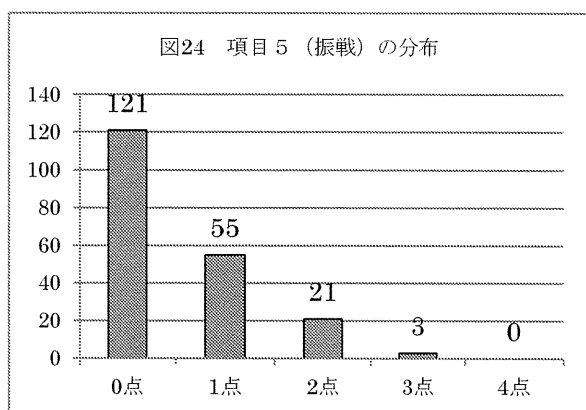
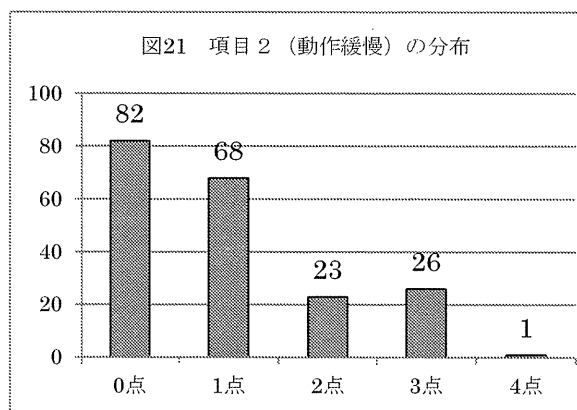
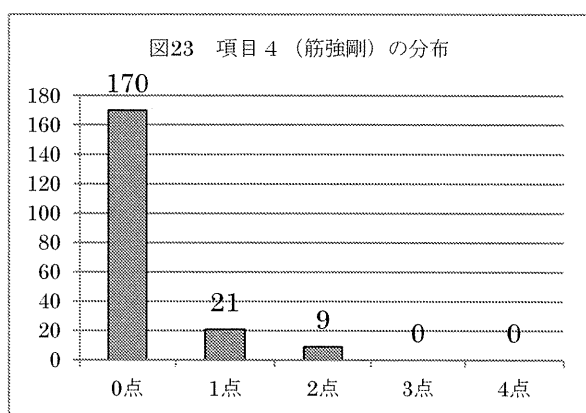
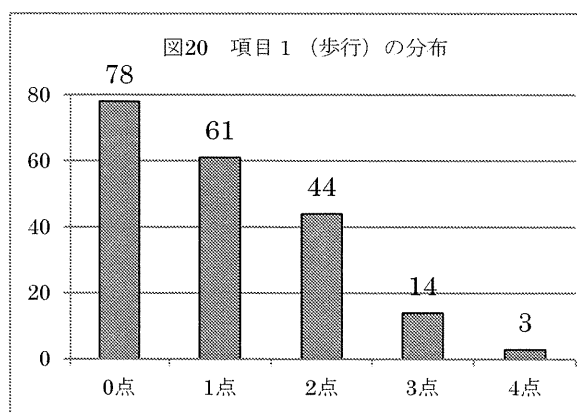
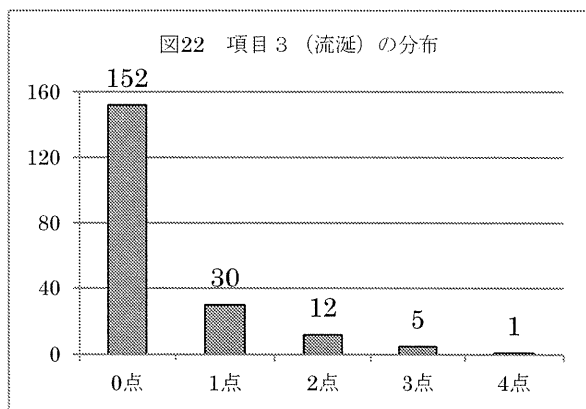


4) 薬原性錐体外路症状評価尺度

DIEPSS の 9 項目のうち、項目 9 (概括重症度)を除く 8 項目の分布を図 20 から図 27 に示した。

なお、項目 1 から項目 5 の 5 項目の合計点であるパーキンソン症状重症度の平均点 (標準偏差) は 3.1 (3.0) 点, 中央値 (最小, 最大) は 2 点 (0 点, 14 点) であった。



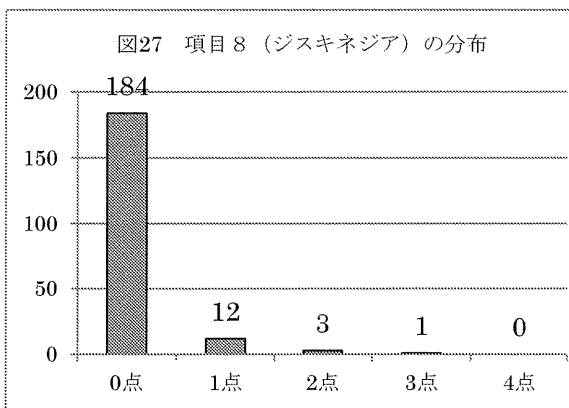
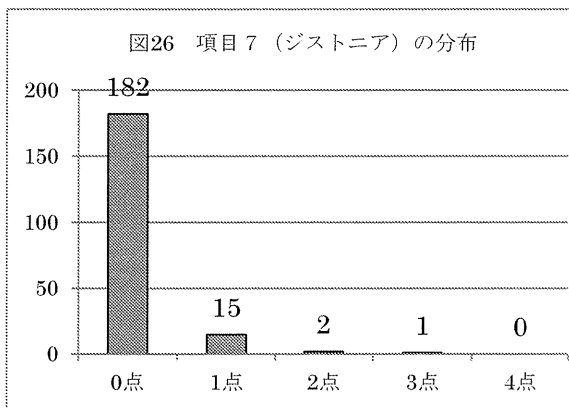
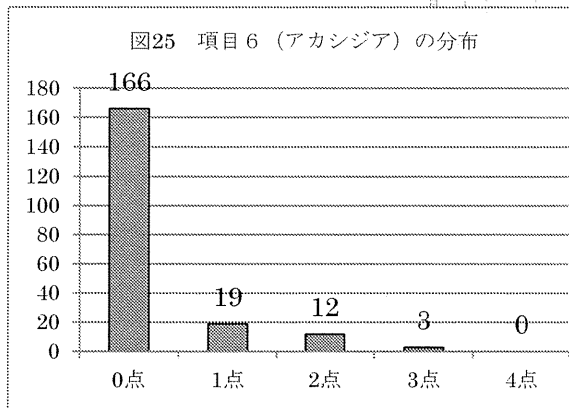


表2 ステップワイズ重回帰分析の結果

変数	回帰係数	標準誤差	標準化回帰係数	p値
----	------	------	---------	----

変数	回帰係数	標準誤差	標準化回帰係数	p値
切片	0.893	0.041	0.893	<0.001
マンチェスタ尺度				
陽性症状項目	-0.010	0.005	-0.164	0.040
陰性症状項目	-0.001	0.007	-0.007	0.939
DIEPSS				
パーキンソン	-0.013	0.007	-0.175	0.052
症状重症度				
アカシジア	0.037	0.025	0.106	0.139
ジストニア	-0.043	0.044	-0.075	0.330
ジスキネジア	0.048	0.042	0.085	0.258
UKU 副作用尺度				
調節障害	0.007	0.024	0.023	0.768
唾液分泌低下	-0.022	0.024	-0.068	0.363
悪心/嘔吐	0.024	0.082	0.021	0.771
下痢	-0.098	0.042	-0.161	0.022
便秘	0.005	0.023	0.016	0.829
排尿障害	-0.037	0.033	-0.088	0.262
多尿・多飲症	0.017	0.024	0.061	0.463
起立性めまい	-0.056	0.032	-0.133	0.083
動悸・頻脈	0.002	0.050	0.003	0.966
多汗傾向	0.033	0.048	0.050	0.486

R²値=0.143

DIEPSS: Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale

5) 重回帰分析

重回帰分析の結果を表2に示した。効用値に対しては、陽性症状項目合計点と下痢は重症になるほど統計学的に有意に効用値を低下させ、パーキンソン症状重症度と起立性めまいは重症になるにしたがって効用値を低下させる傾向が観察された。

D. 考察

米国の健常人による価値づけに基づいて

実施された Lenert ら⁵⁾による研究では、統合失調症患者に起立性低血圧、遅発性ジスキネジア、パーキンソン症状、アカシジアの存在によって効用値はそれぞれ 0.912 倍、0.857 倍、0.888 倍、0.898 倍に低下することが示された。日本人を対象に同様の研究を行ったとしても、これと概ね等しい結果が得られるものと推測されるが、たとえ同一の健康状態であっても、国・民族が異なるとその状態に与えられる効用値は異なるとされている^{6, 7, 8)}、Lenert らの試験は健常人の価値づけに基づいた、いわばシミュレーションの結果に過ぎないという問題がある。

本研究はわが国の統合失調症患者の EQ-5D の実測値より換算された健康関連 QOL の低下に対する副作用の寄与分に関する予備的な検証を行った者で、パーキンソン症状と起立性めまい（起立性低血圧に相当）が効用値を低下させると推測できるという Lenert らによる先行研究と一致した結果が得られた。この他にも下痢の存在が効用値を悪化させることが示されているが、わが国の統合失調症患者における抗パーキンソン薬や鎮静系抗精神病薬などといった抗コリン薬の使用頻度が高いことを考慮すると、下痢による効用値の低下は本質的問題とはならないものと考えられる。

E. 参考文献

1) 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.

- 2) 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.
- 3) 千葉 茂，高橋道宏：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.
- 4) 稲田俊也(八木剛平・監修)：薬原性錐体外路症状の評価と診断—DIEPSS の解説と利用の手引き—．星和書店，東京，1996.
- 5) Lenert LA, Sturley AP, Rapaport MH, et al.: Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. Schizophrenia Research 71: 155-165, 2004.
- 6) Augustovski FA, Irazola VE, Velazquez AP, et al.: Argentine valuation of the EQ-5D Health Status. Value in Health 12: 587-596, 2009.
- 7) Johnson JA, Luo N, Shaw JW, et al.: Valuations of EQ-5D health states: are the United States and United Kingdom different? Medical Care 43: 221-228, 2005.
- 8) Shaw JW, Johnson JA, Chen S, et al.: Racial/ethnic differences in preferences for the EQ-5D health status: results from the U.S. valuation study. J Clin Epidemiology 60: 479-490, 2007.

平成 23 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

3. 最近の精神科における処方の方の動向について

研究分担者 吉尾 隆 東邦大学薬学部医療薬学教育センター臨床薬学研究室

研究要旨

国内の統合失調症患者における薬物療法は、多剤併用が大きな特徴であり、現在、多剤併用に関する検討が行われているが、依然多剤併用の割合は高く、その結果大量投与を招いている。医師の薬物療法に対する姿勢は、第 2 世代抗精神病薬の登場により変わりつつあり、国内における第 2 世代抗精神病薬の処方率は 2008 年以降 80%を超え、第 1 世代抗精神病薬の処方率を上回っているが、現在でも抗精神病薬の単剤処方率は低い。また、第 2 世代抗精神病薬の処方率の増加に伴い、抗パーキンソン薬の併用率や投与量は減少しているが、抗不安薬・睡眠薬、気分安定薬の併用率や投与量に大きな変化は見られない。さらに、この数年、第 2 世代抗精神病薬同士の併用処方率が上昇してきており、新たな形での多剤併用大量処方に関する検討も必要となってきた。本研究では、2011 年の処方実態調査から、国内における統合失調症患者に対する薬物療法について報告する。

A. 研究目的

本研究では、2011 年度の処方実態調査から、入院中の統合失調症患者の薬物療法の最新の実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 調査対象患者

対象患者は 2011 年に精神科臨床薬学 (PCP) 研究会会員病院に入院中の統合失調症患者 (ICD-10 : F20) とした。

2) 調査方法

対象患者について、2011 年の 11 月 1 日における処方内容に関する情報を収集した。各対象患者の処方内容に関しては、①抗精神病薬、②抗パーキンソン薬、③抗不安薬・睡眠薬の 3 つのカテゴリーに分類し、カテ

ゴリーごとの投与剤数と、それぞれクロロプロマジン (CP)、ビペリデン (BP)、ジアゼパム (DAP) に換算された投与量を算出した。各カテゴリーの投与量の算出にあたっては、稲垣、稲田の等価換算表を用いた。これらの結果より、全体の処方状況、抗パーキンソン薬、抗不安薬・睡眠薬の使用状況に関する検討を行った。本調査は、調査参加施設毎の倫理審査規定を遵守することを前提としており、各施設の管理者からの許可を得て行った。尚、患者データは全て匿名化し、個人情報の保護に最大限の注意を払った。

C. 結果

2011 年に処方実態調査に参加した施設数

は 149 施設、調査患者数は 21,823 名、平均年齢は 58.1 歳であった。1 日平均抗精神病薬投与剤数は 2.0 ± 1.2 剤、投与量は $816.0\text{mg} \pm 661.0\text{mg}$ (CP 換算)、1 日平均抗パーキンソン薬投与剤数は 0.7 ± 0.7 剤、投与量は $1.7 \pm 2.2\text{mg}$ (BP 換算)、1 日平均抗不安薬・睡眠薬投与剤数は、 1.5 剤 ± 1.2 剤、投与量は $13.5 \pm 17.2\text{mg}$ (DAP 換算) であった。また、抗精神病薬の単剤処方率は 35.8% であった。

D. 考察

今回の処方実態調査から、2011 年は抗精神病薬の投与剤数に変化は見られなかったが、投与量がやや増加しており、2006 年の調査開始以来の減少傾向が、増加に転じていた。抗パーキンソン薬については投与剤数に変化は見られないが、投与量は減少しており、第 2 世代抗精神病薬の処方率の増加が関与していると推測された。抗不安薬・睡眠薬についても投与剤数に変化は見られなかったが、投与量は減少していた。しかし、抗不安薬・睡眠薬の投与量の減少についてはその要因を推測することはでき

なかった。また、抗精神病薬の単剤処方率に変化は見られず、抗精神病薬の低用量化は進展しているが、単剤化は進んでいないことが明らかとなった。

E. 結論: 今後に向けて

この数年の間に、国内における統合失調症の薬物療法は第 2 世代薬が中心となり、第 2 世代薬の処方による単剤、低用量での薬物治療が期待されるが未だ十分とは言えない。さらに抗精神病薬の投与量は減少しておらず、1 日平均抗精神病薬投与量は依然 800mg を超えている。今後も処方調査を継続し、統合失調症患者の薬物療法の実態を把握して行く必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

平成 24 年 5 月、第 108 回日本精神神経学会学術総会にて発表予定(入院中の統合失調症患者における処方実態調査)。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 23 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

4. 薬物血中濃度および脳由来神経栄養因子(BDNF)の正確な測定方法に関する予備的な
検討

研究分担者：吉村玲児 産業医科大学精神医学教室

研究要旨

脳由来神経栄養因子(BDNF)は脳内に最も多く存在する神経栄養因子である。BDNF は統合失調症の病態と深く関連していると考えられているが、多剤大量療法が血清 BDNF 濃度に及ぼす研究は国内外においては存在しない。今回の研究では多剤大量療法が血清 BDNF 濃度や認知能に及ぼす影響を検討する。

A. 研究目的

脳由来神経栄養因子: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)は、標的細胞表面上にある特異的受容体 TrkB に結合し、神経細胞の成長、生存、神経伝達の促進などを調節する神経系の液性蛋白であり、統合失調症やうつ病などの精神疾患の病態への関与が指摘されている。統合失調症患者では血清 BDNF 値が低下しており、精神病症状の重篤度と血清 BDNF 値には負の相関があると言われている。また、慢性統合失調症患者の認知機能障害と血清 BDNF 値の低下とも関連があると言われている。一方、BDNF の前駆体である pro-BDNF は、p75 受容体に結合し آپトーシスを誘導するため、BDNF とは反対の作用を示す。

これまでに、このような報告はなされているものの、統合失調症患者での BDNF(m-BDNF)と pro-BDNF について同時に調べた報告はなされていない。

そこで、今回の研究では、統合失調症患者を対象として、pro-BDNF/mature BDNF ratio

について、あるかについて予備的な検討をする。

B. 研究方法

目的: 統合失調症患者での血清中 proBDNF, mBDNF 濃度を測定する。それらと BDNFVal66Met 遺伝子多型や認知機能との関連を検討する。

必要性: 統合失調症の診断の補助となる抹消バイオマーカーはない。また、統合失調症の認知機能障害の重症度を反映する抹消バイオマーカーも存在しない。さらには、抗精神病薬の多剤大量療法がこれらに及ぼす影響の検討も全く行われていない現状がある。

成果: proBDNF, mBDNF の血清中濃度が統合失調症診断マーカーになる可能性や認知機能障害、あるいは抗精神病薬暴露へのバイオマーカーになる可能性が期待される。本研究は産業医科大学倫理審査委員会の承認を受けており、患者からは文書による同意を得る。

C. 結果

統合失調症とBDNF

脳由来神経栄養因子(BDNF)は脳内に最も豊富に存在する液性蛋白であり、その分子量は 28kDa である。TrkB 受容体に対して強い親和性、p75 受容体に対して弱い親和性を有している。BDNF は TrkB 受容体に結合することにより、記憶や学習機能と関係していると考えられている。最近、この BDNF がうつ病や頭語失調症などの精神疾患の病態に深く関与することがわかってきた。2011 年の Mol Psychiatry 誌には Green らによる、メタ解析が掲載されている。その結果では、統合失調症患者群では健康者群と比較して有意に血中 BDNF 濃度が低値であることが示されている。我々は、最近、未治療の統合失調者 50 例に対してアリピプラゾール単剤による治療を 8 週間行ったところ血漿 BDNF 濃度が有意に増加したことを報告した(Yoshimura et al, 2012)。以上の結果より、統合失調症では、BDNF が低下しており、適切な薬物療法(特に非定型抗精神病薬)による介入により、回復する可能性が示唆される。また、薬物治療開始までの期間の長い症例程、血漿 BDNF 濃度が低値であった。

血清中 BDNF 濃度の CV 値

Intra-assay 5%

Interassay 6%

血中 BDNF が統合失調症の重症度や認知機能障害のバイオマーカーに関しては今後さらなる検討が必要である。

ガスクロマトグラフィー法による血中抗精神病薬濃度の測定

多剤併用患者の血中薬物濃度の typical chart を図 1 にしめす。各薬物の血中濃度のピークが明確に出現していることがわかる。

D. 考察

今後集積した血液サンプルをアッセイして、血清 mBDNF, proBDNF, proBDNF/mBDNF ratio を測定し、多剤大量療法の是正によりどのように斑化するのか?あるいは認知機能の推移を検討したいと考えている。

E. 健康危険情報

なし

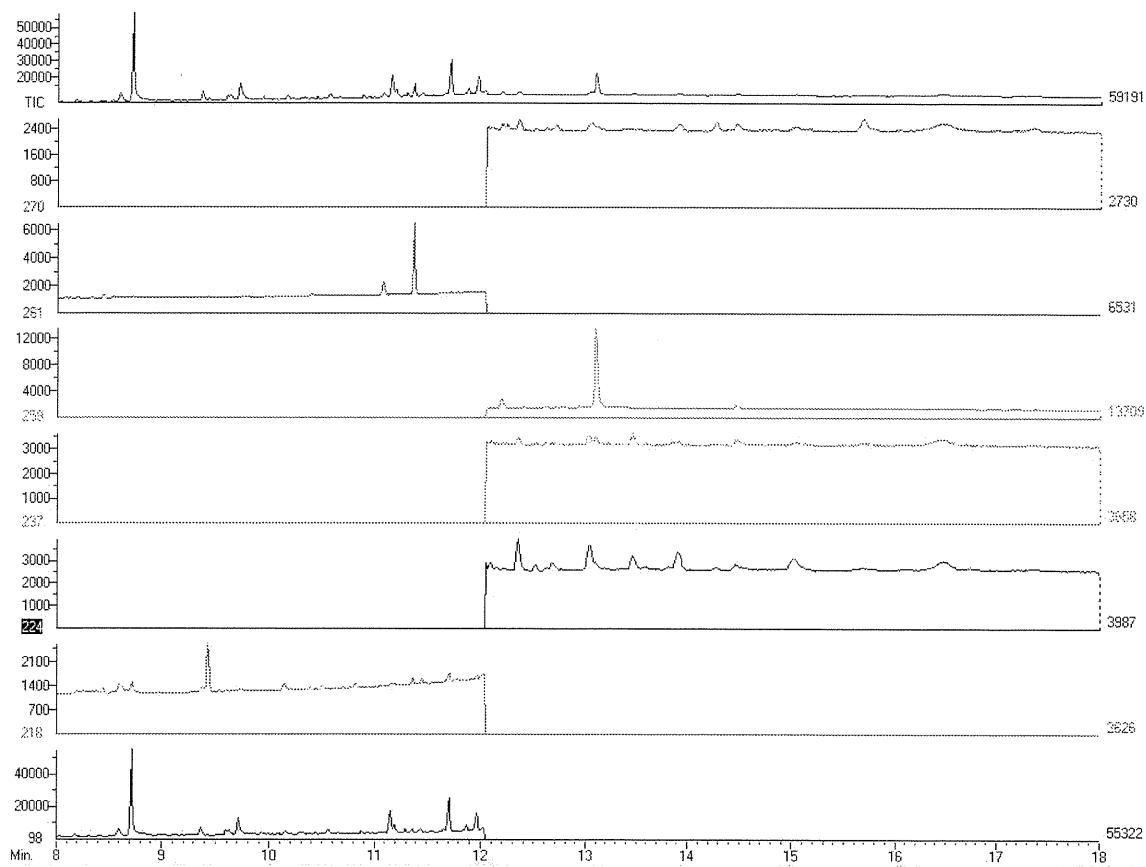
F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(図 1)



上から 4 番目のピークがハロペリドールのピークである。

