

図1 部分的コンプライアンスに対する薬物治療戦略
 経口抗精神病薬に対しての患者が部分的にしかコンプライアントでない証拠がある場合の薬物治療戦略（自分が精神疾患であることや治療が必要であることを否定。EPSなし）
 （引用文献：「精神科臨床医による統合失調症の薬物療法コンセンサス」じほう，2006）

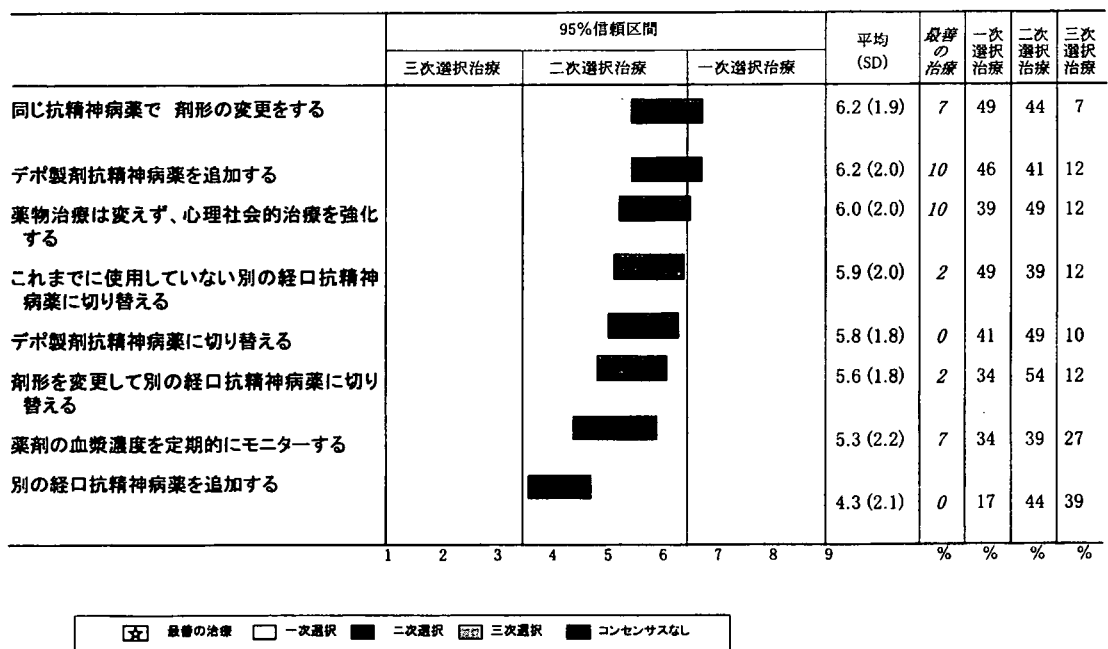


図2 ノンコンプライアンスに対する薬物治療戦略
 経口抗精神病薬を処方通りに服用しないことが繰り返され、かつ慢性的精神病性障害が繰り返し悪化する不安定な患者に対する薬物治療戦略
 （自分が精神疾患であることや治療が必要であることを否定。EPSなし）
 （引用文献：「精神科臨床医による統合失調症の薬物療法コンセンサス」じほう，2006）

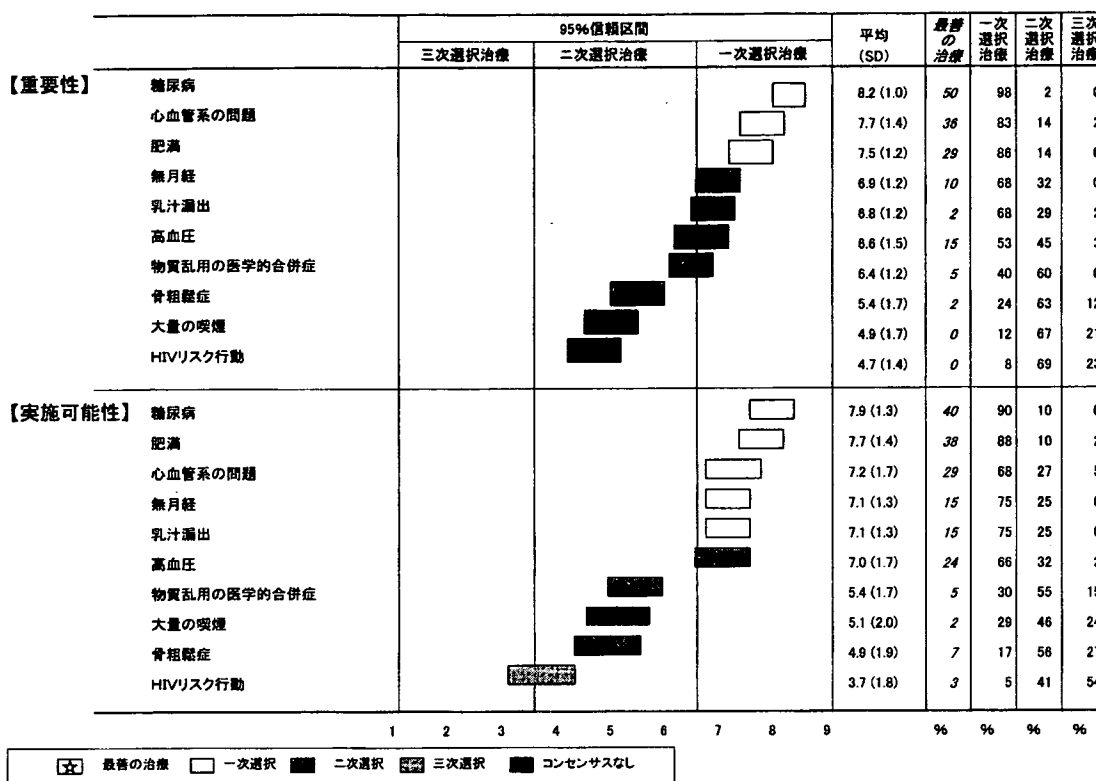


図3 合併症について

- 1) 薬物治療中の患者において、どの合併症やリスク要因を重要と考えるか。
- 2) 現実的な制約のもとで、合併症やリスク要因に対し管理できるものは。

(引用文献:「精神科臨床医による統合失調症の薬物療法コンセンサス」じほう, 2006)

分的ノンコンプライアンス、またはノンコンプライアンスへの対処としては、まず、心理社会的な介入である。薬物療法としては、これといった決め手は必ずしもない。しかし、剤形の変更や、デポ剤の使用など、そういった工夫が必要であろうという結果が得られている。

Ⅲ. アドヒアランス、薬物コンプライアンスに影響する因子

では、この薬物療法に対するアドヒアランスやコンプライアンスにはどのような要素が影響しているのか。それを上げるためにはどのような点を認識することが大事なのかについて、再度考えてみたい。

まず、文献的な考察であるが、Day, J. C.らが Arch. Gen. Psychiatry に2005年発表した論文では、アドヒアランスに貢献する要素で最も重要なことは、「急性期入院中の医師との関係の質、す

なわち急性期の治療のなかで医師・患者関係をいかにうまくつくっていけるかどうか、それが患者のその後の治療への姿勢や、薬物療法へのアドヒアランスに重要な決定要素となる」と述べている。

一方、Marder らは、コンプライアンス不良になる要素は、薬剤の副作用、重篤な精神症状、認知障害、再発予防における薬物療法の役割に関しての不適切な理解などであり、こういった要素には心理社会的介入が必要であると述べている。これは、先ほどの結果の背景にもなると思われる。

また、患者自身にも、医師にも、コンプライアンスに対する過大評価が重要な要素になっている。千葉県調査結果からも述べたように、医師がコンプライアンスを過大評価しているのはよくない。

一方、千葉県のアンケートでは、やはり合併症についての注意を払うべきだという結果も出ている(図3)。医師は糖尿病、心血管性の障害、ま

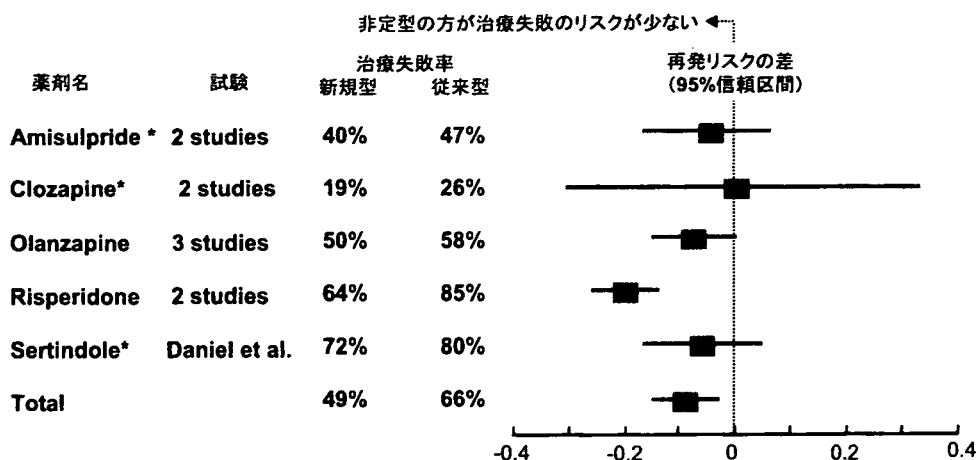


図4 再発/脱落による治療失敗率 (meta-analysis)
新規抗精神病薬 vs. 従来型抗精神病薬 (海外)

* : 国内未承認 Leucht, S. et al. : Am. J. Psychiatry, 160(7) : 1209-1222, 2003.

た肥満について配慮することは必須である。実際に臨床の場では糖尿病や肥満, 心血管性の障害, 無月経, 乳汁分泌などに関しては比較的容易にみることができるので, きちんとフォローすべきである。

アドヒアランスや薬物コンプライアンスに影響する因子は, やはり急性期治療での医師・患者関係, そしてその質, それから薬剤の副作用や精神病重症度を改善させること, また, 認知障害, 再発予防における薬物療法の重要性の理解などである。これらがコンプライアンスやアドヒアランスを上げるのに影響するのではないかと考えられる。

IV. 急性期に使用する薬剤について

急性期の治療は, その後の患者のコンプライアンス, アドヒアランスに重要な役割を果たす。アドヒアランスが高く, コンプライアンスが良好であることは患者のQOLを向上させ, 再発を予防する。そのため急性期に使用する薬剤に我々精神科医は十分に注意を払う必要がある。コンプライアンス, アドヒアランスを考えると, まず急性期に注意を向ける必要があるのである。

どのような薬で成功し, 失敗するのかを文献的にみると, 基本的には新規の非定型抗精神病薬と従来の定型抗精神病薬の比較になるが, 総括すれ

ば非定型のほうが治療失敗のリスクは少ない。

Quetiapine, olanzapine, risperidone, perospirone, sertindoleなどの非定型薬は治療失敗率を下げるので, 文献的には新規非定型薬を選択することが望まれる (図4)。

実際に千葉県のコセンサスはどうであったか。まず, 陽性症状が中心で初発エピソードの患者への治療には, 一次選択薬として1位がrisperidone, 2位がolanzapineでコセンサスが得られている (図5)。複数エピソードをもつ陽性症状が中心の患者に対する初期治療としても, やはり1位がrisperidoneで, 2位がolanzapineという結果であった。

次に陰性症状が中心の初発エピソードの患者の場合は1位がolanzapine, 2位がrisperidoneと, ともに一次選択薬として選ばれることでコセンサスが得られている。複数エピソードをもつ陰性症状が中心の患者の場合も同様にolanzapine, risperidoneが一次選択という結果である。

初期治療, 急性期治療が, 統合失調症のその後のアドヒアランスに影響するという視点からみると, この一次選択薬は非常に重要である。特に重篤な精神障害がアドヒアランスを下げるので, 陽性症状に関する薬剤選択が大きな意味を果たすのではないかと考えられる。

また今回は, 薬の種類だけでなく, 錠剤, 細粒, 口腔内崩壊錠, 内用液といったさまざまな剤

【初発エピソードの患者】

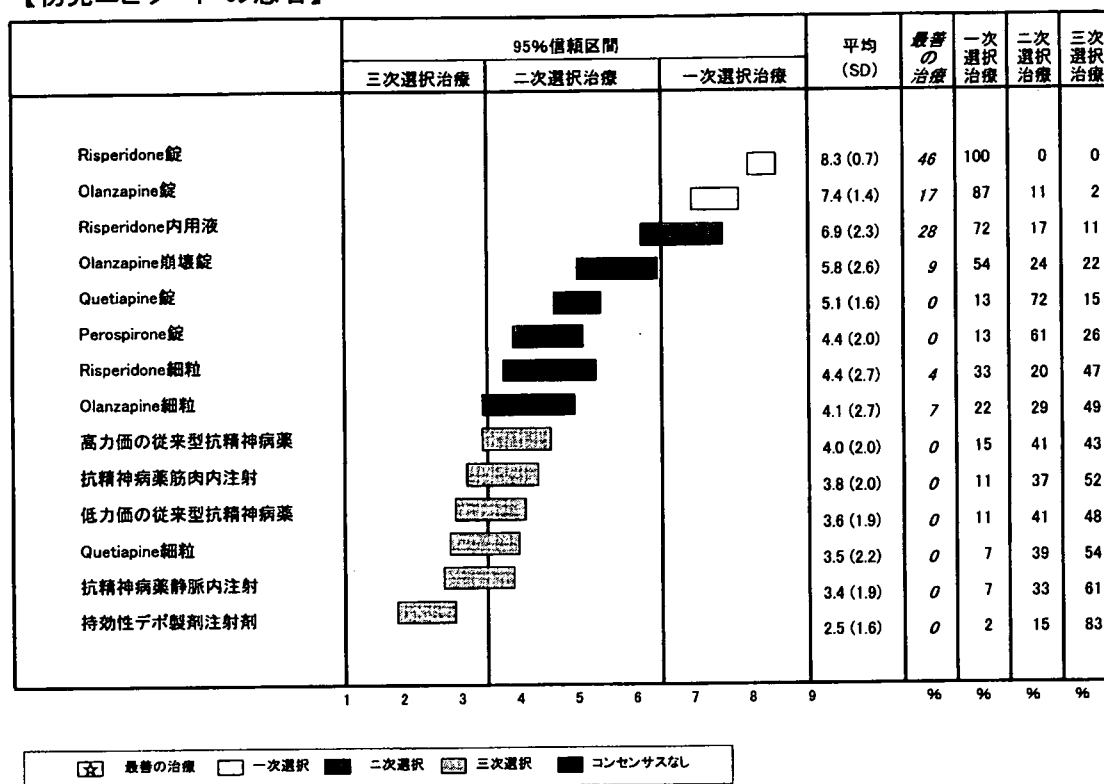


図5 薬剤の選択1 陽性症状が中心の患者に対する初期薬物治療

(引用文献:「精神科臨床医による統合失調症の薬物療法コンセンサス」じほう, 2006)

形について、医師がその特徴をどのようにとらえているのかについても調査した。

この調査は、たとえば錠剤では、簡便、管理しやすい、用量調節が簡単、服用感がいい、コンプライアンスがいい、コンセンサスがとりやすい、などが上位に来る。精神科医からみて錠剤の利点は、使用方法が簡単というのが一番の利点だとわかる。

次に細粒はどうか。細粒は、用量調節が簡便であることが利点としてあげられたが、他には特に支持される利点はなかった(図6)。

次に、内用液で、すぐに思いつくのは効果発現が速いということである。加えて、用量調節が簡単、投与方法が簡単、副作用が少ない、服薬管理がしやすいなどの利点が挙げられる。ただ、効果発現が速いのは薬物動態から理解できるが、副作用が少ないことは、エビデンスとしては確立されていないと思われる。また、非定型薬の口腔内崩壊錠は、服用感がよいことが第一印象で、他に投

与方法が便利、コンプライアンスを獲得しやすい、それから効果発現が速いことが挙げられている。注射剤については、効果発現は速いが、他の項目についてはコンセンサスが得られていないので、効果発現の速さ以外は何らプラスになる要素がないというような結果とも読める(図7)。

非定型の内用液について使用目的を尋ねると、急性期における注射剤の代替、または不穏や不安時の頓服・指示薬として使うという結果が出ている。効果発現が非常に速いこと、または、従来、既に服用している薬剤があったとしてもこの頓服的な使用で効果があるという認識であった(図8)。

V. Risperidone 内用液についての考察

今回、50項目近い質問であったが、その中で最善の治療である「☆印」の項目は1つしか得られなかった(図9)。それは、急速な鎮静が必要な

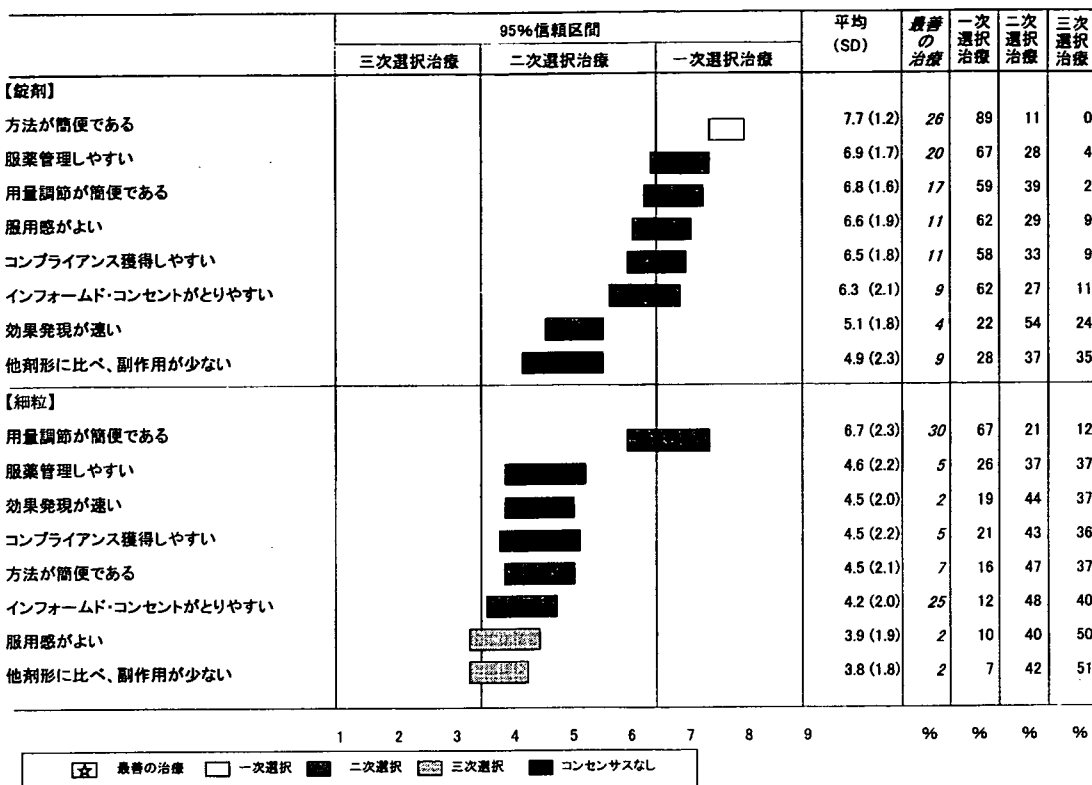


図6 剤形の選択1 剤形の選択に際して考慮する要素

(引用文献:「精神科臨床医による統合失調症の薬物療法コンセンサス」じほう, 2006)

急性期症状への対応に関してであり、risperidone 内用液が最善であるという項目であった。注射剤と内用液では効果発現が速いことが挙げられた。最善である内用液をまず選ぶべきだという結果だと思われる。

治療失敗例は、非定型抗精神病薬のほうが低くなっている。薬の選択は非定型抗精神病薬が望ましい。非定型抗精神病薬のなかではどの薬剤がよいのだろうか。陽性症状・陰性症状に対して、いずれも risperidone, olanzapine が挙げられている。特に陽性症状に関しては risperidone, 急速な鎮静に関しては risperidone 内用液が最善の治療と推奨される。

これは裏を返せば、今回のテーマであるアドヒアランスや社会復帰、自立支援には、急性期治療がとにかく大事である。薬も効果があり、しかもその効果発現が非常に速いことがよいとなれば、非定型抗精神病薬の、特に内用液がよいという調査結果にコンセンサスが得られたと言えるであろう。

では実際、内用液は早期に有効性があるのだろうか。また、いくら効果があっても、たとえば haloperidol の筋注、静注をした患者がその治療により印象を持っているのかどうか。内用液が従来の注射に替わるものであっても、患者の印象や安全性はどうなのかが非常に重要な要素になる。アドヒアランスを考える上では、急性期治療時における医師・患者関係、単なるコミュニケーションの問題ではなく、医師が出した薬に対する患者の印象が重要である。

図10の調査は、risperidone の内用液が急性期、急性増悪期の統合失調症の患者に早期の有効性があるのかどうか、また、患者はこの薬に対してどのような印象を持っているのか、安全性はどうかなどについて、ランダムイズ・コントロール・スタディではなく、ふだん臨床で使っている先生方、また通常の診療のなかで服用している患者がどう感じているかを重視して行った。そのため、初発エピソードの患者や、治療が途絶えている患者群、無治療群に関して、内用液を最初から

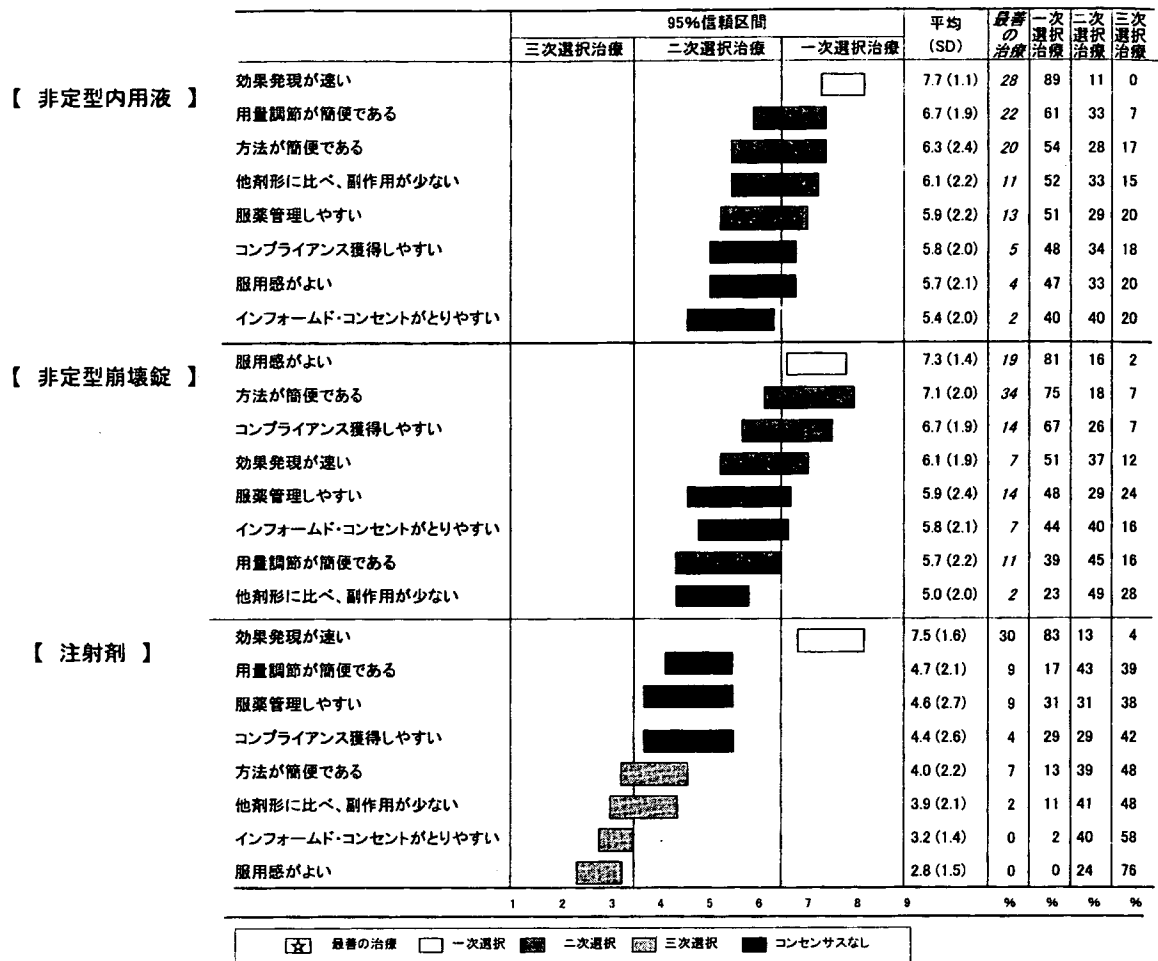


図7 剤形の選択2 剤形の選択に際して考慮する要素
(引用文献:「精神科臨床医による統合失調症の薬物療法コンセンサス」じほう, 2006)

使用目的

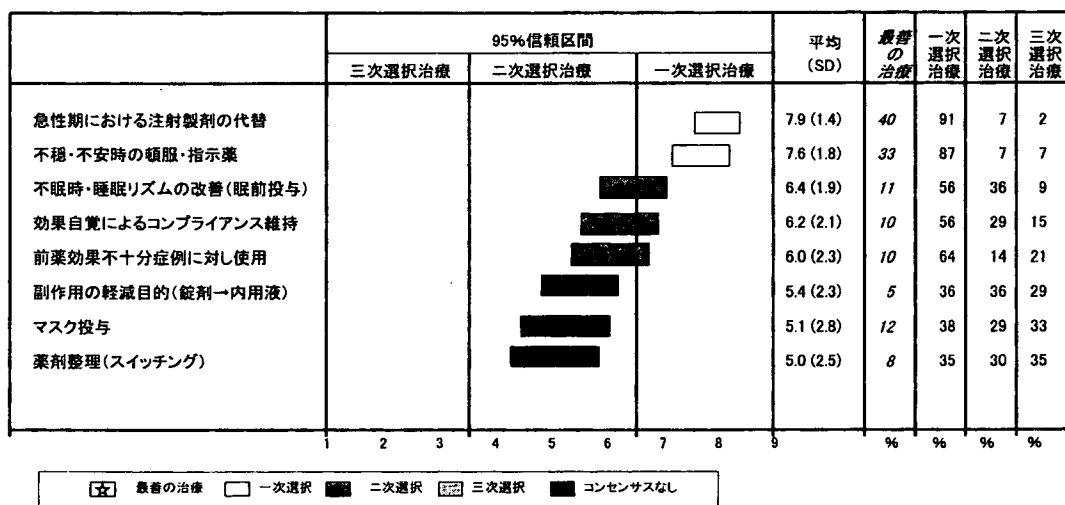
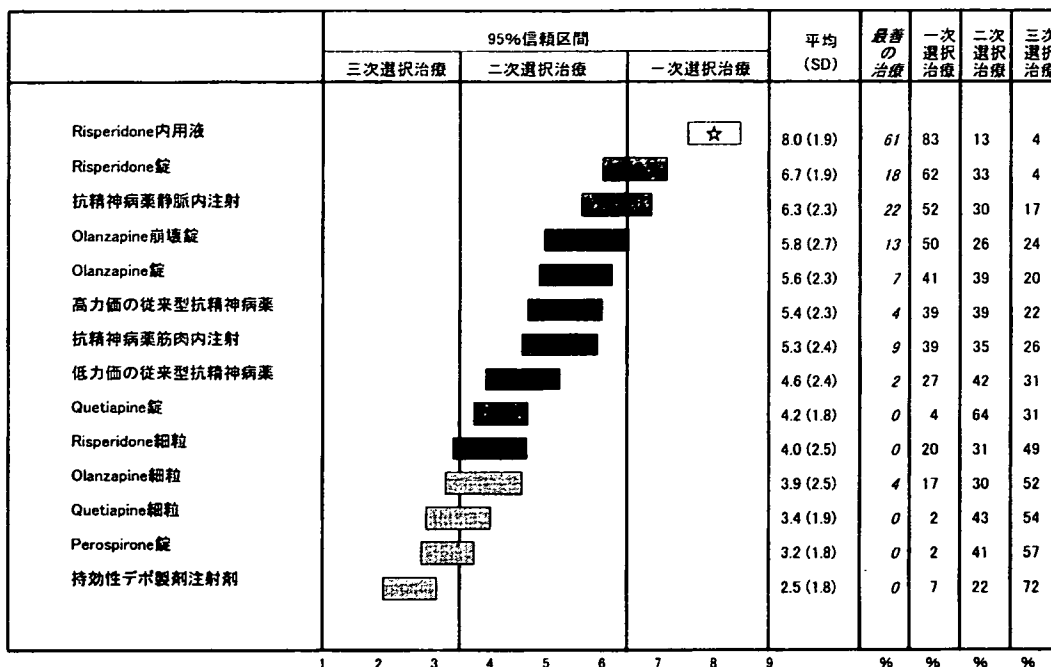


図8 非定型内用液について
(引用文献:「精神科臨床医による統合失調症の薬物療法コンセンサス」じほう, 2006)



☆ 最善の治療 □ 一次選択 〇 二次選択 点線 三次選択 ■ コンセンサスなし

図9 薬剤の選択 急速な鎮静が必要な急性期症状の対応

(引用文献:「精神科臨床医による統合失調症の薬物療法コンセンサス」じほう, 2006)

薬剤の投与パターン別評価期間の規定例(調査対象症例の選択について)

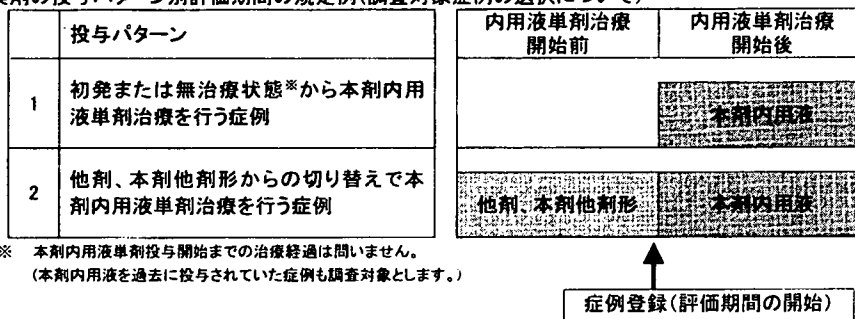


図10 調査対象症例

※ 中間解析症例数 n=165

(前治療なし:49, 前治療あり:106, 不明:10)

服用してもらい、別群で、他剤からの切り替えで治療を行う症例群と比較した。現在、165例の報告があり、前治療薬なしの群が49名、前治療薬ありで服用中に切り替えた群が106名であった。

まず早期の有効性であるが、PANSSスコアで、陽性症状、急性増悪期の改善は、7段階評価で薬を服用してどう変化していくかをみた。内服して30~90分で少し下がる傾向があり、1ヵ月後

には非常に改善しているという結果であった(図11)。

図12は前治療薬なしの群で、やはり30~90分で少し効果が出ているが、1ヵ月後には非常に改善している。この前治療薬なしの群では、当然であろうが、興味深いのは前治療薬があった群、急性期増悪群である(図13)。1ヵ月後には内用液で改善している結果であった。また、このなかの興

n=165

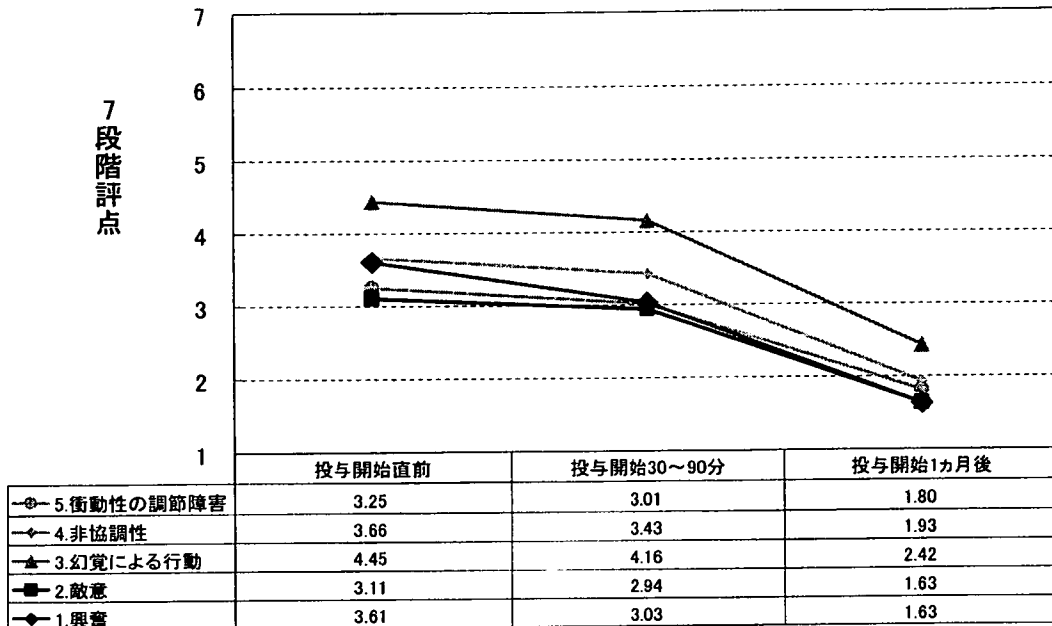


図11 PANSS 評価「興奮、敵意、幻覚による行動、非協調性、衝動性の調節障害」

(前治療なし) n=49

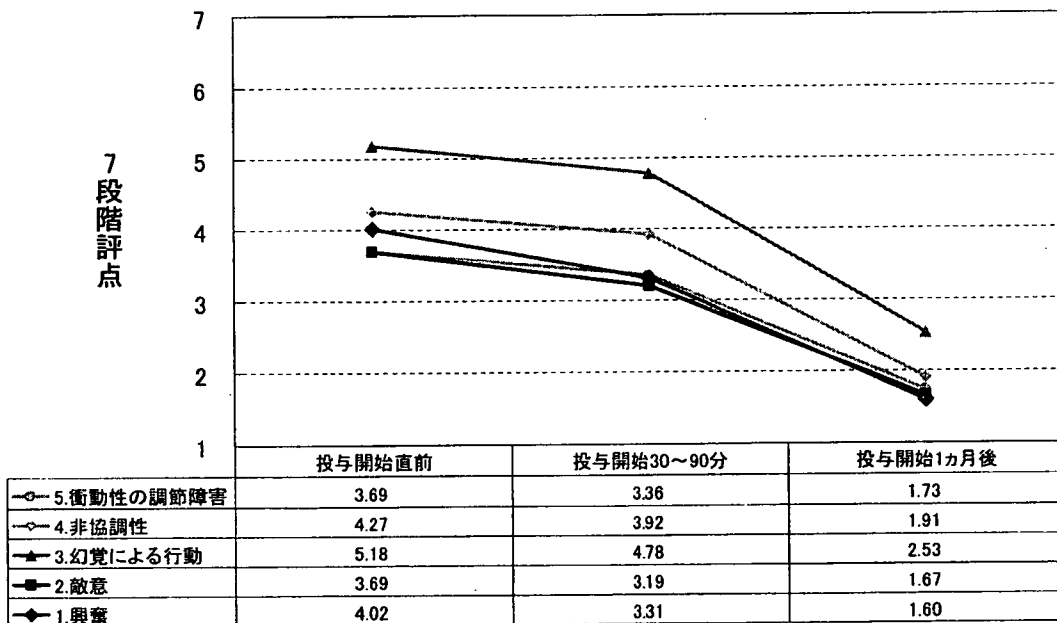


図12 PANSS 評価「興奮、敵意、幻覚による行動、非協調性、衝動性の調節障害」

奮の項目をみると、かなり興奮の激しい場合に30～90分で改善がみられ、やはり1ヵ月後にかなりの改善が認められることであるが(図14)、前治療薬なし群だけでなく、既に違う薬を飲んでいた場合でも効果があるという結果であった(図15)。

このように risperidone 内用液単剤投与1ヵ月後の時点でみると、軽度改善以上の改善が86%で非常に有用であるという結果が出ている(図16)。

では患者の印象はどうか。いくら医師がよくなったと思っても、患者自身が服用している薬に対して印象が悪ければその後のアドヒアランスには

(前治療あり) N=106

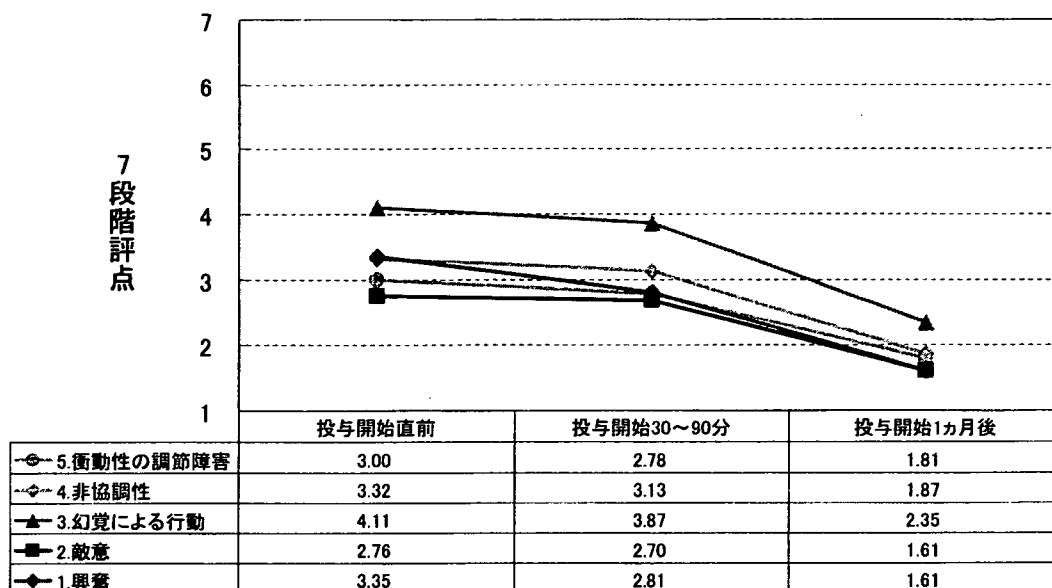


図13 PANSS 評価「興奮、敵意、幻覚による行動、非協調性、衝動性の調節障害」

(前治療なし) n=49

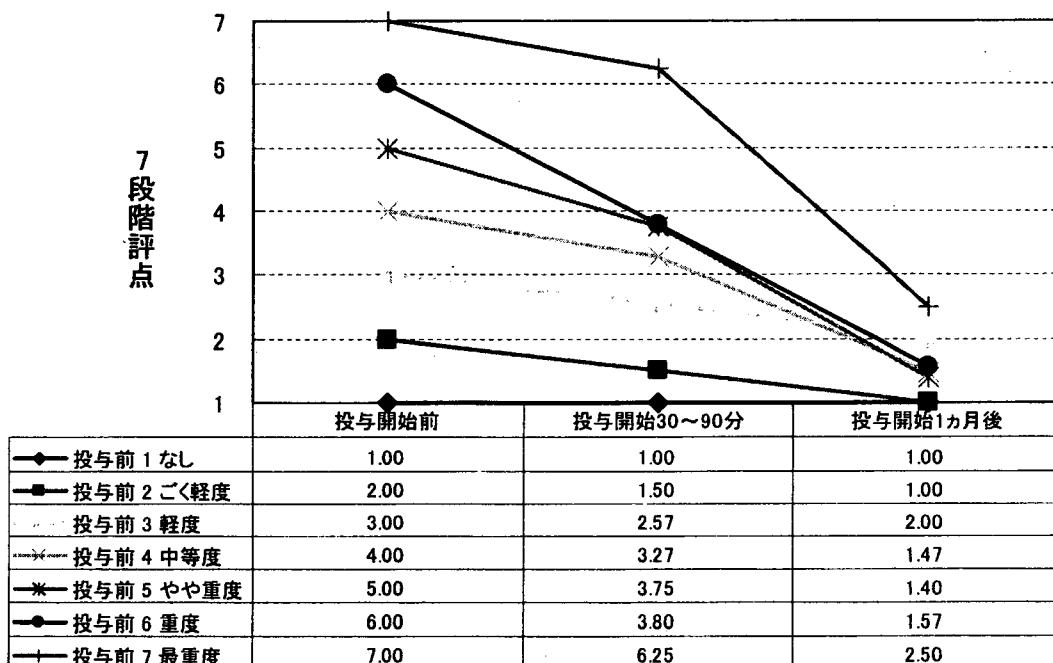


図14 PANSS 「1.興奮」評価

つながらない。そういった考え方でみると、QOLが徐々によくなっていくような長い視点での治療も当然重要であるが、やはりインパクトがあるのは、急性期、自分自身でも何かおかしい、調子が悪いと思っている患者がさっとよくなって

いくという感覚がアドヒアランスには非常に重要だろうと考えられる。患者自身の印象では、「薬を飲んで効果が実感できるか」については70%近くが実感できているという結果であった(図17)。特に前治療薬がない群では80%以上が効果

(前治療あり) n=106

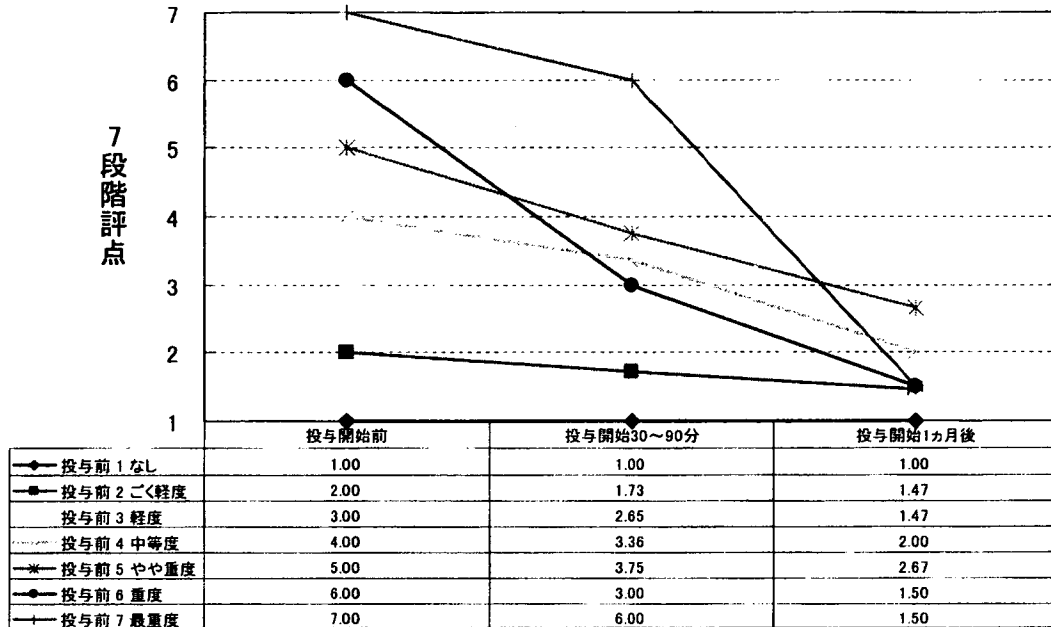


図15 PANSS 「1.興奮」評価

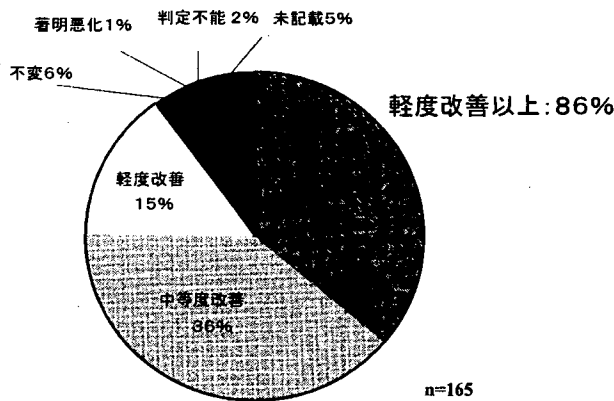


図16 Risperidone 内用液単剤投与開始1ヵ月後時点全般改善度

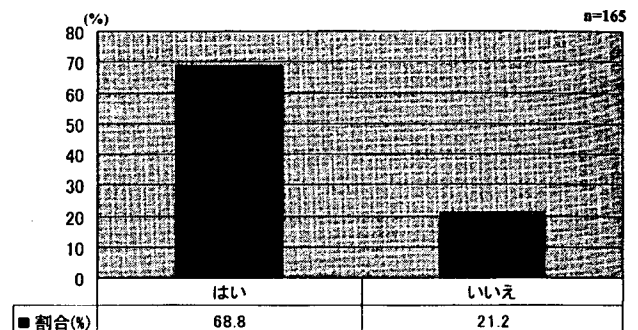


図17 この薬は、前薬と比べて飲んだ後に効き目を実感することができましたか。
内用液単剤治療開始1ヵ月時点継続率
138/165 = 83.6%

があるという結果であった。

既に他剤で治療ありの群では、大変興味深いことに66%が「今度飲んだ薬は効き目を実感できた」と回答した。患者自身の、「あ、この薬だと何か調子がいい」との思いがアドヒアランスにつながるとも考えられ、効き目の実感は重要であろう。

安全性に関しては、アカシジア5例、高プロラクチン血症2例、悪性症候群1例をはじめ全29例が報告されている。この悪性症候群は熱発と昏迷があり、CKが700~800まで上昇したため、悪性

症候群と判断された。この情報からは病名では重篤な部類になるが、状態はそれほど重篤ではなかったとも考えられよう。

今回の risperidone 内用液の調査では、前治療薬の有無にかかわらず、陽性症状は1ヵ月後には改善している。特に興奮に関しては30~90分である程度の改善がみられ、1ヵ月後には十分な改善がみられている。そして患者の60~80%は、内用液の効き目を実感できたという印象であった。

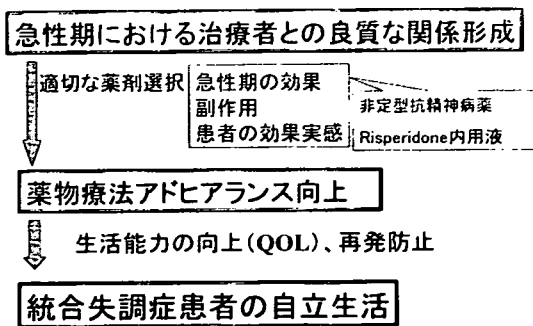


図18 自立生活を支える統合失調症薬物治療

VI. ま と め

今回のテーマである「自立生活を支える統合失調症薬物治療」を考えると、まず急性期における治療者との良質な関係の形成が重要であるこ

と、そしてそれが薬物療法アドヒアランスを上げて、生活能力の向上や再発を予防できること、そして、これが統合失調症の自立生活を支えるのではないかと思われる(図18)。

良質な関係を薬物療法から考えてみると、適切な薬剤選択が当然必要になる。効果があるのは当然だが、副作用もない方がよい。何よりも患者が効果を実感することが重要である。

これらを基盤として、最初のアンケート調査にもあったように心理社会的な介入をすることが可能になると思われる。飲んで嫌な感覚ばかりある薬剤の場合、いくら医療スタッフが説明しても、その場では表面的に了解しても、「こんな薬、嫌だ」となってしまうので、やはり適切な薬剤選択が重要になる。