

ACKNOWLEDGMENTS

Dr Inagaki has received grants from the Japan Pharmaceutical Manufacturer Association and honoraria for lectures for 3 years recently from Janssen pharmaceutical companies. Dr Inada has received honoraria for lectures and/or royalties for 3 years recently from Otsuka, Dainippon Sumitomo, Astellas, Tanabe Mitsubishi, Takeda, Pfizer, Eli Lilly, Janssen, and GlaxoSmithKline pharmaceutical companies. These grants and honoraria had no role in the preparation, the intervention in the contents, or the publication of this review article. The authors do not have any other conflicts of interest to declare.

REFERENCES

- Inagaki A, Inada T, Fujii Y *et al.* *Dose Equivalence of Psychotropic Drugs*. Seiwa Shoten Publishers, Inc., Tokyo, 1999 (in Japanese).
- Binder RL, Kazamatsuri H, Nishimura T, McNeil DE. Tardive dyskinesia and neuroleptic-induced parkinsonism in Japan. *Am. J. Psychiatry* 1987; 144: 1494–1496.
- Kubota T, Chiba K, Iga T. Frequency distribution of CYP2C19, CYP2D6, and CYP2C19 mutant-alleles in several different populations. *Yakubutsu dotai (Xenobio Metabol and Dispos)* 2001; 16: 69–74 (in Japanese).
- Furukawa T, Inada T, Adams CE, McGuire H, Inagaki A, Nozaki S. Are the Cochrane group registers comprehensive? A case study of Japanese psychiatry trials. *BMC Med. Res. Methodol.* 2002; 2: 6.
- Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [1] Dose equivalence of orally administered neuroleptics (1). *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 1998; 1: 101–103 (in Japanese).
- Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [2] Dose equivalence of orally administered neuroleptics (2). *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 1998; 1: 215–219 (in Japanese).
- Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [3] Dose equivalence of orally administered neuroleptics (3). *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 1998; 1: 335–339 (in Japanese).
- Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [4] Dose equivalence of orally administered neuroleptics (4). *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 1998; 1: 443–448 (in Japanese).
- Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [14] Dose equivalence of novel antipsychotics (1): Quetiapine. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2001; 4: 681–684 (in Japanese).
- Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [15] Dose equivalence of novel antipsychotics (2): Perospirone. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2001; 4: 869–870 (in Japanese).
- Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [16] Dose equivalence of novel antipsychotics (3): Olanzapine. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2001; 4: 997–1000 (in Japanese).
- Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs. [17] Dose equivalence of novel antipsychotics (4): Aripiprazole. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2006; 9: 249–258 (in Japanese).
- Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs. [18] Dose equivalence of psychotropic drugs: 2006 version. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2006; 9: 1443–1447 (in Japanese).
- Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs. [21] Dose equivalence of novel antipsychotics (5): Blonanserin. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2008; 11: 887–890 (in Japanese).
- Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs. [23] Dose equivalence of novel antipsychotics: Paliperidone extended release. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2012; 15: 397–404 (in Japanese).
- Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *J. Psychiatr. Res.* 1974; 11: 65–69.
- Lehman AF, Steinwachs DM, the Co-investigators of the PORT Project. At issue: Translating research into practice: The schizophrenia Patients Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr. Bull.* 1998; 24: 1–10.
- Gelder MG, Lopez-Ibor JJ, Andreasen NC (eds). *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University Press, New York, 2000.
- Meltzer HY, Fatemi H. Schizophrenia. In: Eberts MH, Loosen PT, Nurcimbé B (eds). *Current Diagnosis & Treatment in Psychiatry*. McGraw-Hill, New York, 2000; 260–277.
- Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment*, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
- Centorrino F, Eakin M, Bahk WM *et al.* Inpatient antipsychotic drug use in 1998, 1993, and 1989. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1932–1935.
- Humberstone V, Wheeler A, Lambert T. An audit of outpatient antipsychotic usage in the three health sectors of Auckland, New Zealand. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 2003; 38: 240–245.
- Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 663–667.
- Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW *et al.* The schizophrenia Patients Outcomes Research Team (PORT): Update treatment recommendations 2003. *Schizophr. Bull.* 2004; 30: 193–217.
- Marangell LB, Silver JM, Goff DC *et al.* Psychopharmacology and electroconvulsive therapy. In: Hales RE, Yudofsky

- SC (eds). *Essentials of Clinical Psychiatry*, 2nd edn. American Psychiatric Publishing, Washington, 2004; 783–888.
26. Kamijima K, Shishikura K. Dose equivalency and adequate dose of atypical antipsychotic, quetiapine. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2004; 7: 1385–1389.
 27. Akimoto T, Miyamoto S, Aoba A. Dosing strategy for Quetiapine: Its determination and adjustment in schizophrenia. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2005; 8: 1199–1207 (in Japanese).
 28. Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs. [20] Dose equivalence of injectable antipsychotics. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2007; 10: 2373–2377 (in Japanese).
 29. Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [5] Dose equivalence of depot neuroleptics (1). *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 1998; 1: 557–561 (in Japanese).
 30. Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [6] Dose equivalence of depot neuroleptics (2). *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 1998; 1: 663–666 (in Japanese).
 31. Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs. [22] Dose equivalence of depot antipsychotics: Risperidone long-acting injection. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2010; 13: 1349–1353 (in Japanese).
 32. Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [8] Dose equivalence of antiparkinsonian drugs (1). *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 1998; 1: 887–890 (in Japanese).
 33. Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [9] Dose equivalence of antiparkinsonian drugs (2). *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 1998; 1: 969–972 (in Japanese).
 34. Bezchlibnyk-Butler KZ, Remington GJ. Antiparkinsonian drugs in the treatment of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms. *Can. J. Psychiatry* 1994; 39: 74–84.
 35. de Leon J, Canuso C, White AO *et al.* A pilot effort to determine bantzopine equivalents of anticholinergic medications. *Hosp. Community Psychiatry* 1994; 45: 606–607.
 36. Klett CJ, Point M, Caffey E. Evaluating the long-term need for antiparkinson drugs by chronic schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1972; 26: 374–379.
 37. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD *et al.* Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 1997; 58: 205–211.
 38. Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [10] Dose equivalence of antidepressants (1). *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 1998; 1: 1087–1092 (in Japanese).
 39. Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [11] Dose equivalence of antidepressants (2). *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 1998; 1: 1209–1215 (in Japanese).
 40. Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs. [19] Dose equivalence of novel antidepressants (1): Sertraline. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2006; 9: 1859–1864 (in Japanese).
 41. Ali IM. Long-term treatment with antidepressants in primary care. *Psychiatr Bull* 1998; 22: 15–19.
 42. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1996; 19: 179–200.
 43. Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [12] Dose equivalence of anxiolytic drugs, sedatives and hypnotics (1). *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 1999; 2: 297–302 (in Japanese).
 44. Inagaki A, Inada T, Fujii Y, Yagi G. Dose equivalence of psychotropic drugs. [13] Dose equivalence of anxiolytic drugs, sedatives and hypnotics (2). *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 1999; 2: 411–416 (in Japanese).
 45. Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs. [24] Dose equivalence of anti-anxiolytics/hypnotics (3): Eszopiclone. *Rinsyo Seishin Yakuri (Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.)* 2012; 15: 1403–1406 (in Japanese).
 46. Inada T, Nozaki S, Inagaki A, Furukawa T. Efficacy of diazepam as an anti-anxiety agent: Meta-analysis of the double-blind randomized controlled trials in Japan. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2003; 18: 483–487.

エビデンスと実臨床の乖離の現状：エビデンスを いかに実臨床で活用するか？

山本 暢朋* 稲田 俊也**

抄録：精神医学の分野においても、根拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）が重要視されているが、実臨床における様々な状況に対して良質なエビデンスが必ずしも存在するわけではなく、エビデンスと実臨床の乖離はしばしば存在する。乖離の要因は様々であるが、無作為化対照試験（randomized controlled trial：RCT）の実施過程で生じる選択バイアス、情報バイアス、利益相反やそれに基づく出版バイアス等に加え、最近ではEBMの根拠を揺さぶるデータの改竄・捏造がしばしば問題となっている。エビデンスと実臨床はもともと対極に位置するものと考えられ、その是正にはそもそも限界があるが、ここではeffectivenessを採る実践的RCTの活用や出版バイアスの克服について取りあげた。実臨床で生じる疑問点を解決するためにはエビデンスの限界にも理解を示しつつ、科学的エビデンスを歪める利益相反やそれに基づく出版バイアス、データの改竄・捏造などの問題を克服してエビデンスを正しく理解し、日常臨床の中で良質なエビデンスを最大限に活用することが望まれる。 臨床精神薬理 18 : 231-239, 2015

Key words : evidence-based medicine, publication bias, randomized controlled trial, effectiveness, conflict of interest

I. はじめに

臨床医の大半は、意識するしないにかかわらず、各種の治療を行う際に様々なレベルのエビデンスを用いることによって、治療法の選択をしているものと思われる。二重盲検下（double-blind）で行われた無作為化対照試験（randomized controlled trial, 以下RCT）による知見やそれらをメタ解析したものはエビデンスとして高く位置づけ

られるが、自分自身や同僚・上司の経験に基づく知見も、エビデンスの1つである。ただ、このような「症例の経験」や「専門家からの意見」は、根拠に基づく医療（evidence-based medicine, 以下EBM）の観点からみれば、RCTと比較して弱いエビデンスとして位置づけられている。

精神医学の領域でもEBMが重視されるようになり、それらを実臨床に活用する試みも行われている。例えば、治療ガイドラインは、数ある治療選択肢の中から良質なエビデンスを重要視した治療手順が推奨されていることが多い。臨床医は、現時点で利用可能なエビデンスを熟知し、それらに基づいた診療を行うことが理想的である。しかし、良質なエビデンスが診療における疑問の全てに回答を明示してくれるわけではなく、時には自分の知りたい臨床疑問に対して、良質なエビデンスが存在しないこともある。

Current status of estrangement of evidence and bedside : how do we utilize evidence in bedside?

*独立行政法人国立病院機構榊原病院
〔〒514-1292 三重県津市榊原町777〕

Nobutomo Yamamoto : Sakakibara Hospital, National Hospital Organization, 777 Sakakibara-cho, Tsu, Mie, 514-1292, Japan.

**公益財団法人神経研究所附属晴和病院

Toshiya Inada : Seiwa Hospital, Institute of Neuropsychiatry.

本稿では、エビデンスと実臨床が乖離する原因を明らかにして、この乖離を克服する方法について考察した。

II. エビデンスと実臨床とが乖離する要因

EBMの観点からみた場合、エビデンスが良質である程度は、研究デザインに拠るところが大きい。エビデンスのレベルは、図1のように位置づけられることが一般的である。RCTとは、対象患者を新しい治療（介入）群と従来の治療群やプラセボ群などの対照群とに無作為に割り付け、その結果を前方視的に観察する臨床試験である。二重盲検（double-blind）とは、対象患者と治療者の双方が、いずれの治療群に割り付けられたかを知らされていないもので、対象患者のみが割り付けを知らされていない場合を、単盲検（single-blind）という。RCTは良質なエビデンスとみなされるが、研究に付された特定の介入方法による制約や、地域・時期による対象患者層のバリエーション等によるばらつきを排除できない。このため、複数のRCTを集積した系統的レビューによるメタ解析が、よりレベルの高いエビデンスとして位置づけられている。コホート研究とは、既に何らかの要因へ割り付けられている患者を、前方視的に観察する研究であり、疾患群と対照（非疾患）群を比較する研究が症例対照研究である。

RCTでは、暴露（Exposure）・介入（Intervention）と転帰（Outcome）との関連について検討することを目的としているが、様々なバイアスの存在により両者の関連は系統的に歪められ、実臨床における手応えとの間に違和感を生じ得る。ここではエビデンスの作成過程で生じる臨床研究におけるいくつかのバイアスを取りあげる。

1. 選択バイアス

研究に組み入れられた患者と、組み入れられなかった患者との間に、異なった特性があるため、その結果生じる系統的な誤差を選択バイアスという。例えば、ハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton Depression Rating Scale：HAMD）の合計点の減少率などで主要転帰を評価するうつ病の臨床試

験においては、軽症患者を治療薬投与群へ意図的に割り付ければ、治療薬の効果が強調されてみえる。無作為割り付けは、このような選択バイアスを回避するための有力な手段である。向精神薬の治療効果を判定する臨床試験に組み入れられる対象患者の基準は、多くの場合、腎機能障害や肝機能障害等の内科系疾患の合併は除外基準となっており、また対象となる精神疾患以外に他の精神疾患の併存がみられる場合も組み入れ対象外に規定されていることが多い。そして、妊婦や小児・高齢者も除外されることが普通である。これらは、臨床試験における介入効果を測定する際に、介入に干渉する要因を最小限にするため、対象被験者の臨床状況を均質化する上で重要な過程となっている。しかし、実臨床では、臨床試験にエントリーされる可能性が高い患者層ばかりが来るわけではなく、様々な合併症や精神科併存症を有する患者、あらゆる年齢層の患者がやってくる。このため、実臨床における多様で多彩な患者相とRCTへ登録される均質な患者相は根本的に異なっており、そもそも選択バイアスが大きいことから、エビデンスと現場臨床との乖離というのはむしろ当然のことと言える。

坂元¹⁹⁾は、希死念慮を有する患者は組み入れ対象外とされる新規抗うつ薬の開発に関する臨床試験について、その結果を、自殺念慮を認める患者も多く存在する日常臨床に適応してもいいのかと疑問を提起している。統合失調症の臨床試験では、対象患者について除外基準が設けられており、その中には、コントロール不良の糖尿病や高脂血症等が挙げられている場合も多い。実際の臨床現場では、糖・代謝異常を有する統合失調症患者はしばしばみられており、これらの患者に対する治療戦略を検討する際には、そのような症例が既存の臨床試験ではほとんど除外されているので、参考にすることはできない。このように、様々な臨床状況に応じた治療戦略の決定は、治療者本人の臨床経験を含む限られたエビデンスをもとに決定しているのが現状である。有害事象に関するエビデンスを批判的に吟味すると、治験の多くは追跡期間が短く、十分な内的妥当性を有していないと指摘されている¹⁹⁾。

このように、患者を組み入れる時点において均質で交絡要因の少ない症例を集積する臨床試験には、様々な状況下の多彩な症例に対応しなければならない実臨床と比較して選択バイアスが存在しており、この結果エビデンスと実臨床の間に乖離を生じさせている。特に研究対象の被験者数が小さいRCTでは、無作為に割り付けられても系統的誤差が大きくなる割り付けバイアス²⁹⁾が指摘されている。

以下の症例Xを例に挙げて検討してみる。

Ⅱ型糖尿病で加療中のX(53歳、男性)は、HbA1c 7.2%とコントロールが良好とは言えない。大手企業に勤務していたが、約4ヵ月前に、勤務成績不良のため上司から強い叱責を数回受けた。約3ヵ月前から抑うつ気分が出現し、1ヵ月前からは不眠や意欲低下が出現した。1週間前からは易疲労感や自殺念慮がみられ、不眠も増悪したため、家族同伴で精神科医療機関を受診した。Xはうつ病と診断され、受診当日に実施されたHAMD-17項目版の合計得点は20点であった。「死んで楽になりたい」などと訴え自殺念慮は存在するものの、自殺に関連した具体的な行動はみられない。休職し療養することを勧めるが、Xは「会社を休めば収入が途絶えるので、絶対に休みたくない」「精神科の病気にかかったなんて恥ずかしく、会社に言えない」と訴える。

抗うつ薬に関するRCTではコントロール不良の糖尿病の合併や、希死念慮を有し自殺企図の既往がある患者を除外しているため、この症例Xで抗うつ薬治療を検討する際のエビデンスはきわめて限られている。Ⅱ型糖尿病を有するうつ病患者に対する抗うつ薬治療については、過去10年間でRCTが1報ヒットするのみであるが、対象患者は25名と少なく、無作為割り付けされている2群のうちの1群はわが国では保険適応のない fluoxetine 群である³⁰⁾。「活発な自殺念慮(active suicidal ideation)」を有する患者は組み入れ対象から除外されており、HbA1cは7.0%までの患者が対象となっている。臨床試験の結果をそのまま除外基準に該当する患者にまで広げて解釈することはできないので、結局、この患者Xに対する抗うつ薬の選択に関して参考となるエビデンスは存在しない

ことになる。もちろん抗うつ薬処方のは是非を検討することだけが患者Xに対する治療ではないが、会社への対応や社会資源の活用などについての助言は高度に構造化された治療とは言えず、エビデンスに馴染むものでもない。

2. 情報バイアス

研究に組み入れられた患者に対して情報バイアスが存在すると、収集された情報に歪みの生じることがある。

例えば、うつ病の臨床試験において、前述したようなHAMD合計点の減少率で重症度評価を行う場合、同じ合計得点の減少でも軽症例の方が高い改善率が示される。また、うつ病の中核症状がほとんどみられなくても、不安が強く自律神経系の症状が強く認められる患者では、これらの症状によってHAMD評価による重症度がかなり高く測定されてしまうことはしばしば指摘されている。また、不眠に関する項目が3項目あるため、軽症例では不眠の改善だけでHAMDの改善幅が大きくなり、その他のうつ病症状の改善がほとんどみられなくてもHAMDの合計得点上では中等度レベルの改善とみなされるようなケースがある。

また、第一世代抗精神病薬が開発されていた当時の臨床試験における統合失調症の重症度評価には簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS)が用いられていたが、BPRSでは陽性症状に関する評価項目が5項目であるのに対して、陰性症状に関する評価項目は2項目しかなかったことから、臨床試験で良好な改善がみられても陰性症状の改善が十分に測定されていないことがしばしば指摘されていた。

このように、主要転帰を評価する際の症状評価尺度の選択は、情報バイアスを考慮する上できわめて重要な役割を果たしている。第二世代抗精神病薬の臨床開発では陰性症状やQOLの改善を実証するために陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS)やクオリティ・オブ・ライフ尺度(Quality of Life Scale: QLS)が用いられている。

3. 交絡

臨床研究は、暴露・介入と転帰との関連を評価することが目的であるが、交絡因子の存在により双方に影響を及ぼすことがある。例えば、統合失調症患者において飲酒（暴露・介入）と生命予後（転帰）との間に関連が認められたとしても、飲酒には糖尿病などメタボリック症候群との関連が存在し、メタボリック症候群は生命予後とも関連する。このため、統合失調症患者において飲酒と生命予後との関連を検証する場合、メタボリック症候群の存在を交絡因子として考慮する必要がある。エビデンスの作成過程においては、これらの交絡因子の存在が介入の結果に影響を及ぼすことがないように症例選択の段階で除外されるため、実臨床との間に乖離がみられることは選択バイアスの項で述べたとおりである。

4. 出版バイアス

対照群に比べて介入群において有意な効果が認められた場合にのみ研究が公表され、介入効果が認められない場合には公表されないという、「出版バイアス」の存在は古くから指摘されている^{5,10)}。出版バイアスは、特に製薬企業自らが行う臨床試験の結果について論じられることが多いが、自らの信じる仮説に熱狂的な研究者が、それを立証するため実施する研究において予想に反する結果が得られた場合に、客観的な判断ができずに、研究デザインの問題や何らかのミスをしてしまった可能性があると考えて、繰り返し自らが正しいと固執する仮説にこだわって実証研究を繰り返し、結果的に自分の仮説に合致した、うまく説明できる研究データのみを公表してしまうケースもある。治療が有効であるという結果が出た研究のみが公表され、有意差が出なかった研究が公表されない傾向を、出版バイアスと呼んでいる。有意差が出なかった研究と比較して、有意差が出た研究は2.3倍から2.6倍公表されているとの報告がある^{6,7)}。また、結果が統計学的に有意であったRCTは、そうでないRCTよりも3.1倍から3.7倍まで公表に時間がかかったとする報告もある^{14,20)}。これは、有意な差がついた研究であれば意欲的に論文に仕上げるものの、そうでない場合は時間がかかることに

よるものらしい^{10,14)}。また、有意な結果が出たRCTは、本国語よりも英語で出版される傾向があり⁹⁾、古川¹⁰⁾はこれを言語バイアスと呼んでいる。RCTのメタ解析でも、英語文献を中心に収集されることが多い。RCTのメタ解析は、エビデンスとしては最上位に位置づけられているが、弱点の一つとして出版バイアスによる結論の歪みが挙げられる。1991年から2009年までのメタ解析383報のうち、良質な31報についてAhmedら¹¹⁾は検討しているが、それでも出版バイアスを検討しているのは10報だけで、9報は公表されていないRCTも含めたメタ解析であったと報告している。有効とのエビデンスが公表され、そうでないエビデンスが公表されなければ、実際に患者をみている臨床医が違和感を覚えるのは当然であるし、エビデンスは実臨床と乖離していくことになる。

5. 利益相反・捏造

論文の捏造はあってはならないことであり、性善説に基づく学術論文ではエビデンスの構築にあたり利益相反に基づく出版バイアスの議論は活発に行われても、論文の捏造に関する議論や対策は学問になじまない課題として、従来はほとんど取りあげられてこなかったのが現状である。しかし、この数年間のうちにエビデンスの元となる論文の捏造がしばしば問題となり、それらの報道が賑わいをみせている。例を挙げると、日本麻酔科学会特別委員会は元東邦大学准教授が発表した212論文のうち172本が捏造であったという調査結果を2012年に公表している。また、2013年には、2008年以降に総計1億440万円の奨学金を受け入れて研究をすすめていた、京都府立医科大学のグループが中心となって実施されたバルサルタン臨床試験論文が撤回され、2014年にはSTAP細胞論文がNature誌から取り下げられるなど、実に多くの論文捏造問題が取りあげられている。全国38医療機関が参加するアルツハイマー病の大規模臨床試験（J-ADNI）でも疑義が指摘され、現在中断されていると報道されている。捏造された臨床試験は、実臨床における手応えでも違和感を受けやすく、それらがメタ解析に組み入れられると、良質であるはずのエビデンスも捏造の影響を受け

るため、実臨床とエビデンスとの乖離をより一層強く感じさせる原因となるため、これらの克服は重要な課題である。

6. エビデンスに基づく治療ガイドライン・アルゴリズムの限界

近年、様々な疾患で治療ガイドラインやそれらをフローチャート化したアルゴリズムが公表されており、その多くは良質なエビデンスに論拠したものである。こうした治療ガイドラインでは、推奨レベルや根拠となったエビデンスのレベルに關して、その強弱が明示されているものもある¹³⁾。わが国では欧米で開発された治療ガイドラインやアルゴリズムが最初に導入されることが多く、この際、開発国とわが国において承認されている薬剤の種類や健康保険制度に違い等があるために、それらをわが国の医療環境にそのまま適用して利用することが困難な状況にしばしば遭遇する。最近では、気分障害をはじめとして、わが国でもいくつかの学会で治療ガイドラインが公表されているが、欧米でのエビデンスに論拠した薬剤選択の推奨の域を超えておらず、経済面や保険適応面に対する配慮を「まったくしていない」と明記されていて責任を請け負う姿勢に欠けているガイドラインもあるなど、多くの課題を抱えたままである。

治療ガイドラインやアルゴリズムに準拠して治療を行うことは、治療が画一的になり医師の裁量権が損なわれる等といった批判が認められるが、これはエビデンス学者によれば治療ガイドライン・アルゴリズムへの誤解から生じるものとされる。医師にとっての治療ガイドライン・アルゴリズムは、運転者にとってのカー・ナビゲーション・システムに例えられる。普段から通い慣れている目的地へは、カー・ナビゲーション・システムが示す経路よりも、運転者自身が選んだ経路でより簡単に目的地へ到着できるだろうし、渋滞やトラブルに巻き込まれたとしても、責任を負うのは運転者自身である。それと同様に治療ガイドラインも、あくまで治療選択肢を参考として提示しているものに過ぎず、個々の患者に対してどの治療選択肢を選ぶかは、治療者自身が自己責任で決定す

るものである。

III. 実臨床とエビデンスの乖離を埋めるには

これまで、エビデンスと実臨床の乖離が生じる要因について論じてきた。乖離を引き起こす要因の本質は、実臨床とエビデンスを構築する際の臨床試験そのものにおける患者背景や医療背景の乖離に相当するものであり、それらの溝は根本的に埋まるものではないが、実臨床において活用できる有用なエビデンスの構築をめざして、様々な取り組みが行われている。本稿では、エビデンスと実臨床間の乖離を緩和する手段として、(1) RCTにおけるバイアスの制御、(2) 実践的 RCT の利用、(3) 出版バイアスの克服の3点について要約する。

1. RCTにおけるバイアスの制御

RCTでのバイアスを制御する方法は、研究デザインの作成過程で行うものと、統計解析の時点で行うものが存在する。選択バイアス、情報バイアス、交絡の3つのバイアスは、いずれも研究デザインの作成過程で制御可能であるが、選択バイアスや情報バイアスは、統計解析の段階では制御できない。交絡因子は統計解析の段階でも制御可能であるが、無数にある交絡因子を検討することは、事実上不可能である。

2. 実践的 RCT の利用

RCTには、探索的ないしは実践的という2つの試験が存在する。探索的試験は、各種バイアスができるだけ調整して行う試験であり、組み入れ・除外基準が厳格であるため、合併症や併用薬の制限も多い。試験期間は通常短期間であり、対照薬と比較した試験薬の効果といった症状評価が主要転帰となる。このような、厳格な環境で評価される有効性が efficacy である。探索的試験では内的妥当性が重要視され、試験の多くがこれに該当する。一方、実践的試験では、組み入れ・除外基準の設定は緩やかであり、試験薬の治療効果がより一般化されるよう外的妥当性が重視され、臨床的に適用可能性が高く意義のあるデータを提供する

ことを目的としている。このような、より実臨床に近い環境で評価される有効性が effectiveness である。実践的試験は、探索的アプローチによる RCT よりも大規模、長期間であり、臨床的に有効とされる様々な指標が転帰となる^{3,16)}。治験のような探索的 RCT に組み入れられる患者には、選択バイアスの問題もあり、その結果である efficacy が、実際の臨床における効果を必ずしも反映していないことは前述した。米国では、こうした試験の参加者は、広告を見て自発的に来院するような、特殊な患者群である¹⁷⁾と指摘されているが、わが国でも広告で募集される臨床試験が増えてきている。このため、より実臨床に近い、実践的 RCT から得られる effectiveness を利用することが、エビデンスと実臨床の乖離を埋めるものと期待され、米国では、統合失調症患者を対象とした Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)、大うつ病性障害患者を対象とした Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)、双極性障害患者を対象とした Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) 等の大規模長期転帰試験が実施されている。第二世代抗精神病薬は、第一世代抗精神病薬と比較して、陽性症状への効果は同等であり、錐体外路症状などの有害事象が少ないという efficacy が、多くの探索的試験で示された。CATIE 試験が実施された背景には、第二世代抗精神病薬の普及とともに、糖・脂質代謝異常や体重増加といった有害事象やそれらの高い費用が懸念されるようになり、第二世代抗精神病薬の effectiveness を検証する必要に迫られていたことが挙げられている。CATIE, STAR*D, STEP-BD 等の各実践的試験の結果からはこの他にも薬効に関する efficacy 以外の多くの臨床疑問に対するエビデンスが得られた。

しかしながら、CATIE, STAR*D, STEP-BD 等の実践的試験は、米国精神保健研究所からの巨額の研究費を投じて行われたように、組み入れ対象患者数も多く観察期間も長いため、エビデンスの構築に巨額の費用と時間が必要となる。このため、製薬会社等の営利企業から独立してこのような実践的試験を行うためには、資金的、時間的な

問題を考慮すると、米国同様に対象疾患の研究が国家的な戦略に位置づけられる必要がある。また、より実臨床に近い形態で実施されるため、盲検化、症例の選択、試験薬の用量、併用薬など様々な交絡要因が探索的試験よりも多くなるため、統計学的に偽陰性が生じやすいとされ、有用性には限界がある。また、薬剤効果の差異を明確にするには探索的試験の方が優れていることが示されている¹⁸⁾。実践的試験はより実臨床に近いものの、エビデンスのレベルを落としている分だけ実臨床に近づいているだけであり、決して良質なエビデンスと実臨床との乖離を穴埋めしているわけではない。

3. 出版バイアスの克服

出版バイアスを克服するための手法として、臨床試験の結果を公表するにあたり、あらかじめ臨床試験の実施前に公開データベースシステムに研究登録されていることを条件にする動きが、2000年代前半頃から活発に議論されるようになった。このような公開データベースシステムとして、現在では WHO の International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) や米国国立医学図書館 (United States National Library of Medicine) による ClinicalTrials.gov をはじめ、わが国では大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) や日本医師会 (JMA) の臨床試験登録システム等が活用されている。あらかじめ公的なデータベースに登録しない臨床試験については、これを出版しないとする申し合わせが医学雑誌編集者国際委員会で行われ⁴⁾、米国医師会雑誌 (JAMA)、英国医師会雑誌 (BMJ)、New England Journal of Medicine (N Engl J Med)、Lancet、Annals of Internal Medicine (Ann Intern Med) 等の有力誌の編集者がそろって、この申し合わせを宣言したことが2004年9月10日付のワシントンポストで報じられている。

製薬資本による利益相反と関連した出版バイアスを避ける手法の1つとして、各国の規制機関から新薬承認の際に提出された全データを情報公開法に基づいて入手し、第三者的に再検討する方法が提唱されている。未公表のデータも含めて行われたメタ解析では、paroxetine の有用性はプラセ

ボに勝るとは言えず²⁾, reboxetine に関しては副作用も考慮すると潜在的に有害であると報告されている³⁾。また, Turner ら²⁰⁾は12種類の抗うつ薬について臨床試験のメタ解析を行ったところ, 公表された文献では94%が有用な結果を示したのに対し, 未公表の試験を含めて再解析を行うと有用性が51%にまで低下したことを示し, こうした出版バイアスが日常臨床に及ぼす影響の深刻さをあらためて指摘している。さらに Ghaemi ら¹¹⁾はFDAで承認されている気分障害治療薬9製剤の7社の未公表論文にアクセスし, 特に lamotrigine の未公表の臨床試験で, 多くの否定的な臨床試験の結果が見いだされたことを紹介した上で, 製薬企業が否定的な論文を公開しないことに警鐘をならしている。

一方, 各研究者のレベルでは, 出版バイアスを検出する方法として, RCTメタ解析のバイアスを視覚的に検討するツールであるファンネルプロットを用いることにより, 公表されている報告が平均的なバランスを持っているかどうかを確認し, 出版バイアスが大きいと考えられるメタ解析を重要視しないようにすることが提唱されている²¹⁾。

利益相反

稲田俊也は, 過去3年間に以下の企業から講演料, 技術指導料, 著作権使用料等を受け取っている。大塚製薬, 大日本住友製薬, アステラス製薬, 田辺三菱製薬, 武田薬品工業, ファイザー, 日本イーライリリー, ヤンセンファーマ, グラクソ・スミスクライン, Meiji Seika ファルマ, 吉富薬品, エーザイ。これらは本総説の内容への介入に何の役割も果たしていない。他に申告すべき利益相反はない。

文献

- 1) Ahmed, I., Sutton, A.J., Riley, R.D.: Assessment of publication bias, selection bias, and unavailable data in meta-analyses using individual participant data: a database survey. *BMJ*, 344: d7762, 2012.
- 2) Barbui, C., Furukawa, T.A., Cipriani, A.: Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *CMAJ*, 178 (3): 296-

- 305, 2008.
- 3) Correll, C.U.: Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr.*, 12: 12-20, 2007.
- 4) De Angelis, C., Drazen, J.M., Frizelle, F.A. et al.: Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Lancet*, 364: 911-912, 2004.
- 5) Dickersin, K.: The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA*, 263: 1385-1389, 1990.
- 6) Dickersin, K., Min, Y.I., Meinert, C.L.: Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA*, 267: 374-378, 1992.
- 7) Easterbrook, P.J., Berlin, J.A., Gopalan, R. et al.: Publication bias in clinical research. *Lancet*, 337: 867-872, 1991.
- 8) Egger, M., Zellweger-Zahner, T., Schneider, M. et al.: Language bias in randomized controlled trials published in English and German. *Lancet*, 350: 326-329, 1997.
- 9) Eyding, D., Lelgemann, M., Grouven, U. et al.: Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*, 341: c4737, 2010.
- 10) 古川壽亮: エビデンス精神医療. 医学書院, 東京, 2000.
- 11) Ghaemi, N.S., Shirzadi, A.A., Filkowski, M.: Publication bias and the pharmaceutical industry: the case of lamotrigine in bipolar disorder. *Medscape J. Med.*, 10 (9): 211, 2008.
- 12) Gülseren, L., Gülseren, S., Hekimsoy, Z. et al.: Comparison of fluoxetine and paroxetine in type II diabetes mellitus patients. *Arch. Med. Res.*, 36: 159-165, 2005.
- 13) 稲田俊也 (編著), 岩本邦弘, 稲垣中 (著): 各種ガイドライン・アルゴリズムから学ぶ統合失調症の薬物療法. pp. 67, アルタ出版, 東京, 2006.
- 14) Ioannidis, J.P.: Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA*, 279: 281-286, 1998.
- 15) Macpherson, H.: Pragmatic clinical trials. *Complement Ther. Méd.*, 12: 136-140, 2004.
- 16) 三宅誕実, 宮本聖也: 長期アウトカム (effect-

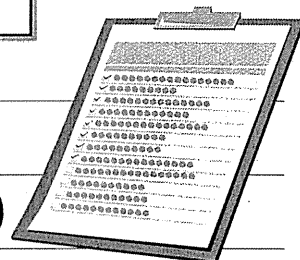
- tiveness) 試験. 臨床精神薬理, 13 : 273-282, 2010.
- 17) Nierenberg, A.A. : Lessons from STEP-BD for the treatment of bipolar depression. *Depress. Anxiety*, 26 : 106-109, 2009.
- 18) Roberts, I. : An amnesty for unpublished trials. One year on, many trials are unregistered and the amnesty remains open. *BMJ*, 317 : 763-764, 1998.
- 19) 坂元 薫 : 薬物療法のエビデンスをどのように日常臨床に活かすか. 臨床精神薬理, 10 : 919-930, 2007.
- 20) Stern, J.M., Simes, R.J. : Publication bias : evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ*, 315 : 640-645, 1997.
- 21) 丹後俊郎 : メタ・アナリシス入門. 朝倉書店, 東京, 2002.
- 22) 丹後俊郎 : 無作為化比較試験. 朝倉書店, 東京, 2003.
- 23) Treweek, S., Zwarenstein, M. : Making trials matter : pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials*, 10 : 37, 2009.
- 24) Turner, E.H., Matthews, A.M., Linardatos, E. et al. : Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N. Engl. J. Med.*, 358 (3) : 252-260, 2008.
- 25) Zwarenstein, M., Treweek, S. : What kind of randomized trials do we need? *J. Clin. Epidemiol.*, 62 : 461-463, 2009.

精神科領域の評価尺度を使いこなす

第10回

抗精神病薬の副作用評価

——薬原性錐体外路症状評価尺度(DIEPSS)



稲田 俊也*, 山本 暢朋**, 遠藤 洋*
INADA Toshiya, YAMAMOTO Nobutomo, ENDO Yo

* 公益財団法人 神経研究所附属晴和病院

** 国立病院機構神原病院

薬原性錐体外路症状の概要

錐体外路症状は錐体外路（大脳皮質運動野から末梢に運動の指令を伝える神経路のうち、錐体路以外の通り道）に何らかの損傷や機能障害が生じることにより生じる症状の総称であり、パーキンソン病（特発性）、脳血管障害（血管性）、抗精神病薬投与中の患者（薬原性）等に認められる。

薬原性錐体外路症状は、抗精神病薬の副作用として出現する運動障害を主とした症状で、パーキンソニズム、アカシジア、ジストニア、ジスキネジアの4種類に大別される。パーキンソニズムは、振戦、筋強剛、動作緩慢などの症状が含まれる。振戦は口部や手指などに認められる、おおむね4～8Hzの反復的でリズムカルな運動である。筋強剛は筋肉の固縮により筋肉の屈伸に対する抵抗が強くなることであり、時に歯車現象（関節を動かした時に歯車がカクンカクンと回るときの感じに似た動き）やろう屈現象が認められる。筋緊張亢進・運動減退症状として動作が鈍くなったり遅くなったりする動作緩慢は、活動性が減少し、重症化するとまったく動けないアキネジアとなる。咽頭・喉頭領域の筋緊張亢進・運動減退症状では流涎や嚥下困難を来し、下肢の筋緊張亢進・運動減退症状では、小刻みでパタパタとした特有のパーキンソン歩行を呈し、止まろうとしても急に止まらずに前方に数歩進んでしまう前方突進現象がみられるこ

とがある。アカシジアは静座不能症とも呼ばれ、下肢のムズムズ感やソワソワ感などの自覚的な内的不穏症状が中核にあり、これに足踏み、足の組み替え、過剰歩行などの客観的な運動亢進症状がみられることがある。ジストニアは眼球上転、舌の捻転突出、体幹のねじれや四肢の突っ張り、斜頸など、主動筋と拮抗筋が同時に収縮することによって生じる姿勢の異常であり、しばしば不随意運動を伴うことがある。

パーキンソニズム、アカシジア、ジストニアは、抗精神病薬投与後の比較的早期に生じるものであり、特にジストニアは約50%の患者が抗精神病薬投与後の48時間以内に生じるとされる。一方、ジスキネジアは抗精神病薬投与後通常は数カ月を経て生じる遅発性の錐体外路症状であり、顔面、口部、舌、顎、四肢や躯幹などに出現するほぼ常同的で無目的な異常不随意運動である。不規則で比較的ゆっくりした動きをする口部周辺に出現するタイプのものが最も多い。

薬原性錐体外路症状評価尺度DIEPSS

薬原性錐体外路症状評価尺度DIEPSS (Drug-Induced Extrapyraxidal Symptoms Scale) は、抗精神病薬を服用中の精神障害患者にみられる錐体外路症状を評価するための評価尺度である^{1)~3)}。神経内科領域のパーキンソン病でみられる特発性パーキンソニズムや、脳血管障害

表1 薬原性錐体外路症状評価尺度 (DIEPSS) の評価項目と重症度

	評価項目		重症度
	日本語版	英語版	
1	歩行	Gait	0 1 2 3 4
2	動作緩慢	Bradykinesia	0 1 2 3 4
3	流涎	Sialorrhea	0 1 2 3 4
4	筋強剛	Muscle rigidity	0 1 2 3 4
5	振戦	Tremor	0 1 2 3 4
6	アカシジア	Akathisia	0 1 2 3 4
7	ジストニア	Dystonia	0 1 2 3 4
8	ジスキネシア	Dyskinesia	0 1 2 3 4
9	概括重症度	Overall severity	0 1 2 3 4

で見られる血管性パーキンソンニズム等を対象とした評価尺度ではなく、神経学的に健常な精神障害者が抗精神病薬を服用した際の微妙な錐体外路症状の変化を鋭敏に判別することで、抗精神病薬の適正用量による治療の継続と抗精神病薬を服用する精神障害者のQOL向上に役立てることを目的として1994年に開発された評価尺度である。この評価尺度は、表1に示すように、個別症状8項目と概括重症度1項目の合計9項目で構成されており、各評価項目の重症度は0(なし, 正常)~4(重度)の5段階で、各重症度にはそれぞれ具体的なアンカーポイントが設定されている。

ビデオ映像を用いた評価により、高い評価者間信頼性の得られることが示されており、2013年5月にはNCDEU 2013(米国臨床精神薬理学会主催のワークショップ)において個別症状8項目それぞれの5段階の各重症度について典型例を示す全部で40のコンピューターグラフィックス映像が公開され、また2013年8月には、このNCDEU 2013版DVDの英語版⁴⁾と日本語版⁵⁾が同時に社団法人日本精神科評価尺度研究会(<http://www.jsprs.org/>)から刊行されている。これらは高い評価者間信頼性を得るための臨床評価トレーニングツールとしてのみならず、薬原性錐体外路症状の概要を視覚的に学ぶための教育資料としても広く活用されている。

DIEPSSは原版の英語版と、同時に開発された日本語版のほか、韓国、台湾、中国、ロシア、ウクライナなど

表2 インタビューフォームにみられるDIEPSSによる薬剤の忍容性の記載例

<p>オランザピン 統合失調症患者161例を対象に実施したハロペリドール対照二重盲検比較試験において、本剤5~15mg/日を1日1回夕食後8週間投与したとき、最終評価時におけるDIEPSS合計点のベースラインからの変化量は本剤群-0.5±2.9、ハロペリドール群1.5±3.7であり、統計学的な有意差が認められた。</p> <p>オランザピン 躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象に実施したハロペリドール対照二重盲検比較試験において、オランザピン5~20mgを1日1回6週間投与したとき、最終評価時におけるDIEPSS合計点のベースラインからの変化量はオランザピン群0.70、ハロペリドール群2.70であり、オランザピン群ではハロペリドール群に比べて統計学的に有意に小さかった。</p> <p>クエチアピン 統合失調症患者106例を対象に実施した長期維持治療に関する調査において、クエチアピンを1年間投与したとき、DIEPSSスコアは1年を通して改善し、錐体外路症状の改善は期待できることが示された。</p>
--

世界の各国語版に翻訳され、抗精神病薬に関する臨床研究や臨床試験において国際的に利用されており、臨床試験における薬剤の忍容性がオランザピンやクエチアピンのインタビューフォームに記載されている(表2)。わが国では2012年度診療報酬改定に伴い、2012年4月1日からは抗精神病薬を服用中の外来通院患者に対してDIEPSS評価を行った場合に、通院・在宅精神療法への診療報酬加算が認められるようになり、日常臨床現場においても広く用いられている。

【引用文献】

- 1) 稲田俊也：薬原性錐体外路症状の評価と診断：DIEPSSの解説と利用の手引き。星和書店、1996
- 2) Inada T：DIEPSS: A second-generation rating scale for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: Drug-induced Extrapyramidal Symptoms Scale. Seiwa Shoten Publishers, Inc, 2009
- 3) 稲田俊也：DIEPSSを使いこなす 改訂版 薬原性錐体外路症状の評価と診断：DIEPSSの解説と利用の手引き。星和書店、2012
- 4) Inada T：DIEPSS (Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale) Training DVD. Commentary using computer graphics (NCDEU 2013 English version). Manual ppl-8, Japanese Society of Psychiatric Rating Scale, 2013
- 5) 稲田俊也：DIEPSS (Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale) トレーニングDVD。CGを用いた解説(NCDEU 2013日本語版)。手引き書は全8ページ、日本精神科評価尺度研究会、2013

XII 医薬品副作用, 中毒性疾患

医薬品による神経・筋骨格系障害

アカシジア

Akathisia

Key words : 錐体外路症状, 抗精神病薬, 副作用

稲田俊也

1. 概念・定義

アカシジアは1902年にHaskovec¹⁾が報告したギリシャ語由来の‘すわっていることができない’という意味の‘akathisie’という用語が語源であり、医学の歴史においてこの苦痛な状態はまずWillisが1685年に記載し、1880年にBeardはその原因が神経衰弱にあるとした。Haskovecも、これをヒステリーまたは神経衰弱の症状として記述し、RaymondとJanet(1904年)は精神衰弱に関連づけた。このようにアカシジアはもともと精神症状として把握されていた病態であったが、その後、独語圏や仏語圏からこの病態が脳炎後遺症嗜眠性脳炎の経過中にも発現することが報告され、Wilson(1940年)は、これが脳炎後遺症やパーキンソン病の患者にもみられることに注意を喚起した²⁾。薬原性アカシジアの記載はSigwaldら(1947年)に始まり、1950年代前半に抗精神病薬が導入されると基礎薬理的に中枢ドパミン遮断作用を有する抗精神病薬の服用中に副作用としてしばしば惹起される薬原性錐体外路症状の一型として広く知られるようになった。

このようにアカシジアは医薬品の投与によるものだけではなく、脳炎、脳炎後パーキンソン症候群、パーキンソン病、両側前頭部の外傷といった中枢神経系の疾患でも発現するが、本稿では医薬品副作用による薬原性アカシジアについて述べる。

薬原性アカシジアは抗精神病薬によるものが

多いが、抗うつ薬をはじめ様々な薬剤でも認められる(表1)^{2,3)}。ドパミン遮断薬により発現する薬原性アカシジアは、その中止ないし減量、あるいは中枢性抗コリン薬の併用などにより症状は軽減ないし消失する。このためドパミン遮断作用がアカシジア発症の一因と考えられているが、最近では選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などドパミン遮断作用を有しない薬剤での報告もあり、また一般診療で使用される制吐薬や胃腸薬など、アカシジアを起こしうる医薬品は多岐にわたる。

アカシジアは、その発症時期や経過により急性アカシジア、遅発性アカシジア、離脱性アカシジア、慢性アカシジアに分類される(表2)²⁻⁴⁾。

2. 疫 学

薬原性アカシジアの発症頻度は医薬品の種類によって異なる。定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬が治療の主流となり、発症頻度は低下しているとされるが、患者が副作用ではなく精神症状と考えている場合もあり、過小診断を危惧する報告もみられる⁵⁾。急性アカシジアの発症頻度は定型抗精神病薬では20-40%³⁾と報告されているが、最近行われた米国大規模臨床試験では、錐体外路症状の軽減を目指して開発された非定型抗精神病薬でも、発症頻度はそれほど低下していないと指摘されている⁶⁾。我が国での長期試験における非定型抗精神病薬によるアカシジア発症率は、リスベリドンが22.9%、ペロスピロンが40%、クエチアピンが5.2%、

Toshiya Inada: Seiwa Hospital, Institute of Neuropsychiatry 公益財団法人神経研究所附属晴和病院

表1 アカシジアを引き起こす可能性のある医薬品(文献²³⁾を基に作成)

抗精神病薬	レセルピン、スルピリド、チアプリドを含むすべての抗精神病薬
抗うつ薬	アミトリプチン、アモキサピン、イミプラミン、クロミプラミン、ドキセピン、サブラジン、マプロチリン、ミアンセリン、スルピリド、トラゾドン、ミルタザピン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム、ミルナシブランなど
抗けいれん薬・気分安定薬	バルプロ酸ナトリウム
抗不安薬	タンドスピロン
抗認知症薬	ドネパジル
麻酔補助薬	ドロペリドール
消化性潰瘍用薬	ラニチジン、ファモチジン、クレボプリド、スルピリド
消化器用薬	ドンペリドン、メトクロプラミド、イトプリド、オンダンセトロン、モサプリド
抗アレルギー薬	オキサトミド
血圧降下薬	マニジピン、ジルチアゼム、レセルピン、シンナリジン、 α -メチルドーパ
抗がん剤	イホスファミド、カベシタピン、カルモフル、テガフル、フルオロウラシル
その他	フェンタニル、インターフェロンなど

表2 発症時期や経過によるアカシジアの分類

急性アカシジア	原因薬剤の投与開始後あるいは増量後、治療・予防薬(抗コリン剤)の減量・中止後6週間以内に発症するもの
遅発性アカシジア	原因薬剤を投与開始後3カ月以上経ってから発症し、遅発性ジスキネジアと同様の機序が想定されるもの
離脱性アカシジア	3カ月以上投与された原因薬剤の中断6週間以内に発症するもの
慢性アカシジア	症状が3カ月以上持続するもの

XII

医薬品副作用、中毒性疾患

オランザピンが17.6%と報告されている³⁾。アリピプラゾールは対象疾患によって用量の違いもあるが、国内臨床試験および国際共同試験の結果として、統合失調症患者で11.2%、双極性気分障害躁病エピソード患者で30.2%、うつ病患者で28.1%と添付文書に記されている。抗精神病薬の種類や用量以外では、血清鉄の低下や糖尿病がアカシジアの促進因子として報告されている³⁾。

3. 病態生理

アカシジアの病態生理については様々な仮説が想定されている⁷⁾。

抗精神病薬で発症するアカシジアはパーキンソニズムなどの運動減退症状とは異なり、運動亢進症状という運動過多に加え、主観的な内的不穏という精神症状を有していることから、黒質線条体系と関連する他の錐体外路症状とは異なり、中脳辺縁系や中脳皮質系のドパミン遮断

作用がその発症要因であると想定されている。実際、アカシジアは中枢性抗コリン薬への反応性が50%程度と、他の薬原性パーキンソニズムに対する80-90%の有効性に比べると明らかに低い。一方、SSRIのような薬剤もアカシジアを誘発するとされるが、セロトニン神経系の亢進は、腹側被蓋野から中脳辺縁系と中脳皮質系のドパミン神経系に対して、抑制的に働くことが原因と考えられている。

また、アカシジアに有効性のある薬剤の作用機序から、アカシジアの病態を説明しようとする考え方もあり、それぞれ仮説が提唱されている。ベンゾジアゼピン系薬剤の有用性からはGABA系機能の低下説が、プロプラノロールなどの β 遮断薬の有効性からノルアドレナリン系機能の亢進説などが提唱されている。また血清鉄の低下、糖尿病との関連や、その他の神経伝達系の相互作用が関与していると考えられ、最終的には大脳基底核回路の機能不全によりアカ

シジアが発症すると考えられている。なお遅発性アカシジアは、抗精神病薬の長期投与による後シナプスの感受性亢進が原因と考えられている。

4. 臨床診断と重症度評価

アカシジアの症状は客観症状と主観症状の2つの側面で構成される。主観的な自覚症状としては、静座不能に対する自覚、下肢のムズムズ感、ソワソワ感、絶えず動いていたいという衝動などの自覚的な内的不穏症状があり、‘体や足がソワソワして、じっと座ってられない、横になってられない、動きたくなる’、‘じっとしておれず、歩きたくなる’、‘体や足を動かしたくなる’、‘足がムズムズする感じ’、‘じっと立ってられない、体が揺れる、足踏みたくなる’などの訴えがみられ、重度になると不安焦燥感や入眠障害がみられ、苦痛が耐えられなくなると、自傷行為や自殺企図など危険な行為に及ぶことがあり注意を要する。自覚症状に伴って認められる客観的な運動亢進症状としては、身体の揺り動かし、下肢の振り回し、‘貧乏揺すり’のような足踏み、足の組換え、ウロウロ歩き、ベッド上での体動の繰り返しなどがみられる。

アカシジアの重症度評価に用いられるバーンズ・アカシジア尺度⁸⁾は、客観症状、主観症状、主観症状に対する苦痛の3項目に、6段階評価の総括評価1項目を加えた計4項目で構成される。抗精神病薬による治療中にみられる副作用としての錐体外路症状の評価を行う際には、薬原性錐体外路症状評価尺度(DIEPSS)の個別重症度評価8項目のうちの1項目としてアカシジアの重症度評価が行われる¹⁰⁾。

5. 鑑別診断

不安・焦燥感など精神症状の悪化、ムズムズ脚症候群、遅発性ジスキネジアなどがしばしば鑑別診断の対象として取りあげられる。

1) 精神症状の悪化、不安焦燥感

アカシジアの運動亢進症状は、しばしば元来の精神疾患に伴う治療抵抗性の精神症状や常同

行動、不安・焦燥状態などと誤診され、抗精神病薬の増量などの不適切な処置がとられるとアカシジアが悪化することがある。薬剤投与後に症状が悪化した場合、投与薬剤が抗精神病薬の場合には、原疾患の悪化なのか薬原性アカシジアなのかの鑑別には投与薬剤の減量・中止でどうなるかをみる。向精神薬以外の薬剤投与後にアカシジアが発症した場合には新たに出現した不安焦燥感などの精神症状と誤診されることがあるので、アカシジアの可能性も常に考慮に入れておく。近年、抗うつ薬による中枢神経刺激様症状として不安、易刺激性、軽躁、焦燥、敵意、躁、パニック発作、衝動性、不眠などを呈する activation 症候群が自殺関連事象として注目されているが、activation 症状群では、歩き回らずにはいられないといった運動亢進への自覚はそれほど強くなく、またβ遮断薬が有効ではない点でも薬原性アカシジアとの鑑別は可能とされている。

2) ムズムズ脚症候群

ムズムズ脚症候群¹¹⁾とアカシジアはいずれも体を動かさないではいられないといった下肢の運動亢進症状という類似性から、その両者の異同がしばしば鑑別診断の対象に挙げられる。薬原性アカシジア患者がムズムズ脚症候群を併せもつ場合もあるが、ムズムズ脚症候群では下肢の異常感覚が一次症状としてあり、症状は夜間就床時の眠気が訪れてくる時期に発現し、入眠困難をきたすといった特徴があるのに対して、アカシジアは日中の起きている時間に症状が増強し、‘動きたい’という強い衝動が一次症状である点が異なる³⁾。抗精神病薬惹起性のアカシジアでは他の薬原性錐体外路症状と同様に寝てしまうと睡眠中にはみられない。判断が難しい場合は、抗精神病薬など原因薬剤の服用後に発症し、原因薬剤の減量・中止で改善することから、積極的に疑わしい薬剤の減量や中止を試みることにより鑑別を試みる。

3) 遅発性ジスキネジア

遅発性ジスキネジアは抗精神病薬の長期投与後に顔面、口部、舌、顎、四肢、軀幹などに出現する他覚的に無目的で不規則な異常不随意運

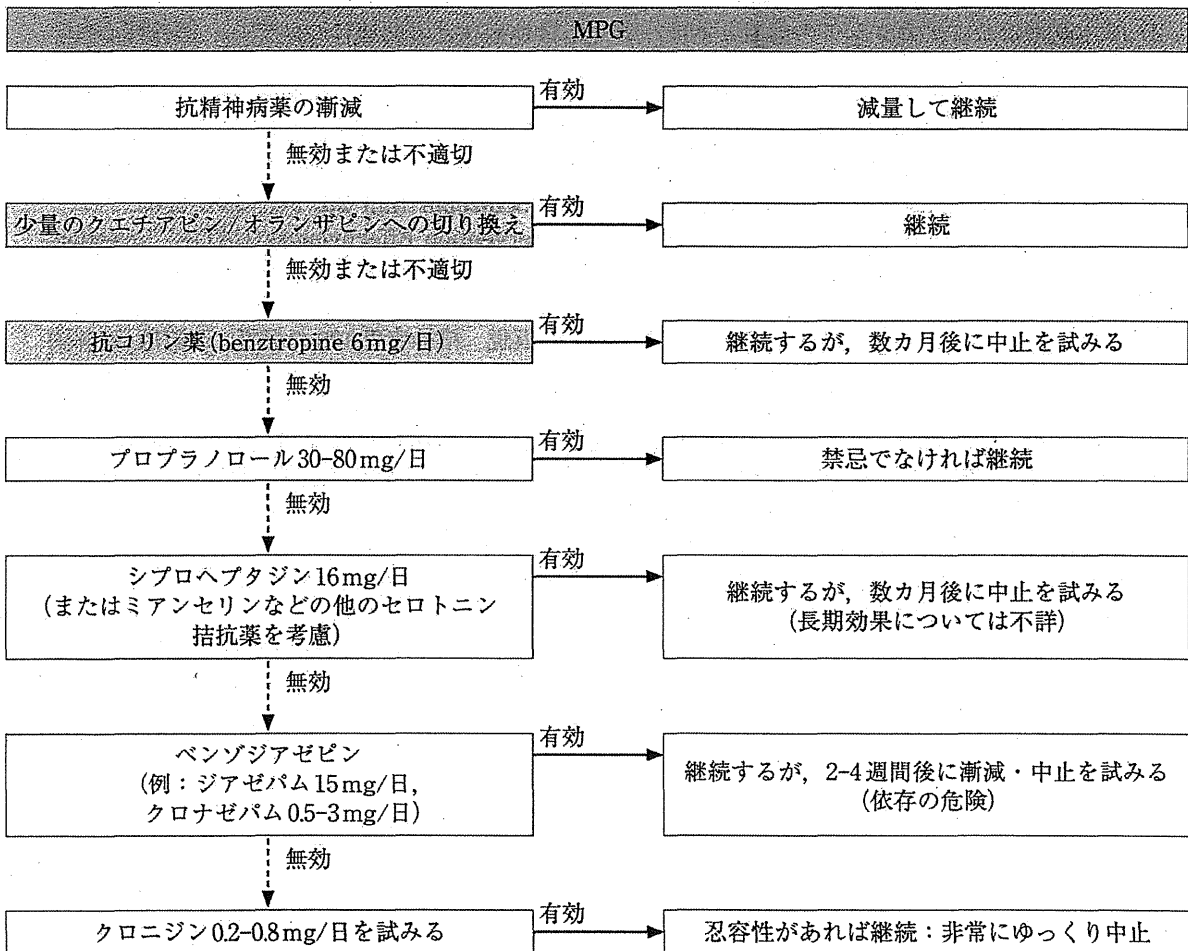
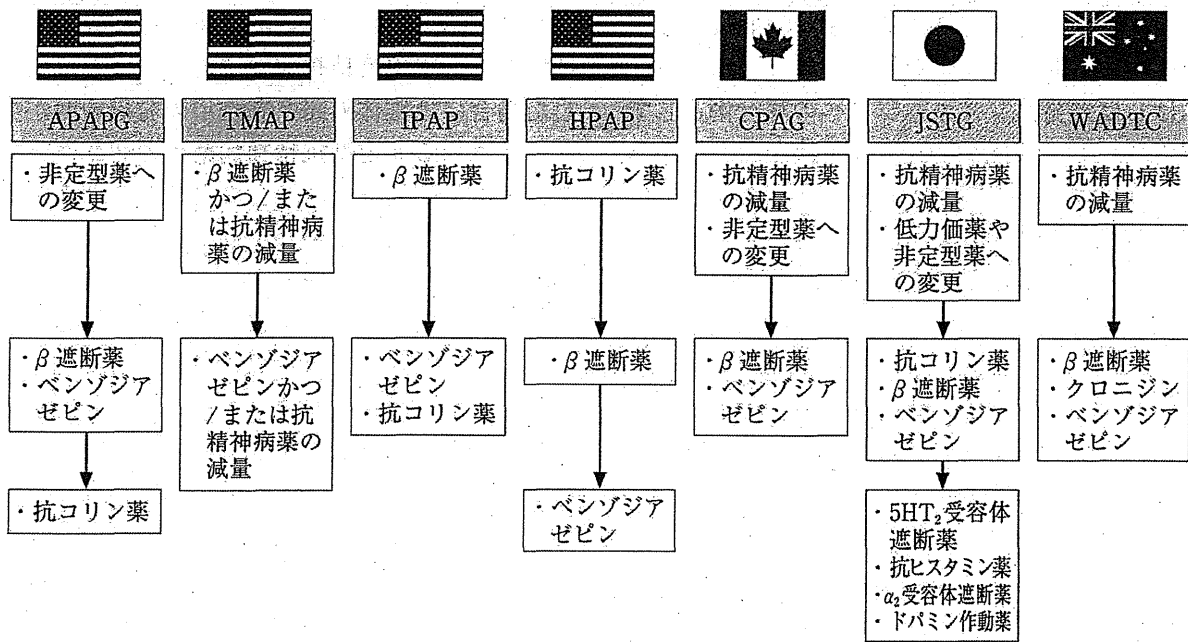


図1 代表的なアカシジアの治療アルゴリズム

(文献^{13,14})より、著作権者の許可を得て掲載。MPGは2012年改訂版にデータを更新)

XII
医薬品副作用、中毒性疾患

動である。アカシジアの自覚症状が消失し、下肢の運動亢進症状だけが目立つようになると、しばしば遅発性ジスキネジアへの移行例として報告される¹²⁾。下肢や軀幹に運動亢進症状がみられるアカシジアでは内的不穏症状を訴えるのに対し、遅発性ジスキネジアにみられる下肢や軀幹の異常不随意運動には内的不穏の自覚がないことから鑑別を行う。

6. 治療

薬原性のアカシジアに対しては、まず第1に、原因と考えられる服用中の薬剤の必要性についての再検討を行い、可能であれば減量・中止を考慮する。それが難しい場合にはよりアカシジアの発現頻度が少ないとされる薬剤への変更や、

有効性が確立されている治療薬を対症療法的に投与する。定型抗精神病薬による治療中に発現した場合には錐体外路系副作用の発症頻度が少ないとされる非定型抗精神病薬への切り換えを、また、ドンペリドンやメトクロプラミドなどドパミン遮断作用の強い制吐剤で発現した場合には、モサプリドなど非ドパミン系制吐剤への切り替えを検討する。図1は抗精神病薬惹起性のアカシジアに対して、世界の各種ガイドラインで推奨される治療アルゴリズムの概要をしたものである^{13,14)}。対症療法的に行う治療薬としては、中枢性抗コリン薬(ビペリデン、トリヘキシフェニジル)、 β 遮断薬(プロプラノロール、カルテオロール)、ベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、クロナゼパム)などが用いられる。

文献

- 1) Haskovec L: Akathisie. Arch Bohemes Med Clin 17: 704-708, 1902.
- 2) 八木剛平ほか: アカシジアの診断と治療—とくに精神症状との関連について—. 精神科治療学 6: 13-26, 1991.
- 3) 堀口 淳ほか: アカシジア重篤副作用疾患別対応マニュアル. 厚生労働省, 2010. [http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j09.pdf]
- 4) 稲田俊也: アカシジア. Clinical Neuroscience 31: 1334-1335, 2013.
- 5) Hirose S: The causes of underdiagnosing akathisia. Schizophr Bull 29: 547-558, 2003.
- 6) Miller DD, et al: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness(CATIE) Investigators: Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomized trial. Br J Psychiatry 193: 279-288, 2008.
- 7) 妹尾 久, 稲田俊也: 薬原性錐体外路症状に関する仮説. 精神疾患100の仮説, 改訂版(石郷岡純編), p381-384, 星和書店, 2004.
- 8) Barnes TR: A rating scale for drug-induced akathisia. Br J Psychiatry 154: 672-676, 1989.
- 9) 稲田俊也, 野崎昭子: 薬原性錐体外路症状の適正な評価. 臨床精神薬理 5: 31-38, 2002.
- 10) 稲田俊也: DIEPSSを使いこなす改訂版薬原性錐体外路症状の評価と診断—DIEPSSの解説と利用の手引き—. 星和書店, 2012.
- 11) Ekblom KA: Restless legs syndrome. Neurology 10: 868-873, 1945.
- 12) Kahn EM, et al: Akathisia: Clinical phenomenology and relationship to tardive dyskinesia. Compr Psychiatry 33: 233-236, 1992.
- 13) 岩本邦弘ほか: 各種ガイドライン・アルゴリズムから学ぶ統合失調症の薬物療法(稲田俊也編), p61, アルタ出版, 2006.
- 14) 稲田俊也: 精神科・わたしの診療手順 薬原性アカシジア. 臨床精神医学 40(増刊): 125-127, 2011.

Ramelteon Monotherapy for Insomnia and Impulsive Behavior in High-Functioning Autistic Disorder

To the Editors:

Children with autism spectrum disorder (ASD) exhibit a higher prevalence of sleep disturbances than typically developing children do.¹ Disturbed sleep exacerbates behavioral problems associated with ASD, such as affective problems, inattention/hyperactivity, impaired social interactions, and increased repetitive behaviors.¹ Many hypotheses have been put forth for sleep disturbances related to ASD. Among these hypotheses, dysregulation of melatonin, which regulates the sleep-wake cycle and circadian rhythms, has been reported frequently from many studies of ASD.¹ Moreover, melatonin replacement has been shown to be effective for sleep disturbances, which lead to improvement of daytime behavior in patients with ASD.¹ Ramelteon, a melatonin agonist with high selective affinity to melatonin MT1 and MT2 receptors, exhibits sleep-promoting and circadian phase-shifting effects.² Consequently, on a theoretical basis, ramelteon might also be beneficial for treating sleep disturbances and unfavorable daytime behaviors related to ASD.

To date, only 1 case report has described young people with autistic disorder for whom adjunctive ramelteon treatment was effective for the treatment of resistant insomnia.³ However, no report in the relevant literature describes the examination of ramelteon monotherapy for both sleep disturbances and behavioral problems in subjects with ASD. We describe a case of high-functioning autistic disorder in which severe behavioral problems and sleep disturbance were treated successfully using ramelteon monotherapy.

CASE

A 16-year-old boy with high-functioning autistic disorder was admitted to our clinic because of chronic irritability and impulsiveness. At the age of 5 years, he had been diagnosed with autistic disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition, Text Revision based on the following developmental history. He had shown

difficulties with social interaction, which involved poor eye contact and avoiding group play. His repetitive interest was arranging his toys in a row at equal intervals. He showed delayed language development, saying his first word at the age of 2 and a half years. At admission, he was able to communicate verbally. His full IQ score was 96 on the Wechsler Intelligence Scale for Children. His mother reported his history of significant disruptive behaviors as follows. Almost every day, he easily started quarreling about trivial matters and used violence toward schoolmates, teachers, and family members. We first assumed that his behavioral symptoms, such as irritability and impulsiveness, were related to autistic traits or comorbid attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). We introduced special support education, which provides a well-structured and supportive environment, but his aberrant behaviors persisted. Next, medications including methylphenidate, atomoxetine, and risperidone were tried, but they were ineffective for his behavioral symptoms. Unfortunately, risperidone also caused oversedation, which exacerbated the patient's irritability with no benefit. We again evaluated his developmental history, which revealed that he had been experiencing considerably from insomnia, including difficulties in initiating and maintaining sleep. His total sleep time was only approximately 3 h/d, on average, from early childhood. However, although his total sleep time was extremely short, the Epworth Sleepiness Scale score was 0, which indicated that he was not aware of subjective daytime sleepiness. Behavioral interventions for insomnia were unsuccessful. Subsequently, zolpidem and zopiclone were administered, but neither was effective. Eventually, ramelteon monotherapy was initiated once a day, with a dosage of 8 mg at 9:00 PM. Two weeks after starting ramelteon administration, nighttime awakenings decreased. He became able to fall asleep easily and to sleep regularly at night for approximately 8 h/d. The trouble related to his irritable and violent behaviors ceased along with improvement of sleep disturbance. He became able to join group activities. The Clinical Global Impression-Improvement score for sleep disorder and daytime symptoms were both 2 (much improved). These effects have continued for over 1 year with no adverse event.

DISCUSSION

In this case, the patient was not aware of subjective daytime sleepiness.

We overlooked his sleep disturbances at first. Various psychotropic medications including risperidone and anti-ADHD agents were administered to treat aberrant behaviors, but they were ineffective; oversedation resulted from risperidone. Eventually, his behavioral problems improved dramatically along with improvement of sleep disturbances by ramelteon monotherapy with no adverse effect. The progress of this case suggests that his behavioral problems might be deeply associated with sleep disturbances caused by the abnormality in melatonin systems. Psychotropic agents such as antipsychotics and anti-ADHD agents are commonly used to treat behavioral problems in children with ASD.⁴ Nevertheless, many reports have recently advised discretion in using psychotropic agents because of adverse effects such as metabolic disorder and sedation.⁴ Ramelteon shows no measurable affinity for numerous ligand-binding sites, including benzodiazepine receptors, dopamine receptors, and opiate receptors, and no effect on the activities of various enzymes.² These pharmacologic features of ramelteon suggest safety advantages over other psychotropic agents. This case also underscores the importance of careful screening of sleep disturbances, which might worsen behavioral problems in subjects with ASD, to avoid inadequate use of psychotropic agents. In addition, possible extrahypnotic effects of ramelteon have been reported in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia,⁵ delirium,⁶ and mood disorder. In the present case, the extrahypnotic effects of ramelteon might have contributed to the improvement of aberrant behaviors associated with dysregulation of melatonin, but further studies must be conducted to confirm the extrahypnotic effects of ramelteon.

Although this case report includes few behavioral assessments and objective evidence, and although additional studies must be conducted to confirm the therapeutic effects and safety of ramelteon in children with ASD, the results of this case suggest that ramelteon monotherapy is effective for the management of behavioral symptoms in the setting of disturbance of sleep in patients with ASD.

AUTHOR DISCLOSURE INFORMATION

The authors declare no conflicts of interest.

Mizuki Asano, MD
 Research Center for Child Mental
 Development
 University of Fukui
 Yoshida-gun, Fukui, Japan
 morio@u-fukui.ac.jp

Makoto Ishitobi, MD, PhD
 Department of Neuropsychiatry
 University of Fukui
 Yoshida-gun, Fukui, Japan
 and Department of Child and Adolescent
 Mental Health
 National Institute of Mental Health
 National Center of Neurology and Psychiatry
 Kodaira, Tokyo, Japan

Hirohisa Kosaka, MD, PhD
 Research Center for Child Mental Development
 University of Fukui
 Yoshida-gun, Fukui, Japan

Michio Hiratani, MD, PhD
 Hiratani Child Development Clinic
 Fukui City, Fukui, Japan

Yuji Wada, MD, PhD
 Department of Neuropsychiatry
 University of Fukui
 Yoshida-gun, Fukui, Japan

REFERENCES

1. Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, et al. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med.* 2010;11:659-664.
2. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trubkt I, et al. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action. *Int J Neurosci.* 2009;119:821-846.
3. Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Ramelepton for insomnia in two youths with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:631-636.
4. Canitano R, Scandurra V. Psychopharmacology in autism: an update. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:18-28.
5. Asano M, Ishitobi M, Tanaka Y, et al. Effects of ramelteon on refractory behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33:579-581.
6. Furiya M, Miyaoka T, Yasuda H, et al. Marked improvement in delirium with ramelteon: five case reports. *Psychogeriatrics.* 2012;12:259-262.