

(4) 悪性症候群

Focus Point 悪性症候群とは、どのような病態なのか

「悪性症候群」とは、高熱や意識障害をきたし、ときには死亡に至る一連の症候群です。抗精神病薬の投与中に起こる最も重篤な副作用の一つといえます。発生機序については、ドーパミン受容体遮断作用が主要な役割を占めるという仮説が最も受け入れやすいものとなっていますが、セロトニン不均衡、GABA 神経や細胞内カルシウム濃度などの関連も指摘されており[1]、未だ解明されてはいません。悪性症候群は急激に発症し、発症前に予測することは困難なものです。発症早期に発見し、重篤化しないように対処することが、何より大切です。

Q01. 非定型抗精神病薬でも悪性症候群は起こりますか

Answer

非定型抗精神病薬によっても悪性症候群は発生することがあります。以前は「非常にまれ」と考えられていましたが、最近では非定型抗精神病薬を投与していた患者に悪性症候群が生じたという報告が多くなってきたため、注意する必要があります

【解説】

抗精神病薬だけでなく、中枢神経のドーパミン D₂受容体を遮断する作用をもつすべての薬剤に、悪性症候群を引き起こす可能性があります。[1]悪性症候群の有病率は不明ですが定型抗精神病薬で治療された患者のおそらく 1%未満に出現し、非定型抗精神病薬ではさらにまれだと考えられています。(APA, p319) <1005-1007, 1003, 1004, 1008-1012>

最近では非定型薬が原因で悪性症候群を発症したとされる報告[5, 6] (EPS-32-4096 EPS-192-4256) もあるため、非定型抗精神病薬が処方されている患者であっても悪性症候群が起きることを念頭に置いて、早期発見に努める必要があります。

非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬とによる悪性症候群の臨床症状比較では、40度以上の高熱の出現頻度は5~22%と有意に低く(定型では40%)、クロザピンでは筋強剛(79% vs. 91%)と振戦(5% vs. 48%)が少なかったことが報告されています[7] (EPS-150, 4214の中の文献)。

Q2. 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

Answer

悪性症候群には筋固縮、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、これらの徴候についての観察は重要です。悪性症候群において特に発熱の頻度は高いものの、この三徴候が常に存在するわけではなく、また、他の症状を呈することもあります。そのため、振戦や無動など固縮以外の錐体外路症状、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。

【解説】

悪性症候群の注意すべき症状は、大症状として発熱、筋強剛、CPKの上昇、小症状としては頻脈、血圧上昇、呼吸促迫、意識障害、発汗、白血球の増加といった項目が挙げられており[7] (EPS-150-4214 5)、これらについての観察が重要です。悪性症候群の症状は、精神症状の悪化による興奮や昏迷と捉えられ誤診されてしまうことも少なくありません。しかし、悪性症候群に対する適切な治療が行われないと患者の5~20%が死亡します (APA, p319) <1013>。

また悪性症候群は通常、抗精神病薬による治療を開始した後あるいは抗精神病薬を増量した後1週間以内の治療早期に出現します。危険因子としては、急性興奮、若年、男性、既存の神経学的障害、身体疾患、脱水、抗精神病薬の急速な増量、高力価薬、筋肉内投与が挙げられます (APA : p319) <1014, 1015>。また、身体疲労、拘束なども危険因子として考えられています[1]

**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**

Answer

すべての向精神薬を必ず中止し、水分補給に加えて発熱などの症状に対する対症療法を行います。また、ドー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。

【解説】

一般的な対応として、すべての向精神薬を必ず中止し、水分補給に加えて発熱などの症状に対する対症療法を行います。回復して数週経ったら、悪性症候群を引き起こしたと考えられる薬剤以外の抗精神病薬による治療を注意深く再開します。治療再開時に使用する抗精神病薬として通常は、非定型抗精神病薬か低力価の定型抗精神病薬が用いられます。治療を再開するにあたっては、用量は徐々に増やし、慎重に経過を観察することが必要です（APAp319）＜1024＞。

対症療法としては、脱水症状や電解質バランスの障害、消耗状態などに対して、輸液を行い、カロリー・電解質の管理をします。高熱に関しては、全身を物理的に冷却し、呼吸循環動態の管理として気道確保や酸素吸入を行うこともあります[9]。

対症療法だけの場合と比較して、プロモクリプチン（パーロデル®）、アマンタジン（シンメトレル®）などのドーパミン作動薬や、直接的に骨格筋の固縮を減少させるダントロレン（ダントリウム®）による治療が、悪性症候群の症状を改善するという報告があります（APA, p319）＜1020＞。ロラゼパム（ワイパックス®）のようなベンゾジアゼピン系薬剤による治療も有用とされています（APA, p319）＜1021, 1022＞。さらに、重症で治療抵抗性の悪性症候群にECTが有効であるという報告[8]（EPS-298, 4362）もあります。なお、ダントロレンは視床下部に作用し、悪性症候群の著しい高体温を改善するとされており、本邦では第1選択薬として使用されることが多くありますが、呼吸抑制には注意が必要[7]（EPS-150, 4214）だと指摘されています。

前項で述べた危険因子のなかには、脱水、抗精神病薬の急速な増量、高力価の抗精神病薬の投与、筋肉内投与、身体疲労、拘束など、避けることが可能なものもあります。拘束を最小限にすることはどのような状況でも必要なことではありますが、今一度、拘束や、不必要な興奮や疲労を与えないような治療環境を整えることを目指す必要があります。

<引用文献>

1. Conley Robert, 非定型抗精神病薬-最良の転帰を得るために薬剤の差を知る, 臨床精神薬理, 2001, 4(12): p. 1677-1696.
2. 住吉秋次, Perospirone の外来症例に対する臨床評価 Risperidone との比較, 臨

- 床精神薬理, 2003, 6(7): p. 1464-1489.
3. 松原良次, et al., 新規抗精神病薬 塩酸 perospirone 細粒剤の精神分裂病に対する臨床試験. 基礎と臨床, 1997. 31(6).
 4. 中村広一, 抗精神病薬起因の錐体外路症状に由来する顎口腔領域の臨床症状について. 有病者歯科医療, 2005. 14(1): p. 991-993.
 5. 三浦真由美, et al., アリピプラゾールが発症の原因と考えられた悪性症候群の1例. 北陸神経精神医学雑誌, 2007. 21(1): p. 773-775.
 6. 山田真吾, et al., リスペリドン投与中に横紋筋融解症, 引き続き非典型的な悪性症候群が発症した1症例. 臨床精神医学, 1998. 27(12): p. 1073-1078.
 7. 太田克也 and 松島英介, 【非定型抗精神病薬の副作用とその対策】 悪性症候群の発生機序とその対策. Schizophrenia Frontier, 2003. 4(3): p. 143-146.
 8. 渡辺一平, 三浦寛高, and 吉. 他, デカン酸フルフェナジンにより悪性症候群が遷延し, 修正型電気けいれん療法が著効した1例. 精神科, 2004. 5(1).
 9. 精神科治療学編集委員会, 精神科治療薬の副作用: 予防・早期発見・治療ガイドライン 第22巻増刊号 2007 [2]錐体外路症状[4]悪性症候群.

5) 患者の服薬アドヒアランスを高めるための対処

1. <>内の数字は APA で根拠として引用している文献番号。数字の後の A~G は APA の示している文献のエビデンスレベルを示すコードをそのまま用いている。A×3 あるいは AAA とは、レベル A の論文が 3 本引用されていることを示す。
2. [] 内は NICE からの表記

Focus Point コンプライアンス・アドヒアランスとは [1]

コンプライアンスは、服薬に限らず、予約を守る、治療計画に従う、療養上必要な生活習慣や食事制限等を守るなどが含まれます。アドヒアランスは、患者自身が治療方針の決定に参加し積極的に治療を行おうとする能動的な態度という意味や、医療関係者は患者の主体的な選択の手助けと援助をするという意味が含まれます。アドヒアランスとコンプライアンスの違いについて、WHO は、アドヒアランスはヘルスケア提供者からの服薬や治療の推奨について患者の同意が必要であること、患者と専門家との関係はパートナーシップであるべきことだと述べています。日本では 2002 年以降からコンプライアンスよりもアドヒアランスという言葉を用いる事が増えています。

なお、アドヒアランスやコンプライアンスが低いか部分的であることを、それぞれノンアドヒアランス、ノンコンプライアンスといえます。

Focus Point 服薬アドヒアランスの評価

注意しておきたい点として、私たち医療者は患者さんのアドヒアランスを過大評価する傾向にあるということです。ふたを開けた回数と時間が電子記録される小瓶を使用して患者さんに服薬してもらい、治療者が評価した患者さんのアドヒアランスと比較した研究では、治療者は患者の抗精神病薬のノンアドヒアランスを過小評価したとの結果[3]が得られています。また、我が国の 1 つの県で行った精神科臨床医への質問紙調査では、医師が患者のコンプライアンスを過大評価しているという結果[4]が得られています。

私たち医療者は患者さんのアドヒアランスを正確に査定する努力が必要のようです。

服薬アドヒアランスは、患者自身、家族、他の介護者からの報告、残薬数、処方薬の補充数、そしていくつかの薬物に関しては血中濃度によって評価できます (APA, p255)。また、患者さんのアドヒアランスがどのくらいなのかをはかる尺度には、服薬へ患者の姿勢を測定する DAI-10、DAI-30 (DAI: Drug Attitude Inventory) があります。他にも、関連する尺度として、SAI-J (病識評価尺度)、抗精神病薬を飲んでる患者さんの主観的な幸福感をはかる SWNS-J (主観的ウェルビーイング評価尺度短縮版日本語版) を用いることがあります。

Q01. 薬を飲むのをやめてしまうとどうなりますか

Answer

服薬を中断してしまうと患者さんの再発リスクは非常に高まります。服薬を中断した患者さんの1年後の再発率は服薬を継続した患者さんの5倍以上であるという報告があります。再発を防ぐためにも患者さんが服薬を続けることは重要です。

【解説】

ノンコンプライアンス・ノンアドヒアランスは再発リスクを高める

症状再発に関する最も一般的な原因は、抗精神病薬の中断、(精神作用)物質使用、ストレスの強いライフイベントといわれています (APA, p255)。

ノンアドヒアランスが生じるのは大体40%前後と報告[18][19]されています。ノンアドヒアランスやノンコンプライアンスの状態では、服薬が不完全であったり、服薬の中断が生じやすくなると考えられます。抗精神病薬が処方されている患者では、1年後の再発リスクは0~46%であるが、服薬を中断した患者の再発率は服薬を継続した患者の5倍以上 (APA, p273) をはじめとして表1に示すように薬物療法を中止すると再発するリスクが非常に高いとの報告が複数あります。

5)-表1

研究者・ガイドライン	研究デザインの概要	再発リスク
Gilbert(1995)[20]	66文献のレビュー (4365人)	9.7ヶ月の平均追跡期間で薬物維持を中止した患者の再発率は53%で、中止しなかった患者は16%。
Michael Gitlin ら (2001)[21]	薬物維持を中止した患者 53人を2年間追跡調査	1年間で78%が2年間で96%が悪化・再発。
Rittmannsberger ら (2004)[2]	95名の入院患者を調査	入院した患者の57%は、入院1カ月前の時点で、部分・完全ノンアドヒアラント。

残念ながら、薬物療法の中止により再発する大半の患者から、中止しても再発しない少数の患者を識別するはっきりとした指標は現在のところありません。特に初発エピソード患者では、抗精神病薬治療を受けていない患者の80%以上が寛解してから5年以内に再発したと報告されています (APA, p246)。つまり、服薬を中断することによる再発リスクの方をより重視すべきだといえるでしょう。さらに、症状がある時だけ服薬する間欠治療は、遅発性ジスキネジアを減らすのではなくむしろ高めるようです (APA, p270)。こうしたことから、服薬をできるだけ治療計画に基づいて継続していくことは患者さんにとって大切なことであると考えられます。

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

Answer

患者さんが服薬を中断する背景には以下のように様々なことがあります。

- ① **医療関係者との関係や治療の効果** 医師—患者関係の構築の程度はアドヒアランスに強く影響します。特に医師が出した薬に対する患者の印象の良悪が、また、何かを強制された体験が関係していると考えられています。
- ② **患者さんの病気の症状や合併症** 被害妄想や誇大妄想、重度の精神症状、認知機能障害、合併症では特に物質依存症が関係します。
- ③ **副作用の程度やそれに対する患者さんの認識** アカシジアなどの不快な副作用や身体的に危険な副作用を経験することが長期の服薬アドヒアランスに影響します。また、不快で深刻な副作用を経験した患者さんは、これらの副作用を重くとらえがちです。
- ④ **疾病に対する患者さんの認識** 薬物の副作用の程度とそれに対する患者さんの認識、患者さんの疾病に対する認識（病識、予防治療への無理解）が関係すると考えられています。
- ⑤ **患者さんの生活環境や身近な人間関係** 患者さんの社会生活環境や身近な人間関係（前回退院後からの通院期間の長さ、独居・社会的サポートの欠如、差別、ストレスのある社会的対人関係、患者さんに影響する人の疾病や服薬への認識等）があります。

[解説]

患者さんが薬を飲むのをやめてしまうのには以下にあげるようなさまざまな背景が考えられています。

① 医療関係者との関係や治療の効果

治療者側の要因では、医師—患者関係の構築が最も患者さんの薬物療法へのアドヒアランスに大きく関係します[4][5] (APA, p243; APA, p251)。入院中の治療者との乏しい関係性や何かを強制された経験、低い病識は治療への否定的な態度を予測するとの報告[6]があり、特に急性期入院中の医師との関係の質が、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考えられます。医師—患者関係の質は、単なるコミュニケーションの問題だけではありません。自分でも何かおかしいと思っている急性期の患者さんが医師が出した薬でさっとよくなっていくといった感覚は、コンプライアンスやアドヒアランスをあげることに影響する[4]と考えられています。

② 患者さんの病気の症状や合併症

被害妄想・被害念慮や陰性症状、誇大妄想、重度の精神病症状、認知機能障害などの症状がある患者さん[5]や、感覚や認知の障害がある高齢の患者さんでは服薬をやめてしまう可能性が高い傾向(APA, p283)にあります。特に、アルコール等の物質依存の合併症はそれ自体が再発の危険因子(APA, p243)といわれています。

③ 副作用の程度やそれに対する患者さんの認識

アカシジアなどの不快な副作用を経験することが長期の服薬アドヒアランスに影響するので、医療者は主たる効果が得られ、主観的に耐えられない副作用が起こりにくい投与量を選択することが重要であるといわれています。ほとんどの患者は抗精神病薬を服用することにアンビバレント(両価的)な感情を抱きます。それらの葛藤は不快な副作用、まれには身体的にリスクの高い影響を及ぼすような危険な副作用と関連しています。たとえ症状や疾病に病識のある患者であっても、処方された薬剤を現実に関与するものとして理解していないかもしれません。また、不快で深刻な副作用を経験した患者さんは、これらの副作用を服薬の利点より重くとらえてしまうことが推測されます(APA, p244; APA, p251)。

④ 疾病に対する患者さんの認識

最もアドヒアランスに関連がありそうなのは患者さんの病識の欠如、服薬や疾病に対する否定的な認識であり[5]、ほかには、予防治療、つまり寛解期であっても日々の服薬が必要であることの理解不足、疾病の重症度に関する理解不足があります(APA, p251)。

⑤ 患者さんの生活環境や身近な人間関係

独居、社会的サポートの欠如、患者の治療環境に対する社会的否定的態度や疾病に関連した差別、ストレスのある社会的対人関係、スティグマなどの疾病への否定的認識、文化上の信念、不十分な治療環境があります。[5]そして家族や友人などの患者にとって重要な人の意見によって患者が服薬したり他の治療に参加したりするのを思いとどまらせてしまうことがあります(APA, p251)。

患者の生活状況、家族の関与、収入源や収入の程度、法的な状況、重要人物(子どもを含む)との関係などは、ストレスにも保護的に作用するものにもなります。子どものいる患者さんにとって、子どもをケアしてもらえないことも治療へ通うことの障壁になるかもしれません。また、患者さんは、薬局や診察や他の治療サービスを受けにくくするための交通手段をもちあわせていないかもしれません。さらに、副作用という見方からだけでなく、背景として患者さんの身近な人との性的関係や性行為などの患者さんの性的能力に関してもしばしば適切に評価されていないことがあります(APA, p252; APA, p253)。

1年間以上通院を継続している外来統合失調症患者62例について1ヶ月間調査した結果では、ノンコンプライアンス群はコンプライアンス群に比較して前回退院後の通院期間が長かったという報告があります[7]。

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言われていますか

Answer

① 医師との良好な治療関係を構築し保つことへの支援

患者さんが医師との良好な治療関係を保つことは患者さんの服薬継続を助けます。看護師は、良好な医師—患者間の治療関係を構築され適切な薬物療法が行われることを目的に以下を行います。

- ・ 患者さんの身体症状や合併症、精神症状の観察とともに、薬物療法の効果・副作用に対する患者さんの主観について情報を得、医療者間で共有する。
- ・ 副作用を報告することを患者に勧め、また、再発の初期症状に患者が気づくよう働きかける。
- ・ 急性期は患者さんの認知機能が低下しているため患者さんへの説明は繰り返し行う。

② 回復期・安定期に行うケア

以下が考えられています。

- ・ 副作用のモニタリングの継続
- ・ 服薬や症状管理の技術、医療者との関係の持ち方について患者と話し合う。
- ・ 教育的、行動的、情緒的な心理社会的介入を薬物療法を含めて組み合わせ、より長く介入する。

③ 患者さんの社会的状況の査定と9カ月以上の家族心理教育

患者さんの社会・経済的状況の査定を定期的に行います。また家族への心理教育は少なくとも9ヶ月以上行います。複数の専門家で治療チームを作ることでも多くいくことが多いといわれています。

④ 治療に非協力的である患者さんへの対応

以下が考えられています。

- ・ 患者さんが常同的に行う行動があれば、その行動の一部に服薬行動を組み入れる
- ・ 薬物により患者が得る利益の説明
- ・ 受診しない場合には積極的なアウトリーチを行う。
- ・ 服薬を拒否する場合には剤型を液剤や注射薬を工夫する
- ・ 一部の再発と再入院を繰り返す患者さんには強制的な外来治療を有用。

[解説]

① 治療者との良好な治療関係を構築し保つことへの支援

長期間、同一の精神科医が一貫して治療に当たるほうが良く、治療関係の中で患者の目標や希望を明確にし、それらと治療結果を関連づけることに特別の注意を向けることが、服薬アドヒアランスを促進します(APA, p243)。

患者からどんな情報を得たらよいか

患者が急性期であってもできれば治療開始前に薬物療法の潜在的な危険性と有益性について患者と話しあうことがのぞましく、この際、精神科医は患者の過去の治療反応性、薬物に対する不快な反応のような主観的な反応を含む副作用プロフィール、過去の経験に基づく特定の薬物に対する患者の好み、投与経路、身体合併症、併用薬との相互作用などを検討する必要があります(APA, p244)。

看護師は、患者や家族からこれらの情報を得た際には医師へ伝え、医師と情報共有をします。

患者が薬の効果と副作用を知り主体的に服薬できるよう支援する

不快な副作用が出現する用量の投与は、長期的にみて服薬アドヒアランスに影響するので望ましくないといえます(APA, p244)。ただし、鎮静、起立性低血圧、急性ジストニア、吐き気といった早期によく認められる副作用は治療開始より数日から数週間で改善あるいは消失するので、短期間の影響に耐えるよう患者を励ましあるいは一時的に対処するとよいでしょう(APA, p262)。治療反応性が遅い患者の薬物量を早まって増やすことがないよう、その観察期間中は辛抱強く待たなくてはなりません(APA, p244)。

看護師は、患者が服薬している薬物の投与量、投与方法、作用、副作用がでやすい時期や内容とその危険性について理解した上で、医師と連携し患者を支援します。副作用を報告することを患者に推奨しそれらの副作用を消退もしくは減弱させようとすることで、顕著に服薬アドヒアランスが改善するといわれています(APA, p252)。この際、患者の理解能力に応じ、病気の性質と対処に関する情報を提供します。また、薬物療法や他の治療法を選択し調整していく際に、患者に精神科医と協力するよう促します(APA, p257)。

統合失調症患者は急性増悪時にさらに悪化するような注意やその他の認知障害をしばしば抱えているので、入院期間中に標的症状の見極めや急性の副作用のリスクについての説明は、何度も繰り返すことが有用です(APA, p258)。

② 回復期・安定期に行うケア

患者さんの服薬管理や症状管理に関するケア

回復期の早急な減薬や治療中断は、症状の再燃や再発につながります。また、急性期に生じた持続性の副作用を評価して、それを最小限にするために薬物療法を調整することを行わないと、服薬アドヒアランスが損なわれ再発につながります(APA, p265)。

この時期には多くの統合失調症患者に対して次のような教育プログラムが有効です。服薬自己管理の技術（例えば、抗精神病薬を続けることの利点、副作用に対処する方法）、症状自己管理の技術（例えば、再発初期の注意サインの見分け方、再発予防計画の立て方、不法な薬物やアルコールを避ける方法）、そして医療関係者との関係の持ち方です（APA, p245）。看護師は、これらについて情報を得、モニタリングを行い、必要な際に患者と話し合い患者を支援します。

安定期には、症状の寛解あるいは軽快した状態を維持し、患者の機能水準と QOL を維持・改善し、症状の増悪や再発を効果的に治療し、引き続き副作用のモニタリングを確実に行うことが目標です。比較的症状の少ない安定期の患者が服薬による再発予防を理解することは重要です。患者が安定期に服薬を中止した場合、鎮静や他の副作用が少なくなり気分がよくなることもあり、その結果その患者は服薬は必ずしも必要ではない、あるいは何の利益もないという間違った結論を下す可能性があります（APA, p245）。服薬を中断することによって生じる再発リスクの高さは CQ1 で述べたとおりです。

心理社会的教育や服薬継続のためのケア

統合失調症患者の服薬アドヒアランスを改善するための 21 件研究 23 件の介入についてレビューした結果、最もアドヒアランスの改善があったのは、教育的、行動的、情緒的な介入の組み合わせであり、また、より長い介入期間と治療者との関係性が介入の成功に重要であったとの報告 [8] があります。

安定期にある統合失調症患者の大部分で一連の心理社会療法と薬物療法を組み合わせる治療プログラムが予後を改善します（APA, p266）。心理社会的介入には、家族療法、援助つき雇用、包括的地域生活支援プログラム、技能訓練、認知行動療法的精神療法などがあり、これらの心理社会的介入は、薬物療法と同様に、個々の患者のニーズと好みに併せて選択されなければなりません（APA, p247）。

また、最も効果的な服薬アドヒアランス戦略は、治療に関する患者の態度や行動に焦点をおくことであるといわれています（APA, p251）。

自助グループへの参加は、入院の減少、対処能力の改善、疾病に関する受け入れの向上、服薬アドヒアランスや疾病管理の改善、日常機能の改善、心配の軽減、健康についての高い満足度という良い結果が示されています（APA, p269）。

他には、家の目立つ場所に薬箱を置くことや、アラーム付きの時計を利用するなど、単純な援助で服薬アドヒアランスを強化することができます。例えば、薬箱に薬を入れるのを手伝い、定期的に服薬確認するなど、家族や他の人の協力も必要でしょう（APA, p252）。

③ [患者さんの社会的状況の査定とチームづくり・9 カ月以上の家族心理教育]

患者さんの社会的状況の査定とチームづくり

患者を取り巻く社会的状況は、服薬アドヒアランスや治療反応性に大きな影響を与えます。医療提供者は、患者の生活環境、家族の関わり、収入源とその額、法的状況、子ども

など患者にとって重要な人との関係などを、定期的に調べた方がよいでしょう (APA, p243)。経済的支援は、それが必要な場合に保証されることが重要です (APA, p253)。

統合失調症患者の多くは各種の治療を必要することから、多くの場合、治療の統合は治療チームを作ることで最もうまく達成されます。この治療チームは精神科医または他の熟練したメンタルヘルスの専門家によって統率され、治療の進展や目標を再検討し、そして目標の障害となるものを明らかにするために定期的に会合をもちます (APA, p253)。

患者さんの家族への支援

患者の許可があれば、家族等の患者を支える人たちの協力が推奨されます。家族が必要なものをいつでも申し出ることができるようにし、家族に情報提供（地域の社会資源、患者会、家族会）することで、家族との協力関係が作りやすくなります (APA, p243)。急性期や入院期間中は特に、家族が患者の障害や能力低下そして予後について心配しているから精神科医が家族と関係を築くのに最も重要な時期です (APA, p245)。看護師は患者の家族が医師と良好な関係を築けるよう支援します。

家族に対する教育的介入の目標は、サポートと、効果的に問題を解決しコミュニケーションを改善させるための技能訓練を提供し、再発を減らし、患者の機能を改善し、家族の機能を増大させることです (APA, p247)。疾病の特徴や治療戦略について教示する家族教育は、顕著に再発を減少させ患者のQOLを改善させます (APA, p252-253)。効果的な介入は、少なくとも9～12ヶ月以上またはエンドレスに行う個人またはグループでの対面交流です (APA, p252-253) [9]。この治療の中心的構成要素には、危機介入や問題解決型の課題などが含まれます (APA, p252-253)。

④ 治療に非協力的である患者さんへの対応

急性期に患者さんが服薬を拒否していても緊急性のない状況では、医師の治療選択肢は制限されます。患者さんへの関わりでは、患者さんが以前の治療でよくなった主観的に不快な症状を明らかにすることが目的とされます。患者さんが安定している時に前もって患者さんの意向を確かめ、それを積極的に使用することもよいでしょう (APA, p260)。

看護師は患者さんが自分の主観的な思いや意向について医師へうまく伝えられるように患者を援助し、また医師とも情報を共有し、医師—患者関係が適切な治療関係を築けるように支援します。

行動的な調整（つまり、内服をその人の日常習慣の中に組み入れること）などが、患者の薬物療法に対する肯定的な理解を促すのに有効です (APA, p263)。患者さんが受診しない場合、特に問題がなければ、電話や自宅訪問などの積極的アウトリーチが、患者を再び治療に乗せることに非常に役立ちます。治療に非協力的であるため再発と再入院を繰り返す一部の患者に対しては、強制的な外来治療が治療アドヒアランスと予後の改善に有用な方法といえます (APA, p252)。さらに、液剤、急速に溶解する錠剤、短時間作用型の筋肉注射薬での対処があります (APA, p252)。

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のですか。それは何故ですか

Answer

非定型抗精神病薬が定型抗精神病薬に優るといっはっきりした根拠はありません。しかし、非定型抗精神病薬は再発率が低い、服薬を継続しやすいとの報告があります。それらは以下のことと関連します。

- ・非定型抗精神病薬では、患者さんの主観的な幸福感(SWNS-J)が増す
- ・患者さんに極度の苦痛を与え、錐体外路症状や無動などの副作用は定型抗精神病薬に多い
- ・定型抗精神病薬で併用されやすい抗コリン薬や抗精神病薬によって認知機能障害が増悪しやすい

[解説]

非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬に優るか？

非定型薬と定型薬の比較で脱落率を調査した研究には表2のようなものがあります。

5)-表2

研究	研究の概要	研究結果
Geddes(2000)[10]	非定型薬と定型薬(haloperidol or chlorpromazine)のRCTを52研究12649例についてメタ分析	HP12mg/日以下の場合には精神症状改善度と脱落率で差異がなく、12mg/日をこえると有意に非定型薬がすぐれており、この傾向はクロルプロマジンでも同様
Kahn(2008)[11]	ヨーロッパ14カ国で行った初回エピソード患者498人のRCT	全ての理由の12ヶ月後の治療中断率は、Haloperidol 72%、Amisulpride 40%、Olanzapine 33%、Quetiapine 53%、Ziprasidone 45%で、治療継続率は非定型薬の方が優れていた。
CATIE[12]	2001年から2004年まで米国の国立精神保健研究所によって慢性期の統合失調症患者57施設1493例を対象にした大規模RCT	非定型薬(OLZ QUT RIS ZIP)と定型薬(perphenazine 8~32mg/日という低めの投与量でHPは含まれない)を比較したが定型薬と非定型薬の脱落率に差異はない

このように大規模な分析や調査において、非定型薬が定型薬に優るといっはっきりした根拠はありません。しかし、小規模の研究や専門家の意見では、非定型薬の方が患者さんにとって服薬を継続しやすいと示す報告が以下のように複数あります。

非定型薬の方が患者さんの主観に肯定的な印象を与える傾向

初回発症の統合失調症患者 182 名について DAI 短縮版 (AWAD) で評価したところ、RIS、OLZ いずれも定型薬に比較して DAI 短縮版による評価が有意に高かったとの報告 [13] や非定型薬への切り替え (定型薬から非定型薬—RIS OLZ QEC) により主観的ウェルビーイング日本語版 (SWNS-J) について有意な改善効果が認められたとの報告 [14]、SWNS-J と錐体外路症状との有意な相関が示されたことから副作用が主観的ウェルビーイングに影響するとの報告 [15] があります。

非定型薬は再発しにくく耐えがたい薬剤の副作用が生じにくい

第 2 世代抗精神病薬は、錐体外路症状を引き起こさない量で治療効果を得ることができます。また、第 2 世代抗精神病薬には再発予防により有効性があるとされています。しかし、この結果が、薬自体によるものなのか、服薬アドヒアランスや副作用の軽減のような他の要因によるのかははっきりしていません (APA, p269)。

非定型薬の方が再発しにくい傾向

再発予防効果を 2 年以上追跡したところ (RCT)、再発しなかった患者はリスペリドンでは 42.1% でハロペリドールでは 54.7% であり、リスペリドンは有意に再発が少なかったことが示されました。 [16]

非定型薬の方が耐え難い副作用が生じにくい

無動あるいは寡動は、運動と認知の両機能に影響する薬剤性パーキンソン症状群の 1 つの症状で、これらは第 1 世代抗精神病薬で治療された患者の約半数に、単独もしくは他の錐体外路副作用を伴って現れるといわれます。無動は主観的に不快なもので、服薬アドヒアランスを損ないかねません。 (APA, p316) <970, 971>

アカシジアは患者に極度の苦痛を与え、しばしば抗精神病薬の服薬アドヒアランスを損ねる原因となり、いつまでも続くと不快気分を引き起こします (APA, p317) <409>。対処としては減薬か、アカシジアの起こりにくい第 2 世代抗精神病薬への切り替えがあります。 (APA, p317) <887>

また、パーキンソニズム・遅発性ジスキネジア・構音障害・アキネジアなどの慢性・遅発性の錐体外路症状では、家族・近親者にとっては見るに忍びなく、精神障害者に対する差別を助長し、間接的にノンコンプライアンスにつながることも予想できるとの意見があります。 [7] 遅発性ジスキネジアは全ての抗精神病薬で起こりえますが、第 1 世代抗精神病薬に比べ第 2 世代抗精神病薬のほうがリスクはかなり低い (約 1/10) と複数の研究で示されています。 (APA, p83) <318, 319, 382, 989-992>

第 1 世代抗精神病薬による遅発性ジスキネジアの年間累積発生頻度は、若年者よりも高齢者では 6 倍にも及ぶ (すなわち高齢者の 30%) とされ (APA, p283)、第 2 世代抗精神病薬

は、高齢者に対して錐体外路症状や遅発性ジスキネジアを誘発する危険性が有意に低いので、その使用が一般的に勧められています。

非定型薬の方が患者さんの認知機能障害を生じにくい

抗コリン性の副作用として認知機能障害が知られるようになりましたが、毎食後の服薬について、「さっき飲んだ」と思って服用しなかったり、逆に飲みすぎたりしてしまいます。これらは、患者の元々の能力や統合失調症そのものによる症状としても起こってもありますが、抗精神病薬や抗コリン作用によって増強されるとの意見があります。[7]

統合失調症の障害認識を改善するためのプログラムを、統合失調症患者 23 名を対象に、薬物療法の主剤が非定型抗精神病薬であるプログラム介入・非定型薬群(7名)、プログラム介入・定型薬群(6名)、定型薬群(10名)の3群に分けて、介入前、介入直後および12ヵ月後に評価を行った結果、社会的場面の認識能力と全般的評価尺度(GAS)が有意なプログラムの効果を示し、3群間の比較では、社会的場面の認識能力はプログラム介入・非定型薬群のみが有意に改善したという報告[17]があります。

<引用文献>

- APA: American Psychiatric Association Practice Guidelines (2004), 米国精神医学会治療ガイドラインコンペンディウム(2006). 佐藤光源, 樋口輝彦, 井上新平監訳, 医学書院
1. 安西信雄, 佐藤さやか. 治療アドヒアランス向上に向けての取り組みについて. 臨床精神薬理(1343-3474)11巻9号 Page1623-1631(2008.09)
 2. Rittmannsberger H, et. al.. Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment. Psychiatr Serv. 2004 Feb;55(2):174-9.
 3. Byerly M, et. al.. A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. Psychiatry Res. 2005 Feb 28;133(2-3):129-33.
 4. 伊豫雅臣. 服薬アドヒアランスに関する「千葉県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」からの考察, 臨床精神薬理 10(7), p1327-39. 2007)
 5. 岩田伸生. 第二世代抗精神病薬による統合失調症の再発予防. 臨床精神薬理 9(6), 1141-1145, 2006
 6. Day JC, Bentall RP, Roberts C, Randall F, Rogers A, Cattell D, Healy D, Rae P, Power C. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. Arch Gen Psychiatry. 2005 Jul;62(7):717-24.
 7. 上田均, 酒井明夫. スイッチングとコンプライアンスの向上. 臨床精神薬理 5(4), 371-379. 2002
 8. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature J Clin Psychopharmacol. 2003

Aug;23(4):389-99. Review.

9. 渡部和成. 統合失調症入院患者の家族の心理教育への参加態度と退院後2年非再入院率との関係精神医学(0488-1281)49巻9号 Page959-965(2007)
10. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000 Dec 2;321(7273):1371-6.
11. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1085-97.
12. 藤井康男. 稲垣中(2008). 統合失調症の薬物療法 100 のQ&A. 星和書店.
13. Montes JM, Ciudad A, Gascón J, Gómez JC; EFESO Study Group. Safety, effectiveness, and quality of life of olanzapine in first-episode schizophrenia: a naturalistic study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Jun;27(4):667-74.
14. 山田浩樹, 尾鷲登志美, 高橋太郎, 須佐由子, 太田晴久, 富岡大, 池澤聡, 大坪天平, 中込和幸, 上島国利, 定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬単剤使用への切替えに対する検討 Subject Well-Beingを中心とした主観的評価(臨床精神薬理(1343-3474)9巻8号 Page1617-1628(2006.08)
15. 渡辺美智代. 松村人志. 抗精神病薬治療下主観的ウェルビーイング評価尺度短縮版の日本語版作成とその信頼性と妥当性の検討. *臨床精神薬理*, 6(7), p905-912. 2003.
16. Nina Schooler, Ph. D. Jonathan Rabinowitz, Ph. D. Michael Davidson, M. D. Robin Emsley, M. D. Philip D. Harvey, Ph. D. Lili Kopala, M. D. Patrick D. McGorry, M. D. Ilse Van Hove, M. Sc. Marielle Eerdeken, M. D. Wim Swyzen, M. D. Goedele De Smedt, M. D. Early Risperidone and Haloperidol in First-Episode Psychosis: A Long-Term Randomized Trial. *Psychosis Global WorkingGroup. Am J Psychiatry* 2005; 162:947-953
17. 池淵恵美, 鈴木英世, 安藤義将, 沼口亮一, 木村美枝子, 漆原貴子, 菊池久恵, 袖山明日香. 統合失調症の障害認識を改善するためのプログラムの効果への非定型抗精神病薬の影響. *精神医学(0488-1281)49巻6号 Page607-617(2007.06)*
18. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv*. 1998 Feb;49(2):196-201.
19. Marcia Valenstein, Frederic C. Blow, Laurel A. Copeland, John F. McCarthy, John E. Zeber, Leah QMon, C. Raymond Bingham, and Thomas Stavenger Poor Antipsychotic Adherence Among Patients With Schizophrenia: Medication and Patient Factors *Schizophr Bull*. 2004;30(2):255-64.
20. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in

schizophrenic patients. A review of the literature. Arch Gen Psychiatry. 1995 Mar;52(3):173-88.

21. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, Mintz J, Fogelson DL, Bartzokis G, Aravagiri M. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. Am J Psychiatry. 2001 .158(11):1835-42.

CG5. 服薬を続けやすい薬の形は何ですか

Answer

抗精神病薬には、様々な薬の形があり、それぞれの特徴があります。現在、日本で発売されている薬剤は限られていますが、内用液や口腔内崩壊錠、デポ剤がアドヒアランス・コンプライアンスの維持改善に有効であるとする報告があります。また、錠剤および散剤などの内服が困難な患者さんにおいて、内服しやすい剤型への切り替えでアドヒアランス・コンプライアンスが改善したとの症例報告もみられます。

【解説】

内用液の効果

内用液を対象とした研究において、リスペリドン内用液の使用で薬剤への患者評価が上昇（剤型 3404、B）したり、またコンプライアンスが改善したり（剤型 3648 B、剤型 3379 B）したという報告がなされています。「薬っぽくない」（剤型 3648 B、剤型 3465 G 症例報告）「携帯しやすい」（剤型 3648、B）「場所を選ばない」（剤型 3379、B）などの特徴が飲みやすさにつながっていると報告のほか、水などによる希釈が可能という特徴が、薬剤への抵抗を軽減することにより服薬を容易にする（剤型 3465、G 症例報告）こと、血中濃度が速やかに上昇するという特徴より、効果発現の速さが症状改善の実感につながる[16]ことがコンプライアンスを向上させると期待する報告もあります。また、筋肉注射と比べた研究では、与薬時の支持的精神療法的かかわりの有効性を挙げるもの（剤系 3451 G 実態調査）もあります。一方、患者さんがリスペリドン内用液を好む理由としては飲みやすさを挙げる人が多く、効果発現の早さを挙げた人は少なかった（剤型 3379、B）という結果も報告されています。またリスペリドン内用液には苦味がありますが、これについては事前に味の説明を行えば味を理由に拒薬する症例は少ないとする報告[16]もあります。また、苦味によって服薬実感が得られたとする症例[8]もあります。

そのほか、高度視力障害を持つ患者のアドヒアランス向上への有効性[8]や、服薬に水分を要さず、吸収経路からも消化器への機能的影響及び負担が少ないとして、身体合併症のある患者さんへの適用可能性も挙げられています（剤型 3465、G 症例報告）。

口腔内崩壊錠の効果

口腔内崩壊錠に関する研究では、オランザピン口腔内崩壊錠を対象とした研究で、他の剤型に比べ「前に比べ飲みやすくなった」「水なしで飲めて便利」「すぐに効いてのみやすい」(剤型 3646, B)などのポジティブな評価と共にコンプライアンスが改善したという報告、薬物への患者さんの態度が改善した(剤型 3538 B)[20]とする報告があるほか、看護師を対象とした調査では吐き出しが少なく(剤型 3646 B、剤 3370 Gアンケート調査)、水なしで飲めて便利(剤型 3646, B)、操作が簡単(剤 3370 Gアンケート調査)などの評価がなされています。水無しで飲み、速やかに溶解する簡便性、利便性(剤系 3369 G実態調査)がある一方、一包化できないため、取り扱いの煩雑さが増すことで逆にコンプライアンスにネガティブな影響を及ぼす可能性も指摘(剤型 3378, F)されています。また、オランザピン崩壊錠のほのかな甘みといった味と服薬遵守の関連も可能性として挙げられています(剤 3370 Gアンケート調査)。

そのほか、嚥下困難な症例(剤 3382, G症例報告)、腹部症状により拒薬・拒食に至った症例(剤型 3413, G症例報告)、服薬時に吐き出し行為のある統合失調症と精神遅滞の合併例(剤型 3398, G症例報告)への適用およびコンプライアンス改善が可能であったとする報告もなされています。

デボ剤

デボ剤の最大の利点としては、薬物投与の確実性にある[15]とされ、怠薬を最小限にするための選択肢、不良な服薬習慣のある患者さんへの有効な剤型として推奨(APA)[19]されています。また、患者さんもデボ剤を一度受け入れた患者さんの多くはデボ剤に肯定的であり、またデボ剤を好む理由として簡便性を挙げている(アドヒアランス 3653, G特集)という報告もあります。

<引用文献>

1. 吉尾隆: 抗精神病薬の剤形とアドヒアランス 新たな口腔内崩壊錠の導入. 臨床精神薬理 10:1035-1044, 2007
2. 岩田仲生, 亀井浩行, 山之内芳雄, et al.: 常用薬としての risperidone 液剤分包の患者評価と客観評価 抗精神病薬の剤形は服薬アドヒアランスにどう影響するか? 臨床精神薬理 9:1647-1652, 2006
3. 田澤美穂子, 藤井康男, 宮田量治, et al.: Olanzapine 口腔内崩壊錠の臨床経験. 臨床精神薬理 10:247-255, 2007
4. 中根秀之, 福迫貴弘, 畑田けい子, et al.: 統合失調症に対する olanzapine Zydys 錠の有効性と安全性 長崎 Zydys 研究会中間報告から. 臨床精神薬理 10:257-269, 2007
5. 窪田幸久: Risperidone 内用液による外来維持治療に対する効果の検討. 臨床精神薬理 10:271-278, 2007
6. 白木淳子, 出店正隆: Olanzapine 口腔内崩壊錠が有用であった精神遅滞と統合失

- 調症の合併例. 臨床精神薬理 9:1809-1814, 2006
7. 渡部和成: Olanzapine 口腔内崩壊錠が奏効した慢性統合失調症に末期大腸がんを合併し拒食・拒薬する1症例. 臨床精神薬理 9:683-687, 2006
 8. 松葉卓郎, 滝沢義唯, 法橋明, et al.: 高度視力障害を持つ統合失調症患者のアドヒアランス向上にリスペリドン内用液が有効であった症例. 新薬と臨床 55:1180-1183, 2006
 9. 高野照起: 抗精神病薬の剤型に関するスタッフ意識調査 統合失調症急性期治療におけるオランザピン口腔内崩壊錠(ジブレキサザイディス錠)の有用性. 新薬と臨床 56:890-895, 2007
 10. 伊藤耕一, 松原良次: Olanzapine 口腔内崩壊錠が有用であった治療不耐性統合失調症の1症例. Schizophrenia Frontier 8:67-70, 2007
 11. 武内克也, 酒井明夫, 伊藤欣司, et al.: 【Risperidone 内用液の可能性】 Risperidone 内用液による興奮の改善及びコンプライアンスの向上. 臨床精神薬理 6:799-807, 2003
 12. 大下隆司, 白川治, 小川賢治, et al.: 精神病急性増悪に対する risperidone 液剤の有用性 抗精神病薬筋肉注射剤から非定型抗精神病薬液剤へ転換の試み. 臨床精神薬理 7:821-829, 2004
 13. 藤川美登里, 都甲崇, 吉見明香, et al.: オランザピンの剤型による服薬満足度の違いについて. 精神医学 49:543-546, 2007
 14. 藤井康男: 【医療観察法と薬物治療】 重大な犯罪を犯した統合失調症患者とデボ剤治療. 臨床精神薬理 10:759-771, 2007
 15. 高橋明比古, 石郷岡純: 【薬物療法を維持するための工夫 薬物療法への新たなアプローチ】 Risperidone のデボ剤. 臨床精神薬理 5:401-408, 2002
 16. 武内克也, 酒井明夫: 【統合失調症の治療最前線】 抗精神病薬内服液の特徴とその使用法. 脳 21 8:65-68, 2005
 17. 住吉秋次: Risperidone 内用液分包品治療によるアドヒアランス向上と再発予防効果の検討. 臨床精神薬理 10:1003-1015, 2007
 18. 佐藤光源, 樋口輝彦, 監訳 井: 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, 2006
 19. Osterberg L, BT: Adherence to medication. N Engl J Med. 353:10, 2005
 20. Kinon BJ, Hill AL, Liu H, et al.: Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 6:97-102, 2003

5. 結論と今後の課題

非定型抗精神病薬を用いた薬物療法に焦点を当てた看護ガイドラインの開発を目指し、今年度はクリニカルエッセンスに基づき、既存のガイドラインのレビュー、および関連文献の批判的吟味を行いながらエビデンスの整理、ガイドライン本文の執筆を進めた。さらに、臨床実践の視点に適合した、使いやすい実践的な内容のガイドラインを作成することを目的に、専門家の意見を取り入れながら本文を精練した。

既存のガイドラインは治療方針に関するものが多く、効果や副作用を判断するための観察ポイントとその対処、スイッチング時の観察ポイントと対処、服薬を継続するための看護援助については、十分に整理されていない。

看護実践は、処方される薬物の種類によらず普遍的な要素が大きいとされる。そのため、薬物療法を受ける患者の看護として包括的に教育されることが多い。薬物療法に関しては薬理学等の中で系統別の中身が教育されるが、処方薬の内容によって特化した内容であることは少ないであろう。

このガイドライン作成は、これまでの看護実践としていわれてきた普遍的・包括的活動を特定の薬物療法を受ける患者の看護に焦点化した点でこれまでとは異なる。しかし、精神科医療における薬物療法の進歩めざましい今日、新しい知識の普及と専門的知識の進化に向かうことは極めて自然であり、また必要なことであると考えている。しかし、既存のテキストにないこうした内容によるガイドラインを構成する

ためには、看護師を対象として書かれた文献以外の資料についても看護の視点から整理しなおす必要がある。

そこで、上記内容を含むクリニカルエッセンスを作成し、既存のガイドラインや文献レビューを行いながら、ワーキンググループにおいて継続的な討議を重ねた。その結果、非定型抗精神病薬の特徴(効果と副作用、服用中の観察のポイント、服用の際に気をつけること)、非定型抗精神病薬への切り替え(スイッチング)(スイッチングの目的や方法、観察ポイントと対処)、患者の生命および QOL に影響する副作用(錐体外路症状、悪性症候群、メタボリックシンドローム、性機能障害)、患者のアドヒアランスを高めるための援助の4側面から構成することとした。

これら看護ケアの4つの方向性は、従来から教育されてきた薬物療法に関する内容をカバーしつつ、さらに処方の変更というクリティカルな時期にどのような看護が必須であるかを含む内容であり、精神科薬物療法という焦点化した看護ケアの方向性を示すものである。

本ガイドラインにおいて集積したエビデンスは治療方針に関する文献が多く、それらのエビデンスをもとに、看護師が何を観察するのか、医師や患者とどのようなコミュニケーションをとるのかという視点から整理した点が本ガイドラインの独創的な点といえよう。

今後は、本ガイドラインの臨床現場における活用を促し、より実践的で使いやすい内容や表現、形態についても検討することが課題と考える。