

200732044A

厚生労働科学研究費補助金
医療安全・医療技術評価総合研究事業

精神疾患を有する人の地域生活を支える
エビデンスに基づいた看護ガイドラインの開発

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 萱間 真美

平成 20 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金 医療安全・医療技術評価総合研究事業

精神疾患を有する人の地域生活を支えるエビデンスに基づいた 看護ガイドラインの開発

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 萱間 真美 (聖路加看護大学 精神看護学)

分担研究者 宮本 有紀 (東京大学大学院医学系研究科 精神看護学分野)

渡邊 雅幸 (昭和大学 保健医療学部)

深沢 裕子 (福井松原病院)

瀬戸屋 希 (聖路加看護大学 精神看護学)

大熊 恵子 (聖路加看護大学 精神看護学)

瀬尾 智美 (聖路加看護大学 精神看護学)

研究目的

本研究は、精神疾患を有する人の安定した地域生活を支援するために、非定型抗精神病薬による精神科薬物療法を効果的に継続するための看護援助ガイドラインを開発することを目的としている。今年度は、既存の治療ガイドラインをレビューし、ガイドラインの構成と CQ (クリニカルクエスチョン) を確定し、系統的に文献検索を行うことを目的とした。

研究方法

ワーキンググループを組織し、国内外における非定型抗精神病薬に関する既存のガイドラインをレビューした。レビュー結果をもとに、ガイドラインの構成と CQ 案を作成し、CQ ごとに関連文献のレビューを行ってエビデンスを整理し、CQ に対する回答の方向性を整理した。

研究結果

既存のガイドラインレビューから、治療方針や各薬剤の特徴に関するガイドラインは多くあるものの、服薬援助の際のアセスメントや介入のポイントについては、十分に記載されていないことが明らかになった。継続的な議論の結果、ガイドラインの構成を、非定型抗精神病薬の特徴と観察ポイント(全般的特徴および薬剤ごとの特徴)、切り替え(スイッチング)時のポイント、副作用の特徴とモニタリング(メタボリックシンドローム、性機能障害、錐体外路症状、悪性症候群)、服薬アドヒアランスを高めるための対処、の4部構成とし、それぞれCQを確定した。各項目について、検索用語を検討し、最新の文献を検索した上で、ガイドラインレビュー結果および文献レビューの結果から、CQに対する回答の方向性を整理した。

結論

今年度は、既存の治療ガイドラインならびに関連文献のレビューを行い、並行して本ガイドラインの構成とCQを継続的に議論しCQと回答案を整理した。今後は、さらに文献レビューを継続し、エビデンスを整理してガイドライン本文を精練し、専門家・実践家の評価を得て実用的なガイドラインを作成していくことが必要である。

目次

I. 研究計画

1. 研究の目的	1
2. 研究の方法	1
1) 平成 18 年度	1
2) 平成 19 年度	2
3) 平成 20 年度	2

II. 平成 19 年度総括研究報告

1. 研究組織	4
2. 研究の目的	4
3. 研究の方法	4
4. 研究結果	6
1) 既存のガイドラインレビューのプロセスと結果	6
2) 薬剤の効果と副作用の特徴	10
(1) 非定型抗精神病薬全般	12
(2) リスペリドン	13
(3) オランザピン	15
(4) クロザピン	16
(5) クエチアピン	18
(6) アリピプラゾール	19
(7) ペロスピロン	20
3) 非定型抗精神病薬への切り替え (スイッチング)	21
4) 患者の生命および QOL に影響する副作用のモニタリング	25
(1) メタボリックシンドローム	30
(2) 性と生殖に関する機能	32
(3) 錐体外路症状	33
(4) 悪性症候群	34
5) 患者の服薬アドヒアランスを高めるための対処	35
5. 結論と今後の課題	43
6. 研究成果	43

- 資料 1 ガイドラインレビュー結果
- 資料 2 ガイドライン内容入力シート
- 資料 3 「スイッチング」検索結果
- 資料 4 「副作用」検索結果
- 資料 5 「アドヒアランス」検索結果

1. 研究計画

1. 研究の目的

我が国の精神保健医療福祉施策の基本的方針が「入院医療中心から地域生活中心へ」と移行する中、精神疾患を有する人への支援の舞台も地域へと移行しつつある。したがって、精神疾患を有する人の安定した地域生活を支援するための効果的な方法の同定およびその普及は急務の課題である。

精神科薬物療法は、精神科疾患に対する治療として主に行われており、その効果が明らかにされている。現在の症状を緩和するだけでなく、薬物療法の継続によって再発防止効果、再入院率を低下させる効果があることも多数報告されている。したがって、薬物療法を効果的に継続していくことは、精神疾患を有する人が安定した地域生活を送るための重要な要素となっている。

しかし、薬物には主作用（効果）の他に有害作用（副作用）を生じるものもあり、これらの有害作用によっては患者の安全が脅かされたり、日常生活に影響を及ぼし、その結果として生活の質が低下することがある。また、有害作用の存在のために治療を中断してしまう患者もいる。患者が薬物療法を効果的に継続していくために、医療者は薬物が個々の患者に及ぼす作用をモニタリングし、その症状と日常生活に及ぼす影響をアセスメントし、さらに適切な対応をとる必要がある。

これらの薬物療法による作用のモニタリングや対応は、看護師の重要な役割の一つである。しかし近年、精神科薬物療法で用いられる薬物は、第二世代抗精神病薬の登場により変化し続けており、これらの薬物に関する知識を効率的に収集して日々更新していくことは、臨床現場で働く看護師にとって容易なことではない。

特に、従来薬とは異なる新しい効果が期待され、近年急速に導入や切り替え（スイッチング）がなされ始めた非定型抗精神病薬による薬物療法は現在のトピックスであるが、看護援助に必要な情報はまだ十分に整理されていない現

状にあることが昨年度の調査でも示された。

そこで、本研究では、非定型抗精神病薬による精神科薬物療法が精神疾患を有する人の症状や日常生活に及ぼす作用のモニタリングおよび対応について、エビデンスに基づいた看護ガイドラインを開発することを目的とする。

昨年度はヒアリング調査および文献検討を行い、非定型抗精神病薬による薬物療法において重要とされる要素や、臨床現場の実情を把握した。その結果、非定型抗精神病薬への切り替え時に見られる行動化や自傷行為等に対する適切なアセスメントと対応、などガイドラインに必要な要素を整理することができた。また、薬物療法がどのような目的で計画されているのか、薬剤特有の作用・有害作用を早期に発見して対応するための観察のポイント、服薬援助のために必要なコミュニケーション技術といった要素も、ガイドラインに必要なことが整理された。

今年度は、昨年度の結果を踏まえて、ガイドラインの柱となるCQ（クリニカルクエスション）を確定し、各CQに対する本文案を作成することを目的とした。

このガイドラインの開発により、精神科疾患を有する人の地域生活を支援する訪問看護師や地域ケアに携わるスタッフ、入院患者の退院を支援する看護師等、臨床現場で実践を行う看護師に、エビデンスに基づいた情報を提供し、また次段階として患者用資料へ発展させることでさらに質の高い医療の提供に貢献できると考える。

2. 研究の方法

1) 平成18年度

ワーキンググループを組織し、質問紙調査、ヒアリング調査、文献調査の基礎調査を通してガイドラインに必要な構造的・機能的要素を抽出した。

質問紙調査は、精神科急性期病棟、精神科慢性期病棟、精神科訪問看護提供機関等に現在勤務している看護師および勤務経験を有す

る看護師を対象に実施した。精神科薬物療法の看護ケアについて、現在行っているケア内容、アセスメントの視点、ケアの効果と課題について調査を行った。

ヒアリング調査では、精神医学、精神薬理学、精神看護学の研究者および実践者を対象に行った。薬物療法が精神疾患を有する人の症状や日常生活に及ぼす影響をモニタリングし、対応する看護に関して尋ね、モニタリングやアセスメントの視点、ケアの具体的な内容、その効果と課題について整理した。

質問紙調査、ヒアリング調査から得られた内容を統合して分析し、ガイドラインの焦点を絞り、ガイドラインに必要な構造的要素・機能的要素を抽出した。さらに、抽出された構造的要素・機能的要素を検討するために文献調査を行った。

2) 平成 19 年度

平成 19 年度には初年度の調査結果を元にクリニカルクエスション(CQ)を抽出し、関連文献の批判的吟味を行って、エビデンスを整理した。まず、既存の治療ガイドラインのレビューを行い、統合失調症に対する非定型抗精神病薬による薬物療法に記載のあるガイドライン 20 編について、本文を読み、記載されているレビューシートに内容を整理した。その結果を元に、CQ の構成を作成し、継続的に討議を重ねた。

ガイドラインレビュー結果を検討した結果、ガイドラインの構成を、各薬剤の特徴、副作用、スイッチング、アドヒアランスを高めるための援助、の 4 つの側面から整理することとした。

加えて、各 CQ に関連する系統的文献レビューを行うために、検索用語を検討・確定し、文献検索を行い、題名、抄録から必要な論文を絞った。

ガイドラインレビューおよび文献レビュー結果をもとに、ガイドラインの内容を構造化し、それに対するエビデンスを検討し、ガイドラインに含むべき内容を整理した。

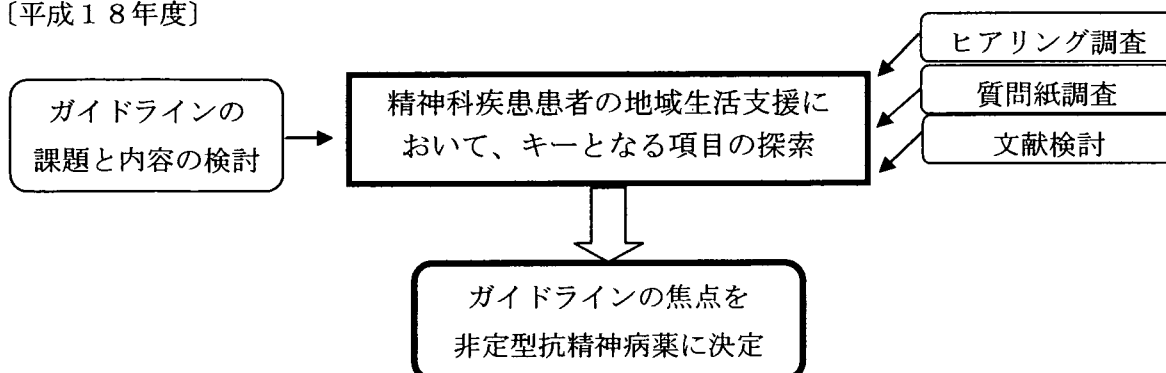
3) 平成 20 年度

最終年度には、ワーキンググループによる継続的な討議を重ね、また各種専門家を対象にフォーカスグループインタビューを行いガイドライン案の妥当性、実用性について審議する。更にガイドライン評価ツールを用いてガイドラインの厳密さ、作成過程の透明性、臨床現場への適応性について評価を行い、その結果に基づいて改定を行い公表する。

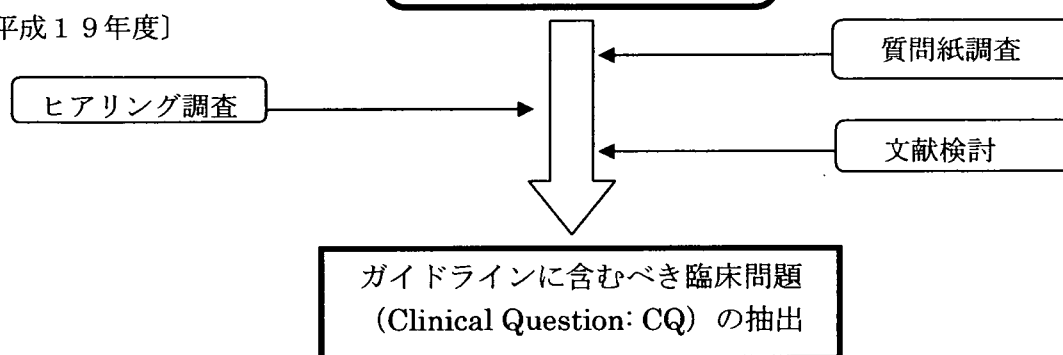
評価には、精神疾患を有する当事者にも参加してもらい、その意見を元に患者用ガイドラインの開発について検討を開始する。

研究計画

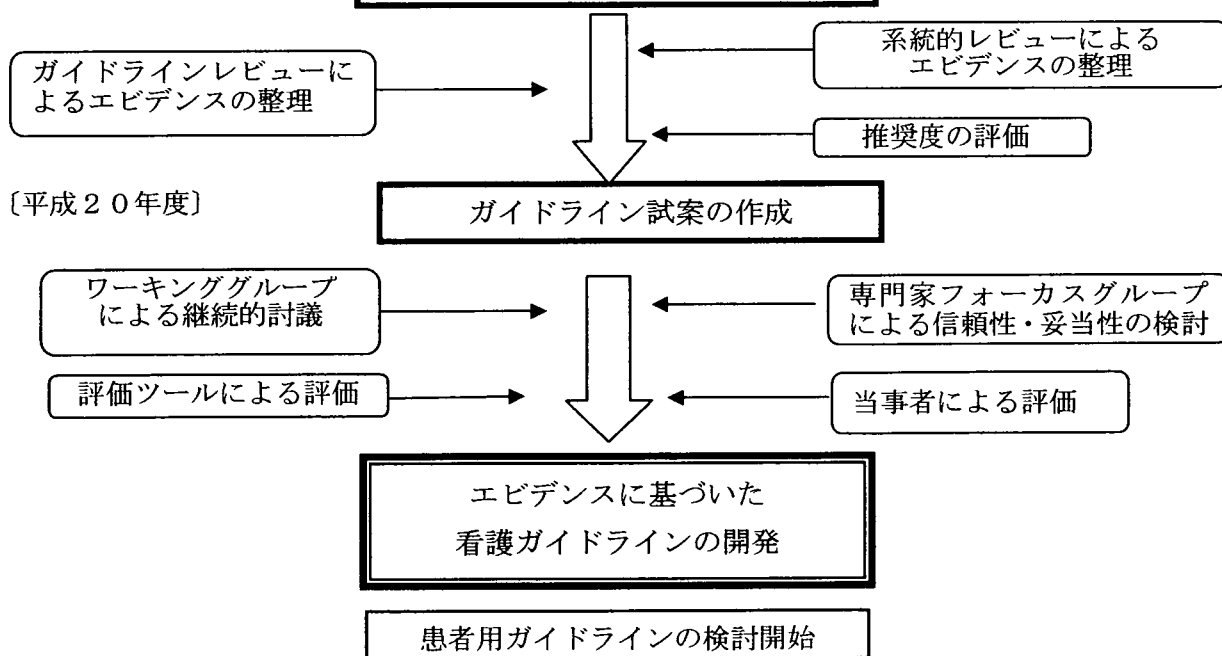
[平成18年度]



[平成19年度]



[平成20年度]



II. 平成 19 年度総括研究報告

1. 研究組織

研究を行うワーキンググループは、主任研究者 1 名、分担研究者 6 名、研究協力者 21 名で組織した。内訳は、精神看護学研究者 24 名、精神医学研究者 1 名、精神看護実践家である精神看護専門看護師 2 名、図書館司書 1 名であった。

ワーキンググループのメンバーは、ガイドライン作成の全過程において、臨床問題を焦点化し、それらに対する系統的文献レビューを行っていく推進者となった。平成 19 年度のワーキンググループメンバーを下記に示す。

主任研究者

萱間 真美 (聖路加看護大学)

分担研究者

宮本 有紀 (東京大学)
渡邊 雅幸 (昭和大学)
深沢 裕子 (福井松原病院)
瀬戸屋 希 (聖路加看護大学)
大熊 恵子 (聖路加看護大学)
瀬尾 智美 (聖路加看護大学)

研究協力者

安保 寛明 (東北福祉大学)
篁 宗一 (鳥取大学)
佐藤 晋巨 (聖路加看護大学)

赤江 麻衣子 (聖路加看護大学大学院)

小川 雅代 (東京大学大学院)
岡本 典子 (聖路加看護大学大学院)
北詰 晃子 (東京大学大学院)
木村 美枝子 (東京大学大学院)
小市 理恵子 (東京大学大学院)
沢田 秋 (東京大学大学院)
三瓶 舞紀子 (聖路加看護大学大学院)
高橋 聡美 (宮城大学)
立石 彩美 (東京大学)
千葉 理恵 (東京大学大学院)
長澤 利枝 (山梨県立看護大学短期大学)
林 亜希子 (前 聖路加看護大学)
林田 由美子 (聖路加看護大学大学院)
福宮 智子 (聖路加看護大学大学院)
船越 明子 (東京大学大学院)
松長 麻美 (東京大学大学院)
矢内 里英 (埼玉県立精神医療センター)

2. 研究の目的

平成 19 年度は、非定型抗精神病薬による薬物療法に関する治療ガイドライン、文献を検討し、ガイドラインの構成、CQ の構成を確定し、各 CQ に対する回答案とエビデンスを整理することを目的に行った。

3. 研究の方法

エビデンスを整理するために、既存のガイドラインを検索し、その内容をレビューした。その結果を踏まえてガイドラインの構成および CQ を確定し、CQ ごとにエビデンスの整理および追加検索と文献レビューを行った (表 1 CQ 一覧参照)。

表 1 CQ 一覧

<p>薬物の効果と副作用の特徴</p>	<p>CQ1: 非定型抗精神病薬 (各薬剤名) はどんな症状に効きますか CQ2: 非定型抗精神病薬 (各薬剤名) の効果が出るまでにどのくらい待てばよいですか CQ3: 非定型抗精神病薬 (各薬剤名) はどのように処方されますか、どんな飲み方が効果的ですか CQ4: 非定型抗精神病薬 (各薬剤名) を服用するにあたり気をつけることはありますか CQ5: 非定型抗精神病薬 (各薬剤名) に副作用はありますか</p>
<p>非定型抗精神病薬への切り替え (スイッチング)</p>	<p>CQ1: 「スイッチング」とは何ですか CQ2: どういうときにスイッチングするのですか CQ3: スwitchングにはどのような方法がありますか CQ4: スwitchング後、次の薬の効果が出るまでにどのくらい待てばよいですか CQ5: スwitchングにあたって起こりうる症状は何ですかですか CQ6: スwitchングにあたって看護師が観察すべきポイントとその対処方法にはどのようなものがありますか</p>
<p>患者の生命および QOL に影響する副作用のモニタリング</p>	<p>(1) メタボリックシンドローム ① 体重増加</p> <p>CQ1: 非定型抗精神病薬を飲むと太りやすくなるのですか CQ2: 服薬中、肥満のために気をつけるポイントは何ですか CQ3: 服薬中、肥満が進行した場合、どのようなケアを行ったらよいですか CQ1: 非定型抗精神病薬を飲むと高脂血症になりやすくなるのですか CQ2: 服薬中、高脂血症予防のために気をつけるポイントは何ですか CQ3: 服薬中、高脂血症が進行した場合、どのようなケアを行ったらよいですか CQ1: 非定型抗精神病薬を飲むと高血圧になりやすくなるのですか CQ2: 服薬中、高血圧予防のために気をつけるポイントは何ですか CQ3: 服薬中、高血圧が進行した場合、どのようなケアを行ったらよいですか CQ1: 非定型抗精神病薬を飲むと糖尿病になりやすくなるのですか CQ2: 服薬中、糖尿病予防のために気をつけるポイントは何ですか CQ3: 服薬中、糖尿病が進行した場合、どのようなケアを行ったらよいですか</p> <p>(2) 性と生殖</p> <p>CQ1: 性と生殖の機能に関するアセスメントはどんな点をアセスメントするといいいですか CQ2: 性機能障害の発生頻度に関するアセスメントはどんな点をアセスメントするといいいですか CQ3: 女性から性と生殖に関する助言を求められたらどう答えるべきですか CQ4: 男性患者に性機能障害が生じている可能性がある場合にはどうすればよいですか CQ1: 非定型抗精神病薬を飲んで患者さんに、どのような症状が出たら錐体外路症状を疑うべきですか CQ2: 錐体外路症状は薬剤によって出現頻度に違いはありますか CQ3: 錐体外路症状が見られた場合には、どのような対応が考えられますか CQ1: 非定型抗精神病薬でも悪性症候群は起こりますか CQ2: 悪性症候群の観察ではどのようなポイントがありますか CQ3: 悪性症候群の徴候が見られた場合にはどのような対応が考えられますか</p> <p>(3) 錐体外路症状</p> <p>CQ1: アドヒアランス、コンプライアランスとは何ですか、また薬を飲むのをやめしてしまうとどうなりますか CQ2: 患者さんが薬を飲むのをやめしてしまうのはどうしてですか CQ3: 患者さんが薬を飲むのをやめないためには、どのようなケアが効果的だといわれていますか CQ4: 定型抗精神病薬と比べて非定型抗精神病薬が飲み続けられやすいですか、それは何故ですか CQ5: 服薬を続けやすい薬の形は何ですか</p>
<p>患者の服薬アドヒアランスを高めるための対処</p>	<p></p>

4. 研究結果

1) 既存のガイドラインレビューのプロセスと結果

我々の研究班では地域で生活する精神疾患を有する人への看護のうち、特に統合失調症を有する人に対する非定型抗精神病薬の服薬援助とそれに関連した看護活動に関するガイドラインを作成することとした。

そこで、統合失調症を有する人への治療に関連する既存のガイドラインではどのような内容が扱われているか、また、我々の研究班のテーマである統合失調症と非定型抗精神病薬に関して重複する内容がないかを確認するために、世界のガイドラインのレビューを行った。

(1) ガイドラインの検索

ガイドラインの検索には、ガイドラインに関する情報をインターネットにより世界に公開している無料のデータベース及びサイトを使用した。

用いたのはPubMedのほか、米国のThe National Guideline Clearinghouse (NGC)、カナダのCanadian Medical Association によるCMA INFOBASE、英国のThe Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)、The National Institute of health and Clinical Excellence (NICE)、National electronic Library for Health (NeLH)、ニュージーランドのThe New Zealand Guidelines Group (NZGG)、日本の医療技術評価総合研究医療情報サービス事業 (Medical Information Network Distribution Service : Minds)、各国の参加組織が協

力してガイドラインの整備を進める国際団体である Guidelines International Network (G-I-N)である。

検索語は、「統合失調症」と「非定型抗精神病薬」とし、以下を設定した。

A: schizophrenia

B: atypical antipsychotic* or atypical anti-psychotic* or second generation antipsychotic* or second generation anti-psychotic* or newer antipsychotic* or newer anti-psychotic*

前方一致検索のできるデータベース・サイトには用語の後ろに*を入れて検索を行った。

これらを用いて上記のデータベースで検索したところ、A and B : 32 本、A or B : 115 本がヒットし、重複除去後の総数は109本であった(表2)。

表2：統合失調症と非定型抗精神病薬に関連したガイドラインの検索結果

キーワード 分類	海外のガイドライン 検索対象	CMA Infobase title, abstract	GIN	Minds	NGC title, summary	NICE TITLE	NLH title, text	NZGG site search	PubMed all field limit PG G	SIGN site search	計
A	Schizophrenia	1	2	0	43	4	13	2	29	1	95
B	atypical antipsychotic*	0	0	0	22	2	7	0	5	0	36
B	atypical anti-psychotic*	0	1	0	22	0	7	0	0	0	30
B	second generation antipsychotic*	0	0	0	16	0	0	0	1	0	17
B	second generation anti-psychotic*	0	0	0	16	0	0	0	0	0	16
B	newer antipsychotic*	0	0	0	6	0	1	0	0	0	7
B	newer anti-psychotic*	0	0	0	6	0	1	0	0	0	7
B(OR)		0	1	0	34	2	7	0	6	0	50
A and B		0	0	0	22	1	6	0	3	0	32
A or B		1	3	0	57	5	14	2	32	1	115 (重複除去後:109)

(2) レビューするガイドラインの選択

これらのガイドラインのタイトル、目次、抄録から、そのガイドライン内容を詳細に調査するかどうかを検討するために、各ガイドラインにつき、精神看護の研究者2名ずつが判断を行った。

詳細な内容検討をするガイドラインの基準は、①対象となる診断に統合失調症が含まれている、②扱っている介入に非定型抗精神病薬による薬物療法が含まれている、の2点とした。なお、英語以外の外国語文献は対象外とした。〈資料1：ガイドラインレビュー結果〉

これらの検討の結果、詳細な内容検討を行うこととしたガイドラインは26本であった。さらにそのうち、出版年が1989年以前のガイドライン、旧版と改訂版の両方がリストに含まれていた同一ガイドラインの旧版、同一ガイドラインであるが異なる名前でリスト上に挙がっていたガイドラインを除き、合計20本のガイドラインの内容を詳細に検討した。

(3) ガイドライン内容の調査

詳細に検討することとしたガイドラインに、ガイドラインの作成方法、そのガイドライン内で扱っているエビデンスの検索方法、ガイドラインの評価に関する記載があるかを調査し、ガイドラインの性質を把握した。また、ガイドラインの内容として、非定型抗精神病薬として扱っている薬剤の種類（リスペリドン、クロザピン、オランザピン、アリピプラゾール、クエチアピン、ペロスピロンの記述の有無）と薬剤に関連する情報の種類を調査した。薬剤関連の情報の種類としては、薬剤の効果と副作用、薬物療法を円滑に行うための方略についての

記載を調査した。〈資料2：ガイドライン内容入力シート〉

ガイドラインレビューの結果、文献のシステマティックレビューを行ってガイドラインを作成したと明記してあるものは8本であった。

扱っている薬剤に関しては、日本でのみ発売されているペロスピロン（商品名：ルーラン）について記載してあるガイドラインは皆無であった。

ガイドラインを作成する過程で先行研究のシステマティックレビューがなされており、ガイドラインの評価（執筆者の公平性や査読の手順、内容の妥当性の評価）に関する記載があり、少なくとも4種以上の非定型抗精神病薬に関する効果と副作用についての記載がなされているガイドラインは3本であった。特にそれぞれの非定型抗精神病薬ごとの特徴や薬物療法に関する記述が充実していたのは、American Psychiatric Association (APA)による"Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition"と、The National Institute for Clinical Excellence (NICE)による"Schizophrenia - atypical antipsychotics"のBackground informationとして公開されている、Assessment Report on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: A rapid and systematic review of atypical antipsychotics in schizophreniaの2本であった。

(4) 一次文献レビューテーマの設定

上記のガイドラインレビューにより、今後作成するガイドラインの内容の項目として、薬剤の効果と副作用の特徴に関する項目、非定型抗精神病薬への切り替え（スイッチング）に関する情報、患者の生命および QOL に影響する副作用のモニタリングと対処、患者の服薬アドヒアランスを高めるための対処が挙げられた。

それぞれの項目に関するガイドラインでの記述と一次文献をレビューする方針は以下の通りである。

①薬剤の効果と副作用の特徴

日本で発売されている、または近い将来発売する予定である非定型抗精神病薬それぞれに関して、その効果と副作用の特徴および注意点をまとめる。

非定型抗精神病薬の効果や副作用に関する情報は、既存のガイドライン(NICE、APAによるものなど)でかなりの情報が扱われていた。このため、日本の看護師に向けてこれらの情報をまとめ、これら既存のガイドラインには掲載されていない最新の情報に限って一次文献をレビューして情報を補足することにした。

②非定型抗精神病薬への切り替え（スイッチング）

抗精神病薬を何故切り替える必要が生ずるのか、スイッチングの際にはどのようなことが起きるのかといった情報をまとめる。

③患者の生命および QOL に影響する副作用のモニタリング

非定型抗精神病薬を服用している患者の生命および QOL に影響する副作用を取り

あげ、看護の視点から必要な観察ポイントや対処をまとめる。

既存のガイドラインでは、糖代謝異常、性機能障害、錐体外路症状、顆粒球減少症などについて記載されていた。

④患者の服薬アドヒアランスを高めるための対処

患者の服薬アドヒアランスを高めることに関係するもの、アドヒアランスを低下させる要因についてまとめる。ここでは、非定型抗精神病薬の特徴や、剤形の特徴がアドヒアランスに与える影響についての情報も含む。

APAやNICEなどのガイドラインを主として引用するが、それに加えて新しい知見についても確認するために、一次文献のレビューを実施する。

上記それぞれの項目に関する一次文献の検索の詳細は次項に述べる。

2) 薬剤の効果と副作用の特徴

<検索用語とプロセス>

検索語を「統合失調症(schizophrenia)」and「非定型抗精神病薬の薬剤名」とし、検索対象年を2002-2007年9月と設定して、検索を行った。検索エンジンは、医学中央雑誌 Web、The Cochrane library、PubMedを用いた。CINAHL は、薬剤班においては、薬剤の効果と副作用の特徴に関するエビデンスを集積することが目的であったため用いなかった。分析方法に RCT、またはレビュー（システマティックレビュー以外の総説等も含む）を用いた文献を採用した。

各検索エンジンにおける検索結果は、表3に示すとおりである。なお、PubMed と The Cochrane library で重複した文献は除去し、件数を表示した。

これらの検索結果から、一次検索文献として、レビュー候補文献を選択した。選択基準は、最初、

- ・ 分子遺伝学、レセプター等に関する実験論文などは除外
- ・ 新しい理論や、新薬の開発につながる実験研究等も除外

としたが、薬剤の効果と副作用の特徴に関するエビデンスを示す文献を採用するために、さらに選択基準を絞ることとした。

- ・ 非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬、あるいは、非定型抗精神病薬とプラセボの比較研究をしており、さらに研究方法として、RCT、システマティックレビュー、メタ分析を用いていること。
- ・ 剤形の比較、デポ剤と内服に関する比較研究は除外
- ・ 非定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の比較研究は、備考欄に記載した上除外した。

- ・ ペロスピロンは、どのレベルの研究でもレビュー候補文献とする（ペロスピロンは、日本のみの発売で、ガイドラインレビューにおいても皆無であり、上記の選定基準の場合、ペロスピロンに関する文献は非常に少ないため）。

以下に、ガイドラインに加えるべく検討している内容について、クリニカルクエスチョン (CQ) と、その回答の方向性を記述する。なお、エビデンスは現在整理中である。

表 3 薬剤班検索結果

	検索式・キーワード		論文の種類	件数
医学中央雑誌Web	【グループA】 AND 【グループB】	【グループA】 統合失調症、精神分裂病 【グループB】 Risperidone,リスペリドン、Olanzapine, オランザピン、Quetiapine,クエチアピ ン、Clozapine,クロザピン、Aripiprazo le,アリピプラゾール、Perospirone,ペロ スピロン、非定型抗精神病薬、第二世代 抗精神病薬、第2世代抗精神病薬、新規 抗精神病薬	会議録を除 く	1247 (症例報 告455)
The Cochra ne library	【Schizophrenia】 AND 【【グループA】 OR 【グループB】】	[グループA] Risperidone, Olanzapine, Clozapine, Quetiapine, Aripiprazole, Perospirone, [グループB] atypical antipsychotic* (anti-psychotic*, anti psychotic*), second generation antipsychotic* (anti-psychotic*, anti psychotic*)		108
PubMed	【Schizophrenia】 AND 【【グループA】 OR 【グループB】】	[グループA] Risperidone, Olanzapine, Clozapine, Quetiapine, Aripiprazole, Perospirone, [グループB] atypical antipsychotic* (anti-psychotic*, anti psychotic*), secon d generation antipsychotic* (anti-psychotic*, anti psychotic*)	Meta-anal ysis Systemati c review	1119

(1)非定型抗精神病薬全般

CQ1. 非定型抗精神病薬はどんな症状に効きますか

非定型抗精神病薬は陽性症状に効果があることが示されています。ただし陰性症状に対する効果についてのエビデンスは不十分です。

CQ2 非定型抗精神病薬の効果が出るまでにどのくらい待てばよいですか

- 1) 以前米国精神医学会(2004). 米国精神医学会治療ガイドラインコンペンディアム. 佐藤光源,樋口輝彦,井上新平監訳(2006), 医学書院
- 2) National institute for health and clinical excellence (NICE). Schizophrenia-atypical antipsychotics: the clinical effectiveness and cost effectiveness of newer atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. 2002.

これらの文献によると、比較的長くかかると思われていた抗精神病薬投与による臨床効果発現期間は、最近はより短いと考えられるようになっているようです。しかし、ある薬剤の効果に限界があると判断して他の薬剤に切り替えるべきかの判断をいつ行うかについては、なお今後の臨床研究が必要であると思われます。

CQ3 非定型抗精神病薬はどのように処方されますか、どんな飲み方が効果的ですか

投与量について：(エビデンスの整理中)

服用回数について：(エビデンスの整理中)

CQ4 非定型抗精神病薬を服用するにあたり気をつけることはありますか

一緒に飲まない方がよい薬はありますか

アルコール・カフェイン・タバコは一緒に服用してもいいですか

一緒に飲む際に注意が必要な薬：(エビデンスの整理中)

アルコールについて：(エビデンスの整理中)

CQ5 非定型抗精神病薬にも副作用はありますか

(エビデンスの整理中)

(2) リスペリドン risperidone (商品名リスパダール)

CQ1. リスペリドンはどんな症状に効きますか

リスペリドンは陽性症状の改善に効果があることが研究により示されています。また、これまでの定型抗精神病薬と比較しても、陽性症状の改善効果が高いことが研究により示されています。しかしながら、陰性症状の改善効果に関しては、一定した見解は得られていません。

CQ2 リスペリドンの効果が出るまでにどのくらい待てばよいですか

血漿中濃度の上昇から考えると効果が最も強くなるまでの時間は約 3 時間と考えられ、作用が続く時間は約 21 時間と考えられます。また、リスペリドンは錠剤と比較すると液剤の方が速い効果発現を期待できます。

CQ3 リスペリドンはどのように処方されますか、どんな飲み方が効果的ですか

投与量について：リスペリドンの至適投与量は大半の成人患者で 2~6mg/日とされています。高用量の服用は効果的でないばかりか、錐体外路症状を引き起こしてしまいます。服用回数について：リスペリドンの代謝産物の半減期(約 24 時間)から考慮すると、1 日 1 回投与が可能であると考えられます。しかし、リスペリドンは起立性低血圧を起こすことがあるため、高齢者や、薬物調整中の患者では、1 日 2 回投与が有用であるとされています。

CQ4 リスペリドンを服用するにあたり気をつけることはありますか

一緒に飲む際に注意が必要な薬：

- 中枢神経抑制剤(バルビツール酸誘導体等→催眠鎮痛剤)は、相互に作用を増強することがあるので注意が必要です。
- ドパミン作動薬(抗パーキンソン薬)は、相互に作用を減弱することがあります。
- 降圧薬を服用すると降圧作用が増強することがあります。
- カルバマゼピンと併用すると、リスペリドンおよびリスペリドンの代謝物の血中濃度が低下することがあります。

アルコールについて：リスペリドンの服用中にアルコールを摂取すると、相互に作用を増強してしまふことがあります。

CQ5 リスペリドンに気をつけるべき副作用はありますか

リスペリドンの副作用について：

リスペリドン服用で高頻度に起きると言われており、注意が必要な副作用はプロラクチン上昇と性機能障害です。その他に中等度の頻度で生じるものとして錐体外路症状、低頻度から中等度の頻度で生じる副作用として起立性低血圧、頻脈、体重増加と代謝異常があります。

また、リスペリドンも服用する量に応じて鎮静を引き起こしますが、他の第1世代および第2世代抗精神病薬と比較して、通常の投与量範囲内（＜6mg/日）での鎮静の危険性は比較的低いと言えます。（APA, p320）

(3) オランザピン Olanzapine (商品名：ジプレキサ Zyprexa)

CQ1. オランザピンはどんな症状に効きますか

定型抗精神病薬に比べて、総合精神病理ならびに陽性・陰性症状の改善、治療改善度において控えめであるがより優れているという報告もあるが、一定の評価は得られていない。

しかし、特定の対象には、一定の効果が示されており、急激に再発した患者では、1) 陽性症状に対する有意な治療効果、2) 急性期における錐体外路症状・ジストニアの発現頻度の低さ (10mg/日までの投与量ではプラセボの有害事象発現結果と同等) が知られている。また、治療抵抗性患者では、ハロペリドールと比較し総合精神病理、陽性症状、陰性症状、気分症状を有意に改善するとともに、治療反応率も治療完了率もより高かった。

CQ2. 効果が出るまでの時間

排泄半減期：33 時間 (21～54 時間) のため 1 日 1 回の投与でよい。

最高血中濃度到達時間は 4.8 ± 1.2 時間。(APA, p311)

CQ3. どのように処方されますか、どのような飲み方が効果的ですか

・急性期の場合、10～20mg/日

慢性期維持量は、10mg/日 (20mg を越えない)

治療抵抗性の場合、60mg/日の高用量投与の報告あり。アカシジアを除いて、錐体外路症状の発生頻度はいかなる投与量で低い。(APA, p 311)

CQ4. 気をつけることはありますか (アルコール、カフェイン、タバコ等との併用)

喫煙との関係

・オランザピンは主に肝臓の CYP1A2 酵素により代謝されるため、CYP1A2 の酵素誘導物質 (喫煙など) はオランザピンの血中濃度を低下させるため、一定の投与量下でも喫煙状況の変化が、有用性や副作用の出現に影響する。(APA, p 311)

性差との関係

・同量の投与でも、男性に比較し女性のほうが、血中濃度は高く示される。(APA, p 311)

CQ5. 気をつけるべき副作用はありますか？鎮静効果はありますか？

・頻度は体重増加、代謝異常 (血糖異常)

・中頻度は抗コリン作用

・低頻度は顆粒球減少、性機能障害、血中プロラクチン濃度上昇、心伝導障害、起立性低血圧、頻脈

・ごくまれなのは遅発性ジスキネジアと悪性症候群

(4) クロザピン Clozapine (商品名：未定・・・日本未発売)

CQ1 クロザピンはどんな症状に効きますか。

クロザピンは、定型抗精神病薬に比べ、治療抵抗性の統合失調症患者に対する治療効果が優れていることが、研究によって示されています。また、治療抵抗性統合失調症患者での再発率や再入院率を減らす可能性もあるとされています。さらに、希死念慮や自殺未遂の頻度を減らすのに効果的であるということが、いくつかの研究で支持されています。

CQ2 効果が出るまでにどのくらい待てばよいですか。

患者にとって、クロザピンが有効かどうかを決定するのに適切な期間は、12週間といわれています。

CQ3 クロザピンはどのように処方されますか (処方量、パターン)。

投与量について：

クロザピンの至適用量の明確な指針はまだでていませんが、150～600 mg/日の用量範囲が推奨されています。

CQ4 クロザピンを服用する際に気をつけることはありますか。

喫煙は、クロザピンの血中濃度を減少させるので、クロザピンを服用している患者がそれまで吸っていたタバコを止めた場合、血中濃度が上昇する恐れがあります。一方、コーヒーなどに含まれるカフェインは、クロザピンの血中濃度を上昇させるので、併用には注意が必要です。

アルコール、ベンゾジアゼピン系薬物との併用にも注意が必要です。特に、ベンゾジアゼピン系薬物を併用している患者では呼吸停止や心停止が起こる場合があります。また、カルバマゼピンなどの薬物との併用は、重大な副作用を引き起こす確率を高めるため、勧められません。

CQ5 気をつけるべき副作用は何ですか

クロザピンは鎮静効果、起立性低血圧・頻脈、抗コリン作用（便秘）、体重増加・代謝異常（血糖異常、脂質異常）の危険性が高いといわれています。また、唾液過多や流涎は比較的良好に見られる副作用です。さらに、クロザピン投与後の最初の数週間に 38℃以上の発熱を認めることがあります。

悪性症候群が起こることはまれですが、生命を脅かす副作用として、無顆粒球症（0.5～1%）、けいれん発作（約 2%）、心筋炎・心筋症があります。

また、頻度は低いものの、重篤な合併症として膵炎、深部静脈血栓症、肺塞栓、肝炎、好酸球増多症などがありますが、報告例が少ないため、クロザピンとこれら合併症との関連性については解明されていません。