



活用しよう！緩和ケアの新しい薬剤

新しい向精神薬を活用する

—ジェイゾロフト®・ロゼレム®・エビリファイ®—

The Clinical Usage of New Psychotropic Agents for Cancer Patients

小川朝生*

Asao Ogawa

Key words : 抗精神病薬, 精神腫瘍学, 緩和ケア

● 緩和ケア 21 : 606-610, 2011 ●

A. ジェイゾロフト® (セルトラリン)

薬剤の特徴—ここが新しい！

▶ Point

- ・選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) に分類される新しい抗うつ薬。
- ・副作用 (悪心, 眠気, 便秘) が少ない穏やかな抗うつ薬。
- ・ホルモン療法中のホットフラッシュにも有効性が報告。

ジェイゾロフト (セルトラリン) (以下, 斜体文字は商品名) は, 海外では約 20 年前から使用されており, 米国では一番頻用されている抗うつ薬である。日本でも 2006 年に導入され, 一般診療において頻用されている。

ジェイゾロフトは, 臨床的には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (以下, SSRI) に分類される。一般的に SSRI は投与開始時や増量時に, 悪

心・嘔吐などセロトニン性消化器系有害事象が出現する頻度が高いが, ジェイゾロフトはほかの SSRI に比べてこの消化器症状の出現率が低い。

一般のうつ病患者を対象とした抗うつ薬の比較試験 117 件をレビューしたメタアナリシスによれば, ジェイゾロフトはリフレックス (ミルタザピン) やレクサプロ (エスシタロプラム), ベンラファキシン (本邦未発売) と並んで他剤よりも有効性が高く, しかもレクサプロ (エスシタロプラム) と並んで不快感が低く忍容性が高い¹⁾。この結果を見ても, ジェイゾロフトはリフレックスと同様に, 悪心・嘔吐の副作用が少なく, がん医療では導入のしやすい抗うつ薬として位置づけられる。

投薬の対象は, うつ病に加えてパニック障害や不安障害がある。更年期障害に多いホットフラッシュに対する有効性も報告があり, 適応外ではあるがホットフラッシュを軽減する目的で使用する

*国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 精神腫瘍学開発部: Psycho-Oncology Division, Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East (〒277-8577 柏市柏の葉 6-5-1) 0917-0359/11/〒400/論文/JCOPY

ことがある。

薬物相互作用は弱いので、多剤併用の多いがん治療でも使いやすい。たとえば、パキシル（塩酸パロキセチン水和物）やデプロメール（マレイン酸フルボキサミン）はCYP2D6の強い阻害作用があり、タモキシフェン（ノルバデックス）の活性化を阻害して治療効果を減弱させる危険が指摘されている。ジェイゾロフトはCYP2D6阻害作用も弱いので、ホルモン療法中でも安全に用いることができる。

基本的な使い方—症例に沿った解説

1. 概要

乳がんの女性。外来にてホルモン療法を継続しているが、この1カ月ほど不眠や食欲不振、胸部不快感、動悸・呼吸困難感、全身倦怠感、意欲の低下が出てきたため、精神腫瘍科へ紹介となった。診断はうつ病であった。自律神経症状が強くパニック発作も伴っていた。患者より「食べられないとがんに負けてしまう」との発言があり、食事へのこだわりが強いことがうかがわれたため、消化器系の有害事象の少ないリフレックスを開始した。

リフレックスを開始したところ、吐き気はないものの午前中いっぱい残る眠気・倦怠感を伴ったため、「飲み始めて眠気が強い。家事にも支障が出るので何とかしてほしい」と連絡がきた。再度受診をしていただき、眠気の副作用の少ない抗うつ薬としてSSRIがあること、SSRIには飲み始めにむかつきが数日出る人が1~2割いるが、吐

き気止めを併せて使うことで軽減できることを説明した。本人より「吐き気がひどくないならば」との了解を得て、ジェイゾロフトを開始し、最初の2週間はプリンペラン5mg（メトクロプラミド）1錠を併用することとした。

1週間後には、「症状は変わらないものの吐き気がなくてほっとした」とまずまず受け入れていただいたため、50mgに増量した。2週間を経た頃より夜間の睡眠が安定しだし、食事も以前よりは摂れるようになってきた。3週目に75mgに増量し経過をみたところ、パニック発作や胸部不快感も消失し、5週目には買い物や家事にも意欲をもてるようになった。

2. 処方例

- ・ジェイゾロフト 25 mg, 1錠 1日1回〔夕食後〕
（1錠で開始し、1~2週間隔で25mgずつ増量、効果が出るまで100mgまで増量する）
- ・プリンペラン 5 mg, 1錠 1日1回〔夕食後〕

3. 解説

身体合併症を伴ううつ病に対する薬物療法の第1選択薬は、SSRI、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬（NaSSA）である。これらの新しい抗うつ薬は、三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬など、従来の抗うつ薬で問題になっていた心毒性や抗コリン作用（せん妄の発症リスク、便秘、口渇）が少なく、がん患者に対して比較的安心して用いることができる。

まとめ—使いこなすためのアドバイス

- ◆パニック発作を伴ううつ病など、不安や焦燥感（落ち着かない、いらいらする）の強いうつ病に合いやすい。
- ◆投与開始・増量時に生じやすい悪心・嘔吐対策が続けられるかどうかはジェイゾロフト使用の鍵である。どの抗うつ薬も同じだが、効果が出るよりも前に副作用が先行して現れる。筆者は投薬する場合には、副作用が先に出て一見調子が悪くなるように感じることを、続けることで効果が現れてくるので、合わないと思って中止をせずに続けてほしいことをあらかじめ説明する。ま

た、投与2, 3日後に診察あるいは電話で状況を確認するようにしている。初期のこまめな軌道修正が、最終的にはアドヒアランスの向上につながる。

◆副作用の悪心・嘔吐が心配な場合には、最初の1, 2週間は制吐剤を併用する。

◆ジェイゾロフトは25 mgから開始する。増量は1, 2週間のペースで25 mg → 50 mg → 75 mg → 100 mgと増量する。日本では1日1回投与、最大100 mg/日まで認可されている。がん患者でも初期投与量を減量する必要はほとんどない。

B. ロゼレム® (ラメルテオン)

薬剤の特徴—ここが新しい!

▶ Point

- ・メラトニン受容体に作用する。
- ・入眠困難(寝付きが悪い)を改善する作用がある。
- ・せん妄を誘発する危険性がない。
- ・筋弛緩作用がない。呼吸抑制・転倒のリスクがある高齢者や、閉塞性肺疾患などの合併症がある場合にも使いやすい。
- ・効果には個体差がある。睡眠リズムの改善に時間がかかる。

ロゼレム(ラメルテオン)は、催眠作用や体内時計の調節をつかさどるメラトニン系神経に作用し、脳の睡眠中枢を優位に導くことを通して、自然に近い睡眠を誘発する。ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬のように、脳皮質を抑制することがなく、せん妄を誘発する危険がないため、高齢者や認知症の患者の入眠困難に対して使用できる。

最大の特徴は、一般的な睡眠導入薬であるベンゾジアゼピン系薬剤にみられる筋弛緩効果がないことである。転倒や呼吸抑制のリスクがなく、高齢者や閉塞性肺疾患など、従来の睡眠導入薬が使えにくかった症例の不眠に対しても使用することができる。処方の対象は、入眠困難のある不眠症である。投与を開始して2週間を目安に有効性を評価する。

一方で、ベンゾジアゼピン系薬剤による不眠症の治療歴のある場合や、うつ病に合併した不眠に対しては、有効性が示されていない。また、デブロメール、ルボックス(マレイン酸フルボキサミン)とは相互作用があり、併用することで効果が増強する危険があるため、併用は禁忌である。

基本的な使い方—症例に沿った解説

1. 概要

膀胱がん、経尿道的膀胱腫瘍切除目的で入院した男性。入院前より不眠があり、「不眠をなんとかしてほしい」と強く望まれていた。不眠には不安や抑うつ状態、飲酒は特に絡んではいなかった。不眠に対してマイスリー5 mg(酒石酸ゾルピデム)を使用したところ、筋弛緩作用が強く出て、持ち越し効果も著しく、翌日の午前中いっぱいふらついている状態であった。2.5 mgに減量すると効果はなかった。そこで、デジレル25 mg(塩酸トラゾドン)に代えると立ちくらみや眠気が残り、続けることができなかった。

そのため、ロゼレム8 mg(ラメルテオン)1錠を開始したところ、初日は寝つきにやや時間がかかったものの、数日のうちに入眠のリズムが回復した。翌朝の持ち越し効果、筋弛緩作用の問題もなく、順調に手術に望むことができた。

2. 処方例

- ・ロゼレム8 mg, 1錠 1日1回(寝る前)

3. 解説

不眠に対しては、マイスリーなど超短時間型睡眠導入薬は安全性が高いと一般的にいられている。しかし、高齢者や身体疾患合併例ではせん妄や転倒を誘発するリスクが高い。このような場合の入眠困難に対して、従来の睡眠導入薬よりも安

全性が高く、使いやすい利点がある。しかし、ベンゾジアゼピン系に比べて、その効果は弱い。マイスリーやデパス（エチゾラム）を使用した経験、すなわち「飲んですぐ効く」体験を期待できるような効果はない。

まとめ—使いこなすためのアドバイス

- ◆ シンプルな不眠に対して用いる（作用は弱めであり、疼痛や不安、抑うつ、飲酒の問題の絡む不眠には効果はない）。
- ◆ 連続して使用し、評価をする。頓用では用いない（2週間を目安に評価する）。
- ◆ 上記の点を考えると、療養型や長期入院のような環境での不眠に対して用いる方法が一番合っている。

C. エビリファイ®（アリピプラゾール）

薬剤の特徴—ここが新しい！

▶ Point

- ・ 鎮静作用のない抗精神病薬。
- ・ 低活動性せん妄や鎮静をできるだけ避けたい症例によいだろう。

エビリファイ（アリピプラゾール）は、ドーパミン受容体の部分アゴニストである。理論的にいうと、ドーパミンの濃度が高い場合（統合失調症の幻覚や妄想が著しい状態、せん妄でいえば過活動性せん妄）にはドーパミン神経の出力を止めるように働く。一方、ドーパミン濃度の低い場合（統合失調症の陰性症状（意欲や自発性の乏しい状態）、せん妄でいえば低活動性せん妄）にはドーパミン神経の出力を上げるように働き、認知機能の改善と意欲・自発性の改善に働く。このように、ドーパミン神経が関係するといわれる認知症状だけではなく感情症状にも有効である点が従来の定型抗精神病薬（セレンーズ〈ハロペリドール〉）や非定型抗精神病薬（リスパダール〈リスペリドン〉）と異なる。

エビリファイの最大の特徴は、ほかのどの抗精神病薬よりも鎮静作用が少ない点である。せん妄の認知機能障害（妄想や幻視、精神運動興奮〈いわゆる不穏〉）に対する治療効果は、どの抗精神病薬もほぼ同等の治療効果をもつ。しかし、抗精神病薬の鎮静作用には相当な開きがある。たとえば、ジプレキサ（オランザピン）は鎮静作用が強力であり、興奮の強いせん妄に対して効果的に作用する一方、過鎮静のために増量ができない場合も多い。その点、エビリファイは鎮静効果がほとんどないことから、鎮静作用の望ましくない低活動性せん妄や高齢者で転倒のリスクの高い場合に、ほかの抗精神病薬よりも優れていると経験的にいられている。

基本的な使い方—症例に沿った解説

1. 概要

障がいの高齢男性。緩和ケアへ移行し外来で経過観察をしていたところ、家で傾眠がちとなり、会話が成立しなくなった。そのため、症状改善目的で入院した。全身検索を行ったところ、軽度の感染と脱水が直接要因と考えられた。全身は比較

的良好であり、せん妄も回復の可能性は十分に高いと判断した。抗生剤を開始し、脱水の補正をかけたつ、せん妄の治療を開始した。

当初リスパダール内用液 1 mg を 1 日 1 回寝る前で開始したが、翌朝に過鎮静となり傾眠がちとなった。やむをえず半量の 0.5 mg にしたが傾眠傾向に変わりはなく、声をかけないとうつらうつらし続けていた。見当識もまとまらず、会話は 1、2 分続けることも困難な状態であった。

リスパダールでも鎮静作用が強いと判断し、より鎮静作用の少ないエビリファイ 6 mg に切り替えることとした。投与初日は大きな変化はなかったが、2 日目より夜間に目を開いている様子が減るとともに、日中開眼している時間が延びるようになった。4 日目あたりには、日中に短いながら

もまとまった話ができるようになり、食事も自発的に摂れるようになった。7 日目には注意力も維持できるようになり、睡眠・食事のリズムも回復するに至った。

2. 処方例

・エビリファイ 6 mg, 1 錠 1 日 1 回〔夕食後〕

3. 解説

せん妄に対する抗精神病薬の治療効果は、ほぼ同等であるが、薬剤のプロフィールはさまざまである。低活動性せん妄では、鎮静作用はすべて逆に働くために、鎮静作用は限りなく小さく、賦活作用が強い薬剤が望まれる。従来はリスパダールやセレネースが用いられてきたが、より鎮静作用の少ない薬剤としてエビリファイは治療の幅を広げる選択肢になる。

まとめ—使いこなすためのアドバイス

- ◆低活動性せん妄など、鎮静をできるだけ避けたい場面で用いる。
- ◆ほかの抗精神病薬と比べてアカシジアが出やすいので注意する。落ち着かない様子になった場合には、せん妄が悪化したのかアカシジアが出たのかを鑑別する。アカシジアの場合には使用を中止して他剤に切り替える。
- ◆エビリファイは 1 日 6 mg から開始する。増量は 6 → 12 → 18 → 24 mg となるが、12 mg くらいまでで使うことが多い。
- ◆液剤もある。低活動で嚥下が悪い場合に、錠剤よりも使いやすい。

文献

- 1) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al : Comparative efficacy and acceptability of 12

new-generation antidepressants : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373 : 746-758, 2009

特集にあたって

小川朝生

1 たかが不眠，されど不眠

不眠は入院患者の約50%が入院中の何らかの時期に訴える症状で、倦怠感と並んで頻度の高い症状です。不眠といえば、「一晩くらい寝なくても大丈夫」とか「眠れないくらいで死なないから」などと扱うにも足りない不定愁訴として済まされてしまいがち、「眠れないってうるさいから睡眠薬でも適当に出しておけ」とあまりアセスメントもしっかりされずに処方がなされがちな印象があります。しかし、患者からの要望を調査した研究によると、疼痛への対応と不眠への対応には同等に医療的な専門的対応を患者は望んでいることが明らかになっています。不眠は患者の生活の質（quality of life: QOL）に直結してまいります。不眠を医療者は軽く考えがちですが、患者は不眠への対応を強く望んでいるのです。

2 背景となる身体・精神疾患に目を配る必要

不眠はさまざまな疾患に随伴する症状でもあります。単に「不眠」という症状だけを扱うのではなく、背景に潜む身体疾患・精神疾患を想定し、精査を加え、治療にあたらなければなりません。

例えば、発熱や咳嗽、下痢によっても不眠は生じますし、高齢男性では前立腺肥大による夜間頻尿はよく遭遇する事象です。

また、不眠は精神症状とも強く関係します。例えば、うつ病を例にあげると、不眠は食欲不振、倦怠感とならぶ代表的な身体症状です。医師はうつ病をイメージすると、「気分が落ち込む」とか「楽しめなくなった」などの気分に関する問題を患者は訴えるものと考えがちです。これは精神科クリニックではその通りでしょう。しかし、身体治療中の患者の訴えは異なり、不眠や食欲不振などの身体症状の訴えから気づかれることが多いのです。その背景には、患者自身身体の変化に注意が向きがちで気分の変化に気づきにくいこと、何か変化があれば治療や疾患に関係があると患者も医療者も考えがちであることが指摘さ

れています。隠れた疾患に気づく、病態を全身をふまえて評価できる視点の重要性に気づいてください。

3 医原性のせん妄を起こさないために薬の使い方を知る

不眠は今回のもう1つの特集で組まれていますせん妄と密接な関係があります。せん妄は身体負荷から生じる意識障害の一群ですが、その原因に薬剤の不適切な使用が絡んでいます。

せん妄は入院患者の約30%に出現します。その前駆症状は睡眠リズムの障害なのですが、その前駆症状を単に不眠と扱い、ベンゾジアゼピン系薬剤を投与したことでせん妄が顕在化・重症化する場面によく出会います。さらに問題なことは、投薬した薬剤によってせん妄が増悪していることに気づかない（知識がない）医療者が多いことです。せん妄を知ること、せん妄を生じさせない薬物の投与方法を熟知したいものです。

4 大事な患者教育

不眠に睡眠薬を投与しておしまい、ではありません。不眠の背景にはさまざまな心理的な問題・不適切な生活習慣も絡みます。「眠れないので酒を飲む」のはあなたでしょうか？「睡眠導入薬よりも酒の方が安全」という誤った対処をしている患者・医療者がいるのが現状です。寝酒はアルコール依存や肝疾患、生活習慣病、ひいては悪性腫瘍の入り口にもなります。適切な指導と心理的サポートが重要であること、その道のプロの技を堪能してください。

さいごに

不眠もせん妄も半数以上が見落とされ不適切な対応がなされていることが明らかになっています。その原因の大半は、上にあげました基本的な問題によっています。心身両面に関係する重要な症候群である不眠について、ごくごく当たり前にあなたの病棟で遭遇する問題に対してどのように対応するのがよいのか、即実践に応用できることを目的に本特集は企画されました。気楽に読んでいただき、あなたの病棟から不眠・せん妄が減り、あなたの睡眠時間の確保にも役立つことができれば幸いです。

Profile

小川朝生
Asao
Ogawa

独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発部

専門：精神腫瘍学、精神医学、緩和ケア

がん患者の精神的ケアを行う部門で働いています。精神医学というと統合失調症のイメージが強いですが、総合病院で身体治療中の患者さんの精神症状への対応（コンサルテーション精神医学）のニーズも高まってきています。身体と心と両面を診る医師になりたい方、ぜひ遊びに来てください。

入院患者の不眠とせん妄を鑑別するポイントを教えてください

小川朝生

- ① 入院患者の約2人に1人に不眠がある
- ② 一方、入院患者の約30%にせん妄が合併しているせん妄の発症の背景にはせん妄の見落としと不適切な薬剤使用（とくにベンゾジアゼピン系薬剤）がある
- ③ 「眠らない」からすべて不眠で片づけない。「みんな眠らせればいい」という乱暴な考えは捨てよう
- ④ 「不眠」にひそむ「せん妄」と「うつ病」を鑑別する目を鍛えよう

症例

66歳男性、肺腺がんに対する化学療法中の方が発熱と食欲不振のために入院となった。入院してから、「外が暗くなってくると怖くなる」という、受け持ち看護師からも「日中はよく休んでいるけれども、夜になると不安になるようでそわそわとしている。眠れないようだから、何か睡眠薬でも出してもらえないだろうか」と相談があったので、とりあえずゾルピデム（マイスリー®）10mg 1日1回（就寝前）を出して様子を見ることにした。

その晩、病棟から「患者さんが落ち着かない、立ち上がっては転倒し、点滴を抜いて興奮しているので何とかしてほしい」とコールが入った。

1 入院中の不眠をどのように考えるか

入院患者の「不眠」に対応をしたはずなのに、なぜか患者は寝ずに興奮している、転倒している、このような経験はないでしょうか。

入院患者だからといって、「不眠症」が外来と異なることはありません。しかし、入院患者の「不眠」の訴え、あるいは病棟スタッフから「不眠」の対応を求められた場合に注意

をしなければならないことは、夜眠らないからすぐにそのまま不眠だと考えてはいけないという点です。

典型例をあげると、まず疼痛管理が確実になされているかどうかがあります。がん疼痛治療のまずめざすべき目標が夜間の除痛（要は痛みを感じずに安心して休めるようにすること）であるように、疼痛コントロールが不十分である場合があります。この場合は、疼痛の原因を含めマネジメントをし直す必要があります。

次にあげられるのが薬剤性の不眠です。薬剤性の不眠には、中枢性覚醒作用による不眠（ステロイドによる覚醒作用、中枢神経刺激薬による覚醒作用）のほか、効果の不適切な時間での発現（夜間頻尿）も問題となります。中枢覚醒作用による場合であれば、内服を午前中にまとめることが重要ですし、輸液も可能であれば日中にまとめるだけでも改善します¹⁾。

ポイントを図と表1にまとめました。

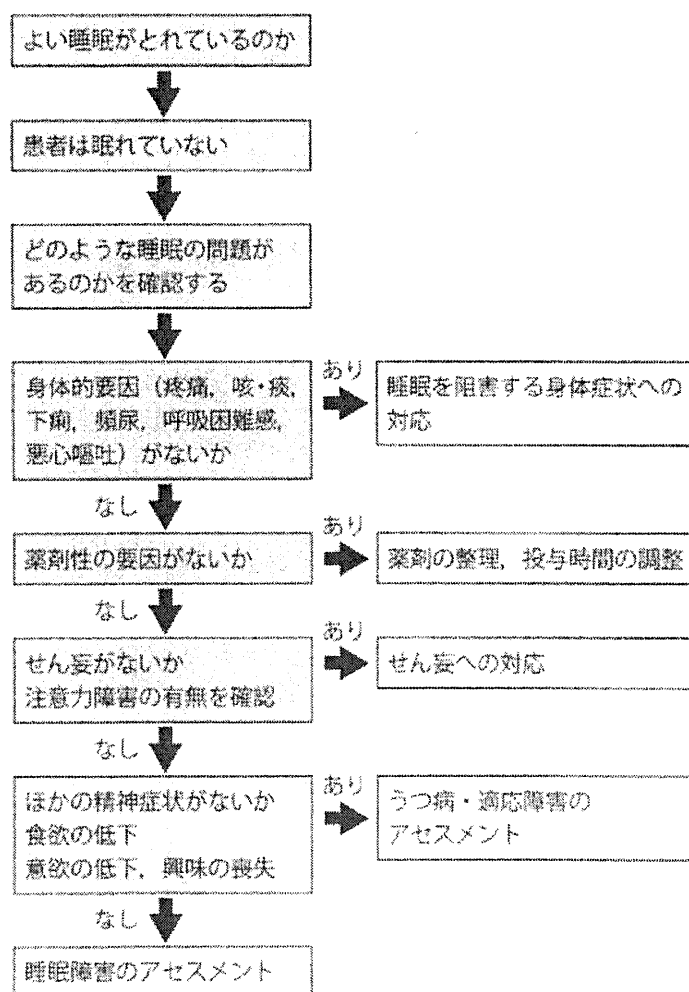


図 不眠の原因へのアプローチ

2 せん妄の見落としに注意

入院患者の不眠への対応を考えるうえで最も問題となるのは、せん妄の見落としによる不適切な睡眠導入薬の使用です。

今回特集で一緒に取り上げられたように、不眠とせん妄は身体治療の場面では表と裏のように常について回ります。どちらも患者のQOLを著しく落とすために確実な対応が必要です。

せん妄は、脳の器質的な脆弱性のうえに、脱水や感染、薬物などの身体負荷が加わったために、脳活動が破綻した状態です。

せん妄の診断基準

- A 注意を集中し、維持し、転動する能力の低下を伴う意識の障害
- B 認知の変化（記憶欠損、失見当識、言語の障害など）、またはすでに先行し、確定された、または進行中の認知症ではうまく説明されない知覚障害の出現
- C その障害は短期間のうちに出現し（通常数時間から数日）、1日のうちで変動する傾向がある

（米国精神医学会診断基準 DSM-IV-TRより）

せん妄が生じると、点滴除去や転倒・転落など医療安全上の問題がよく取り上げられますが、一番の問題は、患者とコミュニケーションがとれなくなることです。その結果、

- ① 患者の意向に沿った治療ができなくなる
- ② 患者の自覚症状が得られなくなり、病状変化の早期発見・早期対応が困難になり転帰が悪化する

といったことが生じます。

表1 不眠のアセスメントのポイント

<p>身体症状（特に疼痛）を患者は我慢していないか</p> <ul style="list-style-type: none"> ・疼痛：痛くて眠れない、疼痛で寝返りをうつたびに起きることに気づいていない患者・医療者がいる ・頻尿：前立腺肥大 ・痒痒感：肝不全 ・呼吸困難感・咳
<p>薬剤性の不眠はないか</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド ・中枢神経刺激薬：メチルフェニデート、ペモリン ・ベンゾジアゼピン系薬剤・バルビツール系薬剤の退薬症状（典型的には超短時間作用薬であるトリアゾラムの中断による反跳性不眠がある） ・利尿薬：夜間の排尿回数増加による ・24時間点滴による利尿作用 ・ぜんそく薬：フェニレフリン、エフェドリン、テオフィリン ・抗うつ薬：アモキシサピン、イミプラミン
<p>精神疾患の存在</p> <ul style="list-style-type: none"> ・せん妄：昼夜逆転と注意力障害（会話のつじつまがあわなくなるなど）がある場合 ・うつ病：不眠とともに食欲不振、意欲の低下、気分の落ち込みがある場合 ・アルコール乱用・依存

せん妄というと、レジデントの先生は術後せん妄を思い浮かべるかもしれませんが、たしかに術後患者の50%にせん妄が出現します。しかし、一般病棟においても入院患者の約30%にせん妄が合併しています。そのうちの60%が見落とされているといわれています。せん妄がどうして見落とされるのかというと、せん妄の中核症状である睡眠覚醒リズムの障害（いわゆる昼夜逆転）と注意力障害が見落とされるからです。

せん妄のイメージとして幻視や妄想、興奮といった目に見える症状はわかりやすいし、「おかしい」と気づきやすいかもしれませんが、そのような目につく症状の出現頻度はいずれも50%程度しかありません²⁾（表2）。その結果、昼夜の区別なく注意力の低下した低活動性せん妄が見落とされてしまいます（あなたの病棟にも、昼もカーテンを引いて寝ている高齢者はいないでしょうか？）

確実にせん妄を見つけ対応するためには、せん妄の中核症状である睡眠覚醒リズムの障害と注意力障害に注意をしなければなりません（表3）²⁾。

表2 せん妄の症候と出現頻度

精神神経症状	(%)	認知症状	(%)
睡眠覚醒リズムの障害	97	見当識障害	76
幻視・知覚障害	50	注意力障害	97
妄想	31	記憶障害（短期）	88
気分の障害	53	記憶障害（長期）	89
言語障害	57	空間認知障害	87
思考障害	54		
焦燥	62		
制止	62		

文献3より。

表3 不眠とせん妄の比較

	不眠	せん妄
睡眠覚醒リズムの障害		昼夜逆転
症状の動揺	なし	あり (1日のなかでも症状のひどいとき、軽いときがある。一般に夜になると増悪する)
注意力障害	なし	あり (臨床では会話に突然脈絡のない話題が入る。会話が迂遠になりまとまりが悪くなることで気づかれる)
見当識障害	なし	あり (日付や場所、時間がわからなくなる)
記憶障害	なし	あり (数分前のことを覚えていない)
知覚障害	なし	幻視・錯覚
感情の障害	なし	抑うつ状態や躁状態を呈することがある
意欲・行動の障害	なし	あり (亢進して激しく動いたり、逆に発動性が低下することがある)

この症例に話を戻すと、「日中はよく寝ていて、夜になってそわそわとしている」という点で睡眠覚醒リズムが乱れていること、そわそわと落ち着きがないことが外界の状況を把握できないでいる注意力障害を疑う必要がありました。この時点でせん妄を疑い対応を開始する必要があったのですが、せん妄を見落とし、「不安がつている」との心理的な解釈をして不眠症と誤診をしました。さらに、せん妄のリスクになる超短時間型睡眠導入薬を指示し、結果としてせん妄を増悪させてしまった、ということになります。

3 不眠とせん妄を鑑別する目をもとう

不眠とせん妄を見極めるためには

- ・昼夜逆転がないかを確認する
- ・注意力障害の有無を必ず確認する

簡単にできる方法：患者さんと会話をする。話題が脈絡なく飛ぶ場合や直前の話題を忘れていたことがあれば、注意力障害を積極的に疑い、せん妄のスクリーニング〔見当識の確認、シリアル7（100から7を連続的にひいて、答えてもらう検査。注意が維持できるかどうかを判断するのに有用）による注意力の確認など〕を行う

という、基本を押さえることが何よりも重要です。

文 献

- 1) 奥山 徹：不眠、「緩和ケアチームのための精神腫瘍学入門」（小川朝生、内富庸介/編），pp.100-115，医薬ジャーナル社，2009
↑身体疾患治療中の不眠に関連したアセスメントのしかたについてまとめている。
- 2) 小川朝生：せん妄、「緩和ケアチームのための精神腫瘍学入門」（小川朝生、内富庸介/編），pp.120-139，医薬ジャーナル社，2009
- 3) Meagher, D. J., et al. : Phenomenology of delirium. Assessment of 100 adult cases using standardised measures. Br J Psychiatry, 190 : 135-141, 2007

Profile

小川朝生
Asao
Ogawa

独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発部
せん妄への対応方法を知ることによって術後管理や全身管理はものすごく楽になります。せん妄への対応を極めたい方、ぜひ連絡ください。



疾患の基礎知識

統合失調症

おがわあさお
小川朝生

独立行政法人国立がん研究センター東病院
臨床開発センター精神腫瘍学開発部・心理社会科学室長

関係器官の構造と機能

脳は重さが約1300gある、ひとつの器官です(図1)。脳は何層かの層をなして形づくられています。一番内側には脳幹があります。脳幹は循環や呼吸の調整をつかさどる中枢であり、生命維持の働きを担っています。脳幹は延髄、橋、中脳からなり、脊髄の上部に位置しています。その上に大脳があり、思考や判断などに関する高度の情報処理を行っています。

脳は一言で言えば“情報処理装置”です。情報処理をするためには、脳の中で情報のやりとりを

しなければなりません。実際には、脳には1千億以上のニューロン(神経細胞)が存在し、それらが互いに情報交換をしているのです。神経細胞はほかの神経細胞に向けて軸索とよばれる枝を伸ばし、ほかの神経細胞と接するところにシナプスを作ります。シナプスでは神経細胞から神経伝達物質を放出して信号を送っています(図2)。

神経伝達物質には、ドーパミンやセロトニン、アドレナリン、アセチルコリンなどの生体アミン、グルタミン酸やGABAなどのアミノ酸があります。特に生体アミン系の神経伝達物質は、ゆっくりと持続的に作用し、脳の広い領域にわたって作

図1 脳の解剖

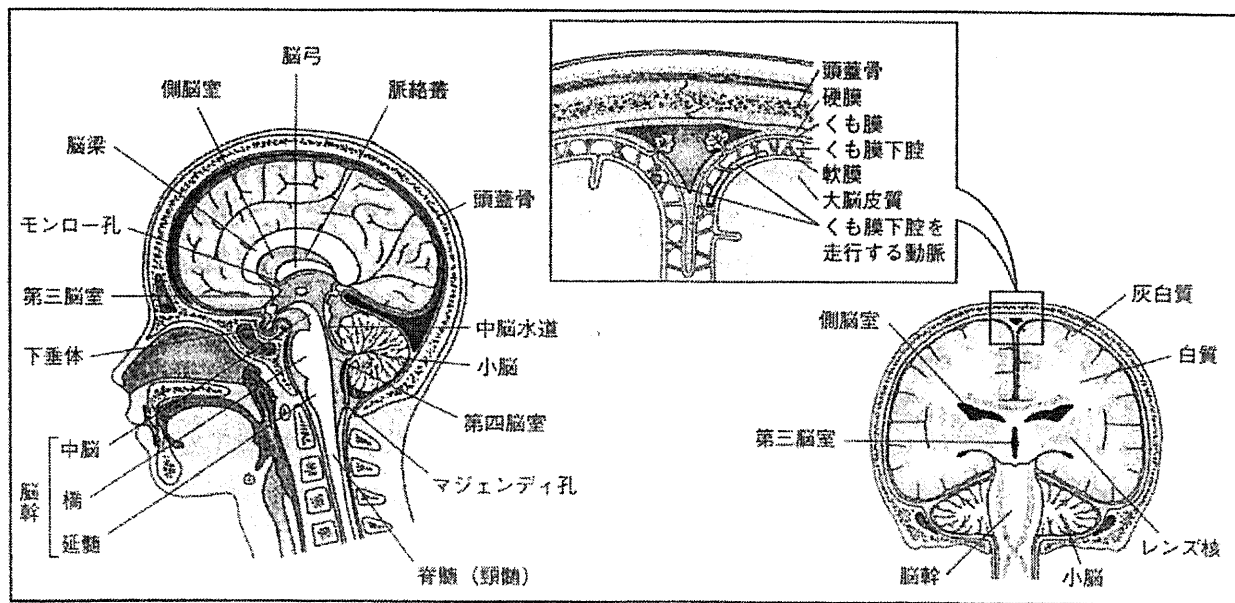
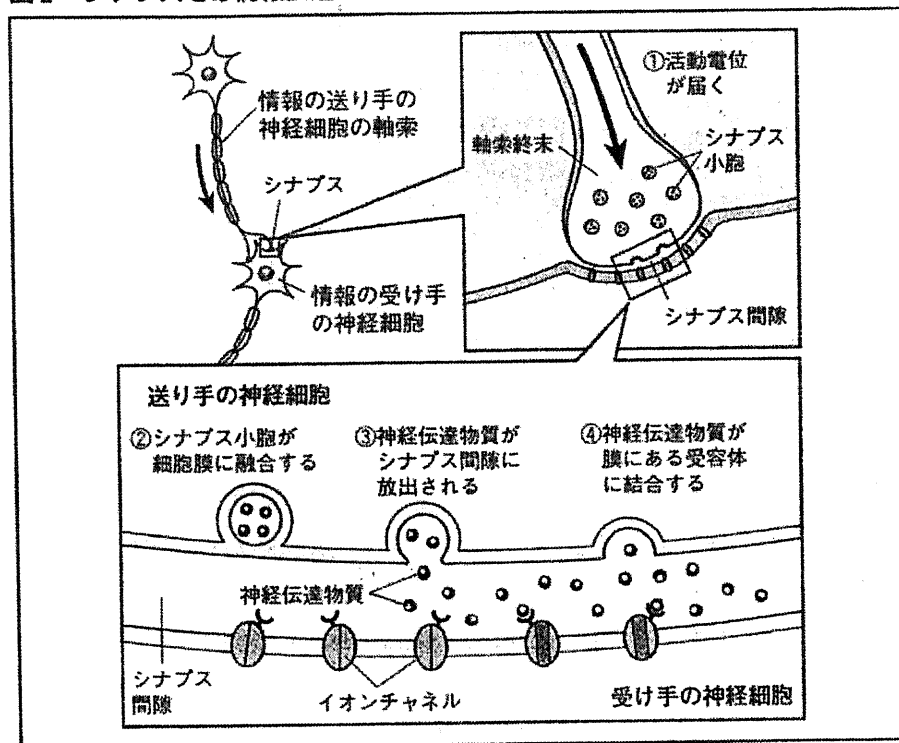


図2 シナプスでの情報伝達



2. 分類

統合失調症はいくつかの疾患の集合である症候群(症状の集まり)と考えられており、症状によりいくつかに分類します。

統合失調症の解体型は、不適切な系統化された妄想や解体した思考、不適切な感情表出が目立つタイプを指します。

緊張型は、身体を緊張させて、周りの物事に対して目に見えては反応を示さないタイプです(実際は、見かけとは異なり、周りの物事を理解しています)。

妄想型は、系統だった強

用して、脳の情報処理の過程を調整していると考えられています。

統合失調症の病態

1. 名称の由来

統合失調症は、重大な精神疾患です。以前は「精神分裂病」と呼ばれていましたが、2002年より呼称が統合失調症に変更となりました。成人のおよそ1%が罹患し、その割合は国や地域によらずにほぼ一定です。

統合失調症は英語では「Schizophrenia」とよべれます。直訳すると、「こころの分裂」ということになりませんが、これは多重人格とか考えが割れていることを示すわけではありません。病名を提唱したのは、プロイラー(Eugen Bleuler, スイスの精神医学者)で、彼はこの病気になると、こころのさまざまな機能が崩れてしまい、思考や判断能力、感情が正常に機能しなくなり、調和して働かなくなることを指してこう名付けました。

固な妄想を持つタイプです。支離滅裂で乱れた行動は稀です。

3. 症状

統合失調症の症状は、陽性症状、陰性症状、認知機能障害の3つに分けて考えることができます。

(1) 陽性症状(幻覚, 妄想, 思考障害)

陽性症状とは、正常では認められないものが症状として出現してくる場合を指し、幻覚(多くは幻聴)や妄想、思考障害が代表的な症状です。

幻覚とは、現実には存在しない刺激を知覚することです。統合失調症では、幻聴がもっとも一般的な症状ですが、急性期にはほかの知覚に関する幻覚(幻視や幻臭、体感幻覚など)も生じることがあります。統合失調症に認められる幻聴は、患者に語りかけてくる声であることが多いです。その声は、患者の行動を解説する言葉であったり(「〇〇しているよ」など)、何かをするように命令をしてくる声であったり、批判したりのしるような声であったりします(「死んでしまえ」とか「お

統合失調症

まえは生きている意味がない」など)。

妄想とは、事実とは異なることを訂正がきかないくらい確固として信じることを指します。よく認められる妄想は被害妄想であり、“周りの人たちが自分をおとしめようとたくらんでいる”などといった、周囲から害を受けることを根拠がないのに信じて疑わないことです。ほかにも被影響体験があり、TVの電波が頭に入ってきたり、小さなコンピュータが脳に埋め込まれてしまって、ほかの誰かによって自分が操作されている、自分の考えられていることが抜き取られてしまう、といった妄想をもつこともあります。

思考障害とは、思考が解体してうまくまとめることができなくなることを指します。そのため統合失調症の患者は、論理的に整理をして考えたり、考えを比較することに困難を感じる場合があります。一般的には会話のときに認められることが多く、会話の途中で連想にひっぱられて別の話題に移ったり、音につられて話の内容が変わってしまったりして、話のまとまりがつかなくなります。

(2) 陰性症状

陰性症状とは、正常な場合にみられる行動が、減ったりなくなったりする症状のことです。具体的には、意欲や自発性が低下し、会話が乏しくなり(会話の貧困)、社会的に引きこもりがちになります。

(3) 認知機能障害

このような陽性症状や陰性症状の背景にあるのは、統合失調症の認知機能障害であり、これが統合失調症の疾患の本態と考えられています。認知機能障害には、問題を解決する能力が低下したり、抽象的な思考能力が低下したり、注意が続かなかったり、精神運動機能の低下(四肢をスムーズに動かす調整能力が低下すること)があります。

これらの認知機能障害は統合失調症だけに認められるものではなく、前頭葉に障害を負う神経疾患(たとえば交通外傷など)でも認められます。

(4) 重症度の評価

統合失調症の重症度を評価する方法には、簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale : BPRS)や陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS)を使います。BPRSは、短時間で統合失調症を含む精神症状を包括的に評価する方法です。心氣的訴えや不安、引きこもり、思考解体などの18項目を評価します。PANSSは、統合失調症の症状評価に特化した評価方法で、統合失調症の症状を陽性症状と陰性症状に二分して総合的に評価を行います。所要時間は全体で40分程度です。

統合失調症の原因

1. 近年判明した脳の異常

かつて統合失調症の発症は、親の養育態度が原因と言われたことがありましたが、現在では否定されています。それは統合失調症がほかの疾患と同様に、生物学的な障害であることが明らかになってきたからです。

統合失調症の原因は、数十年の間不明なままでした。その背景には、統合失調症の症状がさまざまな神経疾患や脳損傷でも生じるような症状であったこと、脳の組織を調べても統合失調症独自の神経変性が発見できなかったことにもよります。

しかし近年、CTやMRIによる脳の検索が進んだことにより、統合失調症患者は健常人よりも脳体積が減少していることが明らかになってきました。さらに最近では、統合失調症の患者で、脳の灰白質の体積の減少が、健常人よりも早いことも明らかになってきています。

2. 脳の異常の原因

では、統合失調症の脳の異常の原因は何でしょうか。

さまざまな医学的な研究から明らかになってきていることのひとつには、統合失調症に遺伝的な要因があるという点です。一般の発症リスクが約

1%であるのと比較して、統合失調症の親や兄弟をもつ人の発症リスクは約10%であり、一卵性双生児では約50%といわれています。これは、1つの遺伝子で発症するような“統合失調症の遺伝子”があるのではなく、いくつかの脳の発達に関係する遺伝子（たとえば神経の成長や軸索を誘導する遺伝子、神経シナプスを形成する遺伝子など）の突然変異が関係していると考えられています。

3. 疫学

先にも述べましたが、統合失調症は成人のおよそ1%が罹患し、その割合は国や地域によらずにほぼ一定です。

また、冬の後半から春にかけて生まれた子どもに統合失調症が発症しやすいことが明らかになっています。これは季節性効果といわれ、胎児発達の時期にウィルスや母親のウィルスへの抗体が脳の発達に悪影響を与えているおそれがあるためです。

ほかにも産科的合併症（母親の糖尿病、母と胎児のRh血液型不適合、出血妊娠中毒）や胎内の発達異常（低出生体重、先天奇形）、分娩時合併症（緊急帝王切開、胎児無酸素）は統合失調症のリスク因子です。

4. 病期の過程

統合失調症の病期の過程は、おそらく胎生期に始まります。しかし、しばらくは顕在化せず、思春期になって発達上の変化が生じ、より重大な変性を生じて統合失調症の発症に至ると考えられています。そのメカニズムは、青年期におこる脳の“刈り込み（脳が発達するにつれて不要になった連絡線維やシナプスを減らすこと）”が普通以上に進むことと関係していると考えられています。

統合失調症の診断・検査

統合失調症の診断の決め手となる臨床検査はいまだにありません。診断は専門医の問診により行い、既往歴や症状を総合的に評価して判断します。現在では、世界共通の診断基準としてアメリカ精神医学会の診断基準DSM-IV-TRが用いられています（表）。

診断をするうえで重要なのは、似たような精神症状を呈する内科疾患（甲状腺疾患や自己免疫性疾患など）や神経疾患（梅毒などの感染症、側頭葉てんかんなど）、薬物乱用（覚醒剤など）の有無を確認することです。必要な場合には、採血や頭部MRI、脳波検査、薬物検査を追加します。

表 統合失調症の診断基準 (DSM-IV-TR)

	特徴的症狀：以下のうち2つ（またはそれ以上）、おのおのは1か月の期間（治療が成功した場合はより短い）ほとんどいつも存在
A	(1) 妄想
	(2) 幻覚
	(3) まとまりのない会話（例：頻繁な脱線または減裂）
	(4) ひどくまとまりのない、または緊張病性の行動
	(5) 陰性症状、すなわち感情の平板化、思考の貧困、または意欲の欠如
B	社会的または職業的機能の低下：障害の始まり以降の期間の大部分で、仕事、対人関係、自己管理などの面で1つ以上の機能が病前に獲得していた水準より著しく低下している（または、小児期や青年期の発症の場合、期待される対人的、学業的、職業的水準まで達しない）
C	期間：障害の持続的な徴候が少なくとも6か月間存在する

（参考文献3）より引用改変）

統合失調症の治療

統合失調症の治療は、薬物療法を中心に、心理社会的な支援をあわせて行います。

統合失調症の薬理学的な研究から、統合失調症の陽性症状には、脳内のドーパミン神経の過活動が関係していることが明らかになってきました。現在までに、ドーパミンやセロトニンなどの神経伝達物質の調整に作用する薬が開発され、統合失調症の治療を劇的に進歩させ、多くの患者が病院に長期にわたり入院する必要がなくなっています。

20世紀の半ばに開発されたクロルプロマジンが、神経症やうつ病の治療効果はない一方、統合失調症の陽性症状を劇的に軽減させました。クロルプロマジンが脳のドーパミン受容体を阻害することから、おそらくドーパミンの過活動が関係しているとみなされ、同じような機序を持つ薬が次々と開発されてきました。現在ではクロルプロマジンのような初期の薬（定型抗精神病薬）から進化した非定型抗精神病薬が主流です。非定型抗精神病薬は、定型抗精神病薬のもつ副作用（パーキンソン症状、遅発性ジスキネジア）を生じず、かつ古い抗精神病薬では治療できなかった陰性症状に対しても効果のある薬です。非定型抗精神病薬には、リスペリドンやオランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、クロザピンなどがあります。

また、統合失調症の心理社会的支援も次第に洗練されてきました。近年では、精神障害を抱えた人を地域でさまざまな職種の専門家が協力してチームで支援するプログラムであるACT（Assertive Community Treatment：包括型地域生活支援プログラム）が日本でも展開されるようになってきています。長らく入院治療にとどまっていた日本の精神医療が、開かれた医療に変わりつつあります。

統合失調症の経過・予後

薬物療法が確立してから、予後が劇的に改善しました。薬物療法を継続することにより、全患者の3分の1は症状の寛解（症状が一時的あるいは永続的に軽快あるいは消失した状態）が得られ、通常の社会生活を続けられます。残りの3分の2も認知機能の障害の一部が残るものの、ある程度の社会生活が営めるようになりました。特に最近、非定型抗精神病薬が用いられるようになり、さらに改善が進んでいます。

治療を進めるうえで重要なことは、治療を継続できる基盤をつくることです。これだけ薬物療法が進歩をしても、統合失調症を発症した患者の約50%は服薬を中断してしまいます。薬物療法を中断すると、70～80%の患者が再発し、再入院が必要です。また、再発を繰り返すことで機能障害も次第に重篤になるため、できるだけ再発を予防することが望ましいです。そのためには、医療者と患者との信頼関係を築くことと、患者への疾患や治療、生活に関する教育と支援が重要となります。

参考文献

- 1) 神庭重信監訳レジデントのための精神医学，第2版，メディカル・サイエンス・インターナショナル，2002.
- 2) 松下正明・他編：統合失調症の早期診断と早期介入，〈専門医のための精神科臨床リュミエール5〉，中山書店，2009.
- 3) 高橋三郎・他訳：DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引，新訂版，医学書院，2003.
- 4) 古川壽亮・他編：精神科診察診断学，医学書院，2003.
- 5) PM Thomposn, C Vidal, JN Giedd, et al., Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia, Proceedings of the National Academy of Science, 2001, 98, 11650-11655.

メインシンポジウム



メインシンポジウム
「外来精神医療がめざすもの
—緩和医療外来の可能性—」

「がん専門病院の立場から」

小川朝生 (国立がん研究センター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発部)

はじめに

がん対策基本法が施行され、患者・家族の視点に立ったがん医療を構築することを目指して、緩和ケアチームの設置や緩和ケア研修会の実施、地域連携の取り組みが行われている。多くの取り組みが同時に進められているため、その全体を見失いがちであることから、背景を踏まえつつ概要を示したい。

がん対策基本法とがん対策推進基本計画

日本が本格的な高齢化社会を迎え、がん（悪性腫瘍）に関する医療

の重要性もますます高まってきている。がんで死亡する日本人は年間33万人にのぼり全死因の30%を占めるに至った（人口動態統計、平成19年）。生涯を通して考えると、男性の49%、女性の37%ががんにかかると推定される計算になり、男性2人に1人、女性の3人に1人が罹患するという、誰が罹患してもおかしくない疾患である。

このような国民病ともいえるがんに対応するために、国レベルでの対策が計画された。これが「がん対策基本法（2007年4月施行）」であり、がん対策のマスタープランである「がん対策推進基本計画」である。がん対策推進基本計画（以下基本計

がん患者のためのサポート提供		
一般的なニーズ	All patients	<ul style="list-style-type: none"> ・オリエンテーションプログラム ・がん情報サービス ・患者教育プログラム ・プライマリ・チームとの対話
	Many patients	<ul style="list-style-type: none"> ・ピア・サポートプログラム ・自助グループ ・サポートプログラム
	Some patients	<ul style="list-style-type: none"> ・危機介入 ・心理教育プログラム ・短期カウンセリング
複雑なニーズ	Few patients	<ul style="list-style-type: none"> ・精神科治療

図1. 精神心理的ケアの支援体制

メインシンポジウム

画と暗示)の全体目標には、「すべてのがん患者及びその家族の苦痛の軽減と療養生活の質の維持向上」が掲げられた。

がん医療における精神心理的ケアの支援体制

がん医療においては、患者・家族に対して幅広い精神心理的な支援が必要となる。その概要を、対象によって階層化したものを図1に示す。

日本においては、基本計画にも患者・家族の精神心理的支援体制のグラントデザインは示されていない。基本計画において、精神心理的支援を担う仕組みとして、相談支援センターと緩和ケアチームをがん診療連携拠点病院に設置することが記載されている。

この相談支援センターと緩和ケアチームがさまざまな精神心理的支援のどの内容を担当するのは明らかには示されていない。海外の psychosocial needs の数値に基づいて外挿すると、おそらく全患者のうち約20%程度には精神科薬物療法を含む専門的支援が望まれるため、その部分を緩和ケアチームが支援し、より多くの患者のニーズに対して、情報提供、相談支援、患者会、サポート・プログラム等の支援を相談支援センターが担うことが考えられる。

しかし、実際のがん診療連携拠点病院においては、精神保健の専門家である精神科医は非常に少ないこと、緩和ケアチームの必須メンバーであるコンサルテーション・リエゾン精神科医は多忙のため、十分に緩和ケアチームに活動時間を割けない現状がある。また、プライマリ・チームにおいても、一般医師・看護師をもとに一般診療において精神症状に関する対応がほとんどなされていないこと、精神心理的ケアのゲートキーパーの役割を担うべき看護師・医

療ソーシャルワーカーに対して、精神医学的教育がほとんどなされていない問題が生じている。わが国においてがん患者・家族のケアに望まれる支援体制を疫学データに基づいて確立するとともに、その実現に向けた取り組みが急務である。

拠点病院の活動と精神科医への期待

がん診療連携拠点病院では、治療の初期段階からの緩和ケアの提供体制を整備するために、厚生労働省他府局長通知の別添「がん診療連携拠点病院の整備に関する指針」(平成22年3月一部改正)を示している。その通知には、

- ①緩和ケアの提供体制
 - (ア)緩和ケアチームの整備・組織上の明示
 - (イ)外来における緩和ケアの提供体制の整備
 - (ウ)院内掲示と情報提供
 - (エ)遠域連携
- ②緩和ケアに関する研修の実施
 - (ア)プログラムに専拠した緩和ケアに関する研修の実施

(イ)二次医療圏の医師を対象とした研修の実施

が盛り込まれている。

緩和ケアチーム

緩和ケアチームとは、一般病棟において、主治医や病棟からのコンサルテーション依頼を受けて、入院患者の疼痛、倦怠感、呼吸困難等の身体症状やせん妄、うつ症状などの精神症状の緩和を実施する複数の専門職から構成される組織である。

わが国において、緩和ケアチームが制度化された背景には、緩和ケアの中心を担ってきたホスピス・緩和ケア病棟で亡くなる患者は全体の5%にすぎないこと、ほとんどのがん患者は一般病棟で亡くなる現状、一般病棟での症状緩和が進まない問題などがあった。

緩和ケアチームは、1976年にSt Thomas's Hospitalの症状緩和チームに由来し、80年、90年代を通して世界に普及した。チームには専門医師に専門看護師、精神科医や心理療法士、理学療法士、薬剤師が参加

緩和ケアチームにおける精神科医の役割

包括的なケアの提供

- ・ 精神症状、心理的問題の評価と治療
- ・ 身体症状マネジメントの支援
- ・ チーム医療の実践(見通しの提示と相互調整)

教育

- ・ 精神症状、心理的問題に関する教育
- ・ 基本的なコミュニケーション・スキル、情緒的サポート
- ・ 基本的な精神症状緩和
- ・ De skillへの対応

図2. 精神科医の役割

メインシンポジウム

し、コンサルテーションに応じて協同して診療支援にあたる

緩和ケアチームに求められる役割として、

- 1 疼痛、身体症状マネジメント
- 2 精神症状マネジメント（せん妄、不安・抑うつ）
- 3 患者・医療者間コミュニケーションの調整
- 4 ケアの目標設定
- 5 退院支援

がある。実際、コンサルテーションの内容としては、70-80%を占める症状マネジメントに加えて、退院

支援、ケアの検討・目標設定、終末期の問題に関する相談が続く。

緩和ケアチームの有効性に関する研究も行われており、症状のコントロール率の向上、在宅への移行率の改善や費用の削減、入院期間の短縮も報告されている¹⁾。

緩和ケアチームの構成と精神科医の参加

わが国で緩和ケア診療加算の算定できる緩和ケアチームは、常勤の身体症状緩和医師と常勤精神科医師、専従看護師、専任の薬剤師で構成される。特記すべきは常勤の精神科医

の参画が必須条件とされている点であり、これは世界に先駆けて制度化された。

精神科医の役割は、①緩和ケアチームとして包括的なケアを提供するなかでの精神症状緩和を担うことと(中2)、②施設内・地域における精神症状への対応方法に関する普及啓発があげられる。

基本計画の俊押しもあって、緩和ケアチームは全国612施設に設置(2009年医療施設調査)までになった。しかし、すべての施設で緩和ケアチームが順調に機能している段階には至っていない。継続的な支援体制が望まれる。

参考文献

- 1) Citron A, Meyer DF. The palliative care consult team. In: Bruera E, Higginson J, Ripamonti C, von Gunten C. Textbook of palliative medicine. Hodder Arnold, London, 2006.
- 2) Mantoni P, Morrison RS, Moric J, et al. Palliative care consultations: how do they impact the care of hospitalized patients? J Pain Symptom Manag. 2007; 24: 20-27.
- 3) Pan CX, Morrison RS, Meier DE, et al. How prevalent are hospital-based palliative care programs? Status report and future directions. J Palliat Med. 4:315-324. 2000.