

第 1 章

初発精神病性障害

前 文

初発精神病性障害は、幻覚、妄想、興奮、昏迷、緊張病症状などの著しい行動障害を初めて呈した状態である。実臨床では、統合失調症、統合失調感情障害、妄想性障害、統合失調症様障害（症状持続期間が 1 か月以上 6 か月未満）、短期精神病性障害（症状持続期間が 1 か月未満）を鑑別できないことが多い（図 1）。これまでの臨床研究では、上記の疾患をまとめて「初発精神病性障害」としている。そのため、本章では初発精神病性障害に対する薬物療法について述べる。

統合失調症の治療においては、同様の状態像を示す身体医学的疾患を鑑別しつつ治療にあたるのが基本であるが、初発精神病性障害では特に慎重に行う。治療においては、薬物療法と非薬物療法が包括的に行われる。このうち薬物療法に関しては、抗精神病薬を単剤で、適切な用量を、適切な期間使用することが基本である。

初発精神病性障害は、抗精神病薬の治療効果と副作用に対する感受性が高く、慢性期の統合失調症よりも低用量で有効性を示すことが知られている¹⁻⁴⁾。このため本章では、CQ1-1 で初発精神病性障害患者に対して抗精神病薬を 1 剤選択する際に参考となるエビデンス、CQ1-2 で初発精神病性障害に対する適切な抗精神病薬の用量、CQ1-3 で抗精神病薬を用いた初発精神病性障害の治療における適切な効果判定期間、および CQ1-4 で治療継続期間について検討した。

いずれの CQ においても、個々の症例に合わせて、各薬剤の有効性と安全性のバランスを考慮することが必要である。そして、薬物療法を行った際には、有効性と安全性に関して随時評価を行う。十分な治療効果が得られない場合は、患者の状態に合わせて抗精神病薬を適切な用量まで増量し、一方で、副作用により投薬継続が困難な場合は、抗精神病薬の減量や変更を検討する。

本章の限界は、対象を初発精神病性障害に限定したことにより、統合失調症全般と比べるとエビデンスが総じて少ないため、限られた推奨となったことである。

本章において、検討した CQ とその意義は上記の通りである。本章のまとめを表 1 に示すが、具体的な内容は各 CQ を参照のこと。

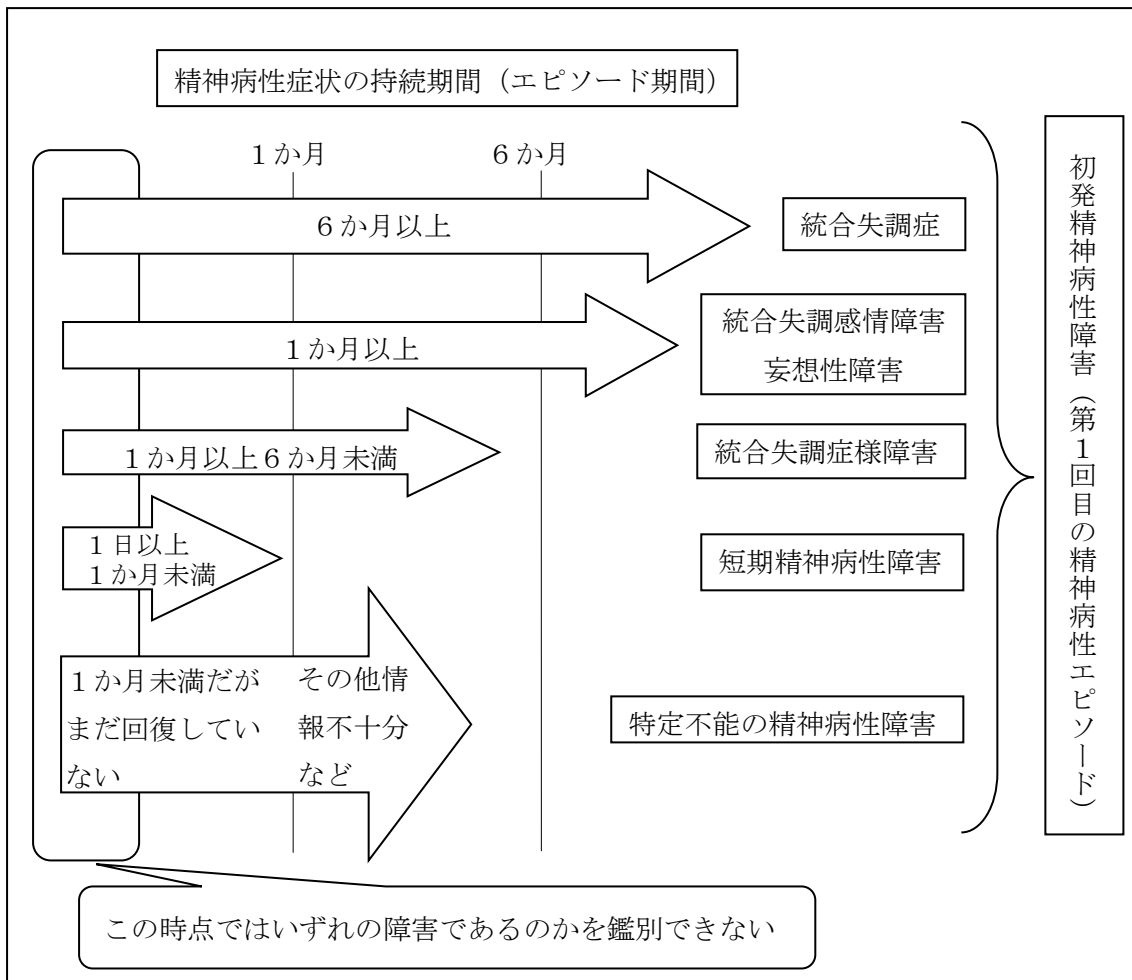


図 1 本ガイドラインで包含した初発精神病性障害の位置づけ（DSM 診断基準における統合失調症と他の周辺疾患）

表 1 第 1 章のまとめ

初発精神病性障害の薬物療法においては、

1. FGAs よりも SGAs を勧める
2. SGAs 間の選択においては特定の薬剤を勧めない
3. 抗精神病薬の治療効果と副作用に対する感受性が高い
4. 低用量で治療を開始し効果判定を行いながら漸増することを勧める
5. 再発予防の観点からは、抗精神病薬の服用は少なくとも 1 年間は続けることを勧める

文献

- 1) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al : Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161 (2 Suppl) : 1-56, 2004
- 2) Salimi K, Jarskog LF, Lieberman JA : Antipsychotic drugs for first-episode schizophrenia : a comparative review. *CNS Drugs* 23 : 837-855, 2009
- 3) Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al : The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 36 : 71-93, 2010
- 4) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1 : update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 13 : 318-378, 2012

CQ1-1 初発精神病性障害に対して、好ましい抗精神病薬はどれか？

推奨

- ・初発精神病性障害に対して、第二世代抗精神病薬 (second generation antipsychotics : SGAs) と第一世代抗精神病薬 (first generation antipsychotics : FGAs) を比較すると、短期間の研究では、いずれの脱落率 (すべての理由, 副作用, 効果不十分) も SGAs の方が少なく, 症状改善度, 治療反応率も SGAs の方が優れている傾向がある **A**。長期間の研究では, 再発率や副作用による脱落率は SGAs が少なく, すべての理由による脱落率も SGAs の方が少ない傾向にある **A**。
- ・初発精神病性障害を対象とした, SGAs の無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT), 非盲検試験の報告はあるが, SGAs 間での比較に関して十分なエビデンスはないため, 順位付けはできない **D**。

以上より, 初発精神病性障害に対しては, SGAs を選択することが望ましい **2A**。

SGAs 間の薬剤選択に関しては, 症例個別の要因を検討して選択を行うことが望ましい **2D**。

解説

初発精神病性障害における抗精神病薬の使用は, プラセボと比較し明らかな再発予防効果を有することがメタ解析 (N=8, n=528) で示されており ¹⁾, 抗精神病薬の服用継続が推奨される。初発精神病性障害に対して SGAs (クロザピン, オランザピン, クエチアピン, リスペリドン, Amisulpride, Zypresidone) と FGAs の有効性と安全性を検討したメタ解析 (N=13, n=2,509) がある ²⁾。有効性に関して, 症状改善度と治療反応率は, 短期間の研究 (≦13 週) では, 両アウトカムとも SGAs が FGAs より優れている傾向にあった。長期間の研究 (24~96 週) では, 症状改善度と治療反応率は両治療群間に有意差はなかったが, 再発率は SGAs の方が FGAs よりも良好な成績であった。短期間の研究では, いずれの脱落率 (すべての理由, 副作用, 効果不十分) も SGAs の方が少なかった。長期間の研究では, 副作用による脱落率は SGAs が少なく, すべての理由による脱落率も SGAs が少ない傾向にあった。

次に, 初発精神病性障害に対してどの SGA が好ましいのかを検討したが, SGA 同士を直接比較したメタ解析はなく, 厳密に優劣をつけることはできなかった。したがって, 初発精神病性障害に対する個々の RCT についてそれぞれ検討した。また, 日本人の初発精神病性障害のみを対象とした SGAs の RCT はないため, 非盲検試験の結果も包括した。アリピプラゾール, クエチアピンおよび ziprasidone を比較した 52 週間の RCT³⁾ では, アリピプラゾールはクエチアピンよりすべての理由による治療脱落率が有意に少なかった。また, 有効

性、錐体外路症状、体重増加、高プロラクチン血症関連症状の出現頻度に関しては、両者の間で有意な差はなかった。アリピプラゾール、パリペリドンおよび ziprasidone を比較した 52 週間の RCT⁴⁾ では、アリピプラゾールはパリペリドンに有効性が及ばなかった。アリピプラゾールは治療開始前と比べて、体重増加、血糖値上昇、HbA1c 上昇、中性脂肪低下を認め、パリペリドンは体重に変化はなかったが、HDL コレステロール値低下と中性脂肪上昇を認めた。一方、日本人を対象としたアリピプラゾールの短期間 (≤12 週) の 2 本の非盲検試験^{5,6)} では、治療反応率は 42% および 78.6% と良好であり、治療開始前と比べて体重、血糖値、総コレステロール値、LDL コレステロール値、中性脂肪はいずれも有意な上昇を認めなかった。また、日本人を対象としたアリピプラゾール、オランザピン、リスペリドンを比較した短期間 (8 週) のコホート研究⁷⁾ では、陽性陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS) の陽性症状、陰性症状、総合精神病理スコアの改善率は、アリピプラゾールでは 23%、26%、26%、オランザピンでは 30%、28%、28%、リスペリドンでは 32%、25%、29% であった。オランザピンとリスペリドンを比較した 2 本の RCT^{8,9)} では、両者の有効性に差はないが、オランザピンは体重増加を認め、リスペリドンは錐体外路症状が多い傾向にあった。日本人を対象としたリスペリドンの非盲検試験 (2 週)¹⁰⁾ では、治療反応率は 29% で、錐体外路症状を 24% の患者に認め、オランザピンの非盲検試験 (4 週)¹¹⁾ では、治療反応率は 71.6% で、体重増加、中性脂肪、総コレステロール値の有意な上昇を認めたが、血糖値の有意な上昇は認めなかった。また、ハロペリドールとオランザピンおよびクエチアピンを含む 4 種類の SGAs を比較した 52 週間の RCT¹²⁾ では、効果不十分による脱落率は、ハロペリドールよりオランザピンは有意に少なかったが、クエチアピンはハロペリドールと同等であった。オランザピンとクエチアピンともにすべての理由による脱落率および副作用による脱落率はハロペリドールより少なく、オランザピンとクエチアピンの両群間で症状改善度の違いはみられなかったが、オランザピンとクエチアピンともに有意な体重増加をきたした。なお、ペロスピロンに関しては初発精神病性障害に対する臨床試験の報告がなく、ブロナンセリンに関しては初発精神病性障害に対する信頼できる臨床試験の報告がなかった。

初発精神病性障害を対象とした、SGAs の RCT、非盲検試験の報告はあるが、すべての SGAs を直接比較した RCT、ネットワークメタ解析がないため、薬剤間の順位付けをすることは困難である。しかしながら、SGAs と FGAs の有効性と安全性を検討したメタ解析から、初発精神病性障害に対しては SGAs を優先すべきであることが示唆される。一方で、SGAs に分類されている薬剤には、個々の副作用に対するリスクの程度に違いがある。副作用は服薬アドヒアランスに大きな影響を与えるため¹³⁾、以下の副作用に関して十分な注意を払う必要がある¹⁴⁾。①錐体外路症状 (アカシジア、ジスキネジア、ジストニアを含む)、②メタボリック症候群 (体重増加、脂質異常症、高血糖)、③内分泌系の異常 (高プロラクチン血症など)、④心血管系の異常 (QT 延長など)。

文献

- 1) 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
- 2) Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, et al : Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis : a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 16 : 1205-1218, 2013
- 3) Crespo-Facorro B, de la Foz VO, Mata I, et al : Treatment of first-episode non-affective psychosis : a randomized comparison of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone over 1 year. *Psychopharmacology (Berl)* 231 : 357-366, 2014
- 4) Zhang Y, Dai G : Efficacy and metabolic influence of paliperidone ER, aripiprazole and ziprasidone to patients with first-episode schizophrenia through 52 weeks follow-up in China. *Hum Psychopharmacol* 27 : 605-614, 2012
- 5) Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, et al : Aripiprazole altered plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and catecholamine metabolites in first-episode untreated Japanese schizophrenia patients. *Hum Psychopharmacol* 27 : 33-38, 2012
- 6) Takahashi H, Oshimo T, Ishigooka J : Efficacy and tolerability of aripiprazole in first-episode drug-naive patients with schizophrenia : an open-label trial. *Clin Neuropharmacol* 32 : 149-150, 2009
- 7) Yoshimura R, Ueda N, Hori H, et al : Different patterns of longitudinal changes in plasma levels of catecholamine metabolites and brain-derived neurotrophic factor after administration of atypical antipsychotics in first episode untreated schizophrenic patients. *World J Biol Psychiatry* 11 : 256-261, 2010
- 8) Robinson DG, Woerner MG, Napolitano B, et al : Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia : 4-month outcomes. *Am J Psychiatry* 163 : 2096-2102, 2006
- 9) Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, et al : A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J Clin Psychiatry* 67 : 1511-1521, 2006
- 10) Yoshimura R, Ueda N, Shinkai K, et al : Plasma levels of homovanillic acid and the response to risperidone in first episode untreated acute schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 18 : 107-111, 2003
- 11) Hori H, Ueda N, Yoshimura R, et al : Olanzapine orally disintegrating tablets (Zyprexa Zydis) rapidly improve excitement components in the acute phase of first-episode schizophrenic patients : an open-label prospective study. *World J Biol*

Psychiatry 10 : 741-745, 2009

- 12) Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al : Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder : an open randomised clinical trial. *Lancet* 371 : 1085-1097, 2008
- 13) Moritz S, Favrod J, Andreou C, et al : Beyond the usual suspects : positive attitudes towards positive symptoms is associated with medication noncompliance in psychosis. *Schizophr Bull* 39 : 917-922, 2013
- 14) Psychosis and schizophrenia in adults : treatment and management. NICE clinical guideline 178, 2014

CQ1-2 初発精神病性障害で最適な抗精神病薬の用量はどのくらいか？

推奨

初発精神病性障害は、一般的に抗精神病薬の治療効果と副作用に対する感受性が高い^{1C}。有用性を示す最適な抗精神病薬の用量を、固定用量で検討した RCT はリスペリドンとハロペリドール以外はない。そこで、可変用量での有用性を検討した試験の結果を包括しながら、各薬剤の最適な用量を検討した。

- ・アリピプラゾールは 9.9～20.0mg/日で有効という報告があり^D、長期投与では代謝性副作用を認めたという報告がある^D。
- ・オランザピンは 8.7～17.0mg/日で有効という報告があり^C、ほとんどの試験で体重増加を認めた^A。
- ・パリペリドンは 6.4mg/日で有効であったが、脂質代謝異常を発現したという報告がある^D。
- ・クエチアピンは 311.4～506mg/日で有効という報告があり^C、長期投与試験では、治療脱落率が他の薬剤よりやや高い傾向であった^B。
- ・リスペリドンは 2mg/日と 4mg/日の有効性は同等だが、運動機能は 2mg/日の方が優れていたという RCT が 1 本ある^C。
- ・ハロペリドールは 2mg/日と 8mg/日の有効性は同等だが、2mg/日の方が錐体外路症状や高プロラクチン血症が少なかったという RCT が 1 本ある^C。

以上より、初発精神病性障害では、まず低用量で治療を開始し効果判定を行うのが望ましい^{2C}。ただし、効果が不十分な場合には、副作用に注意しながら増量を検討することが望ましい^{2C}。

解説

本 CQ では、初発精神病性障害で最適な抗精神病薬の用量について述べる。初発精神病性障害は、一般的に抗精神病薬の治療効果と副作用に対する感受性が高く、しばしば慢性期の統合失調症よりも低用量で有用性を示すことが知られている^{1,4} ^C。そこで、初発精神病性障害における最適な抗精神病薬の用量が低用量であるのかどうかを検討した。その結果、初発精神病性障害のみを対象として、低用量と標準用量/高用量の有効性および安全性を比較した RCT は、ハロペリドールとリスペリドン以外はなく、メタ解析も実施されていなかった。そこで、初発精神病性障害を対象として、可変用量での有効性と安全性を検討した RCT やオープン試験の結果などを包括しながら、各薬剤の最適な用量について検討した。

アリピプラゾールに関して、初発精神病性障害を対象に有用性を示す用量を比較検討した RCT はなかった。可変用量のオープン試験は 6 本あり、短期間（4～12 週間）の投与で

高い有用性を示した最終平均用量は、3本の試験⁵⁻⁷⁾で16.8~20.0mg/日であったが、平均9.9mg/日という比較的低用量で有効性を示した小規模の試験が1本(n=19)⁸⁾あった。ただし、この試験では、この用量であっても忍容性は高くなかった。1年間のオープンRCTは2本^{9,10)}あり、11.6~14.5mg/日という最終平均用量で高い有効性を示した。このうち1本の試験では、ベースラインより有意に血糖値とHbA1cを増加させた⁹⁾。

オランザピンに関して、初発精神病性障害を対象に用量別の有用性を比較したRCTはなかった。可変用量のRCTは11本あり、短~中期間(4~16週間)の投与で有効性を示した6本の試験¹¹⁻¹⁶⁾における平均用量は、9.1~17.0mg/日であった。長期間(1~3年間)の投与で有効性を示した5本の試験¹⁷⁻²¹⁾における平均用量は、8.7~12.6mg/日であった。これらの用量は、慢性期統合失調症患者を対象にした1.5年間の大規模RCTであるClinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)試験²²⁾でのオランザピンの平均用量20.1mg/日より低かった。なお、ほとんどの試験で、オランザピンはベースラインより有意に体重を増加させた。

パリペリドンに関して、初発精神病性障害を対象に用量別の有用性を比較したRCTはなかった。可変用量の1年間のオープンRCTが1本⁹⁾あり、6.4mg/日の最終平均用量で高い有効性を認めたが、脂質代謝異常を発現した。

ペロスピロンに関しては初発精神病性障害に対する臨床試験の報告がなく、ブロナンセリンに関しては初発精神病性障害に対する信頼できる臨床試験の報告がなかった。

クエチアピンに関して、初発精神病性障害を対象に用量別の有用性を比較したRCTはなかった。可変用量のRCTは5本あり、短期間(6~12週間)の投与で有効性を示した2本の試験^{6,7)}における平均用量は、358.3~413.8mg/日であった。長期間(1年間)の投与で有効性を示した3本の試験^{10,18,19)}における平均用量は、311.4~506mg/日であった。これらの用量は、CATIE試験²²⁾でのクエチアピンの平均用量543.4mg/日より低かった。なお、長期試験において、すべての理由によるクエチアピンの治療脱落率は、53~82.3%であり他の薬剤より高い傾向であった。

リスペリドンに関して、初発精神病性障害を対象に固定用量(2mg/日と4mg/日)のリスペリドンの効果を比較した8週間のRCTが1本(n=49)²³⁾あり、有効性は同等だが、運動機能は2mg/日の方が優れていた。可変用量のRCTは10本あり、短~中期間(4~16週間)の投与で有効性を示した6本の試験^{12-16,24)}における平均用量は、3.6~6.1mg/日であった。長期間(1~3年間)の投与で有効性を示した4本の試験^{18,20,21,25)}における平均用量は、2.4~3.6mg/日であった。これらの用量は、CATIE試験²²⁾でのリスペリドンの平均用量3.9mg/日と同等かやや低い試験が多かった。6週間のRCT(n=183)²⁴⁾の事後解析では、リスペリドンの6mg/日以下を低用量として6mg/日を超える高用量と比較すると、有効性は同等であり、安全性は低用量の方が優れていた。1年間の可変用量のオープン試験(n=74)²⁶⁾では、1~4mg/日の低用量と5~8mg/日の高用量を比較したところ、低用量の方が有効性と忍容性が高かった。さらに2mg/日の固定用量と2~4mg/日の可変用量の有用性を比較

した 8 週間のオープン試験 (n=96)²⁷⁾ では、2mg/日の低用量でも 4mg/日以下とほぼ同等の高い有効性と忍容性を認めた。

FGAs に関しては、最も研究されているハロペリドールについて検討した。初発精神病性障害を対象に固定用量 (2mg/日と 8mg/日) のハロペリドールの有効性と安全性を比較した 6 週間の RCT が 1 本 (n=40)²⁸⁾ あり、有効性は 2 つの用量で同等であったが、低用量の方が錐体外路症状や高プロラクチン血症が有意に少なかった。可変用量の RCT は 9 本あり、短期間 (6~12 週間) の投与で有効性を示した 4 本の試験^{11,12,14,15)} における平均用量は、4.2~15.6mg/日であった。長期間 (1~3 年間) の投与で有効性を示した 5 本の試験^{17,19-21,25)} における平均用量は、2.9~4.8mg/日と低用量であった。長期投与試験のうち 3 本^{17,19,21)} では、ハロペリドール投与群における治療脱落率は、他の SGAs 投与群より有意に高かった。

以上より、リスペリドンとハロペリドールは、低用量が有効かつ忍容性が高いという弱いエビデンスがある **C**。またアリピプラゾールは、低用量でも有効であるが、忍容性は高くないという報告がある **D**。リスペリドンを除く SGAs は、有用な用量を探索する研究が今後必要である。

したがって、初発精神病性障害では、まず低用量で治療を開始し効果判定を行うのが望ましい **2C**。ただし、効果が不十分な場合には、副作用に注意しながら増量を検討することが望ましい **2C**。

文献

- 1) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al : Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 161 (2 Suppl) : 1-56, 2004
- 2) Salimi K, Jarskog LF, Lieberman JA : Antipsychotic drugs for first-episode schizophrenia : a comparative review. CNS Drugs 23 : 837-855, 2009
- 3) Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al : The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 36 : 71-93, 2010
- 4) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1 : update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry 13 : 318-378, 2012
- 5) Takahashi H, Oshimo T, Ishigooka J : Efficacy and tolerability of aripiprazole in first-episode drug-naive patients with schizophrenia : an open-label trial. Clin Neuropharmacol 32 : 149-150, 2009
- 6) Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Mata I, et al : Aripiprazole, ziprasidone, and

- quetiapine in the treatment of first-episode nonaffective psychosis : results of a 6-week, randomized, flexible-dose, open-label comparison. *J Clin Psychopharmacol* 33 : 215-220, 2013
- 7) Crespo-Facorro B, Ortiz-García de la Foz V, Mata I, et al : Aripiprazole, Ziprasidone and Quetiapine in the treatment of first-episode nonaffective psychosis : a 12-week randomized, flexible-dose, open-label trial. *Schizophr Res* 147 : 375-382, 2013
 - 8) Liu CC, Chien YL, Hsieh MH, et al : Aripiprazole for drug-naive or antipsychotic-short-exposure subjects with ultra-high risk state and first-episode psychosis : an open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 33 : 18-23, 2013
 - 9) Zhang Y, Dai G : Efficacy and metabolic influence of paliperidone ER, aripiprazole and ziprasidone to patients with first-episode schizophrenia through 52 weeks follow-up in China. *Hum Psychopharmacol* 27 : 605-614, 2012
 - 10) Crespo-Facorro B, de la Foz VO, Mata I, et al : Treatment of first-episode non-affective psychosis : a randomized comparison of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone over 1 year. *Psychopharmacology (Berl)* 231 : 357-366, 2014
 - 11) Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, et al : Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis : a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry* 160 : 1396-1404, 2003
 - 12) Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, et al : A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode nonaffective psychosis. *J Clin Psychiatry* 67 : 1511-1521, 2006
 - 13) Robinson DG, Woerner MG, Napolitano B, et al : Randomized comparison of olanzapine versus risperidone for the treatment of first-episode schizophrenia : 4-month outcomes. *Am J Psychiatry* 163 : 2096-2102, 2006
 - 14) Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Amado JA, et al : A 12-week randomized clinical trial to evaluate metabolic changes in drug-naive, first-episode psychosis patients treated with haloperidol, olanzapine, or risperidone. *J Clin Psychiatry* 68 : 1733-1740, 2007
 - 15) Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, et al : Effect of olanzapine, risperidone, and haloperidol treatment on weight and body mass index in first-episode schizophrenia patients in India : a randomized, double-blind, controlled, prospective study. *J Clin Psychiatry* 68 : 1793-1798, 2007
 - 16) Agid O, Arenovich T, Sajeew G, et al : An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia : response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry* 72 : 1439-1444, 2011

- 17) Green AI, Lieberman JA, Hamer RM, et al : Olanzapine and haloperidol in first episode psychosis : two-year data. *Schizophr Res* 86 : 234-243, 2006
- 18) McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, et al: Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis : a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 164 : 1050-1060, 2007
- 19) Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al : Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder : an open randomised clinical trial. *Lancet* 371 : 1085-1097, 2008
- 20) Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martinez-Garcia O, et al : Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year : findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophr Res* 99 : 13-22, 2008
- 21) Crespo-Facorro B, Perez-Iglesias R, Mata I, et al : Long-term (3-year) effectiveness of haloperidol, risperidone and olanzapine : results of a randomized, flexible-dose, open-label comparison in first-episode nonaffective psychosis. *Psychopharmacology (Berl)* 219 : 225-233, 2012
- 22) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al : Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353 : 1209-1223, 2005
- 23) Merlo MC, Hofer H, Gekle W, et al : Risperidone, 2 mg/day vs. 4 mg/day, in first-episode, acutely psychotic patients : treatment efficacy and effects on fine motor functioning. *J Clin Psychiatry* 63 : 885-891, 2002
- 24) Emsley RA : Risperidone in the treatment of first-episode psychotic patients : a double-blind multicenter study. Risperidone Working Group. *Schizophr Bull* 25 : 721-729, 1999
- 25) Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, et al : Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis : a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 162 : 947-953, 2005
- 26) Huq ZU : A trial of low doses of risperidone in the treatment of patients with first-episode schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24 : 220-224, 2004
- 27) McGorry PD, Cocks J, Power P, et al : Very low-dose risperidone in first-episode psychosis : a safe and effective way to initiate treatment. *Schizophr Res Treatment* : 631690, 2011
- 28) Oosthuizen P, Emsley R, Jadri Turner H, et al : A randomized, controlled comparison of the efficacy and tolerability of low and high doses of haloperidol in the treatment of first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol* 7 : 125-131, 2004

CQ1-3 初発精神病性障害において、抗精神病薬の治療反応を判定する最適な期間はどのくらいか？

推奨

初発精神病性障害では、抗精神病薬で治療開始後 2～4 週目までに、約 60～70%の患者で治療反応を認める可能性があるが **D**、それ以降に反応を示すこともある **D**。したがって、治療反応の判定には、治療開始後少なくとも 2～4 週かけることが望ましい **2D**。

ただし、低用量で治療反応が不十分な場合には、2～4 週以前に副作用に注意しながら増量を検討することもありうる **2D**。

解説

本 CQ では、初発精神病性障害において、抗精神病薬で治療開始後の最適な治療反応の判定期間について取り扱う。薬物療法において、最初の抗精神病薬の効果がどれくらいの期間で現れるのかという点は、投与量や薬剤の変更を考える上で極めて重要である。治療開始後の早期に治療効果を実感し、臨床上問題となる副作用が発現しなかった場合は、当然その薬剤を同じ用量で継続するであろうし、効果がみられないか不十分な場合は、至適用量までの増量が必要であろう（⇒27 頁，CQ1-2 を参照）。実臨床では、問題となる副作用が発現せず、至適用量まで増量しても治療反応が乏しい場合に、薬剤の変更までどの程度待つべきか、という点が問題となる。

現在、複数回エピソードを含む急性期の統合失調症に対する多くの治療ガイドラインでは、4～6 週間の効果判定期間を推奨している ^{1,2)}。本ガイドラインでも、再発・再燃症例では 2～4 週間の観察期間を推奨している（⇒39 頁，CQ2-1 を参照）。一方、初発精神病性障害を対象として、最適な治療反応の判定期間を検討した RCT は限られており、メタ解析も実施されていない。そこで本 CQ では、治療反応の判定時期について探求した研究や報告に関して検討した。なお本 CQ では、治療反応の定義として、PANSS 総得点がベースラインより 20%以上の改善という最も頻用されている定義を採用した。

初発精神病性障害では、再発・再燃症例と同様に、治療開始後 2 週目までの治療反応が、12 週後の反応の予測因子となる可能性が示唆されている ³⁾。Emsley らの報告 (n=522) ⁴⁾ では、試験期間中に治療反応の定義を満たしたのは 76.6%あり、2 週目までに 35.6%、4 週目までに 59.4%が反応した。Schennach-Wolff らの報告 (n=188) ⁵⁾ では、2 週目に治療反応を示したのは 72%であった。これらの報告より、初発精神病性障害の約 60～70%は 2～4 週目までに治療反応を認める可能性がある **D**。

一方、初発精神病性障害では、治療反応により時間のかかる症例が存在するのも臨床的事実である **D**。実際、早期の治療反応が長期の寛解や回復の予測因子になるか否かに関する研究では、6 週時点で治療反応を示した場合、その後の寛解を予測できると報告されている ⁶⁾。また、6 週時点で治療反応を示さなかった症例でも、その後に寛解の定義を満たす可能

性がある^{6,7)}2D。現時点では、初発精神病性障害における2~4週での治療反応に基づいて、薬剤の変更と継続の有用性を比較した臨床試験はなく、今後研究が必要である。

以上より、初発精神病性障害では、治療反応の判定には、治療開始後少なくとも2~4週かけることが望ましい2D。ただし、CQ1-2で述べた低用量での効果判定に関して、低用量で治療反応が不十分な場合には、2~4週以前に副作用に注意しながら増量を検討することも必要である2D。

文献

- 1) Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al : The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 36 : 71-93, 2010
- 2) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al : Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161 (2 Suppl) : 1-56, 2004
- 3) Stauffer VL, Case M, Kinon BJ, et al : Early response to antipsychotic therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of patients with first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 187 : 42-48, 2011
- 4) Emsley R, Rabinowitz J, Medori R : Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163 : 743-745, 2006
- 5) Schennach-Wolff R, Seemüller FH, Mayr A, et al : An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 196 : 460-466, 2010
- 6) Emsley R, Rabinowitz J, Medori R : Remission in early psychosis : Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr Res* 89 : 129-139, 2007
- 7) Gallego JA, Robinson DG, Sevy SM, et al : Time to treatment response in first-episode schizophrenia : should acute treatment trials last several months? *J Clin Psychiatry* 72 : 1691-1696, 2011

CQ1-4 初発精神病性障害の再発予防効果における抗精神病薬の最適な治療継続期間はどのくらいか？

推奨

抗精神病薬の服薬継続は少なくとも1年間まで再発率を低下させる **A**。

初発精神病性障害の再発予防の観点からは、抗精神病薬は少なくとも1年間は続けることを推奨する **1A**。

解説

本 CQ では、初発精神病性障害における最適な薬物療法継続期間について述べる。最適な薬物療法継続期間とは、症状が寛解もしくは回復した場合、いつまで薬物療法を継続すべきなのかという期間を指す。

Leucht ら¹⁾ は、65本の RCT を用いたコクランレビューで、抗精神病薬の再発予防効果を検討し、抗精神病薬はプラセボよりも半年～1年間で有意な再発予防効果を有することを報告した (⇒54頁, CQ3-1も参照)。また、初発エピソードとその他に分けた感度解析が実施されており、再発予防効果は同様であった **A**。Gitlin ら²⁾ は、2年以内に発症した統合失調症患者に同意に沿った治療を行い、その後服薬を止めた場合、1年で78%、2年で98%の患者が再燃/再発すると報告している。このように、抗精神病薬には明らかな再発予防効果があるため、できるだけ長期間の内服が望ましいが、ほとんどの臨床試験が2年以下という期間で実施されており、より長期間の治療効果に関しては不明といえる。また、初発精神病性障害のみを対象として、特に SGAs の最適な治療継続期間を検討した RCT は限られており、治療継続と減量/間欠投与/中止の再発リスクを検討したメタ解析も実施されていない。

Wunderink ら³⁾ は、寛解後半年経過した初発精神病性障害患者131名を対象に、治療継続と減量/中止における1年半後の再発率および社会的・職業的機能を比較する RCT を実施した。その結果、減量/中止群の再発率は約2倍高く、治療継続に勝るベネフィットは得られなかった。しかし、その後計7年の追跡調査⁴⁾では、減量/中止群の方が治療継続群より回復率が約2倍と有意に高かった **C**。この報告は、寛解した初発精神病性障害患者に対して抗精神病薬の減量/中止による長期間のベネフィットを示唆した初めての質の高い臨床試験である。ただし、減量/中止群の多くは減量のみにとどまっており、減量できるような重症度の症例の予後はよいと捉えることもできる。今後も同様の視点からさらなる統制された研究の蓄積が求められる。

以上より、初発精神病性障害で症状が寛解した場合、できるだけ長期間抗精神病薬治療を継続することが望ましいが、減量/中止のリスクとベネフィットを患者と十分に共有した上で判断するのが好ましい。

文献

- 1) Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al : Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 5 : CD008016, 2012
- 2) Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, et al : Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158 : 1835-1842, 2001
- 3) Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, et al : Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis : relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 68 : 654-661, 2007
- 4) Wunderink L, Nieboer RM, 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 : 913-920, 2013