

特集 統合失調症の薬物療法を増強するために——臨床現場で使える実践的方法論——

長期入院例・慢性化例における単剤化そして最適化について

平尾 徹

統合失調症に対する薬物療法に関しては、各種ガイドライン・アルゴリズムの浸透や第二世代薬の普及に伴い、「単剤で抗精神病薬を使用していく」という考えが臨床現場においても広く知られている。実際、急性期治療においては第二世代薬単剤での治療が行われつつある。しかし、日本における抗精神病薬の併用数を調査した研究では、単剤化率の増加は見られているものの、諸外国に比して単剤化率は低く推移しているのが現状である。その要因として入院例、特にいわゆる長期入院例・慢性化例における多剤大量療法が変化していない可能性が考えられている。長期入院例・慢性化例においては長期にわたり、大量の抗精神病薬、抗パーキンソン薬をはじめとする併用薬が多種類投与されている場合もあり、「単剤治療が適切」とされていても実際に単剤化していくことは容易ではない。ここでは長期入院例・慢性化例に関する単剤化の可能性を過去に我々が実施した経験をもとに考察し、さらに「単剤化」という処方概念ではなく「処方の最適化」という考えに基づく多剤大量療法からの単剤化・スイッチングの実際、増強療法の実際について述べる。

<索引用語：統合失調症，多剤大量療法，単剤化，最適化，慢性期・長期入院例>

I. はじめに

統合失調症の薬物療法を増強するための実践的方法論ということでテーマが与えられているが、ここでは抗精神病薬治療の有用性を長期入院患者・慢性期にある患者において最大にするという意味で、抗精神病薬の単剤化・最適化の実践をテーマとしたい。長期入院患者・慢性化した患者は、社会的な入院といった要素もあるが、薬物療法の観点から考えると、ある意味、多くの場合、薬物治療抵抗性例と捉えることができる。治療抵抗性例に対する薬物療法は、各種ガイドライン・アルゴリズムにおいて示されている。そこでは多くの場合クロザピンの使用が推奨されている^{7,27)}。近年、我が国においてもクロザピンは使用できるようになっているが、実際にはその使用は限定的であり、大部分の単科精神科病院では現時点では実際上、投与できないのが現状である。このような

状況において長期化した、慢性化した患者に対してどのような薬物療法を行うべきかという問いに対して、過去に優れた研究報告はあるものの^{12,20)}、急性期治療のような明確なコンセンサスが得られ、普及しているガイドラインやアルゴリズムは、現在のところ筆者の知る限りないように思う。筆者は研究者でもなく臨床薬理の専門家でもないが、単科精神科病院に勤務し、主としていわゆる慢性期の患者における抗精神病薬の単剤化・最適化を実践してきたので、その経験を中心に述べたい。

II. 長期入院例・慢性化例における
第一世代薬と第二世代薬

第二世代薬が登場し、統合失調症薬物治療の中心となって久しい。当初は第一世代薬に対して様々な優位性が期待されたが、少なくとも慢性化例、治療抵抗性例という意味での長期入院例にお

表1 多剤大量療法の問題点

1. 有害事象・副作用の増加
・過鎮静になりやすい
・錐体外路症状の増加
・二次性陰性症状, 薬剤性認知機能低下のおそれ
・副作用関連併用薬増加 (抗パーキンソン薬, 下剤など)
2. 各薬剤の効果・有用性の評価が不可能
・抗精神病薬の最適化が困難
3. 各薬剤の長所の相殺
・場合によっては有用性の低下

表2 単剤治療の有用性・利点

1. 有害事象・副作用の軽減
・過鎮静を生じにくい
・二次性陰性症状が生じにくい
・錐体外路症状の最小化が可能
・副作用関連薬剤の最小化が可能
2. 各薬剤の効果・有用性の評価が可能
・各薬剤の長所を引出せる
・スイッチングが容易
・抗精神病薬の最適化が可能

いては、陽性症状への効果は第一世代薬に比べて、劇的なものとは多くの臨床医は感じていないと思われる。第一世代薬と第二世代薬の差異は陰性症状、認知機能、運動系副作用、アドヒアランスを含めた再発予防効果などの面で論じられることが多いが、慢性期例に限定すると最も明確な第二世代薬に共通した優位性は、錐体外路系副作用が出現しにくいという面であろう¹⁴⁾。錐体外路系副作用が出現すれば、抗コリン薬を中心とした抗パーキンソン薬を併用することとなるが、抗コリン薬の投与は抗コリン作用による便秘、霧目、口渇、認知機能への好ましくない影響などを引き起こす可能性がある²⁵⁾。便秘は他の向精神薬の副作用でもあり、刺激性の下剤の大量投与、そして巨大結腸症、イレウスを引き起こすことにもつながっていく。さらに錐体外路症状は二次性の陰性症状を引き起こす可能性もあり、錐体外路症状が出現しにくいという第二世代薬の長所は慢性期においても有用であると考えられる。陰性症状への効果は第一世代薬に比して一部の第二世代薬の方が、慢性期の患者においては優れているとされているが¹⁴⁾、陰性症状主体の慢性期例に対して投与した場合は、その差は感じにくいのが実際である²⁶⁾。認知機能改善効果に関しても、当初言われていたほど第一世代薬と第二世代薬間の差はないという報告が近年はなされている³⁾。

第一世代薬に比べて第二世代薬がどうかという場合に問題となるのが、第二世代薬または非定型薬という分類である。第二世代薬という分類は薬理学的分類ではなく便宜上であり、非定型という

定義もあいまいである。第二世代薬の中には第一世代薬に類似した薬理作用を持つものもあれば逆も存在する。第二世代薬という全体で論じることはいささか無理があるように思えるが、上に述べたように錐体外路系副作用が少なく、広義の陰性症状や認知機能への効果が第一世代薬に比して、期待できるかもしれないという点及び、第二世代薬は薬理特性がよく研究され、効果、副作用、有用性に関しての情報が多いという点で、第二世代薬の使用をまずは優先していくことが、長期入院例・慢性期例においても現状では妥当ではないかと考える。

III. 長期入院例・慢性化例における単剤治療と多剤併用大量療法

ここでいう単剤治療とは抗精神病薬が1剤であることを指す。多剤併用を行うと多くの場合大量投与(過剰投与)となることから¹⁸⁾、多剤大量療法と表現している。多剤大量投与の問題点は数多く指摘されているが¹⁶⁾、主要なものをまとめると表1のようになる。一方、単剤治療の有用な点は表2に示すようなことがあげられる¹⁵⁾。我が国では諸外国に比べて抗精神病薬の多剤大量療法が多数行われてきた歴史があるが⁸⁾、第二世代薬が登場以後、抗精神病薬の単剤治療が各種ガイドライン、アルゴリズムの普及に伴い行われるようになっており、とりわけ初回治療、急性期治療においては単剤治療が中心となってきている。しかしながら入院例においては、抗精神病薬の併用数を調査した研究で単剤化率は、上昇しているが諸外国

と比べて低い水準にあることが明らかにされている²⁹⁾。その要因としては慢性化例における多剤併用療法が続いていることが考えられる⁶⁾。長期入院例、慢性化例において単剤化が進まない原因は何であろうか？ そのような例には単剤化が困難であることも考えられるし、併用療法が必要であるのかもしれない。しかし現時点では抗精神病薬の併用療法はエビデンスに乏しく、また併用療法は大量投与になることから、まずは単剤治療を目指すことが妥当ではないかと考える。第二世代薬も併用すれば錐体外路症状は出現し易くなり対処が必要となることから¹⁾、その優位性を生かすためにも、各薬剤の長所を最大限引き出すためにも、まずはしっかりと単剤で使用し、効果・有用性を評価することが好ましい。

一方、単剤治療で十分な効果が得られないことから、併用療法がより有効であると考えられる症例も実際には確実に存在する。併用療法についての報告はあるものの、多くはクロザピンに関連したもので、クロザピン以外の抗精神病薬の併用に関しての報告は少数である^{2,4,13,23)}。さらに言えば、抗精神病薬を3剤以上併用することの有用性を評価した報告は皆無に等しい。以上から併用療法を行うにしても原則2剤までが許容できる併用療法ではないかと考えられる。

IV. 長期入院例・慢性化例における単剤化 そして最適化

上記のようなことから長期入院例、慢性化例にもまずは第二世代薬単剤治療を行うことを目標とするのが薬物療法として妥当ではないかと考えられる。多剤大量療法から第二世代薬単剤治療に変えていくにはまずは、減量、減薬が必要であるがそれに関しては過去の報告を参照された^{い^{5,9,11,17,19,21)}}。

第二世代抗精神病薬単剤治療は薬物療法の1つの方法であって、治療のゴールでは当然ない。単剤化治療の次にあるのは、投与する薬物を個々の患者にとって最も有用な処方にしていくという最適化という考え方である。最適化という考え方に

おいては薬剤数を減らすということのみを目標とせず、①個々の患者さんの状態、目標に合わせた処方、②副作用を含めた治癒力の妨げにならない処方、③最適化の目標薬剤としてはまずは第二世代薬単剤とする、④最も有用性が高くなるような柔軟な処方、場合によっては第一世代薬の使用や併用療法となることもあるという考え方である。単剤という薬剤数に捉われた考えではない。むしろこの考え方は安易な併用を容認するものではないが、単剤化に至った結果、単剤処方になっていることに満足して処方を変更せず、不十分な治療に留まっている可能性も考えるべきではないだろう。

V. 長期入院例・慢性化例における 単剤化・最適化の実際

以下に筆者らが実際に行った単剤化・最適化の実際を述べる。

1. 単剤化・最適化を始める前にまずは過去の病歴、薬剤反応性、副作用の種類、悪化時の行動障害の内容などを十分把握し、現在の状態からまずは実現可能な目標を設定し、その目標に沿った抗精神病薬を最適化の目標薬剤とする。目標としては、隔離室から一般病室、閉鎖病棟から開放病棟、逸脱症状の軽減、気分症状の安定化、錐体外路症状の改善、二次性陰性症状の軽減、過鎮静からの脱却、活動性の向上、副作用の軽減（便秘、起立性低血圧、高プロラクチン血症）など様々なものが個々の患者によって考えられる。
2. 多剤併用大量療法が行われている場合はまずは減量と2剤への減薬を行う。その際、D2受容体阻害作用の強い薬剤（㉔群：第1世代薬、特に高力価群に属する薬剤および第二世代薬であればリスペリドン：RIS、プロナンセリン：BNSなど）と鎮静作用の強い薬剤（㉕群：クロルプロマジン、レボメプロマジン、ゾテピンなど鎮静系と呼ばれる薬剤）の2系統に整理していく。ここでこの2系統に整理していくのは、経験上この組み合わせの

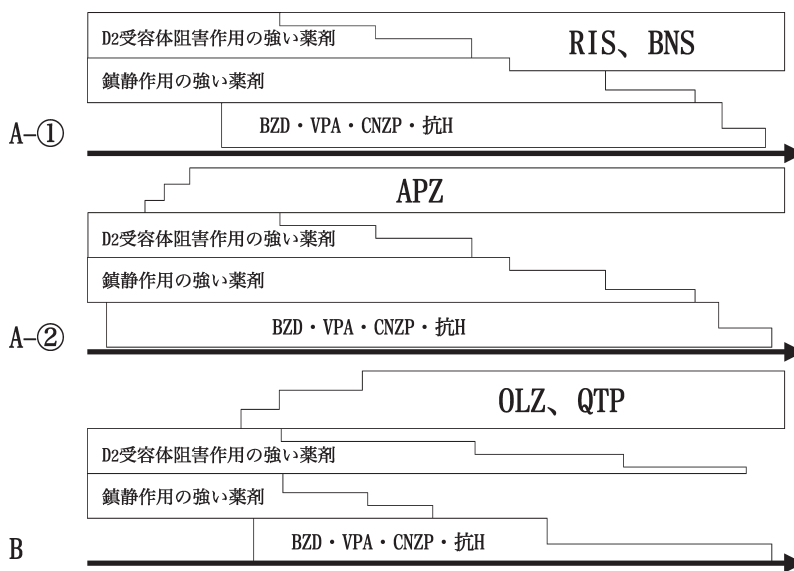


図1 目標薬剤別のスイッチング法

2剤までは比較的整理し易いからである。この際1剤に整理可能であればより好ましい。この段階で2系統の薬剤とも減量可能な量まで漸減しておく。

3. 最適化の目標薬剤へスイッチングを開始していくが、この際、目標薬剤の薬理特性 (D2受容体阻害作用, 鎮静作用) により前述の2系統のどちらを減薬していくか, またどのような増強・補助療法が必要かを決定する。増強・補助療法としては, スwitching時の精神症状の動揺に備え, また鎮静の減弱を一時的に補う目的, 抗精神病効果の増強を期待してベンゾジアゼピン (BZD), クロナゼパム (CNZP), バルプロ酸 (VPA) などの使用を検討していく^{22,30)}。単剤化・最適化をスムーズに行うためには, 各薬剤の薬理特性には十分注意を払うことが必要である。
 - A. 目標薬剤が比較的 D2 受容体結合作用の強い薬剤の時 (RIS, BNS などの場合) (図1 A-①)
 - ①目標薬剤を追加漸増しつつ④群を漸減し, その後⑧群を漸減していく。⑧群漸減の

際には必要に応じて BZD, VPA, CNZP などを漸減開始前より投与し, 鎮静作用低下によるトラブルに備えていく。抗コリン作用, 抗ヒスタミン作用の離脱にも注意し¹⁰⁾, 抗ヒスタミン薬, BZD を適宜使用する。

- A. 目標薬剤が比較的 D2 受容体結合作用の強い薬剤の時 (アリピプラゾール: APZ の場合) (図1 A-②)
 - ②目標薬剤が APZ の場合にも上記に準ずるがその特性を考慮し, 追加十分増量後④群を漸減していく。
- B. 目標薬剤が比較的 D2 受容体阻害作用の弱い薬剤でかつ鎮静効果を多少有する薬剤の時 (オランザピン: OLZ, クエチアピン: QTP 等の場合) (図1 B)
 - ①目標薬を追加漸増しつつ④⑧群漸減を試みる。必要であれば BZD, VPA, CNZP などを漸減開始前より使用する。
 - ②④群漸減は⑧群より緩徐に行う。D2 受容体阻害が強力に行われていた場合, 離脱性錐体外路症状や精神症状の悪化など

に注意が必要である¹⁰⁾。④群が大量に投与されている場合には十分時間をかけて減量していく。③群漸減の際には行動上の問題が生じることもあり、変化を慎重に観察し必要であれば環境を調整する。

4. 抗パーキンソン薬、睡眠導入剤、下剤、BZD、VPAなどを可能であれば漸減、中止としていく。
5. この際、目標薬剤に直接スイッチングしていくのが最良であるが、場合によっては一度別の薬剤に単剤化し、その後目標薬剤にスイッチングするという段階的な方法も目標薬剤の種類によっては考慮する。一度試して困難でも状態、時期が異なれば同一薬剤でも最適化が可能な例も存在するので、時間をおいて再挑戦することも試みしてみる価値はある³⁰⁾。

目標薬剤に単剤化しても結果が思わしくない場合には、次の薬剤にスイッチングしていく。ある薬剤には反応が乏しくても別の薬剤には反応するという事は、臨床上誰もが経験することであろうし、そのような報告も存在する²⁴⁾。

全例が目標薬剤に単剤化できるわけではなく、その際には目標薬剤の変更や第一世代薬の使用を試みる。単剤化が困難な例には併用療法を行うが、その際にも2剤までとし、併用が単剤に比べて有用であるかどうかを評価し、無効であれば単剤に戻す。併用に関してのエビデンスは乏しいが、有効性が検討されているような例えば、RISとOLZの併用²³⁾を試みることやD2受容体阻害作用の弱い薬剤+D2受容体阻害作用の強い薬剤の併用、同系統の薬剤を併用することはなるべく避けるなど少しでも合理的な処方を目指すようにする。

6. 単剤化が達成された場合にもさらなる改善、より有用性が高い最適化を図ること、次の目標に向かうことを念頭におき、必要であれば抗精神病薬のスイッチング、VPA、CBZ、リチウムの併用、抗うつ薬の併用などを行っ

ていく²⁷⁾。

筆者の勤務する病院で上記のような考えで、単剤化・最適化を日常臨床範囲の中で実施したところ、平成12年に単剤化率が20%であったものが、平成21年には80%に増加していた。そのうちのさらに80%は第二世代抗精神病薬単剤であった。このような単剤化率の変化に伴い、抗パーキンソン薬の併用率も97%から34%へと減少していた。当院は190床規模の単科精神科病院であり、特に急性期例が多いというわけでもなくある意味、日本の平均的単科精神科病院と言える特徴を有している。言うなれば平均的な病院でこの程度の単剤化が実際に可能であったことを示している。単剤化・最適化の結果はきちんとした評価を行っていないが、おおむね過去の報告^{11,20,28)}に類似した好ましい変化が多くあった印象はある。

VI. おわりに

抗精神病薬治療の有用性を長期入院患者・慢性期にある患者において最大にするという観点から、抗精神病薬の単剤化・最適化の実践についての経験を述べた。多剤大量療法の問題点、単剤治療の有用性と限界を認識した上で、現時点で考えられる最も適切な処方に挑戦し続けるという姿勢が我々精神科医には必要なのであろう。

文 献

- 1) Carnahan, R.M., Lund, B.C., Perry, P.J., et al.: Increased risk of extrapyramidal side-effect treatment associated with atypical antipsychotic polytherapy. *Acta Psychiatr Scand*, 113; 135-141, 2006
- 2) Chan, J, Sweeting, M.: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *J Psychopharm*, 21 (6); 657-664, 2007
- 3) Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., et al.: Cognitive effects of antipsychotics drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*, 166; 675-682, 2009
- 4) Freudenreich, O., Goff, D.C.: Antipsychotic

combination therapy in schizophrenia: a review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand*, 106 (5); 323-330, 2002

5) 平安良雄: 抗精神病薬多剤併用・大量投与から減量・単剤化への切り替え方法. *臨床精神薬理*, 7; 59-63, 2004

6) 稲田 健, 堤祐一郎, 石郷岡純: 新規 (第二世代) 抗精神病薬の登場で多剤大量療法がどのように改善されたか? *臨床精神薬理*, 11; 21-28, 2008

7) 稲田俊也, 岩本邦弘, 稲垣 中: 統合失調症の薬物療法—各種ガイドライン・アルゴリズムから学ぶ. アルタ出版, 東京, 2006

8) 稲垣 中: 抗精神病薬の多剤併用—わが国と諸外国との比較—. *精神科治療学*, 18 (7); 771-777, 2003

9) 石川美保, 谷 直介: 多剤併用から第二世代抗精神病薬単剤化への試み—Olanzapine 単剤治療の可能性を求めて—. *新薬と臨床*, 50 (4); 100-106, 2008

10) 加藤正樹, 奥川 学, 木下利彦: 抗精神病薬による離脱症候群. *臨床精神薬理*, 7; 787-792, 2004

11) 河合伸念, 山川百合子, 馬場淳臣ほか: 抗精神病薬の多剤併用大量療法から非定型薬単剤治療への切り替えの試み (最終報告). *臨床精神薬理*, 9; 2239-2250, 2006

12) 菊山裕貴, 岡村武彦, 小林伸一ほか: 現在の日本における最終段階を含めた, 統合失調症治療のアルゴリズム作成について. *臨床精神薬理*, 10; 843-852, 2007

13) Lerner, V., Libov, I., Kotler, M., et al.: Combination of "atypical" antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 28 (1); 89-98, 2004

14) Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., et al.: Second-generation versus first-generation antipsychotics drugs for schizophrenia; meta-analysis. *Lancet*, 373; 31-41, 2009

15) 宮本聖也: 統合失調症の合理的薬物療法における非定型, 単剤化の有用性と限界. *精神科*, 4 (3); 140-147, 2004

16) 長嶺敬彦: 有害事象からみた多剤併用療法の問題点. *精神科治療学*, 20 (3); 295-298, 2005

17) 白土俊明: 非定型抗精神病薬単剤療法の実際. *精神医学*, 49 (7); 747-755, 2007

18) 助川鶴平, 高田耕吉, 坂本 泉ほか: 統合失調症患者における多剤投与の現状. *精神科治療学*, 18 (7); 779-786, 2003

19) 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

20) 鈴木健文: 統合失調症慢性期症例に対する薬物療法の最適化. *慶應医学*, 84 (2); 23-38, 2007

21) 鈴木健文, 内田裕之, 渡邊衡一郎ほか: 抗精神病薬多剤併用療法に対する減量・減薬の試み—対応ガイドライン—. *精神科治療学*, 18; 899-906, 2003

22) Suzuki, T., Uchida, H., Takeuchi, H., et al.: Augmentation of atypical antipsychotics with valproic acid. An open-label study for most difficult patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 24; 628-638, 2009

23) Suzuki, T., Uchida, H., Watanabe, K., et al.: Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 23; 455-463, 2008

24) Suzuki, T., Uchida, H., Watanabe, K., et al.: How effective is it to sequentially switch among olanzapine and risperidone?—a randomized, open-label study of algorithm-based antipsychotic treatment to patients with symptomatic schizophrenia in the real-world clinical setting. *Psychopharmacology*, 195; 285-295, 2007

25) 武田俊彦: 抗精神病薬による錐体外路症状の診断, 治療, 予防. *臨床精神薬理*, 5; 47-55, 2002

26) 竹内啓善: 第二世代抗精神病薬は陰性症状に本当に効果があるのか? *臨床精神薬理*, 12; 2083-2102, 2009

27) 富永武男, 伊賀淳一, 大森哲郎: 統合失調症の最新薬物治療ガイドライン. *臨床精神薬理*, 14; 985-992, 2011

28) 吉田清次: 多剤大量療法から第二世代抗精神病薬単剤化へスイッチングする中で治療目標をステップアップすることができた3症例. *臨床精神薬理*, 10; 83-87, 2007

29) 吉尾隆, 宇野準二, 中川将人ほか: 国内における入院中の統合失調症患者の薬物療法に関する処方研究 2006. *臨床精神薬理*, 13; 1535-1545, 2010

30) 吉岡正哉, 石郷岡純: 統合失調症の薬物治療—最近推奨されているコンビネーションセラピー—. *精神科治療学*, 18 (8); 881-886, 2003

Switching to Monotherapy and Optimization of Drug Therapy for Long-Term Hospitalized Patients and Chronically Sick Patients

Toru HIRAO

Shiokaze Hospital, Medical Corporation Sanwakai

Following recent dissemination of various guidelines and algorithms and spread of second-generation antipsychotics, the view laying emphasis on “single antipsychotic regimen” has been well known as far as drug therapy for schizophrenia is concerned. In practice, monotherapy using one of the second-generation antipsychotics is gradually spreading as a means of treating the acute stage of schizophrenia. However, according to studies on the frequency of using polypharmacy in Japan, the percentage of cases treated with a monotherapy still remains lower than that in foreign countries, although there is a tendency for rise in the percentage. One possible reason for the low percentage of cases treated with a monotherapy in Japan relative to that in foreign countries is the persisting practice of applying polypharmacy to the hospitalized patients, particularly to the long-term hospitalized patients and chronically sick patients in Japan. Some of these patients receive high-dose treatment with multiple drugs, including various antipsychotics and anti-Parkinsonian drugs, and it is not easy for these patients to be managed with monotherapy even though the view “monotherapy is appropriate” has been spreading. Furthermore, there is poor evidence supporting switching of high-dose polypharmacy to monotherapy, and the methodology for such switching has not yet been established. In practice, it is often difficult to apply monotherapy to long-term hospitalized patients or chronically sick patients in the way similar to that applied to acutely sick patients or patients with first-onset schizophrenia. This paper will discuss the feasibility of switching to monotherapy in long-term hospitalized patients and chronically sick patients on the basis of our experience in the past and will present our experience with switching polypharmacy to monotherapy and our way of augmentation therapy for monotherapy, on the basis of the concept “optimization of prescriptions” rather than “simply reducing the number of drugs prescribed to one.”

<Author's abstract>

<**Key words**: schizophrenia, monotherapy, polypharmacy, optimization of drug therapy, long-term hospitalized patients, chronically sick patients>
