

東邦大学薬学部
平成26年度上期生涯学習講座

平成26年4月27日(日)、平成26年5月25日(日)、
平成26年6月22日(日)、平成26年7月27日(日)、平成26年9月21日(日)

主催：東邦大学薬学部

東邦大学薬学部

平成26年度上期生涯学習講座

日 時 : 平成26年4月27日・5月25日
平成26年6月22日・7月27日・9月21日 各日共午後1時～午後5時30分

会 場 : 東邦大学薬学部大講義室

単 位 取 得 : 1日につき3単位
(薬剤師認定制度認証機構認証:東邦大学薬学部認証番号G02)

主 催 : 東邦大学薬学部

メインテーマ : 患者さんに寄り添う治療

平成26年4月27日(日) (認証番号G02-14-01)	◎パーキンソン病 <ul style="list-style-type: none">・パーキンソン病について、生活と治療 全国パーキンソン病友の会会員 若干名・パーキンソン病治療とリハビリテーション 一般社団法人 千葉県理学療法士会公益事業局担当 理事 松川 基宏 先生・パーキンソン病の病態と治療 リハビリテーション花の舎病院 院長 近藤 智善 先生
平成26年5月25日(日) (認証番号G02-14-02)	◎認知症 <ul style="list-style-type: none">・認知症～ご本人と家族の悩みから、地域で支える～ 公益社団法人 認知症の人と家族の会 千葉支部副代表 児島 和子 先生・認知症とBPSD(周辺症状)まで、治療と薬剤 東京ふれあい医療生協副理事長 梶原診療所 在宅サポートセンター センター長 平原 佐斗司 先生
平成26年6月22日(日) (認証番号G02-14-03)	◎リウマチ患者からの薬剤師への期待 <ul style="list-style-type: none">・リウマチ白書から見える薬剤師への期待 公益社団法人 日本リウマチ友の会 会長 長谷川 三枝子 先生・リウマチ疾患への薬剤師の役割と可能な支援 昭和大学薬学部 社会健康薬学講座 地域医療薬学部門 教授 倉田 なおみ 先生
平成26年7月27日(日) (認証番号G02-14-04)	◎乳がんの最新の薬物治療 <ul style="list-style-type: none">・乳がんを経験して薬剤師にひとこと NPOキャンサーリボンズ 理事 山崎 多賀子 先生・乳がんの病態と最新の治療 東邦大学医療センター大橋病院外科学講座 講師 岡本 康 先生・乳がん患者への薬剤管理指導の実際 東邦大学医療センター大橋病院薬剤部 主任 野村 充俊 先生
平成26年9月21日(日) (認証番号G02-14-05)	◎統合失調症～自分に合った処方を決めて行くには～ <ul style="list-style-type: none">・患者の立場から 疾患から回復した患者さん 1名・医師の立場から 公益財団法人 住吉偕成会住吉病院 院長 中谷 真樹 先生・薬剤師の立場から 東邦大学薬学部医療薬学教育センター 教授 吉尾 隆 先生

お問い合わせ先 : 〒274-8510 千葉県船橋市三山2-2-1 東邦大学薬学部
臨床薬学研修センター 生涯学習認定制度委員会事務局
TEL. 047-472-1263 FAX. 047-472-1596
Eメール : info-cptc@phar.toho-u.ac.jp
ホームページアドレス : <http://cptc.phar.toho-u.ac.jp/>

目 次

—統合失調症～自分に合った処方を決めて行くには—

医師の立場から	中谷 真樹
1. “リカバリー” ってなんだ	6
1) “リカバリー” ある定義	6
2) “リカバリー” 別の定義	6
3) “リカバリー” ある人の解釈	6
4) “リカバリー” 別の人の解釈	6
5) リカバリーを意味しないもの	8
6) リカバリーが意味するもの	8
7) “リカバリー” の5つの段階	8
8) リカバリーの構成要素	8
9) リカバリーのテーマとは	8
2. 統合失調症とは	8
1) 精神医学の歴史 (1)	10
2) 鉄鎖からの開放	10
3) 精神医学の歴史 (2)	10
4) かつての隔離	10
5) かつての拘束	10
6) 統合失調症	10
7) 発症にいたる一般的な経緯	12
8) 統合失調症の症状と社会的機能	12
9) 統合失調症～ドパミン仮説～	12
10) 統合失調症と認知機能障害	12
11) 統合失調症患者の認知	12
12) 健常者と比較した統合失調症者の神経心理的プロフィール	14
13) 記憶における健常対象群との比較値	14
14) 認知機能の障害による困難	14
15) 生活機能障害と認知機能の関連	14
3. リカバリーを目指す薬物治療	14
1) 統合失調症の経過	14
2) 長期的な予後	16
3) 抗精神病薬の投与量と治療反応率	16
4) 服薬アドヒアランスと再入院率	16
5) 患者さんが考える “リカバリー”	16
6) 薬を飲むことで発現した副作用のうち、困っている副作用はありますか？	16
7) くすりが嫌いな理由	18
8) 本人が治療の指揮者になるために	18

4. 真のゴールは何か	18
1) First, do not harm. 薬物療法を適正化する	18
2) 向精神薬多剤投与に対する診療報酬上の規制	18
3) 統合失調症に悪影響を及ぼす向精神薬	18
4) 抗精神病薬の投与剤数の国際比較	20
5) 抗精神病薬の副作用	20
6) 統合失調症と生命	20
7) 統合失調症患者の突然死	20
8) 抗精神病薬と死亡リスク	20
9) どの抗精神病薬で死亡リスクが高いか	20
10) 多剤／大量療法は妥当なのか？	22
11) わが国で多剤併用が生じる原因	22
12) 多剤併用の問題点	22
13) SCAP法	22
14) 抗精神病薬投与中の死亡リスク	22
15) 統合失調症に対する多剤併用療法	24
5. 抗うつ薬の副作用	24
1) 抗うつ薬の副作用	24
2) 抗うつ薬による作用と副作用の特徴	24
3) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬SSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)	26
4) SSRIの副作用	26
5) SNRIの特徴	26
6) SNRIの副作用	26
7) 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)の特徴	26
8) 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)の副作用	26
9) 抗不安薬・睡眠薬の作用	28
10) Benzodiazepineの4つの作用と特性	28
11) ベンゾジアゼピン系薬の適応症	28
12) 英国医薬品安全委員会ガイドライン (1988)	28
13) ベンゾジアゼピンの治療上の作用 (短期使用の場合)	30
14) 複数の作用を利用した他の臨床適応 (短期使用の場合)	30
15) 英国国立医療技術評価機構 (NICE) ガイドライン	30
16) 大うつ病治療ガイドライン① (日本うつ病学会、2012)	30
17) 大うつ病治療ガイドライン② (日本うつ病学会、2012)	30
18) 大うつ病治療ガイドライン③ (日本うつ病学会、2012)	32
19) 大うつ病治療ガイドライン④ (日本うつ病学会、2012)	32
20) 大うつ病治療ガイドライン⑤ (日本うつ病学会、2012)	32
21) アメリカ食品医薬品局 (FDA) のベンゾジアゼピン承認状況	32
22) 依存 (dependence) とは？	32
23) 依存性薬物の特徴	32

24) Z-drug	34
25) 【ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用率】	34
26) 常用量依存とは	34
27) 依存と常用量依存の相違	34
28) 【Interdose Rebound Anxietyとは】	34
29) ベンゾジアゼピン依存まとめ	34
30) ベンゾジアゼピンの離脱	36
31) 離脱時に起こる現象	36
32) 離脱を目指す際に必要な注意①	36
33) ベンゾジアゼピンの離脱法	36
34) 【依存からの離脱『置換法』】	38
35) 睡眠衛生（良い睡眠を促進する行動的・環境的要因）	38
6. 働いて元気になる！	38
1) 働くために必要なもの	38
2) “リカバリー” と働くこと	40
3) 仕事に求めているもの	40
4) 精神障がいをもつ人と仕事	40
5) 迷信	40
6) 真実	42
7) 障害者のハローワークでの新規求職申込件数	42
8) 精神障がいを持つ人の就職	42
9) 職業別の就職状況	42
7. 働く人を応援したい	42
1) これまでの方法	44
2) IPS援助付き雇用のプリンシパル	44
3) 支援方法の違い	44
4) これまでの11の研究におけるIPSモデルの一般就労率	44
5) ヨーロッパでのIPS研究での一般就労率	44
6) IPS援助つき雇用研究のまとめ	46
8. 私たちの経験	46
1) 経験したこと／その1	46
2) 就職したいと思ったデイケアの人たち（2004.7-2006.4）	46
3) 2004年7月～2005年6月	46
4) なかなか働けない	46
5) 出会った本	48
6) 2005年7月～2006年4月	48
7) デイケアでの就労支援利用者の比較	48
8) 経験したこと／その2	48
9) すみよし障がい者就業・生活支援センター（2008）	48
10) 年齢別登録状況	48

11) 住吉病院での就労支援	50
12) 統合失調症／気分障害の求職者	50
13) 就職状況の比較	50
14) ひとりひとりの職場選び	50
15) 経験し、感じたこと	52
16) 住吉偕成会の当事者雇用	52
17) ご清聴ありがとうございました	52

薬剤師の立場から 吉尾 隆

1. 薬学生の時代 ある患者さんとの出会い	58
1) ある統合失調症の患者さん	60
2) アドヒアランス adherence	60
3) 自覚的薬物体験に影響を与える因子	62
4) 国内における統合失調症患者の薬物治療の問題点	62
5) 抗精神病薬併用投与に関する国際比較	62
6) 東アジア各国における向精神薬、抗精神病薬の使用薬剤数の比較	62
7) 統合失調症入院患者の抗精神病薬投与量国際比較	62
8) 抗パーキンソン薬処方率の国際比較	64
9) 抗精神病薬の多剤併用大量処方は何をもたらすか？	64
10) ベンゾジアゼピン系 抗不安薬・睡眠薬使用問題	64
11) 統合失調症と生命	64
12) どの抗精神病薬で死亡リスクが高いか	64
13) 統合失調症患者の突然死	64
14) 精神病院における身体救急疾患の分類	66
15) 精神科病院における精神疾患患者の死亡要因（海外）(1998~2002、n=608)	66
16) QT延長と抗精神病薬	66
17) 誤嚥性肺炎	66
18) 誤嚥性肺炎と抗精神病薬の量	66
19) 抗精神病薬の受容体特性と主な身体合併症	66
20) 服薬の継続に影響を及ぼす副作用	68
21) D ₂ 受容体占拠率と有効性及び錐体外路症状	68
22) Benzodiazepineの4つの薬理作用と特性	68
23) 抗不安薬・睡眠薬の作用	68
24) 抗不安薬の副作用	68
25) 睡眠薬のおもな副作用	70
26) 睡眠薬の副作用（記憶障害、健忘）	70
27) 住吉病院で出会ったある患者さん	70
28) 精神疾患に対する医療の推進について③	70
29) 統合失調症患者の薬物療法の適正化	72
30) ご清聴ありがとうございました。	72

平成26年9月21日

—統合失調症～自分に合った処方を決めて行くには—
医師の立場から

公益財団法人 住吉偕成会住吉病院 院長 中谷 真樹

医師の立場から

1. “リカバリー” ってなんだ
 - 1) “リカバリー” ある定義
 - 2) “リカバリー” 別の定義
 - 3) “リカバリー” ある人の解釈
 - 4) “リカバリー” 別の人の解釈
 - 5) リカバリーを意味しないもの
 - 6) リカバリーが意味するもの
 - 7) “リカバリー” の5つの段階
 - 8) リカバリーの構成要素
 - 9) リカバリーのテーマとは
2. 統合失調症とは
 - 1) 精神医学の歴史（1）
 - 2) 鉄鎖からの開放
 - 3) 精神医学の歴史（2）
 - 4) かつての隔離
 - 5) かつての拘束
 - 6) 統合失調症
 - 7) 発症にいたる一般的な経緯
 - 8) 統合失調症の症状と社会的機能
 - 9) 統合失調症～ドパミン仮説～
 - 10) 統合失調症と認知機能障害
 - 11) 統合失調症患者の認知
 - 12) 健常者と比較した統合失調症者の神経心理的プロフィール
 - 13) 記憶における健常対象群との比較値
 - 14) 認知機能の障害による困難
 - 15) 生活機能障害と認知機能の関連
3. リカバリーを目指す薬物治療
 - 1) 統合失調症の経過
 - 2) 長期的な予後
 - 3) 抗精神病薬の投与量と治療反応率
 - 4) 服薬アドヒアランスと再入院率
 - 5) 患者さんが考える“リカバリー”
 - 6) 薬を飲むことで発現した副作用のうち、困っている副作用はありますか？
 - 7) くすりが嫌いな理由
 - 8) 本人が治療の指揮者になるために
4. 真のゴールは何か
 - 1) First, do not harm. 薬物療法を適正化する
 - 2) 向精神薬多剤投与に対する診療報酬上の規制
 - 3) 統合失調症に悪影響を及ぼす向精神薬

- 4) 抗精神病薬の投与剤数の国際比較
 - 5) 抗精神病薬の副作用
 - 6) 統合失調症と生命
 - 7) 統合失調症患者の突然死
 - 8) 抗精神病薬と死亡リスク
 - 9) どの抗精神病薬で死亡リスクが高いか
 - 10) 多剤／大量療法は妥当なのか？
 - 11) わが国で多剤併用が生じる原因
 - 12) 多剤併用の問題点
 - 13) SCAP法
 - 14) 抗精神病薬投与中の死亡リスク
 - 15) 統合失調症に対する多剤併用療法
5. 抗うつ薬の副作用
- 1) 抗うつ薬の副作用
 - 2) 抗うつ薬による作用と副作用の特徴
 - 3) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬SSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
 - 4) SSRIの副作用
 - 5) SNRIの特徴
 - 6) SNRIの副作用
 - 7) 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) の特徴
 - 8) 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) の副作用
 - 9) 抗不安薬・睡眠薬の作用
 - 10) Benzodiazepineの4つの作用と特性
 - 11) ベンゾジアゼピン系薬の適応症
 - 12) 英国医薬品安全委員会ガイドライン (1988)
 - 13) ベンゾジアゼピンの治療上の作用 (短期使用の場合)
 - 14) 複数の作用を利用した他の臨床適応 (短期使用の場合)
 - 15) 英国国立医療技術評価機構 (NICE) ガイドライン
 - 16) 大うつ病治療ガイドライン① (日本うつ病学会、2012)
 - 17) 大うつ病治療ガイドライン② (日本うつ病学会、2012)
 - 18) 大うつ病治療ガイドライン③ (日本うつ病学会、2012)
 - 19) 大うつ病治療ガイドライン④ (日本うつ病学会、2012)
 - 20) 大うつ病治療ガイドライン⑤ (日本うつ病学会、2012)
 - 21) アメリカ食品医薬品局 (FDA) のベンゾジアゼピン承認状況
 - 22) 依存 (dependence) とは？
 - 23) 依存性薬物の特徴
 - 24) Z-drug
 - 25) 【ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用率】
 - 26) 常用量依存とは
 - 27) 依存と常用量依存の相違
 - 28) 【Interdose Rebound Anxietyとは】
 - 29) ベンゾジアゼピン依存まとめ

- 30) ベンゾジアゼピンの離脱
- 31) 離脱時に起こる現象
- 32) 離脱を目指す際に必要な注意①
- 33) ベンゾジアゼピンの離脱法
- 34) 【依存からの離脱『置換法』】
- 35) 睡眠衛生（良い睡眠を促進する行動的・環境的要因）
6. 働いて元気になる！
 - 1) 働くために必要なもの
 - 2) “リカバリー” と働くこと
 - 3) 仕事に求めているもの
 - 4) 精神障がいをもつ人と仕事
 - 5) 迷信
 - 6) 真実
 - 7) 障害者のハローワークでの新規求職申込件数
 - 8) 精神障がいを持つ人の就職
 - 9) 職業別の就職状況
7. 働く人を応援したい
 - 1) これまでの方法
 - 2) IPS援助付き雇用のプリンシパル
 - 3) 支援方法の違い
 - 4) これまでの11の研究におけるIPSモデルの一般就労率
 - 5) ヨーロッパでのIPS研究での一般就労率
 - 6) IPS援助つき雇用研究のまとめ
8. 私たちの経験
 - 1) 経験したこと／その1
 - 2) 就職したいと思ったデイケアの人たち（2004.7-2006.4）
 - 3) 2004年7月～2005年6月
 - 4) なかなか働けない
 - 5) 出会った本
 - 6) 2005年7月～2006年4月
 - 7) デイケアでの就労支援利用者の比較
 - 8) 経験したこと／その2
 - 9) すみよし障がい者就業・生活支援センター（2008）
 - 10) 年齢別登録状況
 - 11) 住吉病院での就労支援
 - 12) 統合失調症／気分障害の求職者
 - 13) 就職状況の比較
 - 14) ひとりひとりの職場選び
 - 15) 経験し、感じたこと
 - 16) 住吉偕成会の当事者雇用
 - 17) ご清聴ありがとうございました



統合失調症における リカバリーと薬物療法 自分に合った処方を決めていくには

住吉偕成会 中谷 真樹

“リカバリー”ってなんだ？

“リカバリー” ある定義

- 症状の重症度が軽度より良好
- 就労あるいは就学している
- 自立した生活をしている
- 社会的人間関係を維持している
- これが2年以上持続している

Lieberman & Kopelowocz (2005)

“リカバリー” 別の定義

“リカバリーは自分の地域で生活し、働き、学び、完全に参加するプロセスのことである。”

President's New Freedom Commission (2003)

“リカバリー” ある人の解釈

“リカバリーは一つの過程、生活の仕方、姿勢、日々の課題への取り組み方である。…願いは意味のある貢献の出来る地域で生活し、仕事をし、人を愛することである。”

(Patricia Deegan, 1988)

“リカバリー” 別の人の解釈

統合失調症 “からの” リカバリーなんてない。あるのは、重症精神障害 “における” リカバリーである。

(宇田川 健, 2011)

リカバリーを 意味しないもの

- × 症状がない
- × 困ることがない
- × 医療福祉サービスを利用しない
- × 薬を必要としなくなる
- × 完全に自立した人になる

Rapp, CA: The impact of the Concept Of Recovery on Mental Health Service is the U. S. in Recovery Forum, Tokyo, 2009

リカバリーが 意味するもの

- 大事なことは自分で決める
- 人生経験を理解するようになる
- 前向きな考え方をする
- 自分らしさのために積極的になる
- 希望を持ち、人生を楽しむことができる

Rapp, CA: The impact of the Concept Of Recovery on Mental Health Service is the U. S. in Recovery Forum, Tokyo, 2009

“リカバリー”の5つの段階

成長
再構築
準備
気づき
モラトリアム

Andreasen R et.al.: The experience of recovery from schizophrenia: towards an empirically validated stage model. Aust N Z J Psychiatry 37:586-594, 2003

リカバリーの構成要素



<http://mentalhealth.samhsa.gov/publications/allpubs/sma05-4129/>

リカバリーのテーマとは

1. 自分自身を取り戻す
2. 個人的なコントロールを取り戻す
3. その人が自分の生活の中で目的をもつ
4. 責任ある役割を想定する

(Rapp CA, Goscha RJ(2006)The Strengths Model: Case Management with People with Psychiatric Disabilities, 2nd edition, OXFORD UNIVERSITY PRESS, 日本語訳田中英樹.)

統合失調症とは

精神医学の歴史(1)

古代インド

- 紀元前12世紀より前に古文書「カルカ・スミタ」に精神疾患を思わせる人の記述

古代ギリシャ

- Hippocrates(450～355BC)
精神病は身体の病気(てんかん、ヒステリー、メランコリー)

中世ヨーロッパ

- 神より罰を与えられた罪人(魔女狩り)

1793年 鉄鎖からの解放

- Phピネル(仏)精神病者は罪人ではなく「治療を受けるべき病人」
ピセートル病院/サルベトリエール病院

鉄鎖からの開放

総看護長ピュッサンの協力でピネルが精神障害者を鎖から開放している図



出典: www.ch-charcot56.fr/histoire/biograph/pinel.htm

精神医学の歴史(2)

19世紀

- 精神病院での本格的治療が始まる
- 「変質論」J.J.V.マニユアンから「精神病脳病説」W.グリーゼンガー

20世紀はじめ

- 精神分析 心理現象を力動的に解釈 S.Freud
- 疾病論 E.Krepelin 早発痴呆(緊張病+破瓜病)と循環病
- Schizophrenia提唱 E.Bleuler 「基本症状」
- 「一級症状」 K.schneider

1952年

- クロルプロマジンの抗精神病薬の発見 J.Delay

かつての隔離

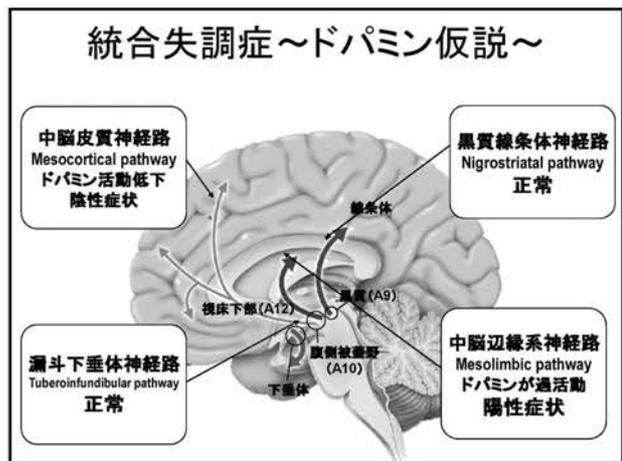
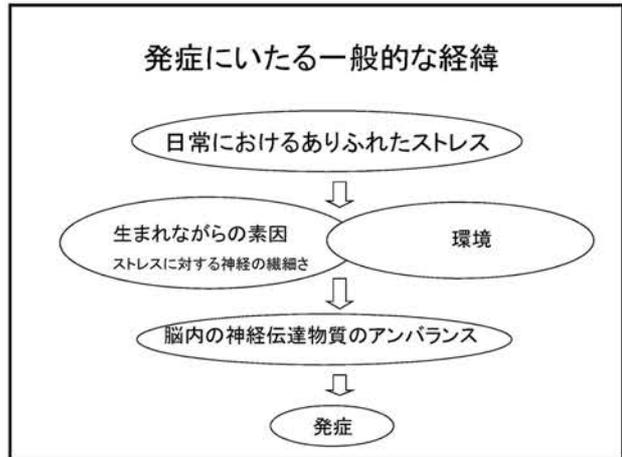
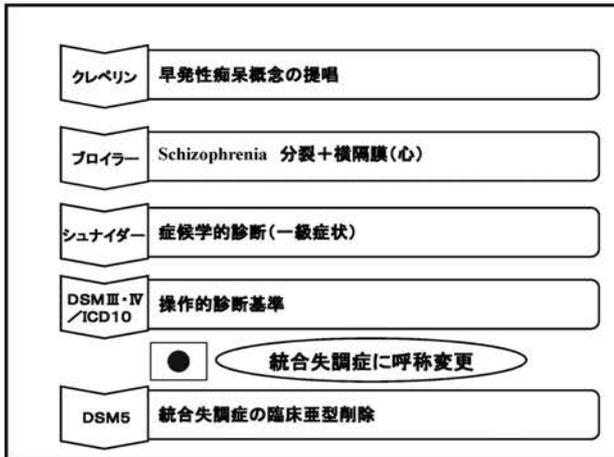


かつての拘束



統合失調症

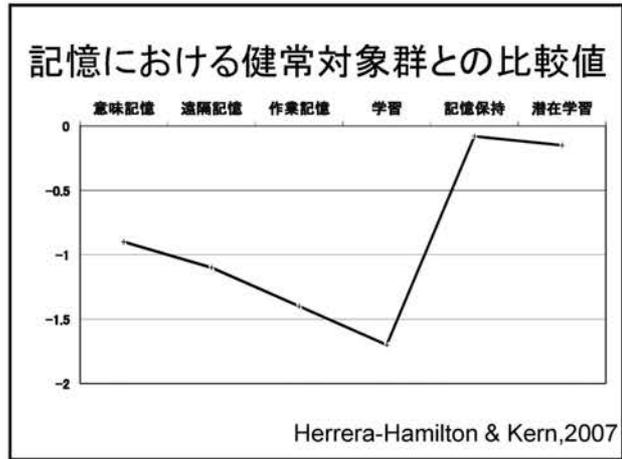
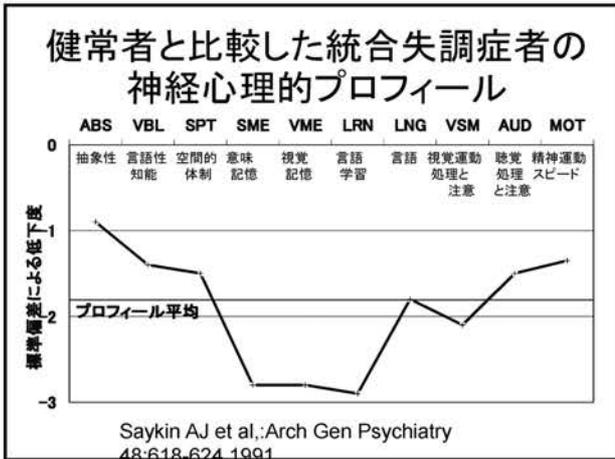
- 120人に1人の割合で発症するといわれている
- 発生率の男女差はない
- 脳が活発な時に発症しやすいといわれている
 - 10代後半から30代頃に最も多い
- 発症年齢は男性の方が女性より早い
- 脳の機能がうまく働いていないためにおこる、脳の機能障害である



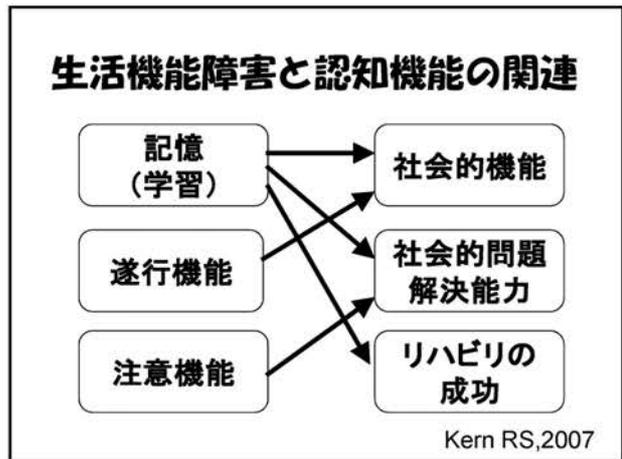
統合失調症と認知機能障害

- ◆ これまではこの病気では特有の陽性症状・陰性症状が主に注目されていた
- ◆ 最近では注意・集中、スピード、短期記憶、言語学習、問題解決といった面にも障害があることが再認識されてきた

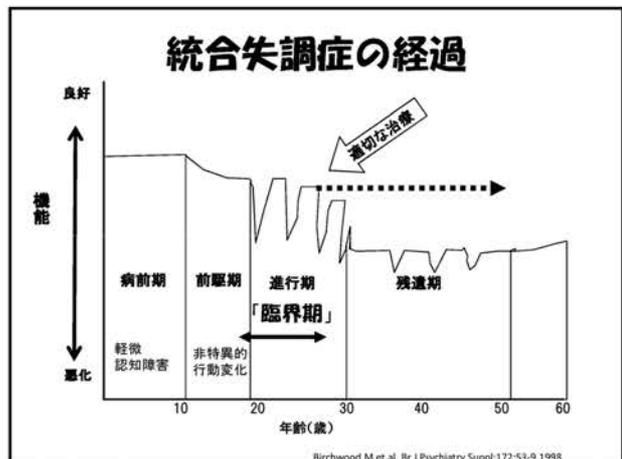




- ### 認知機能の障害による困難
- 記憶力の減退
 - 融通性の低下
 - 作業スピードの遅さ
 - 了解の悪さ
 - 注意集中や持続力の低下



リカバリーを目指す薬物治療



— MEMO —

Recovery From Schizophrenia A Concept in Search of Research

Table 1
Empirically based research on recovery from schizophrenia

Study	Location	Type of schizophrenia	Number of patients	Patients who experienced symptomatic remission	
				N	%
Gompt, 1990 (9)	Berne, Switzerland	Chronic	290	153	53
Huber et al., 1975 (10)	Bonn, Germany	First episode and chronic	202	206	53
Ogata et al., 1997 (11)	Gama, Japan	Mostly first episode	105	67	64
Tsang et al., 1979 (12)	Iowa	Chronic	186	85	46
McGoory et al., 1996 (13); Edwards et al., 1998 (14)	Melbourne, Australia	First episode	98	80	91
Loebel et al., 1992 (15); Lieberman et al., 1993 (16)	New York	First episode	118	87	74
Whitburn et al., 1998 (17)	Newa Scotia, Canada	First episode	115	102	89
Harrison et al., 2001 (18)	14 sites around the world	Mostly first episode	1171	592	48
Bleuler, 1908 (19)	Zurich, Switzerland	Chronic	206	118	57
Harding et al., 1987 (20)	Vermont	Chronic	82	36	68

PSYCHIATRIC SERVICES • <http://ps.psychiatryonline.org> • June 2005, Vol. 56, No. 6

長期的な予後

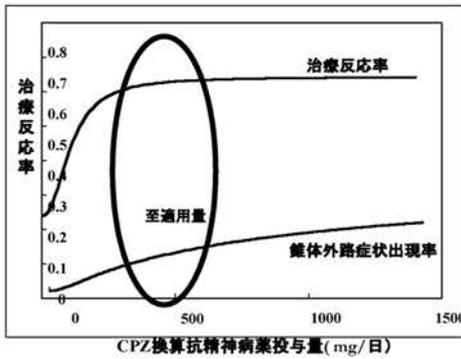
予後が良い

- 促進因子があるもの
- 急激な発症
- 遺伝負因がない
- 薬物の反応が良好
- 発展途上国

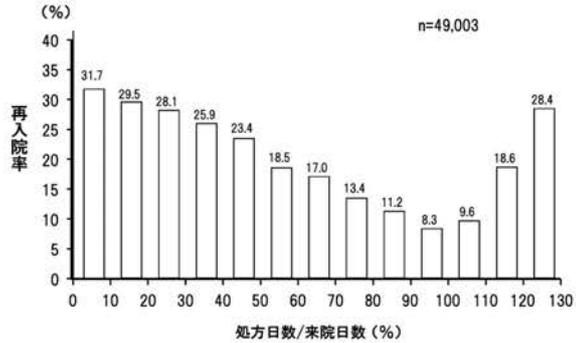
予後が悪い

- 促進因子がない
- 潜在性の発症
- 遺伝負因がある
- 薬物反応が不良
- 先進国

抗精神病薬の投与量と治療反応率

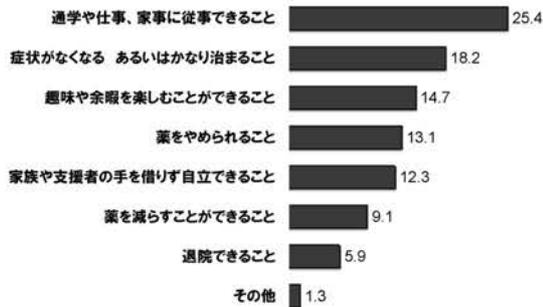


服薬アドヒアランスと再入院率



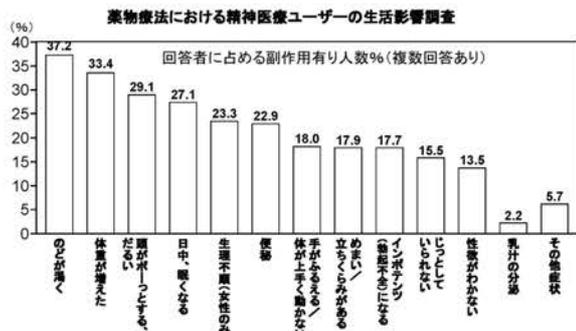
Valenstein M et al. Med Care. 40:630-639. 2002

患者さんが考える“リカバリー”



【精神医療ユーザーアンケート 1000人の現状・声シリーズ 精神科薬とリカバリーの現状2012年度版 当事者による当身の生活の質(QOL)向上を目指すNPO法人 全国精神障害者ネットワーク協議会調査研究事業部】

薬を飲むことで発現した副作用のうち、困っている副作用はありますか？



NPO法人全国精神障害者ネットワーク協議会 2006年精神医療ユーザーアンケート調査報告書, P87-88, NPO法人ウエディ, 2008

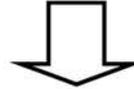
くすいが嫌いな理由

アンケート質問 「薬を服用するのは嫌ですか？」	「嫌だ」156名(46.2%) 「嫌ではない」153名(45.3%) 「無回答」29名(8.5%)
嫌な理由	<ol style="list-style-type: none"> 1. もう病気はな... 30.1% 2. 自分は病気... 21.8% 3. 副作用があ... 18.6% 4. 効果がない... 12.8% 5. 飲まない方... 12.8% 6. 薬が多過ぎ... 10.3% 7. 飲むとかえ... が悪くなるから 9.0% 8. 飲みづら... 8.3%

上島国利, 津村悠彦: 精神科外来薬物療法の問題点, 精神経誌 83:691-699, 1981.

本人が治療の指揮者になるために

- ◆ 認知機能の障害が少ない薬物療法
- ◆ 本人が治療方針の決定に参加 (決定の過程を共有する=SDM)
- ◆ 本人の目指す人生をサポートする



治療チームがゴールを共有する必要

真のゴールは何か

First, do not harm.
薬物療法を適正化する

向精神薬多剤投与に対する 診療報酬上の規制

- ◆ 抗精神病薬
4種類以上
- ◆ 抗不安薬
3種類以上
- ◆ 睡眠薬
3種類以上
- ◆ 抗うつ薬
4種類以上



を投与した場合、診療報酬が減産される

統合失調症に悪影響を及ぼす向精神薬

- ◆ 抗精神病薬
過鎮静
- ◆ ベンゾジアゼピン系薬
記憶・集中の悪化
連用で興奮/多動→抗精神病薬増量
- ◆ 抗コリン剤
認知機能の悪化・せん妄誘発
- ◆ 感情調整薬
注意機能・精神運動機能の障害

— MEMO —

抗精神病薬の投与剤数の国際比較

中 医 協 報 - 3
2 5 . 1 1 . 2 9

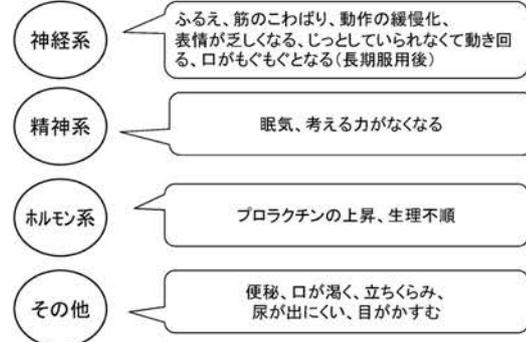
抗精神病薬多剤併用に際する国際比較

報告年	調査地域	対象患者	患者数	抗精神病薬投与剤数		
				単剤	2剤	3剤以上
Covellら	2002 米国	外来患者	386	89.0%	11.0%	-
Wangら	2000 米国	統合失調症	150	82.0%	16.0%	2.0%
Kekaら	1999 オーストラリア	入院・外来患者	662	87.3%	12.7%	-
Humberstoneら	2004 ニューージーランド	外来患者	3178	85.6%	16.4%	-
Taylorら	2000 英国	統合失調症	1218	80.7%	19.3%	-
Bitterら	2003 中国	入院・統合失調症	115	72.8%	25.4%	1.8%
Maglianoら	2004 イタリア	外来・統合失調症	671	71.1%	23.8%	5.1%
Fourierら	2000 フランス	統合失調症	664	53.3%	38.9%	7.8%
Chaeら	1997 香港	入院・統合失調症	925	27.4%	41.8%	30.8%
稲垣ら	2004 日本	入院・統合失調症	2369	15.0%	35.0%	50.0%
富田ら	2002 日本	入院・統合失調症	588	27.3%	35.7%	37.0%

日本において抗精神病薬の投与剤数が諸外国と比べて多いことが指摘されている

出典: Schizophrenia Frontier vol.6 No.2, 2005

抗精神病薬の副作用



統合失調症と生命

- 統合失調症は、一般的集団よりも2~3倍高い死亡率と関連している。
- このような過度の死亡リスクの原因として自殺は一部に過ぎない。過剰分の死亡の3分の2は自然な原因により説明される。
- 最近発表された、統合失調症、定型抗精神病薬、死亡の間の関連性を調べた研究では、死亡の相対的リスクは、抗精神病薬の使用、追加的抗精神病薬のそれぞれにより増加することが判明した。
- 死亡リスクについて、非定型抗精神病薬により治療を受けている統合失調症患者における死亡リスクの潜在的増加については決定的なデータは存在しない。

Mortality in a cohort of outpatients with schizophrenia: 3-year outcomes from the Intercontinental Outpatient Health Outcomes study (IC-SOHO)

統合失調症患者の突然死

- 精神科入院患者は、諸外国では、一般住民に比べ高い死亡率を示すことが報告されている。
- 不整脈死が多いと推測されているが、それ以外の要因も多い。
- 死因不詳例が少なからず存在する。
- 解剖検査で、肺動脈血栓塞栓症、心筋の虚血性変化を発見することがある。
- 冠動脈や刺激伝導系の粥状硬化が認められることがある。

長嶺敬彦: 抗精神病薬の「身体副作用」がわかる The Third Disease 医学書院2008より引用

抗精神病薬と死亡リスク

薬剤投与群 < 非薬剤投与群

最も危険な状態は抗精神病薬を投与していない患者である

フィンランドにおけるコホート研究1996-2006

どの抗精神病薬で死亡リスクが高いか

- どの抗精神病薬の長期使用で死亡率が高いのかは不明である
- フィンランドの全統合失調症(67,000例)にて11年間の研究からは、自殺リスクは薬剤間で差は見られなかった
- 心血管系疾患による死亡は薬剤間で差は見られなかった
- 2剤併用例では単剤例に比べリスクは同等であった
- 全死亡率はクロザピンが最も低かった

効果と忍容性を比較した場合、患者を死亡させないためには効果を重要視するべきである

フィンランドにおけるコホート研究1996-2006

— MEMO —

多剤／大量療法は妥当なのか？

- 抗精神病薬の多剤／大量療法が単剤投与を上回るエビデンスはない(Freeman, 1967ほか)
- ドイツ語圏・フランス語圏では興奮を伴う幻覚妄想状態に高力価薬と低力価薬を併用するという技法が存在した
- 今日、英語圏では多剤併用は推奨されない
- しかしわが国では日常的にみかけられ、しかも3種類以上の併用も少なくない
- 多剤投与により総投与量が増加する傾向がある
- 多剤併用患者の死亡率2.5倍という報告もある

わが国で多剤併用が生じる原因

1. 治療環境要因
精神科医不足 入院中心主義 病棟主治医制
2. 主治医の心理的要因
多剤併用依存 偽の安心感 セットメニュー的処方
3. 臨床精神薬理学への軽視
哲学的精神医学と治療学軽視 誤まった処方の継承 知識と現場での処方の解離
4. クロザピンの不在
5. 多剤併用擁護論の存在
6. 医療経済要因

多剤併用の問題点

1. 有効な薬物の種類ないし量の確定困難
2. 副作用の原因薬物の確定困難
3. 少量ずつではどの薬物も有効濃度に達しない
4. 併用による効果現弱
5. 薬剤相互作用の複雑化
6. 調剤や投薬・服薬ミス誘発の危険性増大
7. 服薬アドヒアランス低下
8. 医療費の増大
9. 副作用に対してさらに投薬が必要となる
10. 個々の薬物の特徴把握困難
11. 文献との照合困難
12. 非定型薬のメリット喪失
13. 死亡率の増加

SCAP法：

Safety Correction of Antipsychotics Poly-pharmacy and hi-dose

- 1つずつ、ごく少しずつ、休んでも戻しても可とした減量方法 (SCAP法)
- 2剤以上 CP(クロルプロマジン換算) 500~ 1,500 mg/日投与中の統合失調症患者 (55施設、163名) の臨床試験
- SCAP法は
忍容性に優れる
安全性と効果は、減量してもしなくても変わらない

平成 22-24年度厚生労働科学研究費補助金「抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正に関する臨床研究」

SCAP法：

Safety Correction of Antipsychotics Poly-pharmacy and hi-dose

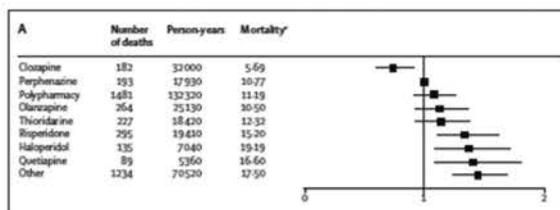
対象者の状況に合わせた臨床的な視点において：

- 減量は 1回あたり 1剤、シートの減量限界以内 (減らさない・戻すことも可能)
高力価薬はクロルプロマジン換算で週50mg
低力価薬はクロルプロマジン換算で週25mg
- 減量期間は 3ヶ月~6ヶ月(またはそれ以上)かける
- 新規薬剤の切替や上乘せはしない

平成 22-24年度厚生労働科学研究費補助金「抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正に関する臨床研究」

抗精神病薬投与中の死亡リスク

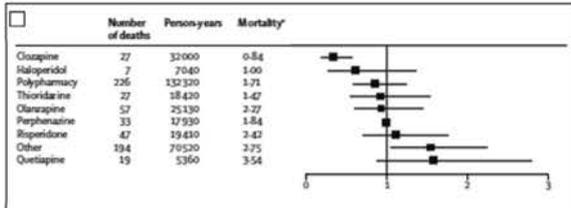
A.あらゆる原因による死亡



Tiihonen T, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. The Lancet, Volume 374, Issue 9690, Pages 620 - 627, 22 August 2009

抗精神病薬投与中の死亡リスク

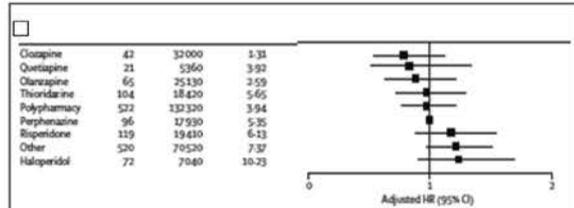
B. 自殺による死亡



Tiihonen T, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. The Lancet, Volume 374, Issue 9690, Pages 620 - 627, 22 August 2009

抗精神病薬投与中の死亡リスク

C. 虚血性心疾患による死亡



Tiihonen T, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. The Lancet, Volume 374, Issue 9690, Pages 620 - 627, 22 August 2009

統合失調症に対する多剤併用療法

抗精神病薬単剤と比較して:

- ・2剤以上の抗精神病薬併用は死亡率を上昇させない
- ・抗うつ薬の併用は死亡率を上昇させない
- ・自殺リスクに関しては減少させる
- ・ベンゾジアゼピン系薬剤の併用は死亡率(自殺・自殺以外を総合して)を上昇させる

Tiihonen J, et al. Polypharmacy With Antipsychotics, Antidepressants, or Benzodiazepines and Mortality in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2012;69:476-483

抗うつ薬の副作用

抗うつ薬の副作用

- ・中枢神経症状
 - 過鎮静・ねむけ
 - けいれん
 - 錐体外路症状
 - 中枢性抗コリン作動性症候群
- ・自律神経症状
 - アトロピン様の自律神経症状(三環系は抗コリン作用が強い)
 - 口渇、便秘、麻痺性イレウス、目の調節障害、排尿困難、閉鎖性狭隅角緑内障の増悪、低血圧、鼻閉、頻脈、発汗、めまい、体重増加、性功能障害、悪性症候群、セロトニン症候群
- ・心循環系への影響
 - 起立性低血圧
 - 心伝達障害
 - 洞性頻脈
 - 突然死
- ・その他
 - アレルギー症状
 - 離脱症状
 - 衝動性の増加

抗うつ薬による作用と副作用の特徴

一般名	モノアミン前駆体込み阻害作用		副作用						
	フルドレリン	セロトニン	抗コリン作用	精神疲労	起立性低血圧	心毒性	けいれん	振戦	体重増加
アミトリプチリン	+	4+	5+	4+	3+	3+	2+	3+	2+
イミプラミン	2+	3+	4+	3+	2+	3+	2+	+	+
クロミプラミン	2+	5+	4+	2+	2+	3+	2+	2+	+
フルトリプチリン	3+	2+	3+	2+	+	2+	2+	+	+
アモキサピン	4+	+	2+	2+	+	2+	2+	+	+
マロブチリン	4+	-	2+	3+	2+	2+	4+	2+	+
ミアンセリン	2+	+	±	5+	+	±	+	+	+
トラゾドン	-	5+	+	4+	+	2+	+	+	+
フルボキサミン	-	5+	-	2+	±	-	-	±	-
パロキセチン	±	5+	±	2+	-	-	-	±	-
セルトラリン	-	5+	-	-	-	-	-	-	-
ミルナシプリン	4+	5+	±	+	-	-	-	±	-

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)

- うつ病以外にも衝動制御障害、外傷後ストレス障害、境界性人格障害、摂食障害などにも用いられる
- シナプス前神経でのセロトニンの再取り込みを選択的に阻害する
- セロトニン以外の神経伝達物質の受容体には作用しない
- 薬剤
 - フルボキサミン(ルボックス、デプロメール)
 - パロキセチン(パキシル)
 - セルトラリン(ジェイゾロフト)
 - エスシタロプラム(レクサプロ)

SSRIの副作用

- 不安感、焦燥感、不眠、衝動性増加
- 消化器障害(吐気、下痢、食欲低下)
- 頭痛
- 性機能障害(オルガスムス遅延や性欲低下)
- 錐体外路症状
- セロトニン症候群
- 心毒性、体重増加、鎮静などの副作用が少ない
- リチウムとの併用でセロトニン症候群発症の可能性
- MAOI、チオチダジンとは併用禁忌
- 離脱症状群(しびれ・感覚過敏・耳鳴り・めまい・抑うつなど)

SNRIの特徴

特徴

- 脳内におけるセロトニンとノルアドレナリンの濃度をバランス良く増加させ、うつ状態を改善する。
- 強力なセロトニンとノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を持つ。
- 抗うつ作用は三環系抗うつ薬と同等であり、イミプラミンに勝とも劣らないといわれている。また、効果の発現時間が比較的短く(1週間から2週間)
- 三環系抗うつ薬のような抗コリン作用、抗アドレナリン作用、抗ヒスタミン作用などの副作用と関連する作用をほとんど持たず、心毒性も極めて弱い安全性の高い薬剤であるといわれている。

SNRIの副作用

副作用

- 頭痛、口渇、排尿障害、血圧上昇等が報告されている。
- SSRIの特徴的な副作用である悪心・嘔吐などの消化器症状は少ないと言われている。
- 衝動性の増加が指摘されている

■薬剤

- ミルナシプラン(トレドミン)
- デュロキセチン(サインバルタ)

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)の特徴

シナプス前 α_2 -自己受容体とヘテロ受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ノルアドレナリンとセロトニン(5-HT)の神経伝達を増強する。また、5-HT₂受容体と5-HT₃受容体を遮断する作用があるため、抗うつ作用に関連する5-HT_{1A}受容体のみを特異的に活性化することによって抗うつ効果を発揮する。このため、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:Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant)と呼ばれる。

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)の副作用

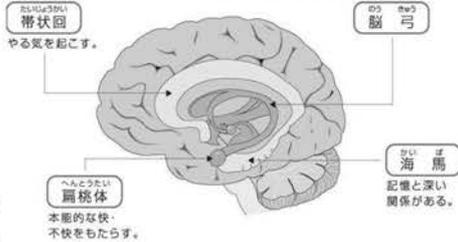
5-HT₂受容体と5-HT₃受容体の遮断作用を持つため、SSRIと比較して嘔気・嘔吐、性機能障害等の副作用が少ない。一方、H₁受容体遮断作用が強いため鎮静系の副作用が目立つ。

■薬剤

- ミルタザピン(リフレックス、レメロン)

抗不安薬・睡眠薬の作用

BZ系薬剤は、意識や運動、知覚機能に著明な影響を及ぼさずに大脳辺縁系の情動中枢に選択的に作用し、その興奮を鎮め、抗不安作用、催眠作用を発現する。



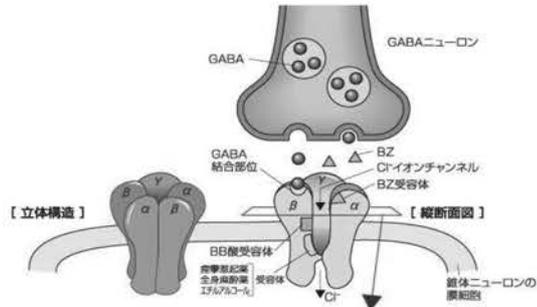
大脳辺縁系

大脳皮質の内側にある古い皮質。記憶や情動などをつかさどり、不安発現に最も関与する部位と考えられている。

ノルアドレナリン神経系、セロトニン神経系、ドーパミン神経系などの関与が不安発現を促進し、GABA神経系やオピオイド神経系が不安を緩和する。

抗不安薬・睡眠薬の作用

大脳辺縁系には、脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体 (GABA_A受容体) が存在する。BZ系薬剤は、GABA_A受容体の一部 (BZ受容体) に結合し、GABA_A受容体の働きを強めることで、抗不安作用や鎮静・催眠作用をもたらす。



Benzodiazepineの4つの作用と特性

抗不安作用	⇒	不安をとる
筋弛緩作用	⇒	首・肩の凝りや筋緊張をとる
催眠・鎮静作用	⇒	眠気をもたらす
抗いれん作用	⇒	けいれんを抑える

渡辺昌祐・「抗不安薬の選び方と使い方」金原出版 改定

ベンゾジアゼピン系薬の適応症

- 神経症での不安・緊張・焦燥・抑うつ
- 心身症での身体症状、不安・緊張・抑うつ
- うつ病での不安・緊張
- 睡眠障害
- てんかん
- アルコール離脱治療

英国医薬品安全委員会ガイドライン (1988)

「ベンゾジアゼピンは、通常、短期使用 (2~4 週間のみ) に限定すべきである」と勧告

<http://www.benzo.org.uk/cmo.htm>

英国医薬品安全委員会ガイドライン (1988)

「ベンゾジアゼピンは抑うつあるいは抑うつに関係する不安の治療に単独で用いるべきではない。そのような患者においては自殺を引き起こすことがある」という勧告

<http://www.benzo.org.uk/cmo.htm>

ベンゾジアゼピンの治療上の作用
(短期使用の場合)

作用	臨床適応
抗不安作用-不安の除去	不安障害・ パニック障害・恐怖症
睡眠作用-睡眠促進	不眠症
筋弛緩作用-筋緊張の緩和	筋肉の痙攣・痙性障害
抗けいれん作用 -けいれん発作の停止	服毒によるけいれん発作・ いくつかのてんかん
健忘作用-短期記憶障害	手術前投薬・ 軽微な外科手術前の鎮静

アシュトンマニュアル日本語版 <http://www.benzo.org.uk/amisc/japan.pdf>

複数の作用を利用した他の臨床適応
(短期使用の場合)

- アルコール離脱症状の治療
- 興奮性や攻撃性を伴う急性精神病症状

アシュトンマニュアル日本語版 <http://www.benzo.org.uk/amisc/japan.pdf>

英国国立医療技術評価機構 (NICE)
ガイドライン

全般性不安障害 (GAD) の治療：
ベンゾジアゼピンは必要であればGADの応急
的治療に用いることができるが、通常2-4週
以上を超えて投与してはいけない
NICEがGADの長期的治療について推奨してい
る薬は、抗うつ剤ただひとつである
(2012)

英国国立医療技術評価機構 (NICE)
ガイドライン

パニック障害の治療：
ベンゾジアゼピンの長期使用については、適
応薬としていないため推奨していない
(2012)

大うつ病治療ガイドライン①
(日本うつ病学会、2012)

「近年、乱用や転売の目的で、抗不安薬・睡眠
薬の入手を企てて医療機関を『受診』する
ケースが社会問題になっている。この点から
も、ベンゾジアゼピン系薬・バルピツール系
製剤 (合剤であるベゲタミンを含む) の大量
処方、漫然処方は避けるべきである」

大うつ病治療ガイドライン②
(日本うつ病学会、2012)

「不適切なベンゾジアゼピンが漫然と投与継続
された結果、過鎮静、意識障害、脱抑制によ
る衝動性の亢進などが起こり、一見うつ病の
症状が遷延ないし悪化したように見えること
がある。また筋弛緩作用や呼吸抑制、常用量
依存に注意する」

大うつ病治療ガイドライン③ (日本うつ病学会、2012)

軽症うつ病の章より：
軽症うつ病に対する薬物療法の有効性についての研究は、結論に至っていない。
安易な薬物療法は避けるという姿勢が優先されるべきであろう。

大うつ病治療ガイドライン④ (日本うつ病学会、2012)

軽症うつ病の章より：
ベンゾジアゼピン系抗不安薬の抗うつ薬への併用が、治療初期には抗うつ薬単独よりも治療効果が高いことが示されており、選択肢となりうる。しかし、脱抑制、興奮といった奇異反応の出現に十分注意すべきであるほか、乱用や依存形成に注意し、安易な長期処方とは避けることが望ましい

大うつ病治療ガイドライン⑤ (日本うつ病学会、2012)

中等症・重症うつ病の章より：
「抗うつ薬とBZDの併用は治療初期4週までは脱落率を低下させるなど有用性がある」

アメリカ食品医薬品局 (FDA) の ベンゾジアゼピン承認状況

長期投与に対しては承認しておらず、特定の条件で短期間のみ承認
耐性が形成され薬物依存の危険があり、中断時に離脱症状が発生
長期投与後は精神運動・認知・記憶障害などの二次的影響の可能性があるため、長期的な適応は制限されている
長期投与や誤用によって認知障害を悪化させうつや不安を引き起こす

依存(dependence)とは？

依存とは、生体と薬物の相互作用の結果生じた、特定の精神および肉体的状態をいう。

ICD-10：過去1年間のある時期に以下の6項目のうち3項目以上存在する時、依存症候群と定義している。

- ① 物質を摂取したいという強い欲望、強迫感
- ② 摂取行動を統制するのが困難
- ③ 離脱状態
- ④ 耐性
- ⑤ 物質以外の楽しみ・興味の低下
- ⑥ 有害という証拠にもかかわらず使用

<上島国利編：精神医学テキスト、130>

依存性薬物の特徴

中枢作用	薬物	精神依存	身体依存	耐性
抑制性	アヘン類	+++	+++	+++
	バルビツール類	++	++	++
	アルコール	++	++	++
	ベンゾジアゼピン類	+	+	+
	有機溶剤	+	+	+
	大麻	+	-	+
興奮性	コカイン	+++	-	-
	アンフェタミン類	+++	-	+
	LSD	+	-	+
	ニコチン	++	±	++

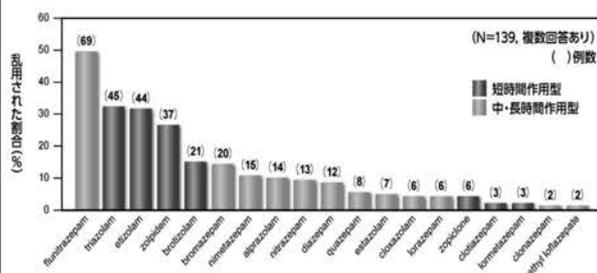
<上島国利編：精神医学テキスト、130>

Z-drug

- 一般名がZで始まる構造的には非ベンゾジアゼピン系である睡眠薬の総称
- ベンゾジアゼピン受容体に作用して睡眠作用を発揮する
- 実質的にはベンゾジアゼピン系睡眠薬である
- 日本で使用可能なのは
zopiclone (ゾピクロン:アモバン)
eszopiclone (エソピクロン:ルネスタ)
zolpidem (ゾルピデム:マイスリー)

アシュトンマニュアル日本語版 <http://www.benzo.org.uk/amisc/japan.pdf>

【ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用率】



対象: 担当医にベンゾジアゼピン系薬剤乱用歴ありとみなされた139例
(男性77例, 女性62例, 平均年齢(±SD)35.8±12.6歳)

精神医学 54(2):201-209, 2012 松本 俊彦1), 橋本 卓也, 尾崎 茂2), 小林 裕見3), 和田 清1)

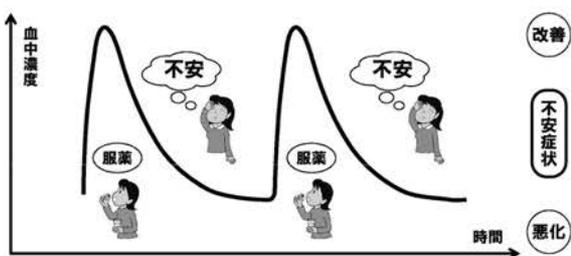
常用量依存とは

- 治療用量のベンゾジアゼピン系薬物を長期間使用することにより、弱い身体依存（常用量依存）が形成されることが知られてきた。
- 米国などで主に報告されており、米国に比べ日本では少ないとされてきた。
- その理由は常用量が米国に比較し、日本では少量であるためと考えられていた。

依存と常用量依存の相違

- 常用量依存では薬物の薬理効果＝抗不安効果・緊張を除く作用、睡眠作用などを求める。
- 依存では気分が明るくなる、良くしゃべる、酩酊感、気持ちが大きくなるなどの効果を求める。
- 常用量依存では規則的通院による治療的かつ合法的手段である。
- 依存では医療的使用から逸脱しているのが特徴である。

【Interdose Rebound Anxietyとは】



高力価・短中時間作用型BZDにみられる服薬間の反跳性不安
= インタードーズリバウンド (interdose rebound)
血中濃度の変動が激しいことが原因

Nelson J. et al. Can J Clin Pharmacol 6(2): 69-83, 1999

ベンゾジアゼピン依存まとめ

- 短時間型BZDは、長時間型BZDに比べ依存の出現頻度が高い
- 高力価・短時間型BZDは、長時間型BZDに比べリバウンド・離脱症状の出現頻度が高い

Nelson J. et al. Can J Clin Pharmacol 6(2): 69-83, 1999

ベンゾジアゼピンの離脱

- 確立した定義は存在しない
- 「ジアゼパム 30mg/日以下、あるいは同等量の他のベンゾジアゼピンを継続的に使用し、断薬時に明らかな離脱症状が生じること」
(Hallstorm, 1981)
- 「少なくとも3ヶ月間ベンゾジアゼピンを連日服用し、ベンゾジアゼピンの累積量がジアゼパム換算で2,700mgを超えるもの」
(Busto, 1986)
- 高齢者におこりやすい

離脱時に起こる現象

1. 反跳現象
 - ・薬剤により抑制されていた症状が一過性に薬剤服用前より強くなる現象
 - ・薬剤服用前と症状の性質は変わらないが、その強さがより大きく現れる現象
 - ※反跳性不安、反跳性不眠など

離脱時に起こる現象

2. 離脱現象
一般に服用中止後2～3日で出現
血中半減期が短いほど、早期に症状が出現
持続期間は、普通、2～4週間
時に筋攣縮など遷延性の離脱症状

離脱時に起こる現象

3. 偽性離脱症状
 - ・薬が減量されたと思うだけで症状が悪化・再燃する
 - ※精神療法的アプローチが必要
4. 症状再燃
 - ・元々の疾患が再び悪くなる
 - 薬剤服用前と比べて、症状の性質や強さに変化はない

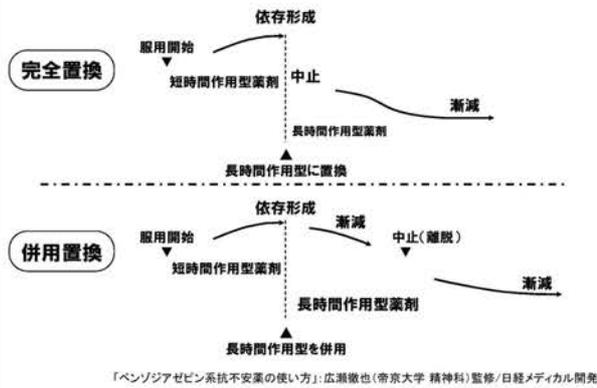
離脱を目指す際に必要な注意①

1. 減薬プロセスに入る前に、長時間作用型のベンゾジアゼピンに切り替える必要はないか確認する
2. ほかのベンゾジアゼピンに切り替える場合は等価用量が重要（等価換算表を参照）
3. 抗うつ薬が併用して処方されている場合、離脱中に生じる抑うつを防ぐためには、ベンゾジアゼピンから減薬を始める

ベンゾジアゼピンの離脱法

- 離脱症状が現れた場合には、減量速度を下げたり、減薬を全く行わないプラトー期をおいたりする
- 半減期の短い薬剤では半減期の長い薬剤に変更し漸減していく方法が有効であると考えられている
- 素早い離脱ができない場合もあると知る

【依存からの離脱『置換法』】



睡眠衛生

(良い睡眠を促進する行動的・環境的要因)

- ① 規則的な睡眠時間を守る。
- ② 眠いときだけにベッドに向かう。
- ③ 就寝時間前には明るい光に当たらない。
- ④ 眠る前の6時間は刺激剤 (カフェイン) を摂取しない。
- ⑤ 特に就寝時間間際にはニコチンを摂取しない。
- ⑥ ベッドは眠るためだけに使う。

Lippman S, et al : Insomnia: therapeutic approach. South Med J. 2001

睡眠衛生

(良い睡眠を促進する行動的・環境的要因)

- ⑦ 就寝時間間際に運動しない。
- ⑧ 就寝時間前に重い食事を取らない、またはお腹を空かせてベッドに向かう。
- ⑨ 30分以内に眠れない場合にはベッドから出る。
- ⑩ 就寝時刻間際にアルコールを摂取しない。
- ⑪ 白色ノイズで過度の騒音を遮断する。

Lippman S, et al : Insomnia: therapeutic approach. South Med J. 2001

働いて元気になる！

働くために必要なもの



わくわく



喜びきら



ありがとう

“リカバリー”と働くこと

“...願いは意味のある貢献の出来る地域で生活し、仕事をし、人を愛することである。”

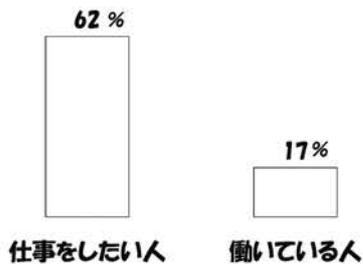
(Patricia Deegan, 1988)

仕事に求めているもの



Donald E Super et al. Life Roles, Values, and Careers International Findings of the Work Importance Study, 1995

精神障がいをもつ人と仕事



厚生労働省発表資料 2008. 1. 18

迷信

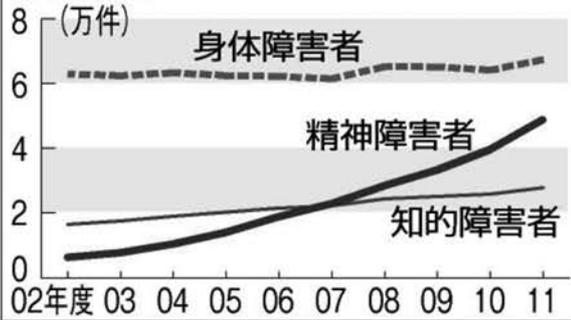
- ◆働くことはストレスの原因
- ◆ストレスによって再発
- ◆患者さんや周りの人は病気について学んでいない

— MEMO —

真実

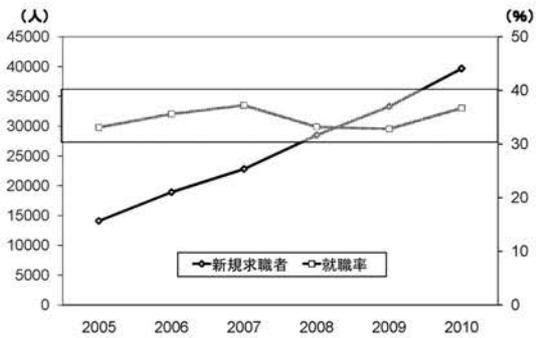
- ◆働けないストレスだってある
- ◆働くことは回復にプラスに作用
(Freeman and Simmons 1963; Fairweather et al. 1969)
- ◆働いて回復した人たちのことを
病院の人はあまり知らない

障害者のハローワークでの新規求職 申込件数



2012年6月14日付 電子版朝日新聞より

精神障がいを持つ人の就職

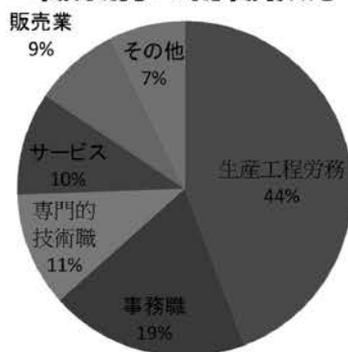


「ハローワークでのデータ」厚生労働省発表資料 2011. 5. 13



ヒット率3割の人

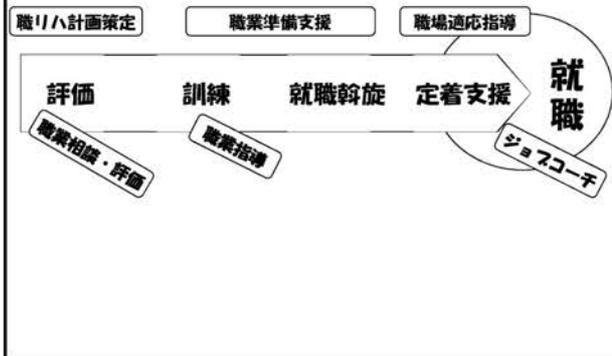
職業別の就職状況



厚生労働省発表資料 2010. 5. 7

働く人を応援したい

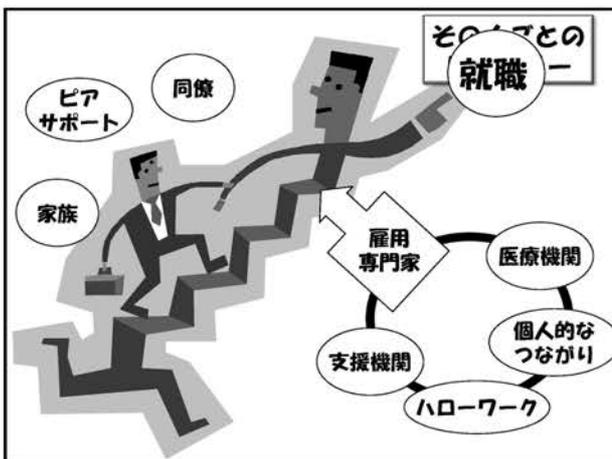
これまでの方法



IPS援助付き雇用のプリンシパル

1. どんなに重い障害があっても、働きたい気持ちのある人には支援を行う
2. 就労支援は精神保健治療チームと統合されている
3. 競争的雇用を目指す
4. 個別の経済的カウンセリングが提供される
5. 本人が働くことに興味を持ったらただちに支援が開始される
6. 就労支援専門家はシステムの的に、本人の好みに基づいて雇用主と関係づくりをする
7. 支援は継続的に行われる
8. 本人の好みが尊重される

<http://www.dartmouth.edu/~ips/page29/page31/page31.html>

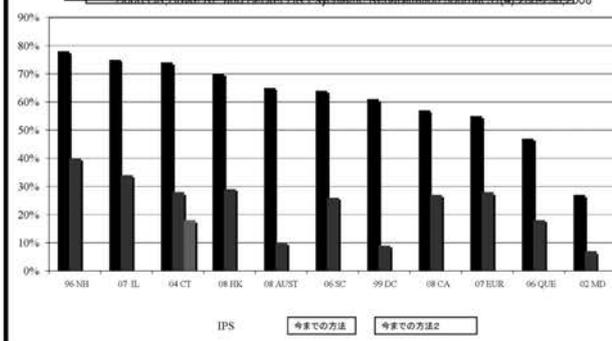


支援方法の違い

	ステップアップ方式	IPS援助つき雇用
働きたい気持ち	評価を重ねて慎重にGOサインをもらう	その人の「働きたい」がはじめどき
就職への準備	訓練を重ねて地力をつけていく	興味と強みをいかしてすぐに職探しを始める
職場にて	障がい開示すればジョブコーチが一定期間ついてくれる	障がいを開示しなくてもジョブコーチは必要に応じてついてくれる
ゴール	職場に定着し安定した生活を手に入れる	自分の夢に向かい、働いて元気になる

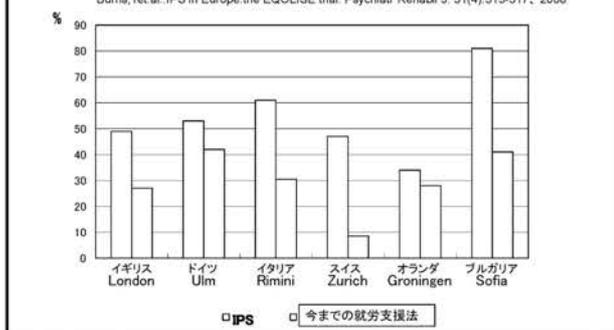
これまでの11の研究におけるIPSモデルの一般就労率

Bond, CR, Drake, RE and Reuland, DR. Psychiatric Rehabilitation Journal 31(4):289-299, 2008



ヨーロッパでのIPS研究での一般就労率

Burns, Tet al. IPS in Europe: the EQOLISE trial. Psychiatr Rehabil J. 31(4):313-317, 2008



IPS援助つき雇用研究のまとめ

- 今までの支援より就職率がよい
- 就労期間や収入でも上回った
- 原則に忠実なモデルが成功する
- 働くことは症状悪化を起こさない
- 誰が働けて誰が働けないかを初めに予測することは不可能であり、除外基準なしのポリシーがもっとも重要である

http://www.scmh.org.uk/pdfs/briefing37_Doing_what_works.pdf

私たちの経験

経験したこと/その1



就職したいと思ったテイケアの人たち (2004.7-2006.4)

登録人数	39	平均入院回数	3.2
統合失調症 (ICD-10)	32	平均入院年数	2.2
男女比	29/10	平均教育年数	11.9
平均年齢	41.8	就労経験あり	89.7% 35/39

すべてハローワーク、職業センター、精神保健福祉センター等で断られるか、支援期間中に就労できなかった方々

2004年7月~2005年6月



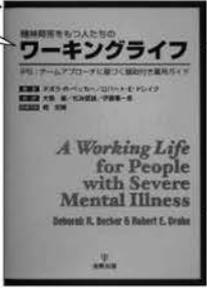
Train-and-Place model

なかなか働けない



出会った本

なんだか
いけそう



わくわく
する話

エビデンス
だって!

2005年7月～2006年4月



Place-and-Train model

デイケアでの就労支援利用者の比較

		従来群	IPS群	P値
6ヵ月 後	就職	1	8	0.020*
	未就職	18	12	
12ヵ月 後	就職	3	10	0.041*
	未就職	16	10	
18ヵ月 後	就職	5	12	0.054*
	未就職	14	8	

* Fischerの直接確率計算法
中谷真樹ほか：精神科病院における就労支援。日精協誌27(6)：488-492, 2008

経験したこと/その2



住吉借成会



すみよし障がい者就業・生活支援センター (2008)

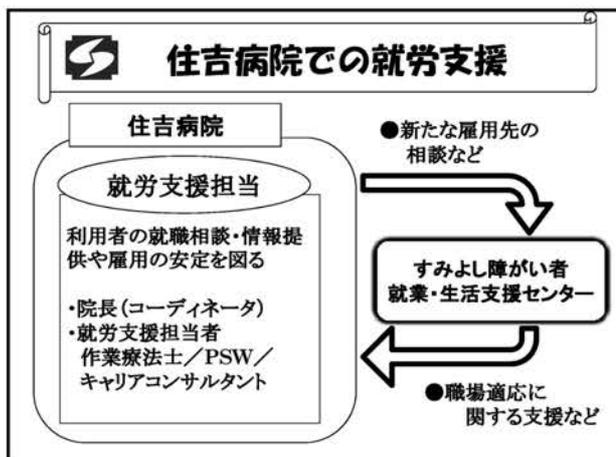
業務内容⇒山梨全县のすべての障がい者と障がい者雇用にかかわる事業主を応援する

実務内容⇒相談対応・訪問・同行
新規事業主の掘り起し
啓発普及活動
ネットワーク構築




年齢別登録状況 (2008.4.1～2009.3.31)

年代	男性	女性	合計
10代	2名	3名	5名
20代	24名	13名	37名
30代	47名	20名	67名
40代	20名	14名	34名
50代	18名	5名	23名
60代	2名	3名	5名
小計	113名	58名	171名



統合失調症/気分障害の求職者

	住吉病院通院者	それ以外の者	P値
対象者数	53	42	
平均年齢	39.8 (24-65)	38.0 (23-60)	0.395*
男/女	31/22	29/10	0.180#
F2/F3	50/3	31/11	0.008\$
職歴有/無	43/10	33/9	0.959*

*T検定 #X²検定 \$Fischerの直接確立計算法

就職状況の比較

		病院からも支援された方	センターだけ利用の方	P値
6ヵ月後	就職	20	6	0.021*
	未就職	33	36	
12ヵ月後	就職	25	8	0.008*
	未就職	28	34	

* X²検定
中谷真樹ほか：精神障がい者の根拠に基づく援助つき雇用を目指して、病院・地域精神医学 53(1):79-80, 2010

ひとりひとりの職場選び

個性・ストレングス	職場
朝まで眠れない	新聞配達・深夜早朝の清掃
検察官になりたい	公的機関の事務
車がすき	カーディーラーでの仕事
マクドナルドがすき	マクドナルドのクルー
ブログに熱心	ウェブデザインの会社
喫茶店での経験が豊富	カフェのスタッフ
人の役に立ちたい	看護補助・介護職
人とのかわりが好き	営業
対人関係が苦手	入力業務・宅配便の仕分け

ひとりひとりの職場選び (続き)

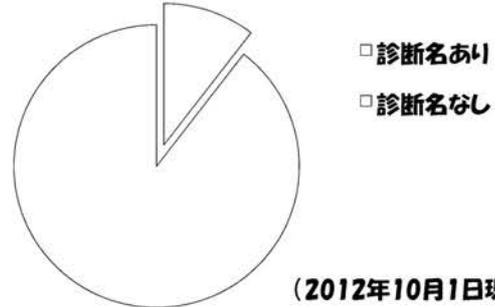
個性・ストレングス	職場
24時間体制の工場を経験	夜勤のある職場
歴史小説を書く	考古学館から史跡管理所へ
動物が好き	動物園での環境整備
産業カウンセラーの資格	キャリア・コンサルタント
看護師の資格	看護職・ファーストフード店
針灸マッサージ師の資格	入院中の方のマッサージ
歴史に興味がある	発掘調査のスタッフ
温泉に入るのが好き	クアハウスのスタッフ
精神的困難を経験してきた	メンタルヘルス分野のスタッフ

- ・ 町を歩いて仕事を探した
 - ・ 仲間が紹介してくれた
 - ・ ボランティアから雇用へつながった
 - ・ 週に1回ハローワークに行ってます
 - ・ 新聞折り込みの求人を見てます
 - ・ スカウト
 - ・ 自分で仕事はあるかとたずねた
 - ・ サポーターの協力を得た
- 池田真砂子氏の許可を得て複製, 2012

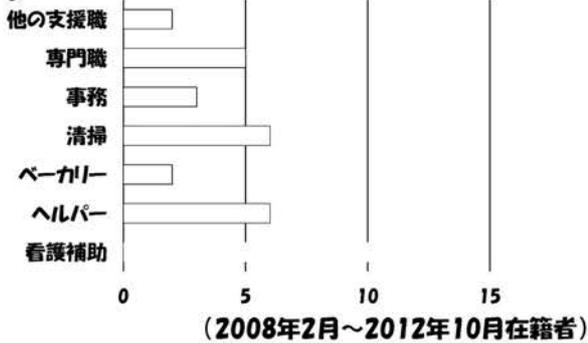
経験し、感じたこと

- どんな人にも働くチャンスがある
- 働きたい人の応援は、医療機関のバックアップがあるほうが良い
- 速やかに仕事との相性を追求しはじめると仕事に就きやすい
- IPSは「何だかいけそうな気がする」

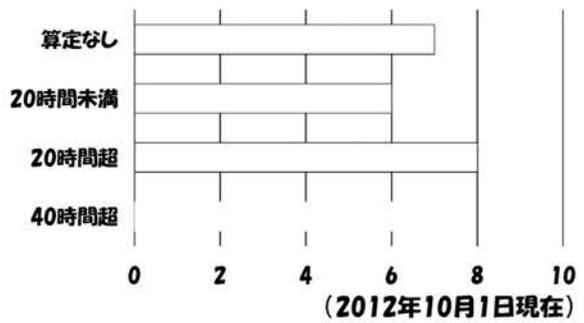
住吉偕成会の当事者雇用



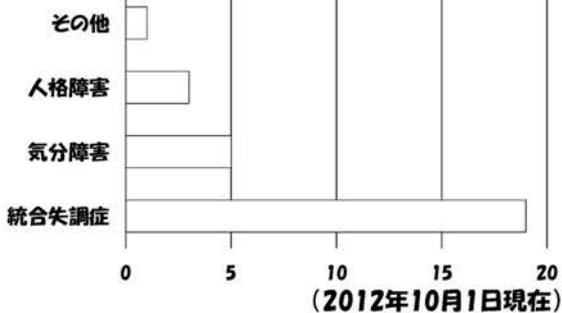
住吉偕成会の当事者雇用



住吉偕成会の当事者雇用



住吉偕成会の当事者雇用



ご清聴ありがとうございました

【Blog】 <http://blog.cabrain.net/CN010030/>
 【F B】 <http://facebook.com/nakatani.sumiyoshihp>

平成26年9月21日

—統合失調症～自分に合った処方を決めて行くには—
薬剤師の立場から

東邦大学薬学部医療薬学教育センター 教授 吉尾 隆

薬剤師の立場から

1. 薬学生の時代 ある患者さんとの出会い

- 1) ある統合失調症の患者さん・・・
- 2) アドヒアランス adherence
- 3) 自覚的薬物体験に影響を与える因子
- 4) 国内における統合失調症患者の薬物治療の問題点
- 5) 抗精神病薬併用投与に関する国際比較
- 6) 東アジア各国における向精神薬、抗精神病薬の使用薬剤数の比較
- 7) 統合失調症入院患者の抗精神病薬投与量国際比較
- 8) 抗パーキンソン薬処方率の国際比較
- 9) 抗精神病薬の多剤併用大量処方は何をもたらすか？
- 10) ベンゾジアゼピン系 抗不安薬・睡眠薬使用問題
- 11) 統合失調症と生命
- 12) どの抗精神病薬で死亡リスクが高いか
- 13) 統合失調症患者の突然死
- 14) 精神病院における身体救急疾患の分類
- 15) 精神科病院における精神疾患患者の死亡要因（海外）（1998~2002、n=608）
- 16) QT延長と抗精神病薬
- 17) 誤嚥性肺炎
- 18) 誤嚥性肺炎と抗精神病薬の量
- 19) 抗精神病薬の受容体特性と主な身体合併症
- 20) 服薬の継続に影響を及ぼす副作用
- 21) D₂受容体占拠率と有効性及び錐体外路症状
- 22) Benzodiazepineの4つの薬理作用と特性
- 23) 抗不安薬・睡眠薬の作用
- 24) 抗不安薬の副作用
- 25) 睡眠薬のおもな副作用
- 26) 睡眠薬の副作用（記憶障害、健忘）
- 27) 住吉病院で出会ったある患者さん
- 28) 精神疾患に対する医療の推進について③
- 29) 統合失調症患者の薬物療法の適正化
- 30) ご清聴ありがとうございました。

東邦大学薬学部生涯学習講座 平成26年度上期プログラム

患者に寄り添う薬物治療 自分に合った処方を決めて行くには － 薬剤師の立場から－

2014年9月21日
東邦大学薬学部医療薬学教育センター
臨床薬学研究室 吉尾 隆

薬学生の頃某精神科病院



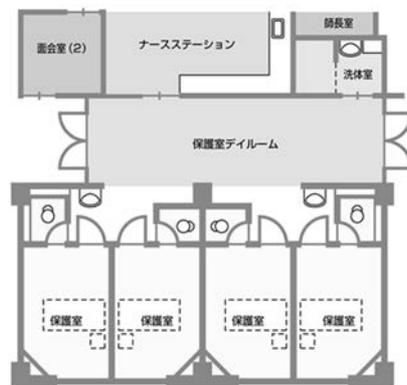
某精神科病院



桜ヶ丘記念病院



薬学生の時代 ある患者さんとの出会い



— MEMO —



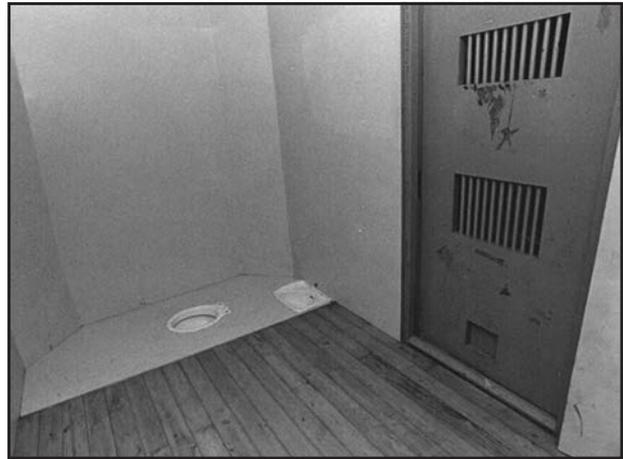
ある統合失調症の患者さん・・・

薬学部の1年生から卒業までの4年間、ある精神科病院において看護助手のアルバイトをしていた際に勤務していた病棟の患者さんの一人が「私の忘れられない患者さん」である。当時の病棟婦長からは、先ずカルテをよく読んで患者さんのことを理解して欲しいと言われた。私達のような学生アルバイトにそのようなことができるのか疑問であったが、とにかく暇を見つけてはカルテを読んだ。精神科では病気のみと向き合うことはなく、その人全体と向き合う必要があることを、カルテを読むことで学んだように思う。患者さん一人一人の生い立ちから発病の経過、入院のきっかけ、現在の症状などを知らなければ精神科看護はできないということをその婦長は教えてくれたと思う。そして、このことは現在私が行っている精神科における服薬指導の原点にもなっている。

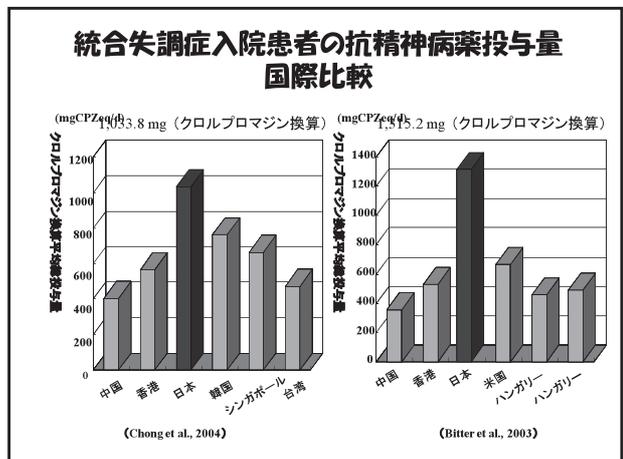
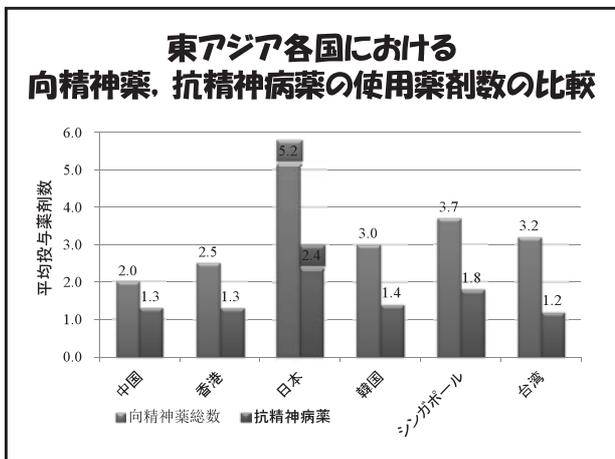
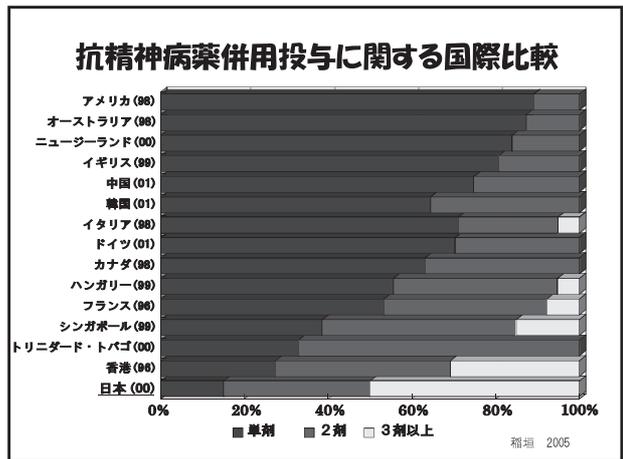
アドヒアランス adherence

アドヒアランスとは、患者が治療に能動的に参加することであり、患者が実行可能な治療であること、治療に際し患者－医療者間の人間関係が重視されていることである。

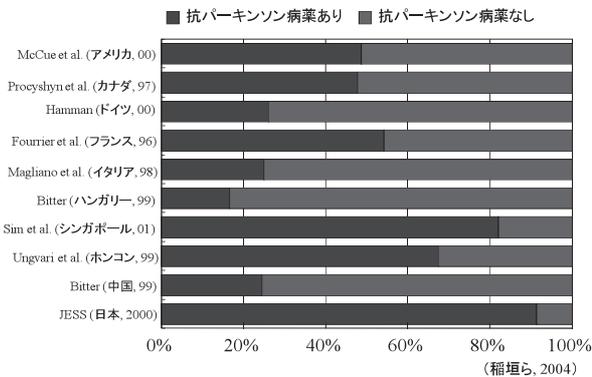
また、コンプライアンス「服薬遵守」とは、医療従事者の指示に患者がどの程度従っているかという視点での評価であり、コンプライアンスを高めるために患者を説得することによって重点が置かれてしまう。したがって、アドヒアランスとは一方的な強制力を排除したコンプライアンスの維持・向上のための概念であり、医療従事者－患者間の関係及び相互作用に着目し、その信頼関係を構築することである。



- ### 国内における統合失調症患者の薬物治療の問題点
- 抗精神病薬の多剤併用大量処方
 - 抗パーキンソン病薬の高い併用率
 - 抗不安薬・睡眠薬の高い併用率



抗パーキンソン薬処方率の国際比較



抗精神病薬の多剤併用大量処方は何をもたらすか？

- ▶ 錐体外路症状の発症
 - ⇒ 身体的苦痛の増加 (QOLの低下)
 - ⇒ 抗パーキンソン病薬処方の増加
 - ⇒ 抗コリン系副作用の増加
 - ⇒ 下剤, 排尿困難治療薬処方率の増加
 - ⇒ 認知機能障害の悪化

ベンゾジアゼピン系 抗不安薬・睡眠薬使用問題

- ・脱抑制, 常用量依存, 認知機能障害など有害事象も多く, 最小限の用量と期間での使用が推奨されている。
- ・ベンゾジアゼピン非使用と比べベンゾジアゼピン使用では統合失調症の死亡率の上昇と有意な関連があったとの報告がある。

Tihonen, J. et al. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry. 69(5):476-483, 2012.

統合失調症と生命

- ・統合失調症は、一般的集団よりも2~3倍高い死亡率と関連している。
- ・このような過度の死亡リスクの原因として自殺は一部に過ぎない。過剰分の死亡の3分の2は自然な原因により説明される。
- ・最近発表された、統合失調症、定型抗精神病薬、死亡の間の関連性を調べた研究では、死亡の相対的リスクは、抗精神病薬の使用、追加的抗精神病薬のそれぞれにより増加することが判明した。
- ・死亡リスクについて、非定型抗精神病薬により治療を受けている統合失調症患者における死亡リスクの潜在的増加については決定的なデータは存在しない。

Mortality in a cohort of outpatients with schizophrenia: 3-year outcomes from the Intercontinental Outpatient Health Outcomes study (IC-SOHO)

どの抗精神病薬で死亡リスクが高いか

- ① どの抗精神病薬の長期使用で死亡率が高いのかは不明である。
- ② フィンランドの全統合失調症 (67,000例) にて11年間の研究からは、自殺リスクは薬剤間で差が見られた。
- ③ 心血管系疾患による死亡は薬剤間で差は見られなかった。
- ④ 多剤併用例では単剤例に比べリスクが高かった。
- ⑤ 全死亡率はクロザピンが最も低かった。

フィンランドにおけるコホート研究1995-2001

統合失調症患者の突然死

- ・精神科入院患者は、諸外国では、一般住民に比べ高い死亡率を示すことが報告されている。
- ・不整脈死が多いと推測されているが、それ以外の要因も多い。
- ・死因不詳例が少なからず存在する。
- ・解剖検査で、肺動脈血栓塞栓症、心筋の虚血性変化を発見することがある。
- ・冠動脈や刺激伝導系の粥状硬化が認められることがある。

長嶺敬彦・抗精神病薬の「身体副作用」がわかるThe Third Disease 医学書院2006より引用

精神病院における身体救急疾患の分類

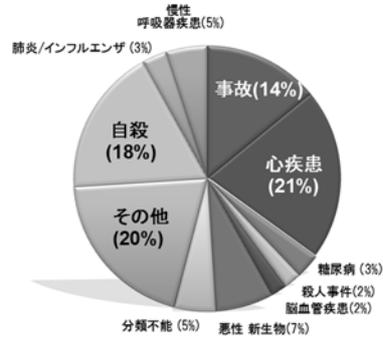
- ①不整脈
- ②心筋梗塞
- ③肺動脈血栓塞栓症(隔離室症候群)
- ④誤嚥・窒息・誤嚥性肺炎
- ⑤水中毒(けいれん、意識障害)
- ⑥糖尿病性ケトアシドーシス
- ⑦イレウス
- ⑧横紋筋融解症
- ⑨消化管出血
- ⑩脳血管障害



その他、外因性のもとしては、
①大量服薬、②大量服薬以外の自殺企図、③その他の事故

長嶺敬彦: 抗精神病薬の「身体副作用」がわかるThe Third Disease 医学書院2006より引用

精神科病院における精神疾患患者の死亡要因(海外) (1998 ~ 2002, n=608)



Miller B. et al. Psychiatr Serv. 2006; 57(10):1482-1488.

QT延長と抗精神病薬

- CP換算で1,000mg未満では抗精神病薬使用者と未使用者に統計学的な有意差はない
- CP換算で1,000mgを超える場合は、リスク比5.4、2,000mgを超えるとリスク比は8.2という報告がある。

Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier J.N. et al.: QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet, 355:1048-1052, 2000.

誤嚥性肺炎

抗精神病薬が増量となり微熱が出ている・・・
サブスタンスPの役割

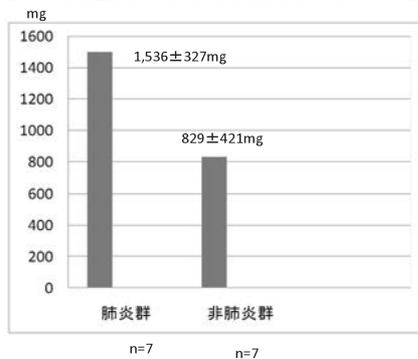


抗精神病薬によるドパミン低下(黒質線条体)
サブスタンスPの低下



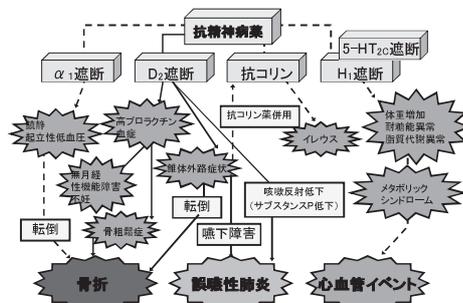
咳嗽反射と嚥下反射のコントロール不良
不顕性誤嚥 (silent aspiration)
誤嚥性肺炎

誤嚥性肺炎と抗精神病薬の量



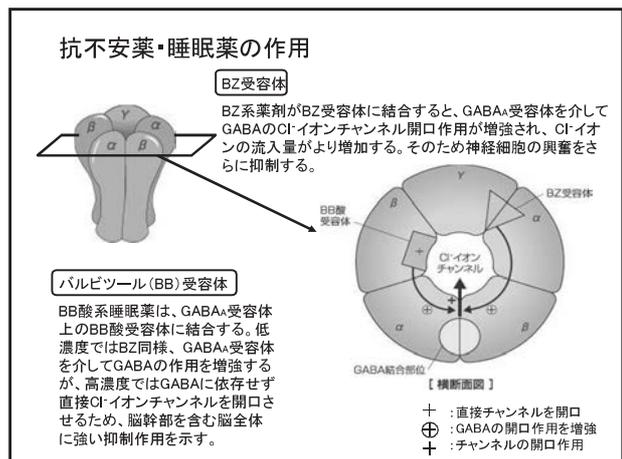
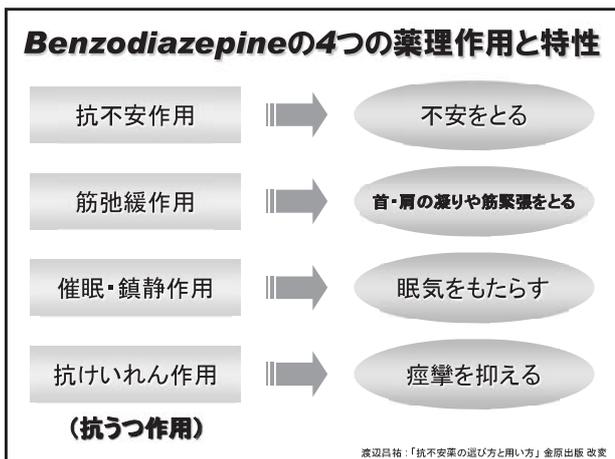
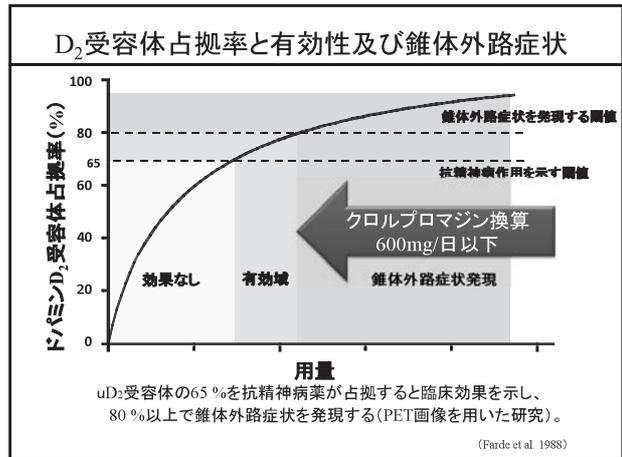
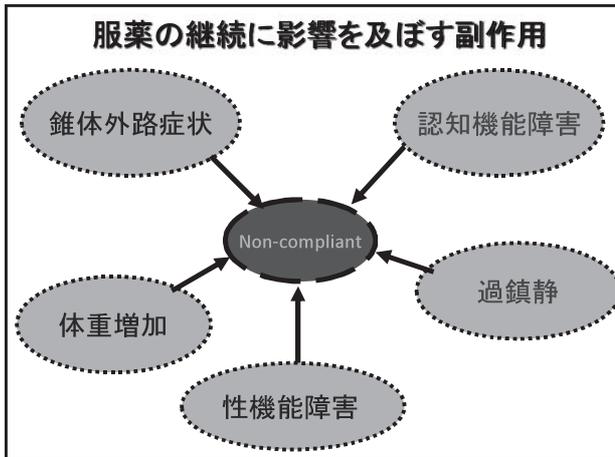
長嶺敬彦: 有害事象から見た多剤併用療法の問題点 精神科治療学20(3):295-298, 2005

抗精神病薬の受容体特性と主な身体合併症



抗精神病薬の受容体特性に起因する各種の副作用が、深刻な身体合併症の原因の一つとなっている。

遠達衛一部ほか臨床精神薬理 11(1):29-41, 2008



- ### 抗不安薬の副作用
- 眠気、ふらつき
 - GABA_A受容体を刺激することによる作用
 - 行動脱抑制
 - まれに興奮、攻撃性、焦燥などの反応が現れる。
 - 常用量依存
 - 長期投与により精神的・身体的依存が生じる。
 - 急な中止によって離脱症状を生じうる。
 - 認知機能障害
 - 健忘や記憶力低下などが引きこされ、投与中止によりある程度回復する。

- ### 抗不安薬の副作用
- 眠気、ふらつき
 - GABA_A受容体を刺激することによる作用
 - 行動脱抑制
 - まれに興奮、攻撃性、焦燥などの反応が現れる。
 - 常用量依存
 - 長期投与により精神的・身体的依存が生じる。
 - 急な中止によって離脱症状を生じうる。
 - 認知機能障害
 - 健忘や記憶力低下などが引きこされ、投与中止によりある程度回復する。

睡眠薬のおもな副作用

ベンゾジアゼピン系睡眠薬

- ・ 持ち越し効果
- ・ 健忘作用
- ・ 筋弛緩作用
- ・ 奇異反応
- ・ 早朝覚醒・日中不安
- ・ 反跳性不眠・退薬症候
- ・ 呼吸抑制

睡眠薬のおもな副作用

ベンゾジアゼピン系睡眠薬

- ・ 持ち越し効果
- ・ 健忘作用
- ・ 筋弛緩作用
- ・ 奇異反応
- ・ 早朝覚醒・日中不安
- ・ 反跳性不眠・退薬症候
- ・ 呼吸抑制

睡眠薬の副作用 (記憶障害、健忘)

(ベンゾジアゼピン系睡眠薬を中心に)

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は記憶機能に重要な役割を果たしている扁桃体、海馬などの大脳辺縁系に作用するために、記憶障害、とくに健忘を引き起こすことがある。

睡眠薬服用前に記憶した出来事は覚えているが、

- ・ 服用後入眠までの出来事
 - ・ 就寝後途中で覚醒した際の出来事
 - ・ 翌朝覚醒後の一定時間の出来事
- などを全く覚えていないという特徴を示す(前向き健忘)。

[中川博幾 ほか:薬局, 46(4), 539, 1995]

住吉病院で出会ったある患者さん

Sさん 50歳代 女性 統合失調症
抗精神病薬の不適切使用
と
ベンゾジアゼピン系薬の長期連用

精神疾患に対する医療の推進について③

適切な向精神薬の使用の推進①

精神科救急入院料、精神科急性期治療病棟入院料、精神科救急・合併症入院料、精神療養病棟において、種類数制限のない非定型抗精神病薬加算2を削除する。

イ 非定型抗精神病薬加算1 (2種類以下の場合)	15点	非定型抗精神病薬加算 (2種類以下の場合)	15点
ロ 非定型抗精神病薬加算2 (イ以外の場合)	10点		

精神科継続外来支援・指導料について、抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬又は抗精神病薬を多剤投与した場合は、算定できないようにする。

精神科継続外来支援・指導料(55点) 1回の処方において、3剤以上の抗不安薬又は3剤以上の睡眠薬を投与した場合は、100分の80の点数で算定する。	精神科継続外来支援・指導料 1回の処方において、3種類以上の抗不安薬、3種類以上の睡眠薬、4種類以上の抗うつ薬又は4種類以上の抗精神病薬を投与した場合は、算定しない。
--	--

処方せん料、処方料、薬剤料について、抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬又は抗精神病薬を多剤投与した場合は、減算する(種類数は精神科継続外来支援・指導料と同じ)。

処方せん料	68点	処方せん料(多剤投与の場合)	30点
処方料	42点	処方料(多剤投与の場合)	20点
薬剤料		薬剤料(多剤投与の場合)	100分の80

精神疾患に対する医療の推進について③

適切な向精神薬の使用の推進②

抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬及び抗精神病薬の処方の適正化②
(抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬及び抗精神病薬の処方の適正化)

①初めて受診した日において、すでに他の保険医療機関で多剤投与されている場合

多剤処方 → 初めて受診した日から6カ月間

②薬剤の切り替え時
新しく導入する薬剤を一時的に併用する場合 (時間)



薬剤切り替え時3カ月間(年2回まで)

③臨時に投与した場合
連続する投与期間が2週間以内又は14日以内の投与

※投与中止期間が1週間以内の場合は連続する投与とみなす。
※抗不安薬及び睡眠薬については臨時に投与した場合も継続薬に含める。

④精神科の診療に係る経験を十分に有する医師

が、やむを得ず投与を行う必要があると認めた場合(抗うつ薬と抗精神病薬に限る)

※精神科の診療に係る経験を十分に有する医師

①～④の全てを満たす者

①5年以上の臨床経験

②3年以上の適切な保険医療機関における精神科の診療経験

③国際疾病分類の「精神及び行動の障害」における全ての診断カテゴリーについて主治医として治療経験

④精神科薬物療法に関する適切な研修の修了

統合失調症患者の薬物療法の適正化

- 患者のアドヒアランスを向上させる飲み心地の良い薬物療法を実施すること。
- 抗精神病薬の多剤併用大量処方避け、抗パーキンソン病薬、抗不安薬・睡眠薬などの併用をできるだけ少なくすること。
- 過鎮静、錐体外路症状を避け、認知機能障害を改善すること。

統合失調症患者の薬物療法の適正化

- 患者のアドヒアランスを向上させる飲み心地の良い薬物療法を実施すること。
- 抗精神病薬の多剤併用大量処方避け、抗パーキンソン病薬、抗不安薬・睡眠薬などの併用をできるだけ少なくすること。
- 過鎮静、錐体外路症状を避け、認知機能障害を改善すること。



