様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成　23　年　4　月　7　日現在

機関番号：32713
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2008～2010
課題番号：20591379
研究課題名（和文）統合失調症患者に長期併用投与された抗コリン薬の減量中止に関する研究
研究課題名（英文）Research on the effects of discontinuation of long-term anticholinergic drug use in patients with schizophrenia
研究代表者
宮本　聖也　(MIYAMOTO SEIYA)
聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00288200

研究成果の概要（和文）：第２世代抗精神病薬（SGA）で加療中の統合失調症患者に高頻度で長期併用されている抗コリン薬 biperiden を前向きに緩徐に減量中止し、認知機能や生活の質(QOL)などに及ぼす影響を検討した。その結果、biperiden は安全に減量中止が可能であり、注意と情報処理速度と全般的認知機能や QOL が改善した。本研究より、統合失調症患者における抗コリン薬の減量法とその臨床的意義に関する新しいエビデンスを提供できた。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to evaluate the effects of gradual discontinuation of concomitant biperiden, an anticholinergic drug, on cognitive function and quality of life (QOL) in patients with schizophrenia who had received a second-generation antipsychotic drug. Biperiden was discontinued safely in most patients, and significant improvements were shown in attention, processing speed, general cognitive function, and QOL. We believe that this study provides evidence for a safe strategy for discontinuation of an anticholinergic drug and its clinical significance in schizophrenia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
２００８年度	1,300,000	390,000	1,690,000
２００９年度	1,000,000	300,000	1,300,000
２０１０年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総　計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究代表者の専門分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学
キーワード：統合失調症、第２世代抗精神病薬、抗コリン薬、認知機能障害、Quality of life

１．研究開始当初の背景

（１）統合失調症患者の約 85％では、注意力・記憶力低下といった認知機能障害を認め、社会的機能や Quality of life (QOL)の低下に直結する中核的障害と考えられている。

（２）統合失調症の治療に用いる抗精神病薬

の多くは、用量依存性に錐体外路症状(EPS)を惹起する。抗コリン薬はEPSの予防や軽減目的に使用されるが、末梢性副作用の他に認知機能障害をもたらすため、その使用は必要最小限にとどめるのが原則である。しかし本邦では、抗コリン薬の併用率が諸外国に比べて突出して高い。

（３）現在統合失調症治療の主流は、EPS の発現が少なく認知機能改善効果を有する第 2 世代抗精神病薬(SGA)である。したがって、本邦の統合失調症患者の一部は、抗コリン薬によってSGAの利点が相殺され、疾患本来の認知機能障害がさらに増悪している可能性がある。

２．研究の目的

統合失調症患者において、SGA に長期間併用投与されている抗コリン薬を前向きに減量・中止し、認知機能と QOL、さらに臨床症状に対する影響を知る。

３．研究の方法

（１）対象は2008年5月から2010年5月までに聖マリアンナ医科大学病院もしくは大富士病院に入院または通院中で、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders により統合失調症あるいは統合失調感情障害と診断された患者のうち、SGA 単剤治療を受け、最低3カ月間以上抗コリン薬の biperiden を内服している34例(男性18例、女性16例）である。そのうち24例（男性13例、女性11例、平均年齢35.7±12.0歳）は、２～４週間に１ｍｇずつbiperidenを減量し、可能なら中止した。

（２）減量中止前および減量中止後４週間後に、主要評価項目である統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J)と The Schizophrenia Quality of Life Scale-Japanese version (SQLS-J)を用いて認知機能と主観的QOLを評価した。

（３）副次的評価項目として、臨床症状は陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)、臨床的全般改善度の全般的な重症度(CGI-S)、有害事象は薬原性錐体外路症状評価尺度(DIEPSS)を用いて評価した。

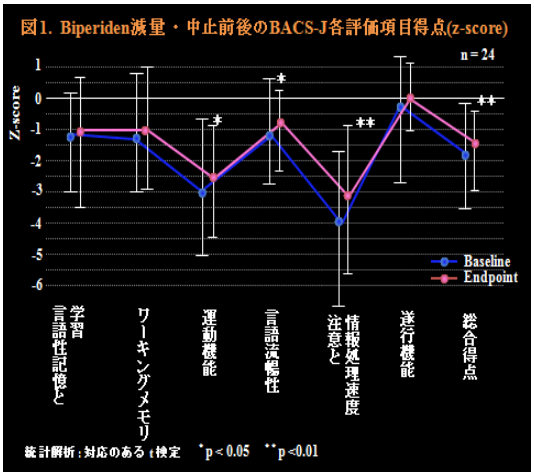
（４）認知機能評価を行う上で、学習（練習）効果の影響を検討するため、biperidenの減量中止を行わない患者10例（男性5例、女性5例、平均年齢43.5±8.7歳）を対照群として、試験前と8週間後に同様の評価を行った。

（５）統計解析は、抗コリン薬の減量中止前後の各種評価項目の変化は、対応のあるｔ検定で群内比較した。学習効果は、減量中止群と対照群に対して反復測定分散分析を施行して検討した。いずれも $p<0.05$ を有意水準とした。

４．研究成果

（１）Biperidenの減量中止群24症例中23例は、重篤な抗コリン性離脱症状やEPSの悪化を認めずに減量中止が可能であり、１日平均 biperiden 投与量は、2.2±0.8mg/日から0.0±0.2mg/日に減少した。1例で軽度の焦燥感が出現したが、少量のbiperiden投与の再開で速やかに症状は軽快した。

（２）Biperidenの減量中止群は、BACS-Jの運動機能、言語流暢性、注意と情報処理速度および総合得点で有意な改善がみられた（図１）。



対照群との反復測定分散分析を施行した結果、注意と情報処理速度および総合得点で主効果と時間による交互作用の有意差を認めた（表1)。

表1. Biperiden減量群と対照群のBACS-J群間比較

BACS-J (z-score)	Between-group differences		Within-group differences		Group × time	
	F値	p値	F値	p値	F値	p値
言語性記憶と学習	0.04	0.84	0.57	0.46	2.02	0.17
ワーキングメモリー	0.38	0.54	0.04	0.84	2.91	0.10
運動機能	0.86	0.36	2.12	0.16	0.86	0.36
言語流暢性	1.79	0.19	6.56	0.02	0.02	0.88
注意と情報処理速度	4.75	0.04	6.21	0.02	10.66	0.003
遂行機能	0.14	0.72	2.43	0.13	0.35	0.56
総合得点	0.34	0.57	0.67	0.42	6.06	0.02

統計解析:反復測定分散分析

また、biperidenの減量中止によって、SQLS-Jの心理社会関係（図2）とPANSSの総合精神病理得点も有意に改善した（表2)。しかし、CGI-SとDIEPSS得点は、biperiden減量中止によっても有意な変化を認めなかった(表2)。

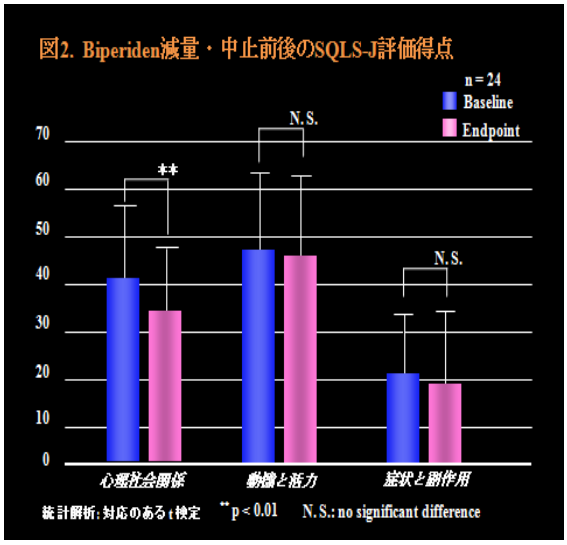


表2. Biperiden減量・中止前後の症状評価項目得点

	Baseline (n=24)	Endpoint (n=24)	p値
PANSS			
陽性症状	14.8 ± 5.9	15.0 ± 5.5	0.87
陰性症状	18.8 ± 6.1	18.5 ± 5.1	0.66
総合精神病理	35.4 ± 9.0	33.8 ± 8.7	0.01
総得点	68.5 ± 16.8	66.0 ± 16.7	0.20
CGI-S	2.8 ± 1.0	2.7 ± 1.0	0.10
DIEPSS	2.3 ± 2.1	2.5 ± 2.3	0.26

Values represent mean ± S.D.
統計解析:対応のあるt検定

（３）本研究は、SGA 投与中の統合失調症患者に長期投与されている抗コリン薬の減量中止が、認知機能や QOL に及ぼす影響を疾患特異的評価尺度を用いて検討した国内外で初めての報告である。本研究より、①biperiden は緩徐な速度で減量すれば、安全に中止が可能であること、②biperiden を減量中止すると、注意と情報処理速度、全般的認知機能、主観的 QOL および一分の精神症状が改善する可能性が示唆された。

（４）抗コリン薬は急速に中止すると、抗コリン性離脱症状や EPS の増悪を認める場合がある。しかし本研究では、1mg/2～4 週間の速度で 4 週間以上かけることによって、重篤な有害事象を認めずに安全に減量中止できた。これは今後抗コリン薬の減量法として新しい指針となる可能性がある。

（５）認知機能検査は短期間で反復すると学習効果が生じることが知られている。本研究では、対照群を用いてその効果を検討した結果、注意と情報処理速度および全般的認知機能の改善は、学習効果を上まわる改善効果である可能性が示唆された。

（６）本結果でみられた抗コリン薬中止による注意機能の改善は、Baker ら(1983)や Drimer ら(2004)の報告と一致していた。Mori ら(2002)は、抗コリン薬の減量により即時記憶と言語性作業記憶の改善を報告したが、本研究では言語性記憶と作業記憶の有意な改善を認めなかった。

（７）以上より、SGA に長期併用投与された抗コリン薬を緩徐に減量中止することで、精神症状の悪化や著明な有害事象を認めずに、認知機能の一部や主観的 QOL が改善する可能性が示唆された。統合失調症患者の認知機能の改善を試みる場合、まずは長期間併用されている抗コリン薬の必要性の有無を見直すことが重要と考える。

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計　３　件）

①Shin Ogino、Seiya Miyamoto、他１４名、Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia、Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry、査読有、35 巻、2011、78－83

②天神朋美、北島　麗、荻野　信、宮本聖也、統合失調症の認知増強薬：最近の話題、精神科、査読無、14 巻、2009、525－529

③宮本聖也、他４名、ブロナンセリンの長期投与、精神科、査読無、13 巻、2008、472-477

〔学会発表〕（計　７　件）

①荻野　信、宮本聖也、他１２名、第 2 世代抗精神病薬に長期併用投与された biperiden の減量・中止が統合失調症患者の認知機能と Quality of Life に及ぼす効果、第 20 回日本臨床精神神経薬理学会、2010 年 9 月 16 日、仙台国際センター（宮城県）

②Shin Ogino、Seiya Miyamoto、他 6 名、Effects of gradual discontinuation of concomitant anticholinergics administered long-term with second-generation antipsychotics on cognitive function and quality of life in schizophrenia、XXVII CINP Congress、2010 年 6 月 7 日、Hong Kong Convention and Exhibition Centre (Hong Kong)

③荻野　信、宮本聖也、他１１名、第 2 世代抗精神病薬に長期併用投与された抗コリン薬の減量中止が統合失調症患者の認知機能および主観的 Quality of Life に及ぼす影響、

第５回日本統合失調症学会、2010 年 3 月 27 日、九州大学医学部百年講堂　（福岡県）
④荻野　信、宮本聖也、他１１名、第２世代抗精神病薬に長期併用投与された抗コリン薬の減量中止が統合失調症患者の認知機能および Quality of Life に及ぼす影響、第 19 回日本臨床精神神経薬理学会、2009 年 11 月 14 日、国立京都国際会館（京都府）
⑤荻野　信、宮本聖也、他１１名、第２世代抗精神病薬投与中の統合失調症患者に長期併用された抗コリン薬の減量中止が認知機能および Quality of Life に及ぼす影響、第 4 回日本統合失調症学会、2009 年 1 月 30 日、大阪大学コンベンションセンター（大阪府）
⑥釘宮　麗、宮本聖也、他１１名、第２世代抗精神病薬に長期併用投与された抗コリン薬の減量中止が統合失調症患者の Quality of Life に及ぼす影響、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会、2008 年 10 月 3 日、品川プリンスホテル（東京都）
⑦荻野　信、宮本聖也、他１３名、第２世代抗精神病薬に長期併用投与された抗コリン薬の減量中止が統合失調症患者の認知機能に及ぼす影響、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会、2008 年 10 月 3 日、品川プリンスホテル（東京都）

〔図書〕（計　１　件）
①天神朋美、宮本聖也、医学書院、抗精神病薬完全マスター、2011、印刷中

６．研究組織
(1)研究代表者
宮本　聖也（MIYAMOTO　SEIYA）
聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00288200

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし