

201027050B

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

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

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 加藤 元一郎

平成23（2011）年 5月

目 次

I. 総合研究報告	
1. 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	3
研究代表者 加藤 元一郎	
研究協力者 (コーディネーター) 小西 海香	
研究協力者 (臨床心理士) 石井 睦子、稲村 加奈子、大島 史子、小澤 知子、金井 義彦、 後藤 恵、小林 良美、隅田 真理子、関川 香葉子、永岡 麻貴、 林 裕美、藤田 あかね、吉村 佳恵	
[資料] 「統合失調症の新規評価尺度」および関連論文	
2. 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	43
研究分担者 大久保 善朗、落 裕美、齊藤 卓弥	
3. 研究1：うつ病の治療ガイドライン・アルゴリズムについての比較研究	53
研究2：うつ病および統合失調症の治療ガイドラインにおける電気けいれん療法の 位置づけについての比較研究	
研究分担者 本橋 伸高	
4. 我が国と諸外国の軽症・中等症うつ病の治療ガイドライン・アルゴリズムの	66
比較検討	
研究分担者 渡邊 衡一郎、富田 悠介	
5. 研究1：気分安定薬として用いられる抗てんかん薬の臨床副作用に関する研究	73
研究2：入院統合失調症患者の「やせ」についての現状に関する研究	
研究3：新規抗てんかん薬の統合失調症への効果に関する検討	
研究分担者 原 広一郎	
研究協力者 秀野 武彦	
6. 医療法人財団厚生協会大泉病院での実施状況	87
研究分担者 平野 仁一	
7. うつ病の薬物療法アルゴリズム	92
研究分担者 田 亮介	
8. コメディカルによる精神症状評価の妥当性に関する予備的検討	94
研究分担者 稲垣 中	
研究協力者 竹内 啓善、富田 奈穂子、野村 優子	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	103

I. 総合研究報告

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

研究代表者 加藤 元一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科 准教授

研究協力者（コーディネーター） 小西 海香 慶應義塾大学医学部精神神経科
研究協力者（臨床心理士）

石井睦子 稲村加奈子 大島史子 小澤知子 金井義彦 後藤恵
小林良美 隅田真理子 関川香葉子 永岡麻貴 林裕美
藤田あかね 吉村佳恵

研究要旨

日本の精神科薬物治療においては、向精神薬の多剤大量療法の問題が指摘されており、統合失調症やうつ病に対する精神科薬物療法ガイドラインの早急な整備が望まれている。これらの疾患に対する治療ガイドラインの作成・整備・普及には、薬物療法アルゴリズムの確立が必須である。本研究の目的は、統合失調症とうつ病において、アルゴリズムによる治療群（ALGO: Algorithm-guided treatment）と従来治療による治療群（TAU: treatment as usual）の比較を行う介入研究によってアルゴリズムの有効性を検証することである。統合失調症薬物療法アルゴリズムの実施のために、まずアルゴリズムの作成と実行可能性の検討を行い、また、measurement-based care の実現のためのアルゴリズム研究専任のクリニカルコーディネーターの設定、および主治医と独立した評価者による臨床転帰評価の信頼性の検討を行った。また症例の導入に関する基本的ルールの明確にし、アルゴリズム運用のための基本的ルールを設定し、症例の背景データ・処方薬物療法・CGI や PANSS などの転帰情報・PANSS の改善率の入力・解析・送信システムの開発を行った。研究に登録されたケースは、ALGO 群 34 例、TAU 群 6 例であり、4 週後の追跡時には、ALGO 群 20 例と TAU 群 4 例にとどまった。登録症例が少なく、また脱落例が多かった。治療効果としては、PANSS の得点は、ALGO 群と TAU 群でほぼ同様に低下し、症状の改善が明らかであったが、これに関して、ALGO 群と TAU 群の差を明らかにすることはできなかった。しかし、TAU 群の抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量は急速かつ直線的に増加したが、一方、ALGO 群の抗精神病薬の投与量はほぼ横ばいか若干の減少傾向が認められた。この傾向は、追跡 24 週後でも認められた。また、12 週後における DIEPSS の得点は、ALGO 群に比較して TAU 群で高く、TAU 群でより多くの錐体外路症状が生じていることが示唆された。これらの所見は、今回の薬物療法アルゴリズムに従った治療を行えば、抗精神病薬の使用量を増加させることなく、また錐体外路症状を発生させることなく、統合失調症の精神症状や社会的機能障害を軽快に導くことができることを明らかにしている。一方、本邦における通常の薬物療法では、症候の改善は認められるが抗精神病薬の使用量は急速に上昇し、それに伴った錐体外路症状などの有害事象が生じることを示している。このことは、統合失調症薬物療法アルゴリズムを用いた治療が有用であることを示している。今後、今回構築したアルゴリズムとデータの収集および管理システムを用い、登録症例および長期追跡例の増加が必要であり、これにより我が国の実情に即した薬物療法アルゴリズムの確立が可能となると思われる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

大久保善朗	日本医科大学精神医学教室・教授	渡邊衡一郎	慶應義塾大学医学部精神神経科学教室・専任講師
本橋伸高	山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学講座・教授	齊藤卓弥	日本医科大学精神医学教室・准教授

落 裕美	久留米ヶ丘病院・院長
原 広一郎	浅井病院精神科・検査部長
鈴木健文	井之頭病院・医員
富田悠介	井之頭病院・医員
平野 仁一	大泉病院・医員
岸本泰士郎	大泉病院・医員
田 亮介	駒木野病院・医長
稲垣 中	慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科・ 特別研究准教授

A. 研究目的

近年のEBM (Evidence-Based Medicine) に基づく医療の潮流のなか、精神疾患に対する治療法においても、その標準化が全世界的に進んできている。しかし一方、日本の精神科薬物治療においては、向精神薬の多剤大量療法の問題が指摘されている。すなわち、本邦における精神科薬剤の多剤ないしは大量処方レベルは、欧米のみならず、アジア諸国においても最多最大のレベルであり、治療効率、多剤療法による副作用などの問題および医療経済的な問題を含めて極めて大きな問題である。多剤大量処方をもたらす要因としては、入院中心の症状管理的医療、医師のパターンリズムと治療ガイドラインの欠如・不遵守・軽視などの問題が考えられており、わが国においても、統合失調症やうつ病に対する精神科薬物療法ガイドラインの早急な整備が望まれている。これらの疾患に対する治療ガイドラインの成・整備・普及には、薬物療法アルゴリズムの確立が必須である。ところが本邦では、アルゴリズムによる治療群 (ALGO: Algorithm-guided treatment) と従来治療による治療群 (TAU: treatment as usual) の比較を行う介入研究によってアルゴリズムの有効性を評価した研究は非常に少ない。すなわち、本研究では、統合失調症とうつ病に関してエビデンスに基づいた薬物療法アルゴリズムを作成し、薬物アルゴリズム (ALGO) の有効性について、ALGO群とTAU群とを統計学的に比較する研究が必要である。本研究では、アルゴリズムによる治療群と従来治療による治療群の比較を行う多施設共同介入研究によって、従来治療に対するアルゴリズム治療の有効性を検討する。これにより、我が国の実情に即した薬物療法アルゴリズムの確立・検

証を行い、薬物療法の最適化と均てん化をはかることを目的とする。

本研究で開発するアルゴリズムの普及によって統合失調症とうつ病の治療転帰の改善が期待される。さらに、アルゴリズムの普及、均てん化によって多剤大量療法から単剤処方へ、症状管理的治療からQOL重視の治療へ、入院治療から外来治療への治療戦略の転換等が期待される。以上の成果は医療費の削減に通じ医療経済的視点からも有益と思われる。

本研究の特徴は、以下のごとくである。

① アルゴリズムの作成と実行可能性の検討：

世界的なエビデンスを網羅的に調査・分析し、そのエビデンスに基づく精神科薬物療法アルゴリズムを作成した。そのアルゴリズムの実際の臨床場面での実行のために、その基本的運用ルールを作成した。

② measurement-based care の実現：

治療アルゴリズムの運用に際し、客観的評価点に基づいた治療の選択を行うため、精神症状評価尺度、社会機能、副作用、QOL などについての転帰評価尺度セットを作成した。そして、このアルゴリズム研究に専任のクリニカルコーディネーターを設定しアルゴリズムの運用を管理する。さらに、主に臨床心理士による、主治医と独立した評価者による転帰評価を行う。このために、評価者による臨床転帰評価の信頼性を検討し、これを向上させた。すなわち、客観的臨床指標の変化に応じて薬物療法における選択を行うというシステムに基づいて、アルゴリズム治療を行うことを可能にした。

③ 多施設共同介入研究の実行：

ALGO群とTAU群との比較を行う多施設共同介入研究を実行する。研究の実行のためには、以下のことが必要である。まず、症例の導入に関する基本的ルールの明確化を行う。また、アルゴリズム運用のための基本的ルールを設定する。さらに、症例の背景データ・処方薬物療法・CGI や PANSS などの転帰情報・PANSS の改善率の入力・解析システムの開発を行い、そのデータをクリニカルコーディネーターに送信するシステムの設定を行う。そして、クリニカルコーディネーターによるアルゴリズムの運用を管理する方法を明確化した。

④ 統合失調症における簡便な社会機能評価法の開発：

統合失調症において簡便な社会機能評価法の

新たな開発を行った (Suzuki, 2008)。その評価表は、Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz)、と Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz)であり、その信頼性を確認した。

B. C. 研究方法と結果

I 統合失調症に関する研究

① アルゴリズムの実際

まず、統合失調症の薬物療法に関する国際的なエビデンスを調査し、また、数回の班会議において、最も妥当性の高い薬物療法アルゴリズムを形成するためには、どのような薬物の選択、その順序、期間、評価方法が適切かを検討した。すなわち、ケースの導入基準、除外基準、治療ステージとその期間 (治療の基本的ルールの設定)、評価方法、増強療法などに関する検討を行った。そして、統合失調症薬物療法アルゴリズムとうつ病薬物療法アルゴリズム: JAPAN - S and D (The Japanese algorithm project of antipsychotics and antidepressants on net effectiveness - schizophrenia and Depression)を作成した。JAPAN - Sを示す。

Stage 1

- 第2世代抗精神病薬
SGA (Aripiprazole, Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Perospirone, Blonanserin) のいずれか単剤
- 初発、服薬中断例は8週間の観察
- 変薬例は前薬の抗精神病薬を20%/週づつ減量し最初の4週 (但し最大8週まで可) でSGA単剤に変薬を目指す。抗精神病薬単剤化後の次の4週間でBZD等の補助薬の用量削減を行い、主要な薬剤の変更は8週以内に行い、変薬期間を含む総計12週の観察
- Base LineからのPANSSの低下率が30%以下でStage 2へ

Stage 2

- Stage 1で使用しなかったSGAいずれか1剤の単剤
- 変薬は前薬を20%/週づつ減量し4週で完了し、変薬期間4週を含む12週間の観察
- Base LineからのPANSSの低下率が30%以下でStage 3へ

Stage 3

- 以下の3種のいずれかを選択
- ① Stage 1 or 2で反応良好なSGAにVPA (125ng/ml以下) あるいはLi (1.2mEq/l以下) の増強療法を行う。用量設定は上記の血中濃度に基づく
- ② Stage 1 or 2で使用しなかったSGAの使用: 変薬はStage 2のやり方に同様
- ③ Haloperidol (12mg/日まで) または Perphenazine (48mg/日まで) 但しアーン併用可
- いずれにおいても変薬期間4週を含む16週間までの観察
- いずれにおいてもBase LineからPANSSの低下率20%の以下でStage 4へ

Stage 4

- Stage 1-3で使用しなかった治療 or 向精神薬による抗精神病薬増強 or ECT
- いずれにおいてもBase LineからPANSSの低下率が20%以上で反応良好

臨床使用上の注意事項

Stageが進むかはPANSS総点のみで決定。但し、病状が著しく悪化した際は早期にStageを進めるのは許容。

継続併用はLorazepam 6mgまでのみで、他の補助薬 (抗バ剤等) は連続4日合計14日まで可
変薬例では従来から入っている補助薬は併用出来るが、その増量は認められない。

いずれの場合も抗精神病薬は漸増漸減法で変更していく。

Aripiprazole 30mg, Risperidone 12mg, Olanzapine 20mg, Quetiapine 750mg, Perospirone 48mg, Blonanserin 24mg まで、使用可。

次に、統合失調症に対する薬物治療アルゴリズム (JAPAN - S) の作成の根拠を簡単に記載する。以下の事項が挙げられる。

1) 統合失調症に対するアルゴリズムには、未だエビデンスが乏しい。このため、我々は統合失調症に対するアルゴリズムに基づいた実践的治療を検証したいと考えている (Miller et al, 2004)。

2) 非定型抗精神病薬が、第一選択薬としてふさわしいことを示すデータがある (Kane et al, 2003; Lehman et al, 2003; Lehman et al, 2004; Moore et al, 2007; Weiden et al, 2007)。

3) 最初の非定型抗精神病薬に反応しない場合、次の非定型薬に変更することが推奨されており

(Moore et al, 2007)、結果が良好である可能性がある(Takahashi et al, 2006; Takahashi et al, 2006; Suzuki et al, 2007)。

4) クロザピンが使用できない状況下で、3番目に使用すべき薬剤に関するエビデンスは確立されていない(第3期CATIEの結果も選択を決定付けるものではない)。

5) ステージ3と4に至るケースは、抗精神病薬への反応が不良なケースであるため、治療期間を長く、主評価における反応の定義を緩くすべきである。

6) 定型抗精神病薬でも(特に用量が少なければ)、非定型薬と遜色ない効果がある可能性は否定できないため(Lieberman et al, 2005; Jones et al, 2006; Keefe et al, 2007; Kahn et al, 2008)、ステージ3で選択できる可能性を残す。維持期における定型抗精神病薬の用量は、CPZ換算で300-600mgであり(Lehman et al, 2003)、より高用量であると転帰が思わしくない(Geddes et al, 2000)、それゆえ、ハロペリドールの上限は12mg(クロルプロマジン換算600mg)、パーフェナジンの上限は48mg(クロルプロマジン換算480mg)とする。また、バルプロ酸、またはリチウムによる増強療法に関するエビデンスが散見されるため、この増強療法をアルゴリズムに組み込む。

7) クロザピンを含む抗精神病薬併用に関する(やや不確実な)データを除けば、3種類の抗精神病薬に反応しない症例に関して、どのような治療が適切であるかに関するエビデンスは事実上皆無である。したがって、エビデンスに基づく、特定の治療は推奨できない。そのかわりに、ステージ4ではあらゆる治療選択肢をトライすべきであるとする。

8) 治療抵抗例におけるアルゴリズム治療のエビデンスはなく、クロザピンが使用できないため、非常に治療抵抗性である症例は除外する。

9) 個々の特定の症例に対する薬剤選択の指標はないため、抗精神病薬内部の選択または取るべき治療法、はケースバイケースで決めるしかない。

また、本研究の薬物療法アルゴリズムにおいて、ALGO群では、統合失調症例に対する増強療法として、バルプロ酸ナトリウムと炭酸リチウムが使用される。この2つの薬剤は、本邦において、統合失調症に対して正式に保険認可された薬剤ではないが、通常臨床において、てんかんおよび躁うつ病に対して広範かつ高頻度で使用されている薬剤であり、これらの疾患に対しての有効性と安全性は確認されている。この2つの薬剤を統合失調症治療の増強療法として用いる理由を以下に詳述する。なお、これらの薬物療法により、重篤

な副作用が発現した場合には、投薬を直ちに中止し、専門医が直ちに対処し、被験者に情報を提供し、適切な治療を行い、必要なら適切な医療機関の紹介等を行う。また、バルプロ酸ナトリウムと炭酸リチウムについては、保険点数を請求できないため、この費用は、研究費から支払うこととする。

1) バルプロ酸ナトリウム：統合失調症治療の原則は、抗精神病薬単剤治療であり(Miller et al, 2004; Moore et al, 2007)、近年では、chlorpromazine(コントミンなど)やHaloperidol(セレネース)などの定型抗精神病薬より、aripiprazole, blonanserin, olanzapine, perospirone, quetiapine, risperidoneなどの非定型抗精神病薬の使用が良好な効果を持つといわれている。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、多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)。併用療法については、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され、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)。この抗パーキンソン病薬以外の併用薬として、統合失調症以外の疾患に対して保険上認可されており、本邦で使用できるものとしては、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。これらの薬剤の中で、我が国では保険外適応であるが、統合失調症におけるバルプロ酸ナトリウムの効果に関して概説する。端的にまとめると、その有効性は、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と思われる。統合失調症に対するバルプロ酸による増強療法は、メタ解析におけるエビデンスも検討されており(Basan and Leucht, 2004)、臨床的には保険外適応ながらしばしば行われている。特に海外では、たとえば、2001年ニューヨーク州の入院症例では、実に3分の1以上の統合失調症のケース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による増強・併用療法で28日間治療した、大規模無作為化二重盲検試験によると、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とされている(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)。なお、統合失調症に対するバルプロ酸ナトリウムによる治療は、FDAおよびNICEでは明確な記載がないが、たとえば、Leslie Citrome (2004) の記載にもあるように、バルプロ酸ナトリウムの統合失調症に対する米国での処方、その頻度は極めて高く、また、Cochrane review (2007) でも、その有効性が示唆されている。

2) 炭酸リチウム：我が国では保険外適応であるが、統合失調症における炭酸リチウム(Lithium Carbonate) の効果に関しては以下の通りである。端的にまとめると、その有効性は、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と思われる。

炭酸リチウムに関しては、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例でその有効性が確認されている(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とする(Carman et al, 1981)。なお、統合失調症に対する炭酸リチウムによる治療は、FDAおよびNICEでは明確な記載がないが、Cochrane review (2007) を見ても、その有効性について極めて多く研究がおこなわれており、その有効性が示唆されている。

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多剤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)。

② Measurement-based care

薬物療法の効果の客観的評価を確立するために、精神症状、社会的機能、認知機能などの評価法・検査法の講習会を臨床心理士十数名および医師数名を招集して開催し、その信頼性を検討し向上させた。特に、PANSSの信頼性は重要であるため、模擬症例ビデオや実在症例ビデオを用いた検討会を計6回にわたり開催した。陽性症状に関する信頼性は当初から高かったが、陰性症状や総合精神病理尺度に関する一致率は低かった。このため、再度講習会を開催し、その信頼性を向上させた。客観的臨床指標の変化に基づいた薬物の選択のためには、まず、転帰評価の妥当性および信頼性の確立が重要である。本研究では、14名の臨床心理士に特別の訓練を行い、まず、primary measuresであるPANSSの信頼性を確立した(詳細は、稲垣分担研究者の報告を参照されたい)。また、臨床心理士および医師によるその他の評価も問題なく実行できることを確認した。

本研究で用いた転帰評価を以下に記載する。

Primary measures

1 カ月おきに、PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) により評価する。

治療者と独立した臨床心理士が評価を行う。

治療反応の判定に関しては、PANSS のスコアが、ベースラインから30%の低下(ステージ1と2)、20%の低下(ステージ3と4)の場合に、反応が良好であると定義する。

これ以外の場合は、該当治療に反応しなかったと判定し、次のステージに進む。

Secondary Measures

1 カ月(4週間)おきに、以下の客観的スケールや主観的スケールが評価される。何をターゲットにしたものか、客観的評価か患者による主観的評価か、誰による評価かを記載する。

1) CGI-SCH (Clinical Global Impression Scale-Schizophrenia version) (Haro et al, 2003)

: 症状の全般的評価、評価者による客観的評価、主治医が評価する。

2) GAF (Global Assessment of Functioning) (APA, 1994)

: 症状の全般的評価、評価者による客観的評価、主治医が評価する。

3) DIEPSS (薬原性錐体外路症状評価尺度) (Inada et al, 1999)

: 薬原性錐体外路症状の評価、評価者による客観的評価、主治医が評価する。

4) Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz)、および Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz) (Suzuki et al, 2008)

: 簡便な社会機能評価法、評価者による客観的評価、主治医が評価する。この内容については、後述する

5) Short-form 36 v2 Health Survey (SF-36v2) (Ware and Sherbourne, 1992)

: QOL の評価、心理士の指導のもと患者本人が主観的に評価する (自記式)。

6) Subjective Wellbeing under Neuroleptic Treatment Scale (SWN-J, Naber, 1995; 渡辺、2003)。

: Subjective Wellbeing の評価、心理士の指導のもと患者本人が主観的評価する (自記式)。

7) Drug Attitude Inventory (DAI-10) (Hogan et al, 1983)

: 薬物アドヒエンスの評価、心理士の指導のもと患者本人が主観的評価する (自記式)。

8) PANSS による寛解および治療反応 (Andreasen et al, 2005) の判定を 4 週おきに行う (臨床心理士)。

9) 初回エピソードなどの一部の症例に対しては、注意、記憶、遂行機能などのレベルを測定する簡便な認知機能検査 (BADS ないしは CogState、約一時間) および視線認知能力や表情認知機能などの社会認知機能検査 (約一時間) を行う。症例の選択は研究実施者が行い、検査は訓練された臨床心理士が施行する

10) 入院例では退院、外来例では入院の有無。

11) 薬物治療の詳細。

12) 体重、脈拍数、血圧は、4 週間おきに測定する。

13) 心電図、プロラクチン値を含む一般血液検査 (採血) は 12 週ごとに施行する。

統合失調症における簡便な社会機能及び症状評価法による評価

薬物療法アルゴリズム関連の臨床研究として、統合失調症において簡便な社会機能評価法の新たな開発を行った (Suzuki, 2008)。従来の社会的な機能障害の評価法は、時間的な制約が多く実際の臨床には使用しにくく、多角的な視点が欠如しているからである。鈴木らは、新規評価尺度である、Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz)、および Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz) を考案し、その信頼性を実証した (資料参照)。この評価法において特筆すべきは、TIP-Sz と FACT-Sz は、PANSS と GAF を完成させる 1/3-1/4 の時間で評定可能であった。症例をよく知っている主治医は、5 分のみで TIP-Sz と FACT-Sz を評価することができた。

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 項目から成り、それぞれが 0-10 点で評価される。それぞれの項目で、カットオフ値 6 点が臨床的にはまずまずのところ、許容されよう状態を、また、4 点が入院治療となりそうな許容されない状態を現すように意図されている。

FACT-Sz は、単身生活を想定し、症例の過去 1 週間の平均的心理社会的機能を、完全に客観的視点から、10 点刻みの 0-100 点で評価する。評定の 1 助となるよう、治療者側の印象も付記されている。カットオフ値 60 点が、臨床的にはまずまずのところ許容されよう社会機能、すなわちひとまずの治療ゴール、を現すように意図されている。機能的側面からのみ判断すると、70 点台は寛解、80 点台は回復を意味することになる。十分な治療介入後でも 40 点台であった場合、治療抵抗例と分類されるかもしれない、としている。

なお詳細は、資料と関連論文を参照されたい。本研究では、TIP-Sz と FACT-Sz による臨床的な評価が有効に実行できることを確認した。

③ 多施設共同介入研究の実行

臨床的に厳密に規定した導入基準、除外基準、導入に関する基本的ルール、アルゴリズム運用のための基本的ルールを遵守した。以下にこれを示す。

導入基準

- 1) DSM-IVにより診断された、20歳から65歳の外来ないしは入院統合失調症例。
- 2) 未服薬ないしは服薬中断例（この群がケース全体の50%を占めることを目指す）、外来ないしはデイケア通院例、入院例。外来・デイケア・入院例には、抗精神病薬多剤服用例が含まれ、この場合には、薬物療法の切り換え（スイッチング）が行われる。
- 3) ただし、寛解状態にないこと、治療抵抗性を示さないこと、重篤な身体合併症がないことが重要な導入基準である。
- 4) 本研究参加の本人同意が文書で得られる者。
- 5) 同意取得後、指定された期日に必要な治療および転帰測定のための諸検査が実施可能と判断できる者。
- 6) 導入時に主治医により Global Assessment of Functioning (GAF) と Clinical Global Impression Scale - Schizophrenia Version (CGI-SCH) の重症度項目による評価を行い、GAF の点数が 11-90 点のケースおよび CGI-SCH の重症度得点が 3 点（軽度）以上 6 点（重度）以下のケースを導入する。また、重症度に関連して、導入前の精神科薬物使用量の基準を設け、抗精神病薬クロールプロマジン換算一日総投与量を 150mg 以上 2000mg 以下のケースを導入する。
- 7) ALGO 群と TAU 群へのケースの割り付けに関して、導入時において主治医による GAF 得点と CGI-SCH 重症度得点を評価し、また、抗精神病薬 C P Z 換算一日総投与量を調べ、さらに登録されたケースの背景情報（性別、年齢、初回エピソードの発症時期、エピソードの回数、合併疾患）を調査し、ALGO 群と TAU 群の GAF 得点と CGI-SCH 重症度得点（精神症状の重症度）、抗精神病薬 C P Z 換算一日総投与量および患者背景情報が一致するように、その割り付けをクリニカルコーディネーターがコントロールする。

除外基準

本研究の目的から、本人もしくは研究実施責任者、研究分担者の判断により以下の条件いずれかに該当する者は、対象から除外する。

- 1) 寛解症例、すなわち、統合失調症の症状評価スケールである PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) の 8 下位項目全てにおいて、軽度よりも軽い症状を呈している例。
- 2) 抗精神病薬多種大量療法（6ヶ月以上、クロ

ルプロマジン換算で 2000mg 以上、または 7 種類以上の向精神薬を服用) にもかかわらず、統合失調症の社会機能評価法 Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz) で 30 点以下を示す（極度の障害で、入院が確実に適応される）治療抵抗例。

- 3) 2 種類以上の非定型抗精神病薬による十分な治療に反応しなかった既往、またはそれらへの不耐性が、過去に明らかにされている例。
- 4) 糖尿病、現在の物質依存、活動性の重篤な身体疾患、妊娠の可能性、重度知的障害、脳器質疾患などの重篤な合併症を認める症例。
- 5) パーソナリティ障害 (DSM-IV) を合併する者。
- 6) 自殺の危険性が高いと判断される者。
- 7) 使用する薬剤に対して、アレルギーを有する者、もしくはその既往を有する者。
- 8) 同意が得られない症例。
- 9) 転帰測定のための諸検査・評価が実施不可能な例。

導入に関する基本的ルール

導入に関する基本的ルールは、以下のごとくである。

- 1) 初回エピソードおよび抗精神病薬を服用していない症例は直接ステージ 1 に入る。
- 2) アルゴリズム治療以前に既に治療が開始されている症例では、Stage1 ないしはすべてのステージで抗精神病薬変更は漸減・漸増法で行う。
- 3) クリニカルコーディネーターは、登録されたケースの背景情報（性別、年齢、初回エピソードの発症時期、エピソードの回数、合併疾患）を調査し、ALGO 群と TAU 群の背景情報が一致するようにその割り付けをコントロールする。

付記：研究の交絡要因（結果に影響する可能性のある因子）としては、①研究導入時の精神症状の重症度や病態、②症状評価尺度に対する研究者の習熟度の差（secondary endpoint に関する主治医の評価）、③症状の変動に関与する薬物療法以外の要因（医師患者関係などの心理的要因、医療機関の性状や患者の socioeconomic status）などがある。

①研究導入時の精神症状の重症度や病態に関しては、導入時に主治医により Global Assessment of Functioning (GAF) と Clinical Global Impression Scale - Schizophrenia Version (CGI-SCH) の重症度項目による評価を行い、GAF の点数が 11-90 点のケースおよび CGI-SCH の重症度

得点が3点(軽度)以上6点(重度)以下のケースを導入する。また、重症度に関連して、導入前の精神科薬物使用量の基準を設け、抗精神病薬クロールプロマジン換算一日総投与量を150mg以上2000mg以下のケースを導入する。ALOG群医師とTAU群医師への割り付けに関しても、selection biasが生じないように、GAF得点およびCGI-SCH重症度得点、抗精神病薬C P Z換算一日総投与量が一致するようにクリニカルコーディネーターが割り付けを行う。さらに、研究終了後の解析時に研究導入時(baseline)の重症度・病態による層別解析を行う。

②に関しては、ALOG群医師とTAU群医師との間で、性別、年齢、臨床経験年数、精神科経験年数という背景情報が一致するように抽出し、これをクリニカルコーディネーターがコントロールする。登録医師に関しては講習会を開催して症状評価についての信頼性を確保する。両群研究分担者間で評価方法、被験者からのfeedbackなどを定期的に検証する会合を行い評価者間信頼度の標準化に努める。

③に関しては、まず、ALOG群医師とTAU群医師との間で、医療機関を一致させる。また、医師患者関係や社会的な要因に関しては、retrospectiveに、異なる施設・研究者から同等のbaselineを有する患者を抽出してALGO群、TAU群各々で比較検討することで調整ないし明細化する。

アルゴリズム運用のための基本的ルール

アルゴリズム運用のための基本的ルールを以下のように規定する。

- 1) 症例は抗精神病薬単剤ないしは(stgae 3以後は)その他の薬剤による治療を受け、治療者と独立した評価者(訓練された臨床心理士)が4週ごとにPANSSによる評価を行う。
- 2) 次のステージにいくかどうかはPANSS総点のみで決定する。
- 3) 医師がつける他の評価尺度および主観的尺度も4週ごとに判定する。
- 4) 治療に対する反応が一時的に得られても、それが維持されなかったら次へ進む。また、症状が著しく悪化した場合は、責任医師の判断で、早期に次へ進むことは許容する。これらの場合、独立した評価者によるPANSS評価は不可能であるため、責任医師がそれ以外の評価尺度で評定する。
- 5) ステージ1では、基本的に、前薬は毎週20%ずつ削減する。もう少し時間をかけて行うことも許容するが、変薬は8週間以内で行う。
- 6) 既に治療が開始されている症例における、抗

不安薬/睡眠薬、抗パーキンソン病薬、気分安定薬の削減は、原則抗精神病薬単剤治療が完成してから行うことができる。用量削減は慎重にゆっくりと行う(処方変更は毎週かそれ以上の期間で行う)。これら薬剤の増量は許容しない。

7) 理想的には、ステージ1では、4週までに抗精神病薬単剤化を終了し、次の4週で他の向精神病薬削減を行う(主要な薬剤変更は8週で終了する)。

8) ステージ2と3では、前抗精神病薬を毎週20%ずつ削減し、次の抗精神病薬への以降を4週で済ませる。ステージ3でステージ2で使用した抗精神病薬を増強する場合は、そのままの用量で増強療法に進む。

9) 非定型抗精神病薬は全て、保険適応範囲内の用量で調整する。

10) ベンゾジアゼピンの併用としては、ロラゼパムのみ、6mgまで追加投与可能とする。しかし、用量と使用期間を記載すること。

11) それぞれのステージで、他の補助薬は(抗パ剤などの筋注製剤など)4日以上連続して使用してはならない、また、合計で14日以上となてはいけない。

12) ステージ3と4でバルプロ酸またはリチウムによる増強を選択する際は、血中濃度に基づき用量設定する(バルプロ酸およそ125ng/mlまで、リチウム1.2mEq/lまで)。

13) ステージ3と4で定型抗精神病薬を使用する場合、必要に応じtrihexyphenidylは許容する。

14) 全ての症例で、試験期間は、12ヶ月を暫定的エンドポイントとするが、それ以上である場合も許容する。

次に医師および臨床心理士による症状評価項目を表1に示す。

表1

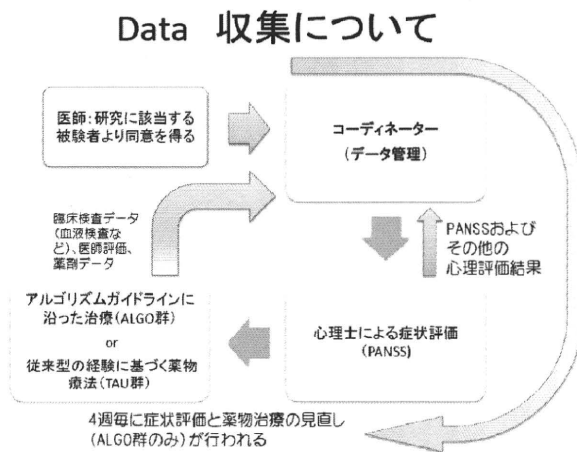
症状評価項目

Week	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Entry	◎												
PANSS	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
医師評価尺度	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
心理士評価尺度	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
BW,BPPR	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
薬剤	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
心電図	◎			◎			◎			◎			◎
PRL含む採血	◎			◎			◎			◎			◎

医師評価尺度 : CGI-SCH, GAF, DIESS, TIP-Sz, FACT-Sz
 心理士評価尺度: PANSS, SF-36v2, SWN-J, DAI-10

また、アルゴリズム研究の実際の運用では、個人情報保持した上で、背景情報および転帰評価を入力し、一元的に管理できる PC ソフトを作成した。すなわち、データ収集については、症例の背景データ・処方薬物療法・CGI や PANSS などの転帰情報、および PANSS の改善率の入力・解析システムの開発を行い、そのデータを臨床コーディネーターに送信するシステムを構築した。データの管理システムを以下の図 1 に示す。医師による同意情報、臨床情報、また、臨床心理士による PANSS など情報が、連結可能匿名化された上で、4 週ごとにコーディネーターに送られ、PANSS を始めとした症状の改善度がフィードバックされ、ALGO 群でのみ薬物療法の見直しが行われる。

図 1



データの管理については、パソコン (PC) 内に PANSS を中心としたデータの入力システムを新しく構築し、分担研究者が所属する病院内の PC にインストールされた PANSS システムを使い、PANSS や心理評価、医師評価の結果などをコーディネーターに送信する方法を開発した。連結可能匿名化のため、ID とパスワードを用意した (図 2 参照)。PANSS の入力例を図 3 に示す。

図 2

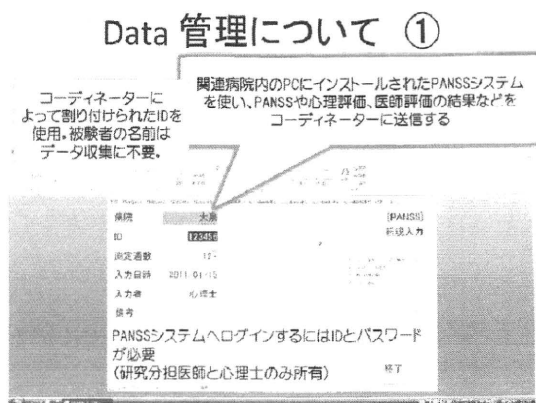


図 3

Data 管理について ②



④ ベースラインにおける登録データ

現在のところ、ベースラインにおいて、40 例の統合失調症例が、同意の上登録され、薬物療法が開始された。表 2 に登録例の臨床特徴を示す。

表 2

Characteristics of samples :
(baseline N=40)

	性別 (M/F)	年齢	発症年齢	DUP (ヶ月)	罹患期間 (ヶ月)	Types of schizophrenia	入院形態・外来
ALGO group	(19/15)	37.8 (11.4)	29.8 (11.3)	13.8 (18.6)	98.0 (115.3)	妄想型 31 解体型 3	任意 5 医療保護 11 措置 4 外来 14
34例							
TAU group	(1/5)	43.2 (11.2)	38.2 (13.2)	10.4 (10.1)	98.6 (76)	妄想型 5 解体型 1	医療保護 2 措置 1 外来 3
6例							

導入時のデータが解析されたケースは、ALGO 群 34 例 (男性 19 例、女性 15 例)、TAU 群 6 例 (男性 1 例、女性 6 例) で、それぞれの平均発症年齢は 37.8 歳 (11.4) と 43.2 (11.2) 歳で有意な差はなかった。発症年齢は、ALGO 群 29.8 歳、TAU 群 38.2 歳でやや ALGO 群の年齢が低かったが、統計的な有意差はなかった。精神病未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis: DUP) は、ALGO 群 13.8 か月、TAU 群 10.4 か月で大きな差はなかった。罹病期間は、表 2 にみるように、2 群でほぼ同じであった。ALGO 群と TAU 群の統合失調症の亜型は、妄想型が多かった。また、ALGO 群では、外来例 14 例、任意入院例 5 例、医療保護入院例 11 例、措置入院例 4 例であり、TAU 群では、外来例 3 例、医療保護入院例 2 例、措置入院例 1 例が登録された。

表 3

Characteristics of samples : baseline data

	PANSS	GAF	CGI-SCH 重症度	CPZ換算 (mg)
ALGO group 34例	103.0 (19.5)	46.9 (15.3)	19.1 (4.1)	406.2 (330.1)
TAU group 6例	91.2 (14.5)	44.6 (20.6)	20.0 (7.7)	390 (151.7)

また、表 3 に示すように、ベースラインにおける PANSS の平均値は、ALGO 群 103.0 (19.5) と TAU 群 91.2 (20.6) であり、統計的に有意差はなかった。GAF 得点および CGI-SCH 重症度もほぼ類似していた。抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量は、ALGO 群 406.2 (330.1) mg、TAU 群 390.0 (151.7) mg であり、有意差はなかった。TAU 群の登録数が少なかったことは重大な問題であるが、ほぼ均質の 2 群が登録されたと考えられる。

薬物療法の導入という点からみた登録症例の特徴をみると、ALGO 群 (34 例) のうち、初回エピソード 6 例、服薬中断例 25 例、薬剤 Switching 3 例であり、また、TAU 群 (6 例) では、初回エピソード 1 例、服薬中断例 5 例であり、登録された例の多くは、服薬中断 (再発) 例であり、未服薬初発例の登録は、様々な理由から困難と思われた (この理由の詳細は、本年度の平野による分担報告書を参照されたい)。

⑤ 4 週間後および 1 2 週後の転帰

薬物療法導入後 4 週間における両群の PANSS、GAF 得点および CGI-SCH 重症度、抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量を、表 4 に示す。4 週間において、ALGO 群において 14 例が脱落し、TAU 群において 2 例が脱落した。ALGO 群における脱落数が多かった (脱落例が多かったことの詳細は、本年度の平野による分担報告書を参照されたい)。ALGO 群 20 例と TAU 群に 4 例の解析になった。

表 4

経時変化 (4 週後)

		ALGO Group (N=20)	TAU Group (N=3)
Baseline	PANSS	104.4 (23.0)	95.0 (18.0)
	GAF	48.8 (15.7)	37.3 (21.0)
	CGI-SCH 重症度	19.1 (4.7)	21.7 (8.7)
	CPZ換算 (mg)	387.7 (215.3)	266.7 (152.8)
After 4 weeks	PANSS	91.4 (12.6)	86.3 (14.6)
	GAF	58.7 (15.8)	57.0 (15.7)
	CGI-SCH 重症度	13.8 (5.2)	15.3 (6.1)
	CPZ換算 (mg)	465.1 (208.3)	566.7 (251.7)

薬物療法導入後 4 週間において、PANSS 得点と CGI-SCH 重症度は、両群において減少し、GAF 得点は上昇した。CPZ 換算一日総投与量は、両群において増加したが、TAU 群でより増加する傾向を示した。

次に、薬物療法導入後 12 週間における両群の PANSS、GAF 得点および CGI-SCH 重症度、抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量を、表 5 に示す。12 週間において、ALGO 群において 24 例が脱落し、TAU 群において 2 例が脱落していた。やはり ALGO 群における脱落数が多かった。ALGO 群 10 例と TAU 群に 4 例の解析にとどまった。

表 5

経時変化 (12 週後)

		ALGO Group (N=10)	TAU Group (N=2)
Baseline	PANSS	112.1 (19.2)	97.5 (24.7)
	GAF	44.1 (15.4)	45.5 (21.9)
	CGI-SCH 重症度	20.1 (4.3)	20.5 (12.0)
	CPZ換算 (mg)	447.1 (230.5)	250.0 (212.1)
After 4 weeks	PANSS	94.5 (12.1)	91.5 (16.3)
	GAF	54.0 (13.1)	55.5 (21.9)
	CGI-SCH 重症度	15.1 (3.0)	16.0 (8.5)
	CPZ換算 (mg)	468.8 (229.1)	550.0 (353.6)
After 12 weeks	PANSS	80.8 (16.8)	74.0 (15.6)
	GAF	62.8 (9.3)	65.0 (7.1)
	CGI-SCH 重症度	13.5 (4.2)	15.0 (8.5)
	CPZ換算 (mg)	394.9 (251.1)	850.0 (777.8)

薬物療法導入後 12 週間において、両群において、PANSS 得点と CGI-SCH 重症度は減少し、GAF 得点は上昇した。両群で有意な差はなかった。一方、CPZ 換算一日総投与量は、TAU 群で急速に増加し、これと反対に ALGO 群では減少する傾向を示した。1 2 週間における、CPZ 換算一日総投与量は、両群間で有意な差を認めた ($p < 0.01$)。

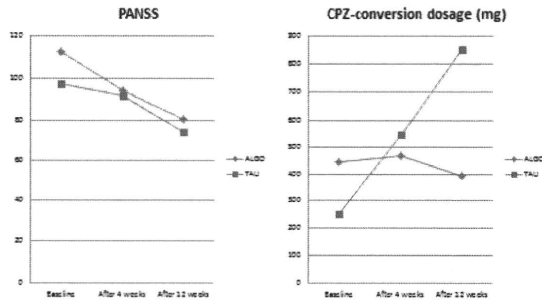
PANSS の変化（減少）と抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量の変化を図 4 に示す。

表 6

DIEPSS & DAI-10

図 4

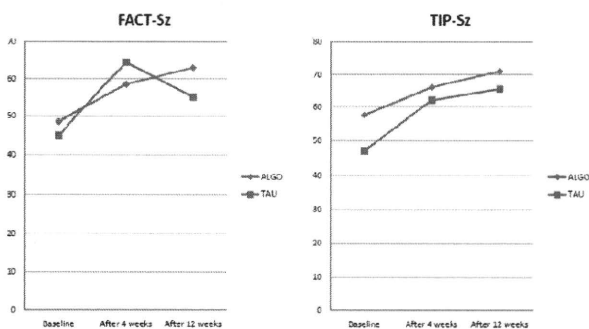
PANSS & CPZ-conversion dosage



PANSS の得点は、ALGO 群と TAU 群ではほぼ同様に低下し、症状の改善が明らかである。しかし、抗精神病薬の投与量は両群で明らかに異なっていた。すなわち、TAU 群の抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量は急速かつ直線的に増加したが、一方、ALGO 群の抗精神病薬の投与量はほぼ横ばいか若干の減少傾向が認められた。

次に、簡便な社会機能評価法である Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz)、と Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz) の得点の経過を図 5 に示す。12 週後において、両測定法ともに両群で有意な改善を示した。

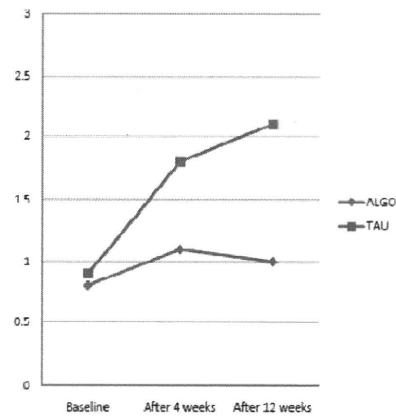
図 5 TIP-Sz と FACT-Sz の変化



次に錐体外路症状の出現 (DIEPSS) と薬物に対するアドヒアランス (Drug attitude inventory, DAI-10) の変化を、表 6 と図 6 に示す。

図 6

DIEPSS



DAI-10 の変化は、両群で有意ではなかったが、12 週後における DIEPSS の得点は、ALGO 群に比較して、TAU 群で有意に高く、この群でより多くの有害事象が生じていることが示唆された。

その他の secondary measures である Short-form 36 および Subjective Wellbeing under Neuroleptic Treatment Scale の変化については、両群での明らかな差を検出することはできなかった。

⑥ 24 週後の転帰

薬物療法導入 12 週間後では、多くのケースが脱落し、ALGO 群 4 例と TAU 群 4 例のみの解析になった。参考までに、両群の PANSS、GAF 得点および CGI-SCH 重症度、抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量を、表 7 と図 7 に示す。TIP-Sz と FACT-Sz の変化を図 8 に示す。

表 7

経時変化(24後)

		ALGO Group (N=4)	TAU Group (N=4)
Baseline	PANSS	115.0 (24.0)	97.5 (24.7)
	GAF	39.0 (17.1)	45.5 (21.9)
	CGI-SCH重症度	23.0 (1.0)	20.5 (12.0)
	CPZ換算 (mg)	550.8 (312.0)	250.0 (212.1)
After 4 weeks	PANSS	101.3 (7.9)	91.5 (16.3)
	GAF	52.5 (11.9)	55.5 (21.9)
	CGI-SCH重症度	16.8 (3.6)	16.0 (8.5)
	CPZ換算 (mg)	502.3 (340.2)	550.0 (353.6)
After 12 weeks	PANSS	91.0 (18.9)	74.0 (15.6)
	GAF	58.3 (9.6)	65.0 (7.1)
	CGI-SCH重症度	16.3 (3.8)	15.0 (8.5)
	CPZ換算 (mg)	469.7 (409.0)	850.0 (777.8)
After 24 weeks	PANSS	81.5 (21.1)	74.0 (15.6)
	GAF	60.0 (4.1)	62.5 (3.5)
	CGI-SCH重症度	14.5 (3.3)	13.0 (4.2)
	CPZ換算 (mg)	377.3 (381.7)	928.5 (454.6)

図 7

PANSS & CPZ-conversion dosage (24 weeks)

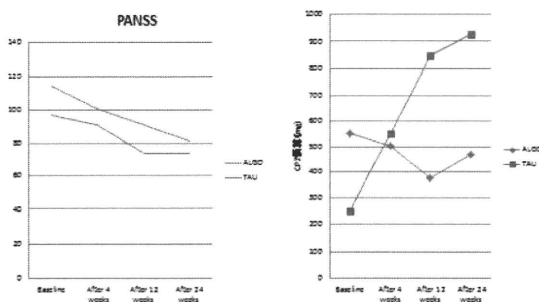
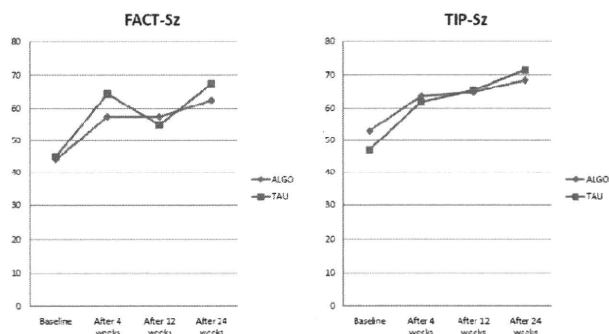


図 8 TIP-Sz と FACT-Sz の変化



両群における PANSS 得点と CGI-SCH 重症度の減少は 12 週後と同様であり、CPZ 換算一日総投与量の TAU 群における上昇も同様である。TIP-Sz と FACT-Sz の改善も 12 週後と同様である。

II うつ病に関する研究

うつ病に対するアルゴリズムについては、再度、近年の動向に関して調査した。我が国と諸外国の軽症・中等症うつ病の治療ガイドライン・アルゴリズムを比較検討した結果では、軽症うつ病に対しては薬物療法というよりは、問題解決技法、運動、簡単な心理療法が推奨されることが多く、中等症例では一転して薬物療法が最初に推奨されるが、特に薬物のカテゴリーを指定していないのが多かった（渡邊分担研究報告、田分担研究報告参照）。また、諸外国の代表的なアルゴリズムを比較検討することにより、うつ病のアルゴリズム研究の現状と課題について検討した結果では、アルゴリズムは科学的なエビデンスを反映するだけではなく、その地域や国の好み・医療経済的な理由、優先順位やお決まりの手順もかなり反映していることがわかった（渡邊および田分担研究報告参照）。さらに、うつ病治療ガイドラインにおける電気けいれん療法（ECT）の位置づけについての比較研究を行い、薬物療法が無効な場合に ECT が選択されるが、自殺の危険性が高い場合や拒食による栄養障害の場合など速やかな回復が求められる場合には最初から用いることが推奨されていることを確認し、また、重度うつ病や精神病性うつ病にもしばしば ECT が一次的な適応となる可能性があることも確認した（本橋分担研究報告参照）。なお、気分障害に伴うカタトニアでは、一般的なうつ病の治療とは異なり、ベンゾジアゼピンなどの薬剤と ECT が有効なことも確認した（大久保・落分担研究報告参照）。

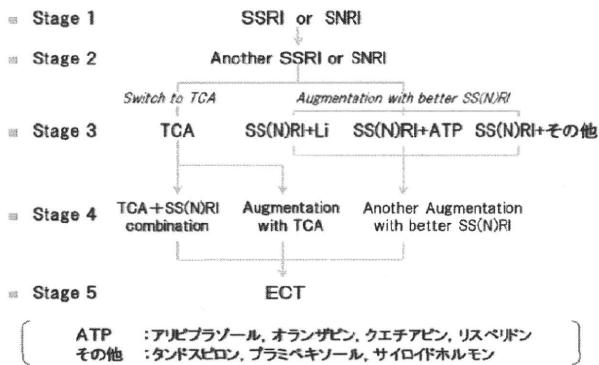
これらの結果から、うつ病に対する薬物治療アルゴリズムでは、対象を中等症うつ病に限定し、軽度うつ病と重度および精神病性うつ病を除外した。理由は、まず、軽症例では最初から薬物療法を選択しない立場や見解が多く認められること、重症例においては電気けいれん療法（ECT）を早期から用いる場合があること、精神病性うつ病やうつ病に伴うカタトニアの治療アルゴリズムには別のストラテジーが必要であると思われる、精神症状の評価、治療オプションの拡大化により、評価が困難となると予測されたことである。

現在の JAPAN - D (The Japanese algorithm project of antipsychotics and antidepressants on net effectiveness -Depression version) を以下に示す。

JAPAN - D (The Japanese algorithm project of antipsychotics and antidepressants on net effectiveness -Depression version)

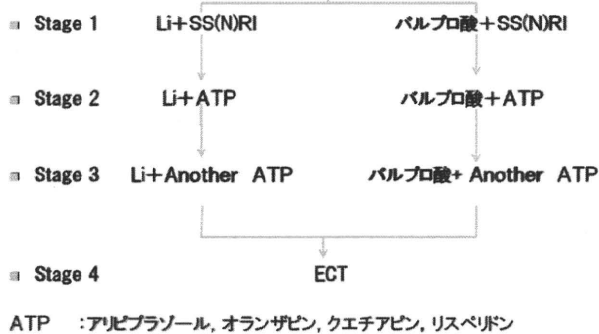
Arm 1: bipolarity (-)

うつ病治療アルゴリズム- Arm1



Arm 2: bipolarity (+)

うつ病の治療アルゴリズム- Arm2



このアルゴリズムにおける導入基準、除外基準、運用基本ルール、転帰測定法は以下のごとくである。

導入基準

- ・20歳～70歳の成人で、DSM-IV-TRにて大うつ病性障害の診断をみたす
- ・診断はM. I. N. I.で行う
- ・4週間で抗うつ薬が漸減中止・変更が可能な例

除外基準

- ・統合失調症・双極性障害などの明らかな精神病の併存例は除外する。
- ・軽症例 (MADRS: 21点以下) は除外する。
- ・ECTの既往あるものは除外。
- ・重度の身体合併症があるものも除外する。

基本ルール

- ・抗うつ薬は原則最大量まで増やす。
- ・Stage 1では抗うつ薬のスイッチングを最初の2週間で完了。
- ・ベンゾジアゼピン系薬剤は随時使用可能だが、ロラゼパム換算で6mgまで。

- ・併用薬はもともと使用していたのを増やしたり、新しいのを足すのは認めない。
- ・各Stageは4週間。部分反応のときのみ最大+2週間継続可
- ・各Stageで「反応」となったものはその治療を継続。
- ・「反応」の者が再発した場合は次のStageへ進む
- 寛解に至ったものは終了。
- ・Liは血中濃度が0.8～1.2 mEq/lの間に入るように増量
- ・忍容性が悪く、有効用量まで増量できないときには中止し、次のStageへ進む。

Primary measures

MADRS

- 反応: 初回のMADRS総得点の50%以上減少
- 部分反応: 初回のMADRS総得点の25-50%未満の減少
- 非反応: 初回のMADRS総得点の25%未満の減少

Secondary measures

- ・QOL
- Short-form 36 (subjective)
- QIDS-SR (subjective)
- ・服薬アドヒアランス
- DAI-10 (Drug attitude inventory)
- ・有害事象
- YMRS (躁転を評価)
- DIEPSS
- ・その他
- 寛解 (MADRS ≤ 8)

本治療アルゴリズムの特徴としては、まず、うつ状態におけるbipolarityを勘案し、2つのタイプのアルゴリズムを作成したことである。すなわち、JAPAN - Dは、2つのArmに分かれている。対象が、次の2点のどちらかに該当するかどうかで、Armを選択することになる。

- 1) 最初の抑うつ症状の発現年齢: 30歳未満
 - 2) 双極性障害の家族歴あり (2親等以内)
- 1)、2)とも該当しないものをArm 1、どちらかに該当するものをbipolarityを有するものとしてArm 2のアルゴリズムに組み入れる。Bipolarityの判定に関しては、大うつ病性エピソード数5回以上、多弁・イライラ・気分易変の傾向、過眠などを勘案してもよい。

双極性障害のうち、67%がうつ病相で始まることが報告されており、一方ですでに躁・軽躁病相の既往のあるうつ病相の患者の37%が単極性う

つ病であると精神科医に誤診されたという報告もある。また、疫学的報告や臨床上的特徴において、単極性うつ病と双極性うつ病には明らかな違いがあることも知られている。これらの見解により、Sachs らが提唱している bipolarity index の中から、特異性の高いと考えられている発症年齢、双極性障害の家族負因の有無をチェックし、治療アルゴリズムに導入した。

また、本治療アルゴリズムの特徴は、より早い段階で非定型抗精神病薬による増強療法を行うこと、そして特定の項目に該当した場合には積極的に気分安定薬を増強していくという点が挙げられる。

D. 考察

統合失調症薬物療法アルゴリズムの実施のために、まず様々なエビデンスを調査し、本邦で使用可能なアルゴリズムの作成を行い、更にその実行可能性を検討した。また、measurement-based care の実現のためのアルゴリズム研究専任のクリニカルコーディネーターの設定、および主治医と独立した評価者（臨床心理士）による臨床転帰評価の信頼性の検討を行った。特に、信頼性のあるデータが収集できることが確認された十数人の臨床心理士のグループを養成することは非常に重要な課題であった。

更に、統合失調症において、ALGO 群と TAU 群との比較を行う多施設共同介入研究を実行するに際して、我々は、まず、症例の導入に関する基本的ルールの明確化を行うこと、アルゴリズム運用のための基本的ルールを設定すること、さらに、症例の背景データ・処方薬物療法・CGI や PANSS などの転帰情報・PANSS の改善率の入力・解析システムの開発を行い、そのデータをクリニカルコーディネーターに送信するシステムの設定を行うこと、そして、クリニカルコーディネーターによるアルゴリズムの運用を管理する方法を明確化することを行い、これらの一連のシステムを構築した。特に、データの収集システム、それを管理しコーディネーターに送るシステムシステムの構築は重要かつ有用であった。

これらの準備の後、実際の症例登録とデータ収集に移ったが、残念ながら症例登録に非常に時間がかかり、十分な症例数を集めることができなかった。特に、Tau 群でこの傾向が著しかった。登録症例が増加しなかった理由としては、まず、陽性症状が強すぎ同意が困難であったり、同意書や説明文における統合失調症の病名に抵抗感を表明したり、家族が強く反対するなどの理由から同意がえられない例が存在した。この他、年齢が 10

代であったり、診断に疑義が持たれたり（非定型精神病、発達障害等の可能性が考えられる）、社会背景に問題（過去の犯罪歴が著しく同意を得たとしてもその後の治療に研究への参加が影響を与えると考えられる）、等の理由が主であった（詳細は、平野分担研究者報告を参照）。また、病名告知が障害になる場合もあった。すなわち、服薬中断例では従前に病名告知がなされている場合が多く問題となることは少ないが、初発例では、研究への同意を求める際（すなわち初診時）に病名告知をせざるを得ず、これへの抵抗感が存在した。さらに、ALGO 群）と TAU 群にケースを振り分ける際に、主治医が変更することがあるが、この部分で同意できないとする症例が認められた。特に服薬中断例では関係性が出来ているため、主治医を変更する可能性があるということから同意に困難を生じさせることが多く存在した。

また、脱落例も非常に多かった。途中中断の理由としては措置入院あるいは医療保護入院等の強制入院時にエントリーを行い、退院後のフォローが困難であったり、治療により統合失調症が改善した後は、同様の質問が繰り返される PANSS に対して抵抗感を感じ中断する例が多かった。

登録されたケースは、ALGO 群 34 例（男性 19 例、女性 15 例）、TAU 群 6 例（男性 1 例、女性 6 例）であり、また 4 週後の追跡時には、ALGO 群 20 例と TAU 群 4 例になり、12 週後では、ALGO 群 10 例と TAU 群に 4 例の解析にとどまった。統計的な検討には及ばない数字となったが、いくつかの興味深い傾向が認められた。

まず、PANSS の得点は、ALGO 群と TAU 群でほぼ同様に低下し、症状の改善が明らかであった。症状の改善度に関して、ALGO 群と TAU 群の差を明らかにすることはできなかった。しかし、抗精神病薬の投与量は両群で明らかに異なっていた。すなわち、TAU 群の抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量は急速かつ直線的に増加したが、一方、ALGO 群の抗精神病薬の投与量はほぼ横ばいか若干の減少傾向が認められた。この傾向は、追跡 2 4 週後でも認められた。また、1 2 週後における DIEPSS の得点は、ALGO 群に比較して、TAU 群で高かった。すなわち、Tau 群でより多くの錐体外路症状を中心とした有害事象が生じていることが示唆された。これらの所見は、今回の薬物療法アルゴリズムに従った治療を行えば、抗精神病薬の使用量を増加させること無く（むしろ減少してゆく可能性もある）、また錐体外路症状を発生させること無く、統合失調症の精神症状や社会的機能障害を軽快に導くことができることを明らかにしている。一方、本邦における通常の薬物療法では、症候の改善は認められるが、抗精神病薬の使用量はかな

り急速に上昇し、おそらくそれに伴った錐体外路症状などの有害事象が生じることを示している。このことは、アルゴリズムに基づかない本邦の通常薬物治療において指摘されてきた抗精神病薬の多剤大量療法の問題を実証していると共に、統合失調症薬物療法アルゴリズムを用いた治療が有用であることを示している。今後、今回構築したアルゴリズムとデータの収集および管理システムを用いた研究の推進、すなわち登録症例例および長期追跡例の増加が必要であり、これにより我が国の実情に即した薬物療法アルゴリズムの確立が可能となると思われる。

なお、うつ病に対するアルゴリズム研究については、最新のエビデンスを調査し、また近年の国際的治療動向に関して検討し、中等症うつ病に対するアルゴリズムを作成するに留まった。本治療アルゴリズムの特徴は、より早い段階で非定型抗精神病薬による増強療法を行うこと、そして特定の項目に該当した場合には積極的に気分安定薬を増強していくということである。今後、このアルゴリズムを用いた実証研究が必要である。

E. 結論

統合失調症やうつ病に対する精神科薬物療法ガイドラインの早急な整備が必要と思われる。このためには、薬物療法アルゴリズムの確立とその均てん化が必須である。統合失調症薬物療法アルゴリズムに関する今回の検討では、薬物療法アルゴリズムに従った治療を行えば、抗精神病薬の使用量を増加させること無く、統合失調症の精神症状や社会的機能障害を軽快に導くことができること、一方、本邦における通常の薬物療法では、症候の改善は認められるが、抗精神病薬の使用量はかなり急速に上昇し、おそらくそれに伴った錐体外路症状などの有害事象が生じることが示された。このことは、統合失調症薬物療法アルゴリズムを用いた治療が有用であることを示している。

F. 健康危険情報

特に問題なかった。

G. 研究発表

1. 著書

加藤元一郎：アパシー（意欲障害）とは一精神科の立場から、脳疾患によるアパシー（意欲障害）の臨床、小林祥泰編集、p9-16、新興医学出版社、2008

加藤元一郎：脳卒中感情障害（うつ・情動障害）スケール、脳疾患によるアパシー（意欲障害）の臨床、小林祥泰編集、p39-49、新興医学出版社、2008

生駒一憲、加藤元一郎：アパシー（意欲障害）の客観的評価、脳疾患によるアパシー（意欲障害）の臨床、小林祥泰編集、p101-106、新興医学出版社、2008

加藤元一郎：ADHDの脳機能画像所見について、子どもの注意欠陥・多動性障害（ADHD）の診断・治療ガイドライン、斎藤万比古、渡部京太編集、p65-68、じほう、2008

Toshiyuki Kurihara and Motoichiro Kato: Delays in seeking psychiatric care among patients with schizophrenia in Bali, in "Health Knowledge, Attitudes and Practices", eds by Patricia I. Eddington and Umberto V. Mastolli, Nova Biomedical Books, Nova Science Publishers, New York, 2008, pp 145-168

加藤元一郎、梅田聡：ソーシャルブレインのありか、ソーシャルブレインズ—自己と他者を認知する脳、開一夫、長谷川寿一編集、p161-186、東京大学出版会、2009

加藤元一郎：全般性注意とその障害について、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p2-11、中山書店、2009

船山道隆、加藤元一郎：方向性注意とその障害について、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p12-19、中山書店、2009

高畑圭輔、加藤元一郎：注意と意識、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p35-50、中山書店、2009

野崎昭子、加藤元一郎：統合失調症と前注意段階の障害、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p107-113、中山書店、2009

加藤元一郎：注意障害の臨床的評価法、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p184-189、中山書店、2009

加藤元一郎：脳画像検査、子どもの心の診療入門、斎藤万比古総編集、p186-193、中山書店、2009

坂村雄、加藤元一郎：知覚と認知（視覚失認について）、精神疾患と認知機能、編集総括山内俊雄、p62-66、新興医学出版社、2009

田淵肇、加藤元一郎：遂行機能と認知障害、精神疾患と認知機能、編集総括山内俊雄、p79-84、新興医学出版社、2009

坂村雄、加藤元一郎：知覚の評価（視覚認知に関する検査）、精神疾患と認知機能、編集総括山内俊雄、p152-156、新興医学出版社、2009

前田貴記、加藤元一郎、鹿島晴雄：統合失調症の認知機能障害研究—陽性症状の形成機構—、精神疾患と認知機能、編集総括山内俊雄、p187-194、新興医学出版社、2009

穴水幸子、加藤元一郎：認知リハビリテーション—総論、くすりに頼らない認知症治療 I、深津亮、斎藤正彦編著、p97-108、ワールドプランニング、2009

Mihoko Otake, Motoichiro Kato, Toshihisa Takagi and Hajime Asama: Coimagination Method: Communication Support System with Collected Images and Its Evaluation via Memory Task. in "Universal Access in Human-Computer Interaction" LNCS 5614, ed by C. Stephanidis, Springer, Berlin / Heidelberg, 2009, pp403-411.

加藤元一郎、大武美保子：他者理解—他者の意図と自己の行為を理解する、太田順、青沼仁志編集、シリーズ移動知、第4巻 社会適応—発現機構と機能障害、pp161-212、オーム社、2010

加藤元一郎：前頭葉の神経心理検査、専門医のための精神科臨床リュミエール 21「前頭葉でわかる精神疾患の臨床」、福田正人、鹿島晴雄責任編集、pp212-223、中山書店、2010

加藤元一郎：器質性精神障害（前頭葉システム障害を含む）、今日の治療指針、2011、pp851-852

Motoichiro Kato, Takaki Maeda, Mihoko Otake, and Hajime Asama: Aberrant sense of agency during intentional action in patients with schizophrenia. 2005-2009 Annual Report of "Emergence of Adaptive Motor Function through Interaction among the Body, Brain and Environment" pp 123-126, 2010

2. 論文

Mika Hayashi, Motoichiro Kato, Kazue Igarashi, Haruo Kashima: Superior fluid intelligence in children with Asperger's disorder. Brain and Cognition 66 : 306-310, 2008

Tomoko Akiyama, Motoichiro Kato, Taro Muramatsu, Takaki Maeda, Tsunekatsu Hara, Haruo Kashima: Gaze-triggered orienting is reduced in chronic schizophrenia. Psychiatry Research 158:287-296, 2008

Hidehiko Takahashi, Masato Matsuura, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Motoichiro Kato, Yoshiro Okubo: Brain activations during judgments of positive self-conscious emotion and positive basic emotion: pride and joy. Cerebral Cortex 18(4):898-903, 2008

Ryosuke Arakawa, Hiroshi Ito, Akihiro Takano, Hidehiko Takahashi, Takuya Morimoto, Takeshi Sassa, Katsuya Ohta, Motoichiro Kato, Yoshiro Okubo, Tetsuya Suhara : Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. Psychopharmacology 197:229-235, 2008

Hidehiko Takahashi, Tomohisa Shibuya, Motoichiro Kato, Masato Matsuura, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Enhanced activation in the extrastriate body area by goal-directed actions. Psychiatry and Clinical Neurosciences 62:214-219, 2008

Hidehiko Takahashi, Yota Fujimura, Mika Hayashi, Harumasa Takano, Motoichiro Kato, Hiroshi Ito, Tetsuya Suhara: Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. The International Journal of Neuropsychopharmacology 11 : 413-417, 2008

森山泰、村松太郎、加藤元一郎、秋山知子、仲地良子、三村将、鹿島晴雄：アルツハイマー型認知症における表情認知と精神症状・行動障害との関連について、臨床精神医学 37 : 315-320、2008

Sho Yagishita, Takamitsu Watanabe, Tomoki Asari,

- Hiroshi Ito, Motoichiro Kato, Hiroo Ikehira, Iwao Kanno, Tetsuya Suhara, Hideyuki Kikyo: Role of left superior temporal gyrus during name recall process: An event-related fMRI study. *Neuroimage* 41:1142-1153, 2008
- Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Masato Matsuura, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Neural correlates of human virtue judgment. *Cerebral Cortex* 18(8):1886-1891, 2008
- Nobuyuki Matsuura, Yoshiyuki Shibukawa, Motoichiro Kato, Tatsuya Ichinohe, Takashi Suzuki and Yuzuru Kaneko : Ketamine, not fentanyl, suppresses pain-related magnetic fields associated with trigeminally innervated area following CO₂ laser stimulation. *Neuroscience Research* 62:105-111, 2008
- Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Harumasa Takano, Ryosuke Arakawa, Masaki Okumura, Tatsui Otsuka, Kodaka Fumitoshi, Mika Hayashi, Yoshiro Okubo, Hiroshi Ito, Tetsuya Suhara : Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D1 and D2 receptors in human cognitive functions. *The Journal of Neuroscience* 28(46):12032-12038, 2008
- 船山道隆、加藤元一郎、三村 将 : 地理的定位置誤から重複記憶錯誤に発展した右前頭葉出血の1例～重複記憶錯誤の成立過程について～、*高次脳機能研究* 28 (4) : 383-391, 2008
- 斎藤文恵、加藤元一郎、村松太郎、藤永直美、吉野真理子、鹿島晴雄 : アルツハイマー病に出現した漢字の選択的失書について、*高次脳機能研究* 28(4):392-403, 2008
- Michitaka Funayama, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato: Differential hand-neglect following a callosal lesion. *Cognitive and Behavioral Neurology* 21(4):246-248, 2008
- Akira Uno, Taeko N. Wydell, Motoichiro Kato, Kanae Itoh, Fumihiko Yoshino: Cognitive Neuropsychological and Regional Cerebral Blood Flow Study of a Japanese-English Bilingual Girl with Specific Language Impairment (SLI). *Cortex* 45 : 154-163, 2009
- Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Masato Matsuura, Dean Mobbs, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo : When your gain is my pain and your pain is my gain: Neural correlates of envy and Schadenfreude. *Science* 323:937-939, 2009
- Shoko Nozaki, Motoichiro Kato, Harumasa Takano, Hiroshi Ito, Hidehiko Takahashi, Ryosuke Arakawa, Masaki Okumura, Yota Fujimura, Ryohei Matsumoto, Miho Ota, Fimihiko Yasuno, Akihiro Takano, Akihiko Otsuka, Yoshiro Okubo, Haruo Kashima, and Tetsuya Suhara : Regional Dopamine Synthesis in Patients with Schizophrenia using L-[β -¹¹C]DOPA PET. *Schizophrenia Research* 108 : 78-84, 2009
- Tatsuhiko Yagihashi, Motoichiro Kato, Kosuke Izumi, Rika Kosaki, Kaori Yago, Kazuo Tsubota, Yuji Sato, Minoru Okubo, Goro Watanabe, Takao Takahashi, Kenjiro Kosaki : : Case Report: Adult Phenotype of Mulvihill-Smith Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 149A:496-500, 2009
- 船山道隆、前田貴記、三村 将、加藤元一郎、 : 両側前頭葉損傷に出現した forced gazing (強制凝視) について、*高次脳機能研究* 29 (1) : 40-48, 2009
- Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Sassa Takeshi, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Diminished activation in the extrastriate body area during observation of sport-related actions in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* (in press)
- Yoshiyuki Shibukawa, Tatsuya Ishikawa, Yutaka Kato, Masuro Shintani, Zhen-Kang Zhang, Ting Jiang, Masakazu Tazaki, Masaki Shimono, Toshifumi Kumai, Takashi Suzuki, Motoichiro Kato and Yoshio Nakamura: Cortical Dysfunction in Patients with Temporomandibular Disorders. *Journal of Oral Biosciences* , 51(2):65-71, 2009
- 加藤元一郎 : アルツハイマー病の診断—神経心理学的検査、*日本臨床* 66号増刊号 : 264-269, 2008
- 加藤元一郎 : アルツハイマー病の治療・管理—現実見当識訓練、*日本臨床* 66号増刊号 : 383-386, 2008
- 加藤元一郎、林海香、野崎昭子 : アスペルガー症候群と統合失調症辺縁群における神経心理学的問題と脳画像所見、*精神科治療学* 23 : 173-181, 2008