

201224056B

平成 22-24 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 22-24 年度 総合研究報告書

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

古橋 功一 (藤田保健衛生大学)

西尾 礼子

岸 辰一

野村 みどり

小西 健

服部 恭子

小林 志穂

林 貴子

榊原 弘将

藤田 千恵

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	南ヶ丘病院
刈谷病院	聖十字病院
鳥取医療センター	共和病院
小嶺江藤病院	仁大病院
医療福祉センター倉吉病院	国立病院機構北陸病院
沼津中央病院	医療法人社団一秀会葛飾橋病院
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	ときわ病院
土佐病院	布袋病院
森本病院	八幡厚生病院
虹と海のホスピタル(進藤病院)	日野病院
慈恵中央病院	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	偕成会住吉病院
修徳会林病院	山梨県立北病院
琉球病院	静岡県立こころの医療センター
黒野病院	泉原病院
天久台病院	さいがた病院
山容病院	晴和病院
明生病院	愛宕病院
太宰府病院	渡川病院
こころの医療センター駒ヶ根	

# 目次

	ページ
総合研究報告 . . . . .	4
1. 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試験 岩田仲生 助川鶴平 稲田俊也 稲垣中 山之内芳雄 . . . . .	5
2. 抗精神病薬の多剤併用大量投与を適正化するための減量速度表の作成 について 助川 鶴平 . . . . .	13
3. 治療転帰尺度の概要とその理由 稲垣 中 . . . . .	16
4. 臨床研究実施上のフォローアップ体制構築とアンケート調査 山之内芳雄・ 助川 鶴平 . . . . .	23
5. 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 . . . . .	33
6. 血清 BDNF 濃度、血漿薬物濃度に関する検討 吉村 玲児 . . . . .	36

# 総合研究報告書

平成 22-24 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試験  
総合研究報告書

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）  
稲田 俊也 （公益財団法人神経研究所）  
稲垣 中 （公益財団法人神経研究所）  
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。平成 22 年度に作成したプロトコールに基づき、平成 22 年 11 月から 24 年 12 月にかけて、全国 55 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臨床試験を行った。

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 名がプロトコールにある組み入れ基準を満たし、プロトコー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。結果、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。

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 of 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

平成 22 年度に作成したプロトコルに基づき、平成 22 年 11 月から 24 年 12 月にかけて、全国 55 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臨床試験を行った。対象には、無作為にてプロトコ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索は後述)等)、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、6 施設 14 人において、BACS-J(統合失調症認知機能簡易評価尺度日本版)を行い、減量単純化前後での認知機能の変化を評価した。

### (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. 減量単純化の臨床試験結果

### <割り付けおよび継続率>

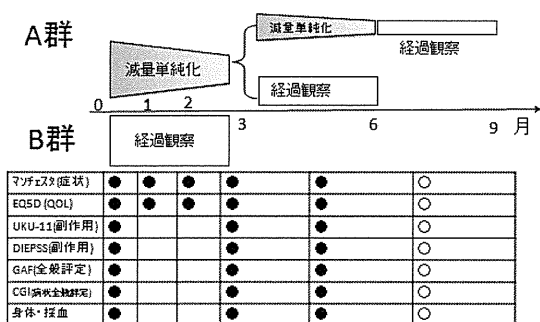
本臨床試験は、平成 22 年 11 月から平成 24 年 3 月までを組み入れ期間とし、全国 55 施設から 179 名の統合失調症患者が適格性確認のためエントリーされた。このうち、163 名がプロトコルにある組み入れ基準を満たし、プロトコルに従った減量単純化介入を行った A 群 101 例と、3 か月間経過観察をした B 群 62 例に、委託事務機関で乱数表によってランダムに振り分けられ

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 **
生誕入院期間 (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

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 1.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 2.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。

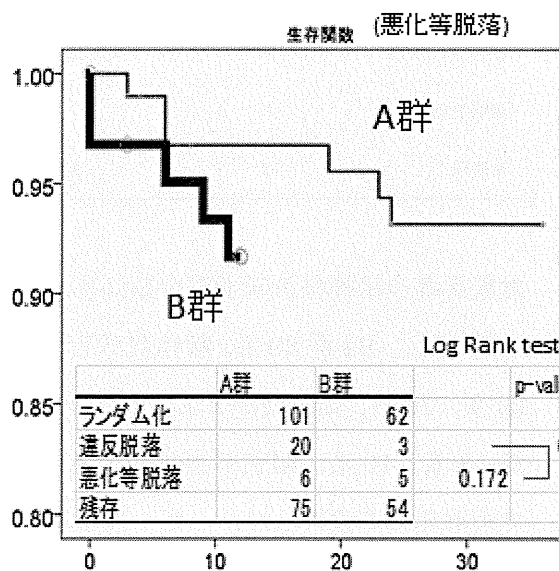
図 1.



介入/経過観察を行った 163 例につき、図 1.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。

次に、各評価尺度に関して評価項目ごとの傾向も含め子細に検討した。

図 2.



<全般的な解析>



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

### <マンチェスタースケール(MS)(症状)とEQ5D(QOL)>

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。

表 3. に示したとおり, 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 3. 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。

試験開始時の MS 合計点の平均点は、表 4 のとおり、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 4 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・	1.91±0.92	1.93±1.02
不適切な感情		
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、表 5 のとおり、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(減裂思考)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 5 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

EQ5D においては、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。

#### <DIEPSS(錐体外路副作用)>

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 群は 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。

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 平均改善幅は表 6 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。

表 6

	A 群 (83 名)	B1 群 (58 名)
① DIEPSS 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

#### <UKU-11>

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。

#### <BACS-J(認知機能)>

BACS-J(統合失調症認知機能簡易評価尺度 日本版) が施行された合計 13 名の性別は、男性 7 名、女性 6 名であった。減量単純化前後での認知機能の変化を評価したところ、

10名で改善、3名で悪化が見られた。全体平均では、減量前の COMPOSITE SCORE は-2.35、減量後は-2.21、で、0.14の改善がみられた。

#### D. 結論

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。

各項目ごとにおける考察であるが、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。DIEPSSにおいては、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。最後に、自律神経系の副作用は、有意に改善した項目が見られ、他の尺度と比べると変化が多いものであった。特に、慢性統合失調症入院患者で多く見られる便秘や多飲に改善が見られたことは特筆すべきであり、今後の子細な解析・検討が必要である。

#### 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

平成 22-24 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

総合研究報告書

抗精神病薬の多剤併用大量投与を適正化するための減量速度表の作成について

分担研究者 鳥取医療センター 助川 鶴平

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<sup>1)</sup>、その有効性を無作為割付試験にて検証した<sup>2)</sup>。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。

#### A. 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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>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、開始時の投与量が多い症例では幻覚・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。

## B. 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、二つの考え方があつた。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 であつた。これは当初予想されたよりも遙かに少ない量であつた。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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。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。

#### C. 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<sup>5)</sup>。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。

#### D. 健康危険情報

なし

#### E. 研究発表

なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 参考文献

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.



平成 22-24 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

治療転帰尺度の概要とその理由

分担研究者 稲垣 中 (公益財団法人神経研究所 臨床精神薬理研究センター)

#### 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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>, および EuroQOL 日本語版<sup>3)</sup>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はいないものの、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さ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の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

EuroQOL<sup>3)</sup>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「感情の平板化・不適切な感情」, 「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