

2008J5015B

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 18-20 年度 総合研究報告書

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 18-20 年度 総合研究報告書

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 H19-H20)
	林 亜希子	(前 聖路加看護大学 H18)
	瀬尾 智美	(千葉大学附属病院 H19)
	沢田 秋	(聖路加看護大学 精神看護学 H20)
	安保 寛明	(東北福祉大学 健康科学部 H20)
	篁 宗一	(東京医療保健大学 看護学科 H20)

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た。

研究方法

精神医学・精神看護学・精神科薬理学の専門家へのヒアリング調査、精神科看護師へのアンケート調査、文献検討を行い、ガイドラインの焦点を非定型抗精神病薬による精神科薬物療法に関する援助ガイドラインに確定した。続いて、既存の治療ガイドラインをレビューし、ガイドラインの枠組みとなる臨床問題（CQ：クリニカルクエスション）を抽出・確定した。CQごとに文献検索・文献レビューを行い、エビデンスを集積し、CQに対する回答文を作成した。上記作業は、ワーキンググループを組織して、継続的な討議を重ねながら進めた。最後に、精神薬理学・精神看護学の専門家よりヒアリングを行い、ガイドライン本文を精練した。

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

非定型抗精神病薬による薬物療法における看護ガイドラインを開発した。看護援助を行う立場から、薬物療法の際の観察・介入のポイントや、医療チームのコミュニケーションに焦点を当ててエビデンスを整理したことで、実用的なガイドラインを作成することができた。今後は、臨床現場で実際に活用し、また最新のエビデンスを集積していくことが必要と考えられる。

目次

I. 研究計画

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

II. 総合研究報告

1. ガイドライン本文	
1) 薬剤の効果と副作用の特徴	6
(1) 非定型抗精神病薬全般	6
(2) リスペリドン	13
(3) オランザピン	24
(4) クロザピン	30
(5) ケチアピン	38
(6) アリピプラゾール	45
(7) ペロスピロン	53
2) 非定型抗精神病薬への切り替え (スイッチング)	63
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	79
(1) メタボリックシンドローム	79
(2) 性と生殖に関する機能	86
(3) 錐体外路症状	95
(4) 悪性症候群	101
4) 患者の服薬アドヒアランスを高めるための対処	105
2. 結論と今後の課題	120
3. 研究成果	121

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った。

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した。

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。

次年度は、初年度の結果を踏まえて、ガイドラインの柱となるCQ（クリニカルクエスション）を確定し、各CQに対する

解答案を作成した。

最終年度年度は、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) 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く推進者となった。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)
瀬尾 智美 (千葉大学医学部附属病院)
林 亜希子 (前 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)
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)
長澤 利枝 (山梨県立看護大学短期大学)
高橋 聡美 (宮城大学)
玉置夕起子(地域生活支援センター MOTA)

2) 平成18年度研究方法

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。

3) 平成 19 年度研究方法

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。

4) 平成 20 年度研究方法

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いその結果を基に、ガイドライン本文を整理した。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。

研究計画 図

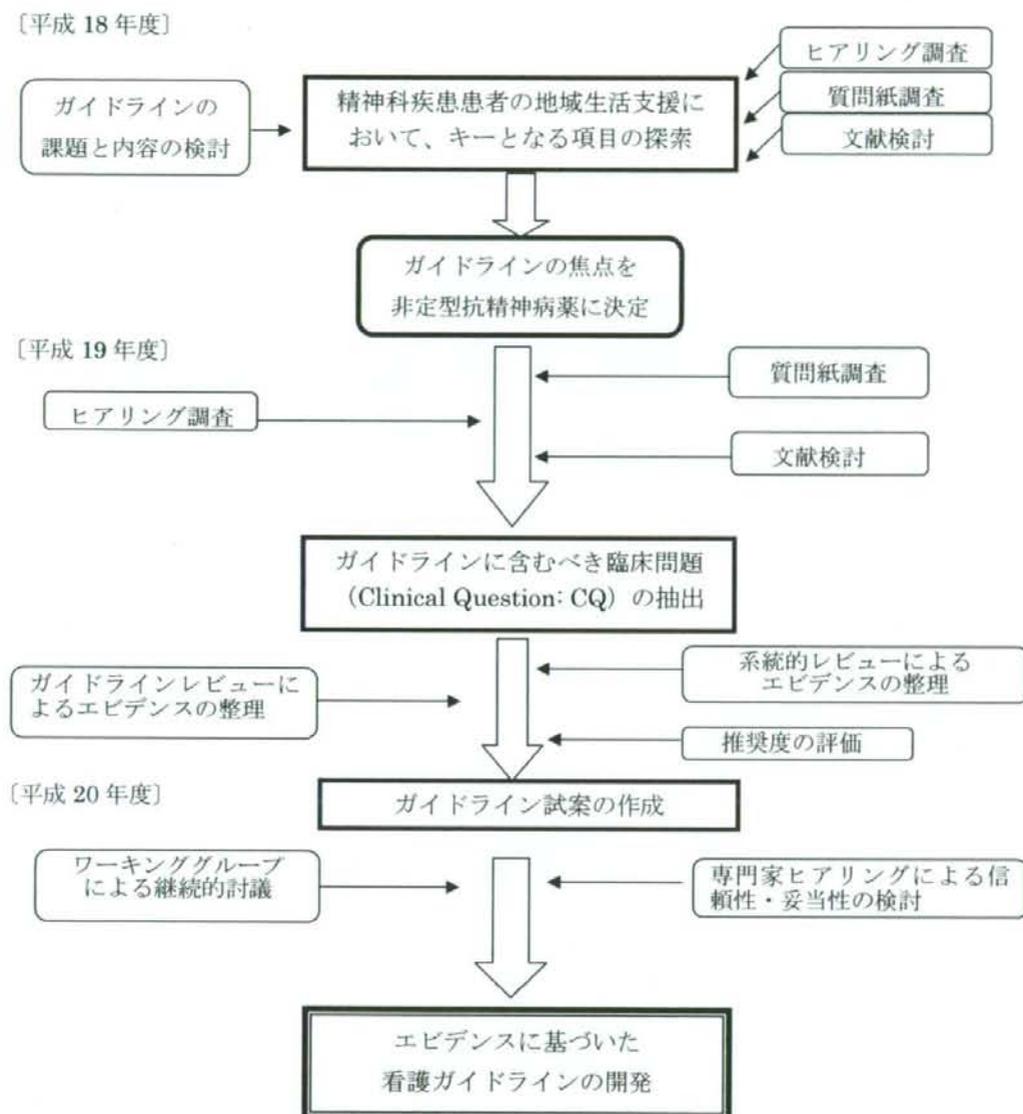


表 1 平成 20 年度 Clinical Question (CQ) 一覧

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>
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？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	
(1)メタボリックシンドローム	<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>
(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よいですか 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 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>
(3)錐体外路症状	<p>CQ1: 非定型抗精神病薬を飲んでる患者さんに、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>
(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たい場合にはどうしてですか 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>

(1) 非定型抗精神病薬 全般

CO1. 非定型抗精神病薬はどんな症状に効きますか

Answer

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。

【解説】

非定型抗精神病薬は統合失調症の急性期患者に対する第1選択薬と考えられており、米国精神医学会（APA）のガイドラインでは、初回エピソードの統合失調症患者に対しては、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ジブラシドン、アリピプラゾールによる治療検討が推奨されています。

非定型抗精神病薬は、精神病理全般、認知症状、陰性症状、気分症状の治療においてより優れた効果があるという証拠が集約されてきていますが議論中であり、現在までのところ、ある1つの非定型抗精神病薬が他と比べて優れているという明確な証拠はありません。（APA, p260）

表1は、各非定型抗精神病薬の臨床的有効性について、米国の教科書に示されているデータを示しています。

2)-(1)-表1 定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の臨床的有効性

	定型抗精神病薬	リスペリドン	オランザピン	クロザピン	クエチアピン	アリピプラゾール
用量(mg/日)	変動する	2-8	5-20	25-600	150-750	10-15
急性の精神症状全て	+++	+++	+++	+++	+++	+++
急性の陽性症状	+++	+++	+++	+++	+++	+++
急性の陰性症状	+	+++	+++	+++	+++	+++
治療抵抗性の精神症状	0	?	?	++	?	?

有効性：+ = 軽度、++ = 中程度、+++ = 著明、? = 不確か、0 = なし。

Laraia MT. 第27章 精神薬理学. スチュアート GW & ラライア MT. 精神科看護—原理と実践. 東京：エルゼビア・ジャパン, 2007: p793 表27-16を引用改変。（Laraiaの表の元はSchatzberg AF, Nemeroff CB: The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology, ed 3, Washington DC, 2004, American Psychiatric Publishingより）

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

Answer

抗精神病薬投与による臨床効果が発現するまでの期間は、以前は4～6週と比較的長くかかると思われていましたが、最近は、より短い期間である1～2週で既に効果が出現するのではないかと考えられるようになってきているようです。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。

【解説】

① Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. (米国の標準的精神医学の教科書。)

患者がある特定の薬剤に反応して改善しているのかを判定するためにはその薬剤によって4-6週間継続治療を行うのが通常である。

② Kane JM et al: The expert consensus guideline series: Optimizing pharmacological treatment of psychotic disorders. J. Clin. Psychiatry 64 (Suppl 12): 1-97, 2003.

(米国の臨床精神薬理専門家が推奨する薬物治療ガイドライン。)

もし患者が最初もしくは2番目に投与された抗精神病薬に対してほとんど反応がない場合でも、薬剤を変更するまでに、最小3週間、最長で6週間は継続する。もし患者がある薬剤に対して、部分的にでも反応する場合は、それが患者への最初の投薬の場合は4-10週間、2番目の投薬の場合は5-11週間継続する。

③ Agid O et al: The "delayed onset" of antipsychotic action- an idea whose time has come and gone. J. Psychiatry Neurosci. 31: 93-100, 2006.

この総説は以前から提唱されていた抗精神病薬の効果発現にはある程度の長期間の投与(3週間以上)が必要であるとの考えに対し、効果発現は既に投与後1-2週目頃には生じているとの最近の説を述べている。

抗精神病薬による臨床症状改善効果は、通常投与開始後1週目において既に出現し、その後、さらに長期にわたって徐々に改善していく。例えば、臨床症状改善効果の程度は2週目において、その後の2週目(投与開始後4週目)よりもより大きく出現する。さらに投与1月目の臨床症状改善効果の程度は、投与1年目よりも大きく出現する。

以上をまとめると、以前は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きているようです。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。

Q03. 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

Answer

投与量および服用回数について：

推奨される用量の範囲は薬剤により異なります。また、服用回数は、その薬剤の半減期（時間）や、服用する患者の身体状況、生活習慣により異なります。患者の希望や生活習慣に合わせた服用回数や服用の時間を患者が医師と相談できるよう配慮します。

剤形について：

非定型抗精神病薬の経口薬には、錠剤のほかに、口腔内崩壊錠、散剤・細粒、液剤があります(2009年3月現在)。これら剤形の違いにより、服用のしやすさ等の特徴が異なりますので服用する患者の希望や状況に配慮して剤形も考慮すると良いでしょう。

【解説】

日本で発売されている全ての非定型抗精神病薬に錠剤があります。その他には、散剤・細粒（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）、口腔内崩壊錠（オランザピン、リスペリドン）、液剤（リスペリドン）があります(2009年3月現在)。これら剤形の違いにより、服用のしやすさ、持ち運びやすさ等の特徴が異なります。服用する患者の希望や状況に配慮して剤形も考慮すると良いでしょう。

以下に、地域における精神科ケアにおいてよく用いられる各剤型の特徴を紹介します。

錠剤

もっとも広く用いられている剤型で、ほとんど全ての薬剤で使用可能です。他の剤型に比べ、値段が安く、また一包化しやすく、飲み残しの心配もないという長所があります。

デポ剤

筋肉内注射によって、筋肉内に薬剤を注入し、徐々に体内に吸収されるものです。その利点として、投与が確実であり、維持治療期のコンプライアンスが簡便になるということが挙げられます。その一方で、安定した定常状態に達するまでに数ヶ月を要し、排泄も非常に緩徐であるため急性精神病エピソードには適さないこと、柔軟な投与量の変更が困難なこと、副作用が出てもすぐに身体から抜くことができないこと、注射時の痛みと注射部位の疼痛、腫脹などの注射部位反応、注射後の一過性のディスフォリアが挙げられます。

内用液

水なしでも服用可能であり、また錠剤の嚥下に困難がある患者さんや、急性期にある患者さん、筋肉注射を拒否する患者さんに用いるために開発されました。従来の薬剤より血中濃度の上昇が速やかであることにより、急性期使用に有用であるとする報告に加え、これまで筋肉注射を施行していた急性期症状を呈する事例の大部分がリスパダール内用液で

代用できる可能性も示唆されています。一方、併用薬のある患者さんでは一包化ができず煩雑さを増す可能性も指摘されています。また、水、ジュースまたは汁物に混ぜて服用することも可能ですが、紅茶、ウーロン茶、日本茶などのお茶類およびコーラと混ぜることは、薬の含量が低下することがあるため行ってはいけません。また、水分に混ぜて与薬できるという特徴から、非告知投与の復権を懸念する意見もあります。

口腔内崩壊錠

服用時に口腔内で速やかに崩壊・溶解する製剤で、水なしで服用が可能です。嚥下困難のある方や小児、高齢者への有用性が期待されており、またオランザピン口腔内崩壊錠はリスベリドン内用液同様、血中濃度上昇が通常の錠剤より速やかとされています。一方、これも内用液と同様、併用薬のある患者さんでは一包化ができず煩雑さを増す可能性が指摘されています。

CQ4. 非定型抗精神病薬にも副作用はありますか

Answer

非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比較して錐体外路症状を起こしにくいことが示されていますが、副作用がないというわけではありません。

起こり得る副作用について治療開始時に患者さんに説明すると共に、治療中も患者さんに尋ねたり、副作用症状がないか観察したりすることが必須です。

⇒観察のポイント

治療開始時：バイタルサイン（脈拍、血圧、体温）、体重、身長、BMI、血液検査（完全血球算定、腎機能、肝機能、血糖値）、糖尿病の既往および家族歴、心疾患の既往、心電図

治療中：バイタルサイン（脈拍、血圧、体温）、体重、血中プロラクチン値、性機能異常（月経異常、乳汁分泌、射精障害、勃起不全）、ふらつき、めまい、錐体外路性副作用（小刻み歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジア）、口渇、多飲、多尿、頻尿、血糖値

【解説】

各薬剤に特有の副作用はそれぞれですので、服用している薬剤毎に特に注意する点を把握し、観察する必要があります。表2は副作用症状とその頻度の一覧を示しています。

2)-(1)-表2 ハロペリドールと非定型抗精神病薬の副作用

	ハロペリドール	リスペリドン	オランザピン	クロザピン	クエチアピン	アリピプラゾール
錐体外路性副作用／遅発性ジスキネジア	+++	+	0	0	0	0
プロラクチン濃度上昇	+++	+++	0	0	0	0
体重増加	+	++	+++	+++	++	0
血糖異常	0	++	+++	+++	++	0
脂質異常	0	++	+++	+++	++	0
QTc延長	0	+	0	0	0	0
鎮静	++	+	+	+++	++	+
低血圧	0	+	+	+++	++	0
抗コリン性副作用	0	0	++	+++	0	0

0 = 危険性がない、あるいは治療域で稀にしか副作用が起きない。+ = 軽度あるいは治療域で時に副作用が起こる。++ = 治療域で時々副作用を起こす。+++ = 治療域で頻繁に副作用を起こす。

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パニオン。佐藤光源、樋口輝彦、井上新平監訳(2006)。医学書院：p262 表4を引用改変。(表はTandon R: Antipsychotic agents, in Current Psychotherapeutic Drugs, 2nd Ed. Edited by Quitkin FM, Adams DC, Bowden CL, Heyer ES, Rifkin A, Sellers EM, Tandon R, Taylor BP. Philadelphia, Current Medicine, 1998, pp120-154 より採用されている)

CQ5. 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

Answer

一緒に飲む際に注意が必要な薬：

非定型抗精神病薬は、アドレナリンとの併用は禁忌です。これは、アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがあるためです。

また、一般に、中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等→催眠鎮痛剤）との併用は、相互に作用を増強することがあるので注意が必要です。

アルコールについて：

一般に、アルコールを摂取すると相互に作用が増強され、薬の作用や副作用が強くてしまうことがあるため、アルコール摂取は避けるように言われています。

タバコについて：

一般に、喫煙する人は、喫煙しない人に比べて薬の血中濃度が低下することがあると言われています。

【解説】

次頁の表 3 は、非定型抗精神病薬と薬剤やアルコール等との相互作用を示しています。

2)-(1)-表3 非定型抗精神病薬とその他の併用薬剤等との相互作用

併用薬剤	リスベ リドン	オランザ ピン	クエチア ピン	アリピピ ラゾール	ペロス ピロン	臨床症状	機序
中枢抑制薬 アルコール	○	○	○	○	○	中枢神経抑制作用増強	薬力学的相互作用
カルバマゼピン、フェニトイン (抗てんかん薬)、リファンピシム(抗菌薬)など	○		○	○		作用の減弱	本剤のクリアランスが上昇
抗コリン薬		○		○		抗コリン性副作用の増強	抗コリン作用による
ドパミン作動薬	○	○		○	○	ドパミン作用の減弱	ドパミン拮抗作用
フルボキサミン(SSRI)		○				血中濃度上昇	CYP1A2阻害作用
喫煙		○				血中濃度低下	CYP1A2誘導作用
降圧薬	○			○	○	降圧作用増強	
エリスロマイシン(抗菌薬)、 イトラコナゾール(抗真菌薬)など			○	○	○	作用の増強	本剤のクリアランスが低下
H2ブロッカー					○	胃液分泌抑制	ともに胃液分泌抑制作用を有する
ドンペリドン、メトクロプラミド (健胃・制吐薬)					○	内分泌機能調節異常または 錐体外路症状が出現しやすくなる	ともにドパミン受容体の遮断作用を有する
オメプラゾール(潰瘍薬)		○				血中濃度低下	CYP1A2誘導作用
キニジン(抗不整脈)				○		血中濃度上昇	CYP2D6阻害作用

吉尾隆. 第二世代抗精神病薬の種類と薬理. In 石郷岡純編集, チームで変える! 第二世代抗精神病薬による統合失調症治療, 東京:中山書店, 2006. p329より引用改変

(2) リスペリドン risperidone (商品名リスパダール、その他ジェネリック薬多数)

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

Q01. リスペリドンはどんな症状に効きますか

Answer

リス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。

【解説】

プラセボ（偽薬）と比較した研究

プラセボ（抗精神病薬を服用していない場合）と比べて、陽性症状が改善することが示されています。

- リスペリドンは急激に再発した患者に対する統合失調症の総合精神病理と陽性症状の治療に効果的であることを一貫して示している<886-888:A×3>。
- 臨床改善度（例えば、総合精神病理評価尺度で20%以上の改善）の増加にも効果的である<886-887:A×2, 889:G×1>。
- 陰性症状に対する効果に関しては、プラセボ群との比較で一定した見解は得られていない<886-887:A×2, 889:G×1>。

定型抗精神病薬と比較した研究

従来型（定型）抗精神病薬と比べて、陽性症状の改善においてやや優れていることが示されています。陰性症状の改善に関しては一定した見解が得られていません。再発率に関しては、ハロペリドールと比較するとリススペリドンで低いことが示されています。

ハロペリドール<886-887:A×2, 890-892:AAA, 893:A-, 894:A>やペルフェナジン<895:A>と比較

- 総合精神病理と陽性症状の反応性と改善度において同等あるいはそれ以上

【短期、中期の効果：】

- PANSS（陽性症状評価尺度）の改善について述べた研究でファンネルプロット解析を行うと、非対称であり、陽性症状に対するリススペリドンの優位性は誇張されている

可能性がある [NICEp. 133]

- 不安：いずれが優位か判断できず [NICEp. 133]
- 興奮：定型抗精神病薬と比較してリスペリドンの効果が優位 [NICEp. 134]
- 認知機能：短期の記憶や集中には違いなし [NICEp. 134]
- 退院：判断できず [NICEp. 134]
- 不眠：違いなし [NICEp. 135]

【長期の効果：】

- リスペリドンで他の定型抗精神病薬と比較して PANSS（陽性症状評価尺度）の改善 [NICEp. 140]
- 興奮：リスペリドンは定型抗精神病薬より優位 [NICEp. 140]
- 認知機能：言語習得技能はリスペリドンが定型抗精神病薬より低い [NICEp. 140]
- 1年後の再発：リスペリドンはハロペリドールと比較して再発率が低い [NICEp. 140]

初回エピソードの急性期治療<271:A>：

- HPD と比較して治療反応率、総合精神病理の改善度、陽性症状改善度で同等の治療効果。（APA, p307）

治療抵抗性の統合失調症患者に対する有用性：

- 8 週間の二重盲検試験リスペリドンとハロペリドールは総合精神病理の改善に関してほぼ同等の効果<903:A>。
- 14 週間の二重盲検試験では HPD と比較して総合精神病理得点を有意に改善、しかし陽性症状、陰性症状の得点では有意差無し<820:A>。
- 12 週間の二重盲検試験では HPD と比較して総合精神病理と陰性症状の改善により優れていた<904:A>。

維持期の治療<382:A>：

- ハロペリドールと比較して優れた再発予防効果。
- ハロペリドールと比較して有意に総合精神病理の改善。（APA, p308）

メタ分析：ハロペリドールやベルフェナジンと比較

- 陽性症状の改善においてやや優れている<889:G, 896:A, 897:E>
- 総合精神病理の改善と反応率の増加においてやや優れている<82:E, 86:D, 88:E, 89:E, 889:G, 898:E, 899:E, 900:G>
- 陰性症状の改善に関しては一定した見解は得られていない<82:E, 86:D, 88:E, 89:E, 889:G, 896:A, 897:E, 898:E, 899:E, 900:G>

非定型抗精神病薬と比較した研究

クロザピンとの比較では、頻脈と過流涎の発生率がリスペリドンで低く、アカシジア、口渇、インポテンス、不眠の発生率はリスペリドンで高いとの結果、オランザピンとの比較では、体重増加と口渇はリスペリドンで少なく、錐体外路症状（EPS）の発生率はリスベ

リドンで高いとの結果、クエチアピンとの比較では、抑うつクエチアピンの方が抑うつの改善効果が高く、EPS も少ないという結果があります。

リスペリドンとクロザピンの比較 [NICEp. 142-4]

臨床効果については違いなし。

- 頻脈(tachycardia)と過流涎(hypersalivation)はクロザピンと比較して発生率が少ない。
- アカシジア(akathisia)、口渇(dry mouth)、インポテンス(impotence)、不眠(insomnia)はクロザピンと比較して発生率が高い。

しかしながら、この結果は一つの研究[Chowdhury, 1999]の結果のみで、信頼区間も広いいため、解釈には慎重を要する。

リスペリドンとオランザピンの比較 [NICEp. 146-8] [Conley, 2001; Tran 1997]

臨床効果については違いなし。

- 錐体外路症状はオランザピンで発生率が少ない。
- 体重増加はオランザピンと比較するとリスペリドンで少ない。
- 口渇はオランザピンよりリスペリドンで少ない。

リスペリドンとアミスルプリドの比較 [NICEp. 150] 日本では未発売のため今回は入れず。

リスペリドンとクエチアピンの比較 [NICEp. 152-] [Reinstein, 1999]

- リスペリドンとクエチアピンではクエチアピンの方が抑うつの改善効果が高かった。
- EPS はリスペリドン群で多かった。

急性期エピソードの治療：リスペリドンと他の第二世代抗精神病薬と比較

- 薬物治療に反応する患者と抵抗性の患者の両者の精神症状に対して薬物間の差異認められず<848, 902, 905-907:AAAAA>

Q02. 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

Answer

通常、1つの抗精神病薬の効果を判断するには、4~6週を要すると言われています。効果の持続に関しては、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3~4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やや速い効果発現を期待できます。

【解説】

薬物の効果が出るまでの時間を考える際には、薬物動態を考える必要があります。リスペリドンは、経口投与した場合、主に肝臓で代謝され、主代謝物として9-ヒドロキシリスペリドンが産生されます。この9-ヒドロキシリスペリドンは、薬理作用としてリスペリドンの未変化体とほぼ同等かやや弱い活性を示すとされています。このため、リスペリドンの効果が出るまでの時間を考える際には、リスペリドンの未変化体血漿中濃度と主代謝物である9-ヒドロキシリスペリドンの濃度の推移を検討する必要があります。

健康成人にリスペリドン1mg（錠または内容駅）を経口投与したところ、未変化体血漿中濃度は投与後約1時間で最高値に達し、消失半減期は約4時間であった。9-ヒドロキシリスペリドン（主代謝物）血漿中濃度は投与後約3時間で最高値に達した後、約21時間の半減期で消失した（LC-MS/MS法にて測定）（ヤンセン2008年10月作成 製品情報概要 p.27）。

上記の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3~4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、リスペリドンの未変化体血漿中濃度が最高値に達するまでの時間（ T_{max} ）は錠剤で平均（SD）1.13（0.36）時間、内用液で0.81（0.22）時間で有意に内用液の方が短い時間で血漿中濃度が最高値に達しています。また、主代謝物の T_{max} に関しても、有意な違いこそありませんが錠剤で平均（SD）3.27（2.54）時間、内用液で2.67（2.45）時間と内用液の方が短い時間で血中濃度が上昇しています（ヤンセン2008年10月作成 製品情報概要 p.27）。このことから考えると、液剤の方が錠剤より早い効果発現を期待できると考えることができます。

**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**

Answer

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。

剤形について：

錠剤：1mg、2mg、3mg、

OD錠：1mg、2mg、

細粒：1%（1g中リスペリドン10mg）、

内用液：1mg/mLがあります。

【解説】

- 至適投与量は大半の成人患者で2~6mg/日とされている。高用量の場合、それほど効果的でないばかりか錐体外路性副作用をしばしば引き起こす。（APA, p308）
- リスペリドンそれ自体の排泄半減期は3時間だが、その代謝産物の半減期は約24時間であり、多くの場合、リスペリドンは1日1回投与が可能である。しかし、起立性低血圧を起こすことがあり、高齢者のように体位性的変化に鋭敏な患者や薬物調整を行っている患者では1日2回投与が有用である。（APA, p309）

錠、OD錠及び細粒：

通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg1日2回より始め、徐々に増量する。維持量は通常1日2~6mgを原則として1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は12mgをこえないこと。

(OD錠のみの注意事項)： 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能である。また、本剤は口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

内用液：

通常、成人にはリスペリドンとして1回1mg（1mL）1日2回より始め、徐々に増量する。維持量は通常1日2~6mg（2~6mL）を原則として1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は12mg（12mL）をこえないこと。

（ヤンセン 2008年10月作成 製品情報概要 p.7）