

稲垣 中 慶應義塾大学

吉村 玲児 産業医科大学医学部

稲田 俊也 神経研究所 晴和病院

24. この試験に関する連絡先

この試験に関して知りたいこと、心配なことがある場合や、試験期間中に体調が悪化した場合は、いつでも下記にご質問、ご連絡ください。

連絡担当者:

連絡先:電話番号

同意書

施設長 殿

私は、臨床試験「抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究」について、試験担当医師から下記の項目についての十分な説明を受け、これを理解しました。この試験への参加は、みずからの自由意思に基づくものであり、本同意書に署名します。また、説明された本試験の注意事項については、これを遵守いたします。なお、説明文書および同意書の写しを受取りました。

- あなたの同意について
- あなたの病気とこの臨床試験について
- この試験の目的
- ご協力いただく患者さんの条件
- この試験で使用する薬剤
- この試験の方法
- あなたの病気に対する他の治療方法について
- この試験の参加予定期間
- この試験に参加する患者さんの人数
- 予想される治療効果と副作用
- 試験参加にあたって留意していただきたいこと
- あなたに健康被害が発生した場合の補償について
- あなたの費用負担について
- あなたの試験参加の中止
- あなたのプライバシーの保護について
- 試験協力費について
- 新しい情報を入手した場合
- この試験の結果から生じる知的財産権について
- この試験の資金源について
- この試験の利益相反について
- あなたから得た試料と診療情報の保存・保管について
- この試験の責任医師、分担医師の氏名、所属、職名
- この試験に関する連絡先

同意年月日 201 年 月 日

患者さん氏名

説明者の記入欄

説明日 201 年 月 日

説明した試験担当医師 氏名

試験担当者 氏名 職種 ()

試験担当者 氏名 職種 ()

Ⅱ 分担研究報告書

平成 22 年度厚生労働科学研究補助金(障害者対策総合(精神障害分野)研究事業)

抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究

分担研究報告書

プロトコールの検討: 減量速度に関して治療転帰尺度の概要とその理由

助川鶴平(国立病院機構鳥取医療センター)

わが国固有の薬剤投与方法である統合失調症患者に対する抗精神病薬の多剤併用大量投与は、錐体外路系副作用、自律神経系副作用の面から身体に有害であり生命的予後が悪化する可能性が指摘されている。わが国では未だに多くの患者に多剤併用大量投与が行われている。この解決のために厚生労働省精神・神経研究委託費による「統合失調症の治療及びリハビリテーションのガイドライン作成とその実証的研究」班(浦田班)、「統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究」班(塚田班)にて抗精神病薬の減量単純化(減量と剤数削減)の方法を提案し¹⁾、その有効性を無作為割付試験にて検証した²⁾。しかし、この方法はあまり普及していない。その理由はこの方法が多くの臨床家にとってあまりなじみのない chlorpromazine 等価換算量を元に作られ説明されているからではないかと考えた。そこで chlorpromazine 等価換算量に拠らない実投与量での各抗精神病薬の減量速度を明らかにすることにした。

1. 単剤化と減量に関する初期の研究

抗精神病薬 1 剤当たり死亡危険性が 2.5 倍になるという Waddington らの研究³⁾は当時のわが国の多くの臨床家にとってショッキングなものであった。このため、剤数を削減し単剤化を目指した研究が行われた。しかし、この研究の成功率は高くなかった。抗精神病薬の剤数を削減しているにもかかわらず、抗精神病薬の副作用である錐体外路系副作用や悪性症候群などが出現すること、および、Chlorpromazine 等価換算総投与量を減少させなくとも不眠・不穏に引き続き幻覚・妄想など

の精神症状の再発がかなりの確率(30-50%)で起こることが明らかになった。また、罪責感・誇大性・心氣的症状・敵意などが強く、感情的に不安定な患者では単剤化が難しいことが明らかになった。この当時は精神症状の再発をおそれて低力価抗精神病薬から削減することが多かった。低力価抗精神病薬は高力価薬に比較して大量に使われることが多く、このために高力価薬に比較して抗コリン作用が強い。その低力価薬を減量することは抗コリン性離脱症状を惹起することが多くこのために不眠・不穏などが生じる一方、錐体外路系副作用も出

現するのであろうと考えられた。

一方、抗精神病薬の適当な投与量は Chlorpromazine 等価換算量で一日当たり 600mg ぐらいという報告が Kapur ら⁴⁾によりなされており、Chlorpromazine 等価換算総投与量が 1000mg を越えることが多いわが国の大量療法も問題であった。そのため減量の研究も行われた。研究として行う減量では一定の期間に一定の目標値に対して減量してゆくために開始時の投与量が多い症例は少ない症例に比較して早い速度で減量することとなる。従って、開始時の投与量の多い症例では幻覚・妄想などの陽性症状の出現が多かった。これらのことは、浦田班で行われた研究だけではなく、他の研究でも同様な傾向を示していた。

2. 減量・単純化の方法の提唱

上記のように長期に抗精神病薬の多剤併用大量投与を受けている患者に対して、急速に単剤化する、もしくは、適当な用量に減量することは、精神症状の悪化と副作用や離脱症状の出現をもたらすだけであり危険であることが明らかとなった。従って、どのくらいの速度で減量すれば良いかを算出する必要が生じた。速度を考える上で総投与量に対する割合で考えるのか、それとも一定の速度で減量するのか、二つの考え方がある。より大量に抗精神病薬を処方されている患者ほど脳を含めた全身が大量投与に馴染んでいることから、割合としてはゆっくりと減量するべきものと考えられた。抗精神病薬総投与量の多いものほど割合として

はゆっくりと、と考えると抗精神病薬総投与量に対する割合ではなく、一定の速度で減量していく方が良いものと考えられた。

これらのことを元にいくつかの先行研究における減量に成功した群と失敗した群の減量速度を求め比較した。成功群の減量速度は Chlorpromazine 換算投与量で一週間当たり約 40mg、失敗した群では約 100mg であった。これは当初予想されたよりも遙かに少ない量であった。抗コリン作用が強い低力価薬ではさらに少ない一週間当たり 25mg ぐらいが適当と考えられた。低力価薬を少なくした分、高力価薬はやや早く一週間あたり 50mg まで許容することとした。また、剤数削減に関しては、感情的に不安定であるなど剤数削減が困難な症例が存在することから、単剤化ではなく、抗精神病薬二剤をも許容した単純化を目標とすることとした。

浦田班・塚田班で提唱された減量単純化の方法¹⁾では抗精神病薬を低力価抗精神病薬(以下、低力価薬とする)と高力価抗精神病薬(以下、高力価薬とする)に分け、それぞれの最大許容減量速度を規定している。低力価薬は chlorpromazine 100mg との等価量が 10mg 以上であるもの、高力価薬は chlorpromazine 100mg との等価量が 10mg 未満であるものと定義した。一週間当たりの chlorpromazine 換算減量速度を mg CP/週と表記したとき、最大許容減量速度は、低力価薬で 25mg CP/週、高力価薬で 50mg CP/週と規定した。

この方法の有効性を裏付けるため、無作為割付対照試験が行われた²⁾。減量単純群 19 例、対照群 20 例と症例数が少ないため両群間の有意差はなかった。しかし、減量に成功した群では対照群に比較し、自律神経系副作用である UKU-11 が改善したことが示された。

3. 減量表の作成

当研究班は抗精神病薬の適正化を目的としている。これを行うために Chlorpromazine 等価換算量ではなく、抗精神病薬の実投与量での減量速度を明らかにする必要があった。

上記の減量単純化の方法における最大減量速度をもとに市販されている各種抗精神病薬を高力価薬・低力価薬に分け、それぞれの最大許容減量速度を計算し一覧表を作成した⁵⁾。なお、chlorpromazine 等価換算は稲垣らの方法に従った。この方法による多剤併用の是正に関する臨床研究を進め、その安全性について実証することが求められる。

文献

1. 助川鶴平、坂本宏、金沢耕介ら. 抗精神病薬の減量化単純化研究の提案: 多剤大量投与問題の解決に向けて。厚生労働省精神・神経委託費 13 指-2「統合失調症の治療及びリハビリテーションのガイドライン作成とその実証的研究」, 平成 15 年度報告書, pp.37-43, 2004.

2. 助川鶴平、伊藤寿彦、長谷川恵他: 抗精神病薬の減量単純化。鳥取臨床科学研究会誌 1(1):169-181 頁、2008.

3. Waddington, J.L., Youssef, H., Kinsella, A.: Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. Br. J. Psychiatry, 173:325-329, 1998.

4. Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C. et al: Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first schizophrenia. Am. J. Psychiatry, 157: 514-520, 2000.

5. 助川鶴平. 抗精神病薬の減量単純化のための減量速度一覧表の作成. 臨床精神薬理 14: 511-515, 2011.

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

資料3. 遵守すべき薬剤ごとの減量最高速度

商品名	力価 分類	一週間 最大 減量高 (mg)	二週間 最大 減量高 (mg)	最小 容量 錠剤 (mg)	一週間 削減 可能 錠剤数	二週間 削減 可能 錠剤数	CP 100mg との等価 換算量 (mg)	当該薬剤 1mgの CP換算 量 (mg)
アビリット	低	50	100	50	1	2	200	0.5
インプロメン	高	1	2	1	1	2	2	50.0
ウィンタミン	低	25	50	12.5	2	4	100	1.0
エビリファイ	高	2	4	3	0	1	4	25.0
エミレース	高	2.25	4.5	3	0	1	4.5	22.2
オーラップ	高	2	4	1	2	4	4	25.0
クレミン	低	8.25	16.5	10	0	1	33	3.0
クロフェクト ン	低	10	20	10	1	2	40	2.5
コントミン	低	25	50	12.5	2	4	100	1.0
ジプレキサ	高	1.25	2.5	2.5	0	1	2.5	40.0
スピロピタン	高	0.5	1	0.25	2	4	1	100.0
セレネース	高	1	2	0.75	1	2	2	50.0
セロクエル	低	16.5	33	25	0	1	66	1.5
デフェクトン	低	25	50	25	1	2	100	1.0
ドグマチール	低	50	100	50	1	2	200	0.5
トリフロペラ ジン	高	2.5	5	2.5	1	2	5	20.0
トリラホン	高	5	10	2	2	5	10	10.0
トロペロン	高	0.65	1.3	0.5	1	2	1.3	77.0
ニューレプチ ル	低	5	10	5	1	2	20	5.0

ノバミン	低	3.75	7.5	5	0	1	15	6.7
バチール	低	50	100	100	0	1	200	0.5
ハロステン	高	1	2	1	1	2	2	50.0
バルネチール	低	50	100	50	1	2	200	0.5
ピーゼットシ ー	高	5	10	2	2	5	10	10.0
ヒルナミン	低	25	50	5	5	5	100	1.0
フルメジン	高	1	2	0.25	4	8	2	50.0
プロピタン	低	50	100	50	1	2	200	0.5
ホーリット	低	20	40	20	1	2	80	1.3
ミラドール	低	50	100	50	1	2	200	0.5
リスパダール	高	0.5	1	1	0	1	1	100.0
リスペリドン 「ヨシトミ」	高	0.5	1	0.5	1	2	1	100.0
リントン	高	1	2	0.75	1	2	2	50.0
ルーラン	高	4	8	4	1	2	8	12.5
ルバトレン	低	3.125	6.25	5	0	1	12.5	8.0
レボトミン	低	25	50	5	5	5	100	1.0
ロシゾピロン	低	16.5	33	25	0	1	66	1.5
ロドピン	低	16.5	33	25	0	1	66	1.5
ロナセン	高	2	4	2	1	2	4	25.0

平成 22 年度厚生労働科学研究補助金(障害者対策総合(精神障害分野)研究事業)

抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究

分担研究報告書

治療転帰尺度の概要とその理由

分担研究者 稲垣 中 (慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科)

研究要旨

本稿では「抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究」において主要評価項目に採用された EuroQOL, および精神症状に関する副次評価項目として採用された Manchester Scale について概説するとともに, 目標症例数とその設定根拠について説明した。

A. はじめに
海外と比較して, わが国では統合失調症患者に複数の抗精神病薬が同時に投与されることが多い上に, 全体の抗精神病薬の投与量も多いことが以前より指摘されてきた。わが国ではこのような処方慣習は『抗精神病薬の多剤大量投与』と呼ばれているが, 抗精神病薬の多剤大量投与は錐体外路症状をはじめとした有害事象のリスクを増大させるのみならず, 生命転帰の面でも不利益をもたらす可能性があるといわれている 1)。

厚生労働科学研究補助金により運営される臨床研究「抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究」(以下, 本研究と略)は多剤大量投与を受けている患者において, 抗精神病薬の剤数を減らすとともに, 全体の投与量を削減する(以下, 減量単

純化と略)ことを試みる目標症例数 400 名の多施設共同実証的研究であり, 臨床実地で減量単純化を行うための指針を策定することを目指している。

本研究では統合失調症の臨床症状評価尺度として, マンチェスタ尺度 (Manchester Scale: 以下, MS と略) 日本語版 2), および EuroQOL 日本語版 3) が使用されることが予定されている。本稿では本研究でこれら 2 つの評価尺度を使用する理由と症例数設定にもたらした影響について説明する。

B. 先行研究で採用された評価尺度と問題点

本研究の前身にあたる厚生労働省精神・神経疾患研究費「19 指-1 統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究(主任研究者: 塚田

和美)」の一環として実施された「統合失調症患者における抗精神病薬の多剤併用大量投与の減量・単純化に関する研究(以下、減単研究と略)」⁴⁾では治療転帰として簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale: 以下、BPRS と略)や総合評価尺度(Global Assessment Scale: 以下、GAS と略)治療転帰の指標として用いられた。BPRSとGASはいずれもこれまでの臨床研究で広範に使用されてきた評価尺度であり、減量単純化による治療転帰を評価する上でも理にかなっているように思われるが、いくつかの問題点・限界もまた存在する。

1つは、BPRS には陽性・陰性症状評価尺度(Positive And Negative Syndrome Scale: 以下、PANSS と略)のような明確なアンカーポイントや面接技法が設定されていないものの、全部で18項目よりなるために評価に時間がかかるという問題である。減単研究では施設数も対象患者数も比較的少数だったので、18項目よりなる評価尺度を使用しても重大な問題までは生じなかったが、最近の精神科臨床現場が多忙を極めていることを考慮すると、このような評価尺度を使用することは困難である。

2つめの問題は抗精神病薬の減量単純化という介入の性質より派生する問題である。常識的に考えて、抗精神病薬の多剤大量投与の行われている患者は精神症状が重症である一方で、錐体外路系有害事象や自律神経系有害事象をはじめとしたさまざまな副作用に悩ま

れていると考えられる。しかしながら、常識的に考えて、このような患者に減量を行った場合、精神症状が改善する可能性を論じるのではなく、減量によってもたらされる精神症状の増悪に起因するデメリットと減量によって副作用が軽減するメリットのどちらが大きいかを論じるべきと思われる。このような事情を考慮すると、統合失調症患者を対象とした通常の臨床研究のように、BPRS や PANSS などといった精神病理学的精神症状評価尺度ではなく、精神症状と副作用のバランスを総合的に評価できる尺度を主要評価項目(primary endpoint)として採用すべきと思われる。

3つめの問題は主に公衆衛生的観点よりも問題である。周知のとおり、現在のわが国における直接医療費は年あたり30兆円を超えており、もはや各所より要求される医療費をそのまま支出することは不可能となっている。このような状況のもとで疾患特異的尺度のみに基づいた評価を行うと、同一疾患に対する複数の治療介入の優劣は判断できたとしても、疾患Aに対する治療法Xと疾患Bに対する治療法Yではどちらのメリットが大きくて、優先順位が上であるかを判断できなくなってしまう。

4つめの問題は、統合失調症患者を含めた非医療従事者はもちろん精神科医であっても、例えば「BPRS 合計点が平均7.2点減少した」ことや「薬原性錐体外路症状評価尺度(Drug-Induced ExtraPyramidal Symptoms Scale: 以下、DIEPSS と略)の合計点が平均

1.9 点悪化した」などということがどのような意味を有するか容易に理解できないという問題である。もちろん、だからといって精神病理学的精神症状評価尺度を用いた評価に意味がないというわけではないが、治療介入の意義を示す際に医療従事者でなくとも容易に理解できる評価尺度を使用することは重要なことである。これらの観点より、本研究では、1) 主要評価項目として EuroQOL を採用し、減量によって精神症状の増悪に起因するデメリットと副作用が軽減するメリットを総合するとメリットの方が大きいと考えられることを検証する一方で、2) 副次評価項目 (secondary endpoint) として MS を採用して、対象患者全体としては減量単純化前後の精神症状はほぼ同等と考えられることを検証することとした。

C. EuroQOL

EuroQOL3)は健康状態の変化を基数的に評価するために作成された自己記入式の評価尺度で、すでに精神科以外の領域を含めたさまざまな薬剤経済学的研究や長期転帰研究で使用されている。

EuroQOL は、1) 5項目法(5D)の評価尺度と、2) 視覚評価法(Visual Analogue Scale)の2つのパートから構成される。5D は「移動の程度」、「身の回りの管理」、「普段の活動(例:仕事、勉強、家事、家族・余暇活動)」、「痛み／不快感」、「不安／ふさぎ込み」の5項目より構成され、各項目は1点、すなわち「問題はない」状

態から3点、すなわち最重度の問題がある状態までの3段階で評価される。したがって、EuroQOLの5Dでは各項目の評価がそれぞれ3通りあるので、 $3^5 = 243$ 通りの健康状態を記述することが可能となる。

精神科医が使用するほとんどの評価尺度では項目ごとの点数の大小を示すことは基本的にはできない。例えば、BPRSにおける18項目のうち「心気症」が1点悪化することと、同じく「概念の統合障害」が1点悪化することのどちらが重大であるかは明らかではないし、「幻覚による行動」が1点悪化した場合よりも2点悪化した場合の方がより重症化しているとは言えても、悪化の程度が2倍であるとまでは言えない。

EuroQOL でもこれらの状況は同じであるが、他の評価尺度とは異なり、EuroQOLは5Dによる症状記述に基づいて効用値を算出することができるようになっている。

効用値とはさまざまな領域より構成される健康関連QOLを「死亡」を「0」、「完全な健康状態」を「1」として、一次的にスコア化したものであり、EuroQOL 日本語版で作成された換算表によると、例えば、「移動の程度」が1点、「身の回りの管理」が2点、「普段の活動」が2点、「痛み／不快感」が2点、「不安／ふさぎ込み」が3点の場合には効用値は0.558となり、「移動の程度」が2点、「身の回りの管理」が2点、「普段の活動」が2点、「痛み／不快感」が2点、「不安／ふさぎ込み」が2点の場合には効用値は0.533と評価され、後者の方が0.025だけ悪

い健康状態であると評価することが可能なようになっている。

そして、この効用値に生存年数をかけ合せたものが質調整生存年 (Quality-Adjusted Life Year: 以下, QALY と略) であり、薬剤経済学的研究における治療アウトカムの指標として広く使用されている。例えば、治療 A によって効用値が 0.500 の状態で 10 年生存した場合には 5QALY (=10×0.500) 生存したことになり、治療 B によって効用値が 0.850 の状態で 6 年生存した場合には 5.1QALY (=6×0.850) 生存したことになり、後者の生存期間が短くとも質を加味した場合には 0.1QALY だけ優れた治療ということになる。

本研究で EuroQOL を主要評価項目とすることにはさまざまな利点がある。

第一に、原則的には患者自身による自己記入式評価尺度なので、医療従事者に負担をかけることなく、使用することができる。

2つめに効用値に換算することにより、一般人にも容易に理解できる一次元的データにして結果を示すことが可能となる。精神症状を一次元的に表示することが可能な評価尺度としては GAS や機能の全体評価尺度 (Global Assessment of Functioning: 以下, GAF と略) が広く使用されているが、効用値はたとえば「0.1 から 0.2 まで」と「0.4 から 0.5 まで」の間隔は等しく、「0.2 から 0.8 まで」の改善は「0.2 から 0.5 まで」の 2 倍改善したと言えるよう設定されているのに対して、GAS や GAF の場合には

「10 点から 20 点まで」の間隔は「40 点から 50 点まで」の間隔と等しいとは限らず、「20 点から 80 点まで」の改善は「20 点から 50 点まで」の 2 倍改善したとは必ずしも言えない。

3つめの利点は EuroQOL が精神科領域に限らない、全ての領域の疾患に適用可能な普遍的な尺度であるため、他の精神科疾患や他の領域の疾患における治療転帰と比較することも可能なことである。

4つめの利点として、わが国ではすでに EuroQOL を指標とした統合失調症を対象とする前向きに行われた臨床研究が 4 つ (5, 6, 7, 8) と、cross-sectional な研究が 1 つ (9) 報告されているのをはじめ、使用経験が蓄積されており、統合失調症領域の研究に使用することの妥当性が受け入れられていることがあげられる。

D. Manchester Scale

Krawiescka らによって開発された精神症状を評価する 8 項目と副作用を評価する 6 項目の合計 14 項目から成る統合失調症を対象とした評価尺度である (2)。精神症状を評価する 6 項目は質問に対する回答に基づいて評価される「抑うつ」、「不安」、「妄想」、「幻覚」の 4 項目と、観察に基づいて評価される「感'清の平板化・不適切な感'清」、「精神運動減退」、「滅裂思考」、「寡言・無言」の 4 項目の 2 つから構成され、それぞれが明文化されたアンカーポイントに基づいて、0 点 (なし) から 4 点 (極度) までの 5 段階で評価される。一方、副作用を評価する 6 項

目は「振戦」,「筋強剛」,「ジストニア反応」,「アカシジア」,「視覚障害」,「その他」の6項目より構成され,それぞれ0点(なし)から2点(重度)までの3段階で評価される。

これまでに MS が新薬の臨床試験において使用されたことは少ないが,わが国では旧・国立精神科病院の入院患者を対象に 2000 年 10) と 2005 年 11) に実施された Japan Extensive Study of Schizophrenia という cross-sectional study で精神症状を評価する8項目のみ使用された実績があり,項目数が少ないために評価に要する時間も短いなどといった利点があることから本研究における副次評価項目として採用された。

E. 必要症例数設定

1) EuroQOL

わが国で統合失調症患者を対象に EuroQOL を使用して,効用値への換算を行った倉持らの研究 6) と中根ら 7) の研究では,効用値はそれぞれ 0.6847 ± 0.1813 から 0.7906 ± 0.1857 に, 0.64 ± 0.28 から 0.88 ± 0.16 に改善していた。また,高橋ら 9) によって実施された外来患者の QOL と入院患者の QOL を比較した cross-sectional study によると,外来患者の効用値は 0.765, 入院患者の効用値は 0.710 とされていた。

これらを総合して,減量単純化を行わない群では,効用値が高橋らの調査で示された入院患者相当である 0.7 前後の状態のまま経過す

るのに対して,減量単純化を行うと外来患者相当である 0.76 前後まで改善するものと推測し,有意水準を $\alpha = 0.05$, 検出力を $(1 - \beta) = 0.80$, 効用値の標準偏差を 0.20 として,減量単純化が経過観察より有意に優れていることを両側検定で示すために必要な症例数を算出すると,エフェクトサイズ Δ は

$$\Delta = (0.76 - 0.70) \div 0.20 = 0.3$$

となるので,下記の式により両群とも 176 名以上確保できれば十分と推測される。不適切症例が 10%程度出現するものとみなして,減単群,経過観察群とも 200 例ずつ確保できれば仮説の検証が十分に可能と推測できる。

$$M = 2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta}) \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta}) \div \Delta \div \Delta + Z_{\alpha} \times Z_{\alpha} \div 4$$

$$= 2 \times (1.96 + 0.84) \times (1.96 + 0.84) \div 0.3 \div 0.3$$

$$+ 1.96 \times 1.96 \div 4 = 175.2$$

$$(Z_{\alpha} = 1.96, Z_{\beta} = 0.84)$$

2) Manchester Scale

MS による本研究の必要症例数の推定のために,1,800 名以上の統合失調症患者が登録されている cross-sectional study のデータベースを利用した。

このデータベースから,本研究の対象患者の編入条件に近い条件である,①35~65 歳,②抗精神病薬を 3 剤以上併用,③ chlorpromazine (以下,CPZ と略)に換算した抗精神病薬の投与量が 500~1,500mg/日であ

った患者 269 名 (A 群) を抽出したところ, MS の合計点(±標準偏差)は 14.33±5.69 点であった。次に対象患者の減量単純化完了後の状況に近い条件である, ①35~65 歳, ②抗精神病薬を2剤併用, ③CPZ 換算抗精神病薬の投与量が 400~1,000mg/日であった患者 244 名 (B 群) を抽出したところ, MS 合計点は 13.51 ±5.93 点であった。

これらより, MS 合計点の標準偏差は 5.8 点と仮定し, また, 減量単純化と経過観察の改善度の差は A 群と B 群の差と同程度 (0.8 点) であり, 非劣性マージンを 1.0 点と仮定して, MS が副次評価項目にすぎないことを考慮して, 有意水準を $\alpha = 0.05$, 検出力を $(1 - \beta) = 0.80$ とすると, 下記の式により, 各群の必要症例数を 164 名以上確保すれば, 経過観察より減量単純化が劣らないことを検証できると推定できる。不適切症例や途中脱落を考慮に入れると, やはり各群 200 名ずつの合計 400 名を目標症例数とすれば, 目的を達成できると考えられる。

$$M = 2 \times (1.96 + 0.84) \times (1.96 + 0.84) \div d \div d = 163.2$$

(ただし, $d = (0.8 + 1) \div 5.8 = 0.31$)

3) まとめ

以上より, 減量単純化を行う方が処方を変更することなく経過を観察することより EuroQOL の評点の上で有意に優れており, MS 合計点の上で 0.6 点以上劣らないことを示すために各

群 200 名ずつ, 合計 400 名が必要であると推計された。

F. 参考文献

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

2) 武川吉和, 堀 彰, 綱島浩一ほか: Manchester Scale 日本語版の信頼度と妥当性の検討. *精神医学* 36: 389-394, 1994.

3) 日本語版 EuroQOL 開発委員会: 日本語版 EuroQOL の開発. *医療と社会* 8: 109-123, 1998.

4) 助川鶴平, 伊藤寿彦, 長谷川恵ら: 抗精神病薬の減量単純化—無作為割付対照比較試験—. *鳥取臨床科学研究会誌* 1: 169-181, 2008.

5) 藤井康男, 高橋道宏: 前治療薬から olanzapine への切り替え試験. *臨床精神薬理* 7: 1519-1548, 2004.

6) 倉持素樹, 小野久江, 中原直博ほか: Olanzapine 治療による統合失調症患者のヘルスアウトカム調査 Olanzapine の製造販売後特別調査結果から. *臨床精神薬理* 12: 71-89, 2009.

7) 中根秀之, 福迫貴弘, 畑中けい子ほか: 統合失調症に対する olanzapine Zydys 錠の有効性と安全性—長崎 Zydys 研究会 中間報告から. *臨床精神薬理* 10: 257-269, 2007.

8) 山川百合子, 寺島康, 田上洋子ほか: 統合失調症通院患者における新規抗精神病薬の使用実態調査. 臨床精神薬理 13: 1163-1176, 2010.

9) 高橋聡美, 濃沼信夫, 伊藤道哉ほか: 統合失調症患者の QOL に関する研究—入院群と地域滞在群の比較. 日本医療・病院管理学会誌 47: 17-25, 2010.

10) 不破野誠一, 吉住 昭, 大嶋 巖ほか: Japan Extensive Study of Schizophrenia (JESS)—現在までの JESS のまとめと JESS2000 の第一次集計について—. 厚生労働省精神・神経研究委託費 精神分裂病の病態, 治療・リハビリテーションに関する研究 総括研究報告書(主任研究者: 浦田重治郎), 25-31, 2001.

11) 稲垣 中, 伊藤寿彦, 塚田和美, JESS2005 Study Group: Japan Extensive Study of Schizophrenia (JESS): JESS2005 の概要. 厚生労働省精神・神経研究委託費 統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究 総括研究報告書(主任研究者: 塚田和美), 49-54, 2010

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

平成 22 年度厚生労働科学研究補助金(障害者対策総合(精神障害分野)研究事業)

抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究

分担研究報告書

安全性の検討: 錐体外路系副作用評価について

分担研究者 稲田 俊也 (財団法人神経研究所 副所長)

研究要旨 わが国の統合失調症の薬物療法の特徴は抗精神病薬の多剤併用による大量投与が指摘されている。その結果、大量投与の弊害として統合失調症の多くの患者にさまざまな副作用が認められるが、なかでも、全ての抗精神病薬に共通の副作用として出現する錐体外路症状については、非定型抗精神病薬の登場後には軽減することが期待されたものの、多剤大量療法がしばしば行われる日本では依然として精神科薬物療法上の大きな問題点の一つとなっている。抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正を行うためには錐体外路系副作用を的確に使用する必要があるので、本研究では薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS の適切な使用が必要であると考えられた。

A. 研究目的

薬原性錐体外路症状評価尺度(以下 DIEPSS)を用いて、抗精神病薬を服用中の統合失調症患者の錐体外路症状を的確に評価できるようにするため、その FAQ (frequently asked questions)を作成すること。

B. 研究方法

これまでの DIEPSS 評価を行う際に、しばしば問題となった注意点を FAQ としてまとめた。

C. 研究結果

一般的な留意事項と個別評価項目の評価を

行う際の留意事項に分けて、以下の項目について FAQ を作成した。

1. 一般的な留意事項: Q1. 評価時点でみられず評価期間内にみられる症状の評価。Q2. 薬原性でない錐体外路症状の取り扱い。Q3. 評価を行う時間帯について。Q4. 日常的な DIEPSS 評価の際の留意点。Q5. 他の評価尺度併用の際の留意点。Q6. 評点1(ごく軽度, 不確実)の取り扱い。Q7. 概括重症度の評価のしかた。

2. 個別評価項目を評価する際の留意事項:

Q1.<歩行の評価> 年齢考慮の必要性。Q2.<1. 歩行・2. 動作緩慢> 両者の混在例の

評価の区別。Q3. <2. 動作緩慢> 嚥下困難と構音障害の評価。Q4. <2. 動作緩慢> 陰性症状・抑うつ症状と「動作緩慢」との評価の鑑別。Q5. <3. 流涎> たまっている唾液の評価のしかた。Q6. <5. 振戦・8. ジスキネジア> 持続的と断続的の区別。Q7. <5. 振戦・8. ジスキネジア> 一部位の定義。Q8. <7. ジストニア・8. ジスキネジア> 随意運動と不随意運動の混在例の評価。Q9. <5. 振戦・8. ジスキネジア> 軽度と中等度の評価のしかた。Q10. <7. ジストニア> 牙関緊急の説明。Q11. <7. ジストニア・8. ジスキネジア> ジストニアで誘発される異常運動の評価方法。Q12. <8. ジスキネジア> 誘発により発現する運動の説明。

D. 考察

あらかじめ FAQ を準備することにより、DIEPSS の評価に慣れていない評価者による評価が信頼性の高いものになったと考えられる。

E. 結論

抗精神病薬の多剤大量投与の効果的な是正

のためには、標準化された評価尺度である DIEPSS を用いることにより、副作用として発症する薬原性錐体外路症状の重症度を的確に測定できることが示された。

F. 参考文献

1. 稲田俊也: 薬原性錐体外路症状の評価と診断. 星和書店, 東京, pp1-54, 1996.
2. Inada T: DIEPSS: A second-generation rating scale for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: Drug-induced Extrapyramidal Symptoms Scale. Seiwa Shoten Publishers, Inc., Tokyo, September 17, 2009.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

平成 22 年度厚生労働科学研究補助金(障害者対策総合(精神障害分野)研究事業)

抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究

分担研究報告書

安全性の検討: 自律神経系副作用評価について

助川鶴平(国立病院機構鳥取医療センター)

抗精神病薬の副作用は様々であるが、抗精神病薬の適正化において特に錐体外路系副作用と自律神経系副作用が改善することが期待される。抗精神病薬の錐体外路系副作用評価尺度としては、共同研究者の稲田らが開発した薬原性錐体外路症状評価尺度

(Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale, DIEPSS) が実用的であり、また、妥当性・信頼性を示す豊富な根拠がある。

自律神経系の副作用評価尺度で信頼性・妥当性が実証されているものは少ない。

UKU 副作用評価尺度はスカンジナビア臨床試験委員会 (Udvalg for kliniske undersøgelser, UKU) により作成された副作用尺度である。精神科日常診療で用いられる多くの向精神薬の副作用を包括的に評価する方法として開発されたものである。本邦ではあまり用いられてないが海外では多く用いられており、有用性が広く認められている。この尺度では副作用は精神系・神経系・自律神経系・その他の 4 つに大別されている。このうち、自律神経系副作用は 11 項目からなり、これを UKU-11 として本研究の自律神経系副作用尺度として採用することとした。

UKU-11 は、上記の減量単純化の無作為割付試験において、減量に成功した群で対照群と比較して有意に改善した自律神経系副作用尺度であり、本研究においてもこの尺度の改善が示される可能性は高い。

文献

千葉茂、高橋道広. The UKU side effect rating scale (UKU副作用評価尺度) 日本語版およびその作成経緯. 臨床精神薬理 8:1939-1961, 2005.

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

平成 22 年度厚生労働科学研究補助金(障害者対策総合(精神障害分野)研究事業)

抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究

分担研究報告書

生物学的指標の optimize 測定について

吉村玲児(産業医科大学医学部精神医学)

1)血清中脳由来神経栄養因子(BDNF)濃度測定.

目的： 正確な血清中濃度の測定法の確立.

前処置

- a) プレーン採血管に採血する.
- b) 採血後 1 時間静置する.
- c) 700-900g で 20min 遠心する.
- d) その上清をシリコナイズしたポリプロピレンチューブに移して-80 度で保存する.

アッセイ方法

- a) アッセイキットは R and D (Minneapolis, MN, USA)を使用する.

BDNF 濃度の測定は sandwich ELISA 法を用いた。

sandwich enzyme-linked immunosorbent assay

標的物質に対する抗体(一次抗体)をマイクロプレートなどに吸着させ、抗体に結合した標的物質に対してさらに酵素標識した抗体(二次抗体)を結合させるという手法

- ① 一次抗体 100 μ l の anti-BDNF Ab を入れて 4°C で一晩置く
- ② 200 μ l 固定相を入れて室温で 1 時間置く
- ③ plasma と standard を 100 μ l 入れ、室温で 2 時間 shaking し、洗浄液で 5 回洗浄
- ④ 二次抗体 anti-human BDNF pAb100 μ l 入れ、室温で 2 時間 shaking
- ⑤ anti-IgY HRP を 100 μ l 入れ、室温で 1 時間 shaking し、洗浄液で 5 回洗浄
- ⑥ TMB one solution を 100 μ l 入れ、10 分後にマイクロプレートリーダー(450nm)で判読