

抗精神病薬 ～いつどのように使うか～

東北大学病院 緩和医療科
北海道大学病院 呼吸器内科
猪狩 智生



TOHOKU
UNIVERSITY



はじめに

- 日頃よりサポーターティブケアチーム、西17階緩和ケア病棟の運営にご協力を頂き誠にありがとうございます。



本日の内容

- 緩和医療における抗精神病薬
- 嘔気・嘔吐に対する抗精神病薬の使い方
- せん妄・不眠に対する抗精神病薬の使い方
- 最後に

用語の整理

- 向精神薬…

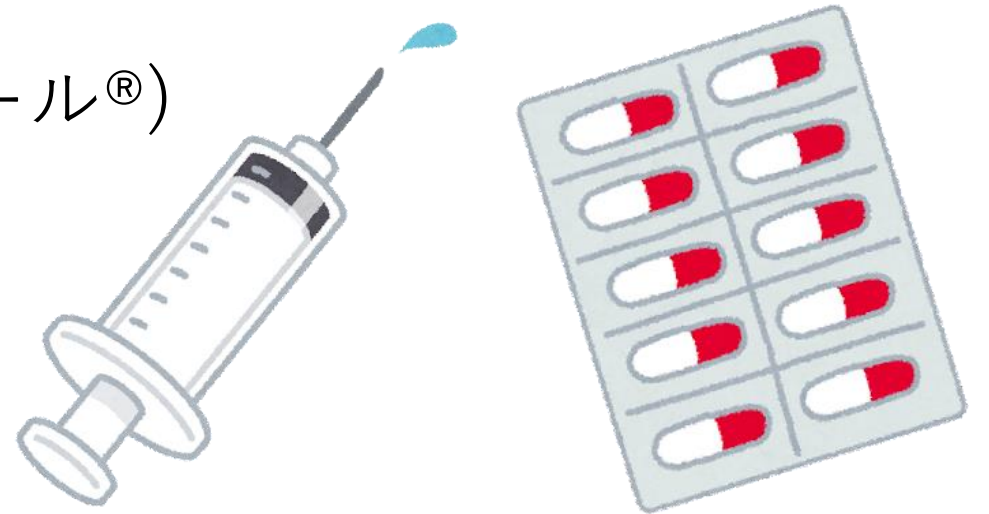
人間の精神に作用する薬物の総称で中枢神経系に作用の場がある薬剤。抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬、精神刺激薬などの総称。

- 抗精神病薬…

主には統合失調症や否定型精神病などでみられる幻覚や妄想などの異常体験や病的興奮に対する治療薬。神経伝達物質であるドパミンD₂受容体への遮断作用を有する。

緩和医療において使用する抗精神病薬の代表例

- クエチアピン錠 (セロクエル®)
- ハロペリドール(錠)or注 (セレネース®)
- クロルプロマジン錠or粉or注 (コントミン®・ウインタミン®)
- オランザピン錠 (ジプレキサ®)
- プロクラルペラジン錠 (ノバミン®)
- リスペリドン錠or内用液 (リスパダール®)



緩和医療における抗精神病薬

緩和医療において抗精神病薬が主役となるのは主に2つの場面

- 嘔気・嘔吐
- せん妄・不眠



嘔氣・嘔吐

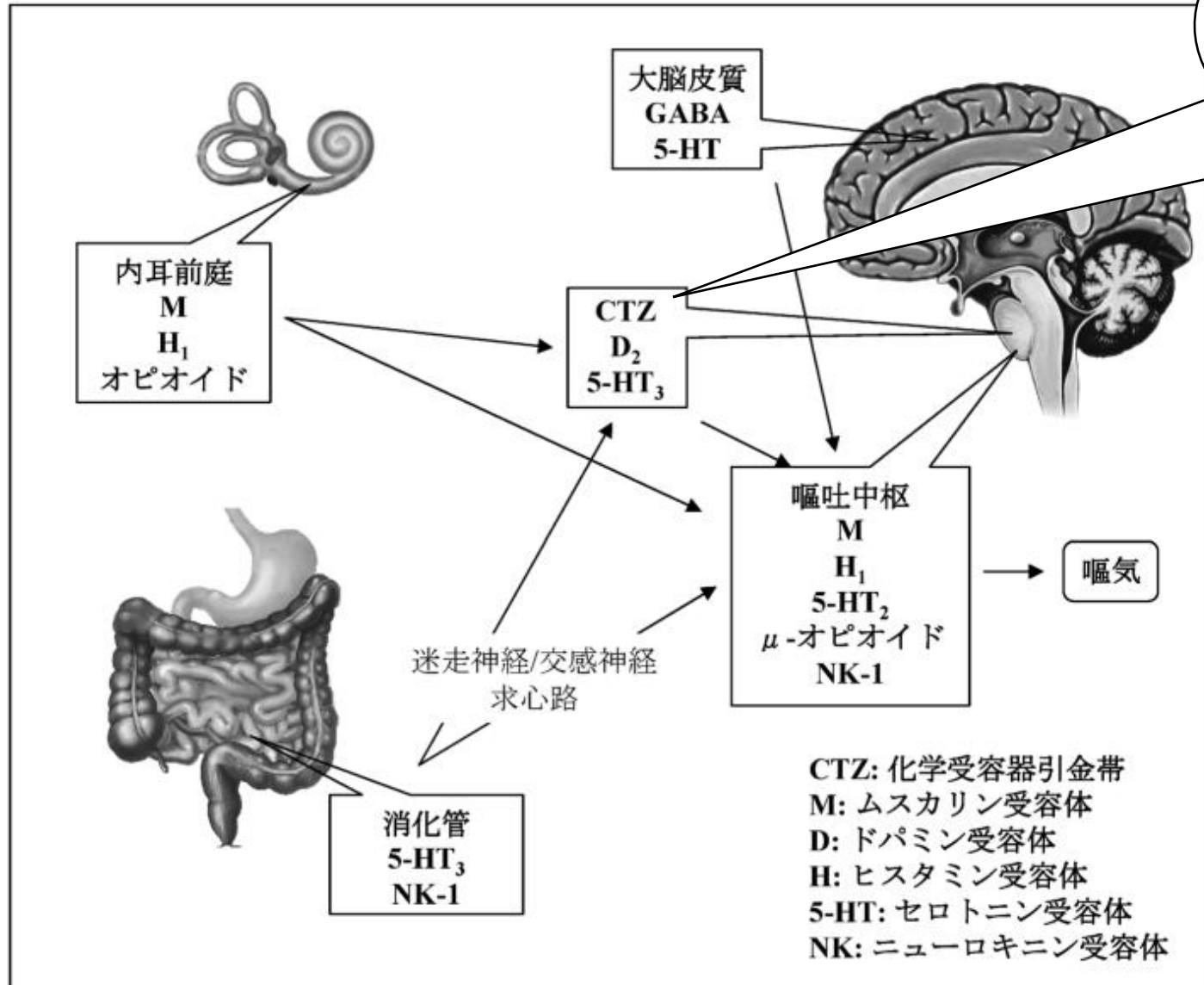


嘔気、嘔吐とは

- 嘔気…胃の内容物を口から吐出したいという切迫した不快な感覚を咽頭部や心窩部に感じる状態
- 嘔吐…胃内容物が食道・口腔を逆流して勢いよく外へ吐き出される状態

嘔気・嘔吐には顔面蒼白、冷感、唾液分泌、頻脈、下痢などの自律神経症状を伴うことも多い。

嘔気・嘔吐の機序

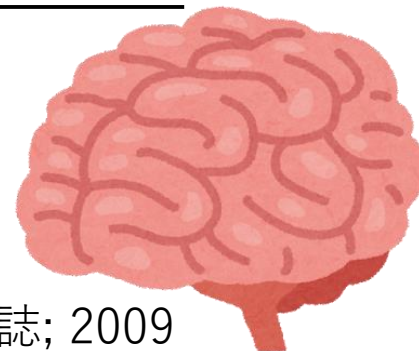


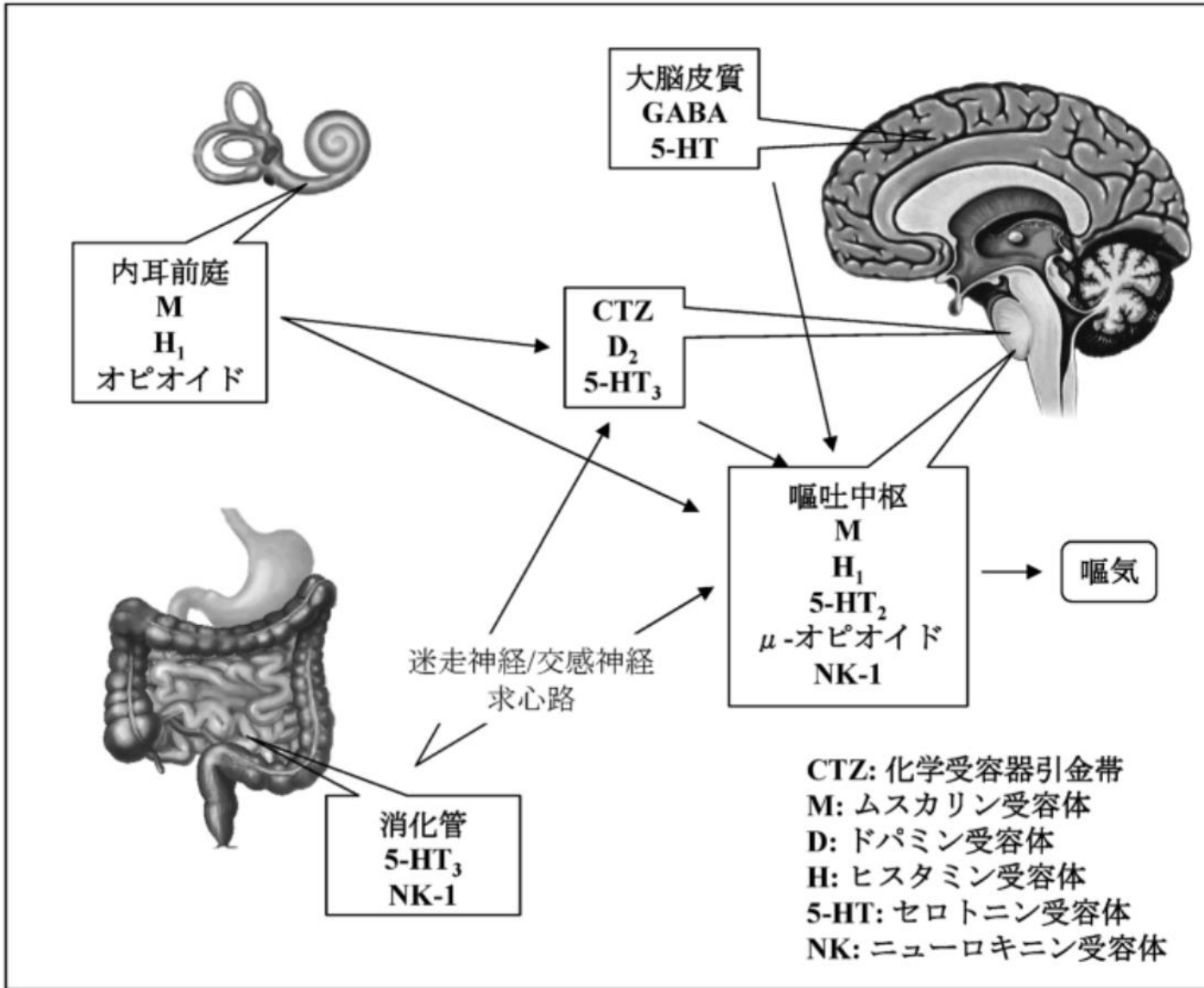
ポイントは
化学受容器引金帯
(CTZ)

化学受容器引金帯とは…

化学受容器引金帯 (Chemoreceptor trigger zone; CTZ)

- 第4脳室底にあり、血管が豊富で血液脳関門が存在しない
- 血液や脳脊髄液の代謝物、内分泌ホルモン、薬物、毒素など様々な催吐性刺激を直接受ける
- 前庭器の刺激、消化管など末梢性刺激の嘔吐中枢への中継点
- ドパミンD₂、セロトニン5-HT₃、NK₁受容体が多く分布している





- ドパミンD₂受容体拮抗薬
⇒ 抗精神病薬全般
- セロトニン5-HT₃受容体拮抗薬
⇒ アロキシ®、カイトリル®等
- ヒスタミンH₁受容体拮抗薬
⇒ アタックスP®等
- ニューロキニン(NK₁)受容体拮抗薬
⇒ イメンド®等

受容体拮抗薬による効果・影響

- ドパミンD₂受容体拮抗薬
⇒抗精神病作用 / 錐体外路症状
- セロトニン5-HT₃受容体拮抗薬
⇒錐体外路症状軽減 / 抗不安 / 精神安定 / 食欲増進
- α 1受容体拮抗薬
⇒低血圧
- ヒスタミンH₁受容体拮抗薬
⇒眠気 / 体重増加
- ムスカリンM₁受容体拮抗薬
⇒抗コリン作用 (口渇、尿閉等) / 錐体外路症状軽減

嘔気に対する抗精神病薬の使い分け

- 抗精神病薬の中でも拮抗できるレセプターに得意、不得意がある

✓ノバミン® $D_2 \gg \gg 5-HT_2 > \alpha_1$

✓セレネース® $D_2 \gg \alpha_1 > 5-HT_2$

✓コントミン® $D_2 \gg \alpha_1 \doteq M_1 \doteq H_1 > 5-HT_2$

✓オランザピン $M_1 > 5-HT_2 \gg H_1 > \alpha_1 > D_2$

この特徴が患者さん毎の使い分けのポイント



ノバミン®



- D₂受容体に対する拮抗力が強い
 - 鎮静作用は弱い⇨眠くなりにくい
 - 5-HT₃やM₁受容体拮抗作用が弱いいため錐体外路症状が起こりやすい
- ⇒漫然とした長期投与は避けるべき！！

適応) ADLが自立したオピオイド導入後患者の嘔気の良い適応

処方例) ノバミン錠5mg 1回1錠 1日3回毎食後

処方は長くとも2週間程度に留めるべき

D₂ > > > 5-HT₂ > α₁

セレネース®



- D₂受容体への拮抗による制吐作用が中心
 - 鎮静作用は弱い⇨眠くなりにくい
 - 5-HT₃やM₁受容体拮抗作用が弱いいため錐体外路症状が起こりやすい
- ⇒漫然とした長期投与は避けるべき！！

適応) 嘔気が強く薬剤の経口内服が困難な患者
処方例)

✓セレネース注5mg 1/2A + 生食50ml 静注or皮下注

D₂ > > α₁ > 5-HT₂

コントミン®



- D₂受容体への拮抗作用が中心だが様々なレセプターへの拮抗作用を併せ持つ。
- 抗コリン作用(M₁)、鎮静作用(H₁)、血圧低下(α_1)が出現する可能性がある。

⇒ 既往に致死性不整脈を持つ患者、血圧低下など全身状態の悪化した患者で使用しにくい。

適応) 嘔気の原因として複合的な因子が想定される患者。もしくは夜間の不眠を伴う患者。

処方例)

- ✓ コントミン注10mg 1A + 生食50ml 就寝前に静注or皮下注
- ✓ コントミン糖衣錠25mg 1回1錠 1日1回就寝前

D₂ > > α_1 ≐ M₁ ≐ H₁ > 5-HT₂

オランザピン



- 様々なレセプターへの拮抗作用を併せ持つ。
- 他の抗精神病薬と比較して、錐体外路症状は少ない。
- 糖尿病患者に禁忌である。
- 鎮静作用(H₁)が強く眠気が出現しやすい。

適応)嘔気の原因として複合的な因子が想定される患者。抗がん化学療法中で嘔気を認める患者。

処方例)

✓オランザピン錠2.5mg 1回1錠 1日1回就寝前

M₁ > 5-HT₂ > > H₁ > α₁ > D₂

がん患者の嘔気・嘔吐についての新しい知見



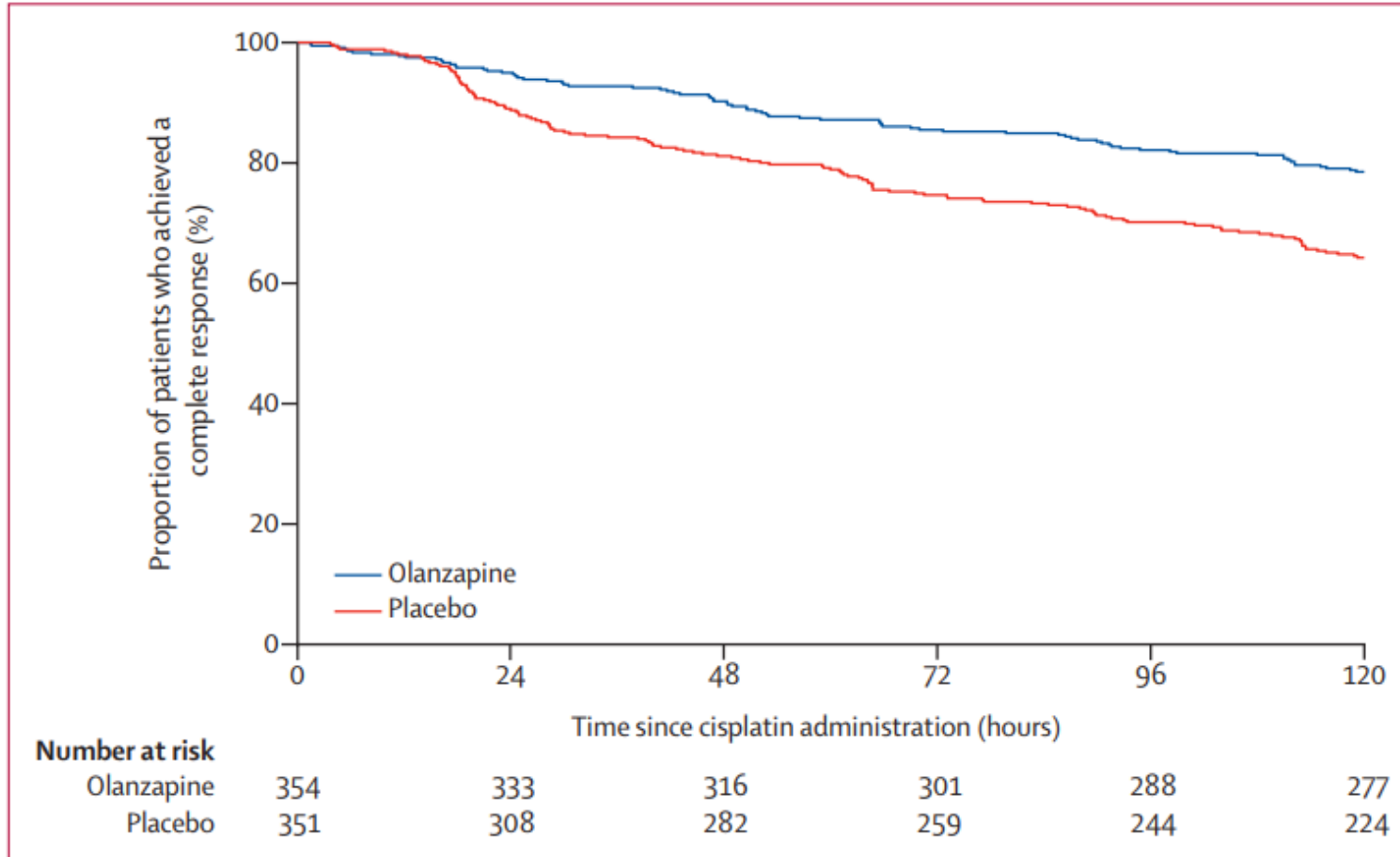
オピオイド開始時にノバミン®投与は不要？

Endpoints	Prochlorperazine group (n = 59)	Placebo group (n = 60)	p value
Primary endpoint			
Complete response: n (%)	41 (69.5)	38 (63.3)	.47
Secondary endpoints			
Patients with at least one emetic episode in 5 days, n (%)	14 (23.7)	16 (26.7)	.71
Patients requiring at least one rescue antiemetic in 5 days, n (%)	14 (23.7)	16 (26.7)	.71
Number of emetic episodes in patients with at least one emetic episode ^a , median (range)	1.5 (1-7)	1.0 (1-7)	.79
Nausea (worst in 5 days)			
Present (≥1), n (%)	23 (39.0)	31 (51.7)	.16
Moderate (≥4), n (%)	17 (28.8)	21 (35.0)	.47
Severe (≥7), n (%)	6 (10.2)	10 (16.7)	.30

- 日本からの報告
- オピオイド開始時から5日間ノバミン®を定期的内服をした群とプラセボ群での二重盲検ランダム化比較試験
- ノバミン®定期的内服は不要である可能性が高い

※Complete response; 嘔気・嘔吐なし、救済治療なし

抗がん化学療法による嘔気におランザピン



J-FORCE試験

- 日本からの報告
- 従来の制吐治療に加えオランザピン5mgを上乗せした群の方が吐き気は出現しにくかった。
- オランザピンは5mgでも嘔気に対して有効

※Complete response; 嘔吐なし、救済治療なし

せん妄・不眠



せん妄とは

- 急性に生じる意識障害を主体とした精神神経症状の総称。
- がん患者においてはせん妄の有病率は死亡直前で88%に達する。
- 症状は見当識障害、睡眠覚醒リズムの障害、注意障害、幻視・幻覚などの知覚障害など様々である。
- 疼痛の閾値低下を招き難治性疼痛の原因となることがしばしばある。
- がん終末期患者のせん妄に薬物療法としては抗精神病薬を使用する事が多い。

せん妄・不眠に対する抗精神病薬の使い分け

- 基本的にどの抗精神病薬が優れているという答えはないが昼夜のリズムを整えるため日中への眠気の遷延はなるべく避けたい。

- ✓クエチアピン 半減期約2-3時間
- ✓リスペリドン 半減期約3-6時間
- ✓セレネース®注 半減期約11-17時間
- ✓オランザピン 半減期約30時間



せん妄に対する抗精神病薬

- 内服ができるのであればクエチアピン

処方例) クエチアピン錠25mg 1回1錠 1日1回 就寝前

- 糖尿病を合併していればリスペリドン

処方例) リスペリドン錠or内用液0.5mg 1回1錠 1日1回 就寝前

- 内服が出来ないときはセレネース[®]注orコントミン[®]注

処方例)

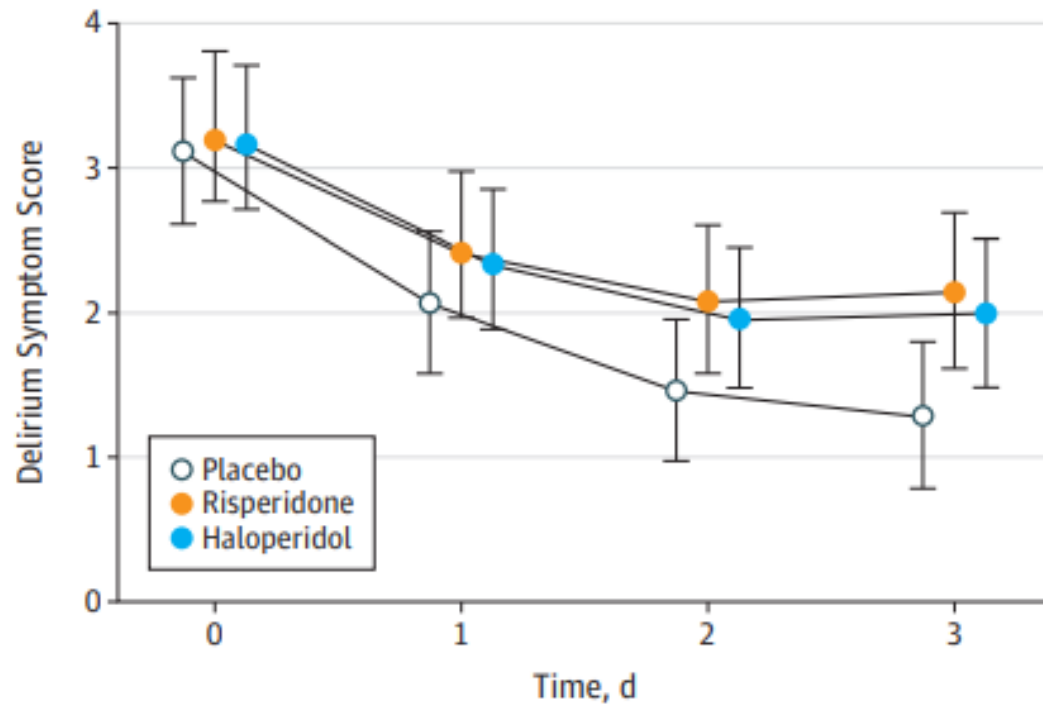
✓セレネース[®]注5mg 1A + 生食50ml 静注or皮下注

✓コントミン[®]注10mg 1A + 生食50ml 静注or皮下注

がん患者のせん妄についての新しい知見



終末期せん妄に抗精神病薬は無効な可能性あり

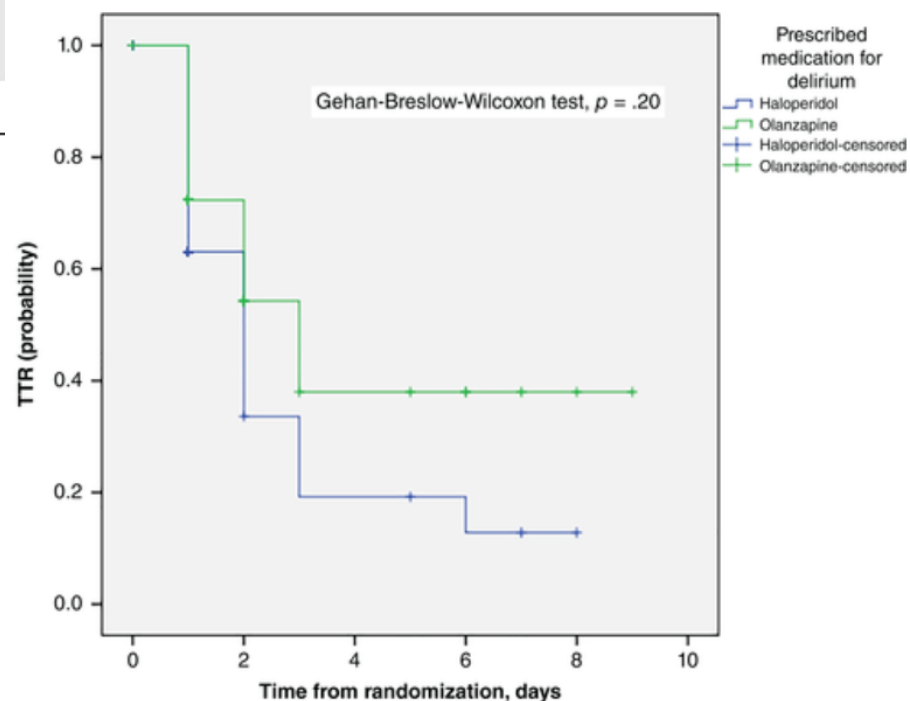


No. at risk	0	1	2	3
Placebo	84	63	59	55
Risperidone	82	58	49	39
Haloperidol	81	64	55	51

- オーストラリアでの研究
- 終末期せん妄患者247人(うち、悪性腫瘍88%)を対象にしたプラセボを含む無作為化比較試験
- リスペリドン、セレネース®群の方がプラセボ群よりせん妄が増悪した。

抗精神病薬ならば何でもいいという訳でもなさそう…

Motor subtype ^a	Olanzapine (n = 49)	Haloperidol (n = 49)	OR, 95% CI (p value ^a)
Hyperactive, n	16	20	0.5, 0.1–2.1 (.50)
Responders, n (%)	8 (50)	13 (65)	
Hypoactive, n	10	17	0.2, 0.04–1.5 (.12)
Responders, n (%)	3 (30)	11 (65)	
Mixed, n	21	12	1.8, 0.4–7.9 (.49)
Responders, n (%)	10 (47)	4 (33)	
Unknown, n	2	0	



- オランダの研究

- 入院した進行がん患者100人をオランザピンとセレネース®へ1対1で振り分けた無作為化比較試験

- オランザピンがセレネースを上回るという結果を示すことが出来なかった。

(むしろ効果が出るまでに時間がかかった…)

終末期がん患者に対するせん妄治療

- 薬物療法のエビデンスは残念ながら確立していない
- 可能な限り非薬物療法を優先しながら、最低限の薬物治療(抗精神病薬での治療)を行うべき！！
- 非薬物療法の例)
 - 身の回りにカレンダーや時計を置く
 - 昼夜のメリハリをつける(日中はカーテンを開ける)
 - リハビリテーションを導入する
 - 家族の付き添いを促す 等



最後に…

- 数ある抗精神病薬だが使い分けのポイントは拮抗する受容体の種類と効果持続時間
- 抗精神病薬をうまく使いこなすことで終末期がん患者のQOLは改善する可能性がある
- 引き続き、症状コントロールに難渋する際はサポーターティブケアチームへご相談ください。

ご清聴ありがとうございました。

