

平成 24 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)
H22- 精神- 一般- 006

抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な 是正に関する臨床研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩田仲生

(藤田保健衛生大学医学部 精神神経科学)

平成 25(2013) 年 3 月

班員名簿

研究代表者

岩田 仲生 (藤田保健衛生大学医学部精神神経科学 教授)

研究分担者

助川 鶴平 (国立病院機構鳥取医療センター 副院長)

吉尾 隆 (東邦大学薬学部医療薬学教育センター 教授)

稲垣 中 (財団法人神経研究所臨床精神薬理研究センター向精神薬研究部 部長)

吉村 玲児 (産業医科大学医学部精神医学 准教授)

稲田 俊也 (財団法人神経研究所 副所長)

山之内芳雄 (藤田保健衛生大学医学部精神神経科学 講師・臨床研究センター副センター長、国立精神・神経医療研究センター客員研究員)

研究協力者(50音順)

岸 辰一 (藤田保健衛生大学)

西尾 礼子

小西 健

服部 恭子

榊原 弘将

林 貴子

榊原 由里

村瀬 大輔

沢登 彩

柳瀬 邦子

新留 富美

山下 智子

鈴木 幸子

山本 みゆき

鈴木 史子

渡辺 基容子

田中 恭子

大島 喜久恵

都築 由佳

坪井 裕子

田中 敏子(産業医科大学医学部法医学)

研究協力施設(登録順)

藤田保健衛生大学病院	共和病院
刈谷病院	仁大病院
鳥取医療センター	国立病院機構北陸病院
小嶺江藤病院	東尾張病院
医療福祉センター倉吉病院	水明会 佐潟荘
沼津中央病院	高松病院
日明病院	布袋病院
一陽病院	八幡厚生病院
東京青梅病院	日野病院
大分下郡病院	汐入メンタルクリニック
土佐病院	筑波東病院
森本病院	朝日病院
虹と海のホスピタル(進藤病院)	平塚病院
西川病院	河田病院
若草病院	三枚橋病院
石橋病院	偕成会住吉病院
新阿武山病院	静岡県立こころの医療センター
武蔵野中央病院	泉原病院
桶狭間病院	さいがた病院
修徳会林病院	晴和病院
琉球病院	愛宕病院
黒野病院	渡川病院
天久台病院	
山容病院	
明生病院	
太宰府病院	
こころの医療センター駒ヶ根	
南ヶ丘病院	
聖十字病院	

目次

	ページ
総括研究報告	4
抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究 岩田 仲生 助川 鶴平 山之内芳雄	5
分担研究報告	13
1. 減量単純化が健康関連 QOL, および精神症状に及ぼす影響について 稲垣 中	14
2. 減量単純化が薬原性錐体外路症状に及ぼす影響について 稲田 俊也	19
3. 抗精神病薬の減量試験における処方実態調査について 吉尾 隆	23
4. 血清 BDNF 濃度, 血漿薬物濃度に関する検討 吉村 玲児	26
5. 臨床研究と多剤大量処方の是正に関するアンケート調査 山之内 芳雄	31

総括研究報告書

平成 24 年度厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合（精神障害分野）研究事業）
抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究
総括研究報告書

主任研究者 岩田 仲生 （藤田保健衛生大学医学部精神神経科学）
分担研究者 助川 鶴平 （国立病院機構鳥取医療センター）
山之内芳雄 （藤田保健衛生大学医学部精神神経科学、
国立精神・神経医療研究センター）

研究要旨

本研究では、現在の精神科での 抗精神病薬の処方実態を俯瞰すると同時に、今年度は本研究の臨床試験の結果における妥当性について検証した。また、2,3 年度において、作成したプロトコールに基づき、全国の精神科医療機関を対象にプロトコールに従った多剤大量処方_{を是正する} 臨床試験を行った。同時に、協力施設に対して対象症例選択基準、実行上の諸問題など、多剤併用およびその是正に対する医療側の問題を アンケート調査し、別途同意を得た症例の薬物血中濃度測定と神経増殖因子(BDNF)の測定を減量前後で行い、多剤大量処方_{を是正の} 生物学的裏付けを検証した。

まず において、本研究の協力施設においては現在精神科医療では平均で 2 剤 800mg/d(クロルプロマジン換算)相当の抗精神病薬が投与されており、本研究の臨床試験では協力施設の判断により選択され、投与剤数・量ともに有意に多い患者が選択された。そしてこれらの患者は 24 週にわたる減量単純化にて、施設での平均的な量にまで減量された。

次に においては、減量単純化による悪化/改善は認められず、特に症状・症状の全般的評定・自律神経系副作用において、高い統計パワーを持って示された。また、減量単純化とその後の観察による介入を 9 か月行ったが、悪化等による患者側の要因による脱落は、3 か月の観察群のそれより少なく、安全な介入であることが確認された。また、アンケートによると、介入を行うことに「未知の不安を抱きつつ」も「やや緩徐と思われるプロトコール」に従って減量を行い、結果「減量しても大丈夫」だという結果が示された。それを他の多くの患者に対して行うことに当たっては、「医師を始めとした医療スタッフが理解できる適切なガイドライン」が必要であると回答を得た。

最後に の生物学的検証では、減量単純化による抗精神病薬減量と血中脳由来神経栄養因子の関連に有意差はなく、薬物血中濃度も併用する薬物がなくなったことにより大きく変動することがあることが示された。

A. 研究目的 現状は、平成 19 年の社会医療診療行為別調査によると平均 7.68 種類と報告されており、わが国の統合失調症患者に対する投薬の

また稲垣(2005)によると半数以上の患者に抗精神病薬が3剤以上使用されており、諸外国と比べて処方される抗精神病薬の種類がきわめて多いという報告がされている中、平成21年9月にとりまとめられた厚生労働省の「今後の精神保健医療福祉のあり方等に関する検討会」報告書において、「統合失調症に対する抗精神病薬の多剤・大量投与について、その実態の把握に努めるとともに、例えば単剤投与や切替え・減量といった改善を促すため、情報公開や評価の方法等について検討すべき」と指摘されている。わが国においては従来、多剤大量処方の精神科病院における調査や、その是正に関する臨床研究が行われているが、先行研究においては少数例の検討にとどまることや減量方法の記載がない等、臨床現場で実用的・標準的な方法として普及させるには至っていない。

そこで、本研究では抗精神病薬の多剤処方の実態を踏まえた安全で効果的な是正方法について多面的な立場から検討し、是正のためのプロトコルを作成する。それに基づいて全国規模の大規模な臨床試験を実施する。また、多剤処方の実態や是正に関する臨床試験の結果等の情報提供を積極的に行うこととする。わが国における多剤処方是正のためのエビデンスを創出し、それを普及させていくことを目的とした。

B. 研究方法

一年度に抗精神病薬多剤大量処方の安全で効果的な是正方法について、従来の減量試験や海外での事例等も参考に多面的な立場から検討し、助川を中心に研究者にて協議を重ね是正のためのプロトコルを作成

した。吉尾は、協力施設をはじめとする精神科入院施設の全入院患者の抗精神病薬処方のデータを3か年にわたり集積させ、現在の精神科での 抗精神病薬の処方実態を俯瞰すると同時に、今年度は本研究の臨床試験の結果における妥当性について検証した。

2,3年度において、作成したプロトコルに基づき、全国の精神科医療機関を対象にプロトコルに従った多剤大量処方を是正する 臨床試験を行った。対象には、無作為にてプロトコルに従った減薬減量群、現行処方の継続群に割り付けが行われ、減量群に対し、3~6カ月間のプロトコル施行期間とその後3カ月間の観察期間を設け、観察群においては3か月間薬剤減量の介入を行わず経過観察した。処方是正前、プロトコル実施中の1~2時点、終了時、観察期間時点において、臨床症状評価(SCID、マンチェスタースケール)、安全性等に関する評価(DIEPSS、UKU-11、生化学検査、薬物血中濃度測定、薬効関連生化学指標検索等)、認知機能に関する評価、QOL評価(Euro QOL)、等を行った。これら評価項目は稲垣・稲田を中心に俯瞰・選定されたものである。また、2年度は山之内を中心に臨床研究の精度管理および協力施設への進捗援助のため、施設ごとに担当CRCを配置する仕組みを整備し、きめ細かな対応を行った。臨床試験のデータについては、委託事務会社によるモニタリングとデータ管理を行い、セキュリティに配慮したクラウドサーバーに保管した。今年度はそれを受けて、協力施設に対して対象症例選択基準、実行上の諸問題など、多剤併用およびその是正に対する医療側の問題を アンケート

調査した。

吉村は、別途同意を得た症例の薬物血中濃度測定と神経増殖因子(BDNF)の測定を減量前後で行い、多剤大量処方是正の生物学的裏付けを検証し、今年度得られたサンプルから傾向を見いだした。

(倫理面への配慮)

臨床試験実施においては、臨床試験に関する倫理指針に従うものとした。施設における倫理審査委員会を経た上で行き、また、患者に対しては同意能力のある患者に対してのみ行うものとし、同意撤回が可能である、文書による説明と同意を行うものとした。

C. 研究結果

抗精神病薬の処方実態について

本研究で処方実態調査が行われた患者は全国 50 施設 6,544 名あり、このうち減量単純化試験にエントリーされた患者は 163 名であった。減量単純化が実施された A 群の患者は 101 名、対照群として減量単純化を行うことなく 3 ヶ月にわたって経過観察された B 群の患者は 62 名であった。処方実態調査が行われた 6,544 名の 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 1.9 ± 1.0 剤・ 803.1 ± 608.1 mg であった。また、減量単純化試験にエントリーされた患者 163 名における 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 2.6 ± 0.8 剤・ $1,010.6 \pm 283.9$ mg であり、投与剤数・投与量共に有意に多かった ($p < 0.05$)。減量単純化が実施された A 群のベースラインにおける 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 2.5 ± 0.7 剤・ $1,027.1 \pm 293.7$ mg であった。また、対照群とした

B 群のベースラインにおける 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 2.7 ± 0.9 剤・ 987.2 ± 269.7 mg であり。A 群と B 群とのベースラインにおける有意差は見られなかった。

減量単純化が実施された A 群において、12 週目まで減量が行われた患者 93 名の 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 2.0 ± 0.8 剤・ 838.3 ± 275.1 mg であり、24 週目まで減量が行われた患者 74 名では 1.9 ± 0.7 剤・ 793.7 ± 305.0 mg となっており、ベースラインと 12 週目、24 週目の間には有意な減少が見られた ($p < 0.05$)。減量単純化が実施された A 群の患者において、最も中止が多かった薬剤はリスペリドンの 21 名 (処方人数 50 名)、次いでベゲタミン (A/B)® の 20 名 (処方人数 28 名)、レボメプロマジンの 18 名 (処方人数 26 名) の順であった。概要につき図 1. に示した。

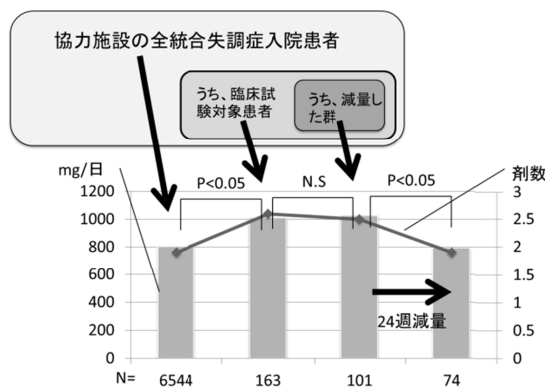


図 1. 対象病院全患者と減量単純化対象患者の処方調査概要

また、分担研究者の吉尾が行った 2010 年度から 2012 年度の PCP 研究会による処方実態調査では、1 日平均抗精神病薬剤数は 2.0 剤で変化はなく、1 日平均抗精神病

薬投与量（CP 換算）は 802.8mg から 794.7mg へと若干減少し、2005 年度の調査開始以来、初めて 800.0mg を割ったが、大きな減少は見られていない（PCP 研究会 news letter より）。

本研究に参加した施設の処方実態は、PCP 研究会による過去 3 年間の処方実態調査と差はなく、現在の国内における処方実態と大きな乖離はなかった。減量単純化試験にエントリーされた患者 172 では 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（CP 換算）共に参加施設における平均値を上回っており、多剤大量投与患者が選択され、このうち 101 名の患者において、ベースラインから 12 週目、24 週目へと減量単純化が進展した。減量単純化された患者の 24 週目における 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（CP 換算）は 1.9 剤・793.7mg であり、PCP 研究会による処方実態調査 2012 年度の数値とほぼ一致していた。一方、統合失調症の薬物療法では、効果的かつ錐体外路症状が出現しない用量は、ドパミン D2 受容体の占拠率が 70% を越えない用量であると報告されており、この用量は、CP 換算量で約 600 mg/日 前後とされている。したがって、今回の減量単純化試験では、適切な用量までの減量は達成できていない。しかし、A 群の患者において、12 週目まで減量された患者では、剤数で 0.5 剤、投与量で 188.8mg まで、24 週目まで減量された患者では、それぞれ 0.6 剤、233.4mg の減量単純化が行われており、単純計算による減量速度はそれぞれ 15.7mg/週、9.7mg/週であった。この減量速度は、助川による 25mg/週以下に適合した減量速度であったが 3) できるだけ時間をかけて慎

重に減量を行う事は重要であると考え。中止された薬剤は、リスペリドンが最も多かったが、調査対象者における処方数が多い事、他の抗精神病薬との併用が多いことなどがその要因として考えられる。また、ベゲタミン（A/B）[®]、レボメプロマジン の中止が多かった要因としては、所謂“鎮静系”の薬剤の減量が重視されていることが推定される。

減量単純化の臨床試験結果

本臨床試験は、平成 22 年 11 月から平成 24 年 3 月までを組み入れ期間とし、全国 55 施設から 179 名の統合失調症患者が適格性確認のためエントリーされた。このうち、163 名がプロトコールにある組み入れ基準を満たし、プロトコールに従った減量単純化介入を行った A 群 101 例と、3 か月間経過観察をした B 群 62 例に、委託事務機関で乱数表によってランダムに振り分けられた。各群の背景因子には表 1. のように有意差はなかった。図 2. のような方法概要にて介入/経過観察を行い、平成 24 年 12 月に完了した。その生存曲線は図 3. に示したものであり、log-rank test による生存率の $p=0.172$ で有意差は認めなかった。なお、期間を通して各施設から重大な健康被害、一般生化学採血・心電図においても特筆すべき悪化は報告されなかった。

表 1.

	A群(減量単純化)	B群(経過観察)	p-value
n	101	62	
男性	58	38	0.626 *
入院	81	49	0.857 *
年齢 (y.o)	56.7	56.3	0.826 **
罹病期間 (y)	30.2	30.3	0.964 **
生涯入院期間 (y)	13.2	13.1	0.956 **
体重 (kg)	61.1	60.9	0.93 **
病型			
妄想型	49	30	0.701 *
解体型	25	11	
緊張型	3	2	
残遺型	13	12	
鑑別不能型	9	4	

*: Pearson's chi-square test
 **: t-test

図 2.

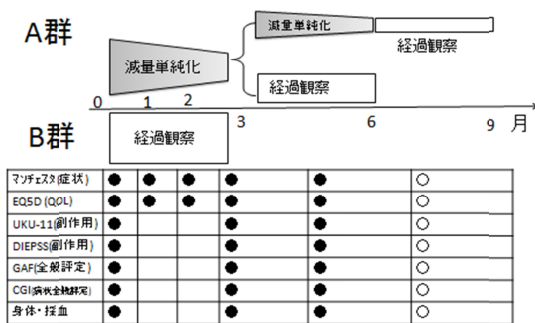
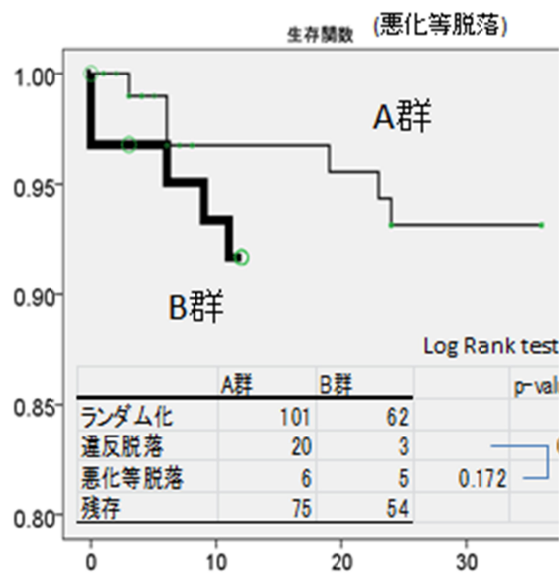


図 3.



介入/経過観察を行った 163 例につき、図 2.にあるように経過を通して評価した評価指標について mixed model repeated measures model により解析した。統計は SPSS 21.0(IBM)を使用した。解析結果は表 2.に示したとおりである。すべての評価項目にて統計学的有意差を認めず、さらには統合失調症の症状を測定した主要評価項目であるマンチェスタースケールは 76.51%、自律神経系副作用の評価項目である UKU-11 は 83.90%と強い統計学的パワーを持って、A,B 群間の差があることが棄却された。また助川によると、LOCF 法による Mann Whitney 検定において、特に UKU-11 の項目では便秘、多尿・多飲症が有意に改善していた。抗精神病薬の減量単純化は、過量の抗精神病薬を投与されている統合失調症患者の自律神経系副作用を改善することが示された。他の副作用も適切な臨床試験にて改善を示すことができるものと考えられる。マンチェスタースケール、EQ5D、DIEPSS の各評価項目に関する詳細な解析は稲垣、稲田の分担報告を参照されたい。

表 2.

		解析対象数	F固定効果	F群間変数	Effect size	p-value	統計パワー	群間差の95%信頼値	
マンチェスタースケール	症状	163	939.6	0.097	0.0102	0.756	76.51	-1.89	1.38
EQ5D効用値	QOL	163	2985.4	0.568	0.0138	0.452	48.38	-0.98	0.034
UKU-11	自律神経副作用	163	231.5	2.135	0.096	0.146	83.9	-1.38	0.21
DIEPSS	錐体外路副作用	163	216.7	0.899	0.0644	0.344	76.16	-1.83	0.64
CGI-S	症状全般評価	162	3557.6	0.004	0.0011	0.95	95	-0.29	0.31
CGI-I	その変化	127	4379.6	0.529	0.011	0.468	47.81	-0.32	0.15
GAF	機能全般評定	163	1282	0.775	0.0246	0.38	46.71	-7.58	2.91

アンケート調査

平成 24 年 11 月に、「抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正に関する臨床研究」に参加協力いただいた全国 55 施設にて、本研究に携わった医療スタッフ全員を対象に別添アンケートを実施した。調査内容の概要は、1. 職種・研究における役割・経験年数等の基礎的項目、2. 多くの対象患者から対象症例を選択した理由に関する項目、3. 症例に対して抗精神病薬を減量することへの不安とその要因、4. 減量した後の所感、5. 多剤大量処方の認識について研究前後での変化、6. 多剤大量処方の是正の必要性とその効果的な方法、について主に複数回答可能な選択式で尋ねた。

125 名から回答があり、すべて有効回答であった。回答者の各職種の研究における役割の数についても示したが、医師が一人当たり 2.5 役割、薬剤師が 2.1 役割をしており、医師・薬剤師に負担を強いる結果であった。症例選択理由の回答対象者は 55 名で、理由について、患者の状態が改善することを想定した「積極的理由」と、患者の状態が悪くならないだろう、あるいは患者に嫌がられないであろうという「消極的理由」に分類したところ、消極的な理由が 102 件(54%)と多数であった。次に、減量への不

安・4.減量後の所感の回答対象者についての問いは 73 名が回答対象であった。73 名の医療スタッフのうち、減量への不安を感じたのは 50 名(68%)であり、多くの医療スタッフが既に多剤大量処方されている患者の減量への不安を感じていた。次にその不安を感じた理由を表 3 に示した。73 名から 84 件の不安の理由が挙げられ、患者の過去に激しい症状がある、あるいは減量の経験がないため、現状に関わらず減量に躊躇するという回答が多かった。不安を感じる理由についても、過去の経験や意見に基づいたものと、特にネガティブな意見や経験をしていないが予期不安だけのもの、の 2 つに分類したところ、未経験の予期不安の方が多かった(48 件, 58%)。そして、実際に減量介入した後に、減量をして大丈夫と認識したかを表 4、本研究のプロトコールに対する適切性を質問した結果について、減量前は 50 名(68%)が不安を感じていたが、減量後は 46 名(63%)が大丈夫だと認識し、さらに減量は良くなかったと感じた医療スタッフはいなかった。また、プロトコールの適切性に関しては、42 名(57%)が適切と感じ、25 名(34%)は減量速度が遅いと感じた。

全員に回答いただいた減量に関する研究

前後の認識の変化については、19名(15%)が減量に対して積極的に変化した一方で、13名(10%)が消極的に変化していた。最後に、多剤大量処方 of 是正の必要性について、114名(91%)が是正の必要性を感じており、その方法については「医師を始めとした医療スタッフが了解できる適切なガイドライン」が必要である、というものになった。詳細は山之内分担報告書を参照されたい。

生物学的裏付け

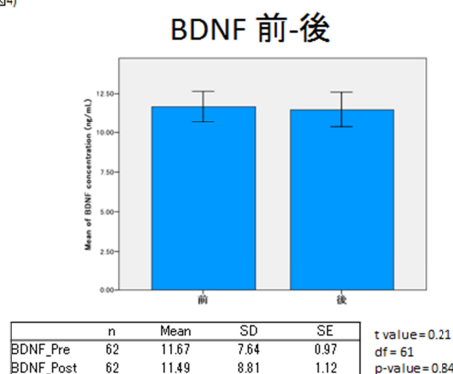
吉村は、抗精神病薬減量によって生物学的な変化が見られるか、について臨床症状と血中脳由来神経栄養因子(BDNF)濃度との関連、抗精神病薬減量前後での血中BDNF濃度の比較、抗精神病薬投与量と血中薬物濃度との関連や薬物相互作用に関して検討した。このBDNFは神経新生やシナプス可塑性を促進し、学習・記憶・認知機能と深く関連する。近年、統合失調症の病態との関係も想定されている。我々が行った予備研究では、DSM-IVの統合失調症の診断基準を満たす患者のうち解体型と鑑別不能型で血中BDNF濃度が低値である傾向が認められた物質である。

施設により採血した血液を遠心分離・冷凍する設備がない等の理由で、16施設から64例の減量単純化前後の血液を採取した。BDNFの測定キットにはR&D社(Minneapolis, USA)のQuantikine RSを用いた。薬物血中濃度は、固相カラム(Focus, アジレントテクノロジー)で抽出した。その後、液体クロマトグラム質量分析装置(3200QTRAP(r) LC/MS/MSシステム, AB, SCIEX)に注入し測定した。

結果、BDNFは図4.に示すように減量単

純化前後で有意な変化は見られなかった。次に抗精神病薬血中濃度は、いずれの抗精神病薬においても、同投与量が投与されても血中濃度は個体ごとに大きな差が認められた。

(図4)



アリピプラゾール：30mg/day 投与
(血中濃度 34.9-1430ng/mL)

リスベリドン：6mg/day 投与 (血中濃度 3.6-57.8ng/mL)

パリペリドン：12mg/day 投与 (血中濃度 24.3-39.3ng/mL)

オランザピン：20mg/day 投与 (血中濃度 0.9-102.0ng/mL)

クエチアピン：300-600mg/day 投与
(血中濃度 15.5-331.0ng/mL)

ペロスピロン：48mg/day 投与 (血中濃度 42.1ng/mL)

ブロナンセリン：16-26mg/day 投与
(血中濃度 0.3-2.2ng/mL)

また、典型例のように、多剤大量投与群のクロマトチャートを確認すると多数のピークが認められており、各薬剤間の pharmacokinetic/pharmacodynamic-interaction が生じることが想定される。例えば一つの例を示せば、オランザピンを主剤と治療とされている症例では、併用薬物の減

量あるいは中止により、非常に大きくオランザピンの血中濃度が変動することが明らかになった。幾つかの具体症例を提示する。オランザピン (20mg/day) 投与群では 44.9>1.5ng/mL, 30.1>0.9ng/mL, 25.5>12.0ng/mL, 0.3>71.1ng/mL へと血中濃度が変化していた

D. 結論

本研究では、現在の精神科での 抗精神病薬の処方実態を俯瞰すると同時に、今年度は本研究の臨床試験の結果における妥当性について検証した。また、2,3 年度において、作成したプロトコールに基づき、全国の精神科医療機関を対象にプロトコールに従った多剤大量処方を是正する 臨床試験を行った。同時に、協力施設に対して対象症例選択基準、実行上の諸問題など、多剤併用およびその是正に対する医療側の問題を アンケート調査し、別途同意を得た症例の薬物血中濃度測定と神経増殖因子 (BDNF)の測定を減量前後で行い、多剤大量処方是正の 生物学的裏付けを検証した。

まず において、本研究の協力施設においては現在精神科医療では平均で 2 剤 800mg/d(クロルプロマジン換算)相当の抗精神病薬が投与されており、本研究の臨床試験では協力施設の判断により選択され、投与剤数・量ともに有意に多い患者が選択された。そしてこれらの患者は 24 週にわたる減量単純化にて、統合失調症症状をコントロールするために十分とされる 600mg までには減量は及ばなかったものの、施設での平均的な量にまで減量された。

次に においては、減量単純化による同

等性を証明するサンプル数は得られなかったものの、減量単純化による悪化/改善は認められず、特に症状・症状の全般的評定・自律神経系副作用において、高い統計パワーを持って示された。また、減量単純化とその後の観察による介入を 9 か月行ったが、悪化等による患者側の要因による脱落は、3 か月の観察群のそれより少なく、安全な介入であることが確認された。また、介入を行うことにより主治医をはじめとする医療スタッフは、 のアンケートにて、「良くなる期待」よりも「大丈夫であろう」といった消極的理由により症例選択し、担当スタッフは「未知の不安を抱きつつも「やや緩徐と思われるプロトコール」に従って減量を行い、結果「減量しても大丈夫」だと感じた、という結果が示された。それを他の多くの患者に対して行うことに当たっては、「医師を始めとした医療スタッフが理解できる適切なガイドライン」が必要であると回答を得た。

最後に の生物学的検証では、減量単純化による抗精神病薬減量と血中脳由来神経栄養因子の関連に有意差はなく、薬物血中濃度も併用する薬物がなくなったことにより大きく変動することがあることが示された。これは、安全性を考える際に、薬物相互作用を検討する必要があることが示唆された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

平成 24 年度厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合（精神障害分野）研究事業）
抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究
分担研究報告書
減量単純化が健康関連 QOL，および精神症状に及ぼす影響について

分担研究者 稲垣 中 （公益財団法人神経研究所臨床精神薬理センター）

研究要旨

現在進行中の『抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究（以下，減量単純化試験）』で得られた合計 172 名の患者に関するデータベースより，試験開始時の評価に加えて，1 回以上の試験開始後評価を受けた 153 名を対象として，減量単純化が実施される群（A 群）と対照群として減量単純化を行うことなく 3 ヶ月にわたって経過観察された群（B1 群）の間のマンチェスタ尺度日本語版（MS）評点と EuroQOL より算出された効用値の改善度に関する群間比較を行った。対象患者は A 群 95 名，B 群 58 名の合計 153 名で，性別は A 群が男性 56 名，女性 39 名，B 群がそれぞれ 36 名，22 名，平均年齢は A 群が 56.69 歳，B 群が 56.15 歳，下位診断は解体型が A 群 23 名，B 群 10 名，鑑別不能型がそれぞれ 7 名，3 名，緊張型が 3 名，2 名，残遺型が 13 名，10 名，妄想型が 47 名，30 名でいずれも両群間に有意な差はなかった。試験開始時の MS 合計点の平均点は A 群が 12.44 点，B 群が 12.53 点，平均効用値は A 群が 0.7629，B 群が 0.7968 でいずれも有意差はなかった。試験期間中の MS 合計点の改善幅は A 群が 0.67 点，B 群が 0.02 点，効用値の改善幅はそれぞれ 0.0099，-0.0055 で統計学的に有意な差はなかったものの，減量単純化を行った A 群の方が数字の上で改善幅が大きかった。

A. はじめに

本研究班は抗精神病薬の多剤大量投与を受けている統合失調症患者の処方量の減量・単純化を試みるオープンラベルのランダム化前向き比較試験である『抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究（以下，減量単純化試験）』を行ってきた。試験の性質上，この減量単純化試験では単に精神症状や副作用の改善幅を評価するのみならず，精神症状や副作用を総合的に評価することを検証することが期待された。

このため，本試験では簡便な精神症状評価尺度であるマンチェスタ尺度（Manchester

Scale: MS）日本語版¹⁾と精神症状や副作用を総合的に評価する health-related quality of life（健康関連 QOL）の評価尺度である EuroQOL 日本語版²⁾が主要評価項目（primary endpoint）とされた。

減量単純化試験は完全に終了してはいないものの，3 年度目の最後を迎える前に，2013 年 1 月 31 日時点で回収を完了したデータに基づく中間報告を行う。

B. 対象と方法

1) 対象

減量単純化試験の方法に関する詳細は本

研究班の平成 22 年度総括研究報告書の該当ページ³⁾を参照されたい。

減量単純化試験は減量単純化が実施された A 群と、対照群として減量単純化を行うことなく 3 ヶ月にわたって経過観察された B1 群、同じく減量単純化を行うことなく 6 ヶ月にわたって経過観察された B2 群の 2 つより構成され、A 群として 101 名、B1 群として 62 名、B2 群として 9 名が登録された。

本稿の対象患者はこれら 172 名のうち 2013 年 1 月 31 日時点で MS、および EuroQOL の評価が試験開始時と試験開始後 1 回以上行われていた A 群、および B1 群の患者である。

2) 方法

A 群、および B1 群の対象患者の試験開始時と最終評価時の間に認められた精神症状、および健康関連 QOL の改善度の群間比較を行った。

精神症状の改善度としては MS を構成する項目 1 (抑うつ)、項目 2 (不安)、項目 3 (感情鈍麻・不適切な感情)、項目 4 (精神運動減退)、項目 5 (妄想)、項目 6 (幻覚)、項目 7 (滅裂思考)、項目 8 (寡言・無言) の 8 項目の合計点、および各項目の評点の減少幅を、効用値の改善度としては EuroQOL を構成する「移動の程度」、「身の回りの管理」、「普段の活動」、「痛み / 不快感」、「不安 / ふさぎ込み」の 5 項目の評点を日本版換算表³⁾に基づいて算出した効用値 (Utility) の増加量を採用した。

症状の改善度の比較を行う際には対応のない t-検定を行うこととして、p 値が 5%未満の場合は統計学的に有意差があるものと見なした。また、統計解析には JMP 9.0 を使用した。

C. 結果

1) 背景因子

本研究で登録された A 群患者 101 名、B1 群患者 62 名のうち、A 群 95 名、B1 群 58 名が試験開始時の評価に加えて、試験開始後に 1 回以上の評価を受けていた (1 名のみ試験開始時の EuroQOL 評価が欠損値となっている)。これら 153 名のうち、試験開始後の評価回数が 1 回の者は 67 名、2 回の者は 5 名、3 回の者は 4 名、4 回の者は 26 名、5 回の者は 51 名であった。

対象患者の性別は A 群が男性 56 名、女性 39 名、B1 群がそれぞれ 36 名、22 名で有意な差はなかった。平均年齢 (標準偏差) は A 群が 56.69 (10.98) 歳、B1 群が 56.16 (12.51) 歳で有意差はなかった。平均罹病期間 (標準偏差) は A 群が 29.9 (12.8) 年、B1 群が 29.9 (13.2) 年で有意差はなかった。平均入院期間は A 群が 148.6 (144.5) 月、B1 群が 143.6 (132.0) 月で有意差はなかった。

表 1 対象患者の背景因子

	A 群 (n=95)	B1 群 (n=58)
男性/女性	56/39	36/22
平均年齢	56.69 ± 10.98	56.16 ± 12.51
平均罹病期間	29.9 ± 12.8 年	29.9 ± 13.2 年
平均入院期間	148.6 ± 144.5 ヶ月	143.6 ± 132.0 ヶ月
診断		
妄想型	47	30
解体型	23	10
緊張型	3	2
鑑別不能型	7	3
残遺型	13	10

対象患者の精神科診断下位分類は妄想型がA群47名,B1群30名,解体型がそれぞれ23名,10名,緊張型が3名,2名,残遺型が13名,10名,鑑別不能型が7名,3名で両群間に有意差はなかった。対象患者のDSM-IV-TRによる統合失調症の縦断的経過の分類は,「持続性」がA群40名,B1群27名,「挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの」がそれぞれ28名,14名,「挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの」が4名,2名,「単一エピソード,部分寛解」が4名,2名,「他のまたは特定不能の型」が1名,0名で有意な差はなかった。

2) マンチェスタ尺度

試験開始時のMS合計点の平均点はA群が12.44(5.09)点,B1群が12.53(5.52)点で有意差はなかった。各項目の評点の平均点は,項目1(抑うつ)がA群0.83(0.07)点,B1群が0.90(0.09)点,項目2(不安)がそれぞれ1.14(0.87)点,1.22(1.03)点,項目3(感情鈍麻・不適切な感情)がそれぞれ1.91(0.92)点,1.93(1.02)点,項目4(精神運動減退)がそれぞれ1.58(0.92)点,1.59(0.94)点,項目5(妄想)がそれぞれ2.24(1.46)点,1.98(1.36)点,項目6(幻覚)が1.66(1.48)点,1.62(1.44)点,項目7(滅裂思考)がそれぞれ1.88(1.01)点,1.91(1.05)点,項目8(寡言・無言)がそれぞれ1.20(1.01)点,1.38(1.23)点で,いずれも有意差はなかった。

表2 対象患者の試験開始時重症度

	A群(n=95)	B1群(n=58)
マンチェスタ尺度		
項目1:抑うつ	0.83±0.72	0.90±0.69
項目2:不安	1.14±0.87	1.22±1.03
項目3:感情鈍麻・ 不適切な感情	1.91±0.92	1.93±1.02
項目4:精神運動減退	1.58±0.92	1.59±0.94
項目5:妄想	2.24±1.46	1.98±1.36
項目6:幻覚	1.66±1.48	1.62±1.44
項目7:滅裂思考	1.88±1.01	1.91±1.05
項目8:寡言・無言	1.20±1.01	1.38±1.23
合計点	12.44±5.09	12.53±5.52
効用値	0.7629±0.2200	0.7968±0.1750

試験開始時から最終評価時までMS合計点の改善幅はA群で0.67(3.58)点,B1群で0.02(4.63)点で有意差はなかった。項目別にみても,項目1(抑うつ)はA群で0.06(0.67)点,B1群で0.00(0.68)点悪化していたが,有意な差はなかった。項目2(不安)はA群で0.11(0.69)点,B1群で0.03(0.90)点悪化しており,有意差はなかった。項目3(感情鈍麻・不適切な感情)はA群で0.18(0.71)点,B1群で0.07(1.04)点改善しておりやはり有意差はなかった。項目4(精神運動減退)はA群で0.13(0.72)点改善したいのに対してB1群では0.09(0.96)点悪化していたが,有意差はなかった。項目5(妄想)はA群で0.24(1.23)点,B1群で0.05(1.15)点改善しており,有意差はなかった。項目6(幻覚)はA群で0.11(1.21)点改善したのに対してB1群では0.05(1.44)点悪化していたが,有意差はなかった。項目7(滅裂思考)はA群で0.17(0.65)点,B1群で0.07(1.01)点改善しており,有意差は

なかった。項目 8(寡言・無言)は A 群で 0.02 (0.82) 点, B1 群で 0.00 (1.27) 点改善しており, 有意差はなかった。

表 3 対象患者の改善度

	A 群 (n=95)	B1 群 (n=58)
マンチェスタ尺度		
項目 1: 抑うつ	0.06 ± 0.67	0.00 ± 0.68
項目 2: 不安	0.11 ± 0.69	0.03 ± 0.90
項目 3: 感情鈍麻・ 不適切な感情	-0.18 ± 0.71	-0.07 ± 1.04
項目 4: 精神運動減退	-0.13 ± 0.72	0.09 ± 0.96
項目 5: 妄想	-0.24 ± 1.23	-0.05 ± 1.15
項目 6: 幻覚	-0.11 ± 1.21	0.05 ± 1.44
項目 7: 滅裂思考	-0.17 ± 0.65	-0.07 ± 1.01
項目 8: 寡言・無言	-0.02 ± 0.82	0.00 ± 1.27
合計点	-0.67 ± 3.58	-0.02 ± 4.63
効用値	0.0099 ± 0.2084	-0.0055 ± 0.1996

3) 効用値

試験開始時の平均効用値は A 群が 0.7629 (0.2200), B1 群が 0.7968 (0.1750) で有意差はなかった。

試験開始時から最終評価時まで効用値は A 群で 0.0099 (0.2084) 増加した一方で, B1 群では 0.0055 (0.1996) 減少していたが, 互いに有意差はなかった。

D. 考察

本研究の結果, MS 合計点の改善度の面では

減量単純化を行った群 (平均 0.67 点) の方が減量単純化を行わなかった群 (平均 0.02 点) よりも数字上大きく, EuroQOL より算出された効用値の面でも減量単純化を行った方が行わない方より数字上改善度が大きい (平均 0.0099 対 -0.0055) ことが明らかとなった。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 武川吉和, 堀 彰, 綱島浩一ほか: Manchester Scale日本語版の信頼度と妥当性の検討. 精神医学 36: 389-394, 1994.
- 2) 日本語版EuroQOL開発委員会: 日本語版EuroQOLの開発. 医療と社会 8: 109-123, 1998.
- 3) 池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎ほか (編集): 臨床のための QOL 評価ハンドブック. 医学書院, 東京, 2001.

平成 24 年度厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合（精神障害分野）研究事業）

抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究

分担研究報告書

減量単純化が薬原性錐体外路症状に及ぼす影響について

分担研究者 稲田俊也 公益財団法人神経研究所

研究要旨

『抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究（以下、減量単純化試験）』で得られた合計 172 名の患者に関するデータベースより、薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）のデータが試験開始時点しかなかった 22 名と対照群のうち観察期間が 6 ヶ月であった B2 群の 9 名を除いた 141 名を対象として、減量単純化が実施された A 群 83 名（男性 48 名，女性 35 名；平均年齢 57 歳）と対照群として減量単純化を行われずに 3 ヶ月にわたって経過観察された B1 群 58 名（男性 36 名，女性 22 名；平均年齢 56 歳）との間の DIEPSS 評価に関する群間比較を行った。人口統計学のおよび臨床的な特徴については、両群間で有意な差はなかった。試験開始時の DIEPSS 合計点の平均点は A 群が 3.96 点，B1 群が 3.60 点，試験期間中の DIEPSS 合計点の改善幅は A 群が -0.81 点，B1 群が 0.17 点で，A 群の改善幅が優っていたが，両群間に統計学的な有意差はなかった。これは対象症例数が少なかったことや錐体外路症状に脆弱な患者は，抗精神病薬の多剤大量投与が行われにくいためと考えられた。日常臨床において抗精神病薬を服用中の患者に DIEPSS 評価を定期的に行い，その推移を観察することは，副作用の軽減のみならず抗精神病薬の多剤大量投与の防止という視点からも有用であると考えられた。

A. はじめに

薬原性錐体外路症状は抗精神病薬を服用中の患者にしばしば認められる代表的な副作用であり，生活の質（QOL）の低下や服薬アドヒアランス不良を引き起こす大きな要因となることから，抗精神病薬による治療が必要な統合失調症患者における薬物療法上の大きな問題の一つとなっている。

その評価にあたっては薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS^{1),2)}を用いた評価が広く浸透している。DIEPSS は，歩行，動作緩慢，流涎，筋強剛，振戦，アカシジア，ジストニア，

ジスキネジアの個別症状 8 項目と錐体外路症状全般の概括重症度 1 項目で構成され，最初の 5 項目でパーキンソニズムの重症度評価を行う評価尺度である。抗精神病薬に関する臨床研究や臨床試験では広く用いられ，その有用性のエビデンスが蓄積され，診療報酬算定ができるようになった 2012 年 4 月以降は精神科の日常臨床においても広く活用されるようになってきている。

本研究は，錐体外路症状を引き起こす要因となりうる抗精神病薬の多剤大量投与を受けている統合失調症患者に対して，抗精神病

薬の減量・単純化を行う過程で、薬原性錐体外路症状がどのように推移するかについて DIEPSS を用いた評価を行い、減量単純化が行われずに3ヶ月間にわたって経過観察された対照群との間で DIEPSS 改善度の比較検討を行ったものである。

B. 対象と方法

1) 対象

対象は『抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究（以下、減量単純化試験）』で得られた合計 172 名の患者に関するデータベースより、薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）のデータが試験開始時点しかなかった 22 名、を除いた 141 名である。その内訳は、減量単純化が実施された A 群 83 名と対照群として減量単純化を行われずに3ヶ月にわたって経過観察された B 群 58 名である。

2) 方法

A 群と B 群の患者それぞれに対して、試験開始時と最終評価時において評価された DIEPSS のデータから、両群間における薬原性錐体外路症状の改善度の群間比較を行った。

両群間における DIEPSS 評価の改善度の比較は、DIEPSS 合計点（項目 1～8 の合計点）、パーキンソニズムの評点（項目 1～5 の合計点）、アカシジアの評点（項目 6）、ジストニアの評点（項目 7）、ジスキネジア（項目 8）の評点、概括重症度（項目 9）のそれぞれについて行った。

上記の DIEPSS 改善度の比較は、それぞれについて、対応のない t-検定を用いて行い、p 値が 5%未満の場合は統計学的に有意

差ありとした。また、統計解析には JMP 9.0 を使用した。

C. 結果

1) 背景因子

薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）のデータが試験開始時点しかなかった 22 名を除いた 150 名の内訳は、減量単純化が実施された A 群 83 名と対照群として減量単純化を行われずに3ヶ月にわたって経過観察された B1 群 58 名である。性別は A 群が男性 48 名、女性 35 名、B1 群が男性 36 名、女性 22 名であり、両群間に有意差はなかった。平均年齢（標準偏差）は A 群が 57.41（10.78）歳、B1 群が 56.15（12.51）歳で両群間に有意差はなかった。平均罹病期間（標準偏差）は A 群が 30.8（12.2）年、B1 群が 29.9（13.2）年で両群間に有意差はなかった。平均入院期間は A 群が 163.1（147.6）月、B1 群が 143.6（132.0）月で両群間に有意差はなかった。

対象患者の下位診断は解体型が A 群 21 名、B1 群 10 名、鑑別不能型がそれぞれ 7 名、3 名、緊張型がそれぞれ 2 名ずつ、残遺型がそれぞれ 13 名、10 名、妄想型がそれぞれ 40 名、30 名であり、両群間に統計学的に有意な差はなかった。

DSM-IV-TR による統合失調症の縦断的経過の分類は、「持続性」が A 群 39 名、B1 群 27 名、「挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの」がそれぞれ 25 名、14 名、「挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの」がそれぞれ 2 名ずつ、「単一エピソード、部分寛解」がそれぞれ 2 名ずつ、「他のまたは特定不能の型」が 1 名、0 名で両群間に有意差はなかった。

2) DIEPSS 改善度の比較

DIEPSS に関する ~ の, A 群および B1 群それぞれの, 開始時点の DIEPSS 平均評点およびエンドポイントまでの DIEPSS 平均改善幅は下表のようになった。A 群は B1 群にくらべて, ではそれぞれ 0.98 点, 0.79 点, において 0.16 点改善幅が大きかったが, いずれも統計学に有意な差は認められなかった。

D. 考察

本研究の結果からは, 減量単純化群と対照群の間で薬原性錐体外路症状の合計点, パーキンソニズム全般, アカシジア, ジストニア, ジスキネジア, 概括重症度のいずれの症状項目においてもエンドポイントにおける改善率に関しては, 両群間で有意な差は認められなかった。

ただ改善幅に関しては, , において, 減量単純化した A 群の方が対照群である B1 群よりもそれぞれ 0.98 点, 0.79 点, 0.16 点勝っており, さらなる症例の追加により有意差のみられる可能性が示唆された。現時点で有意差がみられなかった要因としては, 症例数が十分ではなかったこと以外に, 錐体外路症状を呈しやすい患者は, 抗精神病薬が多剤大量投与されにくい傾向にあり, もともと薬原性錐体外路症状に脆弱性がある患者は今回の減量単純化試験にはエントリーされにくかった可能性があるものと考えられた。

また, 抗精神病薬を長期服用中の患者においてその減量単純化治療を行うことで潜在

的に錐体外路症状の軽減することが示されたことから, 日常臨床において抗精神病薬を服用中の患者に対して DIEPSS 評価を定期的に行い, その推移を観察することは, 副作用の軽減のみならず抗精神病薬の多剤大量投与の防止という視点からも有用であると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. 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, 東京, pp1-55, 2012.
2. Inada T: DIEPSS: A second-generation rating scale for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: Drug-induced Extrapyramidal Symptoms Scale. Seiwa Shoten Publishers, Inc., Tokyo, September 17, 2009.

	A 群 (83 名)	B1 群 (58 名)
DIEPSS 合計点		
(項目 1~8)		
開始時	3.96	3.60
改善幅	-0.81	0.17
パーキンソニズム		
(項目 1~5)		
開始時	3.43	3.03
改善幅	-0.69	0.10
アカシジア		
(項目 6)		
開始時	0.22	0.29
改善幅	-0.01	0.03
ジストニア		
(項目 7)		
開始時	0.10	0.19
改善幅	-0.04	0.03
ジスキネジア		
(項目 8)		
開始時	0.22	0.09
改善幅	-0.07	0.00
概括重症度		
(項目 9)		
開始時	1.11	1.14
改善幅	-0.18	-0.02

平成 24 年度厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合（精神障害分野）研究事業）

抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究

分担研究報告書

抗精神病薬の減量試験における処方実態調査について

分担研究者 吉尾 隆 （東邦大学薬学部医療薬学教育センター臨床薬学研究室）

研究要旨

現在進行中の『抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究（以下、減量単純化試験）』で得られた合計 172 名の患者に関するデータベースより、減量単純化が実施された群（A 群）と対照群として減量単純化を行うことなく 3 ヶ月にわたって経過観察された群（B 群）の間の処方実態の比較、また、本研究に参加した施設に入院中の患者 6,544 名の処方実態調査と 2010 年度から 2012 年度における精神科臨床薬学（PCP）研究会による処方実態調査とを比較した。減量単純化試験にエントリーされた患者は 172 名であり、この内、減量単純化が実施された A 群の患者は 101 名、対照群として減量単純化を行うことなく 3 ヶ月にわたって経過観察された B 群の患者は 71 名であり、減量単純化が実施された患者ではベースラインから有意な減少が見られた。本研究に参加した施設に入院中の患者の処方実態は PCP 研究会の処方実態調査ともほぼ一致していた。また、減量単純化された患者の 24 週目における 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（CP 換算）は 1.9 剤・793.7mg であり有意な減少が見られた。A 群の患者において、12 週目まで減量された患者では、剤数で 0.5 剤、投与量で 188.8mg まで、24 週目まで減量された患者では、それぞれ 0.6 剤、233.4mg の減量単純化が行われており、単純計算による減量速度はそれぞれ 15.7mg/週、9.7mg/週であった。また、中止された薬剤として、鎮静系の薬剤が多くみられた。向精神病薬の減量は、できるだけ時間をかけて慎重に行う事が重要であると考えられるが、適切な減量のための本研究による減量手法の提案に期待したい。

A. はじめに

国内の統合失調症患者における薬物療法は、多剤併用が大きな特徴であり、現在、多剤併用に関する検討が行われているが、依然多剤併用の割合は高く、その結果大量投与を招いている。本研究では、抗精神病薬の多剤大量投与を受けている統合失調症患者の処方の減量・単純化を試みた。また、PCP 研究会の処方実態調査と本研究参

加施設における処方実態とを比較し、減量試験を試みた後の処方実態を検討し中間報告を行う。

B. 対象と方法

本研究参加の 55 施設の患者 6,544 名を対象とし、1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量（クロルプロマジン換算:CP 換算）を算出し、2010 年度から 2012 年度にお

る PCP 研究会による処方実態調査と比較した。また、減量単純化試験にエントリーされた 172 名の患者に関するデータベースより、減量単純化が実施された群(A 群)と対照群として減量単純化を行うことなく 3 ヶ月にわたって経過観察された群(B 群)の間の処方実態の比較を行った。

投与量の算出にあたっては、稲垣、稲田の等価換算表を用いた²⁾。尚、患者データは全て匿名化し、個人情報の保護に最大限の注意を払った。

C. 結果

1) 背景因子

本研究で処方実態調査が行われた患者は 6,544 名あり、このうち減量単純化試験にエントリーされた患者は 172 名であった。減量単純化が実施された A 群の患者は 101 名、対照群として減量単純化を行うことなく 3 ヶ月にわたって経過観察された B 群の患者は 71 名であり、58.7%の患者で減量単純化が実施された。

2) 抗精神病薬投与剤数・投与量

処方実態調査が行われた 6,544 名の 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 1.9 ± 1.0 剤・ 803.1 ± 608.1 mg であった。また、減量単純化試験にエントリーされた患者 172 名における 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 2.6 ± 0.8 剤・ $1,010.6 \pm 283.9$ mg であり、投与剤数・投与量共に有意に多かった ($p < 0.05$)。減量単純化が実施された A 群のベースラインにおける 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 2.5 ± 0.7 剤・ $1,027.1 \pm 293.7$ mg であった。また、対照群とした B 群のベースラインに

おける 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 2.7 ± 0.9 剤・ 987.2 ± 269.7 mg であり。A 群と B 群とのベースラインにおける有意差は見られなかった。

3) 減量単純化試験

減量単純化が実施された A 群において、12 週目まで減量が行われた患者 93 名の 1 日平均抗精神病薬投与剤数・投与量 (CP 換算) は 2.0 ± 0.8 剤・ 838.3 ± 275.1 mg であり、24 週目まで減量が行われた患者 74 名では 1.9 ± 0.7 剤・ 793.7 ± 305.0 mg となっており、ベースラインと 12 週目、24 週目の間には有意な減少が見られた ($p < 0.05$)。

4) 中止された薬剤の特徴

減量単純化が実施された A 群の患者において、最も中止が多かった薬剤はリスペリドンの 21 名 (処方人数 50 名)、次いでベゲタミン (A/B)[®] の 20 名 (処方人数 28 名)、レボメプロマジンの 18 名 (処方人数 26 名) の順であった。

D. 考察

2010年度から2012年度にかけてのPCP研究会による処方実態調査では、1日平均抗精神病薬剤数は2.0剤で変化はなく、1日平均抗精神病薬投与量 (CP換算) は802.8mg から794.7mgへと若干減少し、2005年度の調査開始以来、初めて 800.0mgを割ったが、大きな減少は見られていない (PCP研究会 news letterより)。

本研究に参加した施設の処方実態は、PCP研究会による過去3年間の処方実態調査と差はなく、現在の国内における処方実態と大きな乖離はなかった。減量単純化試

験にエントリーされた患者172名では1日平均抗精神病薬投与剤数・投与量(CP換算) 共に参加施設における平均値を上回っており、多剤大量投与患者が選択され、このうち101名の患者において、ベースラインから12週目、24週目へと減量単純化が進展した。

減量単純化された患者の24週目における1日平均抗精神病薬投与剤数・投与量(CP換算) は1.9剤・793.7mgであり、PCP研究会による処方実態調査2012年度の数値とほぼ一致していた。一方、統合失調症の薬物療法では、効果的かつ錐体外路症状が出現しない用量は、ドパミンD₂受容体の占拠率が70 % を越えない用量であると報告されており、この用量は、CP換算量で約600 mg/日 前後とされている¹⁾。したがって、今回の減量単純化試験では、適切な用量までの減量は達成できていない。しかし、A群の患者において、12週目まで減量された患者では、剤数で0.5剤、投与量で188.8mgまで、24週目まで減量された患者では、それぞれ0.6剤、233.4mgの減量単純化が行われており、単純計算による減量速度はそれぞれ15.7mg/週、9.7mg/週であった。この減量速度は、助川による25mg/週以下に適合した減量速度であったが³⁾ できるだけ時間をかけて慎重に減量を行う事は重要であると考ええる。

中止された薬剤は、リスペリドンが最も多かったが、調査対象者における処方数が多い事、他の抗精神病薬との併用が多いことなどがその要因として考えられる。また、ベゲタミン(A/B)[®]、レボメプロマジンの中止が多かった要因としては、所謂“鎮静系”の薬剤の減量が重視されていること

が推定される。

E. 結論：今後に向けて

この数年の間に、国内における統合失調症の薬物療法は第2世代薬が中心となり、第2世代薬の処方による単剤、低用量での薬物治療が期待されるが未だ十分とは言えない。さらに抗精神病薬の投与量は減少しておらず、1日平均抗精神病薬投与量は依然800mgを超えている。本研究による試験結果を踏まえた適切な抗精神病薬の減量手法の提案により、統合失調症の薬物療法が効果的で安全に実施され则认为る。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) Farde, L., Wiesel, F.A., Halldin, C. et al. : Central D₂-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. Arch. Gen. Psychiatry, 45 : 71-76, 1988.
- 2) 稲垣 中, 稲田俊也 : 向精神薬の等価換算, 第22回 持効性抗精神病薬の等価換算(その3): Risperidone 長時間作用型注射剤. 臨床精神薬理 13 : 1349-1353, 2010.
- 3) 助川鶴平. 抗精神病薬の減量単純化の

ための減量速度一覧表の作成 臨床精神
薬理 14: 511-515, 2011.

平成 24 年度厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合（精神障害分野）研究事業）

抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究

分担研究報告書

血清 BDNF 濃度，血漿薬物濃度に関する検討

分担研究者 吉村 玲児（産業医科大学医学部精神医学）

研究要旨

我々に与えられた主な課題は、臨床症状と血中 BDNF 濃度との関連、抗精神病薬減量前後での血中 BDNF 濃度の比較、抗精神病薬投与量と血中薬物濃度との関連や薬物相互作用に関して検討することである。

- 1) 血清 BDNF 濃度は抗精神病薬総投与量とは関連がなかった。さらに臨床症状とも関連がなかった。
- 2) 抗精神病薬の総投与量を 20%減量しても血中 BDNF 濃度は変化しなかった。
- 3) 血清 BDNF 濃度が高い程、錐体外路症状発現のリスクが上昇する。
- 3) 抗精神病薬の多剤・大量療法は薬物相互作用により、ある薬物の血中濃度が予想以上に変化することがある。そしてその現象が、有害事象発現や効果の低下と関連する可能性もある。

A. 研究目的

世界の中でも日本は抗精神病薬の多剤大量療法に寛容な国である。東アジア 6 カ国（中国・香港・日本・韓国・シンガポール・台湾）共同研究の結果でも、日本の抗精神病薬の多剤大量療法の現実が明らかに示された¹。

脳由来神経栄養因子 (BDNF) は神経新生やシナプス可塑性を促進し、学習・記憶・認知機能と深く関連する。近年、統合失調症の病態との関係も想定されている。我々が行った予備研究では、DSM-IV の統合失調症の診断基準を満たす患者のうち解体型と鑑別不能型で血中 BDNF 濃度が低値である傾向が認められた²。また、Green ら³のメタ解析結果では、統合失調症患者の血中 BDNF 濃度は健常者と比較して有意に低値であっ

た。我々の知る限りでは、抗精神病薬の大量多剤の是正と血中物質との関連を詳細に検討した研究はない。

我々に与えられた主な課題は、臨床症状と血中 BDNF 濃度との関連、抗精神病薬減量前後での血中 BDNF 濃度の比較、抗精神病薬投与量と血中薬物濃度との関連や薬物相互作用に関して検討することである。

B. 研究方法

50 施設 163 例のエントリー患者中、16 施設 64 例 (39%) が採血を完了できた。

血清 BDNF 濃度の測定方法

9 時-16 時の間に採血を行い 1 時間の精置後の 1500g で遠心分離後、その上清を -80 の冷凍庫に保存した。血清 BDNF 濃度にはサーカディアンリズムが存在するという報告

もあるが、我々がこれまで健常者 10 例と統合失調症患者 10 例を対象に行った検討では、8, 12, 16, 20 時の 4 点で採血した場合に血清 BDNF 濃度には有意差は認められなかった(data not shown)。したがって、今回の研究では 9-16 時の任意の時間に採血を行った。今回の測定では冷凍と解凍は 2 回以上行わなかったが、我々の行った予備実験では少なくとも冷凍と解凍を 4 回繰り返しても結果に影響はなかった。測定キットには R&D 社 (Minneapolis, USA) の Quantikine RS を用いた。CV 値は intra-assay, inter-assay 共に 10%以下であった⁴。

血漿中薬物濃度の測定方法

最終服薬 13-15 時間後のトラフ値の血中濃度を測定した。測定のために試料 1mL をとり、固相カラム(Focus, アジレントテクノロジー)で抽出した。その後、液体クロマトグラム質量分析装置 (3200QTRAP(r) LC/MS/MS システム, AB, SCIEX) に注入し測定した。

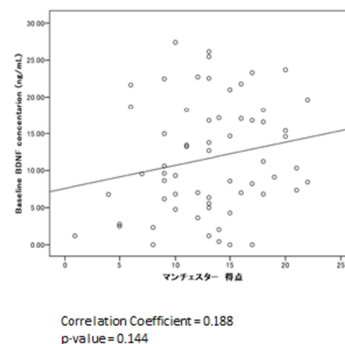
検定は paired t-test を用い、2 変数の相関の検定は Spearman 's correlation を用いた。有意水準は $p < .05$ とした。

C. 研究結果

(1) Baseline のマンチェスター得点と血清 BDNF 濃度

Baseline 血清 BDNF 濃度とマンチェスター得点の間には、有意な関連は認められなかった($r = .188$, $p = .144$) (図 1)。

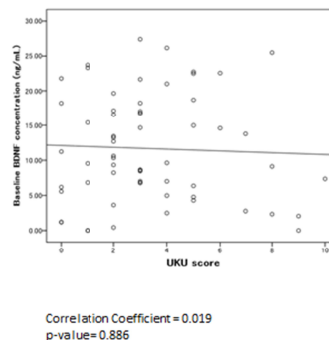
(図1)



(2) Baseline の UKU 得点と血清 BDNF 濃度

Baseline 血清 BDNF 濃度と UKU 得点の間には、有意な関連は認められなかった($r = .019$, $p = .886$) (図 2)。

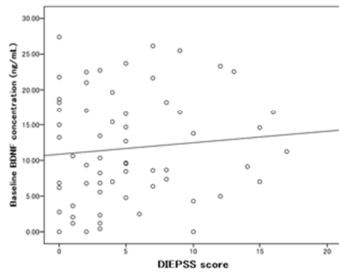
(図2)



(3) Baseline の DIEPSS 得点と血清 BDNF 濃度

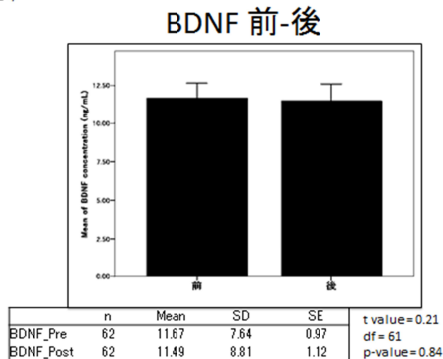
Baseline 血清 BDNF 濃度と DIEPSS 得点の間には、有意な関連は認められなかった($r = .099$, $p = .0443$) (図 3)。

(図3)



(4)抗精神病薬減量前後での血清 BDNF 濃度
 抗精神病薬減量前での血清 BDNF 濃度は 11.67 ± 7.64 ng/mL、減量後の血清 BDNF 濃度は 11.49 ± 8.81 ng/mL であり、両群間には有意差は認められなかった ($t=.21$, $df=61$, $p=.84$) (図 4)。

(図4)

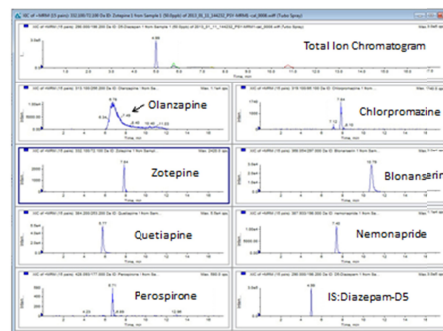


(5)血中抗精神病薬濃度測定
 いずれの抗精神病薬においても、回投与量が投与されても血中濃度は個体ごとに大きな差が認められた。
 (5-a)アリピプラゾール：30mg/day 投与(血中濃度 34.9-1430ng/mL)
 (5-b)リスペリドン：6mg/day 投与(血中濃度 3.6-57.8ng/mL)
 (5-c)パリペリドン：12mg/day 投与(血中濃度 24.3-39.3ng/mL)
 (5-d)オランザピン：20mg/day 投与(血中濃度 0.9-102.0ng/mL)

(5-e)クエチアピン：300-600mg/day 投与(血中濃度 15.5-331.0ng/mL)
 (5-f)ペロスピロン：48mg/day 投与(血中濃度 42.1ng/mL)
 (5-g)プロナンセリン：16-26mg/day 投与(血中濃度 0.3-2.2ng/mL)

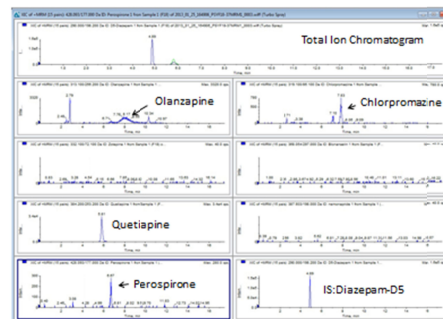
(図5)

Ion Chromatograms of LC/MS/MS obtained from Standard Solution
 -典型的なクロマトチャート例①-



(図6)

Ion Chromatograms of LC/MS/MS obtained from a sample(F18)
 -典型的なクロマトチャート例②-



(6)抗精神病薬投与量と血中薬物濃度 (drug-drug interaction)
 図 5、図 6 に示した典型例ように、多剤大量投与群のクロマトチャートを確認すると多数のピークが認められており、各薬剤間の pharmacokinetic/pharmacodynamic-interaction が生じることが想定される。例えば一つの例を示せば、オランザピンを主剤と治療とされている症例では、併用薬物の減量あるいは中止により、非常に大きくオランザピンの血中濃が変動することが明らか

になった。幾つかの具体症例を提示する。オランザピン (20mg/day) 投与群では $44.9 > 1.5 \text{ ng/mL}$, $30.1 > 0.9 \text{ ng/mL}$, $25.5 > 12.0 \text{ ng/mL}$, $0.3 > 71.1 \text{ ng/mL}$ へと血中濃度が変化していた。

D. 結論

抗精神病薬の総投与量減量完遂症例では、減量前と比較して減量後では血清 BDNF 濃度に差がなかった。以上の結果は抗精神病薬投与量を 20%減量しても血清 BDNF 濃度には影響を与えないことを示唆している。あるいは、今回の対象がすべて多剤併用例であったこと、今回の対象症例が急性期・亜急性期・慢性期と病期がそれぞれことなる異種性の高いサンプルであったことなどが関連している可能性も考える必要がある。我々が健常者 284 例を対象に検討した血清 BDNF 濃度は $17.03 \pm 12.1 \text{ ng/mL}$ であった。今回の統合失調症サンプルと比較検討することは出来ないが、慢性統合失調症患者では、血清 BDNF 濃度が健常者と比較して低下している可能性がある。

Baseline マンチェスター得点と血清 BDNF 濃度との間に相関が認められなかったことは、血清 BDNF 濃度が統合失調症の重症度を反映しないことを示唆している。これまでの報告で非定型抗精神病薬単剤治療されている統合失調症患者では、血清 BDNF 濃度と陰性症状、抑うつ症状、あるいは認知機能などに関連があったとの報告^{5,6}もある。我々の結果は、これらの過去の報告結果とは異なっていた。この結果の乖離に関しても、多剤併用による影響、相互作用が影響した可能性も否定できない。また、本研究では Positive and Negative Syndrome Scale

(SCI-PANSS) を用いた構造化面接を各症例に行わなかった。もし SCI-PANSS を用いた臨床症状評価を行っていれば下位項目と血清 BDNF 濃度との関連が認められた可能性もある。

血清 BDNF 濃度は UKU 得点とは関連がなかった。さらに DIEPSS 得点とも関連が認められなかった。すなわち、血清 BDNF 濃度は抗精神病薬による有害事象全般との関連も錐体外路症状出現リスクとも関係がないことを示唆している。我々がリスペリドン単剤治療されている患者を対象に行った研究では、リスペリドン投与量あるいはリスペリドンおよびその活性代謝産物(8-OH-リスペリドン)血中濃度の和と SAS 得点との間に有意な関連が認められた。このことは、リスペリドンでは投与量および血中濃度と錐体外路症状の出現との間には有意な関連が認められることを示している。以上のことを総合的に考えると、抗精神病薬の血中濃度の高値は錐体外路症状の出現リスクを増加させ、血清 BDNF 濃度を低下させる可能性がある。また、パーキンソン病患者では、血清 BDNF 濃度が低下しているとの報告とも矛盾しない⁷。しかし、今回 DIEPSS 得点と血清 BDNF 濃度には有意差が認められなかった。その原因として、本研究の症例は多剤併用例が多く、薬物相互作用により投与量と血中薬物濃度とが関連しなかった可能性が示唆される。さらに、錐体外路症状出現には抗精神病薬(クロルプロマジン換算量)以外の因子(受容体や酵素などの遺伝子多)も関与している可能性を考える必要がある。

抗精神病薬を数種類同時に使用すると、各薬物間の薬物相互作用生じる。それには

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic な原理によるものが多い。今回の研究では、主剤としてオランザピンは最も多く用いられていた。そこで、オランザピンが主剤の症例に関して薬物相互作用に関して血中薬物濃度に関して検討をした。その結果から明らかになったことは、オランザピンを同じ量投与しても併用薬が血中オランザピン濃度を大きく変化させていたことである。ある症例では、231 倍も血中濃度が上昇していた（もちろん、服薬コンプライアンスの状況がどうであったのか疑う余地はある）。この変化がオランザピンの効果や有害事象の発現と関係する可能性にも注意する必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

文献

1.Yoshimura R, Okamoto T, Nakamura J, et al.: Prescription pattern of antipsychotic drugs for schizophrenic inpatients in Japan: research on East Asia Psychotropic Prescription Pattern-Antipsychotics study. Psychiatry Clin Neurosci 60: 778-9, 2006
2.Yoshimura R, Hori H, Sugita A, et al.: Treatment with risperidone for 4 weeks increased plasma

3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels, but did not alter plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31: 1072-7, 2007

3.Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, et al.: Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. Mol Psychiatry 16:960-72, 2011

4.Katsuki A, Yoshimura R, Kishi T, et al.: Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), BDNF gene Val66Met polymorphism, or plasma catecholamine metabolites, and response to mirtazapine in Japanese patients with major depressive disorder (MDD). CNS Spectr 17: 155-63, 2012

5.Zhang XY, Liang J, Chen da C, et al.: Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. Psychopharmacology 222: 277-84, 2012

6.Niitsu, Shirayama Y, Matsuzawa D, et al.: Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35: 1836-40, 2011

7.Scalzo P, Kümmer A, Bretas TL, et al.: Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. J Neurol 257: 540-5, 2010

平成 24 年度厚生労働科学研究補助金（障害者対策総合（精神障害分野）研究事業）

抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的な是正に関する臨床研究

分担研究報告書

臨床研究と多剤大量処方のは正に関するアンケート調査

分担研究者 山之内芳雄（藤田保健衛生大学医学部精神神経科学
国立精神・神経医療研究センター）

研究要旨

本研究の目的である抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正のためには、臨床試験を裏付けるべく、参加した医療スタッフの不安や認識等について調査すべきものと考えた。そこで、全国 55 の全協力施設を対象にアンケート調査を行い、125 名の医療スタッフから回答を得た。

臨床試験の症例選択では「良くなる期待」よりも「大丈夫であろう」といった消極的理由が多く、担当スタッフは「未知の不安を抱きつつ」も「やや緩徐と思われるプロトコル」に従って減量を行い、結果「減量しても大丈夫」だと感じた、という結果が示された。それを他の多くの患者に対して行うことに当たっては、「医師を始めとした医療スタッフが理解できる適切なガイドライン」が必要であると回答を得た。

本アンケートは、実際に患者を取り扱ったスタッフの意見が反映されており、この結果も考慮した多剤大量処方の安全で効果的な是正に向けたガイドラインが望まれるところである。

A. 研究目的

本研究班では、全国 55 の精神科医療施設の統合失調症患者を対象に「抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正」をすするため臨床試験を行った。協力施設においては、医師・薬剤師をはじめ看護師・事務職員・臨床心理技術者など多くの医療スタッフに臨床試験に協力いただいた。協力いただいたスタッフには、臨床試験を遂行するに当たり様々な業務を行っていただき、臨床試験を終えることができた。

また、臨床試験においては、実臨床に即した研究デザインであるため、施設ごとで症例選択や薬剤減量方法に多くの裁量を持

たせた。そのため、症例担当者の判断を要する場面が多く、本研究の目的である抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正のためには、それら裁量事象やその際の認識等について調査すべきものと考えた。そこで、全協力施設を対象にアンケート調査を行い、上記傾向について調査を行った。

B. 研究方法

平成 24 年 11 月に、「抗精神病薬の多剤大量処方の安全で効果的な是正に関する臨床研究」に参加協力いただいた全国 55 施設にて、本研究に携わった医療スタッフ全員を対象に別添アンケートを実施した。

表 1. アンケート対象背景

	精神科医師	薬剤師	CRC	看護師	事務職員	その他	計	
数	67	32	3	9	11	3	125	
平均精神科経験年数(年)	17.4	13.9	4	19.1	6.6	4.7		
平均施設経験年数(年)	9.4	11.9	3.7	14.1	6.7	3.8		
役割	症例選択	40	10	1	3	1	0	55
(複数回答)	主担当	50	4	0	0	0	0	54
	副担当	9	11	0	7	0	3	29
	庶務	20	20	1	0	8	0	49
	事務局	26	18	2	2	4	0	52
	統括	20	4	1	0	1	0	26
計		165	67	5	12	14	3	265
一人あたりの役割数		2.5	2.1	1.7	1.3	1.3	1.0	2.1

調査内容の概要は、1. 職種・研究における役割・経験年数等の基礎的項目、2. 多くの対象患者から対象症例を選択した理由に関する項目、3. 症例に対して抗精神病薬を減量することへの不安とその要因、4. 減量した後の所感、5. 多剤大量処方の認識について研究前後での変化、6. 多剤大量処方の是正の必要性とその効果的な方法、について主に複数回答可能な選択式で尋ねた。

なお、1.の研究における役割に応じて、2~4については回答いただく対象を限定し、5,6については全員に回答いただいた。

表 2. 症例選択の理由

C. 研究結果

125名から回答があり、すべて有効回答であった。

1.回答を得た職種・研究における役割・経験年数について表 1.に示した。各職種の研究における役割の数についても示したが、医師が一人当たり 2.5 役割、薬剤師が 2.1 役割をしており、医師・薬剤師に負担を強いる結果であった。2.の症例選択理由の回答対象者は 55 名、3.減量への不安・4.減量後の所感の回答対象者は 73 名であった。

	人数	
		55
(複数回答)	1. 患者さんが薬剤減量に積極的だった	10
	2. 患者さんが同意してくれそうだった	36
	3. (先生が)その患者さんに対して、薬剤減量を特にしたかった	14
	4. 薬剤減量をして、患者さんが調子を崩さないだろうと思った	29
	5. 薬物減量をして、患者さんに(病状以外の)問題は生じないと思った	17
	6. 薬剤減量をする、患者さんの症状が良くなると予測した	6
	7. 薬剤減量をする、患者さんの副作用が減ると予測した	19
	8. 薬剤減量をする、患者さんのQOLが良くなると予測した	15
	9. 組み入れ基準に合致する患者さんが他にいなかった	10
	10. 投与されている抗精神病薬が多い方だった	20
	11. 投与されている抗精神病薬が少ない方だった	2
	12. 組み入れ基準に合致する患者さんからランダムに選択した	4
	13. 研究期間内にタイミングよく来院した患者さんを選択した	2
	14. その他	2
		186
(再掲)	積極的理由(1,3,6,7,8,10)	84
	消極的理由(2,4,5,9,11,12,13)	102

表 3. 減量への不安とその理由

不安あり		21
症例により不安あり		29
なし		23
人数計		73
理由	1. 現処方の状態しか診ていないから	17
(複数回答)	2. 現処方は自らが決めたものではないから	8
	3. 過去に激しい症状があった(と聞いている)から	27
	4. 担当者さま自身がほとんど薬物減量をしたことがなかったから	8
	5. 患者さん本人が不安を述べたから	4
	6. 患者さん本人が不安を述べるだろうと思ったから	3
	7. 周囲(ご家族・他の職員)から不安・懸念の訴えがあったから	4
	8. 周囲(ご家族・他の職員)が不安・懸念を述べるだろうと思ったから	7
	9. もし悪化した際の対応について、技術面で不安があったから	3
	10. もし悪化した際の対応について、施設面で不安があったから	2
	11. その他	1
理由計		84
(再掲)	未経験の不安(1,2,4,6,8,9,10)	48
	意見・経験から(3,5,7)	35

2. 症例選択理由について表 2. に示した。それぞれの理由について、患者の状態が改善することを想定した「積極的理由」と、患者の状態が悪くならないだろう、あるいは患者に嫌がられないであろうという「消極的理由」に分類したところ、消極的な理由が 102 件(54%)と多数であった。3. の減量への不安に関する結果を表 3. に示した。73 名の医療スタッフのうち、減量への不安を感じたのは 50 名(68%)であり、多くの医療スタッフが

既に多剤大量処方されている患者の減量への不安を感じていた。次にその不安を感じた理由を表 3. に示した。73 名から 84 件の不安の理由が挙げられ、患者の過去に激しい症状がある、あるいは減量の経験がないため、現状に関わらず減量に躊躇するという回答が多かった。不安を感じる理由についても、過去の経験や意見に基づいたものと、特にネガティブな意見や経験をしていないが予期不安だけのもの、の 2 つに分類したところ、未

経験の予期不安の方が多かった(48件, 58%)。

次に、実際に減量介入した後に、減量をして大丈夫と認識したかを表4.、本研究のプロトコールに対する適切性を質問した結果を表5に示した。減量前は50名(68%)が不安を感じていたが、減量後は46名(63%)が大丈夫だと認識し、さらに減量は良くなかったと感じた医療スタッフはいなかった。また、プロトコールの適切性に関しては、42名(57%)が適切と感じ、25名(34%)は減量速度が遅いと感じた。また、

表4. 減量後の所感

減量後の所感		
減量しても大丈夫なのと思った		46
減量は慎重にすべきだと思った		27
減量はよくないことだと思った		0
計		73

表5. プロトコールの適切性

プロトコールの適切性		
急激・侵襲的だと感じた		1
適切だと感じた		42
緩徐・慎重だと感じた		25
どの薬物を減量すべきか苦慮した		5
計		73

担当者の裁量に任された減量する薬剤の

表6. 臨床試験前後における多剤大量処方に対する認識

		後						
		すべてよくない	一部必要	多く必要	考えない	知らない		
前	すべてよくない	53	12	0	0	0	0	65
	一部必要	12	35	1	0	0	0	48
	多く必要	0	1	1	0	0	0	2
	考えない	1	3	0	2	0	0	6
	知らない	1	0	0	1	2	0	4
		67	51	2	3	2	0	125

図1.

選択だが、5名(7%)が苦慮したと回答した。

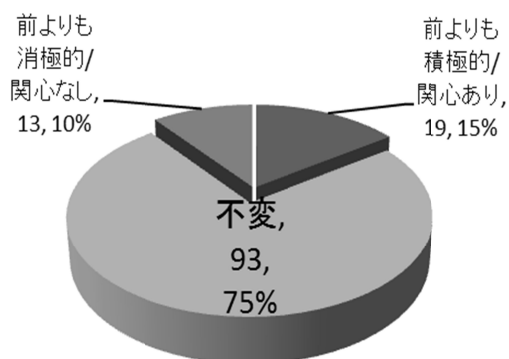
全員に回答いただいた減量に関する研究前後の認識の変化について表6に示した。これに基づき、研究を行うことで減量に対して、積極的になった/ 不変/ 消極的になった、に分類した結果を図1に示した。19名(15%)が減量に対して積極的に変化した一方で、13名(10%)が消極的に変化していた。最後に、多剤大量処方の是正の必要性について図2に示した。114名(91%)が是正の必要性を感じており、その方法については図3に示したようになった。

D. 結論

このアンケート結果から、多剤大量投与の是正について想定されるストーリーとして、「大丈夫そうであろう」患者に対して「未知の不安を抱きつつ」も「やや緩徐と思われるプロトコール」に従って減量を行い、結果「減量しても大丈夫」だと感じた。それを他の多くの患者に対して行うことに当たっては、

図2

減量に対する認識の変化



多剤大量処方の是正は必要か

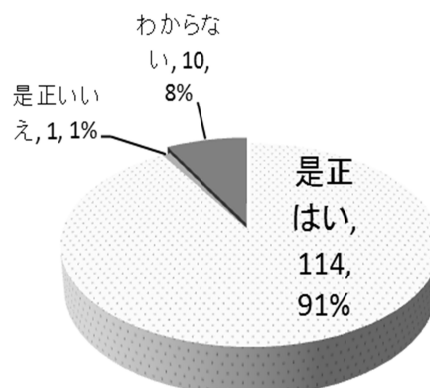
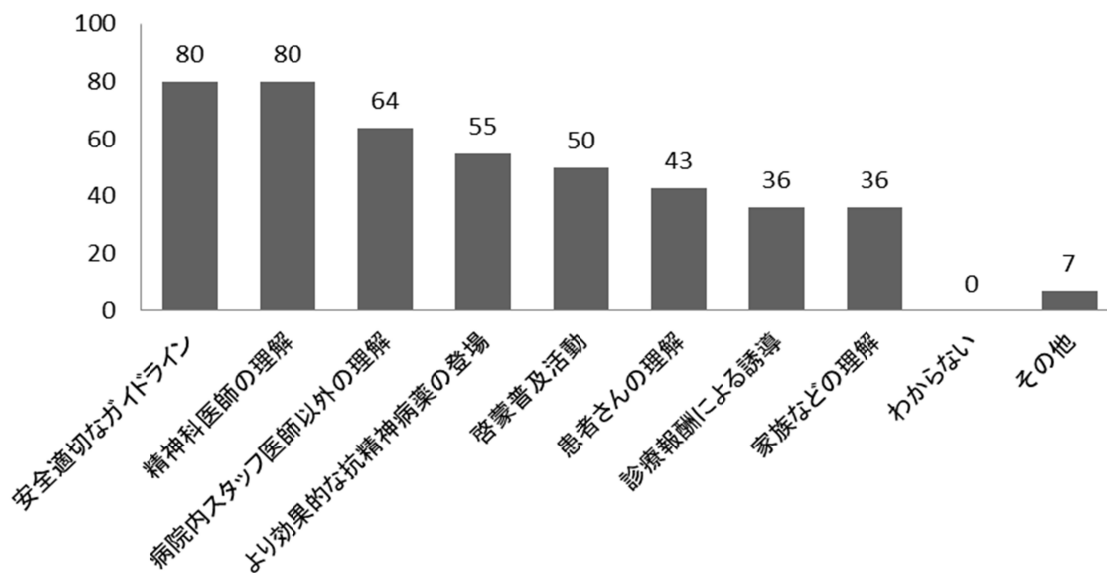


図3. 多剤大量処方是正の効果的な方法



「医師を始めとした医療スタッフが理解できる適切なガイドライン」が必要である、というものであろう。しかし、本調査は本臨床試験に参加するに至った施設のみの意向を聞いたものであり、このストーリーのさらなる客観性や適格性について、多くの意見を聞きコンセン

サスを得ていく必要があると思われる。

- H. 健康危険情報
なし
- I. 研究発表
なし

なし

J. 知的財産権の出願・登録状況

別添 アンケート調査用紙

あなたについて

・職種を教えてください

1. 精神科医師
2. 精神科以外の医師
3. 薬剤師
4. CRC
5. 看護師
6. 事務職員
7. その他()

・年代を教えてください

1. 29歳以下
2. 30 39歳
3. 40 49歳
4. 50 59歳
5. 60歳以上

・精神科経験年数(通算・兼職も含む)を教えてください

・現在の施設での経験年数を教えてください

・本研究における役割を教えてください(複数回答可)

A・Dへ	1. 症例の選択をした
B・Dへ	2. 症例の主担当者であった
	3. 症例のフォローアップに関わった(主ではない)
C・Dへ	4. 院内で研究班に関わる事務作業(謝礼金、データ入力、処方調査など)をした
	5. 研究班との連絡・調整をした
Dへ	6. 院内での役割を決めた(担当者の人選等)
	7. その他 ()

注: 例: 副院長先生で症例を選び自らも担当し、研究班との連絡もしたが、処方調査や入力
は事務に任せた。 1,2,5,6 を選ぶ A,B,C,D すべてにお答えください。

例: 看護長で、症例選択で医師と相談し、選ばれた症例の経過を見ていた

1,3 を選ぶ A,B,D にお答えください

A

多くの患者さんの中から本研究に参加する症例を選択した理由を教えてください。(複数回答可)

1. 患者さんが薬剤減量に積極的だった
2. 患者さんが同意してくれそうだった
3. (先生が)その患者さんに対して、薬剤減量を特にしたかった
4. 薬剤減量をして、患者さんが調子を崩さないだろうと思った
5. 薬物減量をして、患者さんに(病状以外の)問題は生じないと思った
6. 薬剤減量をする、患者さんの症状が良くなると予測した
7. 薬剤減量をする、患者さんの副作用が減ると予測した
8. 薬剤減量をする、患者さんの QOL が良くなると予測した
9. 組み入れ基準に合致する患者さんが他にいなかった
10. 投与されている抗精神病薬が多い方だった
11. 投与されている抗精神病薬が少ない方だった
12. 組み入れ基準に合致する患者さんからランダムに選択した
13. 研究期間内にタイミングよく来院した患者さんを選択した
14. その他()

B

薬物減量に対して不安はありましたか。

1. あった 2. 症例によってはあった 3. なかった

1.不安があった, 2.症例によって不安があった、と回答された方にお伺い
します。不安があった理由について、教えてください(複数回答可)。

1. 現処方の状態しか診ていないから
2. 現処方は自らが決めたものではないから
3. 過去に激しい症状があった(と聞いている)から
4. 担当者さま自身がほとんど薬物減量をしたことがなかったから
5. 患者さん本人が不安を述べたから
6. 患者さん本人が不安を述べるだろうと思ったから
7. 周囲(ご家族・他の職員)から不安・懸念の訴えがあったから
8. 周囲(ご家族・他の職員)が不安・懸念を述べるだろうと思ったから
9. もし悪化した際の対応について、技術面(処方の戻し方など)で不安があったから
10. もし悪化した際の対応について、施設面で不安があったから
11. その他()

皆さんに伺います。薬物減量期間中のプロトコールに関してのご感想に
ついて教えてください(複数回答可)。

1. プロトコールの減量速度は急激・侵襲的だと感じた
2. プロトコールの減量速度は適切だと感じた
3. プロトコールの減量速度は緩徐・慎重だと感じた
4. どの薬物を減量すべきか苦慮した
5. その他()

本研究で対象患者さんが減量されて、どのように思われましたか。

1. 減量しても大丈夫なのだった

2. 減量は慎重にすべきだと思った
3. 減量はよくないことだと思った

薬物減量のポイントやコツがありましたら教えてください。

研究期間中の診療を通して、困難な点がありましたらお知らせください。

C

当研究班の担当者の対応でよかった点があれば教えてください。

当研究班の担当者の対応で、改善すべき点や、あれば良かった点があれば教えてください。

D

・本研究に参加される以前、抗精神病薬の多剤大量処方についてどのように考えておられましたか。

1. 患者さんにとって良くないものだと思っていた
2. 一部の患者さんにとっては必要なものだと思っていた
3. 多くの患者さんにとって必要なものだと思っていた
4. 知っているが特に考えていなかった
5. 知らなかった
6. その他()

・現在、抗精神病薬の多剤大量処方についてどのように考えておられますか。

1. 患者さんにとって良くないものだと思う
2. 一部の患者さんにとっては必要なものだと思う
3. 多くの患者さんにとって必要なものだと思う

4. 知っているが特に考えていない
5. 知らない
6. その他()

・抗精神病薬の多剤大量処方のは正は必要だと思いますか。

1. はい
2. いいえ
3. わからない

先の質問で 1.はい、と答えられた方にお伺いします。

抗精神病薬の多剤大量処方のは正に必要なものは何だと思えますか(複数回答可)

1. 安全・適切なガイドライン
2. 診療報酬による誘導
3. 啓蒙・普及活動
4. より効果的な抗精神病薬の登場
5. 精神科医師の理解
6. 病院内スタッフ(医師以外)の理解
7. 患者さんの理解
8. 家族などの理解
9. わからない
10. その他()

・本研究に関するご意見・ご感想・ご要望など(フィードバックしてほしい事項など)他にありましたら、ご記入願います。

別添 アンケート調査用紙

あなたについて

・職種を教えてください

1. 精神科医師
2. 精神科以外の医師
3. 薬剤師
4. CRC
5. 看護師
6. 事務職員
7. その他()

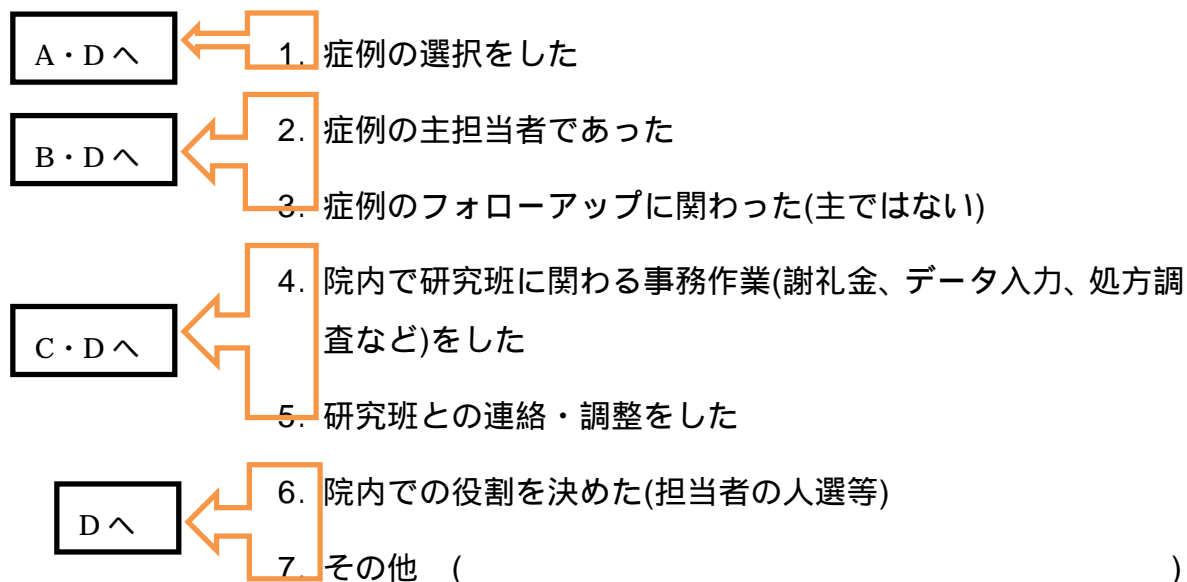
・年代を教えてください

1. 29歳以下
2. 30 39歳
3. 40 49歳
4. 50 59歳
5. 60歳以上

・精神科経験年数(通算・兼職も含む)を教えてください

・現在の施設での経験年数を教えてください

・本研究における役割を教えてください(複数回答可)



注: 例: 副院長先生で症例を選び自らも担当し、研究班との連絡もしたが、処方調査や入力は事務に任せた。 1,2,5,6 を選ぶ A,B,C,D すべてにお答えください。

例: 看護長で、症例選択で医師と相談し、選ばれた症例の経過を見ていた

1,3 を選ぶ A,B,D にお答えください

A

多くの患者さんの中から本研究に参加する症例を選択した理由を教えてください。(複数回答可)

1. 患者さんが薬剤減量に積極的だった
2. 患者さんが同意してくれそうだった
3. (先生が)その患者さんに対して、薬剤減量を特にしたかった
4. 薬剤減量をして、患者さんが調子を崩さないだろうと思った
5. 薬物減量をして、患者さんに(病状以外の)問題は生じないと思った
6. 薬剤減量をすると、患者さんの症状が良くなると予測した
7. 薬剤減量をすると、患者さんの副作用が減ると予測した
8. 薬剤減量をすると、患者さんの QOL が良くなると予測した
9. 組み入れ基準に合致する患者さんが他にいなかった
10. 投与されている抗精神病薬が多い方だった
11. 投与されている抗精神病薬が少ない方だった
12. 組み入れ基準に合致する患者さんからランダムに選択した
13. 研究期間内にタイミングよく来院した患者さんを選択した
14. その他()

2. 減量は慎重にすべきだと思った
3. 減量はよくないことだと思った

薬物減量のポイントやコツがありましたら教えてください。

研究期間中の診療を通して、困難な点がありましたらお知らせください。

C

当研究班の担当者の対応でよかった点があれば教えてください。

当研究班の担当者の対応で、改善すべき点や、あれば良かった点があれば教えてください。

D

・本研究に参加される以前、抗精神病薬の多剤大量処方についてどのように考えておられましたか。

1. 患者さんにとって良くないものだと思っていた
2. 一部の患者さんにとっては必要なものだと思っていた
3. 多くの患者さんにとって必要なものだと思っていた
4. 知っているが特に考えていなかった
5. 知らなかった
6. その他()

・現在、抗精神病薬の多剤大量処方についてどのように考えておられますか。

1. 患者さんにとって良くないものだと思う
2. 一部の患者さんにとっては必要なものだと思う
3. 多くの患者さんにとって必要なものだと思う

4. 知っているが特に考えていない
5. 知らない
6. その他()

・抗精神病薬の多剤大量処方のは正は必要だと思いますか。

1. はい
2. いいえ
3. わからない

先の質問で 1.はい、と答えられた方にお伺いします。

抗精神病薬の多剤大量処方のは正に必要なものは何だと思いますか(複数回答可)

1. 安全・適切なガイドライン
2. 診療報酬による誘導
3. 啓蒙・普及活動
4. より効果的な抗精神病薬の登場
5. 精神科医師の理解
6. 病院内スタッフ(医師以外)の理解
7. 患者さんの理解
8. 家族などの理解
9. わからない
10. その他()

・本研究に関するご意見・ご感想・ご要望など(フィードバックしてほしい事項など)他にありましたら、ご記入願います。