

**■厚労省提示資料「H24 年度厚生労働科学研究費補助金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 研究代表者:岩田仲生 H22-精神-一般-006」に対する考察**

★助川の論文によると、長期慢性期病棟の安定した多剤大量群(1年以上入院しているICD-10の統合失調症で、3剤以上、CP換算で1,500mgの投薬例)を対象とし、週にCP換算20mgというごく少量ずつの減量幅で減薬を試みたにもかかわらず、逸脱・脱落群を失敗例に含めると、成功率は58%にすぎなかった。しかも、多剤から単剤への切り替えは困難を極め2002年から始まった減量計画は3.6剤から1.3剤まで単剤化するのに7年の歳月をかけている。

・助川鶴平 抗精神病薬多剤大量投与の是正にむけて 精神神経学雑誌 (2012)114巻6号696-701

★厚労省が資料としている岩田らによる平成24年度の調査においても、46施設のうち45施設が精神科病院であった(精神科クリニックは1か所のみ)。そして、CP換算1000mgから800mgまで減量するのに6か月かかっている。しかも、これらは24時間の看護体制、薬剤師による服薬指導、医師による頻回の診察が可能である安定した環境の病棟においてなされた作業である。

岩田らの調査をもとに、抗精神病薬減量法のガイドラインが発表されたが、常に病状が不安定で断続的にしか観察できない外来では実践的なものとなりえないと考える。

厚労省の資料である岩田らの調査は非常に貴重で重要な調査であるが、助川論文も併せて考えると、1か月に1-2回の診療を通常とする精神科クリニックなどの外来治療にそのまま適応することは、きわめて困難で現実的ではないことが容易に推測される。

**■病状が重症であり、その症状に対処するためにやむを得ず多剤の併用が不可欠となる患者が存在し、これらの患者においては安易に抗精神病薬を減薬することで病状の悪化、再発などが生じる。また、急性増悪時には多剤を一時的に併用をせざるを得ないことが少なくない。→ これらは以下の論文で示されている。**

★従来型抗精神病薬の多剤大量処方が行われていた統合失調症23例(男性16,女性7,平均43.5歳,CP換算平均投薬量1,967mg/日)につき非定型抗精神病薬単剤への切り替えを試みたところ、本研究中23例中18例で延べ39回におよぶ精神症状の悪化(PANSS計10点以上)を経験した。

・河合伸念,山川百合子,馬場淳臣 他;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(11)2239-2250

★単剤化はすべてがうまくいくわけではなく治療中断率は単剤化した方が悪化することもあり、うまくいかなければ柔軟に多剤に戻すことを常に留意するべきである。

・Essocs,S.Schooler,N.R.,Stroop,T.S.,et.al Effectiveness of Switching From Antipsychotic Polypharmacy to Monopharmacy. Am.J.Psychiatry,168,702-708,2011

★本邦では入院中の統合失調症への抗精神病薬の大量投与があった。長年の経過の中でその多くが治療抵抗性を獲得しその実態は多くが過感受性精神病であるといえる

・Xiang YT, et al. Antipsychotic polypharmacy in inpatients with schizophrenia in Asia (2001-2009). Pharmacopsychiatry. 2012 Jan;45(1):7-12.

・伊豫雅臣,中込和幸,過感受性精神病-治療抵抗性統合失調症-予防法の追求-星和書店,東京,2013

・Iyo M, et al. Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. J Clin Psychopharmacol. 2013;33(3):398-404.

★「治療抵抗性統合失調症の治療には抗精神病薬の併用療法はやむをえないと声明」  
生物学的精神医学会世界連合 2012改訂版より

・World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1:Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance

The World Journal of Biological Psychiatry, 2012; 13: 318-378

■薬剤減量には慎重で緻密な対応が要請される。 → このことは以下の論文で示されている。

- ★多剤療法からの脱却目的にあたり剤型を変更することでアドヒアランスの視点から変更し良好な結果を得たがそのためには当事者との信頼関係を基本とする綿密な精神療法が必要であった。
- ・窪田幸久:Risperidone 内用液による外来維持治療に対する効果の検討. 臨床精神薬理,10: 271-278, 2007.
- ・窪田幸久 : 統合失調症の外来維持治療下における olanzapine 口腔内崩壊錠の切り替え導入 –その有効性と安全性について–. 臨床精神薬理, 12. 1165-1177, 2009.
- ・山川百合子, 寺島 康, 田上洋子, 他:統合失調症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.
- ・窪田幸久:アドヒアランス改善の観点からみた薬物療法:臨床精神薬理, 16:1678-1684,2013

■多剤療法の現状と必要性に関する論文

- ★コクランレビューでは統合失調症グループのメタ解析で単剤療法と併用療法を比較しているが NNT(number needed to treat)および臨床全般印象度において多剤療法の方が優れているという結果になっている。
- ・Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S.2009. Antipsychotic combinations vs monotherapy In schizophrenia:a meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophr Bull 35:443-457
- ★実際の臨床現場で2剤以上の抗精神病薬の併用が行われている
- ・Barnes TR, Paton C. 2011. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia:benefi ts and risks. CNS Drugs 25:383-399.
- ・Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. 2002. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. Schizophr Bull 28:75-84.
- ・Freudenreich O, Goff DC. 2002. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of effi cacy and risks of current combinations. Acta Psychiatr Scand 106:323-330.
- ★多剤併用が実は増加しているという論文
- ・Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. 2004.Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients,1998-2000. J Clin Psychiatry 65:1377-1388.
- ・Chakos M, Patel JK, Rosenheck R, Glick ID, Hammer MB,Tapp A, et al. 2011. Concomitant psychotropic medication use during treatment of schizophrenia patients: longitudinal resultsfrom the CATIE study. Clin Schizophr Relat Psychoses 5:124-134.
- ★ここ40年間の調査147調査研究(140万人)のメタ解析結果;多剤療法は約20%に認められ北米で増加傾向アジアで減少傾向 欧州では横ばいであった。  
多剤療法は疾患重症度・抗コリン薬の高いニーズ・低用量の抗うつ剤使用と相関があった。
- ・Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: A systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 Juan A. Gallego et al;schizophrenia research vol.138 Issue1 June 2012, Pages 18-28
- ★多剤併用について慎重かつ賢明に検討すれば、より良い改善を目指せることを説明
- ・Psychiatric Polypharmacy: The Good, the Bad, and the Ugly;Psychiatric times 2013/08/19  
<http://www.psychiatrictimes.com/bipolar-disorder/psychiatric-polypharmacy-good-bad-and-ugly>