

本研究は、抗不安・睡眠薬の多量・多剤処方の適正化に向けた診療報酬改定による効果を検討した初めての研究であるが、いくつかの限界がある。第1に、本研究は特定の保険薬局で応需した処方箋を調査対象としたため、一般化可能性に限界がある。すなわち、「院外処方と院内処方」や「日本調剤と他の保険薬局」とでは、多量・多剤処方割合の経年変化が異なる可能性を排除できない。第2に、本研究は処方箋を調査対象としたため、特定の患者への処方状況を把握できていない。すなわち、複数の医療機関を受診する人がいることを想定すると、処方箋あたりの多量・多剤処方割合は、患者あたりの割合よりも過小評価されている可能性が高い。第3に、本研究は対照群を設けていないため、診療報酬改定と同時期に実施された他の介入による影響を排除できない。すなわち、診療報酬改定を契機に、2013年6月に開発された「睡眠薬の適正な使用と休薬のためのガイドライン」³⁰⁾などの普及が進展した可能性が考えられる。

謝します。

E. 結論

結論として、本研究では、相当数の精神科外来患者へBZD系薬剤が多量に使用されており、診療報酬改定による多量処方の減少効果は認められないことが明らかになった。本研究結果は、薬理学的作用機序に基づく規制薬物の分類を検討すると共に、無理なく多量処方を減らすべく、外来診療において非薬物療法を十分に行えるよう資源投資が必要であることを示唆する。

謝辞

本研究の実施にあたり、データ提供を承諾頂きました。日本医薬総合研究所の関係者に感謝します。中でも、処方箋情報の詳細について御指導頂きました。少林正彦氏と高田幸代氏に深

引用文献

- 1) 浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一. *今日の治療薬 (2014年版): 解説と便覧*. 南江堂, 2014.
- 2) 荒川亮介, 奥村泰之, 池野敬, 金吉晴, 伊藤弘人: ナショナルデータベースを用いた外来診療における抗不安薬・睡眠薬の処方実態の検討. *臨床精神医学* 2015.
- 3) Akazawa, M, Imai, H, Igarashi, A et al: Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8: 146-60.
- 4) 伏見清秀, 清水沙友里: DPC/PDPS データの利活用: 一般急性期病床における向精神薬処方分析. *厚生労働科学研究費補助金慢性疾患における多剤併用と副作用発現との関連に係る疫学調査の手法に関する研究* 2013.
- 5) Mojtabai, R, Olfson, M: National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 26-36.
- 6) Essock, SM, Covell, NH, Leckman-Westin, E et al: Identifying clinically questionable psychotropic prescribing practices for medicaid recipients in new york state. *Psychiatr Serv* 2009; 60: 1595-602.
- 7) Wang, LJ, Chen, YC, Chen, CK et al: Trends in anxiolytic-hypnotic use and polypharmacy in Taiwan, 2002-2009: a nationwide, population-based survey. *Psychiatr Serv* 2014; 65: 208-14.
- 8) Petitjean, S, Ladewig, D, Meier, CR et al: Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 292-8.
- 9) 中川敦夫. *向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究 平成22年度 統括・分担研究報告書*. 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業, 2011.
- 10) Manthey, L, Lohbeck, M, Giltay, EJ et al: Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Addiction* 2012; 107: 2173-82.
- 11) Vestergaard, P, Rejnmark, L, Mosekilde, L: Anxiolytics and sedatives and risk of fractures: effects of half-life. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 34-43.
- 12) Weich, S, Pearce, HL, Croft, P et al: Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014; 348: g1996.
- 13) 武田薬品工業株式会社: 2mg セルシン錠/5mg セルシン錠/10mg セルシン錠/セルシン散 1%
[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400256_1124017B1129_1_10.pdf (accessed 2015年1月13日)].
- 14) 厚生労働省: 平成24年度診療報酬改定について: 第2改定の概要: 2. 個別改定項目について
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryohoken/iryohoken15/dl/gaiyou_kobetu.pdf (accessed 2015年1月14日)].
- 15) 厚生労働省: 平成26年度診療報酬改定について: 第2改定の概要: 1. 個別改定項目について
[<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000037464.pdf> (accessed 2015年1月14日)].
- 16) 厚生労働省: 中央社会保険医療協議会 総会 (第261回): 個別事項 (その2: 精神医療について)
[<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000031076.pdf>]

- (accessed 2015年2月14日)].
- 17) 厚生労働省: 答申: 総-1: 個別改定項目について
[<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000037464.pdf>
(accessed 2015年1月14日)].
- 18) 厚生労働省: 診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について(通知)様式(医科)別紙36
[<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000041236.pdf>
(accessed 2015年1月5日)].
- 19) 厚生労働省: 診療報酬の算定方法の一部を改正する件(告示): 別表1: 第2章第8部精神科専門医療療法
[<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000041350.pdf>
(accessed 2015年1月14日)].
- 20) 厚生労働省: 診療報酬の算定方法の一部を改正する件(告示)
[<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000041339.pdf>
(accessed 2015年1月14日)].
- 21) Kimura, T, Shiosakai, K, Takeda, Y et al: Quantitative Evaluation of Compliance with Recommendation for Sulfonylurea Dose Co-Administered with DPP-4 Inhibitors in Japan. *Pharmaceutics* 2012; 4: 479-93.
- 22) 日本薬剤疫学会: 日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査結果(2014)
[http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/J_SPE_DB_TF_J.pdf (accessed 2015年2月16日)].
- 23) 厚生労働省: 処方箋の交付等に関連する法令の規定
[<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000267b6-att/2r985200000267lx.pdf> (accessed 2015年1月5日)].
- 24) 稲垣中, 稲田 俊也: 向精神薬の等価換算(第24回): 抗不安薬・睡眠薬の等価換算(その3): Eszopiclone. *臨床精神薬理* 2012; 15: 1403-6.
- 25) Wagner, AK, Soumerai, SB, Zhang, F et al: Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 299-309.
- 26) Chen, H, Nwangwu, A, Aparasu, R et al: The impact of Medicare Part D on psychotropic utilization and financial burden for community-based seniors. *Psychiatr Serv* 2008; 59: 1191-7.
- 27) Morrato, EH, Druss, B, Hartung, DM et al: Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 17-24.
- 28) Lu, CY, Zhang, F, Lakoma, MD et al: Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. *BMJ* 2014; 348: g3596.
- 29) 総務省政策統括官: 統計法第33条の運用に関するガイドライン
[<http://www.stat.go.jp/index/seido/pdf/33glv3.pdf> (accessed 2013年9月9日)].
- 30) 厚生労働省科学研究班・日本睡眠学会ワーキンググループ: 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン: 出口を見据えた不眠医療マニュアル
[http://www.ncnp.go.jp/pdf/press_130611_2.pdf (accessed 2015年2月16日)].

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

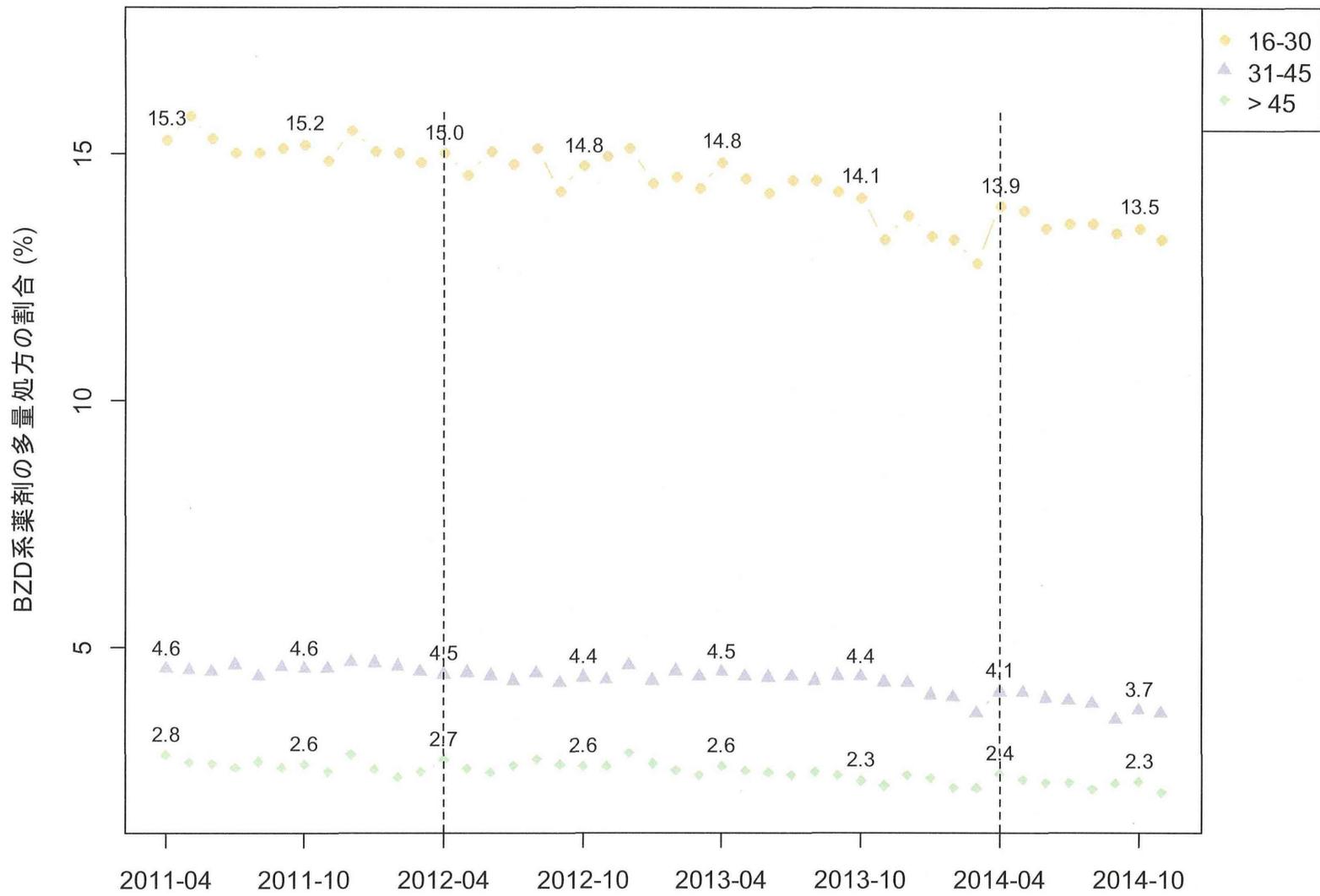


図 1 ベンゾジアゼピン系薬剤の多量処方割合の経年変化

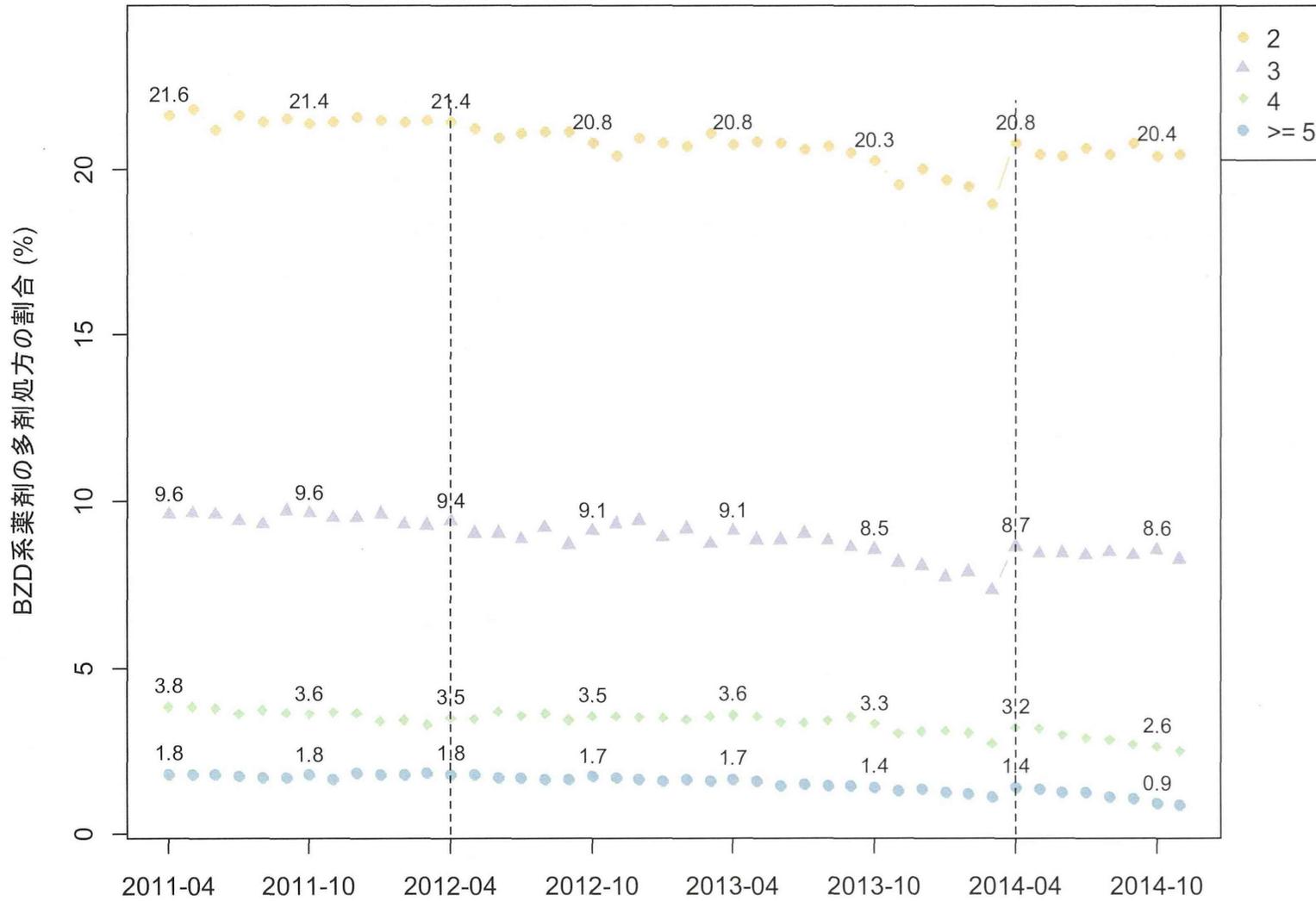


図 2 ベンゾジアゼピン系薬剤の多剤処方割合の経年変化

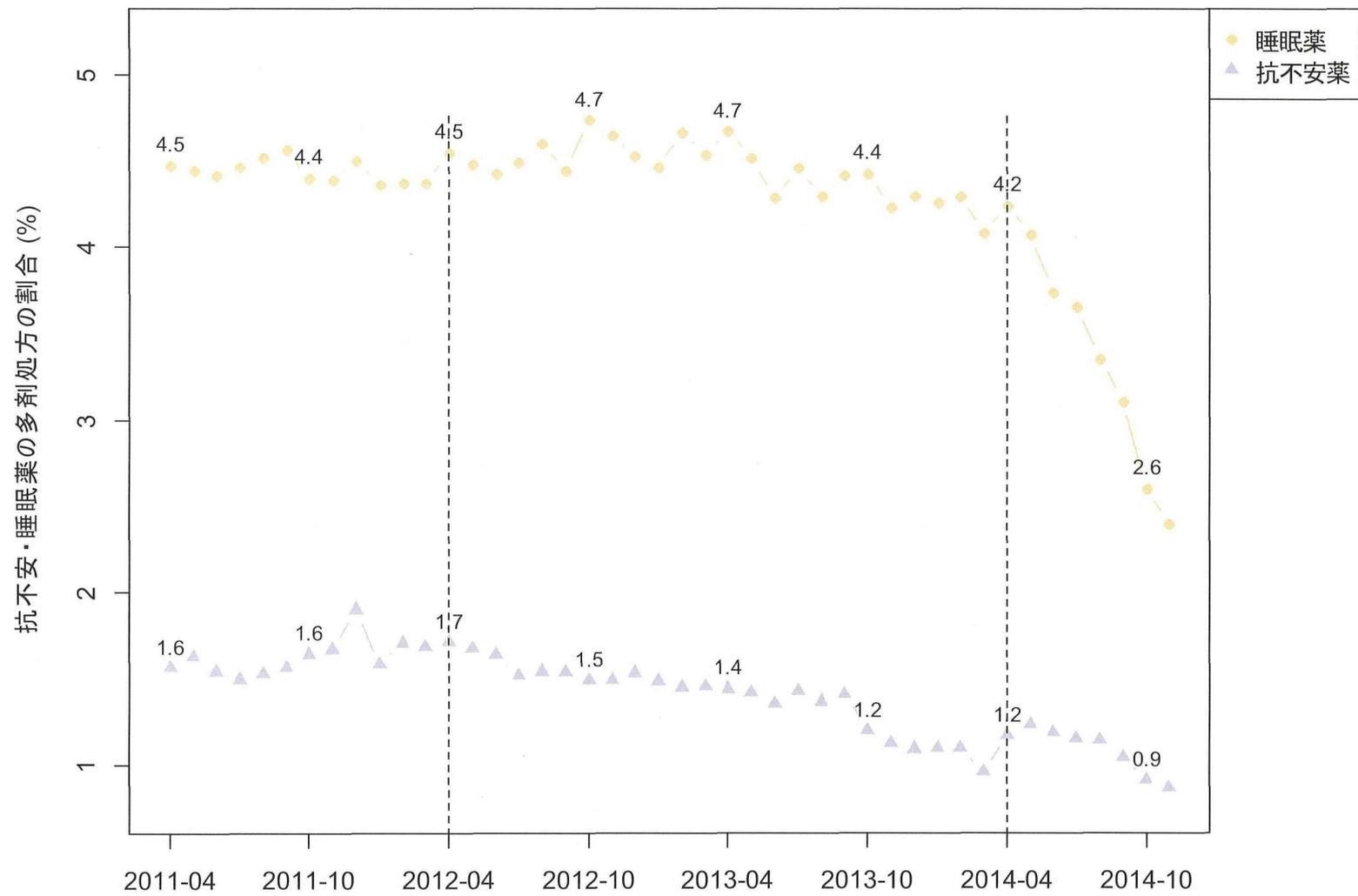


図 3 抗不安薬と睡眠薬の多剤処方割合の経年変化

表 1 調査対象の特性

特性	全研究期間	調剤年月区分		
		改定前 ^a	平成 24 年度改定 ^b	平成 26 年度改定 ^c
患者数	74,233	39,005	52,839	36,206
処方箋枚数	1,102,575	295,417	602,649	204,509
性別, %				
男性	42.4	42.7	42.2	42.7
女性	57.6	57.3	57.8	57.3
年齢区分, %				
0-19	3.1	3.2	3.0	2.9
20-34	15.9	17.0	15.6	15.2
35-49	28.2	28.3	28.1	28.3
50-64	24.3	24.5	24.4	23.9
65-74	13.9	13.1	14.1	14.8
≥ 75	14.6	13.9	14.8	15.1
病院-診療所区分, %				
診療所	15.0	13.9	14.8	17.1
病院	85.0	86.1	85.2	82.9
診療科, %				
心療内科	22.3	22.7	22.4	21.5
精神科	77.7	77.3	77.6	78.5

^a 2011 年 4 月~2012 年 3 月に応需された処方箋を示す。

^b 2012 年 4 月~2014 年 3 月に応需された処方箋を示す。

^c 2014 年 4 月~2014 年 11 月に応需された処方箋を示す。

表 2 ベンゾジアゼピン系薬剤の総数と用量の関係

BZD 総数	処方箋枚数	多剤割合 (%)	BZD 用量, mg/日 ^a	
			中央値 (四分位範囲)	平均値 (標準偏差)
1	378,633	34.34	5.00 (3.33, 10.00)	7.53 (7.53)
2	229,666	20.83	12.50 (8.49, 17.50)	15.30 (15.30)
3	98,094	8.90	20.00 (15.00, 30.00)	24.34 (24.34)
4	37,006	3.36	30.00 (22.99, 40.99)	34.80 (34.80)
≥ 5	16,912	1.53	45.00 (34.17, 61.67)	51.78 (51.78)

^a Diazepam 換算の投与量を示す。

BZD = benzodiazepine.

表 3 多量・多剤処方割合の経年変化

評価項目	改定前 ^a		平成 24 年度改定 ^b		平成 26 年度改定 ^c	
	切片 (95% CI)	変化/年 (95% CI)	水準の変化 (95% CI)	傾きの変化 (95% CI)	水準の変化 (95% CI)	傾きの変化 (95% CI)
BZD 用量, %						
> 45 mg/日	2.77 (2.61, 2.94)*	-0.29 (-0.56, -0.02)*	0.27 (0.09, 0.45)*	0.04 (-0.25, 0.33)	0.19 (-0.02, 0.41)	-0.26 (-0.75, 0.23)
31-45 mg/日	4.59 (-121.85, 131.03)	-0.08 (-1.10, 0.94)	-0.01 (-0.29, 0.28)	-0.33 (-1.57, 0.91)	0.49 (0.19, 0.79)*	-0.33 (-1.79, 1.13)
16-30 mg/日	15.40 (14.87, 15.94)*	-0.45 (-1.28, 0.39)	0.35 (-0.19, 0.90)	-0.51 (-1.43, 0.42)	0.77 (0.12, 1.42)*	-0.44 (-1.95, 1.06)
≤ 15 mg/日	48.51 (47.21, 49.80)*	0.01 (-1.77, 1.80)	-0.08 (-0.93, 0.76)	-1.25 (-3.49, 1.00)	2.18 (1.26, 3.10)*	1.48 (-1.60, 4.56)
BZD 総数, %						
≥ 5	1.74 (1.63, 1.86)*	0.07 (-0.10, 0.25)	0.03 (-0.08, 0.15)	-0.38 (-0.57, -0.18)*	0.31 (0.18, 0.44)*	-0.72 (-1.03, -0.40)*
4	3.87 (-66.83, 74.56)	-0.58 (-1.42, 0.25)	0.23 (-0.00, 0.47)	0.19 (-0.83, 1.20)	0.58 (0.33, 0.82)*	-0.82 (-2.02, 0.37)
3	9.67 (8.58, 10.77)*	-0.23 (-1.57, 1.12)	0.21 (-0.30, 0.71)	-0.78 (-2.54, 0.97)	1.36 (0.83, 1.90)*	0.10 (-2.12, 2.32)
2	21.58 (20.70, 22.47)*	-0.01 (-1.21, 1.19)	0.06 (-0.49, 0.61)	-1.11 (-2.62, 0.41)	1.78 (1.18, 2.38)*	0.15 (-1.91, 2.21)
1	34.48 (33.79, 35.17)*	-0.14 (-1.15, 0.87)	0.01 (-0.56, 0.59)	-0.02 (-1.22, 1.18)	0.15 (-0.50, 0.80)	1.52 (-0.26, 3.30)
多剤規制薬, %						
抗不安薬 ≥ 3	1.53 (1.38, 1.68)*	0.18 (-0.05, 0.40)	0.04 (-0.10, 0.18)	-0.51 (-0.76, -0.25)*	0.25 (0.08, 0.41)*	-0.30 (-0.70, 0.10)
睡眠薬 ≥ 3	4.49 (4.31, 4.67)*	-0.08 (-0.37, 0.21)	0.23 (0.05, 0.42)*	-0.11 (-0.43, 0.21)	0.37 (0.15, 0.60)*	-3.11 (-3.63, -2.59)*

^a 2011 年 4 月~2012 年 3 月に応需された処方箋を示す。

^b 2012 年 4 月~2014 年 3 月に応需された処方箋を示す。

^c 2014 年 4 月~2014 年 11 月に応需された処方箋を示す。

^d Diazepam 換算の投与量を示す。

BZD = benzodiazepine.

* $p < .05$

付表 ベンゾジアゼピン受容体に作用する薬剤，抗不安薬と睡眠薬

分類/一般名	等価用量 (mg/日)
抗不安薬	
alprazolam*	0.8
bromazepam*	2.5
chlordiazepoxide*	10
clorazepate dipotassium*	7.5
clotiazepam*	10
cloxazolam*	1.5
diazepam*	5
etizolam*	1.5
fludiazepam*	0.5
flutazolam*	15
flutoprazepam*	1.67
gamma oryzanol	—
hydroxyzine	—
loflazepate*	1.67
lorazepam*	1.2
medazepam*	10
mexazolam*	1.67
oxazolam*	20
tandospirone	25
tofisopam*	125
睡眠薬	
amobarbital	50
barbital	75
bromovalerylurea	500
brotizolam*	0.25
chloral	250
chlorpromazine-promethazine-phenobarbital	15
estazolam*	2
eszopiclone*	2.5
flunitrazepam*	1
flurazepam*	15
haloxazolam*	5
lormetazepam*	1
nimetazepam*	5
nitrazepam*	5
pentobarbital	50
phenobarbital	15
quazepam*	15
ramelteon	—
rilmazafone*	2
triazolam*	0.25
triclofos	—
zolpidem*	10
zopiclone*	7.5
抗てんかん薬	
clobazam*	10
clonazepam*	0.25

* ベンゾジアゼピン受容体に作用する，ベンゾジアゼピン系薬及び非ベンゾジアゼピン系薬

抗精神病薬の減量ガイドラインの精緻化に関する研究

分担研究者 山之内 芳雄

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所社会精神保健研究部 室長

研究要旨

国立精神・神経医療研究センターでは、平成 25 年 10 月に「SCAP 法による 抗精神病薬減量支援シート」を公開した。しかし実際の臨床での活用において、SCAP の臨床試験ではどのような減量方法がとられたのか。また、いわゆる大量処方といわれる 1,500 CP mg/d を超える患者さんにも適用可能か。その場合、SCAP 法の減量速度は遅いため、早められないだろうか、といった疑問が残る。我々は、SCAP 法の臨床研究における、症例ごとの処方の CP 換算量の変遷を精査し、また予備的な実態把握として、国立精神・神経医療研究センター病院における過去の超高用量患者を含む抗精神病薬減量例における実態を後方視調査した。

結果、SCAP 法の実際は、24 週間の減量期間のうち、6 週毎で 5 回 50-100 CP mg 減量し、4 人に一人は減量後処方を戻した。結果 24 週で 2 割の減量をした。ほとんど悪化はなかった。これに対し、NCNP の実臨床のデータからは初期用量の多少にかかわらず、1 回で 300-400 CP mg の減量が行われ、半数は減量後に増量をしていた。これにより 5 回に 1 回悪化した。

今回の検討から、減量量が多いと悪化の可能性が増すことがわかった。また、初期用量が多いと悪化が多いが、減量量も多かったため、悪化の可能性が高かった理由が、初期用量が多いからなのか、減量量が多いからなのかは特定できなかった。今回の NCNP の予備的検討においては、カルテの後向き調査である等の限界があり、今後 1,500 CP mg を超える患者への SCAP 法の適応等検討する必要があると考えられた。

研究協力者

吉村 直記 国立精神・神経医療研究センター病院 医長

複数の抗精神病薬がクロルプロマジン (CP) 換算で 500~1,500 mg/d 投与されている統合失調症患者を対象に、1 週間に高力価薬は CP 換算で 50mg (以下、50 CP mg) 以内、低力価薬は 25 CP mg 以内 (2 週分までのまとまった減量を許している) で、一つずつゆっくり減量していく方法 (SCAP 法; Safety Correction of Antipsychotics

A. 研究目的

国立精神・神経医療研究センターでは、平成 25 年 10 月に「SCAP 法による 抗精神病薬減量支援シート」を公開¹した。これは、

Poly-pharmacy and hi-dose) の臨床での実践をサポートするものである。SCAP 法の安全性と実用性は、平成 22-24 年度厚生労働科学研究費補助金「抗精神病薬の多剤大量処方 of 安全で効果的なのは正に関する臨床研究」(研究代表者: 岩田仲生 藤田保健衛生大学 教授; 本分担研究者が、当該研究の分担研究者として担当) で実証された²ところである。

しかし実際の臨床での活用において、以下の疑問が生じた。

1. SCAP 法では、1 週間に高力価薬は 50 CP mg 以内、低力価薬は 25 CP mg 以内だけの規定である。実際の臨床試験ではどのような減量方法がとられたのか。どのように、どこまで減らせたのか。
2. いわゆる大量処方といわれる 1,500 CP mg/d を超える患者さんにも適用可能か。その場合、SCAP 法の減量速度は遅いため、なかなか減量ができない。もう少し、早められないだろうか。

これらの疑問に答えることは、実臨床において SCAP 法の適応患者や方法が広がることになる。そこで、本研究では

1. SCAP 法の臨床研究における、症例ごとの処方の CP 換算量の変遷を精査した。
2. 予備的な実態把握として、国立精神・神経医療研究センター病院における過去の超高用量患者を含む抗精神病薬減量例における実態を後方視調査した。

そして、1.2.における1回の減量幅を比較し、安全な減量幅について検討した。

B. 研究方法

1. 平成 22-24 年度厚生労働科学研究費補助金「抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的なのは正に関する臨床研究」における、対象が符号化され連結不可能匿名化された臨床研究データを、藤田保健衛生大学より提供を受け検討した。

今回の検討では、臨床研究にて 12~24 週間

減量を行った全国 50 施設の 95 例における、全期間毎週の抗精神病薬投与量 CP mg と、精神症状悪化により脱落した 3 例がどの症例であるかという情報を用いた。これらにより、ア. 減量経過の概観、イ. 1 回あたりの CP mg 減量量の記述統計と脱落例との関連、を検討した。

2. 国立精神・神経医療研究センター病院 (NCNP) 精神科における、平成 24 年 9 月~26 年 8 月に診療記録のある症例のうち、抗精神病薬が 600 CP mg 以上処方され、かつ 1 回でも抗精神病薬減量を行った 171 例を対象とした。対象の、抗精神病薬の増量・減量の量・時期の記録と、その記録の時期の診療録上における、精神病症状の再燃・新たな精神病症状の出現・症例の全般的重症度の悪化の記載を記録した。記録は、病院診療部会にて周知の上行われ、連結可能匿名化されたデータが記録された。

収集された記録より、ア. 時期を考慮しない減量量経過の概観、イ. 1 回あたりの CP mg 増減量量の記述統計と、悪化例と非悪化例の減量量の比較検討、を行った。なお、ア. において、構造化された臨床研究でないため、対象により 1 度減量してから次の減量をするまでの期間がばらついており、時期を考慮することは不必要と判断した。

1.2.とも、臨床研究倫理指針、疫学倫理指針に準拠している。統計解析は SPSS 22.0J を用いた。

C. 研究結果

1. SCAP 研究における減量の詳細

ア.

中途脱落を含む全対象 95 例の 24 週間における CP mg の経過は図 1. のようになった。全体として緩やかに減量されている様子が概観される。途中線が急俊に 0 CP mg に落ちているものは、その週での脱落例である。また、SCAP 法では、減量経過中に臨床症状に合わせて元に戻すことも認めているため、増

量しているものもあった。次に、これを4分位グラフ化したものが、図2である。対象により、12週で減量を終えたものと24週まで減量したものが混在しているため、全対象が減量した12週間における、1週当たりの減量量は、中央値17 CP mg (4分位: 7.7-27.3) だった。

イ.

図1において、多くの減量に混じって増量も散見された。これら増量も含め、SCAP減量研究において、症例の担当医師が1回あたりどれほどの増減量したかについて、図3にヒストグラムを示した。なお、図には現れていないが、この試験においては、減量も増量もしない据え置きが最も多く、減量454回、据え置き1,802回、増量24回であった。

さて、この試験では精神症状悪化による脱落例が3例あった。そのCP mgの変遷を表1に示した。2例でSCAPの2週間減量量の上限となる100 CP mgの減量が行われていたが、3例とも連続した減量は見られず、他の症例と比べて特徴となるものは見られなかった。

2.NCNPにおける予備的検討

ア.

NCNPの減量症例の増減の概観は図4のようになった。100 CP mgを超える急激な減量の直後に増量をしている例が多く見られた。初期用量が1,500 CP mgを超える症例は105例あった。SCAPでは1,500 CP mgが上限だったため、初期用量が多いと悪化の可能性が高まるかどうかは、SCAPの適応を広げる際に必要な疑問である。そのため、悪化/非悪化により初期用量に差があるかを検定した。悪化群の初期用量の4分位は25%: 1524.9, 中央値: 1862.5, 75%: 2075、非悪化群の初期用量の4分位は25%: 1200, 中央値: 1600, 75%: 2225であり、悪化/非悪化群の初期用量の分布はともに、Kolmogorov-Smirnov検定において $p=0.016/$

0.000 であり正規性はなかったため、Mann-Whitney 検定をしたところ、 $p=0.046$, $U=3216.5$ で有意に悪化群の方が初期用量が多かった。

イ.

1-イのように、1回の増減量に関するヒストグラムを図5に示した。減量694回、増量392回で、増量に至った比率を1-イのSCAPと χ^2 testで比較したところ $\chi^2 =164.2$, $p=0.000$ で有意にNCNPの方が多かった。また、減量のみSCAPとNCNPの対比を図6に示した。両者の減量量の4分位は、SCAP群が25%: 69, 中央値: 106.25, 75%: 200、NCNP群が25%: 25, 中央値: 37.5, 75%: 50であった。分布に関して、Kolmogorov-Smirnov検定において $p=0.000$ で正規性はないためMann-Whitney 検定したところ $p=0.000$, $U=52,326$ で有意にNCNP群の方が減量量が多かった。

次に、2-アで見られた急激な減量が悪化を招いたかどうか検討するために、悪化した減量エピソードの情報を加え、図5の減量のみについて悪化と非悪化を比較した。増量回を除いたのは、増量は減量の後の結果として悪化したとしたためである。そのヒストグラムを図7に示した。悪化群と非悪化群における、減量量の平均の比較をした。両者の減量量の4分位は、悪化群が25%: 100, 中央値: 200, 75%: 300、非悪化群が25%: 100, 中央値: 100, 75%: 200であった。分布に関して、Kolmogorov-Smirnov検定において $p=0.000$ で正規性はないためMann-Whitney 検定したところ、 $p=0.000$, $U=41,459$ で有意に異なっていた。さて、2-アで、悪化群は初期用量が優位に多い結果が出たため、初期用量と減量量の相関を調べた。Spearman相関係数 $r=0.123$, $p=0.000$ であり有意に初期用量が多いと減量量も多くなるという相関をしていた。

D. 考察

SCAP法による全国50施設の95例におけ

る実際の減量の詳細を明示した。SCAP 法の規定は、一回に減量するのは1種類まで、かつ2週間で100 CP mg (高力価薬)・50 CP mg (低力価薬) 以下、と決めている。すなわち、たとえば毎週きちんと50 CP mg 減らさなければいけないのではなく、臨床判断で減量しないことは通常ありうることである。実際の臨床試験でも、減量チャンスの8割が据え置きになっており、減量する際は2週間の許容量である50-100 CP mg の減量を行っていた。つまり、モデル的な減量経過は図8のように、「24週間の減量期間のうち、6週毎で5回25~50 CP mg 減量し、4人に一人は減量後処方に戻した。結果24週で2割の減量をした。」であった。

では、実臨床ではどのような減らし方をしているかを調べたものがNCNP病院の171例における予備的検討結果である。これによると「1回で70~200 CP mg の減量が行われ、半数は減量後に増量をしている。これにより5回に1回悪化した。初期用量が多いと悪化が多いが、減量量も多かった。」といえた。減量量においてSCAP法で上限とされた量以上の減量で悪化のリスクが増大していた。悪化の可能性が高かった理由が、初期用量が多いからなのか、減量量が多いからなのかは特定できなかった。また、初期用量が多い例が、果たしてSCAP法に従ったゆっくりとした減量を行えば安全かどうかは依然疑問が残った。

解析の限界点として、今回のNCNPの予備的検討においては、カルテの後向き調査であり悪化の判断もカルテ記載から分担研究者・研究協力者が行ったこと、減量期間などの構造を定めたものではない。他にも急激な減量に伴って悪化した場合のその後の対応等、実臨床で明らかにすべき課題は多い。10%以上の減量等により一度悪化した例で、増量により症状が軽快した患者はドーパミン過感受性精神病 (DSP) とも言われ、その

後の減量が難しいとも報告されている³。今回の結果は、DSP患者にしないためにも100 CP mg 以内の減量が必要であると考えられた。ただ、実臨床で多くみられる減量後悪化への対応や、DSPと言われる状態にある患者にSCAP法は対応できるのか等、今後明らかにすべき課題はあり、実臨床における適切な減量法に関するガイドラインにおいては、このような点も明らかにすべきであると考えられる。

E. 結論

抗精神病薬の多剤大量処方に対する安全で効果的な減量法に関して、SCAP法による減量支援シートが公開された。しかし、それは減らし方の上限を定めたものであり、実際のどのように減量されたかが明示されていなかった。今回のSCAP法症例の詳細な検討、およびNCNP病院での実臨床における減量症例の検討を通じ、減量速度に関してはSCAP法の2週間上限である100 CP mg (高力価薬)・50 CP mg (低力価薬) 以内が安全であることが示唆された。また、初期用量が多いと悪化が多いが、減量量も多かったため、悪化の可能性が高かった理由が、初期用量が多いからなのか、減量量が多いからなのかは特定できなかった。1,500 CP mg を超える患者に対して、SCAP法が安全に行えるのか、一度減量により悪化した患者への対応等、今後明らかにすべき課題は多い。これらを解決することで、より安全で実用的な抗精神病薬減量のガイドライン作成を行うべきである。

F. 研究発表

Yamanouchi Y, Sukegawa T, Inagaki A, Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata N. Evaluation of the individual safe correction of antipsychotic agent polypharmacy in Japanese patients with chronic schizophrenia: validation of safe

corrections for antipsychotic polypharmacy and the high-dose method
International Journal of
Neuropsychopharmacology. 2014 Dec 11.
pii: pyu016. doi: 10.1093/ijnp/pyu016.
[Epub ahead of print]

Sukegawa T, Inagaki A, Yamanouchi Y,
Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata N.
Study protocol: safety correction of high
dose antipsychotic polypharmacy in Japan.
BMC Psychiatry. 2014 Apr 7;14:103.

山之内芳雄:精神科領域における多剤処方
の実態と背景: 治療 96 卷 12 号
Page1749-1754(2014.12)

助川鶴平, 山之内芳雄, 稲垣中, 稲田俊也,
吉尾隆, 吉村玲児, 岩田仲生: 抗精神病薬使
用の適正化について:臨床精神薬理 17 卷 10
号 Page1353-1359(2014.10)

山之内芳雄, 各抗精神病薬の使い方のコツー
有効症例からーパリペリドン:大森哲郎編 統
合失調症ケーススタディー P122-124.
2014 年 9 月: メディカルレビュー社 分担者

G. 知的財産権の出願・登録
なし

参考文献

1.国立精神・神経医療研究センター SCAP 法
による抗精神病薬減量支援シート
[http://www.ncnp.go.jp/nimh/syakai/01_proj
ect06.html](http://www.ncnp.go.jp/nimh/syakai/01_project06.html)

2. Yamanouchi Y, Sukegawa T, Inagaki A,

Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata N.
Evaluation of the individual safe correction
of antipsychotic agent polypharmacy in
Japanese patients with chronic
schizophrenia: validation of safe
corrections for antipsychotic polypharmacy
and the high-dose method
International Journal of
Neuropsychopharmacology. 2014 Dec 11.
pii: pyu016. doi: 10.1093/ijnp/pyu016.
[Epub ahead of print]

3. A prospective comparative study of
risperidone long-acting injectable for
treatment-resistant schizophrenia with
dopamine supersensitivity psychosis.
Kimura H, Kanahara N, Komatsu N,
Ishige M, Muneoka K, Yoshimura M,
Yamanaka H, Suzuki T, Komatsu H,
Sasaki T, Hashimoto T, Hasegawa T,
Shiina A, Ishikawa M, Sekine Y, Shiraishi
T, Watanabe H, Shimizu E, Hashimoto K,
Iyo M. Schizophr Res. 2014
May;155(1-3):52-8.

図1 SCAP減量者95名の毎週の減(増)量概観

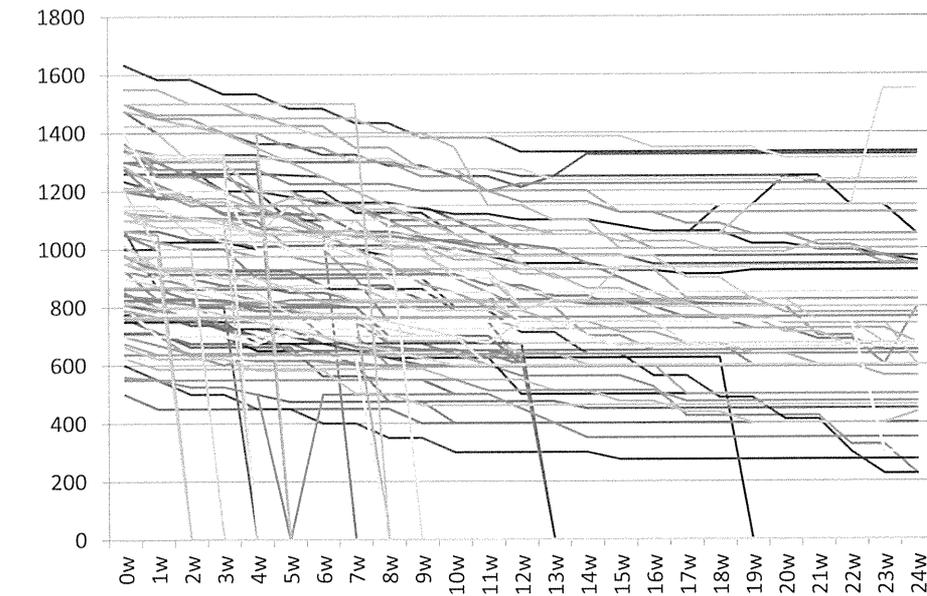


図2. 図1の四分位表示

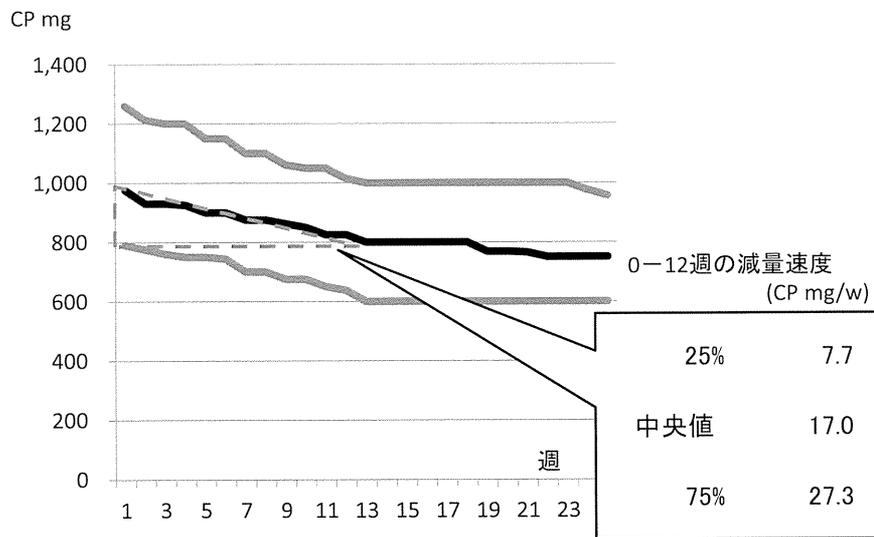


図3. SCAP研究の増減量分布

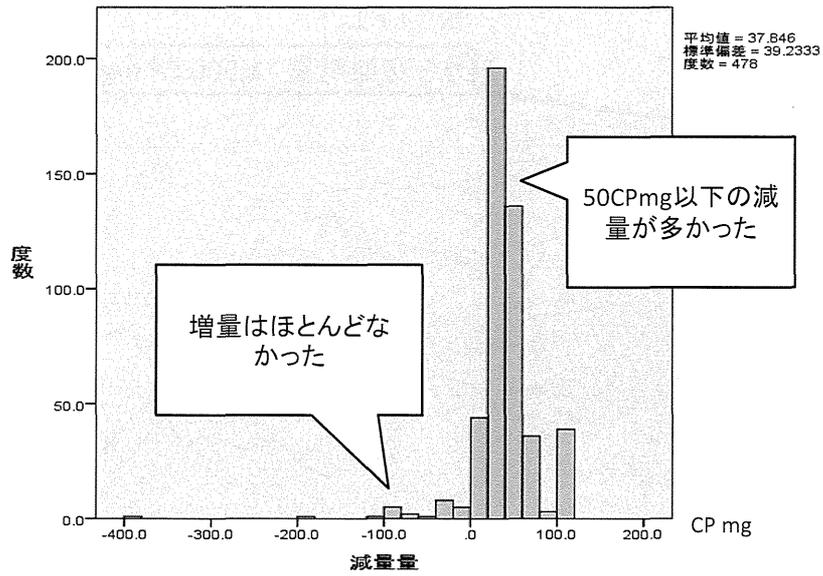


表1. SCAP悪化脱落例のCP mg推移

初期用量	減量量(増量はマイナス)																						
	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w	9w	10w	11w	12w	13w	14w	15w	16w	17w	18w	19w	20w	21w	22w	23w
800	100	0	0	50	0	0	0	0	0	0	0	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	脱落
1425	0	0	0	0	0	37.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37.5	0	0	0	37.5	0	脱落
787.5	18.8	0	0	0	0	0	0	脱落															

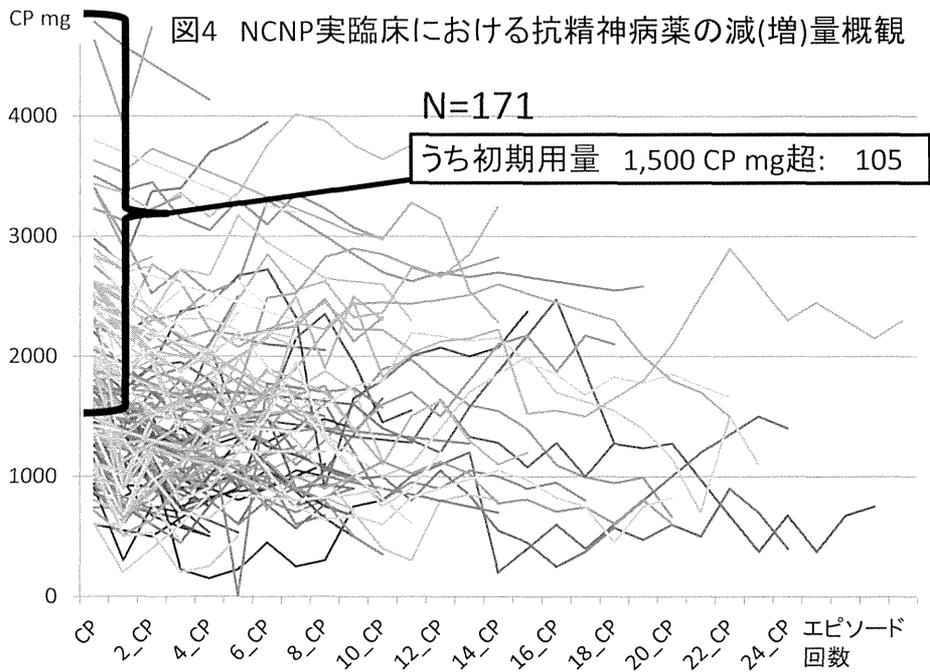


図5. NCNP臨床の増減量分布

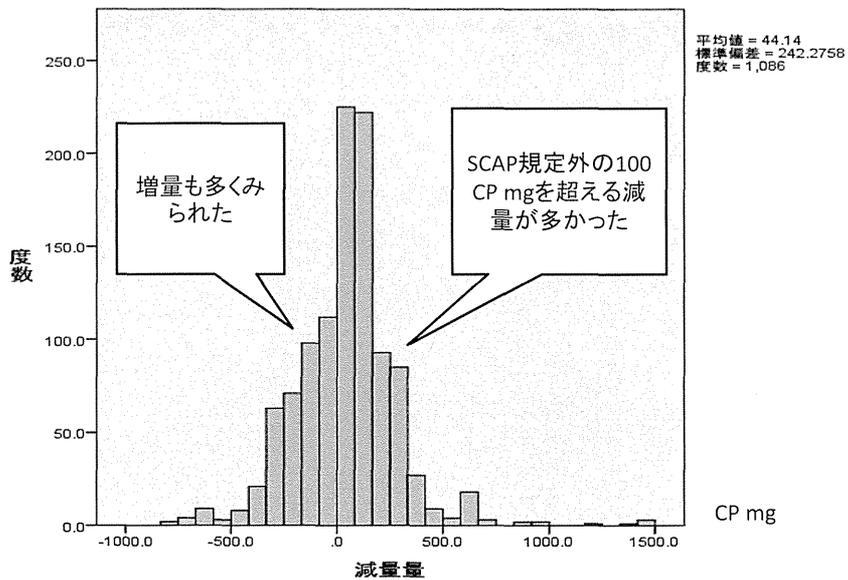
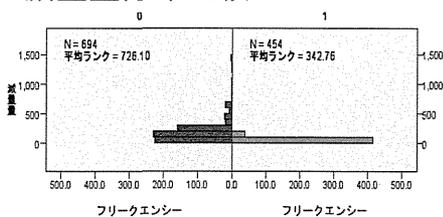
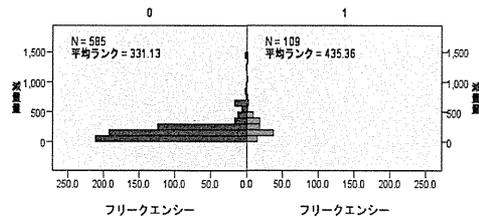


図6. NCNP臨床 vs SCAP研究の減量量分布比較



合計 N	1,148
Mann-Whitney の U	52,326,000
Wilcoxon の W	155,611,000
検定の統計	52,326,000
標準誤差	5,463,041
標準化された検定の統計	-19,259
漸近有意確率 (両側検定)	.000

図7. NCNP臨床 非悪化例vs悪化例の減量量分布比較



合計 N	694
Mann-Whitney の U	41,459,000
Wilcoxon の W	47,454,000
検定の統計	41,459,000
標準誤差	1,912,164
標準化された検定の統計	5,008
漸近有意確率 (両側検定)	.000

図8 抗精神病薬減量法と予後の概観

