

4 乱用問題

本剤の乱用問題について、メディア情報に基づき調査した。

4.1 新聞報道（日経テレコン 21 で検索）

「日経テレコン 21*」で、2007 年に掲載されたリタリンに関連する記事を検索すると（キーワード：リタリン or メチルフェニデート）、薬物依存/乱用あるいは薬物売買に関する記事は 85 件掲載されていた。

たとえば、今年初めの記事では、医師が処方するリタリンの量では足りず、医療機関から入手した処方箋をカラーコピーし、複数の調剤薬局から 500 錠以上のリタリンを不正に入手したとして、都内の男（36 歳）が麻薬及び向精神薬取締法違反で書類送検されている（2007 年 1 月 6 日 産経新聞）。また、上越市の主婦（54 歳）が医療機関から処方箋の用紙を盗み、市内の薬局で 10 数回にわたりリタリンを含む向精神薬を不正に入手し、有印私文書偽造同行使、詐欺未遂罪で起訴されている（2007 年 3 月 7 日 朝日新聞）。

今年 6 月には、会員制交流サイト「ミクシィ」に不正アクセスし、リタリンを密売したとして横浜市の女（24 歳）が麻薬及び向精神薬取締法違反容疑で逮捕されている。女は他人の ID を使って同サイトを利用し、リタリンに興味を持つ人が集まるサイト内のページを通して、リタリン 1 瓶（100 錠）を 4 万円で販売したほか、他の会員にも 1 錠 400～600 円で販売していた（2007 年 6 月 29 日 毎日新聞）。

また、今年 8 月には拘留中の男の求めに応じてリタリンを大量に渡すなどして、都内の警察官複数名が処分されている。男は逮捕直後から、留置場内で要求が通らないと怒鳴り散らし、持病を訴えたため、リタリンが処方されていた（2007 年 8 月 3 日 読売新聞）。

今年 9 月の別の事件では、都内の女（30 代）が医療法違反の疑いで都などの立ち入り検査を受けた新宿区の「東京クリニック」など、複数の診療所で処方されたリタリンに関してネットを通じて販売していたとされる。女は数年前から、複数の医療機関を受診してリタリンを集めるようになった。本行為は患者の間で“ドクターショッピング”と言われている。「前の病院で処方されていた」と言うだけで、十分な診察もないまま簡単にリタリンが処方されたという。また、「トイレに落としてしまった」などどうそをつき、次回の診察日より前に来院して処方してもらう“フライング”という手口も利用していたとされる。インターネットの薬物売買の掲示板で購入を呼びかけると、10 分も立たないうちにアクセスがあり、1 錠を 500 円で販売していたとされる。医療関係者によると、医療機関で処方されたリタリンをインターネットで販売し、多額の利益を上げる人が増えてきているという（2007 年 9 月 19 日 毎日新聞）。

一方、処方する側である医師の自覚と良識も問われている報道もあり、今年 9 月に都と保健所の立ち入り検査を受けた新宿区歌舞伎町の精神科のクリニックは「簡単に処方してくれる」とネ

ットで名前が飛び交うような医療機関であった。同クリニックでは、十分な診療をしないまま患者にリタリンを処方していた疑いがあるとして立ち入り検査を受けている（2007年9月21日朝日新聞）。また、江戸川区内の診療所では、医師の不在中に資格を持たない職員がリタリンの処方せんを出していた疑いで、都と保健所が立ち入り検査を行っている（2007年9月22日読売新聞）。

うつ病の適応症については、「症状がはっきりせず、安易な処方が行われやすい」と以前から指摘されていたが、リタリンは他の薬剤に比し即効性があるとされることから、薬だけに頼って治療する人達が知らない間に依存症に陥る例も多いといわれている（2007年9月21日朝日新聞）。

以上のように、カラーコピー機を使った処方箋の偽造や複数の医療機関から大量のリタリンの処方を不正に受けるという、治療目的から外れた単なる乱用のための行為や、明らかに薬物売買目的の犯罪行為と思われる反社会的な事件が相変わらず紙面を賑わせている。

*：日経4紙をはじめとして一般紙、業界専門紙など60紙以上の新聞記事、日経BP社などが発行する60誌以上の雑誌記事を、過去にさかのぼって自由なキーワードで検索できる有料のサービス。

4.2 インターネットサイト

1990年代後半からのパソコンを利用したインターネットの爆発的な普及により、さまざまな情報が匿名で発信されるようになった結果、リタリンに関しても乱用を推奨したり、オークションサイトではリタリンを商品とした売買が行われるようになった。さらに、近年では携帯電話によるインターネット利用が一般化し、個人が簡単にサイトを立ち上げたり、それを通じた情報交換が簡単にできるようになったことが薬物の不正流通、薬物乱用に拍車をかけたことは容易に想像できる。ただ、最近では明らかに違法と思われるサイトは減少しつつあるように思われるが、会員制のサイトなどを通じて相変わらず情報交換が行われていると考えられる。

薬物乱用の実態に関する正確な数字を把握することは困難であるが、いまでもインターネットを検索すると多数の情報がやり取りされているのがわかる。

<Google：「」内の用語で検索>

- ①「リタリン OR メチルフェニデート 乱用」；144,000件ヒット
- ②「リタリン OR メチルフェニデート 売ります」；593件ヒット

リタリンの販売を掲載しているサイトでは、1錠当たり400～500円で取引されている。

- ③「リタリン OR メチルフェニデート スニッフイング」；334件ヒット

スニッフィングの方法や体験が掲載されたサイトがある。

④「ビタミン R OR Vitamin R」 ; 32,300 件ヒット

<ヤフーオークション : 10/1 現在>

「リタリン」, 「メチルフェニデート」又は「ビタミン R」で検索
リタリンに関連する商品の出品はなかった。

<楽天オークション : 10/1 現在>

ヤフーオークションと同様の検索結果であった。

5 文献要約集

文献 1

表題：がん疼痛に関連した精神症状（抑うつ・不安・せん妄）の評価と対応

著者：平賀 一陽 他

出典：Evidence-Based Medicine に則ったがん疼痛治療ガイドライン。真興交易（株）医書出版部 144-145, 2000

要約：著者らは、がん疼痛に関連した抑うつに対して、以下のように述べている。

即効性、蓄積が少ないなどの利点から、メチルフェニデートの単独ないし併用投与ががん悪液質、眠気のある患者、高齢者に推奨される。

文献 2

表題：The Prevalence of Psychiatric Disorders Among Cancer Patients

著者：Leonard R. Derogatis, PhD; Gary R. Morrow, PhD; Jphn Fetting, MD; Doris Penman, PhD; Sheryl Piasetsky, MA; Arthur M. Schmale, MD; Michael Henrichs, PhD; Charles L. M. Carnicke, Jr MA

出典：JAMA, Vol,249 No6:751-756, 1983

要約：がん患者における精神疾患の有病率

3 つのがん治療施設において 250 例のがん患者に対し、精神疾患の有病率の研究を行った。問診と心理テストを行い、DSM-III 分類に従って診断した。44%の患者は DSM-III に基づく精神疾患を有し、47%はその臨床的兆候を示した。13%の患者においてうつと診断された。

文献 3

表題：Psycho-Oncology: Depression, anxiety, Delirium

著者：Breitbart W

出典：Journal : Seminars in Oncology 21(6): 754-769, 1994

要約：本総説ではがん患者のうつに対する薬物療法として、以下の薬物あるいは薬物群が紹介されている。

三環系抗うつ薬（TCA）、第 2 世代の抗うつ薬、SSRI、四環系抗うつ薬、精神刺激薬（psychostimulants）、MAO 阻害薬、炭酸リチウム、ベンゾジアゼピン系薬物

以下に psychostimulants に関する記載（p.756-757）を要約する。

Psychostimulants（デキストロアンフェタミン，メチルフェニデート，ペモリン）はTCAに比べ効果発現が早い。Psychostimulants はがんが進行した患者の「うつ」，「重度の精神運動緩慢を伴う不安な気分状態」，「軽度の認知障害」に対して最も有用である。メチルフェニデートは漸増により投与を開始し，通常1から2ヵ月間投与を継続する。維持用量（1日量）が30 mgを超えることは通常ないが，ときに60 mgまで必要な場合もある。約2/3の患者では投与を終えてもうつ症状が再発することはない。再発例では乱用をみることなく1年まで投与可能である。耐性が生じるので投与量の調整が必要である。またオピオイド鎮痛剤の眠気を抑制する作用がある。よくみられる副作用は，神経過敏，過剰刺激，血圧と脈拍数の軽度上昇と増加，そして振戦である。Pemoline は特異的な psychostimulant であり濫用の可能性が低い。咀嚼剤形があり通過障害を有する患者に適している。著者の経験によれば，末期がん患者のうつにデキストロアンフェタミン，メチルフェニデートと同程度の有効性がある。

文献 4

表題：Treatment of depression in cancer patients is associated with better life adaptation: A pilot study

著者：Dwight LE, Cheryl FM 他

出典：Psychosomatic Medicine 50: 72-76, 1988

要約：本論文では使用された抗うつ薬は明らかにされておらず，また，メチルフェニデートにも言及していない。

Major depression（大うつ）はがん患者の多くに発現するが，これらの患者に対して適切な抗うつ治療がなされていないことが知られている。著者らは22例のうつを伴うがん患者を対象に抗うつ薬療法のQOL（Psychosocial Adjustment to Illness Scale^註で評価）とうつの程度（Hamilton Depression Scaleで評価）に及ぼす影響を検討した。22例中12例は抗うつ薬による「適切な治療（定義：イミプラミン換算で1日150 mgを4週間以上投与）」を受けた。残る10例は服薬不遵守等の理由で「適切な治療」の定義に合致しなかった。「適切な治療」を受けた群は受けなかった群に比べ，うつの程度は軽減し，QOLも向上した。

注：がん患者の生活順応性を評価するために広く用いられている尺度。

文献 5

表題 : Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Methylphenidate in Order, Depressed, Medically Ill Patients

著者 : Amy E. Wallace, M.D., Lial L. Kofoed, M.D., M.S., and Alan N. West, Ph.D.

出典 : Am J Psychiatry Vol,152 No6:929-931, 1995.

要約 : 目的 : 著者らは、身体疾患を有する高齢患者のうつ病治療における methylphenidate の有効性を control study により検討した。

方法 : 16 例が、8 日間の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー試験に登録され、うち 13 例が治験を完了した。評価は Hamilton's Rating Scale for Depression (HRS-D) を行った。

結果 : 症例数は少なかったが治療後の HRS において統計学的及び臨床的有意な治療反応が認められた。

結論 : これらの結果は、うつ症状の早急な加療が必要とされる、身体疾患を有する高齢患者に対する methylphenidate の使用を支持するものである。

文献 6

表題 : Psychostimulants for Depression in Hospitalized Cancer Patients

著者 : Honathan Olin.MD, Prakash Masand.MD,

出典 : Psychosomatics Vol,37 No1:57-62, 1996.

要約 : マサチューセッツ総合病院で、うつ病治療に dextroamphetamine, 若しくは methylphenidate を投与された入院がん患者 59 例の病歴を 5 年間調査した。これらの精神刺激薬 (psychostimulant) 投与後、83%の患者において何らかの症状の改善がみられた。全患者のうち 73%は、うつ症状において著明若しくは中等度の改善を示した。いずれの精神刺激薬においても、またいずれのうつ病の精神科診断分類においても、有効性に有意差は認められなかった。短期間でうつ症状が改善し、通常投薬開始から 2 日以内に改善がみられた。10%の患者で有害事象が出現し、精神刺激薬の投与が中止された。全患者のうち 54%で、食欲の増進がみられた。治療の副作用としての食欲減退はみられなかった。著者らは、がん患者のうつ病治療において、精神刺激薬は有効かつ安全な方法であると結論付けている。

文献 7

表題 : Depression in patients with pancreatic carcinoma. Diagnostic and treatment issue

著者 : Steven D. Passik.PhD, William S. Abreitbart.MD

出典 : American Cancer Society Vol,78 No3:615-626, 1996.

要約 : 膵臓がんのような予後不良な疾患に罹患した患者は、疾患に伴う恐怖等により 71%の患者は抑うつ関連状態になり、また 48%の患者において不安状態に陥る。

さらに病態の進行に伴い、希死念慮、自殺の頻度も高くなると報告されている。

methylphenidate などの (psychostimulant) は、三環系抗うつ薬よりも早期に薬理効果が出現し、うつ状態に対し有効性を示し、食欲亢進、疲労感の改善なども促した。

また methylphenidate 投薬後、休薬しても約 2/3 の患者はうつ状態の再発を認めなかった。

またオピオイドによる疼痛緩和療法に対してもその減量効果を認めた。

主な副作用は易刺激性、軽度の高血圧、脈拍増加、振戦などであった。

Pemoline は特異的な psychostimulant であり濫用の可能性が低い。咀嚼剤形があり通過障害を有する患者に適している。著者の経験によれば、末期がん患者のうつに デキストロアンフェタミン、methylphenidate と同程度の有効性がある。

文献 8

表題 : Psychiatric Care of the Medical Patients : Oncology

著者 : Lesko LM et. al.

出典 : Oxford University Press, New York, 565-590,1993,

要約 : がん患者のうつには各種の抗うつ剤が使われるが精神刺激薬 (psychostimulant) である デキストロアンフェタミン、methylphenidate も用いられる。デキストロアンフェタミンは終末期患者においてしばしば、食欲の増進、日常生活全般改善、オピオイドの作用を増強する。初期投与量は 2.5 mg, 1 日 2 回から開始され症状が改善されるまで、若しくは頻脈、不眠などが認められるまで増量する。pemoline は他の精神刺激薬 (psychostimulant) よりやや効果は弱い、一般的に依存症にはなりにくい。さらに pemoline は、methylphenidate と同様に抑うつ状態に陥ったがん患者に有効ではあるが、腎機能低下のある患者に長期投与する際には肝機能とともにモニターする必要がある。

文献 9

表題 : Methylphenidate for depressive disorders in cancer patients

著者 : Fernandez F, Adams F, Holms VF, et al.

出典 : Psychosomatics. 28(9):455-461 Sep 1987

要約 : (1) 早期の薬理効果が望まれる重度のうつ症状を呈する患者 (希死念慮, 食欲減退に伴う重度の体重減少など), (2) 三環系抗うつ薬によくみられる副作用を最小にすることが望まれる患者 (高齢者, 多臓器疾患, 器質性精神障害など), (3) 三環系抗うつ薬が禁忌の患者 (高度房室ブロック, 頻脈性不整脈, アドリアマイシン心筋症からくる心拍出量の低下) など, 30 例のがん患者のうつ病治療に精神刺激薬 (psychostimulant) の methylphenidate が投与された。うち 10 例では著明改善, 13 例では中等度改善がみられた。これらの改善は数日間のうちに認められ, 副作用もわずかであった。年齢, 診断, 投与量の違いにおける, 有効性に有意差はみられなかった。また, 11 例は投与量減量後にうつ症状の再発がみられたが, 減量前の投与量に戻すことにより速やかに症状が改善した。11 例は, 1 年間投与が継続されたが, 耐性は生じなかった。早期の薬理効果が望まれ, 副作用により三環系抗うつ薬が禁忌のがん患者のうつ病治療に, 精神刺激薬は有効である。

文献 10

表題 : Treatment of depression in the medically ill elderly with methylphenidate

著者 : Katon W, Raskind M

出典 : American Journal of Psychiatry 137:963-965

要約 : 3 例の高齢がん患者のうつ病治療に精神刺激薬 (psychostimulant) の methylphenidate を投与したところ, 顕著な治療反応が認められた。これらの患者は, 三環系抗うつ薬に忍容性がない, あるいは他の疾患のため三環系抗うつ薬が禁忌であった。高齢者では有害事象がみられず, うつ症状の改善に有効性を示したのは, これまでに報告された知見と一致している。

これらの結果は, 高齢者のうつ病治療薬として, 精神刺激薬を検討するに値することを示唆している。

文献 11

表題 : Use of psychostimulants in medically ill depresses patients

著者 : Kaufmann MW, Murray GB and Cassem NH

出典 : Psychosomatics 23(8): 817-819, 1982

要約 : 本論文はメチルフェニデートあるいはデキストロアンフェタミンが奏功したうつ患者 5 症例の症例報告である。5 症例のうち, がん患者は 1 例 (骨肉腫) のみであり, かつ,

当該症例にはデキストロアンフェタミンが使用されていたことから、本論文の要旨は割愛する。

文献 12

表題 : Physician-Reported Practices of the Use of Methyphenidate in Japanese Palliative care Units

著者 : Naoki MATSUO, M.D., Tatsuya MORITA, M.D.,

出典 : Journal of pain and Symptom Management Vol,33 No.6:655-656 2007

要約 : 日本の緩和医療現場でのメチルフェニデートの使用実態調査

メチルフェニデートの使用実態調査を全国 163 人の緩和医療に携わる医師に質問用紙を送付し、69%にあたる 112 人より回答を得た。この中の 81%にあたる 91 施設でメチルフェニデートが使用されていた。余命数週間以上の約半数以上の患者に対してうつ及びオピオイド使用の為に起きた鎮静催眠に対してメチルフェニデートが使用されている状況が示された。

文献 13

表題 : Pemolin An Alternative Psychostimulant for the Management of Depressive Disorders in Cancer Patients

著者 : William BREITBART, M.D., Hindi MERMELSTEIN, M.D.

出典 : PSYCOSOMATICS Vol,33 No3:352-356 1992

要約 : 症例報告

メチルフェニデートやデキストロアンフェタミン、ペモリンなどの精神賦活剤はがん患者において効果の発現が早く、三環系抗うつ薬で問題となる抗コリン作用が少なく、効果的なうつ治療薬である。著者はそのうちペルモンで治療した 42 歳から 64 歳の 4 症例を示し有用であったことを述べている。全がん患者の約 25%は深刻なうつ状態にある点、また進行がん患者の 60 ないし 90%は酷い痛みを伴っている点を挙げている。また Psychostimulant の中でもペモリンは交感神経刺激作用が少なく、投与経路も咀嚼剤形 (chewable) があることからがん患者のための有用な選択であるとしている。

文献 14

表題 : Oxford Textbook of Palliative Medicine Third Edition (緩和医療に関するオックスフォードテキスト)

著者 : Derek Doyle OBE, Geoffrey Hanks, Nathan I Cherny

出典 : Oxford University Press 333-334

要約 : 「副作用を有するオピオイド服用患者の初期管理」の項に以下の記載がある。

オピオイド系鎮痛薬による治療を受けている患者では、副作用の初期管理に 2 つの重要なステップがある。まず初めに、モルヒネの副作用と合併症／薬物相互作用を識別しなくてはならない。次に、後者を正しく治療しなくてはならない。

オピオイドの鎮静作用は、数多くの他の精神刺激薬（抗不安薬、抗精神病薬、抗うつ薬）によって発現する鎮静効果に付加される。もし、オピオイドの副作用が本当に発現しているのであれば、オピオイドを減量すべきである。もし、良好な疼痛コントロールが得られているのであれば、モルヒネの用量は 25%減量されるべきである。

鎮静：

オピオイド治療の導入あるいは投与量の急激な増量により鎮静が発現し、耐用性が得られるまで継続する。デキストロアンフェタミン及びメチルフェニデートの両薬はオピオイド誘発性の鎮静に対して使用されている。デキストロアンフェタミン及びメチルフェニデートによる治療は、通常、朝 2.5-5 mg で開始し、夕方まで効果を持続させるために、お昼に同量を投与する。必要に応じ、徐々に投与量を増量する。1 日 40 mg 以上を必要とする患者はほとんどいない。ただし、不整脈、激越性せん妄、偏執性人格、過去にアンフェタミン乱用のある患者には禁忌である。

文献 15

表題：緩和ケアにおけるうつ病の診断とマネジメント

著者：Keith G, Wilson,PhD.,Harvey Max Chochinov,M.D.,PhD.,FRCPC

Barbara J,de Faye,M.A., William Breitbart,M.D.

出典：緩和医療における精神医学ハンドブック-3 29-52,2001

要約：うつ病は、緩和的ケアにおいて一般的に認められる問題のひとつであるが、「抑うつ」 というより連続的な抑うつ状態のうちどの重症度で治療を開始するかを決定しなければならず、またうつ状態が見過ごされている場合も多い。終末期がん患者のうつ病性障害の有病率が多いにもかかわらずその 3%の患者しか抗うつ薬による治療が行われていない。

進行がん患者のうつ病が見過ごされ、治療が躊躇される理由としては、うつ病の治療自体が患者さんの死に対する精神的準備を障害してしまうのではないかという不安、また死に対する恐怖の表現として「抑うつ」であるものと評価してしまい、うつ病の治療を過小評価してしまうという背景があると思われる。臨床家は、死にゆく患者に対する心理的問題に対応する不安と必要性について葛藤している一面もある。いずれにしてうつ病的な終末期患者、大うつ病において、支持的療法並びに薬物療法が有効であり、行われてきている。

心理的社会的治療

大うつ病、適応障害、気分変調症を抱える進行がん患者には、さまざまな社会的介入（個人、集団）が有効とされており、個人精神療法、集団療法、集団精神療法、催眠療法、心理教育、リラクゼーション、バイオフィードバック、自助グループなどが行われている。これらは軽症から中等度のうつ病患者の抑うつ状態を軽減させている。

終末期患者におけるうつ病の薬物療法

大うつ病の診断基準を満たすような終末期がん患者には、薬物療法が中心となっており、その有効性は十分に証明されている。使用される薬剤には以下のようなものがある。

三環系抗うつ剤：Amitriptyline, Doxepin 等、非精神病性うつ病患者の 70%に有効であるが効果と安全性（抗コリン作用によるせん妄、不整脈、起立性低血圧等）とのバランスを考慮して使用することが必要である。

第二世代抗うつ剤：Eupropion, Fluoxetine 等、選択的セロトニン、ノルエピネフリン取り込み阻害薬（SSRI,SNRI）等は三環系抗うつ薬に比べて抗コリン作用による副作用が少なく有利な特徴を持っている。不安、振戦、焦燥感、アカシジア等の副作用が現れることがある。

精神刺激薬：Methylphenidate, Dextroamphetamine, pemoline, 終末期がん患者のうつ病や重度の精神運動抑制や軽度の認知障害をもつ患者に対し有効であり、三環系抗うつ剤に比べ作用発現が早く、賦活作用を持つことが多い。

モノアミンオキシダーゼ阻害薬：Isocarboxazid 等 終末期がん患者のうつ病治療には、他の薬剤との相互作用が多いため好ましくない。

ベンゾジアゼピン：Alprazolam, Lithium carbonate, 軽度の抗不安効果と抗うつ効果が認められている。

文献 16

表題：⑤進行がん患者のうつ病

著者：本橋伸高 他

出典：気分障害の薬物治療アルゴリズム各論 I 気分障害とアルゴリズム 83-99, 2003

要約：がん患者の大うつ病の有病率は 5～15%であり、一般人口より高いことが知られ、がんを含む身体疾患を有する患者の大うつ病についても、抗うつ薬が有効であることがメタアナリシスにより示されている。進行がん患者は、身体的に健康な大うつ病患者とは異なる特徴（①内因性うつ病より外因性うつ病が多い②薬物を経口摂取不能な症例が多い③高齢者が多く、がん治療によるさまざまな副作用を有している④終末期には早急な効果を求められる場合が多いが、抗うつ薬の効果発現まで待てない）があり、国際的にも治療のアルゴリズムがない。

ここでは上記特徴に留意し、大うつ病の薬物治療方法について過去に報告された文献（2001年6月までに発行されたがん患者の抑うつ状態に関する報告）をレビューして「がん患者の抑うつ」を対象とした薬物療法アルゴリズムを作成したものである。

治療アルゴリズムの要約

Line 1:がん患者のうつ病の診断はDSM-IVの大うつ病性障害の診断基準に基づき行う。

Line 2: DSM-IVに準拠し重症度の判定を行う。

Line 3:薬物投与の経路評価（経口投与可能か）を行う。

Line 4:患者の予後が限られているため、進行がん患者の大うつ病に対しては早い有効性と症状改善が求められる。軽症のうつ病に対しての第一選択薬としては、作用発現を重視して、抗うつ作用が認められている①アルプラゾラム（ベンゾジアゼピン抗不安薬）を使用する。②我が国で使用可能な精神刺激薬としてはメチルフェニデート、ペモリン、メタアンフェタミンであるが、メタアンフェタミンについては大うつ病に対する有効性は知られていない。メチルフェニデートでは、速効性が特徴で、またがん患者での大うつ病での症状改善が認められている。重大な副作用としては耐性、依存性、神経過敏、不眠、食欲不振、まれな副作用として幻覚妄想、せん妄の増悪などが挙げられるが、予後の限られた症例においては使用を控える主要因となることは少ないと考えられる。メチルフェニデートは重症うつ病に対しては症状増悪のため禁忌とされている。精神刺激薬は軽症うつ病で、限られた予後において即効性が望まれる症例に使用される。

Line 5:治療効果、副作用等の総合的判定を可能な限り1~2週間ごとに行う。

Line 6:患者の全体的な評価により治療方針の随時検討を行う。

Line 7:副作用プロフィール、薬物相互作用を総合して以下の薬物選択を行う。

- ①経口摂取不能例の場合：アミトリプチリン、イミプラミンのみが経静脈投与可能
- ②三環系抗うつ剤：アミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン等
- ③選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）：フルボキサチン、パロキセチン
- ④セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）：ミルナシプラン
- ⑤非三環系抗うつ剤：アモキサピン、ミアンセリン、マプロチリン等

Line 8:抗うつ薬の有効性の検討には選択薬物を十分量、十分な期間使用することが必要であるが、進行がん患者を対象とした適切な用量、使用期間は存在しない。処方是最小用量から開始し、効果と安全性を考慮しながらきめの細かい個別的な対応が必要である。

文献 17

表題：がん性疼痛治療のガイドライン

著者：Jacox A Carr DB, Payne R, et Al 他

出典：144-145, 2000

要約：「副作用の治療」中の「鎮静」の項に以下の記載がある。

麻薬を増量したときには一過性の鎮静がよくみられるが、多くの場合は耐性が生じる。持続性の鎮静は麻薬の1回量を減らして投与回数を増やすことが最良である。あるいは、他の種類の麻薬に変更することで軽減できる場合もある。

しかし、これらの方法が無効な場合は、カフェイン、デキストロアンフェタミン、ペモリン（18.5-37 mg, 経口）、メチルフェニデート（5-10 mg, 経口）などを追加投与することで鎮静効果を和らげることができる。これらの薬物により、麻薬を投与されている患者の認知能力も改善されるが、それは鎮静作用の拮抗によるものであろう。麻薬を投与されている患者でメチルフェニデートの投与によって、記憶力試験、精神的な速度の試験、集中力試験などの多くの神経心理学的検査の結果が改善されることが示される。

文献 18

表題：がん緩和ケアに関するマニュアル-がん末期医療に関するケアのマニュアル改訂第2版

著者：武田文和 他 監修：厚生労働省・日本医師会

出典：財団法人 日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団 23-24, 2005

要約：「第4章 痛みのマネジメント 6) オピオイド鎮痛薬の鎮痛作用以外の薬理作用の出現予防策」に以下の記載がある。

モルヒネをはじめとするオピオイド鎮痛薬は多くの薬理作用を持ち、鎮痛に用いるときにも鎮痛作用以外の薬理作用が出現して副作用となる。

- ・その他の薬理作用出現の予防策

表 4-2

症状	発生の時期	主な予防策	処方例	補助手段	備考
眠気	投与初期	投与継続	モルヒネを増量せずに続けると、数日以内に消失する。消失してから次の増量を行う。	減量しても眠気があり、痛みが残る時はメチルフェニデート5～20 mg 朝昼2回	睡眠不足解消のうたたねとの混同を避ける。

文献 19

表題：Methylphenidate for medical inpatients.

著者：Robert Z. Fisch, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem,

出典：International Journal of Psychiatry in Medicine, Vol. 15(1),75-79, 1985-86

要約：メチルフェニデート（リタリン）は他の抗うつ剤において禁忌となっている場合も含め、抑うつ状態の内科的疾患を伴った高齢患者への使用が推奨されている。その根拠は、安全性や早期の効果発現にある。この薬剤は、抑うつ再発の危険を伴うことなく、数週間後には中止することが可能である。著者は、少なくとも 50%以上の成功率で、抑うつ状態にある内科的疾患を伴った患者に本剤を安全に使用してきたと報告している。本文献では 3 例の症例報告を行い、臨床経験からの結論として、①メチルフェニデートは抑うつ状態の高齢患者のいくらかにおいて有効であったこと、②数例に不眠症が、1 例に本剤使用 3 週で落ち着きのなさと激越性がみられたものの、重篤な副作用は認められず、ほとんどの患者は他の抗うつ剤について禁忌であったが、メチルフェニデートは重篤な内科的疾患を伴った高齢の患者において相対的に安全であったこと、③治療反応の発現は早く、通常 24-72 時間であり、効果が認められない場合は治療開始 4 日目には中止可能であり、代替治療を開始可能であること、④本剤は中用量にて短期間で終了できるため、恐らく依存症の危険性はないこと、を述べ、さらなる研究を行い、一般病院におけるメチルフェニデートの位置づけを明確にすることを提案している。

文献 20

表題：The Use of Psychostimulants in General Psychiatry. A Reconsideration

著者：Robert J. Chiarello, et al, Arch Gen

出典：Archives of General Psychiatry, Vol44:286-295 1987

要約：硫酸アンフェタミン（benzedrine）が導入されて半世紀が経過した今、精神疾患に対するメジャー精神賦活薬（メチルフェニデート、ペモリン等）の使用に関して活発な興味が見られている。昨今、精神賦活薬の臨床使用に関する文献的レビューが全くないので、今回我々はこれらの薬剤の成人精神疾患に対する効能についての資料を評価した。一般的に、現在得られるデータは古くて不十分なものである。しかしながら、ある種の成人精神疾患の選択された臨床症例においては、精神賦活薬の慎重な使用をサポートする幾つかのエビデンスが存在する。

【概要】

うつ病、統合失調症、躁病、病的疲労又は精神的無気力、成人の注意欠陥障害、その他引きこもりで無気力な高齢者、脅迫神経症、再発性うつ病の補助療法について文献レビューを行った。

標準的な薬理的治療に抵抗性を示すある種の患者群がしばしば精神賦活薬によく反応することが示唆されている。また最近の診断基準を用いた Well-controlled の試験はほとんどないが、メチルフェニデート、アンフェタミン、ペモリンを用いた外来の抑うつ患者、メチルフェニデートとペモリンを用いた成人 ADD、メチルフェニデートを用いた無気力な高齢患者に対する二重盲験プラセボ比較試験が実施されている。強迫神経症に対するアンフェタミンの単回投与試験の報告もある。その他、統合失調症、躁病、重篤なうつ病、精神的無気力、身体因性の二次性うつ病に対して効果があったとする uncontrolled study も存在する。

精神賦活薬は、有効性に関して通常のエビデンス基準に当てはまらないオーファンドラッグ中の更に特別なクラスに属する。これらは、通常の治療に反応しない患者に一般的に使用した場合、プラセボと比べても有効性は高くないかもしれない。しかしながら二重盲験比較試験でさえもその薬剤のすべてが確認できる訳ではない。ある薬剤が、従来の治療薬に抵抗性の患者 10 人に対して著効を示したとしても他の 10 人に有効であるとは限らず、通常の二重盲験試験では統計的有意差を示すことはできない。

精神賦活薬に対する治療効果は多面的であり均一ではない。これは個人の相違、時間的限界 (time delimited) , 状態依存因子 (state dependent factors) によるものかもしれないし、また非常に少数ではあるが長期にわたって有効性を示す患者もあり、それは未だ明確にはなっていない疾患のプロセス、それらは臨床的には類似していても病因が異なるのか、あるいは精神賦活薬に対する反応性の違いによるものであろう。

文献 21

表題 : Stimulants in the Treatment of Depression : A Critical Overview

著者 : Sally L. Satel et al: J Clin

出典 : Journal of Clinical Psychiatry 50:241-249 1989

要約 : 今回我々はうつ病の治療に関する精神賦活薬の有効性と安全性のレビューを行った。

Uncontrolled study の場合は一般的に有効とされているものが多いが、一次性うつ病 (Primary depression) に対する精神賦活薬の 10 個のプラセボ対照試験においては、一つの例外を除いて有益性がほとんどないことを示唆している。これらの研究のうち数報は方法論的に確立されたものではないが、イミプラミンの有効性が確立された幾つかの試験と同時期に実施されたものであり、十分比較に耐えうるものである。無気力あるいは抑うつ状態の高齢者に関する精神賦活薬の対照試験では効果があるとするものが多いが、結論はしばしば「部分改善」を根拠としている。身体疾患に起因するうつ状態 (身体因性うつ病) に関する研究は、信頼できるものもあるが uncontrolled である。