

第 105 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

サイコーシス早期段階での薬物療法

武田 俊彦 (慈恵会慈恵病院)

サイコーシス早期段階での薬物療法について、超ハイリスク (UHR) 例への治療を中心に述べた。現在 UHR への薬物療法では、第 2 世代抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬が用いられている。その中で最も研究されているのが第 2 世代抗精神病薬である。第 2 世代抗精神病薬の少量を一定期間使用することによって、陽性症状が早期に改善されると共に、精神病への移行が防止できることが立証されつつある。しかし UHR の中には、もともと抗精神病薬の服用がなくても症状が改善する偽陽性例が、少なからず存在することがわかっている。また、第 2 世代抗精神病薬には、遅発性副作用や糖尿病のような回復困難な副作用の危険性があるため、偽陽性例に抗精神病薬を投与することには倫理的問題がある。さらに現状では、偽陽性例を治療初期に鑑別することは難しい。このような偽陽性例を少なからず含んだ UHR への薬物療法の臨床研究はまだ始まったばかりである。現在、UHR への薬物療法の第一選択は、抗うつ薬や抗不安薬の限定的使用である。しかし、自傷や自殺の危機が切迫している場合など早急に確実な治療が必要な場合には、第 2 世代抗精神病薬の使用を躊躇してはならない。その場合でも用量や使用期間は、統合失調症に較べてかなり限定的なものにすべきである。

1. はじめに

諸外国では、統合失調症をはじめとする精神病を、発症のより早い段階で発見して治療介入する試みが始まっている。特に前方視的に発病の可能性が高い状態を超ハイリスク (ultra-high risk : UHR) として早期介入がなされてきた。現在、我が国でも一部の施設で先進的な取り組みが始まっている。

UHR の診断は、Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS)⁷⁾あるいは Structured Interview for Prodromal Syndrome (SIPS)⁶⁾で行われ、12 ヶ月間での精神病への移行率は 10~54 %といわれている^{3,8)}。

このような UHR への治療的介入は、おもに薬物療法と認知行動療法を中心とした精神療法で行われてきた^{9,10)}。特に薬物療法の意義は次の 4 点に集約できる。まず、精神症状を速やかに軽減あるいは消失させること、精神病への移行を阻止あるいは遅延させること、脳に生じる進行性の機能

的あるいは構造的変化を阻止あるいは遅延させること、そして万一精神病へ移行した場合にその後の治療へ円滑に移行できることである。

現在、薬物療法では、抗精神病薬や抗うつ薬、抗不安薬が使用されている。中でも第 2 世代抗精神病薬が最もよく研究されてきた。本論文では、UHR への抗精神病薬使用を中心に紹介し、その意義と問題点を明らかにする。

2. Ultra-high risk と統合失調症の第 2 世代抗精神病薬に対する反応性に関する比較研究

筆者らは、未治療の UHR と初発統合失調症 (first-episode schizophrenia : FES)、さらに再発性の統合失調症 (multiepisode schizophrenia : MES) で、第 2 世代抗精神病薬への反応性、副作用特性に差がみられるかを検討した。

2-1. 研究の方法と対象

対象は、2006 年 12 月 1 日から 2009 年 3 月 31

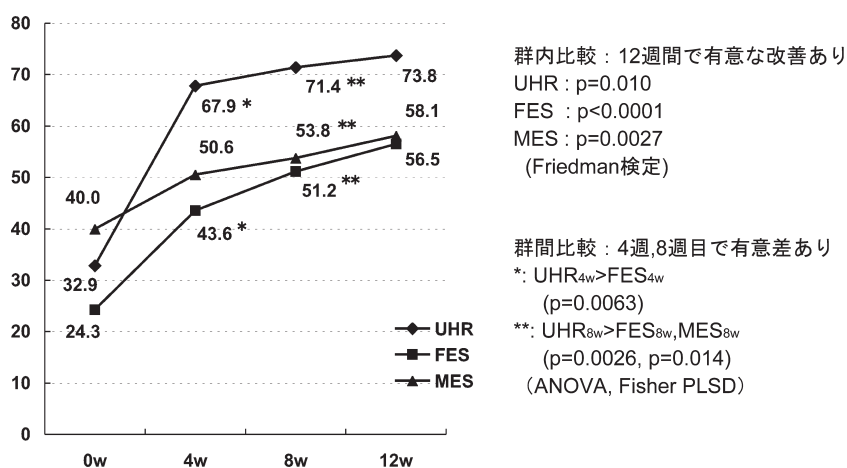


図1 GAFの変化

日までに慈恵病院を受診したUHR、FESおよびMESの外来および入院症例の全例である。研究方法の詳細は筆者らの論文⁹⁾に述べたのでここでは概略を示す。UHRの診断は、CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental State) 邦訳版 v2 β ⁷⁾で行った。FESとMESの診断は、ICD-10 (International Classification of Diseases 10th revision version)で行った。対象年齢は14歳から30歳とし、UHRとFESは未投薬例のみを対象とした。MES症例に関しては、他の2群とマッチングさせるために、今回の再燃前のGlobal Assessment of Functioning Scale (GAF)が70点未満のもの、前回エピソード時に治療抵抗性であったものは研究から除外した。

研究は前方視的に行い、薬物療法は、アルゴリズム⁹⁾に従って非盲検的に行われ、治療者は、病状によって薬物の種類や用量を変更した。評価は、CAARMS, Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS), The Clinical Global Impression-Severity scale (CGI-S), GAF, Simpson-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), その他眠気など有害事象項目で行い、エントリー時 (0週)、4週後、8週

後、12週後に治療者以外の評価者が行った。

本研究を行うにあたっては、患者に書類で説明し、同意を得た。特に患者が未成年の場合には、特別の配慮を行った。また、本研究は当院倫理委員会の承認 (承認番号 28) を得た。

2-2. 研究の結果とまとめ

対象期間中に33例がエントリーし、解析対象はUHR群7例、FES群14例、MES群9例だった。対象の平均年齢は23.9歳で、30例中28例が入院例だった。研究開始時のPANSSの陽性尺度、総合精神病理評価尺度、総合点、CGI-Sは、FES群がUHR群と比較して高得点だった。一方、PANSSの陰性尺度、GAFは3群間で有意差がみられなかった。

治療によってGAF、PANSS、CGI-Sともにそれぞれの群内で有意な改善が見られた (Friedman検定)。特にGAFでは、研究開始時点でUHR群とFES群の間で有意差がなかったのが、4週目と8週目で有意差が見られ、UHR群のGAFにおける早い改善が示された (図1)。UHR群とMES群の間では、0週と4週目では有意差は見られなかったが、8週目で有意差が見られた。0週から4週の間でGAFの平均点が逆転していることも考慮に入れると、UHR群にお

いてもMES群と比較して早い改善が示唆された。この傾向はCGI-S評価においてもみられ、UHR群は4週以降全例が3以下となり、4週での平均2.6をそれ以後ほぼ維持した。一方他の2群では、12週間かけて減少し続けてもその平均が2.6に至らなかった。このようなGAF、CGI-Sの改善の結果から、統合失調症と比較してUHRの有意に早い改善が明らかとなった。

各群で処方された抗精神病薬の最高用量は、chlorpromazine換算でUHR群が 192.3 ± 174.1 mg/日(平均値±標準偏差)であったのに対してFES群では 429.8 ± 220.7 mg/日であり、MES群では 667.9 ± 153.3 mg/日であった。そしていずれの2群間でも有意差がみられた($p=0.0008$, Kruskal-Wallis, $p<0.05$, Steel-Dwass)。

これまでの報告でも初発統合失調症は、再発例と比較して抗精神病薬への反応性の点でも錐体外路症状の生じやすさの点でも感受性が高いと報告されてきた⁹⁾が、そのことが再確認されたと同時にUHRはそれよりもさらに薬剤反応性が高い一群であることが示唆された。

錐体外路症状の発生頻度は、UHR群では0%、FES群では71%、MES群では33%で3群間に有意差($p=0.0060$, Chi-square independence test)が見られた。抗コリン薬の併用は、全研究期間を通してUHR群で43%、FES群で50%、MES群で33%であり、研究終了時ではUHR群で0%、FES群で14%、MES群で22%であった。このようにUHR群では12週間を通して錐体外路症状はみられなかった。これは、少量の抗精神病薬で改善するUHR群では、抗精神病薬の用量を適切に設定することで、たとえ錐体外路症状が出現したとしても抗コリン薬でコントロール可能な程度であったことを示している。このようなUHR群の錐体外路症状に対する安全性は、抗精神病薬の用量が必要十分な量に制限されていることが条件であり、それ以上に抗精神病薬を処方すると、感受性の高いUHR群ではFES群以上に錐体外路症状が出る可能性がある。一方FES群はchlorpromazine換算で400 mg/日程度

の至適用量域でも錐体外路症状が多く、抗精神病薬の使用に関しては最も注意が必要であろう。錐体外路症状以外に主剤との因果関係があると判断された副作用では、3群とも眠気・だるさが最も多かった(UHR群42%、FES群64%、MES群67%)。このように鎮静に関する副作用は各群で高率に見られ、アドヒアランス維持のためには無視できない問題である。

3. UHRへの薬物療法の問題点

3-1. UHRでの偽陽性(false positive)例の存在

UHRには、向精神薬、特に抗精神病薬を用いなくとも陽性症状が改善するいわゆる偽陽性例が少なからず存在することもわかってきた^{5,6)}。現在の診断法ではこの偽陽性例を治療開始時に鑑別することはできず、調査対象の範囲を広げるほど偽陽性率が増加することもわかっている¹⁰⁾。さらに、初期に偽陽性の経過を示しその後精神病へ移行する偽偽陽性例が存在することもわかってきた¹⁰⁾。このように精神病への移行防止の観点から、抗精神病薬が真に必要な(真陽性:true positive)症例と不必要な(偽陽性)症例が混在するUHR群に対して、抗精神病薬を投与することに関しては、その安全性、倫理性の観点から慎重な配慮が必要である。

3-2. UHRへの抗精神病薬治療

現在このような偽陽性例を含むUHRを対象に、プラセボと抗精神病薬の比較試験が、8~12週間の期間限定で行われてきた。それらの研究によって、症状や機能の改善が第2世代抗精神病薬で速いこと⁹⁾と、安全性において両群で有意差のない⁹⁾ことが実証されている。特に入院を考慮しなければならないような早急な病状改善が望まれる場合には、抗精神病薬の有用性は高いと考えられる。

しかしこの安全性は、あくまでも8~12週程度の短期間でのものであり、それ以上の期間では証明されていない。しかも用量と併用薬を個別に吟

味することが前提である。これまでの海外の研究⁹⁾ で用いられた抗精神病薬の用量 (chlorpromazine 換算) は, risperidone と amisulpride で約 100 mg/日, olanzapine や aripiprazole では 125~375 mg/日に相当する。全ての治療が必要十分な用量で行われているとは限らないが, 各種抗精神病薬を用いた今回の我々の研究と矛盾しない値であり, 今回の我々の結果と考え合わせると, やはり UHR に対しては, 統合失調症初発例に推奨される用量の下限付近かそれ以下の用量で十分な反応性が得られることが示唆された。

現在までの報告では, 主に抗精神病薬の短期使用における安全性を報告している。しかし, 抗精神病薬の有害事象には, 遅発性錐体外路症状や肥満, 糖尿病など回復が困難なものも含まれ, そのような重篤な有害事象が偽陽性例に発生した場合の倫理的問題は重大と言わざるを得ない。精神病への移行防止や再発予防の観点からある程度長期の服用も必要なのだが, 症状改善後の予防投与方法論は現在未解決なままである。統合失調症の再発予防効果から類推すると, 抗精神病薬は向精神薬の中で精神病への移行を阻止する作用が最も強いことが期待されるだけに, UHR での抗精神病薬の立場は, 現在のところ使用法の定まらない両刃の剣である。

3-3. UHR 群への抗うつ薬治療

UHR へ抗うつ薬を投与することで, 陽性症状に一定の改善が見られることが報告されている¹⁾。抗精神病薬との効果比較のエビデンスは不足しているものの, アドヒアランスは抗精神病薬よりも高い可能性が報告されている¹⁾。また, 抗うつ薬自体が精神病への移行を促進する事実もない⁶⁾。従って, UHR に対して抗うつ薬を投与する意味は十分にある。しかし, 抗うつ薬を若年者に投与する場合には, それ自体に危険性がある。また, 統合失調症への移行が確実な真陽性例に対して, 抗うつ薬が抗精神病薬同様の精神病移行予防効果を有すると信じるにたるエビデンスはない。

3-4. その他の問題

一般的に, 初回エピソードの症例では外来治療でのアドヒアランスが不良であることが報告されている^{1,2)}。これも, UHR や FES での薬物療法を行う場合に十分に配慮しなければならない問題である。

また, UHR の真陽性例や FES では, 抗精神病薬によってその後の服薬が必要でなくなるほどに治癒する完全治癒 (complete remission, super responder) 例が存在するが, このような症例に対していつまで抗精神病薬を投与するか, どのように抗精神病薬が中止するかは未解決のままである。

4. UHR への薬物療法はどうすべきか

現在, UHR への薬物療法の第一選択は, その安全性と忍容性の高さから抗うつ薬や抗不安薬とされている⁴⁾。抗精神病薬は, 第2世代となって安全性と忍容性は改善したとはいえ, 限定的に使用すべきとされている。しかし, 抗精神病薬はその効果発現の早さと確実性から, 事例によっては積極的に使用することも必要だろう。自殺や自傷の危機が切迫している場合, 興奮が激しく暴力や迷惑行為に至っている場合, 極度の食欲不振で身体的に疲弊している場合, 精神病症状の進展が急激 (数日以内) な場合は, 積極的に抗精神病薬の使用も考えなければならない。しかし, その場合でも抗精神病薬の選択, 用量, 使用期間に関しては, UHR は初発の統合失調症とは区別して限定的に使用すべきである。また, UHR は外来治療でのアドヒアランスが悪く, 途中で治療中断となる可能性も高い。そのため, 中断を見こした学習的治療が必要である。即ち, 治療中断後も当事者本人が自力で使える治療ツールを学習してもらうことが望ましい。認知行動療法や心理教育による認知の変容や症状自己管理などを身につけることによって, ストレスや症状の自己管理や早期受診が行われることが期待できる。

5. サイコーシス早期での薬物療法に関して 今後期待されること

まず、偽陽性率を減らす診断学の進歩が必要である。そのためには、症候学的厳密さだけでなく、生物学的マーカーの検索が必須だろう。それと同時に、現状での向精神薬間の比較研究もさらに行われるべきである。そうすることによって、エビデンスに基づいたアルゴリズムの開発が可能になる。抗精神病薬による治療は、短期的には効果的だが、中長期的な利益を最大限に引き出す処方技術の開発も行われるべきだろう。用量や服薬期間に関してエビデンスの蓄積が期待される。

文 献

- 1) Cornblatt, B.A., Lencz, T., Smith, C.W., et al.: Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry*, 68; 546-557, 2007
- 2) Gitlin, M., Nuechterlein, K., Subotnik, K.L., et al.: Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158; 1835-1842, 2001
- 3) Haroun, N., Dunn, L., Haroun, A., et al.: Risk and protection in prodromal schizophrenia: ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr Bull*, 32; 166-178, 2006
- 4) International Early Psychosis Association Writing Group: International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry (Suppl.)*, 48; S120-124, 2005
- 5) McGlashan, T.H., Zipursky, R.B., Perkins, D., et al.: Randomized double-blind clinical trials of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry*, 163; 790-799, 2006
- 6) McGorry, P.D., Yung, A.R., Phillips, L.J., et al.: Randomized controlled trials of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 59; 921-928, 2002
- 7) Miyakoshi, T., Matsumoto, K., Ito, F., et al.: Reliability and validity of the Japanese version of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS-J). *Early Intervention in Psychiatry*, 2 (suppl. 1); A131, 2008
- 8) Olsen, K.A., Rosenbaum, B.: Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: review of studies. *Acta Psychiatr Scand*, 113; 247-272, 2006
- 9) 武田俊彦, 羽原俊明, 佐藤創一郎ほか: 超ハイリスク群と初発統合失調症群の第2世代抗精神病に対する反応性. *臨床精神医学*, 38; 1509-1519, 2009
- 10) Yung, A.R.: Identification and treatment of the prodromal phase of psychotic disorders: perspectives from the PACE Clinic. *Early Intervention in Psychiatry*, 1; 224-235, 2007