

表1 調査協力機関一覧

	担当医師氏名
長崎大学医学部附属病院	小澤寛樹, 中根秀之, 林田雅希, 今村明, 伊東勉
友愛会 田川療養所	田川安浩, 田川雅浩
厚生会 道ノ尾病院	松本純隆, 畑田けい子, 立木均, 本山俊一郎, 松本一隆
長崎保養院	福迫貴弘
志仁会 西脇病院	久保田潤子, 古田博明
清瀬会 三和中央病院	能登原勉, 塚崎稔, 高田浩一, 川瀬健一郎
五省会 廣中病院	廣中郁宏, 辻田高宏, 赤瀬啓介
榮寿会 真珠園療養所	林田博典, 仲間一郎, 藤丸浩輔
紅葉病院	古田敬介, 内山恭子
長崎県立精神医療センター	高橋克朗, 與那城竹亮, 坂本久男, 金替信治, 磨井章智
仁祐会 小島居謙早病院	小島居湛, 福田英二, 佐田美佐子, 奈良崎悦男
青藍会 みどりの園病院	神宮司多門, 田中真理子, 松嶋圭
陽明会 宮原病院	宮原明夫, 宮原靖
愛恵会 佐世保愛恵病院	野口栄二
みなづき 佐々病院	柏木ひみこ
五島中央病院	小田孝, 金 賢, 犬塚敦志
うえき心療内科クリニック	植木健, 福迫貴弘
サザンクリニック	南秀雄
みちクリニック	道辻俊一郎
新クリニック	松本博隆

2007年4月本試験終了時点

いる。中でも最近では、microelectronic monitoring system cap (MEMS) を用いた研究において、61.9%が処方通りに服用していないことが明らか<sup>2)</sup>となっており、服薬アドヒアランスの向上を考えることも重要である。

2005年7月にはolanzapine Zydys錠(以下、olanzapine口腔内崩壊錠とする)が日本イーライリリー社から発売され、口腔内崩壊錠の特性から服薬早期から安定した効果発現に繋がる可能性と、様々な理由で生じる服薬不遵守を解消する可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。そこで、われわれはolanzapine口腔内崩壊錠の有効性と安全性について多角的に評価検討する目的で、長崎大学精神神経科を中心に「長崎 Zydys 研究会」を立ち上げ、長崎県下の総合病院、精神科病院、クリニックと連携し「統合失調症に対する Olanzapine 口腔内崩壊錠の有効性と安全性に関する調査」共同研究を実施した。

今回の報告は、本臨床精神薬理誌第10巻2号(2007年2月)に掲載された中間検討データ<sup>4)</sup>に

新たな症例を追加し、51例での最終データとして解析・評価したものである。結果、中間検討データとほぼ同様の傾向として結果をまとめることができた。Olanzapine口腔内崩壊錠による治療では投薬開始早期から精神症状の有意な改善が認められ、さらにQOLや病識、服薬感についても有意な改善が認められた。水なしで服薬できる口腔内崩壊錠が剤形として追加されたことで、アドヒアランスの向上という観点から薬剤の飲みやすさや飲み心地が薬物治療の継続に寄与している可能性も踏まえ、有効性と安全性について考察を加えた。

## II. 対象と方法

本調査研究は表1に示した、長崎県下20の医療機関にて2005年7月より準備検討され、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を、他各施設でも適切な倫理的審査を経て検討実施された。

### 1. 試験対象, 目標症例数

ICD-10およびDSM-IVにより統合失調症と診断された, 初発もしくは再発・再燃を含む精神症状の急性増悪症例を対象とした。なお, 入院例, 外来例ともにエントリー可能とし, 症例数は全体で50症例を目標とし, 2006年11月までに51症例が登録された。対象患者あるいは家族・保護者にはolanzapine口腔内崩壊錠の特性と本調査研究の目的を説明し, 文書もしくは口頭にて同意を得た。

### 2. 試験方法

Olanzapine口腔内崩壊錠の用法・用量に従い, 急性増悪症状を認める場合には, 20mg/日まで早急に増量を試みるものとした。前治療薬がある場合にはolanzapine口腔内崩壊錠導入後, 4週後を目処に可能な限り単剤化を試み, ベンゾジアゼピン系抗不安薬, valproic acid, その他の感情調整薬, 抗パーキンソン薬(パーキンソン症候群に適応とするもの)に限り, 錐体外路症状を認める場合に使用可, 睡眠薬は併用薬剤として投薬を認めた。

### 3. 調査期間, 登録期間および調査協力機関

調査実施期間は2005年7月から2007年5月までとし, 2006年11月までに登録された51症例を解析対象としてまとめた。本調査研究は表1に示した長崎県下20の医療機関にて実施した。

### 4. 評価方法

今回の調査研究では以下の4つの観点から有効性と安全性を評価検討した。

#### 1) 精神症状への有効性

精神症状評価には簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS)<sup>10)</sup>を主たる評価指標とし, 評価時期は開始時, 4週後, 12週後, 24週後とした。またBPRSについてはGuyの5症状因子からなるカテゴリー分類<sup>6)</sup>を用いての改善評価も検討した。また, 開始初期4週間における急性期症状に対する改善評価にも注目し, これには陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS)評価尺度から5項目を抽出したPANSS-EC(Positive and

Negative Syndrome Scale-Excite Component Score<sup>1),20)</sup>「衝動性の調節障害」「緊張」「敵意」「非協調性」「興奮」の5項目合計)を用いた。総合評価については疾患重症度(Clinical Global Impression-Severity: CGI-s), 全般改善度(Clinical Global Impression-Change: CGI-c)を用いた。

#### 2) QOLと病識への影響

日本語版Euro-QOL<sup>23)</sup>のうち問診5項目(1. 移動の程度, 2. 身の回りの管理, 3. 普段の活動, 4. 痛み/不快感, 5. 不安/ふさぎ込み)を使用し, 換算表によるスコアを算出した。病識に関しては3カテゴリー9項目からなる病識評価尺度The Schedule for Assessment of Insight日本語版(SAI-J)<sup>10)</sup>を用いた。評価時期はともに開始時, 1週後, 4週後, 12週後, 24週後とした。

#### 3) 治療薬の飲み心地と服薬アドヒアランス

治療薬の服薬遵守に関する評価アプローチとして, 治療薬の飲み心地と服薬アドヒアランスの2点について検討した。飲み心地(服薬感)はDrug Attitude Inventory(DAI-10)<sup>15)</sup>という10項目からなる問診評価を用い, 服薬アドヒアランスについてはRating of Medication Influence(ROMI)<sup>25)</sup>のパート1. 服薬良好の理由(11項目), パート2. 服薬不全の理由(15項目)を用いて服薬規定遵守に影響を与える態度および行動要因を評価検討した。評価時期はともに開始時, 1週後, 4週後, 12週後, 24週後とした。

#### 4) 安全性全般

安全性については, バイタルサイン, 血液・生化学検査, プロラクチン, 血糖関連, 体重, 錐体外路症状をそれぞれ評価した。錐体外路症状については薬原性錐体外路症状評価尺度(Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale: DIEPSS)<sup>24)</sup>を用いた。

### 5. 解析方法

本調査研究では投薬後24週間の観察期間を設け評価検討した。急性期精神症状に対する有効性に関しては4週後を主要評価時点とし, それ以外については6ヵ月後(24週後)を主要評価時点とした。投薬開始の51例中, 主な有効性評価には24週

投薬完了の40例と、中止11例のうち olanzapine 口腔内崩壊錠投薬後、1週間以上継続した症例で少なくとも開始後1回の評価が得られた7例を加えた47例で解析した。安全性情報に関しては登録開始された全症例を対象とした。中止例については中止時以降の欠損値を最終時の値を用いて補う LOCF (Last Observation Carried Forward) 法を用いた。また計量値は平均±標準偏差で示し、特に注釈のない評価解析は Wilcoxon の符号付き順位検定の手法を用いて有意差検定を行った。また、病識評価として用いた SAI-J と服薬アドヒアランスに関する評価で用いた ROMI の Part. 1 服薬良好な理由で得られたデータに関しては、Speaman 順位相関による相関性を検討した。

### Ⅲ. 結 果

#### 1. 患者背景・症例の内訳

患者背景を表2に、症例の内訳を図1に示す。患者の平均年齢は41.7歳、男性24例(47.1%)、女性27例(52.9%)とほぼ半数ずつを占めた。また、入院が54.9%、外来が45.1%であった。10例に合併症を認めたが、エントリーについては支障のないものであった。平均の罹病期間は、15.3±13.8年で、その内訳は、1～5年が最も多く19.6%、次いで20～30年、30～40年がともに17.6%であった。開始時の状態像については、幻覚・妄想が前景であるものが37.3%を占めていた。次いで慢性の経過で、症状が固定している自発性欠如、感情鈍麻が前景の31.4%であった。統合失調症の下位分類では、妄想型が64.7%、破瓜型が11.8%を占めていた。2007年5月末の最終投与症例の評価終了時点で、24週間完了例は40例、理由の如何を問わず中止例は11例であった。その詳細については、登録開始された51例中24週間の長期観察で精神症状悪化による中止は3例、副作用による中止・脱落例は4例に加え治療者の異動によるものが2例、転院、本人の希望が1例となっており、40例(78.4%)が継続・完遂した。

#### 2. Olanzapine 投与量および投与期間

表3に使用薬剤の種類と用量をまとめた。

Olanzapine 口腔内崩壊錠の用量は、投薬開始初日の平均が9.5mg/日、4週後で13.8mg/日、24週後で14.7mg/日であり、24週後の olanzapine 投与量は chlorpromazine 換算量平均587.5±244.1mg/日は、前治療時の抗精神病薬の chlorpromazine 換算量平均588.2±307.0mg/日とほぼ同用量であった。

#### 3. 前治療薬および併用薬

開始51例のうち前治療時に抗精神病薬が投薬されていた症例は45例(80.8%)、残り6例は初発例もしくは前治療薬を休薬中の症例であった。主な前治療抗精神病薬としては risperidone 15例(33.3%)、haloperidol 11例(24.4%)、olanzapine (錠) 10例(22.2%)のうち olanzapine 単剤4例(8.9%)、levomepromazine 9例(20.0%)、perospirone 7例(15.6%)、quetiapine と chlorpromazine がともに5例(11.1%)、bromperidol 2例(4.4%)等で chlorpromazine 換算量は平均588.2±307.0mg/日であった。また、前治療時、抗精神病薬が単剤で投薬されていた割合は22例(48.9%)、2剤併用が22例(48.9%)、3剤以上が1例(2.2%)であった。試験開始後に併用された抗精神病薬は20例(39.2%)であったが、1ヵ月の switching 期間で2例を除き olanzapine 口腔内崩壊錠の単剤投与となり、残り2例も3ヵ月後には単剤化できた。また1例が23週時点で症状悪化に伴い、再度抗精神病薬の併用治療となった。その他の向精神薬、抗パーキンソン薬、睡眠薬の併用状況は表3に示す通りである。

#### 4. 有効性と安全性の評価

##### 1) 精神症状の改善

BPRS による精神症状の推移を表4および図2に示す。解析対象となった47例において開始時 BPRS 合計点は平均51.2ポイントであったものが、ベースラインから4週後の変化量で-10.4ポイント、24週後で-15.4ポイントとそれぞれ有意な改善が認められた。さらに BPRS Guy クラスタ分類(「不安・抑うつ」「欲動性の低下」「興奮」「思考障害」「敵意・疑惑」の下部5項目のカテゴリに分類したもので)推移をみたところ、4週

表2 患者背景

項目	カテゴリ	例数	(%)
性別	男性	24	47.1
	女性	27	52.9
年齢 (歳)	平均値	41.7	
	標準偏差	13.7	
	最小値	19.3	
	最大値	69.6	
	中央値	42.0	
		n	(%)
	~20未満	1	2.0
	20以上~30未満	12	23.5
30~40	10	19.6	
40~50	12	23.5	
50~60	10	19.6	
60~	6	11.8	
入院・外来	入院	28	54.9
	外来	23	45.1
合併症	なし	41	80.4
	あり	10	19.6
既往歴	なし	41	80.4
	あり	8	15.7
	不明	2	3.9
罹病期間 (年)	平均値	15.3	
	標準偏差	13.8	
	最小値	0.1	
	最大値	48.4	
	中央値	10.2	
		n	(%)
	1年未満	7	13.7
	1以上~5未満	10	19.6
5~10	8	15.7	
10~20	6	11.8	
20~30	9	17.6	
30~40	9	17.6	
40~	2	3.9	
試験開始時の状態像	興奮状態	5	9.8
	昏迷状態	2	3.9
	幻覚・妄想が前景	19	37.3
	妄想が前景	4	7.8
	自発性欠如, 感情鈍麻が前景 I (新鮮な破瓜型)	2	3.9
	自発性欠如, 感情鈍麻が前景 II (慢性経過, 症状固定)	16	31.4
	うつ状態が前景	3	5.9
ICD-10分類	妄想型	33	64.7
	破瓜型	6	11.8
	緊張型	1	2.0
	鑑別不能型	7	13.7
	残遺型	1	2.0
	単純型	3	5.9

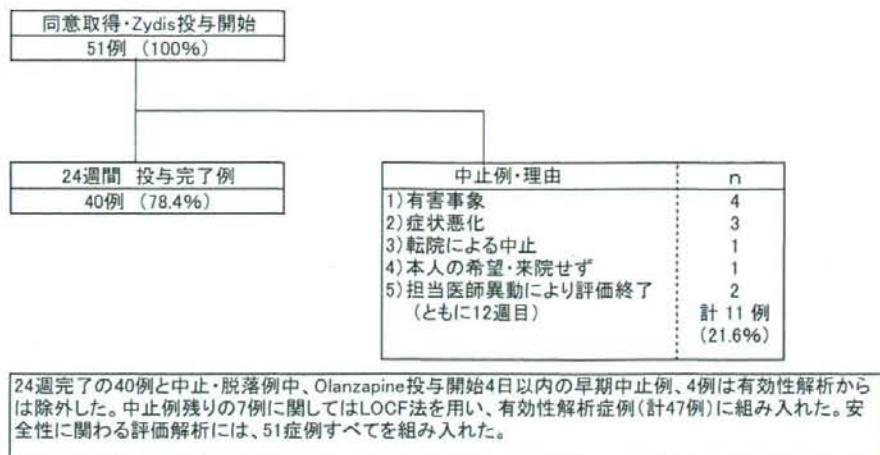


図1 症例の内訳と中止理由

表3 使用薬剤の種類・用量等

項目・カテゴリ			
前治療抗精神病薬		n	%
	あり	45	88.2
	なし	6	11.8
		→CP換算 (1日平均用量±SD) 588.2±307.0 (mg/日)	
Olanzapine Zydis 用量		平均値±SD (mg/日)	n
	1日目	9.5±5.4	51
	1週後	11.2±5.6	47
	4週後	13.8±6.1	45
	12週後	14.0±6.1	44
	24週後	14.7±6.1	40
		587.5±244.1 (24週後, CP換算)	
抗精神病薬併用状況	Olanzapine 導入後, 20例 (39.2%) で併用。うち, 18例が1ヵ月以内に, 残り2例も3ヵ月以内に漸減, 中止となった。また, 1例で23週以降症状悪化に伴い再度併用治療となった。		
その他の向精神薬併用	試験前	20例 (39.2%)	
	後	20例 (39.2%)	
抗パーキンソン薬併用	試験前	24例 (47.1%)	
	後	9例 (17.6%)	
睡眠薬併用	試験前	19例 (37.3%)	
	後	16例 (31.4%)	

後, 24週後とも5分類項目すべてで有意な改善を認めた。各項目の変化量は24週後で「思考障害」で最も変化量が大きく-3.43ポイント, 続いて「欲動性低下」の-3.40ポイントであった。今回用いたGuyクラスター分類は, 下部5項目の項

目数が異なるため(「興奮」「敵意・疑惑」は各3項目の合計, それ以外は4項目の合計), 4週後および24週後のクラスター別変化量を図3にて別途示したが, 4週後, 24週後ともに, 1.「興奮」, 2.「敵意・疑惑」クラスターの順に変化量が大き

表4 BPRSのベースラインから4週後および最終観察時(24週後)までの平均変化量(LOCF)

n=47	ベースライン		4週後変化量			24週後変化量		
	平均値	SD	平均値	SD	p値	平均値	SD	p値
総得点	51.17	13.62	-10.40	9.68	>0.001	-15.40	12.44	>0.001
不安-抑うつ	10.66	3.73	-1.98	2.87	>0.001	-3.26	3.05	>0.001
欲動性低下	11.79	4.00	-2.02	2.43	>0.001	-3.40	3.05	>0.001
興奮	8.45	3.69	-2.15	2.28	>0.001	-2.68	3.00	>0.001
思考障害	12.06	4.30	-2.49	3.16	>0.001	-3.43	3.66	>0.001
敵意-疑惑	8.21	4.16	-1.77	2.37	>0.001	-2.64	3.35	>0.001

LOCF: Last observation carried forward

p値: Wilcoxon 符号付き順位検定

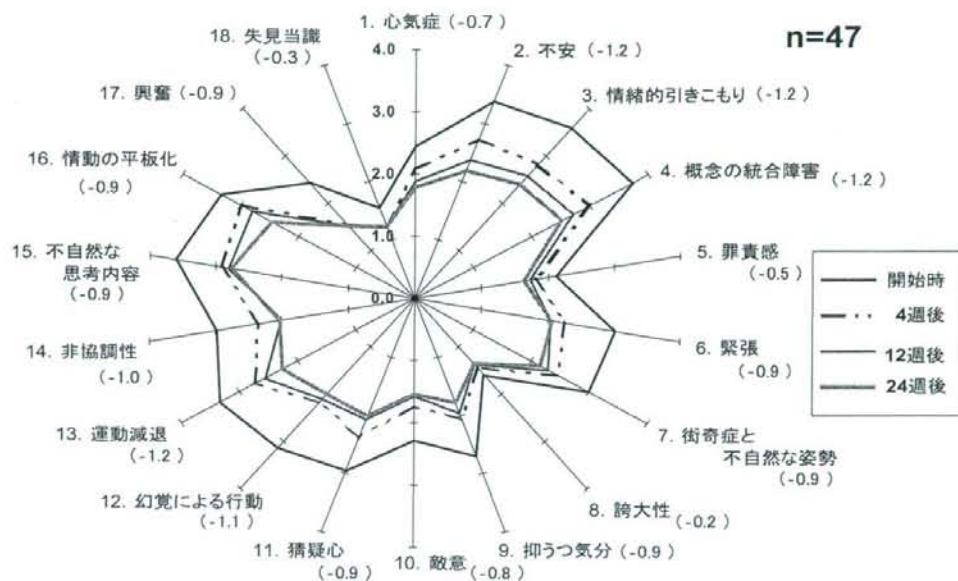


図2 BPRS項目別の平均変化量(括弧内は24週での変化量)

かったことが示された。

また olanzapine への切り替え導入に際し、PANSS-ECを用いて、開始時から4週後までの急性期興奮症状に焦点を当てた改善変化を観察評価したが、PANSS-ECによる評価は、特に開始日、1日後、2日後、3日後、1週後と急性期興奮項目について細かなスパンで評価したため、4週後までの全6評価ポイントのデータが得られたのは入院患者の20症例に限られた。また特に興奮状態が顕著な症例をPANSS-EC5項目の合計が15点以上で、少なくとも1項目は4点以上の条件とした規定した9症例を抽出し、合わせて表6に

まとめた。結果、表6に示すとおり急性期興奮状態に対する統計的有意な改善が1日後から4週後まで経時的に観察された。

## 2) QOLと病識

Euro-QOLの3段階5項目からなる問診評価では、表6に示すとおり開始時スコア0.62で、1週後から有意な改善を認め、12週後では0.88、24週後でも0.86まで(換算スコアで最高点1.0)の改善を示した。また5項目すべてで経時的な改善が認められた。SAI-Jによる病識評価については開始時スコア10.02、4週後12.22、24週後13.46と1週以降で有意かつ経時的な改善を示した。

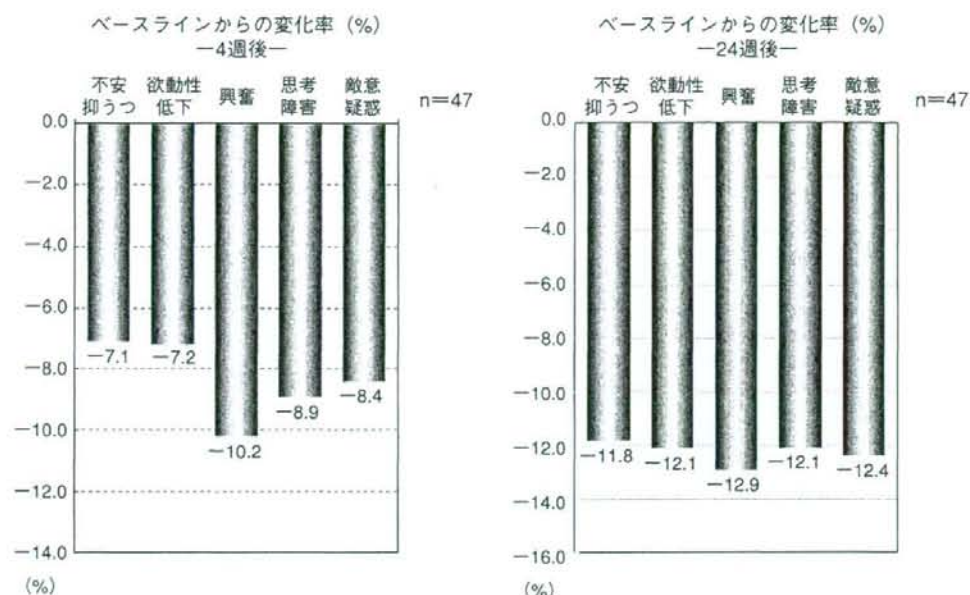


図3 BPRS・Guy クラスター別改善変化率（4週後，24週後併記）

表5 開始4週後までの急性期症状に対するPANSS-EC評点の変化

PANSS-EC 評点の変化	開始時	1日後	2日後	3日後	1週後	4週後
開始～4週後まで全て評価あり (n=20)						
Score (Mean ± SD)	14.0 ± 6.0	13.3 ± 5.7	12.6 ± 5.3	12.2 ± 5.1	10.7 ± 4.6	9.6 ± 4.0
p 値	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
そのうち、合計点15点以上で、少なくとも1項目は「4」以上 (n=9)						
Score (Mean ± SD)	19.0 ± 4.7	17.9 ± 4.8	16.6 ± 4.5	15.9 ± 4.6	14.1 ± 4.3	11.8 ± 3.9
p 値	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01

p 値：Wilcoxon 符号付き順位検定

BPRSの改善変化量とSAI-JやEuro-QOLの改善変化量について相関分析を行った。その結果それぞれBPRSとSAI-Jの間 ( $r=0.566$ ,  $p<0.001$ )とBPRSとEuro-QOLの間 ( $r=0.493$ ,  $p<0.001$ )において正の相関を認めた。

### 3) 服薬とアドヒアランス

服薬遵守に関連してはDAI-10とROMIにて評価し表6に示したが、薬の飲み心地についてのDAI-10評価では、開始時スコア1.75から24週後6.70と、1週後から有意差をもって経時的に改善した。ROMIによる服薬規定遵守に関する影響評価では、Part.1の服薬良好な理由、Part.2の服薬不良な理由ともに経時的に改善を示し、服薬良好

な理由、服薬不良な理由ともに4週後から有意差をもって改善した。なおROMIのPart.1とPart.2の評価症例数の違いは、6例で開始時から服薬良好を理由にPart.1のみを評価したことによる。実際今回の試験で観察された服薬遵守そのものは、試験開始前9例に程度の差こそあれ何らかの服薬不良が認められたが、試験開始後は全症例で服薬状況は良好に改善推移した。しかし実際の服薬遵守状況と服薬に対する意識付けとの相関を評価するまでには至らなかった。また患者の服薬に対する意識を評価するものとしては、今回病識評価として用いたSAI-Jの下位尺度、1)治療と服薬の必要性の項目があり、結果は経時的に有

表6 各評価尺度における結果

Euro-QOL 評点の推移 (n=44)	開始時	1週後	4週後	12週後	24週後 (中止時)
Score (Mean ± SD)	0.62 ± 0.28	0.73 ± 0.22	0.80 ± 0.22	0.88 ± 0.16	0.86 ± 0.18
p 値	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
SAI-J 評点の推移 (n=41)					
Score (Mean ± SD)	10.02 ± 5.50	10.90 ± 4.81	12.22 ± 4.13	13.07 ± 4.61	13.46 ± 4.67
p 値	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
DAI-10による飲み心地評点の推移 (n=40)					
Score (Mean ± SD)	1.75 ± 5.59	2.95 ± 5.75	4.75 ± 4.83	6.35 ± 3.42	6.70 ± 3.41
p 値	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ROMI Part. 1評点の推移良好な理由 (n=37)					
Score (Mean ± SD)	15.05 ± 4.41	15.62 ± 3.60	16.65 ± 2.82	17.05 ± 2.82	18.14 ± 3.00
p 値	—	0.136	<0.01	<0.01	<0.01
ROMI Part. 2評点の推移不良な理由 (n=31)					
Score (Mean ± SD)	20.39 ± 6.75	20.06 ± 5.72	19.16 ± 4.93	17.48 ± 4.27	17.10 ± 4.85
p 値	—	0.173	0.026	<0.01	<0.01

LOCF: Last observation carried forward

p 値: Wilcoxon 符号付き順位検定

意な改善が認められた。これと ROMI の Part. 1 服薬良好な理由との相関性についても検討したところ、結果は図4に示されるとおり、有意な正の相関性が得られた。

#### 4) 安全性全般について

試験開始時と24週後における DIEPSS スコアの変化を表7にまとめた。DIEPSS に関してはデータが得られた51例を解析対象とした。開始時合計点の平均は3.06で、24週後には合計点、概括重症度、パーキンソニズム合計点、アカシジア、ジストニア、ジスキネジアのすべての項目で開始時と比べ有意差をもって改善した。Olanzapine との因果関係が否定できない副作用/臨床検査値異常を表8にまとめた。試験開始となった全51例中、26例53件の副作用報告があり、最も多かったのが体重増加の10例(19.2%)であった。うち1例では24週間で最大12.0kgの増加を認め、観察評価できた39例での変化量は $1.53 \pm 3.61$ kg (平均±SD)の増加であり、開始時と比較し測定最終時点で7%以上の体重増加は6例(11.8%)、10%以上の増加は4例(7.9%)であ

った。副作用を理由に中止となった症例は、残尿感、勃起障害に起因した1例のみであった。臨床検査値異常としては13例19件の報告で、トリグリセリド高値、総コレステロール高値が各4例(7.8%)、血清プロラクチン高値が3例(5.9%)であった。観察範囲で空腹時血糖値の正常範囲からの逸脱は報告されなかった。

#### 5) 総合評価

疾患重症度 (CGI-s)、全般改善度 (CGI-c) を表9に示す。今回47例で解析した CGI-s では開始時、重症例、やや重症例を合わせると25例(53.1%)であったものが、24週後には6例(12.7%)と減る一方で、開始時、軽症例4例(8.5%)で境界例以上は含まれなかったものが、24週後に正常例、軽症例、境界例の合計が34例(72.4%)となっている。また開始時を基準に改善変化として評価した CGI-c についても24週後、著明悪化が1例(2.1%)と軽度悪化が3例(6.4%)に対し、著明改善、中等度改善の合計が29例(61.7%)であった。



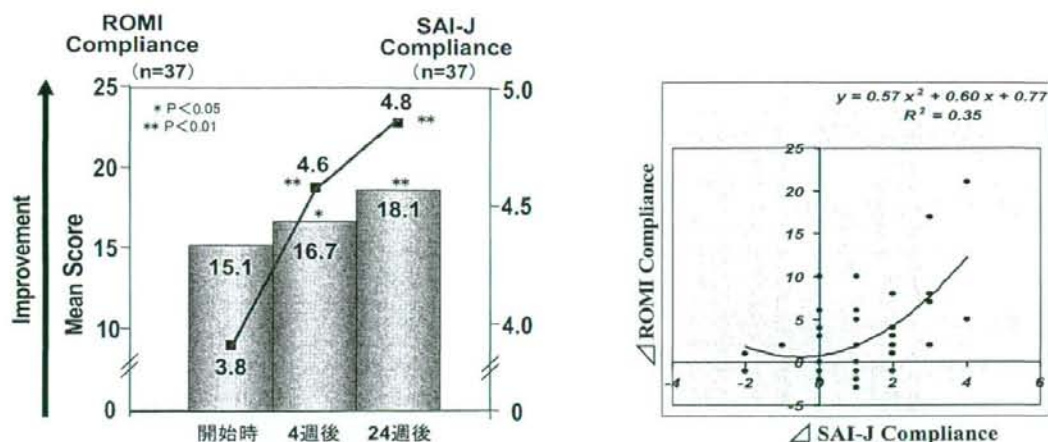


図4 ROMI/SAI-Jにおける服薬コンプライアンスの相関性について  
病識評価として用いたSAI-Jの下位尺度、1)治療と服薬の必要性和ROMIのPart.1服薬良好な理由との相関性についても検討した。Spearman順位相関係数を求めたところ、 $n = 37$ にて $r_s = 0.4248$ を得た。 $P = 0.0088$ で有意な正の相関が認められた。

表7 DIEPSSのベースラインから最終観察時までの平均変化量(24週, LOCF)

n=51	ベースライン		24週後		24週後変化量		p値
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
合計点	3.06	2.98	1.29	1.65	-1.76	2.67	<0.01
パーキンソニズム合計点	1.80	2.19	0.76	1.65	-1.04	1.55	<0.01
アカシジア	0.25	0.59	0.14	0.45	-0.12	0.52	<0.01
ジストニア	0.14	0.40	0.00	0.00	-0.14	0.40	<0.01
ジスキネジア	0.10	0.36	0.04	0.20	-0.06	0.24	<0.05
概括重症度	0.76	0.95	0.35	0.63	-0.41	0.70	<0.01

LOCF: Last observation carried forward

p値: Wilcoxon符号付き順位検定

#### IV. 考 察

##### 1. 有効性

今回、初発もしくは再発・再燃を含む精神症状の急性増悪症例に対して olanzapine 口腔内崩壊錠を導入し24週間にわたる有効性を多角的に検討した。

まず、本研究における精神症状への効果については、疾患重症度(CGI-s)でやや重症以上の症例が全体の50%以上を占め、開始前の状態像でも幻覚・妄想が前景もしくは興奮が前景を合わせると47.2%と約半数を占める患者背景にあって、BPRS総合計の開始時から4週後までの改善変化

量は大きく、また、PANSS-EC評点での改善やBPRS・Guyクラスターによる症状カテゴリー別にみても、興奮・焦燥状態が前景となるような急性期増悪症状にも十分有効なプロファイルを有することが示唆された。24週後での改善変化量も大きく、Guyクラスターによる症状カテゴリー別にみても陽性症状群、陰性症状群と比較的バランスよく効果が発現していることが窺えた。

さらに中止脱落についてみてみると、登録開始された51例中24週間の長期観察で精神症状悪化による中止は3例、副作用による中止・脱落例は4例と olanzapine の投与が患者にとって直接不適切となった症例は計7例(14.9%)と少なく、40例(78.4%)が継続・完遂できている。これは、

表8 副作用/臨床検査値異常一覧

副作用項目 (n=51)		n	(%)
精神症状	眠気	6	11.8%
	不眠	3	5.9%
	うつ状態	3	5.9%
	興奮・易刺激性	2	3.9%
	頭痛・頭重	2	3.9%
全身症状	脱力感	3	5.9%
	めまい・ふらつき	3	5.9%
	立ちくらみ	3	5.9%
	倦怠感	2	3.9%
	アカシジア	1	2.0%
消化器症状・その他	体重増加	10	19.2%
	食欲亢進	4	7.8%
	便秘	3	5.9%
	口渇	2	3.9%
	無月経	2	3.9%
	体重減少	1	2.0%
	性欲亢進	1	2.0%
	残尿感	1	2.0%
	勃起障害	1	2.0%
	臨床検査値異常項目 (n=51)		n
	トリグリセリド高値	4	7.8%
	総コレステロール高値	4	7.8%
	血清プロラクチン高値	3	5.9%
	LDH 高値	2	3.9%
	K 高値	2	3.9%
	ALT (s-GPT) 高値	1	2.0%
	γ-GTP 高値	1	2.0%
	CPK 高値	1	2.0%
	Cl 高値	1	2.0%

研究デザインの違いもあるので単純に比較することはできないが、2005年以降報告された Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE) 試験<sup>11)</sup>の Phase. 1, 2 での結果や Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study (IC-SOHO) 試験<sup>12)</sup>といった大規模比較試験における olanzapine の高い治療継続率を支持するものととらえることもできるかもしれない。

次に olanzapine の使用量についてみてみると、本研究では前治療時に抗精神病薬が全体の

88.2%で投薬治療されていた急性増悪症例での切り替え投与であったこともあり、投与4週間後で13.8mg/日、24週時点では平均14.7mg/日と、これまで国内で報告されている olanzapine の承認申請データと比べ、比較的高い用量となっている。精神症状の程度と用量の関係をより細かく考察するために、開始時 BPRS 総合点をもとに BPRS $\geq$ 50、BPRS $<$ 50で重症例群と軽症例群に層別し olanzapine 平均用量を表10に示した。結果は BPRS $\geq$ 50の25例 (60.8 $\pm$ 10.3; BPRS 平均 $\pm$ SD) では、olanzapine 平均用量は開始時11.9mg/日、4週後で16.5mg/日であるのに対し、BPRS $<$ 50の22例 (40.3 $\pm$ 6.8; BPRS 平均 $\pm$ SD) では開始時7.0mg/日、4週後で10.7mg/日と、重症例群には10mg/日以上で治療を開始し、比較的早期に高用量投与とし急性期治療にあっている状況が窺える。また Davis らの用量反応性に関するメタ解析の研究<sup>13)</sup>では、olanzapine の最大効果近接用量が16mg/日以上と報告しており、急性期症状に対しては比較的早期より高用量を用いることは妥当と考えることができるだろう。

また、今回単剤投与に限ってみれば51例中4例が olanzapine 錠から口腔内崩壊錠への変更ではあるが、症例数が少ないこともあって剤形による比較分析をするには至っていない。2006年に岩田らは、risperidone 内用液を用いて剤形と服薬アドヒアランスの関連について報告<sup>14)</sup>している。松野は、olanzapine 口腔内崩壊錠を内服している患者を対象としたアンケートを通じ、その主観的印象を調査した<sup>15)</sup>。その結果、口腔内崩壊錠はその形状から非侵襲的なイメージを与え、服薬の際の心理的抵抗が少ない傾向が示唆された。こうした報告も踏まえ、口腔内崩壊錠についても飲みやすさや、飲み心地という直接的な感覚に関わる評価は現れやすいと思われ、薬物治療を考える上で剤形の持つ重要性は高いと思われる。しかし、オープン試験のデザインで行われていることが、本調査研究の限界であり、他の薬剤やプラセボとの有効性や安全性の比較はできない。また口腔内崩壊錠という剤形によるメリットを検討するためには、さらに olanzapine の錠剤と口腔内崩壊錠のクロスオーバー試験や無作為割付試験による厳密

表9 CGI-s と CGI-c の変化

疾患重症度 (CGI-s)								n (%)
	正常	境界域	軽症	中等症	やや重症	重症	最重症	合計
開始時	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.5)	18 (38.3)	16 (34.0)	9 (19.1)	0 (0.0)	47
4 週後	0 (0.0)	3 (6.4)	8 (17.0)	29 (61.7)	7 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	47
12 週後	2 (4.3)	5 (10.6)	22 (46.8)	15 (31.9)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	47
24 週後 (中止時)	2 (4.3)	12 (25.5)	20 (42.6)	7 (14.9)	5 (10.6)	1 (2.1)	0 (0.0)	47
全般改善度 (CGI-c)								n (%)
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	合計
開始時	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	47 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	47
4 週後	2 (4.3)	8 (17.0)	26 (55.3)	11 (23.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	47
12 週後	5 (10.6)	16 (34.0)	21 (44.7)	3 (6.4)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	47
24 週後 (中止時)	8 (17.0)	21 (44.7)	11 (23.4)	3 (6.4)	3 (6.4)	0 (0.0)	1 (2.1)	47

( )内は%を示す。

表10 BPRS スコアによる層別改善変化と olanzapine 平均用量との相関について

	開始時	4 週後	12 週後	24 週後 (中止時)
開始時 BPRS ≥ 50 (n = 25)				
Score (Mean ± SD)	60.8 ± 10.3	45.8 ± 11.4	42.6 ± 14.5	40.5 ± 15.2
p 値	—	<0.001	<0.001	<0.001
Olanzapine 平均用量 (Mean ± SD)	11.9 ± 5.8	16.5 ± 5.0	15.6 ± 5.8	15.6 ± 5.8
開始時 BPRS < 50 (n = 22)				
Score (Mean ± SD)	40.3 ± 6.8	35.0 ± 6.2	32.0 ± 6.7	30.4 ± 7.7
p 値	—	<0.001	<0.001	<0.001
Olanzapine 平均用量 (Mean ± SD)	7.0 ± 3.7	10.7 ± 5.6	11.4 ± 5.8	11.8 ± 6.4

な比較を考慮すべきであろう。Bymaster ら<sup>27)</sup>によると MARTA 系抗精神病薬である olanzapine にはドパミン D<sub>2</sub> の遮断だけでなく複合的な作用機序により、Agitation・精神運動興奮への優れた効果がある一方で、過鎮静を伴いにくいという特徴を説明しているが、今回われわれの報告した PANSS-EC による評価や BPRS・Guy クラスタ別評価での解析結果はこの特徴に従った結果であると言える。

またその一方で olanzapine には統合失調症の抑うつ症状に対しても優れた効果を持っていることが複数の臨床試験結果<sup>20,22)</sup>にて報告されており、従来薬では興奮、不安、焦燥感を伴った急性

増悪症状が落ち着いた後、しばしば観察される抑うつ状態も伴いにくく、他剤からの切り替えやすさにも繋がっているように思われる。こうした効果と合わせ今回さらに、生活への満足度を評価する Euro-QOL 評価、治療参加への意識等を評価する SAI-J による病識評価、治療薬に対する服薬感を評価する DAI-10、服薬規定遵守に影響を与える態度・行動要因を評価する ROMI、各々で olanzapine の導入後、比較的早期からスコアの改善が確認された。CGI-c における改善の評価は、以上のような個々の評価スケールのスコア改善の結果の総合として、全般的改善として反映されているものと考えられた。BPRS の改善変化量と

SAI-J や Euro-QOL の改善変化量についても、それぞれ正の相関を認めており、これらの結果は、精神症状の改善と合わせた複合的な要因が相互に関連しあい、薬物治療をより継続しやすくしているものとも推察される。しかし今回の調査でこうした複数の指標で改善傾向が認められたことは、患者にとって薬物治療を享受しやすい要因が整ってきたことを意味するに過ぎず、患者はもとより医師、コメディカル、患者の家族と様々な協力の下に薬物療法以外の複合的なアプローチも絡めて治療継続への習慣・意欲を高めていくことが求められることは言うまでもない。

## 2. 安全性

DIEPSS を用いた薬原性錐体外路症状の発現頻度は olanzapine 導入以降、24 週時点で DIEPSS 総得点、パーキンソニズム合計と有意な減少を示した。その一方で併用された抗パーキンソン薬も試験開始前の 24 例 (47.1%) から 9 例 (17.6%) と減らすことができた。このことから olanzapine はあらためて錐体外路症状も少なく、患者にとっても服薬治療を継続しやすい抗精神病薬であると言えることができるかもしれない。Olanzapine で注意を要する体重増加に関しては、例えば CATIE Study では、7% 以上の体重増加は、olanzapine 30%、quetiapine 16%、risperidone 14%、perphenazine 12%、ziprasidone 7% であり、本調査とは評価期間の差はあるものの olanzapine での体重増加は他剤と比べて注意すべき数値が報告されている。また、国内での olanzapine の市販後特別調査報告結果からは、観察期間  $179.8 \pm 123.5$  日 (平均日数  $\pm$  SD) での体重増加は  $3.5 \pm 4.8$  kg (平均変化  $\pm$  SD) と報告されている<sup>17)</sup>。今回の調査でも副作用として最も報告されたものは体重増加で、7% 以上の体重増加も 6 例 (11.8%) で観察された。その一方で 12 例は olanzapine 投与観察中に体重減少傾向にあり全体的には体重変化の少ない結果がまとめられている。これは、今回調査に参加した医師の多くが、olanzapine 処方の際に、患者や家族への体重増加に対する注意を喚起し、施設によっては積極的な体重管理のプログラムを導入して効果を上げていることが背景に

あった。あらためて患者一人一人への食事のコントロールや運動を促す生活指導が大切であり、olanzapine に限らず薬物治療継続にあたってはより注意を喚起したい点である。また最近では、この体重増加に対して、topiramate<sup>2)</sup>をはじめとして、nizatidine, amantadine, reboxetine, sibutramine, metformin 等の薬剤の併用で体重増加が抑制できるとする報告も認められているが、服用薬剤数が増加することはアドヒアランスの低下を始め、別の弊害も懸念されるところで、その使用に関しては慎重にすべきであろう。

臨床検査値に関しては、今回の試験実施にあたり試験期間を通じ、血液分画像、空腹時血糖値、プロラクチン値に関して可能な限りフォローアップを行うことを申し合わせた。プロラクチン値に関しては olanzapine に起因すると思われる 3 例 (5.9%) の上昇があり、うち 1 例では無月経も副作用として報告されている。空腹時血糖値に関しては幸い測定症例においては正常範囲内で逸脱症例は報告されなかったが、1 ポイント以上で観察評価された症例が全体の 37 例 (72.5%) と十分とは言いがたい。糖尿病発症のリスクを念頭に、この点でも体重測定と合わせて更なる観察が必要と思われる。

## V. 結 語

今回、長崎県下における 20 施設での共同研究として olanzapine 口腔内崩壊錠を用いた 24 週間にわたる長期投与時の有効性と安全性を検討し、報告した。急性期導入からの優れた精神症状の改善特性のみならず、急性の錐体外路症状やプロラクチン上昇が少ないといった点、さらには飲み心地、服薬コンプライアンスに関わる意識の向上、QOL や病識の改善等、olanzapine 口腔内崩壊錠がもたらす可能性を多角的な評価指標で検討することができた。

今回われわれは、第 2 世代抗精神病薬の可能性を検討する目的で、日常における臨床を最大限反映させ、統合失調症薬物治療の長期的な評価を試みた。その結果、急性症状の不安・緊張・興奮・欲動性の低下、思考障害といった精神症状が速や

かに改善し、なお複数の指標として比較的早期に薬の飲み心地、QOLの改善が認められ、病識や服薬アドヒアランスは、治療の進行に伴って改善していく傾向が窺われた。これらは、維持期を見据えた統合失調症薬物療法の治療戦略を考える上で、olanzapine 口腔内崩壊錠の持つ可能性が示唆されたと言えよう。私たちは、第2世代抗精神病薬を持ち合わせているものの、それぞれの薬物の有効な選択や詳細な使用方法については、残念ながら十分検討されているとは言いがたい。今後精神症状の改善のみならず、QOL、病識、服薬アドヒアランス等の複合的な観点から、長期的視野に立った患者指向の統合失調症治療について検討を行う上で、更なるエビデンスの蓄積が必要と考えられる。

#### 謝 辞

本調査研究に参加していただいた方々、さらに協力していただいた医療スタッフに深く感謝いたします。またこの稿をまとめるにあたり、山田和男先生、金吉晴先生に貴重な示唆を与えていただきました。ここに感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Breier, A., Meehan, K., Birkett, M. et al.: A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 59: 441-448, 2002.
- 2) Byerly, J. M., Fisher, R., Rush, A. J. et al.: A comparison on clinical vs electronic monitoring of antipsychotic adherence in schizophrenia. 41st Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, 2002.
- 3) Davis, J. M., Chen, N.: Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 24(2): 192-208, 2004.
- 4) Dossenbach, M., Arango-Dávila, C., Silva Ibarra, H. et al.: Response and relapse in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine, or haloperidol: 12-month follow-up of the intercontinental schizophrenia outpatient health outcomes(IC-SOHO) study. *J.*

*Clin. Psychiatry*, 66: 1021-1030, 2005.

- 5) Egger, C., Muehlbacher, M., Schatz, M. et al.: Influence of topiramate on olanzapine-related weight gain in women: an 18-month follow-up observation. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 27(5): 475-478, 2007.
- 6) Guy, W.: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. DHEW Pub. No. (ADM)76-338, NIMH, Rockville, MD, 1976.
- 7) 岩田伸生, 亀井浩行, 山之内芳雄 他: 常用薬としての risperidone 液剤分包の患者評価と客観評価—抗精神病薬の剤形は服薬アドヒアランスにどう影響するか. *臨床精神薬理*, 9(8): 1647-1652, 2006.
- 8) Keefe, R. S., Silva, S. G., Perkins, D. O. et al.: The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr. Bull.*, 25: 201-222, 1999.
- 9) Kinon, B. J., Hill, A. L., Liu, H. et al.: Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 6: 97-102, 2003.
- 10) Leff, J., Vaughn, C.: *Expressed Emotion in Families*. Guilford Press, New York, 1985. (三野善央, 牛島定信 訳: 分裂病と家族の感情表出. 金剛出版, 東京, 1991.)
- 11) Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P. et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, 353(12): 1209-1223, 2005.
- 12) 松野敏行, 中根秀之: Olanzapine 口腔内崩壊錠が与える心理的效果—統合失調症患者に対するアンケートから. *精神科治療学*, 22(9): 1059-1064, 2007.
- 13) Meltzer, H. Y., McGurk, S. R.: The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 25: 233-255, 1999.
- 14) 宮田量治, 藤井康男, 稲垣 中 他: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)日本語版の信頼性の検討. *臨床評価*, 23: 357-367, 1995.
- 15) 宮田量治, 藤井康男, 稲垣 中 他: 精神分裂病患者への薬物療法とクオリティ・オブ・ライフ(その1)口薬に対する構えの調査票(Drug Attitude Inventory 日本語版)による検討. *精神経誌*, 98: 1045-1046, 1996.
- 16) 中根秀之, 福迫貴弘, 畑田けい子 他: 統合失調症

- に対する olanzapine Zydis 錠の有効性と安全性  
—長崎 Zydis 研究会 中間報告から。臨床精神薬理, 10 : 257-269, 2007.
- 17) 西馬信一, 高垣範子, 盛谷美和 他: 統合失調症における olanzapine の前向き市販後特別調査の最終結果報告。臨床精神薬理, 11(6) : 1107-1124, 2008.
- 18) 酒井佳永, 金吉晴, 秋山剛 他: 病識評価尺度 (The Schedule for Assessment of Insight) 日本語版 (SAI-J) の信頼性と妥当性の検討。臨床精神医学, 29(2) : 177-183, 2000.
- 19) Schooler, N. R. : Relapse prevention and recovery in the treatment of schizophrenia. J. Clin. Psychiatry, 67(Suppl. 5) : 19-23, 2006.
- 20) Tollefson, G. D., Beasley, C. M. Jr., Tran, P. V. et al. : Olanapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders : Results of an international collaborative trial. Am. J. Psychiatry, 154 : 457-465, 1997.
- 21) Tran, P. V., Dellva, M. A., Tollefson, G. D. et al. : Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. Br. J. Psychiatry, 172 : 499-505, 1998.
- 22) Tran, P. V., Hamilton, S. H., Kuntz, A. J. et al. : Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. J. Clin. Psychopharmacol., 17 : 407-418, 1997.
- 23) 土屋有紀, 長谷川敏彦, 西村周三 他: 日本語版 EuroQOL 開発委員会, 日本語版 EuroQOL の開発。医療と社会, 8(1) : 109-123, 1998.
- 24) 八木剛平, 稲田俊也: 薬原性錐体外路症状の評価と診断—DIEPSS の解説と利用の手引き。星和書店, 東京, 1996.
- 25) 山田和男, 渡邊衛一郎, 八木剛平 他: 服薬コンプライアンスを悪化させる要因とその評価。臨床精神医学, 28(6) : 633-647, 1999.
- 26) 山田 寛, 増井寛治, 菊本弘次 訳: 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル。星和書店, 東京, 1991.
- 27) 山口高史, 中澤隆弘, Bymaster, F. P. : Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotic (MARTA) とは—Olanzapine の薬理特性と臨床効果。臨床精神薬理, 4(7) : 919-930, 2001.

**The validity and safety of olanzapine Zydis as monotherapy for the treatment  
of acute schizophrenia**  
—Nagasaki Zydis Investigation Group final report—

Hideyuki Nakane<sup>1)</sup>, Takahiro Fukusako<sup>2)</sup>, Keiko Hatada<sup>3)</sup>,  
Yasuhiro Tagawa<sup>4)</sup>, and Hiroki Ozawa<sup>1)</sup>

Second-generation antipsychotics (SGAs) are widely used in treating schizophrenia. But, they show adverse effects such as hyperlipidemia, glucose intolerance, and metabolic syndrome in schizophrenia. We made Nagasaki Zydis Investigation Group and conducted the investigation into the validity and safety of olanzapine zydis for schizophrenia treatment.

The subjects were 51 schizophrenia patients diagnosed by ICD-10 and DSM-IV. We evaluated the efficacy and safety for 24 weeks. Information on socio-demographic variables and clinical profile was obtained and then the patients were interviewed with the help of BPRS and PANSS-EC, CGI, Euro-QOL, SAI-J, DAI-10 and ROMI. Furthermore, we examined the items of vital signs, blood test, body weight, and extra pyramidal system symptoms as the safety of the medicine. As a result of analysis, BPRS improved 15.4 points by treatment with the olanzapine zydis significantly 24 weeks later. Furthermore, the significant improvement was similarly accepted about QOL, insight of disease, and a feeling of taking medicine. These findings suggest that olanzapine zydis tablet is effective for improvement of adherence in treatment of the schizophrenia.

*Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.*, 12 : 307-322, 2009

1) Department of Neuropsychiatry, Unit of Translational Medical Sciences, Medical and Dental Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences. 1-7-1, Sakamoto, Nagasaki City, Nagasaki, 852-8501, Japan.

2) Yomeikai Miyahara Hospital.

3) Koseikai Michino Hospital.

4) Yuaihai Tagawa Ryo-yosho.

---

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

発行日 平成 21 年 4 月

発行者 研究代表者 水 野 雅 文

発行所 東邦大学 医学部 精神神経医学講座

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

TEL 03-3762-4151 FAX 03-5471-5774

---