

The Japanese Society of Psychiatric Pharmacy

# 日本精神薬学会誌



Vol.4 No.1  
2020.9

## CONTENTS

### 【巻頭言】

今年の合同年會を振り返って

東邦大学薬学部医療薬学教育センター 臨床薬学研究室／日本精神薬学会理事長 吉尾 隆

..... 4

### 特集 「治療抵抗性統合失調症を考える」

### 【特集1】

今回の特集を組むに当たって

鈴鹿医療科学大学薬学部／日本精神薬学会編集委員長 三輪 高市

..... 6

### 【特集2】

治療抵抗性統合失調症とドーパミン過感受性精神病

1) 千葉大学大学院医学研究院精神医学、2) 千葉大学社会精神保健教育研究センター

宮澤 惇宏<sup>1)</sup>、金原 信久<sup>2)</sup>、仲田 祐介<sup>1)</sup>、伊豫 雅臣<sup>1)</sup>

..... 10

### 【特集3】

電気けいれん療法によるドーパミン過感受性状態の解除作用

1) 千葉大学大学院医学研究院精神医学、2) 千葉大学医学部

木村 允<sup>1)</sup>、南学 正仁<sup>2)</sup>、木村 大<sup>1)</sup>、小田 靖典<sup>1)</sup>、伊豫 雅臣<sup>1)</sup>

..... 16

### 【特集4】

ドーパミン過感受性の克服・ポストクロザピンを考える

くまもと青明病院 村田 司

..... 22

### 【特集5】

治療抵抗性統合失調症とクロザピン薬剤師の取り組み

三重県立こころの医療センター診療技術部薬剤室 中村 友喜

..... 34

## 論文

### 【原著論文】

薬局薬剤師が抗うつ薬の服用に抵抗感を抱く患者に対して  
実践している工夫に関するテキストアナリシス

1) 大阪薬科大学 社会薬学・薬局管理学研究室、2) 株式会社アピスファーマシー、3) 岐阜大学医学教育開発研究センター

庄司雅紀<sup>1)</sup>、藤原篤子<sup>2)</sup>、今福輪太郎<sup>3)</sup>、島田京司<sup>1)</sup>、恩田光子<sup>1)</sup>

..... 42

### 【症例報告】

神経性やせ症に合併した便秘に対して麻子仁丸が有効であった一症例

1) 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 薬剤部、2) 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 心療内科・精神科

3) 横浜薬科大学 薬学部 漢方薬物学研究室

渡部 和幸<sup>1)</sup>、平田 一耕<sup>1)</sup>、大上 俊彦<sup>2)</sup>、舟越 亮寛<sup>1)</sup>、石毛 敦<sup>3)</sup>

..... 50

### 【Original Article】

Survey of Civil and Criminal Litigation Involving the Misuse of Benzodiazepine Hypnotics  
Designated as Psychotropic Drugs under the Narcotics and Psychotropics Control Law

1) Department of Pharmaceutical Law and Related Law, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

2) Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

Hideaki Hiraga<sup>1)</sup>, Shuusuke Uekusa<sup>2)</sup>, Kazuhiro Matsuo<sup>2)</sup>, Takashi Yoshio<sup>2)</sup>

..... 57

## DI&コミュニケーションBAR Prova

第6夜 一緒に選ぶ喜びに乾杯!! ～ Shared Decision Makingとは～

..... 68

編集後記 JA尾道総合病院 別所 千枝 ..... 73

### 広告索引

大塚製薬株式会社 レキサルティ® ..... 9

大日本住友製薬株式会社 ラツータ®錠 ..... 21

大日本住友製薬株式会社 ロナセン®テープ ..... 21

ヤンセンファーマ株式会社 ..... 41

吉富薬品株式会社 ..... 41

エーザイ株式会社 ..... 71

東和薬品株式会社 ..... 72

ニプロ株式会社 ..... 72

巻頭言 今年の合同年会を振り返って

## 吉尾 隆

東邦大学薬学部医療薬学教育センター 臨床薬学研究室／日本精神薬学会理事長

まずはじめに、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）により命を落とされた方々のご冥福をお祈りいたします。ご遺族の皆さまにお悔やみを申し上げますと共に、健康を害された方々に心よりお見舞い申し上げます。

また、令和2年7月の豪雨災害によりお亡くなりになられた方々に対しご冥福をお祈りいたします。ご遺族の皆さまにお悔やみを申し上げますと共に、被害に遭われた方々が一日も早く平常の生活に戻ることができますようお祈り申し上げます。

更に、病院等で発生したクラスターにより大変な苦勞をされている医療従事者の方々や、感染対策に尽力されている方々に敬意を表します。事態の長期化は心の健康にも影響が心配されます。皆さまの健康をお祈り申し上げます。

本年度の第4回日本精神薬学会総会・学術集会は、第50回日本神経精神薬理学会年会、第42回日本生物学的精神医学会年会との3学会による合同年会として、2020年8月21日～23日の3日間の日程で、仙台国際センター（仙台市）にて開催させていただく予定にしておりましたが、新型コロナウイルス感染症拡大の影響を踏まえ、会員の皆さまの安全等に鑑み、学会の期間は同じとしながらも、現地開催は行わずWeb開催としました。

合同年会のテーマは、『レジリエントな心をつくる Developing Resilient Mind』としました。本テーマには、「脳と心の科学の探求と薬学への応用」という3学会の共通目標に向かって協力しながら、精神

疾患の病態解明と新たな治療薬の開発を目指すこと、脳と心のメカニズムとそれに対する治療薬に関する研究・臨床・教育の最前線に臨むこと、2011年に起きた東日本大震災からの復興、さらには臨床と基礎の協働という、様々な意味における「連携」への期待が込められていました。

今回の合同年会は、WEB配信で行いましたが、視聴登録者数は1,200名を超え、大変多くの方々にご参加いただきました。内容といたしましては、特別講演4、教育講演4、教育講座10、シンポジウム30、精神科専門薬剤師精神医学セミナー、若手育成プログラム、ワークショップ3、受賞講演、市民公開講座の他、195題の一般演題（口演 59題、ポスター 136題）のプログラムとなりました。

これらの中で、日本神経精神薬理学会との合同企画で行われた、精神科専門薬剤師精神医学セミナー以外にも、当学会独自の企画として、EGUIDEワークショップ、第1回抗精神病薬に関する減薬・減量オンラインワークショップ等にも、多くの方々にご参加いただくことができました。そして、学会企画シンポジウムでは、当学会より数多くの企画が採用され、基礎研究以外の臨床研究及び日々の活動に関連したシンポジウムを行うことができました。

日本神経精神薬理学会は、基礎研究と臨床研究、日本生物学的精神医学会は基礎研究が中心ですが、当学会は、基礎と臨床研究に加え、臨床実践研究を行うという特徴を有しています。一般演題では、口演・ポスターに当学会の会員から多くの発表が行わ

れ、他の2学会の研究発表に引けを取らない貴重な知見を得ることができたと確信しています。

今学会はWEB形式というこれまで例のない形式で行われましたが、実際の会場開催では得られないメリットも多く得ることができました。この形が、今後のニューノーマルとして定着していく可能性もあり、新たな形式となっていくことが考えられます。

今後、新型コロナウイルス感染症が終息し、会員の皆さまと実際にお会いしての学会が開催されることを強く望むと共に、新たな開催形式を上手く組み込んで、より良い学会の形が形成されることも期待されます。来年度の第5回日本精神薬学会総会・学術集会は、福岡での開催を予定しています。是非多くの会員の皆さまのご参加をお待ちしております。

特集「治療抵抗性統合失調症を考える」

特集

1

今回の特集を組むに当たって

三輪 高市

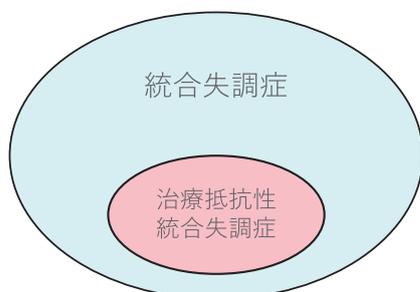
鈴鹿医療科学大学薬学部／日本精神薬学会編集委員長

今回は、治療抵抗性統合失調症に焦点を当て、治療抵抗性統合失調症についての研究レベルでの情報、また、クロザピンの薬物療法の現状と、これらについてなど幅広い情報を専門家の先生方にご解説いただきました。「今回の特集を組むに当たって」の項では、治療抵抗性統合失調症の病態とクロザピンの基本事項について復習してみたいと思います。

クロザピンの治療対象となる治療抵抗性統合失調症とはどのような病態でしょうか？

疫学的には、統合失調症の患者さんが日本では約79万2千人程度いる（厚生労働省患者調査；平成29年）のに対して、治療抵抗性統合失調症の患者さんは約8万～24万人、つまり10～30%（と推察されています（図1））。

図1 治療抵抗性統合失調症は統合失調症の10～30%程度



クロザピン（クロザリル<sup>®</sup>）の添付文書では、治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンの適用について次のように記載されています（図2）。

図2 添付文書

治療抵抗性統合失調症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、他の抗精神病薬治療に抵抗性を示す統合失調症の患者（下記の反応性不良又は耐容性不良の基準を満たす場合）にのみ投与すること。

5.1.1 反応性不良の基準

忍容性に問題がない限り、2種類以上の十分量の抗精神病薬<sup>a)</sup>（クロルプロマジン換算600mg/日以上で、1種類以上の非定型抗精神病薬（リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等）を含む）を十分な期間（4週間以上）投与しても反応がみられなかったc)患者。なお、服薬コンプライアンスは十分確認すること。

a) 非定型抗精神病薬が併用されている場合は、クロルプロマジン換算で最も投与量が多い薬剤を対象とする。

b) 定型抗精神病薬については、1年以上の治療歴があること。

c) 治療に反応がみられない：GAF（Global Assessment of Functioning）評点が41点以上に相当する状態になったことがないこと。

5.1.2 耐容性不良の基準

リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等の非定型抗精神病薬のうち、2種類以上による単剤治療を試みたが、以下のいずれかの理由により十分に増量できず、十分な治療効果が得られなかった患者。

- ・中等度以上の遅発性ジスキネジア<sup>a)</sup>、遅発性ジストニア<sup>b)</sup>、あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現、または悪化
- ・コントロール不良のパーキンソン症状<sup>c)</sup>、アカシジア<sup>d)</sup>、あるいは急性ジストニア<sup>e)</sup>の出現

a) DIEPSS（Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale）の「ジスキネジア」の評点が3点以上の状態。

b) DIEPSSの「ジストニア」の評点が3点以上の遅発性錐体外路症状がみられる状態。

c) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を行ったにもかかわらず、DIEPSSの「歩行」、「動作緩慢」、「筋強剛」、「振戦」の4項目のうち、3点以上が1項目、あるいは2点以上が2項目以上存在する状態。

d) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSSの「アカシジア」が3点以上である状態。

e) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSSの「ジストニア」の評点が3点に相当する急性ジストニアが頻発し、患者自身の苦痛が大きいこと。

\*DIEPSS：DIEPSS（Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale；薬原性錐体外路症状評価尺度）は、薬剤によって発現する薬原性錐体外路症状の評価尺度表です。主には抗精神病薬の治療中に発症する薬原性錐体外路症状の重症度を評価するために作成されたものであり、8つの個別評価項目と1つの総括評価項目から構成されています。8つの個別評価項目は、1) 歩行、2) 動作緩慢、3) 流涎、4) 筋強剛、5) 振戦、6) アカシジア、7) ジストニア、8) ジスキネジアです。

## 統合失調症薬物治療における 最終兵器クロザピン

治療抵抗性統合失調症は、統合失調症の患者さんを社会から遠ざけ、統合失調症を“不治の病”と言わしめた元凶の1つとなっていました。もちろん、リスペリドンを始めとする第二世代抗精神病薬の面々が統合失調症の患者さんの社会復帰に大きな貢献をしてきたことには間違いはありません。しかし、どうしても保護室から出られない、何十年も退院できないといった統合失調症の患者さんを救うことができたクロザピンは、現状では統合失調症薬物治療の“最終兵器”と言えるでしょう（図3にクロザピン導入条件を示しました）。

### クロザピンは第二世代抗精神病薬のルーツですが、生い立ちは苦難の日々でした

私は、1992年～1999年の間、製薬会社の研究所で新規抗精神病薬の開発研究に携わっていました。その時に研究を進める際には、クロザピンが1つの大きな目標になっていました。この医薬品の副作用をどのように減らすことができるのだろうか、薬理作用の本体は何なのだろうか、そのようなことを考えながら新薬の開発研究に勤しんでいました。クロザピンは第二世代抗精神病薬の最初の薬剤で1971年にヨーロッパで使用が開始されていますが、致命的となる無

顆粒球症を引き起こすことが判明し、1975年～1989年まで使用されていませんでした（米国で使用再開）。その後、有益性が認められ、再度使用され始めますが、現在も謎に包まれた“不可思議な”薬剤です。

### クロザピンは作用機序が明らかでなく、謎の塊

抗精神病薬の薬理作用は、元々ドパミン仮説やグルタミン酸仮説などの元に成り立っており、明確化されているわけではありません。しかし、クロザピンは中でも群を抜いて、高い有効性に対する効果の本体が明らかになっていない薬剤と言えます。それが解っていれば、第二世代抗精神病薬の中で最も古い上に、重篤で発現頻度の高い“やっかいな”副作用を持つクロザピンに頼らなくても、次々に新薬が登場してその席を奪い取っているはずです。

クロザピンは“最終兵器”で有益な薬剤であると同時に、やっかいできまぐれな“じゃじゃ馬”といった存在です。

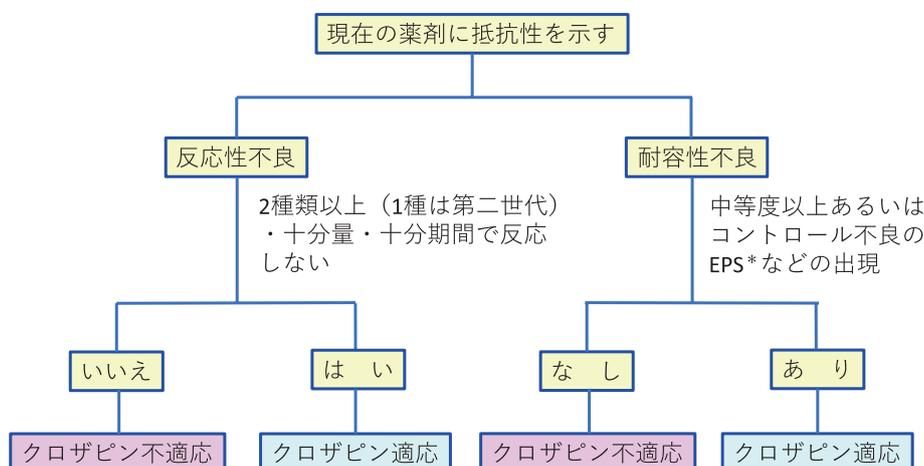
### 最終兵器であるにも拘らず、使用するには制限がある。

クロザピンは有効性の高い薬剤ですが、重篤な血液障害（無顆粒球症・白血球減少症・好中球減少症）の発症リスクが非常に高いという問題点を抱えています。

前項でも触れましたが、この重篤な副作用のために一度は臨床使用を諦めていた期間もあります。現在は、クロザリル患者モニタリングサービス（Clozaril Patient Monitoring Service：CPMS）の管理下で適正使用をすることで、臨床での使用が可能になっています。

図3 治療抵抗性統合失調症の定義；クロザピン導入条件のフローチャート

\*EPS：錐体外路症状（extrapyramidal symptom）



## CPMSの概要

### ・CPMSとは？

クロザピン投与中の患者の無顆粒球症および耐糖能異常の発現またはその予兆の早期発見や発現時の早期対処を目的としており、医療機関、保険薬局、医療従事者および患者を登録して、血液および血糖検査の確実な実施と処方判断を支援する仕組みです。

### ・クロザピンの使用制限

添付文書上の重要な基本的注意に「CPMSに登録された医療機関・薬局において、登録医師・薬剤師によって、登録患者に対しCPMSの規定を遵守し、本剤の投与の可否を判断した後に投与すること」と記されています。

また、クロザピンの投与にあたっては、CPMSが設けた基準に基づき適切な頻度で血液検査を行うとともに、好中球減少症等の血液障害が発現した場合には、適切な処置を行うこととされています。クロザピンを使用する施設は、重篤な血液障害を回避する目的で、助言・協力を受けるために血液内科と事前に提携を結んでおくなど、無顆粒球症の治療に十分な経験のある医師に相談できる、あるいは支援を受けられる環境を作っておく必要があります。

## クロザピンの副作用について

クロザピンの副作用で、最も重篤かつ高頻度なものは血液障害です。白血球の減少（白血球減少症）を起因として、顆粒球、好中球（好中球減少症）の減少があり、重篤化すると無顆粒球症に陥ります（図4）。市販後調査では、無顆粒球症が発症するのは

1.1%と報告されています。発症はほとんどの場合、投与初期に現れますが、投与量の変更時にもリスクが高く、慢性期でも発現がみられるため、継続的な血液検査が必要になります。

その他の副作用としては、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、高血糖、糖尿病、QT延長など心機能障害、てんかん発作、EPS、などがみられます。

## クロザピンの投与開始するためには入院が必要

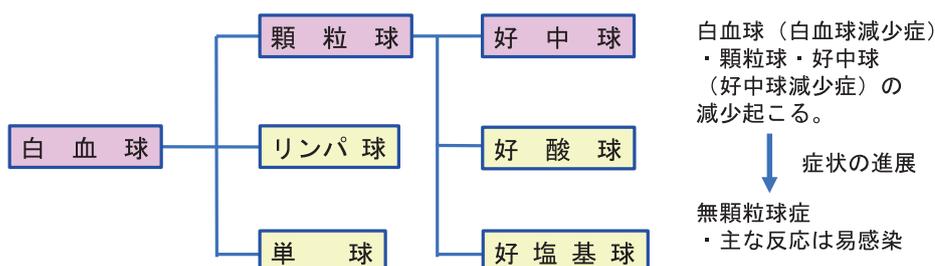
クロザピンは血液障害など重篤な副作用を有するために、治療開始にあたっては、患者さんの入院継続が必要になります。

- 1) 服薬開始後は3週間（心機能障害対応のため）入院が必要。
  - 2) 原則として、服薬開始後18週間（無顆粒球症対応のため）は入院継続が必要。
- 2) については、4週間以降は、クロザピンの適切な服薬量が明らかになり、その服用量で1週間以上入院により経過を見ていることや、服薬管理や症状の確認などについての支援者がいるという条件で外来治療に移行すること（退院）が可能になります。

ここまで、クロザピンについての基本的なことを振り返っていただきましたが、ここからはより深く幅広い情報を専門家の先生方に提供していただきます。しっかりとクロザピンの有用性・可能性について学んでください。

図4 クロザピンで最も注意すべき副作用：血液障害

白血球の種類、およびクロザピンによって障害（減少）がみられる血球（ピンク）とその反応を示した。





抗精神病薬

劇薬、処方箋医薬品  
注意—医師等の処方箋により使用すること

# レキサルティ® 錠 1mg 錠 2mg

REXULTI® tablets〈ブレスピプラゾール錠〉

薬価基準収載

◇効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意及び用法・用量に関連する使用上の注意等は、添付文書をご参照ください。



製造販売元  
大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2-9

文献請求先及び問い合わせ先  
大塚製薬株式会社 医薬情報センター  
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー

## 特集「治療抵抗性統合失調症を考える」

特集

2

## 治療抵抗性統合失調症とドパミン過感受性精神病

宮澤 惇宏<sup>1)</sup>、金原 信久<sup>2)</sup>、仲田 祐介<sup>1)</sup>、伊豫 雅臣<sup>1)</sup>

1) 千葉大学大学院医学研究院精神医学、2) 千葉大学社会精神保健教育研究センター

## はじめに

統合失調症患者の治療において、標準的な薬物療法や様々な社会福祉的支援を行っているに関わらず、症状の改善が十分になされない患者は少なくない。このような患者は治療抵抗性統合失調症 (Treatment-resistant schizophrenia : TRS) と定義される。統合失調症患者全体でTRSに該当する者はおよそ30%とされる。精神疾患に対する研究が進展を遂げる中、このTRSに関する病態の解明作業も現在まで進められてきている。我が国でも2009年にClozapineが臨床使用されることとなり、TRSに対する治療法は確実に成果をあげる展開をみせているものの、課題も数多く残されている。現状Clozapineや電気痙攣療法などの選択肢に限りがある状況であり、これらの治療法によっても尚十分な改善が得られない患者も少なくない。このような現状において、今回議論するドパミン過感受性精神病 (Dopamine supersensitivity psychosis : DSP) に関する知見や基本的な治療方針は、TRSの見立てや治療戦略を組み立てるに際して有用なものと考えられる。

本稿では、TRSにおけるDSPタイプの患者に関して、診断と基本的な治療方針を論じる。

## 1. TRSの診断

TRSの診断基準は1988年のKaneらによる試験の中でTRS患者の基準が定義され、以来幾つかの診断基準が提案されてきた<sup>1)</sup>。そのいずれも抗精神病薬の種類・用量・使用期間に基づいて定義されてい

る<sup>2)</sup>。TRSに有効性が確立された抗精神病薬であるClozapineを導入する際に用いられるClozapine Patient Monitoring Service (CPMS) が定める基準 (表1) が臨床現場では最も一般的である。CPMSの診断基準における反応性不良タイプは、抗精神病薬を少なくとも2種類 (少なくとも1種類は非定型抗精神病薬でなくてはならない)・chlorpromazine換算量で600mg/日以上・少なくとも4週間 (定型抗精神病薬の場合は1年間) 用いても全般的機能評価 (GAF) が41点以上に至らない場合にTRSとするものと定められている。

また反応性不良タイプのTRSは、初発精神病エピソードに対する初期治療から治療薬への反応が乏しい経過を辿る者と、初発精神病エピソードに対する治療には反応性が良好で、一度は寛解レベルに至るものの、再発を経る中で難治化していく者に大きく分けられることが近年明らかとなってきた<sup>3,4)</sup>。後者の中には、抗精神病薬の用量が増大し、高用量の抗精神病薬での治療が継続される患者も含まれることとなる。また抗精神病薬の減量や切替え、あるいは中断により短期間で精神病症状が再燃してしまうDSPも含まれる。

TRS診断に際して、それまでの治療経過を広く見直す作業が必要となる。過去の治療歴が遡れない患者もあるため、複数の情報源から確認する作業が必要となることもある。中でも薬物アドヒアランスや抗精神病薬への反応性の評価は基本事項である。TRS診断とする最も直接的な症状の特定も重要である。

表1 CPMSの治療抵抗性統合失調症の診断基準

<p><b>1. 反応生不良</b></p> <p>忍容性に問題がない限り、2種類以上の十分量の抗精神病薬a) b) (クロルプロマジン換算600mg/日以上で、1種類以上の非定型抗精神病薬 (リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等) を含む) を十分な期間 (4週間以上) 投与しても反応がみられなかったc) 患者。</p> <p>a) 非定型抗精神病薬が併用されている場合は、クロルプロマジン換算で最も投与量が多い薬剤を対象とする。</p> <p>b) 定型抗精神病薬については、1年以上の治療歴があること。</p> <p>c) 治療に反応がみられない：GAF (Global Assessment of Functioning) 評点が41以上に相当する状態になったことがないこと。</p> <p><b>2. 耐容性不良の基準</b></p> <p>リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等の非定型抗精神病薬のうち、2種類以上による単剤治療を試みたが、以下のいずれかの理由により十分に増量できず、十分な治療効果が得られなかった患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・中等度以上の遅発性ジスキネジアa)、遅発性ジストニアb)、あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現、または悪化</li> <li>・コントロール不良のパーキンソン症状c)、アカシジアd)、あるいは急性ジストニアe) の出現</li> </ul> <p>a) DIEPSS (Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale) の「ジスキネジア」の評点が3点以上の状態。</p> <p>b) DIEPSSの「ジストニア」の評点が3点以上の遅発性錐体外路症状がみられる状態。</p> <p>c) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を行ったにもかかわらず、DIEPSSの「歩行」、「動作緩慢」、「筋強剛」、「振戦」の4項目のうち、3点以上が1項目、あるいは2点以上が2項目以上存在する状態。</p> <p>d) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSSの「アカシジア」が3点以上である状態。</p> <p>e) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSSの「ジストニア」の評点が3点に相当する急性ジストニアが頻発し、患者自身の苦痛が大きいこと。</p>
---

クロザリル添付文書、ノバルティスファーマ、2020年より抜粋

幻覚妄想を中心とした陽性症状の重篤さも重要であるが、陰性症状、認知機能障害、気分変動などの他の症状についての評価も必要である。状態の見直し作業で、何らかの疑問を感じる症例では、双極性障害、発達障害、また器質性精神障害などの他の精神疾患の鑑別を今一度確認してみることも有用である。

## 2. DSPの概念、診断

DSPは1970年代から提唱された概念である。陽性症状を改善する目的で次第に抗精神病薬の用量が増大し、一層の病状不安定化や遅発性ジスキネジア (Tardive dyskinesia : TD) を呈してくる症例が報告されたことに始まる。Chouinardら<sup>5)</sup>は抗精神病薬誘発性過感受性精神病と命名した。これは統合失調症の22-43%、またTRSの半数程度でもあると指摘されている<sup>6,7)</sup>。DSPの臨床的な特徴として、以下の点が重視される<sup>8-11)</sup> (表2)。(1) 病初期には抗精

神薬への治療反応性は良好で十分な症状改善が得られるが、再発に伴い次第に抗精神病薬の用量が増え、精神症状改善までの期間も長くなったり、改善そのものが困難な経過となる“薬効への耐性”。(2) 抗精神病薬の減量・中断、切替えにより速やかに悪化する“リバウンド精神病”。また (3) 些細なストレスで症状の再燃する“ストレス脆弱性”。これらを通じて再燃時の精神病症状はより重篤になっていく傾向がある。(4) TDは精神病症状そのものではなく、神経学的症状であるが、TDの存在はドパミン過感受性の獲得を示唆する重要所見である。予測因子として、TD以外の錐体外路症状の存在、CP換算量で600mg以上の高用量での長期間の治療、また高プロラクチン血症などが挙げられている<sup>8-10)</sup>。すなわちDSP形成の背景として、抗精神病薬による過剰なドパミンD2受容体 (DRD2) の遮断による代償的なDRD2の増加が関与していると考えられている<sup>9)</sup>。

表2 ドパミン過感受性精神病の研究用診断基準 (Chouinard, 1991)<sup>8)</sup>

<p>(A) 患者は抗精神病薬を3ヶ月以上服用していなければならない</p> <p>(B) 以下の大基準のうち少なくとも1つ以上は存在しなければならない</p> <p>①過去5年間に抗精神病薬を減量または中止して、内服薬なら6週間以内、デポ剤なら3ヶ月以内に、精神病症状が再出現したことがある</p> <p>②抗精神病薬で継続的に治療されている間に再発（急性精神病症状）の頻度が増大した</p> <p>③抗精神病薬の抗精神病効果に耐性が生じた（過去5年間に20%以上用量が増えた）</p> <p>④抗精神病薬への極度の耐性（抗精神病薬を増量しても、もはや精神病症状を覆い隠すことができない）</p> <p>⑤抗精神病薬の減量に伴う精神病症状は新たな（過去には見られなかった）統合失調症症状である、または重症度が増したものである</p> <p>⑥抗精神病薬の突然の減量（10%）により精神病症状が現れるが、同じ量を徐々に減量したときには現れない</p> <p>⑦過去に抗精神病薬の耐性が生じ、現在は高用量の抗精神病薬を分2以上の服用で治療されている</p> <p>(C) もし大基準が1つしか存在しない場合には、以下の小基準のうち1つは存在しなければならない</p> <p>①遅発性ジスキネジア（標準的な検査を使用しなければならない）</p> <p>②抗精神病薬の減量または中断後に抗精神病薬の用量を増加させると精神病症状が急速に改善する</p> <p>③ストレスによる精神病症状の明確な悪化</p> <p>④注射と注射の間隔の最後には精神病症状が現れる（持効性抗精神病薬筋注剤を投与されている患者に対して）</p> <p>⑤高いプロラクチン濃度、または強い神経遮断活動（過去2年間に通常は2回、少なくとも1回）</p> <p>(D) 除外基準</p> <p>①初発精神病エピソードの患者</p> <p>②抗精神病薬に反応しない持続的で重篤な精神病症状を有する患者</p>
---

過感受性精神病（伊豫雅臣監修）2013年5月より抜粋

DRD2受容体の増加ないしは過感受性獲得は、特にリバウンド精神病の発生の機序を説明し得る。DRD2への親和性の低いQuetiapineやClozapineの減薬・中断時における急激な悪化や、ドパミン部分作動薬Aripiprazoleへの切り替え時における陽性症状悪化現象の報告がなされているが<sup>12, 13)</sup>、これらの現象はDSPとして捉えられる場合もあると考えられる。よって前薬の減薬・中止の仕方、切替後薬剤の増量の仕方など慎重に見直すことで、悪化の背景が理解されることも多い。

リバウンド精神病が生じた場合、抗精神病薬の用量を戻すと症状制御可能となることもあるが、制御困難となってしまうことも少なくない。この場合増量による治療を続けるとTRSの診断基準を満たしてくることとなる。このような経過によってDSPはTRSに直結する重要な概念である<sup>14, 15)</sup>。

### 3. TRSの治療戦略

現在の所、TRS症例に対してはClozapineの有効性が確立されており、NICE<sup>16)</sup>、APA<sup>17)</sup>、また日本精神神経学会等の治療ガイドライン<sup>18)</sup>において、推奨薬剤として挙げられている。Clozapineはメタ解析において、定型抗精神病薬に対する優位性が支持されており<sup>19)</sup>、CutLASS-2試験において、他の非定型抗精神病薬に比して、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) の有意な改善が報告されている<sup>20, 21)</sup>。

Clozapineの歴史は古く、1959年に発見され、当初は錐体外路症状の出現が、従来の薬剤よりも少ないという点で注目された。その後間もなく、優れた臨床効果も注目されるようになっていった。しかしながら、無顆粒球症や心筋炎など致命的となり得る副作用も起こすことが判明し、1975年には一度使用は停止されていた。その後、構造の似た非定型抗精神病薬が作られたものの、Clozapineの臨床効果

には及ばないこともあり、また、治療薬物のモニタリング技術の向上もあり、定期的な採血などの一定の条件下で米国では1989年、本邦では2009年よりようやく臨床現場で使用されることとなった。ただし、現在でもその正確な作用機序が不明であり、また前述のような無顆粒球症、心筋炎、糖尿病、脳波異常などの重篤な有害事象も起こし得るという問題は依然存在している。

DSP形成患者がTRS基準を満たす場合、Clozapine導入も治療選択の一つとなり得る。しかしDSPの病態背景を理解し、適切に病状観察をすることで、Clozapine以外の治療手段も、有効である可能性がある。

#### 4. DSPの治療戦略

DSP症状に対する治療戦略を考えるに際して、一旦形成したドパミン過感受性に対する治療アプローチと、DSPを形成させない予防的な観点で行う治療に分けて考えることが有用である。特に後者は初発精神病エピソードからDSP形成の回避を最大限配慮した治療が重要となる。初期治療の段階での錐体外路症状はDRD2の過剰遮断を意味し、その時点でドパミン過感受性の形成開始か潜在的形成を示唆する。よって抗コリン性抗パーキンソン薬の使用はドパミン過感受性形成をマスクする形となってしまう可能性がある。

DSPが形成された患者に対する治療も、治療の方向性やプランを立てて、薬剤調整に着手することが重要である。不安定な病状においてDSPそのものが大きく関与していると想定される場合は、頻回のリバウンド精神病を安定化させることが出来れば、病状全体が改善していると判断できることも多い。一方でリバウンド精神病をもはや超え、耐性状態にある場合は抜本的な治療方針の再考が必要となる場合もある。

経過中に何らかの理由で抗精神病薬の切り替えを行う際は、過去の治療歴を見直し、特に再発時期や切り替え時の状況を確認することは極めて重要である。

特に高用量（chlorpromazine換算量で600mg/日以上）での治療が継続されている場合には、潜在的なDSPの形成は意識するべきである。その場合のAripiprazole導入の際には急激な悪化を来すこともあるので注意が必要である。以上のことを留意した上で、具体的な治療については以下に示す。

##### A) 長半減期型非定型抗精神病薬

同じ脳内DRD2占拠率をもたらす異なる剤型を比較すると、短半減期薬剤よりも長半減期薬剤の方が血中濃度変動は明らかに小さい。短半減期型抗精神病薬での治療は特に血中ピーク時により高い受容体占拠率となり、さらなるDSP形成に関係する可能性はある。この考え方を基本とし、多剤大量療法が継続されてきたDSPタイプの患者に対する薬物調整が有用である。このことから非定型抗精神病薬持続性注射剤（Long-acting injectable：LAI）が最も相応しい選択肢となる。またOsmotic controlled-Release Oral delivery System（OROS）を含む徐放錠、またBlonanserin, Asenapineも内服抗精神病薬の中で半減期が長く、この考えに沿った薬剤選択と言える。尚、DSPタイプの患者を長半減期型抗精神病薬のみでまとめて整理する場合、元々の薬剤用量が1000mgを超える患者も少なくなく、必ずしも単剤で置き換え可能とはならない可能性もある<sup>22)</sup>。特にLAI導入の場合、添付文書の記載内容を逸脱しないように注意しつつも、急速な切替えや減薬は大きなリバウンド精神病を惹起する可能性があるため、注意が必要となる。Kimuraら<sup>23)</sup>によると、RisperidoneLAIへの部分的な切替えでもDSPへの有効性が示唆されている。

##### B) Clozapine

DSP形成患者がTRS基準を満たす場合、Clozapine導入も治療選択の一つとなり得る。TRS患者の半数はDSPが存在すると言われており<sup>7)</sup>、TRS患者に対する有効性が認められているClozapineでの改善にはDSP症状の改善も含まれていることが推測される。実際にClozapineが他の抗精神病薬に比べて、錐体外路症状を引き起こしにくい特徴があるが、特にTDに対する有用性が高いことが知られている<sup>24)</sup>。

またDSPタイプの患者に対する導入によって、DSP症状の改善は症例シリーズのレベルではあるものの、報告が幾つかなされている<sup>25, 26)</sup>。

### C) Aripiprazole

Aripiprazoleは動物実験でDRD2のup-regulateを生じさせないことが示されており、さらにHaloperidolによって形成されたドパミン過感受性状態を改善させる可能性が示唆されている<sup>27)</sup>。しかしながらドパミン部分作動薬の特性から、DSPタイプの患者や高用量での治療が継続されてきた患者への同薬への切替はリバウンド精神病が比較的高く起こることが知られている<sup>28)</sup>。よってDSPタイプの患者への導入は極めて慎重にモニタリングしながら進めていく必要がある。外来での切替えより入院環境で行うとより安全な治療オプションかもしれない。

### D) 修正型電気痙攣療法 (Modified electroconvulsive therapy : m- ECT)

薬物療法ではもはや改善が得られない場合に選択される場合が多く、実際に症状の改善ばかりでなく、抗精神病薬の用量の減少や錐体外路症状の改善を伴

う結果に繋がることもある。このことからECTがDSP症状そのものを改善させる可能性があるかもしれない。動物実験モデルで、電気痙攣療法によって、Haloperidolによって起こったDRD2密度の増加を減衰させることが報告されている<sup>29)</sup>。このことから代償性に増加したDRD2を正常化することによって、DSPの改善に繋がる可能性が言われている。しかし、未だ臨床的に有効性が確認された知見は乏しい。

## 5. まとめ

本稿では、TRS及びDSPについて、診断と治療を説明した。TRS患者の中にも長期の高用量抗精神病薬使用によるDSP患者の存在が少なくない現状にも触れた。DSPが形成された後の治療だけでなく、統合失調症患者の治療においては、初期からDSP概念に留意して取り組む、予防的な観点も必要である。長半減期型非定型抗精神病薬、Aripiprazoleなどのドパミン部分作動薬、またClozapineやm-ECTなどの治療法も早期に検討することがTRS及びDSP治療に有用である可能性を示した。

---

## 引用文献

- 1) Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-blind Comparison With Chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1988;45:789-796.
  - 2) Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation. *Psychiatry Res.* 2012;197:1-6.
  - 3) Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, et al. Two distinct patterns of treatment resistance: Clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol. Med.* 2016;46:3231-3240.
  - 4) Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: Prevalence, subtypes and predictors. *Psychol. Med.* 2017;47:1981-1989.
  - 5) Chouinard G, Jones BD, Annable L. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am. J. Psychiatry.* 1978;135:1409-1410.
  - 6) Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A. Supersensitivity psychosis and tardive dyskinesia: a survey in schizophrenic outpatients. *Psychopharmacol. Bull.* 1986;22:891-896.
  - 7) Chouinard G, Chouinard VA. Atypical Antipsychotics: CATIE Study, Drug-Induced Movement Disorder and Resulting Iatrogenic Psychiatric-Like Symptoms, Supersensitivity Rebound Psychosis and Withdrawal Discontinuation Syndromes. *Psychother. Psychosom.* 2008;77:69-77.
  - 8) Chouinard G. Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophr. Res.* 1991;5:21-33.
  - 9) Iyo M, Tadokoro S, Kanahara N, et al. Optimal extent of dopamine d2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013;33:398-404.
  - 10) Chouinard G, Samaha AN, Chouinard VA, et al. Antipsychotic-Induced Dopamine Supersensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychother. Psychosom.* 2017;86:189-219.
  - 11) 伊豫雅臣 (監修) 中込和幸 (監修). 過感受性精神病. 初版, 星和書店, 東京, 2013, pp75-76.
  - 12) Moncrieff J. Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr. Scand.* 2006;114:3-13.
  - 13) Takeuchi H, Remington G. A systematic review of reported cases involving psychotic symptoms worsened by aripiprazole in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;228:175-185.
  - 14) Suzuki, T, Kanahara N, Yamanaka H, et al. Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2015;227:278-282.
  - 15) Yamanaka H, Kanahara N, Suzuki T, et al. Impact of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia: An analysis of multi-factors predicting long-term prognosis. *Schizophr. Res.* 2016;170:252-258.
  - 16) National Institute for Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults : prevention and management. 2014:8-10, 30.
  - 17) American Psychiatric Association. The american psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2001:119-127.
  - 18) 日本神経精神薬理学会. 統合失調症薬物治療ガイドライン, 第4章:治療抵抗性. 2017改訂:67-91.
  - 19) Leucht S, Corves C, Arbrecht D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:31-41.
  - 20) Lewis SW, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2006;32:715-723.
  - 21) McEvoy, J. Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163:600.
  - 22) 仲田祐介, 金原信久, 伊豫雅臣. 治療抵抗性統合失調症患者に対するドパミン過感受性を考慮した長半減期型非定型抗精神病薬の効果検証: 千葉大学精神神経科における後方視研究. *臨床精神薬理.* 2018;21 (10) :1391-1402.
  - 23) Kimura H, Kanahara N, Komatsu N, et al. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr. Res.* 2014;155:52-58.
  - 24) Hazari N, Kate N, Grover S. Clozapine and tardive movement disorders: A review. *Asian J. Psychiatr.* 2013;6:439-451.
  - 25) Louzā MR, Bassitt DP. Maintenance treatment of severe tardive dyskinesia with clozapine: 5 Years' follow-up. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005;25:180-182.
  - 26) Nakata Y, Kanahara N, Iyo M, et al. Efficacy of clozapine on dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2017;32.
  - 27) Tadokoro S, Okamura N, Sekine Y, et al. Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis. *Schizophr. Bull.* 2012;38:1012-1020.
  - 28) Takase M, Kanahara N, Oda Y, et al. Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist: A retrospective survey of failure of switching to aripiprazole in schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 2015;29:383-389.
  - 29) Lerer B, Belmaker RH. Receptors and the mechanism of action of ECT. *Biological Psychiatry.* 1982;17:497-511.
-

木村 允<sup>1)</sup>、南学 正仁<sup>2)</sup>、木村 大<sup>1)</sup>、小田 靖典<sup>1)</sup>、伊豫 雅臣<sup>1)</sup>

1) 千葉大学大学院医学研究院精神医学、2) 千葉大学医学部

## はじめに

電気けいれん療法 (electroconvulsive shock: ES) は、電気刺激により脳の神経細胞に発作活動を引き起こすことで、精神症状の改善を図る治療法である。統合失調症は主な適応疾患の一つであるが、精神病症状、中でも陽性症状の急激な悪化に対して非常に効果的であるとされている。日本精神神経学会の推奨するESの適応基準 (2013年) では、薬物療法に先立つ第1治療としてESの使用が考慮される状況に、迅速で確実な臨床症状の改善が必要とされる場合 (自殺の危険、拒食・低栄養・脱水などによる身体衰弱、昏迷、錯乱、興奮、焦燥を伴う重症精神病) が挙げられており、他の抗精神病薬と比較しても効果の高い治療法の一つと考えられている<sup>1)</sup>。さらに、最近ではクロザピンを含む治療抵抗性統合失調症 (treatment-resistant schizophrenia: TRS) に対する治療法としても注目を集めている。一方で、TRSの中でも長期に高用量の抗精神病薬を内服することで特徴的な臨床症状を呈する一群がおり、ドパミン過感受性精神病 (dopamine supersensitivity psychosis: DSP) として知られている<sup>2)</sup>。我が国の治療抵抗性患者の70%がDSP症状を呈しているとの報告もあり<sup>3)</sup>、治療抵抗性の治療を考慮するうえでDSPの存在は大きいと言える。

本稿ではESとDSPの関連について論じる。

## 1. 電気けいれん療法の歴史

ESの歴史は、1935年にメドゥナがメトラゾールによってけいれんを誘発することで統合失調症を治療したという報告までさかのぼる<sup>4)</sup>。1920年代後半、メドゥナは組織病理学研究からてんかん患者の脳内ではグリア細胞の過形成がきわめて多く見られるのに対して、統合失調症患者の脳ではグリア細胞系が不活化しているように見えることに気づいた。一方で、疫学研究からも統合失調症とてんかんが合併するのは非常にまれであることや<sup>5)</sup>、仮に併存する際にはそれらの症状は同時ではなく交替性に現れる<sup>6)</sup>といった報告がなされていた。これらの知見から、メドゥナはけいれんに統合失調症治療効果があると仮説を立て、1935年に前述の報告をしている。その後、当時イタリアで電気によってけいれんを誘発する研究をしていたチェルレッティが、1938年に実際に統合失調症患者に対して電気でけいれんを起こし治療効果を得たとの報告をしたことでESが広く知られることとなった<sup>7,8)</sup>。以降、けいれん発作時の脊椎の圧迫骨折等を減らすことを目的とした筋弛緩薬の導入や、患者の恐怖感を軽減するための静脈麻酔を併用する修正型ESが普及するようになり、更にはサイン波からパルス波型治療器に変更するなど、徐々に改良が進められて現在に至っている。しかしながら、現在に至るまでESが実際にどのような機序で様々な疾患に治療効果をもたらすのか詳しくはわかっていない。

## 2. DSPの病態生理

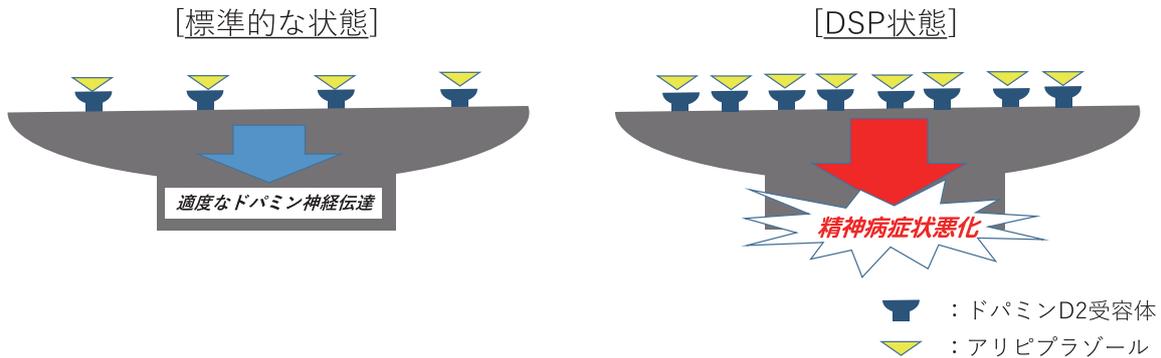
TRSの中でも、治療初期は抗精神病薬に良好な反応性を示すものの、治療経過の中で徐々に抗精神病薬に対する耐性を獲得する一群があり、DSPと呼ばれている。DSPの詳しい概念や診断基準は別稿に譲るが、その中心的機序は抗精神病薬によるドパミンD2受容体 (DRD2) の慢性過剰遮断に対するポストシナプスDRD2の代償性上昇によるものと考えられている<sup>2, 9)</sup>。DRD2はドパミンが結合することで細胞表面から細胞内に取り込まれ、一部はそのまま破壊され、一部は再利用される。つまり、適度なドパミン刺激が加わることでDRD2密度は一定の範囲に調整されているが、過剰遮断が続くとドパミン刺激が入らず、ドパミンシグナルを維持するためにDRD2密度が増加すると推測される。実際に我々はハロペリドールの高用量慢性持続投与によりラット線条体のDRD2が1.5から3倍に増加することを報告したが<sup>10, 11)</sup>、ヒトを対象としたpositron emission tomography (PET) 試験でも、長期に抗精神病薬を内服していた患者でDRD2密度が上昇したとの報告があり<sup>12)</sup>、長期に亘る抗精神病薬の使用によりDRD2は増加すると考えられる。動物実験では、このDRD2の代償性増加は抗精神病薬投与により徐々に増加するが、中断してから1週間後には更に増加し<sup>13, 14)</sup> その効果は断薬後2週間以上持続することが報告されている<sup>15)</sup>。ラットの生物学的時間をヒトに当てはめると、ラットの1日はヒトの約35日に相当するとされる<sup>16)</sup>。つまり、一度DSPが形成されると仮に抗精神病薬を中止しても、1年以上に亘ってDRD2の増加が遷延する可能性がある。

一方で、DRD2の代償性増加とは別に、抗精神病薬の長期投与により生じる現象として脱分極性遮断 (depolarization block) が知られている。ラットに抗精神病薬を急性投与すると、抑制性の制御をしているドパミン自己受容体である前シナプスDRD2を遮断することで、一過性に抑制性のフィードバックがはずれドパミンニューロンの活動性が亢進し、個々のドパミンニューロンの発火頻度の亢進、発火

パターンの変化および自然発火しているニューロン数が増加する。一方で、ラットに3週間抗精神病薬を連日投与すると、急性投与とは反対に自然発火するニューロン数が減少し、ドパミンの代謝産物も低下することが報告されている<sup>17)</sup>。そのため、抗精神病薬を長期に亘って服用することでドパミンの合成能が低下すると考えられるが、最近我々はラットに抗精神病薬を慢性投与した実験で、薬剤を中断して1週間経過した時点でもドパミン合成能が低下していることを明らかにした (Kimura et al. under submission)。このように抗精神病薬の慢性投与により平常時はドパミン合成能が落ちるものの、ストレスや精神刺激性薬剤などの刺激が加わると、脱分極性遮断を起していない対照群と同レベルのドパミンが合成されることもいくつか報告されている<sup>18-20)</sup>。

DSPの観点からDRD2の代償性増加および脱分極性遮断について考察すると、①過剰なDRD2遮断に対してドパミンシグナルを保つために代償性にDRD2が増加する、②脱分極性遮断は断薬後も遷延するため適切なドパミンシグナルを維持することが出来ず、一度増加したDRD2は断薬してもすぐには正常化しない、③一方で、DRD2は増加しているにも関わらず、ストレス時のドパミン合成能は落ちていないため、DSPに特徴的的症状とされるストレスに対する脆弱性が生じる、このような現象がDSPでは起きている可能性がある。そのため、DSPの解除を目的とした治療を考える上で、遮断しつつも適度にドパミン刺激をDRD2に与えることが重要であると考えられる。このような観点から、我々はDRD2パーシャルアゴニスト作用を持つアリピプラゾールがDSPモデルラットのDRD2増加およびドパミン過感受性行動を改善させることを報告した<sup>10)</sup>。しかし、実際のヒトDSP患者への切り替え研究ではアリピプラゾールがDSP患者の精神症状を有意に増悪させる結果であった<sup>21)</sup>。これは代償性にDRD2が増加している状態では、トータルとしてアリピプラゾールのアゴニスト作用が過剰になることで精神病状態を引き起こしたと考えられる (図1)。つまり、一度DSPが形成

図1 アリピプラゾールのドパミンシグナルへの影響



されてしまうと、適切にドパミン刺激を与えつつ、かつ精神症状を増悪させずに治療をするのは困難であると考えられる。

次にESがドパミンシグナルに与える影響について述べる。

### 3. ESとドパミンシグナル

前述したとおり、ESが統合失調症にどのようにして治療効果をもたらすのかは現在でも不明な点が多い。本節ではDSPに深く関与すると思われるドパミンシグナルとESの関連について述べる。

古くからESがドパミンシグナルに与える影響については調べられており、ESがドパミンシグナルを増強するとの報告が数多くなされている<sup>22-24)</sup>。動物実験では、ラットにESを行うと黒質で活性型ドパミンニューロンが増加することに加えて、腹側被蓋野ではドパミンニューロンの発火頻度が上昇することが報告されている<sup>25, 26)</sup>。更には、McGarveyらは単発のESがラット線条体中のドパミン量を数分間3倍にまで増加させることを明らかにしている。この研究は両側刺激で電気量を高く設定すると、片側刺激で電気量が低い場合と比較して、より多くの内因性ドパミンが放出されることを示している<sup>27)</sup>。一方で、単発のESがドパミン放出量を増加させるのに対して、ESを繰り返すと抑制性ドパミン自己受容体の感度を上げ<sup>28)</sup>、定常状態のドパミン量はむしろ低下するとの報告もあり<sup>29)</sup>、これらの研究をまとめると、ESによるドパミン放出量の増加は一過

性に高まり、その後は数分で低下すると考えられる。つまり、ESではアリピプラゾールと異なりドパミンシグナルの増加はあくまで一過性であり、麻酔から完全に覚醒した状態時にはすでにその影響はなく、DSPを悪化させることなく治療することが可能かもしれない。

では、ESがDSP解除作用を有する可能性があるのか最後に検討する。

### 4. ESはDSP解除作用を有するか

これまでにESとDSPについて示唆的な研究がなされている。Lererらは、ハロペリドールによって引き起こされるDRD2の増加および異常行動が、ESを併用することで予防できることを明らかにした<sup>30)</sup>。また、PET研究でも、6-7回のESがうつ病患者前帯状回のDRD2を減少させたことが報告されている<sup>31)</sup>。更にはESがDSPの主症状の一つである遅発性ジスキネジアを改善させたとの報告が数多くある<sup>32-34)</sup>。実際に、金原はアリピプラゾールにより精神症状が増悪した経験のあるDSP患者に対してESを施行し、ES後にアリピプラゾールを再導入し寛解に至った症例について報告している<sup>35)</sup>。こうした知見を踏まえ、我々はDSPモデルラットに対するESの有効性について検討した。高用量のハロペリドールを2週間持続投与することで作製されるDSPモデルラットは、線条体中のDRD2およびドパミン過感受性の指標となる自発運動量がともに亢進する(図2)。このようなラットに対し、ハロペリドールを断薬し、

図2 DSPモデルラット



図3 DSPモデルラットに対するESの効果



5日間連日ESを施行したところ、DRD2、自発運動量ともにコントロール群との有意差は消失していた(図3)(Kimura et al. under submission)。先行研究でもESは正常なラットのDRD2量には影響しないが、パーキンソン病モデルであるDRD2が増加したラットではDRD2発現量が低下したとの報告もあり<sup>36)</sup>、ESにはDRD2密度を調節する効果があるのかもしれない。一方で、これらの報告は全て抗精神病薬を使用していない状況でのESの効果であり、実際の臨床場面では抗精神病薬を内服していることが圧倒的に多いと思われる。ESがドパミン放出を促進し、ドパミンによりDRD2を刺激することでDRD2のダウンレギュレーションを引き起こすと考えるならば、理論上はESの際にはドパミン刺激がDRD2に入るようにルーズバインディングな薬剤を選択する、ドパ

ミン刺激を高めるために電気量を上げる等の工夫が必要かもしれない。臨床研究を含む今後の更なる研究が望まれる。

### おわりに

本稿ではESとDSPの関連について検討した。DSPは一度形成されると薬剤を中止しても年単位で遷延する病態であり、その管理は極めて困難である。一方で、ESは抗精神病薬と遜色のない治療効果を有することに加えて、ドパミンシグナルの増強によりDSPを解除できる可能性がある。多剤併用で治療に難渋しているDSPと考えられる患者には、更なる抗精神病薬の投与で対症的に対応するのではなく、積極的にESの導入を検討すべきと思われる。

---

### 参考文献

- 1) 本橋伸高, 栗田主一, 一瀬邦弘, 他. 電気けいれん療法(ECT)推奨事項 改訂版. 精神神経学雑誌. 2013; 115(6): 586-600.
  - 2) Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A. Supersensitivity psychosis and tardive dyskinesia: a survey in schizophrenic outpatients. Psychopharmacology bulletin. 1986;22(3):891-6.
  - 3) Suzuki T, Kanahara N, Yamanaka H, et al. Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. Psychiatry research. 2015;227(2-3):278-82.
  - 4) Meduna. Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenie: Campher und Cardiazol. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1935.
  - 5) G. Steiner and A. Strauss. "Die körperlichen Erscheinungen" in Karl Wilmanns, ed., Die Schizophrenie. 1932.
  - 6) Alfred Glaus. Über Kombinationen von Schizophrenie und Epilepsie. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1931.
  - 7) Ugo Cerletti and Lucio Bini. Un nuovo metodo di shockterapia: 'L'elettro Shock' Comunicazione alla Seduta del 28 maggio 1938 della Reale Accademia Medica di Roma.
  - 8) エドワード・ショーター/デイヴィッド・ヒーラー. <電気ショック>の時代. みすず書房. 2018年.
-

- 9) Iyo M, Tadokoro S, Kanahara N, et al. Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2013;33 (3) :398-404.
- 10) Tadokoro S, Okamura N, Sekine Y, et al. Chronic Treatment With Aripiprazole Prevents Development of Dopamine Supersensitivity and Potentially Supersensitivity Psychosis. *Schizophrenia bulletin*. 2011.
- 11) Oda Y, Tadokoro S, Takase M, et al. G protein-coupled receptor kinase 6/beta-arrestin 2 system in a rat model of dopamine supersensitivity psychosis. *Journal of psychopharmacology*. 2015.
- 12) Silvestri S, Seeman MV, Negrete JC, et al. Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology*. 2000;152 (2) :174-80.
- 13) Vasconcelos SM, Nascimento VS, Nogueira CR, et al. Effects of haloperidol on rat behavior and density of dopaminergic D2-like receptors. *Behavioural processes*. 2003;63 (1) :45-52.
- 14) Samaha AN, Seeman P, Stewart J, et al. "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27 (11) :2979-86.
- 15) Ginovart N, Wilson AA, Hussey D, et al. D2-receptor upregulation is dependent upon temporal course of D2-occupancy: a longitudinal [<sup>11</sup>C]-raclopride PET study in cats. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2009;34 (3) :662-71.
- 16) Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *International journal of preventive medicine*. 2013;4 (6) :624-30.
- 17) Bunney BS, Grace AA. Acute and chronic haloperidol treatment: comparison of effects on nigral dopaminergic cell activity. *Life sciences*. 1978;23 (16) :1715-27.
- 18) Klitenick MA. Effects of Chronic Haloperidol on Stress- and Stimulation-Induced Increases in Dopamine Release: Tests of the Depolarization Block Hypothesis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1996.
- 19) Ichikawa J, Meltzer HY. The effect of chronic atypical antipsychotic drugs and haloperidol on amphetamine-induced dopamine release in vivo. *Brain research*. 1992;574 (1-2) :98-104.
- 20) Blaha CD, Lane RF. Chronic treatment with classical and atypical antipsychotic drugs differentially decreases dopamine release in striatum and nucleus accumbens in vivo. *Neuroscience letters*. 1987;78 (2) :199-204.
- 21) Takase M, Kanahara N, Oda Y, et al. Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist: a retrospective survey of failure of switching to aripiprazole in schizophrenia. *Journal of psychopharmacology*. 2015;29 (4) :383-9.
- 22) Nomikos GG, Zis AP, Damsma G, et al. Effects of chronic electroconvulsive shock on interstitial concentrations of dopamine in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*. 1991;105 (2) :230-8.
- 23) Zis AP, Nomikos GG, Damsma G, et al. In vivo neurochemical effects of electroconvulsive shock studied by microdialysis in the rat striatum. *Psychopharmacology*. 1991;103 (3) :343-50.
- 24) Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, et al. Dopamine releasing response in rat striatum to single and repeated electroconvulsive shock treatment. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 1997;21 (4) :707-15.
- 25) Tsen P, El Mansari M, Blier P. Effects of repeated electroconvulsive shocks on catecholamine systems: electrophysiological studies in the rat brain. *Synapse*. 2013;67 (10) :716-27.
- 26) West CH, Weiss JM. Effects of chronic antidepressant drug administration and electroconvulsive shock on activity of dopaminergic neurons in the ventral tegmentum. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2011;14 (2) :201-10.
- 27) McGarvey KA, Zis AP, Brown EE, et al. ECS-induced dopamine release: effects of electrode placement, anticonvulsant treatment, and stimulus intensity. *Biological psychiatry*. 1993;34 (3) :152-7.
- 28) Reches A, Wagner HR, Barkai AI, et al. Electroconvulsive treatment and haloperidol: effects on pre- and postsynaptic dopamine receptors in rat brain. *Psychopharmacology*. 1984;83 (2) :155-8.
- 29) Brannan T, Martinez-Tica J, Yahr MD. Effect of repeated electroconvulsive shock on striatal L-dopa and dopamine metabolism: an in vivo study. *Journal of neural transmission Parkinson's disease and dementia section*. 1993;6 (1) :35-44.
- 30) Lerer B, Jabotinsky-Rubin K, Bannet J, et al. Electroconvulsive shock prevents dopamine receptor supersensitivity. *European journal of pharmacology*. 1982;80 (1) :131-4.
- 31) Saijo T, Takano A, Suhara T, et al. Electroconvulsive therapy decreases dopamine D(2) receptor binding in the anterior cingulate in patients with depression: a controlled study using positron emission tomography with radioligand [<sup>11</sup>C]FLB 457. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71 (6) :793-9.
- 32) Nobuhara K, Matsuda S, Okugawa G, et al. Successful electroconvulsive treatment of depression associated with a marked reduction in the symptoms of tardive dyskinesia. *The journal of ECT*. 2004;20 (4) :262-3.
- 33) Peng LY, Lee Y, Lin PY. Electroconvulsive therapy for a patient with persistent tardive dyskinesia: a case report and literature review. *The journal of ECT*. 2013;29 (3) :e52-4.
- 34) Yasui-Furukori N, Kikuchi A, Katagai H, et al. The effects of electroconvulsive therapy on tardive dystonia or dyskinesia induced by psychotropic medication: a retrospective study. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014;10:1209-12.
- 35) Kanahara N, Hirabayashi M, Mamada T, et al. Combination therapy of electroconvulsive therapy and aripiprazole for dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophrenia research*. 2018.
- 36) Sershen H, Wolinsky T, Douyon R, et al. The effects of electroconvulsive shock on dopamine-1 and dopamine-2 receptor ligand binding activity in MPTP-treated mice. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 1991;3 (1) :58-63.



抗精神病薬 / 双極性障害のうつ症状治療薬 薬価基準収載

 **ラツーダ錠** 20mg 60mg  
40mg 80mg  
**Latuda® tablets** ルラシドン塩酸塩錠

劇薬・処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

※「効能又は効果」、「用法及び用量」、  
「禁忌を含む使用上の注意」等については  
添付文書をご参照ください。

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

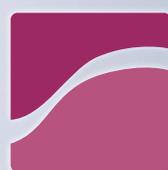
くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間 / 月～金 9:00～17:30（祝・祭日を除く）  
<https://ds-pharma.jp/>

2020.5作成

抗精神病剤

 **ロナセンテープ** 20mg  
30mg  
40mg  
**Lonasen® Tape** 薬価基準収載  
ブロナンセリン経皮吸収型製剤

劇薬・処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間 / 月～金 9:00～17:30（祝・祭日を除く）  
<https://ds-pharma.jp/>

2020.07作成

## 特集「治療抵抗性統合失調症を考える」

特集  
4

## ドパミン過感受性の克服・ポストクロザピンを考える

村田 司

くまもと青明病院

統合失調症薬物治療において、クロザピンはゴールデンスタンダードで、アンカードラッグの位置にいるのは周知の通りである。しかし、クロザピン治療が忍容性や効果不十分等により中止となった場合、その後の治療法は確立されていない。クロザピン中止後、どの薬剤が好ましいのか？そして、その治療反応性は変わっているのだろうか？これまでそのほとんどが知られていなかった。これらの疑問の回答の1つとして、世界の実情が初めて2020年1月フィンランドからAftermath of clozapine discontinuation<sup>1)</sup>として、5月にはオランダからPersistence of Antipsychotic Use After Clozapine Discontinuation<sup>2)</sup>として、それぞれナショナルデータをもとに報告された。報告では再入院リスク<sup>1)</sup>、治療失敗リスク<sup>1,2)</sup>、死亡リスク<sup>1)</sup>ともに、クロザピン再投与が最も低いという結果であった。ポストクロザピンはクロザピンの再投与であったということである。

しかし、これまでのクロザピン中止後論文を改め

て見直すと、少なからずクロザピン中止後も別の抗精神病薬で安定した経過を示しているケースが報告されている。では、そのケースではどのようなクロザピン治療が行われたのか。これまでの報告を基に、クロザピン治療経過 (Past clozapine: パストクロザピン) を評価すると、クロザピン中止後の薬剤選択 (Post clozapine: ポストクロザピン) の一助が得られるかもしれない。

また最近では、クロザピンは遅発性のDSP (Dopamine Supersensitivity Psychosis) 解除作用があるという見方がされている。ある一定の期間クロザピンを使用しDSPが解除できれば、クロザピンを中止し、より個々の生活 (Life After clozapine: ライフアフタークロザピン) に適したDSP予防・治療戦略 (表1)<sup>3)</sup> への薬剤選択が可能なのかもしれない。そのモデルとなる症例が2020年5月に世界で初めてKobayashiらから報告<sup>4)</sup>された。この症例では、クロザピン低用量 (忍容性不良にて150mg/

表1 ドパミン過感受性精神病 (DSP) への予防治療戦略<sup>3)</sup> (一部筆者が加筆)

	Treatment strategies of DSP	e.g.
1	DRD2 partial agonist	Aripiprazole, Brexpiprazole
2	Loose binding to DRD2	Quetiapine, Clozapine, Olanzapine
3	Antipsychotics with the longer half-life and smaller peak-to-trough	Atypical antipsychotics-LAI, Paliperidone, Blonanserine
4	Treatment Resistant Schizophrenia treatment	Clozapine, Electroconvulsive therapy (ECT)
5	Other possible treatment options	Asenapine (tightest binding to 5-HT <sub>2A</sub> ) Antiepileptic agents (against the kindling effect)

DSP: dopamine supersensitivity psychosis, DRD2:dopamine D2 receptors, LAI: long acting injection

day) を2年間使用後、DSPが解除されたことを期待し、前薬の多剤併用1つで無効と判断されたパリペリドン経口薬に再度切り替え、その後、精神状態の悪化なくパリペリドンLAIに切り替え、18カ月間外来通院するなど、寛解維持できている。まさにクロザピンをアンカードラッグではなく、遅発性のDSP解除薬として位置付けさせる症例報告である。クロザピン治療を2年間で止めた背景には、同研究グループのNakataらの約2.5年間のクロザピン治療によりDSPエピソードが減った使用経験<sup>5)</sup>があるようである<sup>4)</sup>。しかし、DSPの解除(過剰にup-regulationされたDRD2がdown-regulationされる<sup>3)</sup>)に要するクロザピンの臨床的使用期間については不明である。

以上の背景をもとに、我々は、ローカルエリア熊本における多施設共同研究クマモトパストクロザピン研究を現在展開している。本稿では、その背景にあるクロザピン中止後論文について文献的考察を行い、パストクロザピンを考慮したポストクロザピンを考えてみる。

## 1. クロザピン中止後、少なからず存在する安定した患者群

表2に、これまで報告されたクロザピン使用実態を調査した論文11報<sup>6-16)</sup>からクロザピン中止理由とその中止後の経過についてまとめた。主な中止理由は4つに区分でき、副作用(11~70%、血液障害は4.0~27%)、ノンコンプライアンス(9.0~55%)、同意撤回(9.1~48%)と効果不十分(1.9~21%)であった。クロザピン中止後も安定した経過をとった患者群は22~56%の率で存在しており、うち3報<sup>7, 8, 15)</sup>では50%を超えており、クロザピン中止後も臨床状態が安定しているという驚くべき結果であった。またクロザピン治療期間は、ほとんどが1年以上であった<sup>6, 9-13, 15, 16)</sup>。

エポックメイキングな報告が2つある。1つは、2004年のBakerら<sup>9)</sup>が報告したクロザピン中止例27例中6例(22%)が中止後2~12年間、再入院なく経過している報告である。この報告はクロザピン中

止後再入院が増えることを強調した論文であるが、その再入院した21例中11例はノンコンプライアンスによる再燃を指摘し、クロザピン中止後の生活を考える必要性について言及し、ここで初めて“ライフアフタークロザピン”のフレーズが登場している。つまり、ライフアフタークロザピンには、コンプライアンス維持が重要であるということである。コンプライアンス維持の重要性については1992年のMeltzerの報告<sup>6)</sup>でも指摘されており、中止理由の過半数をノンコンプライアンスが占めたことを受け、心理教育の重要性について言及している。また、2007年のAtkinsonらの報告<sup>11)</sup>でも類似した指摘があり、クロザピン中止例35例のうち、GAFが悪化したのは副作用によるノンコンプライアンス群12例であったと報告している。

もう1つの報告は、クロザピンのDSP解除作用につながる指摘をしている2007年のMarchandら<sup>10)</sup>の論文である。この研究は、クロザピン継続群22例をクロザピン中止群22例の経過と比較したものであり、クロザピン中止群においてわずかにCGIが低下したもののその他の精神症状の評価尺度で統計的に有意な違いはなかったと報告している。ここで彼らは、クロザピンは時間をかけて精神状態を元に戻し、治療耐性を弱めるのではないかと指摘している。この報告でのクロザピン治療期間は平均で79週であった。

表2にまとめた実態調査の中止理由によらない全体の平均クロザピン治療期間は90週であった。その治療期間に関して2019年のUcokら<sup>16)</sup>が、中止理由を調査している。この報告はこれまでのクロザピン先進国が占める欧米からの報告ではなくトルコからの報告で、治療期間の長い順に、ノンコンプライアンスによる中止が平均174週、効果不十分による中止が155週、そして副作用による中止は平均129週であった。いずれのクロザピン治療期間も欧米での先行研究の平均90週を超えており、効果不十分であっても副作用が出るか飲み続けられなくなるまで、クロザピンがアンカードラッグとして長期にわたって使用されているようである。この研究グルー

表2 クロザピン中止に関する実態調査

year	Author / 国	調査対象 クロザピン 服用者 数など	調査対象 となった 中止例	クロザピン 治療期間	中止理由								中止後も安定していた 症例の経過
					副作用	ノンコン プライ アンス	効果 不十分	無顆粒 球症Red alert	好中球減 少/白血 球減少	同意 撤回	死亡	その他	
1992	Meltzer <sup>6)</sup> アメリカ	192例	70例	平均 134週	15例 (21%)	32例 (46%)	8例 (11%)	3例 (4.3%)	2例 (2.8%)	0例	0例	10例 (14%)	記載なし
1998	Laker <sup>7)</sup> イギリス	113例	39例	平均 47.6週	21例 (54%)	18例 (46%)	0例	0例	0例	0例	0例	0例	4年後、22例 (56%) 地域定着。
1999	Drew <sup>8)</sup> オーストラリア	37例	12例	9例： 1年未満 3例： 1~3年の間	5例 (14%)	6例 (16%)	0例	1例 (8.3%)	0例	0例	0例	0例	3年間において 4例 (33%)：著しい改善 3例 (25%)：中等度の改善 4例 (33%)：変化なし 1例 (8.3%)：中等度の悪化
2004	Baker <sup>9)</sup> スコットランド	140例	27例	全体で 平均56週	19例 (70%)	不明	3例 (9.0%)	4例 (15%)	3例 (11%)	0例	0例	不明	2~12年の間、6例 (22%) は再入院なし。 悪化していた11例はノンコ ンプライアンスが原因であ った。
2007	Marchand <sup>10)</sup> カナダ	44例	22例	平均 79週	5例 (23%)	2例 (9.1%)	4例 (18例)	0例	6例 (27%)	2例 (9.1%)	0例	3例 (14%)	クロザピン継続群と比べわ ずかなCGIの低下のみでそ 他の精神症状の評価尺度 に有意な違いなし。
2007	Atkinson <sup>11)</sup> イギリス	114例	35例	全体で 177週	5例 (14%)	11例 (31%)	0例	6例 (17%)	12例 (34%)	12例 (検討外)	1例	1例	GAF平均15点低下。 副作用でコンプライアンス 不良者は18点低下、ノンコ ンプライアンスで中止した 群は変化なし。
2009	Taylor <sup>12)</sup> イギリス	592例	161例	平均 53週	57例 (35%)	0例	3例 (1.9%)	副作用に含まれて おり、例数不明	77例 (48%)	21例 (13%)	3例 (1.9%)	3例 (1.9%)	記載なし
2014	Davis <sup>13)</sup> アメリカ	320例	183例	全体で 平均87週	29例 (16%)	64例 (35%)	0例	6例 (3.3%)	16例 (8.7%)	35例?	23例 (13%)	9例 (4.9%)	30例はクロザピンが再投与 されたが、BPRSは有意に 悪化。
2015	Mustafa <sup>14)</sup> イギリス	記載なし	190例	記載なし	21例 (11%)	105例 (55%)	6例 (3.2%)	27例 (14%)	0例	19例 (10%)	12例 (6.3%)	12例 (6.3%)	記載なし
2018	Shaker <sup>15)</sup> イギリス	早期発症 治療抵抗	25例	平均 76週	9例 (36%)	11例 (44%)	0例	1例 (4.0%)	4例 (16%)	0例	0例	0例	14例(56%)が再発した。 自宅/入院の比率： 20→44%↑。
2019	Ucok <sup>16)</sup> トルコ	396例	156例	平均 149週	77例 (49%) 平均 129週	46例 (30%) 平均 174週	33例 (21%) 平均 155週	0例	15例	記載 なし	記載 なし	記載 なし	記載なし

CGI : Clinical Global Impression, GAF : Global Assessment of Functioning, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

プもクロザピン中止後の治療を検討していく予定と記載している。

以上の11の論文からみえてくるのは、クロザピン治療をどの理由で中止に至ったとしても長期に90週以上使用できれば、中止後において好転または維持できている患者群が50%近く存在していることが推察でき、クロザピンの先をしっかりと考える必要があるようである。

## 2. クロザピン忍容性不良によるクロザピン中止後論文

表3に、クロザピン忍容性不良によるクロザピン中止後論文について、2020年6月までにPubMedで

検索できる13論文33例<sup>17-29)</sup>をまとめた。共通しているのは、いずれもクロザピンに治療反応があり、クロザピン中止後も精神状態が安定していることである。Coşar<sup>23)</sup>の18症例中切り替え成功例14例の報告を他11論文と合わせた計29例から、ポストクロザピンとして選ばれている薬剤は、多い順に、アリピプラゾール7例<sup>20-22, 25, 28)</sup>、次いでオランザピン<sup>20, 23, 26)</sup>とクエチアピン<sup>19, 23, 24)</sup>の各6例と続いている。

また、興味深いことにクロザピン中止後の治療反応性の変化を示唆する報告が2報<sup>22, 29)</sup>あった。1つはOkada<sup>29)</sup>の報告で、16歳の治療抵抗患者(発症15歳)が、クロザピン治療開始前はアリピプラゾールで効果不十分であったのに対し、クロザピン

表3 クロザピン忍容性不良によるクロザピン中止後論文

year	Author	症例	クロザピン前の状態	クロザピン直前の主剤	クロザピン治療反応	クロザピン治療期間	クロザピン投与量	中止理由	ポストクロザピン	クロザピン中止後の状態
1984	Ekblom <sup>17)</sup>	23歳、男性	3剤無効(錐体外路症状)	ハロペリドール(投与量不明)	部分反応	98週	450 mg	血小板減少	チオリダゾン 600 mg	クロザピン離脱症状あり、完全に消失しなかった。
		21歳、女性	2剤無効(錐体街路症状)	ピモチド 6 mg	効果あり	52週	300 mg	白血球減少	チオリダゾン 600 mg	クロザピン離脱症状は消失。
1994	Mok <sup>18)</sup>	33歳、女性	入院、5剤無効	明記なし	効果あり	不明	350 mg	白血球減少	リスベリドン 14 mg	リスベリドン効果なく、ECTで改善。
2005	Pierre <sup>19)</sup>	40歳、性別不明	6剤無効	不明	効果あり	不明	不明	白血球減少	クエチアピン 1200-1800 mg	陽性症状改善
2008	Huges <sup>20)</sup>	35歳、男性	複数病院で入院	オランザピン 20 mg	効果あり	117週	500 mg	好中球減少	アリピプラゾール 10 mg	再入院なし
		45歳、男性	入院	クエチアピン 750 mg	効果あり	260週	450 mg	好中球減少	アリピプラゾール 5 mg	再入院なし
		23歳、男性	入院	ハロペリドール 20 mg	効果あり	108週	425 mg	好中球減少	アリピプラゾール10 mg オランザピン10 mg	再入院なし、全般的に全て改善。
2009	Hus <sup>21)</sup>	58歳、女性	閉鎖病棟 4剤無効	リスベリドン4 mg	効果あり	365週	300 mg	意識障害	アリピプラゾール 20 mg	クロザピン300mgの時と同レベルに回復。
2009	Jon-Yin <sup>22)</sup>	37歳、男性	3剤無効	アリピプラゾール 15 mg	不明	39週	225 mg	傾眠、流延、QOL低下	アリピプラゾール 15 mg	精神状態安定
2011	Cosar <sup>23)</sup>	18例 34.5±7.39歳 性別不明	不明	不明	不明	平均13週	平均 428 mg	顆粒球減少	6例：オランザピン 平均15 mg 6例：アミスルピリド 平均417 mg 5例：クエチアピン 平均310 mg 1例：リスベリドン 6 mg	顆粒球減少症を再発したのは、オランザピン2例とクエチアピン2例。精神症状の変化については不明。
2012	Chandrappa <sup>24)</sup>	45歳、男性	閉鎖病棟	フルフェナジン デカン酸エチル 200 mg/4週	効果あり	52週	不明	好中球減少	クエチアピン 800 mg	地域生活、12年悪化なし。
		50歳、女性	抗精神病薬と抗うつ薬の2剤併用	フルフェナジン デカン酸エチル投与量不明+リスベリドン6 mg	効果あり	416週	不明	好中球減少	クエチアピン 1400 mg	著効
2015	Tripathi <sup>25)</sup>	29歳、女性	3剤無効	不明	効果あり	26週	400 mg	起立性低血圧	アリピプラゾール 25 mg	精神症状悪化なし。
2015	Maia-de-Oliveria <sup>27)</sup>	26歳、女性	入院	オランザピン 20 mg クエチアピン 800 mg	改善なし	17週	600 mg	けいれん	バリベリドンLAI 100 mg	精神症状消失。
2016	Okubo <sup>26)</sup>	43歳、男性	6剤以上無効、病状不安定	オランザピン(投与量不明)	効果あり	886週	600 mg	心筋症	オランザピン 20 mg	32か月精神症状悪化なし。
2017	Feeley <sup>28)</sup>	71歳、男性	飲酒で治療中断を繰り返す。ホームレス	ハロペリドール デカン酸エステル 150 mg/3週	効果あり	208週	200 mg	小腸閉塞	アリピプラゾール 15 mg	飲酒も減り、2年間アパート生活。
2019	Okada <sup>29)</sup>	16歳、女性	閉鎖入院	アリピプラゾール 30 mg プロナセリン 12 mg	効果あり	22週	225 mg	好中球減少	ブレクスピプラゾール 2 mg	改善、BPRS24点。
						平均90週				

治療開始後22週目に好中球減少症で中止後、類似薬のブレクスピプラゾールで治療効果を示したと報告している。2つめはJon-Yin<sup>22)</sup>の報告で、37歳の治療抵抗患者(発症30歳)が、クロザピン治療開始前はアリピプラゾールで妄想が再燃していたのに対し、クロザピン治療開始後39週目に傾眠等の副

作用でアリピプラゾールへ漸減漸増で切り替えたアリピプラゾール単剤で精神状態は安定したと報告している。

以上の2例で注目すべきは、クロザピン治療期間が22～52週(1年未満)と短いことである。1例目のOkadaら<sup>29)</sup>の報告ではわずか22週のクロザピン

治療期間でクロザピン中止後に患者状態が好転しており、このクロザピン治療が短期間で奏功する傾向は、2018年のShakerら<sup>15)</sup>の早期発症統合失調症の治療抵抗例を調査した報告とも一致する。その報告では、クロザピン中止25例中14例(56%)という高い頻度で、平均76週のクロザピン治療期間で患者状態が好転している(表2)。クロザピン治療期間がさらに短いケースは3例<sup>25, 27, 29)</sup>あり、いずれも患者年齢は10~20代であった。クロザピン治療反応予測因子にも挙げられる発症からクロザピン治療開始までの短さ<sup>30)</sup>は、中止後の転帰にも影響する可能性がある。

以上から、クロザピンに治療反応がありながら忍容性不良で中止となった場合のポストクロザピンは、DSP予防治療戦略(表1)<sup>3)</sup>のうち2つで対応できていることになる。つまり、Loose binding to DRD2タイプな薬剤とDRD2 partial agonistである。それまでのクロザピン治療期間は、平均で約90週であり、より若年層ではクロザピン治療期間が1年未満でも好転する可能性がある。

### 3. クロザピン中止後のクロザピン再投与論文

冒頭で触れたとおり、2020年のフィンランドからのAftermath of clozapine discontinuation<sup>1)</sup>とオランダからのPersistence of Antipsychotic Use After Clozapine Discontinuation<sup>2)</sup>2つの報告では、クロザピン中止後は、クロザピン再投与が最も良い経過を示していたことが報告された。

副作用発現によるクロザピン中止後のクロザピン再投与に関しては、1972~2017年の間にPubMedに掲載された症例報告(5例以上)と副作用発現による中止後のクロザピン再投与試験をまとめた2018年のManuら<sup>31)</sup>のReviewを紹介する。クロザピン再投与例計259例がReviewされ、その内、好中球減少症は203例中128例(63%)で再投与による再発なし、悪性症候群は7例中7例(100%)で同じく再発はなく、クロザピン再投与の検討の余地があるとしている。一方、無顆粒球症は17例中3例(18%)と再投与成功率が低く、再投与には慎重な姿勢である。ま

た心筋症は17例中11例で再投与に成功しているものの、オーストラリア・ニュージーランドでは全例で再発しており、診断に要する検査の違いがあることから、再投与には慎重な検討が必要と指摘している。

再投与後の患者状態については、Miodownikら<sup>32)</sup>の報告が参考になる。1995年から2003年の間でクロザピンを一度中止し再投与した群43例は、この間に寛解してクロザピンを継続していた群12例と比較して、クロザピン投与量が1回目より40%増加していながら、寛解の質は継続群に比べ有意に10%程低下ですんでいたと報告している。

以上より、クロザピン再投与に関しては、再入院率や治療失敗率へのリスクが最も低い上に、副作用の再発リスクも低い場合があり、効果に関しては若干低下する可能性があるものの、ポストクロザピンとして、クロザピン再投与を度外視する必要はなさそうである。

### 4. クロザピン反応性不良によるクロザピン中止後論文

傾向として、2012年までのクロザピン反応性不良に関する症例報告<sup>36, 37, 38)</sup>では、クロザピン反応性不良と判定された後は、そのままクロザピンを継続したか、または抗精神病薬を併用した増強療法が行われており、クロザピン中止には至っていなかった。これらの症例報告の中には、当初は効果を示し長期安定していたにも関わらず、患者の意思で急なクロザピン中止に至り、その急な中断によるクロザピン離脱症状の影響を否定できていない報告が含まれており、反応性不良であったかははっきりしない点である。

表4にまとめた2013年以降では傾向が変わり、その症例報告4報(5例)<sup>27, 33-35)</sup>の特徴として、クロザピン治療前の抗精神病薬の平均CP換算値は992mg/dayであり、抗精神病薬が過剰に投与されていた。またクロザピン中止方法も漸減漸増法が行われており、クロザピン離脱症状への対応も考慮されていた。ポストクロザピンとしては2分される。1つは5例中3例<sup>27, 33)</sup>に使用されているパリペリドンで、まさにDSP

表4 クロザピン反応性不良によるクロザピン中止後論文

year	Author	症例	クロザピン 切り替え前主剤 (CP換算値)	クロザ ピン治 療期間	クロザ ピン最 高投 与量	治療 反応	急な 中断	耐性経過	耐性 判定の 期間	ポストクロザピン	経過
2013	Hsieh <sup>33)</sup>	35歳、 男性	クエチアピン 800 mg (CP換算値： 1212 mg)	8.6週	400 mg	あり	なし	治療開始から2カ月後、陰性症 状が残遺しセルトラリンと認知 行動療法併用も改善なし。	8.6週	バリペリドン9 mg (CP換算値：600mg)	9 mgで幻聴、 うつ消失。
2015	Maia-de- Oliveira <sup>27)</sup>	19歳、 女性	オランザピン 20 mg (CP換算値： 800 mg)	17週	400 mg	なし	なし	治療開始から4カ月400 mg使 用も他の抗精神病薬と治療反応 変わらず中止。	17週	バリペリドンLAI 75 mg (CP換算値：600 mg)	幻聴著しく改 善し、復学。
		26歳、 男性	クエチアピン 800 mg (CP換算値： 1212 mg)	22週	600 mg	なし	なし	クロザピン600 mg/日の4カ月 後、けいれん発作ありバルプロ 酸1000 mg併用、その1か月 後リスペリドン2 mg併用へ。	22週	バリペリドンLAI 100 mg (CP換算値：800 mg)	精神病状なし。
2017	Lin <sup>34)</sup>	35歳、 女性	オランザピン 10-15 mg (CP換算値： 400-600 mg)	不明	350 mg	あり	なし	クロザピン350 mgまで増量す るも眩暈や低血圧などの副作用 も現れ、被害妄想、拒食や暴言 が続き入院 (PANSS：106点)。 入院後、服薬再開、200 mgま で増量し、食欲は回復するも、 引きこもり、幻聴妄想は継続。 また頻脈と眩暈も出現。	不明	Clotiapine 140 mg	不安、興奮、 副作用軽減。 1年間安定し、 PANSS：93 点まで低下。
2019	Ochi <sup>35)</sup>	40歳、 女性	クエチアピン 750 mg (CP換算値： 1136 mg)	30週	500 mg	なし	なし	250 mgへ増量後に好酸球増多 症、14週目で500 mgまで漸 増し、けいれん発作、18週目 で200 mg/日まで減量し、23 週目に自殺企図を起こし、クロ ザピン効果不十分の判断。クロ ザピン30週目に、ECT (12回 通電) 施行、39週目に退院し たが (PANSS：78点)、再び自 殺企図を起こし再入院。	9週	アセナピン20 mg (CP換算値： 333～500 mg)	1年以上、 外来通院でき ている。
		平均 31歳	平均CP換算値： 992 mg	平均 19週						平均CP換算値： 625 mg	

CP：Chlorpromazine, PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale

治療の1つであるAntipsychotics with the longer half-life and smaller peak-to-troughである。もう1つは、アセナピン<sup>35)</sup>とClotiapine<sup>34)</sup>である。Clotiapineは日本においては馴染みがない薬剤であるが、1980年頃国内でも治験された過去があるようで、5-HT<sub>2</sub>をはじめ5-HT<sub>6</sub>や5-HT<sub>7</sub>に選択性が高くアセナピンの受容体プロファイルに非常に近い定型抗精神病薬<sup>34)</sup>である。つまりこの2剤はDSP予防治療戦略(表1)のother possible treatment optionsに含まれる。

また、治療期間が明記されているクロザピン反応性不良で中止した4例<sup>27, 33, 35)</sup>のクロザピン治療期間は、忍容性不良による中止例17例(表3)の平均90週に比べて、平均19週と70週間も短かった。症例の平均年齢は31歳と早期発症の治療抵抗例であり、早期でクロザピンを導入した場合、クロザピン治療期間が19週でも、DSP解除には十分な期間であるのかもしれない。またClotiapine以外の4症例<sup>27, 33, 35)</sup>

のポストクロザピンで使用されている抗精神病薬の平均CP換算値は625mg/dayであり、クロザピン治療開始前の平均CP換算値992mg/dayより少量であることも興味深い。

以上からクロザピン反応性不良で中止に至った場合のポストクロザピンは、DSP予防治療戦略(表1)<sup>3)</sup>のAntipsychotics with the longer half-life and smaller peak-to-troughとOther possible treatment optionsの1つであるアセナピンが対応できる可能性がある。またその症例が早期発症の治療抵抗例であれば、クロザピン治療期間も約20週未満の短期間で済む可能性もある。

## 5. クロザピンから他の抗精神病薬への切り替え試験論文

表5に、2020年6月までに報告されているクロザピンから他の抗精神病薬への切り替え試験論文17

編<sup>11, 39-54</sup>)をまとめた。クロザピン中止後も精神状態の改善または維持できていた薬剤は、オランザピンとパリペリドンLAIであった。オランザピンは7試験<sup>40-43, 45-47</sup>で試され、計206例中136例(66%)が

切り替えに成功している。パリペリドンLAIは近年のわずか2試験<sup>53, 54</sup>であるが、計40例中37例(93%)と高率で切り替えに成功していた。一方で、リスベリドン3試験<sup>44, 48, 49</sup>とゾテピン3試験<sup>50-52</sup>は、治

表5 クロザピンから他の抗精神病薬への切り替え試験論文

year	Author	試験法	クロザピン反応性	クロザピン治療期間	対象者	切り替え検討薬	その後の経過
1996	Meltzer <sup>39)</sup>	非盲検前向き試験	○ 治療反応あり	104週	19例	8例：クロザピン戻り 7例：リスベリドン 2例：Loxapine 2例：ペルフェナジン	19例中8例はクロザピンに戻り、リスベリドン7例中2例は精神症状が悪化した。残り9例(47%)は、クロザピンからの切り替えに成功した。
1997	Lingle <sup>40)</sup>	後ろ向き試験	○ 治療反応あり	不明	6例	オランザピン25mg	6例(100%)すべて成功。
1999	Weiss <sup>41)</sup>	非盲検前向き試験	○ 治療反応あるが副作用で中止	不明	5例	オランザピン	5例(100%)がBPRS低下、その後4例が症状維持。
2000	Littrell <sup>42)</sup>	非盲検前向き試験	○ 治療反応あり クロザピン投与量： 363.5±160.4 mg	平均273週	20例	オランザピン	18例(90%)陽性症状改善。
1996	Still <sup>43)</sup>	非盲検前向き試験	△ 部分反応または忍容性不良	平均122週	10例	リスベリドン	5例(50%)：改善なし。 5例(50%)：精神症状の悪化または副作用で中止。
1999	Millson <sup>44)</sup>	非盲検前向き試験	△ 安定したが退院には至らない、多飲症 クロザピン濃度： 360 ng/ml以上	不明	5名	オランザピン	1例(20%)変化なし。 4例(80%)は悪化。
1999	Tollefson <sup>45)</sup>	3-5日間：二重盲検ランダム化試験、その後9週間：非盲検前向き試験	△ 忍容性不良：39例 服薬不遵守：52例 部分反応：14例	26週未満：29例 26-52週：18例 53週以上：59例	53例：オランザピン10mg 53例：プラセボ	オランザピン 10-25 mg	3-5日評価：プラセボとPANSSで有意差なし。9週評価：80例(75%)継続。
1998	Henderson <sup>46)</sup>	非盲検前向き試験	× 耐性	52週以上	19例	オランザピン	8例(42%)治療反応あり、治療反応群の方が無効群よりクロザピン治療期間が有意に短く(2.3±1.3年 vs 3.9±1.8年, P=0.04)、クロザピン投与量も有意に少なかった(287.5±102.6 mg vs 434±169 mg, P=0.05)。
2000	Dossenbach <sup>47)</sup>	非盲検前向き試験	× 耐性または忍容性不良	17週以上	45例	オランザピン	18例(40%)：PANSS20%減。
2007	Atkinson <sup>11)</sup>	後ろ向き調査	× 服薬不遵守：11例 忍容性不良：11例 医師又は患者判断で中止：13例	52週以上	23例	6例：オランザピン、 5例：多剤併用、 4例：定型薬テポ、 3例：クエチアピン、 2例：アリピプラゾール、 1例：アミスルピリド、 1例：なし	服薬不遵守群で改善。
1995	Zimbhoff <sup>48)</sup>	不明	— 不明	不明	クロザピン中止希望者	リスベリドン	急速切り替えによる悪化。
1997	Gardner <sup>49)</sup>	後ろ向き調査	— 不明	不明	6例	リスベリドン	2例悪化(1~2週間で)、4例(67%)維持。
2003	Lin <sup>50)</sup>	単盲検ランダム化試験	— 不明	21週以上	24例：クロザピン 35例：ゾテピン	ゾテピン	全体でゾテピン群でBPRSが悪化し、治療反応率も35例中12例が低下した。
2005	Lin <sup>51)</sup>	非盲検前向き試験	— 不明	21週以上	35例	ゾテピン	9例(26%)の患者がゾテピン継続。
2013	Lin <sup>52)</sup>	非盲検ランダム化前向き試験	— 不明	平均177週	52例	ゾテピン	クロザピン継続群24例と比較して、ゾテピン群35例においてBPRSが約5点悪化。
2017	Deslandes <sup>53)</sup>	後ろ向き調査	— 不明	不明	7例	パリペリドンLAI	4例(75%)：1年以上継続。
2019	Martines-Andres <sup>54)</sup>	後ろ向き調査	— 不明	平均投与量： 298 mg/日、 単剤率：15%、 平均治療期間： 209週	33例	パリペリドンLAI 3カ月製剤	33例(100%)精神症状悪化なし、メタボリックパラメーターの改善、単剤化率75%へ上昇、併用薬(BZ系薬剤、抗コリン薬)も減量できた。

療経過が不良であった。

オランザピン切り替え7試験<sup>40-43, 45-47)</sup>は、別の角度からも考察できる。まず治療反応性からみると、クロザピン治療反応群から切り替えた3試験<sup>40-42)</sup>のクロザピン中止後のオランザピン治療反応率は90～100%と高いのに比べ、クロザピン反応性不良患者を含む3試験<sup>45-47)</sup>のクロザピン中止後の治療反応率は40～75%と低い。ただ、いずれの7試験においてもクロザピン治療前にオランザピンを試した患者群ではないため、クロザピン前後で治療反応性が改善したのかは不明である。

次に、クロザピン治療期間に注目して見直すと、Littrellら<sup>42)</sup>の報告が興味深い。クロザピンに治療反応があったクロザピン治療期間平均273週以上の患者20例をオランザピンへ切り替えた結果、18例(90%)と高率に症状悪化なく改善しており、クロザピン治療反応者ではクロザピン治療期間が長いほどクロザピン中止後のオランザピン治療反応が好ましい傾向がみられた。一方、クロザピン反応性不良患者を対象とした場合はクロザピン使用期間もクロザピン中止後の治療反応も逆であった。Hendersonら<sup>46)</sup>は、クロザピン治療期間1年以上のクロザピン反応性不良患者19例をオランザピンに漸減漸増で切り替え、切替2週後と4週後にBPRSにて精神症状の改善度を評価した。結果、8例(42%)とオランザピン治療反応率は低く、そのレスポンドー群8例とノンレスポンドー群11例を比較すると意外なことにレスポンドー群において前クロザピン治療期間が有意に短い結果になっていた(2.3 ± 1.3年vs 3.9 ± 1.8年)。しかし、ノンレスポンドー群のクロザピン投与量が434.1 ± 169.3 mgとレスポンドー群の287.5 ± 102.6 mgに比べ有意に高用量であったため、ノンレスポンドー群に重度な治療抵抗患者が偏っていた可能性も指摘している。

以上の17試験<sup>11, 39-54)</sup>からオランザピンに限っては、クロザピンに治療反応を示し5年(260週)近く継続していた患者群に対して、ポストクロザピンとしての選択肢になり得る可能性がある。

## 6. Past Clozapineから考える薬剤選択： Post Clozapine

これまで、クロザピン中止後も存在する安定した患者群が、どのようなクロザピン治療が行われたかをクロザピン中止後論文からまとめてきた。クロザピン治療がどのように経過したか(パストクロザピン)でその後の薬剤選択(ポストクロザピン)を考慮できそうである。クロザピンが中止に至る主な4つのパストクロザピンのパターンから考えられるポストクロザピンを図1に示し、以下に補説する。

### ①クロザピン治療に反応を示していた患者の場合

クロザピン治療に反応を示した場合、クロザピンを継続するのが現在の使い方であるが、国内においては血液検査などの負担を考えると、ライフアフタークロザピンの観点からは、パリペリドンLAIなどのAntipsychotics with the longer half-life and smaller peak-to-troughが選択できる。Kobayashiら<sup>4)</sup>の報告にあったように、クロザピン治療前には反応不良であったパリペリドンがクロザピン治療後に、反応性が改善した例がモデル症例になる。次に、クロザピンからの切り替え試験結果<sup>40-47)</sup>が好成績であったオランザピンも候補となる。オランザピンは、DSP予防治療戦略(表1)のLoose binding to DRD2にも含まれる。但し、クロザピン治療期間は2年～5年と長くとる必要があるかもしれない。

### ②クロザピン治療反応を示すも忍容性不良で中止となった場合

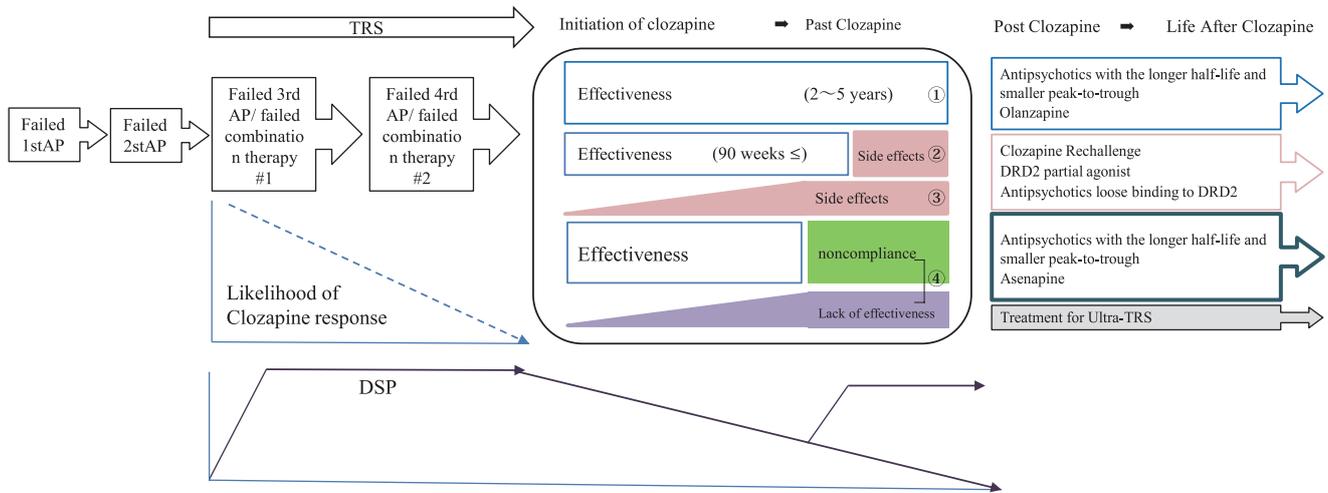
クロザピン忍容性不良による中止後論文結果<sup>17-29)</sup>から考えると、DRD2 partial agonistとLoose binding to DRD2タイプな薬剤がポストクロザピンになりうる。

クロザピン治療期間は90週以上の症例が多かったことから(表3)、短期間で忍容性不良で中止とならないよう血中濃度測定などクロザピンによる副作用を予防する根拠のある治療<sup>55)</sup>が必要となってくる。

### ③無顆粒球症と心筋症以外の副作用でクロザピンが中止となった場合

ManuらのReview<sup>13)</sup>を参考にすると、改めてク

図1 Past Clozapineから考えるクロザピン中止後の薬剤選択：Post Clozapine



AP: antipsychotic, TRS: treatment-resistant schizophrenia, DSP: dopamine supersensitivity psychosis, DRD2:dopamine D2 receptors, LAI: long acting injection

クロザピン再投与が選択肢の一つである。無顆粒球症の場合は、実臨床で遺伝子検査ができない現状においては、クロザピン再投与を避け、慎重にオランザピンかクエチアピンの投与を検討する必要があるかもしれない。

④クロザピン反応性不良を示した患者の場合

このグループには、真のクロザピン反応性不良患者となる超治療抵抗性 (Ultra-resistant schizophrenia)<sup>56)</sup> が含まれる可能性があることを前提として検討しなければならない。しかし、クロザピン中止後論文<sup>27, 33-35)</sup> の中に、断薬など急な中止によるクロザピン離脱症状をクロザピン反応性不良としている場合もあり、そのような症例に対しては、Antipsychotics with the longer half-life and smaller peak-to-troughが1つのポストクロザピンとして期待できる。もう1つはアセナピンで、その5-HT2A受容体への強力な拮抗作用によるDRD2の過感受性の緩和<sup>57)</sup> に加え、5-HT6や5-HT7受容体などセロトニン受容体への高親和性がもたらす認知機能改善効果や気分安定化作用<sup>58)</sup> が治療効果を発揮する場合もあるかもしれない。

クロザピン治療期間は、早期発症治療抵抗例においては、特に必ずしも長くする必要がない可能性もある。

7. クロザピン中止後の薬剤：ポストクロザピンの実態調査

では最後に、実態はどのような薬剤が選択されているのだろうか。内容を把握できるのは4報<sup>1, 2, 11, 59)</sup> のみで、その結果を表6にまとめた。共通して上位にあるのは、クロザピンとオランザピンで、ポストクロザピンに前項の①②③のパターン (図1) と一致している。

そこで、表1に示したDSP予防治療戦略<sup>3)</sup> に含まれる薬剤を一括りすると、いずれの報告においてもDSP予防治療戦略に含まれる薬剤が過半数 (40~53%) を占めている (表6)。しかし、最も見逃せないのは、そのDSP予防治療戦略以外の側に、多剤併用が高頻度 (全体の18~39%) で存在していることである。

フィンランドのLuykuら<sup>1)</sup> の報告からのみ、その2剤併用の内訳が確認できた。治療失敗リスクと再入院リスクが共に低かったのは、クロザピンとの併用で3つの組み合わせ (オランザピン、アリピプラゾール、クエチアピン)、そしてクエチアピンとの併用で2つの組み合わせ (リスペリドン、オランザピン) の計5組であった。薬理的合理性の観点において支持される組み合わせは、その内3組存在した。まずクロザピンとアリピプラゾールの併用は、

表6 クロザピン中止後薬剤：ポストクロザピンの実態調査

year	Author	国/施設	調査期間	調査対象となった中止例	ポストクロザピン		その影響、比較
2007	Atkinson <sup>11)</sup>	イギリス South London and Maudsley National Health Service Trust	2002年3月-2005年3月	23例 1年以上クロザピンを使用後に中止した症例	多剤併用：計22% 5例 (22%)：多剤併用 4例 (17%)：定型デボ剤 1例 (4.3%)：ハロペリドール 1例 (4.3%)：アミスルピド 1例 (4.3%)：なし 多剤併用の内訳は不明	DSP予防治療に該当：計48% 6例 (26%)：オランザピン 3例 (13%)：クエチアピン 2例 (8.7%)：アリピプラゾール	GAF悪化：16例 GAF維持：2例 GAF改善：5例
2015	Mustafa <sup>59)</sup>	イギリス Northamptonshire Healthcare National Health service	1990年2月-2012年12月	121例	多剤併用：計39% 27例 (22%)：少なくとも2剤の多剤併用 21例 (17%)：単剤治療（オランザピン以外） 15例 (12%)：経口薬とLAI 6例 (5.0%)：クロザピンと経口薬の併用 4例 (3.3%)：治療薬なし 多剤併用の中にオランザピンが28例含まれた。	DSP予防治療に含まれるもの：計40% 17例 (14%)：オランザピン 17例 (14%)：クロザピン 14例 (12%)：LAI単剤	検討なし
2020.1	Luykx <sup>1)</sup>	フィンランド The Finnish National Institute for Health and Welfare	1972年-2017年	2250例 1年以上クロザピンを使用後に中止した症例	多剤併用：18% 409例 (18%)：多剤併用 80例 (3.6%)：リスベリドン 52例 (2.3%)：レボメプロマジン 706例 (31%)：薬なし 多剤併用の10の組み合わせの内、治療失敗と再入院率が低かった組み合わせは、以下の5通り クロザピン+オランザピン クロザピン+アリピプラゾール クロザピン+クエチアピン クエチアピン+リスベリドン クエチアピン+オランザピン	DSP予防治療に含まれるもの：計52% 379例 (17%)：クロザピン 344例 (15%)：オランザピン 210例 (9.3%)：クエチアピン 186例 (8.3%)：アリピプラゾール 60例 (2.7%)：LAI単剤	クロザピン再投与とオランザピンが、再入院、治療失敗、死亡へのリスクを有意に低下させた（治療薬なし群に比べ）。
2020.5	Stam <sup>2)</sup>	オランダ The University of Groningen IADB.nl	1996年-2017年	321例 90日以上クロザピンを使用後に中止した症例	多剤併用：24% 67例 (15%)：クロザピンを含まない多剤併用 41例 (9.2%)：クロザピンを含む多剤併用 33例 (7.5%)：リスベリドン 26例 (5.9%)：その他 12例 (2.7%)：ハロペリドール	DSP予防治療に含まれるもの：計54% 97例 (22%)：クロザピン 46例 (10%)：オランザピン 37例 (8.3%)：LAI単剤 35例 (7.9%)：クエチアピン 17例 (3.8%)：アリピプラゾール 10例 (2.2%)：バリペリドンLAI	クロザピン再投与、オランザピン、リスベリドンが、統計学的有意に、継続率が高かった（他剤に比べ）。

クロザピンのメタボリック関連の副作用を軽減する上で有用と考えられている<sup>60)</sup>。クロザピンとオランザピンの併用は、DRD2受容体占有率の強化において合理的とされ<sup>61)</sup>、オランザピンとクエチアピンの併用は、異なるDRD2受容体拮抗作用が錐体外路症状発現リスクを最小限に抑える点で合理的とされている<sup>61)</sup>。

これらの組み合わせは、いずれもTiihonenら<sup>62)</sup>が同じフィンランドの全国コホートデータ（1996年～2015年）をもとに解析し評価された再入院リスクが低い組み合わせと一致している。しかし、クロザピンへの抗精神病薬の増強療法は、クロザピン耐性患者を対象としたBartoliら<sup>63)</sup>のメタ解析では、陰性症状とうつにわずかな効果を示している程度であり、このオランザピン、アリピプラゾールとクエチ

アピンの有用性はいずれも評価されていない。さらにこの解析に含まれた12のRandomized Controlled trialsの対象を各々確認すると、エントリーしたクロザピン服用患者のクロザピン治療期間は十分量での維持量期間を少なくとも8～26週とするものが多くを占め、クロザピンの遅発性のDSP解除作用効果が出る前に抗精神病薬が併用され、その併用効果を評価されている可能性もある。クロザピンに抗精神病薬を併用するタイミングもポストクロザピンを考慮する必要があるかもしれない。

また、DSP予防治療戦略となるLAI使用は2.2～12%と低頻度であった<sup>2, 3, 60)</sup>（表6）。特にオランダの解析結果<sup>2)</sup>では、対象者数が少なかったことが統計解析上有意な差として現れなかった可能性が指摘されている。2017年以降、クロザピン中止後の選

択肢として有用であった報告<sup>53, 54)</sup>が続いているため、今後の知見の集積に期待したい。

## 8. 多施設共同研究クマモトパストクロザピン研究

以上の背景をもとに、我々はローカルエリア熊本における多施設共同研究クマモトパストクロザピン研究を立ち上げた。その研究目的は、熊本におけるパストクロザピンを見直し、その後の薬物治療戦略への参考となる知見を地域で共有し、クロザピンの先に有効な治療選択がある可能性を検討することである。現在、1) どのようなクロザピン治療が行わ

れ、その中止後のポストクロザピンとして何が選ばれているのか、そして、2) クロザピン使用前後でその患者状態は改善しているのか、またDSPエピソードに変化はあったのか等について解析中である。

## 9. さいごに

今回、これまでの世界のパストクロザピンを見直し、クロザピン治療の先にある、ポストクロザピンからライフアフタークロザピンを見据えた薬物治療を考察した。クロザピンは決してアンカードラッグではなく、DSP緩和のための治療薬としても見据え、その先にある薬物治療を考える時期がきているように思う。

## 引用文献

- Luykx J, Stam N, Tanskanen A, et al. In the aftermath of clozapine discontinuation: comparative effectiveness and safety of antipsychotics in patients with schizophrenia who discontinue clozapine. *Br J Psychiatry*.2020;8:1-8.
- Stam N, Taipale H, Tanskanen A, et al. Persistence of Antipsychotic Use After Clozapine Discontinuation: A Real-World Study Across Antipsychotics. *Clin Transl Sci*.2020;0:1-8.
- Nakata Y, Kanahara N, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: Concepts and implications in clinical practice. *J Psychopharmacol*.2017;31 (12):1511-1518.
- Kobayashi R, Oda Y, Hayatsu R, et al. Successful rechallenge with paliperidone after clozapine treatment for a patient with dopamine supersensitivity psychosis. *SAGE Open Med Case Rep*.2020;8:1-4.
- Nakata Y, Kanahara N, Kimura H, et al. Efficacy of clozapine on dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*.2017;32 (3):169-173.
- Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenia patient. *Schizophr Bull*.1992;18 (3):515-542.
- Laker MK, Duffett RS, Cookson JC. Long-term outcome with clozapine: comparison of patients continuing and discontinuing treatment. *Int Clin Psychopharmacol*.1998;13 (2):75-78.
- Drew LR, Hodgson DM, Griffiths KM. Clozapine in community practice: a 3-year follow-up study in the Australian Capital Territory. *Aust N Z J Psychiatry*.1999;33 (5):667-675.
- Baker M, White T. Life after clozapine. *Med Sci Law*.2004;44 (3):217-221.
- Marchand J, Grignon S. A case-control study of patients with resistant schizophrenia after clozapine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*.2007;27 (1):90-92.
- Atkinson JM, Douglas-Hall P, Fischetti C, et al. Outcome following clozapine discontinuation: a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry*.2007;68 (7):1027-1030.
- Taylor DM, Douglas-Hall P, Olofinjana B, et al. Reasons for discontinuing clozapine: matched, case-control comparison with risperidone long-acting injection. *Br J Psychiatry*.2009;194 (2):165-167.
- Davis MC, Fuller MA, Strauss ME, et al. Discontinuation of clozapine: a 15-year naturalistic retrospective study of 320 patients. *Acta Psychiatr Scand*.2014;130 (1):30-39.
- Mustafa FA, Burke JG, Abukmeil SS, et al. "Schizophrenia past clozapine": reasons for clozapine discontinuation, mortality, and alternative antipsychotic prescribing. *Pharmacopsychiatry*.2015;48 (1):11-14.
- Shaker A, Jones R. Clozapine discontinuation in early schizophrenia: a retrospective case note review of patients under an early intervention service. *Ther Adv Psychopharmacol*.2018;8 (1):3-11.
- Ucok A, Yağcıoğlu EA, Yıldız M, et al. Reasons for clozapine discontinuation in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res*.2019;275:149-154.
- Eklom B, Eriksson K, Lindström LH. Supersensitivity psychosis in schizophrenia patients after sudden clozapine withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*. 1984;83 (3):293-294.
- Mok H, Yatham LN. Response to clozapine as a predictor of risperidone response in schizophrenia. *Am J Psychiatry*.1994;151 (9):1393-1394.
- Pierre JM, Wirshing DA, Wirshing WC, et al. High-dose quetiapine in treatment refractory schizophrenia. *Schizophr Res*.2005;73 (2-3):373-375.
- Hughes D, Morcos M. Use of Aripiprazole in treatment resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol*.2008;22 (8):927-928.
- Hsu WY, Lee CI, Chiu NY, et al. Aripiprazole in treatment-refractory schizophrenia. *J Psychiatr Pract*.2009;15 (3):221-226.
- Jong-Yih L. Successful switch from clozapine to aripiprazole: a case report. *J Clin Psychopharmacol*.2009;29 (1):93-95.
- Coşar B, Taner ME, Eser HY, et al. Does switching to another antipsychotic in patients with clozapine-associated granulocytopenia solve the problem? Case series of 18 patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31 (2):169-173.

- 24) Chandrappa P, Ho L. Case reports of patients with treatment-resistant schizophrenia and related psychotic disorders intolerant to clozapine responding to high doses of quetiapine. *Ther Adv Psychopharmacol.*2012;2(5):207-209.
- 25) Tripathi P, Goyal P, Kumar D, et al. High doses of aripiprazole therapy for a patient with treatment-resistant schizophrenia responsive to, but intolerant of, clozapine. *Aust N Z J Psychiatry.*2015;49(2):185.
- 26) Okubo R, Hashimoto N, Kusachi M, et al. A Case of Dilated Cardiomyopathy after 17 Years of Clozapine Treatment. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.*2016;108(10):735-743.
- 27) Maia-de-Oliveira JP, Nunes EA, Ushirohira JM, et al. Paliperidone palmitate for refractory and clozapine-resistant schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*2015;27(1):e14-16.
- 28) Feeley RJ, Arnaout B, Yoon G. Effective Switch From Clozapine to Aripiprazole in Treatment-Resistant Schizophrenia and Comorbid Alcohol Use Disorder. *J Clin Psychopharmacol.*2017;37(6):729-730.
- 29) Okada T, Kumakura J, Yasuda M, et al. Treatment-resistant schizophrenia successfully maintained with brexpiprazole following abrupt withdrawal of clozapine due to neutropenia. *Asian J Psychiatr.*2020 Jan;47:101836. doi:10.1016/j.ajp.2019.10.016.
- 30) Uçok A, Çikrikçili U, Karabulut S, et al. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.*2015;30(5):290-295.
- 31) Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, et al. Clozapine Rechallenge After Major Adverse Effects: Clinical Guidelines Based on 259 Cases. *Am J Ther.*2018;25(2):e218-e223.
- 32) Miodownik C, Lerner V, Kibari A, et al. The effect of sudden clozapine discontinuation on management of schizophrenic patients: A retrospective controlled study. *J Clin Psychiatry.*2006;67(8):1204-1208.
- 33) Hsieh TH, Liu CT. Successful use of paliperidone in a clozapine-resistant schizophrenic patient. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013;25(2):E36.
- 34) Lin CH, Lane HY. Clothiapine Monotherapy in a Patient with Clozapine-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(3):363-364.
- 35) Ochi S, Inoue S, Yoshino Y, et al. Efficacy of Asenapine in Schizophrenia Resistant to Clozapine Combined with Electroconvulsive Therapy: A Case Report. *Clin Psychopharmacol Neurosci.*2019;17(4):559-563.
- 36) Ozcan S, Soydan A, Tamam L. Supersensitivity psychosis in a case with clozapine tolerance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*2012;16 Suppl 4:70-73.
- 37) Grassi B, Ferrari R, Epifani M, et al. Clozapine lacks previous clinical efficacy when restarted after a period of discontinuation: A case series. *Eur Neuropsychopharmacol.*1999;9(6):479-481.
- 38) Lamia D, Olfa BA, Ines J, et al. Resistant-schizophrenia after discontinuation of clozapine: report of two cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*2009;33(8):1553-1554.
- 39) Meltzer HY, Lee MA, Ranjan R, et al. Relapse following clozapine withdrawal: effect of neuroleptic drugs and cyproheptadine. *Psychopharmacology (Berl).* 1996;124:176-187.
- 40) Lingle JS, Peszke MA, Kent D, et al. The efficacy of olanzapine treatment in patients previously treated with clozapine. *Schizophr Res.*1997;24(1-2):190.
- 41) Weiss E, Longhurst JG, Bowers MB, et al. Olanzapine for treatment-refractory psychosis in patients responsive to, but intolerant of, clozapine. *J Clin Psychopharmacol.*1999;19(4):378-380.
- 42) Littrell KH, Johnson CG, Hilligoss NM, et al. Switching clozapine responders to olanzapine. *J Clin Psychiatry.*2000;61(12):912-915.
- 43) Still DJ, Dorson PG, Crismon ML, et al. Effects of switching inpatients with treatment-resistant schizophrenia from clozapine to risperidone. *Psychiatr Serv.*1996;47(12):1382-1384.
- 44) Millson RC, Delva NJ. Clozapine to olanzapine. *Am J Psychiatry.* 1999;156(7):1121.
- 45) Tollefson GD, Delva MA, Mattler CA, et al. Controlled, double-blind investigation of the clozapine discontinuation symptoms with conversion to either olanzapine or placebo. The Collaborative Crossover Study Group. *J Clin Psychopharmacol.*1999;19(5):435-443.
- 46) Henderson DC, Nasrallah RA, Goff DC. Switching from clozapine to olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: safety, clinical efficacy, and predictors of response. *J Clin Psychiatry.*1998;59(11):585-588.
- 47) Dossenbach MRK, Beuzen JN, Avnon M, et al. The effectiveness of olanzapine in treatment-refractory schizophrenia when patients are nonresponsive to or unable to tolerate clozapine. *Clin Ther.*2000;22(9):1021-1034.
- 48) Zimbroff DL. Switching patients from clozapine to risperidone therapy. *Am J Psychiatry.*1995;152(7):1102.
- 49) Gardner DM, Baldessarini RJ, Benzo J, et al. Switching between clozapine and risperidone treatment. *Can J Psychiatry.*1997;42(4):430-431.
- 50) Lin CC, Bai YM, Chen JY, et al. Switching from clozapine to zotepine in schizophrenic patients: a randomized, single-blind controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol.*2003;13(suppl 4):318.
- 51) Lin CC, Chen JY, Bai YM, et al. Long-term outcome of switching from clozapine to zotepine in refractory schizophrenia: a 2-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacology.*2005;15(suppl 3):s500-s501.
- 52) Lin CC, Chiu HJ, Chen JY, et al. Switching from clozapine to zotepine in patients with schizophrenia: a 12-week prospective, randomized, rater blind, and parallel study. *J Clin Psychopharmacol.*2013;33(2):211-214.
- 53) Deslandes PN, Ward EH, Norris K, et al. Effectiveness of paliperidone long-acting injection in clinical practice. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8(5):139-145.
- 54) Martínez-Andrés JA, García-Carmona JA. Switching from clozapine to paliperidone palmitate-3-monthly improved obesity, hyperglycemia and dyslipidemia lowering antipsychotic dose equivalents in a treatment-resistant schizophrenia cohort. *Int Clin Psychopharmacol.* 2020;35(3):163-169.
- 55) Leon JD, Ruan CJ, Schoretsanitis G, et al. A Rational Use of Clozapine Based on Adverse Drug Reactions, Pharmacokinetics, and Clinical Pharmacopsychology. *Psychother Psychosom.*2020;89(4):200-214.
- 56) Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry.*2017;174(3):216-229.
- 57) Rajkumar RP. Supersensitivity psychosis and its response to asenapine in a patient with delusional disorder. *Case Rep Psychiatry.*2014;2014:215732.doi:10.1155/2014/215732.
- 58) Shahid M, Walker GB, Zorn SH, et al. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol.*2009;23(1):65-73.
- 59) Mustafa FA, Burke JG, Abukmeil SS, et al. "Schizophrenia past clozapine": reasons for clozapine discontinuation, mortality, and alternative antipsychotic prescribing. *Pharmacopsychiatry.*2015;48(1):11-14.
- 60) Christy J, Burnside D, Agius M. Combining antipsychotics; is this strategy useful? *Psychiatr Danub.*2014;26 Suppl 1:315-321.
- 61) Gibson AP, Patel NC, Lauriello J, et al. Psychotic combinations Antipsychotic combinations blind step or logical?. *Current Psychiatry.*2008;7(7):41-53.
- 62) Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, et al. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.*2019;76(5):499-507.
- 63) Bartoli F, Crocama C, Brita CD, et al. Adjunctive second-generation antipsychotics for specific symptom domains of schizophrenia resistant to clozapine: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.*2019;108:24-33.

## 特集「治療抵抗性統合失調症を考える」

特集  
5治療抵抗性統合失調症とクロザピン  
薬剤師の取り組み

## 中村 友喜

三重県立こころの医療センター診療技術部薬剤室

## はじめに

クロザピンは治療抵抗性統合失調症にのみ適応を有する抗精神病薬である。治療抵抗性統合失調症には、少なくとも2種類以上の抗精神病薬を使用した効果が十分に得られなかった場合（反応性不良統合失調症）と、これまでの薬歴中に効果が得られた薬剤もあったが副作用である錐体外路症状が強く現れるために継続して薬物治療が実施できなかった場合（耐容性不良統合失調症）の2種類がある。クロザピンの主な有効性と安全性を図1に示す。クロザピンは陽性症状の改善度が高く、特に幻覚妄想や敵意、猜疑心などの改善効果に優れていると言われており、命令幻聴や被害妄想によって行動に影響が出てしまう事例などにも有効性が高いとされている。また、クロザピンによる改善例は6か月、12か月と経過していくごとに増加すると言われており、効果判定は少なくとも6か月以上経過してから行うこと

が望ましいとされている。

クロザピンは、1960年代に海外で抗精神病薬として承認されたが、1975年に8例の死亡例を含む16例の無顆粒球症が報告されて以来、販売停止・開発中止措置がとられ、日本でも1973年になされた承認申請は取り下げられた。その後、無顆粒球症の発現予防、早期発見、早期治療を目的とした血液モニタリングシステム（クロザピン患者モニタリングサービス：Clozaril Patient Monitoring Service、以下CPMSと略）が整備されたこともあり、現在までに80か国以上で承認され、日本でも2009年より使用が開始されている。そのため、クロザピン使用は一定の基準を満たした登録施設に限定されており、処方医、薬剤師、コーディネーターは指定の講習を受けた後に、CPMSへ登録する必要がある。また、服用する際には患者の同意が必要となる。これらのことからクロザピンの治療には患者を含む多職種による連携が不可欠であり、その中で薬剤師には治療チームの中核となる役割が期待されている。

本稿では、三重県立こころの医療センターのクロザピン治療の現状を踏まえ、クロザピンと薬剤師の役割について考察したい。なお、症例については患者本人および家族に本稿への掲載の了承を得た上で、個人情報の保護に留意し、個人が特定できるような情報に対して一部削除を行っている。

## 図1 クロザピンの有効性と安全性

## 【有効性】

- ・ 治療抵抗性統合失調症の57-67%に改善が認められた（国内臨床試験）
- ・ 長期投与において、3年以上の持続的な効果が認められた。

## 【安全性】

国内臨床試験において、ほぼ全例で副作用が発現した。

## ①重篤な副作用

無顆粒球症（現在ほぼ1人/100人で発生）  
心筋炎、心筋症（海外）、痙攣、高血糖、

## ②ほぼ必発する副作用

便秘、流涎、眠気、ふらつき、立ちくらみ

## 三重県立こころの医療センターにおけるクロザピン治療の現状

### 1. クロザピン導入の概要

三重県立こころの医療センターでは、2019年8月末までにCPMS登録された患者はのべ21例であり、18人の患者にクロザピン治療が実施されていた。この時点で13例が治療を継続しており、投与開始時年齢の中央値は39歳、男女比は男性：女性＝8:10、退院につながったのは5例であった（図2）。また、CPMS登録21例中8例（38.1%）が中止または転院となっているが、再投与された患者もあったことから、実患者で中止となっているのは18人中3人（16.7%）に止まっている。3人の中止理由は薬疹疑いが1人、白血球または好中球の減少が2人であった（表1）。

図2 三重県立こころの医療センターにおけるクロザピン治療の継続状況（2019年8月現在）



表1 クロザピン治療中止例

No.	性別	CLZ開始時年齢	投与日数（日）	中止理由	備考
1	F	39	16	薬疹疑い	
2	F	37	19	肝機能悪化と発熱	再投与あり
3	F	31	114	白血球増多	再投与あり
4	M	56	153	白血球・好中球減少	red
5	F	54	545	家族都合による転院	他施設にて治療継続中
6	F	46	105	白血球・好中球減少	yellow
7	F	36	194	他科受診	再投与あり
8	F	31	607	入所施設の都合	他施設にて治療継続中

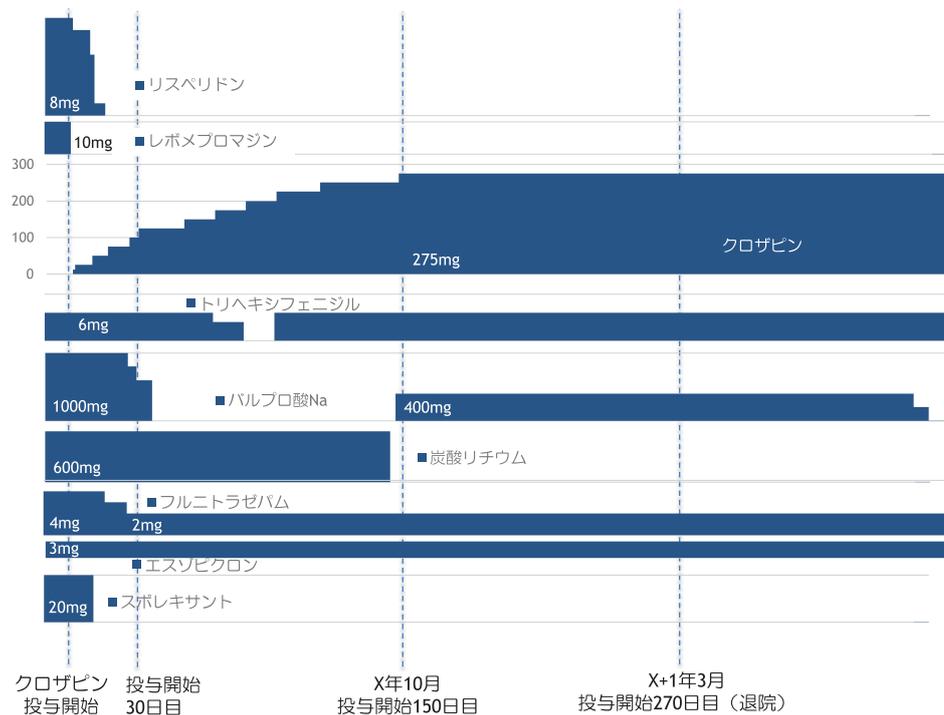
### 2. 症例提示

#### 30歳代女性 治療抵抗性統合失調症

中学校3年時より引きこもりがちとなり、活発な幻聴、妄想に影響されるようになった。抗精神病薬服用下であっても症状は消退せず、これまでに当センターへの入退院を19回繰り返していた。退院中は家からの飛び出し行為などがあり、家族は夜間も交代で患者対応を余儀なくされており、家族の負担もかなり大きい状況であった。治療薬としては、これまでにリスペリドン、パリペリドン、クエチアピン、アリピプラゾールなどの抗精神病薬が用いられたが、効果は部分的なものであった。また頸部の捻転や手指の断続的な振戦が著明にみられており、顔をまっすぐ前に向けて生活することが困難な状況であった。

X年1月の19回目の入院時には、次に入院することになったらクロザピンの導入を検討したいことを主治医より患者および家族に説明があったが、クロザピン導入に対して家族が強い不安を呈したため、薬剤師による薬剤管理指導を行うこととなった。薬剤管理指導の中で家族からは、入院期間が長くなることや無顆粒球症に対する不安と同時にクロザピンに対する期待も聞かれたため、クロザピンの服用を開始しても本人や家族の意思で止めることはできること、クロザピンありきではなく、現状でできることを進めた上でそれでも難しい時にはクロザピンによる治療を提案させていただくことになることを説明した。X年3月の20回目の入院時に主治医より本人

図3 症例の処方経過



や家族にクロザピン導入に関する再説明等を行い、患者と家族よりクロザピンの導入に同意が得られたため、X年4月よりクロザピンの導入となった(図3)。

X年10月頃(クロザピン投与量275mg)には、入院当初にみられた注察妄想などの訴えは、ほとんどみられなくなった。薬剤管理指導の中でも体重増加への不安や便秘、流涎などの現在の副作用に対して穏やかに訴えることができ、対処法についても一緒に考えることが出来るようになった。その後の経過は良好で、外泊を重ね、X+1年3月に自宅退院となった。退院時より家族には、体温や排便の状況、その日に起こったことなどを記録していただくこととし、38°Cを超える発熱や困ったことがあれば、連絡をいただくこととした。退院直後には薬剤師と訪問看護師で患者宅を訪れ、服薬の状況や服薬管理の方法、便秘への対応、家族の不安などを患者および家族と話合った。その後の3か月は月に1回の訪問薬剤指導と来院時に外来で薬剤管理指導を実施し、幻聴の事も客観的に感じられているようになり、外出先では人の事もあまり気にせずに行動できるようになっていた。

現在も来院時には薬剤管理指導を実施しているが、精神症状は概ね安定しており、クロザピン導入後は一度も入院には至っていない。また、頸部の捻転や手指の振戦も解消された。本人が安定したことで家族の負担軽減につながっており、家族の生活にもクロザピンの導入は有効であった。

## クロザピンに関わる薬剤師の役割

### 1. クロザリル管理薬剤師

薬剤師においては、CPMS運用手順の中で、クロザリル管理薬剤師として、図4のような役割が示されている。クロザリル管理薬剤師はクロザピンが適正使用されるように、薬剤の管理や薬剤管理指導業務、DI業務等を受け持つ。さらにクロザリル管理薬剤師はCPMSコーディネート業務(図5)も兼務できる。CPMSコーディネート業務担当者はCPMSへの患者登録から各種情報の入力等、クロザピン治療がスムーズに進むように業務を進める役割をもつ。2020年7月末日現在、当センターでは3名の薬剤師が勤務しているが、全員がクロザリル管理薬剤師と

図4 クロザリル管理薬剤師の役割

- Web講習を受講し、本剤を適正に使用するように知識を習得する
- 『CPMS運用手順』を遵守し、本剤が適正に使用されていることを管理する
- CPMS規定に従った血液検査が実施されたことをeCPMS上で確認してから本剤を調剤する
- 本剤をCPMS規定の検査間隔以上に払い出ししないように管理する
- 本剤を登録患者以外に調剤されないように管理する
- 本剤を中止した患者の残薬を速やかに回収・廃棄する

して登録しており、CPMSコーディネータ業務担当者は薬剤師以外にも臨床検査技師や看護師、精神保健福祉士、作業療法士など、院内に98名が登録している。クロザピン服用開始からの時期、白血球数、血糖値などにより患者ごとに血液検査の間隔や内容が異なることから、薬剤師と臨床検査技師で血液検査の実施日を規定している。また、薬剤師は医師や看護師等からのCPMSに関する問い合わせについても対応しており、院内のCPMSの管理も行っている。

## 2. クロザピンの適正使用に関する多職種連携

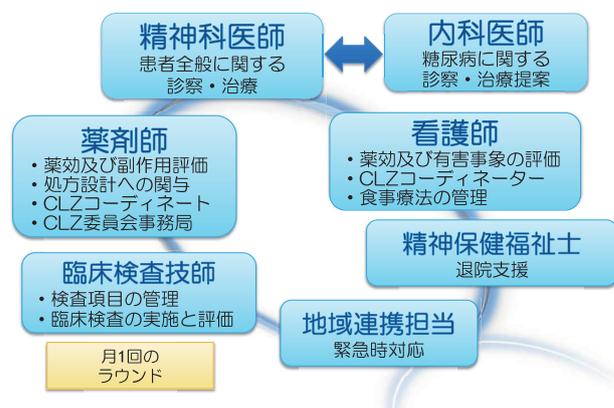
当センターでは、クロザピン適正使用のために毎月1回、クロザピン委員会を開催している。委員の構成は精神科医2名、薬剤師1名、臨床検査技師1名、精神保健福祉士1名、地域連携担当1名、病棟看護師4名、訪問看護師1名の合計11名で構成されており、主な役割はクロザピン新規導入患者の選定、クロザピン投与患者のケース検討、入院患者のラウンドである（図6）。委員会の事務局は薬剤師が担当している。

当センターでクロザピンを使用する場合には、主治医よりクロザピン委員会に申請があり、クロザピン委員会で検討が行われる。クロザピン委員会では、CPMSが定める患者の適格性に問題がないかを確認し、クロザピン投与の適応について検討する。また、この会議では、精神症状のみならず、過去の白血球や好中球の変動や糖尿病の有無、心疾患の有無などの身体状態およびクロザピン投与に伴うリスクにつ

図5 CPMSコーディネータ業務担当者の役割

- Web講習を受講し、本剤を適正に使用するように知識を習得する
- 『CPMS運用手順』を遵守し、本剤が適正に使用されていることを管理する
- CPMS規定に従った血液検査の実施を管理する（検査スケジュールの作成など）
- CPMSへの医療従事者、医療機関、患者などの登録業務の窓口となる
- 血液検査結果を確認し、CPMS規定に従い本剤が処方されていることを確認する
- 医療機関からCPMSセンターへ血液検査結果を採血日当日中に連絡する
- クロザリル管理薬剤師へCPMS規定に従い血液検査が行われたことを連絡する
- CPMSセンターからの通知・警告は、CPMSコーディネータ業務担当者を通じて行われるため、CPMSセンターからのすべての通知・警告に関与し、登録された医療従事者へ必要な連絡を行う
- 有害事象発現に関する対応や患者の転院に関する事など、他科や他医療機関へのCPMSコーディネータ業務を行う

図6 クロザピン治療に関する各職種の役割



いて十分に審査が行われる。投与開始から維持量設定までの期間に報告されている無顆粒球症等の重篤な有害作用を適正にコントロールするため、患者の対象年齢は原則50歳以下としているが、白血球または好中球減少傾向によりクロザピンの投与を中止した表1の症例4症例は56歳であった。この症例は導入例の中では比較的高齢な患者であったため、添付文書の記載よりもクロザピンの増量速度を遅くし400mgまで増量したところ、血液検査に異常は見られず、妄想に対する臨床効果も良好であった。しかし、このころより白血球数および好中球数の減少を認め、156日目で規定値を下回る白血球減少がみられたためクロザピンの投与を中止せざるを得なかった。クロザピン中止後は白血球数も好中球数も標準値内に回復されている。

クロザピン投与患者のケース検討では、現在クロザピン服用中の患者の過去3回の血液検査結果やクロザピンの投与量、前回検討後からの患者の変化、今後の治療方針などについて検討され、患者ラウンドを踏まえた結果、処方変更や治療方針に対して、必要な場合には主治医に委員会からの見解が報告される。クロザピン委員会担当薬剤師のもとには、主治医から直接的にクロザピン導入患者の選定や現在投与中の患者の処方設計、今後の薬物療法に関する治療方針などの報告や相談が寄せられるため、これらの報告や相談の結果を委員会で報告し、情報共有を行っている。

### 3. クロザピンに関する有害事象モニタリング

白血球減少や好中球減少はクロザピンによる重篤な有害事象である無顆粒球症の早期発見のためのモニタリング項目として重要で、特に、感染症の兆候がみられる場合には注意が必要である。その他にも、心筋炎・心筋症、血糖値上昇、食欲過剰亢進、体重増加、けいれん発作、傾眠、便秘、麻痺性イレウス、流涎、悪心、嘔吐、過鎮静などの副作用にも注意を払う必要がある。

#### ①導入時モニタリング（投与開始後18週以内）

クロザピンは投与開始後18週までに好中球減少症または無顆粒球症の約70%～90%が発現するとされている。クロザピンを新たに使用する患者の病棟では、投与初期段階までに院内の各職種が連携を図る必要がある。クロザピンを投与することが決まった患者については、病棟カンファレンスの中でクロザピン導入について議題にのせることとしており、その病棟カンファレンスにはクロザピン委員会のメンバーも出席し、クロザピン導入の目的や臨床上で評価すべき症状や行動などのポイントの共有を行っている。クロザピンの処方については、クロザピン委員会担当薬剤師と主治医が作成したスイッチングプロトコルを元に処方が進められる。ただし、スイッチング中やクロザピン増量中に有害事象が発生した場合には、その時点で薬剤師と主治医が相談

し、その後の処方設計を再構築している。

クロザピン投与中の有害事象のモニタリングについては、委員会で決定した項目について看護師が少なくとも1日2回のモニタリングを実施している（図7）。

#### ②維持期モニタリング（投与開始後19週以降）

投与開始後19週以降は、副作用の発現頻度は大きく低下するものの、好中球減少症および無顆粒球症の発現は報告されているため、18週以前と同様に委員会で決定した項目について看護師が少なくとも1日1回はモニタリングを実施している。

提示した症例のように、投与した患者が退院可能なまでに回復し、クロザピンの有効性および安全性が十分に確認された場合には、CPMSセンターの定める基準を満たしていることを確認し、必要に応じて外来での治療に移行する。なお、外来での治療に移行する場合には、外来看護師や訪問看護、デイケア担当者等の外来支援を実施する部門への引き継ぎを十分に行うこととしている。

外来での治療となる場合には、その患者に係る処方箋はすべて院内調剤としており、クロザピン投与中の有害事象のモニタリングについては、主治医以外にも薬剤師や臨床検査技師、外来や訪問看護師など、多職種が情報交換できるようにしている。また、提示した症例では、家族が毎日の体調確認表を作成し、それを来院時や我々の自宅訪問時に確認をさせていただいた。その結果、家族や我々医療従事者が患者の体調の変化を把握しやすくなった。

図7 クロザピン投与患者に対する有害事象確認項目

<p><b>感染症関連</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 発熱</li> <li>② 咽頭痛</li> <li>③ 悪寒</li> <li>④ リンパ腺の腫れ</li> </ul>	<p><b>心筋炎・心筋症関連</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 胸痛</li> <li>② 頻脈（動悸）</li> <li>③ 浮腫</li> <li>④ 呼吸困難</li> </ul>
<p><b>糖尿病関連</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 口渇</li> <li>② 多飲</li> <li>③ 多尿</li> <li>④ 頻尿</li> </ul>	<p><b>その他の副作用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 歩行障害</li> <li>② ふらつき</li> <li>③ 嚥下障害</li> <li>④ 流涎過多</li> <li>⑤ 倦怠感</li> <li>⑥ 振戦</li> <li>⑦ 傾眠</li> <li>⑧ 悪心</li> <li>⑨ 嘔吐</li> <li>⑩ 発汗</li> <li>⑪ 便秘</li> <li>など</li> </ul>

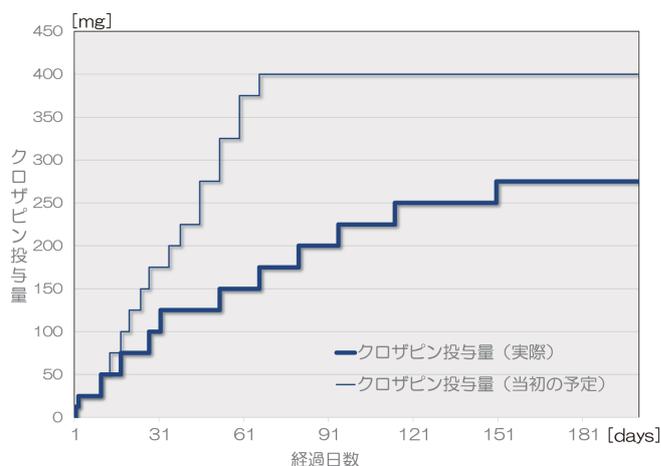
#### 4. クロザピンへのスイッチングおよび投与プロトコールの作成

前薬からクロザピンへのスイッチング方法やクロザピンの投与量を変更する際のプロトコールについては、主治医と薬剤師が協議の上で作成している。

クロザピンを処方する際の主な注意点としては、①クロザピンを漸増すること②原則単剤投与であること、③持効性抗精神病剤を投与中の患者には禁忌であることなどがあげられる。クロザリル錠の添付文書では、その用法用量において、『通常、成人にはクロザピンとして初日は12.5mg、2日目は25mgを1日1回経口投与する。3日目以降は症状に応じて1日25mgずつ増量し、原則3週間かけて1日200mgまで増量するが、1日量が50mgを超える場合には2～3回に分けて経口投与する。維持量は1日200～400mgを2～3回に分けて経口投与することとし、症状に応じて適宜増減する。ただし、1回の増量は4日以上の間隔をあげ、増量幅としては1日100mgを超えないこととし、最高用量は1日600mgまでとする』と規定されている。当センターで導入を開始した当初は添付文書通りにクロザピンの投与量を規定していたが、投与開始1か月以内に誤嚥性肺炎を疑う症状の発現がみられた事例や投与開始1か月目以降に肝機能障害を合併する事例が複数例発生したため、添付文書の指示よりもクロザピンの漸増速度を可能な限り抑えたプロトコールを作成していることが多い。

また、抗精神病薬のスイッチングについて、添付文書には『他の抗精神病薬を投与されている患者では、原則として他の抗精神病薬を漸減し、投与を中止した後にクロザピンの投与を行うこと。なお、他の抗精神病薬を漸減中にクロザピンを投与する場合は、4週間以内に他の抗精神病薬の投与を中止すること』と記載されている。クロザピンの漸増速度を抑えてしまうと、クロザピンが有効量に達する前に前薬を中止する可能性があるため、委員会のメンバーや主治医と臨床症状を評価しながら事前に決定した投与プロトコールを調整することもある。提示し

図8 提示した症例のクロザピン投与量の変化



た症例では前薬としてリスペリドン8mgを内服していたことから、等価換算を考慮して、当初はクロザピンの最終投与量を400mgとしていた。しかし、50mg、75mg、125mgの投与時に発熱がみられたことなどから、増量の速度は当初のプロトコールよりも遅く再設定を行った(図8)。また、250mgで妄想の訴えに改善傾向がみられたことなどから、最終投与量を275mgとし、当初のプロトコールよりも低い投与量で症状の改善が可能であった。

#### 5. クロザピンに関する薬剤管理指導

提示した症例に示したようにクロザピンに関する薬剤管理指導については、①投与開始まで②投与開始から退院まで③退院後でその内容などが一部異なっている。

投与開始までの期間では、クロザピンの有効性や起こりうる有害事象への対策、患者や家族のクロザピン治療への不安の除去が主な指導の内容となる。主治医がクロザピンの導入を提案する際や同意書を取得する際に同席することが多いが、主治医には言い出しにくい不安や質問などに、医師とは違う視点から意見が聞きたいということで、患者や家族が薬剤管理指導を要望される場合も多い。

当センターではクロザピンを開始する第1回目の投薬は薬剤師が行っており、本日からクロザピンの投与を開始することや定期的な採血への協力要請、

有害事象について毎日看護師が確認すること、体調に変化があった場合には必ず看護師に報告することなどを患者と確認した上で服用してもらっている。投与開始から退院までの期間では、DIEPSSを用いた錐体外路症状の評価や発生している有害事象について主治医や病棟看護師と共有しながら対応にあたっている。また、クロザピンを2日以上休薬後に治療を再開する場合には、治療開始時と同様に低用量から漸増し、用量設定を行う必要があることから、退院後の服薬管理の具体的な方法について、患者や家族、入所施設の担当者と確認しておく必要がある。さらに、発熱時の対応や少なくとも2週間に1回は血液検査と診察が必要であることなど、クロザピン治療に関する注意事項についても同様に患者や家族、入所施設の担当者、院内の関係者と共有しておく必要がある。

当センターは外来のクロザピン導入患者については全て院内処方としているため、退院後の薬剤管理指導については、主に投薬時に指導することにしてている。特に患者や家族等に最近の変化を確認するとともに、有害事象の発現や服薬によって生活上に支障をきたしていないかなどに着目している。また提示した症例のように、必要な場合には薬剤師も訪問看護師と一緒に患者宅を訪問し、患者の生活状況や環境を確認しながら、薬剤管理指導を行うこともある。

## 今後の課題 ～多施設協働の推進に向けて～

これまで当センターの取り組みを述べてきたが、クロザピン治療を実施されている施設では、薬剤師がチームの中心となってクロザピン治療に関わっているということをよく耳にする。このことから三重県病院薬剤師会精神科部会では、各病院のクロザピン治療における薬剤師の役割について意見交換を実施したいと考えている。多くの精神科病院における薬剤師数は十分と言うにはほど遠い現状があり、三重県病院薬剤師会精神科部会では、これまでも精神疾患患者への情報共有の在り方や精神科病院で勤務する薬剤師の人材確保、薬剤師教育、精神科関連の研究も推進してきた。三重県内でCPMSの登録している医療機関はそれほど多くはないが、今後のクロザピン治療推進を考慮すると、現在尽力されている登録医療機関の薬剤師の現状を多くの薬剤師と共有することは、薬剤師業務のスキル向上につながるものと考えている。

## 参考文献

- 1) 藤井康男編：“クロザピン100のQ&A—治療抵抗性への挑戦—”，星和書店，東京，2014
- 2) Taylor D, Barnes, T, Young A, (内田裕之, 鈴木健文, 三村 将 監訳)：“モーズレイ処方ガイドライン 第13版 日本語版”，エイド出版，東京，2019
- 3) 石郷岡純, 後藤雅博, 水野雅文, 福田正人編：“統合失調症 第4巻”，医薬ジャーナル社，pp.32-43, 大阪，2013
- 4) 木田直也：“重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究—クロザピン使用指針研究 平成30年度 総括・分担研究報告書”，平成30年度厚生労働科学研究費補助金障害者政策総合研究事業（精神障害分野）課題番号（H29-精神-一般-005）
- 5) インタビューフォーム：クロザリル®。2020年4月改訂（第15版）参照，ノバルティスファーマ株式会社，東京
- 6) クロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）運用手順 第4.2版（2018年3月改定）参照，ノバルティスファーマ株式会社，東京



## 命を明日につなぐ。希望は世界中にある。

課題と国境を越えて、人々の明日をひらく製薬会社、ヤンセンファーマ。

世界のすべてが、私たちの研究室。

病と懸命に闘う患者さんのために、高い科学技術、独創的な知性、  
世界中の力を合わせ、新しい可能性を切り拓く。

すべては、私たちの解決策を待つ、ひとつの命のために。複雑な課題にこそ挑んでいく。  
新しい薬を創るだけでなく、それを最適な方法で提供する。

革新的な薬や治療法を、届ける。世界中に、私たちを待つ人がいる限り。

誰もが健やかに、いきいきと暮らす社会。

そんな「当たり前」の願いのために、自ら変化し、努力を続けます。

ヤンセンファーマ株式会社 [www.janssen.com/japan](http://www.janssen.com/japan) [www.facebook.com/JanssenJapan](http://www.facebook.com/JanssenJapan)



KAITEKI Value for Tomorrow  
三菱ケミカルホールディングスグループ

## 精神科医療の 真のパートナーを 目指して

 田辺三菱製薬グループ



吉富薬品株式会社  
大阪府中央区道修町3-2-10  
<http://www.yoshitomi.jp/>

〔原著論文〕

## 薬局薬剤師が抗うつ薬の服用に抵抗感を抱く患者に対して 実践している工夫に関するテキストアナリシス

氏名：庄司雅紀<sup>1)†</sup>、藤原篤子<sup>2)</sup>、今福輪太郎<sup>3)</sup>、島田京司<sup>1)</sup>、恩田光子<sup>1)</sup>

所属：1) 大阪薬科大学 社会薬学・薬局管理学研究室、2) 株式会社アピスファーマシー、  
3) 岐阜大学医学教育開発研究センター

所在地：〒569-1094 大阪府高槻市奈佐原4-20-1

(2019年11月6日受付・2020年3月17日受理)

### Textual Analysis of the Approaches Used by Pharmacists for Patients who are resistant to antidepressant medication

Masaki Shoji<sup>1)†</sup>, Atsuko Fujiwara<sup>2)</sup>, Rintaro Imafuku<sup>3)</sup>, Atsushi Shimada<sup>1)</sup>, Mitsuko Onda<sup>1)</sup>

1) Osaka University of Pharmaceutical Sciences, Laboratory of Social and Administrative Pharmacy,  
2) Apis Pharmacy Co. Ltd., 3) Gifu University School of Medicine, Medical Education Development  
Center

† 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

#### 【Abstract】

The objective of this survey was to learn what patients are resistant to taking antidepressants and what kinds of actions pharmacists are taking in response. The major questions posed by the questionnaire were as follows: 1. When giving patients instructions about how their medicine should be taken, how often do you encounter patients who exhibit resistance to taking antidepressants? 2. What reasons do patients give for being resistant to taking their medicine? 3. Approaches you adopt towards patients who are resistant to taking antidepressants (free response question); and 4. Information about the pharmacists. The most common reason given for their resistance was “anxiety about the possibility of not being able to stop taking the medication.” For the measures the pharmacists take to try to combat such resistance, text mining identified key words such as “inform,” “side effects,” and “dose reduction.” The actions taken by pharmacists in the handling of patients exhibiting resistance to antidepressant drug therapy were classified into one of the following 7 broad categories: “Explained the side effects and how to manage them”; “Dealing with the patients’ anxiety that they may not quit taking medication”; “Tried to be a good listener”; “Make the patients positively accept the current situation requiring medication”; “Tried to explain the benefits of taking medication”; and “Explained the path to reducing the dose”; “Have patients consider treatment as long-term, taking into consideration the possibility of drug reduction”. Going forward, we would like to investigate how patients feel about pharmacists’ services.

#### 【キーワード】

服薬指導、抗うつ薬、抵抗感、脱落予防、テキストアナリシス

## 緒言

厚生労働省の平成29年度の「患者調査」によると、うつ病を含む気分障害の患者数は127.6万人であり、過去最多である<sup>1)</sup>。また、うつ病の生涯有病率は6.7%であり<sup>2)</sup>、多くの国民がうつ病に対するリスクを抱えている。

薬物療法はうつ病治療の主軸の1つであり、症状の回復のためには継続的な服薬が必要となる。しかし、抗うつ薬のアドヒアランスは低く、日本では、第一選択薬の初回処方における脱落率が25%にのぼり、68%が6カ月で治療を中止している<sup>3)</sup>。また、海外でも選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor; SNRI) のアドヒアランスが良好な患者は23.8%程度であるとする報告もあり<sup>4)</sup>、抗うつ薬のアドヒアランスの低さは世界的に問題視されている。

岩田らは、Masand PSの報告<sup>5)</sup>をもとに、抗うつ薬治療中止にかかわる要因を、「患者とのコミュニケーション不足」などの“医師側の要因”、「服薬嫌い」、「抗うつ薬に対する偏見」などの“患者側の要因”、「有害事象」などの“抗うつ薬の要因”の3種類に大別している<sup>6)</sup>。また、谷口は精神科クリニックに通院するメンタルヘルス不調者が抱えるセルフマネジメントの困りごととして、「服薬継続の不安と抵抗感」を挙げている<sup>7)</sup>。こうした服薬に対する抵抗感は、アドヒアランスの低下や治療の中断の要因となる。実際に、上島はうつ病患者の69%が服薬を自己中断したいと考えたことがある、と報告している<sup>8)</sup>。そのため、薬剤師は服薬に対する抵抗感を軽減し、アドヒアランスを維持するよう努める必要がある<sup>9)</sup>。実際に、薬剤師の介入によって精神疾患患者のアドヒアランスが改善することが報告されている<sup>10-12)</sup>。しかし、一方で日本においてはうつ病患者と話すことを難しいと感じている薬剤師が多く存在することが既報により示されている<sup>13)</sup>。

本研究では、抗うつ薬の服薬に抵抗感を抱く患者に対し、薬局薬剤師が行っている対応の際の工夫に

ついて記述的に把握することを目的とした。

## 方法

### 1. 調査対象、デザイン

本調査は薬局薬剤師を対象とした横断研究である。2018年11月27日～2018年12月31日にかけて、調査協力の同意が得られた薬局チェーン会社傘下の薬局に勤務する薬剤師に対し、Googleが提供しているアンケート等のwebフォームを作成できるクラウドサービスであるGoogle フォーム (Google Inc.) を用いたウェブアンケートを実施した。ウェブアンケートでは、質問の冒頭に本調査の趣旨、及び個人情報の保護に関する説明を提示し、調査協力に同意することで質問が開始されるよう設計した。また、調査実施前に調査票の質問文の理解し易さ、及び回答所要時間の把握のため、薬局薬剤師、薬学生に対してパイロット調査を実施した。調査期間中、ウェブアンケートの回答の回収率を上げるため、調査対象となった薬剤師に対し、メールにてリマインドを行った。なお、本調査は我々の既報と同じデータベースを用いている<sup>13)</sup>。

### 2. 質問項目

主な質問項目は、1. 服薬指導の際、抗うつ薬の服薬に抵抗感を示す患者に出会う頻度、2. 患者が抗うつ薬の服薬に抵抗感を示す理由として挙げる内容、3. 抗うつ薬に抵抗感を示す患者への対応として工夫 (通常の服薬指導に加えて薬剤師の判断により行っている声かけや指導) している内容、4. 薬剤師属性とした。項目1では、「服薬指導の際、抗うつ薬の服薬に抵抗感を示す患者に出会うことはありますか」という質問に対して、“良く出会う”、“まれに出会う”、“出会ったことがない”、の3段階尺度により回答を求めた。項目2では、患者が抵抗感を示す理由として、“服薬をやめられなくなるのではないかという不安のため”、“副作用が辛い”ため”、“効果が感じられない”ため”、“症状が治ったため”、“医師を信頼できない”ため”、“上記以外の漠然とした不安のため”から、複数回答を可として回答を求

めた。項目3では、自由記述にて回答を求めた。項目4では、性別、勤務年数、1日に応需する処方箋枚数、役職、勤務形態、勤務経験についてたずねた。

### 3. 解析方法

自由記述の解析には、PASW Text Analytics for Surveys 3 Japanese (日本IBM、日本)を用いた。解析にあたって、1. 記述文の前処理、2. キーワード抽出、3. キーワードのカテゴリ化、4. カテゴリ間の共起性を把握するための視覚化の4つの作業を行った。キーワード抽出の際には、感性分析を採用した。感性分析、形態素解析、係り受け解析は、PASW Text Analytics for Surveys 3 Japaneseに組み込まれた自然言語処理エンジン (Nazuki Emotion Analyzer Library v. 1. 5) により行われた。キーワードのカテゴリ化の際には、主に名詞をまとめるため、言語学的手法に基づくカテゴリの抽出を行った。この手法におけるカテゴリ化の条件として、「内包」→「共起規則」を選択した。カテゴリ間の共起性を把握するための視覚化には、カテゴリWebのサークルレイアウト<sup>14)</sup>を用いた。

また、テキストをその性質により分類するため、PASW Statistics ver.18 (日本IBM、日本)を用いて、階層的クラスタリングを行った。本調査では、回答者の記述に対してカテゴリごとに出現の有無を記録し、二値データを用いた類似度、距離の算出に適した<sup>15)</sup>平均連結法によるJaccard係数、およびJaccard距離を算出し、デンドログラムを作成した。

### 4. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、大阪薬科大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施された (承認番号：0063)。

## 結果

### 1. 回答者属性

77人の薬剤師から回答を得た。薬剤師属性は表1に示した通りである。74.0%が女性であり、10年

表1 薬剤師属性

薬剤師属性 (回答者全数 77人)		人 (%)
性別 (男性 / 女性)		20 (26.0) / 57 (74.0)
薬剤師としての勤務年数	1年未満	4 (5.2)
	1～3年	11 (14.3)
	4～10年	20 (26.0)
	10年以上	42 (54.5)
薬局内での役職	管理薬剤師	34 (44.2)
	管理薬剤師ではない	43 (55.8)
勤務形態	常勤	60 (77.9)
	パート勤務	16 (20.8)
	その他	1 (1.3)
勤務経験	現在、精神科系の門前薬局に勤務している	33 (42.9)
	過去に、精神科系の門前薬局に勤務していた	21 (27.3)
	過去に、精神科系の病院に勤務していた	5 (6.5)
	上記のいずれにも当たらない	25 (32.5)
		平均 (標準偏差)
1週間当たりに対応する、抗うつ薬が処方されている患者数		22.4 (36.7)

以上勤務している者が54.5%であった。44.2%が管理薬剤師であり、77.9%が常勤であった。回答者が1週間当たりに対応する、抗うつ薬が処方されている患者数の平均は、22.4人 (標準偏差：36.7人)であった (表1)。

### 2. 服薬指導の際、抗うつ薬の服薬に抵抗感を示す患者に出会う頻度

“服薬指導の際、抗うつ薬の服薬に抵抗感を示す患者さんに出会うことはありますか？”という質問に対し、回答者の7.8%が「よく出会う」、67.5%が「まれに出会う」、24.7%が「出会ったことがない」と回答した (図1)。

### 3. 患者が服薬に抵抗感を示す理由として挙げる内容

“患者さんが服薬に抵抗感を示す理由に挙げるものはどれが多いですか？ (複数回答可)”という質問に対しては、「服薬をやめられなくなるのではない

図1 抗うつ薬の服薬に抵抗感を示す患者に出会う頻度

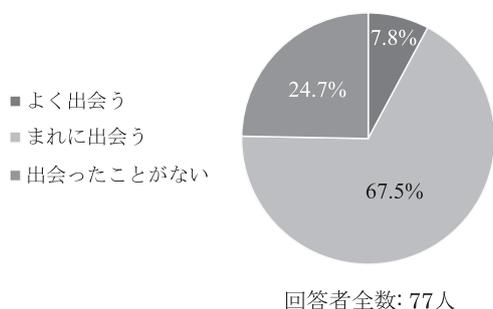


図2 患者が抗うつ薬の服薬に抵抗感を示す理由

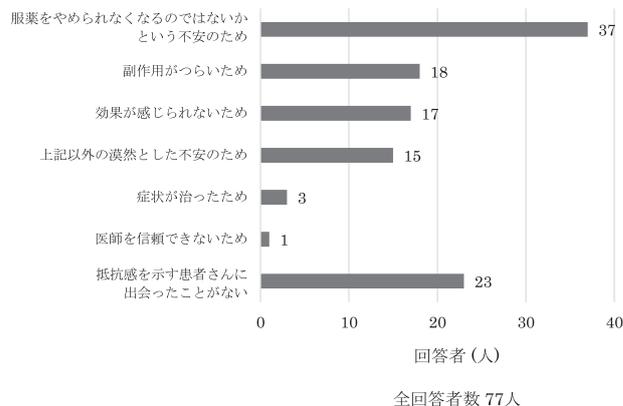


表2 「タイプ」の出現回数

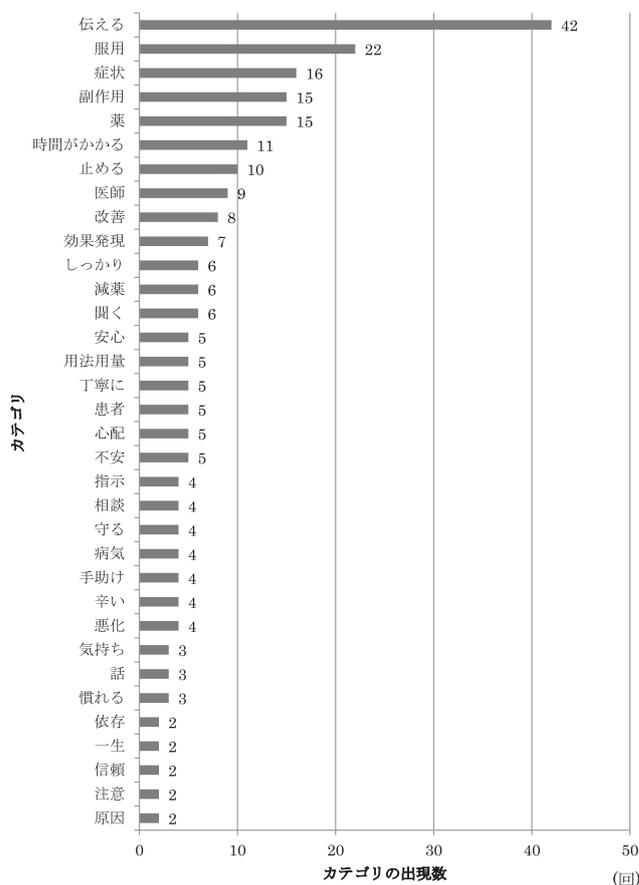
抽出された「タイプ」	キーワード	出現数 (回)
品詞情報		
<名詞>	“説明”, “服用”, “薬”, “症状”, 等	52
<動詞>	“伝える”, “ある”, “飲む”, “する”, 等	49
<その他>	“なる”, “いる”, “いく”, “少し”, “すぐ”, 等	34
<形容詞>	“ない”, “良い”, “多い”, “早い”, “正しい”, 等	18
<形容動詞>	“心配”, “丁寧”, “些細”, “必要”, 等	17
<組織名>	“泌尿器科”, “整形外科”	2

かという不安」が最も多く選択され (n=37)、「副作用が辛い」(n=18)、「効果が感じられない」(n=17) がそれに続いた (図2)。

#### 4. 抗うつ薬の服薬に抵抗感を示す患者への対応として工夫している内容

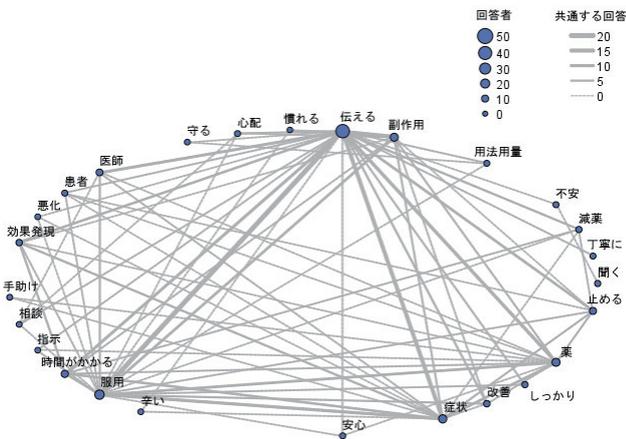
質問項目2に対し、抗うつ薬の服薬に抵抗感を示す患者さんに「出会ったことがない」と回答し、かつ「該当しない」と回答したものを除いた52件の回答を対象としてテキストアナリシスを行った。感性分析により得られたタイプの出現回数を表2に示す。得られたキーワードより、図3に示す34のカテゴリを抽出した。最も出現回数が多かったのは「伝える」であり、これには“伝える”のほか、“説明する”、“話す”、“指導”等のキーワードを内包する。

図3 カテゴリの出現回数



続いて「服用」、「症状」、「副作用」といったカテゴリが得られた。これらのカテゴリより作成したカテゴリwebを図4に示す。図中の各カテゴリのドットの大きさが出現回数を表しており、カテゴリ間のり

図4 カテゴリweb



リンクの太さが共通する回答数（共起数）を示す。

カテゴリwebより、「伝える」と「副作用」および「伝える」と「服用」が、共起数が最も多いことが示唆された。「伝える」、「症状」、「改善」、「服用」といったキーワード間のリンクや、「薬」、「効果発現」、「時間がかかる」、「伝える」といったキーワード間のリンクが確認された。

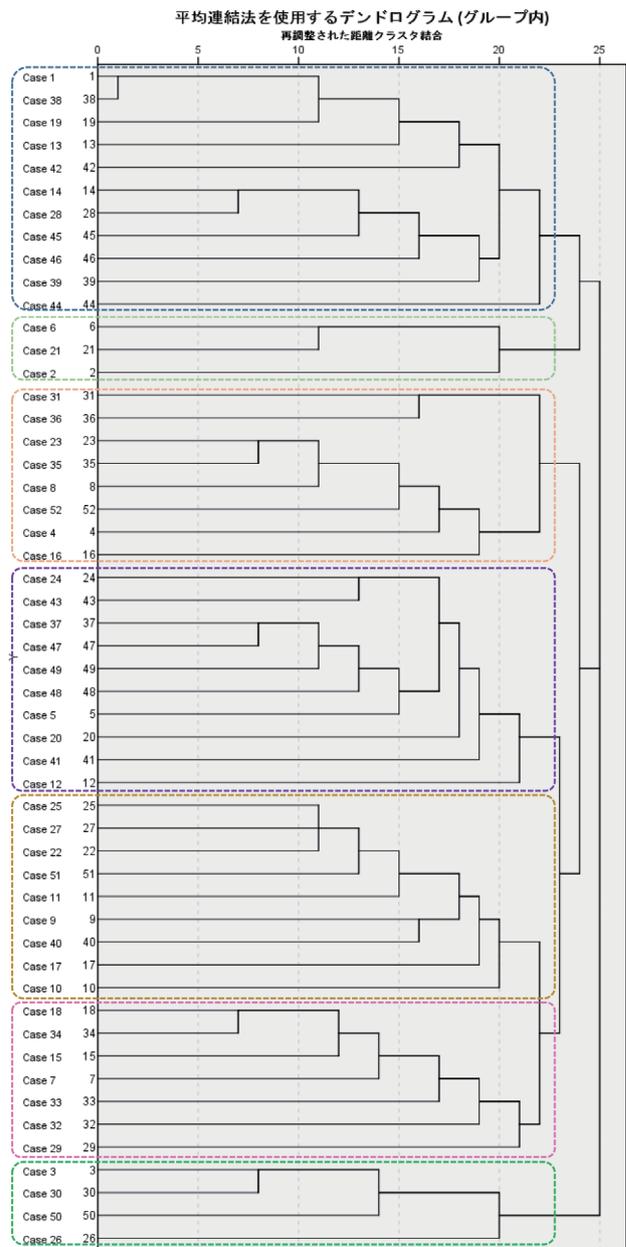
### 5. 抗うつ薬に抵抗感を示す患者への対応として工夫している内容の分類

平均連結法による階層的クラスタリングの結果、図5に示すデンドログラムを得た。本調査で得られた回答は、Jaccard距離25において3群に大別され、単独の回答が生じない最小のJaccard距離である23を基準としてクラスターを作成した結果、7群に分類された。

第1クラスターは、『副作用の説明』に関する11人分の記述から成る。本クラスターはJaccard距離20以下においてさらに、“起こり得る副作用について説明 (ID: 1)”など、副作用の説明を重視した回答と、“副作用が原因であれば、それを改善する策を提案したり、薬で抑えられるものであればそれを提案する (ID: 46)”など、副作用への対処を説明し、不安を和らげることを重視した回答の2群に分かれた。

第2クラスターは、『疾患に対する不安を和らげる』内容に関する3人分の記述から成る。具体的には、“決してまれな病気ではなく、少し疲れた気持ちをし

図5 階層的クラスタリングによるテキストの分類



ばらくの間少し手助けをするものです。(ID: 2 より抜粋)、“症状の名前を言わないようにして、自分が病気であるということを深く認識し過ぎないようにしている (ID: 21)”等の回答を含む。

第3クラスターは、『医師による指導の遵守を求める』内容に関する8人分の記述から成る。本クラスターは、Jaccard距離22以下において、“用法・用量を守って使用すれば依存などは特に問題ありません (ID: 31)”という、服薬遵守を求める回答と、“先生を信

頼して服用するよう説明する (ID: 51)”のように、医師を信頼するよう説明する回答の2群が含まれた。

第4クラスターは、『時間をかけて治療する必要性の説明』に関する10人分の記述から成る。“効果はすぐには感じられないかもしれないが、しばらく飲み続けてもらって出てくること (ID: 24より抜粋)”, “うつの治療には時間がかかるが、服用をきちんと続けていくうちに効果が現れ症状が楽になっていくと説明している。(ID: 49)”等の回答を含む。

第5クラスターは、『服薬のメリット提示』に関する9人分の記述から成り、具体的には、“服薬でつらい症状が改善されることを説明する (ID: 25)”, “服用することで症状を長引かせたり、悪化させることを防げることを説明 (ID: 51)”などの回答がみられた。

第6クラスターは、『治療のゴールの提示』に関する7人分の記述から成り、具体的には、“まずはお薬の手助けが必要なときもあります。それで、少しずつまずは普通の状態に戻してみませんか。という声掛けをした。” (ID: 33) 等の回答を含む。

第7クラスターは、『患者の不安への傾聴』に関する4人分の記述から成る。具体的には、“とにかくじっくり話を聞く、むりにはすすめない。(ID: 3)”, “不安に思ってることなど、しっかり傾聴する。(ID: 50)”等の回答を含む。

## 考察

本調査は、薬局薬剤師が抗うつ薬の服薬に対して抵抗感を示す患者への対応として工夫している内容が、『副作用の説明』、『疾患に対する不安を和らげる』、『医師による指導の遵守を求める』、『時間をかけて治療する必要性の説明』、『服薬のメリットの提示』、『治療のゴールの提示』、『患者の不安への傾聴』の7つに大別されることを示した。また、回答者のおよそ75%が、抗うつ薬の服薬に抵抗感を示す患者に対応した経験を有していることが示された。服薬への抵抗感の理由として示される内容としては、「服薬をやめられなくなるのではないかと不安のため」が最も多く、「副作用がつらいため」がそれに続いた。

薬局薬剤師が抗うつ薬の服薬に対して抵抗感を示す患者への対応として工夫している内容のうち、第1クラスターの『副作用の説明』は、Jaccard距離20以下において、“起こり得る副作用について説明 (ID: 1)”に代表される、副作用の説明を重視した回答と、“副作用については飲み始めていくうちにだんだん慣れてくると説明する (ID: 14)”に代表される、副作用への対処を説明し、不安を和らげることを重視した回答の2群に分かれた。これは図2の、服薬に抵抗感を示す理由として挙げられた「副作用がつらいため」に対応する内容であると言える。抗うつ薬による副作用のうち、口渇、便秘、尿閉、眠気、鎮静、起立性低血圧、悪心・嘔吐、下痢については対処方法がほぼ確立されており<sup>16)</sup>、薬剤師は適切に対処法を示すと共に、過度の心配を和らげるための説明を行うことで、患者の自己判断による中断を予防することが期待される。

第2クラスターの『疾患に対する不安を和らげる』は、“決してまれな病気ではなく、少し疲れた気持ちをしばらくの間少し手助けをするものです。(ID: 2より抜粋)”に代表されるように、うつ病の罹患自体をネガティブに感じる患者の気持ちを和らげることを目的とした対応について述べられたものである。うつ病患者は多くが罪悪感<sup>17)</sup>や肩身の狭さ<sup>18)</sup>を感じる事が報告されている。こうした罪悪感や認知に対し、“まれな病気ではない”ことや、“今は休む時である”ことを伝えることは重要である。また、うつ病患者の家族も、家族がうつ病であること自体を大きな出来事と認識し、服薬や通院に対して避けるような態度を示すことも報告されている<sup>19)</sup>。以上より、薬剤師は疾患に対する不安を和らげるよう患者に語り掛けることで、円滑な薬物療法の実現に寄与すべきである。

第3クラスターの、『医師による指導の遵守を求める』は、“用法・用量を守って使用すれば依存などは特に問題ありません (ID: 31)”という、服薬遵守を求める回答群と、“先生を信頼して服用するよう説明する (ID: 51)”のように、医師を信頼する

よう説明する回答群が含まれた。Masand PSらが指摘しているように、医師と患者のコミュニケーション不足により患者が治療から脱落する可能性もある<sup>5)</sup>。患者にとって話し易い関係を築くことにより、医師に訴えることができなかつた患者の想いを薬剤師が傾聴し、そのうえで医師を信じられるように患者の認知を改善することは有効であると考えられる。

第4クラスターの『時間をかけて治療する必要性』は“効果はすぐには感じられないかもしれないが、しばらく飲み続けてもらって出てくること (ID: 24より抜粋)”に代表されるように、服薬による効果発現を焦る患者に対し、時間をかけて治療する必要性を説明する内容が含まれた。抗うつ薬による第一選択薬の効果の判定には、SSRIやSNRIの場合は2～3週間、NaSSAでも約1週間様子をみる必要がある<sup>20)</sup>。これに加え、米国精神医学会の大うつ病性障害治療ガイドラインでは、急性期治療にて効果が認められたのち、回復に至るには、寛解状態を一定期間 (16～20週間) 維持することを推奨しており<sup>21)</sup>、長期的に治療をとらえることは必須である。薬剤師は、患者が抱く薬への依存に対する恐怖を和らげるとともに、長期的に治療を捉えるような指導の実践が重要である。

第5クラスターの『服薬のメリットを示す』は、“服薬でつらい症状が改善されることを説明する (ID: 25)”に代表されるように、服薬により症状が改善されるといったメリットを示す内容が含まれる。患者は抗うつ薬の服薬に際し、薬への依存や副作用といった側面に恐怖を抱くことが多い。しかし、服薬により症状が回復し、発症前の生活に戻ることができる可能性について説明することは患者の服薬に対する意識を向上させ得ると考えられる。

第6クラスターの『治療のゴールの提示』では、“まずはお薬の手助けが必要なきときもあります。それで、少しずつまずは普通の状態に戻してみませんか。という声掛けをした。(ID: 33)”に代表されるように、治療を進めることにより、うつ病の前に戻れることを示し、治療に前向きにさせる内容である。

第7クラスターの『患者の不安への傾聴』は、“とにかくじっくり話を聞く、むりにはすすめない。

(ID: 3)”、“不安に思ってることなど、しっかり傾聴する。(ID: 50)”など、患者の不安を傾聴することを重視した回答を含む。村田は、対人救援の実践の場において、「傾聴」はそれ自身で援助として独自の意味を持つという考えのもと存在論的基礎分析を行い、「傾聴」の援助的意味を「他者の存在の回復と支持」にあるとしている<sup>22)</sup>。精神疾患患者に対する薬剤師の傾聴の重要性は既報でも指摘されており<sup>23)</sup>、十分に話を聞くことでうつ病の効果的な治療関係の構築に努めることが、特に治療初期においては重要である<sup>23)</sup>。

本研究の限界として以下を認識している。第一に標本数が少ない。第二に精神科系を標榜する医院等の門前薬局に勤務している薬剤師の割合が高いため、母集団を反映したものであるとは言い切れない。第三に、本調査では薬剤師が患者の抵抗感をどのようにとらえ、どのような支援を実践しているかに焦点を置いているため、「患者が服薬に抵抗感を示す理由」については薬剤師の記憶や印象からの判断である。本質問により本調査の目的は果たしているが、正確に患者の意見を反映した実態とは言い切れない可能性がある。患者の服薬の抵抗感の詳細な実態は、今後の課題としたい。第四に患者が服薬に抵抗感を示すタイミングについて、質問文で言及していない点である。すなわち、服薬開始前、服薬開始直後、服薬開始から数ヶ月後等、治療のそれぞれの過程において患者が抵抗感を示す理由や薬剤師の対応も変化する可能性がある。第五に、本調査では患者が前述の支援をどのように認識しているかについては検討できていない点である。第六に、服薬指導の際、抗うつ薬の服薬に抵抗感を示す患者に出会う頻度の「よく出会う」、「まれに出会う」は薬剤師の主観に任されている。上記の限界を有してはいるものの、本調査は抗うつ薬の服薬に抵抗感を抱く患者の実態と、それに対する薬剤師の対応の実態を示したという点において一定の意義があると考えられる。

今後の課題として、うつ病の患者がそれぞれの病期において薬剤師が提供するサービスに対する感じ取り方と、治療満足度や服薬アドヒアランスとの関連の検討などが考えられる。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

---

## 引用文献

- 1) 厚生労働省：平成29年（2017）患者調査の概況，2019年3月1日．<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/kanja.pdf>，2019年3月20日参照．
- 2) Ronald CK, Matthias A, James CA, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 2007; **6**: 168-176.
- 3) Toshi AF, Yoshie O, Shiro H, et al. Prescription patterns following first-line new generation antidepressants for depression in Japan: A naturalistic cohort study based on a large claims database. *J Affect Disord*. 2013; **150**: 916-922.
- 4) Elisabetta P, Carlo P, Elisa S, et al. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; **69**: 2095-2101.
- 5) Prakash SM. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther*, 2003; **25**: 2289-2304.
- 6) 岩田仲生, 木村敏史, 藤田信明. 本邦における抗うつ薬治療中止の実態と抗うつ薬服用患者を対象としたインターネット調査が示す早期抗うつ薬治療中止の背景要因. *新薬と臨床*. 2011; **60**: 135-146.
- 7) 谷口清弥. 精神科クリニックに通院するメンタルヘルス不調者が抱えるセルフマネジメントの困りごとと情報源. *日本保健医療行動科学会雑誌*. 2016; **31**: 48-56.
- 8) 上島国利. うつ病患者の治療薬に対する期待と現状 -患者300名の意識調査と服薬アドヒアランスの関連性-. *臨床精神薬理*. 2009; **12**: 967-974.
- 9) Maria RV, Timothy FC, Claire LO. New Roles for Pharmacists in Community Mental Health Care: A Narrative Review. *Int J. Environ. Res. Int J Environ Res Public Health*. 2014; **11**: 10.3390/ijerph111010967.
- 10) Maria RV, Antoni SB, Jesús MB, et al. Effectiveness of pharmacist care in the improvement of adherence to antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2011; **45**: 39-48.
- 11) Aljumah K, Hassali MA. Impact of pharmacist intervention on adherence and measurable patient outcomes among depressed patients: a randomised controlled study. *BMC Psychiatry*. 2015; **15**: 10.1186/s12888-015-0605-8.
- 12) Anne P, Carolin W, Andreas M, et al. Effect of a Multi-Dimensional and Inter-Sectoral Intervention on the Adherence of Psychiatric Patients. *PLoS One*. 2015; **10**: 10.1371/journal.pone.0139302.
- 13) Masaki S, Atsuko F, Mitsuko O. Creation and validation of a semi-quantitative instrument to assess the confidence of pharmacists in medication consultation for patients with depression: The pharmacists' confidence scale about medication consultation for depressive patients (PCMCD). *Pharm Pract (Granada)*, 2019; **17**: 1628.
- 14) 内田治, 川嶋敦子, 磯崎幸子. SPSSによるテキストマイニング入門. オーム社, pp142-145.
- 15) 金明哲, テキストデータの統計科学入門. 岩波書店. 2016, pp166-167.
- 16) 深堀元文, 神村英利, 精神科の薬と患者ケアQ&A. 株式会社じほう. 2014, pp90.
- 17) Burns D. D. (野村総一郎, 夏苺郁子, 山岡功一, 小池梨花, 佐藤美奈子, 林建郎 訳) いやな気分よさようなら -自分で学ぶ「抑うつ」克服法. 星和書店, pp. 203-237.
- 18) 大江真人, 長谷川雅美. セルフヘルプグループに参加しているうつ病者の体験. *日本精神保健看護学会誌*. 2012; **21**: 11-20.
- 19) 木村洋子, 道崎真平, 対馬千尋, 他. うつ病を持つ人の家族が日常生活上経験する困難な出来事 -内容分析を用いて-. *奈良県立医科大学医学部看護学科紀要*. 2008; **4**: 46-57.
- 20) 蜂須真. 抗うつ薬はどの様にうつ病に効果をもたらすか? -SSRIとNaSSAの比較-. *昭和大学薬学雑誌*. 2011; **2**: 57-70.
- 21) American Psychiatric Association: Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder third edition, 2010年10月. [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/mdd.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf), 2019年6月24日参照
- 22) 村田久行. 傾聴の援助的意味: 存在論的基礎分析. *東海大学健康科学部紀要*. 1996; **2**: 29-38.
- 23) 齊藤幹央, 古藤崇幸, 渡邊紘和, 他. 精神疾患患者における服薬指導の現状とメンタルケアへの取り組み -指導時間の解析に基づく患者と薬剤師のコミュニケーションの意義. *日本ファーマシューティカルコミュニケーション学会誌*. 2010; **8**: 5-11.

〔症例報告〕

神経性やせ症に合併した便秘に対して麻子仁丸が有効であった一症例

氏名：渡部 和幸<sup>1) †</sup>、平田 一耕<sup>1)</sup>、大上 俊彦<sup>2)</sup>、舟越 亮寛<sup>1)</sup>、石毛 敦<sup>3)</sup>

所属：1) 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 薬剤部、2) 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 心療内科・精神科、

3) 横浜薬科大学 薬学部 漢方薬物学研究室

所在地：† 〒296-8602 千葉県鴨川市東町929

(2019年11月11日受付・2020年4月21日受理)

A case of constipation with concurrent anorexia nervosa effectively resolved with mashiningan

Kazuyuki Watanabe<sup>1) †</sup>, Ikkou Hirata<sup>1</sup>, Toshihiko Okami<sup>2</sup>, Ryohkan Funakoshi<sup>1</sup>, Atsushi Ishige<sup>3</sup>

1) Department of Pharmacy, Kameda General Hospital

2) Department of Psychosomatic medicine, Kameda General Hospital

3) Yokohama University of Pharmacy Kampo Pharmacology Laboratory

† 929 Higashicho, Kamogawa, Chiba, Japan

【Abstract】

Constipation occurs in approximately 60% anorexia nervosa cases, and defecation is often quite difficult to control clinically. However, the currently available laxatives have not been adequately evaluated. We present a case of a woman in her 20s who had anorexia nervosa complicated by constipation. Two weeks prior to hospitalization, her height, weight, and body mass index were 153 cm, 30.5 kg, 13 kg/m<sup>2</sup>, respectively. Therefore, she fulfilled the criteria for anorexia nervosa and was admitted to the psychiatry ward. She developed severe constipation after hospitalization, due to which the regular magnesium oxide tablet dosage was gradually increased and treatment with lubiprostone capsules was initiated. On-demand doses of 12-mg sennoside, 0.75% sodium picosulfate oral solution, sodium bicarbonate/monosodium phosphate suppository, and 60-mL 50% glycerin enema were administered, but there was little improvement in her constipation. Due to abdominal bloating, she experienced difficulty in eating; hence, we suggested her supervising physician to prescribe mashiningan. After mashiningan treatment initiation, her bloating subsided, she did not experience difficulty in eating, and the on-demand laxative use was decreased. At discharge, although she had loose stools, her defecation pattern improved considerably. At the 3-month follow-up interview post discharge, her stool characteristics and defecation patterns had improved. Thus far, no laxative has been able to effectively treat constipation in patients with anorexia nervosa and treatment with multiple laxatives has failed in such patients. Therefore, mashiningan may be an effective choice for patients with anorexia nervosa complicated by constipation.

【キーワード】

神経性やせ症、便秘、瀉下薬、麻子仁丸、漢方薬

## 緒言

神経性やせ症は精神障害の統計と診断マニュアル第5版 (DSM-5) において、食行動障害および摂食障害群に分類される<sup>1)</sup>。厚生省特定疾患対策研究事業が1998年に実施した調査結果によると、年間有病率は12,500人 (人口10万対10.1) となっており1980年と比較して5倍と、1998年以降著しく増加している疾患である<sup>2)</sup>。若年女性に多く、正常値を下回る体重であるにも関わらず、体重増加または体型に対する強い恐怖により食事摂取の制限、自己嘔吐および瀉下薬の乱用といった行動を認める<sup>1)</sup>。精神疾患において神経性やせ症における死亡率は6から20%と高く、救命のために緊急入院が必要な場合もある<sup>2)</sup>。よって神経性やせ症では身体的、精神的ケアが必要である。

神経性やせ症においては60%に便秘を認めることが報告されており、臨床においては排便コントロールに難渋することがある<sup>2)</sup>。神経性やせ症に合併する便秘に対する瀉下薬の使用は、浸透圧性瀉下薬を優先して使用することが推奨されているものの、有効ではないとの報告がされている<sup>3)</sup>。また瀉下薬の使用は代償行動としての乱用のリスクもあることから、慎重に行うべきであるとの報告もある<sup>2,3)</sup>。しかしながら排便コントロールが不十分である場合はそれを理由に食事摂取に抵抗を示し、食事治療に影響を与える症例を経験する。

このように神経性やせ症において排便コントロールは重要であるものの、難渋する症例に対してどのような瀉下薬を選択すればよいかは十分に検証はなされていない。我々は様々な瀉下薬を使用したか、排便コントロールに難渋した神経性やせ症患者に対して麻子仁丸を使用し、改善が認められた症例を経験したため報告する。

本症例を報告するにあたり患者個人のプライバシーに十分配慮を行った。症例報告であるため亀田総合病院臨床研究倫理審査委員会の判断により倫理審査は不要とされた。

## 症例

20歳代女性。身長153 cm。10代で特発性血小板減少性紫斑病を発症し、小児科通院中であった。入院1年前の祖父の死去を契機に食欲低下、体重減少が認められたがその際は自然に回復した。その翌年に糖質制限ダイエットをはじめたところやめられなくなり、徐々に肥満に対する恐怖が顕在化した。入院2か月前の小児科定期受診時に羸瘦を指摘された。入院1か月前の小児科定期受診時は体重33.2 kg、随時血糖値が低値 (67 mg/dL) であり、精神科に紹介され神経性やせ症の診断となった。入院2週間前の受診において体重30.5 kg、Body Mass Index (以下BMI) 13 kg/m<sup>2</sup>とさらに減少していたため、精神神経科病棟へ任意入院となった。入院時に面談し市販薬を含め使用薬剤がないことを確認した。その際に入院前から1か月ほど排便がなかったという話を聴取した。検査所見として血清アルブミン5.0 g/dL、プレアルブミン14.8 mg/dL、レチノール結合タンパク1.78 mg/dL、血清クレアチニン値 0.57mg/dLであった。

入院後に食事摂取状況や、対人関係パターン、やせ願望、肥満恐怖などの様子が観察された。また頓用でセンノシド錠12 mg 1回2から4錠が開始となり、週に3から4回の頻度で使用した。食事形態は常食を基本として摂取カロリーを調節した食事が提供されたが、食事摂取は数口から目標量の3割となっており、食事摂取が進むにつれて便秘の訴えが強くなった。排便後にすっきりしないという訴えがあり、その際の便の性状をブリストル便形状スケールで評価した<sup>4)</sup>。ブリストル便形状スケールは便の性状を7種類に分類し、タイプ1とタイプ2が便の水分量が少ない便秘の便であり、タイプ3からタイプ5までが健常な便の範囲とされ、タイプ6とタイプ7が下痢の便であるとされる。ブリストル便形状スケールで評価したところタイプ1からタイプ2の便が週に1から2回排便されている状況であった。排便コントロールが不十分なため、入院2か月後より瀉下薬の定期内服が検討された。食事摂取がまだ不安定であ

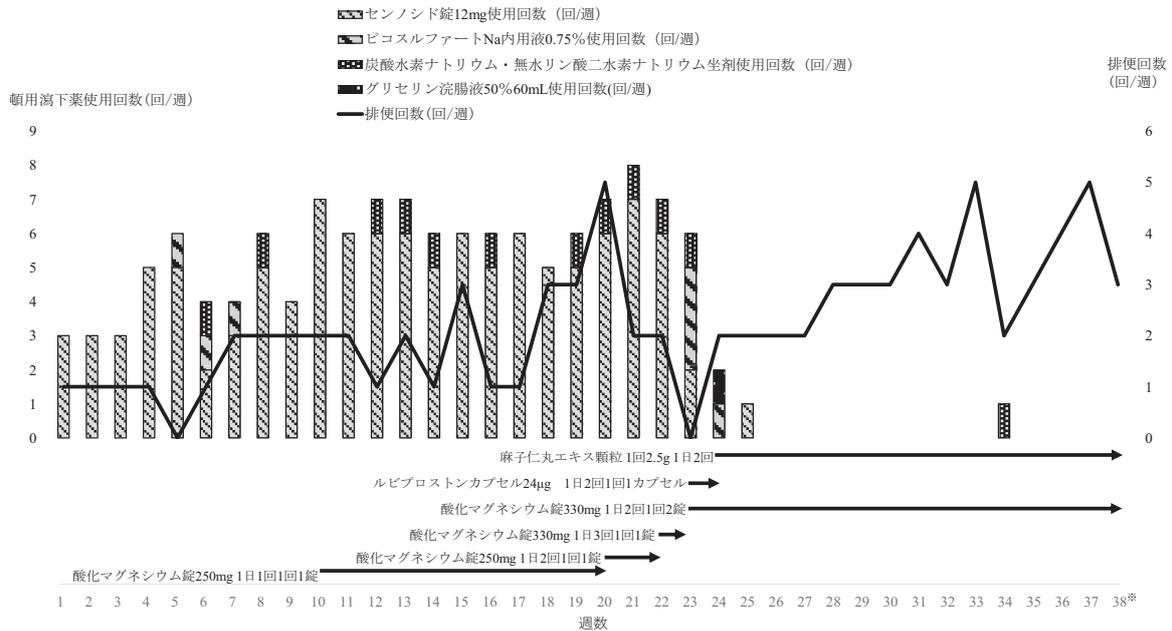
り、今後電解質異常をきたす可能性が懸念されたため少量から慎重に漸増する方針であった。そのため酸化マグネシウム錠250 mg 1日1回朝食後1回1錠が開始された。入院4か月目で目標量の食事を摂取することができず、体重は26.9 kg (BMI 11.6 kg/m<sup>2</sup>) と入院時よりも減少していた。そのため強制的に必要カロリーを摂取する治療が開始され、その後は経管栄養を使用することなく全量摂取出来ていた。食事形態は常食とし変更はなかった。しかし腹部膨満感が増悪し、満足な排便が得られないことが食事摂取の苦痛であると強く訴えるようになった。全量摂取時には頓用のセンノシド錠12 mg 1回2から4錠を週に3から4回使用し、さらにピコスルファートナトリウム水和物内用液0.75%を1回7から20滴、炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム坐剤1回1個を頓用で併用していた。入院5か月目に定期内服は酸化マグネシウム錠330 mg 1日2回朝夕食後1回2錠となり、頓用としてセンノシド錠12 mg、ピコスルファートナトリウム水和物内用液0.75%、炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム坐剤を同用量で使用した。酸化マグネシウムの増量で効果が不十分であったため、ルビプロストンカプセル24 µg 1日2回朝夕食後1回1カプセルで追加されたが、1週間排便がなくグリセリン浣腸液50% 60 mLを使用し排便が得られていた。排便コントロールに難渋し使用する薬剤数が増加していたことから、患者より瀉下薬の調節に関して薬剤師に相談があった。ルビプロストンカプセルは効果が感じられず、瀉下薬がさらに増加するのではないかという不安と恐怖、十分な排便が得られない不安の訴えがあった。また腹部膨満感や排便状況の悪化は食事摂取の苦痛となっており、薬剤は増加傾向で十分な効果が得られていないことが問題となっていた。そこで1剤で複数の効果が期待できる漢方薬が適するのではないかと考えられた。便の性状は硬便が最初にありその後軟便であった。強い腹部膨満感も認めることから、腹部が緊張して張っている状態を改善し沈んだ気分を楽にする枳実と厚朴、刺激性下

剤として瀉下作用を有する大黄、および潤腸作用がある杏仁、麻子仁を含む麻子仁丸が適していると判断し<sup>5)</sup>、医師に処方提案した。

## 臨床経過

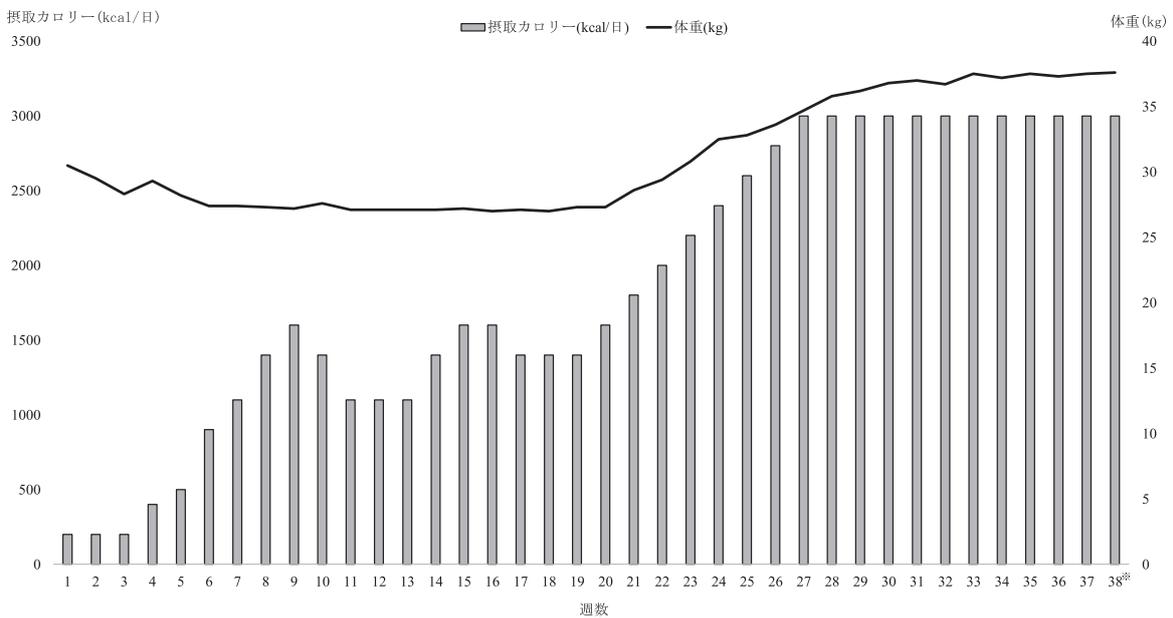
本症例では低体重であり、麻子仁丸の添付文書の通常用量では下痢などの副作用を生じることが懸念されたため、減量して開始することが望ましいと考えられた。よって麻子仁丸1回2.5 gを1日2回朝夕食前から開始を提案した。それに伴いルビプロストンカプセルは効果不十分であり、使用に際し本人が不安を訴えていたため中止とした。麻子仁丸開始後から腹部膨満感による食事への抵抗はなくなり、頓用の瀉下薬使用頻度は減少した。麻子仁丸を開始した入院5か月目から退院までの3か月間は、頓用でセンノシド錠12 mg 3錠を1回、炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム坐剤を1個使用したのみであった。入院後6か月目の排便回数は週3回得られていたが、ブリストル便形状スケールはタイプ6からタイプ7の水様便であった。水様便であるため酸化マグネシウム錠の漸減を提案したが、便が出なくなるのではという患者の不安が強く、入院中に酸化マグネシウム錠の減量はできなかった。時間経過とともに軟便ではあるものの排便回数は増加し、排便時にいきむことが少なくなり残便感も少しずつ改善していた。腹部膨満感と便秘による食事摂取への抵抗を訴えることもなくなり、排便状況は改善していると推察された(図1)。なお、ベンフォチアミン・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン配合カプセルを1回1カプセル1日2回朝夕食後、葉酸錠1回1錠1日2回朝夕食後を入院後2週目から内服していたが、麻子仁丸開始後7週目で食事摂取良好であったことから中止している。また不眠時に頓用でプロチゾラム錠0.25mgを1回1錠使用していたが評価期間中に使用量の変化はなかった。また麻子仁丸開始後14週目にロスバスタチンカルシウム錠2.5mgを1回1錠朝食後に内服開始され12週間内服後中止となった。他の薬剤の使用はなかった。退院

図1 瀉下薬の使用量と排便回数の推移



※ 38 週 5 日で退院。

図2 実際に摂取したカロリーと体重の推移



※ 38 週 5 日で退院

時には体重が入院時より増加し37.6 kgであった。また電解質異常等の検査所見は認められなかった(図2)。瀉下薬は麻子仁丸1回2.5 gを1日2回朝夕食前、酸化マグネシウム錠330 mg 1日2回朝夕食後1回2錠のまま変更はなかったが、退院3か月後の面

談時では便の性状はブリストル便形状スケールでタイプ7からタイプ5に改善していた。自然と連日排便が得られているようであり残便感、排便時にいきむ必要があるという訴えもなく、排便状況は時間と共に改善していた。

## 考察

本症例では神経性やせ症の治療過程において排便コントロールに難渋し、排便状況の悪化が患者の苦痛となり食事治療の妨げとなっていた。麻子仁丸開始後は排便回数や排便状況は改善し、頓用の刺激性下剤の使用は著明に減少し排便回数、排便状況、食事摂取への抵抗が改善した状態が継続した。

神経性やせ症では内臓下垂、逆流性食道炎、胃排出能の低下、大腸運動障害などの所見を認め60%で便秘を合併することが報告されている<sup>2,6)</sup>。神経性やせ症の患者は瀉下薬乱用の恐れや浸透圧性瀉下薬の有効性は乏しいという報告もあり<sup>3)</sup>、適切な瀉下薬の選択に関して十分な報告はされていない。慢性便秘症診療ガイドライン2017において一般的な慢性便秘では、まず生活習慣指導および浸透圧性瀉下薬の投与を行い、効果が不十分であった場合に刺激性下剤を投与すべきであると記載がある<sup>4)</sup>。しかし神経性やせ症の患者においては急激な食事摂取量の増加により生活習慣の改善などの非薬物療法が困難である場合が多く、治療開始から瀉下薬を使用することは必要であると考えられる。また排便回数の増加だけでなく排便状況や満足度の改善が必要とされており<sup>4)</sup>、便秘による不快感が緩和されると心理的な余裕が生まれ、体重増加や治療への意欲が増す例があることも報告されている<sup>6)</sup>。慢性便秘症診療ガイドライン2017において便秘の分類に神経性やせ症によるものはなく<sup>4)</sup>、経口摂取不足、硬便による排便困難・残便感など複数の原因が関与している可能性があるが機能性便秘に分類されると考えられる。さらに機能性便秘9,518名を弛緩性便秘、痙攣性便秘、直腸性便秘の3群に分類したところ、弛緩性便秘におけるBMIは21以下であったとする報告がある<sup>7)</sup>。よって神経性やせ症に合併した便秘に対する直接的な報告ではないものの、神経性やせ症に合併した便秘は機能性便秘かつ弛緩性便秘に分類されると考えられた。

処方提案した麻子仁丸は麻子仁、杏仁、枳実、厚朴、大黄、芍薬で構成されており弛緩性便秘に用い

るとされる<sup>5)</sup>。機能性便秘に対する麻子仁丸の報告では、麻子仁による腸を潤し便秘を改善する効果、大黄、杏仁による便秘の改善効果、芍薬による鎮痛、抗菌、免疫学的効果、枳実と厚朴による気をめぐらせる理気作用があると記載されている<sup>8)</sup>。また厚朴は腹部膨満感を治すとされ<sup>5)</sup>気分を楽にさせ蠕動運動を亢進させる生薬と考えられている<sup>9)</sup>。大黄には瀉下作用の他に向精神作用などが報告されている<sup>10)</sup>。

本症例では麻子仁丸導入前は定期内服として酸化マグネシウム錠、ルビプロストンカプセル、頓用としてセンノシド錠、ピコスルファートナトリウム水和物、グリセリン浣腸液、炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム坐剤を使用した。薬効の異なる複数の瀉下薬を使用したにもかかわらず、十分な効果は得られていなかった。またグリセリン浣腸液を用いて排便が得られても、食事摂取への抵抗は改善されなかった。しかし麻子仁丸開始後に排便回数の増加と排便状況の改善が得られ、食事摂取への抵抗感の訴えはなくなった。これは麻子仁丸の効果があったと推察される。杏仁と麻子仁は酸化マグネシウム錠と作用は異なる潤腸作用があり、枳実と厚朴の持つ気をめぐらせる理気作用が腹部膨満感の改善、さらには食事摂取に対する抵抗感の軽減に影響を与えた可能性がある。大黄の主成分であるレインアンスロンはセンノシド錠またはピコスルファートナトリウム水和物と同様に刺激性瀉下薬としての作用をもつため<sup>11)</sup>、頓用の使用回数が減少したと考えられる。弛緩性便秘に対しては刺激性瀉下薬が有効であると報告されているものの<sup>12)</sup>、本症例ではセンノシド錠やピコスルファートナトリウム水和物で効果が得られなかった。またルビプロストンカプセルは内服開始48時間以内に80%の症例で自然排便が得られる薬剤であり<sup>13)</sup>、本症例では1週間自然排便が得られず無効であると判断された。一方で弛緩性便秘に効果があるとされ、ルビプロストンカプセルと同様にクロライドチャンネルに作用する可能性があることが報告されている麻子仁丸では効果が得られた<sup>14)</sup>。これは麻子仁丸が1剤で複合的な作用を持

つことが効果を示した可能性があり、新たな知見であった。神経性やせ症では不安感や恐怖感が高まることが多く、本症例でも不安感や恐怖感を訴えていたが、枳実と厚朴による気分を楽にさせ蠕動運動を亢進させる作用、大黄の向精神作用を麻子仁丸が併せもつことが重要であると考えられた。瀉下薬の使用に対して不安や恐怖の訴えもあり、大黄を含む漢方が適していると考えたが、入院中に定期内服の酸化マグネシウムは減量できず瀉下薬を減量することの不安に対しては十分に効果が得られなかった。

麻子仁丸の類薬として潤腸湯や大黄甘草湯などがあげられるが、甘草を含むことから電解質異常などを考慮する必要があり、神経性やせ症に合併した便秘においては使用しにくいと考えられた。これらの理由により麻子仁丸は神経性やせ症に合併した便秘に有効である可能性が考えられる。麻子仁丸開始後14週目にロスバスタチンカルシウム錠2.5mgが導入されており添付文書には便秘、下痢の副作用が表記されている。しかしロスバスタチンカルシウム錠2.5mgの内服前後で排便状況の変化はみられていない。ブロチゾラム錠0.25mgに関しては添付文書において便秘、下痢の副作用の記載はない。

神経性やせ症における排便コントロールには大建中湯が有効とする報告がある<sup>15)</sup>。大建中湯は山椒、人參、乾姜、膠飴からなり腸管血流を増加させるものの、直接瀉下作用のある生薬を含まない。また大

建中湯は添付文書より腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるものを適応としており本症例においては冷えや腹痛が認められず選択しなかった。

麻子仁丸開始後に排便回数と排便状況、食事摂取に対する抵抗感が改善したが、一症例での検討であり麻子仁丸の効果ではなく食事量の増加に伴う自然経過により排便回数が増加した可能性もある。また麻子仁丸は大黄を含有しており大腸メラノシスの原因になる可能性があるため<sup>16)</sup>、長期間の使用においてどの時点で漸減中止を検討すべきかは今後の課題である。しかし本症例のように神経性やせ症に合併した便秘において、複数の瀉下薬を使用したにも関わらず効果が不十分であった場合に有効とされる薬剤の報告はされていない。麻子仁丸は神経性やせ症の排便障害に対して、排便コントロールに難渋する症例に対して有効な選択肢となり得ると考えられた。

## 結論

神経性やせ症の排便障害の管理において薬剤師が漢方薬を処方提案することで便秘の改善につながることを期待できる。

## 利益相反

すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

---

## 引用文献

- 1) DSM-5 精神科診断・統計マニュアル. 高橋三郎, 大野 裕, 医学書院, 東京, 2014, pp332-338.
  - 2) 日本摂食障害学会. 摂食障害治療ガイドライン. 第1版第3刷, 「摂食障害治療ガイドライン」作成委員会, 医学書院, 東京, 2017, pp19-23, pp129-133, pp145-146.
  - 3) Chantal S, Nathalie G, Corinne B et al. Medication in AN: A Multidisciplinary Overview of Meta-Analyses and Systematic Reviews. *J Clin Med.* 2019; 8: 278.
  - 4) 日本消化器病学会関連研究会, 慢性便秘の診断・治療研究会. 慢性便秘症診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2017, pp6-7, p42, pp69-70.
  - 5) 合田 幸広, 袴塚 高志. 新一般用漢方処方の手引き, じほう, 東京, 2013, pp156-157, pp291-292.
  - 6) 鈴木 (堀田) 真理. 女性心身症と漢方 神経性食欲不振症の治療. *日本女性心身医学会雑誌.* 2006; 11, 34-39.
  - 7) 谷川精一, 谷川浩一. 便秘異常一特に慢性便秘の臨床的検討. *山口県医学会雑誌.* 2009; 43: 17-23.
  - 8) Cheng CW, Bian ZX, Zhu LX, et al. Efficacy of Chinese herbal proprietary medicine (Hemp Seed Pill) for functional constipation. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 120-129.
  - 9) Kuribara H, Kishi E, Hattori N, et al. The anxiolytic effect of two oriental herbal drugs in Japan attributed to honokiol from magnolia bark. *J Pharm Pharmacol.* 2000; 52: 1425-1429.
  - 10) 宇高一郎. 漢方学術シリーズ8 大黃と瀉劑. *大阪府薬雑誌.* 2009; 60, 40-46.
  - 11) 森 永紀, 宇都 拓洋, 正山 征洋. センノサイドA,Bの免疫学的測定法の開発について. *長崎国際大学論叢.* 2009; 9, 75-84.
  - 12) 高野正博. 便秘症患者の分析 とくに下剤使用の実態について. *日本大腸肛門病会誌.* 1990; 43, 473-479.
  - 13) Johanson J, Morton D, Geenen J, et al. Multicenter, 4-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Lubiprostone, a Locally-Acting Type-2 Chloride Channel Activator, in Patients With Chronic Constipation. *American Journal of Gastroenterology.* 2008; 103, 170-177.
  - 14) 原田 由美, 飯塚 生一, 三枝 弥生 他. 麻子仁丸は無繊維食によるラットの排便機能低下を改善する. *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療).* 2016; 44: 1435-1443.
  - 15) 平井愛山. 拒食症治療における大建中湯の有用性について. *漢方医学.* 1998; 22: 194-196.
  - 16) 酒井義浩. 別冊新領域別症候群シリーズ, 消化管症候群 -その他の消化管疾患を含めて-. 第2版, 日本臨牀社. 東京, 2009. pp602-604.
-

# Survey of Civil and Criminal Litigation Involving the Misuse of Benzodiazepine Hypnotics Designated as Psychotropic Drugs under the Narcotics and Psychotropics Control Law

Hideaki Hiraga<sup>1)†</sup>, Shuusuke Uekusa<sup>2)</sup>, Kazuhiro Matsuo<sup>2)</sup>, Takashi Yoshio<sup>2)</sup>

1) *Department of Pharmaceutical Law and Related Law, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University*

2) *Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University*

---

† Corresponding author:

Hideaki Hiraga

Department of Pharmaceutical Law and Related Law, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University  
2-2-1, Miyama, Funabashi, Chiba Prefecture 274-8510, Japan

---

## **【Abstract】**

Benzodiazepine hypnotics are associated with polypharmacy, overuse, chronic use, dependency, and criminal activity. However, to date, no studies have surveyed lawsuits associated with benzodiazepine misuse. Therefore, we surveyed the Westlaw® Japan database for past cases of civil and criminal litigation involving benzodiazepine hypnotics.

In total, 1 civil and 32 criminal lawsuits were filed since 2004. In the civil case, a physician was held responsible of medical negligence as he failed to provide instructions to manage etizolam overdose. In two cases, driving after taking sleeping medication triggered criminal litigation; however, the liability of the medical professionals was not questioned. These indicate the importance of pharmacists' medication instruction to reduce accidental misuse of drugs and crimes associated with drugs.

Robberies, murders, sexual coercions, and arson accounted for 47.1% of the benzodiazepine-associated crimes. These crimes often involved drugging victims with drugs mixed in with food or drink. Triazolam, flunitrazepam, zolpidem, or brotizolam were administered in 85.2% of the crimes. In one case, healthcare workers administered sleeping medication to perpetrate their crimes. In another, the victim was an insurance representative visiting a client's home. These findings indicate that medical professionals must recognize the harm associated with criminally misused hypnotics and control drug access in hospitals, clinics, and pharmacies. Moreover, medical professionals on house calls must exercise caution when patients offer them food or drink.

We emphasize the importance of surveying reported legal cases involving other frequently misused drugs, including psychotropics. Identifying illegal activities associated with pharmaceutical use can improve the overall quality of healthcare.

## **【Key words】**

Benzodiazepine hypnotics, Civil litigation, Criminal litigation, Pharmacists, Psychotropic drugs

---

## Introduction

Hypnotics are some of the most widely prescribed drugs in medical practice.<sup>1</sup> Among these, benzodiazepine are recognized as indispensable pharmacotherapeutic agents.<sup>1</sup> Meanwhile, the Narcotics and Psychotropics Control Law has designated many benzodiazepine hypnotics as psychotropics and imposed strict controls to prevent their abuse and misuse (Article 1).<sup>2</sup>

Medical professionals have long raised concerns regarding polypharmacy, overuse, and chronic use of benzodiazepine hypnotics and other psychotropics.<sup>1</sup> Reforms recommended by healthcare professionals have led to the instatement of restrictions on benzodiazepine prescription under Japan's medical fee schedule since 2012.<sup>1</sup> Other documented issues include psychotropic dependence resulting from heavy use and increased risks of falling and automobile accidents following hypnotic drug consumption.<sup>3-12</sup> It has been reported that 63.1% of patients hospitalized for overdose were prescribed benzodiazepines (including drugs other than sleeping pills) before hospitalization.<sup>11</sup> As for falling, the percentage of patients who were prescribed sleeping pills was higher in falling patients (90.9%) than in non-falling patients (30.9%).<sup>5</sup> The fall rate in patients prescribed benzodiazepine sleeping pills (20.6%) was reported to be significantly higher than that in patients prescribed non-benzodiazepine (9.4%).<sup>6</sup> In particular, triazolam, flunitrazepam, estazolam, and zopiclone were found to be associated with a high fall rate.<sup>5,6</sup> Benzodiazepines (including drugs other than sleeping pills) have been reported to significantly increase the risk of driving accidents (odds ratio = 1.37, 95% CI: 1.20–1.56).<sup>12</sup> Therefore, benzodiazepine hypnotics should be used with caution to reduce the possibility of legal disputes between patients and medical institutions. Despite an extensive search, we found no papers elaborating on

real incidents wherein the misuse of benzodiazepine hypnotics or other psychotropic drugs in a medical setting culminated in civil litigation.

Furthermore, benzodiazepine hypnotics and other psychotropics are often used in criminal activity. This problem deeply concerns both the medical community and society at large. News reports on these felonies have sometimes blamed the control protocols and practices of the prescribing institutions. Nevertheless, the media are not necessarily reliable sources of accurate data on these cases. Since many of their reports have depended upon fragments of information collected before the actual lawsuit. Moreover, we could not locate any studies reporting the various types of hypnotics associated with criminal activity or the specific adverse effects caused by these agents. In general, similar incidents related to pharmaceuticals occur repeatedly.<sup>13</sup> However, the details of these cases are rarely systematically extracted from past litigation or provided to healthcare professionals as instructive feedback.<sup>13</sup>

As benzodiazepine hypnotics (designated as psychotropics) are widely prescribed, healthcare professionals must take special precautions when supervising their use or controlling their distribution in hospitals. However, it could be argued that medical professionals are not taking full advantage of the lessons derived from past civil and criminal litigation involving benzodiazepine hypnotic use and misuse. Therefore, with our objectives of preventing harm linked to these drugs and improving the quality of medical care, we surveyed past civil and criminal litigation directly involving benzodiazepine hypnotics designated as psychotropics. Subsequently, we addressed issues related to psychotropic substance use and regulation, which all medical professionals must be mindful of.

## Methods

### 1. Benzodiazepine hypnotics included in the survey

Twelve benzodiazepine hypnotics designated as psychotropics under Japan's Narcotics and Psychotropics Control Law were selected for this survey. Among them were zopiclone and zolpidem, which are classified as benzodiazepine receptor agonists. All of them have proven histories as commercial pharmaceuticals (Table 1).

### 2. Database survey of civil and criminal court cases

We surveyed civil and criminal court cases filed in any District Court in Japan since 2004, using the Decisions Search System provided by Westlaw® Japan. Specifically, cases were more closely examined when a drug or trade name of interest was found in the ruling text by the "Free Word Search" function. In our subsequent analysis of civil cases, we used cases in which the decision entirely or partially accepted the plaintiff's claims, whereas, in our analysis of criminal cases, we used cases in which the defendant was found guilty.

System searches were conducted in October 2019.

**Table 1. Benzodiazepine hypnotics designated as psychotropic drugs included in the survey**

Classification	Drug	Major Brand(s)
Type II	Flunitrazepam	Silece®, Rohypnol**
	Estazolam	Eurodin®
	Etizolam	Depas®, Dezolam®
	Quazepam	Doral®
	Triazolam	Halcion®, Halrack®
Type III	Nitrazepam	Benzalin®, Nelbon®
	Haloxazolam	Somelin®
	Flurazepam	Dalmate®
	Brotizolam	Lendormin®, Noxtal®
	Lormetazepam	Evamyl®, Loramet®
	Zopiclone	Amoban®, Amobantes®
	Zolpidem	Myslee®

\*Rohypnol® is no longer commercially available.

About 300,000 court cases were registered in the Westlaw® Japan database as of January 2020, including those published in the Supreme Court's database.

## Results

### 1. Civil lawsuits whose decisions refer to benzodiazepine hypnotics: case numbers

Database searches returned 208 hits for civil lawsuits filed since 2004 wherein a benzodiazepine hypnotic of interest was mentioned in the decision. Twenty-five of these cited a medical institution as the defendant. After removing duplicates positive for > 1 query (drug), there remained 154 and 22 cases, respectively. The use of sleeping medications was unrelated to the direct causes of the contested incidents in the remaining 183 hits/132 cases. In most situations, a party in the case was prescribed sleeping medications for insomnia resulting from mental anguish following an automobile accident or other trauma (Table 2).

### 2. Civil litigation directly involving benzodiazepine hypnotics: overview

Only one of the 25 cases implicating a medical institution as the defendant was prompted by the use of a benzodiazepine hypnotic (etizolam). The court awarded the plaintiff ~30 million yen in compensation on the grounds of medical negligence. She was not given the proper instructions on the course of action she must take in the event of an overdose of the prescribed medication (Table 3).

Hypnotic use was not linked to the causes of the incidents in the remaining 24 cases. Of these, 22 were associated with medical malpractice or an accident unrelated to sleeping medication and two were related to the medical fee schedule of Japan.

Table 2. Civil lawsuits whose decisions refer to benzodiazepine hypnotics: case numbers

		Medical institution(s) named as defendant(s) <sup>*1</sup>	Other <sup>*1</sup>
<b>Ultra-short-acting</b> (Elimination half-life: 2–4 h) (n = 71)	Triazolam (n = 33)	5	28
	Zolpidem (n = 25)	3	22
	Zopiclone (n = 13)	1	12
<b>Short-acting</b> (Elimination half-life: 6–10 h) (n = 101)	Brotizolam (n = 20)	4	16
	Etizolam (n = 80)	8 <sup>*2</sup>	72
	Lormetazepam (n = 1)	0	1
<b>Intermediate-acting</b> (Elimination half-life: 20–30 h) (n = 35)	Flunitrazepam (n = 26)	3	23
	Estazolam (n = 4)	0	4
	Nitrazepam (n = 5)	1	4
<b>Long-acting</b> (Elimination half-life: 50–100 h) (n = 1)	Quazepam (n = 0)	0	0
	Haloxazolam (n = 0)	0	0
	Flurazepam (n = 1)	0	1
<b>Total (n = 208)</b>		25	183

\*1: Cases are counted more than once in the corresponding rows if multiple hypnotics were involved.

\*2: Hypnotic use directly led to civil litigation in only one case.

Table 3. Civil litigation involving benzodiazepine hypnotics: overview

<b>Victim</b>	Female (age 43 y at time of death: decision gives 1964 and 2007 as years of birth and death, respectively)
<b>Primary diagnosis</b>	Depression
<b>Defendant</b>	Physician (director of a clinic providing psychosomatic, psychiatric, and neurological services)
<b>Clinical course</b>	<p>The victim was diagnosed with depression in December 2004 following a visit to the defendant's clinic for insomnia. She was started on treatment with an antidepressant and a hypnotic.</p> <p>In February 2005, she was rushed to another hospital following a medication overdose, treated by gastric lavage, and released. The defendant then cautioned the patient to respect the dosage and treatment regimen and placed her spouse in charge of her medication. Nevertheless, she overdosed about 11 times thereafter.</p> <p>She died of drug overdose in March 2007 after consuming about 30 etizolam tablets and 80 amoxapine capsules simultaneously at about 5 a.m. one morning.</p> <p>Previously, as the patient only presented with drowsiness as a symptom of overdose, the defendant had instructed her to visit the clinic during normal consultation hours if overdose occurred.</p>
<b>Drugs used</b>	<p>Etizolam: Prescribed March 2005; taken until death.</p> <p>Amoxapine: Prescribed December 2006; taken until death.</p> <p>Additional medication history: fluvoxamine, milnacipran, sertraline, lithium carbonate, and others.</p>
<b>Judgment of the Court</b>	<p>The court awarded ~30 million yen in damages and compensation. The court ruled that the prescribing physician had the responsibility to inform the patient's spouse to bring her to the hospital immediately in the event of an overdose or contact emergency services outside of normal consultation hours.</p> <p>The court cited amoxapine overdose as the primary cause of death but stipulated that etizolam or other drugs could have also contributed to the death. (March 30<sup>th</sup>, 2012. Osaka District Court.)</p>

### 3. Crimes involving benzodiazepine hypnotics: types and numbers

Of the criminal lawsuits filed since 2004, database

searches identified 43 criminal cases in which a benzodiazepine hypnotic of interest was cited in the court's decision. In 32 of the aforementioned cases,

benzodiazepines were used in the actual commission of the crime(s).

Defendants were found guilty of 155 crimes in the aforementioned 32 sleeping tablet-related cases. Of these, 73 (47.1%) were classified as felony offenses such as murder, robbery, sexual coercion, and arson (**Table 4**). Triazolam was the most frequently implicated benzodiazepine in these crimes (40; 25.8%), followed by flunitrazepam (38; 24.5%), zolpidem (28; 18.1%), and brotizolam (26; 16.8%).

Crimes were also classified according to the biological half-lives of the hypnotics and their active metabolites involved. Ultra-short-acting hypnotics were administered in 73 crimes (47.1%). Short-acting hypnotics were administered in 33 crimes (21.3%). Intermediate-acting hypnotics were administered in 43 crimes (27.7%). Long-acting hypnotics were administered in 6 crimes (3.9%).

#### **4. Criminal litigation involving benzodiazepine hypnotics: overview of major cases**

The most common tactic employed by the defendants in the 32 cases wherein a benzodiazepine hypnotic was used in the actual commission of the crime(s) was to give the victim(s) food or drink laced with sleeping medication to render them unable to resist and then kill, rob, and/or sexually assault them. Three representative cases (1–3) are summarized in **Table 5**. Other notable incidents involved the victim driving an automobile after consuming the drug (4–5), administration of the drug as a poison intended to kill the victim (6), and illegal transfer (7). Summaries were omitted for the other 25 cases because their details closely resembled those for Cases 1–3.

#### **Discussion**

This survey identified 1 civil and 32 criminal lawsuits filed since 2004 wherein benzodiazepine

hypnotics (designated as psychotropics) were directly implicated (**Tables 2 and 4**).

Physician negligence was noted for the civil case. The physician failed to provide the correct dosage instructions to the family of a patient who had a history of overdosing on her sleeping medication and other prescription drugs (**Table 3**). This suggests that doctors are not completely fulfilling their professional duties when they do not advise patients and/or their families regarding the specific actions they must take to manage and avoid the recurrence of side effects. Conversely, pharmacists are legally obligated to inform patients about how they must respond if they develop possible adverse reactions to a prescribed drug (Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices (“Pharmaceutical Affairs Law” below), Article 9-3; Regulation for Enforcement of the Pharmaceutical Affairs Law, Article 15-13).<sup>14,15</sup> Based on the facts of this case, no direct involvement of a pharmacist could be confirmed. However, in the event of a similar future event, the court may rule that a defendant has not fulfilled his or her legal responsibility as a pharmacist if he/she fails to furnish the patient with specific guidance on the management of side effects. In addition, pharmacists are often unaware when patients have episodes of overdose of sleeping tablets. However, complaints of shortage of drugs from patients can be suspected as drug overdose, and unused medicines may be used for overdose by patients. Thus, checking for shortage of or unused medicines by pharmacists is an effective way to assess a patient's suicide risk. If it is determined that the patient has a high risk of suicide, it is important to deliver the medicine every few days, while monitoring the patient so that he/she cannot take overdoses of medicines. Furthermore, the aforementioned law forbids pharmacies from selling or providing prescribed medicines to patients who use

Table 4. Crimes involving the use of benzodiazepine hypnotics: types and numbers

Crime <sup>*1</sup>	Ultra-short-acting (Elimination half-life: 2–4 h) (n = 73)			Short-acting (Elimination half-life: 6–10 h) (n = 33)			Intermediate-acting (Elimination half-life: 20–30 h) (n = 43)			Long-acting (Elimination half-life: 50–100 h) (n = 6)			
	Triazolam	Zolpidem	Zopiclone	Brotizolam	Etizolam	Lormetazepam	Flunitrazepam	Estazolam	Nitrazepam	Quazepam	Haloxazolam	Flurazepam	
Felony offenses (n = 73)	Robbery (n = 27) <sup>*2</sup>	7	3	1	5	1	0	7	1	0	2	0	0
	Murder (n = 24) <sup>*2</sup>	7	4	1	6	0	0	5	1	0	0	0	0
	Sexual coercion (n = 13) <sup>*2</sup>	1	4	0	2	2	0	3	1	0	0	0	0
	Arson (n = 9)	4	0	0	1	1	0	3	0	0	0	0	0
Violent offenses (n = 6)	Bodily injury (n = 6)	1	1	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0
Larceny offenses (n = 22)	Larceny (n = 22) <sup>*2</sup>	6	3	1	5	0	0	5	0	0	2	0	0
Intellectual offenses (n = 20)	Fraud (n = 17) <sup>*2</sup>	7	3	1	3	0	0	3	0	0	0	0	0
	Embezzlement (n = 1)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Counterfeiting (n = 2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Moral offenses (n = 4)	Indecent assault (n = 4)	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	Trespassing (n = 12)	3	1	1	3	0	0	2	0	0	2	0	0
	Crimes related to places of worship and graves (n = 4)	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	Destruction/concealment (n = 4)	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	Unlawful arrest or confinement (n = 2)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Abduction/kidnapping/human trafficking (n = 2)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Violation of the Firearms and Swords Control Law (n = 1)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Violation of the Road Traffic Law (n = 2)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Violation of the Order for Enforcement of the Act on Punishment of Acts Inflicting Death or Injury on Others by Driving a Motor Vehicle, etc. (n = 1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Violation of the Cannabis Control Law (n = 1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Violation of the Narcotics and Psychotropics Control Law (n = 1)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	<b>Total (n = 155)<sup>*3</sup></b>	<b>40</b>	<b>28</b>	<b>5</b>	<b>26</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>38</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

\*1: Cases are counted more than once in the corresponding rows if multiple hypnotics were involved in the crime.

\*2: Includes crimes of attempt.

\*3: There were a total of 155 crimes in 32 court cases.

drugs inappropriately, such as the victim of the case mentioned (Pharmaceutical Affairs Law, Article 9-3).<sup>14</sup> Pharmacists must educate patients on how to recognize and manage drug side effects and take steps to protect patients undergoing pharmacotherapy.

Two defendants in the aforementioned criminal

lawsuits were implicated in driving an automobile after taking sleeping medication (Cases 4–5 in **Table 5**). In one case, the defendant operated a motor vehicle immediately after consuming an excessively high dose of sleeping tablets. In another case, a former dentist with a history of car accidents drove his vehicle while

drowsy owing to the consumption of sleeping tablets. These cases are by no means unique according to other research on traffic accidents attributable to pharmaceutical use. One study cited 342 traffic accidents listed as adverse drug events in the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database.<sup>16</sup> It named zolpidem in 46 cases, nitrazepam in 10 cases, triazolam in 9 cases, brotizolam in 8 cases, and etizolam in 7 cases.<sup>16</sup> These accidents were the result of the lingering effects of sleeping medication, such as drowsiness or loss of consciousness, while the driver was operating a motor vehicle.<sup>16</sup> In another study, zolpidem and triazolam consumption has been reported to increase the risk of automobile collisions.<sup>17</sup> In both the aforementioned two cases, the Courts assigned no liability to the medical professionals instructing the patients. In the future, however, both civil and criminal suits may be filed arguing that healthcare professionals are responsible for counseling their patients not to operate motor vehicles under the influence of benzodiazepine hypnotics. Pharmacists must always relay information to patients regarding the effects of sleeping medication on driving ability.

Felony offenses, such as robbery, murder, sexual coercion, and arson, accounted for 47.1% of the crimes committed with or under the influence of hypnotics (**Table 4**). These crimes often involved drugging victims with drugs mixed in with food or drink (Cases 1–3, 6 in **Table 5**). These cases underscore the high potential for grave harm when sleeping medication is used in criminal activity. Conversely, triazolam, flunitrazepam, zolpidem, or brotizolam were administered in 85.2% of the aforementioned crimes (**Table 4**). Short- or ultra-short-acting agents were used more often in criminal activity than intermediate- or long-acting agents ( $n = 106$  vs.  $n = 49$ ). Additionally, numerous cases involved drugs with comparatively short half-lives (triazolam:  $n$

$= 40$ ,  $T_{max}$ : 1.2 h<sup>1</sup>; flunitrazepam:  $n = 38$ ,  $T_{max}$ : 0.75 h<sup>1</sup>) (**Table 4**). In many cases, the routes by which the defendants acquired the drugs were unclear; however, in at least one case, the crime was committed by a healthcare worker who was duty-bound to administer these drugs appropriately (Case 2 in **Table 5**). Thus, physicians, pharmacists, and other healthcare professionals must fully recognize the gravity of the harm that may be caused when hypnotics are used in criminal activity. Furthermore, they must control hypnotic drug prescriptions and access in hospitals, clinics, and pharmacies. These restrictions are particularly important and necessary for triazolam, flunitrazepam, zolpidem, and brotizolam.

The Narcotics and Psychotropics Control Law states that psychotropic drugs must be stored in locked facilities in hospitals, clinics, and pharmacies. However, this obligation is waived if the individuals handling the medication during their professional duties take the required precautions to prevent theft (Regulation for Enforcement of the Pharmaceutical Affairs Law, Article 40).<sup>18</sup> Thus, in practice, psychotropics are nearly always handled in the same way as other drug classes and are not regularly locked in a dispensary or ward. Moreover, the law exempts hospitals, clinics, and pharmacies from keeping detailed records on the amounts and types of psychotropic drugs transferred when the patient has a prescription (Pharmaceutical Affairs Law, Article 50-23).<sup>18</sup> These loopholes suggest that there is room for improvement in the law to control psychotropic agents more effectively after they are dispensed. The Pharmaceutical Affairs Law and Pharmacists Act were partially amended on November 27<sup>th</sup>, 2019, to mandate that barcodes be directly printed on drug packaging and containers to improve traceability.<sup>19</sup> Additionally, the amended law requires pharmacists to continuously assess how patients are using their medication during

Table 5. Criminal litigation involving benzodiazepine hypnotics: overview of major cases

Crime	Victim(s)	Defendant	Case details	Sentence
1 Robbery–murder, illegal disposal of a corpse, attempted fraud	2 killed (1 male, age 51 y or 48 y; 1 female, age 51 y or 48 y)	Gender unknown	The defendant lured a married couple into a vehicle under the pretext of a road trip. They lost consciousness after drinking champagne laced with flunitrazepam. The defendant then parked the car, strangled them to death with a rope, robbed them of their valuables and wallets containing cash and credit cards, and abandoned their bodies. The defendant attempted to use the stolen credit cards to purchase a shinkansen coupon ticket card. (September 19 <sup>th</sup> , 2014. Tokyo District Court.)	Death penalty
2 Murder, attempted murder, bodily injury	1 killed (gender unknown, age 60 y); 5 injured	Gender unknown (practical nurse)	The defendant gave the victim coffee laced with brotizolam. The victim was a nursing home colleague. The victim soon showed signs of acute drug poisoning, such as disturbed consciousness, and met with a car accident. The victim was temporarily resting in the nursing home to recover from the injury, but the defendant urged the victim to return to the victim's home with the damaged vehicle. En route, the victim collided with an oncoming car and succumbed owing to complete rupture of the descending thoracic aorta and other injuries. (The driver of the oncoming vehicle also sustained injuries.) The defendant used the same strategy in another similar incident wherein tea laced with zolpidem or brotizolam was offered to two nursing home colleagues and one of their spouses. All three victims were subsequently involved and injured in an automobile accident. (The driver of the oncoming car sustained injuries in this case as well.) (December 4 <sup>th</sup> , 2018. Chiba District Court.)	24 y imprisonment with hard labor
3 Attempted quasi-rape, larceny	1 female, age 50 y	Male	The victim was a sales representative for a life insurance company. The defendant invited the victim into his home under the pretext of a consultation. He offered her coffee laced with flunitrazepam and molested her when she could no longer resist. The defendant also stole her handbag containing cash and other items. (September 28 <sup>th</sup> , 2011. Osaka District Court.)	3 y 6 mo imprisonment with hard labor
4 Violation of the Road Traffic Law, setting fire to objects other than structures, damage to buildings, arson of uninhabited buildings, property damage	(No human harm)	Gender unknown	The defendant drove his car under the influence of ~30 triazolam and ~30 flunitrazepam tablets and was, therefore, unlikely to be able to operate the vehicle safely. On a separate occasion, he set fire to objects in and around his home (carpet, garage, garbage collection box) after having ingested ~30 triazolam tablets and ~30 flunitrazepam tablets. (July 6 <sup>th</sup> , 2017. Osaka District Court.)	6 y imprisonment with hard labor
5 Injury by negligent driving	4 injured	Gender unknown (former dentist)	The defendant was a former dentist who had previously been involved in a traffic accident wherein sleeping tablet use was suspected as a contributing factor. In the case in question, he took zolpidem and suvorexant*1 one night at some point after going to bed. This timing was confirmed by the results of a blood test performed ~50 min after the accident. Around 10 a.m. the next day, the defendant was still drowsy but, nonetheless, drove his car, ran a red light at an intersection, and struck two pedestrians and another vehicle with two passengers in it. (March 29 <sup>th</sup> , 2019. Fukuoka District Court.)	2 y 4 mo imprisonment (4 y parole)
6 Murder	1 killed (Male, age 71 y)	Female	The defendant dissolved brotizolam in miso soup and gave it to the victim (her husband) over three consecutive days. The court ruled that the victim died by poisoning based on post-mortem measurement of the brotizolam levels in the victim's blood. (March 3 <sup>rd</sup> , 2017. Utsunomiya District Court.)	5 y imprisonment with hard labor
7 Violation of the Narcotics and Psychotropics Control Law	(No human harm)	Gender unknown	The defendant gave 20 tablets containing etizolam and 20 tablets containing diazepam*2 to a minor (uncompensated). (February 23 <sup>rd</sup> , 2018. Sendai District Court.)	1 y imprisonment with hard labor (2 y parole)

\*1: Designated as a psychotropic but outside the scope of this review as it is a non-benzodiazepine hypnotic medication.

\*2: Designated as a psychotropic but outside the scope of this review as it is a non-hypnotic medication.

pharmacotherapy.<sup>19</sup> Moreover, our study demonstrated the importance of restricting the very frequently prescribed benzodiazepine hypnotics in hospitals, clinics, and pharmacies. To promote appropriate use and deter criminal misuse, specific measures advocated include recording the number of tablets transferred to the patient via barcode labeling and readers, recovering unused psychotropic medicine based on the aforementioned data, and continuously monitoring the patient with the help of the pharmacist (for example: drug consumption, usage habits, and inappropriate use).

In some criminal cases, victims were often drugged with sleeping tablets mixed into their food or drink. Consequently, victims of either gender were rendered unable to resist the actions of the perpetrators (Cases 1–3, 6 in **Table 5**). In one case, the victim was a female insurance saleswoman visiting the home of a client (Case 3 in **Table 5**), which can be compared to a home visit by a healthcare professional. In recent years, government agencies and policies request pharmacies to participate more actively in home healthcare and provide comprehensive community care in Japan.<sup>20, 21</sup> Thus, pharmacists and other medical professionals would have more opportunities to visit and treat patients in their homes. Home healthcare workers should not have to needlessly suspect the motives of patients and their families. Nevertheless, they must remain vigilant and be wary of food or drink offered them while carrying out their duties. Other preventive measures should also be considered, such as forbidding these workers from visiting patients' homes alone.

The detail and accuracy with which these incidents were documented in the present work make them valuable lessons for medical practitioners on how to improve the quality of care. Conversely, falls or falling was not cited in the judgment of even a single case.

This outcome is counterintuitive in view of the wealth of studies recording fall risk as a major consequence of sleeping medication.<sup>5–9</sup> Nearly 300,000 cases were registered in the Westlaw® Japan database used in the present study. In Japan, in 2018, the ordinary criminal, civil, and medical-related civil court cases filed were ~90,000, ~140,000, and ~800, respectively.<sup>22, 23</sup> In addition, reaching an agreement outside of civil proceedings is generally preferable as it reduces the burden imposed on both healthcare professionals and patients alike.<sup>24</sup> About half of all medical-related civil (court) cases are resolved by amicable settlement.<sup>25</sup> A major disadvantage of this approach, however, is that settlement-related information is not divulged in the court's decision in the applicable cases.<sup>26</sup> Thus, the findings of the present survey should be interpreted with caution. The potential for bias among the cases surveyed must be recognized as the database on the outcomes of medical disputes and litigation is inherently incomplete. Furthermore, to improve the accuracy of studies using filed court cases, a system must be established to include all criminal and civil (court) cases related to healthcare in a public database.

Finally, drug-related medical accidents are the third most common in hospitals after rehabilitative care and therapeutic/procedural accidents. The most frequently reported subtype is “near misses,” namely, incidents which did not meet or surpass the criterion threshold for a full-blown accident.<sup>27</sup> It has been claimed that incidents related drugs accounted for 25% of all preventable patient harm in medical institutions.<sup>28</sup> This proportion is higher than those for all other areas of healthcare, such as surgical procedure and diagnosis.<sup>28</sup> Doctors and pharmacists can intervene to prevent medical accidents and crimes involving psychotropic medication. Efforts related to ensure the appropriate use of medicines include identifying and correcting prescriptions related to polypharmacy,

overuse, and chronic use, and checking for shortage of or unused medicines. To support these efforts, we believe that it is critical to continue identifying literature regarding court cases involving benzodiazepine hypnotics and other drugs, such as psychotropics, associated with high risks of inappropriate use. In this way, legal problems related to pharmaceutical use may be identified and further improvements can be made to medical care quality.

### **Ethical Considerations**

The cases surveyed in the present study were drawn from published database information. Personal privacy of all individuals mentioned was protected and ensured in the execution of the research and the preparation of the manuscript.

### **Conflicts of Interest**

The authors have no conflicts of interest to disclose.

---

## REFERENCE

1. Yoshio T. How to Select and Use Psychotropic Drugs, 2<sup>nd</sup> ed. Nankodo Co., Ltd., Tokyo, 2019. (in Japanese)
  2. Ministry of Justice: Japanese Law Translation (Narcotics and Psychotropics Control Act). <http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/detail/?id=2849&vm=04&re=2&new=1>, accessed 20 Jan 2020.
  3. Hata T, Hirata A, Hamada T, et al. Risk Assessment for Acute Toxicity from an Overdose of Psychotropic Drugs. *Journal of the Japanese Society of Hospital Pharmacists*. 2019; 55: 1216-1222. (in Japanese)
  4. Tsuji S. Drugs - Addictions - Accidents [Yasuzai - chūdoku - jiko]. *Japanese Journal of Pediatric Medicine* 2018; 50: 694-697. (in Japanese)
  5. Kato T. Relationship between the Hypnotic Drugs and Falling Rates -Usefulness of Eszopiclone for Re-Falling Patients. *Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists*. 2018; 54: 749-754. (in Japanese)
  6. Kato T, Yoshida S, Suzuki A, et al. Relationship between the Hypnotic Drugs and Falling Rates. *Progress in Medicine*. 2018; 38: 1369-1375. (in Japanese)
  7. Inoue S, Inoue N, Megumi Y, et al. Problems with Benzodiazepine Drugs [Benzodiazepin-kei yakuzai no mondai-ten]. *Journal of the Japanese Society of Hospital Pharmacists* 2019; 55: 501-503. (in Japanese)
  8. Araki H, Tokunaga J, Sadakane N, et al. The Role of the Pharmacist in the Prevention of Hypnotics -Induced Tumbling or Falling Accidents in the Hospital -Consideration of the Physician's Questionnaire. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* 2002; 28: 278-284. (in Japanese)
  9. Matsuoka A, Ikegawa Y, Wada H, et al. The Role of the Pharmacist in Preventing of Hypnotics-induced Tumbling Accidents in the Hospital -Consideration of the Nurse's Questionnaire. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences* 2003; 29: 508-516. (in Japanese)
  10. Iwamoto K. Effect of Psychotropic Drugs and Psychiatric Disorders on Automobile Driving. *Japanese Journal of Stress Science* 2019; 33: 249-258. (in Japanese)
  11. Okumura Y, Sakata N, Takahashi K, et al. Epidemiology of overdose episodes from the period prior to hospitalization for drug poisoning until discharge in Japan: An exploratory descriptive study using a nationwide claims database. *Journal of Epidemiology* 2017; 27: 373-380.
  12. Elvik R. Risk of road accident associated with the use of drugs: a systematic review and meta-analysis of evidence from epidemiological studies. *Accident; Analysis and Prevention* 2013; 60: 254-267.
  13. Miwa R. Jurisprudent Pharmacy as a New Pharmacy: Feedback from Litigation to Pharmacy. *Yakugaku Zasshi* 2003; 123: 77-89. (in Japanese)
  14. Ministry of Internal Affairs and Communications: e-Gov (Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices). [https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws\\_search/lsg0500/detail?lawId=335AC000000145](https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=335AC000000145), accessed 20 Jan 2020. (in Japanese)
  15. Ministry of Internal Affairs and Communications: e-Gov (Regulation for Enforcement of the Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices). [https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws\\_search/lsg0500/detail?lawId=336M50000100001](https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=336M50000100001), accessed 20 Jan 2020. (in Japanese)
  16. Ando G, Matsumoto K, Yokoyama Y, et al. A Survey on Drug-related Traffic Accidents Using an Adverse Drug Event Report Database (JADER). *Journal of the Japanese Council of Traffic Science* 2016; 16: 46-51. (in Japanese)
  17. Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA et al. Medication Use and the Risk of Motor Vehicle Collisions among Licensed Drivers: A Systematic Review. *Accident; Analysis and Prevention* 2016; 96: 255-270.
  18. Ministry of Internal Affairs and Communications: e-Gov (Regulation for Enforcement of the Narcotics and Psychotropics Control Act). [https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws\\_search/lsg0500/detail?lawId=328M50000100014](https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=328M50000100014), accessed 20 Jan 2020. (in Japanese)
  19. Ministry of Health, Labour and Welfare: On the Announcement of the Act Partially Revising the Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices [Iyakuhin, iryō-kiki nado no hinshitsu, yūkōsei oyobi anzensei no kakuho nado ni kan suru hōritsu nado no ichibu wo kaisei suru hōritsu no kōfu ni tsuite]. *Pharmaceutical Safety and Environmental Health Notice* 1204 #1, 2019/12/4. <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T191206I0010.pdf>, accessed 20 Jan 2020. (in Japanese)
  20. Ministry of Health, Labour and Welfare: Comprehensive Community Care [Chiiki-hōkatsu-kea]. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi\\_kaigo/kaigo\\_koureisha/chiiki-houkatsu/](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/kaigo_koureisha/chiiki-houkatsu/), accessed 20 Jan 2020. (in Japanese)
  21. Ministry of Health, Labour and Welfare: Pharmacy Vision for Patients [Kanja no tame no yakkyoku bijon]. [https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-lyakushokuhinkyoku-Soumuka/gaiyou\\_1.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-lyakushokuhinkyoku-Soumuka/gaiyou_1.pdf), accessed 20 Jan 2020. (in Japanese)
  22. The Supreme Court of Japan: Judicial Statistics. [http://www.courts.go.jp/app/sihotokei\\_jp/search](http://www.courts.go.jp/app/sihotokei_jp/search), accessed 20 Jan 2020. (in Japanese)
  23. The Supreme Court of Japan: Status of Medical Litigations and Mean Length of Deliberations. [http://www.courts.go.jp/saikosai/vcms\\_lf/29052601heikinshinri.pdf](http://www.courts.go.jp/saikosai/vcms_lf/29052601heikinshinri.pdf), accessed 20 Jan 2020. (in Japanese)
  24. Hiraga H, Akimoto Y, Yoshio T. Investigative Research on the Final Resolution of Cases Where Medical Accidents or Malpractice Led to Litigation in the Chiba District Court. *The Japanese Journal of Quality and Safety in Healthcare* 2019; 14: 447-454.
  25. The Supreme Court of Japan: Result of Medical Litigations. [http://www.courts.go.jp/saikosai/vcms\\_lf/1905202syukyokukubun.pdf](http://www.courts.go.jp/saikosai/vcms_lf/1905202syukyokukubun.pdf), accessed 20 Jan 2020. (in Japanese)
  26. Hiraga H, Akimoto Y, Matsuo K, et al. Medical Litigation Incidence Rates in Japan as a Function of Institution Type. *The Japanese Journal of Quality and Safety in Healthcare* 2019; 14: 455-466.
  27. Japan Council for Quality Health Care: Project to Collect Medical Near-miss/ Adverse Event Information 2017 Annual Report. [http://www.med-safe.jp/pdf/year\\_report\\_english\\_2017.pdf](http://www.med-safe.jp/pdf/year_report_english_2017.pdf), accessed 20 Jan 2020.
  28. Panagioti M, Khan K, Keers RN, et al. Prevalence, Severity, and Nature of Preventable Patient Harm Across Medical Care Settings: Systematic Review and Meta-Analysis. *The BMJ* [Internet], 2019 Jul 17; 366: doi: 10.1136/bmj.l4185.
-



## 第6夜 一緒に選ぶ喜びに乾杯!! ～ Shared Decision Makingとは～

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）により命を落とされた方々のご冥福をお祈りすると共に、ご遺族の皆さまにお悔やみを申し上げます。また、健康を害された方々に心よりお見舞い申し上げます。

先生方も発生したクラスターにより大変な苦勞をされておられたり、感染対策に尽力されていることと思います。『仕事に追われて…』そんな時こそ、ちょっと一息。今日の仕事も無事に終わったことだし、いつもの店にちょっと立ち寄ってみませんか？

駅前のロータリーを越えて南に延びる細い路地を少し入ったところにあるビルの2階。  
樫の重い扉を開くと、そこは精神科の薬剤師たちが集まるDI & コミュニケーションBAR「Prova」。  
今日も常連さんが精神科に纏わるお話をしていますよ。

“カランカラン”

マスター：いらっしやいませ。お久しぶりです、教授。

教授：ほんとにお久しぶり。もう来られないかと思いましたよ。

マスター：なんとか店を開けることができました。これも皆さまのおかげです。

教授：でもさすがにお客さんは少ないですね。今のところ私だけですか。

マスター：ええ。でも、もう少し時間が経ったら皆さん来られるようになるのではないかと期待しています。

教授：早くそうなって欲しいものです。折角なので、何かスッキリした飲み物をいただけませんか？

マスター：それなら科長さんのところの2年目の薬剤師さんからお土産でいただいた国内産のっておきのリモンチェロがありますがいかがでしょうか。

教授：ほー、リモンチェロですか。確かその2年目の方は瀬戸内の島がご出身ではなかったかと記憶していますが。どのように飲むのがいいですかね。

マスター：リモンチェロはよく冷やしてストレートで飲むことが多いです。ソーダ割りにすると甘味も控えめでスッキリしてレモンの風味も堪能できます。

教授：では、リモンチェロのソーダ割りを1杯。

マスター：かしこまりました。

教 授：2年目の彼女と言えば、確か以前、隣のカウンターで科長さんとSheared Decision Makingのお話を  
されてましたね。その時は、確かこんな話ではなかったかと…

\*\*\*\*\*

2年目女子：病棟での服薬指導がなかなか慣れなくて…。つい、こちらが言いたいことだけ伝えて終わってしま  
い、患者さんに寄り添えていない感じがします。この前なんか、統合失調症の患者さんへの説明が  
終わった後に、「もともと錠剤を飲むのが苦手だから。」と患者さんから言われちゃいました（泣）。

科 長：毎日、頑張って病棟に行ってるわね。精神科の治療では、医師が独断で処方や治療方針を決定す  
るのではなく、患者さんと一緒に話し合っただけで治療を選択していく共同意思決定（Shared decision  
making：以下、SDM）を臨床現場で積極的に活用できるといいね。

2年目女子：S・D・Mですか？ 概念を詳しく教えていただいてもいいですか？

科 長：近年の統合失調症の治療過程では、リカバリーという言葉がよく使われるようになってきているよね。  
リカバリーとは、「人々が生活や仕事、学ぶこと、そして地域社会に参加できるようになる過程で  
あり、またある個人にとっては、リカバリーとは障がいがあっても充実し生産的な生活を送るこ  
とができる能力であり、他の個人によっては症状の減少や緩和である」と定義されているの。リ  
カバリーの目的は、症状を完全になくすことではなく、患者さん本人がこのような生活がしたい、  
という希望を持ち、それを周囲が支えること。現在の統合失調症の治療では、このリカバリーと  
いう状態を目指して支援することが治療の基軸となっていて、薬物治療や心理社会的治療がこれ  
に位置付けられている。そこで、患者さん自身が薬物治療を主体的に選び取るための手法として、  
SDMというやり方があるの。SDMとは、精神科医療サービスの利用者と専門家が治療ゴールや治  
療の好み、責任を話し合っただけで、一緒に適切な治療を見つけ出すこと。精神科医療では、このSDM  
を取り入れることで、押し付けでなく本人が納得して服薬でき、より積極的に適切な服薬アドヒ  
アランスを得ることができると考えられている。これまでの従来型、インフォームド、SDMの違い  
についてまとめて見てみると分かりやすいね（表1）。

表1 治療方針の決定の種類

	従来型	インフォームド	SDM
情報交換	一方向 (医療者→患者)	一方向 (医療者→患者)	双方向 (医療者⇄患者)
特 徴	・医療者が方針を立て、患者 は従順に従う ・緊急事態では有用	・治療の利点や難点を情報提 供し、選択や決定が患者側 に委ねられる	・患者と医療者が双方の意見 を取り入れ、同等に治療方 針を決定していく
最終決定	医療者	患者	医療者+患者

渡邊衡一郎他：臨床精神薬理 15：161-169、2012 改変

2年目女子：なるほど。医療者側と患者さん、どちらかが決めるのではなく、双方向ということですね。医療  
者側の提案もできるし、患者さんの希望も聴くことができますね。SDMでは、具体的にどのよう  
なことを患者さんに伝えたらいいのでしょうか？

科 長：医療者側から患者さんへ伝えることとしては、  
・医療の目標と、目指しているアウトカム

- ・医療を行う上で、選択肢それぞれがもたらす、良い影響、もしくは好ましくない影響
- ・副作用等好ましくない影響を防ぐために、どのような工夫をしようとしているのか、また実際に副作用が出現した際に、どうすればいいか
- ・医療の中での自分の役割と限界
- ・専門家の立場から考えて勧められる選択が何であるかなどが挙げられるかな。

そしてこれだけではなく、患者さんのことも知る必要があるよね。

- ・患者さんが医療に何を期待しているか
- ・患者さんが、医療を利用することでどうなりたいか
- ・医療がもたらしうる患者さんへの利益とその限界を、患者さんがどのように感じているか
- ・医療がもたらしうる患者さんへの不利益と、その予防のための対策などに対し、患者さんがどのように感じているか
- ・患者さんが懸念している周囲の状況

2年目女子：では、私がこの前お話をした患者さんに剤形のことなども、私から提案してみてもいいのでしょうか？

科長：そうね、いいと思う！ 例えば、自分が服薬する薬を自分で選ぶ、その中の一つに、“自分の好きな剤形を選ぶ”ということが挙げられるよね。それぞれの剤形についてのメリット、デメリットを患者さんに説明し、主体的に剤形を選ぶことができるような支援をすることは、薬剤師の重要な役割だと思うよ。薬剤師は、単なる服薬指導ではなく、患者さん・ご家族から薬物療法に対する希望や不安などを聴いて、「自分で薬を続ける」ことへの支援をしていきたいよね。

2年目女子：一方的な服薬指導ではなく、お互いに情報を交換して、患者さんが納得してお薬を飲んでいただけるよう、もう一度トライしてみます！

\*\*\*\*\*

教授：なるほど。2年目の彼女はSDMについてわかっていただけたようですね。

マスター：お待たせしました。リモンチェロのソーダ割りです。

教授：ありがとうございます。早速いただきましょうか。

あー、美味しい。瀬戸内しまなみ海道を通って島々を旅している気分です。

ところでマスター。そろそろ精神科の薬剤師に戻りたくなくなってきませんでしたか？

マスター：いえいえ、私にはこちらの方が性に合ってますので。お客様とお話ししながら薬にも毒にもなるものを最適なレシピでお出しして喜んで頂くというのは、精神科の薬剤師とも相通ずるものがあります。

教授：薬にも毒にもなるものを最適なレシピでねえ。そう言われればそうかもしれません。

ただ、指導教官の私としては複雑な思いですよ。でもこの店がなくなるのも困ります。

少し気になっているのは、なぜこのリモンチェロがマスターの手元にあるのかということと、マスターと科長さんとの関係ですが。

マスター：いろいろとご心配をおかけして申し訳ありません。

教授：まあ、その話は今後じっくりと。今日は久しぶりの再会ですからね。

マスター：今後ともよろしく願いいたします。

## 出演者紹介

教授：近くにある私立大学の薬学部教授でProvaの常連客。専門は精神衛生薬学。仕事帰りに立ち寄って軽く一杯飲んでから街に出かけていく。現在単身赴任中(?)。お酒も大好きで、詳しい知識を備えている。

科長：30歳代後半と思われるが正確な年齢は不詳。独身。薬学部在学中は教授のゼミ生だったこともあり、教授とは親しくしている。Provaの常連。クールで論理的なため周囲からは冷たい女性と思われがちだが、仕事熱心で部下からの人望も厚い。

2年目女子：科長の部下。Provaには科長に連れてきてもらってから、よく顔を出している。コミュニケーションにやや難あり。ただし、上下関係には厳しく、上司のコメントは絶対と思っている。実家は瀬戸内にある島のレモン農家で、大学卒業後すぐに現在の精神科病院に勤務している。

マスター：Provaを一人で切り盛りしている。独身。口数は少なく聞き上手で、自分のことを自ら語ることはこれまでほとんどなかったが、以前は精神科病院の薬剤師だったことが判明。ジャズにも精通しており、店内では彼がチョイスしたジャズがそっと流れている

---

## 参考文献

- 1) President's New Freedom Commission on Mental Health : Achieving the promise: transforming mental health care in America-Executive summary of final report (Rep. No. DMS-03-3831) . Department of Health and Human Services, Rockville, 2003.
  - 2) 山口創生, 種田綾乃, 下平 美智代, 他 : 精神障害者支援におけるShared decision makingの実施に向けた課題 : 歴史的背景と理論的根拠, 精神障害とリハビリテーション 17(2):182-192, 2013.
  - 3) Matthias MS, Salyers MP, Rollins AL, Frankel RM et al. : Decision making in recovery-oriented mental health care. Psychiatr Rehabil J 35(4):305-314, 2012.
- 



**Eisai** hbc  
human health care

### 患者様の想いを見つめて、 薬は生まれる。

顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。  
病気とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。  
私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、  
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合いたいと思います。  
治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。  
病気を見つめるだけでなく、想いを見つめて、薬は生まれる。  
「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ

AFUTURE PEOPLE  
Global Alliance  
エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。

くすりのあしたを考える。



東和薬品

# 主な中枢神経系用薬一覧

トーワのジェネリック

劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

薬価基準収載

注意欠陥/多動性障害治療剤(選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)

**アトモキセチン錠** 5mg/10mg/25mg/40mg「トーワ」  
**アトモキセチン内用液** 0.4%「トーワ」

アトモキセチン塩酸塩錠/アトモキセチン塩酸塩内用液  
先発・代表薬剤:ストラテラカプセル/ストラテラ内用液



劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

薬価基準収載

抗精神病薬

**アリピプラゾールOD錠** 3mg/6mg/12mg/24mg「トーワ」  
**アリピプラゾール錠** 3mg/6mg/12mg/24mg「トーワ」

アリピプラゾール口腔内崩壊錠/アリピプラゾール錠  
先発・代表薬剤:エビリファイOD錠/エビリファイ錠



劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

薬価基準収載

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤

**ミルタザピンOD錠** 15mg/30mg「トーワ」  
**ミルタザピン錠** 15mg/30mg「トーワ」

ミルタザピン口腔内崩壊錠/ミルタザピン錠  
先発・代表薬剤:リフレックス錠/レモロン錠



劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

薬価基準収載

抗精神病薬・双極性障害治療薬・制吐剤

**オランザピンOD錠** 2.5mg/5mg/10mg「トーワ」  
**オランザピン錠** 2.5mg/5mg/10mg「トーワ」

オランザピン口腔内崩壊錠/オランザピン錠  
先発・代表薬剤:ジプレキササイデス錠/ジプレキサ錠



劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

薬価基準収載

抗てんかん剤

**ラモトリギン錠** 小児用 2mg/5mg「トーワ」

抗てんかん剤、双極性障害治療薬

**ラモトリギン錠** 25mg/100mg「トーワ」

ラモトリギン錠  
先発・代表薬剤:ラミクタール錠小児用/ラミクタール錠



処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

薬価基準収載

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

**バルプロ酸ナトリウム徐放錠A** 100mg/200mg「トーワ」

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム徐放錠A  
先発・代表薬剤:デパケンR錠



※画像はイメージです PTP:40%縮小 錠剤:70%縮小

※注)注意一医師等の処方箋により使用すること

※効能・効果、用法・用量、警告、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。

製造販売元

**東和薬品株式会社**

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

【製品情報お問い合わせ先】

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

☎ 0120-108-932 (24時間受付)

2020年5月作成  
DC-000505



薬価基準収載

## その技術は、人のために。

NMDA 受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤

劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

**メマンチン塩酸塩錠**  
5mg・10mg・20mg  
「ニプロ」<sup>※</sup>

(先発・代表薬剤:メモリー錠 5mg・10mg・20mg)



NMDA 受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤

劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

**メマンチン塩酸塩 OD 錠**  
5mg・10mg・20mg  
「ニプロ」<sup>※</sup>

(先発・代表薬剤:メモリー OD 錠 5mg・10mg・20mg)



アルツハイマー型認知症治療剤

劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

**ガランタミン OD 錠**  
4mg・8mg・12mg  
「ニプロ」<sup>※</sup>

(先発・代表薬剤:レミニール OD 錠 4mg・8mg・12mg)



注)注意一医師等の処方箋により使用すること

※プロモーション提携:吉富薬品株式会社

●「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等については各製品添付文書をご参照ください。

(資料請求先)

**ニプロ株式会社**

大阪府北区本庄西3丁目9番3号  
<https://www.nipro.co.jp/>

医薬品についてのお問い合わせ (医薬品情報室)

☎ 0120-226-898 FAX 06-6375-0177

2020年6月作成(DK)  
[番2006090568]

---

## 編集後記

こんな2020年になると、誰が予想したでしょうか。楽しみにしていた東京オリンピックは延期、第4回日本精神薬学会総会も、今年はWeb上での開催となりました。仙台に行きたかった！という方も多いことでしょう。大切な仲間との語らいや会食の場がなくなり、「人との繋がり」が実感しにくくなったのではないかと思います。このような実感は、精神科の臨床現場においても感じられると思います。入院を強いられている方への面会や外出制限、在宅で過ごす方の飲酒量の変化、新型コロナウイルス関連の妄想など、病気と共に生きている方たちには特に辛い時期になってしまいました。こんな毎日、いつまで続くの！？という思いですね。

私自身は引越し&転職という、なぜ今??というイベントをこんなコロナ禍の中、経験しました。慣れない土地・職場で経験する、「人との繋がり」の少ない毎日は、私自身にも精神的な打撃を与えました。研修会や会議が全然ない、職場が変わったのに送別会や歓迎会もない、大好きな野球も観に行けない。ないない尽くしの毎日、漠然とした不安に襲われて数ヶ月を過ぎて分かったこと、それは「人と会って話をすることが大好き」ということでした。これまでいつも私の周りには仲間がいて、その人たちにパワーをもらい、何度も助けてもらいながら過ごしてきたことを実感しました。こんな時期だからこそ、何か私からお返しをしなければ！ということで、この場をお借りして私から元気パワーを送って締めさせていただきます。

今はなかなかリアルに会えない大事な先輩方や仲間、すべての学会員の皆様へ

「絶対に乗り越えるぞ！！ また会える！！ それまでお互い元気で踏ん張ろう！！」

(ぎっくり腰になった別所千枝)

---

### 委員長

三輪 高市 (鈴鹿医療科学大学薬学部)

### 委員 (五十音順)

井上 裕子 (向陽台病院)

藤田 布美子 (おとめがわ病院)

江角 悟 (岡山大学病院)

別所 千枝 (JA尾道総合病院)

植草 秀介 (東邦大学薬学部)

前田 大蔵 (箔山堂高松薬局)

黒沢 雅広 (昭和大学薬学部病院薬剤学講座)

宮原 佳希 (七山病院)

桑原 秀徳 (瀬野川病院)

森 京子 (石川県立中央病院)

中村 友喜 (三重県立こころの医療センター)

柳 智之 (道央佐藤病院)

---

## 日本精神薬学会誌 Vol.4 No.1

2020年9月30日発行

編集 日本精神薬学会 編集委員会

発行所 一般社団法人 日本精神薬学会  
〒113-0031

東京都文京区根津1丁目4-4

TEL : 03-5832-6126 FAX : 03-5832-6172

Email : contact@js-pp.or.jp

発行者 吉尾 隆

---

・本誌に掲載する著作物の複製権、翻訳権、上映権、譲渡権、公衆送信権は一般社団法人日本精神薬学会が保有します。

・本誌の内容の一部あるいは全部を無断で複写・複製・転載することは法律で認められた例外を除き禁じられています。あらかじめ学会事務局に許諾を求めてください。

---

