

## 第3章

### 維持期治療

#### 前文

統合失調症の病期は、急性期 (acute phase)、安定化期 (stabilization phase)、安定期 (stable phase) に分類される。これらの病期について厳密に定義しているガイドラインやアルゴリズムはないが、急性期は症状が活発で病状が不安定な時期、安定化期は症状が改善し病状が安定しつつある時期、安定期は症状が消失し病状が安定している時期というのが大まかなコンセンサスとなっている<sup>1)</sup>。安定化期と安定期を合わせて維持期 (maintenance phase) と定義する場合が多く、本章ではこの維持期の治療について述べる。

統合失調症患者のリカバリーを阻害する最大の因子として、再発が挙げられる。初発統合失調症患者を対象とした観察研究において、初発エピソード患者の5年以内の再発率は81.9%だった<sup>2)</sup>。再発を繰り返すことで精神症状はさらに悪化し、社会機能が低下することから<sup>3)</sup>、再発予防は統合失調症患者の維持期治療における最重要課題の1つである。

本章において検討した各CQの意義を以下に、また本章のまとめを表8に示す。具体的な内容は各CQを解説を含めて参照のこと。

急性期の治療で安定化した、あるいは寛解に達した維持期統合失調症患者の服薬中止が、再発予防やリカバリーを目指すという観点から可能かという点をCQ3-1にて取り上げた。抗精神病薬の体内半減期や受容体への親和性といった薬理学的プロファイルの違いから、抗精神病薬治療の継続においては効果と副作用のバランスを検討する必要がある、薬剤の選択は重要な臨床課題であるため、抗精神病薬治療を継続するにあたって好ましい薬剤はどれかということをもCQ3-2とした。維持期統合失調症患者の治療にあたっては、服薬アドヒアランスの低下がしばしば問題となる<sup>4)</sup>。持効性注射剤 (long acting injection : LAI) は、2~4週に1度注射することで、毎日の服薬が必ずしも必要ではなくなる治療法であることから、これが経口薬に比して有用であるかどうかについてCQ3-3で検討した。維持期統合失調症において、抗精神病薬の減量を望む患者は多い一方で、再発予防のためには服薬の継続が必要なことが示されている。CQ3-4では、維持期統合失調症において抗精神病薬の減量は有用であるかどうかについて、臨床試験をまとめ情報の整理を行った。また、抗精神病薬は薬剤の血中濃度が安定して維持されるよう、連日投与されること、すなわち継続投与 (continuous dosing) されることが一般的であるが、間欠的な投与方法も、再発予防効果や副作用の軽減といった観点から検討されている。そこでCQ3-5ではどのくらいの投与間隔が維持期統合失調症の治療に適切なのかを検証した。

表 8 第 3 章のまとめ

1. 維持期統合失調症において、抗精神病薬の服薬継続が勧められる
2. SGAs は再発予防、治療継続、副作用の観点において FGAs より優れているので、SGAs が勧められる。しかし、SGAs 間の比較に関して十分なエビデンスはなく特定の薬剤は勧められない
3. アドヒアランスの低下による再発患者や、患者が希望する場合には LAI の使用が勧められる
4. 維持期統合失調症における抗精神病薬の減量は結果が一致しない
5. 毎日規則的に服薬する継続投与方法が勧められる

#### 文献

- 1) Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, et al : Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase : a systematic review of the guidelines and algorithms. Schizophr Res 134 : 219-225, 2012
- 2) Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al : Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 56 : 241-247, 1999
- 3) Lieberman JA : Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia : a rationale and hypothesis. J Clin Psychiatry 57 (Suppl 11) : 68-71, 1996
- 4) Kane JM, Kishimoto T, Correll CU : Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders : epidemiology, contributing factors and management strategies. World Psychiatry 12 : 216-226, 2013

### CQ3-1 維持期統合失調症患者において、抗精神病薬の服薬中止と継続のどちらが推奨されるか？

#### 推奨

維持期統合失調症において、抗精神病薬の服薬継続は再発率を低下させ **A**, 入院回数を減少させる **A**。また抗精神病薬の継続は、死亡率を低下させ **C**, QOL の低下を防ぐ **C**。したがって、維持期統合失調症において、抗精神病薬の服薬継続が推奨される **1A**。

#### 解説

統合失調症の活発な症状が安定した維持期に抗精神病薬治療を中止できるか否かは、患者のみならず医師にとっても重要な関心事である。

維持期統合失調症の患者を対象とし、抗精神病薬継続とプラセボとを比較した合計 65 本の無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) に基づくメタ解析が 2012 年に報告されている <sup>1)</sup>。これによると、抗精神病薬の服薬継続は、試験開始後 7~12 か月の再発率を低下させ (27%対 64%, リスク比 0.4), 再入院率を低下させていた (10%対 26%, リスク比 0.38)。また、副作用による試験からの脱落や、少なくとも 1つの副作用の報告といったアウトカムにおいて、抗精神病薬継続とプラセボで有意差は認められなかった。

死亡率に関して、先の Leucht らのメタ解析 <sup>1)</sup> では、抗精神病薬継続とプラセボで有意差は認められず、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) による新規薬剤認可情報をまとめた Khan らの報告 <sup>2)</sup> では、抗精神病薬群へ割り付けられた患者の死亡率はプラセボ群に比して有意に低かった。さらに、フィンランドにおける大規模コホートの長期フォローアップ研究で <sup>3)</sup>, 7~11 年の長期の抗精神病薬治療が、無投薬の患者に比して死亡率を低下させた (ハザード比 0.81) ことも示されている。

QOL (quality of life) に関して、一部の抗精神病薬の報告でありエビデンスは限られているが、抗精神病薬の継続が患者の QOL の改善や維持に有用であったと報告されている <sup>4)</sup> <sup>5)</sup>。

このような状況から、抗精神病薬の服薬中止の可能性について言及した 2000 年以降の世界各国のガイドラインおよびアルゴリズム 8 本のすべてで、抗精神病薬の中止は推奨できないとされている <sup>6)</sup>。本ガイドラインにおいても、抗精神病薬の服薬継続を強く推奨する。

#### 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) 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 : 1091-1099, 2013

- 3) Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, et al : 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia : a population-based cohort study (FIN11 study) . Lancet 374 : 620-627, 2009
- 4) Beasley CM Jr, Sutton VK, Taylor CC, et al : Is quality of life among minimally symptomatic patients with schizophrenia better following withdrawal or continuation of antipsychotic treatment? J Clin Psychopharmacol 26 : 40-44, 2006
- 5) Kramer M, Simpson G, Maciulis V, et al : Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 27 : 6-14, 2007
- 6) Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, et al : Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase : a systematic review of the guidelines and algorithms. Schizophr Res 134 : 219-225, 2012

## CQ3-2 維持期統合失調症患者の抗精神病薬治療において、再発率減少や治療継続に好ましい薬剤はどれか？

### 推奨

第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics : SGAs）は、再発予防 **B** の観点において第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics : FGAs）より優れており、あらゆる理由による脱落 **B** には FGAs との明確な差はない。よって、FGAs よりも SGAs を選択することが望ましい **2B**。SGAs 間の比較に関して十分なエビデンスはない。薬剤選択に関しては、症例個別の要因を検討する必要があるので、推奨はなしとする。

### 解説

FGAs と SGAs の再発予防効果を比較したメタ解析を Kishimoto らが報告している <sup>1)</sup>。このメタ解析の組み入れ基準は、FGAs と SGAs の RCT で 6 か月以上患者を追跡したもの（平均期間 61.9±22.4 週間）であった。主要アウトカムには再発、副次アウトカムとして 3, 6, 12 か月時点の再発、入院、治療失敗（すべての理由による脱落および再発）などが含まれていた。合計 23 試験（合計 n=4,504）が解析対象となり、このうち各抗精神病薬の試験数は、SGAs では、amisulpride 3, アリピプラゾール 2, クロザピン 4, iloperidone 3, オランザピン 6, クエチアピン 1, リスペリドン 6, sertindole 1, ziprasidone 1 で、FGAs では、23 試験中 21 試験がハロペリドールであった。解析の結果、有意性の差はわずかであったが [NNT (number needed to treat) =17], SGAs 全体で FGAs に比して再発率が有意に低下することが示された (29.0%対 37.5%, リスク比 0.80, p=0.0007)。さらに副次アウトカムにおいても、3, 6, 12 か月時点での再発、治療の失敗、再入院において SGA は FGA に有意に優っていた。なお、全ての理由での脱落、副作用による脱落、アドヒアランスにおいては両者に明確な差はなかった（ただし、全ての理由での脱落、副作用による脱落に関しては傾向値で SGA が優位だった）。

個々の SGAs を直接比較した RCT は少なく、どの薬剤が優れているかというエビデンスは少ない。オランザピンを服用中で寛解した肥満患者 133 名を無作為にオランザピン群とクエチアピン群に割り付け 24 週間観察した研究 <sup>2)</sup> では、再発するまでの期間について両群間に有意差は認められなかったが、治療継続率はオランザピンが優れていた (70.6%対 43.1%, p=0.002)。一方で、オランザピンは体重増加の点でクエチアピンに劣っていた。FGAs により治療されている統合失調症患者 86 名をオランザピン群とクエチアピン群に無作為に割り付け、認知機能と QOL の改善を検証した研究（観察期間 1 年間） <sup>3)</sup> では、クエチアピンは忍容性と主観的認知機能改善でオランザピンよりも優れていたが、オランザピンは症状の安定性と治療継続率でクエチアピンよりも優れていた。このように、特定の組み合わせの抗精神病薬の比較においてもアウトカムによって優劣が一貫しておらず、さらに他の薬剤に関する情報は不足している。

維持期治療においては、長期にわたる抗精神病薬治療が必要になるため、遅発性ジスキネジアなどの錐体外路症状発現や高プロラクチン血症、体重増加、高血糖、代謝・心疾患、メタボリックシンドロームの予防/対処が必要となる。よって維持期統合失調症患者の抗精神病薬治療においては、副作用を考慮しつつ、個々の患者にとって最適な SGAs を選択することが望ましい。しかし上述したように、個々の SGAs の優劣に関しては、エビデンスが十分でなく、また症例個別の要因を検討する必要があるため、特定の薬剤の推奨は行わなかった。

## 文献

- 1) Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, et al : Relapse prevention in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry* 18 : 53-66, 2013
- 2) Deberdt W, Lipkovich I, Heinloth AN, et al : Double-blind, randomized trial comparing efficacy and safety of continuing olanzapine versus switching to quetiapine in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Ther Clin Risk Manag* 4 : 713-720, 2008
- 3) Voruganti LP, Awad AG, Parker G, et al : Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment : results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine. *Schizophr Res* 96 : 146-155, 2007

### CQ3-3 抗精神病薬の持効性注射剤（long acting injection : LAI）は経口薬に比して有用か？

どのような患者に対して使用すべきか？

#### 推奨

服薬できている患者が多いと考えられる研究においては、LAI と経口薬において再発予防効果や治療継続率、副作用に有意差がない<sup>[A]</sup>。一方で、服薬しているかどうか不明確な実臨床に基づくデータからは、経口薬に比した LAI の非常に強い入院予防効果が示されている<sup>[C]</sup>。よって服薬がきちんとできないことにより再発が問題になるケースにおいては、LAI の使用が望ましい<sup>[2C]</sup>。また、患者が希望する場合には LAI の使用が強く推奨される<sup>[1C]</sup>。

#### 解説

抗精神病薬の経口薬と LAI における再発予防効果について数多くの RCT が報告されている。維持期の統合失調症患者を 24 週間以上フォローアップした合計 21 本(合計 n=5,176) の RCT に基づく Kishimoto らの報告<sup>1)</sup>では、LAI と経口薬の再発予防効果に有意差が認められなかった。この LAI の経口薬に対する非優位性は、再発に関連した副次アウトカム、すなわち 3, 6, 12, 18, 24 か月時点の再発率、すべての要因による試験からの脱落、副作用による脱落、入院においても示された。さらに特定の試験デザインや対象患者のデータを抽出しても LAI と経口薬の効果は同等であった。しかし、この報告で論じられていることであるが、LAI と経口薬の再発予防効果を比較するという課題において、果たして RCT が適切な試験デザインであるか、という点に関しては十分注意する必要がある。すなわち、選択バイアス（RCT に参加する被験者はもともときちんと内服しており、治療や検査に協力的である）から、RCT においては日常の臨床で LAI を使用する患者層とは違った患者が対象になっており、LAI の相対的な効果を減じている可能性が高い。さらに、試験に参加すること自体が通常の臨床とはかなり違う状況を生み出していることを考慮に入れなければならない。例えば、次回の診察のリマインダー、試験参加への報酬、服薬状況に関する評価など、種々の因子が服薬を励行する方向に作用し、LAI と経口薬の効果の差を見えにくくしている可能性がある。

Kishimoto らは前述のような RCT による限界を考慮に入れ、より臨床現場における LAI の効果を反映しているデータとしてミラーイメージ試験を対象にしたメタ解析<sup>2)</sup>を行った。ミラーイメージ試験とは、何らかの治療が導入された際、その治療の導入前と導入後の同じ長さの期間におけるアウトカムを比較する試験である。すなわち患者一人ひとりが、新規の治療導入時点を境に自身の対照群となる。解析の対象となったのは 25 本のミラーイメージ研究(合計 n=5,940)で、LAI、経口薬それぞれで 6 か月以上のフォローアップ期間をもつものであった。解析の結果、LAI は経口薬に比して入院の予防や入院回数を減らすことに

関して、非常に高い優位性を示した。しかしミラーイメージ研究においては期待バイアス（新しい治療を受けることへの期待から症状が改善しやすい。特に解析に含まれた試験はすべて経口薬から LAI への切り替えであった）や病状の自然経過、時間の影響（脱施設化といった政策の影響を受けやすい）などから、結果の解釈には注意が必要である。ミラーイメージ研究は特定の集団のコホート研究（すなわち、経口薬から LAI に切り替えた患者のフォローアップデータ）やケースシリーズの集合と捉えるべきであり、エビデンスの強さは **C** とした。

副作用に関して、注射部位における副作用および錐体外路症状が LAI 群に多かったという報告があるが<sup>3)</sup>、経口薬と明確な差がないとする報告も多く<sup>4,7)</sup>、RCT に基づいたメタ解析においても「副作用による試験からの脱落」については経口薬との有意差は認められなかった<sup>1)</sup>。

2013 年 11 月より本邦でもパリペリドンパルミチン酸エステルが市販され、同剤の市販直後調査で約 11,000 名の使用者のうち 32 名（約 0.29%）の死亡が確認されたことが 2014 年 4～6 月にかけて各種メディアから報じられた。しかし、市販直後調査は登録を行わない自発報告によるデータであり、注意喚起がなされるほど感度が上がるといったデータの特性を考慮する必要がある。実際、使用実数が登録される第 I～III 相の治験（本邦および海外の試験）の結果では、他剤に比して明確な差は認めなかった。よって現時点では、同剤による死亡のリスクが他剤に比べ極端に高いといったエビデンスは確立していない。ただし、市販直後調査は治験の段階で見つけにくいまれな副作用の検出を目的としていることを勘案すべきであり、使用にあたっては用量・用法を遵守し、過度な投与量や多剤投与にならないように留意すべきである。

以上のエビデンスに基づき、ガイドラインとしての推奨は、服薬がきちんとできていないことにより再発を繰り返している例では shared decision making (SDM) による患者同意のもとに LAI の使用が望ましく **2C**、一方で（毎日の服薬から解放されることなどを理由に）患者自身が LAI を希望する場合は、再発予防効果において LAI が経口薬の効果を上回っている可能性を鑑み強い推奨 **1C** とした。

## 文献

- 1) 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 : 192-213, 2014
- 2) 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 : 957-965, 2013
- 3) Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, et al : Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. N Engl J Med 364 : 842-851, 2011

- 4) Macfadden W, Ma YW, Thomas Haskins J, et al : A Prospective Study Comparing the Long-term Effectiveness of Injectable Risperidone Long-acting Therapy and Oral Aripiprazole in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry (Edgmont)* 7 : 23-31, 2010
- 5) Gaebel W, Schreiner A, Bergmans P, et al : Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine : results of a long-term, open-label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 35 : 2367-2377, 2010
- 6) Keks NA, Ingham M, Khan A, et al : Long-acting injectable risperidone v. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study. *Br J Psychiatry* 191 : 131-139, 2007
- 7) Buckley PF, Schooler NR, Goff DC, et al : Comparison of SGA oral medications and a long-acting injectable SGA : the PROACTIVE study. *Schizophr Bull* 41 : 449-459, 2015

#### CQ3-4 維持期統合失調症において、抗精神病薬の減量は有用か？

##### 推奨

維持期統合失調症における抗精神病薬の減量研究については、研究デザインにばらつきがあり、再発、治療継続、精神症状の悪化、副作用の改善などの結果も一貫していない<sup>D</sup>。よって、現時点では維持期統合失調症における抗精神病薬の減量が、有用か否かを結論づけることはできない。減量実施の是非は個々の患者の症状や副作用に応じた臨床的判断に委ねられる（推奨なし<sup>D</sup>）。

##### 解説

通常用量の抗精神病薬による維持期治療中の統合失調症における抗精神病薬の減量について、FGAs と SGAs に分けてエビデンスを解説する。

##### 1) FGAs

以下、二重盲検 RCT の結果について述べる。Kane らは、フルフェナジンの LAI (12.5 ~ 50 mg/2 週) で治療中の 126 名を対象とし、1/10 まで減量する群と継続群を比較し、1 年間での再発率 (56% 対 7%) は減量群で有意に高く、副作用 (遅発性ジスキネジア) に有意差がなかったことを報告した<sup>1)</sup>。Johnson らは、flupenthixol の LAI (40 mg 以下/2 週) で治療中の安定した 59 名を対象とし、半分まで減量する群と継続群を比較し、1 年間での再発率 (32% 対 10%) は減量群で有意に高く、副作用 (錐体外路症状) に有意差がなかったことを報告した<sup>2)</sup>。Hogarty らは、フルフェナジンの LAI (平均 21.5 mg/2 週) で治療中の安定した 70 名を対象とし、1/5 まで減量する群 (平均 3.8 mg/2 週) と継続群を比較し、2 年間での再発率 (30% 対 24%) と治療継続率に有意差がなかったことを報告した<sup>3)</sup>。Faraone らは、様々な FGAs で治療中の 29 名を対象とし、1/5 まで減量する群と継続群を比較し、6 か月間での再発率 (36% 対 0%) は減量群で有意に高い傾向であったことを報告した<sup>4)</sup>。Inderbitzin らは、フルフェナジンの LAI (平均 23 mg/2 週) で治療中の 43 名を対象とし、半分まで減量する群と継続群を比較し、1 年間での再発率 (25% 対 24%)、治療継続率、精神症状に有意差がなかったが、減量群では継続群に比べて副作用 (錐体外路症状) が有意に改善したことを報告した<sup>5)</sup>。Schooler らは、フルフェナジンの LAI (12.5 ~ 25 mg/2 週) で治療中の安定した 213 名を対象とし、1/5 まで減量する群と継続群を比較し、2 年間での再入院率 (25% 対 25%) に有意差がなかったことを報告した<sup>6)</sup>。このように、FGAs の減量については、大部分が LAI に関する報告であり、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も一致していない (治療継続と精神症状に関しては、ほとんどの報告で明確な記載なし)。

## 2) SGAs

これまで二重盲検 RCT は行われていないため、以下、オープンラベル RCT の結果について述べる。Rouillon らは、オランザピンで治療中の安定した 97 名を対象とし、減量群（平均 17.6 mg/日から 13.3 mg/日へ）と継続群（平均 18.1 mg/日）を比較し、6 か月間での再発率（8%対 6%）、治療継続率、精神症状、副作用（錐体外路症状、体重増加）に有意差がなかったことを報告した<sup>7)</sup>。Wang らは、404 名を対象とし、リスペリドンで治療し安定した 4 週間後より減量を開始し半分まで減量する群（平均 4.4 mg/日から 2.2 mg/日へ）、26 週間後より減量を開始し半分まで減量する群（平均 4.2 mg/日から 2.1 mg/日へ）、継続群（平均 4.3 mg/日）の 3 群を比較し、減量した 2 群それぞれは継続群に比べて 1 年間での再発率が有意に高かったことを報告した（それぞれ 24%、16%、8%）<sup>8)</sup>。また、3 群で精神症状に有意差があったが、治療継続率、副作用（錐体外路症状、体重増加）は有意差がなかった。Takeuchi らは、リスペリドンまたはオランザピンで治療中の安定した 61 名を対象とし、半分まで減量する群（リスペリドンは平均 3.7 mg/日から 2.1 mg/日へ、オランザピンは平均 13.8 mg/日から 7.1 mg/日へ）と継続群（リスペリドンは平均 4.5 mg/日、オランザピンは平均 14.1 mg/日）を比較し、6 か月間での再発率（3%対 3%）、治療継続率に有意差はなかったが、減量群では継続群に比べて副作用（錐体外路症状および認知機能障害）が有意に改善したことを報告した<sup>9)</sup>。このように、SGAs の減量については、オープンラベル RCT が 3 本のみでエビデンスが不足しており、再発、精神症状の悪化、副作用の改善についての結果も一致していない（治療継続率に関しては、いずれも減量群と継続群で有意差なし）。

これまで述べた現状から、急性期治療に必要とした抗精神病薬の用量を維持期治療においても継続すべきか否かについては、各国のガイドライン・アルゴリズムでも推奨が異なっており、統一見解に達していない<sup>10)</sup>。本ガイドラインにおいても、維持期統合失調症における抗精神病薬の減量が有用か否かを結論づけることはできない。

## 文献

- 1) Kane JM, Rifkin A, Woerner M, et al : Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. I . Preliminary results for relapse rates. Arch Gen Psychiatry 40 : 893-896, 1983
- 2) Johnson DA, Ludlow JM, Street K, et al : Double-blind comparison of half-dose and standard-dose flupenthixol decanoate in the maintenance treatment of stabilised out-patients with schizophrenia. Br J Psychiatry 151 : 634-638, 1987
- 3) Hogarty GE, McEvoy JP, Munetz M, et al : Dose of fluphenazine, familial expressed emotion, and outcome in schizophrenia. Results of a two-year controlled study. Arch Gen Psychiatry 45 : 797-805, 1988
- 4) Faraone SV, Green AI, Brown W, et al : Neuroleptic dose reduction in persistently psychotic patients. Hosp Community Psychiatry 40 : 1193-1195, 1989

- 5) Inderbitzin LB, Lewine RR, Scheller-Gilkey G, et al : A double-blind dose-reduction trial of fluphenazine decanoate for chronic, unstable schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 151 : 1753-1759, 1994
- 6) Schooler NR, Keith SJ, Severe JB, et al : Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Arch Gen Psychiatry* 54 : 453-463, 1997
- 7) 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 : 646-652, 2008
- 8) Wang CY, Xiang YT, Cai ZJ, et al : Risperidone maintenance treatment in schizophrenia : a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 167 : 676-685, 2010
- 9) 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 : 993-998, 2013
- 10) Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, et al : Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase : a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 134 : 219-225, 2012

### CQ3-5 安定した維持期統合失調症の経口抗精神病薬薬物治療における適切な投与間隔はどのくらいか？

#### 推奨

毎日規則的に服薬する継続投与法は、服薬を中止し再発が疑われる際に服薬を再開する間欠的投与法に比べ、再発と再入院が有意に減少し、治療継続が有意に増加する<sup>A</sup>。服薬間隔を通常よりも延長するものの規則的な服薬を継続する投与間隔延長法に関しては、十分なエビデンスがない。よって、毎日規則的に服薬する継続投与法が強く推奨される<sup>1A</sup>。

#### 解説

副作用の軽減などを目的に、抗精神病薬を毎日継続的に服用するのではなく、間欠的に投与する方法が現在までに試みられてきた。ここでは、急性期の活発な症状が安定した維持期統合失調症における抗精神病薬の適切な投与間隔について解説する。

抗精神病薬の間欠的投与法に関するメタ解析 (N=17, n=2,252) が 2013 年に報告されている<sup>1)</sup>。このメタ解析では、毎日規則的に服薬する継続投与法に比して、間欠的投与法が、再発や再入院などのアウトカムにおいて有用かどうかを検証している。解析の結果、①あらゆる種類の間欠的投与法は、継続投与法に比して、短期 (12 週以下)、中期 (13~25 週)、長期 (26 週以上) の再発のリスク [各 N=4, 5, 7, 各 risk ratio (RR) =1.68, 2.41, 2.46] が有意に高かった。再入院については長期で有意にリスクが高く (N=5, RR 1.65)、治療継続についても長期で有意に低かった (N=10, RR=1.63)。さらに同メタ解析では、①あらゆる種類の間欠的投与法を、以下の間欠的投与法、すなわち②継続的な服薬を中止し再発が疑われる時点で投薬再開 (early-based)、③継続的な服薬を中止し再発が明らかな時点で投薬再開 (crisis intervention)、④無投薬の期間を長くしていく投与法 (gradually increased drug-free periods)、⑤一定期間 (週のうち数日間または数週間連続して) 休薬日を設ける方法 (drug holiday) などに分類し、継続投与法と比較している。これらの方法においても、間欠的投与法の継続投与法に比した有効性は見出せず、多くの比較において間欠的投与法は再発や再入院のリスクが高かった。表 9 に本メタ解析の結果の一部を抜粋し示した。

なお副作用に関しては、一部の試験で錐体外路症状スコアが継続投与法より低値であったことが示されているものの<sup>2,3)</sup>、先のメタ解析からは遅発性ジスキネジアに関して (N=3) 継続投与法との有意差は認められなかった<sup>1)</sup>。

このような状況から、抗精神病薬の服薬中止の可能性について言及した 2000 年以降の世界各国のガイドラインおよびアルゴリズム 9 本のすべてで、間欠的投与法は推奨できないとされている<sup>4)</sup>。

しかしながら、ひとくくりに間欠的投与法といっても、一旦投薬を中止するもの (再発が疑われる時点での投与再開、再発が明らかな時点での投与再開、無投薬の期間を長くしていく投与法) と投与間隔は延長するものの規則的に服薬を継続するもの (休薬日を設ける投与

法、あるいは後述する投与間隔延長法；extended dosing）とでは大きな違いがある。例えば、毎日服薬していた薬剤を2日に1回の服用にした投与間隔延長法と継続投与法を比較した RCT において、再発、再入院のリスクに有意な差がなかったことが報告されているが<sup>5)</sup>、現時点でエビデンスは十分ではない。

以上より、維持期統合失調症では毎日規則的に服薬する継続投与法が推奨される。

表 9 抗精神病薬の間欠的投与法に関するメタ解析の結果（一部）

再発（vs 継続投与法）						
		RTC	患者数 (人)	RR	95%CI	備考
1. あらゆる種類の 間欠的投与法	any intermittent drug technique	7	436	2.46	1.70～ 3.54	26 週以上の 観察期間
2. 再発が疑われ る時点での投与 再開	intermittent (early-based)	2	155	2.33	1.32～ 4.12	26 週以上の 観察期間
3. 再発が明らか な時点での投与 再開	intermittent (crisis intervention)	N/A	N/A	N/A	N/A	
4. 無投薬の期間 を長くしていく 投与法	intermittent (gradually increased drug-free periods)	3	219	2.76	1.63～ 4.67	26 週以上の 観察期間
5. 休薬日を設け る	intermittent (drug holiday)	3	272	2.15	1.25～ 3.68	13～25 週の 観察期間
再入院（vs 継続投与法）						
		RTC	患者数 (人)	RR	95%CI	備考
1. あらゆる種類の 間欠的投与法	any intermittent drug technique	5	626	1.65	1.33～ 2.06	26 週以上の 観察期間
2. 再発が疑われ る時点での投与 再開	intermittent (early-based)	5	625	1.16	1.33～ 2.08	26 週以上の 観察期間
3. 再発が明らか な時点での投与	intermittent (crisis	N/A	N/A	N/A	N/A	

再開	intervention)					
4. 無投薬の期間を長くしていく投与方法	intermittent (gradually increased drug-free periods)	N/A	N/A	N/A	N/A	
5. 休薬日を設ける	intermittent (drug holiday)	1	35	0.26	0.03～2.14	13～25週の観察期間

RCT：無作為化比較試験，RR：リスク比，95%CI：95%信頼区間，N/A：該当なし

(Sampson S, Mansour M, Maayan N, et al : Intermittent drug techniques for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 7 : CD006196, 2013 より一部抜粋)

#### 文献

- 1) Sampson S, Mansour M, Maayan N, et al : Intermittent drug techniques for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 7 : CD006196, 2013
- 2) Jolley AG, Hirsch SR, McRink A, et al : Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients : clinical outcome at one year. BMJ 298 : 985-990, 1989
- 3) Jolley AG, Hirsch SR, Morrison E, et al : Trial of brief intermittent neuroleptic prophylaxis for selected schizophrenic outpatients : clinical and social outcome at two years. BMJ 301 : 837-842, 1990
- 4) Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, et al : Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase : a systematic review of the guidelines and algorithms. Schizophr Res 134 : 219-225, 2012
- 5) Remington G, Seeman P, Feingold A, et al : “Extended” antipsychotic dosing in the maintenance treatment of schizophrenia : a double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 72 : 1042-1048, 2011