

200835015A

厚生労働科学研究費補助金
地域医療基盤開発推進研究事業

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 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 萱間 真美

平成 21 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 20 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)
沢田 秋 (聖路加看護大学 精神看護学)
安保 寛明 (東北福祉大学 健康科学部)
篁 宗一 (東京医療保健大学 看護学科)

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、前年度までに確定したガイドラインの構成と CQ (クリニカルクエスション) に沿ってエビデンスを整理し、ガイドライン本文を完成させることを目的とした。

研究方法

ワーキンググループでガイドライン本文案に関する継続的な審議を行い、前年度作成された本文案の妥当性と実用性を調査するため専門家へのヒアリングを行った。その結果をもとに、ガイドラインの構成と CQ を整理し、CQ に対する解答文を作成した。

研究結果

ガイドライン内容に対する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部構成とした。それぞれの CQ に対してエビデンスを集積し、解答案を作成し、その妥当性・実用性について、精神薬理学の専門家および精神科専門看護師へのヒアリングを行った。各項目について、最新の販売情報や学術情報、臨床実践場面での抗精神病薬の使用などについて専門家の意見を収集し、その結果を基にガイドライン本文を作成した。

結論

今年度は、前年度に作成されたガイドライン試案を基に専門家へのヒアリングおよび継続的な審議を経て、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錬し、実用的なガイドラインを作成した。

目次

I. 研究計画

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

II. 平成 20 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	9
1) 各種専門職者からのヒアリングの結果	9
2) 薬剤の効果と副作用の特徴	22
(1) 非定型抗精神病薬全般	23
(2) リスペリドン	30
(3) オランザピン	41
(4) クロザピン	47
(5) ケチアピン	55
(6) アリピプラゾール	62
(7) ペロスピロン	70
3) 非定型抗精神病薬への切り替え (スイッチング)	80
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	96
(1) メタボリックシンドローム	96
(2) 性と生殖に関する機能	103
(3) 錐体外路症状	112
(4) 悪性症候群	118
5) 患者の服薬アドヒアランスを高めるための対処	122
5. 結論と今後の課題	137
6. 研究成果	138

資料 1 平成 19 年度ガイドライン試案に関する専門家からのヒアリング

I 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策が「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ることや、それらの作用が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。

初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であることが整理された。

昨年度は、初年度の結果を踏まえて、ガイドラインの柱となるCQ（クリニカルクエスト）を確定し、各CQに対する解答案を作成した。

今年度は、各CQに対してエビデンスの収集、集積を重ね、本文案を確定し、その妥当性・実用性について専門家の意見を得ながら、本文を精練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。

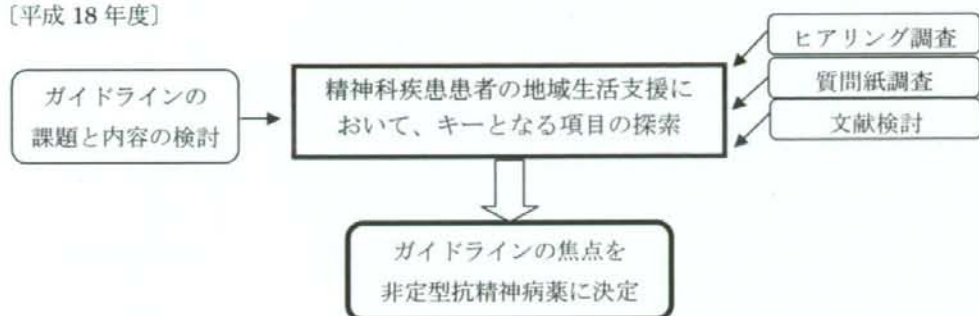
ガイドラインレビューおよび文献レビュー結果をもとに、ガイドラインの内容を構造化し、それに対するエビデンスを検討し、ガイドライン試案を作成した。

3) 平成 20 年度

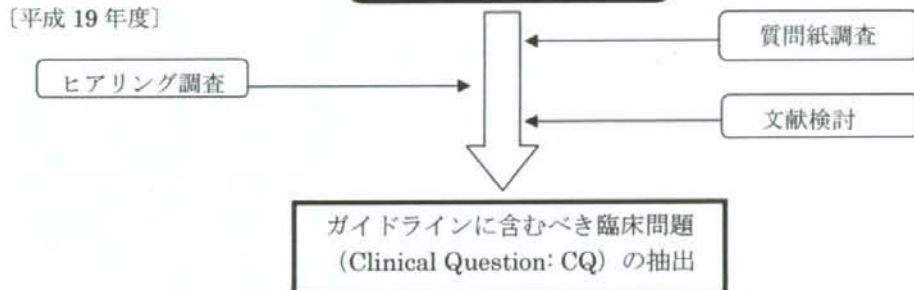
最終年度には、ガイドライン試案に対するワーキンググループによる継続的な討議を重ね、ガイドライン本文の妥当性、実用性について審議した。また各種専門家を対象にヒアリングを行いその結果を基に、ガイドライン本文を整理した。

研究計画

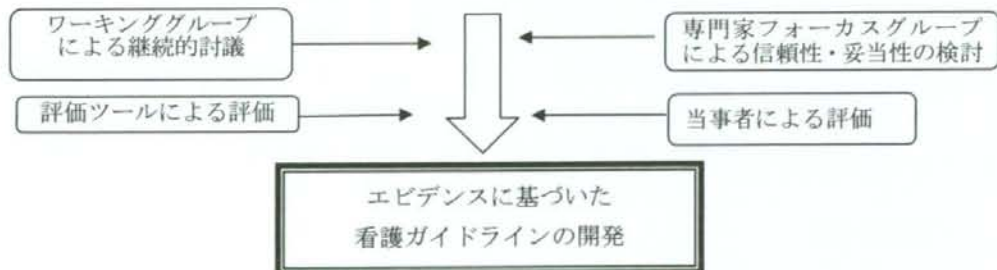
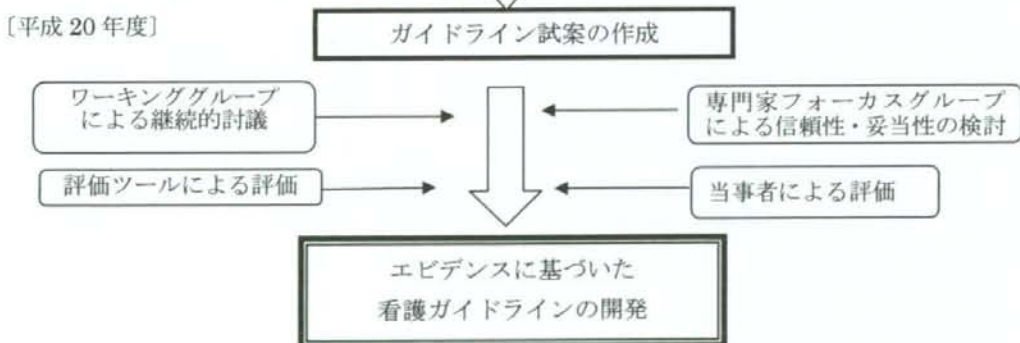
[平成 18 年度]



[平成 19 年度]



[平成 20 年度]



II 平成 20 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 8 名、研究協力者 17 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き推進者となった。平成 20 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)
安保 寛明 (東北福祉大学)
篁 宗一 (東京医療保健大学)
大熊 恵子 (聖路加看護大学)
沢田 秋 (聖路加看護大学)

研究協力者

佐藤 晋巨 (聖路加看護大学)
赤江 麻衣子 (ハートランドしぎさん)
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)
木戸 芳史 (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)
三瓶 舞紀子 (聖路加看護大学大学院)
瀬尾 智美 (千葉大学医学部附属病院)
立石 彩美 (順天堂大学)
千葉 理恵 (東京大学大学院)
林田 由美子 (癌研有明病院)
福宮 智子 (聖路加看護大学大学院)
船越 明子 (三重県立大学)
松長 麻美 (首都大学東京)
矢内 里英 (埼玉県立精神医療センター)

2. 研究の目的

平成 20 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、平成 19 年度に作成したガイドライン試案について各種専門職者からのヒアリングを実施し、その意見を基にガイドラインの構成、Clinical Question (CQ) の構成を確定し、各 CQ に対するエビデンスを整理し、ガイドライン本文を作成することを目的に行った。

3. 研究の方法

平成 19 年度に作成したガイドライン試案について精神科専門看護師、精神薬理学の専門家からのヒアリングを実施した。その結果を踏まえてガイドライン本文の構成および CQ を確定し、CQ ごとにエビデンスの整理を行った。

なお、平成 19 年度より作成し、改訂しているガイドライン本文を作成するための既存のガイドラインレビューのプロセスは以下の通りである。

(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1)

表1：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	CMA Infobase	GIN	Minds	NGC	NICE	NLH	NZGG	PubMed	SIGN	計
	検索対象	title, abstract			title, summary	TITLE	title, text	site search	all field limit PG G	site search	
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

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それぞれの項で述べる。

なお、文献レビューに際してのエビデンスレベルの判定には、APA に掲載されている下記のエビデンスレベルコードを参考にした。

エビデンスレベルコード

- A：二重盲検無作為割付臨床試験
- A-：無作為割付臨床試験
- B：臨床試験
- C：コホート研究または縦断的研究
- D：症例対照研究
- E：二次的データ解析が行われている総説
- F：総説
- G：その他：教科書、専門家の意見、症例報告、およびそれ以外の報告書

ン本文を作成した。

4. 研究結果

1) 各種専門職者からのヒアリングの結果

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、平成19年度に作成したガイドライン試案について、本文の妥当性、実用性を検討するために精神医学・精神薬理学の専門家2名と精神専門看護師1名にヒアリングを行った。

ヒアリングは、精神医学・精神薬理学研究者1名と精神専門看護師1名に同時にヒアリングを行ったヒアリング1(110分間)と、精神医学・精神薬理学研究者1名にヒアリングを行ったヒアリング2(155分)からなる(資料1)。

(1) ガイドライン構成の確定

: CQ内容および順番の変更

これらのヒアリングで得られた知見から、平成19年度ガイドライン試案のCQ(表2)から、CQの内容や順番を変更しCQを確定した(表3)。

(2) ガイドライン本文の内容の加筆

各ヒアリングで得られた情報を、各CQ回答案に加筆した。

2) CQに対するエビデンスの整理とガイドライン本文の作成

上記のヒアリングで確定したCQに対するエビデンスをさらに整理し、ガイドライ

表 2 平成 19 年度 Clinical Question (CQ) 一覧

薬物の効果と副作用の特徴	<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>
非定型抗精神病薬への切り替え(スイッチング)	<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: スイッチングにはどのような方法がありますか CQ4: スイッチング後、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: スイッチングにあたって起こりうる症状は何ですか 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</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>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</p>
② 脂質代謝異常	<p>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</p>
③ 高血圧	<p>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</p>
④ 糖代謝異常	<p>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>
(2)性と生殖	<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: 性功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: 男性患者に性功能障害が生じている可能性がある場合、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</p>
(3)錐体外路症状	<p>CQ1: 非定型抗精神病薬を飲んで、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</p>
(4)悪性症候群	<p>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>
患者の服薬アドヒアランスを高めるための対処	<p>CQ1: アドヒアランス、コンプライアンスとは何ですか、また薬を飲むのをやめてしまうとうどうなりますか CQ2: 患者さんが薬を飲むのをやめ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>

表 3 ヒアリングの結果を基に確定した平成 20 年度 Clinical Question (CQ) 一覧

薬物の効果と副作用の特徴	<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) に副作用はありますか CQ5: 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</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: スイッチングにはどのような方法がありますか CQ4: スイッチング後、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？ スイッチング開始後どのくらい待てばよいですか CQ5: スイッチングにあたって起こりうる症状は何ですか？ 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</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>(1) メタボリックシンドローム</p> <p>CQ1: 非定型抗精神病薬を飲むと、メタボリックシンドロームになりやすいのですか CQ2: 非定型抗精神病薬を飲む患者に対して、メタボリックシンドロームのリスクについては何をアセスメントするとよいですか CQ3: 患者にメタボリックシンドロームのリスクや問題がある場合、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よいですか CQ2: 高プロラクチン血症の発症頻度はどの程度ですか、また、どの薬剤に多いですか CQ3: 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 CQ4: 妊娠および育児への影響について、どのように助言するとよいですか</p> <p>(3) 錐体外路症状</p> <p>CQ1: 非定型抗精神病薬を飲んでいて患者さんに、どのような症状が出たら錐体外路症状を疑うべきでしょうか CQ2: 錐体外路症状の出現頻度に薬剤による違いはありますか CQ3: 錐体外路症状がみられた場合には、どのような対応が考えられますか</p> <p>(4) 悪性症候群</p> <p>CQ1: 非定型抗精神病薬でも悪性症候群は起こりますか CQ2: 悪性症候群の観察にはどのようなポイントがあるでしょうか 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>
患者の服薬アドヒアランスを高めるための対処	<p>CQ1: 薬を飲むのをやめてしまうとうどうなりますか CQ2: 患者さんが薬を飲むのをやめ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>

資料1 平成19年度ガイドライン試験に関する専門家からのヒアリング

ヒアリング1

＜精神医学・精神薬理学研究者
および精神専門看護師からの
ヒアリング＞ (110分)

1) CQ案および回答案の方向性や、内容
について加筆や削除の必要性につ
いて

(1)スイッチングについて

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？
スイッチング開始後、どのくらい待てばよ
いですか？」

「どのくらい待てばいいのか」について
は、患者による個人差も大きいらしい個
別の薬についても変わってくるだろうと
思われる。この薬に変えるときは平均的に
この変え方、などの記載は必要だが、普通
は3週間～5週間様子をみでの判断となる。
文献にもあるだろう。

CQ5「スイッチングにあたって起こり
うる症状は何ですか？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？」

クロザピンを急に減らすと精神症状が
悪化すると書いてあるが、クエチアピ
ンも同じようなものがある。

ターゲットとなる受容体についての解
説があると、熟知していない人も活用
できる。ここを理解するための情報提供
をすると助かるだろう。

今回は、定型から非定型を主にする方
向だったが、非定型から非定型のスイ
ッチ

ングも多いと思うのでその記述も必要
だろう。スイッチング方法はどれも記載
した方がよい。

(2) 薬剤別について

CQ4 喫煙やコーヒーの併用について

これらは、沢山使っている人が多いの
で、「併用注意」だけではなく量的な指
標がないと漠然としたアドバイスしか
できない。具体的にどんな注意が必要
なのかということを書いた方がよい。

CQの優先度

CQをどの順番に配置するかは重要。
副作用が頭にあるとよい。クロザピ
ンといえ無顆粒症なので、もう少し
順番を上にして強調した方がよい。
CQの順番を優先度の高いものから
とし、副作用を前に持ってくる方
向にしてはどうか。

クロザピン

海外では治療抵抗性の統合失調症
に使う。日本も当然そうなると思う
ので、抗精神病薬が有効でなかった
場合に限って使用される(対象が絞
られており最初から使う薬ではな
い)ということを一言付け加えた
方がよい。

(3) 錐体外路症状・悪性症候群に
ついて

副作用が出た時に薬を減らすとか、
中止するとか、再開のことについても
加えた方がよい。悪性症候群だっ
たら抗精神病薬は全く中止。そし
て、完全に回復して2週間くらい
たってから、少しずつ再開して
いくと思うが、期間は置かないとい
けない。それから、非定型薬での
悪性症候群について

ては、最近、「起こる」と書いてあるものが多い。「稀ではありますが」は辞めて、「以前は稀と考えられていましたが、最近はそのような報告が多くなってきたため、注意する必要があります」などとしてはどうか。

(4) 性と生殖について

現場では、患者本人からなかなか声をかけてこない。どれくらい気にしていれば良いのかと思うところもある。こういうことがあるという前提で気にして、情報収集・アセスメントする項目としてとらえるべきか。

「医療者から積極的に聞く必要がある」というレベルで考えてきたと思われる。

医療者から聞き出すという技術が必要。例えば、処方が変わったときに確認すればよいのか。同じ薬を継続して飲んでいるとして、一度の確認でよいのか、それとも継続して聞く必要があるのか。

リスペリドン以降は高プロラクチン血症を起こしにくい、リスペリドンとスルピリドは定型薬なりに高い。このため、CQ2「高プロラクチン血症の発生頻度はどの程度ですか。また、どの薬剤に多いですか。」に加え、特にリスペリドンを飲んでいる人にはこういうことに配慮するとよいという、特にこういう人には聞く必要がある、ということを書くことよいただろう。

(5) メタボリックシンドロームについて

CQ3で「ケース会議が有効」とあるが、突然ここにだけ「ケース会議」という言葉が出てきていて唐突である。患者さんに具体的にフィードバックしていくことも必

要ということも書いていくとよい。

(6) アドヒアランス

服薬中断が半数の患者さんに起こる可能性があるというエビデンスは大事だと思う。現場ではそのような実感は持っていなかった。何%から何%まで、そういう可能性があるとして書いてよいと思う。

(7) その他

A. ペロスピロン、プロナンセリンについて

非定型の薬の紹介をするうえで、日本で発売をされているものは、APA と NICE からまとめる方針だが、ペロスピロンは、日本の原著論文からエビデンスのあるものをまとめ、プロナンセリンは今年発売されたという事実のみ記載することにする。

B. スイッチングに際しての Ns-Dr のコミュニケーションについて

以前は Ns から単剤化に反対の声も聞かれたが、最近は何とか浸透しつつあるだろう。一時的に精神症状が悪化することを、Ns が心配するというところから、閉鎖病棟で行うことも必要かもしれない。ちょっと一週間くらい様子をみればよくなることも多いわけで、それをしないで、大量投与化になっていた厳しい現実もある。

薬を変えたときに、どれくらい様子を見たいのか、ということ、Dr が話してくれると共有できると思う。コミュニケーションをとり、こういう思想(単剤化など)でやりますから、ということを共有することは必要だろう。Dr が様子を見たいといった期間であるが、このような症状が出ていてケアをしていけるのかどうか不安で

ある、というコミュニケーションも重要。

なぜ処方変更をするのかの把握し、ワークシートにいつからいつまではこういうことに観察してくださいということが載っていると効果的だったという経験がある。

患者によっては大量投与しないと症状が抑えられない人もいることは事実だが、その辺の見極めも大事。Ns だけとか Dr だけで、ダメと判断している現状があって、コミュニケーションがとれていないことが多い。また、Ns は、「どういう状況で」ということを飛ばして、不満のように困っていることを表出することがある。Ns の「増やしてください」には、「困っている」とか「治療抵抗性がある」、ということを伝えたいなど、何かが含まれているのだろう。こういう状態なんだけれど、これはどれくらい待てばよいのですかみたいな聞き方をするとよい。

医師としては「これ以上増やしたって受容体はもう完全に遮断されているんだから、意味がない」と対応することもある。増やせばよくなるというものでもない。

地域で見ている時の大原則としては、薬物療法に対するアセスメントよりも、とにかく症状を正確に伝えるということだと思ふ。症状がいつから出てきたのか、そして薬によって出てきたのか、あるいはストレス要因によって出てきたのか、それがどんなふう経過してきたのかをきちんと伝え、よいコミュニケーションがとれると思ふ。

Ns のアセスメントの結論を伝えるのではなく、状況と経過をきちんと伝えるこ

とといえる。

コミュニケーションの問題というのではなく、アセスメントとして、薬物だけでなく、心理環境的なアセスメントをできるようにしていく必要がある。

患者の方の、薬を変えることについての捉え方は、薬の数が減ったということに注目する患者もいる。患者とのコミュニケーションも重要であり、具体的な説明が必要である。医療チーム内には患者も入っている。主治医から説明を受けて処方が変わるが、それ以前に、その人が体験していることを、病気として説明しておいて、病気として受け止められるような準備をしておく、薬を変えた後も患者の受け入れ良いように思う。

ある一定した生活ができながらも、短い陽性症状が出るが頓服をうまく使用できない患者に対して、その症状が出た時に、頓服を Ns が一緒に使って、どうだったのかということを確認していくことで、随分薬の理解が進むこともある。

C. 全般的に

全般的にアドヒアランスのところでは文調が異なっている。内容的にもアドヒアランスは異質であるということも影響しているのかもしれない。

こういうことが言われているのでこうです、ということ解説に入れていく方向性であり、出典を示しながら行うことが大切。

ヒアリング 2

<精神医学・精神薬理学研究者への
ヒアリング> (155分)

1) CQ 案および回答案の方向性や、内容について加筆や削除の必要性について

(1) スイッチングについて

一般的には、難治性（症状がよくなる）と治療抵抗性は同じ意味である。治療抵抗性は、治療不耐性の意味とあわせてひろく使う傾向にある。また、最近では、抗精神病薬への Non-Responsiveness との言い方へ変わってきている。治療効果が不十分であるという記載では自殺念慮もはいるなどの見解もありうるだろう。

難治性と治療抵抗性という言葉については、「抗精神病薬の効果が不十分である（治療抵抗性）」でよいと思う。日本では「難治性」という言葉を用いていないので不要だろう。「治療抵抗性」と書く。

麻痺性イレウスとの記載について。これが問題となる場合、通常、抗コリン薬の減薬となるが、そもそも FirstLine で CP、LP を使うのかという問題がある。抗精神病薬の原則きりかえとなる高プロラクチン血症等と色合いが異なる。麻痺性イレウスが無意味ということではなく、ここに並列することが違うのではないか。同様のことが多飲水についても言える。効果があると言われているのはクロザピンくらいで、基本的にはうまくいかないことの方が多い。したがって、この表現は誤解を招くと思う。

スイッチングという言葉は、本来は単剤から単剤という純粋な意味での切り替えという意味であるが、日本では、必ずしもその意味ではつかわれない。主剤としてのきりかえになっている。記載の仕方に気をつけないと、日本の臨床の実際と遊離し

たものになってしまう恐れがある。

スイッチングの言葉の定義を、「主剤のきりかえとする」とするなど。EBM があるのが単剤のものばかりなので、単剤のことを言いたくても日本では現実ではないということもわかっている。定義をもういちど見直し、今回のガイドラインでは、本来の意味でない部分も含みますという書き方や、もともとはこういう定義となっているが、実際にはこうなっている、という書き方にするなど現実との遊離をしないようにすべきである。

スイッチングの前に単剤療法のすすめのような CQ はないのか？なぜ日本で切り替えについての概念がずれてくるかという点、他国では、多剤併用はやらないという不文律がある、なぜ、日本では単剤・スイッチングがないかということ、単剤で治療するということが最近までなかったから、その部分がないと、なぜ違いがあるのか、がわからなくなる。

NICE、APA では、「多剤併用は推奨できない」とはっきり書いてある。2003 年度の段階で併用を推奨できるとしたのは、クロザピン、スルピリドだけだったと思う。

以前は、単剤投与という教育はなかった。厳密には書いてあったが、机上の空論であり現実的ではないという教育だった。風祭元先生が書いた「向精神病薬ハンドブック（改訂第 3 版, 1996）」も初版の記載をみると、多剤併用について否定的ではなく、3 版では、記載を変更している。以前は、向精神病薬は 3 種類あり、HP を中心とした薬剤は幻覚妄想につかう、CP や LP は鎮静系で不穏や興奮につかう、陰性症状には、スルピリド、オーラップをつかう、状況に

応じて併用する、と処方例として記載があった。それが普通であったということである。しかし、1996年にリスペリドンがでて版がかわった。リスペリドンが最初にどのような処方のされかたをしていたかという、現在処方へのうわのせで処方していた。スイッチングが最初にありきではない。現在でも相当数の人が昔の教育を受けていると思う。教える側が多剤併用推進な人が多いからと思われる。今でも上乘せのところは多い。

CQ4「スイッチングしてからどのくらい待てばいいか」について

クロザピン以外の非定形薬では、効果がでるまでの期間が6週間とある。しかしエキスパートコンセンサスで、2種類目のほうが、待つ期間が長いとある。Texas Medication algorithm projectだと、ほとんど反応がないのか、部分的にでも反応があるのかによって期間が変わる。無反応なら2~3週間、少しでも反応があるなら待ちましょう、最長で12週間だったと思う。12週間で改善がなければ中止するという考え方があり。6週間程度というのは間違いではないけど、考え方に差がある。期間に幅がある。そこでかなり誤解を招くのではないかと。期間に幅があるということを追記する必要がある。内服してなんらかの変化は6週間くらいで出るだろう。しかし、個人差がある。

次のクロザピンについてだが、3ヶ月というのは短いと思う。3~6週間が目安というのは、World Generation Of Societies Biological...2005年にでたもの、FというのはTMAP(Texas Medication

algorithm project)の文献からである。

6ヶ月よりも待った方がよいのではないかというのはTexasだと思う。4~6週間というのは疑問の余地があると思う。なぜ6週間なのかというのが、エキスパートコンセンサスだと思う。臨床試験は海外では大体6週間、日本では8週間で行っている。これは、日本では切り替え症例がほとんどであり前治療薬があるのに対して、海外では、急性増悪の治療で前治療薬がない患者が多い。その分、日本では8週間と多く設定していると読んだことがある。なぜ海外では6週間と設定してあるか、経験的にプラセボでそういう効果がでるからそうしようとしているもので、明確な根拠はないと思う。

CQ5「スイッチングにあたって起こりうる症状は何ですか？」

反跳性不眠は、一般には、ベンゾジアゼピンをやめた時のものをさすのである。不眠だけにすればいい。他の用例はまったくないかということそこは不明だが、誤解を招くと思うのでやめた方がいいと思う。

(2) 薬剤別について…今回は

クロザピンのみについて配布

p1「複数の長期的、短期的研究において…臨床的な改善を示した」とある。クロザピンは、1970年代までには、無顆粒球症についてのリスクはでていなかったもので、一般的に用いられていたgeneral薬である。後に治療抵抗性の人を対象に用いられるようになった。治療抵抗性ではない一般の統合失調症の人と治療抵抗性の人とわけて記載をした方がよい。経過を知らない人にはわからないであろう。

日本において、治療抵抗性の人以外にクロザピンをつかうことは考えられない。一般の統合失調症の人にクロザピンをつかっていいとしているのは、おそらく中国・スイス・ハンガリーの3カ国である。特に中国は定期的な採血もしていない現状がある。

日本では、治療抵抗性の統合失調症の患者さんに使われる薬であると書き、治療抵抗性の統合失調症の人についてのみ記載する。

CQ2「効果がでるまでにどのくらい待てばよいか」CQ3「クロザピンはどのように処方されますか？」

12週間でいいという記載は問題視される可能性がある。メルサーがやったprospectiveな1年位かけて行った研究で、6か月以上たってから患者が反応している、という結果がある。それに基づいて最低6か月使えという話がでている。

Texasのalgorithmで、1999年にはもうその情報はでていた。メルサーの研究はたしか1992年くらいだったので、APAでそれが含まれなかったということだろうか？全てのガイドラインにあたる必要があるとは思わないが、Globalなものはおさえる必要がある。Texasのalgorithmは、Texasのlocal versionとなっているが、世界のde facto standardに近い。主要諸国の代表的なのはあたるべきだろう。例えば、APA、NICE、あとTMAPもあってよいと思う。それらのガイドラインにおいて、記述が違った場合にどれを選んだらよいというのはない。しかし、現時点では、概ね共通理解に近付いているであろう。例えば1990年代のTMAPでは、最初に新規抗精

神病薬を3種類つかって、抗精神病薬をつかってからでないクロザピンはだめよ、という記載だった。しかし2003年には、新規薬2種類をつかってからならクロザピンをつかっても良いと変わる。2006年版をみると、だんだん集練してきている。もし、記述が2つあったらより慎重な方をとるべきであろう。

吸収と排泄について、本によってかなり違う。星和書店、臨床精神薬理など。最も困るのが、日本における添付文書と海外のもの異なることである。これは製薬会社に確認した方がよいだろう。半減期とTMAXはどうかということ。おそらくは海外のものであろうが、日本におけるデータが必用だと言われるだろう。どれになる可能性が高いのか、問い合わせると向こうでこれつかってくださいと教えてくれると思う。

すべての薬剤について、血中動態については、添付文書の内容を記述するのが一番安全である。添付文書または、interview form、interview formとは、薬の名前と剤形について記述してある。詳細な情報は、各製薬会社にある。ネットでPDFダウンロードできる。添付文書に掲載がなくてもinterview formに掲載されている事が多い。

CQ5「服用の際に気をつけることはありますか？」

投与量についての話、投与量の増量の仕方についてクロザピンはうるさい。添付文書でも英国と米国とで増量の記載が異なる。英国の方がやや全体に少ない。米国では3年前のガイダンスなので記載が変