

## 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に向けて

助川 鶴平

わが国の統合失調症患者への抗精神病薬の多剤併用大量投与は世界に稀に見るものであり、その副作用で多くの患者を苦しめている。錐体外路系副作用、自律神経系副作用が顕著であり、多くの抗コリン薬・下剤が併用されており、生命予後まで悪化させている可能性が高い。その改善策として、我々は、低力価抗精神病薬ならば1週あたりクロルプロマジン換算量で25 mg以下、高力価抗精神病薬ならば1週あたりクロルプロマジン換算量で50 mg以下、というゆっくりとした減量法を提案している。それを数年間実践してきた筆者の受け持ち患者は、2009年2月には、抗精神病薬剤数の平均1.26剤（標準偏差0.50剤）、クロルプロマジン換算投与量の平均527 mg（標準偏差297 mg）、単剤化率70%となっていた。また、旧・国立精神療養所および民間病院の参加した無作為割付比較対照試験では、この方法で比較的 safely に抗精神病薬を減量できることが示された。すでに多くの病院で処方適正化が行われつつあるが、一方、いまだ前世紀と同じ処方が継続されている病院も少なくない。この方法をより多くの施設で試みることで、本邦の多剤大量併用投与問題の解決に繋がるものと考えられる。

<索引用語：抗精神病薬，併用投与，大量投与，減量，単純化>

## 1. はじめに

わが国の統合失調症患者に対する抗精神病薬の多剤併用大量投与は世界に類をみない特殊な処方習慣である<sup>3,4)</sup>。筆者が統合失調症患者の処方研究を開始した頃と比較して、非定型抗精神病薬の使用が多くなった<sup>6)</sup>とはいえ、世界の国々の単剤化率は70~90%であるが<sup>1)</sup>、わが国は30%前後であり、世界の国々に比較するといまだに遙かに低い。

多剤処方大量投与を生み、その結果、錐体外路系・自律神経系を中心に多くの副作用が出現し、死亡率にも影響が及ぶ。この意味から、当然、減量し単剤化するべきであるが、多剤併用大量投与にはそうならざるを得なかった理由があり、剤数を減らせば解決するといった単純な問題でもない。長期にわたり多剤併用大量投与を受けてきた患者は、中枢神経系のシナプスにおいてD<sub>2</sub>受容体の

数が増えているだけでなく、脳細胞、末梢神経細胞、肝臓などを中心に全身に大きな変化を来しているものと想像される。そのような観点から、数ヵ月、時には数年をかけて、抗精神病薬を減らし、全身の機能を回復して行く必要があるものと考えられる。厚生労働省精神・神経委託費13指-2「統合失調症の治療及びリハビリテーションのガイドラインの作成とその実証的研究」、16指-1「精神政策医療ネットワークによる統合失調症の治療及び社会復帰支援に関する研究」、19指-1「統合失調症の治療の標準化と普及に関する研究」で得られた知見を説明する。

2. 精神症状の悪化と間違えやすい  
抗精神病薬の副作用

多剤併用大量投与の成因として抗精神病薬の副作用を精神症状の悪化と見間違えている可能性が

ある。抗精神病薬の主な副作用として、ドパミン神経系の遮断によるもの、アセチルコリン神経系の遮断によるものがあげられる。ドパミン神経系の遮断による副作用で精神症状の悪化と誤りやすいものは、アカシジアと知覚変容発作<sup>20)</sup>である。

前者は比較的多くの精神科医に知られており、誤診している精神科医は少ないものと思われる。下肢に起こることが多いがその他の部位でも起こりうる体の違和感である。夕方になりやすいという特徴がある。患者は落ち着かない状態となりイライラ感を訴える。「心がイライラするのか、体がイライラするのか？」と問うことで精神症状と区別できることもあるが、精神症状の悪化と区別できないこともある。この場合、覚醒時ミオクロームスの存在を確認できれば、アカシジアと診断することができる<sup>2)</sup>。覚醒時ミオクロームスは長母趾伸筋などの収縮により起こる、いわゆるバビンスキー反射などに似た不随意運動である。

後者の知覚変容発作については広く知られつつあるが、いまだ不十分である。アカシジアと同様に夕方になりやすい。その症状は、知覚過敏、外界相貌化、空間構造の潰乱、身体感覚異常・身体図式障害である。ものがはっきり見える、音が耳に響くように大きく聞こえる、風景が迫ってくる、遠くのものが見える、体が大きくなったり小さくなったりするなどの訴えがある。自我違和感があり患者が強く治療を望めば、ほぼ知覚変容発作と考えてよい。

アカシジアも知覚変容発作も対症的にはβ遮断薬、抗コリン薬、ベンゾジアゼピンなどを投与すれば速やかに消退するが、根本的には抗精神病薬を減量するべきである。知覚変容発作があるのに抗精神病薬が増量されていたという症例報告もある<sup>9)</sup>。

また、アセチルコリン系の副作用として、精神症状の悪化と誤診されやすいものに、認知機能障害がある。患者との面接において、こちらの言うことがうまく患者に通じない、また患者の訴えが理解できないなどのことがあると、精神症状の悪化と考えて抗精神病薬が増量されることもある。

このようなことは比較的少ないと期待したいが、抗精神病薬の大量投与の一因となっている可能性もある。

### 3. 抗精神病薬の多剤併用大量投与の弊害

さて、従来の多剤併用大量投与はどのようなものであったらうか。2002年の鳥取病院（現在の鳥取医療センターの前身）の薬物調査では、統合失調症患者の抗精神病薬剤数は平均2.1剤（標準偏差0.9剤）、クロルプロマジン換算投与量は平均863mg（標準偏差635mg）、単剤化率17%であった。抗精神病薬の剤数とクロルプロマジン換算投与量には有意な正の相関関係があった{投与量=(499×剤数-192)mg,  $R^2=0.461$ ,  $t=12.82$ ,  $P<0.001$ }。これは抗精神病薬1剤あたりクロルプロマジン換算投与量が約500mg増えることを示している。また、ロジスティック回帰分析により、抗精神病薬3剤以上投与と抗パーキンソン薬2剤以上投与、下剤2剤以上投与に有意な関係があることが示された<sup>16)</sup>。これは、多剤併用が抗精神病薬の大量投与をもたらし、その結果、ドパミン遮断による錐体外路系副作用、アセチルコリン遮断による便秘をもたらしていることを示している。さらに2000年9月の薬物調査に基づいて、2005年9月までの生命予後をCox比例ハザード法で分析したところ、抗精神病薬は1剤あたり、死亡の危険性を約2.3倍に増加させることが明らかとなった<sup>13)</sup>。これは、Waddingtonら<sup>19)</sup>、また、Joukamaaら<sup>5)</sup>の示した抗精神病薬1剤あたり死亡の危険性が約2.5倍になるという報告とほぼ近い数字であった。

これらのことは、多剤併用大量投与は避けるべきであることを示している。しかし、すでに長期にわたり多剤併用大量投与を受けている患者の剤数・投与量を短期間に減少させると様々な副作用が出現する。

### 4. 単剤化の研究

鳥取病院では、2000年7月から2002年2月にかけて、抗精神病薬2剤以上でクロルプロマジン

換算量 1000 mg 以下の統合失調症患者 32 例の単剤化を行った。2003 年 10 月 1 日までそれらの患者の経過を追跡した<sup>17)</sup>。単剤の持続期間と登録時の性別、年齢、入院期間、発症年齢、罹病期間、概括重症度 (SOI)、簡易精神症状評価尺度 (BPRS)、機能の全体的評価尺度 (GAF)、錐体外路副作用評価尺度 (DIEPSS)、抗精神病薬数、クロルプロマジン換算総投与量、単剤化した薬剤の種類、投与量の変化、単剤化日数、単剤化速度、高力価薬増加量、低力価薬増加量、高力価薬減少量、低力価薬減少量、低力価薬から高力価薬への変換量、低力価薬から高力価薬への変換量、減量速度、低力価薬の減量速度との関係を Kaplan-Meier 法で分析したところ、BPRS のみが単剤の持続期間と有意な関係があった。BPRS が高い群の方が単剤の持続期間が短かった。BPRS の項目の中では、罪業感、誇大性、心氣的傾向が有意な関係があった。罪業感も誇大性も心氣的傾向も軽度以下の群では 90 % 以上の患者が約 3 年間にわたり単剤で持続したが、罪業感か誇大性か心氣的傾向が軽度以上の群で、単剤が持続したのは 15 % 未満であった (Log-Rank 検定にて  $P < 0.001$ )。2003 年 10 月 1 日まで単剤が持続した患者 9 人と多剤化した後に再び単剤化した患者 6 人を合わせて単剤化群とし、多剤化したまま単剤化できなかった患者 13 人を多剤化群とし、ロジスティック回帰分析にて比較した (他の 4 人は死亡または転医により追跡不能であった)。調整を行わない場合、単剤化の中断理由 (精神症状の悪化)、現在 (2003 年 10 月 1 日) の年齢 (若い)、現在の抗精神病薬投与量 (多い)、および、BPRS 項目の内、疑惑 (中等度以上)、誇大性 (軽微以上) が、単剤化群に比較して、多剤化群に有意に多かった。中断の理由および抗精神病薬投与量は精神症状との相関が強いため除外し、年齢のみ調整しロジスティック回帰分析を行うと敵意 (軽度以上) のみが多剤化群と有意な関連があった。これらのことから、幻覚妄想などの陽性症状よりも、罪業感、誇大性、心氣的傾向、疑惑、敵意など情動的な側面において問題のある患者が

単剤化しにくいことが示された。また、高齢の患者 (56 歳以上) では、敵意が強くなければ、単剤化が可能であることも示された。

## 5. 抗精神病薬の減量の方法

単剤化の成否が、患者の情動面の制御能力によって決まるとすれば、減量の成否が減量の方法によって決まる可能性はないかと考えた。

田辺英の報告した減量単剤化の先行研究<sup>18)</sup>を参考として減量速度を計算した。減量単純化の成功群 (優る 10 人、やや優る 14 人、不変 13 人) の平均減量速度は、クロルプロマジン換算で 40.4 mg/週であるのに対して、失敗群 (やや劣る 4 人、劣る 7 人) の平均減量速度は 95.4 mg/週であった。10 人を減量した村杉らの報告<sup>9)</sup>でも同様な結果であり、両者の平均減量速度を合算すると、成功群 40.7 mg/週、失敗群 96.0 mg/週であった。特徴として、成功群では開始時クロルプロマジン換算投与量で約 1,400 mg から開始しゆっくりと減量していること、失敗群では約 2,000 mg から開始して、約 2 倍の速度で減量していることが明らかとなった。成功群の GAF は 33.5、SOI は 4.5、失敗群の GAF は 34.2、SOI は 4.7 であり、機能の全体的評価や概括重症度は減量の成否とはあまり関係がないことが示された。研究として減量を行う場合、限られた研究期間で目標とする投与量まで減量するためにこのようなことになる可能性もある。したがって、開始時の投与量がクロルプロマジン換算で 2,000 mg を越える患者でも十分な時間をかけてゆっくりと減量すれば、ある程度の減量は可能ではないかと考えた<sup>10)</sup>。

抗精神病薬には 1~20 mg といった少量で強力な抗幻覚妄想作用を発揮する高力価薬と抗幻覚妄想作用を発揮するには 100 mg 以上を必要とする低力価薬がある。高力価薬にも低力価薬にも薬剤毎の強さの違いはあるが抗コリン作用があり、低力価薬は大量に投与されるために抗コリン作用が高力価薬に比較すると顕著である。このため、低力価薬の減量においては抗コリン性の離脱症状

として、倦怠感、不穏、不安、不眠、筋肉痛、嘔気、嘔吐、下痢などが出現することが知られている<sup>7)</sup>。このことから低力価抗精神病薬のわずかな減量でも離脱症状が出現し、それが精神症状の悪化と誤解され、抗精神病薬の剤数削減や減量の妨げとなっている可能性がある。したがって、低力価薬では高力価薬に比較してゆっくりと減量する必要がある。50 mg/週以下の減量が好ましいこと、低力価薬の方が高力価薬よりも注意深く減量する必要があることから、抗精神病薬の減量方法として、高力価薬はクロルプロマジン換算量で50 mg/週以下、低力価薬は25 mg/週以下で減量することが適切であると考えた。なお、便宜上クロルプロマジン100 mgとの等価換算量が10 mg以下の薬剤を高力価薬、10 mgより多い薬剤を低力価薬とした。

抗精神病薬の最適量はクロルプロマジン換算量で600 mg前後といわれている。クロルプロマジン換算量で1,500 mgを越すような多剤併用大量投与を受けている患者を600 mgまで減量することは幻覚妄想の再発の危険があり、実際的にはクロルプロマジン換算量で1,000 mg以下ぐらいが適切かと考えた。また、3種類以上の抗精神病薬を投与されている患者を単剤にしていくのには、さらに十分な時間をかける必要があり、2剤に単純化することを目標とすることが現実的であると判断した。すなわち、クロルプロマジン換算投与量600 mgを理想としながらも、目の前の多剤併用大量投与を受けている患者には1,000 mg以下、2剤を当面の目標とし、高力価薬はクロルプロマジン換算で50 mg/週以下、低力価薬は25 mg/週以下の速度で減量する、適切な投与量への減量と単剤化にはさらに時間をかけて行っていくという方法を提案し、これを減量単純化の方法として提案した<sup>15)</sup>。

## 6. 減量単純化の実践

2002年4月8日から2004年2月23日を開始日として、2004年8月31日まで、筆者が受け持っている統合失調症患者で多剤併用大量投与（抗

精神病薬3剤以上かつクロルプロマジン換算量1,000 mg以上）を受けている患者に上述の減量単純化の方法を試みた。開始時平均3.6剤を終了時2.4剤に削減し、開始時クロルプロマジン換算平均投与量1,824 mgを終了時1,010 mgへ減量することに成功した。その平均減量速度はクロルプロマジン換算量で21.1 mg/週であり、提唱した上限速度の半分ぐらいの速度で減量したことになる。この程度の速度が安全な減量速度であろうと考えている<sup>11)</sup>。

そのようなことを続けた結果、2009年2月の時点で筆者が受け持っている統合失調症患者の抗精神病薬剤数は平均1.3剤（標準偏差0.5剤）、クロルプロマジン換算投与量は平均527 mg（標準偏差297 mg）、単剤化率70%であった。すでに剤数と投与量の間に関連はなくなっていた{投与量=(27×剤数+297) mg, R<sup>2</sup>=0.002, t=0.998, P=0.319}<sup>12)</sup>。

減量単純化の方法は筆者の受け持ち患者には有益であったが、その一般性を確認するために全国の旧・国立精神療養所と一部の民間病院の協力の下、この方法による無作為割付対照比較試験を行った<sup>14)</sup>。対象は1年以上入院しているICD-10の統合失調症患者で抗精神病薬を3剤以上、クロルプロマジン換算投与量で1,500 mg以上を投与されており、研究に同意し同意文書に署名できる患者である。減量単純化群と対照群に無作為に割り付けた。39名が研究に参加し、19名が減量単純化群に20名が対照群に割り付けられた。

減量単純化群では半年間抗精神病薬の減量を行いクロルプロマジン換算で500 mg以上の減量に成功したものを減量成功群とした。減量成功群は11名、失敗群は3名、脱落・逸脱群は5名であった。減量単純化群の減量の成功率は58%となるが、逸脱・脱落を除くと79%の成功率となる。対照群では減量は行わなかった。5例に脱落・逸脱があった。15例が対照群として完遂した。逸脱・脱落も含めた減量単純化群と対照群の登録時の比較では、性別に有意差があったが他の項目{年齢、抗精神病薬投与量、抗精神病薬剤数、総

合評価尺度 (GAS), BPRS, DIEPSS, 自律神経の副作用の評価票 (UKU-11), 薬に対する構えの調査票 (DAI-10) } には有意差はなかった。減量単純化群では9ヵ月後には抗精神病薬数は平均1剤, 抗精神病薬投与量はクロルプロマジン換算で平均674 mg 減少していた。対照群では剤数0.2剤, 投与量144 mgの減少があったが, 有意に減量単純化群が減少していた。各調査項目に有意差はなかった。減量成功群と脱落・逸脱のない対照群を比較すると登録時にはBPRSのみに有意差があり, 減量成功群では精神症状が軽い傾向があった。BPRSの項目の中では減量成功群は対照群と比較して有意に心氣的傾向と罪業感が軽い傾向にあった。この結果は先に述べた単剤化の成功群の特徴と似たものであった。減量単純化開始後9ヵ月目の減量成功群ではUKU-11が対照群に比較して有意に改善しており, UKU-11の項目では, 悪心・嘔吐が有意に改善していた。

この研究から我々が提唱している減量単純化の方法で, 安全に抗精神病薬の適正化ができることが示された。筆者の経験では減量することで患者の思路, 構音, 歩行, 便通などが改善し, 医師も患者との面接が楽しくなるなどの効果があると思う。

抗精神病薬の適正化の研究が進むことでさらに日本の統合失調症治療が発展・進歩することが期待される。

## 文 献

- 1) Correll, C.U.: Antipsychotic polypharmacy, part 1: Shotgun approach or targeted cotreatment? *J Clin Psychiatry*, 69; 674-675, 2008
- 2) 堀口 淳: アカシジアの症候学. *精神経誌*, 112; 677-679, 2010
- 3) 稲垣 中: 精神分裂病における抗精神病薬の多剤併用に関する日本と諸外国の比較. *臨床精神薬理*, 4; 1381-1388, 2001
- 4) 稲垣 中, 富田真幸: 日本における新規抗精神病薬と多剤大量療法. *臨床精神薬理*, 6; 391-401, 2003
- 5) Joukamaa, M., Heliövaara, M., Knekt, P., et al.: Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Brit J Psychiatry*, 188; 122-127, 2006
- 6) 北川航平, 宇野準二, 三輪高市ほか: 統合失調症患者の薬物療法に関する処方実態調査 (2009年) ~全国134施設の調査から~その1. 第106回日本精神神経学会学術総会抄録集. S-416, 2010
- 7) Lambert, T.: 新規抗精神病薬への切り替えにおける実践上の問題点. *臨床精神薬理*, 4; 687-693, 2001
- 8) 村杉謙次, 萩原徹也, 庄田秀志: 統合失調症の慢性例における抗精神病薬の単剤化・減量化の試み. *臨床精神薬理*, 7; 557-558, 2004
- 9) 中田謙二, 難波達顕, 岡田秀之ほか: クエチアピンへのスイッチングにより知覚変容発作が消失した統合失調症の一例. *精神経誌*, 113; 514, 2011
- 10) 助川鶴平: 抗精神病薬の減量・単純化. *Review*, 54; 20-23, 2006
- 11) 助川鶴平: 多剤併用大量投与の減量単純化の方法. *臨床精神薬理*, 8; 137-144, 2005
- 12) 助川鶴平: わが国における多剤併用大量処方と現状の解決に向けて. *月刊薬事*, 52; 106, 2010
- 13) 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
- 14) 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. *鳥取臨床科学研究会誌*, 1; 169-181, 2008
- 15) 助川鶴平, 坂本 宏, 金沢耕介ほか: 抗精神病薬の減量化単純化研究の提案: 多剤大量投与問題の解決に向けて. 厚生労働省精神・神経委託費13指-2「統合失調症の治療及びリハビリテーションのガイドライン作成とその実証的研究」平成15年度研究報告書. p. 37-43, 2004
- 16) 助川鶴平, 高田耕吉, 坂本 泉ほか: 統合失調症における多剤投与の現状. *精神科治療学*, 18; 779-786, 2003
- 17) 助川鶴平, 高田耕吉, 坂本 泉ほか: 慢性統合失調症患者に対する抗精神病薬多剤併用投与の単純化の試み. 厚生労働省精神・神経委託費13指-2「統合失調症の治療及びリハビリテーションのガイドラインの作成とその実証的研究」平成15年度研究報告書. p. 83-89, 2004
- 18) 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. *慶應医学*, 77; 231-239, 2000
- 19) Waddington, J.L., Youssef, H., Kinsella, A.: Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry*

try, 173; 325-329, 1998

新時代における病態の把握と対応. 精神経誌, 111; 127-

20) 渡辺 憲: 知覚変容発作と幻覚: 抗精神病薬療法

136, 2009

---

## Measures to Reduce High-dose Multiple Antipsychotics in Japan

Tsuruhei SUKAGAWA

*National Hospital Organization Tottori Medical Center*

In Japan, multiple antipsychotic drugs are administered at a high dose to schizophrenia patients, which is rare in other countries. Many of such patients suffer from side effects, among which extrapyramidal and autonomic side effects frequently occur. Many anticholinergic agents and cathartics are concomitantly used for schizophrenia patients, and their vital prognoses are likely to be poor. With this background, we suggest a method in which antipsychotic drugs are slowly reduced as follows: for low potency drugs, the dose is decreased with 25 mg or lower of chlorpromazine equivalent dose per week, and, for high potency ones, the dose is decreased with 50 mg or lower of chlorpromazine equivalent dose per week. In February 2009, the author's patients with schizophrenia, who had been undergoing the slow reduction of antipsychotic drugs for a few years, showed an average number of antipsychotics being 1.26 (SD: 0.50), with the average dose being equivalent to 527 mg of chlorpromazine (SD: 297 mg), and the rate of achieving monotherapy was 70%. A randomized controlled trial involving the National Mental Sanatoriums and a private hospital demonstrated that antipsychotic drugs can be reduced with relative safety according to our method. Currently, prescription reform is being conducted in many hospitals, while prescription as practiced in the previous century still continues in some hospitals. It is considered that the problems regarding high-dose administration of multiple drugs can possibly be solved if many centers employ our method.

<Author's abstract>

<Key words: antipsychotic drugs, concomitant administration, high-dose administration, dose reduction, achievement of monotherapy>

---