

特集 統合失調症の薬物療法を増強するために——臨床現場で使える実践的方法論——

抗精神病薬の選択について

佐藤 創一郎

抗精神病薬の登場以後、薬物療法により統合失調症の治療目標は現在では回復を目指す水準まで向上してきた。その背景には、新しい薬剤の開発・導入があるが、それだけではなく、各薬剤を適切に評価・使用することで積み上げられてきた知見も大切にしなければならない。特にエビデンスの十分な構築がなされてこなかった時代のいわゆる従来型抗精神病薬についても、現在でもその必要性が消滅してしまったわけではない。新規抗精神病薬が使えなかったり、部分反応にとどまっていたりする場合に、一通り使ってしまったあとにはもはや使用することのできる薬剤がなくなってしまう、新規抗精神病薬の多剤大量使用に陥ってしまうことすら生じかねない。新規抗精神病薬の単剤使用は、薬物療法のアルゴリズムでもガイドラインでも推奨される標準的な薬剤選択であることは明らかではあるが、すべてのケースで当てはまるとは限らない。また、入院中であればなるべく早期の退院を目指すためにより急性期症状を早期に対処可能な状態へ導くための選択肢はなるべく多くもっておいた方が望ましいだろう。筆者らの世代は従来型しか選択肢のないところに精神科医となり、第一線に立つようになってからは新規抗精神病薬の単剤適正使用を推進することに取り組むことができた極めて恵まれた世代でもある。諸先輩方や自身の経験に基づく従来型抗精神病薬の、そしてエビデンスと自身の経験に基づく新規抗精神病薬の、それぞれの特性を生かしてより幅広く選択肢を増やしつつ、より有用な治療成果をあげられるように議論していきたい。

＜索引用語：統合失調症，従来型抗精神病薬，新規抗精神病薬，薬物療法＞

I. 背景

統合失調症の治療において、抗精神病薬による薬物療法は欠かすことができない重要な要素となっていることはいうまでもない。脳内ドパミン神経系において、中脳辺縁系経路での過剰と、中脳皮質系経路での不足というドパミンの不均衡状態によって統合失調症の症候が引き起こされているというドパミン仮説により、抗精神病薬の作用機序は説明されてきた。それを大きく覆すだけの知見は現在までには十分にはなく、生物学的に裏付けられた症状への効果は、抗精神病薬を統合失調症治療において不可欠な存在として大きなパワーをもたらしていると言えるだろう。とはいえ、抗精神病薬が登場してからまだ60年ではあるが、

その使用に対する考え方はそれぞれの時代の考え方の影響を受けていくらかの変化を来してきた。

抗精神病薬の登場は統合失調症を治療可能なものとして位置づけることを可能とした。しかし、当時はまだ「回復可能」というレベルで統合失調症治療に取り組んでいくことが可能なほど時代として成熟していなかった面があったといえるだろう。2002年に「統合失調症」へと呼称変更⁴⁾がなされ、その疾病概念が「回復可能」であることを明らかにするまでの長い間、抗精神病薬はその役割の本質を発揮することがなされないままであったと言ってもよいのかもしれない。すなわち、当事者をとりまく多くの問題をすべて症状に直接由来するものであるとみなし、何でも薬剤で解決

しなくてはならない、という考え方に陥ってしまっていたと言ってもよいのだろう。そのため、抗精神病薬をはじめとする向精神薬は回復を目指す統合失調症「治療薬」から、統合失調症「対処薬」という位置づけに変わってきてしまっていた側面があった。このこと自体は、当事者に近い立場で診療を行ってきた日本の臨床家のある意味では「優しい」一面を反映しているとも言えるが、一方で回復不能である精神障害者には自ら治療に参加していくことなどできはしないというきわめて悲観的でパターン的な考え方が支配的であったことを示している。その結果として、抗精神病薬は多剤大量使用されることが多くなってしまい、統合失調症そのものと抗精神病薬の本来の治療反応性についての評価を的確に行うことが困難になってしまっていた。

その後、新規抗精神病薬の登場に伴い、こうした多剤使用の一要素に埋没してしまい、その適切な評価がなされなくなってしまうことへの危惧を感じた製薬会社のプロモーション方針として、単剤使用を推奨するキャンペーンが行われた。その目的自体は、それぞれの製薬会社の利益を誘導するためのものであったかもしれないが、抗精神病薬の適正使用の必要性を感じていた多くの臨床医にそのコンセプトは支持された。エビデンスに基づいた新規抗精神病薬単剤使用を原則とする統合失調症治療のガイドライン⁵⁾やアルゴリズム²⁾が作成され、基本となる薬物療法の指針が示され、実践されるようになってきた。

その結果として、新規に治療開始されるケースについては新規抗精神病薬の単剤使用が増え、治療反応に関しても操作的な症状評価尺度を用いた標準化が導入され、改めて寛解が治療反応のひとつの指標として認識されるようになり、またその先の回復も現実的な治療目標となってきている。

II. 実際的な処方

しかし、実際の臨床場面では、アルゴリズムやガイドライン通りの治療で十分に反応するケースばかりではない。一定数の薬物療法への反応不十

分者は存在し、入院治療でも1年以上の期間を要するケースが1割程度は報告⁷⁾されている。こうした症例を「治療抵抗性」と分類してクロザピンに導入することも、確かにひとつの解決策なのかもしれない。しかし、一般的な臨床場面では、本当に適切に抗精神病薬が使われたのかを検証し、まだ試みられていないクラスの薬剤を導入することを考えることが必要であろう。

また、「単剤治療」という方法論にとらわれてしまい、新規抗精神病薬のみ、あるいは種類のみ、という呪縛に処方医が陥ってしまうことも避けなければならない。かつては、目の前の当事者や家族の苦しみに何らかの手を打ちたいが根拠が不明確なまま増薬を選択し多剤化を招いたのかもしれないが、現在では基本となる薬物療法の指針は明確に単剤治療を示しているため、何とかして薬剤を整理できないかという強迫観念めいた抑制が働き多剤化され放置されることを食い止める一定の役割を果たしている一面もあるのかもしれない。

標準的な、いわゆるガイドラインやアルゴリズムにのっとりた薬剤選択は、それぞれエキスパートの意見や大規模研究の結果に基づいているもので、その妥当性に関しては何ら疑問はない。大多数のケースにおいて間違いの少ない治療薬の選択指針を示している。それに加えて、我々が日常臨床で直面する実際的な薬剤選択の必要な場面とはいったいどういうものだろうか。

それは（新規）抗精神病薬単剤治療では十分な効果が得られないときではないだろうか。

ここでいうところの「効果」とは本来的には純粹に「抗精神病効果」でなくてはならないものの、現実的には本来は副作用として分類されるべき「鎮静」をも「効果」の一部として期待されていたり、場合によってはそもそも「効果」そのものとして認識されていたりすることもまだまだ多い。しかし、こうした目的での使用が一般的であるならば、もはや「抗精神病薬」とはいえず、かつて用いられていた「神経遮断薬 (neuroleptics)」

という表現の方が処方動機の本質を表現しているといってもよくなってしまふ。まずは、薬剤の持つ「抗精神病効果」についての認識を共有しておく必要があるだろう。そのことは、症候学や診断学が当事者の病理を掘り下げるように使われていかなければ、抗精神病薬の適正使用はあり得ないということになる。こうした意味では、目の前の当事者の治療文脈における症候学というものが重要になってくる。一方で、症候学や診断学で用いられる言語の標準化が行われなければ治療者間・治療者当事者間で認識の共有もできない。この場合は操作的な症候や診断の基準を導入する方が便利などところもある。現在では、この一見相反する経験的・個別的なものと、操作的なものを使い

分けていかなければならないが、標準的な処方選択が行き詰まってしまった場合には、より個別的に症候をとらえて対策を組み立てていくことが必要となってくる。

本当に新規抗精神病薬では効果がない場合に、通常の臨床場面で考えられる選択肢としては、①従来型抗精神病薬を試みる、あるいは②(新規)抗精神病薬の併用を試みる、というものとなるだろう。しかし、どちらも新規抗精神病薬単剤治療よりも明らかに有用だというエビデンスはない。だが、エビデンスがなければあきらめるしかない、ということは臨床場面ではあり得ない。何とかして当事者の生活回復のために、相対的に有益な方法を模索していくことが臨床医としてのスキルであるはずで、ここではじめて実際的な処方の工夫が必要となってくる。

抗精神病薬を選択する際に考えることは、それぞれの薬剤が持っている薬理学的な特性^{1,6)}が目の前の当事者の治療においてどのようなメリットをもたらすかということに尽きるだろう。もちろん、いかに有害事象を回避するかということも当然考えなくてはならないが、まず治療効果をあげて、当事者になるべく早期に自分らしい生活を取

表1 新規抗精神病薬の特性

		D ₂ 受容体親和性	
		強い	弱い
脳からのクリアランス	早い	perospirone	quetiapine
	遅い	risperidone blonanserin aripiprazole	olanzapine

武田俊彦編：第2世代抗精神病薬の臨床, 新興医学出版社, 2007

表2 従来型抗精神病薬の薬理作用

	D ₂	α ₁	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	H ₁	mACh
chlorpromazine	○	◎	△	◎	○	◎
levomepromazine	◎	◎	△	◎	○	◎
propericiazine	◎	●	△	◎	○	△
perphenazine	◎	○	△	◎	○	○
fluphenazine	●	○	△	◎	○	○
haloperidol	◎	○	△	○	△	△
mosapramine	◎	○	○	◎	○	△
sulpiride	○	△	△	△	△	△
sultopride	◎	△	△	△	△	△
zotepine	○	◎	○	◎	◎	○

●最強, ◎強力, ○中等度強力, △弱い~作用なし

D₂: ドパミン D₂ 受容体, α₁: ノルアドレナリン受容体, 5-HT_{1A}: セロトニン_{1A} 受容体, 5-HT_{2A}: セロトニン_{2A} 受容体, H₁: ヒスタミン H₁ 受容体, mACh: ムスカリニック・アセチルコリン受容体
 原田俊樹: Schizophrenia practice, 抗精神病薬の使い方と副作用, 診療新社, 2001 より改変

り戻せるようになるためにはどういった薬剤特性が相応しいのかと、治療者側が積極的に考えて治療提案をしていかななくてはならない。特に、新規抗精神病薬で反応が不十分だったケースにおいては、従来型抗精神病薬の使用についても検討せざるを得ない。

従来型抗精神病薬は、登場した時代背景もあり、新規抗精神病薬で検討されたような形での大規模な無作為比較試験が行われていないことが多い³⁾。また、多剤使用が日常的に行われていたこともあり、単独でその有用性について臨床的に検討されたことも少ない。そのため、新規抗精神病薬登場直前に上市された抗精神病薬の多くはその真価を十分に臨床場面で発揮され、認識されることがないまま「第一世代抗精神病薬」という大きなカテゴリーに分類されてしまい時代の流れの中に埋もれてしまっている。そのため、当時これらの薬剤の適性使用を試みてきた臨床医の知見は現在ではとても貴重なものとなっており、現在の回復を目指した統合失調症治療戦略の中でどのような位置づけが可能なのかについて再度適切に評価していく必要があると考えられる。

本当は現在選択中の抗精神病薬がもたらす効果は十分だが、その他の要因で回復への安定的な取り組みが難しくなっている場合は、当事者自身・家族に対して心理社会的な介入を行うことが必要となってくるが、このことに関しては他のパートで触れられるため積極的には触れないが、単に標準的な症候の評価だけではとらえきれないヒトとしての感覚を尊重していけるように、症状そのものだけでなく選択した薬剤が認知や思考を極力阻害しないような工夫が求められるだろう。

III. ま と め

新規抗精神病薬の登場により、統合失調症の治療選択肢は一層拡大してきている。一方で、新しく登場してきた薬剤にはより多くのエビデンスが存在し、その有用性が評価しやすいため、処方動機に比較的容易に影響しやすい傾向があるといえるだろう。また、かつて我が国の統合失調症治療

において国際的に大きな批判をうけた多剤大量使用からの脱却というテーマで取り組まれた抗精神病薬の単剤使用の流れも、各薬剤間の比較を容易にしてきた。

ここで議論すべきことは、単剤使用か多剤使用かのいずれかのみをむやみに礼賛することでも、逆に批判することでもない。無計画な抗精神病薬の単剤治療の実践を批判する以前に、緻密な臨床にもとづいた適切な単剤適正使用に取り組むべきである。当事者にとって何が望ましいことなのかということを優先するべきであり、決して処方医の自己満足に陥ってはならない。状況に応じて、単剤での標準的な方法論も、時にはオプションとしての戦略的な併用増強療法も使い分け、またその方針を当事者と家族と共有していくことなしには、本質的な治療目標である生活の回復を実現することに役立つものにならない。

新規に治療を開始する場合に考えるべきことは、なるべく早く当事者の生活を妨げている症状を軽減することであることは言うまでもないが、同時にその治療が一定の成果を挙げた後に再発再燃を最大限防止するために継続して医療に関わっていくことができるものとなるように配慮することも必要である。そのためには、確実な効果をもたらす、同時に極力副作用を回避することが見込まれる薬剤を選択しなくてはならない。しかし、現実の治療場面では標準的な処方選択だけでは解決できないことに直面することもある。

こうした場面で、抗精神病薬を選択する際には、

1. 標準的な選択肢について

特に新規抗精神病薬を適切な用量で単剤で十分な期間使用することで十分に検討することが必要である。

2. 効果不十分である場合は

症状が十分に抑えられず精神病症状に直接影響を与えている場合は、抗精神病薬の直接増強・変薬が必要であり、その場合は従来型抗精神病薬も選択肢として考えていく。

症状が気分などに二次的に影響を与えている場合は、気分安定薬・抗うつ剤・抗不安薬な

どでの増強とともに心理社会的な介入の強化が必要である。

文 献

- 1) 原田俊樹: Schizophrenia practice, 抗精神病薬の使い方と副作用. 診療新社, 2001
- 2) 林田雅希ほか編: 統合失調症の薬物治療アルゴリズム. 医学書院, 東京, 2006
- 3) Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., et al.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet, 373:

31-41, 2009

- 4) 佐藤光源監修: 統合失調症—精神分裂病と何が変わったのか. 日本精神神経学会呼称変更特別委員会発行, 共和企画, 東京, 2002
- 5) 佐藤光源ほか編: 統合失調症治療ガイドライン, 第2版. 医学書院, 東京, 2008
- 6) 武田俊彦編: 第2世代抗精神病薬の臨床. 新興医学出版社, 東京, 2007
- 7) 竹島正編: 目で見る精神保健福祉4. 独立行政法人精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神保健計画研究部, 2010

Basis of Prescribing Antipsychotics

Soichiro SATO

Zikei Hospital

After the introduction of novel antipsychotic agents to Japanese clinical settings, the goal of treating patients suffering from schizophrenia has changed from response to recovery. However, there is a situation we, clinicians occasionally face, in which the standardized medication with novel antipsychotic monotherapy does not work well. So we have to consider the medication with older antipsychotic agents because we cannot give up treating patients even though there are no convincing evidences which support augmentation therapy with a conventional antipsychotic. Now we are at the age of combining the evidence and the experience to construct the practical strategy of treating schizophrenia.

<Author's abstract>
