

第 110 回日本精神神経学会学術総会

教 育 講 演

抗精神病薬多剤大量処方からの安全で現実的な減量法：SCAP 法

山之内 芳雄 (国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神保健計画研究部)

助川 鶴平 (国立病院機構鳥取医療センター)

稲垣 中 (青山学院大学国際政治経済学部)

吉尾 隆 (東邦大学薬学部臨床薬学)

稲田 俊也 (公益財団法人神経研究所)

吉村 玲児 (産業医科大学医学部精神医学)

岩田 仲生 (藤田保健衛生大学医学部神経精神科学)

海外と比べて突出した抗精神病薬の多剤大量処方の現状を鑑み、すでに多剤大量処方となってしまった患者に対する現実的な減量法について、過去の知見を踏まえて「1つずつ、ゆっくと、休んでもよい」SCAP 法が考案された。その検証のための臨床研究を行った結果、臨床症状・副作用・QOL ともに変化なく、また悪化による脱落も少ない方法だと検証された。その成果について、減量支援シートを現在公開したところだが、今後研究の限界点を踏まえた、臨床活用可能なガイドライン策定に向けたさらなる検討と解析を行うところである。「多剤か、単剤か」といった二分思考を超えた、現実的な多剤大量処方の緩やかな是正は、患者にとって負担の少ないものであり、今後高齢化していく精神科医療の案全体を考えた際、現実的な方法であると考えている。

< 索引用語：統合失調症，多剤大量処方，抗精神病薬，薬剤減量 >

はじめに

平成 26 年の診療報酬改定で、4 種類以上の抗精神病薬の多剤処方が一定の要件のもと処方箋料が減算されることになった。この改定で、「多剤はよくない」という声が聞かれるようになったが、単剤にしたり、減らしたりすればよいというわけではなく、精神科医はそれを科学的に理解して良識的な処方行動をとるべきだと考える。本稿では、わが国の抗精神病薬多剤大量処方の実態、他の減量研究などからみえるわが国の多剤大量処方の特

性、すでに多剤大量処方となった患者の安全で現実的な減量法として我々が臨床研究で検証した the safety correction for antipsychotic polypharmacy and high-dose method (SCAP 法) を紹介し、患者にとってよりよい処方のあり方について考えたい。

I. 抗精神病薬多剤大量処方の現状

わが国で患者にどれほど抗精神病薬が投与されているかについてのいくつかの調査を示す。ま

第 110 回日本精神神経学会学術総会＝会期：2014 年 6 月 26～28 日，会場：パシフィコ横浜

総会基本テーマ：世界を変える精神医学——地域連携からはじまる国際化——

教育講演：抗精神病薬多剤大量処方からの安全で現実的な減量法：SCAP 法 座長：八田 耕太郎 (順天堂大学医学部附属練馬病院メンタルクリニック)

ず、厚生労働省の社会医療診療行為別調査⁶⁾がある。院外処方外来診療分・包括算定している病棟・生活保護の診療などを除いたものであるが、無作為抽出された約2千万件のレセプトの集計データである。それによると、主病名118種類ごとのすべての投薬種類数(注射剤を含む)を調べることができる。2013年の調査によると、最も多くの薬剤種類が処方されている疾患は腎不全で11.2種類であったが、統合失調症が平均7.3種類で全疾患中6位であった。この傾向は過去10年以上変化しておらず、他の疾患領域と比べ、多剤処方が多く行われていることを示している。しかし、これは抗精神病薬が7種類以上処方されているわけではない。睡眠薬・緩下剤・気分安定薬などのすべての薬剤種の合計である。

次に同じくレセプトを用いた薬剤種類別の研究⁸⁾では、2012年において抗精神病薬が何種類処方されているかを知ることができる。これによると、出来高病棟の統合失調症入院患者において、抗精神病薬の3種類処方が22.5%、4種類以上が19.6%、合わせると半数近い入院患者が3種類以上の抗精神病薬を服用していると報告された。包括病棟では、当時非定型抗精神病薬を含む2種類以下の抗精神病薬処方に対して加算される、非定型抗精神病薬治療管理加算Iが算定された統合失調症患者は49.1%であった。同じく3種類以上に加算されていたIIは15.9%おり、少なくともこの15.9%の患者は3種類以上処方されている。非定型抗精神病薬を処方されていない、この加算がない患者は35%おり、種類数は不明であるため3種類以上がどのくらいいるかは不明であるが、先の15.9%と合わせ3種類以上と想定される患者がいくらかいるものと考えられる。なお平成26年の改定で当加算のIIは廃止されていることに注意されたい。

また別の調査¹³⁾では、全国の精神病床を有する病院の入院患者約2万人の処方を調べたデータにて、2012年時点で抗精神病薬が平均2.0種類、抗不安薬や睡眠導入剤は1.3種類処方されているという報告があった。

ここで、3種類以上の使用について海外での実態はどうだろうか。Gallegoら³⁾は世界での1970年代から2009年までの統合失調症患者の多剤処方の実態をレビューしているが、それによると、アジアだけが3種類以上が1.9%であり、欧・米・オセアニアでは0~0.6%であったと報告している。

II. 既報による多剤処方と減量の是非

Correllら¹⁾は海外の臨床試験のメタ解析において、1,482論文を解析した。19論文が解析に使用され、その結果は多剤の方が治療効果が勝るというものだった。しかし、この論文で使用された19論文における多剤とは、2剤である。この時点ですでに3剤以上の使用はありえないことになっている。また、その使用薬剤はクロザピンを使ったものが10論文あり、わが国の実情とは異なっている。結果は2剤が勝るものだったが、結論は様々で、解析の不均質性を示す数値も高いものであった。また、Essockら²⁾は米国で2剤投与されていた患者を単剤にしたところ、脱落率が高かったと報告している。また、わが国ではSuzukiら¹⁰⁾の臨床研究において、2剤以上の多剤から等力価置換により薬剤種を減らす介入をしているが、薬剤種を減らした対象は悪化することが多いという結果であった。

このように、海外での臨床研究においては、3剤以上の処方がそもそも取り上げられていない。これは3剤以上は、多因子で臨床研究では扱いにくいこと、研究対象となる患者がいないことなどが想定され、世界ではわが国での3剤以上の使用が特殊であることを示すのかもしれない。しかし、ここでいえることは2剤を、多剤と読み替えて解釈するのはわが国では正確ではないことだ。「多剤がよくない、ならば単剤はよい」というような二分思考に陥らない視点をもつことが必要である。

さて次に、ここで示した既報の減量・減剤研究の減量法について検討したい。Essockらは、2剤、CP換算358mg/日投与されていた患者65人に対して、一律1ヵ月で単剤にするプロトコールで

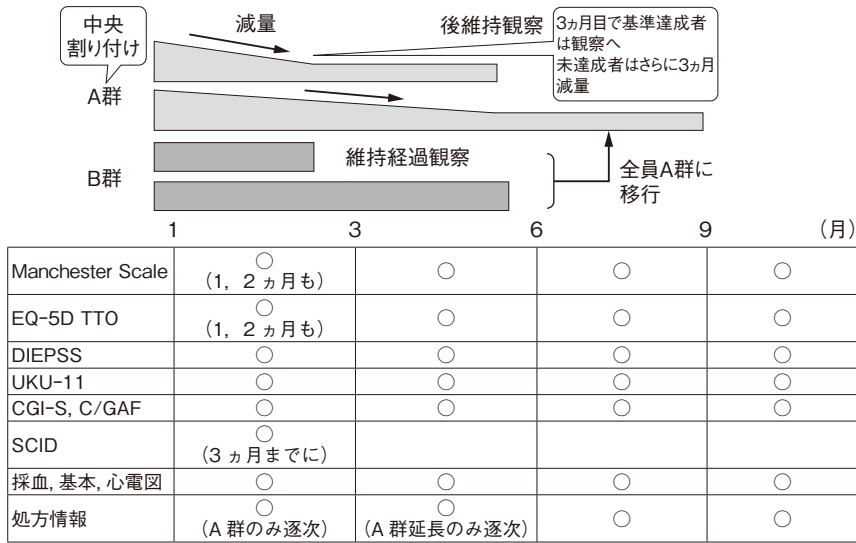


図1 臨床研究の概要

Note : Manchester Scale : 精神症状評価, 8~32点で表記され, 低得点ほど軽症
 EQ-5D TTO : QOL 評価, 0.111~1.000 で表記され, 健康なほど高評点
 UKU-11 : 自律神経系副作用の評価, 0~33点で表記され, 低得点ほど軽症
 DIEPSS : 錐体外路系副作用の評価, 0~36点で表記され, 低得点ほど軽症
 CGI-S : 精神症状に関する臨床的全体的な印象, 1~6点で表記され, 低得点ほど軽症
 GAF : 機能の全体的評価, 0~100点で表記され, 高機能ほど高得点

あった。また Suzuki らは、平均 2.9 剤、CP 換算 1,109 mg/日投与されていた患者に対して、等価換算で 6 ヶ月以内に単剤に切り替えるというプロトコルであった。結果は前述のように両者ともかんばしいものとはいえなかった。また田辺¹¹⁾は、48 例の患者の減量を行う臨床研究を報告したが、減量後臨床症状が悪化した 11 例は週あたり平均 CP 換算 95.4 mg の速度で減量されたが、悪化しなかった 37 例では 40.4 mg/週であったと報告している。これらの結果から、急激な減量は悪化を来すことが示唆され、我々は SCAP 法と呼ばれる減薬方法を考案した⁹⁾。それは、高力価薬は 50 mg/週以内、低力価薬は 25 mg/週以内の減量速度を守り、1 度に減らす薬物は 1 種類に限るといったものである。この方法の安全性と悪化しないことを実証するために、厚生労働科学研究において 2010~2013 年に臨床研究を行った¹²⁾。

III. SCAP 法を検証する臨床研究

1. 対象と方法

我々は、2010 年から 3 年間で全国 55 病院の 163 例を対象として、SCAP 法に基づく抗精神病薬の 3~6 ヶ月間での減量とその後 3 ヶ月の経過観察をする臨床研究を行った。藤田保健衛生大学倫理審査委員会にて承認され、対象からは本人に文書で説明の上自署同意を得た。プロトコルを図 1 に示した。組み入れ対象は、2 剤以上 CP 換算 500~1,500 mg/日投与されている統合失調症患者である。評価尺度として、統合失調症症状を簡便に 8 項目 4 評点で評価できる Manchester Scale、錐体外路系副作用の評価として DIEPSS、自律神経系副作用の評価として UKU-11、そして QOL 評価として EQ-5D TTO を原則 3 ヶ月ごとに評価した。また、処方の記録、血液生化学検査、CGI、GAF による評価を行った。対象は完全ランダム化にて無作為に減量群と対照群に割り付けられ、記録は EDC 入力しセキュリティ管理されたクラ

表 1 減量群と観察群における評価尺度評点の変化

尺度		減量群						観察群	
		Week						Week	
		0	4	8	12	24	36	0	12
Manchester scale	n	101	94	85	83	77	52	62	54
	Mean	12.7	12.3	11.7	12.1	11.7	12.1	13.2	12.5
	SD	5.2	5.5	5.6	5.6	6.0	6.1	5.6	5.7
EQ-5D TTO	Mean	0.83	0.75	0.79	0.85	0.85	0.83*	0.79**	0.8
	SD	0.71	0.23	0.23	0.53	0.55	0.65	0.17	0.19
UKU	Mean	3.5			2.7	2.6	2.3	3.6	3.2
	SD	2.7			2.6	2.2	2	3.3	3.5
DIEPSS	Mean	5			4.3	3.9	3.8	5	4.2
	SD	4.4			4.4	3.9	4	4.1	4.2
CGI-S	Mean	4.5			4.5	4.5	4.4	4.6	4.5
	SD	1.02			1.08	1.1	1.16	0.88	0.9
GAF	Mean	45.8			46.6	47.7	48.1	47.7	49.8
	SD	17.6			17.6	18.5	17.2	16.3	17.9

*: n=51, **: n=61; ともに 1 例が評価を拒否したため

ウド上で保管された。また統計解析では、欠損値のある対象でも解析に反映されることと、対象により減量期間が異なることから、線形複合モデルによるタイプIII解析を行った。

2. 結果

163 例の対象の概要は、観察開始時の平均年齢 57 歳、男性 96 人、妄想型 79 人、入院 130 人、罹病期間中央値 31 年、抗精神病薬は中央値で 2 剤 CP 換算 1,000 mg/日処方されていた。うち 101 例が減量群、62 例が観察群に割り付けられた。プロトコールの期間を通して、脱落は減量群 24 例 (24%)、観察群 8 例 (13%) であった。減量群の脱落のうち 17 例は、減量しすぎによるプロトコール違反によるもので、減量群における精神症状悪化による脱落は全期間を通して 3 例 (3%) であった。臨床評価ならびに QOL 評点の期間を通じた変化を表 1 に示した。解析では、すべての評価尺度において高い統計パワー ($1-\beta=0.48\sim 0.97$) で減量群および観察群で減量・観察期間を通して差はみられなかった。減量の結果は、期間を通して平均 0.5 剤 CP 換算力価 23% の減量が行われ、平均減量速度は週あたり 9 mg、減量された薬剤は

表 2 減量群における投与薬剤の前後比較

薬剤	減量前	減量後	中止者率 (%)
Risperidone	63	47	25
Olanzapine	34	25	26
Chlorpromazine	31	11	65
Levomopromazine	27	8	70
Zotepine	19	10	47
Haloperidol	19	13	32
Quetiapine	17	14	18
Aripiprazole	16	10	37
Blonanserin	9	6	33
Perospirone	8	5	37

減量前は 101 例、減量後は 77 例である。5 例以上投与されていた薬剤のみ掲載

表 2 のとおりであった。また、研究期間から 1 年後の 2014 年 3 月まで、本試験を原因とする重大な健康被害に対して補償をする旨を全協力施設に通知していたが、届け出はなく、重大な健康被害はなかったと考えている。最後に、実際に減量に携わった主治医からは、これまでに減量経験がなく、減量前には不安の声が多く聞かれたが、減量後の所感では、特に問題はなかったという声が多く聞かれた。

IV. 臨床研究結果を受けて

この臨床研究により、抗精神病薬を2剤以上CP換算500~1,500 mg/日処方されている統合失調症患者において、1週間あたり高力価薬はCP換算50 mg、低力価薬は25 mg以内で、1つずつ、ゆっくり、休みながら減らしていくことで、臨床症状・副作用・QOLに変化はなく、重大な健康被害もなかったという結果が得られた。これを受けて、国立精神・神経医療研究センターでは、医療関係者向けの減量ガイドとなる計算シート「減量支援シート」を公開した⁴⁾。臨床研究の脱落で最も多かった減らしすぎを防ぎ、SCAP法に準拠した減量ができるようになっていく。処方されている抗精神病薬の1日量を入力することで、各薬剤の週あたり減量可能量が表示され、処方計画をたてる際に活用できる。

しかし、本法による減量で安全性が確認されたのは上記の組み入れ基準によるものであり、それ以外の対象では検証されていないこと、気分安定薬、抗パーキンソン薬など他の薬剤は今回の臨床研究では記録していないこと、減量期間は6ヵ月を上限としていること、その後の観察は3ヵ月で研究は終了していることなどの限界がある。今後は、本法での限界点を踏まえ、活用可能なガイドラインの策定に向けたさらなる検討と解析を行っていきたいと考えている。

減量支援シートの使用においては、このような限界点を理解の上、臨床症状をこまめに観察しつつ実践いただきたい。また、どの薬剤を減量するかについての選択は、プロトコルでは、残すべき主剤をまず選択することを定めた以外は主治医の臨床判断にゆだねた。臨床研究においては表2のような薬剤が選ばれていることも参考にするとよい。

おわりに

抗精神病薬の多剤大量処方の是正の一方法として、我々の検証した臨床研究について紹介し、その結果の活用方法についてもふれた。多剤大量処方をめぐっては、厚生労働省が2009年にとりまと

めた報告書⁵⁾の中で、実態の把握と是正の方策の検討を示唆している。近年ではOECD「医療の質のレビュー」⁷⁾において、わが国の多剤大量処方が諸外国と比べて多いことに言及している。そうすると、「多剤はよくない、だから単剤がよい」という風潮に流れてしまうことを我々は懸念している。長い臨床経過を通じて、決定的な特効薬がない中で、日本の精神科医療の環境において結果的に、多剤大量になった経緯があることも無視できない。

しかし、国民全体の高齢化とあわせて患者も高齢化していく。医療安全の側面から、身体リスクの回避や、介護予防の意味においても、現状多剤大量処方となっている患者に対して、再評価と是正についての検討は必要ではないかと考える。そのためには、現実的で安全な是正が必要と考えている。SCAP法がその一助になれば、と願うところである。

なお、本論文に関する研究は、厚生労働科学研究費補助金を受けて行っており、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Correll, C. U., Rummel-Kluge, C., Corves, C., et al.: Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*, 35; 443-457, 2009
- 2) Essock, S. M., Schooler, N. R., Stroup, T. S., et al. Schizophrenia Trials Network: Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry*, 168; 702-708, 2011
- 3) Gallego, J. A., Bonetti, J., Zhang, J., et al.: Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res*, 138 (1); 18-28, 2012
- 4) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 社会精神保健研究部：抗精神病薬処方最適化の推進 SCAP法による抗精神病薬減量支援シート。2013 (http://www.ncnp.go.jp/nimh/syakai/01_project06.html)
- 5) 厚生労働省：精神保健医療福祉の更なる改革に向けて（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). 2009 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/09/s0924-2.html>)

6) 厚生労働省:平成 25 年社会医療診療行為別調査. 2013 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa13/>)

7) OECD Reviews of Health Care Quality : Japan 2014, ISSN : 2227-0477. OECD, 2014

8) 奥村泰之, 野田寿恵, 伊藤弘人:日本全国の統合失調症患者への抗精神病薬の処方パターン ナショナルデータベースの活用. 臨床精神薬理, 16;1201-1215, 2013

9) Sukegawa, T., Inagaki, A., Yamanouchi, Y., et al. : Study protocol : safety correction of high dose antipsychotic polypharmacy in Japan. BMC Psychiatry, 14 ; 103, 2014

10) 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

11) 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の剤数削減の検討. 慶応医学, 77 (5) ; 231-239, 2000

12) Yamanouchi, Y., Sukegawa, T., Inagaki, A., et al. : Evaluation of the individual safe correction of antipsychotic agent polypharmacy in Japanese patients with chronic schizophrenia : validation of safe corrections for antipsychotic polypharmacy and the high-dose method. Int J Neuropsychopharmacol, 2015, in press. doi : 10.1093/ijnp/pyu016

13) 吉尾 隆:抗精神病薬の多剤大量投与はどう認識されているか 抗精神病薬の多剤併用大量処方の実態 精神科臨床薬学研究会 (PCP 研究会) 処方実態調査から. 精神経誌, 114 ; 690-695, 2012

Individually Safe and Realistic Correction of Antipsychotic Polypharmacy and High-dose Regimens in Japanese Patients with Chronic Schizophrenia : The SCAP method

Yoshio YAMANOUCHI¹⁾, Tsuruhei SUKEGAWA²⁾, Ataru INAGAKI³⁾, Toshiya INADA⁴⁾,
Takashi YOSHIO⁵⁾, Reiji YOSHIMURA⁶⁾, Nakao IWATA⁷⁾

1) *Department of Mental Health Policy and Evaluation, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry*

2) *National Hospital Organization, Tottori Medical Center*

3) *School of International Politics, Economics and Communication, Aoyama Gakuin University*

4) *Seiwa Hospital, Institute of Neuropsychiatry*

5) *Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University*

6) *Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health*

7) *Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine*

Compared with other countries, Japan exhibits prominent levels of antipsychotic polypharmacy and high-dose regimens. In view of these circumstances, the Safe Correction of Antipsychotic Polypharmacy and high-dose regimens (SCAP) method was developed based on previous findings as a realistic way to reduce medication consumption in patients already experiencing polypharmacy and high-dose regimens. In the SCAP method, “clinicians can reduce medications one by one, gradually, with occasional breaks permitted.” A clinical study conducted to evaluate this method found no change in clinical symptoms, side effects, or quality of life (QOL), and the number of withdrawals due to aggravation was also small. A leaflet describing these results, and which is designed to support efforts to reduce medications, has been released. Future research will involve the examination and analysis of data from this study, taking into account its limitations, with a view toward developing guidelines applicable to clinical settings.

The pragmatic, gradual correction of polypharmacy and high-dose regimens that goes beyond the “multiple drugs or single agent” dichotomy can decrease the burden experienced by patients. This is a practical approach that can be applied when developing comprehensive plans for the future psychiatric care of aging patient populations.

<Authors' abstract>

<Keywords : schizophrenia, polypharmacy, high-dose regimen, antipsychotics, correction>
