

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。

$$\begin{aligned} M &= 2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta}) \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta}) \div \Delta \div \Delta \\ &+ Z_{\alpha} \times Z_{\alpha} \div 4 \\ &= 2 \times (1.96 + 0.84) \times (1.96 + 0.84) \div 0.3 \div 0.3 \\ &+ 1.96 \times 1.96 \div 4 = 175.2 \\ &(Z_{\alpha} = 1.96, Z_{\beta} = 0.84) \end{aligned}$$

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. 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) 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

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

臨床研究の実施状況

～臨床研究実施上のフォローアップ体制構築

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)
助川 鶴平 (国立病院機構鳥取医療センター)

研究要旨

<研究体制構築>

「抗精神病薬の多剤大量処方を安全かつ効果的に是正することができるのか? そしてそれは意味のあることなのか?」を検証するための臨床研究を始め、試験基盤の整備を行い、本年度で症例登録を完了した。

結果 55 施設から 179 名の患者登録が行われたところである。この経過の中で臨床研究の基盤整備において様々な問題が生じ、CRC を配置することで一定の解決を得ることができた。

しかしながら、参加協力施設や担当医師にとって日常臨床等に加え臨床研究を行うことの困難さはあり、研究協力をいただくことに本稿にて深謝すると同時に、我が国でのさらなる臨床試験環境の普及整備にも期待したい。

<アンケート調査>

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理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。

〈研究体制構築〉

A. 研究目的

抗精神病薬が多剤大量に処方されている統合失調症患者に対して、昨年度の本研究で取りまとめられた安全で効果的な是正を行うためのプロトコールに従って実際に減量を行い、その効果と安全性について試験を行うものである。臨床試験体制基盤の構築(問題点とその対応)と、本年度の臨床試験の組み入れの成果について報告する。

B. 研究方法

本臨床研究は、

- ・2剤以上かつ
- ・1日あたりクロロプロマジン換算で500~1,500mgの抗精神病薬が投与されている
- ・本人による文書による説明と同意が可能な
- ・統合失調症患者

を対象とし、

- ・従前の抗精神病薬減量研究によりより安全で効果的であるとされている緩徐な(1週当たり高力価薬は50mg以内、低力価薬は25mg以内)減量速度にて1剤ずつ減量し
- ・減量の進捗に応じて12または24週間医師の判断で減量を行い
- ・その後12週間経過観察を行い
- ・減量前から経過観察後にわたって以下の変化を観察する
 - ・精神症状(マンチェスタースケール)

・錐体外路系副作用(DIEPSS)

・自律神経系副作用(UKU-11)

・QOL(EQ5D)

・身体的安全性(一般採血・心電図)

ものであり、観察介入による科学的な比較をするため、

・減量群と、3または6か月の対照群に無作為で割り付けを行う

試験である。

精神科医療施設に対し、研究の目的・試験プロトコール・その他参加要項を説明し、協力が得られた施設に対し、この臨床試験を実施するものである。

医療施設の選定に関しては、吉尾分担研究者が2005年から実施している精神科臨床薬学研究会の協力を得て、昨年度から同会が行う抗精神病薬処方調査参加施設153施設に研究参加の意向を調査した。また、各研究班員らが推薦する医療機関に対し、同様に研究参加の意向を調査した。

参加意向を得た施設に対し、研究班が原則直接施設を訪問し、研究目的・方法について説明を行った。参加同意を得た施設は、院内体制の整備・参加症例の選定・症例に対する試験の実施を行うのだが、その際症例登録に際して委託事務会社への連絡、その後のフォローアップに関して技術コールセンターにて対応できるよう、研究班で基盤整備を行った。また、症例の記録については倫理性・安全性を考慮し、クラウドサーバー上にデータベースを置き、セキュリティー承認をあらかじめ得た端

末からのみウェブ上で症例データを入力するようにした。これら基盤整備の概要を図 1 に示した。

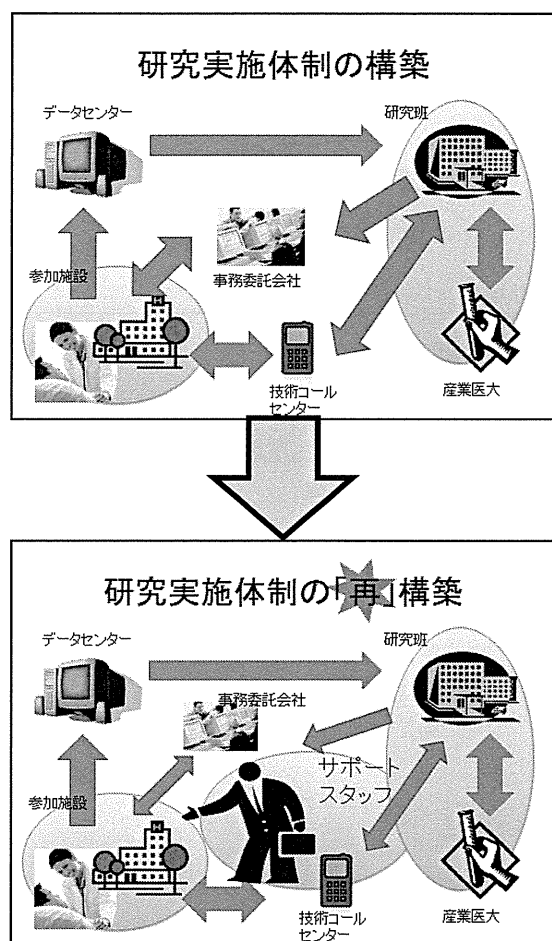


図 1. 研究実施体制の構築と再編

しかし、この過程の中で施設により様々な問題が生じた。

- ・医療施設から参加の同意を得た後データベースへの施設登録やその他庶務の停滞
- ・施設内の役割分担や業務フローの停滞
- ・施設の事情で協力が得られがたいため協力医師一人ですべての対応をする
- ・医師の協力が困難であり、薬剤師がすべての対応をする
- ・症例選定の停滞
- ・症例登録手順の煩雑さ

- ・症例に対する評価をデータベースに入力する際のトラブル

これらの問題に対し、図 1 のように研究班としてフォロー体制を作っていたものの、登録を待つ・問題が上がってくるのを待つというスタンスであったため、施設登録後に症例登録がスムーズに進行しない事象が発生した。

そこで、平成 23 年 10 月から企業治験に倣い各登録施設に対し CRC を順次配置することにした。上記の問題について、依頼側である本研究班から提示をし、生じた疑問に対して対応する体制を以下のようにとることにした。

- ・研究代表者所属機関である藤田保健衛生大学所属とし
- ・分担研究者および技術コールセンター担当者の臨床心理技術者が教育し
- ・一人当たり数か所の協力施設を担当し
- ・施設に対して責任を持ってこまめな働きかけとフォローアップの受付を行い
- ・データベース入力・庶務代行などを行った。

また、担当 CRC が各都道府県の医療情報データベース等を用いて新たな協力施設の参加を働きかけた。

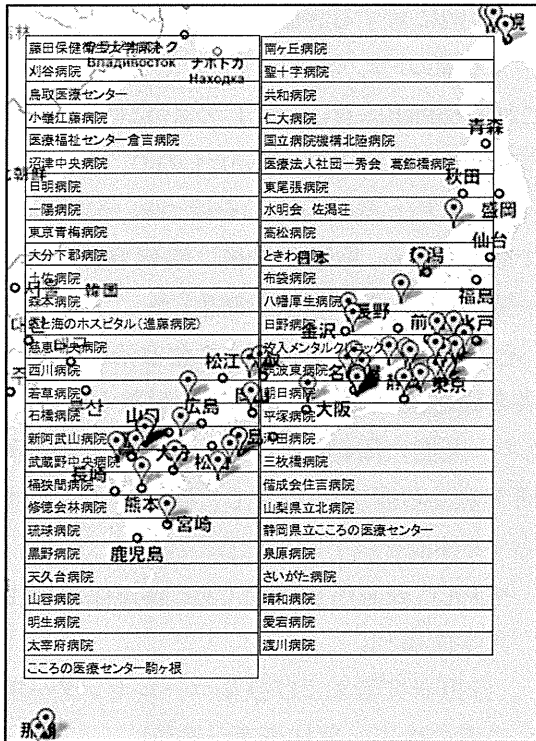


図 2. 協力施設一覧と分布

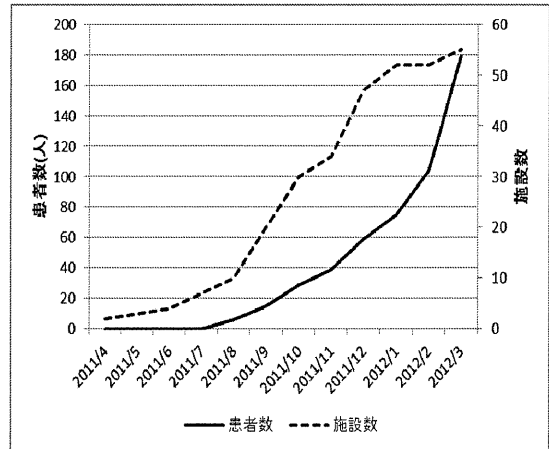


図 3. 本年度の協力施設と患者数の増加推移

	減量群	対照群
症例数	106	73
男:女	62:44	46:27
平均年齢(歳)	57.2±10.8	56.8±15.9
抗精神病薬剤数	2.6±0.8	2.7±1.0
マンチェスタースケール総点	12.7±4.9	13.1±5.9
UKU-11総点	3.5±2.5	3.6±3.0
IEPSS総点	5.4±4.6	4.4±3.8

表 1. 参加症例背景

注: 平成 24 年 3 月末判明分データを反映

C. 研究結果

前節のような倫理性・安全性・妥当性に配慮した基盤整備を行い、研究班による説明を行ったことで参加協力施設は 55 か所となった(図 2.)。さらに、協力施設への CRC の配置を行った結果、協力施設とのコミュニケーション量の向上に伴い、図 3 のように症例登録数が増加し、平成 24 年 3 月 31 日の登録期限までに 179 例の患者からの同意を得た。残念ながら施設登録をいただけた者の症例登録に至らなかった施設については、来年度にその背景等を調査する予定である。登録された症例の背景等を表 1 に示した。今後は CRC を通して、に応じたフォローアップ精度を高く保った試験進行をしていかねばならない。

D. 結論

本研究において、上記のような症例登録を得ることができ、今後の介入評価が期待される場所である。

しかし一方で、これらの環境整備を講じても参加協力施設や担当医師にとって日常臨床等に加え臨床研究を行うことの困難さは残存している。特に、今回協力いただいている施設の多くは、治験担当者や臨床試験の基盤整備を行っていない施設である。しかし、本研究のような精神医療の質に踏み込んだ日常の臨床疑問を解決するような臨床試験は、こういった施設こそが対象となるであろう。今回、協力施設の関係者には研究協力をいただくことに本稿にて深謝すると同時に、本研究班のフォロー体制のさらなる向上を図り、ひいては我が国

でのさらなる臨床試験環境整備にも期待したい。

〈アンケート調査〉

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	
(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. 薬剤減量をすると、患者さんの症状が良くなると予測した	6
	7. 薬剤減量をすると、患者さんの副作用が減ると予測した	19
	8. 薬剤減量をすると、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るだろうと思ったから	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・懸念を述べるだろうと思ったから	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、減量しても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と思った	27
減量はよくないことと思った	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%)が消極的に変化するしていた。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」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、

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.

図 2

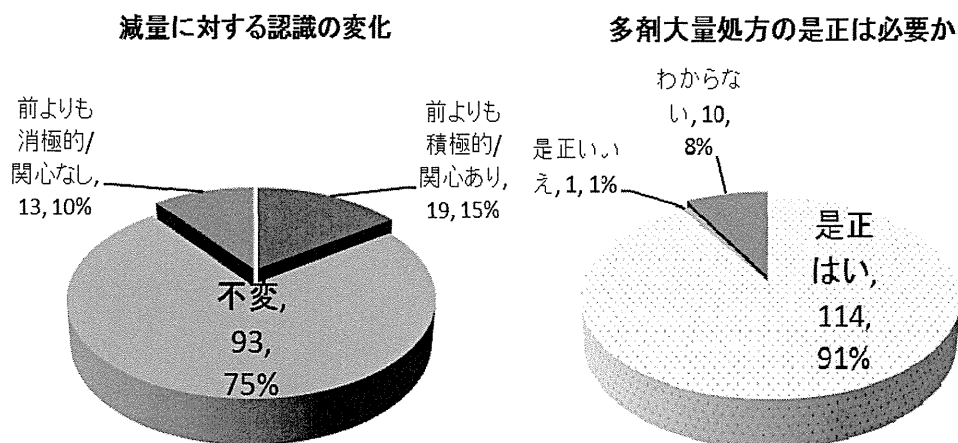
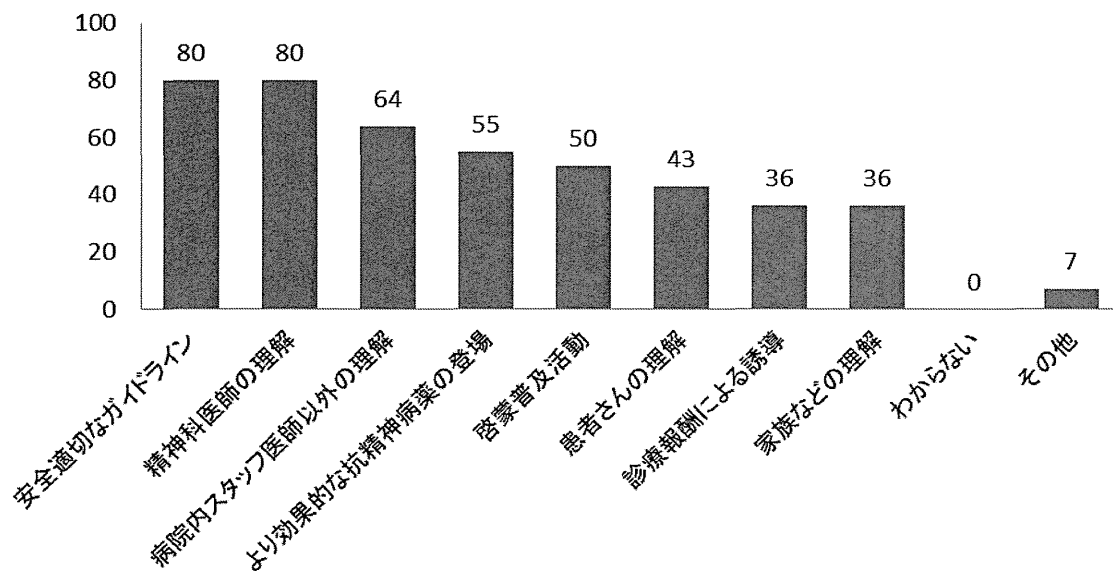


図 3. 多剤大量処方是正の効果的な方法 (Effective methods for correcting high-dose polypharmacy)



「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。

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802.8mg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、効果的で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える。

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ことが考えられる。

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 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

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。

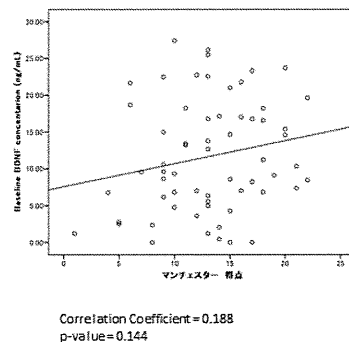
C. 研究結果

(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

った($r = .188, p = .144$) (図 1)。

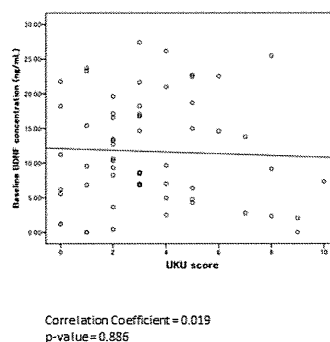
(図1)



(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)。

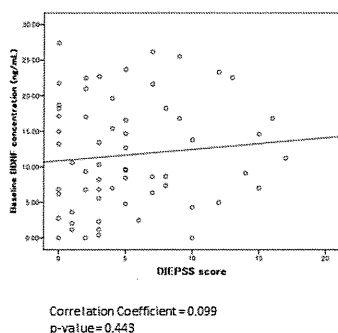
(図2)



(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)。

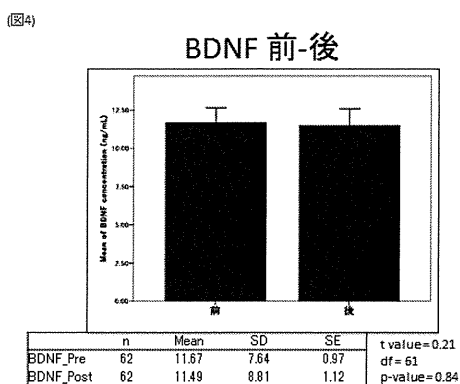
(図3)



(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 ± 7.64 ng/mL、減量後の血清 BDNF 濃度は 11.49 ± 8.81 ng/mL であり、両群間には有意差は認められなかった ($t=0.21$, $df=61$, $p=0.84$)

(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)

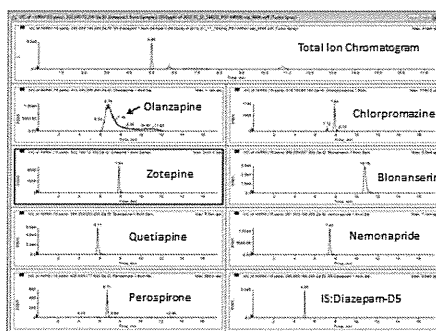
(5-e)クエチアピン:300-600mg/day 投与(血中濃度 15.5-331.0ng/mL)

(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)

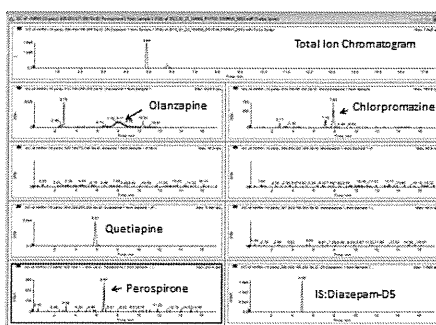
(図5)

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に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