

抗精神病薬の減量単純化 —— 無作為割付対照比較試験 ——

助川鶴平^{1)*} 伊藤寿彦²⁾ 長谷川恵²⁾ 水野泰尚³⁾ 稲垣中⁴⁾ 坂本宏⁵⁾ 金沢耕介⁶⁾
吉住昭⁷⁾ 大島巖⁸⁾ 三澤史斉⁹⁾ 岩永英之¹⁰⁾ 浦村一秀¹⁰⁾ 佐伯祐一¹⁰⁾ 宮川明美¹⁰⁾
山内由香¹⁰⁾ 土井清¹⁾ 林芳成¹⁾ 高田耕吉¹⁾ 石崎恵子⁵⁾ 天金秀樹¹¹⁾ 森田善晴¹¹⁾
萩原徹也¹²⁾ 内野英幸¹²⁾ 芦澤裕子²⁾ 矢花孝文²⁾ 岩崎俊司¹³⁾ 界外啓行¹⁴⁾ 岸田学¹⁴⁾
長尾圭造¹⁴⁾ 寺井英一¹⁵⁾ 山口博之¹⁵⁾ 藤脇聡¹⁵⁾ 畑矢浩二¹⁵⁾ 大森寛¹⁵⁾ 林真彦¹⁶⁾
小林久美子¹⁶⁾ 岸田英夫¹⁶⁾ 山下陽三¹⁶⁾ 栗井徹¹⁶⁾ 渡辺憲¹⁶⁾ 塚田和美²⁾

- 1) 国立病院機構鳥取医療センター
- 2) 国立精神・神経センター国府台病院
- 3) 上智大学大学院総合人間科学研究科
- 4) 慶応大学大学院健康マネジメント研究科
- 5) 国立病院機構北陸病院 6) 九州労災病院
- 7) 国立病院機構花巻病院
- 8) 日本社会事業大学社会福祉学部
- 9) 山梨県立北病院
- 10) 国立病院機構肥前精神医療センター
- 11) 同 さいがた病院 12) 同 小諸高原病院
- 13) 同 帯広病院 14) 同 榊原病院
- 15) 同 賀茂精神医療センター
- 16) 特定・特別医療法人明和会渡辺病院

A randomized controlled trial on the dose reduction and simplification for polypharmacy of antipsychotics

Tsuruhei Sukegawa^{a)} *, Toshihiko Ito^{b)}, Megumi Hasegawa^{b)}, Yasunao Mizuno^{c)},
Ataru Inagaki^{d)}, Hiroshi Sakamoto^{e)}, Kosuke Kanazawa^{f)}, Akira Yoshizumi^{g)}, Iwao Oshima^{h)},
Fuminari Misawaⁱ⁾, Hideyuki Iwanaga^{j)}, Kazuhide Uramura^{j)}, Yuichi Saeki^{j)}, Akemi Miyagawa^{j)},
Yuka Yamauchi^{j)}, Kiyoshi Doi^{a)}, Yoshinari Hayashi^{a)}, Kokichi Takada^{a)}, Keiko Ishizaki^{e)}, Hideki Amagane^{k)},
Yoshiharu Morita^{k)}, Tetsuya Ogiwara^{l)}, Hideyuki Uchino^{l)}, Yuko Ashizawa^{b)}, Takafumi Yahana^{b)},
Shunji Iwasaki^{m)}, Hiroyuki Kaigaiⁿ⁾, Manabu Kishidaⁿ⁾, Keizou Nagaoⁿ⁾, Eichi Terai^{o)}, Hiroyuki
Yamaguchi^{o)}, Satoshi Fujiwaki^{o)}, Koji Hataya^{o)}, Hiroshi Omori^{o)}, Masahiko Hayashi^{p)}, Kumiko Kobayashi^{p)},
Hideo Kishida^{p)}, Yozou Yamashita^{p)}, Toru Kuwai^{p)}, Ken Watanabe^{p)}, Kazumi Tsukada^{b)}

a) Department of Clinical Research, National Hospital Organization, Tottori Medical Center

b) Department of Psychiatry, Kohnodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

c) Department of Psychology, Graduate School of Human Dignity, Sophia University

d) Graduate School of Health Management, Keio University

- e) National Hospital Organization, Hokuriku National Hospital
 - f) Japan Labour Health and Welfare Organization, Kyushu Rosai Hospital
 - g) National Hospital Organization, Hizen Psychiatric Center
 - h) Japan College of Social Work
 - i) Department of Psychiatry, Yamanashi Prefecture North Hospital
 - j) National Hospital Organization, Hizen Psychiatric Center
 - k) National Hospital Organization, Saigata National Hospital
 - l) National Hospital Organization, Komorokogen Hospital
 - m) National Hospital Organization, Obihiro Hospital
 - n) National Hospital Organization, Sakakibara Hospital
 - o) National Hospital Organization, Kamo Psychiatric Center
 - p) Medical Corporation Meiwakai, Watanabe Hospital
- *Correspondence: sukegawt@tottori-iryu.hosp.go.jp

要旨

日本では抗精神病薬の多剤併用大量投与が多く多くの患者に行われている。この状況の改善のために、我々は抗精神病薬の減量単純化 (reduction and simplification, RAS) の方法を提唱している。この方法に基づき、RAS の無作為割付対照比較試験を実施したので報告する。【方法】対象は、一年以上精神科病棟に入院しており、chlorpromazine 換算量 (mg CP) で 1500 mg CP 以上、三種類以上の抗精神病薬を投与されている統合失調症の患者で本研究に書面で同意を得られた者である。2007 年 12 月 1 日までに 39 人が登録されこの試験を完了した。19 人が RAS 群に割り付けられ、20 人が対照群に割り付けられた。対照群では、必要がない限り処方の変更を行わなかった。RAS 群では 6 ヶ月間抗精神病薬の減量単純化が行われた。低力価薬の減量速度は 25 mg CP/週以下、高力価薬の減量速度は 50 mg CP/週以下とした。臨床評価と検査は登録時、登録後 6 ヶ月、9 ヶ月に行われた。評価項目は総合評価尺度 (GAS)、簡易精神症状評価尺度 (BPRS)、薬剤起因性錐体外路症状評価尺度 (DIEPSS)、Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) 副作用評価尺度のうち自律神経系評価の 11 項目 (UKU-11)、薬に対する構えの評価表 (DAI-10) であり、検査項目は、AST, ALT, γ -GTP, 空腹時血糖, 心電図 RR 間隔変動係数 (CVRR) であった。【結果】抗精神病薬剤数、投与量とも RAS 群では、対照群に比較して有意に減少していた。しかし、評価項目、検査項目には有意な変化はなかった。RAS 群のうち、500 mg CP 以上の減量が出来なかった、または、幻覚妄想が再燃した群では、500 mg CP 以上の減量に成功した群に比較して、登録時の精神症状が悪く、薬物療法への信頼感が低く、抗精神病薬総投与量も低かった。500 mg CP 以上の減量に成功した群では、対照群のうち中断や逸脱の無かった群と比較して、登録時の BPRS が有意に低く、9 ヶ月目の UKU-11 が有意に改善していた。【考察】この研究は日本特有の多剤併用大量投与に関する初めての無作為割付対照比較臨床試験である。本研究と同等の大量投与をされていた患者に対する減量化の先行研究と比較して、本研究の成功率は高くなかった。しかし、幻覚妄想の再燃率は低かった。多剤併用大量投与を受けている患者に対し、25-50 mg CP/週以下というゆっくりとした速度での漸減は、有効であると考えられる。鳥取臨床科学 1(1), 169-181, 2008

Abstract

In Japan, polypharmacies of antipsychotics with high doses have been employed to many schizophrenic patients. In order to improve this situation, we have proposed the method for reduction and simplification

(RAS) of antipsychotics. Based on this method, we conducted a randomized controlled trial on RAS of antipsychotics. **[Methods]** Subjects were inpatients having schizophrenia over a year, given three or more antipsychotics with total dosage more than 1500 mg chlorpromazine equivalence (mg CP), and giving consent to this trial. 39 patients were enrolled and completed the trial by December 1, 2007. Out of 39 patients, 19 patients were in RAS group, and 20 patients were in control group with continuation of polypharmacy. As our trial to the RAS group, the number and the dosage of antipsychotics had been reduced and simplified for six months. For patients in the control group, no changes in the polypharmacy were made as long as they were unnecessary. In the RAS group, the reduction rates for low and high potency antipsychotics were less than 25 and less than 50 mg CP per week, respectively. Their clinical status and laboratory data were evaluated at the beginning, and six and nine months after the enrollment. Global Assessment Score (GAS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Drug-induced Extra-pyramidal Symptoms Scale (DIEPSS), Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU)-11 as the scale of adverse effects on the autonomic nervous system, and Drug Attitude Inventory (DAI-10) were employed for the evaluation. The laboratory data, including AST, ALT, γ -GTP, fasting blood glucose and coefficient of variance of the RR interval (CVRR) on the ECG were compared between the two groups. **[Results]** The number and the dosage of antipsychotics in the RAS group were significantly reduced, compared to those in the control group. However, all the evaluation scales or laboratory data showed no significant differences between these two groups. Compared to several patients in the RAS group with a successful reduction more than 500 mg CP of antipsychotics, stronger psychotic symptoms, a poorer reliance to pharmacotherapy and lower doses of antipsychotics were more associated with another cases in the RAS group, for which we failed the reduction more than 500 mg CP of them or ceased to reduce them because of recurrence of the positive symptoms of schizophrenia. The patients in the RAS group for which we succeeded in reduction more than 500mg CP had better BPRS scores at the enrollment and better UKU-11 scores at nine months after the enrollment than these scores in the control patients without any withdrawal or deviation in the antipsychotics administered. **[Discussion]** This study is the first randomized controlled trial on the RAS of polypharmacies of antipsychotics with high doses in Japan. The success rate of the RAS was not so higher than that reported in a previous study, where polypharmacy of antipsychotics with total dose more than 1500 mg CP, which is the same extent of polypharmacy, had been reduced and simplified. In the present study, however, the relapse rate of hallucinatory, delusional state was lower than that rate reported in the previous study. We propose here that the RAS of antipsychotics with slower rates, less than 25 to 50 mg CP per week should be effective to schizophrenic patients who are given polypharmacy of antipsychotics with high doses. *Tottori J. Clin. Res.* 1(1), 169-181, 2008

Key Words: 減量, 単純化, 抗精神病薬, 多剤併用療法, 統合失調症; dose reduction, simplification, antipsychotics, polypharmacy, schizophrenia

はじめに

統合失調症の薬物療法として、日本では、抗精神病薬の多剤大量投与が広く行われている¹⁾。しかし、多くの副作用が発現し統合失調症患者に苦痛を与えている。Waddington らの報告²⁾によれば、多剤併用はその生命的予後まで悪化さ

せている可能性もある。近年、治療を開始した患者に対しては、なるべく単剤で比較的少量の薬剤を投与する傾向にある³⁾。しかし、長期入院患者に対する多剤大量投与はいまだ改善されていない。その解決策として、筆者らは漸減法による減量単純化の方法を提案している⁴⁾。こ