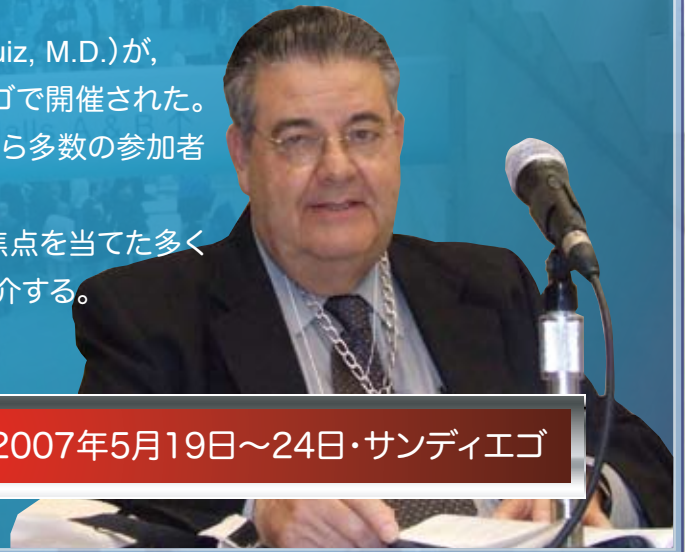


Highlights of APA 2007

160th Annual Meeting San Diego, CA, May 19-24, 2007

米国精神医学会 (APA) 第160回年次総会 (会長 Pedro Ruiz, M.D.) が、2007年5月19～24日、米国カリフォルニア州サンディエゴで開催された。38,000名以上の会員を抱えるAPAの総会には、世界中から多数の参加者があり、連日盛況のうちに6日間の会期を終了した。今回の年次集会の大テーマ「患者のニーズに応える」に焦点を当てた多くのセッションのなかから、統合失調症とうつ病を中心に紹介する。



米国精神医学会・第160回年次総会ハイライト 2007年5月19日～24日・サンディエゴ



統合失調症における維持と回復 Maintenance and recovery in schizophrenia

Peter J Weiden

Director, Psychoses Program Center for Cognitive Medicine, Department of Psychiatry,
University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA



安定から回復へ

従来の定型抗精神病薬に代わって、新しい非定型抗精神病薬の使用が急激に広まりつつある。定型抗精神病薬で治療されていた患者の多くは、非定型抗精神病薬に切り替えた後、顕著な改善を示した。抗精神病薬の使用に関する研究結果は、非定型抗精神病薬を使用する患者が増えているだけでなく、非定型抗精神病薬の間で薬剤を切り替える患者も増えていることを示唆している。ある調査によると、非定型抗精神病薬服用中の患者の37%が1年以内に別の非定型抗精神病薬に切り替えた。かつては再発を予防しつつ患者を地域社会で支えることが主要目標と考えられていたが、治療の焦点は安定から回復へと向けられている。

非定型抗精神病薬への切り替え

非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬よりも再燃予防に有効である。薬剤の切り替えは、患者が注意深くモニタリングされている場合にはかなり安全であり、うまくいけば、副作用を長期にわたって軽減できる。薬剤の切り替えに関する研究で、ファーストライン抗精神病薬の間には有効性に差があることを示唆している報告がある。

Kasper らは、アリピプラゾールとハロペリドールを比較する研究において、さまざまな陰性症状の反応を評価した。6カ月後、ハロペリドール群における反応は横ばいになり試験終了時まで平坦なままであったのに対して、アリピプラゾール群ではゆっくりであるが12カ月間改善し続けた。Efficacy（有効性）の観点からはこれらの差は大きくはないが、effectiveness（有用性）の観点からは、この差は注目すべきである。Kane らがジブラシドン（1日1回または2回）投与群とハロペリドール投与群の長期有用性を評価したところ、寛解率に有意差を生じたのは124週以降であった。

有効性を求めているスイッチング

陽性症状の持続に対する切り替え薬剤としては、クロザピンが「最良」であるが、クロザピンは多くの副作用を有する。長期認知症状（long-term cognitive symptom）は、機能的回復の重大な障害であることが認識されてい

る。非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比較して認知症状プロフィールが良好である。陰性症状が持続する場合、薬剤の切り替えは陰性症状を改善する可能性があることを、新しいエビデンスが示唆している。クロザピンはハイリスク統合失調症患者における反復性自殺行動を抑制する。

副作用軽減のための切り替え

薬剤の副作用は服薬不遵守につながり、臨床的反応にも影響を与える。有効性を求めている切り替えとは異なり、切り替え後の副作用の差は予測可能である。非定型抗精神病薬の鎮静作用はクロザピン>クエチアピン、オランザピン>リスペリドン>ジブラシドン、アリピプラゾールの順に大きかった。クエチアピンへの切り替えによる錐体外路障害の軽減の大きさは、低用量ハロペリドール>定型抗精神病薬>リスペリドン>オランザピンの順であった。ジブラシドンへ切り替え後体重減少の大きさはオランザピン>リスペリドン>定型抗精神病薬の順であった。非定型抗精神病薬間での切り替え時の予測される体重変化および代謝性危険因子の変化を図に示す。

CATIE（Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness）結果は、ベースラインからの代謝の変化は、オランザピン>クエチアピン>リスペリドン>ペルフェナジン>ジブラシドンで大きいことを示した。薬剤により問題が悪化する場合、切り替えは非常に有効な治療選択肢である。しかし、副作用は予測可能であるのに対して、個々の患者に対する有効性は予測できない。したがって、有効性が達せられている患者で有害事象のために切り替える場合、有効性が未知である抗精神病薬を試用するというリスクを受け入れなければならない。

抗精神病薬を切り替え後、数日以内にアカシジアや不安が起こることがある。また、強力な抗ムスカリン作用を有する抗精神病薬（オランザピン、クロザピン）からの切り替えでは、抗コリン退薬症状が起こることがある。さらに抗ヒスタミン退薬症状として不眠や不快を生じることがある。

結論

- ・多くの患者が「安定」はしているが、満足からはほど

※ジブラシドンは本邦未承認

遠い。

- ・治療介入「継続か切り替えか」は、全体的な考え方により異なる。
- ・薬剤切り替えにより、「現状でよしとする」ではなく「回復」を目指す。

復」を目指す。

- ・これまで以上に、医師らは新しい薬剤試用の心理社会的観点と薬理学的観点、および非定型抗精神病薬それぞれの間での違いを理解する必要がある。

		切り替え後				
		アリピプラゾール	オランザピン	クエチアピン	リスペリドン	ジブラシドン
切り替え前	アリピプラゾール		↑↑体重 ↑↑脂質	↑体重 ↑脂質	↑体重 ≈または↑脂質	≈体重 ≈脂質
	オランザピン	↓↓体重 ↓↓脂質		↓体重 ↓脂質	↓体重 ↓脂質	↓↓体重 ↓↓脂質
	クエチアピン	↓体重 ↓脂質	↑体重 ↑脂質		≈体重 ↓または≈脂質	↓体重 ↓脂質
	リスペリドン	↓体重 ≈または↓脂質	↑体重 ↑↑脂質	≈体重 ≈または↑脂質		↓体重 ↓または≈脂質
	ジブラシドン	≈体重 ≈脂質	↑↑体重 ↑↑脂質	↑体重 ↑脂質	↑体重 ↑または≈脂質	

Weiden PJ. J Clin Psychiatry 68(suppl.1); 12-19, 2007 より改変

図 非定型抗精神病薬の間の切り替え時に予測される長期体重変化と代謝性危険因子の変化

体重減少および脂質改善のデータの多くは切り替え研究からのもの。これらは、以前の薬物療法が有効であったり忍容性に問題があったりした患者が混在していると思われる。

強迫性統合失調症の治療における認知行動療法の役割

The role of cognitive behavioral therapy in the treatment of schizophrenia

Shanaya Rathod

Consultant Psychiatrist, Hampshire Partnership NHS Trust, Tulfords Hill Centre, Tadley, Hans, UK



薬物療法に認知行動療法を併用する理論的根拠

統合失調症に対しての薬物療法が開発され、その有効性が立証されているにもかかわらず、薬物療法に対する不満度は高く、75%の患者が最初に処方された薬剤を、中止するか他剤に変更することが示されている (Lieberman ら, 2005)。統合失調症における抗精神病薬服薬不遵守は、再発率、予後、資源利用に有意な影響を与える。不遵守にはさまざまな要因がある。統合失調症患者は自身の精神疾患を否定するか気づいていないことが多い。病的症状は日常生活のストレス、外部からの力あるいは他の困難な状況に起因する場合があります、そのため、薬物療法の必要が認識されないことがある。認知行動療法 (CBT) は治療に対する理解向上と服薬遵守改善を助けることにより、薬物療法を補完する。英国では、抗精神病療法に CBT を追加するのが統合失調症に対するファーストライン治療となっている。

統合失調症に対する CBT が他のアプローチと対照的である主な点として、1) 健康な状態と病的な状態を一続きとみなし明白に分けない、2) 統合失調症の診断や疾患原

因の生物学的モデルにとらわれない、3) 患者個人の症状の意味に重点を置く、があげられる。また、CBT は薬物療法と対立するものではなく、患者が最適な薬物療法を継続することを支援し、感情症状の悪化や自殺企図などの治療抵抗性の症状を軽減するための別の追加的アプローチとみるべきである。

統合失調症に対する CBT のエビデンス

複数のメタアナリシスが、CBT は特に慢性統合失調症患者における陽性症状の治療に有効であることを支持している。Barrowclough と Haddoc らは、アルコール乱用や薬物乱用がみられる統合失調症患者に対する CBT と薬物療法の統合ケアはルーチンのケアよりも患者機能を有意に改善することを明らかにした。

演者らは Insight (見識, 病識) 研究を行ったが、それは英国 6 カ所でのランダム化フィールド研究であり、ISN (Insight schizophrenia nurse) がプログラムを調整しデリバリーする責務を負った。基準を満たしランダム化に同意した 418 名を Insight プログラム (n = 257) また

※ジブラシドンは本邦未承認

は通常治療 (n = 165) に割り付けた。

治療終了時、全体症状、Insight および抑うつは、通常治療群と比較して Insight CBT 群において改善した。12 カ月フォローアップデータによると、症状と、治療遵守に対する Insight が有意に改善し、精神病症状を病的であると改めて認識する能力が向上した。精神疾患を有するという Insight が向上した患者は抑うつになる傾向があるが、CBT は、統合失調症に対する Insight の向上により、抑うつが亢進することを予防した。

24 カ月フォローアップデータによると、短時間 CBT

は入院期間を短縮したが (CBT 群平均 50 日、通常ケア群平均 71 日)、仕事への復帰は促進しなかった。また、短時間 CBT は初回入院までの期間を延長した。

結論

CBT は、統合失調症の回復モデルにおいて明確な役割を果たすインターベンションであり、よく研究されている。しかし、その実施と普及をめぐる限界はある。

統合失調症と双極性障害で高い他疾患罹患率と死亡率

High morbidity and mortality in schizophrenia and bipolar disorder
What, why, and how?

Quinton E. Moss

University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA



統合失調症患者と双極性障害患者の他疾患罹患率と死亡率

統合失調症患者および双極性障害患者では、一般集団よりも、他の疾患の罹患率と死亡率が高く、平均余命も短い。Schizophrenia PORT (Patients Outcomes Research Team) 研究では、統合失調症患者においては一般集団よりも、糖尿病、高血圧、心疾患の有病率が高いことを示しており (Dixon ら, 1999)、これらが統合失調症患者の間で死亡リスクが高い一因となっている。

肥満は高血圧や 2 型糖尿病、冠動脈性心疾患、脳卒中、死亡、QOL 低下のリスク上昇と関連する。肥満の有病率は、統合失調症患者において一般集団よりも高く (42% vs 32%) (Homel ら, 2002)、抗精神病薬投与の有無に関わらず内臓肥満を有する (Thakore ら, 2002)。メタボリックシンドローム (肥満、脂質代謝異常、耐糖能異常、高血圧) の有病率も統合失調症患者および双極性障害患者において一般集団よりも高い。

高い罹患率や死亡率の一因となる一般的な因子

統合失調症患者で罹患率や死亡率が高いのは、質のよくない食事、運動不足、喫煙、アルコールや薬物乱用といった不健康なライフスタイルにも起因する可能性がある。さらに、重度精神障害患者は、内科疾患の症状を誤って解釈したり、社会的に引きこもっているために医療サービスを受けない可能性がある。また、一部の重度精神障害患者では病歴を聴取することが難しいといった

問題もある。Henderson らは統合失調症患者の食事摂取プロフィールを検討し、統合失調症患者における肥満は、身体不活動や偏った食事などライフスタイルにも原因があることを認めている。さらに、統合失調症患者では、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病といったメタボリックシンドロームの構成要素が治療されていない割合が高い (無治療率: 糖尿病 30.2%, 高血圧 62.4%, 脂質代謝異常 88.0%) ことを CATIE schizophrenia 試験が示している (Nasrallah ら, 2006)。

抗精神病薬の副作用

非定型抗精神病薬は体重増加をもたらすことがある。Newcomer は、CATIE 研究および他のランダム化臨床試験に基づき、体重増加はクロザピンとオランザピンで大きく、リスペリドンとクエチアピンで中間的であり、アリピプラゾールとジプラシドンで最も小さいことを明らかにした。CATIE 研究は、第一世代抗精神病薬であるペルフェナジンと非定型抗精神病薬ジプラシドン、リスペリドン、クエチアピン、オランザピンに血糖上昇作用があり、クエチアピン、オランザピン、ペルフェナジンに血清トリグリセリド値上昇作用があることを示した (Lieberman ら, 2005)。

まとめ

- ・ 重度精神障害患者では、一般集団と比較して、死亡率が高い。

※ジプラシドンは本邦未承認

- ・重度精神障害患者は、有意な内科疾患を併存するのに加え、アウトカムに影響を与える多様な因子を有する。
- ・統合失調症患者や双極性障害患者において罹患率や死

亡率を高めている原因に対して、強力なモニタリングと実地的な介入が必要である。

妊娠中の選択的セロトニン再取り込み阻害薬使用率と胎児アウトカム

Selective serotonin reuptake inhibitor use in pregnancy and fetal outcomes

Moore KM, Wichman CL, Lang TR, et al.

Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA



妊娠中の SSRI 投与に関するデータは一貫していない

最近のデータは、約 10%の女性が妊娠中か産後期のある時点でうつ病を有することを示している。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）はうつ病のファーストライン治療薬である。妊娠中の SSRI 使用はよく報告されているが、妊娠中の SSRI の安全性について報告されているデータは一貫していない。多くの研究が、妊娠中の SSRI の使用によって、ベースライン人口リスク 1～3 %を上回る重大な胎児奇形は生じないことを示している。最近、妊娠初期のパロキセチン使用に関連する心室中隔欠損や妊娠後期 SSRI 曝露に関連する新生児の持続性肺高血圧症の報告が発表された。

妊娠中 SSRI と乳児の先天性心奇形との間に統計学的な関連なし

Mayo Clinic における過去 12 年間の経過をみると、妊娠中の SSRI 使用は、1993 年（0.44%）から 2005 年（4.92%）まで着実に増加している（図）。本プロジェクトでは、妊娠中に SSRI を投与された妊婦の医療記録を調べ、妊娠中 SSRI 使用と胎児アウトカムとの相関関係を、特に心奇形と肺高血圧に関して評価した。

施設内倫理委員会（IRB）の承認を受け、1993 年～2005 年に Mayo Clinic を受診したすべての妊婦のレトロ

スペクティブなチャートレビューを行った。その期間中合計 25,214 件の分娩を確認。745 名の母親が妊娠中に SSRI 投与を受けた。胎児アウトカムを検討するため、妊娠中に SSRI 曝露を受けた乳児の医療チャートもレビューした。乳児 208 名に先天性心奇形が認められたが、そのうち SSRI 曝露歴があったのは 2 名のみで、SSRI 使用と先天性心疾患との間に統計学的な関連は確認されなかった。SSRI 投与を受けた母親のうち、パロキセチンの投与を受けたのは 153 名であった。パロキセチン曝露乳児のなかに心室中隔欠損は 1 名もいなかった。16 名の乳児が持続性肺高血圧症と診断された。しかし、これらの乳児はいずれも SSRI 曝露歴がなかった。

SSRI 投与のリスクとベネフィットを正しく評価すべき

妊娠中の SSRI 使用は、心奇形（心室中隔欠損など）や持続性肺高血圧に関して、安全であることを本研究のデータは示している。妊娠中の SSRI 使用は過去数年間増加しつつあるが、これは、妊娠中の SSRI 使用は安全であるという医師および患者の認識の高まりによる。ただし、出産前後のうつ病は、母親と乳児双方の健康にとってなお重要な懸念事である。治療のベネフィットが、薬物曝露がもたらす推定リスクを上回る場合にのみ、SSRI の妊娠中の使用を考慮すべきであり、この分野におけるさらなる研究が必要である。

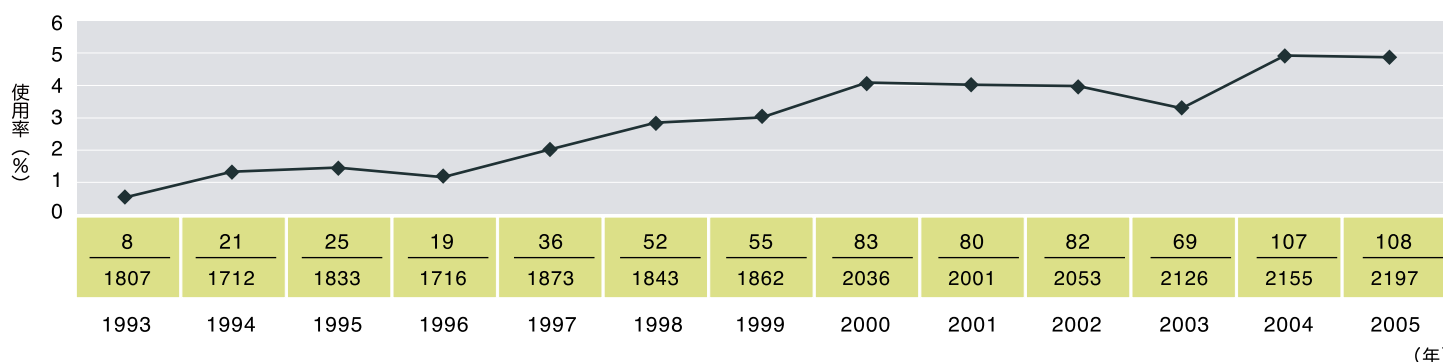


図 妊娠女性における SSRI 使用率の変化

入院患者のうつ病評価に PHQ-9 は BDI-II に取って代わるか Can the PHQ-9 replace the BDI-II for inpatient depression measurement?

Kung S, Courson VL, Stevens SR, Alarcon RD

Departments of Psychiatry and Psychology, and Health Sciences Research, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA



PHQ-9 と BDI-II の比較

自己評価ツールは、うつ病症状をスクリーニングし、臨床経過を追跡するのに有用である。Beck Depression Inventory (BDI) は、1961 年以降、臨床の場でも研究の場でも広く使用されている。DSM-IV に沿って改訂された BDI-II は 21 項目で構成され、各項目を 0 ～ 3 点の重症度尺度で評価し、合計点は最大 63 点である。一方、BDI よりも新しく開発された Patient Health Questionnaire (PHQ) -9 は、プライマリケアの場でよく使用されつつある。PHQ-9 は DSM-IV うつ病診断基準を直接評価する 9 項目から成り、それぞれ頻度の重症度により 0 ～ 3 点が配点され、最大 27 点である。

今回、主としてうつ病患者を収容する気分障害病棟 (mood disorders unit admissions) において、抑うつ症状評価に、PHQ-9 は総スコアと個々の項目のいずれに関してとも BDI-II に取って代わるか否かを検討した。

総スコアと個々の項目での相関関係を解析

2006 年 4 月 8 日～9 月 1 日に気分障害病棟に入院した患者の病歴をレビューし、患者 129 名 (平均 42 歳、女性 85 名、入院期間中央値 7 日間 [SD = 5.8]) に対して、入院時と退院時に BDI-II と PHQ-9 評価を行った。患者の内訳は、単極性うつ病 104 名、双極性うつ病 22 名、適応障害 2 名、気分障害 (他に特に記述なし) 1 名であった。PHQ-9 と BDI-II の総スコアは良好な相関関係を示し、相関係数は入院時 0.72、退院時 0.77、すべての対データの併合で 0.86 であった (Pearson 相関係数)。マッチドペア解析の結果、PHQ-9 項目と BDI-II 項目の間の平均差は小さく、0.5 を超える差があるものはわずかであった (図)。しかし、統計学的に同等 ($p \geq 0.05$) とみなされたのは

6 つの結果のみであり (入院時 PHQ 項目 8、退院時 PHQ 項目 3,5,7,8、全入院・退院時 PHQ 項目 8)、その他の結果はすべて統計学的に差があった ($p < 0.05$)。PHQ-9 項目と BDI-II 項目の間の相関係数はほとんどが 0.7 未満であり、0.7 を超えていたのはわずか 4 つの結果であった。重み付け κ 統計量は、普通 (fair : 0.21 ～ 0.40) ～中程度 (moderate : 0.41 ～ 0.60) の一致度であった。

抑うつ症状の一般的指標として PHQ-9 は BDI-II に代替できる

入院時、退院時、およびすべてを併合した場合の PHQ-9 と BDI-II を解析した結果、PHQ-9 と BDI-II の総スコアはよく相関するようであり、この相関関係はたとえば、うつ病重症度の全般的評価には十分であると思われる。退院時データのほうが入院時よりも相関係数がより高かったが、そのひとつの理由は、退院時では PHQ-9 および BDI-II のスコアはより低く、より密接に一致する傾向があるためであろう。統計学的にはデータポイントが多いほど相関性が高かった。一方、PHQ-9 と BDI-II の各項目スコアの相関性および一致度は低かった。これは、項目の質問が基本的に異なり、PHQ-9 は症状がある日の頻度を尋ねているのに対して、BDI-II は症状の重症度を尋ねているからである。

以上の結果から、BDI-II 総スコアと PHQ-9 総スコアは良好な相関関係を示し、短期入院期間中の抑うつ症状の一般的指標として、PHQ-9 は BDI-II に代替できることを示唆している。しかし、個々の項目での相関関係の強度と一致度は低く、直接項目を比較することは妥当でないといえる。これらの知見の臨床的意味については、さらに検討・考察していく必要がある。

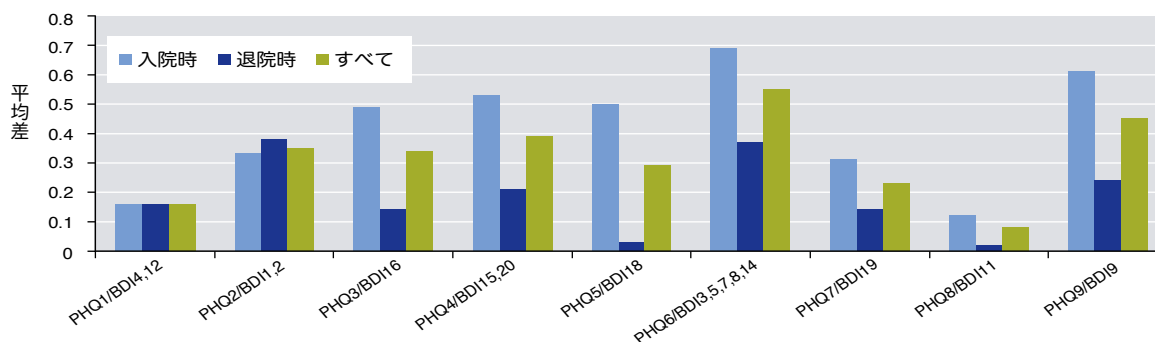


図 マッチドペア解析による PHQ-9 項目と対応 BDI-II 項目との間の平均差

双極性障害入院患者に併存する代謝異常が治療アウトカムに与える影響

The influence of comorbid metabolic disorders upon treatment outcome in patients hospitalized with bipolar disorder

D'Mello DA, Supriya Narang

Department of Psychiatry, Michigan State University, East Lansing, Michigan, MI, USA

双極性障害患者は慢性疾患を併存する可能性が高い

心血管疾患や脳血管障害は、重度精神障害患者の間で観察される高い死亡率の一因となっている。Carney および Jones による最近の地域ベース研究 (Psychosom Med 68(5); 684-691, 2006) で、双極性障害患者は対照と比較して 3 つ以上の慢性疾患を有する可能性が高く (41% vs 12%), 脳卒中を起こす可能性が 3 倍高いことが示された。代謝異常の成因は複雑で多因子的である。このような代謝異常の併存は疾病負担を増し QOL を低下させるが、それが治療アウトカムに与える影響はまだ解明されていない。本研究では、双極性障害で入院した患者における代謝異常の有病率、および臨床的アウトカムとの関連を検討した。

代謝異常があると入院期間が長引く

2004 年 1 月 1 日～2006 年 12 月 31 日にミシガン州中部の一般病院の成人精神科病棟に継続的に入院している双極性障害患者のカルテから、人口統計学的データと健康関連情報を収集した。次に、代謝パラメータ (BMI [body mass index], 空腹時血糖値, 脂質パラメータ, 血圧) と精神病理レベル (YMRS: ヤング躁病評価尺度) と治療アウトカム (向精神薬使用, 入院期間) との間の統計学的相関関係を検討した。

本研究に組み入れられた患者 73 名のうち 79% が前高血圧または高血圧, 70% が脂質代謝異常, 64% が過体重または肥満であり, 43% が前糖尿病または糖尿病, 48%

がメタボリックシンドロームの修正診断基準に合致していた (図)。入院時空腹時血糖値とその後の入院期間の間に正の相関関係があった (Pearson 相関係数 $r = 0.553$, $p = 0.002$)。メタボリックシンドローム診断基準を満たした患者では、他の患者よりも入院期間が長かった。

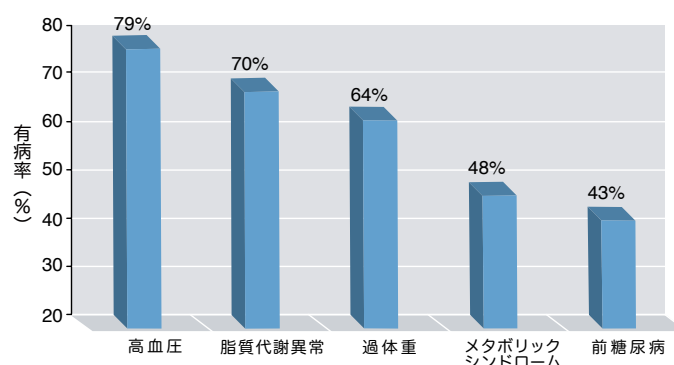


図 双極性障害患者における代謝異常の有病率 (n = 73)

双極性障害と代謝異常は相互に関連する

血糖コントロールとうつ病症状の間に相関関係があることは現在広く認められている。また、急性躁病のストレスとそれに関連する神経内分泌, 神経免疫および 24 時間の活動量の調節不良が、糖代謝障害の一因となると考えられている。逆に、糖尿病のコントロール不良による二次性の心血管疾患が、双極性障害の治療効果の妨げになることがある。

プライマリケア医の抗うつ薬処方の実際

Antidepressant prescribing practices of primary care physicians

Tamburrino MB, Lynch D, Nagel R

Medical University of Toledo, Psychiatry, Toledo, OH, USA

プライマリケア医の抗うつ薬処方をレビュー

うつ病に対する処方の多くはプライマリケア医により書かれているが、その処方の適切性に関して懸念が生じている。本研究では、試験登録前後 6 週間の間にプライマリケア医により薬物療法の変更が行われたか否かを調べるため医療記録をレビューした。対象は、プライマリケアで抗うつ薬の投与を 1 カ月以上受けている 18 歳以上の患者 128 名（平均 50.7 歳，女性 80%，既婚 46%）。患者らは、自記式質問票 Beck Depression Inventory (BDI) - II, Patient Health Questionnaire (PHQ)-9, Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) に回答した。

投与薬剤変更でスコアが改善

PHQ-9 によるうつ病診断では、気分変調性障害 ($n = 13$)，大うつ病障害 (MDD) ($n = 47$)，気分変調性障害 + MDD ($n = 44$)，診断なし ($n = 24$) であった。

投与薬剤の変更については、気分変調性障害群の 67%，MDD 群の 76%，気分変調性障害 + MDD 群の 67%，診断なし群の 60%において、6 週間以内には行われなかった。

投与中止群における平均 BDI スコアは 16.2 で、投与薬剤変更なし群において 20.4，用量変更群において 22.4，投与薬剤変更群において 25.1 であった。

うつ病症状があり、QOL が低下していたにもかかわらず、BDI スコアと、SF-36 の全体的健康感のスコア（日常役割機能・身体）（ -0.49 , $p < 0.001$ ）や SF-36 の心の健康のスコア（日常役割機能・精神）（ -0.82 , $p < 0.001$ ）とは有意な負の相関関係を示した（BDI スコア vs 上記 2 つの SF-36 下位尺度のスコア）。うつ状態が重いほど、QOL は低かった。

症状の完全寛解までプライマリケア医が治療を

「被験者数が少なかった」，「選択バイアスがあった可能性がある」，「被験者サンプルが多様でなかった」などの限界があるものの、本研究の結果は、プライマリケアにおけるうつ病治療に関して懸念があることを裏づけている。うつ病に対する不適切な治療は QOL に影響を与える。うつ病患者が症状の完全寛解に到達するまで、プライマリケア医が治療することが勧められる。電子カルテのような追跡ツールを用いて、患者をよりしっかりとフォローアップするべきであろう。

抗精神病薬の有効性と代謝性合併症：CATIE 試験から得た教訓

Metabolic complications in the context of antipsychotic effectiveness

Lessons from the CATIE schizophrenia trial

Donald C. Goff

Director of the Schizophrenia Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital,
Associate Professor of Psychiatry at Harvard Medical School, Boston, MA, USA



CATIE 研究とは

CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) 試験は、統合失調症および Alzheimer 病に対する抗精神病薬の有効性を評価するための NIMH (National Institute of Mental Health) 支援による臨床試験である。「実世界」を反映すべく、広い組み入れ基準と最低限の除外基準を用いた。すなわち、初回エピソードを生じた患者や治療抵抗性の患者ではなく、他の薬剤を併用していたり内科疾患や物質使用障害を併存する患者も組み入れた。試験は、地理的、人口統計学的、組織的に多様な 57 カ所の地域で実施された。

NCEP (National Cholesterol Education Program) 基準によるメタボリックシンドロームの有病率は、CATIE の被験者（ベースライン時：女性 51.6%，男性 36.0%）で、一般集団 (NHANES [National Health and Nutrition Examination Survey] の女性 25.0%，男性 19.7%) よりも有意に高かった。また、Framingham 式により計算される 10 年冠動脈疾患リスク (%) も、統合失調症 (CATIE) の男女において、対照 (NHANES) 男女よりも有意に高かった (男性 9.4% vs 7.0%，女性 6.3% vs 4.2%)。

第 I 相 CATIE 研究の結果

第 I 相 CATIE 試験は 18 カ月二重盲検ランダム化試験であった。統合失調症患者 1,460 名を、オランザピン (7.5 ~ 30mg/日)、ペルフェナジン (8 ~ 32mg/日)、クエチアピン (200 ~ 800mg/日)、リスペリドン (1.5 ~ 6.0mg/日) の 18 カ月間投与にランダムに割り付けた。また、ジプラシドン (40 ~ 160mg/日) を FDA 承認後に加えた。各群の大部分の患者が、「無効」「忍容できない副作用」「その他の理由」で割り付けられた治療を中止した。治療中止率を代用指標として評価した場合、オランザピンが最も有効であった。従来の抗精神病薬ペルフェナジンの有効性は、クエチアピン、リスペリドンおよびジプラシドンの有効性と同等なようであった (Lieberman JA et al. N

Engl J Med 353; 1209, 2005)。統合失調症増悪のための入院のリスク比（曝露 1 人・年あたりの入院）は、オランザピン 0.29、クエチアピン 0.66、リスペリドン 0.45、ペルフェナジン 0.51、ジプラシドン 0.57 であった。不耐となった患者で多かった副作用は、体重変化/代謝障害、錐体外路障害、鎮静などであった。オランザピンでは体重増加がより大きく (Lieberman JA et al. N Engl J Med 353; 1209, 2005)、糖代謝や脂質代謝の指標の上昇が大きかった。

ベースライン時の薬剤を継続した患者では、抗精神病薬をスイッチングした群よりも、中止までの期間が有意に長かった。

第 II 相 CATIE 研究の結果

第 I 相試験中にランダムに割り付けられた非定型抗精神病薬を中止した患者を、別の非定型抗精神病薬 (オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン) に二重盲検法によりランダムに再度割り付けた。治療中止までの期間は、リスペリドンとオランザピンで、クエチアピンやジプラシドンよりも長かった。無効のために中止した患者の間では、オランザピンはクエチアピンやジプラシドンよりも有効であり、リスペリドンはクエチアピンよりも有効であった。前治療中止の理由が不耐であった患者の間では、継続性に関する抗精神病薬の有効性に差はなかった。

結論

- ほとんどの患者で、単一の薬剤のみが有効ということはない。治療を個別化すべきであり、最適な薬剤を見つけるには何回かの試用が必要なことがある。
- CATIE で用いた投与量ではオランザピンが最も有効であった。しかし、かなりの代謝性副作用を生じる。

編集部注：演者使用図版について、発表時スライドに明記されていた「出典：Lieberman JA et al. N Engl J Med 353; 1209, 2005」を入手したところ該当図版がないことが判明したため図の掲載を見合わせた。

強迫症状とパニック症状を伴う統合失調症：治療の問題点

Schizophrenia with obsessive-compulsive and panic symptoms

Treatment Issues

Michael Y. Hwang

Wilkes-Barre VAMC, PA Associate Professor of Psychiatry, Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway, NJ, USA



はじめに

強迫症状と統合失調症が共存するという現象は1世紀以上にわたって臨床家らに関心をもたれている。しかし、統合失調症スペクトルにおけるその生物学のおよび臨床的な意味はまだよくわかっていない。従来、強迫症状やパニック症状は、精神病性現象に対する神経学的反応を構成すると考えられていたため、初期のDSM診断基準は統合失調症と不安障害の同時診断を除外した。さらに、これらの不安症状はまれにしか起こらず、統合失調症の臨床経過やアウトカムに重要な意味をもたないと考えられていた。しかし、最近のエビデンスで、不安障害と統合失調症の併存は、実際にはもっと頻度が多く、臨床経過、治療反応、長期アウトカムが不良であることがわかった。さらに、強迫症状やパニック症状を併存する統合失調症患者に対する特異的な抗不安療法は、症状を軽減し、機能を改善することも示唆されている。

強迫性統合失調症の臨床的および神経心理学的なプロフィール

この病態をより明らかにしようと、重症で持続性の強迫症状を有する統合失調症患者を対象にパイロット研究を行った。都市病院から集積した強迫症状を有する統合失調症（DSM-III-R基準）患者（OC群）10名と年齢と性別がマッチした強迫症状を有さない統合失調症患者（非OC群）10名とを比較した。

年齢、ベースラインIQ、発症年齢、罹病期間に関して両群に有意差は認められなかった。鑑別不能型統合失調症と診断された患者数はOC群に有意に多く、パラノイア型統合失調症と診断された患者数は非OC群により多かった。また、強迫性障害や注意欠陥/多動性障害といった二次診断が併存診断を有する可能性もOC群でより高かった。現在の入院期間はOC群で有意に高かった。神経遮断薬の用量はOC群と非OC群でほぼ同じであったが、OC群のほうがベンゾジアゼピン系薬剤や抗うつ薬といった補助薬をより多く使用していた。CGI（Clinical Global Impressions：臨床全般印象）に関しては、OC群で臨床経過がより不良であり、機能レベルがより低かった。WCST（Wisconsin Card Sorting Test）の結果は、OC群において、非OC群よりも、記入したカテゴリー数が有意

に少なく（ $p < 0.05$ ）、固執性過誤（perseverative error）が有意に多い（ $p < 0.01$ ）ことを示した一方、非固執性過誤（non-perseverative error）には差がなかった。これらの結果から、強迫性統合失調症患者は、統合失調症スペクトル内でユニークな臨床のプロフィールと神経生理学的プロフィールを有する可能性があることが示唆される。

初回入院精神病患者における強迫症状とパニック症状

統合失調症/統合失調感情障害患者（ $n = 225$ ）、精神病を伴う双極性障害患者（ $n = 138$ ）、および、精神病を伴う大うつ病障害患者（ $n = 87$ ）を対象に、ベースライン時と24カ月フォローアップ後、SCID（Structured Clinical Interview for DSM-III-R）の強迫症状およびパニック症状のモジュールを用い、新規発症精神障害における強迫症状やパニック症状の有症率を検討した。

ベースライン時、強迫症状やパニック症状の有症率は、3群でほぼ同じであった（10～20%）。強迫症状といずれの特異的精神病診断との間にも特異的な関連はなかった。しかし、パニック症状の有症率は、大うつ病障害群において、双極性障害群や統合失調症/統合失調感情障害群におけるものよりも高かった。ベースライン時にパニック症状を有する統合失調症/統合失調感情障害患者は、24カ月後において精神病的陽性症状を示す可能性が有意に高かった。統合失調症/統合失調感情障害において強迫症状はより長く持続した。臨床医の認識率は低かったが（10%）、治療率は高かった（20%）。

強迫性統合失調症の治療

最近の臨床的エビデンスは、強迫障害治療薬（クロミプラミンやSSRI）は、一部の強迫性統合失調症患者の症状を有意に軽減し、機能を改善することを示している。われわれが経験した症例を報告する。

患者は23年間の慢性鑑別不能型統合失調症の病歴を有する35歳の独身白人男性。12歳時にパラノイアと衝動的攻撃的行動を生じ、これは薬物療法に反応したが、その後、再燃を繰り返し、薬物療法に対する反応が不良になった。21歳時、強迫症状を生じた。クロミプラミン（50mg/日、150mg/日）を投与したところ、強迫症状は用量依存的に改善した。陽性症状に有意な変化はなく、

陰性症状は若干軽減した。認知および機能は有意に改善した。

実地臨床においては、臨床医にとって不安障害を併存する統合失調症患者の治療はなお難題である。この統合

失調症患者サブグループで最適なアウトカムが達成されるには、徹底的な臨床的評価と個別化された治療介入が必要であろう。

うつ病治療における精神科医とプライマリケア医の SSRI 処方パターン SSRI prescription patterns of psychiatrists and primary care physicians in treating depression

Kalunian D, Randall P, Jacobs K, et al.
Quintiles, Medical and Scientific Services, San Diego, CA, USA

プライマリケア医のうつ病ファーストライン治療が増えている

米国では、この数十年間、うつ病患者に対する治療の第一線をプライマリケア医が担ってきた。本稿では、プライマリケア医および精神科医によるうつ病患者への、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 治療における現在の傾向を解明し、患者に対するケアがどのように扱われているのかを評価した。

Verispan 社のデータベースから解析

精神科医またはプライマリケア医によって行われた新規患者への SSRI 投与割合を明らかにするため、Verispan 社の調査から得た開業薬局処方量を解析した。また、SSRI 使用に精神科医とプライマリケア医の間に差があるか否かを検討するため、2005 年 10 月～2006 年 9 月の Verispan's Prescription Drug and Diagnosis Adult (PDDA) データベースを用いて解析した (PDDA は、全米の 29 の

専門科を代表する 3,100 カ所の診療所医師による疾患状態および関連治療に関するデータを保管している)。

2006 年 10 月に SSRI を開始した新規患者の 15% は精神科医、55% はプライマリケア医が処方し、他の専門医が残りの 30% を占めた。プライマリケア医または精神科医による新規診断患者 (91.6% vs 76.7%) および継続患者 (84.2% vs 50.4%) に対する SSRI 単独療法利用から推定すると、プライマリケア医と比較して、精神科医は、新規診断患者、継続患者のいずれに対しても、SSRI を他のクラスの薬剤と併用している頻度が高かった。

プライマリケア医は SSRI を単独投与する傾向

新規に診断されるうつ病患者はプライマリケア医により診察される傾向があり、プライマリケア医は SSRI を単独投与することが多い。一方、精神科医は、新規診断患者よりも進行中のうつ病患者を診察する傾向があり、SSRI を他の薬剤と併用することが多い。