

別紙 3

平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））

「重度かつ慢性の精神障害者に対する包括的支援に関する政策研究

－ 薬物療法研究班（H29-精神-一般-004）」分担総合研究報告書

統合失調症に対する薬物療法の文献的検討・実態調査および研究班ガイドとの比較

分 担 研 究 者 内 田 裕 之

慶應義塾大学医学部精神・神経科 専任講師

研究要旨

精神科入院期間に関連する薬物療法因子について広く文献的検討を行い、持効性注射剤の不使用、クロザピンの不使用が関連することを明らかにした。また欧州の現状も視察し、文献的検討と同様の状態であるとともに、社会福祉サービスの適切な利用が入院期間の短縮につながることを確認した。次に統合失調症に対する薬物療法について広く文献的検討を行い、本研究班の策定した治療ガイドと比較した。

A. 研究目的

精神病病院における滞在期間（Length of stay, LOS）に影響を与える要因については文献で議論されているが、そのほとんどは主に社会経済的および人口統計的特徴に焦点を当てている。本研究の第一の目的は、統合失調症患者の精神科病院における精神科薬物療法と LOS との関連を検討すること、（2）先進的な医療を提供していると考えられている欧州の精神医療サービスにおける入院期間に影響している因子を視察により確認すること、である。

そして、（3）統合失調症の最新の精神科薬物療法に関するガイドラインを精査・検討し、本研究班が策定した治療ガイドと比較することを目的とした。

B. 研究方法

（1）LOS に影響を与える因子の文献レビュー

統合失調症患者の精神科病院における

LOS に影響を与える因子を調査した研究について、PubMed を用いて “length of stay” and (schizophrenia or psychosis) という検索語を用いて体系的検索を行った。最初の検索の後、精神科薬物療法と LOS との関連を評価した論文を特定した。英語文献を対象とした。

（2）欧州の精神科医療視察

平成 30 年 3 月 12、13 日に英国精神医学研究所（ロンドン）を訪問し、視察により情報収集した。また、平成 30 年 6 月 16、17 日にオーストリア・インスブルック医科大学学長フライシュハッカー教授を訪問し、視察により情報収集した。

（3）本研究班が策定した治療ガイドと国内外の治療ガイドラインの比較

統合失調症の薬物療法に関する国内外における治療ガイドラインの体系的検索を行い、本研究班が策定した治療ガイドが推奨する治療方法と比較した。

（倫理面への配慮）

文献的レビューは、すでに匿名化されたデータの報告のため倫理面への配慮は特に講じなかった。欧州視察の際は、患者の個人情報収集せず、可能な限り患者との接触はしないなどの十分な配慮を行なった。

C. 結果

(1) LOS に影響を与える因子の文献レビュー

1724 報の論文が同定され、そのうち 1711 報が次の理由で除外された：統合失調症患者における LOS の評価の欠如 (795 報)、統合失調症以外の診断 (218 報)、福祉制度 (381 報)、医療経済 (42 報)、外来患者 (36 報)、法医学 (28 報)、レビュー (197 報)、看護研究 (14 報)。残りの 13 論文において、精神科薬物療法と LOS との関連を調査していた。それらのすべては観察研究であり、対照試験はなかった。持効性注射剤 (LAI) 抗精神病薬およびクロザピンの使用は、短い LOS と関連し、抗精神病薬の多剤併用患者はより長い LOS を示した。

(2) 欧州の精神科医療視察

欧州においても、上記の文献的検討の結果と同様に、LAI の不使用やクロザピンの導入の遅れが長期入院につながる傾向が判明した。一方で、社会福祉サービスの適切な利用が入院期間の短縮につながることを確認した。

(3) 本研究班が策定した治療ガイドと国内外の治療ガイドラインの比較

第 2 世代抗精神病薬の使用、単剤治療、持効性注射剤の使用、過去の処方歴に基づく薬剤選択は、共通していた。一方で、本治療ガイドは多剤併用の使用に対して柔軟な立場だったが、既存のガイドラインは原則的に単剤治療を推奨していた。既存のガイドラインは治療抵抗例に対する早期のクロザピン使用を支持していたが、本治療ガ

イドでは支持はしているものの、本邦における導入の困難さもあり、やや躊躇した記載となった。治療抵抗例に対する修正型電気けいれん療法は共通して支持していた。本治療ガイドでは抗精神病薬の効果判定は約 2 週間とされたが、既存ガイドラインでは 2-4 週間と長かった。(既存のガイドラインによる指摘事項は図 1-1. から図 1.5 の欄外のコメントを参照のこと)

D. 考察

統合失調症の薬物治療において、クロザピン、持効性注射剤の適切な使用が望ましいことが確認され、当治療ガイドにも反映された。

欧州においても、文献レビューと同様の現状が確認され、薬物療法の適正化が国を問わず、広く必要とされていると考えられる。

E. 結論

統合失調症の薬物治療において、クロザピン、持効性注射剤の適切な使用が望ましい。より良い治療転帰のためにこうした適切な薬物療法が国を問わず必要である可能性が明らかになった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 1 件

Miura T, Suzuki T, Mimura M, Uchida H. Psychopharmacological treatment and length of stay in psychiatric hospitals among patients with schizophrenia: a systematic review. 31st Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium, Vienna, 2018.06.18. ポスター

H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

図 1-1.既存ガイドラインからみた本薬物治療ガイドの位置づけ

2. 「重度かつ慢性」患者への治療と支援のミニマム・エッセンス

退院実績の上がっている好事例病院（20 病院）では、①薬物療法、②クロザピン療法、③心理社会的治療、そして、④チームによる地域ケア体制について、それぞれどのような工夫がされているでしょうか。それぞれの領域での「ここが重要！」というポイントを「ミニマム・エッセンス」として整理しました。

ミニマム・エッセンスの根拠は、ヒアリングや第一次アンケート、好事例 20 病院からの第二次アンケートの結果だけでなく、薬物療法班では広範囲な処方箋調査を行い、クロザピン班では全国の CPMS 登録施設や地域ネットワークの調査を行いましたのでこれらの結果を用いました。

2-1. 薬物療法

（執筆：宮田 量治）

1. はじめに

精神科の入院治療において薬物療法は重要です。文献的検討では、持効性抗精神病薬製剤（LAI）とクロザピンが入院日数の短さと、抗精神病薬多剤併用が入院日数の長期化と関連することが確認されています。したがって「重度かつ慢性」例への薬物療法では、LAI、クロザピン、多剤併用への対応方針がととても大切になります。

本ガイドは、第一次アンケート回答施設のうち協力の得られた 24 施設への調査（実施時期：2018 年 9 月～12 月）¹にもとづき、「重度かつ慢性」入院例の約 6 割を占める統合失調症の薬物治療概要がまとめられています。「重度かつ慢性」例への薬物治療を検討する際の参考としていただければ幸いです。

2. 統合失調症例への薬物療法ガイド

1) 好事例施設の薬物療法概要（I）

好事例病院では、第二世代の抗精神病薬の単剤治療が定着し、持効性抗精神病薬製剤（LAI）やクロザピンもよく使われています。

調査対象月に最低 1 日以上入院した統合失調症例に対する好事例病院の処方では、9 割（88.5%）が第二世代抗精神病薬主体の処方²で、約 5 割（47.4%）は単剤治療³です。抗精神病薬の併用はあっても補助的に用いられている（クロルプロマジン換算による力価の主剤比率：84.0%）ことが普通で、3 剤併用例は 1 割（11.4%）にとどまります。その他の向精神薬として、気分調整薬（平均 0.5 剤）、ベンゾジアゼピン（同 1.2 剤）、抗パ剤（同 0.4 剤）の併用もみられますが、単純化された処方が多いことが特徴です。

①F20 症例に対する経口抗精神病薬使用状況

経口抗精神病薬の使用頻度は第二世代薬が 9 割（88.5%）です。使用頻度が 5%を超える薬剤は、オランザピン（25.5%）、リスペリドン（18.7%）、クロザピン（10.6%）、アリピプラゾール（9.6%）、クエチアピン（7.1%）、パリペリドン（6.4%）です。第一世代薬では 5%を超える薬剤はありませんが、頻度が高いのはハロペリドール（4.8%）、ゾテピン（2.1%）です。

②F20 症例に対する持効性抗精神病薬（LAI）使用状況

LAI の使用頻度は、多い順にデカン酸フルフェナジン（26.0%）、パリペリドン LAI（24.4%）、デカン酸ハロペリドール（21.3%）、リスペリドン LAI（15.7%）、アリピプラゾール LAI（12.6%）です。第一

¹本章は、4つの薬物療法に関する調査（Ⅰ：調査対象月に最低 1 日以上入院した統合失調症例の処方箋横断調査、調査Ⅱ：「重度かつ慢性」患者の入院後 1 年間の処方箋経断調査、及び、薬物治療戦略実施に関する調査、調査Ⅲ：薬剤および治療法選択についての医師アンケート、調査Ⅳ：薬物療法の記録と院内システムに関するフィデリティ調査）にもとづいて記載されています。これらの調査データにもとづく記載についてはガイド本文中に（Ⅱ及びⅢ）のように示してあります。本調査に協力の得られた 24 施設中、「好事例病院の選択基準」に該当したのは 14 病院、その他は 10 病院あり、2 群を統計学的に比較し有意な結果については本ガイドの記載に反映しましたが、ガイド中に紹介されたデータ（薬剤の使用頻度など）は、好事例病院のデータをまとめたものです。

- Hiroyuki Uchida 2019/3/8 9:25
コメント [1]: ガイドライン通り
- Hiroyuki Uchida 2019/3/8 9:25
コメント [2]: ガイドライン通り
- Hiroyuki Uchida 2019/3/8 15:44
コメント [3]: ガイドライン通り
- Hiroyuki Uchida 2019/3/8 15:42
コメント [4]: ガイドライン通り

図 1-2.既存ガイドラインからみた本薬物治療ガイドの位置づけ

世代薬の LAI 使用頻度が高いことが特徴で、好事例病院では LAI を早くから導入していたことがうかがわれます。一方、LAI 単独の処方例は 14.2%に過ぎず、大部分の症例には経口抗精神病薬が併用されています。

③ 抗精神病薬投与量

好事例病院の平均抗精神病薬投与量はクロロプロマジン換算で 600mg をやや超える 779.4mg です。主剤(処方中のクロロプロマジン換算量最大の薬剤)だけに限ると抗精神病薬投与量は 597.5mg です。

2) 入院統合失調症例への薬物療法

① 入院時の薬物選択 (Ⅲ)

入院時の薬物選択では、約 8 割 (78.4%) の医師が過去の処方内容を尊重した治療薬を選択しています (過去に有効な治療薬があった場合)。

初発例には、男性例では、アリピプラゾール (40.4%)、リスペリドン (34.2%)、オランザピン (12.3%)、プレクスピプラゾール (8.8%) (選択頻度 5%以上の薬剤。以下、同様)、女性例では、アリピプラゾール (50.9%)、リスペリドン (26.3%)、プレクスピプラゾール (12.3%)、オランザピン (6.1%) が選択されています。また、糖尿病のある初発例では、アリピプラゾール (43.0%)、リスペリドン (36.8%)、プレクスピプラゾール (10.5%)、プロナサンセリン (5.3%) が選択されています。

② 効果判定期間

好事例病院では、投与した抗精神病薬の効果判定に約 2 週間 (16.8 日) かけています。

③ ①で改善しない場合の対応 (Ⅱ)

改善しない場合のもっとも一般的な対応は「切り替え」です。好事例病院では、最初の治療で改善しない場合、入院後 3 ヶ月以内では、「主剤の切り替え」が 4 割 (38.9%) の症例に行われています。切り替え以外では、「念入りな内服確認」(22.3%)、「入院時主剤を増量」(18.6%) ないし「減量」(14.2%)、「増強療法 (抗精神病薬以外の向精神薬追加)」(14.2%)、「抗精神病薬 2 剤併用」(12.4%) ないし「3 剤以上併用」(11.5%)、「多剤併用の単純化」(併用薬の削減) (12.4%)、「多職種カンファレンス実施」(10.6%) などが行われます。

入院 3 ヶ月以降の対応でも、「主剤の切り替え」が 4 割 (38.1%) と最も多く「念入りな内服確認」(21.2%)、「抗精神病薬 2 剤併用」(19.5%)、「多職種カンファレンス実施」(15.9%)、「多剤併用の単純化」(併用薬の削減) (15.0%)、「入院時の主剤を増量」(13.3%)、「増強療法」(11.5%) が続きますが、入院が 3 ヶ月以上になると「薬物治療方針について指導者に相談」(11.5%) が加わります。

④ 切り替え法

切り替えは理論上 20 通りの方法がありますが、Weiden らによる漸減漸増 (総投与量は多くなるが離脱リスクが減少)、上乘せ漸減法、ないし、急速置換 (切り替えを急ぐ場合、前薬からの離脱リスクがない場合など) を症例ごとに選択するのが一般的な切り替え戦略です。

切り替えの際に選択される薬剤は、今回調査 (Ⅱ 及びⅢ) では、アリピプラゾール (第一選択薬) →リスペリドン/オランザピン/その他の第二世代薬 (パリペリドン、プロナサンセリンなど) →クロザピン (第四か第五選択薬) というような選択が比較的多く行われています。

Hiroyuki Uchida 2019/3/8 15:47

コメント [5]: ガイドライン上、第 2 世代 LAI と第一世代 LAI の比較は行っていない。しかし、初期治療・維持治療いずれにおいても経口薬の画場合は SGA を推奨していることを踏まえると、この現状はガイドラインとは異なるといえる。

Hiroyuki Uchida 2019/3/8 15:48

コメント [6]: LAI 使用時の経口薬併用に関してはガイドラインに明確な記載なし。ただし、多剤併用は勧められていないことから、この現状はガイドラインとは異なるといえる。

Hiroyuki Uchida 2019/3/8 9:27

コメント [7]: ガイドライン通り

Hiroyuki Uchida 2019/3/8 15:49

コメント [8]: 第 2 世代を使用している、ガイドライン通り。ただし各薬剤間の比較はない。

Hiroyuki Uchida 2019/3/8 15:50

コメント [9]: やや短い。ガイドラインでは 2 - 4 週間。

Hiroyuki Uchida 2019/3/8 15:51

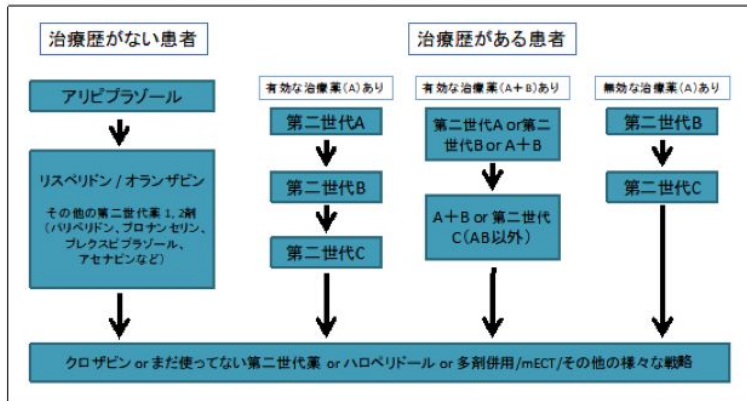
コメント [10]: ガイドラインでは、増量する余地があり、忍容性に問題がなければ増量することを推奨している。

Hiroyuki Uchida 2019/3/8 15:51

コメント [11]: ガイドライン上は第一選択薬の一つ。薬剤間の比較はない。

図 1-3.既存ガイドラインからみた本薬物治療ガイドの位置づけ

図. 統合失調症例に対する好事例病院の抗精神病薬選択フロー



図の ↓ は、改善しない場合、好事例病院ではさらに下の治療戦略へ進むことが多いことを表している。

⑤ 多剤併用、及び、投与量増加の要因（Ⅱ及びⅢ）

病状が改善しないまま入院が長期化すると、抗精神病薬の総投与量は増加します（調査Ⅱでは入院時：805mg が1年経過時：928mg へ増加）が、抗精神病薬の単剤率は低下せず（入院時：40.7%から1年経過時：43.4%）多剤併用へ移行しないのが好事例病院の特徴です。しかし好事例病院の医師は、単剤治療を意識しながらも「重度かつ慢性」例の過去の治療歴を尊重し、多剤併用に対して（絶対の禁忌手とはしておらず）柔軟な方針をとっています（Ⅲ）。調査Ⅱでは3剤以上の多剤併用処方例の割合が、入院時も1年経過時も2割（入院時20.4%、1年経過時：19.5%）のままでした。

⑥ 処方単純化（減量／減剤）

「重度かつ慢性」患者では、入院経過とともに処方内容が多剤大量の方向へシフトしないように注意が必要です。また多剤大量例では、処方単純化が（薬剤の影響による過鎮静・暴動や意欲低下などの）改善の契機となる場合もあります。国内では、単純化の具体的な方法として SCAP 法が知られています。

⑦ 持効性抗精神病薬製剤（LAI）の使用

LAI の使用に好事例病院の医師は前向きです（Ⅲ）。LAI の使用に際しては、十分な説明により、本人から納得を得ることが大切になっています。本人が希望した場合、LAI 中止も検討すべきですが、直ちに中止するのではなく、LAI の導入経緯をよく調査し、中止した場合のリスク防止（必要例には、継続の選択肢をあらためて提案）をはかることが大切です。

⑧ クロザピンの使用、及び、使用できない場合の対応

クロザピン使用に好事例病院の医師は必ずしも前向きではありませんが（Ⅲ）、好事例病院の抗精神病薬使用実績ではクロザピン投与は調査対象月に最低1日以上入院した患者の10.6%と第三位の位置づけです（Ⅰ）。また、好事例病院において1年以上病状が改善しなかった例に対するクロザピンの使用頻度を適宜的に調べてみると、入院時の2.7%から1年経過時には12.4%と4.6倍増加しています（Ⅱ）。

リスペリドンとオランザピンの無効例に対してクロザピンが使用できない場合、プロナセリ

Hiroyuki Uchida 2019/3/8 15:53

コメント [12]: ガイドライン上はクロザピンが無効時に多剤併用を検討、とされている。最近の JAMA P は、十把一からげに多剤併用が悪いのではなく、ARI+CLZ を支持している。

JAMA Psychiatry. 2019 Feb 20. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4320. [Epub ahead of print]

Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia.

Tiihonen J^{1,2,3}, Taipale H^{1,2,4}, Mehtälä J⁵, Vattulainen P⁵, Correll CU^{6,7,8}, Tanskanen A^{1,2,9}.

Hiroyuki Uchida 2019/3/8 9:33

コメント [13]: ガイドラインと異なる。

図 1-4.既存ガイドラインからみた本薬物治療ガイドの位置づけ

ン (20.0%)、アリピプラゾール (18.3%)、アセナピン (11.3%)、ハロペリドール (10.4%) が選択され、その他の多岐にわたる回答が 4 割 (40.0%) を占めています (Ⅲ)。このことからクロザピンが使用できないと定型的な治療方針の決定が難しくなると考えられます。

⑨ mECT の使用

好事例病院において mECT を治療手段として選択できる医師は 7 割 (73.6%) にとどまります (Ⅲ)。mECT は気軽に選択できる治療手段になっていませんが、「重度かつ慢性」例への効果的な治療手段のひとつです。

⑩ 副作用への対応

副作用発現例や副作用を嫌う例 (例えば、太りたくない) に対しては特に抗精神病薬の副作用プロフィールにもとづく対応が必要となります。副作用情報は、添付文書で公表された頻度と実感が異なる場合もあるため、理論的な副作用プロフィールを理解することも大切です。この場合、鎮静、体重増加、錐体外路症状、抗コリン作用、血圧低下、プロラクチン上昇などへのリスクが薬剤ごとにまとめられた Maudsley ガイドラインの表 2-7 などが参考になります (章末の参考資料を参照)。

3) 適正な薬物療法を実施するための院内/院外のシステム

① 薬歴のカルテ記載 (Ⅳ)

クロザピン投与基準 (第二世代薬: クロルプロマジン換算 600mg 以上、4 週間以上) をみすえた抗精神病薬治療のトライアル回数、過去の副作用発現に関する情報がカルテから容易に取り出せることが理想です。好事例 14 病院のうち、約 6 割 (64.3%) に処方歴サマリーが整備されていますが、定期更新している施設は 3 割 (31.3%) にとどまりましたので、今後改善がのぞまれる状況です。

② 薬物療法の方針決定における多職種の間わり

入院後の初期治療に反応しない例では、早期の多職種カンファレンスなどにより診療情報を収集し担当医の立場では見えない側面 (症例の性格や行動特性など) を十分に踏まえた治療戦略をたてることも必要になります。1 年以上の入院例に対し好事例病院では 36% で多職種カンファレンスが定期開催されています (Ⅳ)。その際、薬物療法に関してスタッフから担当医に忌憚なく意見が言える雰囲気がつくられていれば理想的です。

③ 薬物療法についての相談体制 (ⅡとⅣ)

改善しない例の入院 3 ヶ月以内の相談率は、好事例病院において同僚へ相談 (6.3%)、上級医へ相談 (6.2%) と決して高くありません (Ⅱ)。定期的な多職種カンファレンス (実施頻度 36%) や薬物療法についての研修やスーパービジョン (同 71%) (Ⅳ) が治療に行き詰まった担当医に十分活用されていない可能性があります。

④ 適正な薬物療法のモニタリング (Ⅳ)

一部の好事例病院 (28.6%) では、担当医ではない職種/スタッフが症例の処方内容や処方歴を監査し、多剤大量処方の修正をはかり治療成果を高めている施設があります。

②③④に共通するのは、薬物療法を担当医の聖域とせず、病院のシステムとして最適な治療を提供する視点です。病院の文化に逆らわないカンファレンスや委員会、相談体制が工夫できるとよいでしょう。

⑤ 最新の医学情報の入手方法

日本語で書かれた専門家向けの各種治療ガイドラインに則した医療を提供することは大切です。最新の医学情報の入手方法としては、学会や各種講演会への参加、文献 (ネット、雑誌など) などが一般的ですが、最先端の情報入手には個人的努力が必要です。各医師にそこまで求めることは難しいため、参加を義務づけた勉強会 (年 1 回程度でも) などで医局の治療内容を標準化できるとよいかもしれません。

図 1-5. 既存ガイドラインからみた本薬物治療ガイドの位置づけ

⑥ クロザピンや mECT などの高度医療の実施、及び、実施できない場合の対応

精神科の高度医療は体制整備にさまざまな制約がともない、普及しているとは言えない状況です。しかし治療適応のある患者や家族に対して情報提供を行うこと、希望例に対しては実施施設への一時的転院などを計画していくことが今後大切になると考えられます。

⑦ 薬物療法継続のための本人や支援者サポート

薬物療法は長期にわたるため、本人や支援者が継続の必要性を理解していることが大切です。そのためには、診療における SDM (shared decision making) の実践、心理教育や家族教室による指導に加え、本人や家族を支援する訪問看護や通所施設などのスタッフが繰り返し指導していくこと、服薬カレンダー使用やアドヒアランス状況（実際の内服状況、副作用や治療継続についての発言など）により多職種が協力して薬物療法の継続を応援していくことが大切です。

3. 参考資料

- 1) 国内外の標準的な治療ガイドラインとアクセス方法
- 2) 入院期間に影響する薬物療法関連因子