

能性がある。また、PANSS 評価における高い評価者間信頼性を得るためには相当の訓練が必要である。

一方、Clinical Global Impression-Schizophrenia scale (CGI-SCH) は、陽性、陰性、抑うつ、認知症状および概括的重症度の 5 項目から成り、それぞれ 0-7 点で評定される。この尺度は、非常に有用であるものの、簡素すぎて曖昧であるという問題がある。他の簡便な尺度としては、Revised Global Outcome Assessment of Life in Schizophrenia (GOALS) や、Investigator's Assessment Questionnaire (IAQ) などが挙げられるが、症状的視点に乏しい傾向がある。概括的社会機能は、臨床試験で重要な転帰として扱われることが少なかった。TIP-Sz および FACT-Sz はこうした課題を考慮に入れて作成された。これらの評価尺度は、实际的であり、基準化された最低限の評価尺度としての幅広い使用に値するであろうと考えられる。

最後に TIP-Sz および FACT-Sz の限界について触れたい。TIP-Sz と FACT-Sz は、予備的インタビューからの項目作成および削除ではなく、熟達した精神科医の討議によって作られた。しかし豊富な臨床経験がこうした予備的インタビュープロセスに替わるものとする。次に、評価尺度間の相関は非常に高かったものの、検討した対象症例数は少なかった。この縦断的研究では、sensitivity to change など、他の評価尺度の質に関する判定が出来なかった。しかし、ほとんどの項目は、治療がうまくいけば当然好転するものと思われる。

これらの尺度は統合失調症専用である。また、以前に内容を吟味した評価者によって実際の評価も行われたため、経験の少ない評価者では一致率がより低い可能性はある。

一般的には評価尺度の質に関する判定は良好であったが、TIP-Sz の項目 4 および 10 に限っては、今ひとつであった。必ずしもすべての症例が、気分/不安/強迫/確認に関する症状を呈していなかった(項目 4)、また、高度に解体した症例が、状況により自分の人生に全く不一致の評点(時に 0 点、時に 100 点など)をした(項目 10)、ことが理由と考えられる。外来症例でも、項目 10 でいくらか一致しない点を与えるケースがあった。入院症例は平均 PANSS109、GAF33、CGI-S5.3、と重症であったため、より軽症(で信頼性が高かろう)外来症例のみのデータを調査したところ、項目 4 に関する項目-合計点相関係数は 0.613 へと大幅に改善した。併存する気分/不安/強迫/確認に関する症状の、薬物療法を含む管理における重要性を勘案し、我々はこの項目を削除しなかった。

その一方、外来症例のみにおいてですら、項目 10 に関する項目-合計点相関係数は 0.387 に終始した。しかし、統合失調症における主観的ウェルビーイングが重要であることに異論の余地はない。このことに関しては、次の 2 点を考慮するべきである。まず、高度に解体した症例では、状況により一貫した答えを出来ないことがあるため、最後にもう一度同じ質問をして、平均点を使用すると良いかもしれない。また、安定した症例では、主観的、客観的視点に相違があるかもしれない、認知機能における能力がそこに関与している可能性がある。この考えは、実際に外来症例において、項目 5(病識/現実検討能力: 認知が広い意味で影響を及ぼす)と項目 10 は有意に近い逆相関を示した( $p=0.0594$ )、という所見と矛盾

しない。認知機能と主観的評価の関連は更なる検討を要するが、項目 10 を残すことは重要と考えた。まとめると、因子分析で因子 2 として同定された項目 4 と 10 は大事であり、より主観的視点を現すものと考えられる。

最後に、妥当性については、限られた評価尺度との比較に終始した。PANSS と CGI-S は頻用されている尺度である。しかし、GAF は症状と機能が併記されており、治療転帰評価としては不十分かもしれない。FACT-Sz はより明確性を期し、実際社会機能に関して、GAF よりもより幅広く症例を分類できた。臨床的に回復、寛解および治療抵抗性を定義していることも特徴である。社会機能は極めて重要な治療転帰であり、より軽度な精神症状が糖尿病における良い血糖コントロールに似ている一方、良好な社会機能は血管合併症の回避に相当するものであろう。しかしながら、より明確な Personal and Social Performance scale や、GAF-Split version と比較すべきであったかもしれない。さらに、複雑な臨床病態に寄与する QOL、自覚的視点、薬剤に対する印象、認知機能との関連も調査する必要がある。我々は症状のみに過度に依存する問題は認識しており、管理上重要な他の視点は他の(主観的)評価尺度で補うべきであると考えられる。

単独で統合失調症に関して十分である評価尺度はなからうし、TIP-Sz と FACT-Sz も将来改訂が必要かもしれない。TIP-Sz に関しては詳細なアンカーポイントがないことが課題である。暫定的カットオフ値の 4、6 点に関する妥当性も検証する必要がある。また、個人の病期を考慮の上、問題点を重み付けすることも考え得る。社会機能はターゲットとされるべきで、現在のところ症状のコントロールと安定期間で定義されている寛解を議論する上では不可欠である。より多くの既存尺度と比較することによる、TIP-Sz と FACT-Sz に関する有用性のさらなる調査が必要であり、sensitivity to change は PANSS30%以上の改善など、確立された所見を勘案して吟味すべきである。

統合失調症においては、今まで評定に基づく治療が不十分であった。複数のドメインが重要であるが、症例に関する諸問題、および社会機能は最低限評価する必要がある。諸問題は症状からもたらされる可能性が高いが、症状よりもさらに実践的な評価対象といえる。社会機能は、統合失調症においては回復が不完全なこともあるが、マネジメントのアクセスとすらいえる。TIP-Sz および FACT-Sz は信頼性があり妥当な評価尺度である。主治医による評価は極めて簡潔であるため、統合失調症における評定に基づく治療という視点から、日常臨床で有用であろうと思われる。治療介入試験に際するそれら有用性に関してさらなる研究が必要である。

#### 参考文献

Suzuki T, Uchida H, Nomura K, Takeuchi H, Nakajima S, Tanabe A, Yagi G, Watanabe K, Kashima H. Novel rating scales for schizophrenia - Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz) and Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz). Schizophrenia Research 2008 Dec;106(2-3):328-36.

## Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia : The FACT-Sz.

### 注意点：

患者が支援なしに単身生活している状況を想定せよ。社会機能は、過去1週間にわたり、患者が各状況下（職場、学校、家庭など）で行うべきことを考慮の上、実際に達成できた社会的事柄に基づき判断される。60点以上を治療目標とすべきである。症状の重症度はおよその指標のため記されており、あくまで評価するのは社会機能である。患者がそれぞれの役割において概ね何パーセントほど達成できているか、を点数が概ね示すように評定するとよいであろう。イタリック体での記載は、治療者側からの印象を意味している。低い点数の方から読み、該当するところで患者を評定せよ。

### 90-100点 自覚的努力は必要なく、またはいくらか必要でも、障害は認めない 完全な社会機能と分類される。

患者は社会機能を100%果たすことができる。いくらかの軽い訴えがあっても、それらをわずかに煩わしいと感じるかもしれないが、症状はあったとしても周囲から知られることはない。対人関係は全く自然である。社会的に完全に自立しており、健常人と同様の機能を示す。

100点は全く症状がなく、完璧な社会機能を意味する。

### 80-89点 許容できる社会機能および自立

現実的には最善の治療目標となろう（換言すると回復）。

患者はなんとか状況に適応し、概ねうまくいっており、すべきことをほとんどこなすことができる。事実上自立しているが、主観的評価はさほどは良好でないかもしれない。しかしながら、少なくとも客観的には許容できる。従来の統合失調症評価尺度では、全ての項目において、ごく軽度の重症度を示すのみであろう。ほとんど病的にはみえない。他者との競争が存在する環境でも、概ね許容できる機能を示す。財政的にはなんとか自立しているであろう。

### 70-79点 ごく軽度の障害

現行の定義による寛解となろう。

患者には少々の社会的困難を認め、支援が必要だが、わずかである。すべきことを時に完遂できないだろうが、社会生活における問題は少ない。時に会社や学校、家事を休むが、なんとか解雇されない、留年しない、家業をこなせる程度である。症状は軽度の重症度であろう。対人関係はいくらか困難を伴いそうである。彼らにとって、他者との競争が存在する環境への対応は困難である。財政的には少しだけ自立しているであろう。

### 60-69点 軽度の障害

外来治療、経過観察が選択されようが、もう一息のところである。

患者は支援なしに生活することを困難と感じ、（デイケア、ホームヘルプなどの）社会資源を必要とするであろう。患者は社会的サービスの下でなんとか生活を維持している。自身では、仕事、学業、家事の要求を満たせそうにない。対人関係も困難を伴う。社会的基準から見た場合、かろうじて目立った問題なく（社会での）生活に適応している。それでもなお、他者との競争のより少ない環境ですらしばしば困難である。いくらか病的にみえそうである。

#### 50-59点 中等度の障害

既に治療されている場合、(抗精神病薬変更や増強治療などの)治療方針の変更が考慮されるかもしれない。

社会機能は制限され、生活していくには、(財政面を含む)中等度の社会資源を確実に必要とするであろう。本状況下では、単身生活は支援があっても概して困難である。自身で社会資源を利用するには困難があり、生活上の問題は厄介である。対人関係は相当制限され、問題を伴う。いくつかの中等度またはより重症の症状を認めるであろう。他者との競争が存在しない状況ですら、彼らには確実に困難である。

#### 40-49点 著明な障害

十分な介入後の結果なら、治療抵抗例と分類されるかもしれない。

患者は手厚い支援下でかろうじて生活しているが、概して不十分である。社会機能は大幅に制限されている。手厚い支援下も自己管理は不完全であり、問題が頻発する。少なくとも著明の重症度を伴う主要症状は、患者の生活に多大な負の影響を及ぼすであろう。財政的には完全依存であろう。

#### 30-39点 重度の障害

入院が選択される可能性がある、または、退院が困難であろう。

手厚い支援下でも、ほとんど自立した生活が成立しない。社会生活を不可能にするような問題はほとんどいつも存在する。セルフケア能力は極めて障害されている。意味のある対人交流はほとんど認めない。かなり病的にみえる。生活はしばしば非生産的、制御不能である。入院治療が深刻に考慮されよう、もしくは、機能障害のために退院は困難であろう；入院治療の相対的適応である。全く稼ぐことは出来ない。

#### 20-29点 極度の障害

入院が確実に適応される。

患者は自身ではほとんど何もできない。単身生活は全く不可能である。(入院環境下で手厚く支援されていても)あらゆる面でほとんど機能できず、生活には常に非生産的、制御不能で問題があり、困難を伴う。社会機能は事実上認められない。少なくともいくつかの主要症状は重度より重症であろう。入院治療を確実に要する。

#### 10-19点 純然たる機能障害

惨憺たる状態であり、早急な救済策を要する。

患者は自己の生命を維持すること以上はなにもできない。並々ならない手厚い支援下でも、できることは食事をしたり、トイレに行ったりするくらいで、それも部分的にできるのみであったり、相当困難である。生活は完全に非生産的、制御不能で依存的である。社会機能は全く認めない。完全に病的にみえる。

#### 0-9点 生命の危機に瀕した機能障害

非任意入院が確実に適応され、行動制限を要する可能性が極めて高い。

患者は実際に死のうと試みたり、他者を傷害しようとする。生命維持のために飲んだり食べたりすることを拒否するかもしれない。完全に自制を失っており、絶えず自己や他者に危険である。放置すれば生命が危機に瀕する。

0点は(自殺や殺人による)死を意味する。

## Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia : The TIP-Sz.

### 注意点：

本評価スケールは10項目からなり、それぞれは相互に関連しているかもしれないが、疾患の異なる側面を評価している。項目10のみが主観的に評価される。項目1-8は、過去1週間における平均的様子に基づき、患者がその存在を肯定、否定するにかかわらず、注意深い観察により、完全に客観的に評価される。合計は0-100点となり、高得点ほど良好な状態を表す。それぞれの項目において、カットオフ6点が外来症例として、経過観察が適切であろう、なんとか許容できる様子を、一方4点が入院となりそうな、許容できない様子を示すように意図している。項目に複数の問題が含まれる場合は、最も重症の問題に基づいて評価し、その問題を記載せよ（例えば、患者が軽度の強迫・確認、中等度のうつ、重度の不安症状を示す場合、項目4では2点と評定される）。患者が記述の中間的状态を示しているときは、そのように評定する。例えば、評価者が良好な予後印象を持った場合、患者は項目9で9点を付けられる。社会的能力と自立が微妙で、外来、入院の状態とも想定される場合は、患者の点数は5点である。以下にポイントを示す。

### 1. 異常言動、解体

この項目では、患者の申告にかかわらず、幻覚妄想の表出である可能性のある、会話や行動における自制やまとまりが実際にどの程度消失しているかを判定する。

### 2. 敵対心、興奮、暴力

患者が精神病症状を示しているか否かにかかわらず、患者はこれらの症状を示すかもしれないが、その存在は、自己と他者の安全な管理上重要である。

### 3. 無関心、感情的引きこもり、運動減退

これらの症状は大概共存する。この項目では患者がどの程度周囲に無関心であり、非社会的か、感情的または身体活動的に制限されているかを判定する。感情の減弱、受動性または好癖による制限が評価される。

### 4. 気分、不安、強迫、確認に関する症状

これらの症状は患者にとって煩わしいものであるのみならず、薬物療法などの対応上からも重要である。本項目は最も重症の症状に基づき評価し、その症状を記載する。

### 5. 病識、現実検討能力

この項目で疾患に対する病識や、患者が過去、現在、この先をどう考えているかを評価する。社会的常識と照らし合わせて、思考内容の許容性や逸脱を判定する。

### 6. 社会的能力、自立

社会的能力を、自立と生活能力という視点から判断する。身だしなみを含むセルフケア能力、コミュニケーションや作業スキルが関連する。スコアが低ければ、患者は病院や、他の補助環境下にある施設で生活しているであろう。

### 7. 治療へのアドヒアランス

治療が成功するための最も重要な要因の一つである、治療遵守を評価する。入院症例では、単身環境下で

患者がどの程度服薬を遵守できそうかを推測する。初回エピソード患者では、治療を受け入れる意志を評価する。

#### 8. 治療関係、現状に対する治療者の安心感

この項目は、治療者側からみた全般的治療状況を評価する。治療者、患者、(家族や支援者などの)その周辺の人々との間の協調的相互関係が関連する。評価者が状況にどの程度安堵しているか、を正直に評定する。

#### 9. 全般的予後印象

この項目は、患者に関する全ての情報、評価者の最善の知識に基づき判定する。

#### 10. 自覚的ウェルビーイング、治療への満足度

患者に過去1週間の平均的生活状況を、自覚的に100点満点で評定してもらう。既に治療されている場合は、薬剤の自覚的効果を考慮するように、と必ず伝えること。この項目は主観的QOLの簡単な代替として意図されている。

Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (The TIP-Sz)

	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
1. 異常言動/解体	認めない		軽度であり、無視できる程度で、許容できらうくらいまでまっている		中等度であり、少々の異常言動または解体を認める		顕著であり、目立った異常言動または解体を認める		重度であり、際立った異常言動または解体を認める		極度であり、完全に自制を喪失している。または、まさしく解体している
2. 敵対心/興奮/暴力	認めない		軽度であり、無視できる程度である		中等度であり、時には敵対的である。または、興奮するが、実際の暴力はほとんどない		顕著であり、しばしば敵対的である。または、興奮しており、しばしば暴力に至る		重度であり、専ら敵対的である。または、興奮しており、しばしば暴力に至る		極度であり、完全に敵対的である。または興奮しており、常に暴力に至る
3. 無関心/感情的引きこもり/運動減退	認めない		軽度であり、無視できる程度の制限である。対人関係は許容できる		中等度であり、少々の制限を認める。対人交流はいくらか認める		顕著、不十分であり、目立った制限を認める。対人交流は制限されている		重度であり、際立った制限を認める。対人交流はほとんどない		極度であり、まさしく制限されている
4. 気分/不安/強迫/確認に関する症状	認めない		軽度であり、経過観察が妥当である		中等度であり、なんらかの治療介入が考慮されるかもしれない		顕著であり、なんらかの治療介入が深刻に考慮されよう		重度であり、なんらかの強力な治療介入が適応される		極度であり、強力な治療介入が確実に適応される
5. 病識/現実検討能力	完璧である		まずまずである		中級であり、疑わしい		乏しく、不十分である		重大な問題がある		極度の問題がある
6. 社会的能力/自立	完璧であり、完全に自立している		まずまずであり、概ね自立している		中級であるが、外来治療が想定される程度である。しかしいくらかの社会的支援を要す		乏しく、不十分であり、入院治療が想定される		重大な問題があり、ほとんどもを依存している		極度の問題があり、完全依存である
7. 治療へのアドヒアランス	完全である (100%)		十分である (概ね90%)		部分的だが、なんどもが許容できる (概ね70%)。または、少し過剰に服用する		部分的、不十分である (概ね50%)。または、許容できないくらい過剰に服用する		僅かである (概ね30%以下)。または、相当ひどく過剰に服用する		完全に遵守していない。または、すぐに全部服用する
8. 治療関係/現状に対する治療者の安心感	最善で、治療者は完全に安心している		概して許容できる。満足できる		中級であり、治療者は少々の困難を覚える		乏しく、不十分である		重大な問題がある		極度の問題があり、治療者は絶えずプレッシャー、不快感に曝されている
9. 全般的予後印象	完璧である		まずまずである		中級であり、疑わしい		乏しい		重大な問題がある		極度の問題がある
10. 自覚的ウェルビーイング/治療への満足度 (薬剤の自覚的効果を含む)	完璧である (自覚的には100点)		良好である (自覚的には80点台)		まずまずである (自覚的には60点台)		悪い (自覚的には40点台)		重大な問題がある (自覚的には20点台)		極度の問題がある (自覚的には0-9点)

## II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書（平成20年度）

精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究

—統合失調症の治療ガイドライン・アルゴリズムについての比較研究—

分担研究者 鈴木健文 井の頭病院 医長

研究要旨：我が国においては、統合失調症に対する抗精神病薬多種併用・大量療法が経験的に行われてきている。しかし、海外でもその頻度は増加しつつあるようではあるが、多種併用療法を支持するエビデンスは極めて乏しく、また、原則として大量療法の有用性は否定されている。我々はアルゴリズムに則った治療を通常治療と比較することにより、こうした治療法を批判的に検討する。いくつかの統合失調症治療のガイドラインやアルゴリズムが発表される中、このような実証的研究は過去に少なく、我が国からその結果を発信することは大変に意義深いことである。ここでは主にアルゴリズム作成に関して考察する。

A. 研究目的

まず、アルゴリズム作成に関する考察を行う。統合失調症治療の原則は、抗精神病薬単剤治療である (Miller et al, 2004; Moore et al, 2007)。通常、2剤目までは単剤治療を試み、それでも反応しない場合は(使用できれば)クロザピンが考慮される。しかし、抗精神病薬単剤治療には十分に反応しない症例が少なくないため (Stahl and Grady, 2004)、また、おおくの合併症状を呈するため、他の向精神病薬を併用することはしばしば行われている (Chakos et al, 2006)。定型抗精神病薬においては、特に錐体外路症状が問題となるため、抗パーキンソン病薬併用が通常的に行われてきた。しかし、非定型抗精神病薬は総じてその相対的リスクが低いため、通常抗パーキンソン病薬の予防的併用は妥当でないといわれ、その内在的副作用より、使用を必要最低限にとどめるという指針は妥当と考えられる (Weiden et al, 2007; Kahn et al, 2008)。それ以外の併用薬として、本邦で使用できるものと

しては、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルプロ酸、リチウム、カルバマゼピンなどの気分安定薬、および抗うつ薬、が挙げられる。

カルバマゼピンに関してはアジア人種において副作用が特に喚起されていること、薬物相互作用の可能性が高いこと (Hesslinger et al, 1999)、およびその使用が推奨されていない (Leucht et al, 2007) ことより、また抗うつ薬については我が国では統合失調症に対して使用されることがほとんどなく、そもそも非定型抗精神病薬自体がうつ状態を改善させる可能性より (Philip et al, 2008)、これら薬剤はアルゴリズムから外してある。

そこで、我が国では保険外適応であるが、統合失調症における、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルプロ酸、リチウム、の効果に関して概説する。端的にまとめると、それらの有効性は、メタ解析レベルでは確立されたものではないものの、臨床的には頻用され、他の選択肢が限られている場合には十分考慮に値する。

まず、ベンゾジアゼピン系薬剤であるが、メタ解析

では短期間の鎮静を除いてはその有効性は確立されてはいないが (Volz et al, 2007)、我が国では睡眠薬などの併用はほぼ通常的に行われており、実際抗精神病薬のみによる治療は現実的ではないため (Suzuki et al, 2007)、臨床試験ではよく使用される、6mg 程度までのロラゼパムを、適応に応じ慎重に使用することは妥当と考えられる (e.g. Lieberman et al, 2005; Kahn et al, 2008)。

バルプロ酸による増強療法は、やはりメタ解析におけるエビデンスは十分ではないものの (Basan and Leucht, 2004)、臨床的には保険外適応ながらしばしば行われ、2001年ニューヨーク州の入院症例の実に3分の1以上で使用されていたというデータがある (Citrome, 2001)。さらに、急性増悪した入院症例 249 名を、リスペリドン、オランザピンの単剤、およびそれらとバルプロ酸併用で 28 日間治療した、大規模無作為化二十盲検試験によると、併用治療群でより早期に、有意に改善がみられ、忍容性も良好であった (Casey et al, 2003)。同様の方法でバルプロ酸増強療法を検討した試験でもやはり、治療後 3 および 7 日での急性期における攻撃性への効果が確認され、治療効果の差は 28 日間維持される傾向にあった (N=249. Citrome et al, 2004)。

また、12 例の急性増悪入院症例を 21 日間ハロペリドールで治療した試験でも、バルプロ酸による治療増強効果が確認されている (Wassef et al, 2000)。リチウムに関して、統合失調感情障害では有用である可能性が示唆されるが (Johnstone et al, 1988; Hogarty et al, 1995)、やはり統合失調症に関するエビデンスは十分ではない (Leucht et al, 2007)。しかし、気分症状が目立たない 22 例の慢性期の統合失調症重症例に、4 週間、2 回ずつ、リチウムかプラセボを投与した試験では、10 例で有効性を確認した (Small et al, 1975)。また、入院の慢性期統合失調症 11 例、統合失調感情障害 7 例をリチウムで治療したところ、8 例で興奮や躁状態に、5 例で精神病症状に、5 例で抑うつ症状に改善

を認めた (Carman et al, 1981)。

最後に、統合失調症における保険外適応薬剤使用は極めて頻繁にもかかわらず、エビデンスは全く不十分なことが今回の研究の動機の一つである。さらには、我が国で頻繁に行われており、今回の研究ターゲットである、抗精神病薬併用療法に関して、定型+非定型薬併用、最終手段であるクロザピンを含んだ併用などの有用性は否定こそできないが、信憑性にも大きな課題があり (Correll et al, 2008)、我が国で依然通常的である定形薬併用療法に関するエビデンスは皆無に近いという状況である (Suzuki et al, 2004)。

## B. C.D. 研究方法、結果、および考察

### 1. 抗精神病薬の変更について

最初の抗精神病薬に反応が十分でなかった場合、次の抗精神病薬治療に移行することが推奨される。我々は、アリピプラゾール:APZ に変更する際、1. APZ12mg を上乗せし、4 週間から前薬を削減する、2. APZ12mg 開始と同時に前薬を削減する、という 2 つの方法を、14 週間のオープン試験により検証した。前薬は 2 週ごとに 25% ずつ削減し、APZ の維持用量は 12-30mg で調整された。その結果、2 つの変更方法に大きな差を認めなかったため、変薬方法は症例の好みに応じて決定すべきことが示唆された (文献 G.13)。→ 現行プロトコルで、4 週間の変薬調整期間を設けていることは、概ね妥当と考えられる (特に前治療が多剤併用であると想定される Stage1 では長めの変薬期間を担保している)。

(非定型)抗精神病薬 3 剤を順番に使用しても効果不十分であった場合の治療法は、(クロザピンが使用できない本邦においては特に)確立されていない。我々は、オランザピン:OLZ、リスペリドン:RIS、クエチアピン 3 剤による治療に反応しなかった 17 例に対して、OLZ と RIS の併用療法の効果をオープン試験により検証した。結果 7 名が治療後 BPRS70% 以下で定義される改善を示し、うち 2 例は後に単剤治療移行が可能であった。抗精神病薬併

用療法の効果は全般的には判然としないが、治療抵抗例には考慮に値することが示唆された(文献 G.3)。→現行プロトコールでは、Stage4 で検討に値する。1418 名の ICD-10 コード F2 症例を対象とした、縦断的大規模処方調査では、50 歳代より高齢の症例において抗精神病薬処方量の低下を認め、発症年齢がより高齢の症例においても抗精神病薬処方量は少なかった(文献 14)。→推奨通りではあるが、高齢症例においてはより低用量で慎重に治療することが求められる。

統合失調症における治療反応の定義は、従来評価尺度の点数推移でなされてきた一方、社会機能に関しては十分な注目が払われてきていなかった。また、評価尺度の実際性に関しては時間の問題も大きい。臨床現場では、医師は最低限(専ら症状からもたらされる)諸問題、および社会機能は評価している。我々は PANSS と GAF 評定の 1/3-1/4 程度の時間で済む TIP-Sz および FACT-Sz を開発し、それらが有用であることを示した(文献 G.2)。また、近年提唱されている統合失調症における寛解に際し、GAF では 61 点以上が関連する可能性を示唆した(文献 1.5)。→治療転帰として PANSS と GAF を評価する際、寛解も評価する必要がある。主治医が 5 分程度で評定できる TIP-Sz と FACT-Sz を評価することも検討される。

## 2. 統合失調症の新規評価尺 TIP-Sz および FACT-Sz に関して

統合失調症の様々な病態を評価すべく、数多くの評価尺度が用いられてきているが、多忙な臨床場面において広く使用されるには、実際のところ数が多過ぎる。評価に基づく治療を促進するためには、的確な、簡便で使いやすい評価尺度が必要である。

我々は簡便な評価尺度である、Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia(TIP-Sz) および Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia(FACT-Sz)、を開発した。TIP-Sz は、異常言動/解体、敵対心/興奮/暴力、無関

心/感情的引きこもり/運動減退、気分/不安/強迫/確認に関する症状、病識/現実検討能力、社会的能力/自立、治療へのアドヒアランス、治療関係/現状に対する治療者の安心感、全般的予後印象、自覚的ウェルビーイング/治療への満足度、の 10 項目からなる。これらは頻繁に問題となり、それぞれが 0-10 点で評価される。FACT-Sz は、症例の心理社会的機能を、完全に客観的視点から、0-100 点で評価する。本稿では、TIP-Sz および FACT-Sz と、頻用される Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS)、Global Assessment of Functioning(GAF)、および Clinical Global Impression-Severity 下位尺度との関連を調査した。

4 名の熟達した精神科医が独立して評価した、36 症例分のデータを解析した。極めて良好な評価者間信頼性の下 (Intraclass correlation coefficients: 0.822-0.966)、それぞれの評価尺度の相関はかなり高かった(Spearman's  $\rho$ : 0.825-0.909)。特筆すべきは、TIP-Sz と FACT-Sz は、PANSS と GAF を完成させる 1/3-1/4 の時間で評定できた。

TIP-Sz および FACT-Sz の信頼性、妥当性が検証された。それらは基準化された最低限の評価尺度として、日常臨床で有用であると考えられる。

## 3. トロント大学 Centre for Addiction and Mental Health(CAMH)出張

CAMH にて David Mamo 医師と抗精神病薬の多種併用療法に関する討議を行った。計画中のアルゴリズムに対しては、クロザピンが使用できない状況は厳しいものの、2 種類までは抗精神病薬単剤治療を試すべきであること、また、3 つ目の選択として、はじめの 2 種類のうち良好な方の増強療法、定型薬の可能性、が担保されていることへの評価が与えられた。また、アルゴリズム治療が優っているとすれば、Stage3 までには相応の差が認められるだろうとの同意に至った。また組み入れる症例の病期、重症度によって、結果が影響され得るであろうとの指摘を受けた。最終的な結論は、こういったターゲッ

トを治療するかにより、結果が相応のものになろうとの完全に全うなご意見を頂戴したが、実はあのクロザピンも（相応の手間を勘案すると）一部の症例にしか使えていない現状も伺い知ることが出来た。

#### E. 結論

我が国における統合失調症治療の薬物療法は例外的であるが、その検討は不十分であった。いくつかの統合失調症治療のガイドラインやアルゴリズムが発表される中、実証的研究は過去に少なく、我が国からその結果を発信することは大変に意義深いことである。

#### F. 参考文献

1. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD004028.
2. Carman JS, Bigelow LB, Wyatt RJ. Lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic and schizoaffective patients. *J Clin Psychiatry.* 1981 Mar;42(3):124-8.
3. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy KA, Wozniak P, Sommerville KW. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2003 Jan;28(1):182-92.
4. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller del D, Patel JK, Tapp A, Keefe RS, Rosenheck RA. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv.* 2006 Aug;57(8):1094-101.
5. Citrome L. Schizophrenia and valproate. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37 Suppl 2:74-88.
6. Citrome L, Casey DE, Daniel DG, Wozniak P, Kochan LD, Tracy KA. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr Serv.* 2004 Mar;55(3):290-4.
7. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull.* 2008 Apr 21. [Epub ahead of print]
8. Hessleringer B, Normann C, Langosch JM, Klose P, Berger M, Walden J. Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1999 Aug;19(4):310-5.
9. Hogarty GE, McEvoy JP, Ulrich RF, DiBarry AL, Bartone P, Cooley S, Hammill K, Carter M, Munetz MR, Perel J. Pharmacotherapy of impaired affect in recovering schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1995 Jan;52(1):29.
10. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Owens DG. The Northwick Park "functional" psychosis study: diagnosis and treatment response. *Lancet.* 1988 Jul 16;2(8603):119-25.
11. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghie MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindefors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE; EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008 Mar

- 29;371(9618):1085-97.
12. Leucht S, Kissling W, McGrath J, White P. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD001258.
  13. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD003834.
  14. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005 Sep 22;353(12):1209-23.
  15. Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Ereshefsky L, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller DD, McEvoy JP, Rush AJ, Saeed SA, Schooler NR, Shon SP, Stroup S, Tarin-Godoy B. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiatry.* 2004 Apr;65(4):500-8.
  16. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller del D, McEvoy JP, Robinson DG, Schooler NR, Shon SP, Stroup TS, Miller AL. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry.* 2007 Nov;68(11):1751-62.
  17. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics: a review of the current literature. *J Psychiatr Pract.* 2008 Jan;14(1):34-44.
  18. Small JG, Kellams JJ, Milstein V, Moore J. A placebo-controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1975 Dec;132(12):1315-7.
  19. Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem.* 2004 Feb;11(3):313-27.
  20. Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Nomura K, Takano H, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H. Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004 Jun;7(2):133-42.
  21. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Nomura K, Takeuchi H, Tomita M, Tsunoda K, Nio S, Den R, Manki H, Tanabe A, Yagi G, Kashima H. How effective is it to sequentially switch among Olanzapine, Quetiapine and Risperidone?—A randomized, open-label study of algorithm-based antipsychotic treatment to patients with symptomatic schizophrenia in the real-world clinical setting. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 Dec;195(2):285-95.
  22. Suzuki T, Uchida H, Nomura K, Takeuchi H, Nakajima S, Tanabe A, Yagi G, Watanabe K, Kashima H. Novel rating scales for schizophrenia - Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz) and Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz). *Schizophr Res.* 2008 Dec;106(2-3):328-36.
  23. Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD006391.

24. Wassef AA, Dott SG, Harris A, Brown A, O'Boyle M, Meyer WJ 3rd, Rose RM. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2000 Jun;20(3):357-61.
25. Weiden PJ, Preskorn SH, Fahnstock PA, Carpenter D, Ross R, Docherty JP; Roadmap Survey. Translating the psychopharmacology of antipsychotics to individualized treatment for severe mental illness: a Roadmap. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 7:1-48.
- failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacology.* 2008;23(6):455-463.
4. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Kashima H. A potentially aborted neuroleptic malignant syndrome following seclusion against uncontrollable water intoxication. *Psychopharmacol Bull.* 2008;41(1):164-70.
5. Nakajima S, Ishida T, Akaishi R, Takahata K, Kitahata R, Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Nomura K, Nakagawa A, Watanabe K, Kashima H. Impacts of switching antidepressants following successful electroconvulsive therapy on the maintenance of remission in patients with treatment-resistant depression: A chart review. *J ECT.* In Press.

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Kashima H. Treatment target in schizophrenia: A critical review and a clinical suggestion. *Psychopharmacol Bull.* 2008;41(4):80-102.
2. Suzuki T, Uchida H, Nomura K, Takeuchi H, Nakajima S, Tanabe A, Yagi G, Watanabe K, Kashima H. Novel Rating Scales for Schizophrenia – Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz) and Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz). *Schizophr Res.* 2008;106(2-3):328-36.
3. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Nakajima S, Nomura K, Takeuchi H, Tanabe A, Yagi G, Kashima H. Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia. -An open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacology.* 2008;23(6):455-463.
4. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Kashima H. A potentially aborted neuroleptic malignant syndrome following seclusion against uncontrollable water intoxication. *Psychopharmacol Bull.* 2008;41(1):164-70.
5. Nakajima S, Ishida T, Akaishi R, Takahata K, Kitahata R, Uchida H, Suzuki T, Takeuchi H, Nomura K, Nakagawa A, Watanabe K, Kashima H. Impacts of switching antidepressants following successful electroconvulsive therapy on the maintenance of remission in patients with treatment-resistant depression: A chart review. *J ECT.* In Press.
6. Takeuchi H, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H. Predictors of clinical worsening following a switch to aripiprazole in patients with schizophrenia: a 1-year naturalistic follow-up study. *J Clin Psychopharmacol.* In Press.
7. Nakajima S, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced spermatorrhea. *J Clin Psychiatry.* In Press.
8. Shida H, Suzuki T, Misawa F, Watanabe K, Fujii Y, Kashima H. A Japanese survey on remission in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2008.  
<http://bjp.rcpsych.org/cgi/eletters/190/1/81-a>
9. Uchida H, Suzuki T, Mamo DC, Mulsant BH, Tsunoda K, Takeuchi H, Kikuchi T, Nakajima S, Nomura K, Tomita M, Watanabe K, Kashima H. Survey of benzodiazepine and antidepressant use in outpatients with mood disorders in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009

Apr;63(2):244-6.

10. Nakajima S, Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Kashima H. Antipsychotic-induced Paroxysmal Perceptual Alteration in a Patient with Bipolar Disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Feb 1;33(1):160-1.
11. Uchida H, Suzuki T, Mamo DC, Mulsant BH, Kikuchi T, Takeuchi H, Tomita M, Watanabe K, Yagi G, Kashima H. Benzodiazepine and Antidepressant Use in Older Patients with Anxiety Disorders: A Survey of 796 Outpatients in Japan. *J Anxiety Disord*. 2009 May;23(4):477-81.
12. Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H. Should Adjunctive Antipsychotic Treatment be Continued in Remitted Patients with Depression?: A Preliminary Finding. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb;63(1):126.
13. Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Nakajima S, Nomura K, Kikuchi T, Manki H, Watanabe K, Kashima H. A randomized open-label comparison of two switching strategies to aripiprazole treatment in with schizophrenia –Add-on, wait, and tapering of previous antipsychotics vs. add-on and simultaneous tapering. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(5):540-3.
14. Uchida H, Suzuki T, Mamo DC, Mulsant BH, Tanabe A, Inagaki A, Watanabe K, Yagi G, Tomita M. Effects of age and age of onset on prescribed antipsychotic dose in schizophrenia spectrum disorders: a survey of 1,418 patients in Japan. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(7):584-93.

学会発表

- 1) Suzuki T et al. New rating scales for schizophrenia: The SCOPE and the FOCUS. The XXVI Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Munich, 2008.7.13-17.
- 2) 鈴木健文他：重度統合失調症例における、バルプロ酸による非定型抗精神病薬増強療法。第18回日本臨床精神神経薬理学会，東京，2008.10.1-3.
- 3) 鈴木健文他：統合失調症の新しい評価尺度 - The schizophrenia of common and overall problems for evaluation: SCOPE、および、The functioning of objective and clinical utility in schizophrenia: FOCUS -。第3回日本統合失調症学会，東京，2008.3.13-14.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究

—抗精神病薬併用療法に関する研究—  
合理的併用療法の可能性および多剤併用大量療法への批判的考察を含めて—

分担研究者 岸本泰士郎 大泉病院 副医長

研究要旨

統合失調症に対する我が国の多剤併用大量療法が疑問視されるようになって久しい。一方で、著名なアルゴリズムでも抗精神病薬の併用療法はステージ最終段階で認められており、海外においても併用治療の割合は10%から30%程度といわれる。本研究では抗精神病薬同士、抗精神病薬と他の向精神薬の併用療法に関する文献的考察を行った。抗精神病薬併用の効果に関する無作為比較対照試験（RCT）はわずかで、すべてクロザピンと他の抗精神病薬の併用療法であった。このうち半数は併用療法が効果に勝っており他は同等であった。クロザピン以外の研究を含めたメタアナリシスからは、併用療法群は単剤治療群に比して2つの主要アウトカム、すなわち効果の指標および治療中断において勝っていることが示された。しかし異種性が強くパブリケーションバイアスが大きいこれらのデータから、一般に併用療法が有用であると結論づけることはできない。他の向精神薬に関して、リチウムは有用である可能性が示されたが統合失調感情障害患者への良好な反応に影響された可能性がある。バルプロ酸の追加投与は効果出現を早めたり攻撃性を改善させたりする可能性がある。抗うつ薬は統合失調症陰性症状に対して有用である可能性がある。しかし研究本数やサンプル数が小さくこれらのエビデンスは薄弱であり、優れたデザインの臨床試験によるエビデンスの集積が望まれる。我が国の多剤併用療法は、前述のエビデンスに必ずしも基づいておらず、抗精神病薬の容量が増えることで出現する副作用のための投薬、さらに副作用止めに用いた薬剤の副作用のための投薬といった形での多剤治療が目立つ。今後（種類・量の減量をも戦略に含んだ）我が国の実情に即したアルゴリズムの確立・検証を行っていく必要がある。

A. 研究目的

多くのガイドラインで抗精神病薬治療は単剤治療が前提となっているのに対して、実際の治療現場では抗精神病薬2剤以上の併用が行われるケースが決して少なくない。我が国のみならず、クロザピンの使用が可能な海外においても併用治療の割合は10%から30%程度といわれる<sup>1,2)</sup>。このような状況となっているのはなぜだろうか。

実は、いくつかの著名なアルゴリズムにおいてアルゴリズムの最終段階では抗精神病薬の併用が認められている<sup>3)</sup>。「最後の切り札」として使われるクロザピンに対しても治療抵抗性患者の反応率は40-70%といわれ<sup>4)</sup>、元来難治である患者に対して、理想の治療目標に近づけるべくアルゴリズムを進めていった末に併用療法に行き付いたということかもしれない。しかし臨床現場において、このようなアルゴリズム最終段階への行き詰まりだけが、併用療法の理由ではないようである。クロザピンの使用者は全体で10%以下にとどまり、抗精神病薬の併用療法の多くはしばしばクロザピンを除いて行われている<sup>5)</sup>。このようなクロザ

ピン以外の併用療法の中には、臨床医が病状やQOLのより良い改善を求めて種々の工夫を行った結果、良好な経過が得られているというケースも少なからずあるはずである。

一方で我が国は、世界的に見ても特異な多剤併用大量療法実施国である。十分なエビデンスに基づく多剤併用療法がなされている可能性は低く、安易な多剤併用大量療法がもたらす不利益は相当大きいと考えられる。

そこで、本研究では抗精神病薬同士や抗精神病薬と他の向精神薬（気分安定薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン）との併用療法に関するエビデンスを調査する。さらに併用療法に関して、現在どんなエビデンスが不足しており、今後どのようなエビデンスの確立が必要とされるのかを考察する。最終的にはこれらに基づき、我が国の多剤併用療法の問題点を見極め、我が国の臨床精神薬理研究で今後扱うべきテーマやデザインの決定にあたって必要な情報を提供することが目的である。

B. 研究方法

統合失調症薬物治療における併用療法、すなわち

抗精神病薬同士の併用、抗精神病薬と他の向精神薬（気分安定薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン）との併用療法に関する文献を系統的に調査した。また我が国における統合失調症薬物治療につき文献や研究発表の検索から現状の把握に努めた。これらから、望まれる方向性につき考察した。

（倫理面への配慮）

倫理面の問題はなかった。

## C. 研究結果

### 1. 抗精神病薬併用の効果に関するエビデンス

効果に関して、現在までの併用療法に関する英文の無作為化比較対照試験（RCT）は非常に少なく、全てクロザピンに対して他の抗精神病薬を追加投与した試験である。計7本のRCTの内訳は、スルピリド<sup>6)</sup>やリスペリドン<sup>7)</sup>の併用群が主要アウトカムに勝っていたとするもの、主要アウトカムは同等であったが副次アウトカムにおいてアリピプラゾール<sup>8)</sup>やアミスルピリド<sup>9)</sup>の併用が有効であったとするもの、他3本<sup>10), 11), 12)</sup>では併用群は単剤群と同等だったとしている。しかしそれぞれの研究の症例数はかなり少なく、エビデンスは弱いと言わざるを得ない。

英文以外の研究を含めた併用療法に関するメタアナリシスによると、併用療法群は単剤治療群に比して2つの主要アウトカム、すなわち効果の指標およびあらゆる理由での治療中断において勝っていた。特に、治療の開始段階からの併用療法であった場合や、10週間以上の継続を行った場合は併用療法が有用である可能性が高かった。またこの結果は抗精神病薬の容量が併用療法によって単純に多くなったからではなく、併用療法による効果を示したものだ。

### 2. 抗精神病薬併用の安全性に関するエビデンス

併用療法への安全性に関しては、錐体外路症状の増悪、抗コリン薬の使用増加、ジスキネジアの増加、軽微なアカシジア、高プロラクチン血症、流涎などの比較的軽微な副作用が増加する一方で、糖尿病の発生率の増加や心血管系イベントによる死亡などといった重篤な副作用に併用療法が関連しているかどうかは不明である<sup>13)</sup>。併用療法群と単剤治療群の代謝系副作用を調査した研究<sup>14)</sup>で、併用療法群は代謝系の副作用に有意に関連していたが、この関連は心血管危険因子による調整を行ったところ消失した。さらにQTc延長に関しても併用療法自体による危険性は明確でなく、抗精神病薬の容量増加がQTcの延長と関連していたという結果が得られている<sup>15)</sup>。

### 3. 気分安定薬の併用に関するエビデンス

リチウム単剤による治療効果は抗精神病薬に劣っていたが、強化療法としての効果を検証した11本のRCTから、リチウムの有用性が示された。

しかしこの有用性は統合失調感情障害患者を除いたところ不明確になった。さらにリチウム強化療法群は忍容性が低かった<sup>16)</sup>。バルプロ酸による強化療法に関しては7本のRCTが存在するが、多くの研究でサンプル数が小さく情報としては不十分であった。バルプロ酸強化療法群は効果において非投与群との有意差は認められなかったが、強化療法群では攻撃性が有意に低下した、治療への反応が早かったなどの報告がある<sup>17)</sup>。このように特定の要素において効果が得られる可能性はあるものの、やはりエビデンスは薄弱で、よりサンプル数の大きい特定のターゲットをもった研究が必要である<sup>18)</sup>。

### 4. 抗うつ薬の併用に関するエビデンス

5本（N=190）のRCTの結果から、併用群で全般印象の有意な改善、陰性症状の有意な改善を認めた。特に情動の平板化、失語、自発性の欠如などの面において有意な改善が認められた。忍容性に関してもプラセボ群との有意差はなく問題なかった。しかし十分なデータがなく、確定的なエビデンスとは言えない<sup>19)</sup>。

### 5. ベンゾジアゼピン

16本のRCTで、ベンゾジアゼピンによる併用療法群と抗精神病薬単剤群の比較が行われている。投与後始めの1時間は併用療法群が抗精神病薬単剤群に比して全般改善度で有意に勝っていた。しかしこの有意差は時間の経過とともに消失し2時間以降では再現性が認められなかった<sup>20)</sup>。

### 6. 我が国の多剤併用療法の現状

我が国における入院患者の単剤処方率は15-30%程度で諸外国に比して著しく低く、一方3剤以上の多剤併用の割合は40%程度ないしそれ以上であり、諸外国に比して著しく高い<sup>21)</sup>。また抗精神病薬総投与量はクロルプロマジン換算で1000mgを超える大量療法が多く、これも世界的に突出している<sup>21)</sup>。抗精神病薬の内訳はリスペリドンとレボメプロマジンの組み合わせ、ハロペリドール、レベメプロマジン、クロルプロマジンといったの組み合わせが多く、今も1980年のLambertの考え方が根強く残っている感を否めない<sup>22)</sup>。さらに抗精神病薬の用量が増えることで出現する副作用のための投薬、さらに副作用止めに用いた薬剤の副作用のための投薬といった形での多剤治療も目立つ。

## D. 考察

以上、抗精神病薬の併用療法に関する文献的考察を行った。抗精神病薬の併用療法が単剤治療よりも有効であるというエビデンスが少数ながらあり、安全性に関しても単純に併用数が増えることによる副作用の増加よりも、抗精神病薬の総用量が増加することによる問題が大きい可能性が

あることを示した。このように少なくとも特定の状況下では併用療法がより有効であるとは言えるが、併用療法のエビデンスは未だ薄弱で決して一般化出来るものではない。データは不足しており、特定の対象や治療薬の組み合わせ等における今後の検討が必要である。具体的には抗精神病薬同士の併用として、クロザピン以外の抗精神病薬同士の組み合わせに関しては殆ど情報が無い。また抗精神病薬とリチウムやパルプロ酸、あるいは抗うつ薬の併用療法に関しては、大規模なサンプルでの研究が不足していると同時に、サンプル数は小さくとも均一な集団や、特定の症状にターゲットを絞った well-designed な研究が求められている。

我が国の多剤併用療法は、前述のエビデンスに必ずしも基づいておらず、抗精神病薬の用量が増えることで出現する副作用のための投薬、さらに副作用止めに用いた薬剤の副作用のための投薬といった形での多剤治療が目立つ。第1に、エビデンスに基づいた合理的な処方への修正、第2に治療抵抗例への戦略の開発が求められる。

#### E. 結論

併用療法の有効性を示したエビデンスが少数ながらあるが、エビデンスは未だ薄弱である。併用療法に関する well-designed な臨床研究が望まれる。一方で我が国の多剤併用療法はエビデンスに必ずしも基づいていないものが多く、患者が被る不利益は大きいと考えられる。今後、我が国の実情に即したアルゴリズム、すなわち合理的な処方への修正および、治療抵抗例への戦略を含むようなアルゴリズムの確立が必要である。

#### 参考文献

- 1) Leslie DL, Rosenheck RA: Use of pharmacy data to assess quality of pharmacotherapy for schizophrenia in a national health care system: individual and facility predictors. *Med Care*. 39: 923-33, 2001.
- 2) Covell NH, Jackson CT, Evans AC, et al.: Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophr Bull*. 28: 17-29, 2002.
- 3) Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, et al.: The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry*. 68:1751-62, 2007.
- 4) Havaki-Kontaxaki BJ, Ferentinos PP, Kontaxakis VP, et al.: Concurrent administration of clozapine and

electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 29: 52-6, 2006.

- 5) Correll CU: Antipsychotic polypharmacy, part 1: Shotgun approach or targeted cotreatment? *J Clin Psychiatry*. 69: 674-5, 2008.
- 6) Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, et al.: Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 171:569-73, 1997.
- 7) Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, et al.: Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 162: 130-6, 2005.
- 8) Chang JS, Ahn YM, Park HJ, et al.: Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 69: 720-31, 2008.
- 9) Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, et al.: Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 41: 24-8, 2008.
- 10) Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, et al.: A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry*. 66: 63-72, 2005.
- 11) Honer WG, Thornton AE, Chen EY, et al.: Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med*. 354:472-82, 2006.
- 12) Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, et al.: Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 92:90-4, 2007.
- 13) Correll CU: Antipsychotic polypharmacy, Part 2: Why use 2 antipsychotics when 1 is not good enough? *J Clin Psychiatry*. 69:860-1, 2008.
- 14) Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, et al.: Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res*.

89: 91-100, 2007.

15) Correll CU, Frederickson AM, Figen V, et al.: The QTc interval and its dispersion in patients receiving two atypical antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 259: 23-7, 2009.

16) Leucht S, Kissling W, McGrath J: Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD003834. DOI: 10.1002/14651858.CD003834.pub2.

17) Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, et al.: Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 28:182-92, 2003.

18) Schwarz C, Volz A, Li C, et al.: Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004028. DOI: 10.1002/14651858.CD004028.pub3.

19) Rummel C, Kissling W, Leucht S: Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005581. DOI: 10.1002/14651858.CD005581.pub2.

20) Volz A, Khorsand V, Gillies D, et al.: Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD006391. DOI: 10.1002/14651858.CD006391.

21) 稲垣中: 抗精神病薬の多剤大量投与の妥当性. *Schizophrenia frontier.* 6: 134-138, 2005.

22) 宮本聖也: わが国の多剤併用大量療法の歴史と現状, 現在までの取り組みと課題. *精神神経学雑誌* 108: 599-607, 2006.

F. 健康危険情報  
特に問題なかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

渡邊衛一郎, 岸本泰士郎, 竹内啓善: 非定型抗精神病薬の登場によって統合失調症治療の副作用に対する考え方がどう変化したか? *臨床精神薬理* 11: 29-41, 2008.

Kishimoto T, Watanabe K, Shimada N, Makita K, Yagi G, Kashima H: Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia Inhibits the Hypothalamo-Pituitary-Gonadal Axis and Reduces Bone Mineral Density in Male Patients with

Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 69: 385-391, 2008.

岸本泰士郎: 高脂血症と抗精神病薬治療との関係を教えてください, 統合失調症の薬物療法100のQ & A 藤井康男 編. pp257-258, 星和書店, 2008.

岸本泰士郎: 抗精神病薬によって引き起こされた高プロラクチン血症について詳しく知りたい。性機能障害や骨代謝, 乳がん, 精神症状など高プロラクチン血症によって生じる有害事象やその対策について教えてください, 統合失調症の薬物療法100のQ & A 藤井康男 編. pp290-293, 東京, 星和書店, 2008.

岸本泰士郎: 高プロラクチン血症, 精神科身体合併症マニュアル—精神疾患と身体疾患を併せ持つ患者の診療と管理, 野村総一郎 監修, 本田明 編. pp218-219, 東京, 医学書院, 2008.

岸本泰士郎: 水中毒, 精神科身体合併症マニュアル—精神疾患と身体疾患を併せ持つ患者の診療と管理, 野村総一郎 監修, 本田明 編. pp274-276, 東京, 医学書院, 2008.

岸本泰士郎: 統合失調症に対するペロスピロン1回投与の経験—副作用やアドヒアランスに注目して—, *臨床精神薬理*, 11:2145-7, 2008.

岸本泰士郎: 統合失調症と骨代謝異常. *Ortho community*, in press, 2009.

岸本泰士郎: 薬剤併用の是非 (抗精神病薬同士, および抗うつ薬, 抗不安薬など), in press, 2009.

#### 2. 学会発表

岸本泰士郎: 統合失調症に対するペロスピロン1回投与の経験, AAP シンポジウム 2008, 2008年2月9日, 経団連ホール, 東京 シンポジウム資料 pp3, 2008.

Kishimoto T, Watanabe K, Shimada N, Makita K, Yagi G, Kashima H: Antipsychotic-induced amenorrhea reduces bone mineral density in female patients with schizophrenia. 26th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Munich, 2008.

岸本泰士郎: 抗精神病薬と高プロラクチン血症, DS フォーラム 2009, 2009年3月7日, グランドプリンスホテル赤坂, 東京, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書（平成20年度）

精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究

—緊張病の治療アルゴリズム—

研究分担者 大久保 善朗 日本医科大学 精神医学教室 教授  
研究分担者 落 裕美 久留米ヶ丘病院長 院長

研究要旨

緊張病症状は、ICD-10 や DSM-IV では、主に緊張型として統合失調症の一亜型として診断されている。しかしながら、緊張病症状は、統合失調症よりも気分障害、特に双極性障害において認められることが多い。また、器質性精神障害においても認められることもあり、発熱や自律神経失調を合併した悪性緊張病ではさらに重篤な身体合併症の危険性が高く、治療の遅れは致死的な転帰をもたらすことがある。加えて、緊張病症状は原疾患の如何にかかわらず、benzodiazepine などの薬剤と ECT が有効なことから、緊張病症状を呈する状態を一つの症候群として扱い、早急な治療を行うことが推奨される。そこで、本分担研究では、精神科薬物療法アルゴリズムの最適化を目的に、緊張病症状に関する内外の文献を参考に緊張病の治療アルゴリズムを作成した。治療アルゴリズムは以下の通りである。

緊張病の治療にあたっては、まず全身管理、原疾患の治療が必要である。身体疾患に伴う緊張病症状であれば身体疾患に対する治療を行う。また、病状の増悪や悪性緊張病惹起の可能性のため定型抗精神病薬は中止しなければならない。原疾患の治療としての非定型抗精神病薬は、悪性緊張病の場合は使用すべきでないが、非悪性緊張病の場合には、臨床症状を注意深く観察しながら投与を試みてよい。さらに、緊張病の中でも非悪性緊張病の場合には、benzodiazepine 低用量から開始し、無効であれば増量し、数日で改善が認められない場合は ECT（電気けいれん療法）を導入する。悪性緊張病の場合には、身体的な重症度にもよるが、治療が遅延することで合併症の可能性が高まることから、benzodiazepine 高用量の投与と同時に ECT の開始を考慮すべきである。benzodiazepine の抗けいれん作用により ECT 効果の減弱が予想されるが、benzodiazepine の投与スケジュールの調節や、麻酔時に benzodiazepine 拮抗薬（flumazenil）を併用することによって十分な ECT 効果が達成できる。

A. 研究目的

緊張病症状は、ICD-10 や DSM-IV では、主に緊張型として統合失調症の一亜型として診断され

ている。しかしながら、緊張病症状は、統合失調症よりも気分障害、特に双極性障害において認められることが多い。また、器質性精神障害におい