

FIGURE 2. Range of postural sway in male control subjects and schizophrenia patients. The vertical bars represent SEs.

stability. We found that the use of antipsychotic drugs with a CPZE of 10 or greater, including quetiapine, being overweight, inpatient status, and older age were associated with a greater degree of postural sway. Moreover, schizophrenia patients appear to present with an increased postural instability. These findings of the present study might be indicative of a higher risk of falls in patients with schizophrenia, especially when they are overweight, old, and/or receiving antipsychotic drugs with a CPZE of 10 or greater such as quetiapine at an inpatient treatment setting.

Although there was not any significant effect of antipsychotic dose on postural stability, the use of antipsychotic drugs with a CPZE of 10 or greater, especially quetiapine, was found to be associated with a greater degree of postural sway, compared with those with a CPZE of less than 10. Antipsychotic drugs

with a CPZE of 10 or greater, such as quetiapine, generally block not only dopamine receptors, but also other neuroreceptors,²⁰ which results in a variety of undesirable effects.²¹ For example, α -adrenergic receptor blocking brings about orthostatic hypotension, and blocking histamine receptors leads to somnolence.^{20,21} Although a causal attribution cannot be feasible in light of the cross-sectional nature of the present study, these adverse effects may be the basis for postural instability. If the present findings are replicated in future prospective investigations, they would highlight a clinically relevant issue of an appropriate choice of antipsychotic drugs from the viewpoint of prevention of falls in schizophrenia.

A close association between obesity and increased postural sway has also been previously reported in cross-sectional studies that included healthy people.²²⁻²⁴ One interesting prospective

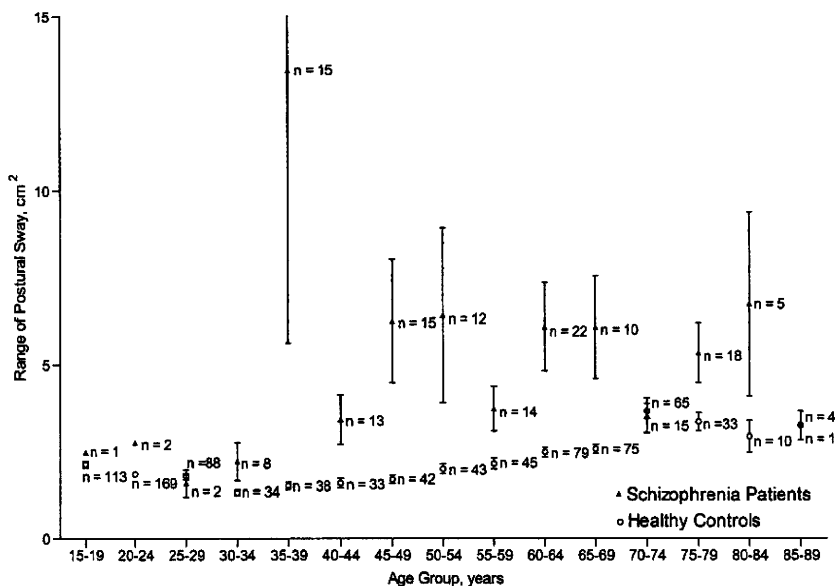


FIGURE 3. Range of postural sway in female control subjects and schizophrenia patients. The vertical bars represent SEs. The mean SE value for female patients with schizophrenia aged 35 to 39 years was 13.4 (SD, 7.8).

study demonstrated therapeutic effects of body weight reduction on postural stability.²² Maffiuletti et al²² applied a body weight reduction program that incorporated specific elements of balance training to 19 obese individuals and found an improvement in postural stability as a result of the intervention. Although it should be noted that the actual incidence of subsequent falls was not assessed and that this positive result might be due to not the weight loss but the improved balance, these results may suggest potential benefits of weight reduction in reducing the risk of falls in light of the reported close association between postural instability and increased risk of falls.^{1,10} An increased body mass may mean that more mass is distributed outside the body's base of support, which could reduce stability. In addition, being overweight is likely to result in reduced physical activity, which would be expected to result in a loss of the volume of postural muscles and subsequently one's diminished capacity to control his/her posture. Obesity in patients with schizophrenia is a common but very serious health concern, which has recently been discussed mainly in relation with metabolic and cardiac perspectives.^{25,26} Given a high prevalence of being overweight in patients with schizophrenia,^{27,28} management of weight in this population may be important also in terms of postural balance.

Advanced age has consistently been reported to increase postural sway in the literature.^{29,30} For example, Era et al³⁰ collected the data on postural balance with a usage of platform test from a representative nationwide sample of a Finnish population 30 years or older ($N = 7979$). This large survey demonstrated a significant age-related increase in the mean speed and area of the movement of the center of the pressure during standing. Aging processes in motor and neural systems responsible for controlling body posture, such as decreased muscle volume and mass³¹ and a loss of receptor cells in the vestibular organ,³² are expected to universally occur irrespective of a medical or psychiatric condition. The results in the present study extend the finding of this age-related increase in postural sway in healthy people to the population with schizophrenia.

The results of our study must be interpreted in light of a number of limitations. First, assessments were consistently scheduled to be performed between 9 and 11 A.M. Whereas this time frame was chosen because we tried to control for conditions that could be influenced by circadian rhythm such as blood pressure, the timing of the last dose was not controlled because of the naturalistic nature of this cross-sectional study. Inconsistent intervals between the last dose and the assessments might have resulted in the lack of significant effects of benzodiazepine use on postural sway, contrary to previous findings.³³ Second, the total number of subjects included in the present study was relatively large; however, the sample size in each individual antipsychotic drug was still small. For example, the sample size of subjects who were receiving quetiapine and did not present EPSs was as small as 21, and the group showed wide variability in the range of postural sway (Fig. 1), which might have resulted in a type I error. Third, there is a controversy regarding the reliability of CPZE values, as up to a 3-fold variation has been reported in the literature.³⁴ The CPZE values in Table 1 that we used were determined based on clinical efficacies of antipsychotics in human clinical trials. This is the only one that covers all available antipsychotics in Japan and has frequently been used in clinical trials.^{35–37} Fourth, the dichotomization of antipsychotic drugs based on their CPZE might have simplified the interpretation of the data, even though this has conventionally been used in the literature.^{36,38} For example, risperidone and olanzapine were grouped into the same class in this study, despite various differences in their profile. Fifth, the R^2 values between 0.14 and 0.55 were not always high in the general linear models

that we performed in this study. This indicates that although there is a statistically significant relationship between postural sway and the predictor variables contained in our model, a large amount of variability in doses is still not fully explained by these factors. It would have been ideal to evaluate other clinical characteristics, such as muscle strength, percentage of body fat, and physical comorbidities (eg, orthostatic hypotension, orthopedic problems) that are likely to influence body stability. Sixth, it should be noted that approximately one third of subjects were receiving antipsychotic polypharmacy. By defining a main antipsychotic drug as one that accounted for a majority of the daily CPZE dose, we tried to examine the effects of main antipsychotic drugs on the postural sway for these subjects. Still, potential effects of the other antipsychotics should not be undervalued, which clearly warrants further investigations. Finally, this study did not evaluate the actual incidence of falls and their severity, which needs to be addressed in prospective trials.

In conclusion, the use of antipsychotic drugs with a CPZE of 10 or greater such as quetiapine, being overweight, inpatient status, and older age were found to have negative effects on postural stability in patients with schizophrenia. Increased postural sway has been reported to be linked to a higher risk of falls,^{1,10} which in turn has undesirable effects on long-term patients' activities of daily living³⁹ as well as medical costs.⁴⁰ Physicians therefore have to be aware of the increased risks of falls, especially for overweight and aged inpatients with schizophrenia. In addition, in clinical settings where a stabilometric platform is not available, a simple alternative screening such as gait observation may be useful. Furthermore, low-potency antipsychotic drugs may need to be prescribed with greater caution from the standpoint of falls prevention.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Drs Fumihiko Saito, Koichi Ishii, Yasushi Imasaka, Yoshie Kimura, Takashi Fujii, and Tatsuyoshi Arai for their continuous support and insightful advice.

AUTHOR DISCLOSURE INFORMATION

Dr Suzuki has received fellowship awards from the Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology, Government of Canada Postdoctoral Research Fellowship, Kanae Foundation, and Mochida Memorial Foundation. Dr Watanabe has received speaker's honoraria, advisory fees, or grants from Pfizer, GlaxoSmithKline, Meiji, Dainippon Sumitomo Pharma, Janssen Pharmaceutical, Eli Lilly, Otsuka, Kyowa Hakko Kirin, and Astellas within the past 5 years. Dr Uchida has received speaker's honoraria, manuscript fees, or grants from the Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology, Pfizer Health Research Foundation, Mochida Memorial Foundation, Japan Research Foundation for Clinical Pharmacology, GlaxoSmithKline, Otsuka, Dainippon Sumitomo Pharma, Janssen Pharmaceutical, and Pfizer within the past 5 years. The other authors have nothing to disclose.

REFERENCES

1. Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, et al. Risk factors for fracture in nonosteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:955–962.
2. Wilkins K. Health care consequences of falls for seniors. Statistics Canada, Canadian Centre for Health Information. *Health Rep.* 1999;10:47–55 (English); 47–57 (French).
3. Hien le TT, Cumming RG, Cameron ID, et al. Atypical antipsychotic medications and risk of falls in residents of aged care facilities. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1290–1295.

4. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, et al. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med*. 1987;316:363–369.
5. Uchida H, Mamo DC, Mulsant BH, et al. Increased antipsychotic sensitivity in elderly patients: evidence and mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:397–405.
6. Uchida H, Kapur S, Mulsant BH, et al. Sensitivity of older patients to antipsychotic motor side effects: a PET study examining potential mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17:255–263.
7. Uchida H, Suzuki T, Mamo DC, et al. 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;16:584–593.
8. Uchida H, Rajji TK, Mulsant BH, et al. D2 receptor blockade by risperidone correlates with attention deficits in late-life schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:571–575.
9. Uchida H, Pollock BG, Bies RR, et al. Predicting age-specific dosing of antipsychotics. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86:360–362.
10. Lord SR, Sambrook PN, Gilbert C, et al. Postural stability, falls and fractures in the elderly: results from the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Med J Aust*. 1994;160:684–685, 688–691.
11. Marvel CL, Schwartz BL, Rosse RB. A quantitative measure of postural sway deficits in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004;68:363–372.
12. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva, Switzerland: WHO; 1992.
13. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11–19.
14. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1989;154:672–676.
15. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare; 1976. Publication ADM 76-338.
16. Inagaki A, Inada T, Fujii Y. *Dose equivalents of psychotropic drugs [in Japanese]*. Tokyo, Japan: Seiwa Press; 1999.
17. Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs. Part XXI: dose equivalence of novel antipsychotics [in Japanese]. *Jpn J Clin Psychopharmacol*. 2008;11:887–890.
18. Lehman AF, Steinwachs DM. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull*. 1998;24:1–10.
19. Imaoka K, Murase H, Fukuhara M. Collection of data for healthy subjects in stabilometry. *Equilib Res*. 1997;(suppl 12):1–84.
20. Nemeroff CB, Kinkad B, Goldstein J. Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(suppl 13):5–11.
21. Cheer SM, Wagstaff AJ. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004;18:173–199.
22. Maffiuletti NA, Agosti F, Proietti M, et al. Postural instability of extremely obese individuals improves after a body weight reduction program entailing specific balance training. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:2–7.
23. Blaszczyk JW, Cieslinska-Swider J, Plewa M, et al. Effects of excessive body weight on postural control. *J Biomech*. 2009;42:1295–1300.
24. Singh D, Park W, Levy MS, et al. The effects of obesity and standing time on postural sway during prolonged quiet standing. *Ergonomics*. 2009;52:977–986.
25. Suvisaari JM, Saarni SI, Perala J, et al. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1045–1055.
26. von Hausswolff-Juhlin Y, Bjartveit M, Lindstrom E, et al. Schizophrenia and physical health problems. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2009;119:15–21.
27. Limosin F, Gasquet I, Leguay D, et al. Body mass index and prevalence of obesity in a French cohort of patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118:19–25.
28. Kitabayashi Y, Narumoto J, Kitabayashi M, et al. Body mass index among Japanese inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med*. 2006;36:93–102.
29. Abrahamova D, Hlavacka F. Age-related changes of human balance during quiet stance. *Physiol Res*. 2008;57:957–964.
30. Era P, Sainio P, Koskinen S, et al. Postural balance in a random sample of 7,979 subjects aged 30 years and over. *Gerontology*. 2006;52:204–213.
31. Porter MM, Vandervoort AA, Lexell J. Aging of human muscle: structure, function and adaptability. *Scand J Med Sci Sports*. 1995;5:129–142.
32. Rosenhall U. Degenerative patterns in the aging human vestibular neuro-epithelia. *Acta Otolaryngol*. 1973;76:208–220.
33. Tsunoda K, Uchida H, Suzuki T, et al. Effects of discontinuing benzodiazepine-derivative hypnotics on postural sway and cognitive functions in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25:1259–1265.
34. Rijcken CA, Monster TB, Brouwers JR, et al. Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic drug doses? *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:657–659.
35. Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, et al. Reducing the dose of antipsychotic medications for those who had been treated with high-dose antipsychotic polypharmacy: an open study of dose reduction for chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18:323–329.
36. Uchida H, Suzuki T, Yamazawa R, et al. Reducing the dose of antipsychotic agents ameliorates visual hypersensitivity attack: an ideal treatment option in terms of the adverse effect. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:50–55.
37. Kawai N, Yamakawa Y, Baba A, et al. High-dose of multiple antipsychotics and cognitive function in schizophrenia: the effect of dose-reduction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1009–1014.
38. Uchida H, Suzuki T, Tanaka KF, et al. Recurrent episodes of perceptual alteration in patients treated with antipsychotic agents. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23:496–499.
39. Theander E, Jamlo GB, Ornstein E, et al. Activities of daily living decrease similarly in hospital-treated patients with a hip fracture or a vertebral fracture: a one-year prospective study in 151 patients. *Scand J Public Health*. 2004;32:356–360.
40. Haentjens P, Lamraski G, Boonen S. Costs and consequences of hip fracture occurrence in old age: an economic perspective. *Disabil Rehabil*. 2005;27:1129–1141.

特集

軽症うつと漢方

漢方医学的に見た「新型うつ病」と「軽症うつ病」

田 亮介

Key words depression, Kampo medicine

Ⅰ. うつ病は変わってきた？ —最近のうつ病の傾向—

うつ病患者数の急激な増加が知られており、ある統計によれば、日本人のうつ病の1ヵ月有病率は2.2%、生涯有病率は7.5%であり、決してまれな疾患ではないことは明白である。この原因として律儀、まじめ、他人を慮るタイプの従来型のうつ病（メランコリー親和型が典型例）の増加というよりは、ディスチミア親和型⁹⁾、職場結合性うつ病³⁾、未熟型うつ病¹⁾、現代型うつ病²⁾、逃避型抑うつ²⁾といった、従来と異なる、いわゆる「新型うつ病」の台頭の影響が大きいようだ。今まではメランコリー親和型うつ病を前提に、対応や治療が行われてきたのであるが、自己中心的、他罰的な異なるタイプのうつ病の台頭により、今までのうつ病臨床・対応の常識が通用しなくなってきている。参考までにメランコリー親和型とディスチミア親和型を比較したものをあげる⁸⁾（表1）。

また、企業ではうつ病で休職したものが、しっ

かりと復職できずに長期化もしくは再休職する例も多いと聞く。「治りきらない」、「病み終えない」うつ病がそこには存在し、治療者は本人、家族、会社から一刻も早く治すように求められている現状がある。

Ⅱ. うつ病の薬物療法の変化と 漢方薬の位置づけ

本邦で1999年に最初のセロトニン選択的再取り込み阻害薬（SSRI）が上市されて以降、SSRI、SNRIがうつ病の薬物療法の中心となっており、諸外国のガイドライン・アルゴリズムでも第一選択薬として挙げられている¹⁰⁾。しかし、反応率や寛解率が大きく改善するような薬剤は現在もなく、抗うつ薬の薬理作用としてもモノアミン仮説から脱却できずにいるのが実状であろう。アルゴリズム・ガイドラインを概観すると、軽症例に対しては薬物療法よりも心理社会的治療を優先するものが近年増えてきているようである¹⁰⁾。これには医療経済的な視点も考慮されている面も多分にある

2010年7月25日受理

DEN Ryosuke: New-type Depression in Japan from the standpoint of Kampo medicine

医療法人財団青溪会 駒木野病院：〒193-8505東京都八王子市裏高尾町273

表1 メランコリー親和型うつ病およびディスチミア親和型うつ病の対比

	メランコリー親和型	ディスチミア親和型
年齢層	中高年層	青年層
関連する気質	執着気質(下田) メランコリー性格(Tellenbach)	student apathy (Walters) 退却傾向(笠原)と無気力
病前性格	社会的役割・規範への愛着 規範に対して好意的で同一化 秩序を愛し、配慮的で几帳面 基本的に仕事熱心	自己自身(役割ぬき)への愛着 規範に対して「ストレス」であると抵抗する 秩序への否定的感情と漠然とした万能感 もともと仕事熱心ではない
症候学的特徴	焦燥と抑制 疲弊と罪業感(申し訳なさいの表明) 完遂しかねない“熟慮した”自殺企図	不全感と倦怠 回避と他罰的感情(他者への非難) 衝動的な自傷、一方で“軽やかな”自殺企図
治療関係と経過	初期には「うつ病」の診断に抵抗する その後は「うつ病」の経験から新たな認知 「無理しない生き方」を身につけ、新たな 役割意識となりうる	初期から「うつ病」の診断に協力的 その後も「うつ症状」の存在確認に終始しがちと なり「うつの文脈」からの離脱が困難、慢性化
薬物への反応	多くは良好(病み終える)	多くは部分的効果にとどまる(病み終えない)
認知と行動特性	疾病による行動変化が明らか 「課長としての私」から「うつを経験した 課長としての私」へ(新たな役割意識の獲得)	どこまでが「生き方」でどこからが「症状経過」 か不分明 「単なる私」から「うつの私」で固着し、新たな 文脈が形成されにくい
予後と環境変化	休養と服薬で全般に軽快しやすい 場・環境の変化は両面的である(時に自責 的となる)	休養と服薬のみではしばしば慢性化する 置かれた場・環境の変化で急速に改善すること がある

榎味 伸：現代社会が生む“ディスチミア親和型”，臨床精神医学34，687-694，2005／文献8）より抜粋

のであろうが、軽症例に対して安易に抗うつ薬を使うべきではないという警鐘も含まれており、軽症例に対する薬物療法のあり方が見直されてきている。その発端となったのは近年報告が相次いでいるactivation syndromeや自殺関連の問題である。このような状況の中で、軽度のうつ病患者に対して安易に抗うつ薬を処方するのではなく、心理社会的療法をうまく取り入れ、本邦であれば漢方薬にて経過観察するという形が、有効かつ安全である可能性があると考えられる。

III. 漢方医学的に見た 新型うつ病／軽症うつ病

うつ病の漢方治療にとって重要なのは、まずは虚実の判定である。一般的には、うつ病の患者は抵抗力が落ちている虚証が多いと考えてよいであろう。そのため、体格がよく明るくふるまって元気そうに見えても、長い間抗うつ剤を飲み続けてきたような人は、体が弱っていて虚証になっていることも少なくない。また、最近の日本人は虚証化してきている可能性も示唆されており、虚・実で迷う場合には虚証と見なして、治療を開始する

のが無難である。

次に「気・血・水」を中心に、診断していくことが重要である。うつ病とは気の滞りもしくは気の不足が主因であるとされている。抑うつ気分は初期の段階では、何らかの原因で気の流れが阻害されている。これを「気鬱」あるいは「気滞」と呼ぶ。この原因としては、精神的ストレスであることが最も多い。気鬱の身体症状としては、気の停滞部位における膨満感・膨張感、つまり咽頭部であればヒステリー球、胸部であれば呼吸苦感、腹部であれば腹部膨満感、関節であれば疼痛などである。またこれらの症状は、精神症状により変化する。なお、気滞の亜型として「気逆」「気の上衝」などがある。抑うつ状態が続いて意欲低下がおこるときは、気の産生の低下もしくは消費の増大により、気の総量が低下した「気虚」と状態と考える。この原因としては栄養不良、消化器系の疾患、大病、加齢などがあり、虚証の人にストレスが負荷された場合に、気虚に陥ることが多いようである。そして気虚の症状としては全身倦怠感、立ちくらみ、ふらつき、食欲不振、微熱などがある。気虚と気鬱の鑑別は、症状の増悪因子・軽減因子についての問診が重要であると西田は指摘している⁶⁾。気虚であれば、日常作業によって気を消耗するために夕方や週末に増悪が見られる。これに対して、気鬱であれば午前や週初めに増悪が見られる。これはちょうど、うつ病と同じである。また10分程度の小休憩をとった時に、気虚であれば改善しないのに対して、気鬱であれば症状が改善する。これはストレス環境から一時的に離脱することにより、気の流れが再開するからである。

気が滞れば、血・水の巡りも停滞する。長引く場合には血・水の異常も疑われる。不安焦燥感の強い場合は血に熱がこもっている「血熱」、長引くときは「瘀血」と関連付けて考えられる。また集中力低下、睡眠障害、易疲労感などは血虚との

関連がある。不安や動悸、頭痛が同時におこるようなときは「水毒」の関連が考えられる。よって、状態を見ながら血や水の異常を整えていくことが大切である。さらに最近の傾向として30代、40代の患者に日頃の不摂生や精神的・肉体的疲労からくると思われる腎虚の症状が見られることが増えている印象がある。

また西田は中医学の立場からうつ病に対する漢方治療では、疏肝(胆)理気を中心に考えている⁶⁾。「決断」は漢方医学的には胆の作用である。いい換えれば、現代社会は日々決断を迫られ、胆を非常に酷使する毎日といえる。胆気の不足の結果、決断力低下、浅眠、抑うつ気分、倦怠感、焦燥感などを生じる。これは慢性疲労症候群の一部や、職場不適応、そしていわゆる「新型うつ病」などに見られることが多い。

IV. 頻用される漢方薬

気鬱に対しては、精神的ストレスを緩和させる処方である「疏肝解鬱剤(柴胡剤)」(大柴胡湯、柴胡加竜骨牡蠣湯、四逆散など)、または単に気の流れを改善させる「理気剤」(半夏厚朴湯、香蘇散)と呼ばれる類の処方が第一選択となる。理気剤は疏肝解鬱剤と合わせて用いることも多い。気虚の治療としては、気の産生を高める処方、つまり補中益気湯、帰脾湯などの補(気)剤を投与する。気の異常で冷えと、のどに詰まったような異物感を感じるようなときは気鬱と考えられ、半夏厚朴湯などがよく用いられる。

不安焦燥感が強い時には、ほてりや熱感があることが多いので、実証では熱を下げる黄連剤や大黄剤など(黄連解毒湯、三黄瀉心湯)が有効である。虚証の場合は逆に人参養榮湯など人参剤が有効なことがある。さらに二次的に血の流れが滞り(瘀血)や血の不足(血虚)、異常な水液の貯留なども生じる。これらの症状は、ちょうどうつ病患者が精神症状だけでなく、疼痛、胃痛、食思不振、

浮腫などの身体症状を呈するというを意味する。うつ病の精神症状は、漢方選定にとってそれほど指標にならないが、身体症状は指標になることが多いのも特徴と考えてよいであろう。瘀血の合併に対しては、桂枝茯苓丸や桃核承気湯などの駆瘀血剤も必要である。

表1にあるように、ディスチミア親和型うつ病を含む新型うつ病のようなタイプは、メランコリー親和型より抗うつ薬の反応性も限定的であり、他罰的で苛々しやすい方に対しては抑肝散、心気的な訴えの多い場合は、加味逍遙散がよい適応と思われる。また、軽症のうつ病に対しては、補中益気湯や加味帰脾湯などの補気剤が適当と思われる。とくに補中益気湯は食後の眠気、手足が重たいような倦怠感に用いたり、高齢者の軽症うつ病で抗うつ薬の服用で、かえってしんどくなる人にはよいと考える。また西田が指摘している中医学的なうつ病のメカニズムとしての「胆気の不足」に対して、黄耆・酸棗仁などを含む処方薬の有効なことがあり、帰脾湯、加味帰脾湯などが考えられる。最近では腎虚の症状が見られることも増えている印象があり、この場合は八味地黄丸などの補腎剤を用いることも有用であろう。

V. うつ病に対する漢方療法の位置づけ

今まで諸家が述べてきているように、うつ病治療に対する漢方薬の使い方は様々である。

軽症例や抗うつ薬に対する忍容性が低い方に関しては、漢方薬単独もしくは少量の抗うつ薬と併用による治療が可能である。このような患者に対して、漢方薬は抗うつ薬の副作用である眠気や抗コリン作用に悩まされることも少なく、また抗うつ効果も得られやすい。また松橋は漢方薬によるうつ病治療について「経験的に再発率が少ないこと、治療像が生き生きとしていることなどが漢方薬による治療の特徴としてあげられる」としてい

る⁴⁾。またディスチミア親和型といった、新しいタイプのうつ病に対しては、表1にも書いてあるように抗うつ薬の効果が部分的であり、「病み終わらない」ことがある。そのような症状に対しても、抗うつ薬をやみくもに使うよりは、漢方薬が有効である可能性がある。

抗うつ薬による治療の経過のなかで、寛解にいたらずに残った症状に対して、最後のひと押し、即ち意欲、気力面の回復が不十分なところに対して漢方薬を併用することによって、改善を期待できる可能性がある。一例として田中からは難治性遷延性のうつ状態に対して、抗うつ薬に柴胡加竜骨牡蠣湯を追加投与し、有効であった症例を報告しており⁷⁾、機能障害を残さず、再発予防という観点から寛解を目指して取り組む必要がある、うつ病治療において漢方薬が有用であることが示唆される。

また抗うつ薬の副作用による不快感が、治療中断の最大の要因といわれているが、服薬アドヒアランスを維持するために、漢方薬を追加することによって口渇や便秘、胃部不快感などの抗うつ薬の副作用を減じるやり方も様々な報告がある（井口の稿を参照）。いずれの使い方であってもうつ病に対する漢方療法は、治療オプションとしては極めて有効であろうと考える。

最後に

漢方医学的に見た軽症うつ病・新型うつ病の特徴と、漢方薬の有用性について述べてきた。実際に漢方薬を処方する際には、漢方医学的理論をしっかりと理解した上で行うべきであり、漢方薬は漢方医学的診断（証）に基づいて処方（随証療法）されるべきであり、漢方医学的理論を無視した処方（病名漢方）では、期待された効果が得られないばかりか、予期せぬ有害作用（副作用）に悩まされることがあるため、注意が必要であるということはいままでもない。例えば腹診にて胸脇苦満

があれば、まずは柴胡剤を使うのがよいと考える。これらを踏まえた上で、本邦では漢方薬という素晴らしい選択肢があるので、これを十分に活用することにより、生活習慣病と化したうつ病に対しても工夫し、対応していくことが望ましいと考える。

文献

- 1) 阿部隆明, 大塚公一郎, 永野 満ほか: 「未熟型うつ病」の臨床精神病理学的検討, 構造力動論 (W. Janzarik) からみたうつ病の病前性格と臨床像, 臨床精神病理16, 239-248, 1995
 - 2) 広瀬徹也: 逃避型抑うつ. 精神療法32, 277-283, 2006
 - 3) 加藤 敏: 職場結合性うつ病の病態と治療, 精神療法32, 284-292, 2006
 - 4) 松橋俊夫: うつ病, 漢方精神医学入門 (金剛出版, 東京), 42-119, 1989
 - 5) 松浪克文: 社会変動とうつ病, 社会精神医学14, 193-200, 1991
 - 6) 西田慎二: うつ病・不安神経症. 治療91, 768-1772, 2009
 - 7) 田中朱美, 藤木健夫: 難治性遷延性うつ状態に対するツムラ柴胡加竜骨牡蠣湯の使用経験, 漢方医学14, 279-284, 1990
 - 8) 樽味 伸: 現代社会が生む“ディスチミア親和型”, 臨床精神医学34, 687-694, 2005
 - 9) 樽味 伸, 神庭重信: うつ病の社会文化的試論 特に「ディスチミア親和型うつ病」について, 日本社会精神医学会雑誌13, 129-136, 2005
 - 10) 渡邊衛一郎, 田 亮介, 加藤元一郎: 諸外国のうつ病治療ガイドライン・アルゴリズムにおける新規抗うつ薬の位置づけ, 諸外国でもSSRI, SNRIは第一選択薬なのか, 臨床精神薬理11, 1849-1859, 2008
-

身体表現性障害のQOL改善と漢方治療

田 亮介

Key words

herbal medicine, quality of life, somatoform disorders

はじめに

身体表現性障害とは「身体疾患を疑わせる身体症状を訴えるが、身体疾患や身体に影響を及ぼす薬剤などによっては、その身体症状を説明することができない状態」を呈する精神障害である³⁾。

従来の精神科診断名でいうヒステリー、心気神経症、醜形恐怖などの疾患が含まれるが、身体表現性障害は「説明できない身体症状 (unexplained medical symptoms)」という共通項のみで集められた疾患群であり、それぞれの疾患が呈する症状、疾病の成り立ち、病態水準の重さは大きく異なっている。このため身体表現性障害の概念や治療を一括して論じることは難しいとされている³⁾。

1. 身体表現性障害

身体表現性障害は、米国精神医学会の精神疾患の分類と診断の基準第4版、テキスト改訂版 (DSM-IV-TR) では、①身体化障害、②鑑別不能型身体表現性障害、③転換性障害、④疼痛性障害、⑤心気症、⑥身体醜形障害、⑦特定不能の身体表現性障害に分類されている。一方、世界保健機関 (WHO) の国際疾病分類第10改訂 (ICD-10) では、①身体化障害、②鑑別不能型身

体表現性障害、③心気障害、④身体表現性自律神経機能不全、⑤持続性身体表現性疼痛障害、⑥他の身体表現性障害、⑦身体表現性障害、特定不能のものに分類されている。同じような分類であるが、DSM-IV-TRとICD-10で大きく異なる点がある。1つ目は、DSM-IV-TRの身体醜形障害に相当する診断名はICD-10にはなく、ICD-10では心気障害として診断される。2つ目は、DSM-IV-TRの転換性障害に相当する病態は、ICD-10では身体表現性障害に含めず、解離性 (転換性) 障害という別の診断名になる。3つ目は、ICD-10の身体表現性自律神経機能不全は、消化器系や心血管系などの自律神経症状が中心の身体表現性障害であるが、DSM-IV-TRにはそのような診断名はない³⁾。

DSM-IV-TRには身体表現性障害に含まれる疾患の共通の特徴として、「①一般身体疾患を示唆する身体症状が存在するが、一般身体疾患・物質の直接的な作用、または他の精神疾患によっては完全に説明されない、②その症状は臨床的に著しい苦痛、または社会的、職業的、または他の領域における機能の障害を引き起こす、③身体症状は意図的ではない」をあげ、これらの障害をひとつの障害としてまとめるのは、病因またはメカニズムを共有していることを想定しているというよりは、むしろ臨床の有用性に基づくものであるとしている。ICD-10にも類似の

DEN Ryosuke: Effectiveness of herbal medicine and changes of quality of life in patients with somatoform disorders
医療法人財団青溪会 駒木野病院：〒193-8505 東京都八王子市裏高尾町 273

表1 身体表現性障害の治療原則

- ・ 症状を十分に説明する
- ・ 定期的なフォローアップ計画をたてる
- ・ 気分障害と不安障害も治療する
- ・ 多剤併用をできるだけ少なくする
- ・ 疾患に特異的な効果のある治療があればそれを行う
- ・ 症状を強化している社会力動をかえる
- ・ 医師—患者関係の問題を解決する
- ・ 患者に対する陰性の反応と逆転移を認識し、コントロールする

説明がある。またこの症状の産生が意図的ではないという点で、虚偽性障害や詐病とは異なるとされている。

身体表現性障害の主症状は身体化症状（患者の自覚としては身体症状）であるため、精神科を専門としない一般医を受診する。当然のことながら、一般医による検査等の結果は「異常なし」か、異常があったとしても患者の自覚症状には見合わない程度のものである。一般医の「異常はない」「気のせい」という言葉、自律神経失調症や更年期障害のようなbasket diagnosis、さらなる無駄な検査、患者のドクターショッピングなどにより身体表現性障害の専門的な治療が遅れることがある⁸⁾。また、身体表現性障害の代表的な疾患である身体化障害患者の約50%が身体化障害の経過中に、不安障害や大うつ病性障害などの精神疾患を併存することが知られている⁹⁾。とくに若年者では統合失調症、中高年以降の症例ではうつ病と診断できる可能性はないかなどをしっかりと検討し、回復への道筋をつけてあげることが何よりも重要であると考えらる。

2. 身体表現性障害の治療

身体表現性障害の治療の原則として、完治を目指す戦略よりも工夫を凝らした治療が勧められている。現時点では確実な治療法がないことから控えめな実際の経験的なアプローチをす

るべきであるとされている。Abbeyらの提案する身体表現性障害の治療の基本¹⁾を表にまとめた(表1)。

エビデンスに裏付けられた有効な治療法はまだ確立されていないが、身体表現性障害に対しては選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)や三環系抗うつ薬をはじめとした抗うつ薬の有用性が報告されている⁸⁾。しかし、身体感覚に過敏で、向精神薬の有害事象に対しての忍容性が低い場合、治療が続かないケースも多い。また、臨床場面においてベンゾジアゼピン系の抗不安薬が頻用されている。身体表現性障害の患者は、薬物を乱用したり依存を形成したりする可能性が高い一方、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬が有効であるというエビデンスは不十分であり、不安症状が強い時など一部の例外を除いてベンゾジアゼピン系の抗不安薬を用いないのが原則である⁸⁾。

3. 漢方薬による治療

漢方はこのような現況において「西洋医学的検索によっては異常が見出されない自覚症状」を治すことに優れているとされている。現に漢方外来には「西洋医学的には異常が見られない」と、説明を受けた患者さんが治療を受けにくることが多い。1995年に慶應義塾大学病院の漢方クリニック初診患者100名を対象に「西洋医学的には異常は見られない」とされた患者の割合

を調べた報告がある⁴⁾。100名の内訳は男性17名、女性83名で平均年齢は39歳であったが、結果は「西洋医学的に説明不能な身体症状」を有する患者さんが全体の65%にもものぼることがわかった。

このような患者に対して漢方治療の利点としては、検査結果の異常の有無により患者の扱いが変わらないこと、「身体」の問題か「心」の問題かという区別がないこと（心身一如の概念）などがあげられる。明らかな心理的要因を伴わず、身体的愁訴を主訴として受診する患者に対して、実際の臨床では精神科受診を勧めることは困難な場合も多く、しかも精神科受診が本意である場合、それが回復阻害的に働く可能性もありうる。

漢方薬による治療は、エビデンスレベルの高い報告ではないものの、経験的に身体表現性障害患者の身体化症状のみならず、随伴する不安の治療に対しても有効であると思われる。身体表現性障害の症状は様々であり、症状の変化の評価が困難であるため、身体表現性障害に対する漢方療法の効果は評価されてこなかった。しかし原因のはっきりしない症状の苦悩を考えると、身体表現性障害の患者はQOLが低いことが予想される。

前述した慶応義塾大学病院漢方クリニック初診患者100名のうち、ICD-10による身体表現性障害の診断を満たしたものを身体表現性障害群、診断を満たさないものを身体疾患群に分類し、Subjective Well-being Inventory (SUBI) という、主観的幸福感をみる評価尺度にて評価した研究がある。身体表現性障害群は身体疾患のみを有する群と比べて、主観的幸福感の正感情が有意に低く、負感情が有意に高かったと報告している^{4,5)}。

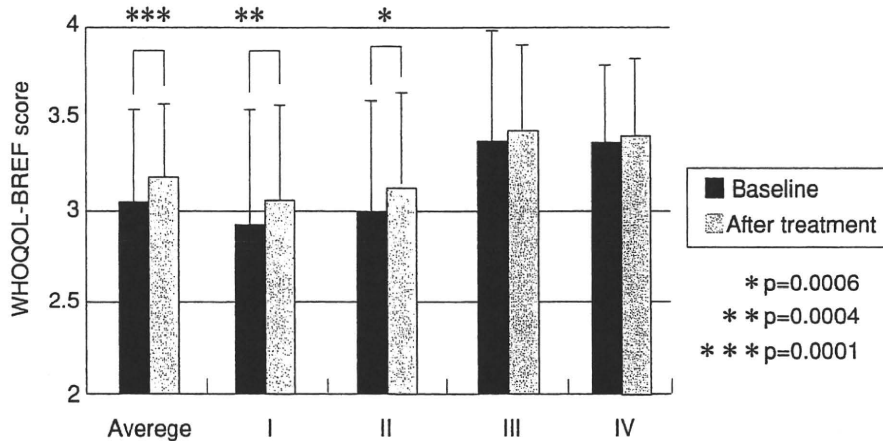
そこで、我々は身体表現性障害のうち、分類不能身体表現性障害と転換性障害患者に対して漢方療法前後での症状改善度、QOLの変化を調査することで、漢方薬による治療の有効性を検証することとした⁷⁾。分類不能身体表現性障害

(DSM-IV300.81)とは、適切な検索を行っても、既知の一般身体疾患または物質の直接的利用として十分に説明できない。1つまたはそれ以上の身体的愁訴が6ヵ月以上続くことを特徴としており、最も多い愁訴は、慢性の倦怠感、食欲の喪失、胃腸系または泌尿生殖器系の症状などである。転換性障害 (DSM-IV300.11)とは、心理的要因が関連していると判断される、神経疾患またはほかの一般身体疾患を示唆する、随意運動機能または感覚機能を損なう1つ、またはそれ以上の症状または欠陥を特徴とする。

対象として2000年1月1日～2002年12月31日まで間に、漢方療法を希望し、慶應義塾大学病院漢方クリニックを受診し、DSM-IVの鑑別不能型身体表現性障害または転換性障害の診断基準を満たし、罹病期間が少なくとも6ヵ月あり、投薬開始前少なくとも1ヵ月は漢方薬は服用していなかった。120名の外来患者を研究にエントリーした。これらの患者は、女性89名、男性31名で年齢は18歳から85歳(47.1±18.5歳)であった。本研究は慶應義塾大学病院の倫理委員会の承認を得て行われた。研究に参加するにあたり個々の患者から書面で同意をいただいた。

エントリー時のWHOQOL-BREF (the World Health Organization Quality of Life Brief Scale)⁹⁾日本語版の平均点は3.07±0.45点であり、重度の医学的/神経学的障害のある方はいなかった。94名がDSM-IVの分類不能身体表現性障害、26名がDSM-IVの転換性障害の診断基準をそれぞれ満たした。主訴としては、冷え：25人、疲労感：15人、下腹部の訴え：12人、残りは様々な訴えであった。

漢方医学的な理論に基づいた治療(随証療法)により、14名が当帰四逆加呉茱萸生姜湯、8名が六君子湯、8名が抑肝散加陳皮半夏、残りが様々な漢方薬が処方された。患者は3ヵ月間漢方治療と支持的精神療法を受けた。分類不能身体表現性障害と転換性障害の症状の変化は治療開始3ヵ月後にthe Clinical Global Impression



(I : 身体的領域 II : 心理的領域 III : 社会的関係 IV : 環境)

図1 身体表現性障害に対する随証治療によるQOLの改善 (文献7より)

Global Improvement Scale²⁾により評価された。生活の質 (Quality of Life; QOL) は治療開始前と治療開始3ヵ月後にWHOQOL-BREFを用いて評価された。WHOQOL-BREFの平均点と4つのドメインを治療前と治療開始3ヵ月後でStudentのt検定を用いて比較した。

結果としては、漢方薬による随証療法開始3ヵ月後には“著明改善”が13名 (最終観察時点の10.8%)，“かなり改善”が37名 (30.8%)，“わずかに改善”が39名 (32.5%)，“変化なし”が9名 (7.5%)，“わずかに悪化”が1名 (0.8%)，“かなり悪化”が1名 (0.8%)という結果であった。20名の患者が受診しなかったため研究を継続することができなかったため、残り100名の患者のデータが解析された。WHOQOL-BREFの平均点はベースラインの3.08 ± 0.46から3ヵ月後の3.21 ± 0.41へと改善された。WHOQOL-BREFの各領域を調べたところ「身体的領域」(2.92 ± 0.63 → 3.17 ± 0.55)と「心理的領域」(3.01 ± 0.63 → 3.17 ± 0.55)において有意な改善がみられたが、「社会的関係」(3.35 ± 0.63 → 3.43 ± 0.48)、「環境」(3.34 ± 0.46 → 3.38 ± 0.49)の領域では有意な変化はみられなかった(図1)。

副作用に関しては眠気、嘔気、腹痛、浮腫、食欲不振、下痢などが6名で確認されたが、いずれも軽度で特別な治療や漢方治療の中断の必要はなかった。

まとめ

以上のように、身体表現性障害に対する漢方薬の有用性を調査するために漢方薬服用前後の身体表現性障害の患者のQOLの変化を調査し、身体化症状の改善のみならず、WHOQOL-BREFの平均点は有意に改善し、「身体的領域」、「心理的領域」においてQOLの改善が認められた。しかも重大な副作用も起きなかった。従って我々の結果は予備的な研究ではあるが、漢方療法が身体表現性障害、とりわけ分類不能身体表現性障害や転換性障害の患者の症状のみならず、QOLの改善に効果がある可能性を示している。

身体表現性障害の治療の目標としては、病気(症状)に振り回されているような状態から、「自分が病気をコントロールしていける、環境をコントロールできるような感覚を増強する」ということ、すなわち症状を持ちながらも生活の

質を上げていくというアプローチが必要である。西洋医学的検索によって異常が見出されない場合でも、漢方医学的診察を行うと症状の重症度を説明するだけの異常が見出されることもまれではない。また漢方では患者個人の証にあわせて必ず治療法が存在することも、それまで異常がないと言われ、満足のいく治療を受けてこれなかった患者を安心させ、精神的な満足をもたらすと考えられている。

ただし、実際に漢方薬を処方する際には、漢方医学的理論をしっかりと理解した上で行うべきであり、漢方薬は漢方医学的診断（証）に基づいて処方（随証療法）されるべきであり、漢方医学的理論を無視した処方（病名漢方）では、期待された効果が得られないばかりか、予期せぬ有害作用（副作用）に悩まされることがあるため、注意が必要である。

また、特定の生薬が中枢神経系に対して抑制的な効果を有することが示されてきているが、これらの効果の基となる正確な機序は不明である。オープン試験によるバイアスが存在する可能性があるために、これらのデータは慎重に解釈する必要があるが、本邦では200年以上にわたり漢方薬が使われてきており、これらの生薬

の効果と安全性について引き続き確かめていく必要がある。

文献

- 1) Abbey SE: Somatization and somatoform disorders. In Wisw MG, Rundel JR (Eds) : APP textbook of consultation-liaison psychiatry. Psychiatry in the medically ill. 2nd ed. American Psychiatric Press, Washington DC, 361-392, 2002
- 2) Guy W: Clinical Global Impression (CGI), in Early Clinical Drug Evaluation Unit Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised Edition. Washington, DC: Department Health, Education, and Welfare, 1976
- 3) 宮岡佳子：身体表現性障害。臨床精神医学35増刊号, 163-167, 2006
- 4) 水島広子, 大野 裕, 神庭重信など：漢方外来受診患者における身体表現性障害の検討。日本東洋医学雑誌 48; 23-29, 1997
- 5) Mizushima H, Kanba S: The use of Japanese herbal medicine in the treatment of medically unexplained physical symptoms. J Psychosom Res 46: 531-535, 1999
- 6) 山田和男：身体化障害の診断と治療。精神科4: 95-100, 2004
- 7) Yamada K, Den R, Ohnishi K et al: Effectiveness of Herbal Medicine (Kampo) and Changes of Quality of Life in Patients With Somatoform Disorders. J Clin Psychopharmacol 25: 199-201, 2005
- 8) 山田和男：身体表現性障害の不安。臨床精神医学 39 (4) 415-418, 2010
- 9) The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHO-QOL) Development and General Psychometric Properties, WHO/MNH/PSF-/97.4. Geneva: WHO; 1998

表1 Risperidone 長時間作用型注射製剤の換算値決定の資料とした臨床試験

著者(報告年)	試験デザイン	患者数	備考
上島ら (2009) ⁹⁾	RCT, Open-label	205*	対照薬は経口 RIS
Chue et al. (2005) ³⁾	RCT, Double-blind	640*	対照薬は経口 RIS
Turner et al. (2004) ¹⁵⁾	Single-arm, Open-label	166	従来薬デポ剤よりの切り替え
Bai et al. (2007) ²⁾	RCT, Single-blind	50*	対照薬は経口 RIS

RCT: 無作為化対照試験, Open-label: オープン・ラベル試験, Double-blind: 二重盲検試験, Single-blind: 単盲検試験, Single-arm: 単一群臨床試験, RIS: risperidone

*: Risperidone 長時間作用型注射製剤投与群と対照群の合計

すなわち経口 RIS 1mg/日と RLAI 9.42mg/2週 (=32.31÷3.43) が等価であると考えられた。

III. 海外における臨床試験

1. Chue らの試験³⁾

Chue らは経口抗精神病薬、あるいは従来薬デポ剤で治療されていた640名の統合失調症患者を対象とした二重盲検試験により、経口 RIS と RLAI の薬効を比較した。この試験では RLAI の投与に先立って、2~6mg/日の経口 RIS による8週間の run-in 期間を設けて対象患者の精神症状を安定化させた後に、12週間にわたって2~6mg/日の経口 RIS が投与される群321名と、同じく2週間に1回の割合で25~75mg の RLAI が投与される群319名に分けて、治療成績の比較が行われた。

結果としては、12週間の試験期間を完了した率が経口 RIS 群は84%、RLAI 投与群は80%と概ね等しく、PANSS 合計点に関しても経口 RIS 群、RLAI 投与群とも有意に改善していたものの、その減少幅は経口 RIS 群が平均6.3点、RLAI 投与群が平均5.4点と、数字の上では経口 RIS 群の方が優っていた。また、論文中の記載より計算すると、平均投与量は経口 RIS が4.14mg/日、RLAI が51.33mg/2週であった。

この試験の結果からは、経口 RIS 1mg/日は RLAI 12.4mg/2週 (=51.33÷4.14) とほぼ同等の抗精神病作用を有すると考えられるが、この試験では現在使用されていない RLAI の75mg 製剤が対象患者の約3分の1 (105名, 32.9%) で使用されていることに留意すべきである。現在上市

されている RLAI の剤型は25mg 製剤、37.5mg 製剤と50mg 製剤の3種類であって、75mg 製剤は発売されていないが、これは2003年に発表された Kane らのプラセボ対照二重盲検群間比較試験¹¹⁾において75mg/2週 の RLAI は50mg/2週 の治療成績を凌駕しない上に、錐体外路系有害事象のリスクが高いことが判明したことによる。すなわち、Chue らの試験における RLAI 投与群には過大に RLAI を投与されている患者が多数含まれている可能性がある。これらを考慮すると、RLAI の換算値は12.4以下と考えるのが妥当であろう。

2. Turner らの試験¹⁵⁾

Turner らは従来薬デポ剤によって症状が4ヵ月以上安定していた統合失調症患者166名を対象とした RLAI への切り替え試験を実施した。この試験では対照群が設けられず、全員が12週間にわたって RLAI の投与を受けた。

対象患者の切り替え前に投与されていたデポ剤の内訳は、fluphenazine decanoate (以下、FD) が33名、flupenthixol decanoate (以下、FX-D) が41名、haloperidol decanoate (以下、HPD-D) が50名、zuclopenthixol decanoate (以下、ZX-D) が42名であり、投与量はそれぞれ1日あたり1.2mg, 1.3mg, 2.25mg, 7.1mg であった。筆者らの作成した持効性抗精神病薬の等価換算⁸⁾によると、7.5mg/2週 の FD, 15mg/2週 の HPD-D, 1mg/日の経口 RIS が互いに等価であり、さらに海外で公表されているさまざまな等価換算^{1,4,6)}によると、200mg/2週 の ZX-D, 25mg/2週 の FD, 40mg/2週 の FX-D が互いに等価であると

いうコンセンサスが成立しているようである。したがって、Turnerらの試験におけるデポ剤の投与量を経口RISに換算すると、FDの投与を受けている者は経口RIS換算で1.52mg/日、同じくFX-Dの投与を受けている者は2.10mg/日、HPD-Dの投与を受けている者は2.24mg/日、ZX-Dの投与を受けている者は1.66mg/日が投与されていたことになるので、各デポ剤の投与を受けている患者数を勘案すると、切り替え前には経口RIS換算で1.87mg/日に相当する従来薬デポ剤が投与されていたことになる。

一方、切り替え後のRLAI投与量に関しては、投与量の最頻値が25mg/2週であった者が86%、37.5mg/2週の者が14%だったので、RLAIの平均投与量は26.75mg/2週ということになる。またRLAIへの切り替えを完了し、12週間の試験期間を完了した者が92%存在し、PANSS合計点が20%以上改善した者が48%存在した。

統合失調症の臨床試験では常に服薬コンプライアンスの善し悪しによって試験結果に大きな影響がもたらされるが、この試験では従来薬デポ剤からRLAIへの切り替えの形をとっているため、服薬コンプライアンスが換算値に大きな影響を及ぼしている可能性は小さいと考えられる。この試験では切り替えによって、精神症状が明らかに改善しているので、RLAI 14.3mg/2週 (=26.75÷1.87) は経口RIS 1mg/日よりも抗精神病作用が強力であると推測できる。すなわち、RLAIの換算値は14.3以下であると考えられる。

3. Baiらの試験²⁾

Baiらは3ヵ月以上経口RISによる治療を受けた結果、精神病症状の安定が得られていた統合失調症の入院患者50名を25名ずつに分けて、それぞれに経口RIS、あるいはRLAIを48週間投与するというデザインの無作為化単盲検試験を実施した。この試験では服薬コンプライアンスによる影響を最小とした上で経口RISとRLAIの同等性を検証するために、対象患者を入院患者に限定しており、RLAI投与量に関しては台湾における経口RISの平均投与量が約4mg/日であり、ほとんどの患者におけるRLAIの適正投与量が25mg/2週

であるというエキスパート・コンセンサスを反映して、切り替え前の経口RIS投与量が4mg以下の場合にはRLAIの投与量を25mg/2週に、切り替え前にRIS投与量が4mg/日を越えるものの、6mg/日以下であった場合にはRLAI投与量を37.5mg/2週に、切り替え前に6mg/日を越えるRISが投与されていた場合にはRLAI投与量を50mg/2週にするものとされた。

結果としては、PANSS、Clinical Global Impression Scale、Global Assessment Scaleなどの改善度に関しては、経口RIS投与群とRLAI投与群の間に有意な差はなかったものの、試験途中で脱落した5名の患者は全てRLAI投与群であり、しかもRLAIを25mg/2週、あるいは37.5mg/2週投与された患者はいずれもPANSS評点が悪化していた。

この結果を受けて、Baiらは経口RISからRLAIへの切り替え方法を修正して、切り替え前の経口RISの投与量が3mg/日以下の場合にはRLAIの投与量を25mg/2週に、切り替え前のRIS投与量が3mg/日を越えるものの、5mg/日以下であった場合にはRLAIの投与量を37.5mg/2週に、そして、経口RISの投与量が5mg/日を越える場合にはRLAIの投与量を50mg/2週とすることを提唱した。

HPD-DやFDなどと異なって、RLAIの使用に際しては、例えば40mgとか60mgといったような12.5で割り切れない量を使用することは想定されていない。そのために、臨床実地における切り替え指針を示すにあたっては、RIS投与量とRLAI投与量の関係が直線的とはならず、複数のRIS投与量と1つのRLAI投与量が対応するように設定せざるを得ないが、Baiらによる指針の修正版からは、経口RISの1日あたり投与量の概ね10倍を2週間あたりのRLAIの投与量とする、すなわちRLAIの換算値を10前後に設定することが理にかなっていると考えられる。

IV. 薬物動態学的データに基づくRLAIの等価換算

ここではSchulzらによって提唱された薬物動態学的データに基づく従来薬デポ剤の換算値の決

定法を紹介した上で、その方法を応用して、RLAIの換算値について検討する。

1. Schultzらによる従来薬デボ割の換算値決定法¹⁹⁾

経口 haloperidol (以下、HPD) の bioavailability はさまざまな研究より約60%であることがわかっている。したがって、10mg/日のHPDを経口投与した場合には体内に吸収されるHPDは $10 \times 0.60 = 6\text{mg/日}$ であり、4週間にわたって10mg/日のHPDを連続投与した場合には期間中に合計168mg (=6×28)のHPDが体内に吸収されることになる。仮に、10mg/日のHPDで維持されている患者を4週間に1回のHPD-D投与に切り替えるのであればHPD 168mgに相当するHPD-Dを体内に投与すればよい。よって、1日の経口HPD投与量を16.8倍した数字が4週間あたりのHPD-D投与量ということになる。

2. 薬物動態学的データによるRLAIの等価換算

Schulzらの方法をRLAIに応用すると、以下の通りになる。経口RISのbioavailabilityは『New Oxford Textbook of Psychiatry』⁷⁾によると75%、『Psychotropic Drug Handbook』¹²⁾によると66±28%とされている。これら2つの値の平均である71%をbioavailabilityの値として採用すると、1mg/日の経口RISで維持されている患者では体内に2週間あたり9.9mg (=1×14×0.71)のRISが吸収されていることになる。よって、このような患者をRLAI投与に切り替える場合には、理論上は2週に1回の割合で9.9mgずつRLAIを投与すればよいことになる。すなわち、薬物動態学的にはRLAIの換算値は9.9ということになる。

V. エキスパートによるRLAIの等価換算

英国のモーズレイ処方ガイドライン¹⁴⁾によると、25~50mg/2週のRLAIによる治療効果は2~6mg/日の経口RISによる治療効果と概ね同等であり、経口RISを2mg/日、あるいは4mg/日投与されている場合にはRLAIの投与量をそれぞれ25mg/2週、50mg/2週にすればよいと記載され

ている。同様に、2006年8月に西オーストラリア州で発行された『Antipsychotic Drug Guidelines』¹⁶⁾によると、経口RISの投与量が2mg/日未満の場合にはRLAIを25mg/2週、経口RISの投与量が2~4mg/日の場合にRLAIを25~37.5mg/2週、経口RISの投与量が4mg/日を越える場合にはRLAIを37.5~50mg/2週投与することが勧告されている。さらに、Kane¹⁰⁾は経口RIS 2~3.5mg/日とRLAI 25mg/2週は等価であり、経口RISの投与量が3.5~4.5mg/日、4.5~6mg/日の場合、それぞれ37.5mg/2週、50mg/2週のRLAIと等価であるとみなし、Docherty⁵⁾は25mg/2週、37.5mg/2週、および50mg/2週のRLAIはそれぞれ3.2mg/日、4.8mg/日、6.4mg/日の経口RISと等価であると述べている。これらを総合すると、RLAIの換算値はモーズレイ処方ガイドラインと西オーストラリア州のガイドラインでは12.5、Kaneは9~9.5程度、Dochertyは7.8と考えられていることになる。

VI. ま と め

以上の結果をまとめると、以下のようになる。

- 1) 上島ら、Chuら、Turnerら、Baiらによって実施された臨床試験の結果からは、RLAIの換算値はそれぞれ9.42, 12.4以下, 14.3以下、あるいは10と考えられる。
- 2) Schulzらの方法によると、薬物動態学的にはRLAIの換算値は9.9ということになる。
- 3) モーズレイ処方ガイドライン、『Antipsychotic Drug Guidelines』、Kaneら、およびDochertyらの見解によると、RLAIの力価は12.5, 12.5前後, 9~9.5, 7.8と考えられる。

このようにRLAIの換算値に関しては臨床試験やガイドライン、あるいはエキスパートによって見解に大きな差がみられるものの、その値は概ね10近辺に分布していることが確認できる上に、薬物動態学的データの上からも10前後であることが示唆される。これらを勘案して、今回われわれはRLAIの換算値は10、すなわち、1mg/日の経口RISと、10mgのRLAIを2週に1回投与することが等価とみなすことにした。

表2 持効性抗精神病薬の等価換算—稲垣&稲田(2010)版—

経口抗精神病薬	持効性抗精神病薬
chlorpromazine 100mg/日	
= haloperidol 2mg/日	= HP-D 30mg/4週
= fluphenazine 2mg/日	= FE 7.5mg(0.3ml)/2週(販売中止)
	= FD 7.5mg(0.3ml)/2週
= risperidone 1mg/日	= RLAI 10mg/2週

HP-D, haloperidol decanoate : FE, fluphenazine enanthate : FD, fluphenazine decanoate
RLAI, risperidone long-acting injection

筆者らは既に従来薬デポ剤の等価換算表を作成して、経口 chlorpromazine, 経口 HPD, 経口 fluphenazine と HPD-D, FD, および fluphenazine enanthate の換算値を示しているが⁸⁾, 本稿で検討した経口 RIS, および RLAI の換算値を加えたものをあらためて2010年版換算表として表2に示すこととしたので参照されたい。

文 献

- Atkins, M., Burgess, A., Bottomley, C. et al. : Chlorpromazine equivalents : a consensus of opinion for both clinical and research applications. *Psychiatric Bulletin*, 21 : 224-226, 1997.
- Bai, Y. M., Ting Chen, T., Chen, J. Y. et al. : Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection : a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study. *J. Clin. Psychiatry*, 68 : 1218-1225, 2007.
- Chue, P., Eerdekens, M., Augustyns, I. et al. : Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 15 : 111-117, 2005.
- Cornwall, P. L., Hassanyeh, F. and Horn, C. : High-dose antipsychotic medication. Improving clinical practice in a psychiatric special (intensive) care unit. *Psychiatric Bulletin*, 20 : 676-680, 1996.
- Docherty, J. P. : The pathophysiology of psychosis and the use of long-acting injectable antipsychotic medication. 東京, 2009.
- Foster, P. : Neuroleptic equivalent. *The Pharmaceutical Journal*, 343 : 431-432, 1989.
- Gelder, M. G., Lopez-Ibor, J. J., Andreasen, N. C. (ed.) : *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University Press, New York, 2000.
- 稲垣 中, 稲田俊也, 藤井康男 他 : 向精神薬の等価換算. 星和書店, 東京, 1999.
- 上島国利, 石郷岡純, 駒田裕二 : 統合失調症患者を対象とした risperidone 持効性注射剤と risperidone 錠の比較試験. *臨床精神薬理*, 12 : 1199-1222, 2009.
- Kane, J. M. : Prevention of relapse in schizophrenia ; the role of long-acting injectable antipsychotics. *CNS フォーラム*, 東京, 2009.
- Kane, J. M., Eerdekens, M., Lindenmayer, J. -P. et al. : Long-acting injectable risperidone : efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 1125-1132, 2003.
- Perry, P. J., Alexander, B., Liskow, B. I. et al. : *Psychotropic Drug Handbook 8th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore & Philadelphia, 2006.
- Schulz, P., Rey, M. J., Dick, P. et al. : Guidelines for the dosage of neuroleptics. II : Changing from daily oral to long acting injectable neuroleptics. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 4 : 105-114, 1989.
- Taylor, D., Paton, C., Kapur, S. : *The Maudsley Prescribing Guidelines 10th Edition*. Informa Healthcare, London, 2009.
- Turner, M., Eerdekens, E., Jacko, M. et al. : Long-acting injectable risperidone : safety and efficacy in stable patients switched from conventional depot antipsychotics. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 19 : 241-249, 2004.
- Western Australian Psychotropic Drugs Committee : *Antipsychotic Drug Guidelines Version 3, 2006*. http://www.watag.org.au/wapdc/docs/Antipsychotic_Guidelines_Aug06.pdf

