

ヶ月経ってから出現することが多い遅発性副作用（遅発性ジスキネジア，遅発性ジストニア）に分かれる。まず，これらの副作用を，種々の精神症状（不安焦燥激越，抑うつ，緊張病症状，転換症状など）と鑑別診断することが最も必要である。

錐体外路系副作用（以下 EPS）に対する薬物療法には，副作用の発症をできるだけ少なくするための予防と，副作用が生じてしまった場合の対処治療とがある。

実地診療の過程としては，初発，あるいは未治療患者に対しては，発症予防を考えて処方計画を行うが，本ガイドラインでは，EPS をすでに発症している場合にどのような対処を行うかを先述し，予防について後述する。

A.錐体外路系副作用発症後の治療

(1) 薬剤性パーキンソン症状

薬剤性パーキンソン症状は，薬剤投与後数週間以内に発症する。中年以降に発症しやすく，多くの場合，抗精神病薬の用量依存性に発症リスクが高まるが，脳器質疾患の存在や加齢など個人の脆弱性も発症に影響する。特発性パーキンソニズムと症状は似て，筋固縮，寡動，構音障害，嚥下障害，姿勢調節障害などを認めるが，薬原性の場合，両側性が一般的で，静止時振戦が見られないことがあること等の違いがある。薬原性パーキンソニズムは，患者の行動を妨げ，不活発，転倒，誤嚥などの原因になるほか，遅発性ジスキネジアのリスクともなるため，その対処は重要である。

① クロザピン，オランザピン，クエチアピン，アリピプラゾール，ペロスピロン，リスペリドン，ブロナンセリン，パリペリドンはハロペリドールより EPS が少ない（A）という多くの知見があり，もし，EPS を生じやすい第一世代薬を用いてパーキンソン症状が生じた場合は，パーキンソン症状を生じにくい SGA への変更を推奨する（1A）。

SGA 間の比較については，抗パーキンソン病薬の併用率を直接比較した RCT を元にしたメタ解析結果が報告されている。その結果によれば，リスペリドンは，対クロザピン，オランザピン，クエチアピンより抗パーキンソン病薬の併用が多い。アリピプラゾールはオランザピンより併用が多いが，リスペリドン

とは同様。クロザピンはリスペリドンよりも併用率が極めて少ないが、オランザピンとは差がない。オランザピンはアリピプラゾール、リスペリドンよりも少ないが、クロザピンとは同等で、クエチアピンよりは多い。クエチアピンはオランザピン、リスペリドンより少ない (C)。

これらの結果から、SGA 間でも薬剤性でパーキンソン症状の頻度には違いがあることが示されており、SGA を用いても、同副作用が問題となる場合、クロザピン、クエチアピン、またはオランザピンへの変更が望ましい (2C)。

② EPS は抗精神病薬の用量に依存して生じやすくなるという 4 本のシステマティックレビューがあり、精神症状の慎重な評価の上で、可能であるならば、内服している抗精神病薬の減量・中止も推奨する (1D)。

③ 抗コリン薬、抗パーキンソン病薬の効果については、2つの二重盲検試験報告がある。すでに EPS を発症している統合失調症患者 35 名を、アマンタジン 100mg (ハロペリドール平均 22.4mg) 群 18 名と、ビペリデン 2mg (ハロペリドール 19.6mg) 群 17 名で比較したところ、両者も同等の EPS 改善が見られ、その効果は同等であった。また、32 名の症状安定している統合失調症患者 32 名に対して、トリヘキシフェニジルの併用を中止 7 日後に、アマンタジン 100mg 群、ビペリデン 2mg にランダムに割り付け、2 週間後の効果を Simpson-Angus Neurologic Rating Scale で評価した。両者とも EPS スコアの改善を認め、その程度は同等であった (D)。

しかし、抗コリン薬は、口渇、便秘、排尿障害、かすみ目等の末梢性抗コリン性副作用と、認知機能障害とくに視覚性記憶障害の副作用 (D) に、アマンタジンには、嘔気、幻覚などの副作用 (D) に注意して使い分ける必要がある。以上から、抗コリン薬 (ビペリデン) や、抗パーキンソン薬 (アマンタジン) は、どちらを選択しても効果を認めるが、それぞれの特徴的な副作用のリスクがあり、それらを勘案しながら併用することが望ましい (2D)。

とくに、抗コリン薬の認知機能障害は、患者の生活に大きな障害を与えることから、パーキンソン症状が改善した後は、緩徐な漸減中止を目指すべきである。具体的な漸減法として、トリヘキシフェニジルについては、『1mg/2 週の速度での減量が可能』という二重盲検試験が報告されている

(2) 急性ジストニア

急性ジストニアは、若年男性に多く、通常投与 3 日以内に生じる不随意的で継続的な筋収縮による異常姿勢や筋硬直である。眼球上転や頸部・躯幹の捻転が好発部位であるが、疼痛を伴うこともあり、まれではあるが喉頭ジストニアなどは命に関わる場合もある。約 80%は午後から夜にかけて起きやすい。服薬拒否の要因になることもある。

速やかな対処療法が必要となることが多く、対処療法として、抗コリン薬（ペリデンやトリヘキシフェニジル）、抗ヒスタミン薬（プロメタジン）が臨床的に用いられており、弱く推奨とする（2D）。また、急速な回復を得るためには、抗コリン薬筋注薬も用いられ、弱く推奨とする（2D）。

(3) アカシジア

アカシジアは、「じっとして座ってられない」という静坐不能を示し、強い不安焦燥感を伴い、希死念慮の誘因となる。アカシジアは抗精神病薬の用量に依存して生じやすくなることから(D)，副作用への対処に時間をかけることが許される状況であれば、内服している抗精神病薬の減量・中止を最も基本的な対処として推奨する（1D）。

119 名の若年発症統合失調症に対して行われた二重盲検試験から、FGA（molindone10-140mg/d）よりも SGA（オランザピン 2.5-20mg/d, リスペリドン 0.5-6mg/d）がアカシジアの発症率が低いという結果が得られている（C）。

日本人 182 名に対しオランザピン群とハロペリドール群を DIEPSS の平均変化量で比較した臨床試験において、前者が後者に対して有意にアカシジアが少ないという結果を得た。（C）

システマティックレビュー、メタ解析においても、SGA が FGA よりもアカシジア発症が少ない事が示されている(C)が、この際の比較とした FGA は高用量の高力価薬のハロペリドールが用いられている試験が多いことに注意する必要がある。

一方、慢性期統合失調症に対する FGA の中力価薬であるペルフェナジンの中量投与（8-32mg/d）群（160 名）では、SGA であるオランザピン群（174 名：7.5-30mg/d）、クエチアピン群（166：200-800mg/d）、リスペリドン群（167：1.5-6mg/d）と比して、抗パーキンソン病薬の併用率は高かったが、アカシジア

の発症率に有意差はなかった (C)。

12 週までは用量のみ盲検化し, FGA118 名(内スルピリド 813mg/d(200-2400) が 58 名と最多) と, SGA (オランザピン 15 (5-30) 50 名, クエチアピン 450 (200-750) 23 名, リスペリドン 5 (2-10) 22 名他) でアカシジアの発症を比較した RCT において, FGA 群では 8 名, SGA 群では 4 名で, オッズ比は 0.4 (95%信頼区間 0.1-1.6), $p=0.18$ と, SGA が優れる傾向はあるものの, 有意な差とはならなかった。(C)

以上の結果から, 高力価高用量の FGA が処方されている場合は SGA への変更を推奨する (1C)。また, SGA への変更が何らかの理由によりできない場合は, 中力価または低力価 FGA を用いるのが望ましい (2C)。

SGA 間の比較に関して, Barnes Akathisia Scale の平均変化量をアウトカムとしたメタ解析では, アリピプラゾール, クロザピン, オランザピン, クエチアピン, リスペリドンにおいて, アリピプラゾールとオランザピンの直接比較 (3 試験 $n=1862$) で, BAS の平均変化量 (MD) を比べると, 後者が前者よりアカシジアが少ないという結果となったが, その差は MD-0.1 (0.01, 0.19 $p=0.04$) と小さく, その他の SGA 間の組み合わせでは, 違いを認めなかった(B)。したがって, SGA でアカシジアを発症した場合については, 変更を推奨できる根拠はなく, 特定の薬剤を推奨できない。

抗コリン薬については, 非常に小規模の二重盲検比較試験が 1 つあるが, 結果もプラセボ筋注群と有意差はなく, むしろ, 抗コリン薬による認知機能障害が指摘されている。

β 遮断薬(プロプラノロール 80mg)についての有効性が報告されているが, 試験の規模が非常に小さい(D)。また, 48 時間以内には効果が現れず, 抗コリン薬の併用としてのみ有効という報告もあり (D), 3 つの RCT (N=51) の系統的レビューでも評価が一致せず, β 遮断薬による血圧降下や徐脈の副作用リスクを勘案する必要がある (D)。以上から, 抗コリン薬, β 遮断薬の併用は推奨しない。

クロナゼパムの有効性について 2 つの小規模の RCT で示され, 抗うつ薬では, ミアンセリン 15mg, ミルタザピン 15mg, トラゾドン 100mg で, さらにシプロヘプタジン, ビタミン B6 (600mg, 1200mg) で有効性を示されている。しかし, これらは, いずれも小規模の二重盲検プラセボ比較試験における結果で

あること、本邦において適応外使用となることから、推奨しない。

(4) 遅発性ジスキネジア (TD)

遅発性ジスキネジアは、多くは、抗精神病薬服用後、数ヶ月してから生じる頸部・顔面・口周囲の多様な不随意運動（口すぼめ、舌の動き、口唇の動き）や、上下肢の不規則な動きなどを指す。一度発症すると不可逆的な場合があり、治療方法も確立していない。

抗精神病薬の減量については、8名というきわめて小規模な試験でその効果が示唆された。減量群 4名では TD の発症がなかったのに対し、通常量群では 4名中 2名が発症した (D)。しかし、Cochrane Review のメタ解析では、研究デザイン上の問題などもあり、有効性は認められないと結論している (D)。以上より、TD に対する抗精神病薬の減量の効果については根拠がなく推奨しない。(推奨なし D)

TD 発症後の対処として、クロザピン、オランザピン、クエチアピンへの変更の効果が示唆される。重症の TD を発症した 7名を対象としたきわめて小規模の非盲検試験において、クロザピンにより TD の改善を認めた。(D)

中等度以上の TD を発症している 92名にオランザピンへの変更を行ったところ、8ヶ月後には約 70%の被験者が TD の診断に該当しなくなった。(D)

クエチアピンについては、2つの小規模試験で、TD への効果が示されている。TD 患者 45名を、クエチアピン 400mg/日群 22名とハロペリドール 8.5mg/日群 23名に無作為割り付けし、12ヶ月の単盲検試験を行ったところ、クエチアピン群で、有意に ESRS 評価尺度の TD 評価スコアの改善が得られた。(D)

また、TD 患者に対するクエチアピン切り替え(13名)と継続治療(9名)を比較した小規模試験でもクエチアピンによる TD 症状の軽減が示された。(D)

これらの結果から、TD を発症した場合、クロザピン、オランザピン、クエチアピンへの変更により副作用軽減が図れる可能性があり、これらの薬剤への変更が望ましい (2D)

抗コリン薬減量によって 2週間以内に TD の重症度が軽減したという小規模のプラセボ対照二重盲検試験結果があり (D)、抗コリン薬が併用されている場合には、減量が望ましい (2D)。しかしその他の遅発性ジスキネジアへの治療 (piracetam, Ginkgo biloba に関しては、本邦で適応外である点から推奨しない。

(5) 遅発性ジストニア

抗精神病薬服用後数ヶ月してから発症する，持続的，不随意的な筋緊張が生じ，姿勢や動作の異常を指す。姿勢保持や意思に基づく円滑な動作ができなくなり，歩行を含めた日常生活動作に非常な困難を来すことがある。

7名[Van Harten PN; 1996]と5名[Karp BI; 1999]という非常に小規模なオープン試験でクロザピンへの変更の効果が示されている (D)。クロザピンで生じやすい副作用，血液学的モニタリングなどのデメリット等と勘案して導入を検討することが望ましい (2D)。

B. 錐体外路系副作用の予防

(1) 薬剤性パーキンソン症状の予防

クロザピン，オランザピン，クエチアピン，アリピプラゾール，ペロスピロン，リスペリドン，ブロナンセリン，パリペリドンはハロペリドールより EPS が少ない (A) という多くの知見があり，FGA よりも SGA を選択することを推奨する (1A)。

SGA 間の比較については，抗パーキンソン病薬の併用率を直接比較した RCT を元にしたメタ解析結果から，SGA 間でも薬剤性でパーキンソン症状の頻度には違いがあることが示されており (C)，薬剤性パーキンソン症状を生じやすい既往や基礎疾患が疑われる場合は，他の副作用プロフィールも勘案した上で，SGA の中から，クロザピン，クエチアピン，またはオランザピンから 1 剤を選択することが望ましい (2C)。

(2) 急性ジストニアの予防

1975 名を対象とした米国における 1997-2006 年までの後方視的コホート研究では，SGA 単剤治療群は FGA 単剤治療群に比べて発症率のオッズ比が有意 (OR = 0.12, 95% CI = 0.08 to 0.19) に低かった (C)。

また精神科救急ユニットに入院した 1337 名を対象とした前向きコホート研究で，1337 名中 41 症例 (3.1%) が急性ジストニアを発症した。定型薬 (32/561)，リスペリドン (4/495)，オランザピン (1/95)，クエチアピン (1/15)，クロザピン (0/142) という結果であり，非定型薬は定型薬に比べて有意 ($p = 0.000$) に発

症が少なかった。(C)。これらの結果から、予防としての抗精神病薬の選択については、SGAをFGAよりも推奨する(1C)。

抗コリン薬を予防的に投与した患者(9試験, 1366名)の急性ジストニアの発症は14.8%であり、高力価抗精神病薬を投与した患者(6試験, 330名)では、51.2%であった。

この結果より、抗コリン薬(ビペリデンやトリヘキシフェニジル)、抗ヒスタミン薬(プロメタジン)が予防に有効であり(D)、控えめな推奨とする(2D)。また、抗コリン薬予防のために抗コリン薬を用いる場合は、治療開始数週間までの一時使用が望ましい(2D)。

精神運動興奮状態における速効性筋注製剤投与を行う場合は、発症リスクの低い製剤の選択を考慮する。オランザピン速効性筋注製剤(1344名)とハロペリドール筋注製剤(688名)の急性ジストニア、アカシジア、抗コリン薬使用を比較したメタ解析では、前者の相対リスク比が、それぞれ0.19, 0.25, 0.19とオランザピンが優れていた(C)。また、あらかじめ抗ヒスタミン薬を併用する方法として、ハロペリドール+プロメタジン筋注製剤群(160名)では急性ジストニアを発症したケースは0例であったのに対し、ハロペリドール筋注製剤群(156名)では10名の発症例を認め、前者がより優れていることが示された。(C)

しかし、いずれも同意取得が困難で診断も統合失調症のみに限定されない救急場面で行った試験結果であり、また対照薬のハロペリドールも1回の筋注で6.5-10mgと本邦で通常用いられる5mgを超える量が投与されたケースを多く含むこと、また、本邦ではプロメタジン筋注製剤は適応外であることに注意する必要がある。よって、本ガイドラインでは、オランザピン筋注をハロペリドール筋注よりも推奨(1C)し、ハロペリドール+プロメタジン筋注は推奨なしとする。

(3) アカシジアの予防

A.(3)の項目で述べたような知見を元に、アカシジア発症の予防には、高力価高用量のFGAを避け、SGAを選択する。あるいは、SGAが何らかの理由で選択できない場合は、中力価または低力価FGAを用いるのが望ましい(2C)。

SGA内での選択については、やはりA.(3)の項目で述べた知見により、特定の

薬剤を推奨できるものはない。

(4) 遅発性ジスキネジアの予防

TD 発症の予防としては、SGA が FGA に比べて TD を起こしにくいことが示されている。

2.6 年間の RCT において、オランザピン（平均 13.5mg, 1192 名）とハロペリドール（平均 13.9mg, 522 名）を、Abnormal Involuntary Movement Scale : AIMS スコアで比較したところ、1 年後の発症率は、前者で 0.52%（513 名）、後者で 7.45%（114 名）であった。観察期間を通しての相対リスクは 11.37（95% 信頼区間=2.21-58.60）となった。（C）

SGA(オランザピン, クエチアピン, リスペリドン)と, FGA (ハロペリドール)を比較したオープンラベル前向き観察研究では, 6 ヶ月時点での TD の頻度が, SGA : FGA で, 0.9% : 3.8%, オッズ比 0.29, 95%信頼区間[0.18, 0.46]と, SGA で発症が低かった (D)。以上から, FGA よりも SGA を選択することを推奨する (1D)。

ただし, 1 年以上の RCT において, リスペリドン (平均 4.9 ± 1.9 mg, 177 名) とハロペリドール (11.7 ± 5.0 mg, 188 名) を比較したところ, 新たな TD の発症はリスペリドン群で 1 名 (0.6%), ハロペリドール群で 5 名 (2.7%) とリスペリドンで好ましい結果であったが有意差は認めなかった。リスペリドンについては, 6mg/日以下であれば, TD 症状を改善することがプラセボ対照, ハロペリドール 20mg/日対照で示されており, 予防のためには, 至適な用量設定が必要となることに注意すべきである。

(5) 遅発性ジストニアの予防

遅発性ジストニアの予防効果について, 抗精神病薬の選択, 抗コリン薬併用, 抗パーキンソン病薬併用のいずれを含む知見は得られなかった。最近の研究では, FGA を全く投与されたことがなく, 1 年以上 SGA を服用している老年期以外の 80 名の統合失調症患者について, 横断的, 後方視的に遅発性ジストニアの頻度を調査したところ, 78 名中 11 名 (14.1%) であった。

日本人を対照とした報告では, 716 名中 15 名 (2.1%), オランダの入院患者 194 名中 26 名 (13.4%) に遅発性ジストニアを認めた。試験デザインの違いにより直接比較はできないが, これらの知見を踏まえると, 現在のところ, SGA

による遅発性ジストニアの予防効果については明快な答えがないと考えられ、特定の治療法の推奨判断は控える。

CQ5-7 悪性症候群に対して推奨される治療法はあるか？

推奨

- ・抗精神病薬を中止し、全身のモニタリング管理、輸液などの身体的治療を行うことを推奨する（1D）。
- ・ダントロレンは、特異的な治療を行っていない群と比較して死亡率を低下させるため、使用することを推奨する（1D）。しかし、時に重篤な肝障害を惹起する可能性があるため、注意を要する（D）。
- ・ブロモクリプチンは、精神症状を悪化させる可能性（D）はあるが、特異的な治療を行っていない群と比較して有意に死亡率を低下させるため、使用することを推奨する（1D）。

解説

悪性症候群とは発熱、筋強剛、様々な自律神経障害、クレアチニンキナーゼの上昇などの症状を呈し、転帰として死亡する可能性のある重篤な副作用である。発生率は 0.01%～3.0%で、危険因子としては若年者、男性、神経疾患、脱水、鉄欠乏、衰弱、興奮、身体拘束、抗精神病薬の急速投与もしくは非経口投与などが挙げられる。悪性症候群の認識が普及し、早期に診断されるようになったことなどから、以前より死亡率は低下してきているものの、約 10%の死亡率を有している。

悪性症候群は稀で不均質な疾患であること、生命の危険を伴う事象であることなどから、治療に関する RCT 研究のエビデンスは得られていない。

悪性症候群が疑われた場合、抗精神病薬を中止し、全身のモニタリング管理、輸液などの身体的治療を行うとともに、その他の身体疾患などを慎重に除外し、診断を確定していく。抗精神病薬の中止と継続を比較した研究はなかったが、多くの研究において、また専門医による日常診療においても、まずは抗精神病薬を中止しており、また中止しなかった場合に死亡に繋がる可能性があること

から、抗精神病薬を中止することを強く推奨する。(D) また、抗精神病薬と抗コリン薬を併用している場合、抗コリン薬の減量中止は悪性症候群を悪化させる可能性が指摘されているため、注意を要する。

ダントロレンに関しては、身体的治療のみの群と比較したケースシリーズ (n=734) による解析では、身体的治療のみの群の死亡率は 21%だったのに対して、ダントロレン使用群は 9~10%と有意に低かった。(D) また、本邦におけるオープンラベル試験 (n=27) ではダントロレン使用により 77.8%で改善効果が認められた。(D) 一方で、ダントロレンによる有害な副作用として肝障害が報告されている。ダントロレンの長期投与中 (n=1044) の肝障害の発生率は 1.8%で、死亡率は 0.3%だった。(D) ダントロレンにより肝障害を発生したケースシリーズ (n=122) による報告では、122 例中 27 例が死亡したが、悪性症候群時に使用される 1 日投与上限量 200mg 以下での死亡例は 0 例だった。(D) また、心血管系虚脱を発生する可能性が指摘されていることから、カルシウムチャンネルブロッカーとは併用すべきではない。

ブロモクリプチンに関しては、身体的治療のみの群と比較したケースシリーズ (n=734) による解析では、身体的治療のみの群の死亡率は 21%だったのに対して、ブロモクリプチン使用群は 8~10%と有意に死亡率が低かった。(D) 一方で、ブロモクリプチンによる有害な副作用としては、精神症状の悪化が報告されている。9 例の慢性期の統合失調症もしくは統合失調感情障害の症例を対象にブロモクリプチン (0.5-6mg/日) 投与した研究 14) では、9 例中 6 例でわずかな精神症状の悪化が認められた。また、16 例の慢性期の統合失調症患者を対象にブロモクリプチンを投与した研究 15) では、高用量 (40mg/日) 群のみで精神症状の悪化を認めたが、低用量群 (5mg/日) では有意な精神症状の悪化は認められなかった。(D)

その他の治療として、アマンタジン、ベンゾジアゼピン系薬剤、ECT などの有効性を示す報告はあるものの、いずれも症例数は乏しく、一定の結論にいたるほどのエビデンスが得られていないため、推奨の決定は控える。

CQ5-8 抗精神病薬による体重増加に対して推奨される治療法はあるか？

推奨

精神症状悪化のリスクについて十分な配慮の上で、抗精神病薬を変更することが考えられる。変薬と減量についてのエビデンスは以下であるが、変更は個々の症例について十分に検討することを推奨する（1D）。

- ・オランザピンから他剤（スペリドン、ペルフェナジン、ziprasidone）への変薬は体重増加を抑制（C）し、精神症状も悪化させない（C）ため、弱く推奨する（2C）。

- ・オランザピンからアリピプラゾールへの変薬は、体重を減少させる（C）。一方で精神症状に関しては、アリピプラゾール変薬により悪化は認められなかったが、オランザピン継続群のほうがより有意に精神症状が改善した（C）。以上より、精神症状が軽快している症例に対しては、オランザピンからアリピプラゾールへの変薬を弱く推奨する（2C）。

- ・オランザピンからクエチアピンへの変薬は、体重減少効果は認められない一方で、治療継続率を悪化させる（C）ため、クエチアピンへの変薬は望ましくない（2C）。

- ・オランザピンを減量することは、体重増加を抑制する可能性は乏しい（D）ため望ましくない（2D）。

- ・メトホルミンは、体重を減ずる効果が認められる（D）。しかし、本邦では添付文書上の適応が制限されているため、推奨なしとした（推奨なしD）。

- ・ニザチジン（D）、アマンタジン（D）、アトモキセチン（D）は、体重を減ずる効果が認められないため、使用しないほうが望ましい（2D）。

- ・トピラマートは、体重を減ずる効果が認められる（D）が、精神運動制止、流涎、知覚異常といった副作用も有意に出現する可能性がある（D）ため、使用しないほうが望ましい（2C）。

- ・ゾニサミドは、体重を減ずる効果が認められる（D）が、認知機能障害といった重要な副作用が出現する可能性がある（D）ため、使用しないほうが望ましい（2D）。

解説

体重増加は、抗精神病薬特に第 2 世代抗精神病薬でしばしば経験する副作用の一つであり、代謝性障害や心血管疾患などの危険因子となり、生命的な予後の悪化に繋がる可能性がある。また、その容姿への嫌悪感から、抗精神病薬へのアドヒアランスが低下し、精神症状の悪化にも繋がる可能性があり、精神症状の改善のためにも回避もしくは改善していくべき副作用である。

病態生理としては、抗精神病薬のヒスタミン H1 受容体親和性やセロトニン 5HT_{2c} 受容体親和性との関連が指摘されている。さらに食事摂取制限不足や運動不足といった統合失調症患者に特徴的なライフスタイルの要因も体重増加に影響している可能性が指摘されている。

初発精神病 (First Episode Psychosis) を対象としたメタ解析の結果、第 2 世代抗精神病薬の方が第 1 世代抗精神病薬に比較して有意に体重増加が認められた。また、2 つの第 1 世代抗精神病薬 (ハロペリドール、クロルプロマジン) と 13 の第 2 世代抗精神病薬 (クロザピン、amisulpride、オランザピン、リスペリドン、パリペリドン、ゾテピン、クエチアピン、アリピプラゾール、sertindole、ziprasidone、asenapine、lurasidone、iloperidole) でのメタ解析の結果では、ハロペリドール、ziprasidone、lurasidone を除いた全ての抗精神病薬がプラセボと比較して有意な体重増加を示した。中でもオランザピンが最もリスクが高く、ゾテピン、クロザピン、iloperidole、クロルプロマジンを除いた他剤と比較しても有意な体重増加を示した。

抗精神病薬の変薬と減量

薬物療法による副作用への対処としては、原因薬物を中止することが対処法となることは、すべての治療において同様である。しかし、統合失調症の薬物療法においては、服薬中止が精神症状の悪化や、再発を引き起こす可能性があり、本ガイドラインでも服薬継続を強く推奨している (第 3 章参照)。従って、抗精神病薬による副作用としての体重増加に対する薬物療法として、精神症状悪化のリスクについて十分な配慮の上で、抗精神病薬を変更することが考えられる。

体重増加に対する抗精神病薬の変薬による効果を調査した RCT は 4 報あった。Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE) 研究の二次的なデータ解析により、オランザピンから他剤 (リスペリドン、クエチアピン、ペルフェナジン、ziprasidone) に変薬した群 (n=224) は、オランザピン

継続群 (n=73) と比較して有意に体重増加を抑制した。一方で、精神症状の変動に関しては両群間に有意差はなかった (C)。同様にリスペリドン、クエチアピンにおいても継続と他剤への変薬による体重変化を調べているが、いずれも継続群と変薬群の間に有意差はなかった (C)。

オランザピン服用中の Body Mass Index(BMI)27 以上の者 (n=173) を対象に、オランザピン継続とアリピプラゾール変薬で比較した研究 8) では、16 週後の体重はアリピプラゾール変薬の方が有意に減少した。一方で、精神症状改善度 (CGI-I) は両群ともに悪化は認められなかったが、オランザピン継続の方がより有意に改善した (C)。オランザピン服用中に BMI25 以上になった者 (n=133) を対象にオランザピン継続とクエチアピン変薬を比較した研究 9) では、体重減少には有意差はなく、治療継続率については、オランザピン継続のほうが有意に高かった (C)。オランザピン服用中に体重 5kg 以上増加した者 (n=149) を対象に、オランザピン経口錠群とオランザピン崩壊錠群で比較した研究 10) では、両群に有意な体重変化の差は認められなかった (C)。

体重増加に対する抗精神病薬の減量の効果を直接に調査した RCT は抽出されなかった。しかし、オランザピン処方量と体重変化を調査した研究 (n=573) 11) では、オランザピンのいずれの処方量 ($5 \pm 2.5\text{mg/day}$, $10 \pm 2.5\text{mg/day}$, $15 \pm 2.5\text{mg/day}$, $>17.5\text{mg/day}$) においても体重増加を示し、各処方量間の有意差はなかった。この結果から、オランザピンを減量したとしても体重増加に対して改善効果は期待されないことが予想される (D)。

薬物療法による介入

抗精神病薬による体重増加に対して、薬物療法による介入研究のうち、本邦で認可されている薬物に限って、評価した。

ビグアナイド系経口血糖降下薬であるメトホルミンによる介入研究は 11 報あった。そのうち 2 報は対象群の特殊性から評価からは除外した。Baptista らの 2 報はいずれもプラセボ群 (N=2, n=55) と比較して、メトホルミン介入群 (N=2, n=54) で体重、BMI の有意な変化はなかったが、残りの 7 報はいずれもメトホルミン介入群 (N=7, n=287) のほうがプラセボ群 (N=7, n=290) より有意に体重減少もしくは増加を抑制した。3 報のメタ解析の結果は、いずれもメトホルミン介入群のほうが有意な体重減少を示した (D)。また、精神症状の悪化も含めた有意な副作用も認められなかった (D)。ただし、本邦での適応は、食事療法・

運動療法で十分な効果が得られない II 型糖尿病であり、本ガイドラインでは「推奨なし」とした。

ヒスタミン H2 受容体遮断薬であるニザチジンによる介入研究は 4 報あった。そのうち 1 報はニザチジン介入群 (N=1, n=17) のほうがプラセボ群 (N=1, n=17) と比較して、有意に体重減少させたが、3 報はニザチジン介入群 (N=3, n=108) とプラセボ群 (N=3, n=76) の間に有意差がなかった。2 報のメタ解析の結果でも有意差がなかった。以上よりニザチジンは使用しないほうが望ましい (D)。

抗パーキンソン薬であるアマタジンによる介入研究は 2 報あった。両研究とも同じオランザピン併用であるが、症例数が多く、観察期間の長い研究 (30) と 2 報のメタ解析の結果からは、アマンタジン介入群とプラセボ群の間に有意差はなかった。以上より、アマンタジンは使用しないほうが望ましい (D)。

選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチンによる介入研究は 1 報あった。アトモキセチン介入群 (n=20) とプラセボ群 (n=17) の間に有意差はなかった。以上より、アトモキセチンは使用しないほうが望ましい (D)。抗てんかん薬であるトピラマートによる介入研究は 3 報あった。トピラマート介入群 (N=3, n=85) のほうがプラセボ群 (N=3, n=72) に比較して有意な体重減少を認めた。3 報のメタ解析の結果でも同様にトピラマート介入群のほうが有意な体重減少を認めた。しかし、副作用として、精神運動制止、流涎、知覚異常がトピラマート介入群のほうが有意に多かったことから、トピラマートは使用しないほうが望ましい (D)。

抗てんかん薬であるゾニサミドによる介入研究は 1 報あった。ゾニサミド介入群 (n=11) は、プラセボ群 (n=12) に比較して、有意に体重増加を抑制することができたが、副作用として、認知機能障害も有意に多く認められた。副作用として認知機能障害が出現したことを重視し、ゾニサミドは使用しないことが望ましい (D)。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
奥村泰之, 藤田純一, 松本俊彦, 立森久照, 清水沙友里	日本全国の生活保護受給者への抗不安・睡眠薬処方地域差	臨床精神薬理	17 (11)	1561-1575	2014
奥村泰之, 藤田純一, 松本俊彦	日本における子どもへの向精神薬処方の経年変化: 2002年から2010年の社会医療診療行為別調査の活用	精神神経学雑誌	116 (11)	921-935	2014
Okumura Y, Togo T, Fujita J	Trends in use of psychotropic medications among patients treated with cholinesterase inhibitors in Japan from 2002 to 2010	International Psychogeriatrics	27 (3)	407-415	2015
Okumura Y, Togo T, Fujita J	Trends in use of psychotropic medications among patients treated with cholinesterase inhibitors in Japan from 2002 to 2010—Corrigendum.	International Psychogeriatrics	27 (3)	417-418	2015

IV. 研究成果の刊行物・別刷

日本全国の生活保護受給者への抗不安・睡眠薬処方地域差

奥村 泰之¹⁾ 藤田 純一²⁾ 松本 俊彦³⁾
立森 久照⁴⁾ 清水 沙友里¹⁾

抄録：本研究は、生活保護受給者における向精神薬の多剤処方の地域差を検討することを目的とした。2011～2012年の医療扶助実態調査における調剤レセプト2,285,106件をデータ源とした。向精神薬の多剤処方割合が全国平均よりも29～55%高い地域は、北海道、山形県、岐阜県、大阪府、奈良県と和歌山県の6地域であった。多剤処方割合の最も高い地域と低い地域の間には11倍の差がみられた。人口あたりの生活保護人員数が多い地域と精神病床を有する病院が少ない地域は、向精神薬の多剤処方割合が高いことが示された。2011年と比較した2012年の多剤処方のオッズが20%よりも減少した地域は、川崎市、千葉市、兵庫県のみであった。向精神薬の多剤処方の状況を定期的にモニタリングするための体制を構築し、地域の実情に応じた対策を進めることが望まれる。

臨床精神薬理 17 : 1561-1575, 2014

Key words : drug utilization, trends, prescriptions, insurance claim review, benzodiazepines

I. はじめに

抗不安・睡眠薬等の向精神薬の多剤処方の問題が広く認識されるようになった。2009年の組合管掌健康保険加入者の向精神薬処方患者における多剤処方割合は、抗不安薬が16%、睡眠薬が27%であった²⁶⁾。抗不安または睡眠薬を併せて3剤処方されていることは、diazepamの平均投与量に換

算すると26mg/日に達することであると示されている²⁶⁾。この投与量は、添付文書で示されている最大投与量である15mg/日を大きく上回る。こうした背景から、平成24年度の診療報酬改定により、抗不安または睡眠薬が3剤以上処方されている場合に、精神科継続外来支援・指導料が20%減算されるようになった¹⁾。さらに、平成26年度の診療報酬改定により、抗不安・睡眠薬ばかりでなく、抗精神病薬と抗うつ薬の多剤処方についても

2014年7月29日受理

Geographical variation in sedative-hypnotic use among recipients of public assistance: a nationwide survey.

- 1) 一般財団法人 医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構 研究部 [〒105-0003 東京都港区西新橋1-5-11] Yasuyuki Okumura, Sayuri Shimizu : Research Department, Institute for Health Economics and Policy, Association for Health Economics Research and Social Insurance and Welfare. 1-5-11 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-0003, Japan.
- 2) 独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 児童思春期精神科 Junichi Fujita : Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kanagawa Children's Medical Center.
- 3) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 薬物依存研究部/自殺予防総合対策センター Toshihiko Matsumoto : Department of Drug Dependence Research/Center for Suicide Prevention, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry.
- 4) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神保健計画研究部 Hisateru Tachimori : Department of Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry.

減算規定が新設された²²⁾。

生活保護受給者においては、向精神薬の適正処方に向けた対策として、診療報酬改定のような全国一律のものだけではなく、地域独自の対策も行われている。この対策に至る背景として、生活保護受給者が向精神薬を大量入手し不正転売するという事件が、社会的に大きく取り上げられたことがある²³⁾。加えて、生活保護受給者の外来医療費は、市町村国保等の加入者よりも2.7倍高いことが報告されており³³⁾、医療費が全額公費負担であることに伴う頻回受診や過剰診療などが存在する可能性が危惧されている。各自治体では適正受診に向けた積極的な対策として、かかりつけ薬局制度の推進³⁾、向精神薬の重複処方の定期点検²⁷⁾、頻回受診の定期点検²⁹⁾、など多様な取り組みが行われている。

これまでの研究では、生活保護受給者における向精神薬の多剤処方の実態及び地域差は把握されてこなかった。地域差を把握することは、①健康状態のパターンの記述、②疾病発生の説明と予測、③処方行動の記述、④医薬品の安全性情報の普及状況の記述をする上で有益であると考えられている⁵⁾。特に、地域差を把握することは、地域の実情に応じた対策への示唆につながるために価値があると言われている⁵⁾。

そこで、本研究は、医療扶助実態調査²¹⁾をデータ源として、生活保護受給者の外来患者における、向精神薬の多剤処方の地域差、多剤処方の地域差の規定要因、多剤処方の2011年と2012年の地域別変化を検討することを目的とした。

II. 対象と方法

1. データ源

統計法第33条に基づき、医療扶助実態調査に係る調査票情報の提供の申出を行い、その承諾通知を得た(社援発1216第4号)。本調査は、厚生労働省社会・援護局保護課が毎年実施している一般統計調査である²¹⁾。客体は、福祉事務所が保管している医療扶助レセプトのうち、支払基金6月審査分(4・5月診療分)の診療報酬明細書と調剤報酬明細書である。調査法は、2010年までは系統

抽出法であったが、2011年からは悉皆調査に変更された。本調査では、各福祉事務所が生活保護等版レセプト管理システムにより匿名化した医療扶助レセプトを、都道府県・政令指定都市・中核市が集約している。その後、厚生労働省が各自治体のレセプト情報を収集し、明細書の記入事項より、病院-診療所区分、都道府県-政令指定都市-中核市区分、性別、年齢、向精神薬の剤数、向精神薬の薬剤費などの情報を保管している。本研究では、2011年と2012年の調査票情報のうち、歯科を除いた調剤報酬明細書(調剤レセプト)を分析対象とした。

2. 評価項目

向精神薬が3剤以上処方されているか否かを主要評価項目、向精神薬の薬剤費を副次評価項目とした。医療扶助実態調査では、調剤レセプトに記録されている医薬品の情報から、向精神薬の剤数と薬剤費が保存されている。なお、診療報酬明細書に記載されている医薬品の情報は保存されていない。つまり、医療扶助実態調査で把握できる向精神薬の剤数と薬剤費は、院外処方の場合に限られる。

なお医療扶助実態調査で採用されている向精神薬の定義は、「麻薬及び向精神薬取締法」(以下、法と略記する)で規制されている薬剤である⁴⁾。付表に、法で規制される向精神薬の一般名と、通常診療として一般的な分類^{31,32)}との対応を示す。法で規制される向精神薬45種類のうち30種類は、一般的には抗不安・睡眠薬に分類される。精神刺激薬、抗てんかん薬、麻薬及び類似薬などに分類される薬剤の一部も含まれている。一方、一般的には抗不安・睡眠薬として分類される、bromovalerylurea, calcium bromide, chloral, etizolam, eszopiclone, flutazolam, flutoprazepam, mexazolam, ramelteon, rilmafazone, tandospirone citrate, triclofos, zopicloneの13種類は、向精神薬として規制されていない。加えて、大部分の抗精神病薬、抗うつ薬と気分安定薬は、向精神薬として規制されていない。

3. 観察項目

都道府県47地域を観察項目とした。加えて、詳細な地域差を把握するため、主要都市107地域を観察項目とした。ここで、主要都市107地域は、政令指定都市と中核市を除く都道府県47地域、政令指定都市あるいは中核市60地域から構成される。なお、大阪府豊中市は、2012年から特例市から中核市へ移行した。本研究では、2011年との比較可能性を担保するため、豊中市に関しては、（政令指定都市と中核市を除く）大阪府として分類した。

4. 向精神薬の定義の検証用データセット

先に述べたように、法で規制される向精神薬は、一般的な向精神薬の定義と異なるものの、多くは抗不安・睡眠薬である。そこで、本研究の評価項目である向精神薬3剤以上処方、抗不安・睡眠薬3剤以上処方の代理指標とみなせるか否かを検討するために、日本医療データセンターが保有するレセプト情報を用いた。日本医療データセンターは、2013年12月時点で約150万人が加入する50以上の健康保険組合が保有する審査支払後のレセプトをデータベース化している。本研究では、2011年と2012年の5月診療分の調剤レセプトを検証用データセットとして用いた。

5. 統計解析

すべての統計解析には、データ解析環境 R version 3.0.1 を用いた。統計的推定における信頼水準は95%とした。

1) 向精神薬の多剤処方と薬剤費の都道府県・主要都市差

2011年と2012年の調剤レセプトを合併し、47の都道府県と107の主要都市別に、向精神薬が3剤以上処方される性別年齢調整標準化レセプト出現比 (Standardized Claim Ratio: SCR) を求めた^{6, 24)}。SCRは標準化死亡比と類似の指標である。基準を2年間の日本全国の値とし、SCRが100よりも大きい場合に、当該地域において向精神薬が3剤以上処方されるリスクは全国平均よりも高いと解釈できる。年齢は5歳刻みで調整した。また、47の都道府県と107の主要都市別に、向精神薬が1

剤以上処方されたレセプトあたりの向精神薬の薬剤費の中央値を求めた。これらの連続量の指標について可視化するため、階級数を6とした Fisher-Jenks の自然分類法により階級区分を行い、コプロレス図を描画した³⁰⁾。

2) 多剤処方と薬剤費の地域差を規定する環境要因

2011年と2012年の調剤レセプトを合併し、107の主要都市別に、向精神薬が3剤以上処方されるSCRと向精神薬が1剤以上処方されたレセプトあたりの向精神薬の薬剤費の中央値を求めた。次に、向精神薬の多剤処方と薬剤費の地域差を規定する環境要因を検討するため、従属変数をSCRと薬剤費、独立変数を人口密度 (人/平方 km)^{10, 14)}、月平均の生活保護人員数 (人口千対)^{14, 18)}、精神疾患の月平均の入院外医療扶助人員数 (人口万対)^{14, 16, 17)}、精神科・心療内科を主たる診療科とする医師数 (人口10万対)^{13, 14)}、精神病床を有する病院数 (人口10万対)^{14, 15)}とした重回帰分析を実施した。類似の先行研究が存在しないため、これらの独立変数は、臨床経験と主要都市別の二次資料の利用可能性の観点から決定した。変数投入法は強制投入法とした。多重共線性の検討のために、分散拡大要因を求めた。分散拡大要因は10以上の値を示すと、重篤な多重共線性が生じていると判断できる³⁾。さらに、モデル全体の分散説明率に対する個々の独立変数の寄与を示す指標である、IMG法による分散説明率を求めた⁷⁾。なお、分散説明率の大きさの解釈は、Cohenの基準に従った²⁾。Cohenの基準では、分散説明率が0.02の場合に小さな関連、0.13の場合に中程度の関連、0.26の場合に大きな関連があると操作的に定義されている。また、個々の独立変数の関連の解釈のために、偏回帰係数とその信頼区間 (Confidence Interval: CI) を求めた。

3) 多剤処方と薬剤費の主要都市別経年変化

主要都市と調査年別に、向精神薬の3剤以上処方割合を求めた。次に、主要都市別に2011年と比べた2012年の多剤処方のオッズ比 (Odds Ratio: OR) とその信頼区間を求めた。また、主要都市と調査年別に、向精神薬が1剤以上処方されたレセプトあたりの向精神薬の薬剤費の中央値を求め