

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。

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。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 is 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>

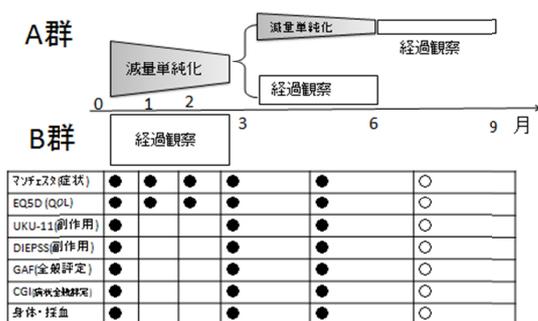
本臨床試験は、平成 22 年 11 月から平成 24 年 3 月までを組み入れ期間とし、全国 55 施設から 179 名の統合失調症患者が適格性確認のためエントリーされた。このうち、163 名がプロトコルにある組み入れ基準を満たし、プロトコルに従った減量単純化介入を行った A 群 101 例と、3 か月間経過観察をした B 群 62 例に、委託事務機関で乱数表によってランダムに振り分けられ

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				

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。

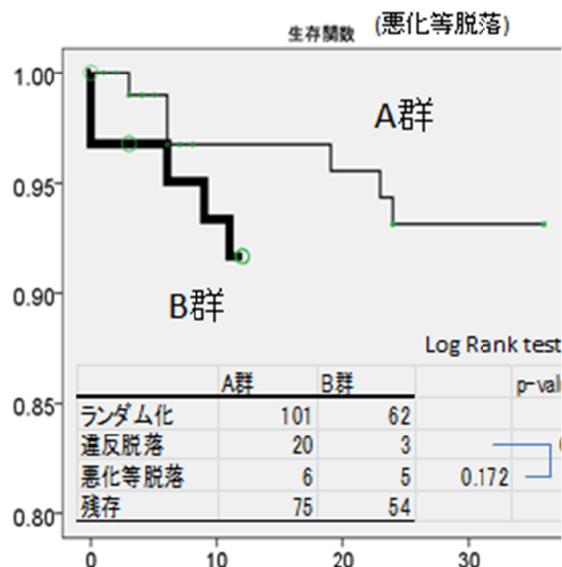
図 1.



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(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。

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。

表5 対象患者の改善度

	A群(n=95)	B1群(n=58)
マンチエスタ尺度		
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:滅裂思考	-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

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。

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。

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

試験開始時から最終評価時まで効用値は

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 ~ 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, ではそれぞれ 0.98 点, 0.79 点, 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)
DIEPSS 合計点 (項目 1 ~ 8)		
開始時	3.96	3.60
改善幅	-0.81	0.17
パーキンソニズム (項目 1 ~ 5)		
開始時	3.43	3.03
改善幅	-0.69	0.10
アカシジア (項目 6)		

開始時	0.22	0.29
改善幅	-0.01	0.03
ジストニア (項目 7)		
開始時	0.10	0.19
改善幅	-0.04	0.03
ジスキネジア (項目 8)		
開始時	0.22	0.09
改善幅	-0.07	0.00
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、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

