

## 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、「抑うつ的」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は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「抑うつ的」であるものだと評価してしまい、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。いずれにしても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：Epropion, 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や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 (benedrine) 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、通常の実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元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。

副作用としては重篤なものはみられておらず、高齢者や身体因性の患者に対しては三環系抗うつ剤よりリスクが低いことを示しているのかもしれない。習慣性についても示唆されているが、これを確認するためのプラセボ比較試験は行われていない。結論として、精神賦活薬は一次性うつ病に対する古典的抗うつ薬のような効果はないが、身体的疾患を伴うような特別なケースや再発例に対しては利用価値があるかもしれない。これらの疑問に答えるには更なるプラセボ対象臨床試験が必要である。

#### 【概要】

Primary Depression に対する精神賦活薬のプラセボ対象試験の報告 9 報についてレビューした。これらのうち 7 報ではプラセボと比較して有意差はないとの結果であり、残り 2 報のうち Rickels らの第一報では一部の患者群で、また同一著者による第二報でも患者評価においてのみ精神賦活薬が有意であり、医師評価では有意差はみられなかった。高齢患者に対するプラセボ対象試験 4 報では、2 報は精神賦活薬がプラセボに比して優っていたが、2 報では有意差はみられていない。

身体的疾患に伴ううつ状態に対する精神賦活薬の効果に関しては、数報のケースレポートがある。これらの報告の多くは基本的に三環系抗うつ薬単独療法に効果がなかったか、あるいは電気ショック療法との併用である。特筆すべきは、精神疾患あるいは心疾患を伴ううつ病に対する精神賦活薬のレポートである。これらの患者に対してはせん妄、不整脈あるいは心不全等を発現する事なく良好な認容性を示唆していた。身体的疾患を伴ううつ病患者の精神賦活薬による治療についての対照試験は行われていないが、これらの患者群では、三環系抗うつ薬では効果が十分得られない可能性が有り、またこの種の抗うつ薬に対して副作用発現率が高いことから、精神賦活薬使用のメリットが示唆される。

#### 【結論】

大多数のプラセボ対照試験によれば、一次性うつ病の治療に関して精神賦活薬はプラセボに比して有意な効果がないことを示している。

しかしながら、幾つかの文献によればこれらの精神賦活薬は再発するケースや特別な状況においては有効性を示す可能性を示唆している。

## 文献 22

表題 : Psychostimulant Treatment of Depressive Disorders Secondary to Medical Illness

著者 : Scott W. Woods et al., J Clin.

出典 : Psychiatry 47.12-15, 1986

要約 : 内科的あるいは外科的治療中に発現したうつ病の治療として、デキストロアンフェタミン又はメチルフェニデートを投与された 66 人の患者のカルテレビュー。約 3/4 の患者で何らかの改善が認められ、その半数は著明改善あるいは中等度改善であった。これら

改善が認められた患者の 93%は投与開始後 2 日以内に最大のレスポンスが得られた。再発は 5 例のみであった。副作用はほとんどみられなかった。有意差はないがデキストロアンフェタミンは「適応障害」より「大うつ病」に有効であり、メチルフェニデートは「適応障害」により有効である傾向がみられた。精神賦活薬は、疾病に起因するうつ状態の治療に関して選択肢の一つであり、三環系抗うつ剤より副作用が少なく、早期に効果が得られる可能性がある。

#### 【概要】

調査期間：1979-1983（4 年間）

対象患者：男性 32 人，女性 34 人（合計 66 人）

年齢：平均 72 歳（37-87）

投与対象疾患（DSM-III の分類）

大うつ病（Major Depression）：25 例

抑うつ感情を持つ適応障害（Adjustment disorder with depressed mood）：23 例

器質的感情障害（Organic affective syndrome）：2 例

種々の原因による痴呆（Dementia from various causes）：16 例

66 人の患者は精神賦活薬による 71 回の治療を受けた。

デキストロアンフェタミン（35 回）の平均最大投与量は 12 mg/day（2.5-30）

メチルフェニデート（36 回）の平均最大投与量は 13.5 mg/day（5-30）

平均投与期間 8.9 日（1-87）（11 回は投与期間一日のみ）

#### 【考察】

一般的に、精神賦活薬は抑うつ症患者の治療において限定的に有効であると言われている。それに対して今回のデータからは、精神賦活薬は身体疾患に起因してうつ状態を示す一部の患者においては大きなメリットがあることを示唆している。

今回の我々の結論は、プロスペクティブな臨床試験により確認されるまでは、暫定的なものとしてみなされるに違いない。レトロスペクティブな手法に関して限界があることは衆知の事実であるが、我々の知る限り、一般的に受け入れられている DSM-III のようなクライテリアに準拠して確定診断された患者に対する精神賦活薬の治療の成果をみた研究は今までにない。

精神賦活薬の処方、医原的なうつ病患者の治療の選択肢の一つとして十分考慮に値するであろう。また、三環系抗うつ剤より即効性でより安全であるかもしれない。身体的疾患に伴ううつ状態に関する更なる知見と、その治療に関する精神賦活薬の役割を確立させるためには、更なる研究が必要である。

## 文献 23

表題：Case Reports Dextroamphetamine Treatment for Depression in Terminally Ill Patients

著者：Megan M. Burns, Stuart J. Eisendrath

出典：Psychosomatics 35(11):80-82 January-February 1994

要約：病的患者の抑うつは広範囲に及ぶものの、しばしば認識されない。終末期患者の抑うつも、著者らの経験では広範囲であるが、さらに認識度は低い。

抑うつが明確な場合には、薬物療法が指示されるが、平均余命が短い場合には標準的な抗うつ薬は効果発現が遅すぎるため患者の利益にならない。デキストロアンフェタミンのような精神賦活薬は効果発現が早く、病的患者の抑うつ症状に有効である。しかし、末期患者の治療におけるデキストロアンフェタミンの役割については明確には述べられていない。デキストロアンフェタミンは末期患者の深い苦悩からくる抑うつ症状の識別を補助する有用な薬理学的探針である。また、多くの抑うつ患者に、迅速で、効果的な治療効果をもたらす、さらに気分と生活の質の改善をもたらす。

<症例 1> 27 歳女性、多形性グリア芽細胞腫の 5 回目の再発で入院したが、治療の甲斐なく病状は進行した。2 ヶ月間の抑うつ気分を訴え、入院中は何度も一人にするように要求、食事も拒絶し、病状に対する失望感を訴えた。デキストロアンフェタミン (2.5 mg を 1 日 2 回経口) 投与から 24 時間以内に症状が改善。社会的となり、身体的な活動も増加した。数日後、患者は抑うつ的になり、治療後に症状が改善したことに気づいた。患者はデキストロアンフェタミンの治療を継続することを決定した。退院後も患者と患者の夫との会話が増えたことを喜び、以前はほとんど困難であった両親へのコンタクトもできるようになった。

<症例 2> 45 歳男性、転移性の悪性黒色腫のため入院。患者は容易ならぬ事態にうまく対処することができなかった。患者は日々の身だしなみや食事もできず、対人関係もうまくできなかった。患者の活力と気分を改善するためにデキストロアンフェタミンの投与が勧められた。デキストロアンフェタミンの投与初日に、気分が優位に優れた。治療 2 日目には患者自ら身だしなみを整えた。患者は妻や子供たちと会話するようになった。患者、スタッフそして患者の家族は治療に喜び、家庭でのホスピスケアの間、デキストロアンフェタミンの治療継続を希望した。

## 文献 24

表題：Handbook of Psychooncology Psychological care of the patient with cancer

著者：Holland JC . et. al.

出典：Oxford University Press 470-491, 1989

要約：交感神経興奮剤

うつ病治療に、交感神経興奮剤（dextroamphetamine, methylphenidate など）を使用することには賛否両論ある。がん治療において、dextroamphetamine は、末期がん患者の抑うつ気分の改善及び食欲増進に有効性を示すことが報告されている。進行がん患者に対する methylphenidate の対照試験では、麻薬性鎮痛剤の使用量が減少し、活動性が亢進した。主な副作用は、食欲減退であった。Kaufmann らが、3 例（2 例は三環系抗うつ薬に反応が乏しく、1 例はモルヒネによるコントロール不良の激しい疼痛があるがん患者）で、dextroamphetamine を使用し、うつ症状が改善したことを報告した。amphetamine は、多量の鎮痛薬を必要とする患者において、鎮痛効果を上げるのに有効である。66 例の身体疾患を有する患者における精神刺激薬の使用についての後ろ向きの検討において、精神刺激薬は三環系抗うつ薬が禁忌の患者でうつ症状の速やかで継続的な改善を安全にもたらしことを示している。dextroamphetamine の治療開始時の投薬量は、2.5～5.0 mg qd で、methylphenidate の治療開始時の投薬量は、5～10 mg（午前 8 時及び正午）であった。

## 文献 25

表題：進行がん患者の大うつ病に対する薬物療法アルゴリズム：改訂版適用性の検討と第 3 版の作成

著者：内富庸介 他

出典：精神薬物療法会編：気分障害の薬物療法アルゴリズム 88-99 2003

要約：がん患者では大うつ病の有病率が 10%と高いことが知られており、薬物療法を含めた治療的介入が必要となることが多い。がん患者は、薬物投与経路、さまざまな身体症状、切迫した予後など薬物選択に際して考慮すべき特殊な背景を有していることが多く、専用の薬物選択の指針が必要である。著者は、平成 13 年度に「進行がん患者の大うつ病に対する薬物治療アルゴリズム」改訂版を作成し、実際にアルゴリズムを臨床に応用し、その実施可能性を検討した。60 例の適格症例のうち、アルゴリズムが適用されたのは 55 例で（92%）、その選択薬剤は軽症例では alprazolam 20 例、methylphenidate 2 例を含む 4 種の抗うつ薬が、また中等症・重症では amitriptyline 7 例をはじめとする 3 環抗うつ薬、SSRI など 7 種の抗うつ薬が使用された。しかしこのアルゴリズムには「抗不安薬の併用」、「推定予後 1 ヶ月以内の症例に対する薬剤選択」、「抗うつ剤によるせん妄」などに関する情報がなくこれからの課題であると考えられた。これらの問題につ

いて著者らは文献の系統的レビューを行い、このたび新たに進行がん患者の大うつ病に対する新しい薬物治療アルゴリズム第3版を作成した。以下その概要について記す。新アルゴリズムでは薬剤選択のステップを重症度、随伴する諸症状、経口摂取の可否、投与された薬剤の有効性、安全性などの条件により10段階にわけた（Line 1-Line 10）。DSM-IVの基づく重症度評価、せん妄のリスク評価、経口投与の可否について検討し、薬物の投与経路を評価する。実際の薬物はまず、経口投与不能例には clomipramine をせん妄リスクを管理して使用する。以下経口投与可能な症例の場合を述べる。せん妄のリスクが高い症例では、SSRI, SNRI, non-TCA のいずれか単剤投与とする。せん妄のリスクが低い軽症の大うつ病に対しては、第1選択薬として alprazolam と psychostimulant を含めて他抗うつ剤の使用を検討する。不安・焦燥感と倦怠感・眠気を評価して、alprazolam, psychostimulant 投与の検討を行うが両剤とも適応にならない症例については他の抗うつ剤を検討する。患者の身体状態、抗うつ薬と相互作用を持つ併用剤の使用の有無を評価し、主に副作用プロフィールを重視して薬物を選択する。不安・焦燥感が強い場合や脱落を回避したい場合に限り、抗不安薬併用を考慮する。今回の大きな変更点としては、終末期で抗うつ剤の効果が得られるほどの予後が期待できない患者をアルゴリズムから除外したこと、せん妄にリスク評価を加えたこと、抗不安薬の併用を認めたことなどである。以上、第3版のアルゴリズムを作成したが、今後さらに臨床応用を行い問題点を検討を行う予定である。

## 文献 26

表題：精神疾患の治療と経過に関するエビデンス　がん患者の抑うつに対する薬物療法のエビデンス  
著者：鈴木志摩子，宮岡等  
出典：EBM ジャーナル Vol.5 No.5(547) 43-48 2004  
要約：がん患者は抑うつ状態に陥りやすいがその訴えを表現することが少なく患者の抑うつは見過ごされることが多いと思われ、今後正しく適切な診断が行われ適切な治療に結びつけることが重要だとしている。

## 文献 27

表題：がんの痛みからの解放  
著者：武田　文和訳  
出典：WHO 式がん疼痛治療法 WHO, 金原出版, 31, 1996  
要約：少数の患者では、沈静状態が長期化することがある。死の直前の場合を除くと、このような沈静の原因はオピオイド鎮静薬と併用した向精神薬（抗不安薬，抗精神病薬）であ

ることが多い。向精神薬を減量するか、鎮静作用の少ない薬に切り替える。たとえば、クロルプロマジンをハロペリドールに切り替えると、鎮静状態が改善するのが普通である。ときに精神興奮薬（たとえばメチルフェニデート）が役立つことがある。

## 文献 28

表題：精神刺激薬

出典：PDQ 日本語版 Physician Data Query from National Cancer Institute, より抜粋

<http://mext-cancerinfo.tri-kobe.org/database/pdq/summary/japanese.jsp>

臨床経験によって、興奮性薬（例、メチルフェニデート及びデキストロアンフェタミン）は、低用量で、憂うつな気分、感情鈍麻、エネルギー低下、集中力の低下、脱力感などの症状がある患者に有用と示唆されている。これらの薬物は、寿命の限られた（数週間から2～3ヵ月）進行がんの患者において、特に有用である。従来のTCAやSRIといった作用の発現に3～4週間かかる抗うつ薬と比較し、精神刺激薬はしばしば治療開始後数日以内に抗うつ作用を現す。これらの薬物は、快適感、疲労の軽減、食欲増進などの感覚を促進する。興奮性薬はオピオイドの鎮静作用を相殺するのに有用なことがあり、抗うつ薬に較べて効果が迅速である。興奮薬に関連する有害作用には、不眠、多幸感、気分の変動がある。高用量かつ長期の使用は、食欲不振、悪夢、不眠、多幸感、あるいは妄想症を招く。メチルフェニデート及びデキストロアンフェタミンは、たとえば、不眠及び夜間覚醒といった睡眠障害を避けるため、患者の覚醒周期の早い時間帯に分割投与される。ベンゾジアゼピン類と同様に、これらの薬物は抗うつ薬治療に補助的に用いられる。抗うつ薬と併用で開始し、抑うつ症状が軽減した場合に中止できる。

## 文献 29

表題：放射線治療中の脳腫瘍患者を対象とした d-threo 塩酸メチルフェニデートの第 III 相、二重盲検、プラセボ対照、前向き、無作為化臨床試験

著者：Butler JM Jr et al

出典：Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Sep 13

要約：放射線治療中の脳腫瘍患者を対象とした d-threo 塩酸メチルフェニデートの第 III 相、二重盲検、プラセボ対照、前向き、無作為化臨床試験

目的：脳腫瘍患者のクオリティオブライフ（QOL）と中枢神経系認知力（neurocognitive function）は腫瘍による症状と脳への放射線治療（RT）によって損なわれる。我々は放射線治療中の患者を対象に、中枢神経系興奮剤である d-threo 塩酸メチルフェニデート（d-MPH）による予防的投与の QOL と認知機能に対する効果を評価した。

対象と方法：原発性あるいは転移性脳腫瘍患者 68 例を d-MPH 治療あるいはプラセボ治療のいずれかに無作為化した。d-MPH は 5 mg/日 2 回投与（b.i.d.）から開始し、最高



15 mg b.i.d.まで 5 mg b.i.d.ずつ増量した。プラセボは 1錠 b.i.d.から開始し、3錠 b.i.d.まで増量した。主要な評価項目は倦怠感であった。ベースライン時、放射線治療終了時、放射線治療終了後 4, 8, 12 週時にがん治療の機能評価 (Functional Assessment of Cancer Therapy) と倦怠感のサブスケール (FACIT-F), Center for Epidemiologic Studies Scale と、Mini-Mental Status Exam.を用いて患者の倦怠感を評価した。

結果：ベースライン時の Mean Fatigue Subscale Score は d-MPH 投与群で 34.7, プラセボ群で 33.3 ( $p=0.61$ )であった。放射線治療終了後 8 週時では、両投与群間で倦怠感の差はなかった。Mean Fatigue Subscale Score の調整済み最小二乗推定値は d-MPH 群で 33.7, プラセボ群で 35.6 ( $p=0.64$ )であった。副次的評価項目は 2 群間で違いはなかった。

結論：放射線治療中の脳腫瘍患者に対する d-MPH の予防的投与は QOL の改善にはつながらなかった。

### 文献 30

表題：がん患者における倦怠感の管理のための patient-controlled (患者自身で服用量を調整する方法のこと) によるメチルフェニデート: 二重盲検, 無作為化, プラセボ対照試験

著者: Bruera E, et al

出典: J Clin Oncol. 2006 May 1; 24 (13):2073-

要約：がん患者における倦怠感の管理のための patient-controlled (患者自身で服用量を調整する方法) によるメチルフェニデート: 二重盲検, 無作為化, プラセボ対照試験

目的：プラセボを対照とし, patient-controlled メチルフェニデートのがん患者における倦怠感に対する有効性を, Functional Assessment for Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) を用いて評価する。

患者及び方法：0 から 10 点の倦怠感スコア (0=倦怠感は全くない, 10=最悪の状態) で 4 点以上のスコアを示し, ヘモグロビン値が 10 g/dL 以上の患者を試験に組み入れた。患者はメチルフェニデート 5 mg 群かプラセボ群に無作為化され, 必要に応じて 2 時間ごとに服用し (1 日最高 4 カプセル) 7 日間継続した。患者は治験薬の記録と倦怠感の程度を日誌に記入した。リサーチナースが毎日患者に電話をし, 毒性と倦怠感の程度を評価した。患者全員に非盲検 (open-label) でメチルフェニデートを 4 週間提供した。FACIT-F 及び Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)をベースライン時, day 8, day 15, day 36 に評価した。Day 8 での FACIT-F 倦怠感サブスコアを主要評価項目とした。

結果：無作為化された 112 例の患者のうちメチルフェニデート群 52 例, プラセボ群 53 例が解析が可能であった。両群とも倦怠感の程度は day 8 に有意に改善した。しかし, FACIT-F ( $P= .31$ )あるいは ESAS ( $P= .14$ )評価による倦怠感の改善は両群間で有意な差は

認められなかった。非盲検の段階では倦怠感の程度はベースライン時に比べて低いままであった。重要な毒性は認められなかった。

結論：メチルフェニデートとプラセボ両群とも症状の有意な改善を示した。治療開始後 1 週間では、メチルフェニデートはプラセボより有意に優れた効果は認められなかった。長期の試験の方が妥当である。リサーチナースによる毎日の電話連絡の役割は、緩和ケア介入として検討すべきである。

### 文献 31

表題：A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue.

著者：Hanna A, et al

出典：Support Care Cancer. 2006 Mar;14(3):210-5

要約：背景：がんに伴う倦怠感、患者にとって最も苦痛を伴う症状の 1 つであり、治療完了後しばらくたっても消失しないことがある。メチルフェニデート（リタリン）は、こうした患者の opiate 誘発性傾眠、抑うつ症状、認知機能の改善などの治療に使用される。本第 II 相試験は、がんに伴う倦怠感に対するメチルフェニデートの有効性を評価する目的で行われた。

対象と方法：被験者の適格性基準は、次のとおりである。がんの既往歴、6 ヶ月以上及び 5 年未満の疾患罹患の既往歴がないこと、ヘモグロビン値 12 g%以上、Brief Zung Self-administered Depression Scale で中等度以下の抑うつ症状、Brief Fatigue Inventory (BFI) でスコアが 4 以下。methylphenidate を 5 mg, 1 日 2 回、6 週間経口投与し、BFI のスコアが 4 以下かつ患者に有意な毒性が認められない場合は、2 週目以降漸増した。治療反応は、4 週目と 6 週目の 2 点で、ベースラインと比較して BFI のスコアが減少しているかどうかで判定された。

結果：2001 年 5 月～2003 年 5 月の間に、37 例が治験に参加した。4 週目、6 週目の時点で、37 例中 20 例（54%）に BFI のスコアが 2 ポイント以上減少した（平均減少値 3.5）。ただし、6 例（19%）については有害事象の発現により、投与を中止した。これらの有害事象はいずれも、grade 1 と報告されている。

結論：本研究は、中等度から重度の倦怠感を訴える乳がん患者に対するメチルフェニデートの投与は有効であることを示唆している。

## 文献 32

表題 : Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium: a prospective clinical study.

著者 : Gagnon et al

出典 : J Psychiatry Neurosci. 2005 Mar;30(2):100-7.

要約 : 目的 : 活動低下型のせん妄を伴う進行がん患者に、塩酸メチルフェニデート (Methylphenidate hydrochloride) を投与した場合の認知機能の改善について検討した。

方法 : 1999年3月～2000年8月に、Montreal General Hospitalの緩和ケアの外来患者及び入院患者のうち、活動低下型のせん妄を伴う進行がん患者14例について調査を行った。これらの患者は、(1) Mini-Mental State Examination (MMSE) で認知障害を認める、(2) 睡眠覚醒パターン障害、(3) 精神運動遅延、(4) 妄想及び幻覚がみられない、(5) せん妄の直接の原因となる他の疾患を有していないこと、を基準に前向き研究の被験者に選定された。全患者にメチルフェニデートを投与し、MMSEを用いて認知機能の変化を測定した。

結果 : 14例すべてについて、MMSEによる判定で認知機能の改善が認められた。治療前のMMSEのスコア(最大値30)の中央値は21(平均値20.9, 標準偏差「SD」4.9)であったが、メチルフェニデートの初回投与後、中央値27(平均値24.9, SD 4.7)へ改善した( $p < 0.001$ , Wilcoxon 符号順位検定)。1例はメチルフェニデート投与量が安定する前に死亡した。他の13例について検討したところ、MMSEのスコアの中央値は28(平均値24.9, SD 4.7)まで改善した( $p = 0.02$ , メチルフェニデートの初回投与1時間前のMMSEの中央値と比較)。すべての患者で精神運動遅延の改善がみられた。

結論 : 他の疾患(代謝, 薬剤誘発性など)によらない、進行がん患者のせん妄は、メチルフェニデートの投与により改善することがある。

## 文献 33

表題 : Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report.

著者 : Bruera E et al

出典 : J Clin Oncol. 2003 Dec 1;21(23):4439-43.

要約 : 進行がん患者における倦怠感の管理を、患者自己管理下でメチルフェニデートを用いて行ったプレリミナリーな報告

目的 : がん関連の倦怠感の管理を、患者自己管理下でのメチルフェニデート投与がもたらす効果を検証する。

患者並びに方法：この prospective open 試験において、進行がんであり、かつ 10 点満点  
で 4 点以上の倦怠感スコアを有する患者に、7 日間、必要に応じて 2 時間おきに経口で  
5 mg のメチルフェニデートを投与した。連日さまざまな症状を評価した。すなわちプ  
ライマリーエンドポイントである倦怠感（抑うつ状態）は 10 点満点で評価し、慢性疾  
患での治療-倦怠感機能（FACIT-F）評価を、開始時、7 日目、28 日目に行った。  
結果：30 人の評価可能な患者において、以下に述べる平均値±標準偏差スコアは開始時  
と 7 日目で有意な改善がみられた。すなわち、倦怠感スコア（10 点満点）は 7.2±1.6 から  
3.0±1.9 ( $p<0.001$ )，全般的健康状態スコア（10 点満点）は 4.5±2.2 から 2.8±2.1  
( $p<0.001$ )，治療-倦怠感機能（FACIT-F）サブスコアは、17.5±11.3 から 34.7±10.0  
( $p<0.001$ )，機能的健康状態は 14.4±5.9 から 18.3±6.6 ( $p<0.001$ )，肉体的な健康状態  
は 13.5±6.4 から 21.4±5.0 ( $p<0.001$ ) であった。不安、食欲、疼痛、嘔気、抑うつ、眠気  
のすべては有意に改善した ( $p<0.05$ )。すべての患者は午後あるいは夕方の投薬を選び、  
93%に当る 28 人の患者は毎日 3 回以上の投薬を選択した。すべての患者は 7 日間の治  
療後もメチルフェニデートを使い続けることを選んだ。重篤な副作用報告はなかった。  
結果：以上のプレリミナリーな結果から、患者自己管理下でのメチルフェニデート投与  
により倦怠感並びにその他の症状が早急に改善されることがわかった。無作為試験を行  
うことが望ましい。

## 文献 34

表題：A phase II study of methylphenidate for depression in advanced cancer.

著者：Homsí J, et al

出典：Am J Hosp Palliat Care. 2001 Nov-Dec;18(6):403-7.

要約：本試験において、進行がん患者のうつ症状に対する methylphenidate 使用を評価した。

デザイン：第 II 相オープンラベル・前向き試験

適格基準：過去に methylphenidate を使用したことがない患者、あるいは、他の抗うつ剤  
を最近使用したことがない患者。

評価方法：うつ症状及び治療に対する反応性「あなたはうつですか？」との問いに対す  
る患者の反応。ベースライン時及び 3, 5, 7 日目に評価した。

治療：開始用量は 5 mg で、午前 8 時及び午前 12 時に分けて投与。用量は、評価日に症  
状改善の反応がみられなければ増加した。

反応基準：「あなたはうつですか？」の質問に対する否定的な回答。

結果：41 例が登録され、30 例（男性 15 例、女性 15 例）が試験を完了した。平均年齢  
は 68 歳（範囲 30-90 歳）。本剤投与を 6 例が副作用により中止し、5 例に有効性がみら  
れなかった。21 例が 3 日目の 10 mg/日に反応し、他の 9 例は 5 日目の 20 mg/日にて反

応を示した。そのうち、29 例において肯定の反応が 7 日目まで維持された。食欲不振、疲労、集中力、鎮静作用もまた複数例において改善された。試験完了例すべてが副作用に対して耐容であり、副作用により投薬を中断する例はみられなかった。

結果：Methylphenidate は進行がん患者のうつ症状に有効であった。また、開始用量 10 mg の分服投与は多くの患者で有効であった。用量漸増は必要であったようだ。症状の改善は 3 日以内にみられた。なお、副作用のモニタリングは頻繁に行うことを勧める。

### 文献 35

表題：Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study.

著者：Sarhill N, et al

出典：Am J Hosp Palliat Care. 2001 May-Jun;18(3):187-92.

要約：オープン試験において、進行がん患者 11 例中 9 例に methylphenidate による倦怠感の改善がみられ、即効性が注目された。

### 文献 36

表題：A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease.

著者：Breitbart W, et al.

出典：Journal: Arch Intern Med. 2001 Feb 12; 161(3):411-20.

要約：背景：疲労はヒト免疫不全ウイルス（HIV）病の症状として一般にみられ、重大な心理学的及び機能的な病的状態と QOL 低下を伴う。がん及び多発性硬化症による疲労治療に関する予備試験の文献によると、覚せい剤が疲労減少に効果があることが示唆されている。

目的：HIV 患者における疲労に対する 2 つの覚せい剤、メチルフェニデート塩化水素酸塩（リタリン）とペモリン（Cylert）による治療の有効性をプラセボを介入し比較する。

方法：この二重盲検試験では、HIV 疾患を有し、持続的で重症疲労を持つ外来患者 144 人がメチルフェニデート、ペモリン若しくはプラセボ治療に無作為化に割り付けられた。治療法は、最大 1 日量としてメチルフェニデート塩化水素酸塩 60 mg、ペモリン 150 mg あるいはプラセボ 8 カプセルまで増量された。疲労は、Piper Fatigue Scale (PFS) と疲労のためのビジュアル・アナログ・スケール (VAS-F) の 2 つの自己報告評価スケールを用いて測定された。また、時限等尺性片側性伸展下肢挙上タスク及び筋肉持久力を測定した。

QOL と心理的 well-being の測定は、Beck Depression Inventory, Brief Symptom Inventory, 36 項目の Short-Form Medical Outcomes Study Health Status Survey を含む。

副作用は、Systematic Assessment for Treatment Emergent Events 及び Extra-pyramidal Symptom Rating Scale を用いてモニターされた。すべての測定は毎週評価された。

結果：被験者 109 名が 6 週間の試験を完了し、メチルフェニデート投与の患者 15 例（41%）とペモリン投与の患者 12 例（36%）は、プラセボ投与の患者 6 例（15%）と比較して臨床的に有意な改善を示した。メチルフェニデートあるいはペモリンを投与した患者は、いくつかの自己報告評価スケールでの疲労において、有意に改善した（PFS 全スコア  $P=0.04$ 、感情サブスケール  $P=0.008$ 、感覚サブスケール  $P=0.04$ 、VAS-F エネルギーサブスケール  $P=0.02$ ）。階層線形モデルの平均値を用いた回帰勾配の分析は、覚せい剤投与患者における PFS 全スコアでプラセボ群に対して有意に優れた改善を示した（ $P=0.02$ ）。検討したいかなる評価結果においても、メチルフェニデートとペモリンの間の有効性に有意差はみられなかった。疲労の改善は、うつ、心理学的窮迫及び全般的 QOL の測定における改善と有意に相関した。重症の副作用はこのサンプルの間で比較的まれであり、運動亢進あるいはびくつきのみが実薬療法を受けた被験者で有意に高い頻度でみられた。

結論：疲労と無関係な HIV 及び後天性免疫不全症候群の多くの患者は、メチルフェニデートあるいはペモリンでの治療に良く反応した。疲労における重症度の減少に対して、両方の覚せい剤は同様の効果を示し、最小の副作用でプラセボに比べて有意に優れると思われる。さらに、疲労の改善は、QOL の改善、うつ及び心理学的窮迫の減少に有意に関連した。

### 文献 37

表題：Methylphenidate in terminal depression.

著者：Macleod AD

出典：J Pain Symptom Manage. 1998 Sep;16(3):193-8.

要約：ホスピス入院中の大うつ患者 26 例に methylphenidate を投与した。46%の患者において治療に対する反応がみられたが、有意な反応がみられたのは原疾患にて 6 週以内に死亡した 7%の患者であった。

### 文献 38

表題：Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients.

著者：Meyers CA et al

出典：Clin Oncol. 1998 Jul;16(7):2522-7.

要約：脳腫瘍患者 30 例で methylphenidate の精神神経機能に及ぼす影響を検討した。認知と活動性において改善がみられた。Methylphenidate は腫瘍に対する補助療法として考慮されるべきである。

### 文献 39

表題：進行がん患者の倦怠感に対する methylphenidate の有効性に関する予備的検討

著者：菅原ゆり子

出典：総合病院精神医学, 12(S), 90(2000)

要約：倦怠感は進行がん患者における難治性の病状である。今回メチルフェニデートの倦怠感に関する有効性について 20 例の予備的検討を行った。評価は VAS を行った。VAS の平均値は服用前 77.1 ( $\pm 15.3$ )，服用後は 54.0 ( $\pm 27.9$ ) であり，有意な改善が認められた ( $t=3.07$ ,  $p=0.009$ )。がん患者のうつに対する有効性はオープン試験の 2 報で報告されているが，methylphenidate が即効性をもって有効であることが示唆されている。うつに対する十分な evidence との判断はできないが，関連する倦怠感，認知機能などに関して，二重盲検試験で有効性が示されており，がん患者のうつに対する methylphenidate の使用は意義あるものと考えられる。