

201224056A

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業(精神障害分野)
H22- 精神- 一般- 006

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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩田仲生
(藤田保健衛生大学医学部 精神神経科学)

平成 25(2013) 年 3 月

班員名簿

研究代表者

岩田 仲生 (藤田保健衛生大学医学部精神神経科学 教授)

研究分担者

助川 鶴平 (国立病院機構鳥取医療センター 副院長)

吉尾 隆 (東邦大学薬学部医療薬学教育センター 教授)

稲垣 中 (公益財団法人神経研究所 臨床精神薬理研究センター
副センター長)

吉村 玲児 (産業医科大学医学部精神医学 准教授)

稲田 俊也 (公益財団法人神経研究所 副所長)

山之内芳雄 (藤田保健衛生大学医学部精神神経科学 講師・臨床研究
センター副センター長、国立精神・神経医療研究センター
客員研究員)

研究協力者(50音順)

岸 辰一 (藤田保健衛生大学)

西尾 礼子

小西 健

服部 恭子

榊原 弘将

林 貴子

榊原 由里

村瀬 大輔

沢登 彩

柳瀬 邦子

新留 富美

山下 智子

鈴木 幸子

山本 みゆき

鈴木 史子

渡辺 基容子

田中 恭子

大島 喜久恵

都築 由佳

坪井 裕子

田中 敏子(産業医科大学医学部法医学)

研究協力施設(登録順)

藤田保健衛生大学病院	こころの医療センター駒ヶ根
刈谷病院	南ヶ丘病院
鳥取医療センター	聖十字病院
小嶺江藤病院	共和病院
医療福祉センター倉吉病院	仁大病院
沼津中央病院	国立病院機構北陸病院
日明病院	東尾張病院
一陽病院	水明会 佐潟荘
東京青梅病院	高松病院
大分下郡病院	布袋病院
土佐病院	八幡厚生病院
森本病院	日野病院
虹と海のホスピタル(進藤病院)	汐入メンタルクリニック
西川病院	筑波東病院
若草病院	朝日病院
石橋病院	平塚病院
新阿武山病院	河田病院
武蔵野中央病院	三枚橋病院
桶狭間病院	借成会住吉病院
修徳会林病院	静岡県立こころの医療センター
琉球病院	泉原病院
黒野病院	さいがた病院
天久台病院	晴和病院
山容病院	愛宕病院
明生病院	渡川病院
太宰府病院	

目次

ページ

I 総括研究報告	4
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 岩田 仲生 助川 鶴平 山之内芳雄	5
II 分担研究報告	13
1. 減量単純化が健康関連 QOL, および精神症状に及ぼす影響について 稲垣 中	14
2. 減量単純化が薬原性錐体外路症状に及ぼす影響について 稲田 俊也	19
3. 抗精神病薬の減量試験における処方実態調査について 吉尾 隆	22
4. 血清 BDNF 濃度, 血漿薬物濃度に関する検討 吉村 玲児	26
5. 臨床研究と多剤大量処方の是正に関するアンケート調査 山之内 芳雄	31

I 総括研究報告書

平成 24 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
総括研究報告書

主任研究者 岩田 仲生（藤田保健衛生大学医学部精神神経科学）
分担研究者 助川 鶴平（国立病院機構鳥取医療センター）
山之内芳雄（藤田保健衛生大学医学部精神神経科学、
国立精神・神経医療研究センター）

研究要旨

本研究では、現在の精神科での①抗精神病薬の処方実態を俯瞰すると同時に、今年度は本研究の臨床試験の結果における妥当性について検証した。また、2,3年度において、作成したプロトコルに基づき、全国の精神科医療機関を対象にプロトコルに従った多剤大量処方を是正する②臨床試験を行った。同時に、協力施設に対して対象症例選択基準、実行上の諸問題など、多剤併用およびその是正に対する医療側の問題を③アンケート調査し、別途同意を得た症例の薬物血中濃度測定と神経増殖因子(BDNF)の測定を減量前後で行い、多剤大量処方是正の④生物学的裏付けを検証した。

まず①において、本研究の協力施設においては現在精神科医療では平均で2剤800mg/d(クロルプロマジン換算)相当の抗精神病薬が投与されており、本研究の臨床試験では協力施設の判断により選択され、投与剤数・量ともに有意に多い患者が選択された。そしてこれらの患者は24週にわたる減量単純化にて、施設での平均的な量にまで減量された。

次に②においては、減量単純化による悪化/改善は認められず、特に症状・症状の全般的評定・自律神経系副作用において、高い統計パワーを持って示された。また、減量単純化とその後の観察による介入を9か月行ったが、悪化等による患者側の要因による脱落は、3か月の観察群のそれより少なく、安全な介入であることが確認された。また、アンケートによると、介入を行うことに「未知の不安を抱きつつも」「やや緩徐と思われるプロトコル」に従って減量を行い、結果「減量しても大丈夫」だという結果が示された。それを他の多くの患者に対して行うことに当たっては、「医師を始めとした医療スタッフが了解できる適切なガイドライン」が必要であると回答を得た。

最後に④の生物学的検証では、減量単純化による抗精神病薬減量と血中脳由来神経栄養因子の関連に有意差はなく、薬物血中濃度も併用する薬物がなくなったことにより大きく変動することがあることが示された。

A. 研究目的

わが国の統合失調症患者に対する投薬の

現状は、平成19年の社会医療診療行為別調査によると平均7.68種類と報告されており、

また稲垣(2005)によると半数以上の患者に抗精神病薬が3剤以上使用されており、諸外国と比べて処方される抗精神病薬の種類がきわめて多いという報告がされている中、平成21年9月にとりまとめられた厚生労働省の「今後の精神保健医療福祉のあり方等に関する検討会」報告書において、「統合失調症に対する抗精神病薬の多剤・大量投与について、その実態の把握に努めるとともに、例えば単剤投与や切替え・減量といった改善を促すため、情報公開や評価の方法等について検討すべき」と指摘されている。わが国においては従来、多剤大量処方の精神科病院における調査や、その是正に関する臨床研究が行われているが、先行研究においては少数例の検討にとどまることや減量方法の記載がない等、臨床現場で実用的・標準的な方法として普及させるには至っていない。

そこで、本研究では抗精神病薬の多剤処方の実態を踏まえた安全で効果的な是正方法について多面的な立場から検討し、是正のためのプロトコールを作成する。それに基づいて全国規模の大規模な臨床試験を実施する。また、多剤処方の実態や是正に関する臨床試験の結果等の情報提供を積極的に行うこととする。わが国における多剤処方是正のためのエビデンスを創出し、それを普及させていくことを目的とした。

B. 研究方法

一年度に抗精神病薬多剤大量処方の安全で効果的な是正方法について、従来の減量試験や海外での事例等も参考に多面的な立場から検討し、助川を中心に研究者にて協議を重ね是正のためのプロトコールを作成

した。吉尾は、協力施設をはじめとする精神科入院施設の全入院患者の抗精神病薬処方データを3か年にわたり集積させ、現在の精神科での①抗精神病薬の処方実態を俯瞰すると同時に、今年度は本研究の臨床試験の結果における妥当性について検証した。

2,3年度において、作成したプロトコールに基づき、全国の精神科医療機関を対象にプロトコールに従った多剤大量処方を是正する②臨床試験を行った。対象には、無作為にてプロトコールに従った減薬減量群、現行処方の継続群に割り付けが行われ、減量群に対し、3～6カ月間のプロトコール施行期間とその後3カ月間の観察期間を設け、観察群においては3か月間薬剤減量の介入を行わず経過観察した。処方是正前、プロトコール実施中の1～2時点、終了時、観察期間時点において、臨床症状評価(SCID、マンチェスタースケール)、安全性等に関する評価(DIEPSS、UKU-11、生化学検査、薬物血中濃度測定、薬効関連生化学指標検査等)、認知機能に関する評価、QOL評価(Euro QOL)、等を行った。これら評価項目は稲垣・稲田を中心に俯瞰・選定されたものである。また、2年度は山之内を中心に臨床研究の精度管理および協力施設への進捗援助のため、施設ごとに担当CRCを配置する仕組みを整備し、きめ細かな対応を行った。臨床試験のデータについては、委託事務会社によるモニタリングとデータ管理を行い、セキュリティーに配慮したクラウドサーバーに保管した。今年度はそれを受けて、協力施設に対して対象症例選択基準、実行上の諸問題など、多剤併用およびその是正に対する医療側の問題を③アンケート

調査した。

吉村は、別途同意を得た症例の薬物血中濃度測定と神経増殖因子(BDNF)の測定を減量前後で行い、多剤大量処方是正の④生物学的裏付けを検証し、今年度得られたサンプルから傾向を見いだした。

(倫理面への配慮)

臨床試験実施においては、臨床試験に関する倫理指針に従うものとした。施設における倫理審査委員会を経た上でを行い、また、患者に対しては同意能力のある患者に対してのみ行うものとし、同意撤回が可能である、文書による説明と同意を行うものとした。

C. 研究結果

① 抗精神病薬の処方実態について

本研究で処方実態調査が行われた患者は全国 50 施設 6,544 名あり、このうち減量単純化試験にエントリーされた患者は 163 名であった。減量単純化が実施された A 群の患者は 101 名、対照群として減量単純化を行うことなく 3 ヶ月にわたって経過観察された B 群の患者は 62 名であった。処方実態調査が行われた 6,544 名の 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 1.9 ± 1.0 剤・ 803.1 ± 608.1 mg であった。また、減量単純化試験にエントリーされた患者 163 名における 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 2.6 ± 0.8 剤・ $1,010.6 \pm 283.9$ mg であり、投与剤数・投与量共に有意に多かった ($p < 0.05$)。減量単純化が実施された A 群のベースラインにおける 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 2.5 ± 0.7 剤・ $1,027.1 \pm 293.7$ mg であった。また、対照群とした

B 群のベースラインにおける 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 2.7 ± 0.9 剤・ 987.2 ± 269.7 mg であり。A 群と B 群とのベースラインにおける有意差は見られなかった。

減量単純化が実施された A 群において、12 週目まで減量が行われた患者 93 名の 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 2.0 ± 0.8 剤・ 838.3 ± 275.1 mg であり、24 週目まで減量が行われた患者 74 名では 1.9 ± 0.7 剤・ 793.7 ± 305.0 mg となっており、ベースラインと 12 週目、24 週目の間には有意な減少が見られた ($p < 0.05$)。減量単純化が実施された A 群の患者において、最も中止が多かった薬剤はリスペリドンの 21 名 (処方人数 50 名)、次いでベゲタミン (A/B) ® の 20 名 (処方人数 28 名)、レボメプロマジンの 18 名 (処方人数 26 名) の順であった。概要につき図 1. に示した。

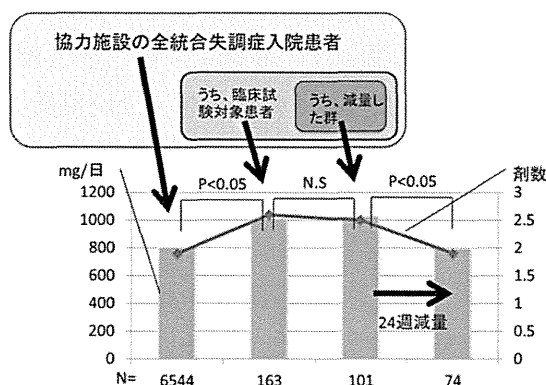


図 1. 対象病院全患者と減量単純化対象患者の処方調査概要

また、分担研究者の吉尾が行った 2010 年度から 2012 年度の PCP 研究会による処方実態調査では、1 日平均抗精神病薬剤数は 2.0 剤で変化はなく、1 日平均抗精神病

薬投与量（CP 換算）は 802.8mg から 794.7mg へと若干減少し、2005 年度の調査開始以来、初めて 800.0mg を割ったが、大きな減少は見られていない（PCP 研究会 news letter より）。

本研究に参加した施設の処方実態は、PCP 研究会による過去 3 年間の処方実態調査と差はなく、現在の国内における処方実態と大きな乖離はなかった。減量単純化試験にエントリーされた患者 172 では 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（CP 換算）共に参加施設における平均値を上回っており、多剤大量投与患者が選択され、このうち 101 名の患者において、ベースラインから 12 週目、24 週目へと減量単純化が進展した。減量単純化された患者の 24 週目における 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（CP 換算）は 1.9 剤・793.7mg であり、PCP 研究会による処方実態調査 2012 年度の数値とほぼ一致していた。一方、統合失調症の薬物療法では、効果的かつ錐体外路症状が出現しない用量は、ドパミン D2 受容体の占拠率が 70 % を越えない用量であると報告されており、この用量は、CP 換算量で約 600 mg/日 前後とされている。したがって、今回の減量単純化試験では、適切な用量までの減量は達成できていない。しかし、A 群の患者において、12 週目まで減量された患者では、剤数で 0.5 剤、投与量で 188.8mg まで、24 週目まで減量された患者では、それぞれ 0.6 剤、233.4mg の減量単純化が行われており、単純計算による減量速度はそれぞれ 15.7mg/週、9.7mg/週であった。この減量速度は、助川による 25mg/週以下に適合した減量速度であったが 3)、できるだけ時間をかけて慎

重に減量を行う事は重要であると考え。中止された薬剤は、リスペリドンが最も多かったが、調査対象者における処方数が多い事、他の抗精神病薬との併用が多いことなどがその要因として考えられる。また、ベグタミン（A/B）®、レボメプロマジン の中止が多かった要因としては、所謂“鎮静系”の薬剤の減量が重視されていることが推定される。

② 減量単純化の臨床試験結果

本臨床試験は、平成 22 年 11 月から平成 24 年 3 月までを組み入れ期間とし、全国 55 施設から 179 名の統合失調症患者が適格性確認のためエントリーされた。このうち、163 名がプロトコルにある組み入れ基準を満たし、プロトコルに従った減量単純化介入を行った A 群 101 例と、3 か月間経過観察をした B 群 62 例に、委託事務機関で乱数表によってランダムに振り分けられた。各群の背景因子には表 1. のように有意差はなかった。図 2. のような方法概要にて介入/経過観察を行い、平成 24 年 12 月に完了した。その生存曲線は図 3. に示したものであり、log-rank test による生存率の $p=0.172$ で有意差は認めなかった。なお、期間を通して各施設から重大な健康被害、一般生化学採血・心電図においても特筆すべき悪化は報告されなかった。

表 1.

	A群(減量単純化)	B群(経過観察)	p-value
n	101	62	
男性	58	38	0.626 *
入院	81	49	0.857 *
年齢 (y.o)	56.7	56.3	0.826 **
罹病期間 (y)	30.2	30.3	0.964 **
生涯入院期間 (y)	13.2	13.1	0.956 **
体重 (kg)	61.1	60.9	0.93 **
病型			
妄想型	49	30	0.701 *
解体型	25	11	
緊張型	3	2	
残遺型	13	12	
鑑別不能型	9	4	
*: Pearson's chi-square test			
**: t-test			

図2.

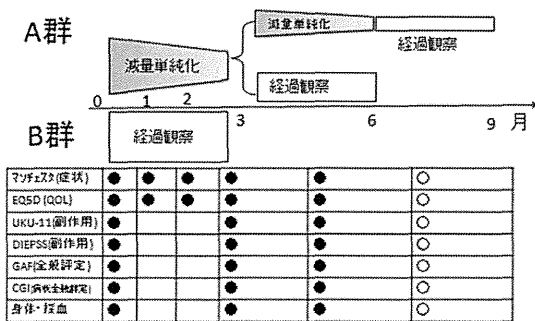
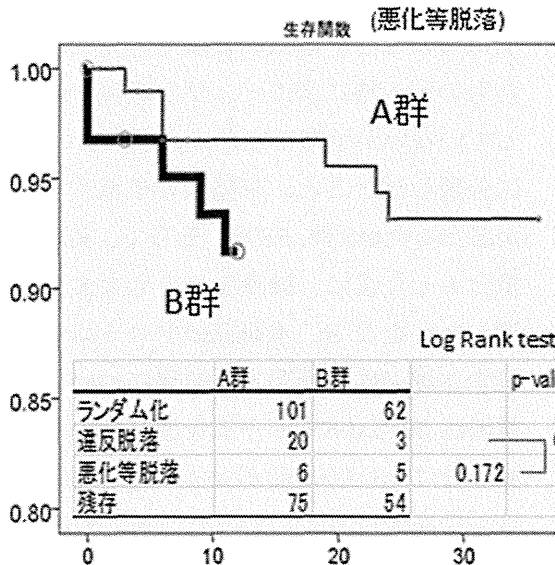


図3.



介入/経過観察を行った163例につき、図2にあるように経過を通して評価した評価指標について mixed model repeated measures model により解析した。統計は SPSS 21.0(IBM)を使用した。解析結果は表2に示したとおりである。すべての評価項目にて統計学的有意差を認めず、さらには統合失調症の症状を測定した主要評価項目であるマンチェスタースケールは76.51%、自律神経系副作用の評価項目であるUKU-11は83.90%と強い統計学的パワーを持って、A,B群間の差があることが棄却された。また助川によると、LOCF法によるMann Whitney検定において、特にUKU-11の項目では便秘、多尿・多飲症が有意に改善していた。抗精神病薬の減量単純化は、過量の抗精神病薬を投与されている統合失調症患者の自律神経系副作用を改善することが示された。他の副作用も適切な臨床試験にて改善を示すことができるものと考えられる。マンチェスタースケール、EQ5D、DIEPSSの各評価項目に関する詳細な解析は稲垣、稲田の分担報告を参照されたい。

表 2.

		解析対象数	F固定効果	F群間変数	Effect size	p-value	統計パワー	群間差の95%信頼値	
マンチェスタースケール	症状	163	939.6	0.097	0.0102	0.756	76.51	-1.89	1.38
EQ5D効用値	QOL	163	2985.4	0.568	0.0138	0.452	48.38	-0.98	0.034
UKU-11	自律神経副作用	163	231.5	2.135	0.096	0.146	83.9	-1.38	0.21
DIEPSS	錐体外路副作用	163	216.7	0.899	0.0644	0.344	76.16	-1.83	0.64
CGI-S	症状全般評価	162	3557.6	0.004	0.0011	0.95	95	-0.29	0.31
CGI-I	その変化	127	4379.6	0.529	0.011	0.468	47.81	-0.32	0.15
GAF	機能全般評定	163	1282	0.775	0.0246	0.38	46.71	-7.58	2.91

③ アンケート調査

平成 24 年 11 月に、「抗精神病薬の多剤大量処方 of 安全で効果的な是正に関する臨床研究」に参加協力いただいた全国 55 施設にて、本研究に携わった医療スタッフ全員を対象に別添アンケートを実施した。調査内容の概要は、1. 職種・研究における役割・経験年数等の基礎的項目、2. 多くの対象患者から対象症例を選択した理由に関する項目、3. 症例に対して抗精神病薬を減量することへの不安とその要因、4. 減量した後の所感、5. 多剤大量処方の認識について研究前後での変化、6. 多剤大量処方の是正の必要性とその効果的な方法、について主に複数回答可能な選択式で尋ねた。

125 名から回答があり、すべて有効回答であった。回答者の各職種の研究における役割の数についても示したが、医師が一人当たり 2.5 役割、薬剤師が 2.1 役割をしており、医師・薬剤師に負担を強いる結果であった。症例選択理由の回答対象者は 55 名で、理由について、患者の状態が改善することを想定した「積極的理由」と、患者の状態が悪くならないだろう、あるいは患者に嫌がられないであろうという「消極的理由」に分類したところ、消極的な理由が 102 件(54%)と多数であった。次に、減量への不

安・4.減量後の所感の回答対象者についての問いは 73 名が回答対象であった。73 名の医療スタッフのうち、減量への不安を感じたのは 50 名(68%)であり、多くの医療スタッフが既に多剤大量処方されている患者の減量への不安を感じていた。次にその不安を感じた理由を表 3 に示した。73 名から 84 件の不安の理由が挙げられ、患者の過去に激しい症状がある、あるいは減量の経験がないため、現状に関わらず減量に躊躇するという回答が多かった。不安を感じる理由についても、過去の経験や意見に基づいたものと、特にネガティブな意見や経験をしていないが予期不安だけのもの、の 2 つに分類したところ、未経験の予期不安の方が多かった(48 件, 58%)。そして、実際に減量介入した後に、減量をして大丈夫だと認識したかを表 4、本研究のプロトコールに対する適切性を質問した結果について、減量前は 50 名(68%)が不安を感じていたが、減量後は 46 名(63%)が大丈夫だと認識し、さらに減量は良くなかったと感じた医療スタッフはいなかった。また、プロトコールの適切性に関しては、42 名(57%)が適切と感じ、25 名(34%)は減量速度が遅いと感じた。

全員に回答いただいた減量に関する研究

前後の認識の変化については、19名(15%)が減量に対して積極的に変化した一方で、13名(10%)が消極的に変化していた。最後に、多剤大量処方のは是正の必要性について、114名(91%)が是正の必要性を感じており、その方法については「医師を始めとした医療スタッフが了解できる適切なガイドライン」が必要である、というものになった。詳細は山之内分担報告書を参照されたい。

④ 生物学的裏付け

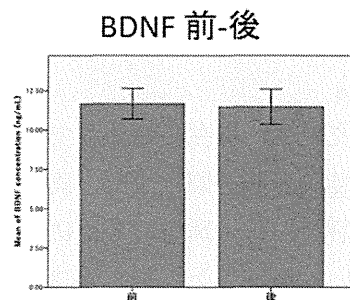
吉村は、抗精神病薬減量によって生物学的な変化が見られるか、について①臨床症状と血中脳由来神経栄養因子(BDNF)濃度との関連、②抗精神病薬減量前後での血中BDNF濃度の比較、③抗精神病薬投与量と血中薬物濃度との関連や薬物相互作用に関して検討した。このBDNFは神経新生やシナプス可塑性を促進し、学習・記憶・認知機能と深く関連する。近年、統合失調症の病態との関係も想定されている。我々が行った予備研究では、DSM-IVの統合失調症の診断基準を満たす患者のうち解体型と鑑別不能型で血中BDNF濃度が低値である傾向が認められた物質である。

施設により採血した血液を遠心分離・冷凍する設備がない等の理由で、16施設から64例の減量単純化前後の血液を採取した。BDNFの測定キットにはR&D社(Minneapolis, USA)のQuantikine RSを用いた。薬物血中濃度は、固相カラム(Focus, アジレントテクノロジー)で抽出した。その後、液体クロマトグラム質量分析装置(3200QTRAP(r) LC/MS/MSシステム, AB, SCIEX)に注入し測定した。

結果、BDNFは図4.に示すように減量単

純化前後で有意な変化は見られなかった。次に抗精神病薬血中濃度は、いずれの抗精神病薬においても、同投与量が投与されても血中濃度は個体ごとに大きな差が認められた。

(図4)



	n	Mean	SD	SE	t value=0.21	df= 61	p-value=0.84
BDNF_Pre	62	11.67	7.64	0.97			
BDNF_Post	62	11.49	8.81	1.12			

アリピプラゾール：30mg/day 投与
(血中濃度 34.9-1430ng/mL)

リスペリドン：6mg/day 投与 (血中濃度 3.6-57.8ng/mL)

パリペリドン：12mg/day 投与 (血中濃度 24.3-39.3ng/mL)

オランザピン：20mg/day 投与 (血中濃度 0.9-102.0ng/mL)

クエチアピン：300-600mg/day 投与
(血中濃度 15.5-331.0ng/mL)

ペロスピロン：48mg/day 投与 (血中濃度 42.1ng/mL)

ブロナンセリン：16-26mg/day 投与
(血中濃度 0.3-2.2ng/mL)

また、典型例のように、多剤大量投与群のクロマトチャートを確認すると多数のピークが認められており、各薬剤間の pharmacokinetic/pharmacodynamic-interaction が生じることが想定される。例えば一つの例を示せば、オランザピンを主剤と治療とされている症例では、併用薬物の減

量あるいは中止により、非常に大きくオランザピンの血中濃度が変動することが明らかになった。幾つかの具体症例を提示する。オランザピン (20mg/day) 投与群では $44.9 > 1.5 \text{ ng/mL}$, $30.1 > 0.9 \text{ ng/mL}$, $25.5 > 12.0 \text{ ng/mL}$, $0.3 > 71.1 \text{ ng/mL}$ へと血中濃度が変化していた

D. 結論

本研究では、現在の精神科での①抗精神病薬の処方実態を俯瞰すると同時に、今年度は本研究の臨床試験の結果における妥当性について検証した。また、2,3年度において、作成したプロトコールに基づき、全国の精神科医療機関を対象にプロトコールに従った多剤大量処方を是正する②臨床試験を行った。同時に、協力施設に対して対象症例選択基準、実行上の諸問題など、多剤併用およびその是正に対する医療側の問題を③アンケート調査し、別途同意を得た症例の薬物血中濃度測定と神経増殖因子 (BDNF) の測定を減量前後で行い、多剤大量処方是正の④生物学的裏付けを検証した。

まず①において、本研究の協力施設においては現在精神科医療では平均で2剤800mg/d(クロルプロマジン換算)相当の抗精神病薬が投与されており、本研究の臨床試験では協力施設の判断により選択され、投与剤数・量ともに有意に多い患者が選択された。そしてこれらの患者は24週にわたる減量単純化にて、統合失調症症状をコントロールするために十分とされる600mgまでには減量は及ばなかったものの、施設での平均的な量にまで減量された。

次に②においては、減量単純化による同

等性を証明するサンプル数は得られなかったものの、減量単純化による悪化/改善は認められず、特に症状・症状の全般的評定・自律神経系副作用において、高い統計パワーを持って示された。また、減量単純化とその後の観察による介入を9か月行ったが、悪化等による患者側の要因による脱落は、3か月の観察群のそれより少なく、安全な介入であることが確認された。また、介入を行うことにより主治医をはじめとする医療スタッフは、③のアンケートにて、「良くなる期待」よりも「大丈夫であろう」といった消極的理由により症例選択し、担当スタッフは「未知の不安を抱きつつも「やや緩徐と思われるプロトコール」に従って減量を行い、結果「減量しても大丈夫」だと感じた、という結果が示された。それを他の多くの患者に対して行うことに当たっては、「医師を始めとした医療スタッフが了解できる適切なガイドライン」が必要であると回答を得た。

最後に④の生物学的検証では、減量単純化による抗精神病薬減量と血中脳由来神経栄養因子の関連に有意差はなく、薬物血中濃度も併用する薬物がなくなったことにより大きく変動することがあることが示された。これは、安全性を考える際に、薬物相互作用を検討する必要があることが示唆された。

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

Ⅱ 分担研究報告書

平成 24 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

減量単純化が健康関連 QOL，および精神症状に及ぼす影響について

分担研究者 稲垣 中 （公益財団法人神経研究所臨床精神薬理センター）

研究要旨

現在進行中の『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、減量単純化試験）』で得られた合計 172 名の患者に関するデータベースより、試験開始時の評価に加えて、1 回以上の試験開始後評価を受けた 153 名を対象として、減量単純化が実施される群（A 群）と対照群として減量単純化を行うことなく 3 ヶ月にわたって経過観察された群（B1 群）の間のマンチェスタ尺度日本語版（MS）評点と EuroQOL より算出された効用値の改善度に関する群間比較を行った。対象患者は A 群 95 名，B 群 58 名の合計 153 名で、性別は A 群が男性 56 名，女性 39 名，B 群がそれぞれ 36 名，22 名，平均年齢は A 群が 56.69 歳，B 群が 56.15 歳，下位診断は解体型が A 群 23 名，B 群 10 名，鑑別不能型がそれぞれ 7 名，3 名，緊張型が 3 名，2 名，残遺型が 13 名，10 名，妄想型が 47 名，30 名でいずれも両群間に有意な差はなかった。試験開始時の MS 合計点の平均点は A 群が 12.44 点，B 群が 12.53 点，平均効用値は A 群が 0.7629，B 群が 0.7968 でいずれも有意差はなかった。試験期間中の MS 合計点の改善幅は A 群が 0.67 点，B 群が 0.02 点，効用値の改善幅はそれぞれ 0.0099，-0.0055 で統計学的に有意な差はなかったものの，減量単純化を行った A 群の方が数字の上で改善幅が大きかった。

A. はじめに

本研究班は抗精神病薬の多剤大量投与を受けている統合失調症患者の処方減量・単純化を試みるオープンラベルのランダム化前向き比較試験である『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、減量単純化試験）』を行ってきた。試験の性質上，この減量単純化試験では単に精神症状や副作用の改善幅を評価するのみならず，精神症状や副作用を総合的に評価することを検証することが期待された。

このため，本試験では簡便な精神症状評価尺度であるマンチェスタ尺度（Manchester

Scale: MS）日本語版¹⁾と精神症状や副作用を総合的に評価する health-related quality of life（健康関連 QOL）の評価尺度である EuroQOL 日本語版²⁾が主要評価項目（primary endpoint）とされた。

減量単純化試験は完全に終了してはいないものの，3 年度目の最後を迎える前に，2013 年 1 月 31 日時点で回収を完了したデータに基づく中間報告を行う。

B. 対象と方法

1) 対象

減量単純化試験の方法に関する詳細は本

研究班の平成 22 年度総括研究報告書の該当ページ³⁾を参照されたい。

減量単純化試験は減量単純化が実施された A 群と、対照群として減量単純化を行うことなく 3 ヶ月にわたって経過観察された B1 群、同じく減量単純化を行うことなく 6 ヶ月にわたって経過観察された B2 群の 2 つより構成され、A 群として 101 名、B1 群として 62 名、B2 群として 9 名が登録された。

本稿の対象患者はこれら 172 名のうち 2013 年 1 月 31 日時点で MS、および EuroQOL の評価が試験開始時と試験開始後 1 回以上行われていた A 群、および B1 群の患者である。

2) 方法

A 群、および B1 群の対象患者の試験開始時と最終評価時の間に認められた精神症状、および健康関連 QOL の改善度の群間比較を行った。

精神症状の改善度としては MS を構成する項目 1 (抑うつ)、項目 2 (不安)、項目 3 (感情鈍麻・不適切な感情)、項目 4 (精神運動減退)、項目 5 (妄想)、項目 6 (幻覚)、項目 7 (減裂思考)、項目 8 (寡言・無言) の 8 項目の合計点、および各項目の評点の減少幅を、効用値の改善度としては EuroQOL を構成する「移動の程度」、「身の回りの管理」、「普段の活動」、「痛み／不快感」、「不安／ふさぎ込み」の 5 項目の評点を日本版換算表³⁾に基づいて算出した効用値 (Utility) の増加量を採用した。

症状の改善度の比較を行う際には対応のない t-検定を行うこととして、p 値が 5%未満の場合は統計学的に有意差があるものと見なした。また、統計解析には JMP 9.0 を使用した。

C. 結果

1) 背景因子

本研究で登録された A 群患者 101 名、B1 群患者 62 名のうち、A 群 95 名、B1 群 58 名が試験開始時の評価に加えて、試験開始後に 1 回以上の評価を受けていた (1 名のみ試験開始時の EuroQOL 評価が欠損値となっている)。これら 153 名のうち、試験開始後の評価回数が 1 回の者は 67 名、2 回の者は 5 名、3 回の者は 4 名、4 回の者は 26 名、5 回の者は 51 名であった。

対象患者の性別は A 群が男性 56 名、女性 39 名、B1 群がそれぞれ 36 名、22 名で有意な差はなかった。平均年齢 (標準偏差) は A 群が 56.69 (10.98) 歳、B1 群が 56.16 (12.51) 歳で有意差はなかった。平均罹病期間 (標準偏差) は A 群が 29.9 (12.8) 年、B1 群が 29.9 (13.2) 年で有意差はなかった。平均入院期間は A 群は 148.6 (144.5) 月、B1 群が 143.6 (132.0) 月で有意差はなかった。

表 1 対象患者の背景因子

	A 群 (n=95)	B1 群 (n=58)
男性/女性	56/39	36/22
平均年齢	56.69±10.98	56.16±12.51
平均罹病期間	29.9±12.8 年	29.9±13.2 年
平均入院期間	148.6±144.5 ヶ月	143.6±132.0 ヶ月
診断		
妄想型	47	30
解体型	23	10
緊張型	3	2
鑑別不能型	7	3
残遺型	13	10

対象患者の精神科診断下位分類は妄想型がA群47名, B1群30名, 解体型がそれぞれ23名, 10名, 緊張型が3名, 2名, 残遺型が13名, 10名, 鑑別不能型が7名, 3名で両群間に有意差はなかった。対象患者のDSM-IV-TRによる統合失調症の縦断的経過の分類は, 「持続性」がA群40名, B1群27名, 「挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの」がそれぞれ28名, 14名, 「挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの」が4名, 2名, 「単一エピソード, 部分寛解」が4名, 2名, 「他のまたは特定不能の型」が1名, 0名で有意な差はなかった。

2) マンチェスタ尺度

試験開始時のMS合計点の平均点はA群が12.44 (5.09) 点, B1群が12.53 (5.52) 点で有意差はなかった。各項目の評点の平均点は, 項目1 (抑うつ) がA群0.83 (0.07) 点, B1群が0.90 (0.09) 点, 項目2 (不安) がそれぞれ1.14 (0.87) 点, 1.22 (1.03) 点, 項目3 (感情鈍麻・不適切な感情) がそれぞれ1.91 (0.92) 点, 1.93 (1.02) 点, 項目4 (精神運動減退) がそれぞれ1.58 (0.92) 点, 1.59 (0.94) 点, 項目5 (妄想) がそれぞれ2.24 (1.46) 点, 1.98 (1.36) 点, 項目6 (幻覚) が1.66 (1.48) 点, 1.62 (1.44) 点, 項目7 (滅裂思考) がそれぞれ1.88 (1.01) 点, 1.91 (1.05) 点, 項目8 (寡言・無言) がそれぞれ1.20 (1.01) 点, 1.38 (1.23) 点で, いずれも有意差はなかった。

表2 対象患者の試験開始時重症度

	A群 (n=95)	B1群 (n=58)
マンチェスタ尺度		
項目1: 抑うつ	0.83±0.72	0.90±0.69
項目2: 不安	1.14±0.87	1.22±1.03
項目3: 感情鈍麻・ 不適切な感情	1.91±0.92	1.93±1.02
項目4: 精神運動減退	1.58±0.92	1.59±0.94
項目5: 妄想	2.24±1.46	1.98±1.36
項目6: 幻覚	1.66±1.48	1.62±1.44
項目7: 滅裂思考	1.88±1.01	1.91±1.05
項目8: 寡言・無言	1.20±1.01	1.38±1.23
合計点	12.44±5.09	12.53±5.52
効用値	0.7629±0.2200	0.7968±0.1750

試験開始時から最終評価時までMS合計点の改善幅はA群で0.67 (3.58) 点, B1群で0.02 (4.63) 点で有意差はなかった。項目別にみてゆくと, 項目1 (抑うつ) はA群で0.06 (0.67) 点, B1群で0.00 (0.68) 点悪化していたが, 有意な差はなかった。項目2 (不安) はA群で0.11 (0.69) 点, B1群で0.03 (0.90) 点悪化しており, 有意差はなかった。項目3 (感情鈍麻・不適切な感情) はA群で0.18 (0.71) 点, B1群で0.07 (1.04) 点改善しておりやはり有意差はなかった。項目4 (精神運動減退) はA群で0.13 (0.72) 点改善したいのに対して, B1群では0.09 (0.96) 点悪化していたが, 有意差はなかった。項目5 (妄想) はA群で0.24 (1.23) 点, B1群で0.05 (1.15) 点改善しており, 有意差はなかった。項目6 (幻覚) はA群で0.11 (1.21) 点改善したいのに対して, B1群では0.05 (1.44) 点悪化していたが, 有意差はなかった。項目7 (滅裂思考) はA群で0.17 (0.65) 点, B1群で0.07 (1.01) 点改善しており, 有意差は

なかった。項目 8 (寡言・無言) は A 群で 0.02 (0.82) 点, B1 群で 0.00 (1.27) 点改善しており, 有意差はなかった。

表 3 対象患者の改善度

	A 群 (n=95)	B1 群 (n=58)
マンチェスタ尺度		
項目 1: 抑うつ	0.06±0.67	0.00±0.68
項目 2: 不安	0.11±0.69	0.03±0.90
項目 3: 感情鈍麻・ 不適切な感情	-0.18±0.71	-0.07±1.04
項目 4: 精神運動減退	-0.13±0.72	0.09±0.96
項目 5: 妄想	-0.24±1.23	-0.05±1.15
項目 6: 幻覚	-0.11±1.21	0.05±1.44
項目 7: 減裂思考	-0.17±0.65	-0.07±1.01
項目 8: 寡言・無言	-0.02±0.82	0.00±1.27
合計点	-0.67±3.58	-0.02±4.63
効用値	0.0099±0.2084	-0.0055±0.1996

3) 効用値

試験開始時の平均効用値は A 群が 0.7629 (0.2200), B1 群が 0.7968 (0.1750) で有意差はなかった。

試験開始時から最終評価時まで効用値は A 群で 0.0099 (0.2084) 増加した一方で, B1 群では 0.0055 (0.1996) 減少していたが, 互いに有意差はなかった。

D. 考察

本研究の結果, MS 合計点の改善度の面では

減量単純化を行った群 (平均 0.67 点) の方が減量単純化を行わなかった群 (平均 0.02 点) よりも数字上大きく, EuroQOL より算出された効用値の面でも減量単純化を行った方が行わない方より数字上改善度が大きい (平均 0.0099 対 -0.0055) ことが明らかとなった。

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

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) 池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎ほか (編集): 臨床のための QOL 評価ハンドブック. 医学書院, 東京, 2001.

平成 24 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

減量単純化が薬原性錐体外路症状に及ぼす影響について

分担研究者 稲田俊也 公益財団法人神経研究所

研究要旨

『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、減量単純化試験）』で得られた合計 172 名の患者に関するデータベースより、薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）のデータが試験開始時点しかなかった 22 名と対照群のうち観察期間が 6 ヶ月であった B2 群の 9 名を除いた 141 名を対象として、減量単純化が実施された A 群 83 名（男性 48 名、女性 35 名；平均年齢 57 歳）と対照群として減量単純化を行われずに 3 ヶ月にわたって経過観察された B1 群 58 名（男性 36 名、女性 22 名；平均年齢 56 歳）との間の DIEPSS 評価に関する群間比較を行った。人口統計学および臨床的な特徴については、両群間で有意な差はなかった。試験開始時の DIEPSS 合計点の平均点は A 群が 3.96 点、B1 群が 3.60 点、試験期間中の DIEPSS 合計点の改善幅は A 群が -0.81 点、B1 群が 0.17 点で、A 群の改善幅が優っていたが、両群間に統計学的な有意差はなかった。これは対象症例数が少なかったことや錐体外路症状に脆弱な患者は、抗精神病薬の多剤大量投与が行われにくいためと考えられた。日常臨床において抗精神病薬を服用中の患者に DIEPSS 評価を定期的に行い、その推移を観察することは、副作用の軽減のみならず抗精神病薬の多剤大量投与の防止という視点からも有用であると考えられた。

A. はじめに

薬原性錐体外路症状は抗精神病薬を服用中の患者にしばしば認められる代表的な副作用であり、生活の質（QOL）の低下や服薬アドヒアランス不良を引き起こす大きな要因となることから、抗精神病薬による治療が必要な統合失調症患者における薬物療法上の大きな問題の一つとなっている。

その評価にあたっては薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS^{1),2)}を用いた評価が広く浸透している。DIEPSS は、歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、

ジスキネジアの個別症状 8 項目と錐体外路症状全般の概括重症度 1 項目で構成され、最初の 5 項目でパーキンソニズムの重症度評価を行う評価尺度である。抗精神病薬に関する臨床研究や臨床試験では広く用いられ、その有用性のエビデンスが蓄積され、診療報酬算定ができるようになった 2012 年 4 月以降は精神科の日常臨床においても広く活用されるようになってきている。

本研究は、錐体外路症状を引き起こす要因となりうる抗精神病薬の多剤大量投与を受けている統合失調症患者に対して、抗精神病

薬の減量・単純化を行う過程で、薬原性錐体外路症状がどのように推移するかについて DIEPSS を用いた評価を行い、減量単純化が行われずに3ヶ月間にわたって経過観察された対照群との間で DIEPSS 改善度の比較検討を行ったものである。

B. 対象と方法

1) 対象

対象は『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（以下、減量単純化試験）』で得られた合計 172 名の患者に関するデータベースより、薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）のデータが試験開始時点しかなかった 22 名、を除いた 141 名である。その内訳は、減量単純化が実施された A 群 83 名と対照群として減量単純化を行われずに3ヶ月にわたって経過観察された B 群 58 名である。

2) 方法

A 群と B 群の患者それぞれに対して、試験開始時と最終評価時において評価された DIEPSS のデータから、両群間における薬原性錐体外路症状の改善度の群間比較を行った。

両群間における DIEPSS 評価の改善度の比較は、① DIEPSS 合計点（項目 1～8 の合計点）、② パーキンソニズムの評点（項目 1～5 の合計点）、③ アカシジアの評点（項目 6）、④ ジストニアの評点（項目 7）、⑤ ジスキネジア（項目 8）の評点、⑥ 概括重症度（項目 9）のそれぞれについて行った。

上記の DIEPSS 改善度の比較は、①～⑥それぞれについて、対応のない t-検定を用いて行い、p 値が 5%未満の場合は統計学的に有意

差ありとした。また、統計解析には JMP 9.0 を使用した。

C. 結果

1) 背景因子

薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）のデータが試験開始時点しかなかった 22 名を除いた 150 名の内訳は、減量単純化が実施された A 群 83 名と対照群として減量単純化を行われずに3ヶ月にわたって経過観察された B1 群 58 名である。性別は A 群が男性 48 名、女性 35 名、B1 群が男性 36 名、女性 22 名であり、両群間に有意差はなかった。平均年齢（標準偏差）は A 群が 57.41 (10.78) 歳、B1 群が 56.15 (12.51) 歳で両群間に有意差はなかった。平均罹病期間（標準偏差）は A 群が 30.8 (12.2) 年、B1 群が 29.9 (13.2) 年で両群間に有意差はなかった。平均入院期間は A 群が 163.1 (147.6) 月、B1 群が 143.6 (132.0) 月で両群間に有意差はなかった。

対象患者の下位診断は解体型が A 群 21 名、B1 群 10 名、鑑別不能型がそれぞれ 7 名、3 名、緊張型がそれぞれ 2 名ずつ、残遺型がそれぞれ 13 名、10 名、妄想型がそれぞれ 40 名、30 名であり、両群間に統計学的に有意な差はなかった。

DSM-IV-TR による統合失調症の縦断的経過の分類は、「持続性」が A 群 39 名、B1 群 27 名、「挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの」がそれぞれ 25 名、14 名、「挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの」がそれぞれ 2 名ずつ、「単一エピソード、部分寛解」がそれぞれ 2 名ずつ、「他のまたは特定不能の型」が 1 名、0 名で両群間に有意差はなかった。