

どのような患者にいつまでどのような維持療法が必要か

大森 哲郎*

抄録：統合失調症の再発予防に抗精神病薬による維持療法が有効であるが、どのような患者にどれだけ長くどのような投与量と投与方法で使用するのが最適かは不明確な点が多い。抗精神病薬にはリスクもあることを考えると、理想的には本当に必要な患者に限定して、必要最小限の用量による必要最短期間の使用が望ましい。最近では、維持療法中断、間歇投与方法、低用量維持療法などできるだけ累積投与量を減じる試みが研究されている。それらから導かれる結論は、低用量よりも常用量、間歇的投与よりも持続投与、安定後の中断よりは継続、経口薬より持続性製剤が、再発予防のための安全策ということになる。しかし、これまでの研究は再発（陽性症状増悪）のみが指標とされがちであった。減量または中断による一時的増悪のリスクと引き換えに薬物継続の必要性の有無と必要最小用量が判明すれば、その後の長い診療には有益となるかもしれない。再発のみでなくリカバリーをも視野に入れた維持療法の長期的検討が必要となっている。

臨床精神薬理 21 : 1007-1018, 2018

Key words : schizophrenia, maintenance therapy, relapse, recovery

I. はじめに

統合失調症の再発予防に抗精神病薬による維持療法が有効であることは明らかである。しかし、すべての患者に必須ではないことは、抗精神病薬導入以前にも寛解が持続する患者がいた事実からも推定される。また、薬物維持療法が有効なときもいつまで継続するのがよいのかは、明確な答えがない。文献的にも経験的にも服薬不要となる患者は存在するので、すべての患者に無制限に継続するのは、一部の患者に対する過剰治療となるだろう。抗精神病薬治療は、短期的にも長期的にも

様々なリスクを伴う。脳構造への影響や全身代謝系への影響はむしろ最近になって明らかとなってきたし、ドパミン過感受性精神病も再度注目されている。リスク・ベネフィットを考えると、理想的には維持療法が本当に必要な患者に限定して、必要最小限の用量による必要最短期間の使用が望ましい。英国の Murray らは、再発を予防する最小用量まで用量を下げるべきであり、初回精神病の40%程度では抗精神病薬を使用しないかまたは極低用量でも良好な転帰が期待できると述べている²⁸⁾。

本稿では、維持療法の目的や意義を確認したのち、初回エピソードや多数回エピソードにおいて維持療法の最小化を試みた報告に比重をおいてレビューする。

How long, for whom and in which way is maintenance therapy necessary?

*徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学分野
〔〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15〕

Tetsuro Ohmori : Department of Psychiatry, Tokushima University Graduate School of Medical Sciences, 3-18-15 Kuramotocho, Tokushima, 770-8503, Japan.

II. 維持療法の目的と意義

1. 症状の安定維持と再発予防そしてリカバリー

統合失調症は、再発を繰り返しながら次第に症状や生活機能障害が進行する例が少なくない。抗精神病薬の継続的な使用は、急性期消退後の安定状態を維持する効果とともに、再発を予防する効果がある。薬物による安定維持と再発予防は、心理社会的な支援の導入を円滑にし、生活全般の維持と回復、身体的な健康の向上、就学、就労、復職、復学などへとつながってゆく。

しかし、これまでの維持療法に関する研究論文では、効果の指標として再発や症状増悪のみが着目されてきおり、社会機能や身体的健康などを含めた総合的なリカバリーにまで評価が及んでいない。また観察期間も限られている。今後、観察期間を延長し、再発、増悪だけでなく、リカバリーの観点でも注意を払うのがよいだろう。後述する Wunderink らの7年予後の研究結果は、リカバリー評価を取り入れたことによって結果が一変した⁵¹⁾。

2. 病態進行の抑制の可能性

精神病症状の再発や持続はそれ自体が脳の機能と構造に有害な作用を持つ可能性がある。そのことを示唆するのは、1) 未治療期間が長いほど抗精神病薬の反応が低下する、2) 未治療期間は機能的予後全般に影響する、3) 再発を経ると治療反応が鈍化する、4) 精神病期間が長いと脳萎縮が進行する、などの報告である。しかし、いずれも決定的な所見ではなく、相反する報告も多い。これらについては Emsley の総説を参照していただきたい⁴⁾。また、ドパミンを放出する薬理作用を持つ覚せい剤が、ドパミンに対する行動過敏性を形成したり神経毒性を示したりするという事実からも、統合失調症急性期に想定されるドパミン機能過剰状態が同様な作用をもたらすことが類推される。これらの精神病症状の再発や持続によって生じる脳科学的变化をも維持療法が抑制する可能性がある。

しかし、後述するように、抗精神病薬継続投与

が病態進行に対して防御的に働くのではなく、特にそれが高用量となる場合には、むしろドパミン系の過敏状態を作り出す可能性や進行性脳萎縮を促進する可能性も指摘されている。

3. 生命予後の改善

統合失調症患者の平均寿命は一般人口に比べて10年から20年短いという衝撃的な事実が欧米から繰り返し報告されている³⁴⁾。疾患自体が直接に生命予後を左右することはないが、それによる生活障害が、生活リズムの乱れ、不適切な食事、運動不足、喫煙、過剰なアルコール摂取などのリスクファクターを増加させ、そのため各種身体疾患の罹患率が高まり、さらに低い受療率が重なって、死亡の増加につながるという経路が想定される。加えて、寿命短縮の要因として無視できないのが自殺であり、統合失調症患者の自殺死亡率は一般人口の数倍以上に上がることが知られている。

フィンランドやスウェーデンの疾患登録制度を利用した長期経過を俯瞰した調査研究によると、抗精神病薬を継続的に使用すると、使用しない場合に比べ、心血管障害死亡率も自殺死亡率も減少することが明瞭に示された^{39,43)}。慢性例の解析では、抗精神病薬少量から中等量使用では死亡率が下がるが、高用量使用では不使用と同等となる。初発例では死亡率が一般対照に近づくほどに低下している⁴⁶⁾。また第一世代よりも第二世代が、そして持効性製剤 (LAI) が経口製剤よりもいっそう死亡率を下げることが示されている⁴⁶⁾。コホート研究は無作為化されていないため選択バイアスを否定できないが、無作為割り付けプラセボ対照研究を多数集積した解析からも、実薬に割り振られた患者の死亡率はプラセボに割り当てられた患者よりも有意に低いことが示された⁴⁶⁾。これらからみて抗精神病薬治療は生命予後の改善につながると考えられる (図1)。

しかし、事が単純ではないのは、抗精神病薬自体は循環器系、内分泌系、糖代謝系などへの様々な有害事象を有していることである。実際のところ、対象を統合失調症ではなく認知症を含む高齢者を中心とした研究では、コホート研究でもプラセボ対照試験でも心血管疾患死亡率および総死亡

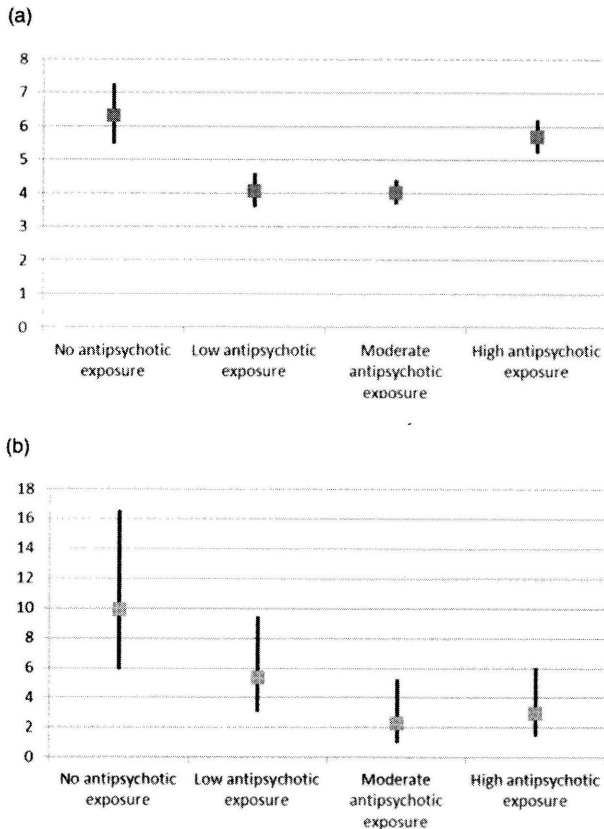


図1 抗精神病薬曝露と死亡率の関係 (Torniainen et al., Schizophr. Bull., 2014⁴⁷⁾から引用)
 (a) 慢性患者における対照群と比較した総死亡率ハザード比
 (b) 初発患者における対照群と比較した総死亡率ハザード比

率をわずかに上げるという結果が報告されている^{32, 36)}。統合失調症の場合は、抗精神病薬治療によって症状とQOLが改善し、二次的に生じる健康阻害要因を減少させ、加えて自殺リスクを下げるというメリットが、薬物に内在する身体的リスクを上回り、逆説的に生命予後の改善につながるものと推定される。

Ⅲ. 初発精神病への再発予防療法

1. 初発精神病とは

統合失調症への早期介入は、疾患の予後をも左右する可能性のある重要な治療段階である。初回エピソードを最短最良に回復させ、その後の再発を防ぐのは極めて重要であり、そのために抗精神

病薬治療は必須であると言ってよいだろう。この段階の薬物治療研究は、初発精神病 (first episode psychosis) を対象とすることが多い。初発精神病に明確な定義はないが、一般的には、幻覚、妄想、不穏、興奮、昏迷などの症状を呈する状態であり、DSM 診断基準で言えば、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害、妄想性障害、短期精神病性障害などを含んでいる。これら一連の障害がスペクトラムとも考えられること、早期介入対象としては症状持続基準のある統合失調症が必ずしも適切ではないこと、未治療期間の長短が治療や予後を左右する可能性があること、などを考慮すると初発精神病を研究対象とするのは合理性があるし、厳密な鑑別診断に先立って治療を開始せざるを得ない急性期臨床現場の状

況とも符合する。しかし、個々の研究によって疾患構成の割合が様々であるし、上述した統合失調症スペクトラムだけでなく、双極性障害やうつ病エピソードの精神病状態まで含むこともある。幅広い概念であることは理解しておかなければならない。

これに対し、初発統合失調症 (first episode schizophrenia) は、「初発」に関しては初回治療や初回入院などが指標となっていて必ずしも一定の定義があるわけではないが、少なくとも統合失調症の診断基準 (DSM とは限らない) を満たしている。初発精神病よりはかなり狭い定義となっている。

研究対象の疾患構成によって、薬物治療の要否や有効性の判定に影響が生じることは当然予想されるので、文献解釈のさいには注意しなければならない。

2. 初発エピソード維持療法の減量・中断の可能性

最近出版された日本神経精神薬理学会の統合失調症薬物治療ガイドライン²⁹⁾では、初発統合失調症の再発予防の観点からは、抗精神病薬は少なくとも1年間は続けることが推奨されている。米国精神医学会²³⁾や世界生物学的精神医学会のガイドライン¹¹⁾もまったく同様に、少なくとも1年間の持続を推奨している。言うまでもないが、この推奨は1年経てば維持療法が不要となるという意味ではない。エビデンス依拠のガイドラインでは、1年以上先の維持療法については明瞭なエビデンスが欠如するため何も明言できないのであって、言外をあえて補足すれば、少なくとも1年であるが、通常はもっと長期となり、最長では無期限ともなりうることを含意しているとも言えるのである。

維持療法とプラセボでは明らかに維持療法が優れるが、実際の臨床現場では患者・家族が薬物継続を希望しないことも少なくない。その場合は急な中断よりは、減量から中断という方策を臨床医は提案するのが普通である。この方法は本当に有効なのだろうか。最近では、研究デザインが工夫され、維持療法とプラセボの比較ではなくて、維

持群と減量・中断群の無作為化比較試験 (RCT) が行われている。

Gaebel らは、維持療法で1年間安定を持続した初回統合失調症エピソード患者を対象に、段階的中断群 (21名) と維持療法継続群 (23名) とに無作為に分けて1年間経過観察した⁶⁾。両群ともに再発兆候を認めたさいには薬物による介入を受けた。再発率は19%対0%、増悪率は57%対4%といずれも段階的中断群で高かった。抗精神病薬によく反応し完全寛解に至った患者や維持療法中に症状増悪を認めたものは段階的中断によって再発するリスクが高かったと報告されている⁷⁾。Wunderink らは⁵⁰⁾、6ヵ月間寛解した初発精神病を対象に、18ヵ月にわたり、維持群では非定型抗精神病薬を比較的低用量 (haloperidol 換算 2~3mg 程度) で使用し、減量群では段階的に減量し可能なら中止を図った。減量・中止の過程で再発兆候や陽性症状増悪が出現したさいには、薬物を増量または再開した。その結果、減量・中止群では65名中14名が中断に成功し、21名が再発ないし増悪のために服薬再開している。再発リスクは、維持群では21%に対し、減量・中止群では43%であり、減量・中止という戦略を取っても維持群に比べ再発が増加することが示された。これら2つの研究からみて、初発統合失調症ないし初発精神病に対し、2年程度の期間においては減薬・中断を考慮するよりは、維持療法の継続が再発予防に有効と判断できる。

しかし、Wunderink らの研究結果には思わぬどんでん返しが待っていた。この研究の対象者に対し、3年目以降は担当医による通常治療を行って、7年後まで観察したところ、最終的には累積再発率は同等となり、しかも症状と機能の両面から評価したリカバリー率は、減量・中止群では40.4%に対し維持群では17.6%という結果となったのである⁵¹⁾。最初の2年間に減量・中止を試みた群のほうが7年後の機能的予後が良好だったことになる。研究対象における統合失調症の診断割合は減量・中断群で38.5%に対し維持群で52.4%と前者に少ない傾向があること、再発や増悪にはすぐさま服薬再開しているので減量・中止群とはいえ大半は服薬を継続していること、3年目以降

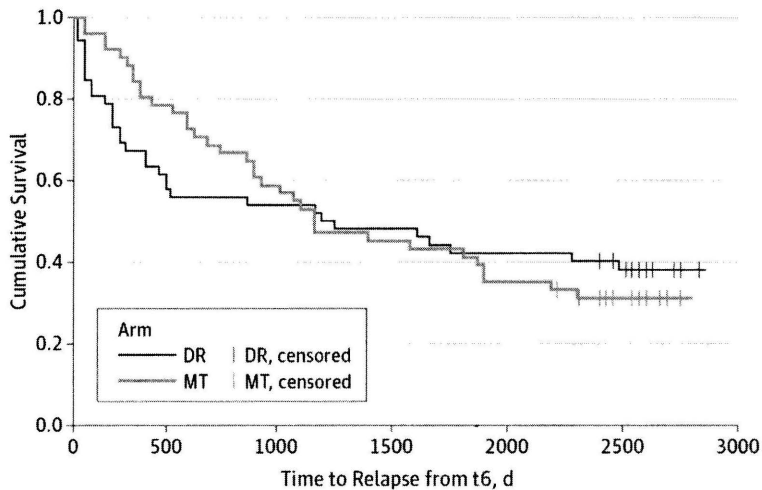


図2 Kaplan-Meier Survival Analysis : 18ヵ月の用量減量・中断治療または維持治療を受けた患者の7年間の再発までの期間 (Wunderink, JAMA Psychiatry, 2013⁵¹)から引用
DR : dose reduction/discontinuation, MT : maintenance treatment

の治療は統制されていないこと、などの問題点は気になるものの、これまでの再発予防研究に一石を投じた注目すべき結果である。症状増悪や再発兆候にすぐさま治療介入できれば、その増悪や再発は予後不良化にはつながらないのかもしれない(図2)。

患者・家族の希望を受けて諸々と中断を実行するのは不適切であるが、Wunderinkらの研究を参考にすれば、再発や増悪にすぐさま対応できるフォロー体制を周到に準備すれば、減量・中断の試行を提案することができるかもしれない。しかし、どのような患者では再発リスクが高いのか、あるいは逆に中断できる可能性が高いのかに関しては、研究対象患者構成や治療デザインの違いもあってか、諸研究間で一致した傾向は見いだせないのが現状である²⁾。

3. 維持療法が不要な患者の存在

長期経過研究からも抗精神病薬が不要な患者の存在は示唆される。Harrowらは¹⁰⁾70名の若年統合失調症患者を20年間にわたって数回フォローアップしたところ、フォローアップ時に抗精神病薬を服用していなかった30~40%の患者は、服用していた患者よりも精神病症状が少なく、よく回

復していたという。服薬していない患者は、病前適応がよく、不安耐性が高く、認知機能が良好であるなどの特徴があった。Moilanenら²⁶⁾はフィンランドの出生コホートを利用して70名の統合失調症患者の34歳時調査において、服薬していない24名は服用しているものよりも重症度が低く臨床転帰がよかったことを示している。このような観察研究からは服薬と回復の因果関係は不明である。予後良好な患者には服薬が不要になったというだけのことかもしれない。いずれにしても、すべての患者に長期かつ継続的な服薬が必要とは限らないことは示唆される。

IV. 多数回再発患者への維持療法

1. 再発予防の有効性

維持期統合失調症患者を対象とし、抗精神病薬とプラセボを比較した合計65本のRCTに基づくメタ解析がLeuchtらによって2012年に発表されている²⁴⁾。これによると維持療法は、7~12ヵ月間の再発率を下げ(実薬27% vs. プラセボ64%)、再入院を減らす(実薬10% vs. プラセボ26%)。エビデンスは限られているが攻撃行動を減少させ(実薬2% vs. プラセボ12%)、QOLを向上させ

表1 維持療法の有無による7~12ヵ月の再発に関する下位グループごとの分析 (Leucht, et al., Lancet, 2012²⁴⁾から引用)

	Number of randomised controlled trials	Drug group	Control group		Risk ratio (95% CI)
First vs several episodes					
First episode	8	67/255 (26%)	167/273 (61%)	■	0.47 (0.38-0.58)
Other	19	325/1210 (27%)	606/931 (65%)	■	0.39 (0.31-0.49)
Test for subgroup differences: $Q=1.36$, $df=1$, $p=0.24$, $I^2=26.5\%$					
Remission vs non-remission					
Remitted	8	92/304 (30%)	134/212 (63%)	■	0.38 (0.24-0.61)
Other	16	300/1161 (26%)	639/992 (64%)	■	0.40 (0.33-0.49)
Test for subgroup differences: $Q=0.03$, $df=1$, $p=0.87$, $I^2=0\%$					
Abrupt withdrawal vs tapering					
Abrupt	16	313/1108 (28%)	540/838 (64%)	■	0.43 (0.34-0.54)
Tapered	8	79/357 (22%)	233/366 (64%)	■	0.34 (0.23-0.50)
Test for subgroup differences: $Q=1.05$, $df=1$, $p=0.31$, $I^2=4.9\%$					
Time stable before the study*					
≥1 month	5	49/232 (21%)	140/196 (71%)	■	0.27 (0.15-0.46)
≥3 months	5	71/413 (17%)	227/393 (58%)	■	0.30 (0.21-0.44)
≥6 months	1	1/10 (10%)	3/10 (30%)	■	0.33 (0.04-2.69)
≥12 months	5	35/165 (21%)	97/161 (60%)	■	0.31 (0.17-0.57)
≥3-6 years	2	6/27 (22%)	17/27 (63%)	■	0.38 (0.18-0.78)
Test for subgroup differences: $Q=0.58$, $df=4$, $p=0.96$, $I^2=0\%$					
Antipsychotic drugs†					
Chlorpromazine	2	63/207 (30%)	137/199 (69%)	■	0.44 (0.36-0.55)
Fluphenazine depot	6	18/160 (11%)	74/136 (54%)	■	0.23 (0.14-0.39)
Haloperidol depot	1	2/20 (10%)	16/23 (70%)	■	0.14 (0.04-0.55)
Quetiapine	1	27/89 (30%)	56/89 (63%)	■	0.48 (0.34-0.69)
Paliperidone	2	78/311 (25%)	212/306 (69%)	■	0.36 (0.30-0.45)
Mixed antipsychotics	10	107/400 (27%)	185/305 (61%)	■	0.42 (0.27-0.65)
Ziprasidone	2	97/278 (35%)	93/146 (64%)	■	0.52 (0.43-0.64)
Test for subgroup differences: $Q=14.68$, $df=6$, $p=0.02$, $I^2=59.1\%$					
Depot vs oral drugs					
Depot	7	60/332 (18%)	202/331 (61%)	■	0.31 (0.23-0.41)
Oral	14	307/1017 (30%)	507/768 (66%)	■	0.46 (0.37-0.57)
Test for subgroup differences: $Q=4.52$, $df=1$, $p=0.03$, $I^2=77.9\%$					
First-generation vs second-generation drugs					
First	18	188/778 (24%)	402/652 (62%)	■	0.35 (0.25-0.48)
Second	6	204/687 (30%)	371/552 (67%)	■	0.44 (0.37-0.53)
Test for subgroup differences: $Q=1.44$, $df=1$, $p=0.23$, $I^2=30.4\%$					
Blinded vs unblinded studies					
Blinded	22	370/1334 (28%)	691/1078 (64%)	■	0.42 (0.35-0.51)
Unblinded	2	22/131 (17%)	82/126 (65%)	■	0.26 (0.17-0.39)
Test for subgroup differences: $Q=4.50$, $df=1$, $p=0.03$, $I^2=77.8\%$					
Appropriate vs unclear allocation concealment					
Appropriate	9	214/778 (28%)	416/632 (66%)	■	0.41 (0.33-0.52)
Unclear AC	15	178/687 (26%)	357/572 (62%)	■	0.39 (0.28-0.53)
Test for subgroup differences: $Q=0.09$, $df=1$, $p=0.76$, $I^2=0\%$					

Data are n/N (%) unless otherwise stated. The random effects model by DerSimonian and Laird⁴² was used throughout, with weights calculated by the Mantel-Haenszel method. *No trials of patients stable for the predefined duration of at least 24 months were available. †Excluding the mixed group does not change the result.

る。これらからみて、維持療法の効果は確実である。サブグループ解析においては、エピソード回数、寛解状態にあるか否か、急激な中断と緩徐な中断、試験導入前安定期間の長短、第一世代と第二世代、では差がなかった。デポ剤は経口剤よりも再発を減少させることも報告されている(リスク比 デポ剤0.31 vs. 経口剤0.46)。一方で、抗精神病薬は体重増加(10% vs. 6%)、運動障害(16% vs. 9%)、鎮静作用(13% vs. 9%)をきたしやすい(表1)。

2. 維持療法の期間

維持療法による安定期間が長くなれば服薬中止ができるのかどうかは、患者・家族の切実な問いであり、臨床医を悩ませる疑問でもあるが、エビデンスはこれに明確に答えることができない。Leuchtらのメタ解析では安定期間が3~6年に及んでも、維持療法の中絶は再発につながることを示している²⁴⁾。Tiihonenらのコホート研究では、初発統合失調症に対し抗精神病薬は長期(この研究では8年以上)にわたり使用するのが再発を最も減らすことを示している⁴⁴⁾。

経験的には安定期間が10数年に及んでも服薬中

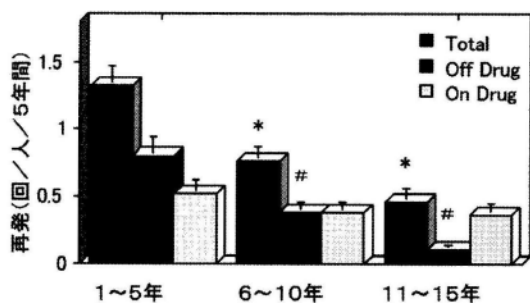


図3 寛解後の再発の服薬中断有無別、5年ごとの分析 (Ohmori, et al., Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci., 1999³¹⁾を基に作図)

断は再発リスクを高める。古いデータになるが、筆者らが初発以来10数年にわたり通院を続けた50名の統合失調症患者について後方視的なカルテ調査を行ったところ³¹⁾、初回エピソード後、2、5、10、15年後までの再発率は52、60、86、90%であった。再発リスクは次第に減少していたが、この減少は服薬中断による再発が減少したためであり、服薬中に生じる再発リスクはほぼ一定だった。長期間の服薬によっても再発リスクそのものは軽減していないこと、および15年を経てもなお維持療法が必要であることが示唆された。15年後の平均投与量は haloperidol 換算で $5.41 \pm 7.28\text{mg/日}$ (平均 \pm SD) であった。この調査では軽度または短期の増悪は再発としていない (図3)。

ガイドラインを参照すると、米国精神医学会²³⁾では、多数回再発の患者や5年以内に複数の再発を経験した患者には、無期限の維持療法を推奨している。加えて服薬していても再発することがあるので、注意深い診療と再発兆候への対応の重要性を述べている。世界生物学的精神医学会では¹¹⁾、多数回再発患者では、少なくとも2~5年(重症例では生涯にわたる)の維持療法を考慮するが、治療期間は患者個人の心理社会的条件を勘案することとされている。重篤な自殺企図、暴力的・攻撃的行動、頻回再発の見られる患者では無期限の維持療法が推奨されている。

3. 間歇投与法の是非

薬物の効果を維持しつつ、投与量を減じる試みとして、1990年前後から間歇投与法が試みられ

た。安定している患者の維持療法を中断し、再発の予兆があらわれたら直ちに薬物を再開する。それによって総投与量を減じ、副作用軽減につながる方策である。いくつかの研究を総括した Kane の論文によれば¹⁵⁾、いずれの研究でも間歇投与の結果は失望に終わった。間歇投与群では持続投与群と比べ、1年間の累積再発率は高く、心理社会的な適応レベルは上がることなく、遅発性ディスクネジアの発症が減じることもなかった(図4)。

より最近のメタ解析³⁵⁾も、間歇投与法はプラセボには優越するが継続的維持療法には劣ることを示している。服薬中止し再発が疑われる時点で再投与、服薬中止し再発が明らかな時点で再投与、無投薬期間延長法、休業期間導入、など様々な条件で検討しても再発や再入院リスクは継続投与法に劣っていた。

これらからみて間歇投与法は持続投与にくらべ再発抑制という観点では明らかに劣り、副作用面でのメリットもない。ただしプラセボよりは有効なので、患者・家族が強く中止を希望するさいには応用できる方法とはいえる。

4. 維持用量減量の是非

抗精神病薬の維持用量は常用量上限を超える意義は乏しいが³⁰⁾、常用量範囲の高用量と低用量の比較では再発率に差異があるのだろうか。通常用量からさらに減量しても再発予防効果を確保できれば副作用の軽減に役立つ。この点について、日本神経精神薬理学会のガイドラインが詳しく検討している²⁹⁾。

それによると、第一世代抗精神病薬の減量については、二重盲検 RCT が数本あるが、大部分が LAI を用いた報告であり、減量も半分から1/10までとばらつきがあり、再発、副作用の改善についての結果は一致していない。

第二世代抗精神病薬については、オープンラベル RCT が3本ある。Rouillon らは、olanzapine の継続群(平均 18.1mg/日)と減量群(平均 17.6mg から 13.3mg/日)を比較し、6ヵ月間の再発、治療継続率、精神症状、副作用(錐体外路症状、体重増加)に有意差を認めなかった³³⁾。Wang らは risperidone で安定後4週から半量化する

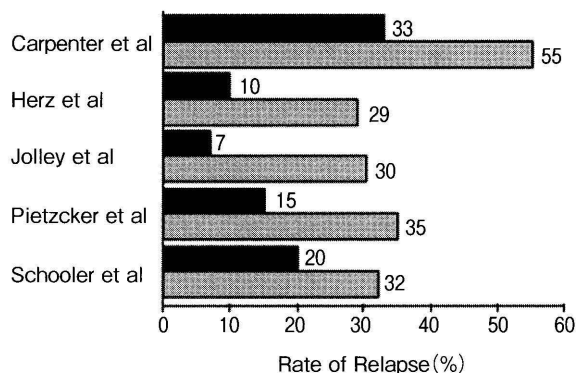


図4 持続的または間歇的な維持療法における1年間の再発率 (Kane, N. Engl. J. Med., 1996¹⁵⁾から引用)
黒は持続的維持療法, 灰色は間歇的維持療法

る群 (平均 4.4mg から 2.1mg/日), 24週から半量化する群 (平均 4.2mg から 2.1mg/日), 継続用量群 (平均 4.3mg/日) の3群を比較し, 1年間の再発率はそれぞれ 24%, 16%, 8% で有意差があったが副作用には有意差はなかったと報告している⁴⁹⁾。Takeuchi らは, risperidone と olanzapine で安定後, 半量化群 (risperidone 平均 3.7mg から 2.1mg/日, olanzapine 平均 13.8mg から 7.1mg/日) と継続用量群 (risperidone 平均 4.5mg/日, olanzapine 平均 14.1mg/日) を比較し, 6ヵ月の再発率に有意差はなかったが, 錐体外路症状と認知機能に有意な改善を認めたと報告している⁴²⁾。

このように報告が少なく, 結果も一致していないので, 現時点では減量を積極的に推奨することはできない。だが減量は user-friendly な治療となりうる³⁷⁾。経験的には極低用量でも安定が続く患者は少なからずいる。患者・家族の希望に応じて, あるいは副作用の対処のために減量を進めるさいには, 減量幅を小刻みにしてゆっくりと減量するのが安全だと思われる。

5. 持効性製剤の意義

再発予防に関する LAI と経口薬の比較では, RCT とミラーイメージ試験およびコホート研究をまとめてあつかった岸本による総説が参考になる¹⁸⁾。それによると, RCT では LAI は経口製剤と同等の効果となるが, 同一患者を LAI 導入の前後で比較するミラーイメージ試験では LAI は

再入院の予防に経口薬よりも優れていた^{19, 20)}。RCT という特殊な条件下では経口薬群においてもアドヒアランスが高くなるので LAI との違いが表立たず, 臨床現場のデータであるミラーイメージ試験では導入前のアドヒアランスの問題が LAI 導入によって解決されて治療効果が上がるためと解釈できる。

LAI 治療ないし経口薬治療を受けた患者を追跡するコホート試験においても, LAI は経口薬に比べ再入院を減少させていた。コホート研究では患者群は無作為化されていないとはいえ, 通常は LAI のほうに重症例が多く含まれるので, 実臨床における LAI の有効性を示すものと考えられる^{18, 45)}。フィンランドの登録システムを利用した Tiihonen らのコホート研究では統合失調症全体だけでなく初発エピソードに限定しても再発予防における LAI の有効性が示されている⁴⁴⁾。

また, 死亡率に関しては LAI と経口薬で差がなく^{17, 25)}, さまざまな副作用に関してもほとんど差が見られていない²⁵⁾。

LAI の用量に関しては竹内の総説が参考になる⁴¹⁾。第二世代抗精神病薬 LAI では, risperidone LAI では低用量と常用量で差がなく, olanzapine の LAI では4用量のうち最低用量では再発が多いという結果だった。現在の LAI 製剤は用量の調節がしにくい, 患者ごとの至適用量に関しては検討の余地が残されている。

V. 抗精神病薬長期使用のリスク

1. 身体的健康

抗精神病薬には、体重増加、メタボリックシンドローム、糖尿病の発症促進および症状増悪の作用がある。ひいては心血管系の障害につながる可能性もある。また心伝導系に対する作用もあり不整脈を惹起する。実際、抗精神病薬服用中に糖尿病へ移行する患者は決して少なくはないことが報告されている²²⁾。慢性的な高プロラクチン血症は骨粗しょう症の頻度を上げることも報告されている⁴⁰⁾。維持療法の継続は様々な身体的有害事象のリスクに患者をさらすという一面が確かにある。

しかし、すでに述べたように、抗精神病薬を使用した場合には使用しない場合と比べ、生命予後は改善する。精神症状改善や再発予防が生活習慣全般の向上につながり、そのための健康効果が薬物自体の身体的リスクを上回ると考えられる。Tiihonen らの研究で⁴³⁾、clozapine 使用者の生命予後がきわめて良好であることは注目に値する。この身体的リスクの最も高い薬物は、最もきめ細かいモニタリングとともに使用されることによって、生命予後の改善にも寄与するのである。薬物のリスクは周到なモニタリングによって相当程度カバーできることが示唆される。

2. 脳体積

統合失調症には発症前から脳萎縮が認められ、発症後には疾患の病的過程の進行と関連して萎縮も進行すると考えられていた。ところが Andreasen らのグループは、脳室拡大や灰白質萎縮が抗精神病薬の累積投与量と関連することを指摘した¹³⁾。この所見はメタ解析で確認されたが⁵⁾、薬物によって違うという見解もある⁴⁸⁾。Andreasen らのグループは精神病再発期間とも関連することを続報している¹⁾。多数例 (18,000名以上) を集めたメタ解析でも⁹⁾、灰白質体積減少は罹病期間とともに撮像時点の抗精神病薬用量が相関したと報告されている。精神病が重度であれば、あるいは持続期間が長ければ、投与量も増えるから、疾患進行と抗精神病薬投与量のどちらと脳萎縮は関連

するのかを区別するのは簡単ではないと推測される。また薬物の脳体積への影響は脳部位によって異なっていることも報告されている¹²⁾。

抗精神病薬による脳体積への影響は動物実験でも報告されている。サルでは haloperidol と olanzapine によって 10% 程度の脳体積減少が²¹⁾、ラットでも haloperidol と olanzapine とともに脳体積を減少させるが、この変化は神経細胞の減少ではなくニューロピルの減少であると報告されている⁴⁷⁾。

臨床的および実験的これらの所見はまだ報告が少なく、確実とは言えない。現時点ではその機能的な意味は明らかではない。

3. ドパミン過感受性精神病

抗精神病薬の長期投与で生じる錐体外路系副作用に遅発性ディスクネジアがある。黒質線条体系のドパミン受容体が長期間にわたって遮断されていると、代償性にドパミン受容体が過感受性となり、そのために不随意運動が生ずると推論されている。同じようなドパミン過感受性が中脳辺縁系にも生じると、精神病症状発現を増強することになる。この可能性を症例に基づいて指摘したのが Chouinard らで、1978年のことである³⁾。その後、離脱研究のメタ解析から、離脱時の再発リスクは疾患そのものの自然経過のリスクを上回る可能性があることが指摘され、特に半減期の短い clozapine ではそれが顕著となるという²⁷⁾。最近、千葉大学のグループが、難治化におけるドパミン過感受性精神病の関与について精力的に研究を進めている³⁸⁾。

一方で、過感受性の形成については慎重な見解もある⁸⁾。Leucht らのメタ解析では²⁴⁾、維持療法中断後の再発リスクは、中断前の安定期間が1ヵ月でも数年でも違いはなく、中断が急激であっても緩徐であっても違いがないことが示されている。抗精神病薬が過感受性を形成するとすれば、使用が長期にわたるほど、また中断が急激なほど発現リスクが高まることが予想されるので、これらのデータは過感受性形成への反証となっている。これらの研究データは常用量からの中断であるから、常用量に留まっていれば過感受性の形成は生

じにくいかもしれない。常用量を越えた使用や多剤併用大量投与は、遅発性ディスキネジア発現を高めるように¹⁴⁾、ドパミン過感受性のリスクも高める恐れがある。必要最小限量での使用がリスク回避のための基本である。

VI. おわりに

維持療法は再発予防に有効であることは明らかであり、文献に基づけば低用量よりも常用量、間歇的投与よりも持続投与、安定後の減量・中断よりは継続、経口薬よりLAIが安全策となる。しかし、維持療法が不要となる患者もいるし、極低用量で安定が続く患者もいる。抗精神病薬のメリットとリスクを勘案した個別的な対応が必要となる。減量や中断を試みるさいには症状増悪が生じれば速やかに介入しなくてはならない。これまでの維持療法研究は症状増悪をもって治療失敗としていたが、速やかな介入があれば取返しのつかない大再発には至らずにすみ、予後不良化にもつながらないかもしれない。むしろ最小用量を知ることができれば、長期的なメリットがある。リカバリーをも指標に取り入れた長期的な研究が必要となっている。

利益相反

アステラス製薬、第一三共、大日本住友製薬、エーザイ、ファイザー、イーライリリー、Meiji Seika ファルマ、持田製薬、MSD、大塚製薬、武田薬品工業、吉富薬品、共和薬品の各株式会社から、研究費、講演料または相談料を額の多少にかかわらず平成29年度に受け取った。

文 献

- 1) Andreasen, N.C., Liu, D., Ziebell, S. et al. : Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia : a prospective longitudinal MRI study. *Am. J. Psychiatry*, 170 (6) : 609-615, 2013.
- 2) Bowtell, M., Ratheesh, A., McGorry, P. et al. : Clinical and demographic predictors of continuing remission or relapse following discontinuation of antipsychotic medication after a first episode of psychosis. A systematic review. *Schizophr. Res.*, 2017 Nov 13. pii : S0920-9964 (17)

30687-4.

- 3) Chouinard, G., Jones, B.D., Annable, L. : Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am. J. Psychiatry*, 135 (11) : 1409-1410, 1978.
- 4) Emsley, R., Chiliza, B., Asmal, L. : The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 148 (1-3) : 117-121, 2013.
- 5) Fusar-Poli, P., Smieskova, R., Kempton, M.J. et al. : Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 37 (8) : 1680-1691, 2013.
- 6) Gaebel, W., Riesbeck, M., Wölwer, W. et al. : Relapse prevention in first-episode schizophrenia—maintenance vs intermittent drug treatment with prodrome-based early intervention : results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 72 (2) : 205-218, 2011.
- 7) Gaebel, W., Riesbeck, M., Wölwer, W. et al. : Predictors for symptom re-exacerbation after targeted stepwise drug discontinuation in first-episode schizophrenia : Results of the first-episode study within the German research network on schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 170 (1) : 168-176, 2016.
- 8) Goff, D.C., Falkai, P., Fleischhacker, W.W. et al. : The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 174 : 840-849, 2017.
- 9) Hajima, S.V., Van Haren, N., Cahn, W. et al. : Brain volumes in schizophrenia : a meta-analysis in over 18000 subjects. *Schizophr. Bull.*, 39 (5) : 1129-1138, 2013.
- 10) Harrow, M., Jobe, T.H., Faull, R.N. : Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study. *Psychol. Med.*, 44 (14) : 3007-3016, 2014.
- 11) Hasan, A., P., Falkai, T., Wobrock, et al. : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2 : Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J. Biol. Psychiatry*, 14 : 2-44, 2013.
- 12) Hashimoto, N., Ito, Y.M., Okada, N. et al. : The effect of duration of illness and antipsychotics

- on subcortical volumes in schizophrenia : Analysis of 778 subjects. *Neuroimage Clin.*, 17 : 563-569, 2017.
- 13) Ho, B.C., Andreasen, N.C., Ziebell, S. et al. : Long-term antipsychotic treatment and brain volumes : a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 68 (2) : 128-137, 2011.
 - 14) Jain, R., Correll, C.U. : Tardive Dyskinesia : Recognition, Patient Assessment, and Differential Diagnosis. *J. Clin. Psychiatry*, 2018 Mar 20; (2) . pii : nu17034ah1c. doi : 10.4088/JCP.nu17034ah1c. [Epub ahead of print]
 - 15) Kane, J.M. : Schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, 334 : 34-42, 1996.
 - 16) Khan, A., Faucett, J., Morrison, S. et al. : Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry*, 70 (10) : 1091-1099, 2013.
 - 17) Kishi, T., Matsunaga, S., Iwata, N. : Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics : A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Schizophr. Bull.*, 42 (6) : 1438-1445, 2016.
 - 18) 岸本泰士郎 : 持効性抗精神病薬の有効性証明への課題. *臨床精神薬理*. 20 : 1233-1240, 2017.
 - 19) Kishimoto, T., Nitta, M., Borenstein, M. et al. : Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J. Clin. Psychiatry*, 74 (10) : 957-965, 2013. doi : 10.4088/JCP.13r08440.
 - 20) Kishimoto, T., Robenzadeh, A., Leucht, C. et al. : Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia : a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr. Bull.*, 40 (1) : 192-213, 2014.
 - 21) Konopaske, G.T., Dorph-Petersen, K.A., Sweet, R.A. et al. : Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys. *Biol. Psychiatry*, 63 (8) : 759-765, 2008.
 - 22) Kusumi, I., Ito, K., Uemura, K. et al. : Screening for diabetes using monitoring guidance in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics : a 1-year follow-up study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35 (8) : 1922-1926, 2011.
 - 23) Lehman, A.F., Lieberman, J.A., Dixon, L.B. et al. : Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am. J. Psychiatry*, 161 (2 Suppl) : 1-56, 2004.
 - 24) Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K. et al. : Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379 : 2063-2071, 2012.
 - 25) Misawa, F., Kishimoto, T., Hagi, K. et al. : Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics : A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr. Res.*, 176 (2-3) : 220-230, 2016.
 - 26) Moilanen, J., Haapea, M., Miettunen, J. et al. : Characteristics of subjects with schizophrenia spectrum disorder with and without antipsychotic medication - a 10-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur. Psychiatry*, 28 (1) : 53-58, 2013.
 - 27) Moncrieff, J. : Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr. Scand.*, 114 (1) : 3-13, 2006.
 - 28) Murray, R.M., Quattrone, D., Natesan, D. et al. : Should psychiatrists be more cautious about he long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br. J. Psychiatry*, 209 : 361-365, 2016.
 - 29) 日本神経精神薬理学会 編集 : 統合失調症薬物治療ガイドライン. 医学書院, 東京, 2016.
 - 30) 大森哲郎 : 抗精神病薬の用量反応性. *臨床精神薬理*, 8 (8) : 1175-1183, 2005.
 - 31) Ohmori, T., Ito, K., Abekawa, T. et al. : Psychotic relapse and maintenance therapy in paranoid schizophrenia : a 15 year follow up. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 249 (2) : 73-78, 1999.
 - 32) Ray, W.A., Chung, C.P., Murray, K.T. et al. : Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N. Engl. J. Med.*, 360 (3) : 225-235, 2009.
 - 33) Rouillon, F., Chartier, F., Gasquet, I. : Strategies of treatment with olanzapine in schizophrenic patients during stable phase : results of a pilot

- study. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18 (9) : 646-652, 2008.
- 34) Saha, S., Chant, D., McGrath, J. : A systematic review of mortality in schizophrenia : is the differential mortality gap worsening over time? *Arch. Gen. Psychiatry*, 64 (10) : 1123-1131, 2007.
 - 35) Sampson, S., Mansour, M., Maayan, N. et al. : Intermittent drug techniques for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* (7) : CD006196, 2013.
 - 36) Schneider, L.S., Dagerman, K.S., Insel, P. : Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia : meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*, 294 (15) : 1934-1943, 2005.
 - 37) Suzuki, T., Uchida, H., Takeuchi, H. et al. : A review on schizophrenia and relapse—a quest for user-friendly psychopharmacotherapy *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 29 : 414-426, 2014.
 - 38) Suzuki, T., Kanahara, N., Yamanaka, H. et al. : Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 227 (2-3) : 278-282, 2015.
 - 39) Taipale, H., Mittendorfer-Rutz, E., Alexander, K. et al. : Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2017 Dec 20. pii : S0920-9964 (17) 30762-4.
 - 40) Takahashi, T., Uchida, H., John, M. et al. : The impact of prolactin-raising antipsychotics on bone mineral density in patients with schizophrenia : findings from a longitudinal observational cohort. *Schizophr. Res.*, 147 (2-3) : 383-386, 2013.
 - 41) 竹内啓善 : 持効性抗精神病薬による少量維持治療. *臨床精神薬理*, 20 : 1271-1278, 2017.
 - 42) Takeuchi, H., Suzuki, T., Remington, G. et al. : Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia : an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr. Bull.*, 39 (5) : 993-998, 2013.
 - 43) Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K. et al. : 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia : a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374 (9690) : 620-627, 2009.
 - 44) Tiihonen, J., Tanskanen, A., Taipale, H. : 20-Year Nationwide Follow-Up Study on Discontinuation of Antipsychotic Treatment in First-Episode Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2018 Apr 6 : appiajp201817091001.
 - 45) Tiihonen, J., Mittendorfer-Rutz, E., Majak, M. et al. : Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 74 (7) : 686-693, 2017.
 - 46) Torniainen, M., Mittendorfer-Rutz, E., Tanskanen, A. et al. : Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 41 (3) : 656-663, 2014.
 - 47) Vernon, A.C., Crum, W.R., Lerch, et al. : Reduced cortical volume and elevated astrocyte density in rats chronically treated with antipsychotic drugs—linking magnetic resonance imaging findings to cellular pathology. *Biol. Psychiatry*, 75 (12) : 982-990, 2014.
 - 48) Vita, A., De Peri, L., Deste, G. et al. : The Effect of Antipsychotic Treatment on Cortical Gray Matter Changes in Schizophrenia : Does the Class Matter? A Meta-analysis and Meta-regression of Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol. Psychiatry*, 78 (6) : 403-412, 2015.
 - 49) Wang, C.Y., Xiang, Y.T., Cai, Z.J. et al. : Risperidone maintenance treatment in schizophrenia : a randomized, controlled trial. *Am. J. Psychiatry*, 167 (6) : 676-685, 2010.
 - 50) Wunderink, L., Nienhuis, F.J., Sytema, S. et al. : Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis : relapse rates and functional outcome. *J. Clin. Psychiatry*, 68 (5) : 654-661, 2007.
 - 51) Wunderink, L., Nieboer, R.M., Wiersma, D. et al. : Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy : long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 70 (9) : 913-920, 2013.