

向精神薬を適切に減量・中止するための薬剤師の役割に関する研究

研究分担者 吉尾 隆 東邦大学薬学部臨床薬学研究室 教授

研究要旨

我が国における向精神薬の使用状況は、諸外国と比較して特異なものと言われている。

統合失調症の治療における抗精神病薬の多剤併用、抗パーキンソン薬、ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬の高い併用率、大うつ病性障害の治療における抗うつ薬の多剤併用、双極性障害の治療における不適切な抗うつ薬の併用など、多くの問題が存在している。これらの問題は、基本的に医師・薬剤師を初めとした医療者側の問題であるが、精神科疾患の薬物治療における患者側の問題として、薬剤に関する正しい情報の不足や依存・乱用が存在する。このような状況の中、平成24年度の診療報酬改定では、抗不安薬・睡眠薬の処方剤数に制限がかかり、平成26年度の改定では、抗精神病薬、抗うつ薬にも剤数制限が拡大され、現在では、抗不安薬・睡眠薬、抗精神病薬、抗うつ薬の処方原則として2剤までとなっている。また、平成28年度の改訂では、薬剤総合評価調整加算と薬剤総合評価調整管理料が新設され、診療報酬上でも薬物療法の適正化は薬剤師の重要な役割となった。しかし、向精神薬の適正使用を目的とした減量・中止の際にも様々な離脱症状が現れることがあり、十分注意して行わなければならない。したがって、向精神薬を適切に減量・中止するための薬剤師の役割について検討を行う必要がある。

A．研究目的

向精神薬の適正使用を目的とした減量の際にも様々な離脱症状が現れることがあり、十分注意して行わなければならない。向精神薬の減量・中止に際して、薬剤師が知っておくべき減量方法と離脱症状の対処方法について検討を行い、向精神薬の減量において薬剤師が果たす役割について検討することを目的とした。

B．研究方法

向精神薬の中止方法及び離脱症状に関して文献検索を行い、抗精神病薬、抗パーキンソン薬、ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬、抗うつ薬、気分安定薬について、適切に減量・中止時するための注意点を明らかにし、薬剤師の役割を考察した。

倫理面への配慮

本研究は、文献的な研究であり、倫理審査は必要としない。

C．研究結果

1. 抗精神病薬の減量

抗精神病薬の離脱症状は、コリン作動性のリバウンド、賦活症候群、およびジスキネジアなどの運動症候群を含んでいる。岩田らによる「統合失調症の多剤大量処方を是正するエビデンス調査」¹⁾において、抗精神病薬の多剤大量投与を受けている統合失調症患者の処方の減量・単純化について報告の報告がある。本報告から、単純計算による減量速度はそれぞれ15.7mg/週、9.7mg/週であった。この減量速度は、助川が提案している1週間で25mg以下²⁾と同等な減量速度であった。

英国国民医薬品集では、急性離脱症候群あるいは急な再発を避けるために、抗精神病薬を中断する時に段階的な減量・中止を推奨している。

2. 抗パーキンソン薬の減量

これまでの研究から、抗パーキンソン薬を安全に減量・中止するための減量速度は2週間毎

にピペリデン換算で0.4~0.7mgが適切であると報告されている3)。また、抗精神病薬投与量と抗パーキンソン病薬投与量との間に正の相関が、抗パーキンソン病薬投与量とDAI-10、薬原性錐体外路症状評価尺度Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS)のスコアとの間には負の相関が報告されている4)、5)。

3. 抗不安薬・睡眠薬の減量

アシュトンマニュアルでは具体的な減量の用量が示されており、ジアゼパムを1日40mgあるいはその等価量を摂取していた場合は1日20mgの用量に到達するまで、1~2週間毎に2mgずつ1日の用量を減らしていくことが可能であると示されている。ジアゼパムを1日20mgから更に減量する場合は、毎週あるいは2週毎に1日の用量を1mgずつ減らしていくことを推奨している。ここまで更に20~40週を要するため、漸減期間は合計で30~60週必要ということになる6)。

ベンゾジアゼピン離脱症候群 (Benzodiazepine withdrawal syndrome) は、ベンゾジアゼピン系薬の服用により身体的依存が形成されてから、用量を減量・断薬することによって生じる一連の離脱症状である。睡眠障害、易刺激性、不安と緊張の増加、パニック発作、手の震え、発汗、集中困難、混乱と認識困難、記憶の問題、吐き気やむかつき、体重減少、動悸、頭痛、筋肉の痛みと凝り、多くの知覚変化、幻覚、てんかん発作、精神病様症状、インフルエンザ様症状等多彩であり、また自殺のリスクも生じます。これらの離脱症状は、慢性的なベンゾジアゼピンへの暴露により、耐性と身体依存が生じることによって引き起こされる7)。常用量であっても長期的な使用により、服薬中でも離脱症状が出現することがあり、離脱症状の出現は、短時間作用型の薬剤では断薬初日から数日後、長時間作用型の薬剤では5~10日後に生じることが多いと言われている8)。DSM-IVにおける「鎮静薬、睡眠薬または抗不安薬離脱(292.0)」の診断基準では、離脱症候として自律神経系過活動、手指振戦の増加、不眠、嘔気または嘔吐、一過性の幻視、体感幻覚、または聴覚性の幻覚または錯覚精神運動興奮不安痙攣大発作などが挙げられており、BZD系薬服用者の20%以上で離脱症状が生じ、特に半年以上の長期服用時には40%前後まで増加することが示されている。また、一部の患者

では、常用量を服用しているにもかかわらず休薬時に離脱症状が生じる常用量依存が見られることもある9)。

4. 抗うつ薬の減量

抗うつ薬を減薬・減量・中止する際には、緩徐に行うことが推奨されています。緩徐に漸減することが原則であり、漸減中に抑うつ症状の悪化した場合には、減薬前の量に一旦戻す必要がある。生物学的精神医学会世界連合 (World Federation of Societies of Biological Psychiatry: WFSBP) では3ヵ月以上10)、英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Care Excellence: NICE) では4週間以上を減薬の期間としている11)。離脱症状は、減量あるいは完全に中止した離脱時に生じる可能性があり、各薬剤の消失半減期および患者の代謝により異なる。半減期の短いSRI (serotonin reuptake inhibitor) に多く、SSR (selective serotonin reuptake inhibitor) であるParoxetineが最も多く、SNRI (Serotonin noradrenaline reuptake inhibitor) であるVenlafaxineに多いと言われている12)。緩徐に漸減することが原則であり13)、漸減中に抑うつ症状の悪化した場合には、減薬前の量に一旦戻す必要がある。平均発症日数は2日後、平均症状日数は5日間で出現率はFluoxetineで9~14%、Paroxetineで50~66%、sertralineで60%との報告がある14)。SSRIの離脱症状に関しての国内における症例報告では、Paroxetine 10mgからの中止により3~4日後より衝動性、易刺激性、激越などが出現したとの報告があります。RCTの結果をまとめた報告からは、中断前の服薬期間が最低でも8週間と長いこと、3~8日の断薬期間でも退薬症候群が起こること、

paroxetineでの発現頻度が高いとされている15)。

5. 気分安定薬の減量

Lithiumの減薬・減量について具体的な減量方法に関する報告はないが、中止による再燃に関する報告はあり、他の向精神薬と同様に緩徐に減量していく必要はある。気分安定薬として使用される抗てんかん薬のValproate、Carbamazepine、Lamotrigineに関しても離脱症状の報告はなく、小児において若干の研究が見られるのみである。しかし、減量の手順は漸減中止が原則であり、これまで服用してきた抗てんかん薬を急激に中止することは、思わぬ反

跳発作や痙攣発作を引き起こす危険があるとされている 16)。

D．考察

向精神薬の減量は基本的に緩徐に行うことが重要であり、急激な減量及び中断は離脱症状を生じるため行うべきではない。

抗精神病薬の長期使用では過感受性精神病となっている可能性もあり、減薬・減量には慎重な対応が求められる。特に、抗コリン作動性離脱症状は身体的な離脱症状に加え、精神症状の悪化や悪性症候群が生じる可能性があり注意が必要である。ベンゾジアゼピン系薬は退薬による離脱症状の出現の可能性があり、減薬・減量によらない離脱症状が生じることにも注意が必要である。抗うつ薬では、半減期の短い SRI (serotonin reuptake inhibitor) に離脱症状が多くみられるが、抗コリン作用を持つ三環系抗うつ薬では、抗コリン作動性離脱症状にも注意が必要となる。

E．結論

向精神薬の適切な減量・中止を目的とした場合においても、減量は基本的に緩徐に行うことが重要であり、薬剤師が減量方法、離脱症状に十分注意しながら減量・中止を提案し、急激な減量及び中断が行われないようにしなければならない。また、向精神薬の減量・中止に際しては、様々な離脱症状について患者が不安にならないような対応も薬剤師にも求められる。今後は、薬剤師・患者間の良好なアドヒアランスの構築や Shared Decision Making (SDM) の概念を取り入れ、医療者のみではなく、患者との共同作業に関する研究も必要となる。

F．研究発表

1. 論文発表

吉尾 隆：向精神薬の減量における薬剤師の役割(解説).日本薬剤師会雑誌. 71 巻 12 号
Page1455-1461(2019.12)

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

<引用文献>

1) 岩田他：平成 24 年度厚生労働科学研究補助金(障害者対策総合(精神障害分野)研

究事業)抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究分担研究報告書

- 2) 助川鶴平：抗精神病薬の減量単純化のための減量速度一覧表の作成．臨床精神薬理 14： 511-515, 2011.
- 3) 吉尾隆他：入院中の統合失調症患者における薬物療法の適正化のための抗パーキンソン薬の減量方法に関する検討．臨床精神薬理 12(2)： 217-225, 2012.
- 4) 吉尾隆：統合失調症患者のアドヒアランス向上に向けての薬剤師の役割．臨床精神薬理. 11： 1683-1690, 2008.
- 5) 吉尾隆他：精神科における処方調査 - 桜ヶ丘記念病院における非定型抗精神病薬の処方実態と統合失調症(精神分裂病)患者に対する影響 - . 病院・地域精神医学. 46： 240-242, 2003.
- 6) <http://www.benzo.org.uk/amisc/japan.pdf>
- 7) Allison C, et. al. : Neuroadaptive processes in GABAergic and glutamatergic systems in benzodiazepine dependence. Pharmacol. Ther. 98 (2): 171-195. 2003.
- 8) Herman, JB. et al: Rebound anxiety in panic disorder patients treated with shorter-acting benzodiazepines. The Journal of clinical psychiatry 48 Suppl: 22-8.1987.
- 9) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: American Psychiatric Association,1987,1994.
- 10) Bauer M, et. al. : Wfsbp Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World J Biol Psychiatry. 2015 Feb;16 (2):76-95.
- 11) NICE : Depression in adults: recognition and management Clinical guideline [CG90] Published date: October 2009 Last updated: April 2016.
- 12) Healy D. (田島治, 江口重幸 監訳, 冬樹純子訳) : ヒーリー精神科治療薬ガイド. 東京. 2009.
- 13) Baldessarini RJ, et. al. : Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. Am J Psychiatry. 2010 Aug;167(8):934-

41.

- 14) Warner CH, et al. : Antidepressant discontinuation syndrome. Am Fam Physician. 2006 Aug 1;74(3):449-56.
- 15) Kyoko N, et. al. : A Case Report of SSRI Discontinuation Syndrome caused by a Termination of Paroxetine 10mg

- with the Result of Difficulty of Diagnosis and Treatment. Jpn J Psychosom Med 45 : 619 - 625 , 2005.
- 16) Ranganathan LN, et al. : Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. Chochrane Database Syst Rev. 2006.