

## 第2章 安定・維持期の統合失調症治療

### CQ2-1 安定した統合失調症に抗精神病薬の中止は推奨されるか？

#### 【推奨】

安定した統合失調症において、抗精神病薬の継続に比べて抗精神病薬の中止により、再発の増加 (A)、再入院の増加 (A)、治療中断の増加 (A)、精神症状の悪化 (A)、生活の質 (quality of life : QOL) の悪化 (B) が認められる。有害事象に関しては、抗精神病薬の継続に比べて抗精神病薬の中止により、1つ以上の有害事象の改善 (A)、アカシジアの改善 (A)、筋固縮の改善 (B)、振戦の改善 (A) は認められず、ジスキネジアの発現の増加 (A) が認められる。一方で、抗精神病薬の継続に比べて中止ではジストニアの発現の減少 (A)、鎮静の発現の減少 (A)、体重増加の発現の減少 (A) が認められる。

これらエビデンスより、有効性と安全性を考慮すると、安定した統合失調症に抗精神病薬を中止せず継続することを強く推奨する (1A)。

#### 【解説】

安定した統合失調症では、抗精神病薬の中止を希望する患者が多く存在する。また、もしそれが安全にできるのであれば、医師側にとっても、患者の要望に沿うかたちで治療を進めることができる。そのため、この臨床疑問は、患者と医師双方にとって極めて重要である。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、一般に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>。

安定した統合失調症については厳密な定義がないために、本 CQ については、安定を示したと考えられる統合失調症患者が組み入れ対象となっている、より包括的なメタ解析<sup>2)</sup>を採用した [65本の無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT), 6,493例]。それによると、抗精神病薬の継続に比べて中止において「再発」の発現が有意に増加した [N (研究数) = 62, n (患者数) = 6,392, リスク比 0.35, 95%信頼区間 0.29~0.41,  $p < 0.00001$ , 継続 22% : 中止 57%] (A)。「再入院」の発現も、抗精神病薬の継続に比べて中止では有意に増加した (N = 16, n = 2,090, リスク比 0.38, 95%信頼区間 0.27~0.55,  $p < 0.00001$ , 継続 10% : 中止 26%) (A)。「治療中断」の発現は、抗精神病薬の継続に比べて中止では有意に増加した (N = 57, n = 4,718, リスク比 0.53, 95%信頼区間 0.46~0.61,  $p < 0.00001$ , 継続 30% : 中止 54%) (A)。抗精神病薬の中止では精神症状の改善なし又は悪化の発現が増加した (N = 14, n = 1,524, リスク比 0.73, 95%信頼区間 0.64~0.84,  $p < 0.00001$ , 継続 70% : 中止 88%) (A)。抗精神病薬の中止によって QOL は悪化した (N = 3, n = 527, 標準化平均値差 = -0.62, 95%信頼区間 -1.15~-0.09,  $p = 0.02$ ) (B)。

有害事象については、抗精神病薬を継続と中止で、少なくとも1つの有害事象の改善につ

いて、違いは認められなかった (N=10, n=2,184) (A). 各有害事象に関して詳細は以下の通りである. 抗精神病薬の継続に比べて中止は, ジスキネジアの発現に関しては増加した (N=13, n=1,820, リスク比=0.52, 95%信頼区間 0.28~0.97,  $p=0.04$ ) (A). 一方, 抗精神病薬の継続に比べて中止によってジストニアの発現の減少 (N=6, n=824, リスク比 1.89, 95%信頼区間 1.05~3.41,  $p=0.04$ ) (A), 鎮静の発現の減少 (N=10, n=2,146, リスク比 1.50, 95%信頼区間 1.22~1.84,  $p=0.0001$ ) (A), 体重増加の発現の減少 (N=10, n=2,321, リスク比 2.07, 95%信頼区間 2.31~3.25,  $p=0.002$ ) (A) が認められた. なお, 抗精神病薬の継続と中止でアカシジアの発現 (A), 筋固縮の発現 (B) および振戦の発現 (A) に差はみられなかった.

これらエビデンスより, 有効性と安全性を考慮すると, 安定した統合失調症に抗精神病薬を中止せず継続することを強く推奨する (1A).

#### 【参考文献】

- 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) 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

## CQ2-2 安定した統合失調症に抗精神病薬の減量は推奨されるか？

### 【推奨】

安定した統合失調症における抗精神病薬の減量は、抗精神病薬の用量維持に比べ、再発が増加する (A) もの、再入院の増加 (B)、治療中断の増加 (A)、精神症状全般の悪化 (B)、有害事象による治療中断 (A)、生活の質 (quality of life : QOL) の改善 (B) に関しては違いが認められない。錐体外路症状の改善 (B)、体重の減少 (B)、陰性症状の改善 (B) についても違いが認められないが、抗精神病薬の減量で認知機能が改善する (C)。

これらエビデンスより、有効性と安全性を考慮すると、安定した統合失調症において、抗精神病薬の減量は行わず、用量を維持することを弱く推奨する (2A)。

なお、減量後の用量がクロルプロマジン換算で 200mg/日超であれば、減量と用量維持との間で再発に差がみられないことにより、減量後の用量がクロルプロマジン換算 200mg/日超となるのであれば、減量を試みる価値があるかもしれない。

### 【解説】

統合失調症の症状、特に幻覚妄想や解体といった陽性症状に対し、抗精神病薬は治療の中心的役割を果たす。陽性症状が活発な急性期ばかりでなく、これらが安定した後の維持期においても、再発防止のために抗精神病薬の継続が必要とされる<sup>1)</sup> (詳細は CQ2-1 を参照)。一方で、抗精神病薬は錐体外路症状、高プロラクチン血症、代謝障害、心血管障害などさまざまな副作用を惹起する。錐体外路症状<sup>2)</sup>、心臓突然死<sup>3)</sup>、静脈血栓症<sup>4)</sup>、心筋梗塞<sup>5)</sup>、さらに抗精神病薬による認知機能低下<sup>6-8)</sup> は、第一世代・第二世代抗精神病薬を問わず、用量が増えたとリスクが高まる。このような抗精神病薬の用量依存性の副作用を考慮すると、抗精神病薬は必要最小限の用量で投与されるのが理想的と考えられる。また、急性期の精神症状が安定した後、抗精神病薬を減量したいと考えるのは、当事者やその家族にとっても自然のことであろう。よって、安定した統合失調症において、果たして急性期に要した用量の継続が必要であるか、減量が可能か否か、検討が望ましい。

系統的文献検索を行った結果、抗精神病薬の減量と用量維持を比べた無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) のメタ解析 [N (研究数) = 18, n (患者数) = 1,385] を採用した<sup>9)</sup>。抗精神病薬の用量維持に比べ、減量は、再発の発現について、有意に多かった (N=13, n=902, リスク比 1.96, 95%信頼区間 1.23~3.12,  $p=0.005$ ) (A)。一方、再入院の増加 (B)、治療中断の増加 (A)、精神症状全般の悪化 (B)、有害事象による治療中断 (A)、錐体外路症状の改善 (B)、体重の減少 (B)、陰性症状の改善 (B)、QOL の改善 (B) については有意な差がなかった。認知機能は、抗精神病薬の減量は抗精神病薬の用量維持に比べ、有意に改善した (N=2, n=136, 標準化平均値差 = 0.69, 95%信頼区間 0.25~1.12,  $p=0.002$ ) (C)。このように抗精神病薬の減量は再発を増加させるリスクがあり、有害事象についてはごく少数の RCT で認知機能の改善が認められるにとどまる。

これらエビデンスより、有効性と安全性を考慮すると、安定した統合失調症において、抗

精神病薬の減量を行わず、用量を維持することを弱く推奨する (2A)。

なお、減量後の用量がクロロプロマジン換算で、200mg/日以下となる群と200mg/日超となる群を比較するサブグループ解析を行ったところ、減量後の用量が200mg/日超であれば、再発に有意な差はなかった (N=7, n=345, リスク比 1.07, 95%信頼区間 0.57~2.02,  $p=0.83$ )<sup>9)</sup>。すなわち、減量後の用量がクロロプロマジン換算で200mg/日超であれば、減量を試みる価値がある。この結果は、本ガイドライン作成手順においては、準推奨に相当する部分であるが、当事者・家族を含むガイドライン作成メンバーで討議を重ねた結果、推奨に含めることとした。

### 【参考文献】

- 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) Simpson GM, Lindenmayer JP: Extrapyramidal symptoms in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 17: 194-201, 1997
- 3) Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al: Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 360: 225-235, 2009
- 4) Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J: Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 341: c4245, 2010
- 5) Lin ST, Chen CC, Tsang HY, et al: Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction: a nationwide case-crossover study. *Circulation* 130: 235-243, 2014
- 6) Elie D, Poirier M, Chianetta J, et al: Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol* 24: 1037-1044, 2010
- 7) Knowles EE, David AS, Reichenberg A: Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *Am J Psychiatry* 167: 828-835, 2010
- 8) Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, et al: The cognitive profile of aripiprazole differs from that of other atypical antipsychotics in schizophrenia patients. *J Psychiatr Res* 46: 757-761, 2012
- 9) Tani H, Takasu S, Uchida H, et al: Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 45: 887-901, 2020

### CQ2-3 安定した統合失調症に抗精神病薬の投与間隔延長と間欠投与は推奨されるか？

#### 【推奨】

安定した統合失調症に対する抗精神病薬の投与間隔延長もしくは間欠投与は、抗精神病薬の継続投与に比べ、再発の増加 (A)、再入院の増加 (A)、治療中断の増加 (C) が認められるが、精神症状の悪化 (B) と生活の質 (quality of life : QOL) の改善 (C) については差が認められない。一方、抗精神病薬の投与間隔延長もしくは間欠投与は、抗精神病薬の継続投与に比べ、錐体外路症状の発現の減少 (C) が認められるが、薬剤の追加を必要としたあらゆる副作用の発現 (C)、遅発性ジスキネジアの発現 (B) については差が認められない。

これらエビデンスより、有効性と安全性を考慮すると、安定した統合失調症に投与間隔延長もしくは間欠投与を行わず、継続投与することを弱く推奨する (2A)。

#### 【解説】

統合失調症の抗精神病薬治療において、服薬は毎日行う継続投与が一般的だが、安定した患者において薬剤を服用する回数を減じていきたいと考えるのは当然の心理であろう。投与間隔を通常より延長するものの規則的に服薬する投与間隔延長 (extended dosing) や、通常は服薬せずに精神病症状の再燃が疑われた段階で服薬を再開するような間欠投与 (targeted or intermittent strategy) が存在する。本 CQ では、CQ2-1 に準ずる定義の安定した統合失調症において検討を行った。

安定した統合失調症において抗精神病薬の間欠投与法と継続投与法を比較した無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) の De Hert らのメタ解析<sup>1)</sup>において、間欠投与は継続投与に比べ再発の増加は有意に多かった [N (研究数) = 10, n (患者数) = 1,230, オッズ比 3.36, 95%信頼区間 2.36~5.45,  $p < 0.0001$ ] (A)。これは、初回エピソード患者でも複数エピソード患者でも同様の結果であった。Sampson らのメタ解析<sup>2)</sup>のうち最も長い観察期間の検討である 26 週以上の観察期間では、投与間隔延長・間欠投与は継続投与法に比べ有意に再発の発現が多かった (N=7, n=436, リスク比 2.46, 95%信頼区間 1.70~3.54,  $p < 0.00001$ )。再入院について投与間隔延長・間欠投与は継続投与法に比べ有意に再入院が増加した (N=5, n=626, リスク比 1.65, 95%信頼区間 1.33~2.06,  $p < 0.00001$ )<sup>2)</sup> (A)。治療中断については、投与間隔延長・間欠投与は継続投与法に比べ有意に増加した (N=10, n=996, リスク比 1.63, 95%信頼区間 1.23~2.15,  $p = 0.00064$ ) (C) が、精神症状の悪化 (B) や QOL の改善 (C) については継続投与と比べ有意な差がなかった<sup>2)</sup>。

有害事象については、パーキンソン症状に関しては継続投与と比べ投与間隔延長・間欠投与で有意にその発現が減少した (N=1, n=43, リスク比 0.13, 95%信頼区間 0.02~0.96,  $p = 0.045$ ) が、含まれた RCT は 1 本であった<sup>2)</sup> (C)。薬剤の追加を必要としたあらゆる副作用の

発現（C）や遅発性ジスキネジアの発現（B）に関して両者に有意な差はなかった。

このように、抗精神病薬の継続投与と比べ投与間隔延長もしくは間欠投与では再発と再入院が増加する一方、錐体外路症状の発現は減少したが、薬剤の追加を必要としたあらゆる副作用や遅発性ジスキネジアの発現については両者で差が認められなかった。

これらエビデンスより、有効性と安全性を考慮すると、安定した統合失調症に投与間隔延長もしくは間欠投与を行わず、継続投与することを弱く推奨する（2A）。

#### 【参考文献】

- 1) De Hert M, Sermon J, Geerts P, et al: The use of continuous treatment versus placebo or intermittent treatment strategies in stabilized patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with first- and second-generation antipsychotics. *CNS Drugs* 29: 637-658, 2015
- 2) Sampson S, Mansour M, Maayan N, et al: Intermittent drug techniques for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (7): CD006196, 2013

#### CQ2-4 統合失調症の維持期治療に、第一世代抗精神病薬と第二世代抗精神病薬のどちらが有用か？

##### 【準推奨】

統合失調症の維持期治療において、第二世代抗精神病薬 (second generation antipsychotics : SGAs) は第一世代抗精神病薬 (first generation antipsychotics : FGAs) と比べて再発が少なく、再入院も少ない。一方、すべての理由による治療の中断に違いは認められない。また、長期に抗精神病薬を使用している統合失調症患者において、SGAs は FGAs と比べて遅発性ジスキネジアが少ない。

以上より、統合失調症の維持期治療において、FGAs よりも SGAs を使用することが望ましい。

##### 【解説】

再発の繰り返しは精神病症状の悪化や社会機能の低下を引き起こすことが知られている。そのため、統合失調症の維持期治療において、再発予防は最重要課題の1つである。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統一見解に近いものとなっている<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 경우가多く、本 CQ ではこの維持期の治療について述べている。

本 CQ に該当する系統的レビューや無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。統合失調症の維持期治療において FGAs と SGAs の再発予防効果を比較したメタ解析 (N (研究数) = 23, n (患者数) = 4,504) を Kishimoto らが報告している<sup>2)</sup>。メタ解析の組み入れ基準は、FGAs と SGAs を直接比較した研究で、6か月以上追跡したもの (平均期間 : 61.9 ± 22.4 週) であった。メタ解析に包括された各抗精神病薬の試験数は、SGAs では amisulpride 3 試験、アリピプラゾール 2 試験、クロザピン 4 試験、iloperidone 3 試験、オランザピン 6 試験、クエチアピン 1 試験、リスペリドン 6 試験、sertindole 1 試験、ziprasidone 1 試験であり、FGAs では 23 試験中 21 試験がハロペリドールであった。SGAs は FGAs に比べて有意に再発が少なかったが、その優位性は僅かだった [SGAs の再発率 29.0%, FGAs の再発率 37.5%, リスク比 = 0.80, 治療効果発現必要症例数 = 17,  $p = 0.0007$ ]。同様に、SGAs は FGAs に比して有意に再入院が少なかった (リスク比 0.72,  $p = 0.004$ )。一方、すべての理由による治療の中断は FGAs と比較して SGAs の方が少ない傾向にあったが、有意差は認められなかった (リスク比 0.90,  $p = 0.06$ )。

遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬を長期使用していると出現する不随意運動であり、一度発症すると不可逆的な場合もある。FGAs と SGAs の遅発性ジスキネジアの発症リスクを比較したメタ解析 (N=32, n=10,706) を Carbon らが報告している<sup>3)</sup>。ここでは、抗精神病薬を使用している統合失調症患者に対し、維持期に限らず組み入れがなされているが、その罹病期間は SGAs で 14 年、FGAs で 13.7 年であり、比較的長期に抗精神病薬を使用している患者とみなすことができるものであった。それによると SGAs は FGAs に比して有意に遅発性ジスキネジアの発症が少なかった (SGAs の発症率 2.6%, FGAs の発症率 6.5%, リスク比 0.47, 治療効果発現必要症例数=20,  $p<0.0001$ )。

生活の質 (quality of life : QOL) の改善および死亡の増加は重要なアウトカムであるが、これらに関する明確なエビデンスは得られなかった。

以上より、統合失調症の維持期治療において、FGAs よりも SGAs を使用することが望ましい。

#### 【参考文献】

- 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) 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
- 3) Carbon M, Kane JM, Leucht S, et al: Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. World Psychiatry 17: 330-340, 2018

## CQ2-5 統合失調症の維持期治療に、抗精神病薬の持効性注射剤は有用か？

### 【準推奨】

組み入れ患者の服薬アドヒアランスが担保されていると考えられる条件での研究において、持効性注射剤（long acting injection：LAI）は経口薬と比較して、再発率、有害事象による治療中断、死亡について違いは認められない。一方で、服薬アドヒアランスが担保されていないという実臨床に近い条件での研究データからは、LAIは経口薬と比較して、再入院、すべての要因による治療中断、死亡は少ない。以上より、統合失調症の維持期治療では、服薬アドヒアランス低下による再発が問題になるケースについてはLAIの使用が望ましい。また、患者が希望する場合はLAIの使用が望ましい。

### 【解説】

実臨床では多くの当事者が服薬アドヒアランス低下の問題に直面することが知られているが、これを“悪い振る舞い”と捉えるのではなく、そもそも服薬アドヒアランスとは悪化しやすいものだと考えることが、医療者には求められている。この問題を克服するべく、抗精神病薬が体内で一定の血中濃度を保つよう設計された製剤がLAIであるのだが、その有効性が最大限に発揮されるのは、服薬アドヒアランスが低下する状況下においてこそであると考えられる<sup>1)</sup>。実際、LAIと経口薬を比較したメタ解析結果においては、エビデンスレベルの高い無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）に基づく研究デザインと、より実臨床に沿った条件設定ながらもエビデンスレベルの低い観察研究とは異なることが報告されている<sup>2)</sup>。本ガイドラインでは、観察研究の研究デザインではエビデンスレベルが低くなるために推奨の適用となるには至らず、準推奨としての検討となっている。

再発率に関して、RCTのメタ解析 [N（研究数）=21, n（患者数）=5,176] ではLAIと経口薬の再発予防効果に有意差は認められなかったが<sup>3)</sup>、観察研究に関する評価は実施されていない。

入院に関して、前述のRCTのメタ解析においてLAIの経口薬に対する有意差は認められなかった<sup>3)</sup>。一方で、ミラーイメージ研究のメタ解析 [N=25, n=5,940] では、LAIは、入院の予防 [N=16, n=4,066, リスク比 0.43（95%信頼区間 0.35～0.53）,  $p<0.001$ ；異質性： $\tau^2=0.117$ ,  $I^2=87.6\%$ ,  $Q=121$ ,  $df=15$ ,  $p<0.001$ ] や入院回数の減少 [N=15, 6,342 人年（入院数をリスクのある年数で割って算出）, リスク比 0.38（95%信頼区間 0.28～0.51）,  $p<0.001$ ；異質性： $\tau^2=0.301$ ,  $I^2=95.0\%$ ,  $Q=280$ ,  $df=14$ ,  $p<0.001$ ] について、研究間のばらつきは大きいものの経口薬に対して有意差が認められた<sup>4)</sup>。コホート研究のメタ解析（N=42, n=101,624）でも、入院率 [N=15, 68,009 人年, リスク比 0.85（95%信頼区間 0.78～0.93）,  $p<0.001$ ；治療効果発現必要症例数=6,（95%信頼区間 4～17）；異質性： $\tau^2$

=0.02,  $I^2=94.9\%$ ,  $Q=272.6$ ,  $df=14$ ,  $p<0.001$ ]について、有意な研究間の異質性が認められたもののLAIは経口薬に対して有意差が認められた<sup>5)</sup>。

すべての要因による治療中断について、LAIの経口薬に対する有意差は前述のRCTのメタ解析において認められなかったが<sup>3)</sup>、前述のコホート研究を対象としたメタ解析において、LAIは経口薬に対して有意差が認められた[N=10, n=37,293, リスク比0.78 (95%信頼区間0.67~0.91),  $p=0.001$ ; 異質性,  $\tau^2=0.04$ ,  $I^2=93.0\%$ ,  $Q=128.6$ ,  $df=9$ ,  $p<0.001$ ]<sup>5)</sup>。有害事象による治療中断に関して、前述のRCTのメタ解析においてLAIの経口薬に対する有意差は認められておらず<sup>3)</sup>、観察研究に関する評価は実施されていない。死亡に関するRCTに基づいたメタ解析(N=52, n=17,416)では、LAIと経口薬との間に有意差は認められなかった<sup>6)</sup>。また、スウェーデンで収集されたデータベース(n=29,823)に基づき、全原因死亡率とLAIを含めた各薬剤との関連を評価した研究によると(評価期間:平均5.7年, 中央値6.9年), 最も低い累積死亡率が第二世代抗精神病薬(second generation antipsychotics: SGAs)のLAI使用例で観察され[最大追跡期間7.5年, SGAsのLAI7.5%, SGAsの経口薬8.5%, 第一世代抗精神病薬(first generation antipsychotics: FGAs)の経口薬12.2%, FGAsのLAI12.3%, 抗精神病薬未使用15.2%], 全LAI使用例における死亡リスク[ハザード比0.67 (95%信頼区間0.56~0.80),  $p<0.0001$ ]は全経口薬使用例よりも有意に低かったとしている<sup>7)</sup>。なお、LAIを使用する際は添付文書および適正使用ガイドなどに記載されている注意事項に留意し、適正に使用する必要があるのは言うまでもない。

LAI使用に伴う生活の質(quality of life: QOL)への影響に関するメタ解析によると<sup>8)</sup>、2本のRCT<sup>9,10)</sup>においてQOL平均変化が有意だったものの、各研究で異なる評価尺度が使用されておりデータを統合できなかつたとしている。また、SGAsのLAIは、薬剤によって臨床症状と機能評価の関連性に差異が認められていることなどから、現段階ではどの薬剤のLAIを選択するのかということに関して十分な知見が得られていない現状を指摘した研究もある<sup>11)</sup>。

LAIは経口薬よりも薬価が高いが、その費用対効果は良好であるという報告がある<sup>12)</sup>。しかし、十分に信頼できる研究が集積されているとはいえ、今後の研究を待ちたい。また、患者が希望する場合には、その選択を考慮することは言うまでもないことであるが、患者のLAIに対する理解がある程度深まった上で導入することが望ましいことは改めて言うまでもないことであり、医療者には丁寧な説明が求められるところである。

以上、統合失調症の維持期治療では、服薬アドヒアランス低下による再発が問題になるケースについてはLAIの使用が望ましい。また、患者が希望する場合はLAIの使用が望ましい。

## 【参考文献】

- 1) Correll CU, Citrome L, Haddad PM, et al: The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry* 77 (suppl 3): 1-24, 2016
- 2) Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, et al: Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry* 74: 568-575, 2013
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, et al: Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophr Bull* 44: 603-619, 2018
- 6) 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: 1438-1445, 2016
- 7) Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, et al: Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 197: 274-280, 2018
- 8) Park SC, Choi MY, Choi J, et al: Comparative efficacy and safety of long-acting injectable and oral second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 16: 361-375, 2018
- 9) Ascher-Svanum H, Novick D, Haro JM, et al: Predictors of psychiatric hospitalization during 6 months of maintenance treatment with olanzapine long-acting injection: post hoc analysis of a randomized, double-blind study. *BMC Psychiatry* 13: 224, 2013
- 10) de Arce Cordón R, Eding E, Marques-Teixeira J, et al: Descriptive analyses of the aripiprazole arm in the risperidone long-acting injectable versus quetiapine relapse prevention trial (ConstaTRE). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262: 139-149, 2012
- 11) Montemagni C, Frieri T, Rocca P: Second-generation long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: patient functioning and quality of life. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12: 917-929, 2016
- 12) Achilla E, McCrone P: The cost effectiveness of long-acting/extended-release antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review of economic evaluations. *Appl Health Econ Health Policy* 11: 95-106, 2013