

Q4. ペロスピロンに気をつけるべき副作用はありますか

Answer

ペロスピロンは副作用が少ない薬であることがいくつかの研究結果によって支持されていますが、投与量が増加するとアカシジアや血中プロラクチン値の上昇を生じやすいとする研究もあります。

⇒観察のポイント

投与量が増加している時：アカシジアの出現、血中プロラクチン値の上昇

【解説】

一般的な副作用

ペロスピロン投与した 29 例のうち、副作用発現なしの症例が 75.9% [3] (1184 D) という研究や、起立性低血圧、慢性便秘等の副作用が少ない [2] (1268 F) という研究が出ています。

<錐体外路症状>

ペロスピロンは、錐体外路症状がハロペリドールよりも少なく [4, 12] (1892 F) (506 C)、抗パーキンソン病薬の併用率もハロペリドールに比べて低い [1, 9] (1908 F) (776 G)、が、投与量が増えると出現がしやすく [14] (1793 G)、アカシジアが生じやすいという結果も出ています。

- ・ ハロペリドールに比べて、有意の軽症であったが、その発現頻度については差異が検出されていない。 [4] (1892 F)
- ・ ハロペリドールより有意に少ないが、用量依存的に上昇し、投与量 36mg を超えると高率に認められる。 [14] (1793 G)
- ・ ペロスピロンは、パーキンソン症状だけでなく、アカシジアが 20%以上生じており、オランザピン、クエチアピンのアカシジアの発現がごく少ないのとは異なっている。 [4] (1892 F)
- ・ ペロスピロンの EPS 出現率は 40%であり、その重篤度もハロペリドールに比べて有意に低かった；抗パーキンソン病薬の併用率もハロペリドールに比べて 10%低かった。 [1] (1908 F)
- ・ 5 事例において、定型抗精神病薬からペロスピロンへの切り替え後、錐体外路症状も改善し、抗パーキンソン薬を減量、中止することができた。 [9] (776 G)
- ・ 定型抗精神病薬からペロスピリンに切り替え後、ジスキネジア、パーキンソン症状において有意な改善が認められた。 [12] (506 C)

<血中プロラクチン値>

ペロスピロンは、血中プロラクチン値が上昇するという研究もあります[4] (1892 F) が、なかったとする研究もあります[9] (776 G)。高用量になるほど、消失半減期が延長するため、プロラクチン値が影響を受ける可能性がある[16] (* G) という意見もあります。

- ・ 102 例中 28 例 (27.5%) で、その上昇が確認されている。[4] (1892 F)
- ・ 高用量になるほど、消失半減期が延長するため、プロラクチン値が影響を受ける可能性がある[16] (* G)
- ・ 5 事例において、定型抗精神病薬からペロスピロンへのスイッチングにおいて、血中プロラクチン値の上昇は見られなかった。[9] (776 G)

<体重増加>

ペロスピロンが他の抗精神病薬よりも体重増加が生じやすいという研究結果はまだ出ていません。[8, 9, 21] (1827 D) (776 G) (1764 D)

- ・ ペロスピロンにスイッチングした群において、6 カ月後に 7% 以上の体重増加を認めた症例は 15% で、オランザピン、リスペリドンに比べて低い傾向があった。[21] (1827 D)
- ・ 5 事例において、定型抗精神病薬からペロスピロンへのスイッチングにおいて、体重増加は見られなかった。[9] (776 G)
- ・ ペロスピロン服用者 39 例では、明らかな体重増加は見られなかった[8] (1764 D)

生命を脅かす可能性のある副作用

<糖尿病>

ペロスピロンが糖尿病発現に関連しているかどうか、十分な研究がなされていません。[16] (* G)

- ・ 体重増加や糖尿病の発現に対する用量依存性について、ペロスピロンではまだその関連を検討した報告はみられない[16] (* G)
- ・ 5 事例において、定型抗精神病薬からペロスピロンへのスイッチングにおいて、血糖値の上昇は見られなかった。[9] (776 G)

Q05. ペロスピロンを服用する際に気をつけることはありますか

Answer

一緒に飲むのに注意が必要な薬

- アドレナリン（ポスミン）を投与されている場合には、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、併用は禁忌です。
- 中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体（ラボナ、イソミタルなど）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（プロモクリプチンなど）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。
- ドンペリドン（ナウゼリンなど）、メトクロプラミド（プリンペランなど）との併用は、共にドパミン受容体遮断作用を有するため、作用を増強することがあります。
- H₂受容体遮断薬（タガメットなど）との併用は、ともに胃酸分泌抑制作用があり、作用が増強することがあります。
- マクロライド系抗生物質（クラリスなど）との併用は、ペロスピロンの血中濃度を上昇させ、副作用が強く現れる可能性があります。
- トリアゾラム（ハルシオンなど）との併用は、代謝を競合的に阻害する可能性があり、副作用が強く現れる可能性があります。

アルコールについて

- 相互に中枢神経抑制作用を増強することがあるため、避けることが望ましいでしょう。

服用時間について

- ペロスピロンの吸収は、食事の影響を受けやすいので、食後に服用することが必要です。

⇒観察のポイント

心・血管疾患の既往、てんかん等のけいれん性疾患の既往、消化器症状の有無、肝機能（肝障害の有無）、併用薬物、アルコール摂取状況、服薬方法を把握しておきましょう。

[解説]

<併用に注意が必要な薬など>

- アルコールによる認識力及び運動能力低下を増強する可能性がある。[19] (1850 G)

<服用時に注意が必要なこと>

- ・ 絶食時に比べ、食後投与では、Cmax（最高血中濃度）および AUC（時間曲線下面積：体内に取り込まれた薬の量を示す指標）の上昇が見られたため、食後投与に設定されている。[19] (1850 G)

<ペロスピロンにスイッチングする際に気をつけること>

- ・ ペロスピロンへの切り替えは、鎮静作用の減弱や抗うつ作用によって、焦燥感や気分の高揚などを惹起する可能性があり、これらの症状の出現に注意が必要。[11] (724 G)
- ・ ペロスピロンへの切り替えに伴う過渡的状況として、不穏になることがあるが、一過性であり補助的に他の薬剤を用いたこともあって、速やかに落ち着きを取り戻した。[13] (693 G)

1. 富田真幸, 渡邊衡一郎, and 八木剛平, 【今日の精神分裂病の治療】 特に最近の非定型抗精神病薬. 医薬ジャーナル, 2002. 38(3): p. 993-998.
2. 河合伸念 and 朝田隆, 【多剤・大量療法からの脱却に向けて 第二世代抗精神病薬単剤治療のメリット】 多剤大量処方からの脱却と perospirone の役割. 臨床精神薬理, 2006. 9(11): p. 2211-2219.
3. 菊山裕貴, et al., 統合失調症の不安、抑うつに対する perospirone の有効性の検討. 臨床精神薬理, 2007. 10(4): p. 681-687.
4. 井上雄一, 【非定型抗精神病薬の時代】 ペロスピロン. 最新精神医学, 2002. 7(3): p. 241-248.
5. 福智寿彦, et al., 統合失調症外来例に対する SDA 長期投与の臨床評価 Perospirone 単剤投与例と risperidone 単剤投与例の比較. 精神医学, 2006. 48(11): p. 1229-1231.
6. 宮本聖也, 第 2 世代抗精神病薬の作用機序に関する批判的考察. 臨床精神薬理, 2006. 9(9): p. 1929-1938.
7. 木村寛子, et al., 精神科薬物治療における新規抗精神病薬(非定型抗精神病薬)の使用経験について(その 1). 群馬医学, 2002(76): p. 175-179.
8. 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. 895-904.
9. 高橋正明, 平田雄三, and 稲富仁, 多剤併用から perospirone 単剤投与への試み. 精神科治療学, 2006. 21(10): p. 1135-1142.
10. 小幡こず恵, et al., 塩酸ペロスピロンへの切り替えにより改善が得られた慢性統合失調症の特徴. 最新精神医学, 2005. 10(5): p. 505-511.
11. 都甲崇, 【向精神薬のスイッチング&減量・単剤化】 抗精神病薬維持療法中の副作用軽減を目的とした perospirone への切り替え. 臨床精神薬理, 2004. 7(4): p.

581-587.

12. 桑原齊, et al., Perospirone への置換による慢性期統合失調症患者の陰性症状・錐体外路症状の改善. 臨床精神薬理, 2005. 8(3): p. 337-345.
13. 藤代潤, 内田修二, and 竹内知夫, 多剤併用療法から perospirone への切り替えの有効性 退院準備の一環としての単剤化. 臨床精神薬理, 2005. 8(2): p. 215-223.
14. 千葉寛晃 and 染矢俊幸, そこが知りたい薬物療法 Q&A Risperidone と perospirone は共に SDA だが, その違いは? 臨床精神薬理, 2003. 6(4): p. 477-478.
15. Inada, T., et al., 非定型的抗精神病薬を用いた従来法の代替療法 統合失調症患者の認知機能に対する効果. The Showa University Journal of Medical Sciences, 2004. 16(2): p. 127-137.
16. 久住一郎, 高橋義人, and 小山司, Perospirone の適応と用量反応性. 臨床精神薬理, 2005. 8(8): p. 1219-1225.
17. 笠井清登, et al., 統合失調症における perospirone への置換による認知機能の変化. 精神薬療研究年報, 2004(36): p. 140-144.
18. 井上雄一, 鈴木英伸, and 元圭史, 統合失調症患者の perospirone switching 群と olanzapine switching 群における臨床症状および認知機能の比較. 臨床精神薬理, 2006. 9(10): p. 2045-2058.
19. 山田光彦, 「最新」向精神薬情報 ペロスピロンの現状と課題. 最新精神医学, 2002. 7(5): p. 479-482.
20. 原富英 and 山田茂人, 【臨床医のための新薬の知識 2002】 薬事・食品衛生審議会 薬事分科会審議・報告品目 抗精神病薬 塩酸ペロスピロン水和物 (perospirone hydrochloride hydrate) ルーラン錠 4・8. 臨床と薬物治療, 2002. 21(4): p. 312-313.
21. 都甲崇, et al., Perospirone 内服治療時の体重変化に関する後方視的研究. 臨床精神薬理, 2003. 6(2): p. 225-228.

3) 非定型抗精神病薬への切り替え（スイッチング）

CQ1. 「スイッチング」とは何ですか

Answer

スイッチングとは、治療に用いる薬剤を他の薬剤へ切り替えることを言います。精神科領域では一般に、使用中の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、定型抗精神病薬から、非定型抗精神病薬に切り替えることを指す場合もあります。

【解説】

スイッチングとは、治療に用いる薬剤を他の薬剤へ切り替えることを言います[1] [宮田, 2006]。精神科領域では一般に、使用中の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[2] [b]。特に、定型抗精神病薬から、非定型抗精神病薬に切り替えることを指す場合もあります [3] [Lambert, 2001]。

日本では複数の薬剤が同時に使用されることも多く、このガイドラインでは「主として使用する抗精神病薬（主剤）を切り替えること」をスイッチングと呼びます。以下では、この主剤を非定型抗精神病薬に切り替えることについて記載します。

CQ2. どういうときにスイッチングするのですか

Answer

スイッチングは主に、現在使用中の抗精神病薬の効果が不十分であるとき、陰性症状や認知機能などの幅広い症状の改善を目的とするとき、また錐体外路症状や高プロラクチン血症などの副作用が問題となっているときに行います。また、再発を予防したり、患者や家族からの希望があるとき、コンプライアンスの向上や日常生活機能の向上を目的としてスイッチングすることもあります。

それぞれの患者によって、スイッチングの目的は異なりますので、スイッチングの際には個々の患者の目的を主治医・患者と共有しておくことが大切です。

また、症状悪化時に自傷他害のリスクが大きい場合、大きなライフイベントがある場合、精神症状が不安定な場合にはスイッチングは慎重に行うことが重要です。個々の患者について、考えられる症状の変化、その時に対応法についても事前に主治医と話し合っておくことが大切です。

【解説】

スイッチングの目的は、大きく分けて以下のようなものが挙げられます。

(1) よりよい症状の改善のため

(現在使用中の抗精神病薬では効果が不十分であったり、多様な症状の改善を目指して)

① 治療抵抗性(難治性)の陽性症状が問題となっているとき

文献では、スイッチングの目的として、現在使用中の抗精神病薬では、治療効果が不十分であったり、症状が安定しない場合[4] [5] [6] [7] [8] [9] (ス266 3197 F 総説) (2976, G) (3111, G) (3154, F 総説) (ス266 3197 F 総説) (ス166 3097 C 縦断的研究) (3004, F 総説)や臨床症状の改善を目的とする場合[10] [11] (3255 C) (3066, C)が多く挙げられています。

② 陰性症状の改善

文献では、陰性症状・認知機能障害・抑うつなど、従来型抗精神病薬では改善が得られにくい精神症状が問題となっているとき[4] [7] [12] [13] [11] (ス266 3197 F 総説) (3154, F 総説) (3001, G 症例報告) (2960, G) (3066, C)が挙げられています。また、慢性期の強い陰性症状の改善を目的とした文献もありました。[8] [13] (ス166 3097 C 縦断的研究) (2960, G 症例報告) 得に、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、ペロスピロンは定型抗精神病薬に比べて陰性症状を改善する効果が期待されています。[14] (2967, E)

③ 認知機能の改善

文献では認知機能の改善[10] [7] (3255 C) (3154, F 総説)を目的にスイッチングが行われるという報告もあります。特にクロザピン、リスペリドン、オランザピン、ペロスピロン、クエチアピンは認知機能の改善に対する効果を期待されています。[14] (2967, E)

(2) 副作用の改善のため

現在の治療薬では、錐体外路症状やその他の副作用を経験している場合にスイッチングが行われます。

① 錐体外路症状 (EPS) の改善

スイッチングの理由として、多剤・大量処方や定型抗精神病薬、リスペリドンによる錐体外路症状が問題となる場合や[15] [4] [8] [16] [17] [18] [11] (2950, G 症例報告) (ス266 3197 F 総説) (ス166 3097 C 縦断的研究) (ス179 3110 F 総説) (ス308 3239 G 症例報告) (ス92 3023 G 症例報告) (3066, C)、陰性症状が主体でかつ錐体外路症状がある場合[19] (3167, G)等が挙げられていました。

非定型抗精神病薬のうち、リスペリドンは副作用として錐体外路症状(アカシジア、パーキンソニズム)が生じやすく、そのような場合には、オランザピンやクエチアピンにスイッチングされていることが多く報告されています。[9] [20] [21] (3004, F 総説) (3205, G 症例報告) (2965, G 症例報告)

② その他

副作用による高プロラクチン血症[13] (2960, G 症例報告)や麻痺性イレウス[15] (2950, G 症例報告)、多飲水[22] (s-278 3209 G 症例報告 文献検討による専門家意見)、眠気・過沈静、尿糖や体重増加(13.0%) [11] (3066, C 縦断的研究)などが疑われる場合にもスイッチングが行われます。

(3) 日常生活機能の向上、アドヒアランスの向上、患者・家族からの希望のため

患者・家族のから希望があった場合や、飲み心地の改善によるコンプライアンスの向上・日常生活の向上を図りたいとき[4] [16] [23] (s266 3197 F 総説) (s179 3110 F 総説) (s300 3231 G 症例報告)にも、スイッチングが行われます。

(4) 再発リスクの軽減、および再発した場合

現在の治療薬を継続していても、再発・再燃がみられた場合[13] [4] [16] (2960, G) (s266 3197 F 総説) (s179 3110 F 総説) や、再発予防・維持効果をより高めたいとき[4] (s266 3197 F 総説)にもスイッチングが行われます。

以下のような場合は、スイッチングが適応ではないと報告されています。

スイッチングを検討する際には、以下の点について観察し、チーム内で情報を共有しておくことが大切でしょう。[4] (s266 3197 F 総説)

① 現在の処方安定している場合

- ・現状の治療で、副作用もなく安定した寛解状態が保たれているとき

② スwitchingに伴う変化に対応が難しい場合

- ・症状再燃時に危険度の高い問題行動を繰り返しているとき
- ・自傷他害の既往をもつ患者や触法患者
- ・切り替え途中の悪化や変化に対応できない状態にあるとき
- ・再発直後や退院直後で、患者がまだ敏感な状態を維持している場合、あるいは、妄想・興奮、不安・罪責感・緊張・抑うつ・失見当識・衝動性などの精神症状(陽性症状・急性症状)が強く認められる場合にはより慎重に行う必要があります。

③ 心理社会的ストレスが大きい場合

- ・患者の心理的・社会的負担が大きい状況であるとき
- ・患者の生活の大きな転換期、人生の節目などにあるとき(結婚 就職 入院時 退院時 新しい社会資源を利用する時、など)

④ その他

- ・患者や家族が切り替えを望んでないとき
- ・コンプライアンスが低く、デポ剤が必要なとき
- ・現在の治療を開始して3～6ヵ月を経過して安定する前の段階にあるとき

CQ3. スイッチングにはどのような方法がありますか

Answer

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。方法によって、観察ポイントが異なりますので、スイッチング方法と今どの時期にあるのかを把握して、アセスメントすることが大切です。

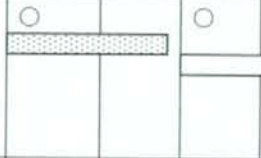
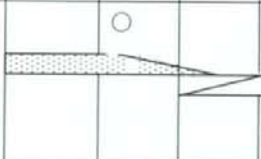
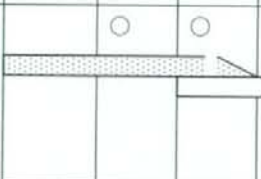
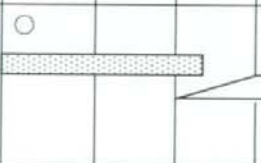
【解説】

スイッチングの方法は、これまでの治療薬（以下、前薬とする）を一気に中止するか・少しずつ減らすか、次の治療薬（以下、次薬とする）を十分量で投与開始するか・少しずつ増加して開始するか、前薬と次薬の併用投与（オーバーラップ）をするか・しないか、の3つの要因の組み合わせによって決まります[1] [宮田, 2006]。

主な方法として上記 Answer 中の4つ[24] [25] [g, C]が挙げられます（次頁 表1を参照）。最も安全な方法としては、②交差 (Cross-titration) が推奨されていますが[24] [25] [g, C]、まだ十分なエビデンスといえるものはないとされています[1] [宮田, 2006]。

スイッチングの目的と同様に、どのような方法を用いて、どのようなスケジュールでスイッチングを進めていくのかを、主治医と確認しておくことが大切です。症状が一時的に悪化したり、副作用が出現しやすくなる時期を予測し、その際の対応方法や対応できる範囲を主治医とあらかじめ話し合っておくことで、患者の状態変化にも対応することができるでしょう。

3)-表1 [24] [25] [26] [27] [1] [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		○		○	次薬を少しずつ増やしている間に前薬を少しずつ減らし、中止する方法 (特にリスベリドン、ペロスピロンで推奨)
③漸減プラト ー Descending plateau switch		○	○		次薬を一気に開始した後、前薬を少しずつ減らし、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	○ 			○	次薬を少しずつ増や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
スイッチング開始後、どのくらい待てばよいですか**

Answer

個々の患者によって薬物への反応性は異なりますが、①リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、アリピラゾールではほとんど反応を示さない場合でも、3-6週間程度、②クロザピンでは3~6か月程度は待つことが目安とされています。何らかの症状の変化が見られる場合には、4-10週間待つとされています。

効果が出るまでには一定の期間を要します。その間に後述するような状態の変化が見られることもありますので、スイッチングの際には主治医がどのような見通しを持ってスイッチングを行っているのかを聞いておくことが大切です。

また、症状が悪化した際にはどのように対応するのか、マンパワーも考慮して、看護師がどこまで対応できるかという点も事前に主治医と話しておくことがよいでしょう。

[解説]

待つ期間は、三段階に分けられます。①主剤が次の薬に切り替わるまで、②適切な非定型薬とその至適投与量がみつかるまで、また、補助治療剤の必要性を検討する期間、③年単位で、患者さんの機能がゆっくり回復していく期間[28] (3146, G) です。患者さんがどの時期にあるのかによって、期待される効果や観察項目も異なります。通院患者の場合には、薬剤調整に時間がかかることも報告されており、さらに長期的な評価が大切です[29] [f]。

CQ1でも紹介したように、スイッチングにはいくつかの目的があります。陽性症状の改善、陰性症状や認知機能の改善、副作用の改善、など、スイッチングの目的によって、待つ期間も異なります。何を目的としているのか、チームで共有しておくことが重要です。

〈クエチアピン〉

1週間で効果が見られ始めたという報告もありますが[30] (3013 G 症例報告)、2週間から3週間で精神症状改善などの効果が見られたという報告が多いです[31] [32] (3243 G 症例報告) (3041 G 症例報告)。

〈ペロスピロン〉

陰性症状の改善は、切り替え開始後4~6ヶ月に効果が出現したという報告があり、長期的に見ていく必要があります。[33] [34] [35] (3170 C 縦断的研究) (3284, G)

(3283,G 症例報告)

【リスベリドン】

リスベリドンに切り替えてから 1・2 週間で変化が見られたという報告から[36] (2985, G 症例報告)、4~6 ヶ月頃に変化が見られた報告もあり[37] [38] (3070 G 症例報告) (3254 縦断的研究)、効果の出現には個人差が大きく、長期的な評価が必要です。

【オランザピン】

多剤併用大量療法から単剤化し、4 週間後に精神症状の改善、8 週間後には副作用 (EPS) の改善、QOL と主観的ウェルビーイングの改善が見られたとの報告がありました[39] (3113 G 症例報告)。また、スイッチング後 3~4 週間で認知機能の改善が見られた報告や[10] (3255 C 縦断的研究)、1~4 ヶ月で頸部ジストニアに対する効果が見られた報告もありました[18] (ス 92 3023, G 症例報告)。

【クロザピン】

クロザピンの場合は、6 ヶ月以上待った方がよいとする見解もあり、長期的な評価が必要です[29] [24] [f, g]。

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？

Answer

スイッチングの際に起こりうる症状： ①スイッチング前の薬を減らすことによる離脱症状、②目覚め現象や自殺念慮などの心理的反応、③スイッチング後の薬剤の効果が不十分なために生じる症状悪化、④スイッチングした薬剤による新たな副作用、⑤スイッチングの負担による治療中断やコンプライアンスの悪化が考えられます。

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等があります。一般に、長期服用していた薬からのスイッチングでは、不眠も考えられ、早期サインの観察が重要です。

看護師が観察すべきポイント： 薬の特徴と患者さんの変化を把握することが重要です。スイッチングにあたって起こる精神症状の変化が、症状の悪化であるのか、減量・中止に伴う離脱症状であるのかの見極めは難しいことですが、非常に重要ですので、症状の変化をよく観察し、チーム・主治医で共有しておくことが大切です。

[解説]

スイッチングの際に起こりうる症状としては、大きく以下の5つが考えられます。(1) スイッチング前の薬を減らすことによる離脱症状(抗コリン性離脱・抗ドパミン性離脱・離脱ジスキネジア・離脱アカシジアなどの錐体外路系離脱症状)、(2)目覚め現象や自殺念慮などの心理的反応、(3)スイッチング後の薬剤の効果が不十分なために生じる症状悪化、(4)スイッチングした薬剤による新たな副作用(体重増加・糖尿病・性機能障害など)、(5)スイッチングの負担による治療中断やコンプライアンスの悪化[1] [3060、F総説]です。

スイッチング前と後の抗精神病薬の特徴によって、現れやすい症状が異なります。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 [2] [29] [b, f]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 [2] [b]等があります。一般に、長期服用していた薬からのスイッチングでは、不眠も考えられ、早期サインの観察が重要です[40] [a]。

スイッチングを行う際には、精神薬理学的な変化を把握すること、スイッチング後の一時的な改善は長期的な改善に直結しないことを自覚するとともに、一時的な改善の後に自殺などの思いもよらない反応が起こりうることを知っておくことが重要です[41] [田中, 2000]。

スイッチングにあたって起こる精神症状の変化が、症状の悪化であるのか、減量・中止に伴う離脱症状であるのかの見極めは難しいことですが、非常に重要ですので、症状の変

化をよく観察し、チーム・主治医で共有しておくことが大切です。

ここではまず、(1)と(2)について解説します。その後、薬のスイッチングのパターン別にみた気をつけるべき症状と対処方法について解説します。

(1) 離脱症状とは

抗精神病薬の離脱症状は、①自律神経症状、②精神症状 (supersensitivity psychosis)、③錐体外路症状の3つに分けて考えると理解しやすいでしょう。

① 自律神経症状 (抗コリン離脱) : 抗コリン効果を持った薬の投与で抑制されていた抗コリン作動性の神経システムが、薬物の減少により抑制がとれ、その機能が亢進するために起こります。具体的な症状としては、嘔気、嘔吐、発汗、落ち着きのなさ、不眠などです。減量後1~4日目で生じ、7~14日で減弱することが多いようです。

② 精神症状 (supersensitivity psychosis) : (抗ドパミン性離脱) : 離脱症状として出現する精神症状の悪化のことです。薬の減量中に生じるため「症状が再発した」と解釈され、治療効果の判定を難しくするため注意が必要です。supersensitivity psychosis は薬剤減量・中止直後に出現するのに対し、症状の再発は薬剤減量・中止直後しばらくたってから出現するとされています。

③ 錐体外路症状 : 抗精神病薬を減量すると、錐体外路症状が悪化したり、それまでみられなかった錐体外路症状が出現することがあります。離脱性の錐体外路症状としては振戦、パーキンソン症状、アカシジア (離脱性アカシジア) やジスキネジアといった症状が出現します。また遅発性ジスキネジアに類似した離脱性ジスキネジアが生じることもあり、通常一過性で数か月以内で症状が消退することが多いようです。[51]

(2) 目覚め現象 (awakenings 現象) といそぎ症状

① その概念と定義 : 劇的な症状改善ののち、悲しみなどの様々な感情に満ち溢れた体験を経て、病識、病感が出現し、現実と直面する現象を目覚め現象といいます。また、社会復帰を急ぐあまりに、問題行動を引き起こしたり、現状と社会のギャップに悲観して自殺にいたる場合もあり、それをいそぎ症状 (hurry symptoms) と呼んでいます。

(佐々木信幸、2008、薬物療法 Q&A p197)

「目覚め」現象や「いそぎ」症状は、非定型抗精神病薬による副作用、あるいはスイッチングによる症状悪化と誤認されることがあります。しかし、「目覚め」と「いそぎ」は、陽性症状と陰性症状の改善過程で起きる状態像、つまり治療者が本来期待していた作用が現われている状態であると言えます。ドロップアウトや自殺の危険もあるため非常に注意

が必要な状態ではありますが、対応が上手くいけば社会復帰に至ることができる社会復帰への一手手前の状態と言えるでしょう。[42] [43] (ス 83, 3014) (ス 53, 2984)

「目覚め」現象と「いそぎ」症状の判別としては、[36] [43] (2985, G 症例報告) (ス 53 2984 F 総説)、前者は「認知機能の改善とその結果として周囲の状況把握や病識、現実検討能力の改善が認められた状態」で、後者は「意欲の改善に比べ、認知機能が十分に改善されていない状態」であり、別な概念として区別する必要があると指摘されています。また前者は発症後 10 年近く経過した慢性患者に多く、後者は罹患期間の短い者に特徴的です。[43] (2984 には、表としてまとめあり)

② 対応方法 : 「目覚め」や「いそぎ」は非定型抗精神病薬投与開始後 1 か月以内の早い時期に生じるため、投与開始後 1 か月間が最も重要です。しかし、投与開始後 1 年後に「目覚め」が起きたいという症例も報告されているため、長期的に注意深い観察を続けていく必要があります。

具体的な対応方法としては、a 患者と家族への説明、b 薬物調整、c 失敗体験の回避、d 心理的サポート、e 観察などが挙げられます。

a. 患者と家族への説明—患者や家族は、急速な症状改善を喜び、病気が「治った」と誤解することが多いため、現在の状態（「目覚め」や「いそぎ」）は症状改善の途中であること、最悪の場合には自殺の可能性もあり慎重に対応する必要があることなどを十分に説明する必要があります。[43] (2984, F)

b. 薬物調整—「目覚め」では、大きな薬物調整はなく安定している事例が多く、非薬理的なアプローチが重要です。一方「いそぎ」は急激な症状改善に引き続き起こることから直接的な薬理効果の影響が大きいと考えられます。「いそぎ」における薬物調整では、原因となる非定型抗精神病薬を減量したり、少量のハロペリドールを追加することがあります。[43] (2984, F)

c. 失敗体験の回避—就労や就学などに挑戦し、うまくいかなかった場合の失敗体験によって、患者は厳しい現実と直面します。病気が治っていなかったと感じ「挫折感」を味わうことも多く、失敗体験に引き続く挫折感が自殺の原因になりうると言われています。本人の意思を尊重しながらも、失敗体験や挫折感を経験させないような事前の十分な環境調整、失敗した場合のサポートシステムの構築が重要です。また、失敗体験の準備や訓練、焦る気持ちやいそぐ気持の吸収を目的としたデイケアや作業療法などのリハビリテーションや SST の導入なども効果が期待されます。[43] (2984, F)

d. 心理的サポート—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

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[41] [田中, 2000]。具体的には、「目覚め」/「いそぎ」および非定型抗精神病薬全般についての患者教育、服薬指導（家族を含む）、患者の苦痛を理解し支える支持的療法、心理療法、「失敗体験の回避」を念頭に置いた環境調整、リハビリテーション、SST への導入などです。[43] (2984,F)

e. 観察—「したい」という「意欲」と「社会生活能力」「作業遂行能力」といった「認知機能」を区別して観察するとよいでしょう。「目覚め」の患者では、退院して独居生活が「できる」程度の社会生活機能の改善がありながらも、社会復帰への不安感もあり「したい」という積極的な意欲がわからない状態です。一方、「いそぎ」の患者では、退院して仕事に復帰「したい」と強く主張するが、実際には仕事が「できる」程度に社会生活機能が改善していない場合が多いです。社会復帰可能かどうかという判断は、患者の語る言葉以外の視点を交えて総合的に判断しなければ、判断を誤ることになります。実際に患者が「できる」かどうかの判断には、デイケアなどのリハビリテーションでの観察が参考になるでしょう。

スイッチングに伴い、症状の変動や行動・感情の変化、副作用と思われる症状が見られた場合、どのような症状がいつ頃から生じているのか、また薬の変更以外にイベントがなかったかどうかをアセスメントし、主治医に伝えると良いでしょう。患者の状態の変化がスイッチングに伴うものなのか、その他の身体的・心理社会的要因によるものなのかを見極めることも大切です。

(3) 薬のスイッチングのパターン別にみた気をつけるべき症状

抗精神病薬の種類を大きく以下の2つに分け、スイッチングにともない起こりうる症状を解説します。

○種類 1： リスペリドン、ペロスピロン、アリピプラゾール、従来型高力価抗精神病薬などのドパミンD2受容体への親和性が高い薬剤

○種類 2： オランザピン、クエチアピン、CP・LP（従来型低力価抗精神病薬）などのヒスタミン受容体、ムスカリニック・コリン受容体への親和性が高い薬剤

① 種類 1 から種類 2 へ切り替えた場合

D2受容体の遮断が弱まることによる陽性症状の増悪や遅発性ジスキネジアなどが出現する可能性があります[7] (3154, F 総説)。定型薬やリスペリドンから、オランザピン・クエチアピンなどに切り替えた場合、妄想・幻覚などの陽性症状の悪化、離脱性のアカシジア・ジスキネジアの発生、情動の不安定、異常体験の増加、などが報告されています。[31] [12] [44] [45] [46] [47] (3243 G 症例報告) (3001, G 症例報告) (3263, G) (ス68 2999 G 症例報告) (ス167 3098 C 縦断的研究) (3168, G 特集 (症例報告部分))

② 種類2から種類1へ切り替えた場合

前薬の離脱症状やリバウンド、錐体外路系副作用の増悪をきたす可能性があります。

低力価の抗精神病薬は抗コリン作用が強く、減量・中止にあたってさまざまな離脱症状を誘発することが報告されています。抗精神病薬の離脱時に起こる可能性がある精神・神経症状は、抗コリン性離脱症状、離脱性ジスキネジア、反跳性アカシジア、反跳性パーキンソンニズム、過感受性精神症状による陽性症状の顕在化などがあります。[7] [48] [47] [49] (3154、F 総説) (3220 G 症例報告) (3168、G 特集 (症例報告部分)) (3237、G 専門家の意見)

③ 多剤大量投与から非定型抗精神病薬に変更したときに起こりうる影響

多剤大量処方からの切り替えの場合には、離脱症状、不眠、陽性症状の悪化、目覚め現象、コンプライアンス (アドヒアランス) の低下などが報告されています。[9] [39] [33] [32] [47] [35] (3004、F 総説) (3113 G 症例報告) (3170 C 縦断的研究) (3170C 縦断的研究) (3041 G 症例報告) (3168、G 特集 (症例報告部分)) (ス 3168 F 総説) (3283、G 症例報告)

スイッチングにあたって起こりうる症状としては、以上の他にインフルエンザ様症状、筋肉痛、知覚障害、鼻漏、熱感、冷感なども報告されています。[2] [50] [b; Weiden,1997]。

(4) スwitchingにあたり看護師が観察すべき症状とその対処方法

薬剤の減量・単剤化の重要性を理解した上で、上述したスイッチングにあたって起こりうる症状を観察していくことが大切です。特に薬剤の離脱に伴う症状の情報を病状の悪化と見誤ることなく医師や薬剤師に提供するとともに、患者の処方変更に対する不安を和らげる役割を果たすことが重要です。[42] (ス 83 3014)

また、患者に対しては、主治医と連携しながら以下の点について説明しておくことが大切です。[4] (ス 266 - 3197 F 総説)

- ・ 新しい薬が一時的に上乘せられることで副作用が強くなったように感じられるかもしれないこと
- ・ 古い薬が体から抜けて出て行くときの症状(抗コリン性離脱症状、離脱性の EPS)がでるかもしれないこと
- ・ 古い薬の減量・中止に伴ってもしかしたら精神症状が悪化するかもしれないこと
- ・ 長期間にわたって続いていた病気から一気に解放されることによるとまどいが生じるかもしれない(認知、現実検討力の改善による混乱)こと
- ・ 幻聴やさせられ体験が強くなったり現実味をおびてきて前より恐ろしく感じられるかもしれない(陽性・陰性症状の改善による適応の変化)こと
- ・ 不安や焦りがでてきたり、憂鬱になったりまた逆に元気になりすぎたりといった感情

面の変化がおこるかもしれないこと

- ・ 病気が治ったと思えて自分にはもう薬は必要ないと思えるかもしれないこと

<引用文献>

1. 宮田量治, スイッチングはコペルニクスの転回なのか? 第二世代抗精神病薬へのスイッチング目的と意義. 臨床精神薬理, 2006. 9(5): p. 819-827.
2. The Consensus Study Group on Risperidone Dosing, Changing antipsychotic medication: guidelines on the transition to treatment with risperidone. Clin Ther., 1996. 18(4): p. 592-607; discussion 591.
3. Lambert, T., 新規抗精神病薬への切り替えにおける実践上の問題点. 臨床精神薬理, 2001. 4(5): p. 687-693.
4. 田島治, 非定型抗精神病薬の現状と切り替えの方法 単剤療法の可能性を探る. 臨床精神薬理, 2004. 7(9): p. 1483-1494.
5. 伊藤正訓, フマル酸クエチアピンの臨床効果と切り替え, 上乗せ及び初回単剤投与について 6例の自験例報告. 新薬と臨床, 2001. 50(10): p. 1042-1049.
6. 平林栄一, et al., 【向精神病薬のスイッチング&減量・単剤化】 Haloperidol から perospirone にスイッチングした統合失調症の2症例の検討. 臨床精神薬理, 2004. 7(4): p. 661-669.
7. 榎原雅代, 渡辺博幸, and 伊豫雅臣, 【抗精神病薬のスイッチング】 スイッチングの基礎知識. 臨床精神薬理, 2006. 9(5): p. 829-833.
8. 岩崎剛士, 丹羽真一, and 松本出, 統合失調症患者における risperidone から quetiapine への2段階増量法による切り替え. 臨床精神薬理, 2003. 6(5): p. 593-603.
9. 勝見千晶 and 藤井康男, 【非定型抗精神病薬の差別化と使用法】 副作用を考慮した非定型抗精神病薬の使用法. 脳21, 2005. 8(3): p. 295-301.
10. 鈴木英伸, et al., 【抗精神病薬のスイッチング】 統合失調症患者の olanzapine switching 前後における臨床症状および認知機能の比較. 臨床精神薬理, 2006. 9(5): p. 881-891.
11. 小幡こず恵, et al., 塩酸ペロスピロンへの切り替えにより改善が得られた慢性統合失調症の特徴 2005. 135: p. 505-511.
12. 加茂谷正俊 and 地引逸亀, フマル酸クエチアピンとゾテピンの併用が陰性症状に効果的であった統合失調症の1例. 新薬と臨床, 2004. 53(6): p. 738-741.
13. 中村純, 定型抗精神病薬から新規抗精神病薬への切り替え. 日本精神科病院協会雑誌, 2002. 21(別冊): p. 94-99.
14. 久江洋企 and 稲田俊也, 【抗精神病薬のスイッチング】 認知機能障害と陰性症状の改善を目指したスイッチング. 臨床精神薬理, 2006. 9(5): p. 841-850.
15. 上田均, 【新規抗精神病薬の登場によって薬物療法はどう変わるべきか】 統合

- 失調症に対する薬物療法の現状 総合病院での経験から. 臨床精神薬理, 2004. 7(1): p. 41-49.
16. 平安良雄, 【新規抗精神病薬の登場によって薬物療法はどう変わるべきか】 抗精神病薬多剤併用・大量投与から減量・単剤化への切り替え方法. 臨床精神薬理, 2004. 7(1): p. 59-63.
 17. 谷口隆英, et al., 薬原性錐体外路症状を有する症例における quetiapine への切り替え効果. 臨床精神医学, 2002. 31(3): p. 299-304.
 18. 國芳雅広, et al., オランザピンによる頸部ジストニアの治療. 筑水会神経情報研究所年報, 2003. 21: p. 37-41.
 19. 河合伸念, 山川百合子, and 朝田隆, 抗精神病薬の多剤大量処方から perospirone への切り替え過程で気分安定薬の併用が有効であった統合失調症の 2 例. 臨床精神薬理, 2006. 9(4): p. 689-694.
 20. 矢萩英一 and 中江重孝, 【向精神病薬のスイッチング&減量・単剤化】 Risperidone から olanzapine への切り替えにより離脱性ジスキネジアを呈した 1 症例. 臨床精神薬理, 2004. 7(4): p. 569-574.
 21. 久保田亮, Olanzapine(ザイデリス錠)による新しい治療ゴール Risperidone から Olanzapine への Direct Switching により普通就労が可能になった 1 例. 新薬と臨床, 2007. 56(7): p. 1096-1099.
 22. 福田真道 and 藤井康男, 【SDA, MARTA, 従来の抗精神病薬をどのように使い分けるのか】 多飲水, 水中毒と新しい抗精神病薬治療. 臨床精神薬理, 2002. 5(8): p. 1053-1061.
 23. 藤岡耕太郎, 幻覚・妄想が前景にあり定型抗精神病薬から塩酸ペロスピロン(ルーラン)に切り替えて著効を示した 1 例. Progress in Medicine, 2002. 22(3): p. 889-890.
 24. World Federation of Societies of Biological Psychiatry, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiatry. , 2005. 6(3): p. 132-91.
 25. Mukundan, A., et al., Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. Cochrane Schizophrenia Group Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. 3.
 26. Correll, C.U., Real-life switching strategies with second-generation antipsychotics. . Journal of clinical psychiatry., 2006. 67: p. 160-161.
 27. 伊豫雅臣, 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. じほう, 2006.
 28. 梶谷茂登代, 【どうすすめる? 「非定型薬」時代の看護】 必要なのはまず“待つ”こと 非定型薬切り替え時の看護事例から. 精神科看護, 2005(158): p. 12-15.

29. Texas Medication Algorithm Project, Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry.*, 1999. 60(10): p. 649-57.
30. 古瀬勉, 陽性症状が顕著な急性期統合失調症に対する quetiapine 急速増量療法について. *臨床精神薬理*, 2006. 9(11): p. 2263-2268.
31. 辻敬一郎, 嘉手納志乃, and 田島治, 【向精神薬のスイッチング&減量・単剤化】 Quetiapine 単剤投与への切り替えの試み 21 症例の比較. *臨床精神薬理*, 2004. 7(4): p. 635-641.
32. 太刀川弘和, et al., 【治療抵抗性, 治療不耐性症例への対応】 Quetiapine により多剤併用療法を脱した統合失調症の 3 例 抗精神病薬切り替えの適応とタイミングについて. *臨床精神薬理*, 2005. 8(4): p. 457-465.
33. 河合伸念, et al., 抗精神病薬の多剤併用大量療法から非定型薬単剤治療への切り替えの試み(最終報告). *臨床精神薬理*, 2006. 9(11): p. 2239-2250.
34. 高橋正明, 平田雄三, and 稲富仁, 多剤併用から非定型抗精神病薬への単剤化を行った 1 例. *新薬と臨床*, 2005. 54(4): p. 413-419.
35. 高橋正明, 平田雄三, and 稲富仁, 多剤併用から perospirone 単剤投与への試み. *精神科治療学*, 2006. 21(10): p. 1135-1142.
36. 佐々木信幸, et al., Risperidone による「いそぎ」症状. *精神科治療学*, 2002. 17(6): p. 731-740.
37. 小野木真三郎 and 渡辺昇, チーム医療を通じた看護介入の有効性 非定型抗精神病薬へのスイッチングでの一考察. *日本看護学会論文集: 精神看護*, 2006(36): p. 166-168.
38. 鈴木英伸, et al., 統合失調症患者の risperidone switching 前後における臨床症状および認知機能の比較. *臨床精神薬理*, 2005. 8(11): p. 1739-1749.
39. 平野羊嗣, et al., 【向精神薬のスイッチング&減量・単剤化】 急性期統合失調症治療における多剤大量薬物療法から olanzapine による単剤治療への切り換えについて. *臨床精神薬理*, 2004. 7(4): p. 643-654.
40. Aripiprazole in schizophrenia: consensus guidelines. *Int J Clin Pract.*, 2005. 59(4): p. 485-95.
41. 田中謙二, Awakenings と抗精神病薬の切り替え. *臨床精神薬理*, 2000. 3(8): p. 791-794.
42. 吉尾隆, 新薬(非定型抗精神病薬)への切り替え方 共同作業で行う多剤併用大量療法からの処方変更. *精神看護*, 2003. 6(3): p. 58-63.
43. 佐々木信幸, 【SDA, MARTA, 従来の抗精神病薬をどのように使い分けるのか】 急性期治療後の社会復帰に至る過程 「目覚め」と「いそぎ」を中心に. *臨床精神薬理*, 2002. 5(8): p. 1037-1043.
44. 阿部佐倉, 薬の使い方シリーズ Olanzapine を使いこなす Olanzapine への切り