

## 04

## デポ剤と経口薬の違いの本質はなんですか

## Check point

- 患者サイドからみたデポ剤のもっとも大きい利点は簡便さであり、毎日の服薬からの開放を実現するにはデポ剤単独維持治療をもっと追求しなければならない。
- 治療者サイドからのデポ剤の利点は投与の確実性で、これが部分コンプライアンスへの重要な対策となり、再発原因の明確化にもつながる。
- 経口薬とデポ剤では投与量調節の方法が大きく異なり、デポ剤では投与量の設定には経験と計画性が必要だが、RLAIではこれらがかなり容易になった。
- 経口薬の方が 投与可能な抗精神病薬の種類が多いことは当然であり、将来的に、より多くの種類の第2世代デポ剤の臨床導入が待たれる。
- デポ剤導入による医師－患者関係の変化やデポ剤と経口薬の吸収、代謝過程や血中薬物濃度の日内変動の違いについても知っておくべきである。

## ■ 簡便さ

経口薬は、たとえ1日1回処方になっていたとしても、毎日の服薬からは逃れられません。1日3回あるいは4回処方であったら、服薬の煩雑さはなおさらです。病状が不安定な患者や認知機能障害が進んだ患者に、規則的な服薬を期待することはなかなか難しいわけですし、なにより処方された薬を紛失してしまったり、薬を飲み間違えてしまうこともあるでしょう。逆に、すっかりよくなって就業している患者にとっても、規則的な服薬は悩みの種です。日々の生活に追われて、つつい服薬を忘れてしまい、とりあえずはなんともないので、そのまま服薬を中断し、結局再発して今までの努力が水の泡になってしまうこともあります。服薬ごとに病気のことを思い出すなどという心理的な負担もあります。また同居している患者に規

則的に服薬させることで神経をすり減らしている家族も少なくありません。

デポ剤単独維持治療なら、このような煩雑な服薬から解放されることになります。「抗パーキンソン薬を飲まなければならないのだからデポ剤は意味がない」とか「抗パーキンソン薬の持効性注射製剤(long-acting injection:LAI)がなければデポ剤など使えない」という意見を時々聞きますが、イギリスの精神科医の90%以上はデポ剤に抗パーキンソン薬の経口的併用がルーチンで必要とは考えていません<sup>5)</sup>。第1世代デポ剤でも、抗パーキンソン薬の併用なしで、デポ剤だけで維持する方法はごく一般的でした。しかし、第2世代デポ剤の出現は、錐体外路症状を心配するあまり、抗パーキンソン薬の併用頻度が例外的に高いわが国の精神科医にとって、特にプラスに働くでしょう。

## ■ 投与の確実性

デポ剤の最大の特徴は薬物投与の確実性で、これは臨床の現場では大きな意味をもちます。服薬コンプライアンスの問題の中では、もちろん服薬を完全に中止してしまう場合もありますが、通院・服薬をしているように思えても、処方されている薬の一部だけしか服薬していなかったり、1週間のうちに数日しか薬をのんでいないことはよくあります。このような部分コンプライアンスが生じていても、患者は「薬を飲んでいます」と主治医には報告することが多く、主治医はそれに気づかないことがしばしばです。服薬状況の把握というのは、Q2でまとめてあるように容易なことではなく、患者の自己申告、caregiverの報告、治療者による評価、錠剤数のカウント、MEMSキャップ（薬瓶を開けた日時が電子的に記録される方法）、薬物濃度測定などの方法がありますが、いずれも一長一短で、完全な方法は見いだしがたいのです<sup>3)</sup>。

部分コンプライアンスは、退院後1年以内に少なくとも50%、2年以内に75%に生じ、退院後わずか10日で25%が部分コンプライアンスになるという報告もあります<sup>4)</sup>。このような部分コンプライアンスでも、精神症状の悪化や、再入院リスクの増加に結びつくことが明らかなのですが、このような部分コンプライアンスのために病状が不安定になっている場合に、治療者側はそれを薬物投与量が足りないためととらえてしまい、さらに薬物を増量し、そこで患者はさらに服薬を減らすという悪循環も生じかねません。デポ剤による治療を行っていれば、少なくとも部分コンプライアンスの問題は解決できることとなります。

ここで、一つの要素を頭に置いておく必要があります。それは患者自身の自己調節です。主治医が過剰な投与量の処方を行ったり、その患者にどうみても合わない薬物を選択した場合、経口薬なら患者はそれを減らして飲んだり、特定の薬物だけ服用をやめるという手段をとることが可能です。主治医の立場では、これは部分コンプラ

イアンスなのですが、治療全体を考えると、一種の安全弁になっていると考えられなくもないのです。デポ剤の場合には、このような患者による自己調節はできないのですから、それだけ主治医の処方技術が問われることになります。

## ■ 再発原因の明確化

じつは、これが経口薬とデポ剤のもっとも大きな違いです。病状が悪化して再入院したという状況を想定してみましょう。再発原因を考える際に、治療者側は常にノンコンプライアンスの影響を過大に評価しがちです。主治医としては、再発した症例でノンコンプライアンスが認められれば、その再発はすべてノンコンプライアンスのため（すなわち患者サイドの問題）であると決めつけたくなるのです。しかし服薬していたのに病状が悪化し、その後にノンコンプライアンスが生じることも少なくありません。実際のところ、ノンコンプライアンスは再発の原因の40%程度という報告もあります<sup>6)</sup>。再発にはさまざまな要因が関与しているので、ノンコンプライアンス以外の要因分析を忘れてはいけません。しかし、経口薬で治療していると、どうしてもノンコンプライアンスにだけ、あるいはそれを中心に再発原因を想定してしまい、患者を「服薬していなかったのでは」という疑いの目でみるが多くなり、主治医は自らの処方の問題点の反省や社会心理要因の追求をおろそかにしてしまう可能性があるのです。

デポ剤による維持治療中における再発の場合、コンプライアンスの問題は少なくとも否定されます。薬物治療として、そのデポ剤が有効ではないのかもしれませんが、投与量や投与頻度の調整が必要なのかもしれません。その抗精神病薬が無効なら、別の抗精神病薬への切り替えを考えなければなりませんし、その場合には経口抗精神病薬の方が選択肢が増えます。また再発の原因は薬物治療の問題ではないのかもしれませんが。家族内のストレス要因や経済的問題が関係していることはよくありま

す。訪問やデイケアなどの各種の心理社会治療・援助を強化すべきなのかもしれません。デポ剤による維持治療をしていれば、服薬の問題を否定できるので、再発原因や対策を検討するミーティングをする場合でも、議論が深まり、関係するスタッフのやるべきことが明確になります。

## ■ 投与量調節方法の違い

経口薬では、薬物量を増量したり、減量したりした場合、患者がその通り服薬してれば、数日から少なくとも1週間後には、主治医の想定しているような体内分布が得られるでしょう。これは特に過剰投与に関係する副作用の出現の際には重要です。

一方、デポ剤ではそう簡単にはいきません。デポ剤の投与開始時でも、その抗精神病薬がある一定レベルになったとしたら、そこから体内の薬物が減少し、消失するまでは数週間から数カ月かかります。ですから、デポ剤の場合には投与開始時には少量から投与を開始することが重要ですし、大量投与には常に慎重でなければなりません。逆に、デポ剤の投与量が少なすぎると感じて増量した場合、その影響は数週間から数カ月後にならないと出てきません。デポ剤の場合の投与量調節は、長期的視点にたつてする必要があります。

デポ剤の場合の投与量調節方法はどのようなものがあるでしょうか。デカン酸フルフェナジン(fluphenazine decanoate:FD)の場合がもっとも融通性が高いといえます。1回の投与量の調整が細かく可能ですし、投与間隔も2週間ごとから4週間ごとまで選択することができます。このような調整が可能ということは、それを行える処方能力を要求されるということでもあります。そういう意味では、FDは一定の処方技術を有している精神科医が使うデポ剤ともいえるでしょう。デカン酸ハロペリドール(haloperidol decanoate:HP-D)は、その半減期から考えて、4週間に1回の投与が基本です。ですから4週間

ごとの投与量を調整することが主治医の主な役割になります。この場合、患者の状況に合わせて30mgとか70mgとか細かく投与量を調整すべきです。HP-Dの場合には50mgと100mgの製剤がある点についても頭においておきましょう。100mg製剤の方が注射部位反応が出現しやすい傾向があるので、これが問題の場合には、50mg製剤を使う方がよい場合もあります。リスベリドン持続性注射製剤(risperidone long-acting injection:RLAI)には、25mg、37.5mg、50mgの3つの製剤があり、これを2週間ごとに投与することになります。投与量の選択は基本的に3通りしかなく、投与間隔も決められています。ちょっと融通がきかないようにみえますが、投与量や投与間隔で悩むことは少なくなるので、RLAIはデポ剤初心者も含めて、簡単に使いこなせるデポ剤とも考えられます。

## ■ 投与可能な抗精神病薬の種類の違い

デポ剤は現在では日本ではフルフェナジン(fluphenazine:FPZ)、ハロペリドール(haloperidol:HP)、リスベリドン(risperidone:RIS)しかありません。このラインナップでは、いずれもD<sub>2</sub>受容体への作用が強い抗精神病薬に限られることになります。患者によっては、アカシジアやパーキンソニズムなどが生じやすいので、このようなタイプの抗精神病薬がどうしても合わないことがあります。オランザピン(olanzapine:OLZ)のデポ剤がほしいところですが、これはいくつかの制限付きで欧米では臨床導入されていますが、日本に入るかどうかはまだ分かりません。クロルプロマジン(chlorpromazine)などの鎮静系抗精神病薬しか合わないような患者では、日本ではデポ剤による維持治療を行うことは難しいでしょう。欧州ではデカン酸クロベンチキソール(cloperthixol decanoate)など鎮静系に近い形の抗精神病薬のデポ剤が存在します。いずれにせよ、抗精神病薬の選択肢は経口薬の方がはるかに幅広いことは間違いありません。

## ■ 医師-患者関係の変化

経口薬で外来維持治療を行っている、診察のたびに「薬をちゃんと飲んでますか」と聞いていないでしょうか。外来診察時間は長くとれないことが多く、その中のかかなりの部分がコンプライアンスの確認に費やされることもあります。主治医としては定期的なチェックをしているつもりでも、患者側にしてみれば、その度に主治医から疑いの目で見られているような気がするかもしれません。デポ剤単独維持治療をしていれば、このような問診は必要なくなり、もっと大切なことを診察中に話し合えるかもしれません<sup>1)</sup>。

維持治療でデポ剤を用いるということは、主治医からみれば、経口薬治療よりも患者サイドに一步踏み込んだ形になります。その患者の維持治療に積極的な関与を表明したと考えてもよいでしょう。デポ剤は注射したら、抜くことはできないし、投与量調節もすぐにはできません。主治医が薬物治療について責任をもつことは当然なのですが、デポ剤による維持治療は、その責任が経口薬よりもやや重くなります。一部の精神科医がデポ剤を嫌う原因の一つはこの点にあるのではないのでしょうか。しかしこのような責任意識は精神科医にとって当然受け入れるべきことなのです。

## ■ 吸収・代謝過程や血中薬物濃度の日内変動の違い

抗精神病薬を経口的に服用すると、消化管からの吸収、腸管壁での代謝、肝臓のfirst-pass effect（薬物が門脈から肝臓に達して最初に受ける代謝）によって投薬量のかかなりの部分が非活性化されます。そしてこの吸

収、代謝過程には個体差が大変大きいのです。一方、デポ剤では腸管での代謝や肝臓でのfirst-passはバイパスされ、注射された薬物は注射部位から遊離し直接、大循環系に入ることになります。そして血漿中の非結合型薬物が作用部位に到達し受容体に結合してその作用を生じさせるのです。したがってデポ剤による投与の方が、吸収・代謝の個体差の影響を受けにくい可能性があります<sup>2)</sup>。

また、抗精神病薬の経口投与とデポ剤による投与では、血中濃度の変動に差異があり、デポ剤の方が日内変動幅が少ないことが知られています<sup>2)</sup>ので、RISのようなSDA (serotonin dopamine antagonist)タイプの薬物では、変動幅が少ないことが錐体外路症状の減弱にプラスになる可能性があります。

### 参考文献

- 1) Fleischhacker WW, 藤井康男, 岡田俊, 他: 新しい持効性注射製剤risperidone long-acting injection (RLAI) – Fleischhacker先生を囲んで. 臨床精神薬理 12: 1673-1694, 2009.
- 2) 藤井康男: デポ剤の薬物動態とその臨床応用. デポ剤による精神科治療技法のすべて, 藤井康男, 功刀弘 編, pp 73-92, 星和書店, 東京, 1995.
- 3) Kane JM: Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry 67 (Suppl 5): 9-14, 2006.
- 4) Keith SJ, Kane JM: Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: Our patients can do better. J Clin Psychiatry 64: 1308-1315, 2003.
- 5) Patel MX, Nikolaou V, David AS: Psychiatrists' attitudes to maintenance medication for patients with schizophrenia. Psychol Med 33: 83-89, 2003.
- 6) Weiden PJ, Olfson M: Cost of relapse in schizophrenia. Schizophr Bull 21: 419-429, 1995.