

平成 22-24 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 22-24 年度 総合研究報告書

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

古橋 功一 (藤田保健衛生大学)

西尾 礼子

岸 辰一

野村 みどり

小西 健

服部 恭子

小林 志穂

林 貴子

榊原 弘将

藤田 千恵

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	南ヶ丘病院
刈谷病院	聖十字病院
鳥取医療センター	共和病院
小嶺江藤病院	仁大病院
医療福祉センター倉吉病院	国立病院機構北陸病院
沼津中央病院	医療法人社団一秀会葛飾橋病院
日明病院	東尾張病院
一陽病院	水明会 佐潟荘
東京青梅病院	高松病院
大分下郡病院	ときわ病院
土佐病院	布袋病院
森本病院	八幡厚生病院
虹と海のホスピタル(進藤病院)	日野病院
慈恵中央病院	汐入メンタルクリニック
西川病院	筑波東病院
若草病院	朝日病院
石橋病院	平塚病院
新阿武山病院	河田病院
武蔵野中央病院	三枚橋病院
桶狭間病院	偕成会住吉病院
修徳会林病院	山梨県立北病院
琉球病院	静岡県立こころの医療センター
黒野病院	泉原病院
天久台病院	さいがた病院
山容病院	晴和病院
明生病院	愛宕病院
太宰府病院	渡川病院
こころの医療センター駒ヶ根	

目次

	ページ
総合研究報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	4
1. 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試験 岩田仲生 助川鶴平 稲田俊也 稲垣中 山之内芳雄……………	5
2. 抗精神病薬の多剤併用大量投与を適正化するための減量速度表の作成 について 助川 鶴平……………	13
3. 治療転帰尺度の概要とその理由 稲垣 中……………	16
4. 臨床研究実施上のフォローアップ体制構築とアンケート調査 山之内芳雄・助川 鶴平……………	23
5. 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 ……………	33
6. 血清 BDNF 濃度、血漿薬物濃度に関する検討 吉村 玲児……………	36

総合研究報告書

平成 22-24 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試験
総合研究報告書

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）
稲田 俊也 （公益財団法人神経研究所）
稲垣 中 （公益財団法人神経研究所）
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。平成 22 年度に作成したプロトコルに基づき、平成 22 年 11 月から 24 年 12 月にかけて、全国 55 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。

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 名がプロトコルにある組み入れ基準を満たし、プロトコ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。結果、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。

A. 研究目的

わが国の統合失調症患者に対する投薬の現状は、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、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 of 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

平成 22 年度に作成したプロトコルに基づき、平成 22 年 11 月から 24 年 12 月にかけて、全国 55 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 is 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は後述等)、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、6 施設 14 人において、BACS-J(統合失調症認知機能簡易評価尺度日本版)を行い、減量単純化前後での認知機能の変化を評価した。

(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い、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. 減量単純化の臨床試験結果

<割り付けおよび継続率>

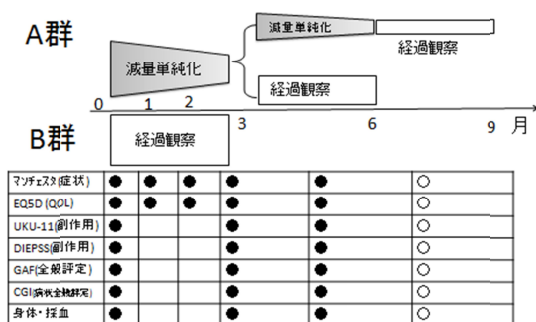
本臨床試験は、平成 22 年 11 月から平成 24 年 3 月までを組み入れ期間とし、全国 55 施設から 179 名の統合失調症患者が適格性確認のためエントリーされた。このうち、163 名がプロトコルにある組み入れ基準を満たし、プロトコルに従った減量単純化介入を行った A 群 101 例と、3 か月間経過観察をした B 群 62 例に、委託事務機関で乱数表によってランダムに振り分けられ

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				

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 1.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 2.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。

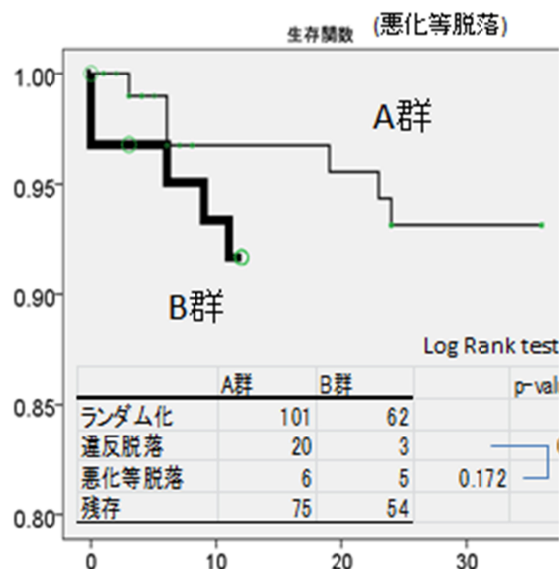
図 1.



介入/経過観察を行った 163 例につき、図 1.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。

次に、各評価尺度に関して評価項目ごとの傾向も含め子細に検討した。

図 2.



<全般的な解析>

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

<マンチェスタースケール(MS)(症状)とEQ5D(QOL)>

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。

表 3. に示したとおり, 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 群は 148.6 (144.5) 月, B1 群が 143.6 (132.0) 月で有意差はなかった。

表 3. 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。

試験開始時の MS 合計点の平均点は、表 4 のとおり、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 4 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・	1.91 ± 0.92	1.93 ± 1.02
不適切な感情		
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、表 5 のとおり、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。項目別にみてゆくと、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5 対象患者の改善度

	A群(n=95)	B1群(n=58)
マンチエスタ尺度		
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

EQ5Dにおいては,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。

<DIEPSS(錐体外路副作用)>

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群は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。

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 平均改善幅は表 6 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, においても 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。

表 6

	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

<UKU-11>

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。

<BACS-J(認知機能)>

BACS-J(統合失調症認知機能簡易評価尺度 日本版) が施行された合計 13 名の性別は、男性 7 名、女性 6 名であった。減量単純化前後での認知機能の変化を評価したところ、

10名で改善、3名で悪化が見られた。全体平均では、減量前の COMPOSITE SCORE は-2.35、減量後は-2.21、で、0.14の改善がみられた。

D. 結論

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。

各項目ごとにおける考察であるが、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。DIEPSSにおいては、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。最後に、自律神経系の副作用は、有意に改善した項目が見られ、他の尺度と比べると変化が多いものであった。特に、慢性統合失調症入院患者で多く見られる便秘や多飲に改善が見られたことは特筆すべきであり、今後の子細な解析・検討が必要である。

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

平成 22-24 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

総合研究報告書

抗精神病薬の多剤併用大量投与を適正化するための減量速度表の作成について

分担研究者 鳥取医療センター 助川 鶴平

わが国固有の薬剤投与方法である統合失調症患者に対する抗精神病薬の多剤併用大量投与は、錐体外路系副作用、自律神経系副作用の面から身体に有害であり生命的予後が悪化する可能性が指摘されている。わが国では未だに多くの患者に多剤併用大量投与が行われている。この解決のために厚生労働省精神・神経研究委託費による「統合失調症の治療及びリハビリテーションのガイドライン作成とその実証的研究」班(浦田班)、「統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究」班(塚田班)にて抗精神病薬の減量単純化(減量と剤数削減)の方法を提案し¹⁾、その有効性を無作為割付試験にて検証した²⁾。しかし、この方法はあまり普及していない。その理由はこの方法が多くの臨床家にとってあまりなじみのない chlorpromazine 等価換算量を元に作られ説明されているからではないかと考えた。そこで chlorpromazine 等価換算量に拠らない実投与量での各抗精神病薬の減量速度を明らかにすることにした。

A. 単剤化と減量に関する初期の研究

抗精神病薬 1 剤当たり死亡危険性が 2.5 倍になるという Waddington らの研究³⁾は当時のわが国の多くの臨床家にとってショッキングなものであった。このため、剤数を削減し単剤化を目指した研究が行われた。しかし、この研究の成功率は高くなかった。抗精神病薬の剤数を削減しているにもかかわらず、抗精神病薬の副作用である錐体外路系副作用や悪性症候群などが出現すること、および、Chlorpromazine 等価換算総投与量を減少させなくとも不眠・不穏に引き続き幻覚・妄想など

の精神症状の再発がかなりの確率(30-50%)で起こることが明らかになった。また、罪責感・誇大性・心気的症状・敵意などが強く、感情的に不安定な患者では単剤化が難しいことが明らかになった。この当時は精神症状の再発をおそれて低力価抗精神病薬から削減することが多かった。低力価抗精神病薬は高力価薬に比較して大量に使われることが多く、このために高力価薬に比較して抗コリン作用が強い。その低力価薬を減量することは抗コリン性離脱症状を惹起することが多くこのために不眠・不穏などが生じる一方、錐体外路系副作用も出

現するのであると考えられた。

一方、抗精神病薬の適当な投与量は Chlorpromazine 等価換算量で一日当たり 600mg ぐらいという報告が Kapur ら⁴⁾によりなされており、Chlorpromazine 等価換算総投与量が 1000mg を越えることが多いわが国の大量療法も問題であった。そのため減量の研究も行われた。研究として行う減量では一定の期間に一定の目標値に対して減量してゆくために開始時の投与量が多い症例は少ない症例に比較して早い速度で減量することとなる。従って、開始時の投与量の多い症例では幻覚・妄想などの陽性症状の出現が多かった。これらのことは、浦田班で行われた研究だけではなく、他の研究でも同様な傾向を示していた。

B. 減量・単純化の方法の提唱

上記のように長期に抗精神病薬の多剤併用大量投与を受けている患者に対して、急速に単剤化する、もしくは、適当な用量に減量することは、精神症状の悪化と副作用や離脱症状の出現をもたらすだけであり危険であることが明らかとなった。従って、どのくらいの速度で減量すれば良いかを算出する必要が生じた。速度を考える上で総投与量に対する割合で考えるのか、それとも一定の速度で減量するのか、二つの考え方がある。より大量に抗精神病薬を処方されている患者ほど脳を含めた全身が大量投与に馴染んでいることから、割合としてはゆっくりと減量するべきものと考えられた。抗

精神病薬総投与量の多いものほど割合としてはゆっくりと、と考えると抗精神病薬総投与量に対する割合ではなく、一定の速度で減量していく方が良いものと考えられた。

これらのことを元にいくつかの先行研究における減量に成功した群と失敗した群の減量速度を求め比較した。成功群の減量速度は Chlorpromazine 換算投与量で一週間当たり約 40mg、失敗した群では約 100mg であった。これは当初予想されたよりも遙かに少ない量であった。抗コリン作用が強い低力価薬ではさらに少ない一週間当たり 25mg ぐらいが適当と考えられた。低力価薬を少なくした分、高力価薬はやや早く一週間あたり 50mg まで許容することとした。また、剤数削減に関しては、感情的に不安定であるなど剤数削減が困難な症例が存在することから、単剤化ではなく、抗精神病薬二剤をも許容した単純化を目標とすることとした。

浦田班・塚田班で提唱された減量単純化の方法¹⁾では抗精神病薬を低力価抗精神病薬(以下、低力価薬とする)と高力価抗精神病薬(以下、高力価薬とする)に分け、それぞれの最大許容減量速度を規定している。低力価薬は chlorpromazine 100mg との等価量が 10mg 以上であるもの、高力価薬は chlorpromazine 100mg との等価量が 10mg 未満であるものと定義した。一週間当たりの chlorpromazine 換算減量速度を mg CP/週と表記したとき、最大許容減量速度は、低力価薬で 25mg CP/週、高

力価薬で 50mg CP/週と規定した。

この方法の有効性を裏付けるため、無作為割付対照試験が行われた²⁾。減量単純群 19 例、対照群 20 例と症例数が少ないため両群間の有意差はなかった。しかし、減量に成功した群では対照群に比較し、自律神経系副作用である UKU-11 が改善したことが示された。

C. 減量表の作成

当研究班は抗精神病薬の適正化を目的としている。これを行うために Chlorpromazine 等価換算量ではなく、抗精神病薬の実投与量での減量速度を明らかにする必要があった。

上記の減量単純化の方法における最大減量速度をもとに市販されている各種抗精神病薬を高力価薬・低力価薬に分け、それぞれの最大許容減量速度を計算し一覧表を作成した⁵⁾。なお、chlorpromazine 等価換算は稲垣らの方法に従った。この方法による多剤併用の是正に関する臨床研究を進め、その安全性について実証することが求められる。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. 助川鶴平、坂本宏、金沢耕介ら . 抗精神病薬の減量化単純化研究の提案 : 多剤大量投与問題の解決に向けて . 厚生労働省精神・神経委託費 13 指-2「統合失調症の治療及びリハビリテーションのガイドライン作成とその実証的研究」, 平成 15 年度報告書, pp.37-43, 2004.
2. 助川鶴平、伊藤寿彦、長谷川恵他 : 抗精神病薬の減量単純化 . 鳥取臨床科学研究会誌 1(1):169 - 181 頁、2008.
3. Waddington, J.L., Youssef, H., Kinsella, A.: Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. Br. J. Psychiatry, 173:325-329, 1998.
4. Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C. et al: Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first schizophrenia. Am. J. Psychiatry, 157: 514-520, 2000.
5. 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 22-24 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

治療転帰尺度の概要とその理由

分担研究者 稲垣 中 (慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科)

研究要旨

本稿では「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」において主要評価項目に採用された EuroQOL, および精神症状に関する副次評価項目として採用された Manchester Scale について概説するとともに, 目標症例数とその設定根拠について説明した。

A. はじめに
海外と比較して, わが国では統合失調症患者に複数の抗精神病薬が同時に投与されることが多い上に, 全体の抗精神病薬の投与量も多いことが以前より指摘されてきた。わが国ではこのような処方慣習は『抗精神病薬の多剤大量投与』と呼ばれているが, 抗精神病薬の多剤大量投与は錐体外路症状をはじめとした有害事象のリスクを増大させるのみならず, 生命転帰の面でも不利益をもたらす可能性があるといわれている 1)。

厚生労働科学研究補助金により運営される臨床研究「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, 本研究と略)は多剤大量投与を受けている患者において, 抗精神病薬の剤数を減らすとともに, 全体の投与量を削減する(以下, 減量単

純化と略)ことを試みる目標症例数 400 名の多施設共同実証的研究であり, 臨床実地で減量単純化を行うための指針を策定することを目指している。

本研究では統合失調症の臨床症状評価尺度として, マンチェスタ尺度 (Manchester Scale: 以下, MS と略) 日本語版 2), および EuroQOL 日本語版 3) が使用されることが予定されている。本稿では本研究でこれら 2 つの評価尺度を使用する理由と症例数設定にもたらした影響について説明する。

B. 先行研究で採用された評価尺度と問題点
本研究の前身にあたる厚生労働省精神・神経疾患研究費「19 指-1 統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究(主任研究者: 塚田和美)」の一環として実施された「統合失調症

患者における抗精神病薬の多剤併用大量投与の減量・単純化に関する研究(以下,減単研究と略)「4)では治療転帰として簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale: 以下, BPRS と略)や総合評価尺度(Global Assessment Scale: 以下, GAS と略)治療転帰の指標として用いられた。BPRSとGASはいずれもこれまでの臨床研究で広範に使用されてきた評価尺度であり,減量単純化による治療転帰を評価する上でも理にかなっているように思われるが,いくつかの問題点・限界もまた存在する。

1つは, BPRS には陽性・陰性症状評価尺度(Positive And Negative Syndrome Scale: 以下, PANSS と略)のような明確なアンカーポイントや面接技法が設定されていないものの,全部で 18 項目よりなるために評価に時間がかかるという問題である。減単研究では施設数も対象患者数も比較的少数だったので, 18 項目よりなる評価尺度を使用しても重大な問題までは生じなかったが,最近の精神科臨床現場が多忙を極めていることを考慮すると,このような評価尺度を使用することは困難である。

2つめの問題は抗精神病薬の減量単純化という介入の性質より派生する問題である。常識的に考えて,抗精神病薬の多剤大量投与の行われている患者は精神症状が重症である一方で,錐体外路系有害事象や自律神経系有害事象をはじめとしたさまざまな副作用に悩まされていると考えられる。しかしながら,常識的に

考えて,このような患者に減量を行った場合,精神症状が改善する可能性を論じるのではなく,減量によってもたらされる精神症状の増悪に起因するデメリットと減量によって副作用が軽減するメリットのどちらが大きいかを論じるべきと思われる。このような事情を考慮すると,統合失調症患者を対象とした通常の臨床研究のように, BPRS や PANSS などといった精神病理学的精神症状評価尺度ではなく,精神症状と副作用のバランスを総合的に評価できる尺度を主要評価項目(primary endpoint)として採用すべきと思われる。

3つめの問題は主に公衆衛生学的観点よりも問題である。周知のとおり,現在のわが国における直接医療費は年あたり 30 兆円を超えており,もはや各所より要求される医療費をそのまま支出することは不可能となっている。このような状況のもとで疾患特異的尺度のみに基づいた評価を行うと,同一疾患に対する複数の治療介入の優劣は判断できたとしても,疾患 A に対する治療法 X と疾患 B に対する治療法 Y ではどちらのメリットが大きくて,優先順位が上であるかを判断できなくなってしまう。

4つめの問題は,統合失調症患者を含めた非医療従事者はもちろん精神科医であっても,例えば「BPRS 合計点が平均 7.2 点減少した」ことや「薬原性錐体外路症状評価尺度(Drug-Induced ExtraPyramidal Symptoms Scale: 以下, DIEPSS と略)の合計点が平均 1.9 点悪化した」などということがどのような意味

を有するか容易に理解できないという問題である。もちろん、だからといって精神病理学的精神症状評価尺度を用いた評価に意味がないというわけではないが、治療介入の意義を示す際に医療従事者でなくとも容易に理解できる評価尺度を使用することは重要なことである。これらの観点より、本研究では、1) 主要評価項目として EuroQOL を採用し、減量によって精神症状の増悪に起因するデメリットと副作用が軽減するメリットを総合するとメリットの方が大きいと考えられることを検証する一方で、2) 副次評価項目(secondary endpoint)として MS を採用して、対象患者全体としては減量単純化前後の精神症状はほぼ同等と考えられることを検証することとした。

C. EuroQOL

EuroQOL3)は健康状態の変化を基数的に評価するために作成された自己記入式の評価尺度で、すでに精神科以外の領域を含めたさまざまな薬剤経済学的研究や長期転帰研究で使用されている。

EuroQOL は、1) 5項目法(5D)の評価尺度と、2) 視覚評価法(Visual Analogue Scale)の2つのパートから構成される。5D は「移動の程度」、「身の回りの管理」、「普段の活動(例:仕事, 勉強, 家事, 家族・余暇活動)」、「痛み / 不快感」、「不安 / ふさぎ込み」の5項目より構成され、各項目は1点、すなわち「問題はない」状態から3点、すなわち最重度の問題がある状

態までの3段階で評価される。したがって、EuroQOLの5Dでは各項目の評価がそれぞれ3通りあるので、 $3^5 = 243$ 通りの健康状態を記述することが可能となる。

精神科医が使用するほとんどの評価尺度では項目ごとの点数の大小を示すことは基本的にはできない。例えば、BPRSにおける18項目のうち「心気症」が1点悪化することと、同じく「概念の統合障害」が1点悪化することのどちらが重大であるかは明らかではないし、「幻覚による行動」が1点悪化した場合よりも2点悪化した場合の方がより重症化しているとは言えても、悪化の程度が2倍であるとまでは言えない。

EuroQOLでもこれらの状況は同じであるが、他の評価尺度とは異なり、EuroQOLは5Dによる症状記述に基づいて効用値を算出することができるようになっている。

効用値とはさまざまな領域より構成される健康関連 QOL を「死亡」を「0」、「完全な健康状態」を「1」として、一次的にスコア化したものであり、EuroQOL 日本語版で作成された換算表によると、例えば、「移動の程度」が1点、「身の回りの管理」が2点、「普段の活動」が2点、「痛み / 不快感」が2点、「不安 / ふさぎ込み」が3点の場合には効用値は0.558となり、「移動の程度」が2点、「身の回りの管理」が2点、「普段の活動」が2点、「痛み / 不快感」が2点、「不安 / ふさぎ込み」が2点の場合には効用値は0.533と評価され、後者の方が0.025だけ悪い健康状態であると評価することが可能なよう

になっている。

そして、この効用値に生存年数をかけ合せたものが質調整生存年 (Quality-Adjusted Life Year: 以下, QALY と略) であり、薬剤経済学的研究における治療アウトカムの指標として広く使用されている。例えば、治療 A によって効用値が 0.500 の状態で 10 年生存した場合には 5QALY (=10 × 0.500) 生存したことになり、治療 B によって効用値が 0.850 の状態で 6 年生存した場合には 5.1QALY (=6 × 0.850) 生存したことになり、後者の生存期間が短くとも質を加味した場合には 0.1QALY だけ優れた治療ということになる。

本研究で EuroQOL を主要評価項目とすることにはさまざまな利点がある。

第一に、原則的には患者自身による自己記入式評価尺度なので、医療従事者に負担をかけることなく、使用することができる。

2 つめに効用値に換算することにより、一般人にも容易に理解できる一次元的データにして結果を示すことが可能となる。精神症状を一次元的に表示することが可能な評価尺度としては GAS や機能の全体評価尺度 (Global Assessment of Functioning: 以下, GAF と略) が広く使用されているが、効用値はたとえば「0.1 から 0.2 まで」と「0.4 から 0.5 まで」の間隔は等しく、「0.2 から 0.8 まで」の改善は「0.2 から 0.5 まで」の 2 倍改善したと言えるよう設定されているのに対して、GAS や GAF の場合には「10 点から 20 点まで」の間隔は「40 点から 50

点まで」の間隔と等しいとは限らず、「20 点から 80 点まで」の改善は「20 点から 50 点まで」の 2 倍改善したとは必ずしも言えない。

3 つめの利点は EuroQOL が精神科領域に限らない、全ての領域の疾患に適用可能な普遍的な尺度であるため、他の精神科疾患や他の領域の疾患における治療転帰と比較することも可能なことである。

4 つめの利点として、わが国ではすでに EuroQOL を指標とした統合失調症を対象とする前向きに行われた臨床研究が 4 つ (5, 6, 7, 8) と、cross-sectional な研究が 1 つ (9) 報告されているのをはじめ、使用経験が蓄積されており、統合失調症領域の研究に使用することの妥当性が受け入れられていることがあげられる。

D. Manchester Scale

Krawiescka らによって開発された精神症状を評価する 8 項目と副作用を評価する 6 項目の合計 14 項目から成る統合失調症を対象とした評価尺度である (2)。精神症状を評価する 6 項目は質問に対する回答に基づいて評価される「抑うつ」、「不安」、「妄想」、「幻覚」の 4 項目と、観察に基づいて評価される「感情の平板化・不適切な感情」、「精神運動減退」、「滅裂思考」、「寡言・無言」の 4 項目の 2 つから構成され、それぞれが明文化されたアンカーポイントに基づいて、0 点(なし)から 4 点(極度)までの 5 段階で評価される。一方、副作用を評価する 6 項目は「振戦」、「筋強剛」、「ジストニア反応」、「ア

カシジア」,「視覚障害」,「その他」の6項目より構成され,それぞれ0点(なし)から2点(重度)までの3段階で評価される。

これまでに MS が新薬の臨床試験において使用されたことは少ないが,わが国では旧・国立精神科病院の入院患者を対象に 2000 年 10) と 2005 年 11)に実施された Japan Extensive Study of Schizophrenia という cross-sectional study で精神症状を評価する8項目のみ使用された実績があり,項目数が少ないために評価に要する時間も短いなどといった利点があることから本研究における副次評価項目として採用された。

E. 必要症例数設定

1) EuroQOL

わが国で統合失調症患者を対象に EuroQOL を使用して,効用値への換算を行った倉持らの研究 6)と中根ら 7)の研究では,効用値はそれぞれ 0.6847 ± 0.1813 から 0.7906 ± 0.1857 に, 0.64 ± 0.28 から 0.88 ± 0.16 に改善していた。また,高橋ら 9)によって実施された外来患者の QOL と入院患者の QOL を比較した cross-sectional study によると,外来患者の効用値は 0.765,入院患者の効用値は 0.710 とされていた。

これらを総合して,減量単純化を行わない群では,効用値が高橋らの調査で示された入院患者相当である 0.7 前後の状態のまま経過するのに対して,減量単純化を行うと外来患者相

当である 0.76 前後まで改善するものと推測し,有意水準を $\alpha = 0.05$,検出力を $(1 - \beta) = 0.80$,効用値の標準偏差を 0.20 とし,減量単純化が経過観察より有意に優れていることを両側検定で示すために必要な症例数を算出すると,エフェクトサイズ は

$$= (0.76 - 0.70) \div 0.20 = 0.3$$

となるので,下記の式により両群とも 176 名以上確保できれば十分と推測される。不適切症例が 10% 程度出現するものとみなして,減量群,経過観察群とも 200 例ずつ確保できれば仮説の検証が十分に可能と推測できる。

$$M = 2 \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}) \times (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}) \div \alpha \div \beta + Z_{\alpha/2}^2 \times Z_{\beta}^2 \div 4 \\ = 2 \times (1.96 + 0.84) \times (1.96 + 0.84) \div 0.05 \div 0.8 + 1.96^2 \times 0.84^2 \div 4 = 175.2 \\ (Z_{\alpha/2} = 1.96, Z_{\beta} = 0.84)$$

2) Manchester Scale

MS による本研究の必要症例数の推定のために,1,800 名以上の統合失調症患者が登録されている cross-sectional study のデータベースを利用した。

このデータベースから,本研究の対象患者の編入条件に近い条件である, 35 ~ 65 歳,抗精神病薬を 3 剤以上併用, chlorpromazine (以下, CPZ と略) に換算した抗精神病薬の投与量が 500 ~ 1,500mg/日であった患者 269 名(A 群)を抽出したところ,MS

の合計点(±標準偏差)は 14.33 ± 5.69 点であった。次に対象患者の減量単純化完了後の状況に近い条件である、35～65 歳、抗精神病薬を2剤併用、CPZ 換算抗精神病薬の投与量が 400～1,000mg/日であった患者 244 名(B群)を抽出したところ、MS合計点は13.51 ± 5.93 点であった。

これらより、MS 合計点の標準偏差は 5.8 点と仮定し、また、減量単純化と経過観察の改善度の差は A 群と B 群の差と同程度(0.8 点)であり、非劣性マージンを 1.0 点と仮定して、MS が副次評価項目にすぎないことを考慮して、有意水準を $\alpha = 0.05$ 、検出力を $(1 - \beta) = 0.80$ とすると、下記の式により、各群の必要症例数を 164 名以上確保すれば、経過観察より減量単純化が劣らないことを検証できると推定できる。不適切症例や途中脱落を考慮に入れると、やはり各群 200 名ずつの合計 400 名を目標症例数とすれば、目的を達成できると考えられる。

$$M = 2 \times (1.96 + 0.84) \times (1.96 + 0.84) \div d \div d = 163.2$$

$$\text{(ただし、} d = (0.8 + 1) \div 5.8 = 0.31 \text{)}$$

3) まとめ

以上より、減量単純化を行う方が処方を変更することなく経過を観察することより EuroQOL の評点の上で有意に優れており、MS 合計点の上で 0.6 点以上劣らないことを示すために各群 200 名ずつ、合計 400 名が必要であると推

計された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 1) 稲垣 中: 抗精神病薬の多剤大量投与の妥当性. Schizophrenia Frontier 6: 134-138, 2005.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 助川鶴平, 伊藤寿彦, 長谷川恵ら: 抗精神病薬の減量単純化 無作為割付対照比較試験 . 鳥取臨床科学研究会誌 1: 169-181, 2008.
- 5) 藤井康男, 高橋道宏: 前治療薬から olanzapine への切り替え試験. 臨床精神薬理 7: 1519-1548, 2004.
- 6) 倉持素樹, 小野久江, 中原直博ほか: Olanzapine 治療による統合失調症患者のヘルスアウトカム調査 Olanzapine の製造販売後特別調査結果から. 臨床精神薬理 12: 71-89,

2009.

7) 中根秀之, 福迫貴弘, 畑中けい子ほか: 統合失調症に対する olanzapine Zydys 錠の有効性と安全性 長崎 Zydys 研究会 中間報告から. 臨床精神薬理 10: 257-269, 2007.

8) 山川百合子, 寺島康, 田上洋子ほか: 統合失調症通院患者における新規抗精神病薬の使用実態調査. 臨床精神薬理 13: 1163-1176, 2010.

9) 高橋聡美, 濃沼信夫, 伊藤道哉ほか: 統合失調症患者の QOL に関する研究 入院群と地域滞在群の比較. 日本医療・病院管理学会誌 47: 17-25, 2010.

10) 不破野誠一, 吉住 昭, 大嶋 巖ほか:

Japan Extensive Study of Schizophrenia (JESS)

現在までの JESS のまとめと JESS2000 の第一次集計について. 厚生労働省精神・神経研究委託費 精神分裂病の病態, 治療・リハビリテーションに関する研究 総括研究報告書 (主任研究者: 浦田重治郎), 25-31, 2001.

11) 稲垣 中, 伊藤寿彦, 塚田和美, JESS2005 Study Group: Japan Extensive Study of Schizophrenia (JESS): JESS2005 の概要. 厚生労働省精神・神経研究委託費 統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究 総括研究報告書 (主任研究者: 塚田和美), 49-54, 2010

平成 22-24 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

総合研究報告書

臨床研究の実施状況

～臨床研究実施上のフォローアップ体制構築

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)
助川 鶴平 (国立病院機構鳥取医療センター)

研究要旨

<研究体制構築>

「抗精神病薬の多剤大量処方を安全かつ効果的に是正することができるのか? そしてそれは意味のあることなのか?」を検証するための臨床研究を始め、試験基盤の整備を行い、本年度で症例登録を完了した。

結果 55 施設から 179 名の患者登録が行われたところである。この経過の中で臨床研究の基盤整備において様々な問題が生じ、CRC を配置することで一定の解決を得ることができた。

しかしながら、参加協力施設や担当医師にとって日常臨床等に加え臨床研究を行うことの困難さはあり、研究協力をいただくことに本稿にて深謝すると同時に、我が国でのさらなる臨床試験環境の普及整備にも期待したい。

<アンケート調査>

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。

<研究体制構築>

A. 研究目的

抗精神病薬が多剤大量に処方されている統合失調症患者に対して、昨年度の本研究で取りまとめられた安全で効果的な是正を行うためのプロトコルに従って実際に減量を行い、その効果と安全性について試験を行うものである。臨床試験体制基盤の構築(問題点とその対応)と、本年度の臨床試験の組み入れの成果について報告する。

B. 研究方法

本臨床研究は、

- ・2剤以上かつ
- ・1日あたりクロルプロマジン換算で500 1,500mgの抗精神病薬が投与されている
- ・本人による文書による説明と同意が可能な
- ・統合失調症患者

を対象とし、

- ・従前の抗精神病薬減量研究によりより安全で効果的であるとされている緩徐な(1週当たり高力価薬は50mg以内、低力価薬は25mg以内)減量速度にて1剤ずつ減量し
- ・減量の進捗に応じて12または24週間医師の判断で減量を行い
- ・その後12週間経過観察を行い
- ・減量前から経過観察後にわたって以下の変化を観察する
 - ・精神症状(マンチェスタースケール)

・錐体外路系副作用(DIEPSS)

・自律神経系副作用(UKU-11)

・QOL(EQ5D)

・身体的安全性(一般採血・心電図)

ものであり、観察介入による科学的な比較をするため、

・減量群と、3または6か月の対照群に無作為で割り付けを行う

試験である。

精神科医療施設に対し、研究の目的・試験プロトコル・その他参加要項を説明し、協力が得られた施設に対し、この臨床試験を実施するものである。

医療施設の選定に関しては、吉尾分担研究者が2005年から実施している精神科臨床薬学研究会の協力を得て、昨年度から同会が行う抗精神病薬処方調査参加施設153施設に研究参加の意向を調査した。また、各研究班員らが推薦する医療機関に対し、同様に研究参加の意向を調査した。

参加意向を得た施設に対し、研究班が原則直接施設を訪問し、研究目的・方法について説明を行った。参加同意を得た施設は、院内体制の整備・参加症例の選定・症例に対する試験の実施を行うのだが、その際症例登録に際して委託事務会社への連絡、その後のフォローアップに関して技術コールセンターにて対応できるよう、研究班で基盤整備を行った。また、症例の記録については倫理性・安全性を考慮し、クラウドサーバー上にデータベースを置き、セキュリティー承認をあらかじめ得た端

未からのみウェブ上で症例データを入力するようにした。これら基盤整備の概要を図 1 に示した。

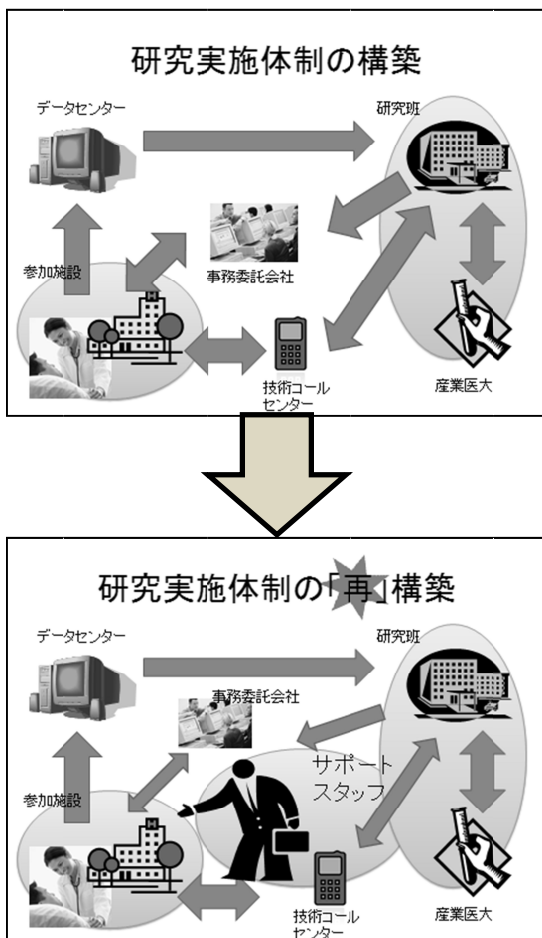


図 1. 研究実施体制の構築と再編

しかし、この過程の中で施設により様々な問題が生じた。

- ・医療施設から参加の同意を得た後データベースへの施設登録やその他庶務の停滞
- ・施設内の役割分担や業務フローの停滞
- ・施設の事情で協力が得られがたいため協力医師一人ですべての対応をする
- ・医師の協力が困難であり、薬剤師がすべての対応をする
- ・症例選定の停滞
- ・症例登録手順の煩雑さ

- ・症例に対する評価をデータベースに入力する際のトラブル

これらの問題に対し、図 1 のように研究班としてフォロー体制を作っていたものの、登録を待つ・問題が上がってくるのを待つというスタンスであったため、施設登録後に症例登録がスムーズに進行しない事象が発生した。

そこで、平成 23 年 10 月から企業治験に倣い各登録施設に対し CRC を順次配置することにした。上記の問題について、依頼側である本研究班から提示をし、生じた疑問に対して対応する体制を以下のようにとることにした。

- ・研究代表者所属機関である藤田保健衛生大学所属とし
- ・分担研究者および技術コールセンター担当者の臨床心理技術者が教育し
- ・一人当たり数か所の協力施設を担当し
- ・施設に対して責任を持ってこまめな働きかけとフォローアップの受付を行い
- ・データベース入力・庶務代行などを行った。

また、担当 CRC が各都道府県の医療情報データベース等を用いて新たな協力施設の参加を働きかけた。

藤田保健衛生大学附属ホク	南ヶ丘病院
刈谷病院	聖十字病院
鳥取医療センター	共和病院
小幡江藤病院	仁大病院
医療福祉センター倉吉病院	国立病院機構北陸病院
沼津中央病院	医療法人社団一秀会 葛飾橋病院
白明病院	東尾張病院
一陽病院	水明会 佐湯荘
東京青梅病院	高松病院
大分下郡病院	ときわ病院
土佐病院	布袋病院
球本病院	八幡厚生病院
若上海のホスピタル(進藤病院)	日野病院
慈恵中央病院	沁入メンタルクリニック
西川病院	津波聖徳病院
若草病院	朝日病院
石橋病院	平塚病院
新阿武山病院	津田病院
武蔵野中央病院	三枚橋病院
橋本病院	信成会住吉病院
修徳会林病院	山梨県立北病院
琉球病院	静岡県立こころの医療センター
黒野病院	奥原病院
天久台病院	さいがた病院
山容病院	晴和病院
明生病院	愛宕病院
太宰府病院	湊川病院
こころの医療センター駒ヶ根	

図2. 協力施設一覧と分布

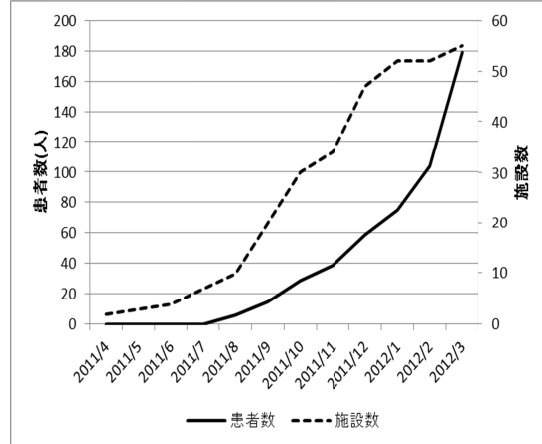


図3. 本年度の協力施設と患者数の増加推移

	減量群	対照群
症例数	106	73
男:女	62:44	46:27
平均年齢(歳)	57.2 ± 10.8	56.8 ± 15.9
抗精神病薬剤数	2.6 ± 0.8	2.7 ± 1.0
マンチェスタースケール総点	12.7 ± 4.9	13.1 ± 5.9
UKU-11総点	3.5 ± 2.5	3.6 ± 3.0
DIEPSS総点	5.4 ± 4.6	4.4 ± 3.8

表1. 参加症例背景

注: 平成 24 年 3 月末判明分データを反映

C. 研究結果

前節のような倫理性・安全性・妥当性に配慮した基盤整備を行い、研究班による説明を行ったことで参加協力施設は 55 か所となった(図 2.)。さらに、協力施設への CRC の配置を行った結果、協力施設とのコミュニケーション量の向上に伴い、図 3 のように症例登録数が増加し、平成 24 年 3 月 31 日の登録期限までに 179 例の患者からの同意を得た。残念ながら施設登録をいただいた者の症例登録に至らなかった施設については、来年度にその背景等を調査する予定である。登録された症例の背景等を表 1 に示した。今後は CRC を通して、に応じたフォローアップ精度を高く保った試験進行をしていかねばならない。

D. 結論

本研究において、上記のような症例登録を得ることができ、今後の介入評価が期待されるところである。

しかし一方で、これらの環境整備を講じても参加協力施設や担当医師にとって日常臨床等に加え臨床研究を行うことの困難さは残存している。特に、今回協力いただいている施設の多くは、治験担当者や臨床試験の基盤整備を行っていない施設である。しかし、本研究のような精神医療の質に踏み込んだ日常の臨床疑問を解決するような臨床試験は、こういった施設こそが対象となるであろう。今回、協力施設の関係者には研究協力をいただくことに本稿にて深謝すると同時に、本研究班のフォロー体制のさらなる向上を図り、ひいては我が国

でのさらなる臨床試験環境整備にも期待したい。

<アンケート調査>

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」をするための臨床試験を行った。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	
(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. 薬剤減量をすると、患者さんの症状が良くなると予測した	6
	7. 薬剤減量をすると、患者さんの副作用が減ると予測した	19
	8. 薬剤減量をすると、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、

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	65
	一部必要	12	35	1	0	0	48
	多く必要	0	1	1	0	0	2
	考えない	1	3	0	2	0	6
	知らない	1	0	0	1	2	4
		67	51	2	3	2	125

図 1.

減量に対する認識の変化

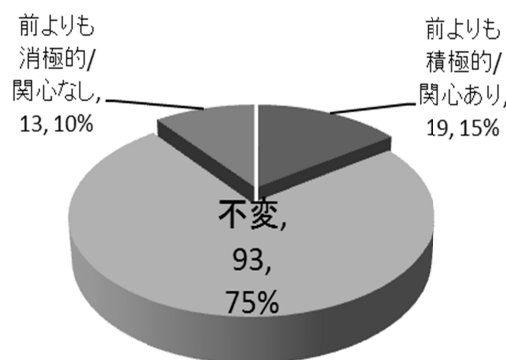


図 2

多剤大量処方の是正は必要か

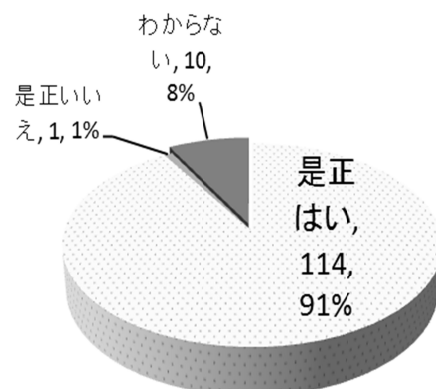
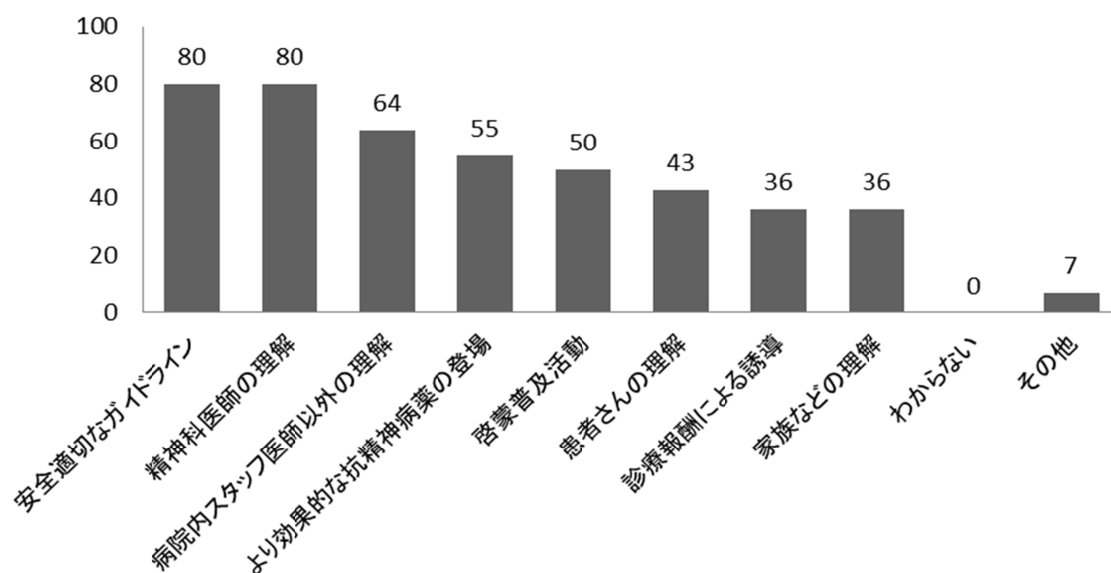


図 3. 多剤大量処方是正の効果的な方法



「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。

- 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

平成 22-24 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

総合研究報告書

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年度における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)、次いでベグタミン(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られる。

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、ベグタミン(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ると考える。

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 22-24 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

総合研究報告書

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。

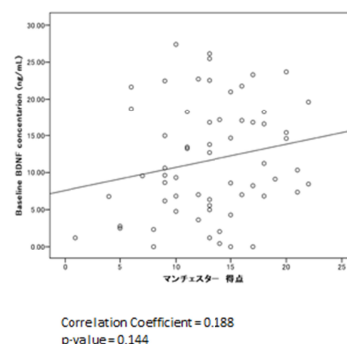
C. 研究結果

(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との間には、有意な関連は認められな

かった($r=.188, p=.144$) (図 1)。

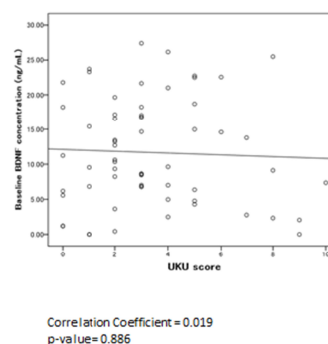
(図1)



(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)。

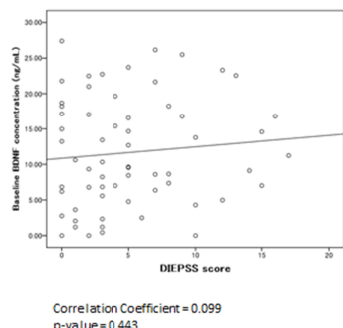
(図2)



(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)

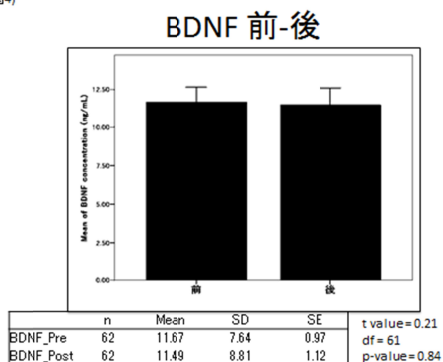


(4)抗精神病薬減量前後での血清 BDNF 濃度

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、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。

(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)

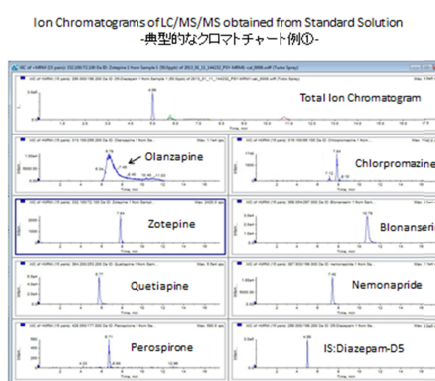
(5-d)オランザピン:20mg/day 投与(血中濃度 0.9-102.0ng/mL)

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

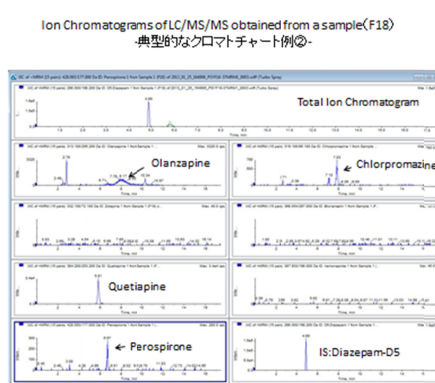
(5-f)ペロスピロン:48mg/day 投与(血中濃度 42.1ng/mL)

(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)



(図6)



(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

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. ±12.1ng/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と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。

A. 健康危険情報

なし

B. 研究発表

なし

C. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

- 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

なし(2013.3.31 現在)