

(5) クエチアピン quetiapine (商品名：セロクエル)

CQ1 クエチアピンはどんな症状に効きますか

精神症状に対する効果は、従来の定型抗精神病薬と同じ程度ですが、錐体外路症状（パーキンソン症状、アカシジア）が少ないことが特徴です。
また、認知機能の改善にも効果的であると報告されています。

CQ2 クエチアピンの効果が出るまでに、どのくらい待てばよいですか

排泄半減期 6 時間、 最高血中濃度到達時間 2.6 時間、 血漿中半減期 3.5 時間

CQ3 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

急性期には 300-800mg/日 で処方される。排泄半減期が 6 時間のため、通常 1 日 2 回で処方される (APAp. 312)。維持量は 150-600mg/日

導入時：100mg 増量：100mg/日 通常処方量：600mg 最大：800mg

CQ4 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：

- 中枢神経抑制剤やアルコールは、相互に作用を増強することがあるので注意が必要です。
- エピネフリンの使用は、血圧降下作用が増強するため禁忌です。

⇒観察のポイント

狭心症の既往、肝機能、血糖値、糖尿病の家族歴の有無、 併用薬物

CQ5 気をつけるべき副作用はありますか

クエチアピンの服用中に現れやすい副作用は、鎮静、眠気、起立性低血圧、頭痛、口渇などが知られています。特に、治療開始時は、起立性低血圧（ふらつき、めまい）、頻脈、鎮静に注意が必要です

また、体重増加、高脂血症、糖尿病のリスクの報告もあり、著しい血糖値の上昇により、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡などの重大な副作用のリスクもあります。

⇒観察のポイント

治療開始時：起立性低血圧（ふらつき、めまい）、頻脈、鎮静に注意

日中の眠気、ふらつき、めまい、脈拍、頭痛

口渇、多飲、多尿、頻尿、体重、血糖値、糖尿病の家族歴

(6) アリピプラゾール Aripiprazole (商品名・エビリファイ ABILIFY)

CQ1 アリピプラゾールはどんな症状に効きますか？

定型抗精神病薬に比べて、陽性症状、陰性症状に対する同程度、あるいは時にそれ以上の効果が報告されている。陰性症状の有意な改善については、投与量や研究によって一定していないため明確ではない。また、再発率の減少に効果があるという報告がある。副作用については、高プロラクチン血症や錐体外路症状、過鎮静などの副作用が少ない。また、他の非定型抗精神病薬で問題とされている、体重増加、糖代謝異常、脂質代謝異常などの副作用も少ないのが特徴である。

CQ2 効果が出るまでにどのくらい待てばよいですか？

最高血中濃度到達時間 (Tmax) 3-5 時間、半減期 75 時間

CQ3 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？

統合失調症の急性期の患者に対し、10~30mg/日の用量で投与すると有効である。通常 1 日 1 回服用する。スイッチングを行う時は、15mg/日から始めて、2~6 週間かけて他の抗精神病薬を漸減していく。

CQ4 内服時に気をつけることはありますか？

<併用禁忌> : アドレナリン (ボスミン)

<併用注意> : 中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体、麻酔剤等)、降圧剤、抗コリン作用を有する薬剤、ドパミン作動薬 (レボドパ製剤)、アルコール (飲酒)、CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 (キニジン等)、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 (イトラコナゾール、ケトコナゾール等)、肝代謝酵素 (特に CYP3A4) 誘導作用を有する薬剤 (カルバマゼピン等)
《エビリファイ薬剤添付文書より引用。大塚製薬株式会社 2007 年 8 月改訂版》

CQ5 気をつけるべき副作用は何ですか？

副作用としてよく起こるのは、頭痛、不眠、吐気、嘔吐、アカシジアなどである。安定期の患者で治療を始めて早い時期に、一過性の不眠と急性興奮がみられたが、通常は数週間後に消失したという報告がある

(7) ペロスピロン **Perospirone** (商品名：ルーラン)

ペロスピロンは、既存のガイドラインレビューでは皆無であったため、一次検索文献の選択では、症例報告や総説を含めたどのレベルの文献でも採用することとなった。今後、一次検索文献のレビューをもとに、CQに基づいた情報を整理していく予定である。

3) 非定型抗精神病薬への切り替え (スイッチング)

<検索用語とプロセス>

作成した CQ の回答となるエビデンスを集めるために、まず医学中央雑誌、PubMed のデータベースを検索した。さらに、それらの検索だけでは、目覚め現象に関するエビデンスや看護職の観点からのエビデンスが十分集められない可能性があると考えられたために、CINAHL の検索も追加し、計 3 つのデータベースでの検索を行った。

医学中央雑誌は、対象期間を 1983～2007 年とし、会議録は除外した。また、PubMed と CINAHL は 2007 年 9 月 30 日までにデータベース登録された文献を対象とした。

表 4 に示したキーワードで検索した結果、医学中央雑誌では 355 件、PubMed では 428 件、CINAHL では 82 件の文献がヒットし、各文献につき、2 人の担当者が判断した結果、レビュー文献候補として対象となったのは、医学中央雑誌 117 件、PubMed 61 件、CINAHL 10 件となった。

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4： スイッチング班 検索語

| キーワード グループ | 医中誌 | PubMed, | CINAHL |
|------------------|---|--|--------|
| 統合失調症 | 統合失調症 or 精神分裂病 | schizophrenia | |
| 抗精神病薬 | 非定型抗精神病薬 | atypical antipsychotic OR (anti-psychotic OR anti psychotic) | |
| | 第二世代抗精神病薬 OR 第2世代抗精神病薬 | second generation antipsychotic OR (anti-psychotic OR anti psychotic) OR second-generation antipsychotic OR (anti-psychotic OR anti psychotic) | |
| | 新規抗精神病薬 | new antipsychotic OR (anti-psychotic OR anti psychotic) OR newer antipsychotic OR (anti-psychotic OR anti psychotic) | |
| | risperidone OR リスペリドン | risperidone | |
| | clozapine OR クロザピン | clozapine | |
| | olanzapine OR オランザピン | olanzapine | |
| | aripiprazole OR アリピプラゾール | aripiprazole | |
| | quetiapine OR クエチアピン | quetiapine | |
| | perospirone OR ペロスピロン | perospirone | |
| スイッチング・目覚め 現象 | 切り換え OR 切り変え OR 切りかえ OR きりかえ OR switching OR スイッチング OR switch OR スイッチ OR 変更 OR 変換 OR 変薬 OR 置き換え OR 置きかえ OR おきかえ OR 置換 OR めざめ OR 目ざめ OR 目覚め OR めざめ現象 OR 目ざめ現象 OR 目覚め現象 OR awakening OR アウェイキング OR アウェイキング OR ゆらぎ OR ゆれ OR 自殺 OR 自殺念慮 OR 希死念慮 OR 自殺未遂 OR 自殺企図 OR 自殺未遂 OR 自殺既遂 OR いそぎ OR 急ぎ | switch OR switching OR transition OR transitioning OR replace OR convert OR awake OR awakening OR awakenings OR suicide OR suicidal act OR attempted suicide OR suicidality OR activation OR rebound OR withdrawal OR hurry symptoms OR psychological reaction | |

CQ1. 「スイッチング」とは何ですか？

- ・治療に用いる薬剤を多剤へ切り替えることであり[宮田, 2006]、精神科領域では、ある抗精神病薬を、別の抗精神病薬に切り替えることを言います。
- ・特に、定型薬から、新薬である非定型薬に切り替えることを指す場合もあります。[Lambert, 2001]

CQ2. どういうときにスイッチングするのですか？

スイッチングは、アドヒアランスの向上（非定型薬の長期注射へのスイッチングも含める）、より高い薬効や難治性の症状への効果、副作用（遅発性ジスキネジア・性機能障害・体重増加・メタボリックシンドロームなど）の改善、再発リスクの軽減を目的として行ないます。

CQ3. スwitchingにはどのような方法がありますか？

主なスイッチング方法として、①急止/一括置換法（Abrupt switch）、②交差（Cross-titration）、③漸減プラトー（Descending plateau switch）、④漸増プラトー（Ascending plateau switch）の4つの方法があります。

[g, C; Correll, 2006; 伊豫, 2006] 宮田, 2006 改変

| スイッチング戦略名 | 前薬 | | 次薬 | | 備考 |
|--------------------------------------|-------|------|-------|------|---|
| | 一気に中止 | 漸減中止 | 一気に開始 | 漸増開始 | |
| ①急止/一括置換法 Abrupt switch | ○ | | ○ | | 前薬を一気に中止した後、次薬を一気に開始する方法 |
| ②交差 Cross-titration | | ○ | | ○ | 次薬を漸増している間に前薬を漸減中止する方法 (リスペリドン、ペロスピロンで推奨されている) |
| ③漸減プラトー Descending plateau switch | | ○ | ○ | | 次薬を一気に開始した後、前薬を漸減中止する方法 (前薬を漸減している間に次薬を一気に開始する方法もある) |
| ④漸増プラトー Ascending plateau switch | ○ | | | ○ | 次薬を漸増している間に前薬を一気に中止する方法 |

CQ4. スイッチング後、次の薬の効果が出るまでどのくらい待てばよいですか？

【回答案】

- ①クロザピン以外の非定型薬では6週間程度です。
- ②クロザピンでは3～6か月程度が目安です。

CQ5. スイッチングにあたって起こりうる症状は何ですか？

【回答案】

定型薬の中止後に起こりうる症状としては離脱性ジスキネジアが、特にハロペリドールの減量・中断後にはアカシジア・睡眠障害・3～4週間持続する重症の胃腸障害があります。

また、クロザピンの急速な減量・中断後には、不穏・症状増悪などの副作用があり、クロザピン中断後1～2週は頭痛・嘔気・混乱状態に注意が必要です。

一般に、長期服用していた薬からのスイッチングでは、反跳性不眠も考えられ、早期サインの観察が推奨されます。

CQ6. スイッチ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？

【回答案】

①CQ4で述べたスイッチングにおける副作用の観察・ケア

②目覚め現象*への対処

スイッチング後に残存する障害や新たに生じた不安・焦りなどの心理的变化を正しく評価し、目覚め現象を経験した後に不安定になった患者に対して、非薬理的な介入（ストレス対処の教育・心理療法など）を新しい適応に落ち着くまで手厚く行うといった対応を、スイッチング終了後、少なくとも半年間は行う必要があります[田中, 2000]。

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

統合失調症を有する人への治療において薬物療法が有効であることのエビデンスは立証されている。一方で、抗精神病薬の薬物療法については重篤化する可能性のある副作用が指摘されている。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ことが必要である。

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ことから、これらに関する既存の文献を検索し、予想される臨床上の質問とその答えを記載した。

以下に、そのプロセスについて記述する。

<検索用語とプロセス>

検索用語には、それぞれの標的となる状態像に合わせて設定した。共通する検索語を、診断名（統合失調症）に相当する A 群、薬物療法（非定型抗精神病薬）に相当する B 群、副作用を示す状態像（副作用）に相当する C 群を用いて、以下の検索式で検索することとした。

検索式: A 群 and B 群 and C 群
(ただし群内のキーワードは OR で結ぶ)

各群に入るべき検索語には、既存のガイドラインや昨年度以前に行った検索語候補一覧を参考に研究者間で検討を重ねて決定した。

検索対象とした大規模データベースは、cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌 web 版であった。

研究デザインとしては、医学中央雑誌 Web 版では会議録を除くこととし、PubMed では RCT, Meta-analysis のみに制限し、発行時期が 2007.9.30 までのものとし、さらに PubMed では 2002 年以降に発行された論文に限定した。

これらを用いて上記のデータベースで検索したところ、以下の数の論文が検索によってレビュー候補となった。

メタボリックシンドロームに関する論文: PubMed による検索から 103 本、医学中央雑誌 Web 版から 163 本

性と生殖に関する機能に関する論文:

PubMed による検索から 103 本、医学中央雑誌 Web 版から 163 本

悪性症候群・錐体外路症状に関する論文: PubMed による検索から 162 本、医学中央雑誌 Web 版から 410 本

参考のために、検索用語と検索式とそれぞれの段階での論文数を表 5～8 に記載する。

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 5 : 検索用語

| 検索語群 | | 日本語データベース用検索語 | 英語データベース用検索語 |
|----------------|--------------|--------------------------|----------------------------------|
| 統合失調症 (A 群) | | 統合失調症 | schizpphrenia |
| | | 分裂病 | |
| 非定型抗精神病薬 (B 群) | | risperidone, リスペリドン | risperidone |
| | | clozapine, クロザピン | clozapine |
| | | aripiprazole, アリピプラゾール | aripiprazole |
| | | quetiapine, クエチアピン | quetiapine |
| | | perospirone, ペロスピロン | perospirone |
| | | olanzapine, オランザピン | olanzapine |
| | | 非定型抗精神病薬 | atypical antipsychotic* |
| | | 第 2 世代抗精神病薬 第二世代抗精神病薬 | second generation antipsychotic* |
| | | 新規抗精神病薬 | new antipsychotic* |
| | | 新抗精神病薬 | newer antipsychotic* |
| 副作用 (C 群) | メタボリックシンドローム | 糖尿病 | Diabetes |
| | | 肥満 or 体重増加 | Obesity or Weight Gain |
| | | 高脂血症 | Hyperglycemia |
| | 性と生殖に関する機能 | 高プロラクチン血症 | "prolactin elevation" |
| | | 月経停止 無月経 | Hyperprolactinemia |
| | | 月経異常 | menstruation disturbances |
| | | 妊娠 | Pregnancy |
| | | 母乳 | Breastfeeding |
| | | 勃起機能障害 | Sexual Dysfunction, limit men |
| | | インポテンス | Dysmenorrheal |
| | 性機能障害 | Amenorrhea | |
| | 悪性症候群・錐体外路症状 | ジスキネジア | dystonia |
| | | ジストニア | akathisia |
| | | アカシジア | dyskinesia |
| | | 静座不能 | basal ganglia diseases |
| | | 精神運動性興奮 | "psychomotor agitation" |
| | | 錐体外路症状 | "malignant syndrome" |
| | | 悪性症候群 | neuroleptic malignant syndrome |
| | EPS | eps | |

表6：メタボリックシンドロームに関する論文

日本語データベース向け検索式

| | | |
|-----|---|---------|
| #1 | (統合失調症/TH or 統合失調症/AL) | 23,706 |
| #2 | 分裂病/AL | 14,699 |
| #3 | #1 or #2 | 25,552 |
| #4 | (Risperidone/TH or risperidone/AL) | 1,829 |
| #5 | リスペリドン/AL | 478 |
| #6 | (Clozapine/TH or clozapine/AL) | 465 |
| #7 | クロザピン/AL | 65 |
| #8 | (Aripiprazole/TH or aripiprazole/AL) | 225 |
| #9 | アリピプラゾール/AL | 57 |
| #10 | (Quetiapine/TH or quetiapine/AL) | 740 |
| #11 | クエチアピン/AL | 212 |
| #12 | (Perospirone/TH or perospirone/AL) | 534 |
| #13 | ペロスピロン/AL | 181 |
| #14 | (Olanzapine/TH or olanzapine/AL) | 1,047 |
| #15 | オランザピン/AL | 236 |
| #16 | 非定型抗精神病薬/AL | 888 |
| #17 | 第二世代抗精神病薬/AL | 75 |
| #18 | 第2世代抗精神病薬/AL | 41 |
| #19 | 新規抗精神病薬/AL | 295 |
| #20 | 新抗精神病薬/AL | 11 |
| #21 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 | 3,958 |
| #22 | (糖尿病/TH or 糖尿病/AL) | 160,093 |
| #23 | (肥満/TH or 肥満/AL) | 46,223 |
| #24 | (体重増加/TH or 体重増加/AL) | 5,096 |
| #25 | (高脂質血症/TH or 高脂血症/AL) | 24,170 |
| #26 | #22 or #23 or #24 or #25 | 217,629 |
| #27 | #3 and #21 and #26 | 196 |
| #28 | #27 AND (PT=会議録除く PDAT=//:2007/09/30) | 163 |

英語データベース向け検索式

| | | |
|-----|--|--------|
| #25 | Search ((#1) AND (#18)) AND (#23) Limits: Entrez Date from 2002 to 2007/09/30, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial | 103 |
| #24 | Search ((#1) AND (#18)) AND (#23) | 807 |
| #23 | Search (((#19) OR (#20)) OR (#21)) OR (#22) | 396008 |
| #22 | Search hyperglycemia | 29909 |
| #21 | Search weight gain | 33380 |
| #20 | Search obesity | 103096 |
| #19 | Search diabetes | 280176 |
| #18 | Search ((((((((((#2) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)) OR (#7)) OR (#10)) OR (#11)) OR (#12)) OR (#13)) OR (#14)) OR (#15)) OR (#16)) OR (#17) | 15210 |
| #17 | Search newer anti psychotic* | 4 |
| #16 | Search newer antipsychotic* | 158 |
| #15 | Search new anti psychotic* | 2 |
| #14 | Search new antipsychotic* | 127 |
| #13 | Search second generation anti psychotic* | 6 |
| #12 | Search second generation antipsychotic* | 477 |
| #11 | Search atypical anti psychotic* | 23 |
| #10 | Search atypical antipsychotic* | 4524 |
| #7 | Search olanzapine | 3917 |
| #6 | Search perospirone | 83 |
| #5 | Search quetiapine | 1671 |
| #4 | Search aripiprazole | 714 |
| #3 | Search clozapine | 7256 |
| #2 | Search risperidone | 4493 |
| #1 | Search schizophrenia | 76969 |

表7：性と生殖に関する機能

日本語データベース向け検索式

| | | |
|-----|---|---------|
| #1 | (統合失調症/TH or 統合失調症/AL) | 23,706 |
| #2 | 分裂病/AL | 14,699 |
| #3 | #1 or #2 | 25,552 |
| #4 | (Risperidone/TH or risperidone/AL) | 1,829 |
| #5 | リスペリドン/AL | 478 |
| #6 | (Clozapine/TH or clozapine/AL) | 465 |
| #7 | クロザピン/AL | 65 |
| #8 | (Aripiprazole/TH or aripiprazole/AL) | 225 |
| #9 | アリピプラゾール/AL | 57 |
| #10 | (Quetiapine/TH or quetiapine/AL) | 740 |
| #11 | クエチアピン/AL | 212 |
| #12 | (Perospirone/TH or perospirone/AL) | 534 |
| #13 | ペロスピロン/AL | 181 |
| #14 | (Olanzapine/TH or olanzapine/AL) | 1,047 |
| #15 | オランザピン/AL | 236 |
| #16 | 非定型抗精神病薬/AL | 888 |
| #17 | 第二世代抗精神病薬/AL | 75 |
| #18 | 第2世代抗精神病薬/AL | 41 |
| #19 | 新規抗精神病薬/AL | 295 |
| #20 | 新抗精神病薬/AL | 11 |
| #21 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 | 3,958 |
| #22 | (Prolactin/TH or プロラクチン/AL) | 5,401 |
| #23 | prolactin/AL | 4,579 |
| #24 | #22 or #23 | 5,981 |
| #25 | 上昇/AL | 85,772 |
| #26 | #24 and #25 | 429 |
| #27 | (高プロラクチン血症/TH or 高プロラクチン血症/AL) | 1,110 |
| #28 | 月経停止/AL | 8 |
| #29 | (月経異常/TH or 月経異常/AL) | 4,558 |
| #30 | (無月経/TH or 無月経/AL) | 2,407 |
| #31 | (妊娠/TH or 妊娠/AL) | 110,008 |
| #32 | (インポテンス/TH or 勃起機能障害/AL) | 3,350 |
| #33 | インポテンス/AL | 3,386 |
| #34 | (性機能障害/TH or 性機能障害/AL) | 4,861 |
| #35 | #34 AND (CK=男,オス) | 2,660 |
| #36 | (母乳栄養/TH or 母乳育児/AL) | 4,645 |
| #37 | (母乳/TH or 母乳/AL) | 7,777 |

| | | |
|-----|---|---------|
| #38 | #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #35 or #36 or #37 | 126,311 |
| #39 | #3 and #21 and #38 | 102 |
| #40 | #39 AND (PT=会議録除く PDAT=//:2007/09/30) | 86 |

英語データベース向け検索式

| | | |
|-----|--|--------|
| #44 | Search ((#1) AND (#18)) AND (#42) Limits: Entrez Date from 2002 to 2007/09/30, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial | 23 |
| #43 | Search ((#1) AND (#18)) AND (#42) | 294 |
| #42 | Search ((((((((((#19) OR (#22)) OR (#23)) OR (#24)) OR (#35)) OR (#36)) OR (#37)) OR (#38)) OR (#39)) OR (#40)) OR (#41) | 689453 |
| #41 | Search milk, human | 14045 |
| #40 | Search breast feeding | 22067 |
| #39 | Search pregnancy | 628528 |
| #38 | Search impotence | 13101 |
| #37 | Search sexual dysfunction, physiological Limits: Male | 14454 |
| #36 | Search amenorrhea | 12934 |
| #35 | Search dysmenorrheal | 18 |
| #24 | Search menstruation disturbances | 20956 |
| #23 | Search hyperprolactinemia | 4945 |
| #22 | Search (#21) AND (#20) | 1187 |
| #21 | Search elevation | 85429 |
| #20 | Search prolactin | 42833 |
| #19 | Search "prolactin elevation" | 124 |
| #18 | Search ((((((((((#2) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)) OR (#6)) OR (#7)) OR (#10)) OR (#11)) OR (#12)) OR (#13)) OR (#14)) OR (#15)) OR (#16)) OR (#17) | 15210 |
| #17 | Search newer anti psychotic* | 4 |
| #16 | Search newer antipsychotic* | 158 |
| #15 | Search new anti psychotic* | 2 |
| #14 | Search new antipsychotic* | 127 |
| #13 | Search second generation anti psychotic* | 6 |
| #12 | Search second generation antipsychotic* | 477 |
| #11 | Search atypical anti psychotic* | 23 |
| #10 | Search atypical antipsychotic* | 4524 |
| #7 | Search olanzapine | 3917 |
| #6 | Search perospirone | 83 |
| #5 | Search quetiapine | 1671 |
| #4 | Search aripiprazole | 714 |
| #3 | Search clozapine | 7256 |
| #2 | Search risperidone | 4493 |
| #1 | Search schizophrenia | 76969 |

表 8 : 悪性症候群・錐体外路症状に関する
論文

日本語データベース向け検索式

| | | |
|-----|---|--------|
| #1 | (統合失調症/TH or 統合失調症/AL) | 23,648 |
| #2 | (統合失調症/TH or 分裂病/AL) | 24,732 |
| #3 | #1 or #2 | 25,493 |
| #4 | (Risperidone/TH or risperidone/AL) | 1,818 |
| #5 | (Risperidone/TH or リスペリドン/AL) | 1,777 |
| #6 | (Clozapine/TH or clozapine/AL) | 464 |
| #7 | (Clozapine/TH or クロザピン/AL) | 418 |
| #8 | (Aripiprazole/TH or aripiprazole/AL) | 222 |
| #9 | (Aripiprazole/TH or アリピプラゾール/AL) | 212 |
| #10 | (Quetiapine/TH or quetiapine/AL) | 734 |
| #11 | (Quetiapine/TH or クエチアピン/AL) | 709 |
| #12 | (Perospirone/TH or perospirone/AL) | 532 |
| #13 | (Perospirone/TH or ペロスピロン/AL) | 517 |
| #14 | (Olanzapine/TH or olanzapine/AL) | 1,043 |
| #15 | (Olanzapine/TH or オランザピン/AL) | 1,008 |
| #16 | 非定型抗精神病薬/AL | 884 |
| #17 | 第二世代抗精神病薬/AL | 74 |
| #18 | 第 2 世代抗精神病薬/AL | 41 |
| #19 | 新規抗精神病薬/AL | 295 |
| #20 | 新抗精神病薬/AL | 11 |
| #21 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 | 3,945 |
| #22 | (ジスキネジア/TH or ジスキネジア/AL) | 13,113 |
| #23 | ジストニア/AL | 1,824 |
| #24 | アカシジア/AL | 243 |
| #25 | 静座不能/AL | 87 |
| #26 | 精神運動性興奮/AL | 790 |
| #27 | (基底核疾患/TH or 錐体外路症状/AL) | 24,931 |
| #28 | 悪性症候群/AL | 1,852 |
| #29 | EPS/AL | 12,750 |
| #30 | #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 | 49,509 |
| #31 | #3 and #21 and #30 | 456 |
| #32 | #31 AND (PT=会議録除く) | 418 |
| #33 | #32 AND (PDAT=//:2007/09/30) | 410 |

英語データベース向け検索式

| | | |
|-----|--|--------|
| #80 | Search ((#46) AND (#61)) AND (#78) Limits: Entrez Date from 2002 to 2007/09/30, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial | 162 |
| #79 | Search ((#46) AND (#61)) AND (#78) | 1614 |
| #78 | Search ((((((((((((((#62) OR (#63)) OR (#64)) OR (#65)) OR (#66)) OR (#67)) OR (#68)) OR (#69)) OR (#70)) OR (#71)) OR (#72)) OR (#73)) OR (#74)) OR (#75)) OR (#76)) OR (#77) | 107650 |
| #77 | Search basal ganglia diseases | 57738 |
| #76 | Search eps | 4164 |
| #75 | Search "extrapyramidal syndrome" | 283 |
| #74 | Search "extrapyramidal syndromes" | 225 |
| #73 | Search "extrapyramidal side effect" | 92 |
| #72 | Search "extrapyramidal side effects" | 1429 |
| #71 | Search "extrapyramidal sign" | 13 |
| #70 | Search "extrapyramidal signs" | 495 |
| #69 | Search "extrapyramidal symptom" | 171 |
| #68 | Search "extrapyramidal symptoms" | 1612 |
| #67 | Search "malignant syndrome" | 1870 |
| #66 | Search neuroleptic malignant syndrome | 1816 |
| #65 | Search "psychomotor agitation" | 2465 |
| #64 | Search dystonia | 10188 |
| #63 | Search akathisia | 3705 |
| #62 | Search dyskinesia | 48206 |
| #61 | Search ((((((((((((((#47) OR (#48)) OR (#49)) OR (#50)) OR (#51)) OR (#52)) OR (#53)) OR (#54)) OR (#55)) OR (#56)) OR (#57)) OR (#58)) OR (#59)) OR (#60) | 15168 |
| #60 | Search newer anti psychotic* | 4 |
| #59 | Search newer antipsychotic* | 157 |
| #58 | Search new anti psychotic* | 2 |
| #57 | Search new antipsychotic* | 127 |
| #56 | Search second generation anti psychotic* | 6 |
| #55 | Search second generation antipsychotic* | 471 |
| #54 | Search atypical anti psychotic* | 22 |
| #53 | Search atypical antipsychotic* | 4509 |
| #52 | Search olanzapine | 3906 |
| #51 | Search perospirone | 82 |
| #50 | Search quetiapine | 1663 |
| #49 | Search aripiprazole | 709 |
| #48 | Search clozapine | 7245 |
| #47 | Search risperidone | 4483 |
| #46 | Search schizophrenia | 76890 |

(1) メタボリックシンドローム

①体重増加 weight gain, obesity

CQ1：非定型薬を飲むと太りやすくなるのですか？

解説：ほぼ全ての非定型抗精神病薬で、体重増加との関連が認められています。クロザピンが一番体重増加のリスクが高く、クロザピン治療を受けた者の10～50%が肥満であると報告されています。体重増加は治療開始直後6ヵ月以内が最も進行しやすいと報告されています(APA, p92)。

◎体重増加の起こりやすさ (APA, p30)

クロザピン、オランザピン +++

リスペリドン、クエチアピン ++

アリピプラゾール 0

CQ2：服薬中、肥満のために気をつけるポイントは何ですか

解説：体重増加は多くの非定型抗精神病薬と関連があるので、体重およびBMIの定期的測定が推奨されます[I](APA, p13)。肥満に関連する健康問題(高血圧、脂質代謝異常、糖尿病の臨床症状など)も定期的にモニタリングする必要があります(APA, p11)。

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

解説：いったん増えた体重を減らすのは難しいことなので、体重を増やさないことが最優先されます。体重増加がみられたら、食事療法と運動を勧めるべきです。しかし現在のところ、体重増加に対する介入について系統だった研究はほとんど行われていません。薬物療法による減量は、非比較対照試験でのみ、その効果が示されています(APA, p93)。

②脂質代謝異常 hyperlipidemia, dyslipidemia

CQ1：非定型薬を飲むと高脂血症になりやすくなるのですか

解説：クロザピンとオランザピンでは特に、高脂血症のリスクが高まるとのエビデンスが示されています(ただし症例報告と非比較対照試験のみ)(APA, p94)。

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

解説：肥満に関連する健康問題(高血圧、脂質代謝異常、糖尿病の臨床症状など)を定期的にモニタリングします(APA, p11)。

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

解説：血中脂質濃度を下げる薬物療法(APA, p94)。

③高血圧 hypertension

CQ1：非定型薬を飲むと高血圧になりやすくなるのですか

解説：エビデンス整理中

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

解説：抗精神病薬による体重増加は、特発性肥満と同様、循環器系疾患、高血圧、ガン、糖尿病、変形性関節症、睡眠時無呼吸症を引き起こしやすいです（APA, p90）。肥満に関連する健康問題として、血圧、脂質代謝、糖尿病の臨床症状などを定期的にモニタリングする必要があります（APA, p11）。

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

解説：エビデンス整理中

④糖代謝異常 glucose, hyperglycemia, diabetes

CQ1：非定型薬を飲むと糖尿病になりやすくなるのですか

解説：クロザピンとオランザピンでは、高血糖と糖尿病の危険性が高まるというエビデンスが示されています（ただし非比較対照試験のみ）。

◎薬物別糖代謝異常の起こりやすさ（APA, p30）

クロザピン、オランザピン +++

リスペリドン、クエチアピン ++

アリピプラゾール 0

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

解説：採血による空腹時血糖、HbA1cの定期的な測定です。また肥満に関連する健康問題（高血圧、脂質代謝異常、糖尿病の臨床症状など）も定期的にモニタリングします（APA, p11）。糖尿病性ケトアシドーシスおよび高浸透圧性昏睡を起こすケースはまれですが、多くの症例報告によると、糖尿病の既往がなく、急性に発症するケースが多いとのこと。抗精神病薬治療を始める前のアセスメント、治療中はケトアシドーシスを起こす可能性とその致死性に気を配っておく必要があります（APA, p93）。

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

解説：エビデンス整理中

< 文献 >

1. 佐藤光源, 樋口輝彦, 井上新平監訳 (2006), 米国精神医学会治療ガイドラインコンペンディウム. 医学書院
2. National Institute for Health and Clinical Excellence(2007), Schizophrenia: Full guideline, list and appendices.

(2) 性と生殖に関する機能

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ですか

A 案: 高プロラクチン血症、勃起機能障害、逆行性射精が生じる可能性があります。高プロラクチン血症については血液検査や乳房肥大などでアセスメントすることが可能です。男性の性機能障害はアドヒアランスの低下となって表れる可能性が高いです。

CQ2: 性機能障害の発生頻度はどの程度ですか、また、どの薬剤に多いのですか

A 案: リスペリドン以外の非定型精神病薬では高プロラクチン血症の頻度はとても低いです。その他の性機能障害の発生頻度も低いです。

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

A 案: 妊娠や母乳育児に関する危険性を認める情報はほとんどありませんが、全く危険がないという確定的な情報ではないので医師への相談を促すことが望ましいです。

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?

A 案: アドヒアランスの低下となって表れる可能性があり、医師への相談を促すとともに心理教育や集団精神療法の実施を検討します。

(3) 錐体外路症状

CQ1 非定型抗精神病薬を飲んでいる患者さんに、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

A 案：非定型薬特有の錐体外路症状というものは報告されておられませんので、どちらを飲んでいても、観察ポイントは同じになります。錐体外路症状を疑った方がよいかどうかということについては、以下の表にあるような点について評価するとよいでしょう。

| | |
|-----------|--|
| 1. 歩行 | 小刻みな遅い歩き方。速度の低下、歩幅上肢の振れの減少、前屈姿勢や前方突進減少。 |
| 2. 動作緩慢 | 動作の開始・終了の遅延または困難。仮面様顔貌や単調で緩徐な話し方。 |
| 3. 流涎 | 唾液分泌過多。 |
| 4. 筋強剛 | 上肢の屈曲に対する抵抗。歯車現象、ろう屈現象、鉛管様強剛や手首の曲がり具合の悪化。 |
| 5. 振戦 | 口部、手指、四肢、躯幹に認められる反復的、規則的でリズムカルな運動。 |
| 6. アカシジア | 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内的不穏症状とそれに関連した苦痛。運動亢進症状(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)も含む。 |
| 7. ジストニア | 筋緊張の異常な亢進によって引き起こされる症状。舌、頸部、四肢、躯幹などにみられる筋肉の捻転やつっぱり、持続的な異常ポジション。舌の突出捻転、斜頸、後頸、牙関緊急、眼球上転、ピサ症候群なども含む。 |
| 8. ジスキネジア | 運動の異常に亢進した状態。顔面、口部、舌、顎、四肢、躯幹にみられる他覚的に無目的で不規則な不随意運動。舞蹈病様運動、アテトーゼ様運動を含む。 |

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

A 案：非定型薬は定型薬にくらべて、明らかに出現頻度は低くなりますが、非定型薬の中でも少しずつ違いがあります。

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

A 案：投与量の変更と副作用に対する薬物の使用が考えられます。

(4) 悪性症候群

悪性症候群とは抗精神病薬の投与中に起こる最も重篤な副作用の一つで高熱や意識障害をきたし、時には致死性の転帰をとる一連の症候群です。抗精神病薬を使用した後に生じ、錐体外路症状、自律神経症状を主な症状として呈する疾患群です。

CQ1 非定型薬でも悪性症候群は起こりますか

A 案：まれではありますが、非定型薬によっても悪性症候群は発生します。

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

A 案：観察事項として、一般的に悪性症候群には固縮、高熱、自律神経症状（高血圧・頻脈）という三つの徴候があるためこの点についての観察は重要です。しかし非定型薬で治療された患者では、この三徴候が常に存在するわけではありません。そのため、振戦や無動などの錐体外路症状、発汗などの自律神経症状、CPK の上昇についても観察する必要があります。

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

A 案：抗精神病薬は必ず中止し、水分補給に加えて発熱や心血管系症状、腎症状、その他の症状に対する対症療法を行います。（APAp319）

またドパミン作動薬やダントロレン、ベンゾジアゼピン系薬剤による治療が有効な場合があります。

5) 患者の服薬アドヒアランスを高めるための対処

<検索用語とプロセス>

試行的に作成したアドヒアランスに関する CQ に答えるために医学中央雑誌、Pubmed、CINAHL、PsycINFO の 4 つのデータベースから検索を実行した。

対象期間は 2002 年から 2007 年 9 月、絞り込み項目として医学中央雑誌では会議録を除外し、Pubmed と PsycINFO では Meta-analysis および RCT、CINAHL では Research に研究デザインを限定した。またキーワードを統合失調症+薬剤+アドヒアランスに関する項目を入力し〈表：検索式〉、検索した結果、医学中央雑誌では 152 件、PubMed66 件、CINAHL96 件、PsycINFO44 件の文献が得られた。それらの文献を 2 人の担当者が文献選択の基準（表 9）を用いて判断をした結果、医学中央雑誌 87 文献、PubMed29 件、CINAHL25 件、PsycINFO21 件がレビュー候補となった。

さらに上記の文献だけで CQ の返答が不十分な場合を想定して、第 2 次検索を行った。Pubmed のデータベースからコホート研究・レビュー、比較研究に範囲を広げて検索をした結果、あらたにコホート研究・レビューでは 188 件、比較研究では 58 件の文献が得られた。それらの文献を同じく 2 人の担当者が判断をした結果、コホート・レビューでは 51 件、比較研究では 13 件の文献が補足的なレビュー候補文献となった。

・剤形に関する検索

アドヒアランスに含まれる内容として、新たに「剤形」をキーワードとして文献検索を行った。検索用語のキーワードグループとして‘統合失調症’‘薬’‘剤形’を設定し、医学中央雑誌、PubMed、CINAHL の各データベースに 2002 年～2007 年 9 月までに登録された文献を対象とし、データベース毎にキーワードグループで下位項目を設定（表 10 参照）、それらを組み合わせで検索を実施した。また、対象とする文献の研究デザインは、医中誌では会議録を除いたもの、PubMed ではメタアナリシスおよび RCT、CINAHL では研究報告に限定した。この結果、医中誌では 105 件、PubMed では 30 件、CINAHL では 17 件が検索された。

それらの文献を 2 人の担当者が文献選択の基準（表 10）を用いて判断をした結果、医学中央雑誌 44 文献、PubMed13 件、CINAHL12 件がレビュー候補文献となった。

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、クリニカルクエスション（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9：<アドヒアランス：検索式>

| キーワードグループ | 医中誌 | PubMed | CINAHL | PsycINFO |
|-----------|----------------------|-----------------------------------|--|---|
| 統合失調症 | 統合失調症/TH | Schizophrenia | schizophrenia | schizophrenia |
| | 分裂病 | | | |
| 薬 | 服薬 | | | |
| | 服薬指導/TH | | | |
| | 服薬管理/TH | | drug administration | drug administration |
| | 与薬 | | | |
| | 薬物療法/TH | drug therapy | drug therapy | drug therapy |
| | 薬物投与方法/TH | drug administration routes | drug administration routes | |
| | 抗精神病剤/TH | antipsychotic agent | antipsychotic agent | antipsychotic agent |
| | 抗精神病薬 | | | |
| アドヒアランス | アドヒアランス | adherence | | |
| | 患者アドヒアランス/TH | patient adherence | adherence | adherence |
| | 患者コンプライアンス/TH | patient compliance | patient compliance | patient compliance |
| | ノンコンプライアンス/TH | "non compliance" | non compliance | non compliance |
| | | noncompliance | noncompliance | noncompliance |
| | | treatment refusal | treatment refusal | treatment refusal |
| | 保健医療サービスに対する患者の態度/TH | patient acceptance of health care | patient satisfaction | patient satisfaction |
| | 協力 | patient participation | patient participation(Consumer participation/TH) | patient participation(consumer participation) |
| | 満足 | | patient attitudes | |
| 絞込み項目 | | | | |
| 対象期間 | 登録が 2002～2007.9 | 2002～2007.9 | 2002-2007.9 | 2002-2007.9 |
| 研究デザイン | 会議録を除く | "Meta-analysis・RCT" | Research | "Meta-analysis・RCT" |
| 2次検索 | | ①コホート・レビュー ②比較研究 ※アドヒアランスのみ | | |

表10：〈剤形：検索式〉

| キーワードグループ | 医中誌 | PubMed | CINAHL | PsycINFO |
|-----------|-------------------|---|----------------------------|----------------------|
| 統合失調症 | 統合失調症/TH | Schizophrenia | schizophrenia | schizophrenia |
| | 分裂病 | | | |
| 薬 | 服薬 | | | |
| | 服薬指導/TH | | | |
| | 服薬管理/TH | | drug administration | drug administration |
| | 与薬 | | | |
| | 薬物療法/TH | drug therapy | drug therapy | drug therapy |
| | 薬物投与方法/TH | drug administration routes | drug administration routes | |
| | 抗精神病剤/TH 抗精神病薬 | antipsychotic agent | antipsychotic agent | antipsychotic agent |
| 剤形 | 剤形 | dosage form | dosage form | dosage form |
| | 剤型 | drug delivery system | drug delivery system | drug delivery system |
| | 形状 | | | |
| 絞り込み項目 | | | | |
| 対象期間 | 登録が 2002～2007.9 | 2002～2007.9 | 2002-2007.9 | 2002-2007.9 |
| 研究デザイン | 会議録を除く | "Meta-analysis・RCT" | Research | "Meta-analysis・RCT" |
| 2次検索 | | ①コホート・レビュー ②比較研究 ※アドヒアランスに関するもののみ | | |

| |
|---|
| <p>アドヒアランス 文献選択基準</p> <p>1. 文献検索と選択の目的 服薬継続に関する CQ とそれに対する返答を作成するために、APA や NICE などのガイドラインを主として引用する。さらに、上記ガイドラインの EBM となる文献が含まれない最近5年間のアドヒアランスの新しい知見と、ガイドラインでは CQ の返答が不十分な点について EBM があるかを、文献検索で確認する</p> <p>2. 文献の内容 タイトルと抄録(abstract)について</p> <p>1) 和文献は以下の KEYWORD が含まれるものは選択。 アドヒアランス・コンプライアンス 継続治療に関するもの 服薬・再燃・病識・自己管理・態度・行動変容 心理社会的な介入に関するもの 心理教育 非定型に関するもの 満足度 ※ 事例や解説は省略</p> <p>2) 英文献は以下の KEYWORD(品詞違いも含め)含まれるものは選択。 Adherence・non-adherence・compliance・noncompliance relationship(of antipsychotic medication) Maintenance patients-satisfaction long-term treatment awareness medication management prevention relapse ※視点：アドヒアランスを高めることに関係するものと アドヒアランスを低下させる要因について記述がありそうなものは全て。 ※剤形：Dosage Form は吸収時間等に関するもの、もしくは、アドヒアランスに関連するものがあれば選択。</p> |
|---|