

講師 吉尾 隆（東邦大学 薬学部）  
日時 2014年11月15日（土） 午後1時～  
場所 区立総合福祉センター（さくらぼーと）

---

## 統合失調症における薬物治療の適正化

### ～ 抗精神病薬の減量方法 ～

---

#### ■ はじめに

統合失調症の薬物治療は、抗精神病薬が中心になります。同時に、抗パーキンソン病薬あるいは、睡眠薬や抗不安薬が併用されることが多いため、これらもあわせて、さまざまな影響を患者さんに与えることとなります。そうした点も踏まえて抗精神病薬をどういうふうに減らしていけるのか、あるいはそれについてどのような研究がなされているのかをお話していきたいと思います。

#### ■ 薬物治療の3つの問題

我が国における統合失調症患者さん薬物治療の問題点は、大きく3つあげられます。

第1は、抗精神病薬の多剤併用大量処方です。そのために錐体外路症状という副作用が出ます。手が震えたり、むずむずしたり、といった症状ですね。

第2は、錐体外路症状の改善や予防のために、抗パーキンソン病薬がかなりたくさん併用されているという問題です。

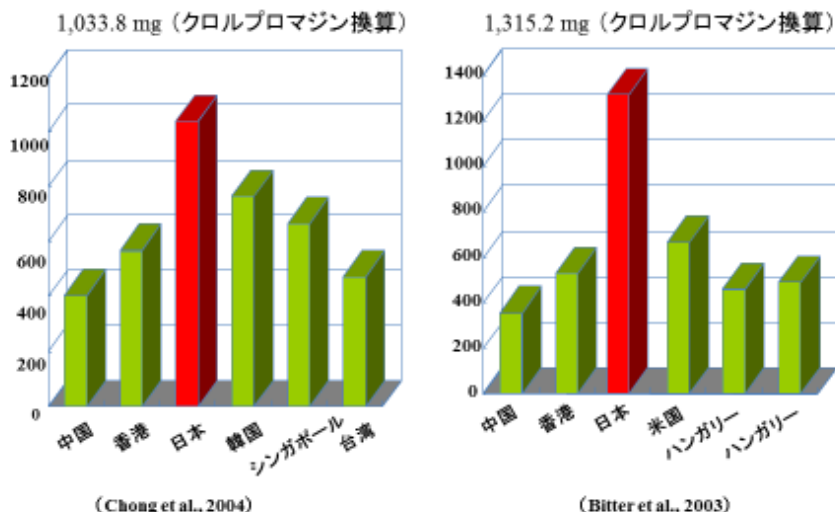
第3は、不安や不眠に対して、とくにベンゾジアゼピン系の薬が使われています。こうした抗不安薬・睡眠薬の併用の問題です。

#### ■ 日本の多剤併用大量処方

これらの問題は、日本で特徴的なもので、海外ではあまり見られないことです。実際に海外の状況と比べてみましょう。2000年前後のデータですが、抗精神病薬については、アメリカ、オーストラリア、ニュージーランド、イギリスでは、8割以上の患者さんに対して、抗精神病薬は1種類だけでの治療が行われています。今でも基本的には変わりありません。ところが、同じ時期に日本では、1種類の薬だけの場合は2割にもならず、3種類以上という場合が最も多かったのです。さすがに今では、だんだん改善されてきてはいますが、我が国の抗精神病薬の使い方にはこうした歴史が

あるのです。

## 統合失調症入院患者の抗精神病薬投与量 国際比較



世界との比較で、これだけ違いがあるなら、アジアの中ではどうか、と考えて比較してみましょう。じつは、同じアジアの国々と比べても、日本だけが突出して向精神薬（抗精神病薬・抗うつ薬・気分安定剤などのすべてを含みます）全体でも、また抗精神病薬だけでも使用薬剤数が多いのです。向精神薬では、1日の1人あたり薬剤使用数は、日本の5・2剤に対して、中国2・0、香港2・5、韓国3・0、シンガポール3・7、台湾3・2剤となっています。さらに、その中でも抗精神病薬にかぎってみても、日本の2・4剤に対して、中国1・3、香港1・3、韓国1・4、シンガポール1・8、台湾1・2剤となっています。日本が飛びぬけて多いことがわかります。抗精神病薬に限った場合、ここにあげたアジアの近隣諸国・地域では、ほとんどのところが単剤に近いわけですが、日本だけが2剤以上を使っていて、単剤にはほど遠いのです。

つづけて、投与量についての2003年と、2004年の調査をもとに国際比較してみます。クロルプロマジンの量に換算した1日あたりの抗精神病薬投与量では、日本だけが1000ミリを越えて飛びぬけて多いことがわかります。クロルプロマジンで1000ミリを超えるのは、まさしく、**多剤処方・大量投与**ということであり、1000ミリを越えたら、薬に期待される効果よりも副作用の方が多くなる可能性があります。これは大きな問題です。

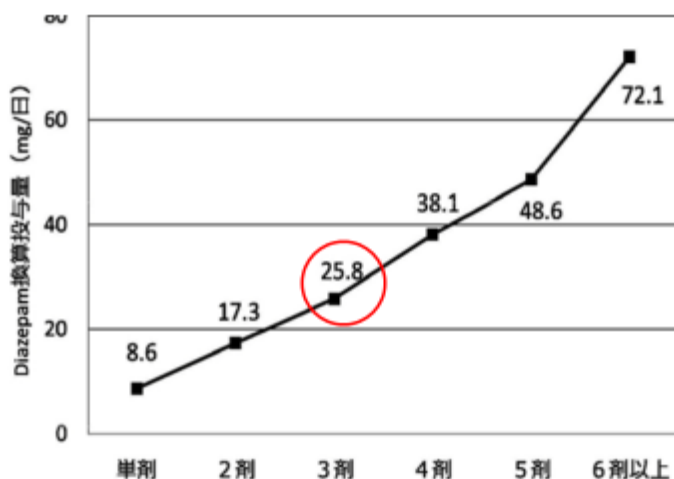
### ■ 抗パーキンソン病薬がなぜ必要になるのか

抗精神病薬の多剤大量処方によって、錐体外路症状が出てくるため、抗パーキンソン病薬が併用されるようになります。この併用率を国際比較しますと、併用率 90 パーセント以上の日本は、80 数パーセントのシンガポールとともにたいそう多いことがわかります。統合失調症の方が見せる、陽性症状と陰性症状という 2 種類の特徴的な症状は、薬でなんとか改善されるようになってきました。しかし、認知機能障害はなかなか改善効果が出ていません。この認知機能障害は、陰性症状に含まれるとされることもありましたが、ここ 10 年くらいの間、陰性症状から分けて、独立して考えられるようになってきています。この認知機能障害に対して、抗パーキンソン病薬が大きな影響を与えることがわかってきていますので、抗パーキンソン病薬の併用についてはよく考えていく必要があります。

### ■ 抗不安薬・睡眠薬の大量処方の危険性

抗不安薬・睡眠薬については、おもにベンゾジアゼピン系の薬の処方使用実態についての国内だけの報告を見ます。ジアゼパムという薬に換算して計算しますと、3 剤以上を併用すると、25.8 ミリグラムとなり、1 日限量の約 20 ミリを越えてしまいます。ちなみに 1 剤では 8.6、2 剤で 17.3 ミリ、4 剤で 38.1 ミリ、5 剤で 48.6 ミリ、6 剤以上では 72.1 ミリということになります。この報告をもとに、平成 24 年の診療報酬改定で、2 種類までしか使ってはいけないということになりました。

### 抗不安薬・睡眠薬の処方実態についての報告



平成23年11月1日厚生労働省 社会・援護局 障害保健福祉部精神・障害保健課

全国の統合失調症入院患者さんにおける抗不安薬・睡眠薬の処方量を調査しますと、いくらかよくなってきて、1日あたり12～13ミリグラムにまで下がってきていますので、入院患者さんに関しては問題が減ってきていますが、外来患者さんの場合については注意が必要です。このように、抗不安薬・睡眠薬の大量処方の危険性については、国も認めているわけです。

ベンゾジアゼピン系の抗不安薬・睡眠薬の問題は、脱抑制、常用量依存、認知機能障害などがあります。脱抑制は、抑制が外れてしまうことであり、たとえばお酒を飲むと陽気になりすぎて踊りだしてしまうといったことです。常容量依存は、普通の量を飲んでいても薬物依存を起してしまうということです。さらに認知機能障害は大きな問題です。統合失調症の患者さんがベンゾジアゼピン系の薬を併用すると、もともとの症状としての認知機能障害を悪化させてしまう可能性があるわけです。

最小限の量と期間での服用が推奨されているのに、何年もこうした薬を飲んでいる人、そして薬を処方しつづけている医者がいるのです。

2012年のフィンランドの研究によって、ベンゾジアゼピン系の薬を使っている統合失調症の患者さんは、そうでない患者さんよりも死亡率が上昇することがわかっています。心臓に対する影響などもあって、死亡率が高くなるのです。

抗パーキンソン病薬は認知機能障害を悪くしますし、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬・睡眠薬も認知機能障害を悪化させるだけでなく命にもかかわる悪影響が出る可能性があるわけで気をつけなければなりません。もちろん、飲んでいるからすぐに命に影響があるということではありませんが、注意が必要なのです。

## ■ 錐体外路症状と認知機能の低下

抗精神病薬の多剤併用大量処方の影響についてまとめてみます。

抗精神病薬によって錐体外路症状が出ます。この症状はご本人にとって不快なものです。そこで、抗パーキンソン病薬で、この錐体外路症状を改善予防しようと考えたのが、日本の医療・薬剤に携わる人たちでした。ところが、今度は抗パーキンソン病薬の副作用が出てきます。便秘、排尿障害が起こるようになり、そのために下剤や排尿促進剤を飲むようになります。しかし、これは、抗精神病薬の副作用に対する薬の副作用に対する薬ということで、とんでもないサイクルですね。

さらに、病気の面で重要なのは、認知機能障害が悪くなるということです。つまり、抗パーキンソン病薬は、統合失調症の患者さんには、原則として使ってはいけない薬なのです。やむをえず、使わなくてはならないときもありますが、短期間に留めて、錐体外路症状が減ったら止めるべきです。しかし、なによりも、抗精神病薬の量を減らしたり、抗精神病薬を別の抗精神病薬に変えるべきなのです。

血圧の高い人に降圧薬が効きすぎた時にどうするかと言えば、降圧薬の量を減らし

たり、別な降圧薬に変えますよね。それと同じなのです。それなのに、日本の精神医療の世界では、たとえば血圧が下がりすぎた時に、今度は血圧を上げる薬を使うようなものなのです。

## ■ 抗精神病薬の減らし方

私は、抗精神病薬の服用量を減らすべきだと考えて、減らし方について研究しています。あわてて急に減らすのではなく、ゆっくりと減らしていくことができます。急に減らしたり、止めることでかえって離脱症状が出ることもあり、危険です。医者と相談して可能な範囲で減らしていくことが必要です。

統合失調症の薬物治療については、多剤使用でも単剤使用でも、効果にあまり差がないという研究が、1960年代から言われてきています。たくさん使ったからといって効果があるわけではないのに、たくさん使ったために身体に影響が出てくることは知っておかなければなりません。

## ■ 抗精神病薬の身体への影響に注意

最近の研究によれば、抗精神病薬を飲んでいること、あるいは、その量が増やされたことによって、統合失調症の人の死亡のリスクが増加することが認められています。統合失調症の方で、抗精神病薬を使っていること自体が死亡リスクを高めているというわけです。ここで勘違いしていただきたいたくないのは、使うと必ず死んでしまう怖い薬だというわけではないことです。

新しい非定型抗精神病薬と死亡リスクとの関係については、まだ決定的なデータは存在していませんので、薬が新しいか古くからのものかということと死亡との関係はまだ明らかになってはいません。

結局のところ、古くからの薬でも、新しい非定型の薬でも注意しなければいけないのは、身体の状態です。抗精神病薬の身体への影響にこそ気をつけなければならないのです。身体に大きな影響がある薬だからこそ、身体の状態をきちんと見て使っていかなければいけないのですね。逆に言えば、身体の状態を見ながら使えば、安全性の高い薬とすることができます。

どの薬が死亡リスクと高い関係があるかということは、まだはっきりとはしていません。6万7千人を対象にした、フィンランドでのコホート研究によれば、自殺リスクは、薬剤間で差が出ましたが、死亡原因のうちの心血管系の疾患では、薬による差がありませんでした。つまり、基本的にはどの薬にも心血管系へのリスクがあると考えなければなりません。とくに多剤併用は、単剤よりもリスクが高まります。

報告の中の、多剤を使うとリスクが高まるという部分について注意しなければならないのは、フィンランドでは、2剤までしか考えていないということです。日本では、

2剤どころか、もっとたくさんの薬が処方されています。

3剤、4剤になると、当然、抗精神病薬全体の量が増えるということになります。そのため、単剤の時よりも死亡リスクが高まります。

全死亡率で、最も低かったのはクロザピンという薬でした。ところが、このクロザピンの安全性が高い薬かと言えば、それは逆で、非常に危険な薬です。何も考えずに使えば危険なのですが、きちんと血液検査、心筋電図、血糖値などをモニターしながら使えば、非常に効果的、安全に使えるわけです。危険なので、きちっと身体の状態をチェックしながら使ったからこそ、この報告では死亡率が低かったのです。ということは、他の薬も、身体の状態をきちんとモニターして使えば安全なのに、そうしていないから、死亡リスクが高まると考えられます。

考えてみれば、入院中はさまざまな身体的チェックをしていますが、退院すると、日常的に身体の状態をチェックしているわけではありませんね。しかし、抗精神病薬を飲んでいる場合は、身体の状態のモニターが必要になります。

## ■ 突然死の問題

統合失調症の患者さんの突然死については、ここ数年、いろいろな説が出てきます。地域精神保健福祉機構（コンボ）が出している『こころの元気+』という雑誌の2014年11月号は、薬を減らす特集になっています。この特集の中で、元々は内科医の長嶺敬彦先生が、精神病院に勤務中に疑問に感じて調べてみた結果を書いています。それによれば、諸外国では、精神科入院患者さんは、一般住民に比べて死亡率が高いと報告されているそうです。とくに不整脈死が多いと推測されているのですが、それ以外の肺動脈血栓塞栓症、心筋の虚血性変化や刺激伝導系での問題などもその要素となる可能性があるといいます。

突然死については、数年前に、全家連の最後の理事長を務められていた、川崎の家族会連合会のあやめ会の方が、川崎のあやめ会関係者で突然死が多いのは薬をたくさん飲み過ぎていたからではないかということで、私のところにご相談にみえたことがあります。しかし、精神科医たちは、そのようなことを考えたこともなかったのです。

ところが、2014年4月に、ゼプリオンという薬のために患者さんが亡くなった可能性があるということを厚労省が発表し、マスコミに取り上げられたりしました。なぜ、日本でだけ、4カ月ほどの短期間で20人、30人の死者が出たかということですか。厚労省も日本精神神経学会もまだ一定の見解を出していませんので、今わかっているのは、ゼプリオンと突然死について、なんらかの関連性が認められるということだけです。しかし、世界的には起きていないのに、なぜ日本でだけ死亡例が発生したかということが重要だと思います。

## ■ 安全な服用量の目安

突然死の前段症状としては、心電図検査をすると、QT 間隔の延長という現象が現れます。これはなかなか見つけるのが難しく、心電図モニターをずっとつけておく必要があるため検査に手間がかかるのですが、この検査によれば、たとえば、クロルプロマジン換算で1日に1000mg 未満なら、抗精神病薬使用者と未使用者との間で、統計学的な違いは出てきていません。しかし、これが1000mg/日以上になると、リスクは5・4倍、2000mg/日を越えるとリスクは8・2倍になるという報告があります。つまり、クロルプロマジン換算で1000mg は一つの目安になると考えられるわけです。

もっとも、人それぞれ、肝臓での代謝機能の違いがあって、個人差がありますから、病気の症状とは別に、たくさん飲んでも副作用が出ない人も、逆に少量でも副作用が出る人もいます。ともあれ、クロルプロマジン換算で1000mg/日は、1つの目安になると思います。この目安に異論を唱える精神科医はたくさんいます。しかし、世界有数の権威を持つ『ランセット』という医学誌にも、1000mg 目安説を主張する論文が掲載されていますし、ほかの論文でも、抗精神病薬を増やせば増やただけで死亡リスクが高まるという報告されているのです。ですから、クロルプロマジン換算で1000mg/日を1つの目安にしていっていいと思います。

## ■ 誤嚥性肺炎の問題

とくに高齢者の場合に、突然死の原因として誤嚥性肺炎があります。抗精神病薬をたくさん飲んでいて、微熱が出てきて飲みこみが悪くなってしまいがちです。なぜかと言うと、抗精神病薬は、ドパミンという神経伝達物質の働きを抑えます。それによって、脳の黒質線条体の機能が低下し、そこで作られるサブスタンス P という物質の働きが弱まることで、咳で異物を吐き出す咳嗽反射や、きちんと口から食道へ飲みこんでいくための嚥下反射の機能が低下します。

そのために、本来なら食道を通過して胃に届くべき飲食物が、誤って気管から肺に入ってしまう、しかもそれを咳で吐き出すこともできず、細菌感染を起こして誤嚥性肺炎を発症するということになります。しかも、少しずつ誤嚥していてもなかなか症状が出ないが微熱はつづくという不顕性誤嚥を繰り返しているうちに、急に発症して死亡にいたるという例も注意しなければなりません。

高齢者の場合は、飲みこみが悪くなっている人が多いと思いますし、まだ50代の若い人でも、抗精神病薬をたくさん飲んでいて、ご飯の飲みこみが悪い人もいます。こうした人に口からの食事摂取を止めて胃瘻を作り、胃に食事代わりの栄養剤を直接に注入するといったことも行われていますが、その前に、薬について考えてみるべきです。まずは命のことを優先すべきでしょう。



## ■ 身体面をチェックし続ける必要

私たちの研究の結果をご紹介します。これは1万3千人への調査でまだ論文発表していない新しいものです。

抗精神病薬がどれだけ使われているかを、罹病期間別に見ますと、抗精神病薬服用の平均量は病気の期間が長くなるにつれて増えていき、高齢になると減ってきます。また、だんだん単剤から**多剤**へと増えていっていますが、高齢になると、こちらも減ってきています。これは、年を取ったから精神的な病気の症状が良くなってきたというわけではなく、高齢化によって身体の機能が落ちてきて、肝臓での代謝機能も低下してくるので、薬の量も減らさないと、大変なことになってしまうからだと考えることができます。

初発の人は、単剤でクロルプロマジン換算600mg/日以下であるのに対して、長く服用している人たちは多くなっていることがわかります。そしてこの人たちの4人に1人に心電図異常が見られました。さきほどお話ししたQT間隔異常だけではなく、その他もろもろの変化が心臓に起きているのです。

年代別の心電図異常を見ますと、加齢によって異常は増えていきます。しかし、20歳未満の人でも、心電図異常を起こしている人はクロルプロマジン換算940mg/日平均に対して、異常を起こしていない人は789mg/日平均となっています。どの年代でも、心電図異常は、抗精神病薬投与量が多い人の方が多いということになります。もちろん、心電図異常が起きれば亡くなるというわけではありませんが、注意しなければいけません。この傾向は、50歳代までははっきりしていますが、さらに加齢して60歳代、70歳代になると、抗精神病薬投与量と心電図異常の関連性がなくなってきます。これは、加齢により**抗精神病薬の量が減るため**でしょう。

抗精神病薬は、脳の内部で、ドパミンだけでなく、**ノルアドレナリン**、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニンなどのさまざまな受容体に働いて効果を出そうとするのですが、これらの受容体は、身体にさまざまな影響を及ぼしています。とくに**ノルアドレナリンのα1受容体遮断**は、血圧維持に関わりますし、心筋梗塞や脳梗塞にも関わってきます。誤嚥性肺炎にも関係があることはすでにお話ししました。

つまり、抗精神病薬を使う場合には、身体の状態にきちんと注意を払わなければいけないということなのです。身体にこたえるので、きちんと身体の状態をモニターしていれば、そのリスクを減らすことができるのです。

統合失調症の人は、今から30年前、40年前にはもっと寿命が短かったと思いますが寿命が延びてきた理由は、きちんと身体の病気のチェックも受けられるようになったからです。統合失調症の人は、いろいろな理由によって病気になりやすいため、たとえば糖尿病になりやすい、**心・血管系**の病気になりやすい、などといったことの



ため、身体的な面をきちんと見ていけば、長生きできるのです。

## ■ アドヒアランスを高める第2世代の抗精神病薬

抗精神病薬の量が増えることによって認知機能が低下することはさきほどお話ししました。さらに、アドヒアランス（患者が積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って治療を受けること）が下がることもわかってきました。

たとえば、タスモリンやアキネトンという抗パーキンソン薬は、飲むと頭をぼーとさせる副作用があります。抗精神病薬を飲んでいるのに、さらにこうした薬を飲んでいるのが現状です。多剤大量のうえに、抗パーキンソン病薬を使えば、アドヒアランスが低下するため、治療上もよくないのです。

では、アドヒアランスを維持して薬を使っていくにはどうすればいいかということ調べてみました。第2世代の新しいタイプの非定型抗精神病薬の方が、古い第1世代の抗精神病薬と比べて、クロルプロマジン換算は少し増えますが、アドヒアランスは非常によく、また錐体外路症状についても、もともと第2世代は、症状が少ないのが特徴です。アドヒアランスがよくなるため、服薬を継続するために第2世代の抗精神病薬が有益ではないかと考えられます。

さらに、第2世代抗精神病薬だけを使いますと、錐体外路症状が少ないため、抗パーキンソン病薬は少なくすむうえに、アドヒアランスがあがり、治療継続しやすいのです。治療継続率が1番高いのは、数年前のアメリカの調査ではジプレキサでした。ジプレキサには、肥満や糖尿病の副作用があるのでモニターによるチェックが必要になりますが、少なくとも、新しい第2世代の薬のなかでもジプレキサは継続率が高いということはわかりました。なお、治療効果という点では、第2世代の薬も、第1世代の薬も変わりはありません。

たとえ、いくら効果があっても、飲み続けてもらうことができなければ、意味がありません。統合失調症の人の再発の最大のリスクは、服薬の中断です。そうしないためには、効果の点では特別に優れているわけではないにしても、中断による再発のリスクを最小限にすることができるなら、飲み続けることができる薬の方がいいと思います。

## ■ 多剤から単剤へ

2万人ほどを対象にした2006年から2009年の調査では、抗精神病薬のうち、新しい第2世代の薬の処方率が上がってきており、2007年から2009年にかけては8割にまで増えてきています。古い第1世代の薬が必ずしも悪いわけではありませんが、明らかに、第2世代の薬の処方量が増えてきています。

しかし、多剤の点では、単剤処方が増えてきているとはいえ、単剤・2剤・3剤以

上の割合が3分の1ずつという状態になっています。これは現在もそれほど変わっていません。細かく見ると、3剤以上が減って、単剤が増えています。しかし、2剤処方割合はほとんど変わらないままです。つまり、減らしてもなかなか単剤には切り換えられないというわけです。

2剤が悪いかといえば、そうとも言い切れません。薬理的に説明がつく2剤であればいいと思います。単剤がいいからといっても、それで病気が悪くなるなら意味がありません。2剤なら病気がよくなるというなら、それでいいでしょう。しかし、それなら、3剤、4剤使えばもっとよくなる可能性があるから使いましょうという考えはよくありません。そうすると、身体の方に悪い影響が出てくる可能性があるからです。

詳しく見ますと、新しいタイプの第2世代の薬の単剤処方が増えています。もともと新旧2世代の薬の併用をしていた場合はあまり変わらないのに対して、新たに第2世代の薬を併用する割合が増えています。また、もともと第1世代の薬を併用していた割合は減ってきて、第2世代の薬の併用が増えています。

ですから、第2世代同士の組み合わせ、たとえばリスパダールとジプレキサの併用、ルーランとセロクエルの併用だったりという例が増えています。もっとも、ルーランとリスパダールとか、ルーランとロナセンという組み合わせは、薬理的に同じプロフィールのものなので意味がありません。

こうして第2世代同士の組み合わせは、全部が全部理にかなっているわけではありませんが、治療上、必要なことは確かにあると思います。もっとも、最近、第2世代の薬は、肥満やメタボリックシンドロームを招きやすいので注意しなければいけないとも言われていますが、じつは第1世代の薬でも同じことなのですが、データがないだけだと思います。古い薬だから安心というわけではなくて、とにかく身体のモニターが必要です。

## ■ 減薬はクロルプロマジン換算で考える

併用のパターンとしては、リスパダールとジプレキサが最も多いのですが、これですと、クロルプロマジン換算で1000mg/日を越えてしまいます。次に多いのが、リスパダールとセロクエルですが、こちらでも1000mg/日を越えます。これらの組み合わせは、薬理的にプロフィールが異なるもの同士なのでいいのかもしれませんが、クロルプロマジン換算について考える必要があります。

抗精神病薬を減らすためにどうすればいいのかということで、平成10、11、12年の3年間にわたって厚労省で、藤田衛生大学の岩田仲生教授による研究班をつくり、服薬量がクロルプロマジン換算で1000mg/日以上6500人ほどの人々を対象にして調べてみました。その結果、12週たつと、薬の数も量も減らすことが

できました。薬の量は、クロルプロマジン換算で800mg/日以下に減らせることができたのです。日本全国での精神科入院患者の平均的な量まで、多い人の服薬量を減らすことができたわけです。

具体的には、最初の12週で、15・7mg/日減らしています。そして、1週間で25mg/日以下のペースで減らすことができました。

こうした減薬によって、病気がよくなった人もいれば、悪くなった人も、変わらなかった人もいます。しかし、よくなった人と変わらなかった人が圧倒的に多くて、悪くなった人はたしかにいますが、このスピードでの減薬なら、根気よくつづければかなり減らすことができます。

では、どれくらいまで減らせばいいかということになりますと、なかなか、これでいいという量はわかりません。大量の目安はクロルプロマジン換算で1000mg/日ですが、効果があつて、しかも錐体外路症状が起きにくい量は、600mg/日ということがわかっています。個人差がありますけれど、クロルプロマジン換算で600mg/日くらいなら、安全性が確保できるだろうと考えられます。

## ■ どのように減薬できたか

私が週に1回研究に通っているある精神科病院の例では、3年くらいで、単剤率は30パーセントから40パーセントに増え、服薬量も、クロルプロマジン換算では、700mg/日近かったのが、540ほどに下げることができました。この病院は特別なところではなく、慢性の長期入院患者さんもいれば、発症したばかりの若い患者さんもいるという、平均的な単科の精神科病院でしたが、このように薬を減らすことができたわけです。

ビペリデン（アキネトンやタスモリン）などの抗パーキンソン病薬をかなり減らすことができましたし、抗不安薬・睡眠薬もかなり減らして、全国平均の12～13mg/日だったのが、3・8mgほどにまでになりました。

もしこの病院でうまくいかなかったなら、全国でも難しいかもしれませんが、どこにでもあるような平均的な単科の精神科病院でできたなら、ほかの所でもできないわけではないと思います。もちろん、松沢病院や国立精神神経医療センターのような特別な病院では患者さんの状態も違いますので一概には言えませんが、一般的な民間の精神科病院では可能であると思います。

抗精神病薬の量を、クロルプロマジン換算600mg/日くらいまで減らしますと、それからはなかなか減らせなくなります。これ以上となりますと、患者さんの病気の状態に変化が出てくる可能性があるからです。

## ■ 抗パーキンソン病薬の減薬具体例

抗パーキンソン病薬については、2009年の12月から2010年の3月までの例では、ビペリデンに換算して2週間ごとに0.4 mg/日のペースで減らしました。抗精神病薬の場合は、1週間で25 mgのペースでしたが、抗パーキンソン病薬は離脱症状が出やすいので2週間ごとのペースを作ったわけです。

そして、5人の患者さんに協力していただいて、さらに2週間で0.5 mg から1 mg /日ずつのペースで減らして試してみました。すると、7週間でほぼゼロになりました。こうしますと、抗パーキンソン病薬は、2週間ごとに0.42から0.7 mg /日ずつなら、比較的 safely に減らしていくことができるということになります。

これは論文にして世に出していることです。世界的にはこのような研究は珍しいと思います。というのも、海外では、抗精神病薬の量も、抗パーキンソン病薬の併用も少ないからです。

抗精神病薬の場合は、1週間ごとにクロルプロマジン換算で25 mg /日、抗パーキンソン病薬の場合は、ビペリデン換算で2週間ごとに0.42から0.7 mg /日ずつといった減らし方ができ、この間に、患者さんたちの具合が悪くならず、アドヒアランスもむしろよくなってきたわけです。錐体外路症状も改善してきています。

## ■ 抗不安薬・睡眠薬の減薬具体例

次は、抗不安薬・睡眠薬をどのように減らしていくかという問題です。抗不安薬・睡眠薬のほとんどはベンゾジアゼピン系の薬剤であり、精神依存・身体依存の両方を生じさせるだけでなく、急激な中断は離脱症状を引き起こすことがあります。減薬にあたっては、睡眠障害、不安、パニック発作などの離脱症状が起きないように注意しなければなりません。

減薬には、漸減法、隔日法、置換法などがあります。漸減法は、服用量を1～2週間ごとに4分の1量ずつ減らしていく方法です。これは、効いている時間の短い薬の場合です。隔日法は、効いている時間の長い薬の場合で、飲むのを、1日おき、2日おき、3日おきというふうになんかずつ間隔を長くすることで減らす方法です。置換法は、漸減法がうまくいかない時に、効果の短い薬に長い薬を併用することで置き変えていき、置き換えたあとから、隔日法を使って減量していく方法です。

こうした方法の細かいことは覚える必要はありません。アシュトンマニュアルという、イギリスの精神科医が考えだした減量方法が有効だからです。このマニュアルは、ジアゼパムに換算して計算します。ジアゼパムにして1日40 mg を摂取していた人なら、1日20 mg 量になるまで、1～2週間ごとに2 mg ずつ減らしていきます。ここまですら10～20週かかることになります。つづけて、1日20 mg の状態からさらに減らしていくために、1～2週ごとに1日の量を1 mg ずつ減らしていきます。この段階では、ゼロにするまでに20～40週かかることになります。あわせて、漸減期間

は30～60週かかるわけで、とにかく、ゆっくりと減らしていく方法ということになります。半年から1年以上をかけるわけです。

さきほどお話したように、私が週1回通っている病院では、抗不安薬・睡眠薬の摂取量を3・8mgにまで減らすことができました。これは平均なので、ゼロになった人もいれば、もっと多いままの人もいます。

## ■ 減薬について大切な順番

まとめてみますと、抗精神病薬をたくさん飲んでいる人は、まずクロルプロマジン換算で1000mg/日まで減らし、できれば、さらに600mg/日くらいまでに減らしていきます。1000mgまでに減らすことができれば、できれば、薬を単剤にするようにします。ここまで進んだところで、抗不安薬・睡眠薬や抗パーキンソン病薬も減らすことを始めます。この順番が大切で、みんないっしょに始めると失敗します。また、単剤でなくても2剤でも構いません。場合によっては、第1世代の薬だったら、飲み続けやすい第2世代の薬にスイッチすることも考えていいと思います。

## ■ 国の方針と急激な減薬をする危険性について

最後に見ていただきたいのは、2014年の春、診療報酬改定の際、精神科での薬の使い方に国がまた口をはさんできました。「平成26年度診療報酬改定に係る答申書付帯意見①」では、「6、適切な向精神薬使用の推進を含め、精神医療の実態を調査・検証し、精神医療の推進について引き続き検討すること」というわけです。

これはどういうことかと言いますと、さきほど、私は3剤以上、2剤、単剤は、3分の1ずつということをお話ししました。私の研究会で10年調べてきた結果では、3剤の人はだいたい20パーセント前後です。しかし、3剤飲んでいる人は、みなクロルプロマジン換算で1000mg/日を越えています。2剤までであれば、700mg/日以下ですから、単剤であれば、700mg/日以下です。

これは病気の軽い人、重い人も交じっている平均でしかありませんが、とにかく、3剤以上併用している人の薬の量は、平均したらクロルプロマジン換算で1日1000mgを越えていると考えていいと思います。ということは命にかかわることです。ところが、「適切な向精神薬の使用の推進」のために、「精神科継続外来支援・指導料について、抗不安薬、睡眠薬又は抗精神病薬を多剤投与した場合は、算定できないようにする」として、**多剤**併用をしている患者さんたちに対して、一挙に薬を減らすことにつながる可能性があります。しかし、私がお話ししたように、薬は、段階を踏んで、少しずつ減らしていかなければ危険なのです。いきなり急激な減薬をする危険を考えなければなりません。

具体的には、「1回の処方において、3種類以上の抗不安薬、3種類以上の睡眠薬、

4種類以上の抗うつ薬又は4種類以上の抗精神病薬を投与した場合は、算定しない」ということになりました。これはまだ外来だけですが、いずれ、入院病棟にも波及してくるはずですが、患者さんやご家族の中には、もっとたくさんの薬を欲しいという人もいるかもしれませんが、基本的に薬は3剤、2剤、単剤へと減らしていくべきです。けれど、減薬は、きちんとフォローできる医師がいてのことです。

????

除外要件（課長通知3月5日）については、日本精神神経学会は次のように理解しています。

- (イ) 他院で多剤併用処方を受けていた患者さんが紹介され受診した場合に減薬に必要な6か月間。
- (ロ) 薬剤切り替えのために必要な3か月間。
- (ハ) 抗うつ薬および向精神病薬の臨時処方については、減算から除外する。
- (ニ) 抗うつ薬および抗精神病薬の投与については、精神科の診療に係る十分な経験をもち、最新の薬物療法の研修を受けた医師が必要と認めた場合には減算しない。

多剤大量服用については、薬剤師にも責任がありますが、より大きな責任を持っているのは医師だと思います。ですから、経験を積んだ医師が主導して減薬していく必要があります。

「経験を十分に有する医師」とは、①5年以上の臨床経験②3年以上の適切な保険医療機関における精神科の診療経験③国際疾病分類の「精神及び行動の障害」における全ての診断カテゴリーについて主治医として治療経験④精神科薬物療法に関する適切な研修の修了、以上の①～④の全てを満たす人というふうに定義されています。この①～③を満たすのは、原則として、「日本精神神経学会専門医」です。ベテランです。こうしたベテランたちが認めた場合は除外しようという但し書きがついているわけですが、現状が変わらなければ、この但し書きもなくなっていくと思います。

## ■ 日本だけに起きている突然死を防ぐために

さきほどお話しした、ゼプリオンという薬物のために亡くなったと考えられる32人のうち、突然死された方が多かったという事例を、もっと細かく見ます。誤嚥性肺炎などのために口から摂取できなくなっている人に注射でこのゼプリオンを投与した場合に亡くなったケースがあります。しかし、そういう使い方をしたから亡くなったという因果関係を証明することはできませんでした。この薬がよくなかったからだということもわかりませんでした。しかしこうした死亡例は、海外では起こっていないのです。



抗精神病薬は、残念なことに、服用中に何人かの方が亡くなることがあります。これは、降圧薬や糖尿病関連病薬など、他の薬でも同じことで、服用のリスクはあります。しかし、なぜ日本でだけ、4カ月で32人も亡くなったのかということについて、きちんと結論を出す必要があります。ですから、われわれは、「使わない」という選択肢ではなくて、「安全性に十分注意して使う」というふうに決めました。

ゼプリオンをめぐってマスコミにいろいろ言われましたが、結局は、死亡の原因はよくわかりません。ですから、使うべき患者さんを選び、使うべきではない患者さんを除外するように分けるべきなのです。そのために、患者さんの状態をきちんとモニターすべきなのです。

## ■ 終わりに

アドヒアランスがよくないと、薬を飲み続けられないので治療を継続できない。これはたいへん困ります。ですから、患者さんのアドヒアランスを向上させるような飲みやすい薬物療法を行うことが必要です。そして、抗精神病薬の多剤大量処方 avoidance、抗パーキンソン病薬、抗不安薬・睡眠薬などの併用をできるだけ少なくすることが必要なのです。

患者さんが眠気やだるさなどの過鎮静や錐体外路症状が起きないことが大切です。こういうことで減らすのは可能です。そして認知機能症状を改善することも重要です。脳の中で記憶をつかさどる海馬に悪い影響を与えず、前頭前野皮質系ドパミン値を上げるためには、今の薬だけでは間に合わないところもあり、新しい薬の開発がつづいています。

知識の点では追い付けなくなることもあると思いますが、一方で現実があります。新しい薬のために悪くなっても、また、薬を減らしたために悪くなっても困ります。しかし、今の問題はなにかと考えると、それをよくしていくために、患者さんや医療関係者と相談していくことが必要かと思えます。