

第 108 回日本精神神経学会学術総会

教 育 講 演

統合失調症の薬物療法

——新規薬は本当に優れているのか——

大森 哲郎 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野)

第二世代抗精神病薬の優越性は、第一世代抗精神病薬の不適切な使用に助けられて成立した側面がある。比較対照としてハロペリドール以外の薬物が選択されたり、用量が下げられたりすると、優越性は消失ないし逆転することもある。第二世代抗精神病薬を使用すれば、それだけで治療レベルの向上につながるのみならず、むしろ、その導入とともに単剤処方原則と適正用量の尊重が広まり、治療コンセプトとして quality of life (QOL) 向上や社会復帰を視野に入れるようになったことの意義が大きい。現時点で治療抵抗性症例に対して効果の優越性が最も確実なのは、副作用リスクも高いクロザピンであり、その適切な使用は当面の臨床課題である。

<索引用語：統合失調症，新規抗精神病薬，第二世代抗精神病薬，クロザピン，認知機能>

はじめに

新規の第二世代抗精神病薬 (second generation antipsychotics: SGA) の単剤かつ適量使用が標準治療となったのは、統合失調症の薬物治療の確実な進歩であるが、SGA 自体の優越性には検討の余地が残る。薬物の有効性は、薬物自体の性質とその使用法とが切り離せないが、SGA と従来の第一世代抗精神病薬 (FGA) の比較では、ともすれば両要因が混合しがちであった。SGA の優越性は FGA の使用方法の不備に助けられて成立した面をなしとしない。無作為化二重盲検試験といえども、対照薬の選択や用量の設定という試験デザインには、当該薬の使用法に関する考え方が反映する。本稿では、最近の文献を拾いながら SGA の

有効性について再検討する。薬籠中の薬物を正確に知ることは、今後の方向を考えるために、ぜひとも必要な作業である。

I. SGA の評価

最近の大規模比較研究では SGA の旗色は必ずしも良くない。

1. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)

米国の National Institute of Mental Health (NIMH) による CATIE study では、統合失調症患者約 1,500 名を対象に、1 つの FGA (ペルフェナジン) と 4 つの SGA (オランザピン、クエチア

第 108 回日本精神神経学会学術総会 = 会期：2012 年 5 月 24~26 日，会場：札幌コンベンションセンター，札幌市産業振興センター

総会基本テーマ：新たなる連携と統合——多様な精神医学・医療の展開を求めて——

教育講演 統合失調症の薬物療法——新規薬は本当に優れているのか—— 座長：岡 五百理 (医療法人啓生会病院)

ピン、リスペリドン、ジプラシドン) とクロザピンを比較検討した大規模な臨床研究である。これまでに80報を超える論文成果を産出し、多方面からの注目と活発な論議を巻き起こしている。特に衝撃的だったのは、大方の予想と期待に反し、総じてSGAがFGAと有効性で差がなかったことである²²⁾。

主任研究者のLiebermanは試験結果をきわめて控えめに総括し、SGAとFGAを問わず抗精神病薬の治療効果は類似し、違いはむしろ錐体外路症状や代謝作用などの副作用プロファイルにあり、また薬物効果は患者ごとに違いがあるので個別的な治療が大切であると述べている²¹⁾。それまでのSGAに対する期待と評価を、アンデルセン童話の王様の着物への人々の賛辞にたとえ、CATIE studyはその着物の真実を明らかにしたとまで述べている。

2. Cost Utility of the Latest Antipsychotic

Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS) 1

英国で行われたCUtLASS 1では¹⁰⁾、統合失調症患者227人を対象に、FGA群とSGA群に無作為化し1年後のquality of life (QOL)を比較したところ、予想に反して両群間で有意差がなく、むしろFGAが良好な傾向を示した。この試験ではFGA群とSGA群内の薬物選択は主治医裁量であり、FGA群の約半数において、錐体外路症状と鎮静作用の少ないスルピリドが選択されている。

3. Treatment of Early-Onset Schizophrenia

Spectrum disorders (TEOSS)

米国で行われたTEOSS studyでは³²⁾、8~19歳の統合失調症もしくは統合失調感情障害患者119人を対象に、FGAのモリンドン、SGAのリスペリドンまたはオランザピン群に無作為に割り付け、8週間治療したところ、3群間で改善に有意差はなかった。一方で、リスペリドンとオランザピンでは体重増加が有意に多く、モリンドンではアカシジアが多かった。

4. European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST)

EUFESTは初発患者を対象として、ハロペリドール少量(1~4mg)とSGA(オランザピン、クエチアピン、ジプラシドン、アミスルプリド)に無作為に振り分けて1年間治療を行った欧州で行われた、大規模なオープン試験である¹¹⁾。治療中断率でみるとSGAの4剤はいずれもハロペリドールと比べて有意に低いが、症状の改善度では薬剤間に違いはみられなかった。

II. SGA 対 FGA の効果比較研究の問題点

以上に紹介した最近の大規模試験ではSGAのFGAに対する優越性が証明できていない。では、なぜこれまでの無作為化二重盲検試験ではSGAの優越を示す結果が多かったのだろうか。

1. 対照薬がハロペリドールに集中

SGAとFGAを比較したLeuchtらのメタ解析において、解析対象のFGA対SGAの比較試験150本のうち95本までが、FGAとしてハロペリドールが選択されている¹⁸⁾。ハロペリドールは歴史的にも臨床的にも代表的なFGAであるが、錐体外路症状が出やすいという点ではその弱点をも端的に代表している。ハロペリドールを対照薬として得られたSGAの効果や副作用の特徴は、それと比較して論じるべきであり、安易にFGA全般にすりかえられるべきではない。ハロペリドールと比較すれば、ほとんどのFGAは錐体外路症状の出現が少ないのである。実際、低力価FGAと比較すると、錐体外路症状の少なさという非定型薬概念の根幹を満たすSGAは、実はわずかしかなかった。

2. 高すぎる用量設定

対照薬が圧倒的にハロペリドールに偏るという問題は、その用量の過剰設定によって倍加している。Hugenholtzらによると、ほとんどの試験では6mg以上、50%では10mg以上、35%では15mg以上となっている⁸⁾。臨床試験の対象患者は、試

験の安全性と円滑な遂行を考慮し、また同意取得患者を対象とするという原則も加わって、普通は最重症例を除いている。この用量設定は異様に高値といわざるをえない。

用量設定に対する警鐘はすでにあり、Geddesらによると、比較対照のハロペリドール群の投与量が12 mg以上の試験においてはSGAに効果と副作用面での優越性が検出されるが、それ以下の試験では差異はほとんどない⁴⁾。非定型のメリットは、対照薬となるFGAが高用量に設定されたときのみ成立することを示唆する。

ではハロペリドールの適正用量はどのくらいなのだろうか。臨床試験の再検討からみると治療効果が頭打ちになるのは数mg程度といわれている²⁾。一方、近年のpositron emission tomography (PET)の研究から、抗精神病作用が発現するためには60%程度の脳内D₂受容体占拠率が必要であり、80%以上となると錐体外路症状が出現することが明らかとなっている²⁷⁾。SGAに関しては、リスペリドンでは2 mg/日程度で適切な占拠率に達し、6 mgでは錐体外路症状発現域に届く²⁸⁾。オランザピンでは10~20 mg/日の通常臨床用量では71~80%の占拠率を示し、30 mg/日になると錐体外路症状発現域に至る¹⁴⁾。このようにSGAでは臨床用量とD₂占拠率の適正範囲が完全に一致している。ハロペリドールに関する検討は後手にまわっていたが、最近の研究によると2~3 mg程度で治療用量に達するので^{3,13)}、個人差を考慮しても数mg以下が理論的には本来の用量となる。これまでの臨床試験の用量は明らかに高すぎたことがわかる。

3. 抗コリン薬併用の有無の影響

ハロペリドールを対照薬として用いるときに、通常は抗コリン薬の予防的併用は行わない。2つの薬物を同一条件下で科学的に比較するためには理にかなうが、実際の臨床現場とは乖離する。

Rosenheckは、オランザピンがハロペリドールに優越した試験としなかった試験を取り上げ、結果の違いが抗コリン薬の予防的併用の有無に起因

する可能性を考察している³⁰⁾。併用のない試験³⁴⁾ではハロペリドール群は47%しか6週目を完了できなかったのに対し、併用した試験³¹⁾では71%にのぼったことに着目し、この完了率の差分には錐体外路症状による脱落と効果不十分による脱落が含まれているが、抗コリン薬併用の有無は前者だけでなく後者による脱落にも関与したと推定する。なぜなら錐体外路症状のアキネシア症状が陰性症状や抑うつ症状と混同されやすいからである。脱落症例の最終症状評価点は、脱落時点の評価点を代用するLast Observation Carried Forward (LOCF)法が適用されているので、脱落率が高い群ほど実際の治療期間が短くなって症状改善度では不利になる可能性がある。

ここで取り上げられた抗コリン薬併用のない試験に関しては、試験完了者だけでみてもオランザピンの優越性は保持されることが別に報告されているが¹⁹⁾、試験結果を左右する要因として念頭に置くべき指摘である。

Ⅲ. FGAの使い方を誤っていたのか

対照薬としてハロペリドールを選択し、用量を高め、抗コリン薬を併用しなければ、ほとんどの薬が少なくとも錐体外路症状と脱落率で優越することは当然である。なぜこのようなデザインが一般的であったのだろうか。一部は試験立案者の責任であるが、すべてをそこに帰することはできない。

米国における抗精神病薬使用量の推移をみると、1970年代から80年代にかけて総合病院、州立病院、地域精神保健センターのいずれにおいても1日平均用量はクロルプロマジン換算で約2倍に増加し、総合病院、州立病院では2,000 mg/日前後にもなっている²⁹⁾。2004年のAmerican Psychiatric Association (APA)ガイドライン¹⁷⁾での推奨用量が、FGAについては、クロルプロマジンは300~1,000 mg/日、ハロペリドールは5~20 mg/日と、依然として高いはその名残であろう。この調査からは次第に高力価薬使用の比率が増加する傾向もうかがえる。一方、日本では1つ

ずつの薬剤の用量は米国ほどには増加しなかったが、多剤併用が常態化した。2000年の調査では、日本での統合失調症入院患者には約5割で3剤以上が投与されている⁹⁾。

高力価薬を選択し、用量を高め、多剤併用に頼る治療方法を、現時点で批判するのは容易だが、ある時期には標準的だったのである。SGAとの比較試験におけるFGAの選択と用量設定は、われわれの使い方の反映でもあった。使用するFGAとその用量が適切であれば、治療効果の差異は縮小ないしは逆転することさえある点は留意しておきたい。

IV. クロザピンの導入と評価

クロザピンは錐体外路症状が少ないために非定型抗精神病薬と呼ばれた最初の薬物である。このSGAの原型ともいべき薬物は、SGAの優越性が上述のように不明確である中で、治療抵抗性例に対する効果が最も確実な薬物でもある。

それを証明したのが、Kaneらの臨床試験である¹²⁾。この試験では、過去5年間に最低3回のクロロプロマジン換算1,000 mg/日以上の治療を6週間行い、いずれの期間においても症状の改善がみられなかった治療抵抗性統合失調症患者のうち、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) スコアが45以上で、Clinical Global Impression (CGI) スケールが4以上、かつ陽性症状がみられるという厳密な治療抵抗性の定義を満たす患者を対象として、クロザピン群、クロロプロマジン+ベンズトロピン群に無作為に割り付けた。6週間の治療の結果、CGI、BPRS陽性スコア、BPRS陰性スコア、看護師評価のいずれにおいてもクロザピン群が有意に優れていた。

この薬物が、FGAに対して優越することはその後の試験でも繰り返し示されているし、またCATIE studyでは新規SGAで効果がみられなかった患者に対してでも有効であることが示されている²⁴⁾。この薬物は、ほかにも自殺リスクの減少というユニークな性質がある。統合失調症もしくは統合失調感情障害患者を対象として、クロザピ

ン群とオランザピン群とに無作為に割り付け2年間にわたり経過観察を行ったところ、クロザピン群では自殺傾向の発現リスクが有意に低いことが示された²⁵⁾。フィンランドの長期経過観察でもクロザピン群において自殺が最も少ない³³⁾。さらに、攻撃性を和らげる効果も知られている。暴力を伴う患者を、クロザピン群、オランザピン群、ハロペリドール群に割り付け、12週間治療を行ったところ、クロザピン群では攻撃性の評価において他の2群に比し優れた改善が認められた¹⁶⁾。3群間のPANSS総スコアでは差がないため、攻撃性に対する改善作用は全般的症状改善とは独立した作用とみられる。

しかし、一方では、初発入院患者を対象に、クロザピンとクロロプロマジンを比較すると、クロザピン群において早期寛解が多く、錐体外路症状が少ないが、52週後の症状では差がなかった²⁰⁾。また、寛解率を400週まで継続観察した研究では、クロザピン群において治療からの脱落は少なかったものの、症状では差がなかったと報告されている⁵⁾。さらに、治療抵抗性ではない患者を対象に、クロザピンもしくはFGAを投与して24週まで観察した研究では、クロザピン群の再発率と脱落率が低かったものの、症状改善においてはFGAと差がなかった²⁶⁾。

これらから考察すると、治療抵抗性症例への有効性が繰り返し報告され、自殺リスクや攻撃性の軽減も示唆されているこの薬物でさえ、すべての患者に優れた効果を示すのではなく、むしろ他剤に反応しない患者の中こそ著効例を有することが推察される。この薬物には無顆粒球症という早期発見されなければ致命的となりうる副作用があるが、この薬物で著明に改善する患者が存在することは間違いない。国内導入が欧米に20年遅れた、この薬物の治療抵抗性例における活用は、これからの重要な臨床課題である。

V. 認知機能への効果

SGA登場初期にはFGAに比較して認知機能障害の改善に優れているといわれた。しかし、ここ

にも薬効自体とその使用方法の混合がみられる。初期の研究をまとめた総説によれば、切り替え研究における FGA の平均用量はクロルプロマジン換算で 900 mg 以上であり、比較研究では対照となる FGA の用量は同換算 700 mg 以上である⁷⁾。明らかに FGA の過剰用量と SGA の適量との比較であって、安易に SGA が認知機能改善効果に優れるという結論は導けない。実際、少量の FGA との比較では SGA の優越性は不明瞭となることが報告されている⁶⁾。前述の CATIE 研究でも、認知機能改善においては FGA のペルフェナジンが SGA に優越する傾向を示すという予想外の結果となった¹⁵⁾。

われわれは外来通院統合失調症患者を対象に、Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) で認知機能を評価し、臨床諸指標との関連を検討した。その結果、認知機能は陰性症状および錐体外路症状と関連が強く(論文投稿中)、観察者評価の QOL と関連がみられた³⁵⁾。これに続く検討で、生活技能プロフィール (Life Skills Profile : LSP) を家族に評価してもらい、認知機能検査との関連をみたところ、LSP 得点は Trail Making Test と符号課題成績との間に有意な相関があった(未発表データ)。これらからも認知機能が QOL や生活技能の規定要因であることが示唆される。なお、われわれのこれまでの検討では、認知機能のほかに、陰性症状が観察者評価 QOL の、抑うつ症状が自己評価 QOL の、そして両症状は家族評価の生活技能の規定要因であることが示唆される^{1,36)}。

現段階では認知機能改善作用が確実な薬物は存在しないので、われわれの最低限の心掛は、その2次的な増悪を回避することである。そのためには精神病症状の適切なコントロールだけでなく、鎮静や錐体外路症状を最小化し、陰性症状や抑うつ症状に配慮した治療が求められる。

VI. ガイドラインの動向と実臨床

錐体外路症状が出現しにくい SGA の使用しやすさは臨床家に共通する実感と思われるし、各国

のガイドラインも SGA を第一選択薬として推奨している。米国でも、CATIE 研究において SGA の優越性が証明できないという結果が出た後も、従来型抗精神病薬の使用が増加したわけではない。

SGA は、セロトニン 2 A 型受容体阻害作用あるいはドパミン 2 型受容体の作用様式において、錐体外路症状の出現を少なくするための薬理的性質を持っている。しかし、本稿で考察したように、SGA の優越性は不適切な FGA の使用方法に助けられて成立する面があり、適切に選択されて、適切に使用された場合の FGA と比べればあったとしても顕著とはいえない。その導入自体によって治療が容易となったとみるのは楽観的にすぎる。むしろ治療コンセプトとして QOL 向上や社会復帰を視野に入れるようになったこと自体が大きな進歩である。単剤処方原則と適正用量の尊重という使用習慣は、今後とも基本としなければならない。

クロザピン導入は福音となるが、統合失調症の治療がその導入後にも必ずしも容易ではないことは、2011 年の『Nature』誌の“Democratizing clinical research”という論文²³⁾に、統合失調症臨床研究の未解決課題の 10 項目の 1 番目として「治療抵抗性の統合失調症患者に対する最も良い方法は何か？」が挙げられていることから示唆される。個々の薬物の特性をよく評価し、患者ごとに最良の治療を心掛けなくてはならない。

おわりに

統合失調症の病態はドパミン系だけでなくグルタミン酸系や GABA 系を含む広い神経回路にまたがっていると考えられている。将来的にはドパミン系を超えて治療選択肢が広がる可能性も生じている。それまでの間はドパミン系に基本作用を持つ抗精神病薬を、FGA と SGA という区別を超えて、最適に使用することが薬物療法の課題である。

謝辞 本講演で紹介した研究の一部は、文部科学省科学研究費基盤研究 (C) 「認知機能障害と QOL に着目した

統合失調症の臨床的および脳科学的研究」および厚生労働省厚生科学研究費「治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータベース構築に関する研究」おなじく厚生科学研究費「統合失調症における社会生活機能障害の評価・支援」の支援を受けた。

利益相反

アステラス製薬, 中外製薬, 第一三共, 大日本住友製薬, エーザイ, 日本イーライリリー, グラクソ・スミスクライン, ヤンセンファーマ, Meiji Seika ファルマ, 持田製薬, MSD, ノバルティスファーマ, 小野薬品工業, 大塚製薬, 塩野義製薬, 武田薬品工業, 吉富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24年に受け取った。

文 献

- 1) Aki, H., Tomotake, M., Kaneda, Y., et al.: Subjective and objective quality of life, levels of life skills, and their clinical determinants in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 158 ; 19-25, 2008
- 2) Davis, J. M., Chen, N.: Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*, 24 (2) ; 192-208, 2004
- 3) de Haan, L., van Bruggen, M., Lavalaye, J., et al.: Subjective experience and D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with low-dose olanzapine or haloperidole : A randomized, double-blind study. *Am J Psychiatry*, 160 ; 303-309, 2003
- 4) Geddes, J., Freemantle, N., Harrison, P., et al.: Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia : systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*, 321 ; 1371-1376, 2000
- 5) Girgis, R. R., Phillips, M., Li, X., et al.: Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naive, first-episode schizophrenia : 9-year outcomes of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*, 199 ; 281-288, 2011
- 6) Green, M. F., Marder, S. R., Glynn, S. M., et al.: The neurocognitive effects of low-dose haloperidole : a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry*, 51 (12) ; 972-978, 2002
- 7) Harvey, P. D., Keefe, R. S.: Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 158 (2) ; 176-184, 2001
- 8) Hugenholtz, G. W., Heerdink, E. R., Stolker, J. J., et al.: Haloperidole dose when used as active comparator in randomized controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia : comparison with officially recommended doses. *J Clin Psychiatry*, 67 ; 897-903, 2006
- 9) 稲垣 中, 富田真幸 : 日本における新規抗精神病薬と多剤大量処方. *臨床精神薬理*, 6 (4) ; 391-401, 2003
- 10) Jones, P. B.: Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia : Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry*, 63 (10) ; 1079-1087, 2006
- 11) Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H., et al., EUFEST study group : Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder : an open randomised clinical trial. *Lancet*, 371 (9618) ; 1085-1097, 2008
- 12) Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., et al.: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45 (9) ; 789-796, 1988
- 13) Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., et al.: Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects : a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157 (4) ; 514-512, 2000
- 14) Kapur, S., Zipursky, R. B., Remington, G., et al.: 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia : a PET investigation. *Am J Psychiatry*, 155 (7) ; 921-928, 1998
- 15) Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M., et al.; CATIE Investigators ; Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, 64 (6) ; 633-647, 2007
- 16) Krakowski, M. I., Czobor, P., Citrome, L., et al.: Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (6) ; 622-629, 2006
- 17) Lehman, A. F., Liberman, J. A., Dixon, L. B., et al.: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, 2nd ed. APA, Washington, D. C., 2004
- 18) Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., et al.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia : a meta-analysis. *Lancet*, 373 (9657) ;

31-41, 2009

19) Leucht, S., Engel, R. R., Bäuml, J., et al.: Is the superior efficacy of new generation antipsychotics an artifact of LOCF? *Schizophr Bull*, 33 (1) ; 183-191, 2007

20) Lieberman, J. A., Phillips, M., Gu, H., et al.: Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia : a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*, 28 (5) ; 995-1003, 2003

21) Lieberman, J. A., Stroup, T. S.: The NIMH-CATIE Schizophrenia Study : what did we learn? *Am J Psychiatry*, 168 (8) ; 770-775, 2011

22) Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353(12) ; 1209-1223, 2005

23) Lloyd, K., White, J.: Democratizing clinical research. *Nature*, 474 (7351) ; 277-278, 2011

24) McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Stroup, T. S., et al.: Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 163 (4) ; 600-610, 2006

25) Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., et al.: Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia : International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*, 60 (1) ; 82-89, 2003

26) Meltzer, H. Y., Bobo, W. V., Lee, M. A., et al.: A randomized trial comparing clozapine and typical neuroleptic drugs in non-treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res*, 177 (3) ; 286-293, 2010

27) Nordstrom, A. L., Farde, L., Wiesel, F. A., et al.: Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects : a double-blind PET study of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 33 (4) ; 227-235, 1993

28) Nyberg, S., Eriksson, B., Oxenstierna, G., et al.: Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in

schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 156 (6) ; 869-875, 1999

29) Reardon, G. T., Rifkin, A., Schwartz, A., et al.: Changing patterns of neuroleptic dosage over a decade. *Am J Psychiatry*, 146 (6) ; 726-729, 1989

30) Rosenheck, R. A.: Open forum : effectiveness versus efficacy of second-generation antipsychotics : Haloperidole without anticholinergics as a comparator. *Psychiatr Serv*, 56 (1) ; 85-92, 2005

31) Rosenheck, R., Perlick, D., Bingham, S., et al.: Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia : a randomized controlled trial. *JAMA*, 26 ; 290 (20) ; 2693-2702, 2003

32) Sikich, L., Frazier, J. A., McClellan, J., et al.: Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder : findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry*, 165 (11) ; 1420-1431, 2008

33) 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

34) Tollefson, G. D., Beasley, C. M. Jr., Tran, P. V., et al.: Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders : results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry*, 154 (4) ; 457-465, 1997

35) Ueoka, Y., Tomotake, M., Tanaka, T., et al.: Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35 (1) ; 53-59, 2011

36) Yamauchi, K., Aki, H., Tomotake, M., et al.: Predictors of subjective and objective quality of life in outpatient with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62 ; 404-411, 2008

Pharmacotherapy for Schizophrenia : Are Newer Drugs Truly Superior?

Tetsuro OHMORI

Department of Psychiatry, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

There is an argument that the superiority of second-generation antipsychotics (SGA) over first-generation antipsychotics (FGA) was established in part by the inappropriate use of FGA. When comparison was made with a proper FGA other than haloperidol or a low dose of FGA, the superiority of SGA disappeared in some studies. It would be too optimistic to regard the use of SGA itself as providing substantial progress in the level of treatment. However, with the introduction of SGA, the more effective and proper use of antipsychotics has prevailed. It is of clinical significance to pay more attention to the quality of life and rehabilitation of patients. At present, evidence indicates that clozapine is the most efficacious in treatment-resistant patients, despite its high-risk profile. The proper use of the drug is an important clinical issue.

< Author's abstract >

< **Key words** : schizophrenia, newer antipsychotics, second-generation antipsychotics, clozapine, cognitive function >
