

**向精神薬の減量に関する薬剤師の役割 [薬学の時間2019] [薬学の時間]**

2019/05/17(金) 14:00

2019年5月16日放送

向精神薬の減量に関する薬剤師の役割

東邦大学医療薬学教育センター 教授

吉尾 隆

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ます。

統合失調症の治療における抗精神病薬の多剤併用大量処方、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ます。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すが、精神科疾患の薬物療法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・乱用があります。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剤までとなっています。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りました。しかし、向精神薬の適正使用を目的とした減量の際にも病状の不安定化や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りません。したがって、減量に際しては症状評価尺度の使用も必要となります。本稿では、向精神薬の減量に際して、薬剤師が知っておくべき症状評価尺度、減量方法と離脱症状の対処方法について解説します。

抗精神病薬の減量

抗精神病薬の減量は慎重に行わなければならない、減量による離脱症状の発現に注意が必要です。代表的な身体的離脱症状として遅発性ジスキネジアが発現し、離脱の段階で徐々に弱まるか、あるいは持続します。抗精神病薬からの離脱に関連した過感受性精神病は、抗精神病薬によるドパミン作動性受容体の遮断に起因する脳のドパミン受容体の数と感度の増加によるもので、抗精神病薬が中止されることで症状の悪化を誘発する可能性があります。

岩田らによる抗精神病薬の減量に関する調査報告から、単純計算による減量速度は1週間で15.7mgから9.7mgでした。この減量速度は、助川が提案している1週間で25mg以下と同等な減量速度でしたが、できるだけ時間をかけて慎重に減量を行う事は重要です。

離脱症状は、おそらく力価の変動と受容体の活動に起因するものと考えられますが、ある抗精神病薬を他のものに切り替えた場合にも生じることがあります。そのような離脱症状は、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ます。これらの有害事象は、抗精神病薬間での急な変更の間に起こりやすいので、抗精神病薬は徐々に変更することでこれらの離脱症状を最小限にしなければなりません。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際には段階的な減量・中止を推奨しています。抗精神病薬の減量に際しては、薬剤師も自覚的薬物体験評価尺度（Drug Attitude Inventory-10）や病識評価尺度（The Schedule for Assessment of Insight）といった精神症状評価尺度で症状の評価を行い、離脱症状に十分注意しながら適切な減量速度を提案していくことが求められます。

抗パーキンソン薬

抗精神病薬の投与による錐体外路症状の出現に対して抗パーキンソン薬が併用されます。また、錐体外路症状の予防目的での併用も多くみられます。抗パーキンソン薬処方増加による抗コリン系副作用の増加により、身体的には口渇や便秘、排尿障害などを生じ、中枢性には認知機能障害の悪化が生じます。抗精神病薬の投与により認知機能を低下させてしまうことは避けなければならず、抗パーキンソン薬の処方是最少用量で短期間に留めるべきです。抗コリン性抗パーキンソン薬の減量は、コリン作動性リバウンド症候群を生じるため、慎重に徐々に行う必要があります。離脱症状として、不安、不眠、頭痛、嘔吐、めまい、インフルエンザ様症状や妄想症状の悪化が見られるため、抗精神病薬の減量ができてから抗パーキンソン薬の減量を慎重に行う必要があります。また、急激な抗パーキンソン薬の中断により、精神症状の悪化や悪性症候群が生じることがあります。これまでの報告から、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週間毎にビペリデン換算で0.4~0.7mgが適切であると報告されています。また、抗精神病薬投与量と抗パーキンソン薬投与量との間に正の相関が、抗パーキンソン薬投与量と Drug Attitude Inventory-10（DAI-10）、Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale（DIEPSS）のスコアとの間には負の相関が認められていますので、抗パーキンソン薬の減量の際には薬剤師もDIEPSSとDAI-10の評価結果に着目しながら処方提案を行っていくことが必要です。

ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬

現在使用されている抗不安薬・睡眠薬の殆どがベンゾジアゼピン系の薬剤ですが、これらの薬剤では、精神依存、身体依存の両方が生じ、急激な中断により離脱症状を引き起こします。したがって、これらの薬剤を減量する場合、ゆっくりと慎重に減量を進めていく必要があります。ベンゾジアゼピン離脱症候群は、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す。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ます。抗不安薬・睡眠薬の減量・中止方法として、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40 mgあるいはその等価量を摂取していた場合は1日20 mgの用量に到達するまで、1~2週間毎に2 mg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ます。ジアゼパムを1日20 mgから更に減量・中止する場合は、毎週あるいは2週間毎に1日の用量を1 mgずつ減らしていくことを推奨しています。ここまでに更に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ります。

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ます。また、一部の患者では、短期間の服用でも依存を生じ、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にも、

薬剤師が十分注意しなければなりません。また、不安の評価にはセルフレイティングアングザイアティスケールSelfrating Anxiety Scale (SAS)、不眠の評価にはアテネ不眠尺度Athens Insomnia Scale (AIS) 等を用います。

抗うつ薬

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ります。生物学的精神医学会世界連合では3ヵ月以上、英国国立医療技術評価機構では4週間以上を減薬の期間としています。抗うつ薬を減量あるいは中止する際には特に「中止後（中断）症候群：離脱症状」に注意が必要です。離脱症状は、減量あるいは完全に中止した際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ります。半減期の短いSSRIで多く見られ、Paroxetineが最も多く、SNRIであるVenlafaxineにも多いと言われています。平均発症日数は2日、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%との報告があります。SSRIの離脱症状に関する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①中断前の服薬期間が最低でも8週間と長いこと、②3～8日の断薬期間でも退薬症候群が起こること、③paroxetineでの発現頻度が高いとされています。薬剤師は各抗うつ薬の消失半減期や離脱症状の特徴に注意して減量を提案しなければなりません。また、よくうつ症状の評価には、ハミルトンうつ病評価尺度Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) やうつ性自己評価尺度Self-rating Depression Scale (SDS) 等を用いると良いでしょう。

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、薬剤師も精神症状評価尺度を使用し、離脱症状に十分注意しながら減量速度を提案するとともに、急激な減量及び中断が行われないように注意しなければなりません。