel (2.78 → 1.87)、tPA (9.59 → 5.83)、TpP (15.61 → 10.54)、vWF (383.18 → 291.08) と（治療前の）高値から減少した。しかし、CS患者の血漿sP-selとvWFは、FES患者の治療前のレベルであった。またPAI-1/tPA比はFES患者の治療前と比較して有意に低下していた。

結論：これらの結果は、FES患者における過凝固状態を示唆しており、統合失調症患者における抗精神病剤の凝固や線溶に対する影響は、急性と慢性期で異なることを示している。

証拠 5：凝固能は未治療統合失調症で亢進、神経遮断剤短期で低下、慢性期には凝固系が再亢進する一方、線溶系の再亢進も目立つ（3）

図 1. 統合失調症患者の凝固・線溶系への抗精神病剤の急性期と慢性期での影響の違い



26) Zheng C et al
Ther Adv Psychopharmacol. 2023
Sep 27;13:20451253231200257.
doi: 10.1177/20451253231200257

コメント

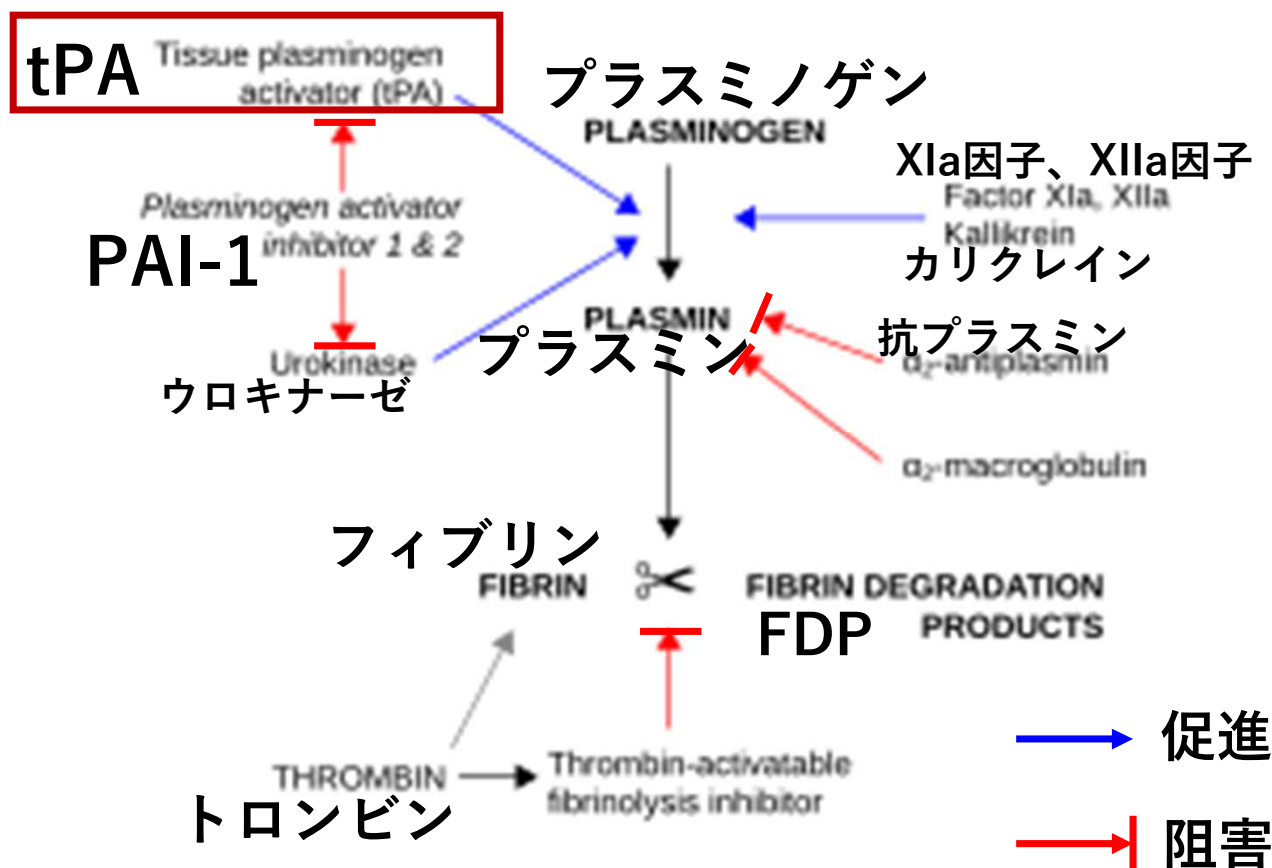
CS患者ではtPAが増加し、PAI-1/tPA比がFES患者より有意に低下していた。この所見は、慢性期には線溶能が相対的に亢進し、出血側に傾く可能性を示唆する。

図 1. 統合失調症患者の血液中における凝固・線溶バイオマーカーに対する、抗精神病剤の急性期と慢性期での影響の違い。(a) sP-sel値、(b) PAI-1値、(c) tPA値、(d) PAI-1/tPA比、(e) TpP値、(f) vWF値。データは中央値（青）および四分位範囲（赤）で示す。群間比較にはマン・ホイットニーのU検定を用いた。* FESに対して $p < 0.05$ 、+AAPに対して $p < 0.05$
AAP : acute antipsychotic treatment、CS : chronic schizophrenia patients、FES : first-episode schizophrenia patients、PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1、sP-sel : soluble P selectin、tPA, tissue plasminogen activator、TpP : thrombus precursor protein、vWF : von Willebrand factor. PAI-1/tPA: PAI/tPA ratio

証拠 5：関連用語の説明（1）

組織型プラスミノゲンアクチベータ（tPA）

https://en.wikipedia.org/wiki/Tissue-type_plasminogen_activator より引用



酵素活性の増加は線溶亢進を引き起こし、過剰な出血や血管透過性の増加として現れる。
[36] 活性の低下は線溶低下を引き起こし、血栓症や塞栓症につながる可能性がある。

証拠 5：関連用語の説明（2）

PAI（Plasminogen activator inhibitor）の機能と役割

- PAIは、プラスミノゲンアクチベータ（t-PA）の活性を消失させ、線溶系を抑制するポリペプチドです。PAIは、血管内皮細胞および肝臓から放出されるポリペプチドで、血漿や血小板に存在する線溶阻止因子です。PAIは、t-PAと複合体を形成してt-PAの活性を消失させ、プラスミン産生を抑制することで線溶を抑制しています。また、PAIは、血栓溶解のみならず、組織破壊と修復、細胞の移動、血管新生、排卵と着床、動脈硬化などにも関与しています。PAIはこの反応系を抑制する働きをもつため、一連の反応開始段階でPAIはt-PAを阻害し、プラスミンによる線維素溶解作用を制御しています。

Wikipedia

- PAIは、敗血症、動脈硬化等になると高値を示します。高値になる機序として、エンドトキシンが血管内皮細胞に作用し、組織因子を発現させPAI-1の産生を強く刺激しているためと考えられています。また、動脈硬化の時にはリポプロテインが高値となり、このリポプロテインが血管内皮細胞系におけるPAI-1の産生を選択的に増加させて不足を補うためPAI-1が高値を示すと考えられます。

Wikipedia

- PAIは、血管内皮細胞で402アミノ酸からなるポリペプチドとして産生され、細胞内でプロセッシングを受け379アミノ酸の1本鎖糖蛋白として血中に分泌される。産生を促すシグナルはさまざまで、おおよそ炎症に関連する物質や、血管壁に変化を起こさせるようなサイトカインにより産生は亢進する。

jsth.medical-words.jp

- PAIは、t-PAの約90%を捕捉し、複合体（t-PA・PAI-1複合体）を形成して失活させる

証拠 5：関連用語の説明（3）

可溶性P-セレクチン（sP-selectin）

P-セレクチンは、活性化された[血管内皮細胞](#)や[血小板](#)の表面で[細胞接着分子](#)として機能する。活性化されていない内皮細胞では[Weibel-Palade小体](#)、活性化されていない血小板では[α顆粒](#)にそれぞれ貯蔵されている。

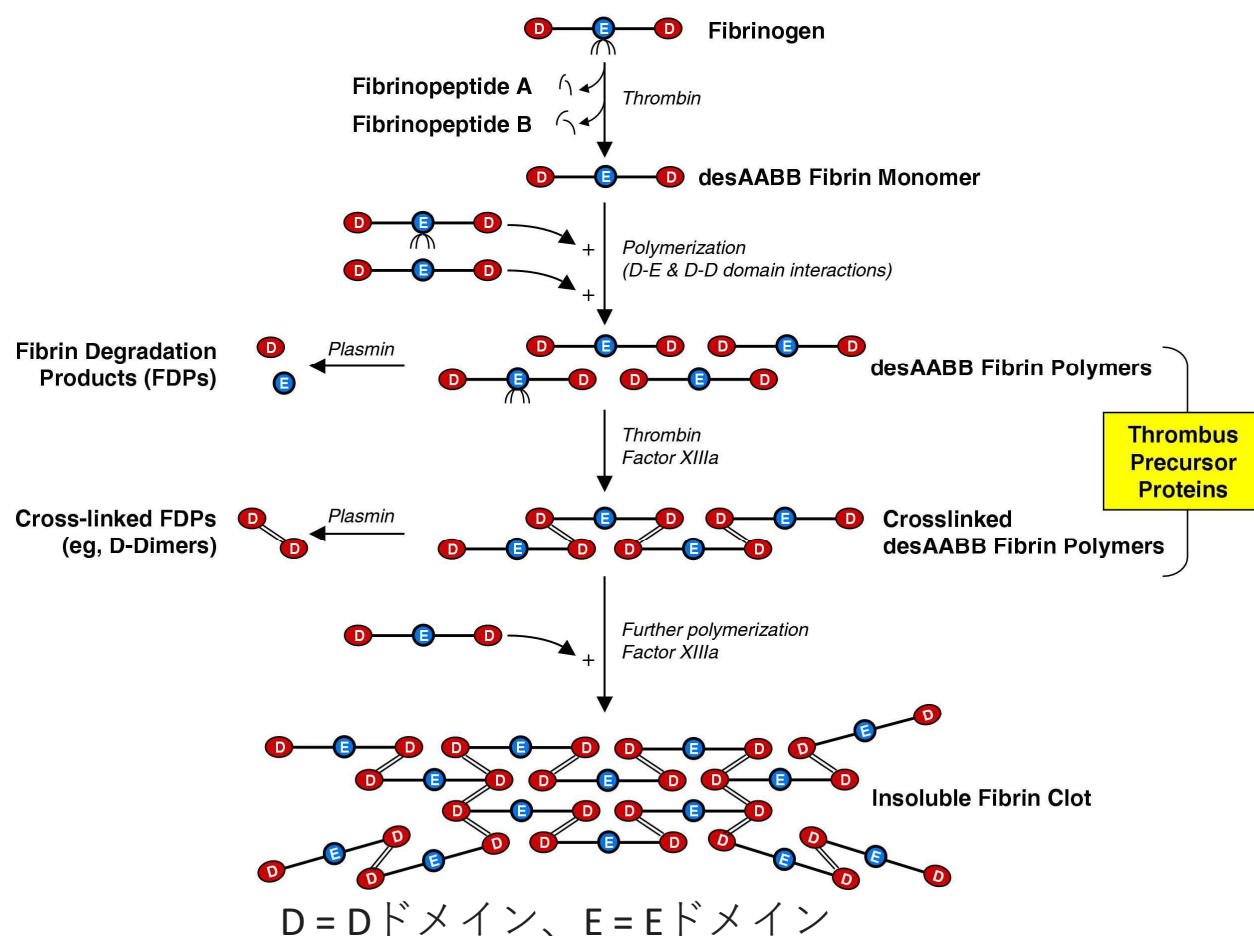
P-セレクチンは血管傷害部位への血小板のリクルートと凝集にも極めて重要である。静止状態の血小板では、P-セレクチンはα顆粒の内壁に位置している。（トロンビン、[II型コラーゲン](#)（[英語版](#)）、[ADP](#)などのアゴニストによる）血小板の活性化によって"membrane flipping"が引き起こされ、血小板はα顆粒や[濃染顆粒](#)（[英語版](#)）を放出してその内壁は細胞外に露出する。その後、P-セレクチンは血小板-[フィブリン](#)間、血小板-血小板間の結合による血小板凝集を促進する。

<https://ja.wikipedia.org/wiki/Pセレクチン> より

証拠 5：関連用語の説明（4）

Thrombus precursor protein (TpP)

図1. フィブリン形成と血栓前駆タンパク質（TpP）



フィブリンの形成に密接に関連する注目すべきマーカーは、可溶性フィブリンの特定の形態である血栓前駆タンパク質（TpP）である（3）。トロンビンがフィブリノゲンから**フィブリノペプチドA**とBを切断すると、desAABBフィブリン**モノマー**が形成される。これらのモノマーは重合して可溶性TpPフィブリンポリマーとなり、これが不溶性フィブリンの直接の前駆物質となる（図1）

Mega JL, Morrow DA, de Lemos JA et al. [Thrombus precursor protein and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes](#). J Am Coll Cardiol. 2008 Jun 24;51(25):2422-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.069.PMID: 18565400 より引用

証拠 6：認知症患者に抗精神病剤を使用し、中止すると 脳卒中罹患率比は中止後35日までに最大となり、その後低下（1）

まとめ

- Douglasら（2008）[25]は、脳卒中を発症し神経遮断剤の処方歴を有する6,790人につき、同一人の神経遮断剤使用期間と非使用期間を比較する自己対照症例シリーズを実施した。その結果、神経遮断剤使用中の脳卒中罹患率比は非使用期間の1.73倍（95%CI 1.60–1.87）であった。特に認知症患者では3.50倍（2.97–4.12）に達し、非認知症患者の1.41倍（1.29–1.55）より著しく高かった。
- Douglasらは、**神経遮断剤中止後の危険度**についても経時的に解析した。罹患率比は、使用中の**3.50倍（2.97–4.12）**から、35日までは**4.03倍（3.34, 4.87）**と、使用中よりも増加傾向を示したうえで、その後は経時的に低下し、141-175日後には罹患率比は**1.53（0.95, 2.44）**と低下したが、それでも、完全に1には戻っていない（スライド28, 29参照）。
- なお、**出血性脳卒中**と特定された233例を対象にしたサブグループ解析では、罹患率比は1.14（0.71～1.84）と統計学的に有意でなかったため、治療中の脳卒中の罹患率比の増加は、主に非出血性の脳卒中による可能性が示唆されている。
- しかし、神経遮断剤の急性期と慢性期におけるアドレナリン、ノルアドレナリンに対する反応の違いがあり、アドレナリンに対する耐性/脱感作の程度は、急性期と慢性期、離脱期において、血小板凝集、凝固、線溶系で反応に違いがある。
- 特に長期使用後の離脱期には、血小板凝集・凝固系の抑制からの回復が遅れる一方、比較的耐性化しにくい線溶系は速やかに回復し、一時的に凝固・線溶のバランスが出血側に傾く可能性が考えられる。
- 一方、抗精神病剤による錐体外路症状の出現でアドレナリン刺激が持続的に高まり、血圧上昇が持続し、出血リスク上昇している可能性もある。血小板凝集や凝固系が抑制され、線溶系が優位な時期に出血性脳卒中が起これば大出血につながる可能性が考えられる。
- Douglasらの調査で認められた中止後早期の脳卒中罹患率比上昇に、出血性脳卒中の増加が加わっている可能性はないのか、検証を要する。

証拠 6：認知症患者に抗精神病剤を使用し、中止すると 脳卒中罹患率比は中止後35日までに最大となり、その後低下（2）

24) Douglas IJ, Smeeth L [Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study.](#)

BMJ. 2008 Aug 28;337:a1227. doi: 10.1136/bmj.a1227.PMID: 18755769

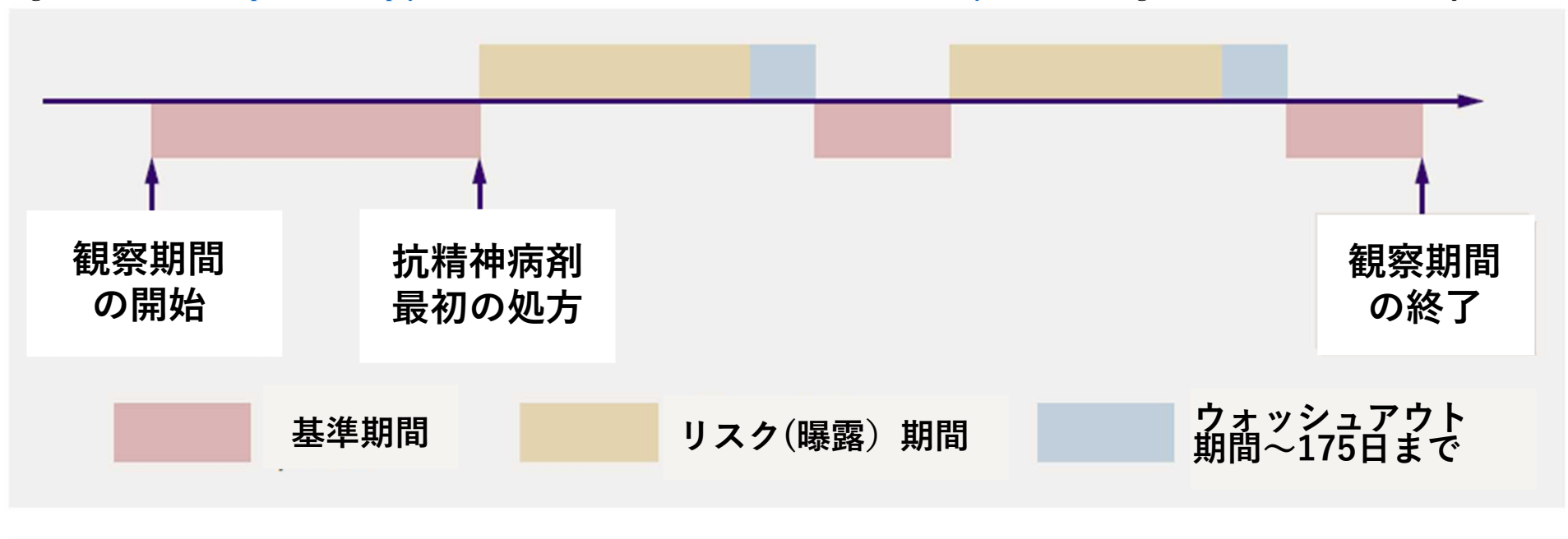
抗精神病剤への曝露と脳卒中リスク:自己対照症例シリーズ研究（証拠3-3と同じ）

要旨

- **目的:** 認知症の有無を問わず、典型的および非定型抗精神病剤使用と脳卒中の発症率との関連を調査すること。
- **デザイン:** 自己対照症例シリーズ。
- **環境:** 英国を拠点とする電子プライマリケア記録は一般診療研究データベース(GPRD)に掲載されている。
- **参加者:** 2002年末までに脳卒中の発症と少なくとも1回の抗精神病剤処方を受けた患者登録者全員:6790人の適格参加者を特定し、最終分析に含めた。
- **主なアウトカム指標:** 抗精神病剤に曝露された期間の、曝露されていない期間に対する脳卒中の罹患率比。
- **結果:** 抗精神病剤の使用による脳卒中罹患率比は全体で1.73(95%信頼区間1.60から1.87)、定型抗精神病剤は1.69(1.55から1.84)、非定型抗精神病剤は2.32(1.73から3.10)であった。抗精神病剤使用による脳卒中の罹患率比は、**認知症患者で3.50(2.97-4.12)、非認知症で1.41(1.29-1.55)であった。**
- **結論:** すべての抗精神病剤は脳卒中のリスク増加と関連しており、非定型抗精神病剤を服用している患者は、定型抗精神病剤を服用している患者よりもリスクが高い可能性がある。認知症の人は認知症でない人よりも脳卒中のリスクが高い傾向があり、可能な限り抗精神病剤の使用は避けるべきである。

証拠 6：脳卒中罹患率比は中止後35日までに最大となり、その後低下（3） 自己対照ケースシリーズの方法

24) Douglas IJ, Smeeth L — [Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study](#). BMJ. 2008 Aug 28;337:a1227. doi: 10.1136/bmj.a1227.



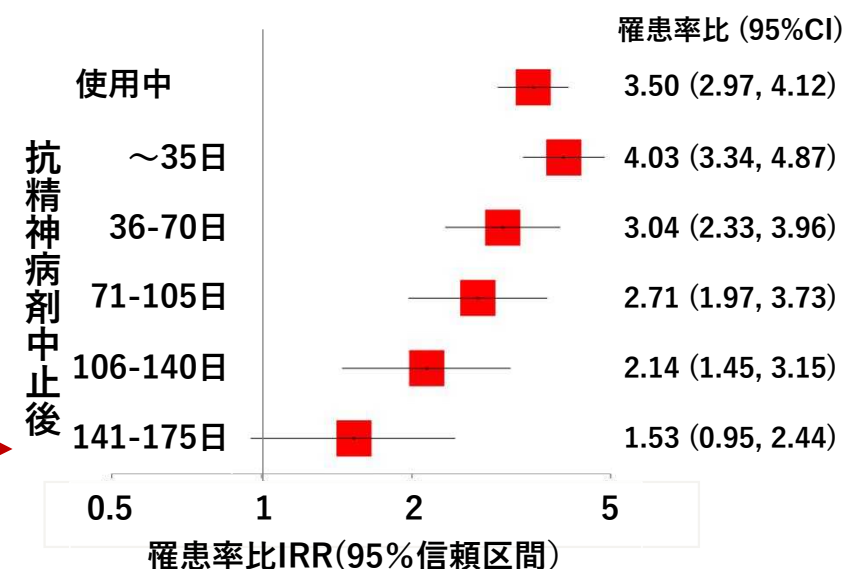
研究デザインの模式図。本図は、観察期間中に抗精神病剤が処方されたある一人の対象者を示している。解析対象となった全参加者は、少なくとも1回の抗精神病剤の処方を受けており、かつ脳卒中を1回発症していた。提示されている率比は、リスク期間（曝露期間）中のイベント発生率をベースライン期間中のイベント発生率で除して得られた統合推定値(pooled estimate)であり、解析のすべての段階において年齢が調整されている。脳卒中の発症は、ベースライン期間、曝露期間、ウォッシュアウト期間のいずれの期間においても起こり得る。

証拠 6：脳卒中罹患率比は中止後35日までに最大となり、その後低下（4）

Table 3 | Case series analysis for antipsychotic drugs: association between exposure and stroke.
Figures are rate ratios (95% confidence intervals)

	Any antipsychotic drug	Typical only†	Atypical only†
All patients (n=6790)			
No on group	6790	5885	456
Exposed v unexposed periods	1.73 (1.60 to 1.87)	1.69 (1.55 to 1.84)	2.32 (1.73 to 3.10)
Days after treatment:			
1-35	1.73 (1.56 to 1.91)	1.69 (1.52 to 1.89)	1.81 (1.15 to 2.85)
36-70	1.66 (1.44 to 1.90)	1.63 (1.41 to 1.89)	2.22 (1.23 to 4.03)
71-105	1.61 (1.37 to 1.90)	1.57 (1.32 to 1.87)	1.29 (0.52 to 3.23)
106-140	1.23 (1.01 to 1.51)	1.27 (1.03 to 1.56)	0.32 (0.05 to 2.34)
141-175	1.06 (0.84 to 1.33)	1.06 (0.83 to 1.35)	0.76 (0.19 to 3.13)
Patients with recorded dementia (n=1423)			
No in group	1423	1208	85
Exposed v unexposed periods	3.50 (2.97 to 4.12)	3.26 (2.73 to 3.89)	5.86 (3.01 to 11.38)
Days after treatment:			
1-35	4.03 (3.34 to 4.87)	3.74 (3.05 to 4.59)	5.70 (2.50 to 12.98)
36-70	3.04 (2.33 to 3.96)	2.92 (2.20 to 3.88)	4.41 (1.40 to 13.89)
71-105	2.71 (1.97 to 3.73)	2.40 (1.69 to 3.41)	3.50 (0.76 to 16.25)
106-140	2.14 (1.45 to 3.15)	2.16 (1.44 to 3.23)	2.21 (0.28 to 17.34)
141-175	1.53 (0.95 to 2.44)	1.49 (0.90 to 2.44)	2.40 (0.30 to 18.88)

図：抗精神病剤使用中と中止後の期間別、脳卒中罹患率比推移



コメント：抗精神病剤中止後35日までは、使用中よりも増加傾向を示したうえで、その後は罹患率比は低下しているが、それでも、完全に1には戻っていない。
アドレナリン、ノルアドレナリン過剰状態が解除され、離脱性に出血傾向が高まり、出血性脳卒中の増加で脳卒中罹患率の増加が起こっている可能性はないのか、検証を要する。