

B. 研究方法

本研究参加の同意が得られた 97 名のうち摂食・嚥下機能評価が可能であった者を対象とした。

摂食・嚥下機能評価としては反復唾液嚥下検査（以下 RSST：対象者 81 名）による評価、粥を用いたフードテスト（以下 FT 対象者 80 名）による評価、およびデンタルプレスケールを用いた最大咬合力（以下咬合力：対象者 64 名）の測定が歯科医師により行われた。

精神症状については精神科医師により陽性陰性症状評価尺度（以下 PANSS）を用いて評価が行われ、薬原性錐体外路症状については、同様に精神科医師により薬原性錐体外路症状評価尺度（以下 DIEPSS）を用いて評価が行われた。

さらに抗精神薬の投与量については、ハロペリドール換算値（以下 HP 換算値）およびクロルプロマジン換算値（以下 CP 換算値）が薬剤師によって求められた。

以上得られた RSST、FT、咬合力の判定結果と PANSS、DIEPSS の判定結果ならびに HP 換算値、CP 換算値との相関を Spearman 順位相関により検討した。

○反復唾液嚥下テスト (Repetitive Saliva Swallowing Test : RSST)

方法：空嚥下を反復させ、嚥下反射の随意的な惹起能力を評価

（判定基準）

高齢者では30秒間に3回以上の反復が正常の目安（口腔乾燥のある場合は人口唾液で湿潤させてから行う）

○フードテスト (Food Test : FT)

方法：約4gの粥を摂食させ、嚥下の有無、むせ、口腔内残留について評価

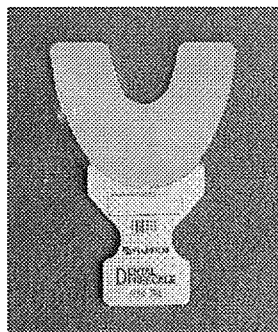
（判定基準）

1. 嚥下なし、むせるand/or呼吸切迫
2. 嚥下あり、呼吸切迫（Silent aspiration の疑い）
3. 嚥下あり、呼吸良好、むせるand/or湿性嗝声and/or口腔内残留中程度
4. 嚥下あり、呼吸良好、むせない。double swallowで残留なくなる
5. 嚥下あり、呼吸良好、むせない。single swallowで残留なくなる

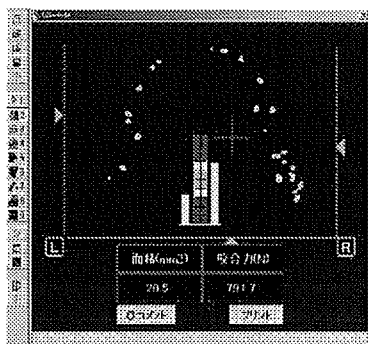
○最大咬合力の測定

方法：デンタルプレスケール® 50H-タイプRを用いて咬合を記録し、OCCLUZER®（富士写真フィルム社製）で

解析を行った。



デンタルプレスケール®
50H-タイプR



OCCLUZER®による解析

○陽性陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS)

陽性・陰性症状評価尺度は、統合失調症病像の類型的および多軸的な評価のために開発され、標準化されたもので、Crowら(1980)が概念化した統合失調症の陰性症状に軸をあわせた評価法である。7段階で評価される30項目のうち7つが陽性尺度と

してまとめられ、正常な精神状態を超えた症状の評価に用いられる。さらに別の7つの項目は正常の精神状態に欠けた特徴を評価する陰性尺度として用いられる。以上2つの尺度の評点総和の差により陽性と陰性のどちらからが優位であるかを表す。最後に16項目からなる総合精神病理尺度があり、評点の総和により統合失調性障害の全般的重症度を示す。

○薬原性錐体外路症状評価尺度 (Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale: DIEPSS)

薬原性錐体外路症状評価尺度は、抗精神病薬を服薬中の患者に見られる錐体外路症状を評価する目的で1994年に開発されたスケールである。8つの個別評価項目と1つの総括評価項目から成り立つ。評点は、0(なし, 正常)～4(重度)で評価を行う。

C. 研究結果

1. RSSTについて

RSSTが30秒間に3回以上可能な者は50名(62%)、2回以下の者は31名(38%)であった。

この2群についてPANSS、DIEPSSの判

定結果、HP・CP換算値との相関を検討したところ、相関が認められたのはRSST 2回以下の群についてRSST 回数とPANSS陰性尺度との間のみで、低い負の相関が認められた（表1）。

2. FTについて

FTスコア4以上の者が69名（86%）、3以下の者が11名（14%）であった。FTスコア4以上の患者群ではFTスコアとPANSS陽性尺度、総合評価との間で低い正の相関が認められ、FTスコア3以下の患者群ではFTスコアとPANSS陽性尺度、DIEPSSの筋強剛、振戦、概括重症度との間で低い正の相関がみられ、アカシジアとの間で低い負の相関がみられた。

3. 咬合力について

健常成人男性（20歳代）の平均咬合力の値以上の者が24名（38%）、以下の者が40名（62%）であった。この2群について検討したところ、平均咬合力値以上の患者群ではDIEPSSの歩行、動作緩慢、流涎、概括重症度について低い負の相関がみられ、HP換算値およびCP換算値について低い正の相関がみられた。また平均咬合力値以下の患者群ではPANSS陰性尺度について低い正の相関がみられ、DIEPSSのアカシ

ジア、ジストニアについて低い負の相関が認められた。

D. 考察

嚥下反射の惹起能力の減退が推定されるRSST 2回以下の患者群ではPANSS陰性尺度について負の相関が認められた。すなわち、陰性症状が著しい程、嚥下反射の惹起能力が減退している傾向が認められた。

FTスコアと精神症状との関連ではFTスコア4以上の群においてFTスコアと陰性症状、総合精神症状との間で、FTスコア3以下の群においてFTスコアと陽性症状との間で、正の相関がみられ、精神症状が著しい程、嚥下機能は良好であるという傾向がみられ、解釈が困難な結果となった。一方、FTスコアと薬原性錐体外路症状との関連では、FTスコア3以下の患者群ではアカシジアについて負の相関が、筋強剛、振戦、概括重症度については正の相関がみられた。すなわち、アカシジアの症状が著しいほど、嚥下障害（誤嚥）が重症になる傾向がみられ、筋強剛、振戦、概括重症度についてはアカシジアとは相反する傾向がみられた。しかし、本患者群においては対象数が少な

く (n=11)、いずれの結果も対象数を増やして更なる検討を行うことが必要と思われた。

咬合力と精神症状の関連では、平均咬合力値以下の患者群において咬合力とPANSS陰性尺度との間で低い正の相関がみられ、陰性症状が著しいほど咬合力が大きいという解釈困難な結果が得られた。咬合力と薬原性錐体外路症状の関連では平均咬合力値以上の群では咬合力とDIEPSSの歩行、動作緩慢、流涎、概括重症度との間で、平均咬合力値以下の群では咬合力とアカシジア、ジストニアとの間で低い負の相関がみられた。すなわち薬原性錐体外路症状が重症なほど咬合機能は減退する傾向が確認された。

また、咬合力と抗精神病薬の投与量の関連では、咬合力とHP換算値、CP換算値との間で低い正の相関がみられた。すなわち、抗精神病薬の投与量が多くなるほど咬合力が大きくなる傾向がみられ、本傾向は解釈することは困難であった。

今回の検討では精神症状や薬原性錐体外路症状が著しいほどあるいは抗精神病薬投与量が多いほど、摂食・嚥下機能が減退していることを仮説

として検討を試みたが、仮説と一致する相関を認めた項目は多くなく、また仮説と逆の相関を示す結果も少なからずみられた。この原因としてはRSST回数、FTスコア、DIEPSSにおいて回数あるいは評点の数が少ないために順位相関の検出力が低かったこと、患者群によっては被験者数が少なかったことなどが影響したものと思われた。

E. 結論

統合失調症患者では精神症状や薬原性錐体外路症状が著しいほどあるいは抗精神病薬投与量が多いほど摂食・嚥下機能が減退しているという仮説を立証するために検討を行った。今回の結果より、今後は最大咬合力測定のような摂食・嚥下機能の定量的評価法あるいはより詳細な（評点数の多い）定性的評価法の導入することが必要であると思われた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究成果発表

1. 論文発表

中山裕司, 高橋浩二, 宇山理紗, 平野

薫, 南雲正男: 嚙下音の産生部位と音響特性の検討- 健常成人を対象として. 昭和大学歯学会雑誌. 26 : 163-174, 2006

深澤美樹, 高橋浩二, 宇山理紗, 平野薫, 中山裕司, 関 健次, 南雲正男: 舌癌術後嚙下障害患者に対する姿勢調節法の効果-健側傾斜姿勢の奏効例と非奏効例との比較. 日本口腔外科学会雑誌. 52:225-233, 2006

高田義尚, 高橋浩二, 中山裕司, 宇山理紗, 平野薫: 嚙下音と呼気音を利用した嚙下障害の客観的評価法. 昭和大学歯学会雑誌. 26 : 68-74, 2006

平野 薫, 高橋浩二, 宇山理紗, 綾野理加, 山下夕香里, 川西順子, 石野由美子, 弘中祥司, 向井美恵, 深澤美樹: 口腔リハビリテーション科1年間の臨床統計. 昭和大学歯学会雑誌. 26 : 75-80, 2006

2. 学会発表

村田尚道, 向井美恵, 稲本淳子, 石川健太郎, 大岡貴史, 伊原昌宏, 内海明

美, 弘中祥司, 綾野理加, 宇山理紗, 高橋浩二, 鶴本明久, 杉原直樹, 眞木吉信: 統合失調症患者に対する口腔機能向上を目指した日常訓練の効果. 第23回障害者歯科学会. 平成18年10月20-21日 (仙台)

村田尚道, 石川健太郎, 大岡貴史, 伊原昌宏, 内海明美, 弘中祥司, 綾野理加, 宇山理紗, 高橋浩二, 杉原直樹, 眞木吉信, 稲本淳子, 鶴本明久, 向井美恵: 統合失調症患者の口臭に対する日常的な口腔機能訓練の有用性. 第23回障害者歯科学会. 平成18年10月20-21日 (仙台)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(1) 特許取得

なし

(2) 実用新案

なし

(3) その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 書籍

著者氏名	タイトル名	誌名	出版社	頁	出版年
白川修一郎	現代日本人の睡眠事情と健康	睡眠とメンタルヘルス	ゆまに書房	1-21	2006
白川修一郎	睡眠障害	睡眠とメンタルヘルス	ゆまに書房	309-329	2006
白川修一郎, 駒田陽子, 高原円	高齢社会日本の課題と展望	高齢期の心を活かす	ゆまに書房	1-22	2006

2. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	頁	出版年
西岡玄太郎, 山田光彦, 樋口輝彦	「統合失調症患者の通常治療過程において抗精神病薬が中断されるまでの日数を US-SCAP 試験のデータを用いて比較した報告」を解釈する	Schizophrenia Frontier	7 (3)	189-1 93	2006
江村大, 高橋恵, 宮岡等, 原田誠一, 計見一雄, 澤温, 前田久雄, 笥淳夫, 樋口輝彦	統合失調症急性期治療における大学病院での処方傾向	精神神経学雑誌	S	S168	2006

白川修一郎、駒田陽子、高原円、松浦倫子	睡眠状態の評価法	食品加工技術	27 (1)	17-27	2007
Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S	REWARD EXPECTANCY-RELATED PREFRONTAL NEURONAL ACTIVITIES: ARE THEY NEURAL SUBSTRATES OF "AFFECTIVE" WORKING MEMORY?	Cortex	43	53-64	2007
中山裕司、高橋浩二、宇山理紗、平野 薫、南雲正男	嚙下音の産生部位と音響特性の検討—健康成人を対象として—	昭和大学 歯学会雑誌	26 (2)	163-1 74	2006
深澤美樹、高橋浩二、宇山理紗、平野 薫、中山裕司、関 健次、南雲正男	舌癌術後嚙下障害患者に対する姿勢調節法の効果—健側傾斜姿勢の奏効例と非奏効例との比較—	日本口腔 外科学会 雑誌	52 (4)	225-2 33	2006
高田義尚、高橋浩二、中山裕司、宇山理紗、平野 薫	嚙下音と呼気音を利用した嚙下障害の客観的評価法	昭和大学 歯学会雑誌	26 (1)	68-74	2006
平野 薫、高橋浩二、宇山理紗、綾野理加、山下夕香里、川西順子、石野由美子、弘中祥司、向井美恵、深澤美樹	口腔リハビリテーション科1年間の臨床統計	昭和大学 歯学会雑誌	26 (1)	75-80	2006

研究成果の刊行物・別刷・その他資料

摂食/嚥下要支援者のための簡易チェックリスト (案)

v 1.0

I. 全身状態の確認

1. 肺炎の有無の観察

*37.5 度以上の発熱が頻繁にない。 (yes / no)

*普段の呼吸音はどうか? (クリア / 喘鳴音)

2. 体重の増減 (急な増加 / 変化なし / 急な減少)

II. 摂食嚥下について

1. 先行期 (食べ物の認知一口に運ぶまで)

*介助者の指示に従えない。 (yes / no)

*傾眠傾向がある。 (yes / no)

*食事に集中できない。 (yes / no)

*食欲がない。 (yes / no)

*食欲が異常。(盗食・異食) (yes / no)

*姿勢が保持できない。 (yes / no)

*手の震えがある。 (yes / no)

*口に運ぶペース(詰め込み) (yes / no)

*一口量 (多い あるいは 詰め込み) / 普通 / 少ない)

2. 準備期(食べ物を口に入れて食塊形成まで)

*食物を口に入れたがらない。(口腔過敏) (yes / no)

*流涎(よだれ)が多い。(口唇閉鎖不全) (yes / no)

*口が開かない。 (yes / no)

*口が閉じない。 (yes / no)

*咬む動作ができない。 (yes / no)

3. 口腔期(食塊形成から咽頭へ移送するまで)

*口腔内に食物が残る。(送り込みが悪い、食塊保持不全) (yes / no)

*ゴクンとする前にむせる。 (yes / no)

4. 咽頭期 (咽頭から食道入口部通過まで)

*なかなか嚥下(ゴクンと)できない。(嚥下誘発の遅延) (yes / no)

*むせる・セキをする。(誤嚥) (yes / no)

III. 口腔の確認

*口の中が汚い。 (yes / no)

*歯が少ない。 (yes / no)

*不随意運動がある。 (yes / no)

評価票(案)

v 1.0

検査日 年 月 日 (回目) 疾患名: 検査者:

患者氏名: 年 月 日生 (歳)

身長 cm 体重 kg

全身状態の確認

- | | | 食事量 |
|-------------------------|--------------------------|-----------|
| 1. 現在の食事 | 主食: 常食 全粥 五分粥 ゼリー 流動 () | |
| | 副食: 常菜食 キザミ食 ゼリー 流動 () | |
| | その他: 経鼻栄養 胃瘻 () | |
| | | その他: 特記事項 |
| 2. 身体拘束 | (ある/なし) | _____ |
| 3. 褥創 | (ある/なし) | _____ |
| 4. 肺炎(37.5度以上の発熱が頻累にある) | (ある/なし) | _____ |
| 5. 痰がらみ | (ある/なし) | _____ |
| 6. 体重の変化 | (増加/変化なし/減少) | _____ |
| 7. 精神状態(昏迷・せん妄・強剛) | (ある/なし) | _____ |

摂食嚥下について

- | | | |
|-------------------------|-------------|-----------|
| 1. 先行期(食べ物の認知一口に運ぶまで) | | その他: 特記事項 |
| *介助者の指示に従えない。 | (ある/なし) | _____ |
| *傾眠傾向がある。 | (ある/なし) | _____ |
| *食事に集中できない。 | (ある/なし) | _____ |
| *食欲がない。 | (ある/なし) | _____ |
| *姿勢が保持できない。 | (ある/なし) | _____ |
| *手の震えがある。 | (ある/なし) | _____ |
| *口に運ぶペース(詰め込み) | (速い/普通/遅い) | _____ |
| *一口量 | (多い/普通/少ない) | _____ |
| 2. 準備期(食べ物を口に入れて食塊形成まで) | | その他: 特記事項 |
| *食物を口に入れたがらない。(口腔過敏) | (ある/なし) | _____ |
| *流延(よだれ)。(口唇閉鎖不全) | (ある/なし) | _____ |
| *食べこぼす。 | (ある/なし) | _____ |
| *口が開かない。 | (ある/なし) | _____ |
| *口が閉じない。 | (ある/なし) | _____ |
| *咬む動作ができない。 | (ある/なし) | _____ |
| *いきなり飲み込む(丸呑み) | (ある/なし) | _____ |

-
3. 口腔期(食塊保持から咽頭へ移送するまで) その他:特記事項
*口腔内に食物が残る。(送り込みが悪い、食塊保持不全) (ある/なし) _____
*ゴクンとする前にむせる。 (ある/なし) _____

-
4. 咽頭期(咽頭から食道入口部通過まで) その他:特記事項
*なかなか嚥下(ゴクン)できない(嚥下誘発の遅延) (ある/なし) _____
*むせる。(誤嚥) (ある/なし) _____
*逆流がある。 (ある/なし) _____

-
- 口腔の状態 その他:特記事項
*口の中が汚い。 (ある/なし) _____
*歯が少ない。 (ある/なし) _____
*義歯 (ある/なし) _____
*不随意運動 (ある/なし) _____
*口腔乾燥 (ある/なし) _____

-
- 食行動の異常 その他:特記事項
*盗食 (ある/なし) _____
*反芻 (ある/なし) _____

この患者殿について具体的なコメント

経過記録表(案)

v 1.0

患者氏名： _____ 年 月 日生 年齢： _____

疾患名：

摂取に関する既往：

評価日時：	月 日 朝・昼・夕	月 日 朝・昼・夕	月 日 朝・昼・夕
評価者：			
【現在の食事】			
食事形態： 主食			
副食			
水分			
摂取方法： 食物			
水分			
摂取姿勢：			
摂取時間（分）：			
摂取量：			
栄養状態： 体重			
肥満度(BMI)			
検査データ			
①TP ②Alb	① ②	① ②	① ②
③Hb ④BUN	③ ④	③ ④	③ ④
⑤Cr	⑤	⑤	⑤
食欲の有無			
吸引の必要性 食事中			
食後			
気管切開の有無			
胃瘻の有無			
意識障害の有無(3・3・9度)			
その他			

厚生労働科学研究費補助金障害保健福祉総合研究事業
-平成18年度研究成果発表会-

精神障害者の二次的障害としての 窒息事故および誤嚥性肺炎の予防 とQOLの向上に関する研究

国立精神・神経センター精神保健研究所	山田 光彦
国立精神・神経センター武蔵病院	樋口 輝彦
国立精神・神経センター精神保健研究所	白川修一郎
昭和大学歯学部口腔リハビリテーション科	高橋 浩二

口腔環境と関連する健康被害

- ・ 齲歯、歯周疾患、口腔内乾燥、口臭
- ・ 嚥下障害、問題食行動（丸飲み、詰め込み）
 - 誤嚥性肺炎、窒息事故（死亡例もまれでない）

国際生活機能分類（ICF）

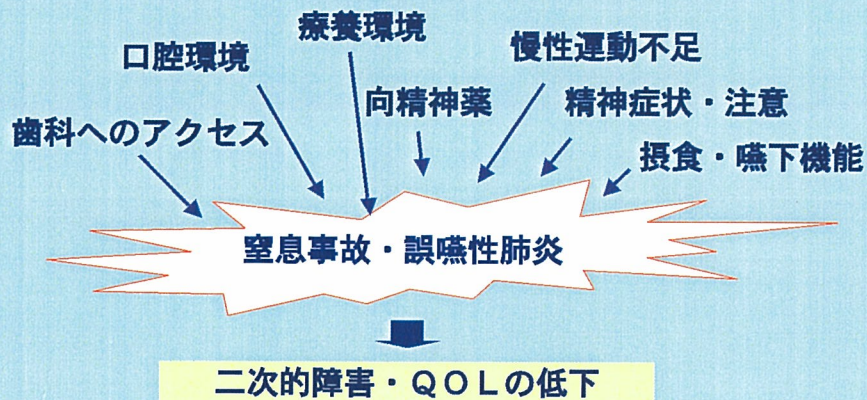
B510 摂食機能（ingestion functions）に関連

精神障害者のこうした二次的障害についての調査研究は進歩がみられていない。そのため、口腔環境に着目した新しい生活機能支援法の研究開発は、精神障害者のQOL向上のための急務の課題である。



精神障害者に特有の問題背景

嚥下は食物を口から胃へ送り込む一連の輸送動作で、中枢に組み込まれた精巧なプログラムのもとに遂行される複雑な運動である。「口から食べることは人間らしく生きるための基本的な生活機能であり、これが障害されるとQOLが著しく損なわれる。



問題となる食行動と嚥下障害

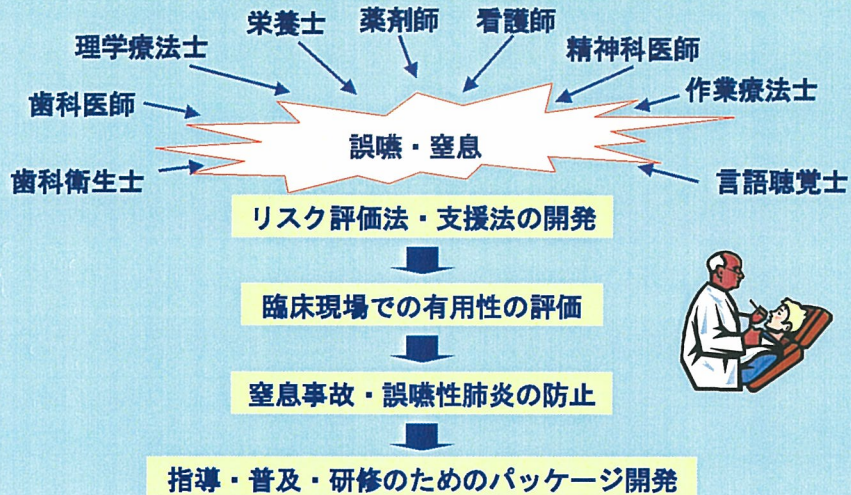
精神障害者に見られる問題となる食行動

丸飲み、詰め込み、早食い、過度な一口量、悪い姿勢

精神障害者に想定される嚥下機能変化

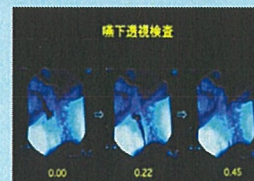
1. 口腔・顎
 - ・舌、舌筋の下垂
 - ・多数歯の欠如
 - ・顎、舌の不随運動
 - ・咀嚼筋の筋力低下
 - ・口輪筋、頬筋の筋力低下
 - ・口腔内感覚の低下
 - ・唾液分泌の低下
 - ・顎関節の異常
2. 咽頭・喉頭
 - ・喉頭、舌骨の挙上減少
 - ・喉頭下垂
 - ・喉頭閉鎖不全
 - ・咽頭括約筋機能不全

プロジェクトの全体像



摂食・嚥下障害の診断

1. 肺炎の有無の確認
2. 食べる意欲・意思疎通の確認
3. 摂食嚥下関与器官の知覚・動態の確認
4. RSST検査による嚥下反射惹起の確認
5. 氷碎片による嚥下検査（頸部聴診の併用）
6. 嚥下造影検査（VF検査）



摂食・嚥下障害の対処法

1. 摂食姿勢の調節
2. 食器・食具の選択
3. 貯留物の排出法の指導
4. 呼吸訓練器の導入
5. 食事内容の選択
6. 口腔ケア



*呼吸訓練器を導入した結果、訓練介入前と訓練介入後において排出能（ピークフロー値）に有意差が認められ、その他の測定項目（口唇圧・口腔水分計・RSST）についても、改善する傾向が認められた。

行政施策への貢献の可能性

精神障害者の口腔環境および摂食・嚥下機能に着目したリスク評価法と効果的な評価法/支援法を開発することにより、精神障害者を取り巻く二次的障害を対象とする保健医療サービスをより一層充実させることができると考えられた。また、摂食・嚥下障害を有する精神障害者を対象とした医師・歯科医師・看護師・歯科衛生士・栄養士・言語聴覚士らからなるチーム医療が効果的であることが示されつつあるが、本研究の最終目標として、評価法・支援法普及啓発のためのモデルパッケージを開発することを目指す。

本研究に求められる具体的成果

- ・精神障害者を取り巻く二次的障害に対する保健医療サービスの充実
- ・リスク評価法と効果的支援法の開発
- ・摂食・嚥下障害を有する精神障害者を対象とした医師・歯科医師・看護師・歯科衛生士・栄養士・言語聴覚士らからなるチーム医療の有用性を普及啓発

統合失調症患者の通常治療過程において 抗精神病薬が中断されるまでの日数を US-SCAP 試験のデータを用いて比較した報告

Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, et al : Time to discontinuation of atypical versus typical antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. BMC Psychiatry 6 ; 8, 2006

解説

昭和大学横浜市北部病院
メンタルケアセンター

Gentaro Nishioka 西岡玄太郎

国立精神・神経センター武蔵病院院長

Teruhiko Higuchi 樋口 輝彦

国立精神・神経センター精神保健研究所
老人精神保健部部長

Mitsuhiko Yamada 山田 光彦

1 この研究が行われた背景

統合失調症は慢性精神疾患であり、認知障害、思考解体、気分変調、その他多くの高次脳機能障害により特徴づけられる。統合失調症の治療では、現在、社会的介入と継続的な抗精神病薬による薬物療法が中心となっている。薬物療法の中断は抗精神病薬の治療効果を減弱させ、たとえ短期間の中断であっても入院加療の必要性が増すことが知られている。このように、継続的な薬物療法の重要性は常に日常臨床においても認識されているが、実際には抗精神病薬による薬物療法を遵守している統合失調症患者は全体の約半分に過ぎない¹⁾。近年、統合失調症の治療において「非定型」抗精神病薬が「定型」抗精神病薬より本当に優れているかどうかという議論も活発になされているが、両者に関して「継続的な薬物療法」の実態がどのようになっているのかについては、大きな興味もたれるところである。

最近、米国では National Institute of Mental Health (NIMH) の研究費により、定型抗精神病薬である perphenazine と非定型抗精神病薬である olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone の効果と安全性

を比較した大規模多施設無作為二重盲検比較試験 The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness study (CATIE 試験) が行われた²⁾ (詳細は本誌36ページを参照)。一方、薬物療法の効果や安全性あるいは忍容性について「患者」と「医師」両方の立場からの判断を反映するため、「薬物治療の中断までの日数(理由は問わない)」を、抗精神病薬の有効性をみるための「包括的な指標」として捉えるという試みがなされるようになってきている³⁾。この「薬物治療の中断までの日数(理由は問わない)」という包括的な指標の評価は、CATIE 試験の中でも検討されている。CATIE 試験では、中断の割合と中断までの時間に関して olanzapine が最も効果的(忍容性が高い)であるとの結論を出した。薬物治療の中断までの日数(理由は問わない)は有意に olanzapine が、quetiapine や risperidone より長かった。このように olanzapine は、最も高い忍容性を示したわけであるが、無作為化比較試験である CATIE 試験から得られた所見を日常臨床にそのまま一般化してもよいのかという疑問も残る。つまり、CATIE 試験では患者に対する治療薬剤の選択は無作為に行われており、患者の背景や臨床症状などを考慮して治療薬剤の選択をしている日常診

療とは大きな隔たりがあるからである。加えて、他剤に比べて体重増加、糖・脂質代謝上昇への影響が大きく、安全性についての課題も CATIE 試験では指摘されている。

一方、無作為化試験結果を一般化することの限界を補うために、イーライリリー社の研究費により、統合失調症を対象とした通常の治療薬剤選択時の効果と安全性を比較することを目的とした大規模多施設共同臨床研究 U.S. Schizophrenia Care and Assessment Program (US-SCAP 試験)³⁾⁻⁷⁾も実施されている。本稿では、US-SCAP 試験のデータを用いて行われた「非定型あるいは定型抗精神病薬が中断されるまでの日数を通常治療経過において比較した研究報告」を紹介する。

2 研究方法の概要

US-SCAP 試験は、米国で1997年7月から2003年9月までの間に行われた非無作為化大規模多施設共同研究である。研究参加者(被験者)は、米国北東部、南西部、中部大西洋沿岸、西部と、さまざまな地域からリクルート(合計2,327名)された。各参加地域においては、地域の精神保健センター、大学、基幹病院、退役軍人保健サービスなどが試験実施責任施設となった。どの地域も、研究期間中には、米国で入手可能な5種の非定型抗精神病薬(clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone)を、制限されないで処方できることとされた。今回紹介する研究では上記5種の非定型抗精神病薬

か、(低, 中, 高力価の)定型抗精神病薬の経口投与が開始され、かつ、あらかじめ設定された選択基準に該当した1,028名の統合失調症患者(1,666の処方エピソード)について治療開始から薬物治療の中断までの日数(理由は問わない)が3年間にわたり調査された。1,666エピソードの中では、1,132エピソードが非定型抗精神病薬であり、534エピソードが定型抗精神病薬であった。図1に登録患者の処方エピソードの一例を示した。この患者では、観察した3年間に3つの薬剤治療エピソードがあり、登録前状況の把握に加え、登録後は6ヵ月間ごとに、合計7回の観察項目の評価が行われている。各治療薬剤に対しては、治療エピソードを基に3つの統計学的アプローチ(Kaplan-Meier survival analysis, Cox proportional hazards regression model, propensity score-adjusted bootstrap resampling methods)を用いて比較された。

3 研究結果

非定型抗精神病薬の薬物治療の中断までの平均日数は256.3日であり、定型抗精神病薬のそれ(197.2日)と比較して有意に長かった($p < 0.01$)。この結果は、高力価定型抗精神病薬($n = 320$, 187.5日; $p < 0.01$)、中力価定型抗精神病薬($n = 140$, 213.5日; $p < 0.01$)、低力価定型抗精神病薬($n = 74$, 208.7日; $p < 0.01$)との比較においても同様に再現され、非定型抗精神病薬では薬物治療の中断までの日数がより長いことが示された。また、力価の程度にかかわらず、haloperidol(予防的な抗コリン薬併

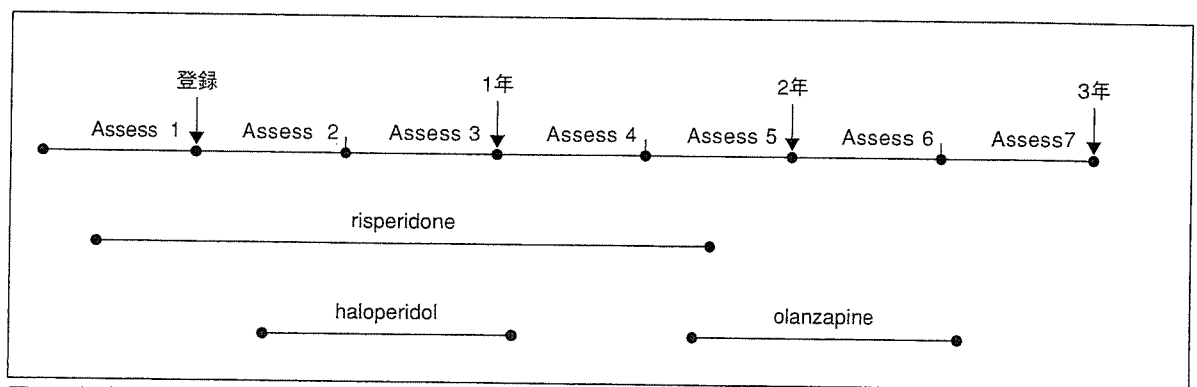


図1. 処方エピソードの一例

この図は、登録患者の一例を示したものである。この患者では、観察した3年間に3つの薬剤治療エピソードがあり、登録前状況の把握に加え、登録後3年間にわたり6ヵ月間ごとに、合計7回の観察項目の評価が行われ、薬物治療の中断までの日数(理由は問わない)が計測された。

(Ascher-Svanum H, et al : BMC Psychiatry 6 ; 8, 2006より引用)

用)と比較して、非定型抗精神病薬の中で clozapine, olanzapine, risperidone だけが有意に薬物治療の中断までの日数が長かった。中力価の定型抗精神病薬である perphenazine と比較した場合には、clozapine, olanzapine だけが、薬物治療の中断までの日数が有意に長かった。図2に各抗精神病薬群ごとのデータを示した。生存曲線のプロファイルの詳細は紹介論文を参照していただきたい。

4 研究結果から読み取るべきこと

今回紹介した US-SCAP 試験のデータを用いて行われた研究では、投与中止に関して非定型抗精神病薬が定型抗精神病薬と比較して有意に高い忍容性をもつことが示された。本研究は、患者の背景や臨床症状などを考慮して治療薬剤の選択(多剤併用を含む)をしている日常診療に近い状態で、しかも薬物療法の効果や安全性あるいは忍容性について、「患者」と「医師」両方の立場からの判断を反映すると考えられる「薬物治療の中断までの日数(理由は問わない)」を評価項目として計画されたも

のである。そのため、この研究結果は通常の臨床診療においても十分考慮すべき実証的な成果であり、無作為化比較試験として行われた CATIE 研究の結果を十分に補うものであると考えられる⁹⁾。またこの結果は、複数の無作為化二重盲検比較試験を検討したメタアナリシスの結果とも一致するものであり、統合失調症の薬物療法における非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬の意味のある違いを明らかにしたと考えられる⁹⁾⁻¹⁰⁾。

これまでに、統合失調症患者の薬物治療期間が長いということは、精神病状態の再発や精神科入院のリスクをより低くすることと関係があることが示されており²¹¹⁾⁻¹⁴⁾、継続的な薬物療法は患者の個人的な負担を減らすのみでなく、急性期治療にかかる医療費を下げる¹⁵⁾、精神症状そのものを改善させる¹⁶⁾、統合失調症患者の生活機能を高める¹⁷⁾などのさまざまな可能性が議論されている。また、定型抗精神病薬と比較して、非定型抗精神病薬で治療された統合失調症患者の中で、薬物療法中断までにより長い時間がかかれば、治療を失敗する確率がより低くなるという複数の先行研究とも一致す

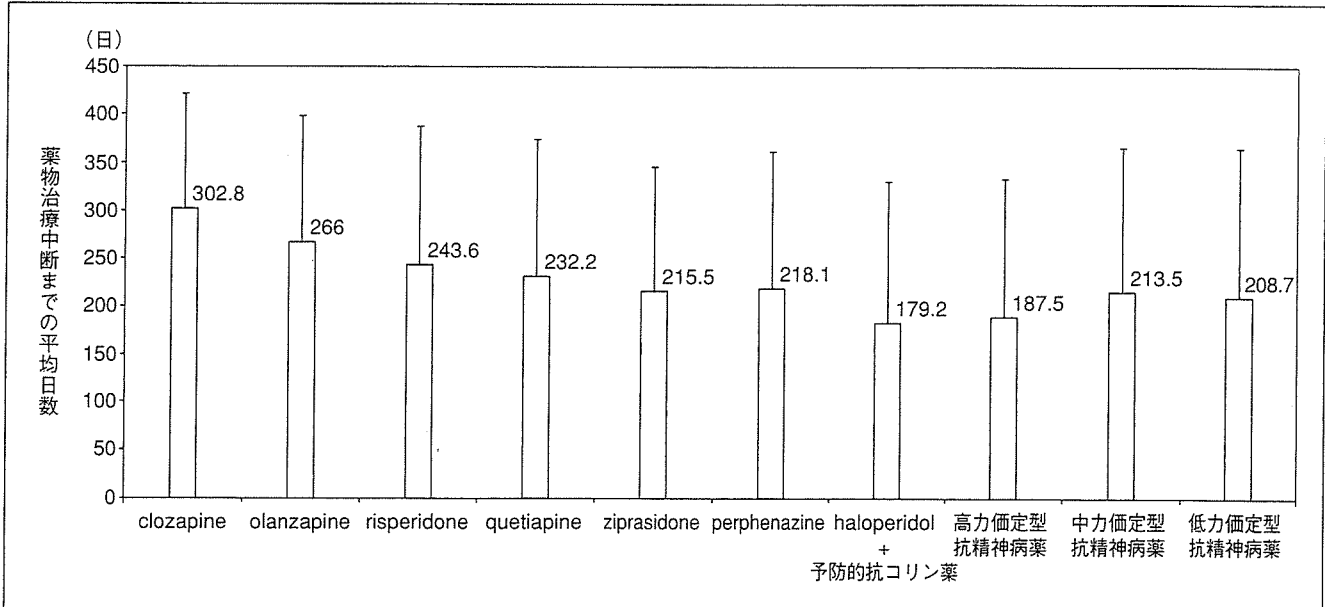


図2. 各抗精神病薬の薬物治療中断までの日数

この図は、各抗精神病薬の中断までの日数(理由は問わない)を示したものである。Cox proportional hazards regression model を使い比較が行われた。統計学的有意差 ($p < 0.05$) のみられたものは次の5項目の間においてであった。①高力価定型抗精神病薬と clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, ②中力価定型抗精神病薬と clozapine, olanzapine, risperidone, ③低力価定型抗精神病薬と clozapine, olanzapine, risperidone, ④perphenazine と clozapine, olanzapine, risperidone, ⑤予防的抗コリン薬を併用した haloperidol と clozapine, olanzapine, risperidone。

(Ascher-Svanum H, et al : BMC Psychiatry 6 : 8, 2006より引用)

る^{10),18) - 23)}。実際、非定型抗精神病薬に比較して定型抗精神病薬は薬物療法中断のリスクが2倍であるとも示されている²⁴⁾。

さらに、本研究では特定の非定型抗精神病薬と特定の定型抗精神病薬の間に、臨床的に重要な違いがあることが明らかにされた。つまり、今回検討された5つの新世代抗精神病薬を、日常診療の場面でいわゆる「非定型抗精神病薬」としてひとくくりに捉えてしまうことの危険性を示すものであるかもしれない。このことは、CATIE研究のいくつかの核になる所見とも一致するところである²⁾。

CATIE 試験では、中断の割合と中断までの時間に関して olanzapine が最も効果的(忍容性が高い)であるとの結論が出されている。Olanzapine は、イーライリリー社によって開発された非定型抗精神病薬であり、わが国では2000年12月に承認された。Olanzapine は SDA (serotonin-dopamine antagonist) と称される薬物群が特徴としている5-HT_{2A}/ドパミン D₂ 受容体親和性比が高いという点を満たしているだけではなく、その他複数の神経伝達物質受容体に対する親和性を有しており、MARTA (multi-acting receptor-targeted antipsychotic) というカテゴリーへの分類が提唱されている。この作用部位の選択性により、統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状、認知障害、不安症状、うつなどの感情症状に対する治療効果や錐体外路症状の軽減がもたらされると考えられる。また、薬物動態のプロフィールにより1日1回、就寝前みの投与が可能であるのも olanzapine の服薬遵守を高めるといった点で大きな特徴であると考えられる。

しかし、本研究結果の解釈に際して、イーライリリー社が本研究に関わったために発生するバイアスも十分に考慮しなければならない。US-SCAP 試験の中では、実際の患者治療にあたった医師は研究そのものには関わっていないとのことである。しかし、本研究では「観察項目とされていないさまざまな臨床情報および時間経過」や「抗精神病薬の開始と中断の理由」などを十分に勘案した結果を示してはいたため(すべての因子を調整することは不可能である)、無作為化していない研究デザインの中でどこまで「患者選択のバイアス」を低く担保できているのかを確認できておらず、注意が必要である。

また、Wahlbeck らによるメタアナリシスでは clozapine 以外の非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬の間に脱落率で有意差はなかったと報告されており、今回の研究結果と一致しない²⁵⁾。

最近、わが国では新たな抗精神病薬として、aripiprazole が2006年1月に承認された。Aripiprazole は、既存の抗精神病薬とは異なり、ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用を有することから、ドパミン作動性神経伝達が過剰活動状態の場合にはドパミン D₂ 受容体のアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下している場合にはドパミン D₂ 受容体のアゴニストとして作用することが基礎研究により確認されている。そのため、aripiprazole をドパミンシステムスタビライザー (dopamine system stabilizer ; DSS) と分類することが提唱されている。さらに、aripiprazole はセロトニン5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用およびセロトニン5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用を併せもっており、統合失調症の陽性症状や陰性症状に対する有効性を示すとともに、錐体外路系の副作用が少ない、プロラクチン値が上昇しないなどの特性をもつものと推測されている。今後、このような興味深い精神薬理学的特徴を有する aripiprazole と他の抗精神病薬を比較した実証的研究が実施されることが期待される。

まとめ

近年、精神科領域においても日常臨床で用いうる実証的根拠(エビデンス)を、大規模多施設共同研究により蓄積する試みが盛んに行われている。本稿では、統合失調症の治療経過において抗精神病薬が中断されるまでの日数を US-SCAP 試験のデータを用いて比較した結果を紹介した。紹介論文が用いた臨床研究デザインは、無作為化比較試験の限界(一般化可能性/外的妥当性について常になされる議論)を補い、統合失調症の日常診療をよりよいものに改善していくためのエビデンスとして大変重要であると考えられる。また、日々の臨床の場面で抗精神病薬選択の根拠として、「薬物治療の中断までの日数(理由は問わない)」という単純明快な評価項目の有用性が今後も注目されることである。