

治療抵抗性統合失調症における服薬アドヒアランス：前向き観察研究

竹内啓善

慶應義塾大学 医学部 精神神経科学教室

【研究の背景】

統合失調症のうち約30%は、2種類以上の抗精神病薬を十分な用量で十分な期間投与しても症状の改善が不十分な治療抵抗性統合失調症に分類される(Farooq et al., 2013)。この診断は服薬が来ていることを前提としているが、統合失調症全般における服薬アドヒアランスは50-60%であることから、治療抵抗性統合失調症の一部は十分な服薬ができていないことによる「見かけ上の」治療抵抗性統合失調症である可能性がある。最も精度が高い服薬アドヒアランス測定方法に Medication Event Monitoring System (MEMS) があり、これは、センサーおよび記録用マイクロチップを内蔵した特殊なキャップを薬剤ボトルに装着し、これによって薬剤ボトルが開栓された日時を自動的に記録する方法である。開栓が服薬を必ずしも意味しないという限界はあるものの、MEMS は現在、服薬アドヒアランス測定におけるゴールド・スタンダードとみなされている(Vrijens & Urquhart, 2014)。

【目 的】

本研究は治療抵抗性統合失調症を対象として、MEMS により服薬アドヒアランスを前向きに測定し、見かけの治療抵抗性統合失調症の存在の頻度を明らかにし、かつ服薬アドヒアランスと症状との関係を調査する。より具体的には、以下の3点に集約される。

- (A) 治療抵抗性統合失調症患者のうち、服薬アドヒアランス不良者はどのくらいの割合か。
- (B) 服薬アドヒアランスの程度と症状の重症度はどのような関係にあるか。
- (C) どのような人口統計学のおよび臨床的背景が服薬アドヒアランスと関係するか。

【方 法】

20歳以上の、経口剤の抗精神病薬(クロザピンを除く、複数可)のみが投与されている治療抵抗性統合失調症(国際疾病分類第10版(ICD-10)にて統合失調症の診断基準を満たし、かつ2種類の抗精神病薬をそれぞれ十分量(クロルプロマジン換算用量で600 mg/day 以上)で十分期間(4週間以上)投与しても中等度以上の症状が残存(臨床全般印象-重症度(CGI-S)で4点以上))を対象とし、クロルプロマジン換算用量の最も多い主剤の抗精神病薬について、MEMS キャップ(eCAP)にて薬剤ボトルが開栓された日時を12週間にわたり自動的に記録する。これを専用の装置(CertiScan)により読み取り、データとして抽出する。また、ピル・カウント、Brief Adherence Rating Scale (BARS) にても4±1週毎に服薬アドヒアランスを測定する。また研究対象者の年齢、性別、教育期間、診断、罹病期間、治療歴、服薬管理者、現在の抗精神病薬の種類、用量、投与回数、他の併用薬についての情報を収集する。さらに0±1週時に陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)、精神病の症状ドメイン簡易評価尺度(BE-PSD)、個人的・社会的機能遂行度尺度(PSP)、統合失調症認知機能簡易評価尺度(BACS)、臨床全般印象-重症度(CGI-S)、薬原性錐体外路症状評価尺度(DIEPSS)、副作用評価尺度(UKU)の自律神経系副作用、Perceived Deficits Questionnaire (PDQ)、症状に関連した苦痛の視覚的アナログスケール(VAS-DAS)などの評価尺度を用いて、精神症状等を評価する。

【結 果】

慶應義塾大学医学部倫理委員会、山梨県立北病院倫理委員会の承認を受けた後、大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMIN)への登録を行った上で対象者の組み入れを開始した。現在、合計8名の対象者を組み入れている。引き続き、対象者のリクルートを進めていくと共に、服薬アドヒアランス、精神症状などのデータ収集を行っていく予定である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

統合失調症患者のうち約30%は治療抵抗性を示し、服薬アドヒアランスを前提として診断されるにもかかわらず、これを対象としてMEMSにより服薬アドヒアランスを測定した研究はいまだかつて行われていない。本研究の仮説が証明された場合、服薬アドヒアランス不良による見かけ上の治療抵抗性統合失調症の存在を示唆することができる。しかし、本研究だけでは、服薬しないために治療抵抗性であるのか、効果がないために服薬しないのか、その因果関係まで明らかにすることはできない。そこで、次のステップとして、見かけ上の治療抵抗性統合失調症に対して服薬アドヒアランスの向上を目指した介入(持効性抗精神病薬を導入する、抗精神病薬の服薬回数を減らし処方を簡便化する)を行えば、その治療反応性から因果関係まで踏み込むと同時に、新たな治療戦略を提示することができる。このように、本研究課題は今後一連の研究によるさらなる展開が見込め、かつ得られた知見は臨床に直接還元可能である。以上より、最も精度の高いMEMSを用いて服薬アドヒアランスを測定する本研究は、世界初の試みであるばかりでなく、大きく飛躍する可能性を秘め、かつ臨床上重要な意義を有する。

【参考・引用文献】

1. Farooq, S., Agid, O., Foussias, G., & Remington, G. (2013). Using Treatment Response to Subtype Schizophrenia: Proposal for a New Paradigm in Classification. *Schizophrenia Bulletin*, 39, 1169-1172.
2. Vrijens, B., & Urquhart, J. (2014). Methods for measuring, enhancing, and accounting for medication adherence in clinical trials. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 95, 617-626.