

抗精神病薬の切り替えによる服薬満足度共同調査
— 当院 (桜ヶ丘病院) における 4 症例の解析結果 —

岩 崎 真 三

北陸神経精神医学雑誌 第26巻 第1-2号 54-60 (2012年) 別冊
The Hokuriku Journal of Neuropsychiatry 26, 54-60 (2012)

原 著

抗精神病薬の切り替えによる服薬満足度共同調査

— 当院 (桜ヶ丘病院) における4症例の解析結果 —

岩 崎 真 三

Shinzo Iwasaki : Results of J-BETA (Japan Broad Effectiveness Trial of Aripiprazole) study for 4 outpatients with schizophrenia in Sakuragaoka hospital

抄録：長期予後を見据える必要のある統合失調症治療では、服薬アドヒアランスの向上のために、簡便な手法による患者の主観的な薬剤評価を行なう必要がある。今回、抗精神病薬の切り替えによる服薬満足度共同調査 (J-BETA) に参加した当院での4症例の詳細な解析結果について報告した。その結果、4例は全例が妄想型統合失調症の中年以上の男女で、切り替え前治療薬はハロペリドール：3例、リスペリドン：1例であった。切り替え理由は副作用または陰性症状の改善で、切り替え後のアリピプラゾールの維持量は1例を除いて12-18mg/日であった。POMは全例で良好であり、CGI-Iは1例を除いて改善傾向を示した。POM、CGI-Iによる継続的モニタリングは、患者の服薬アドヒアランス向上につながる有用な手段になり得ると考えられた。

北陸神経精神医学 26(1-2) : 54-60, 2012

Key words ; J-BETA、アリピプラゾール、統合失調症、POM、CGI-I
Japan Broad Effectiveness Trial of Aripiprazole, Aripiprazole,
Schizophrenia, Preference of Medicine,
Clinical Global Impression-Improvement

I はじめに

統合失調症治療においては、長期予後の観点から、まず服薬アドヒアランスの向上を念頭におかなければならない。しかし、治療者が考えるよりも実際の患者の服薬アドヒアランスは低いという研究報告¹⁾があり、患者はさまざまな理由で服薬を中断している。したがって、患者の服薬を妨げる要因を理解し、治療者がそれを積極的に取り除くことが望まれる。例えば、現在服用している薬剤の副作用が要因である場合、より副作用の少ない薬剤に切り替えるのもひとつの方法である。また、日常臨床下で患者の主観的な薬剤評価に目

を向け、可能な限り継続的にモニタリングすることが重要であり、そのためには簡便な手法による評価を行なうことが有用であると考えられる⁵⁾。

抗精神病薬の切り替えによる服薬満足度共同調査：J-BETA (Japan Broad Effectiveness Trial of Aripiprazole) は、藤田保健衛生大学医学部 精神神経学講座 岩田仲生教授が主催する大規模研究で、抗精神病薬にて治療されている統合失調症患者を対象に、aripiprazoleに切り替えた後の主観的評価の変化を調査することを目的としている。

今回、当院 (桜ヶ丘病院) では4症例がこの共同調査に参加登録したので、その解析結果につい

て各症例の詳細を呈示するとともに、若干の考察を加えて報告する。

II. 対象と方法

対象は、DSM-IVにて統合失調症と診断され、抗精神病薬（除；aripiprazole）単剤で加療中に有害事象や患者の希望などにより、主治医の判断においてaripiprazoleへの切り替えが必要と判断された18歳以上の外来および入院患者である。

方法は、患者の薬剤に対する嗜好を簡便に把握するツールとして、POM（Preference of Medicine：薬剤の嗜好）調査票⁵⁾を使用する。抗精神病薬を投与されている統合失調症患者でaripiprazoleへの切り替えを行ない、患者の主観的な満足度がどのように変化するかについて、POMを用いて経時的に調査する。

同時に、CGI-I（Clinical Global Impression-Improvement）²⁾³⁾およびDAI-10（Drug Attitude Inventory-10）⁴⁾についても調査する。

調査項目は、患者の性別・年齢、切り替え前薬剤と用量、Aripiprazoleの用量、切り替え理由、POM（前薬中止後1週目、2週目、4週目、8週

目、12週目）、CGI-I（前薬中止後12週目もしくは調査終了後）、DAI-10（前薬中止時および前薬中止後12週目もしくは調査終了時）である。

なお、本調査に際しては、あらかじめ対象患者にその目的を十分に説明したうえで、文章による同意を得て施行した。

III. 症例（表1）

症例1：54歳、男性、セールスマン（教材販売）

1) 患者背景：

病型：妄想型統合失調症

家族歴：妹が強迫性障害で精神科通院中

既往歴：特記事項なし

罹病期間：26年

入院歴：3回

①X-21年6月5日～X-21年8月2日

②X-16年7月27日～X-16年9月10日

③X-13年8月4日～X-13年10月6日

現病歴：幼少期より成績優秀で、金沢大学法学部を卒業した。真面目で内向的な性格であった。X-26年（28歳時）頃に、独語・空笑、家族否認妄想、被毒妄想、心気妄想、妄想的思考、ひ

表1 当院における4症例のJ-BETA調査結果

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
I) 患者背景: 年齢・性別 統合失調症の病型	54歳・♂ 妄想型	57歳・♂ 妄想型	62歳・♀ 妄想型	78歳・♀ 妄想型
II) 切り替え薬剤(前治療薬): 切り替え薬剤(前治療薬) 前治療薬の用量(mg/日) 切り替え理由	リスペリドン 2 mg/日 ・頭重感、倦怠感、口渇などの副作用 ・患者の希望	ハロペリドール 1 mg/日 ・頸部のジストニア(EPS)の副作用 ・患者の希望	ハロペリドール 8 mg/日 ・日中の眠気、頭重感、倦怠感、易疲労感などの副作用 ・陰性症状の改善	ハロペリドール 2 mg/日 ・陰性症状の改善
III) 切り替え後: 前治療薬中止日時(X年) APZの用量(mg/日) APZの剤形	3月31日 12mg/日 錠剤	6月4日 12mg/日 錠剤	6月13日 30mg/日 錠剤	8月29日 18mg/日 錠剤
IV) 評価: POM(服薬嗜好性)評価 CGI-I(臨床的全般印象改善尺度) DAI-10(薬に対する構えの調査)	かなり良い (投与後4週以降) 著明改善 -4→+6	かなり良い (投与後4週以降) 著明改善 +8→+10	少し良い (投与後2週以降) 中等度悪化 +2→+8	少し良い (投与後4週以降) 中等度改善 +6→⊖

ねくれた態度、易怒性、不眠、無為・自閉、病識欠如で発症し、3回の精神科病院入院歴がある（いずれも2ヵ月間と短期）。最終退院後は、現在まで規則正しく外来通院および服薬を継続できており、明らかな病的体験の再燃はない。リスパダール（RIS）：2mg/日、エスタゾラム：2mg/日でフォローされていたが、日中（仕事）の頭重感、倦怠感、口渇などの副作用を理由に、J-BETAに参加し、アリピプラゾール（APZ）：12mg/日に切り替えられた。

2) 切り替え薬剤（前治療薬）：

①リスパダール(RIS)散：2mg/日(リスパダール：2mg/日)

②切り替え理由：頭重感、倦怠感、口渇などの副作用、患者の希望

③APZ投与開始（APZ上乗せ追加投与）日時：X年3月2日

3) 切り替え後：

①前治療薬中止日時：X年3月31日

②APZの用量：12mg/日

③APZの剤形：錠剤（一包化での錠剤が服用しやすい、内用液は希望せず）

4) 評価：

①POM（服薬嗜好性）評価：かなり良い

②CGI-I（臨床的全般印象改善尺度）：著明改善（X年6月23日）

③DAI-10（薬に対する構えの調査）：-4→+6

5) 患者の切り替え後の表現：

“（副作用）倦怠感、眠気、頭重感、口渇などが消失したので仕事が楽にできるようになりました。”と表現した。

6) 主治医のコメント：

副作用が明らかに改善されたと評価できた。

症例2：57歳、男性、コーヒーショップ経営

1) 患者背景：

病型：妄想型統合失調症

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

罹病期間：16年

入院歴：1回 X-16年5月2日～X-16年7月9日

現病歴：明治大学卒後、ドイツのホテル学校に

留学した後、25歳時より父の後を継ぎ、喫茶店を経営しながら、コーヒーショップを開店した。内向的で真面目、神経質な性格である。X-16年（41歳時）にお見合いをした後から、追跡妄想、注察妄想が出現し、その後、幻聴や被害妄想も伴うようになり、徐々に病的体験が悪化した。さらに、不眠、体重減少も目立つようになり、病的体験に左右された行動（妄想の内容を警察、新聞社、探偵に依頼して調査する行動）も認められるようになり、仕事にも従事できなくなったため、1回の精神科病院入院歴（約2ヵ月の短期間）がある。退院後は、現在まで規則正しい外来通院および服薬が継続できており、精神病症状の再燃は全くない。ハロペリドール（HPD）：1mg/日、スルピリド（SPD）：200mg/日、プロチゾラム：0.25mg/日でフォローされていたが、EPS（頸部のジストニア）の副作用を理由に、J-BETAに参加した。まずSPDを中止し、その後アリピプラゾール（APZ）を追加してAPZ：12mg/日を維持用量に設定してから、次いでHPDを中止し、APZ：12mg/日に切り替えられた。

2) 切り替え薬剤（前治療薬）：

①セレネース（HPD）錠（1）：1T/日（ハロペリドール：1mg/日）

②切り替え理由：錐体外路症状（EPS）（明かな頸部のジストニア（薬剤性））の副作用、患者の希望

③APZ投与開始（APZ上乗せ追加投与）日時：X年4月2日

3) 切り替え後：

①前治療薬中止日時：X年6月4日

②APZの用量：12mg/日

③APZの剤形：錠剤（内用液はこぼす心配があるし、かさばるから）

4) 評価：

①POM（服薬嗜好性）評価：かなり良い

②CGI-I（臨床的全般印象改善尺度）：著明改善（X年10月1日）

③DAI-10（薬に対する構えの調査）：+8→+10

5) 患者の切り替え後の表現：

“周囲の人から「首の曲がり少なくなったね。首が治ってよかったね。」と言われるようになり

ました。僕もとても首が楽になったのを実感しています。”と表現した。

6) 主治医のコメント：

臨床的にも頸部のジストニアは著明改善したと評価できた。

症例3：62歳、女性、セールス（本の販売）

1) 患者背景：

病型：妄想型統合失調症

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

罹病期間：39年

入院歴：3回

①X-38年2月7日～X-38年6月20日

②X-18年5月6日～X-18年6月16日

③X-17年3月11日～X-10年10月31日

現病歴：幼少期より成績優秀で、富山大学教育学部を卒業した。内向的な性格である。X-39年（23歳時）頃に、自閉、空笑、寡黙、孤立、奇異な言動で発症した。3回の精神科病院入院歴がある。X-30年（32歳時）に、聖霊の導きで統一教会に入信し、その後は寮生活をする。この頃から、宗教妄想、妄想的思考（人間はもともと罪のない神の子であるが、サタンの作用で悪に働く、など）、風変わりな非常識な日常生活（聖書を片時も手から離さない状況、など）、無為・自閉、病識欠如が認められるようになった。X-18年（44歳時）頃より、病的体験に支配された行動が目立つようになり、3回目の入院は約7年の長期にわたっている。最終退院後は、現在まで規則正しく外来通院および服薬を継続できているが、宗教妄想および妄想的思考（神、悪魔、地上界、統一教会などについて）は、微動だにせず残存している。ただし、病的体験に大きく左右される言動、行動化はなかった。セールスの仕事は辞め、無為・自閉的な生活も残存したため、現在はデイ・ナイトケア通所中である。ハロペリドール（HPD）：8mg/日、クロルプロマジン（CPZ）：50mg/日でフォローされていたが、日中の眠気、頭重感、倦怠感、易疲労感などの鎮静系の副作用と陰性症状の改善を理由にJ-BETAに参加した。まずCPZを中止し、その後アリピブ

ラゾール（APZ）を追加して30mg/日の最高用量まで漸増した後、次いでHPDを漸減・中止した。APZ:30mg/日に切り替えられた。

2) 切り替え薬剤（前治療薬）：

①セレネース（HPD）散：8mg/日（ハロペリドール：8mg/日）

②切り替え理由：日中の眠気、頭重感、倦怠感、易疲労感などの副作用および陰性症状の改善

③APZ投与開始（APZ上乗せ追加投与）日時：X年4月7日

3) 切り替え後：

①前治療薬中止日時：X年6月13日

②APZの用量：30mg/日

③APZの剤形：錠剤（内用液は持ち運びに不便だし、服用経験もないので不安。散剤より錠剤の方が服用し易い）

4) 評価：

①POM（服薬嗜好性）評価：少し良い

②CGI-I（臨床的全般印象改善尺度）：中等度悪化（X年8月25日）

③DAI-10（薬に対する構えの調査）：+2→+8

5) 患者の切り替え後の表現：

“薬が軽くなって、身体も軽くなってとても楽に動けるようになりました。先生は霊界を信じてくれませんが、私は霊と交信ができるので、部屋に御札（宗教札）を貼り、毎日拝み続けていますよ。”と表現した。

6) 主治医のコメント：

鎮静系の副作用が消失したので患者の印象は良かったが、宗教に関する病的体験に左右された行動がエスカレートし、デイ・ナイトケアも休みがちで、陽性症状は明らかに悪化したと考えられた。そのため、X年9月22日よりAPZをパリペリドン（PAL）に切り替え、PAL：12mg/日を維持することで、病的体験は残存するもののそれに支配された行動は抑制できている。従来状態に復したと思われる。

症例4：78歳、女性、主婦

1) 患者背景：

病型：妄想型統合失調症

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

権病期間：44年

入院歴：2回

①X-38年7月26日～X-36年1月4日

②X-29年11月24日～X-29年12月13日

現病歴：明朗、活発、社交的な性格で、X-56年(22歳時)に結婚後は主婦をして、2児を授けた。X-44年(34歳時)に、国立A病院精神科で統合失調症の診断を受けたが、眠気を理由に服薬を自己中断して以降は未治療であった。その後、大阪で精神科に通院はしたが、服薬は不規則であった。X-38年(40歳時)に、突然大阪からタクシーで金沢に帰省し、「私の技術で人間が変わる。背が高くなり、足が長くなり、八頭身の美人になる。」「電波がかかる。」「自分は養子で、夫も子供も本当の者ではない。」など妄想構築、妄想的思考、家族否認妄想、不眠、独語・空笑、多弁、易怒性、疎通不良、病識欠如などが著しく再燃したため、当院に1回目の入院をした。退院後も外来通院および服薬は継続していたが不規則であった。X-29年(49歳時)に、精神病症状の病勢増悪にて、当院2回目の入院となった。最終退院後は、現在まで外来通院および服薬はほぼ規則正しく継続できており、やや多弁なこと以外は明らかな病的体験の再燃はない。日常は自宅で無為・自閉的な生活を送っている。ハロペリドール(HPD)：2mg/日、クロルプロマジン(CPZ)：10mg/日、プロチゾラム：0.25mg/日でフォローされていたが、陰性症状の改善を目的にJ-BETAに参加した。まずCPZを中止し、その後アリピプラゾール(APZ)を追加して18mg/日まで漸増維持してから、次いでHPDも中止した。APZ：18mg/日に切り替えられた。

2) 切り替え薬剤(前治療薬)：

①セレネース(HPD)散：2mg/日(ハロペリドール：2mg/日)

②切り替え理由：陰性症状の改善

③APZ投与開始(APZ上乗せ追加投与)日時：
X年8月1日

3) 切り替え後：

①前治療薬中止日時：X年8月29日

②APZの用量：18mg/日

③APZの剤形：錠剤(内用液はかさが大きすぎるので、飲み易い錠剤を選択)

4) 評価：

①POM(服薬嗜好性)評価：少し良い

②CGI-I(臨床的全般印象改善尺度)：中等度改善(X年11月25日)

③DAI-10(薬に対する構えの調査)：+6→-(来院せず)

5) 患者の切り替え後の表現：

“朝起きてもすっきりしています。草取りやスーパーの買い物も楽にできるようになったし、夫の世話も忙しくしています。”と表現した。

6) 主治医のコメント：

陰性症状の明らかな改善が評価できた。なお、本調査終了直後に、親族の御不幸を理由に一時的に外来通院を中断したが、再診後に施行したDAI-10は+8であった。

IV. 考 察

当院における今回の調査結果を要約すると、以下の通りである(表1)。1)調査実施期間中のうちの約6カ月間で、桜ヶ丘病院において4症例がJ-BETAに参加できた。2)患者背景としては、中年以上の男女で、全例が妄想型であった。3)切り替え薬(前治療薬)は、RIS:1例、HPD:3例であり、1例を除いては少量投与であった。切り替え理由は、副作用または陰性症状の改善が主であった。4)切り替え後のAPZの維持用量は、1例を除いて、12～18mg/日であり、全例が錠剤を選択した。5)評価としては、POMは全例で良好であり、CGI-Iは1例(悪化)を除いて、改善傾向を示した。また、DAI-10は施行できなかった1例を除いて、全例で改善を認めた。

この結果を踏まえると、比較的鎮静作用の少ない非定型抗精神病薬であるaripiprazole(APZ)単剤に切り替えることによって、副作用の軽減や陰性症状の改善を目的とした症例においては、POM(服薬嗜好性)、CGI-I(臨床的全般印象改善尺度)、DAI-10(薬に対する構えの調査)の評価は好転した。このことから、POM、CGI-Iによる継続的なモニタリングは、日常臨床下における患者の主観的

な薬剤評価を行う簡便で有用な手段になり得ると考えられた。ただし、切り替え薬剤（前治療薬）が中等量以上の症例においては、臨床症状の悪化に十分注意を要する必要があると思われた。

文献的には、米国での大規模調査による BETA 試験の報告がある⁵⁾。これは、実臨床における統合失調症および統合失調感情障害の外来患者 1599 例を対象に、aripiprazole (APZ) の効果を評価するようにデザインされた 8 週間での無作為オープンラベル試験である。対象は APZ 群:1295 例、セーフティーコントロール群 (SC 群):304 例に割付けられ、APZ は 15mg/日より投与開始し、10～30mg/日の用量で適宜増減が可能で調整された。評価項目は、CGI-I を主に患者と介護者による POM 評価の反応率が中心に検討された。その結果、試験完遂が 65%、APZ の平均投与量は 19.9mg/日で、その 39% が 15mg/日の開始用量を維持していた。調査終了時の CGI-I スコアは、APZ 群が 2.77 で軽度ないし中等度改善を示し、SC 群が 3.59 で不変ないし軽度改善であった。また、71% の患者と介護者は POM で前治療薬よりも APZ のほうがより良いと評価した。このことから、APZ は実臨床で有効性のある薬剤であり、患者や介護者にとても良く受け入れられやすいことが判明したと考察された。

当院での結果と比較すると、対象は 4 例とかなり少数ではあるものの、症例 3 を除いて CGI-I は BETA 試験の結果より改善率は良く、POM (薬剤嗜好性) 評価による患者からの APZ の受け入れやすさは BETA 試験の結果と同様に評価が高かった。当院での今回の結果は、総合的には BETA 試験の結果に矛盾しないと考えられた。

V. 結 語

POM、CGI-I、DAI-10 による継続的なモニタリングをすることで、患者の主観的薬剤評価を簡易に行なうことが可能となり、これらのモニタリングは患者の服薬アドヒアランスの向上につながる有用な手段になり得ると考えられた。

謝辞：この共同調査 (J-BETA) に参加協力させて頂きました藤田保健衛生大学 医学部 精神神経学講座 岩田仲生教授に深謝致します。

追記：本報告に関して、大塚製薬株式会社との間に利益相反はない。

(2012 年 9 月 18 日 受理)

文 献

- 1) Byerly M J, Thompson A, Carmody T, et al. *Psychiatric Services* 2007;58:844-847.
- 2) Goldman M, DeQuardo JR, Tandon R, et al. Symptom correlates of global Measures of severity in schizophrenia. *Compr. Psychiatry* 1999;40:458-461.
- 3) Guy W. ECDEU Assessment manual for psychopharmacology-Revised (DHEW publ. No.ADM 76-338). DHEW (Department of Health, Education and Welfare) Publications, Rockville, MD, pp. 218-222. Rockville, MD 1976.
- 4) Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire (BMQ); the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1998;14:1-24.
- 5) Tandon R, Marcus R N, Stock E G, et al. A prospective multicenter, randomized, Parallel-group, open-label study of aripiprazole in the management of Patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in general Psychiatric practice: Broad Effectiveness Trial With Aripiprazole (BETA) *Schizophrenia Research* 2006;84: 77-89.

< Abstract >

Results of J-BETA (Japan Broad Effectiveness Trial of Aripiprazole) study
for 4 outpatients with schizophrenia in Sakuragaoka hospital
by

Shinzo IWASAKI, M.D., Ph.D.

from

Sakuragaoka Hospital, He 174, Kanpoji, Kanazawa 920-3112, Japan

Objective : J-BETA was designed to evaluate the overall effectiveness of aripiprazole (APZ) in patients with schizophrenia treated in a clinical psychiatric medicine.

Methods : In Sakuragaoka hospital, 4 outpatients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs other than APZ were switched to APZ only. For each patient, preference of medicine (POM) ratings by patients during the course of the 12-weeks study and Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) score at study end point were measured.

Results : All of 4 patients completed the study. All schizophrenic patients were over 50 years old (54-78) and their subtypes were paranoid. Switched antipsychotic drugs were haloperidol (HPD) in 3 cases and risperidone (RIS) in one case and their doses were low except 1 case (case 3). The primary purposes of switching were improvements of prolonged side effects and negative symptoms in all cases. The APZ dose at end point was 12-18 mg/day except 1 case (case 3), and tablet of APZ was selected in all cases. At end point, the CGI-I scores demonstrated that APZ was moderately to markedly effective except 1 case (case 3) of deterioration. All cases rated APZ as better than the prestudy medication on the POM.

Conclusion : APZ was effective for the treatment of schizophrenia in a clinical psychiatric medicine. Overall, APZ was found to be effective by the treating clinician and well accepted by patients. I suggested that the ratings by CGI-I and POM made it easy to practice the longitudinal monitoring and the subjective evaluation of the antipsychotic drugs for schizophrenia by the treating clinician and patient.