

2) DIEPSS 改善度の比較

DIEPSS に関する①～⑥の、A 群および B1 群それぞれの、開始時点の DIEPSS 平均評点およびエンドポイントまでの DIEPSS 平均改善幅は下表のようになった。A 群は B1 群にくらべて、①②ではそれぞれ 0.98 点、0.79 点、⑥においても 0.16 点改善幅が大きかったが、いずれも統計学に有意な差は認められなかった。

D. 考察

本研究の結果からは、減量単純化群と対照群の間で薬原性錐体外路症状の合計点、パーキンソニズム全般、アカシジア、ジストニア、ジスキネジア、概括重症度のいずれの症状項目においてもエンドポイントにおける改善率に関しては、両群間で有意な差は認められなかった。

ただ改善幅に関しては①、②、⑥において、減量単純化した A 群の方が対照群である B1 群よりもそれぞれ 0.98 点、0.79 点、0.16 点勝っており、さらなる症例の追加により有意差のみられる可能性が示唆された。現時点で有意差がみられなかった要因としては、症例数が十分ではなかったこと以外に、錐体外路症状を呈しやすい患者は、抗精神病薬が多剤大量投与されにくい傾向にあり、もともと薬原性錐体外路症状に脆弱性がある患者は今回の減量単純化試験にはエントリーされにくかった可能性があるものと考えられた。

また、抗精神病薬を長期服用中の患者においてその減量単純化治療を行うことで潜在

的に錐体外路症状の軽減することが示されたことから、日常臨床において抗精神病薬を服用中の患者に対して 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。

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. 稲田俊也：DIEPSS を使いこなす 改訂版 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、pp1-55、2012.
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.

	A 群 (83 名)	B1 群 (58 名)
①DIEPSS 合計点		
(Σ項目 1~8)		
開始時	3.96	3.60
改善幅	-0.81	0.17
②パーキンソニズム		
(Σ項目 1~5)		
開始時	3.43	3.03
改善幅	-0.69	0.10
③アカシジア		
(項目 6)		
開始時	0.22	0.29
改善幅	-0.01	0.03
④ジストニア		
(項目 7)		
開始時	0.10	0.19
改善幅	-0.04	0.03
⑤ジスキネジア		
(項目 8)		
開始時	0.22	0.09
改善幅	-0.07	0.00
⑥概括重症度		
(項目 9)		
開始時	1.11	1.14
改善幅	-0.18	-0.02

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

抗精神病薬の減量試験における処方実態調査について

分担研究者 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

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、減量単純化が実施された群（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（B 群）の間の処方実態の比較、また、本研究に参加した施設に入院中の患者 6,544 名の処方実態調査と 2010 年度から 2012 年度における精神科臨床薬学（PCP）研究会による処方実態調査とを比較した。減量単純化試験にエントリーされた患者は 172 名であり、この内、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 71 名であり、減量単純化が実施された患者ではベースラインから有意な減少が見られた。本研究に参加した施設に入院中の患者の処方実態は PCP 研究会の処方実態調査ともほぼ一致していた。また、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 であり有意な減少が見られた。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。また、中止された薬剤として、鎮静系の薬剤が多くみられた。向精神病薬の減量は、できるだけ時間をかけて慎重に行う事が重要であると考えられるが、適切な減量のための本研究による減量手法の提案に期待したい。

A. はじめに

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。本研究では、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の減量・単純化を試みた。また、PCP 研究会の処方実態調査と本研究参

加施設における処方実態とを比較し、減量試験を試みた後の処方実態を検討し中間報告を行う。

B. 対象と方法

本研究参加の 55 施設の患者 6,544 名を対象とし、1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（クロルプロマジン換算：CP 換算）を算出し、2010 年度から 2012 年度におけ

る PCP 研究会による処方実態調査と比較した。また、減量単純化試験にエントリーされた 172 名の患者に関するデータベースより、減量単純化が実施された群 (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 (B 群) の間の処方実態の比較を行った。

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²⁾。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

1) 背景因子

本研究で処方実態調査が行われた患者は 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 172 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 71 名であり、58.7% の患者で減量単純化が実施された。

2) 抗精神病薬投与剤数・投与量

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 172 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

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。

3) 減量単純化試験

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 ($p < 0.05$)。

4) 中止された薬剤の特徴

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。

D. 考察

2010 年度から 2012 年度にかけての 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 802.8 mg から 794.7 mg へと若干減少し、2005 年度の調査開始以来、初めて 800.0 mg 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名では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年度の数值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600mg/日(前後とされている¹⁾)。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られる。

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、ベゲタミン(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。

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。本研究による試験結果を踏まえた適切な抗精神病薬の減量手法の提案により、統合失調症の薬物療法が効果的で安全に実施されると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) Farde, L., Wiesel, F.A., Halldin, C. et al. : Central D₂-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. Arch. Gen. Psychiatry, 45 : 71-76, 1988.
- 2) 稲垣 中, 稲田俊也 : 向精神薬の等価換算, 第22回 持効性抗精神病薬の等価換算(その3) : Risperidone 長時間作用型注射製剤. 臨床精神薬理 13 : 1349-1353, 2010.
- 3) 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.

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

血清 BDNF 濃度，血漿薬物濃度に関する検討

分担研究者 吉村 玲児(産業医科大学医学部精神医学)

研究要旨

我々に与えられた主な課題は、①臨床症状と血中 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することである。

1) 血清 BDNF 濃度は抗精神病薬総投与量とは関連がなかった。さらに臨床症状とも関連がなかった。

2) 抗精神病薬の総投与量を 20%減量しても血中 BDNF 濃度は変化しなかった。

3) 血清 BDNF 濃度が高い程、錐体外路症状発現のリスクが上昇する。

3) 抗精神病薬の多剤・大量療法は薬物相互作用により、ある薬物の血中濃度が予想以上に変化することがある。そしてその現象が、有害事象発現や効果の低下と関連する可能性もある。

A. 研究目的

世界の中でも日本は抗精神病薬の多剤大量療法に寛容な国である。東アジア 6 カ国(中国・香港・日本・韓国・シンガポール・台湾)共同研究の結果でも、日本の抗精神病薬の多剤大量療法の現実が明らかに示された¹⁾。

脳由来神経栄養因子(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²⁾。また、Green ら³⁾のメタ解析結果では、統合失調症患者の血中 BDNF 濃度は健常者と比較して有意に低値であっ

た。我々の知る限りでは、抗精神病薬の大量多剤の是正と血中物質との関連を詳細に検討した研究はない。

我々に与えられた主な課題は、①臨床症状と血中 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することである。

B. 研究方法

50 施設 163 例のエントリー患者中、16 施設 64 例(39%)が採血を完了できた。

血清 BDNF 濃度の測定方法

9 時-16 時の間に採血を行い 1 時間の精置後の 1500g で遠心分離後、その上清を-80℃の冷凍庫に保存した。血清 BDNF 濃度にはサーカディアンリズムが存在するという報告

もあるが、我々がこれまで健常者 10 例と統合失調症患者 10 例を対象に行った検討では、8, 12, 16, 20 時の 4 点で採血した場合に血清 BDNF 濃度には有意差は認められなかった (data not shown)。したがって、今回の研究では 9-16 時の任意の時間に採血を行った。今回の測定では冷凍と解凍は 2 回以上行わなかったが、我々の行った予備実験では少なくとも冷凍と解凍を 4 回繰り返しても結果に影響はなかった。測定キットには R&D 社 (Minneapolis, USA) の Quantikine RS を用いた。CV 値は intra-assay, inter-assay 共に 10%以下であった⁴。

血漿中薬物濃度の測定方法

最終服薬 13-15 時間後のトラフ値の血中濃度を測定した。測定のために試料 1mL をとり、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。

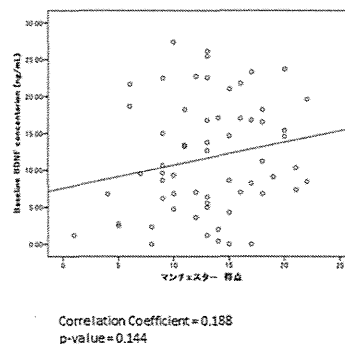
検定は paired t-test を用い、2 変数の相関の検定は Spearman's correlation を用いた。有意水準は $p < .05$ とした。

C. 研究結果

(1) Baseline のマンチェスター得点と血清 BDNF 濃度

Baseline 血清 BDNF 濃度とマンチェスター得点との間には、有意な関連は認められなかった ($r = .188$, $p = .144$) (図 1)。

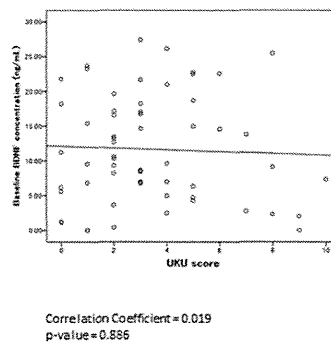
(図1)



(2) Baseline の UKU 得点と血清 BDNF 濃度

Baseline 血清 BDNF 濃度と UKU 得点の間には、有意な関連は認められなかった ($r = .019$, $p = .886$) (図 2)。

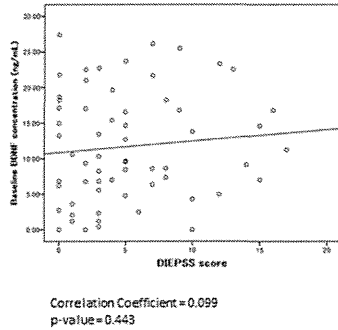
(図2)



(3) Baseline の DIEPSS 得点と血清 BDNF 濃度

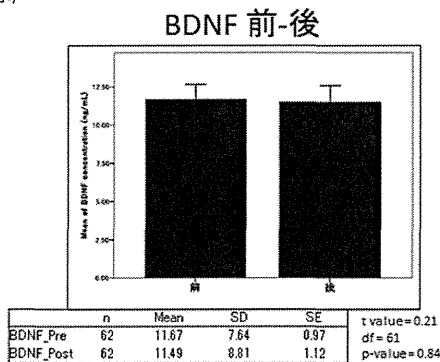
Baseline 血清 BDNF 濃度と DIEPSS 得点の間には、有意な関連は認められなかった ($r = .099$, $p = .0443$) (図 3)。

(図3)



(4) 抗精神病薬減量前後での血清 BDNF 濃度
 抗精神病薬減量前での血清 BDNF 濃度は $11.67 \pm 7.64 \text{ ng/mL}$ 、減量後の血清 BDNF 濃度は $11.49 \pm 8.81 \text{ ng/mL}$ であり、両群間には有意差は認められなかった ($t = .21$, $df = 61$, $p = .84$) (図 4)。

(図4)



(5) 血中抗精神病薬濃度測定
 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。

- (5-a) アリピプラゾール: 30mg/day 投与 (血中濃度 34.9-1430ng/mL)
- (5-b) リスペリドン: 6mg/day 投与 (血中濃度 3.6-57.8ng/mL)
- (5-c) パリペリドン: 12mg/day 投与 (血中濃度 24.3-39.3ng/mL)
- (5-d) オランザピン: 20mg/day 投与 (血中濃度 0.9-102.0ng/mL)

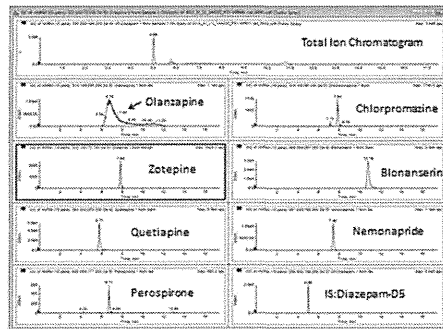
(5-e) クエチアピン: 300-600mg/day 投与 (血中濃度 15.5-331.0ng/mL)

(5-f) ペロスピロン: 48mg/day 投与 (血中濃度 42.1ng/mL)

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

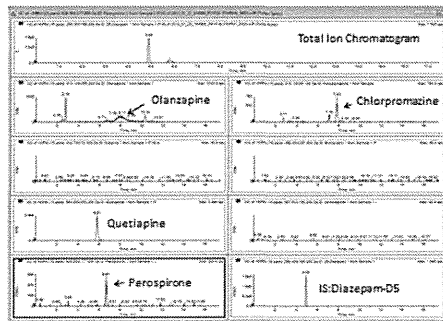
(図5)

Ion Chromatograms of LC/MS/MS obtained from Standard Solution
-典型的なクロマトチャート例①-



(図6)

Ion Chromatograms of LC/MS/MS obtained from a sample (F18)
-典型的なクロマトチャート例②-



(6) 抗精神病薬投与量と血中薬物濃度 (drug-drug interaction)

図 5、図 6 に示した典型例のように、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>1.5ng/mL, 30.1>0.9ng/mL, 25.5>12.0ng/mL, 0.3>71.1ng/mL へと血中濃度が変化していた。

D. 結論

抗精神病薬の総投与量減量完遂症例では、減量前と比較して減量後では血清 BDNF 濃度に差がなかった。以上の結果は抗精神病薬投与量を 20%減量しても血清 BDNF 濃度には影響を与えないことを示唆している。あるいは、今回の対象がすべて多剤併用例であったことと、今回の対象症例が急性期・亜急性期・慢性期と病期がそれぞれことなる異種性の高いサンプルであったことなどが関連している可能性も考える必要がある。我々が健常者 284 例を対象に検討した血清 BDNF 濃度は 17.03. ±12.1ng/mL であった。今回の統合失調症サンプルと比較検討することは出来ないが、慢性統合失調症患者では、血清 BDNF 濃度が健常者と比較して低下している可能性がある。

Baseline マンチェスター得点と血清 BDNF 濃度との間に相関が認められなかったことは、血清 BDNF 濃度が統合失調症の重症度を反映しないことを示唆している。これまでの報告で非定型抗精神病薬単剤治療されている統合失調症患者では、血清 BDNF 濃度と陰性症状、抑うつ症状、あるいは認知機能などと関連があったとの報告^{5,6}もある。我々の結果は、これらの過去の報告結果とは異なっていた。この結果の乖離に関しても、多剤併用による影響、相互作用が影響した可能性も否定できない。また、本研究では Positive and Negative Syndrome Scale

(SCI-PANSS) を用いた構造化面接を各症例に行わなかった。もし SCI-PANSS を用いた臨床症状評価を行っていれば下位項目と血清 BDNF 濃度との関連が認められた可能性もある。

血清 BDNF 濃度は UKU 得点とは関連がなかった。さらに DIEPSS 得点とも関連が認められなかった。すなわち、血清 BDNF 濃度は抗精神病薬による有害事象全般との関連も錐体外路症状出現リスクとも関係がないことを示唆している。我々がリスペリドン単剤治療されている患者を対象に行った研究では、リスペリドン投与量あるいはリスペリドンおよびその活性代謝産物 (8-OH-リスペリドン) 血中濃度の和と SAS 得点との間に有意な関連が認められた。このことは、リスペリドンでは投与量および血中濃度と錐体外路症状の出現との間には有意な関連が認められることを示している。以上のことを総合的に考えると、抗精神病薬の血中濃度の高値は錐体外路症状の出現リスクを増加させ、血清 BDNF 濃度を低下させる可能性がある。また、パーキンソン病患者では、血清 BDNF 濃度が低下しているとの報告とも矛盾しない⁷。しかし、今回 DIEPSS 得点と血清 BDNF 濃度には有意差が認められなかった。その原因として、本研究の症例は多剤併用例が多く、薬物相互作用により投与量と血中薬物濃度とが関連しなかった可能性が示唆される。さらに、錐体外路症状出現には抗精神病薬 (クロルプロマジン換算量) 以外の因子 (受容体や酵素などの遺伝子多) も関与している可能性を考える必要がある。

抗精神病薬を数種類同時に使用すると、各薬物間の薬物相互作用生じる。それには

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic な原理によるものが多い。今回の研究では、主剤としてオランザピンは最も多く用いられていた。そこで、オランザピンが主剤の症例に関して薬物相互作用に関して血中薬物濃度に関して検討をした。その結果から明らかになったことは、オランザピンを同じ量投与しても併用薬が血中オランザピン濃度を大きく変化させていたことである。ある症例では、231 倍も血中濃度が上昇していた（もちろん、服薬コンプライアンスの状況がどうであったのか疑う余地はある）。この変化がオランザピンの効果や有害事象の発現と関係する可能性にも注意する必要がある。

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

文献

1. Yoshimura R, Okamoto T, Nakamura J, et al.: Prescription pattern of antipsychotic drugs for schizophrenic inpatients in Japan: research on East Asia Psychotropic Prescription Pattern-Antipsychotics study. *Psychiatry Clin Neurosci* 60: 778-9, 2006
2. Yoshimura R, Hori H, Sugita A, et al.: Treatment with risperidone for 4 weeks increased plasma

3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels, but did not alter plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 1072-7, 2007

3. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, et al.: Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry* 16:960-72, 2011

4. Katsuki A, Yoshimura R, Kishi T, et al.: Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), BDNF gene Val66Met polymorphism, or plasma catecholamine metabolites, and response to mirtazapine in Japanese patients with major depressive disorder (MDD). *CNS Spectr* 17: 155-63, 2012

5. Zhang XY, Liang J, Chen da C, et al.: Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 222: 277-84, 2012

6. Niitsu, Shirayama Y, Matsuzawa D, et al.: Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35: 1836-40, 2011

7. Scalzo P, Kümmer A, Bretas TL, et al.: Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *J Neurol* 257: 540-5, 2010

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

臨床研究と多剤大量処方 of 是正に関するアンケート調査

分担研究者 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

本研究の目的である抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正のためには、臨床試験を裏付けるべく、参加した医療スタッフの不安や認識等について調査すべきものと考えた。そこで、全国 55 の全協力施設を対象にアンケート調査を行い、125 名の医療スタッフから回答を得た。

臨床試験の症例選択では「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が多く、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。

本アンケートは、実際に患者を取り扱ったスタッフの意見が反映されており、この結果も考慮した多剤大量処方の安全で効果的な是正に向けたガイドラインが望まれるところである。

A. 研究目的

本研究班では、全国 55 の精神科医療施設の統合失調症患者を対象に「抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正」をするための臨床試験を行った。協力施設においては、医師・薬剤師をはじめ看護師・事務職員・臨床心理技術者など多くの医療スタッフに臨床試験に協力いただいた。協力いただいたスタッフには、臨床試験を遂行するに当たり様々な業務を行っていただき、臨床試験を終えることができた。

また、臨床試験においては、実臨床に即した研究デザインであるため、施設ごとで症例選択や薬剤減量方法に多くの裁量を持

たせた。そのため、症例担当者の判断を要する場面が多く、本研究の目的である抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正のためには、それら裁量事象やその際の認識等について調査すべきものと考えた。そこで、全協力施設を対象にアンケート調査を行い、上記傾向について調査を行った。

B. 研究方法

平成 24 年 11 月に、「抗精神病薬の多剤大量処方の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。

表 1. アンケート対象背景

	精神科医師	薬剤師	CRC	看護師	事務職員	その他	計	
数	67	32	3	9	11	3	125	
平均精神科経験年数(年)	17.4	13.9	4	19.1	6.6	4.7		
平均施設経験年数(年)	9.4	11.9	3.7	14.1	6.7	3.8		
役割	症例選択	40	10	1	3	1	0	55
(複数回答)	主担当	50	4	0	0	0	0	54
	副担当	9	11	0	7	0	3	29
	庶務	20	20	1	0	8	0	49
	事務局	26	18	2	2	4	0	52
	統括	20	4	1	0	1	0	26
計		165	67	5	12	14	3	265
一人あたりの役割数		2.5	2.1	1.7	1.3	1.3	1.0	2.1

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. 多剤大量処方へ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。

なお、1. の研究における役割に応じて、2～4については回答いただく対象を限定し、5,6については全員に回答いただいた。

表 2. 症例選択の理由

C. 研究結果

125名から回答があり、すべて有効回答であった。

1. 回答を得た職種・研究における役割・経験年数について表 1. に示した。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。2. の症例選択理由の回答対象者は 55 名、3. 減量への不安・4. 減量後の所感の回答対象者は 73 名であった。

	人数	55
(複数回答)	1. 患者さんが薬剤減量に積極的だった	10
	2. 患者さんが同意してくれそうだった	36
	3. (先生が)その患者さんに対して、薬剤減量を特にしたかった	14
	4. 薬剤減量をして、患者さんが調子を崩さないだろうと思った	29
	5. 薬物減量をして、患者さんに(病状以外の)問題は生じないと思った	17
	6. 薬剤減量をする、患者さんの症状が良くなると予測した	6
	7. 薬剤減量をする、患者さんの副作用が減ると予測した	19
	8. 薬剤減量をする、患者さんのQOLが良くなると予測した	15
	9. 組み入れ基準に合致する患者さんが他にいなかった	10
	10. 投与されている抗精神病薬が多い方だった	20
	11. 投与されている抗精神病薬が少ない方だった	2
	12. 組み入れ基準に合致する患者さんからランダムに選択した	4
	13. 研究期間内にタイミングよく来院した患者さんを選択した	2
	14. その他	2
		186
(再掲)	積極的理由(1,3,6,7,8,10)	84
	消極的理由(2,4,5,9,11,12,13)	102

表 3. 減量への不安とその理由

不安あり		21
症例により不安あり		29
なし		23
人数計		73
理由	1. 現処方の状態しか診ていないから	17
(複数回答)	2. 現処方は自らが決めたものではないから	8
	3. 過去に激しい症状があった(と聞いている)から	27
	4. 担当者さま自身がほとんど薬物減量をしたことがなかったから	8
	5. 患者さん本人が不安を述べたから	4
	6. 患者さん本人が不安を述べたろうと思ったから	3
	7. 周囲(ご家族・他の職員)から不安・懸念の訴えがあったから	4
	8. 周囲(ご家族・他の職員)が不安・懸念を述べたろうと思ったから	7
	9. もし悪化した際の対応について、技術面で不安があったから	3
	10. もし悪化した際の対応について、施設面で不安があったから	2
	11. その他	1
理由計		84
(再掲)	未経験の不安(1,2,4,6,8,9,10)	48
	意見・経験から(3,5,7)	35

2. 症例選択理由について表 2. に示した。それぞれの理由について、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。

3. の減量への不安に関する結果を表 3. に示した。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%)。

次に、実際に減量介入した後に、減量をして大丈夫と認識したかを表4.、本研究のプロトコルに対する適切性を質問した結果を表5に示した。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。また、

表4. 減量後の所感

減量後の所感	
減量しても大丈夫なのと思った	46
減量は慎重にすべきだと思った	27
減量はよくないことだと思った	0
計	73

表5. プロトコルの適切性

プロトコルの適切性	
急激・侵襲的だと感じた	1
適切だと感じた	42
緩徐・慎重だと感じた	25
どの薬物を減量すべきか苦慮した	5
計	73

担当者の裁量に任された減量する薬剤の

表6. 臨床試験前後における多剤大量処方に対する認識

		後 すべてよく ない	一部必要	多く必要	考えない	知らない	
前	すべてよくない	53	12	0	0	0	65
	一部必要	12	35	1	0	0	48
	多く必要	0	1	1	0	0	2
	考えない	1	3	0	2	0	6
	知らない	1	0	0	1	2	4
		67	51	2	3	2	125

図1.

選択だが、5名(7%)が苦慮したと回答した。

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表6に示した。これに基づき、研究を行うことで減量に対して、積極的になった/不変/消極的になった、に分類した結果を図1に示した。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、多剤大量処方の是正の必要性について図2に示した。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図3に示したようになった。

D. 結論

このアンケート結果から、多剤大量投与の是正について想定されるストーリーとして、「大丈夫そうであろう」患者に対して「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」だと感じた。それを他の多くの患者に対して行うことに当たっては、

図2

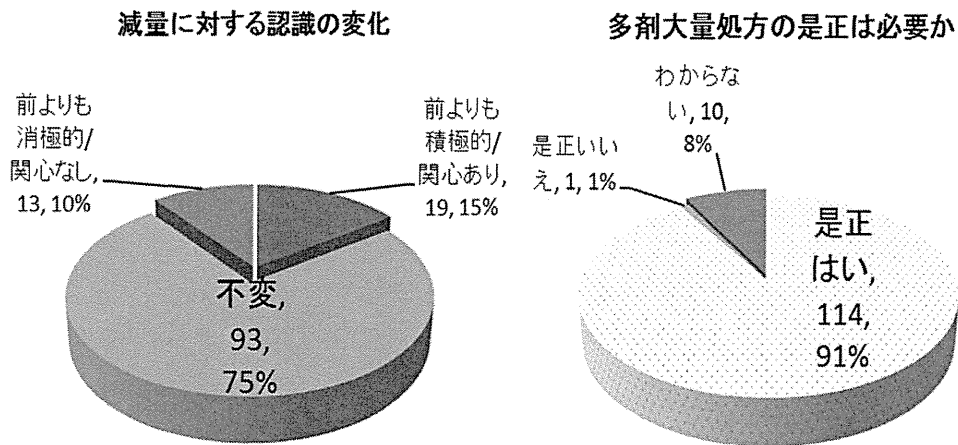
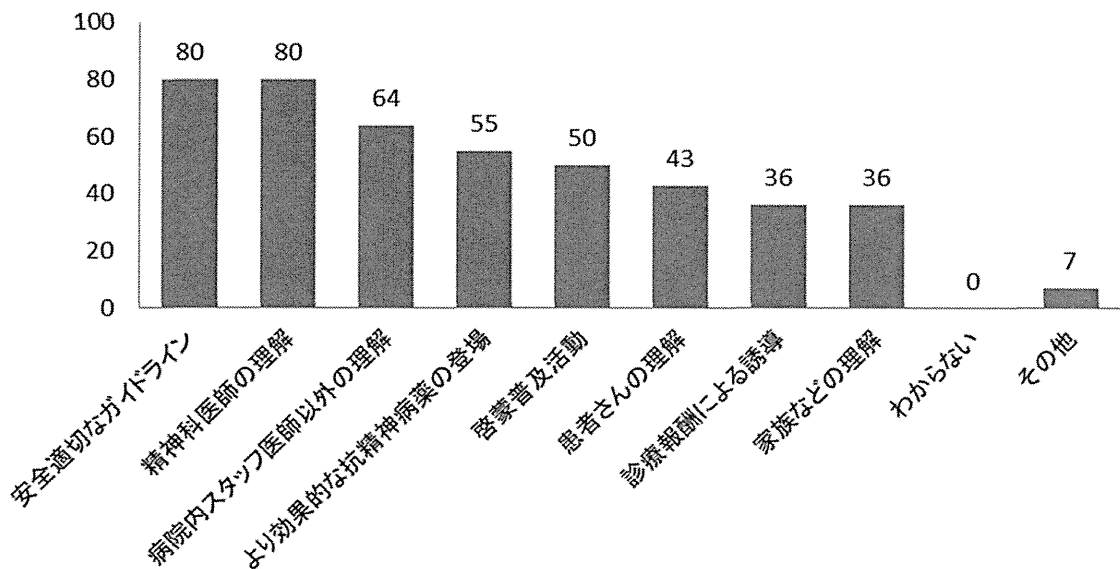


図 3. 多剤大量処方是正の効果的な方法



「医師を始めとした医療スタッフが理解できる適切なガイドライン」が必要である、というものであろう。しかし、本調査は本臨床試験に参加するに至った施設のみの意向を聞いたものであり、このストーリーのさらなる客観性や適格性について、多くの意見を聞きコンセン

サスを得ていく必要があると思われる。

- H. 健康危険情報
なし
- I. 研究発表
なし

なし

J. 知的財産権の出願・登録状況

別添 アンケート調査用紙

■ あなたについて

・職種を教えてください

1. 精神科医師 2. 精神科以外の医師 3. 薬剤師 4. CRC
5. 看護師 6. 事務職員 7. その他()

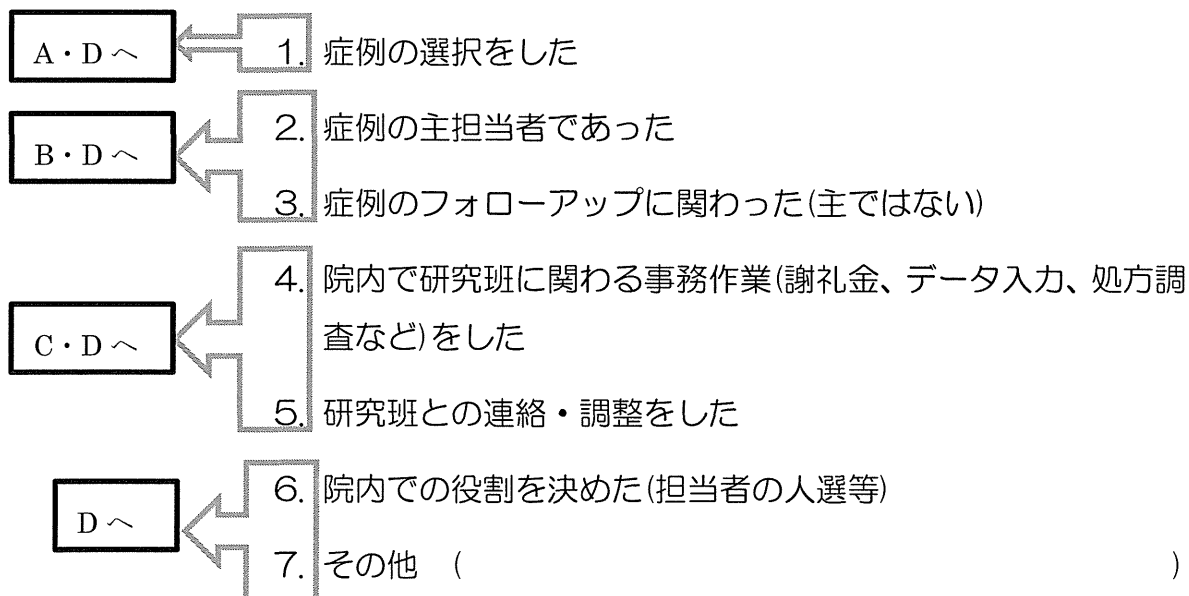
・年代を教えてください

1. 29歳以下 2. 30~39歳 3. 40~49歳 4. 50~59歳 5. 60歳以上

・精神科経験年数(通算・兼職も含む)を教えてください

・現在の施設での経験年数を教えてください

・本研究における役割を教えてください(複数回答可)



注: 例: 副院長先生で症例を選び自らも担当し、研究班との連絡もしたが、処方調査や入力は事務に任せた。→1,2,5,6 を選ぶ →A,B,C,D すべてにお答えください。

例: 看護長で、症例選択で医師と相談し、選ばれた症例の経過を見ていた

→1,3 を選ぶ →A,B,D にお答えください

A

◆多くの患者さんの中から本研究に参加する症例を選択した理由を教えてください。(複数回答可)

1. 患者さんが薬剤減量に積極的だった
2. 患者さんが同意してくれそうだった
3. (先生が)その患者さんに対して、薬剤減量を特にしたかった
4. 薬剤減量をして、患者さんが調子を崩さないだろうと思った
5. 薬物減量をして、患者さんに(病状以外)の問題は生じないと思った
6. 薬剤減量をする、患者さんの症状が良くなると予測した
7. 薬剤減量をする、患者さんの副作用が減ると予測した
8. 薬剤減量をする、患者さんのQOLが良くなると予測した
9. 組み入れ基準に合致する患者さんが他にいなかった
10. 投与されている抗精神病薬が多い方だった
11. 投与されている抗精神病薬が少ない方だった
12. 組み入れ基準に合致する患者さんからランダムに選択した
13. 研究期間内にタイミングよく来院した患者さんを選択した
14. その他()

B

◆薬物減量に対して不安はありましたか。

1. あった
2. 症例によってはあった
3. なかった

◇1.不安があった, 2.症例によって不安があった、と回答された方にお伺いします。不安があった理由について、教えてください（複数回答可）。

1. 現処方の状態しか診ていないから
2. 現処方は自らが決めたものではないから
3. 過去に激しい症状があった(と聞いている)から
4. 担当者さま自身がほとんど薬物減量をしたことがなかったから
5. 患者さん本人が不安を述べたから
6. 患者さん本人が不安を述べるだろうと思ったから
7. 周囲(ご家族・他の職員)から不安・懸念の訴えがあったから
8. 周囲(ご家族・他の職員)が不安・懸念を述べるだろうと思ったから
9. もし悪化した際の対応について、技術面(処方の戻し方など)で不安があったから
10. もし悪化した際の対応について、施設面で不安があったから
11. その他()

◆皆さんに伺います。薬物減量期間中のプロトコールに関してのご感想について教えてください（複数回答可）。

1. プロトコールの減量速度は急激・侵襲的だと感じた
2. プロトコールの減量速度は適切だと感じた
3. プロトコールの減量速度は緩徐・慎重だと感じた
4. どの薬物を減量すべきか苦慮した
5. その他()

◆本研究で対象患者さんが減量されて、どのように思われましたか。

1. 減量しても大丈夫なのだった