

特集 抗精神病薬の多剤大量投与はどうか認識されているか

抗精神病薬多剤大量投与の是正と QOL

稲垣 中

統合失調症を対象とするさまざまな処方調査の結果より、海外と比較してわが国では抗精神病薬の多剤併用が行われる頻度が極めて高い上に、併用された各抗精神病薬の投与量が積み重なるために全体の投与量も極めて高くなりがちであることが問題視されている。このような処方慣習のことをわが国では俗に「抗精神病薬の多剤大量投与」と呼んでいる。抗精神病薬の多剤大量投与を行うと、錐体外路症状や過鎮静、血圧低下などによって患者の health-related quality of life (健康関連 QOL) が損なわれるものと考えられるが、これまでのわが国の精神科医の多くは副作用にやや鈍感な面があり、健康関連 QOL が損なわれることのデメリットが軽視されがちであった。しかし、過去にわが国、および海外で実施された臨床研究の結果を外挿した推計によると、副作用の改善によってもたらされる健康関連 QOL の増分は、抗精神病薬投与によって精神症状が改善することよりもたらされる健康関連 QOL の増分にも匹敵する可能性があると考えられる。現在、筆者らのグループは多剤大量投与の減量単純化に関するランダム化比較試験を実施しているが、この試験では代表的な健康関連 QOL の評価尺度である EuroQOL を主要評価項目の1つとして減量単純化によって健康関連 QOL が有意に改善するかどうか検証することを目指している。

1. はじめに

これまでにわが国で実施された統合失調症患者を対象とした数多くの処方調査の結果より、わが国における統合失調症患者に対して抗精神病薬が単剤で投与される率(単剤投与率)は諸外国よりも著しく低い上に、抗精神病薬が3剤以上併用される率(3剤以上投与率)が際立って高いことが問題視されてきた。一例をあげると、これまでに海外で実施された調査によると、海外の多くの国における単剤投与率は50~90%程度であり、3剤以上の抗精神病薬が併用されることは極めて稀であるにもかかわらず、2005年にわが国の13ヶ所の国立病院機構精神科病院の統合失調症入院患者を対象に実施された大規模処方調査では単剤投与率は25.9%にとどまり、3剤以上投与率は35.1%にも上るとされている^{7,8,9,18)}。

このように抗精神病薬の多剤併用を受けている

患者の多くは極めて大量の抗精神病薬を投与されているものと推測できる。というのは、1つ1つの抗精神病薬の投与量が常用量の範囲内にとどまっていたとしても、それぞれの抗精神病薬の投与量が積み重ねられるので、全体の投与量が著しく増大すると考えられるからである。図1は1998年の稲田ら⁹⁾による処方調査の結果より引用したものであるが、単剤投与を受けている患者の haloperidol (以下、HPD と略) に換算した抗精神病薬の平均投与量が約5 mg/日であるのに対して、2剤併用を受けている患者では約17 mg/日、3剤併用の患者では約30 mg/日、4剤以上併用の患者では約47 mg/日となっている。一般に HPD 換算20 mg/日以上の抗精神病薬が投与されることを「抗精神病薬の大量投与」と呼ぶが、わが国の統合失調症入院患者の約3分の1を占める抗精神病薬が3剤以上併用されている患者の多くが

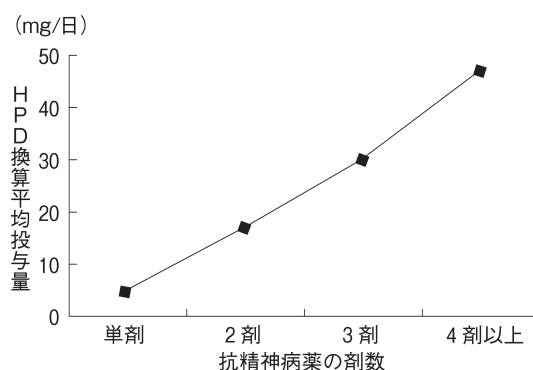


図1 抗精神病薬の剤数と平均投与量⁹⁾
HPD: haloperidol

「大量投与」を受けていることになる。最近のわが国では抗精神病薬の多剤併用を中核とする処方習慣を「抗精神病薬の多剤大量投与」と呼ぶが、それはこのためである。

わが国の精神科医の多くは、最近まで「抗精神病薬の多剤大量投与」のことをごく当たり前の処方習慣と考え、特に問題視してこなかった。その背景には抗精神病薬を大量に投与しても短期のうちに生命の危機に陥る可能性が低いことに加えて、抗精神病薬の投与量を比較的少量に抑えることによって副作用を少なくできるメリットよりも、精神症状が増悪するリスクの方をおそれていたためと考えられ、ひとたび多剤大量投与が開始されるとそのまま放置されがちであったように思われる。

しかしながら、短期間で生命の危機に陥る可能性が低いことは確かに重要であるが、そのことによってその治療の妥当性が担保されるわけではない。短期間の使用では特に大きな問題が発生しないにもかかわらず、長期使用によって重大な副作用をもたらされる医療行為は決して珍しいものではない。長期にわたる抗精神病薬の大量投与は遅発性ジスキネジアのリスクを増大させると考えられるし、いくつかの薬剤疫学的研究より抗精神病薬の投与量と死亡リスクに相関があり、抗精神病薬の剤数が1剤増加すると死亡リスクが2.3～2.5倍増大する可能性も指摘されてい

る^{2,12,20,26)}。この他の副作用に関しても抗精神病薬の投与量の増大にしたがってリスクが増大すると考えられるので、患者の quality of life (QOL) は損なわれ、患者の就労の実現や社会参加も妨げられる。このために、近年、多剤大量投与は患者・家族から強く批判されるようになっており、「減量単純化」、すなわち抗精神病薬の剤数を削減するとともに、全体の投与量を削減するという治療が試みられるようになってきた^{21,22,23,25)}。しかしながら、これまでの減量単純化研究では精神症状と身体的副作用は別々に評価されており、双方を統合した評価は行われてこなかったように思われる。そこで、本稿では抗精神病薬の多剤大量投与による副作用の弊害について論じた後に、減量単純化による治療転帰の評価方法や減量単純化の有効性の問題について健康関連 QOL の観点より論じる。

2. 多剤大量投与の弊害

抗精神病薬の多剤大量投与は患者の QOL にどのような弊害をもたらすのであろうか？

弊害の1つとして、錐体外路症状 (Extrapyramidal symptoms: EPS) の問題がまず挙げられる。2005年に全国13ヶ所の旧・国立精神科病院で実施された JESS2005 と呼ばれる大規模処方調査⁹⁾ や2006年に PCP 研究会によって実施された大規模処方調査 (PCP2006)²⁹⁾ によると、統合失調症入院患者のうち、新規抗精神病薬 (以下、新規薬) の投与を受けている患者は63.6～73.7%であった。新規薬は従来型抗精神病薬 (以下、従来薬) と比較してEPSのリスクが小さいとされるが、わが国では新規薬が単剤で使用される率は24.4～27.2%程度で、従来型抗精神病薬 (以下、従来薬) と併用される頻度が極めて高く、その結果、継続的に抗パーキンソン薬 (以下、抗パ薬) が併用される率は69.1～71.8%と海外より著しく高い^{9,29)}。

このように抗パ薬の使用率が高いと、記憶障害や注意の低下をはじめとした中枢性抗コリン系副作用や便秘、排尿障害、口渇などといった末梢性

抗コリン系副作用などが問題になってくる。わが国における抗コリン系副作用の問題がどの程度大きいものであるかについては十分検討されてはいないが、2000年に15ヶ所の国立精神科病院で実施されたJESS2000と呼ばれる大規模処方調査によると、統合失調症入院患者に下剤が継続的に投与されている率は62.6%と海外より著しく高いので¹⁰⁾、わが国における抗コリン系副作用の弊害は海外より大きいと推測してよいであろう。

3つめの問題は過鎮静や血圧低下の問題である。わが国では伝統的にHPDをはじめとする高力価抗精神病薬（以下、高力価薬）とchlorpromazineやlevomepromazineをはじめとする低力価抗精神病薬（以下、低力価薬）の併用投与が高い頻度で行われてきたが、新規薬の導入後は新規薬と低力価薬の併用も高い頻度で行われている。低力価薬は強力な抗ヒスタミン作用や α_1 遮断作用を有するので過鎮静や血圧低下などが出現する可能性は高く、先述したJESS2000¹⁰⁾では統合失調症入院患者の9.7%で低血圧治療薬の継続投与が行われていた。

3. 多剤大量投与の有効性評価に関連した問題

これまでに述べた副作用が出現すると患者のQOLは大きく損なわれると思われる。したがって、理屈上は多剤大量投与を受けている患者で減量単純化を行えば、副作用の改善を介してQOLの向上を図れるはずである。しかし、現実に減量単純化を行った場合には副作用が軽減する可能性が高いものの、一定の割合で精神症状が増悪するというデメリットも発生する。ゆえに、患者・家族と治療者はこれらのメリットとデメリットを秤にかけて、「これから減量単純化を行うべきかどうか」を議論したり、「すでに行った減量単純化の治療転帰の評価」を実施しなければならないわけであるが、その場合にはどのような価値観、あるいは尺度に基づいて判断を行えばよいのだろうか？

統合失調症を対象とする多くの臨床研究では、精神症状を陽性・陰性症状評価尺度（Positive

And Negative Syndrome Scale : PANSS)²⁷⁾や簡易精神症状評価尺度（Brief Psychiatric Rating Scale : BPRS)¹⁵⁾などで評価を行い、副作用を薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug-Induced Extra Pyramidal Symptoms Scale : DIEPSS)⁵⁾やUKU副作用評価尺度（以下、UKU)³⁾などで評価するのが普通である。もちろん、これらの尺度を使用した有効性・安全性の評価が不適切というわけではないが、留意すべき問題がいくつか存在する。

問題の1つは、これらの尺度を用いた評価からは、それぞれの尺度がどの程度改善、あるいは悪化したかを明らかにできるものの、それらを統合した判断が困難なことである。減量単純化を行った場合には、副作用が改善した一方で精神症状が悪化したり、ある副作用が改善した代わりに別の副作用が悪化したりといった結果をもたらされることが起こりうるので、例えば、「精神症状は若干悪化したものの、錐体外路症状の改善が大きいので全体としてはメリットが大きいと判断できる」とか、「過鎮静や起立性低血圧が若干改善したものの、EPSの悪化が著しいので減量単純化は成功したとは言えない」といった統合的な価値判断が必要になってくる。このような価値判断は患者と治療者の協議によって個別に決定すべきものであるが、臨床研究を行う場合やガイドラインを策定する場合には妥当性と信頼性がともに確立された価値判断の基準が必要になってくる。

2つめの問題は、たとえ精神科医であっても「PANSSの合計点が平均10.2点減少した」ことや、「DIEPSSの合計点が平均1.9点悪化した」ことの意味を説明することが容易ではないことである。加えて、最近では公衆衛生的観点より、ある疾患に対する治療の有効性や必要性を一般人にも理解できるように説明することが求められることがあるが、これらの変化を一般人にも理解できるように説明することは困難である。さらに、「PANSSの平均合計点が130点から110点に改善する場合」と、「70点から50点に改善する場合」はともに改善幅が20点であるが、これらの

価値が等しいとまでは断言できない。これは評価尺度の多くが順序尺度であって、間隔尺度でも比尺度でもない上に、臨床試験で薬効の指標として慣習的に使用されている各項目の合計点は順序尺度の単純合計に過ぎないためである。

以上の問題を考慮すると、減量単純化の治療転帰を評価する際には、PANSS などによる評価のみならず、一般人にも理解可能であり、比尺度であることが証明された普遍的な評価尺度によって、精神症状と身体副作用の双方を統合した評価を行うことが望ましい。現在、われわれは藤田保健衛生大学の岩田仲生教授を主任研究者とする「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」と呼ばれる前向き研究を行っているが、この調査の主要評価項目として上記の条件を全て兼ね備えた EuroQOL^{4,17)} という尺度が採用された。

EuroQOL 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あり、海外はもちろん、わが国でも統合失調症を対象とした臨床研究における使用実績がある。EuroQOL は、①5項目から構成される評価尺度 (EQ-5D) と②視覚評価法 (Visual Analogue Scale : VAS) の2つのパートから構成されており、EQ-5D では「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項目が1点 (問題はない) から3点 (最重度) までの3段階で評価されるようになっている。したがって、EQ-5D の各項目の評点はそれぞれ3通りなので、全部で $3^5=243$ 通りの健康状態を記述することが可能である。この EQ-5D の評点をそのまま使用するのであれば、他の多くの評価尺度と同じ順序尺度に過ぎないが、EQ-5D の評点は換算表 (tariff) というものによって「効用値」という比尺度に変換できる。

効用値とは、さまざまな領域より構成される健康関連 QOL を一次元的に数値化したもので、死亡した状態に相当する「0」から完全な健康状態に相当する「1」までの間で評価される。EQ-5D の評点は換算表により効用値に変換することが可

能であり、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点の場合の効用値は0.558と換算できるし、「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点の場合の効用値は0.533と換算することができる。EQ-5D の理論的背景についてはここでは深入りしないが、効用値は比尺度と考えられており、効用値が0.100から0.200に0.100増加することと、0.350から0.450に0.100増加することは等価であり、効用値が0.500の状態は0.250の状態の2倍の価値を有すると見なされている。

減量単純化を行った場合には、精神症状や身体症状の総合的な価値判断を行う必要があるので、減量単純化の治療転帰の評価に健康関連 QOL の尺度である EuroQOL を使用することは理にかなっているといえよう。

4. 減量単純化の有効性はどの程度か？

それでは減量単純化は統合失調症患者にどの程度のメリットをもたらすのであろうか？ この問題については先に述べた現在進行中の「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」において検証中であるものの、いまだ中間報告の段階に達していないので、先行研究の結果に基づいて推計を行う。

これまでにわが国では統合失調症患者の効用値を測定した研究が4つしか行われていない。1本は外来患者と入院患者の効用値の比較を行った cross-sectional survey であり、残る3本は新規薬の製造販売後調査、あるいは市販後に実施された臨床試験である。

高橋ら²⁴⁾ の cross-sectional survey では外来患者38名と入院患者68名の健康関連 QOL について検討が行われており、外来患者全体の平均効用値は0.765、入院患者全体の平均効用値は0.710であるとされた。

中根らの前向き試験¹⁶⁾ では初回エピソード、

あるいは再発・再燃した急性増悪期の統合失調症患者 51 名に olanzapine (以下, OLZ) 口腔内崩壊錠が 24 週にわたって投与され, BPRS や DIE-PSS などに加えて EQ-5D が転帰評価に用いられた。対象患者の OLZ の投与前, すなわちベースラインの BPRS の平均合計点は 51.17 点と十分に重症であり, 試験終了時までには十分な改善 (平均 15.40 点) が見られており, 平均効用値も 0.62 から 0.86 まで向上していた。

倉持ら¹³⁾による OLZ の製造販売後調査では 1949 例の統合失調症患者の OLZ 投与開始から 12 ヶ月間の治療転帰が検証されているが, この試験でも他の尺度に加えて, EQ-5D が転帰尺度となっていた。結果としては, OLZ 投与前の段階では平均効用値は 0.6847 であったが, 12 ヶ月後には 0.7906 まで改善していた。

山川らによる試験²⁸⁾では 91 例の統合失調症の 24 週後の治療転帰が検証されており, BPRS などに加えて EQ-5D も転帰尺度として採用されていた。この試験では当時使用可能であった 5 種類の新規薬から主治医の裁量で 1 種類の新規薬が選択されるようになっており, 選択された新規薬ごとに集計されていた関係上, 対象患者全体の効用値の改善幅が明らかではないが, 投与開始時には平均効用値が 0.3~0.6 であったものが, 終了時には 0.5~0.8 となっていた。

これらを総合すると, 投与開始時には効用値が 0.65 程度であったものが, 新規薬投与によって 0.1~0.2 程度効用値が増大し, 入院患者と外来患者の効用値の間には 0.05 程度の差があると考えられる。

一方, 多剤大量投与によって出現する副作用はどの程度効用値を損なっているのでしょうか? この件について現在のわが国では検討されることがないので, 本稿では海外のデータを外挿して検討を行うこととする。ただし, 厳密にいうと, たとえ同一の健康状態であっても, 国・民族が異なるとその状態に与えられる効用値は異なるとされているので^{1,4,11,19)}, これ以降の議論はあくまでも目安に過ぎないと理解されたい。Lenert ら¹⁴⁾に

よると, 米国人の場合は起立性低血圧, 遅発性ジスキネジア, パーキンソン症状, アカシジアの出現により効用値はそれぞれ 0.912 倍, 0.857 倍, 0.888 倍, 0.898 倍に低下するとされている。したがって, これらの副作用が改善すると効用値は 0.06~0.11 程度改善すると推定できる。これらの改善幅は入院患者と外来患者の間の効用値の差よりも大きく, 新規薬投与によってもたらされる改善に匹敵する。このように減量単純化によって副作用が改善した場合の効用値の向上は軽視できないレベルと考えられ, このことが現在進行中の「抗精神病薬の多剤大量投与の安全で効果的なのは正に関する臨床研究」において検証されることが望まれる。

文 献

- 1) Augustovski, F.A., Irazola, V.E., Velazquez, A. P., et al.: Argentine valuation of the EQ-5D Health Status. *Value in Health*, 12; 587-596, 2009
- 2) Bralet, M.C., Yon, V., Loas, G., et al.: Cause of mortality in schizophrenic patients: prospective study of years of a cohort of 150 chronic schizophrenic patients. *Encephale*, 26; 32-41, 2000
- 3) 千葉 茂, 高橋道宏: The UKU side effect rating scale (UKU 副作用評価尺度) 日本語版およびその作成経緯. *臨床精神薬理*, 8; 1939-1961, 2005
- 4) 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
- 5) 稲田俊也: 薬原性錐体外路症状の評価と診断—DIEPSS の解説と利用の手引き— (八木剛平監修). 星和書店, 東京, 1996
- 6) 稲田俊也, 妹尾 久, 稲垣 中ほか: 精神分裂病患者における抗パーキンソン薬の使用に関する縦断的研究—向精神薬等価服用量算出システムを用いた抗パーキンソン薬の等価服用量についての解析—. *精神薬療基金研究年報*, 32; 206-215, 2000
- 7) 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
- 8) 稲垣 中: 統合失調症治療薬の課題と問題点—多剤併用と有害事象—. 統合失調症治療の新たなストラテジー—非定型抗精神病薬によるアプローチ— (石郷岡純, 岡崎祐士, 樋口輝彦編集). 先端医学社, p. 22-29, 東京,

2011

9) 稲垣 中, 伊藤寿彦, 塚田和美, JESS 2005 Study Group: 国立病院機構精神科病院に入院している統合失調症圏患者における向精神薬の処方実態 (JESS 2005 その2). 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 19 指-1 統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究. p. 55-59, 2010

10) 稲垣 中, 中川敦夫, 不破野誠一ほか: 統合失調症入院患者における身体疾患治療薬の処方実態. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 19 指-1 統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究. p. 61-68, 2010

11) Johnson, J.A., Luo, N., Shaw, J.W., et al.: Valuations of EQ-5D health states: are the United States and United Kingdom different? *Medical Care*, 43; 221-228, 2005

12) Joukamaa, M., Heliövaara, M., Knekt, P., et al.: Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry*, 188; 122-127, 2006

13) 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

14) Lenert, L.A., Sturley, A.P., Rapaport, M.H., et al.: Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. *Schizophrenia Research*, 71; 155-165, 2004

15) 宮田量治, 藤井康男, 稲垣 中ほか: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) 日本語版の信頼性の検討. *臨床評価*, 23; 357-367, 1995

16) 中根秀之, 福迫貴弘, 畑田けい子ほか: 統合失調症急性期症状に対する olanzapine・Zydis 錠の有効性と安全性に関する調査—長崎 Zydis 研究会最終報告から—. *臨床精神薬理*, 12; 307-322, 2009

17) 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

18) 小口芳世, 稲垣 中: 向精神薬の多剤併用療法からの脱却. *総合臨床*, 59; 287-288, 2010

19) Shaw, J.W., Johnson, J.A., Chen, S., et al.:

Racial/ethnic differences in preferences for the EQ-5D health status: results from the U.S. valuation study. *J Clin Epidemiology*, 60; 479-490, 2007

20) 助川鶴平, 土井 清, 林 芳成ほか: 抗精神病薬多剤併用による統合失調症患者生命予後への影響. *臨床精神薬理*, 12; 1825-1832, 2009

21) 助川鶴平, 伊藤寿彦, 長谷川恵ほか: 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

22) Suzuki, T., Uchida, H., Tanaka, K.F., et al.: Reducing the dose of antipsychotic medications for those who had been treated with high-dose antipsychotic polypharmacy: an open study of dose reduction for chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 18; 323-329, 2003

23) Suzuki, T., Uchida, H., Tanaka, K.F., et al.: Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7; 133-142, 2004

24) 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 QOL の比較. *日本医療・病院管理学会誌*, 47; 17-25, 2010

25) 田辺 英: 精神分裂病慢性例における抗精神病薬多剤併用処方剤数の削減の検討. *慶應医学*, 77; 231-239, 2000

26) Waddington, J.L., Youssef, H.A., 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

27) 山田 寛, 増井寛治, 菊本弘次訳: 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 星和書店, 東京, 1991

28) 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

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