

第 110 回日本精神神経学会学術総会
精神医学奨励賞受賞講演

統合失調症における至適な抗精神病薬の用量と投与間隔を求めて

竹内 啓善 (トロント大学精神科, 慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室)

抗精神病薬は、統合失調症の急性期だけでなく再発防止にも不可欠である一方、様々な副作用を惹起するため、適切な用量および投与間隔の検討が必要である。抗精神病薬による副作用の一部および認知機能障害は用量依存性であることが知られているが、非定型抗精神病薬の減量に関する研究は少なく、また認知機能障害への影響を調査したものはない。そこで我々は無作為化比較試験を実施し、安定した統合失調症における非定型抗精神病薬の減量は、再発のリスクを高めることなく、認知機能、陰性症状、錐体外路症状を改善することを明らかにした。また、CATIE 研究のデータを解析し、通常 1 日複数回投与される血中半減期の短い抗精神病薬であっても、1 日 1 回投与は 1 日 2 回投与と比べて臨床的転帰に差がなく、かつ使用用量が少なくなることを示した。これらの結果は、従来よりも少ない用量かつ長い投与間隔による抗精神病薬治療という新たな可能性を提示している。

<索引用語：統合失調症，抗精神病薬，用量，投与間隔>

はじめに

抗精神病薬は、陽性症状が活発な統合失調症の急性期に不可欠なばかりでなく、安定後の維持期にも再発防止のために継続が必要である⁷⁾。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、心血管障害など様々な副作用を惹起する。また、統合失調症の諸症状に対し抗精神病薬の効果は限定的であり、とりわけ陰性症状と認知機能障害に対しては、陽性症状に対する効果と比べると極めて乏しい。このようなことから、統合失調症に対する新たな治療法の開発が求められて久しいが、動物実験や予備的臨床試験で効果が期待された薬剤も第Ⅲ相試験の段階で失敗に終わっており、現在のところ抗精神病薬以外に有効な薬剤は存在しない。よって、現時点で我々に課された命題は、既存の抗精神病薬を適切に使用すべく、効果を保持しつつも副作用が最小となるような至適な抗精神病薬の用量および投与間隔を確立することと考えられる。これに関する研

究を行ったので、ここに報告する。

I. 非定型抗精神病薬の減量が 認知機能に与える影響

1. 背景

抗精神病薬によって惹起される副作用の一部、錐体外路症状¹⁴⁾、心臓突然死¹²⁾、静脈血栓症¹¹⁾、心筋梗塞⁹⁾、さらに抗精神病薬による認知機能低下^{3,4,6)}は、定型・非定型抗精神病薬を問わず、用量依存性であることが知られている。したがって、抗精神病薬は必要最小限の用量で投与されるのが望ましい。特に症状が安定した維持期においては、急性期に要した用量の継続が必要か検討すべきである。安定した統合失調症患者における抗精神病薬の減量を検討した過去の研究を眺めると、定型抗精神病薬については、大部分がデポ剤に関してで、かつ半分から 10 分の 1 にするものまでと減量に幅があるものの、相当数の無作為化比較試験 (RCT) が行われている。これら RCT の結果

に基づき、世界各国のガイドラインは定型抗精神病薬の減量を推奨する傾向にある¹⁵⁾。一方、非定型抗精神病薬に関しては推奨しない傾向にある¹⁵⁾。この理由の1つに、非定型抗精神病薬では定型抗精神病薬に比べて副作用が少ないため、減量の必要性がないという主張があるように思われる。しかし、確かに定型抗精神病薬に比べ錐体外路症状は減ったものの、非定型抗精神病薬では代謝性副作用が問題になっており、また用量依存性の副作用は定型抗精神病薬と同様に認められる^{9,11,12,14)}。これらの事実を鑑みると、この主張は退けられよう。もう1つの理由として、非定型抗精神病薬の減量については2つのRCTが行われているにとどまり、推奨が決定できるだけの十分なエビデンスがないことが挙げられる。Rouillonらは、平均18 mg/day前後のオランザピンで治療中の安定した患者を対象とし、4分の1減量する群と維持する群を比較し、6ヵ月間での再発率に差がなかったと報告した(8%対6%)¹³⁾。一方、Wangらは、対象者を平均4 mg/day前後のリスペリドンで治療し、安定後半分まで減量する2群(安定した4週後より減量を開始する群と26週後より開始する群)と維持する群を比較した。1年間での再発率は、減量した2群(24%と16%)では維持群(8%)に比べて有意に高かった²¹⁾。このように、2つのRCTの結果は一致をみていない。さらには、非定型抗精神病薬の減量が認知機能に与える影響を検討した研究はこれまで行われていない。そこで、我々は安定した統合失調症患者を対象としたRCTを実施し、非定型抗精神病薬の減量が認知機能を含む臨床転帰にどのような影響を与えるかを検討した¹⁶⁾。

2. 方 法

統合失調症と診断され、3ヵ月以上固定用量のリスペリドンまたはオランザピンを服用しており、かつ陽性症状が軽度〔陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS)の妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、猜疑心のすべての項目が3点以下〕の患者を

対象とした。書面で同意を得た研究参加者を減量群と維持群の2群に無作為化割り付けし、非盲検下(オープンラベル)で28週追跡した。減量群では、リスペリドンまたはオランザピンを割り付け時に4分の1減量し、4週後さらに4分の1減量し、その後は開始時の半分の用量を24週維持した。ただし、安全性を考慮し、通常用量の最下限(最小有効用量)であるリスペリドン2 mg/day、オランザピン5 mg/dayを下回る用量となるような減量には行わなかった。抗精神病薬以外の向精神薬は不変とした。維持群では、すべての向精神薬を不変とした。精神症状をPANSS、臨床全般印象-重症度(Clinical Global Impressions-Severity scale: CGI-S)、統合失調症用カルガリーうつ尺度(Calgary Depression Scale for Schizophrenia: CDSS)、認知機能をRepeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)、錐体外路症状を薬原性錐体外路症状評価尺度(Drug-Induced Extrapyrimalidal Symptoms Scale: DIEPSS)を用いて、研究開始時と28週時に評価した。再発の定義は、PANSSの上記4項目のいずれかが4点(中等度)以上になった場合とした。両群の各評価尺度得点の変化を t 検定により比較した。

3. 結 果

61名が本研究に参加し、31名が減量群に、30名が維持群に無作為に割り付けられた。研究開始時の参加者背景(性別、年齢、教育期間、罹病期間、入院回数、併用薬)およびすべての評価尺度の得点は、両群で有意な差はなかった。PANSS総得点は減量群で 56.4 ± 15.1 、維持群で 56.3 ± 11.7 であった。RBANS総スケール得点は減量群で 83.0 ± 14.1 、維持群で 78.2 ± 13.2 であった。リスペリドンは減量群のうち12名、維持群のうち11名が服用しており、研究開始時の平均用量は減量群で 3.7 ± 1.0 mg/day、維持群で 4.5 ± 2.8 mg/dayであり、減量群での減量後平均用量は 2.1 ± 0.3 mg/dayであった。オランザピンは減量群のうち19名、維持群のうち19名が服用しており、研究開始

時の平均用量は減量群で 13.8 ± 5.2 mg/day, 維持群で 14.1 ± 4.3 mg/day であり, 減量群での減量後平均用量は 7.1 ± 2.4 mg/day であった.

減量群のうち 2 名, 維持群のうち 5 名が試験を中断したが, 両群で有意な差はなかった. 各群 1 名が再発の定義を満たしたが, 両群で有意な差はなかった. PANSS 総得点, 陽性尺度得点, 総合精神病理者尺度得点, CGI-S 得点, CDSS 総得点の変化において, 両群で有意な差はなかった. 一方, PANSS 陰性尺度得点は, 減量群は維持群に比べ有意な改善が認められた (-3.0 ± 3.7 対 -1.3 ± 2.8 , $P=0.049$). RBANS 総スケール得点において, 減量群では維持群に比べて有意な改善が認められた ($+7.0 \pm 7.1$ 対 -0.1 ± 8.0 , $P<0.001$). 5 つの認知ドメインのうち, 即時記憶 ($+11.0 \pm 12.2$ 対 $+5.3 \pm 9.3$, $P=0.046$) と言語 ($+3.7 \pm 10.3$ 対 -4.1 ± 9.6 , $P=0.004$) が減量群で維持群より有意に改善した. DIEPSS 総得点については, 減量群では維持群に比べて有意な改善が認められた (-0.9 ± 1.7 対 $+0.1 \pm 1.2$, $P=0.010$). なお, 本研究では, 主観的体験, 生活の質, 病識, 代謝性副作用についても調査したが, 両群で有意差は認められなかった^{17,18)}.

4. 考 察

本研究では, 安定した統合失調症患者における非定型抗精神病薬の減量は, 再発のリスクを高めることなく, 認知機能, 陰性症状, 錐体外路症状を改善することが示された. 過去の研究に比べて再発率が低かった理由として, ①陽性症状が軽度以下の患者のみを対象としたこと, ②最小有効用量を下回る用量となるような減量を行わなかったことが挙げられる. 今後より大規模かつ長期の試験により追試される必要があるが, 認知機能障害も陰性症状も抗精神病薬による治療が奏効しにくい領域であることから, 本研究で得られた知見は臨床的意義があると考えられる.

II. ペルフェナジンの 1 日 1 回と 1 日 2 回投与で臨床転帰は異なるか

1. 背 景

抗精神病薬を 1 日何回に分けて投与するかは, 血中半減期に基づいて規定されている. 例えば, 血中半減期が 8~12 時間であるペルフェナジンは 1 日 2~4 回の分割投与が, 半減期が比較的長いリスペリドンでは 1 日 1~2 回の分割投与が推奨されている. 臨床現場では原則的に血中半減期に基づいて投与回数が決定されているにもかかわらず, この妥当性は十分に検討されてはいるわけではない. 抗精神病薬の投与回数と臨床転帰を検証した RCT は, リスペリドンの 1 日 1 回と 1 日 2 回投与を比較した 2 試験^{1,10)}, クエチアピンの 1 日 2 回と 1 日 3 回投与⁵⁾, 1 日 1 回と 1 日 2 回投与²⁾の比較がそれぞれ 1 試験のみであり, ペルフェナジンについての RCT は存在しない. これらの試験では有効性と安全性に有意な差は認められず, 抗精神病薬はより少ない回数で投与可能であることが示唆されている. しかし, いずれの試験も 4~6 週と短期であることが問題点である.

Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE) 研究は, 1,493 名の統合失調症患者を対象とし, 非定型抗精神病薬 (リスペリドン, オランザピン, クエチアピン, ziprasidone) と定型抗精神病薬 (ペルフェナジン) の有用性を 18 ヶ月にわたり比較した, 大規模かつ長期の RCT である⁸⁾. CATIE 研究では, リスペリドン, オランザピン, ペルフェナジンに割り付けられた参加者は, 同時にこれら薬剤の 1 日 1 回と 1 日 2 回投与にも無作為に割り付けられている. 我々は, ここに注目し, CATIE 研究のデータを使用してペルフェナジンの投与回数が臨床的転帰に与える影響を検証した¹⁹⁾.

2. 方 法

本研究では, CATIE 研究の phase 1 データを使用し, ペルフェナジンの 1 日 1 回投与群と 1 日 2 回投与群の臨床転帰について解析した. 主要転帰は有用性とし, あらゆる理由, 効果欠如, 不耐性,

患者の決断による治療中断率と治療中断までの時間を解析した。また、有効性について PANSS, CGI-S, CDSS, 薬に対する構えの調査票 (Drug Attitude Inventory : DAI-10), 安全性について異常不随意運動評価尺度 (Abnormal Involuntary Movement Scale : AIMS), Barnes アカシジア評価尺度 (Barnes Akathisia Rating Scale : BARS), Simpson-Angus 錐体外路系副作用評価尺度 (Simpson-Angus Scale : SAS), 体重を解析した。さらに、服薬アドヒアランス、治療中に出現した有害事象、新たに服用を開始した向精神薬についても解析した。統計解析には、混合モデル反復測定を用いた。

3. 結 果

ペルフェナジンに割り付けられた 257 名のうち、133 名が 1 日 1 回投与群に、124 名が 1 日 2 回投与群に無作為に割り付けられた。研究開始時の参加者背景およびすべての評価尺度の得点は、両群で有意な差はなかった。有用性のみならず有効性と安全性を含むすべての臨床転帰について、1 日 1 回投与群と 1 日 2 回投与群の間に有意な差はなかった。一方、用量については有意な差が認められ、ペルフェナジンの phase 1 における平均用量は、1 日 1 回投与群が 1 日 2 回投与群に比べ有意に少なかった (19.6 ± 7.0 mg/day 対 21.8 ± 6.7 mg/day, $P=0.01$)。なお、リスペリドン、オランザピンについても解析したが、オランザピンの 1 日 1 回投与群では、統合失調症の増悪による入院、眠気、起立性低血圧が 1 日 2 回投与群と比べ有意に少なかった。このことを除いてはペルフェナジンと同様の結果であり、両剤とも 1 日 1 回と 1 日 2 回投与で臨床転帰に差はなく、また両剤とも 1 日 1 回投与では用量が少なかった²⁰⁾。

4. 考 察

ペルフェナジンの 1 日 1 回と 1 日 2 回投与で臨床転帰に差がなかったことから、ペルフェナジンは 1 日 1 回投与が可能であることが示された。さらに、①血中半減期の短いペルフェナジンばかり

でなく、半減期がさらに短いクエチアピンでも同様の結果が示されていること、②血中半減期に比べ、抗精神病薬の脳内ドパミン D₂ 受容体占拠率の経時的変化は緩徐であることが PET 研究でわかっていることから、抗精神病薬は血中半減期の長さにかかわらず 1 日 1 回投与で十分な効果が得られる可能性がある。また、その差はわずかであり臨床的意義を有するかは不明であるが、1 日 1 回投与にした場合は抗精神病薬の用量が抑えられる可能性がある。

おわりに

これらの研究から、①安定している統合失調症患者に対する非定型抗精神病薬の減量は、再発のリスクを高めることなく、認知機能、陰性症状、錐体外路症状を改善する、②通常 1 日複数回投与される血中半減期の短い抗精神病薬であっても、1 日 1 回投与は 1 日 2 回投与と比べて臨床的転帰に差がなく、かつ使用用量が少なくなるという知見が得られた。これらは、従来よりも少ない用量かつ長い投与間隔による抗精神病薬治療という新たな可能性を提示している。まだ臨床での実践を推奨できる段階ではないが、「より少ない曝露による、より少ない副作用」を目標とし、至適な抗精神病薬の投与方法を確立すべく、さらに研究を発展させたいと考えている。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝 辞 精神医学奨励賞という荣誉ある賞をいただくことができたのは、ひとえに内田裕之先生、鈴木健文先生、三村将教授、そしてトロント大学精神科の Gary Remington 教授のご指導のおかげです。この場を借りて深謝申し上げます。また、研究に協力してくださったすべての先生方と患者様に、心より感謝いたします。

なお、受賞対象となった論文は 3 編ですが、本稿では受賞講演で発表した 2 編を中心に報告しました。

文 献

- 1) Agarwal, V., Chadda, R. K. : Once daily risperidone in treatment of schizophrenia. Indian J Psychiatry, 43 (1) ; 32-35, 2001

- 2) Chengappa, K. N. R., Parepally, H., Brar, J. S., et al. : A random-assignment, double-blind, clinical trial of once- vs twice-daily administration of quetiapine fumarate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder : a pilot study. *Can J Psychiatry*, 48 (3) ; 187-194, 2003
- 3) 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 (7) ; 1037-1044, 2010
- 4) 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 (6) ; 757-761, 2012
- 5) King, D. J., Link, C. G., Kowalczyk, B. : A comparison of bd and tid dose regimens of quetiapine (Seroquel) in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 137 (2) ; 139-146, 1998
- 6) Knowles, E. E. M., David, A. S., Reichenberg, A. : Processing speed deficits in schizophrenia : reexamining the evidence. *Am J Psychiatry*, 167 (7) ; 828-835, 2010
- 7) 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 (9831) ; 2063-2071, 2012
- 8) 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
- 9) Lin, S.-T., Chen, C.-C., Tsang, H.-Y., et al. : Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction : a nationwide case-crossover study. *Circulation*, 130 (3) ; 235-243, 2014
- 10) Nair, N. P. : Therapeutic equivalence of risperidone given once daily and twice daily in patients with schizophrenia. The Risperidone Study Group. *J Clin Psychopharmacol*, 18 (2) ; 103-110, 1998
- 11) Parker, C., Coupland, C., Hippisley-Cox, J. : Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism : nested case-control study. *BMJ*, 341 ; c4245, 2010
- 12) Ray, W. A., Chung, C. P., Murray, K. T., et al. : Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*, 360 (3) ; 225-235, 2009
- 13) 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 (9) ; 646-652, 2008
- 14) Simpson, G. M., Lindenmayer, J. P. : Extrapyramidal symptoms in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*, 17 (3) ; 194-201, 1997
- 15) 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 (2-3) ; 219-225, 2012
- 16) 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 (5) ; 993-998, 2013
- 17) Takeuchi, H., Suzuki, T., Remington, G., et al. : Lack of effect of risperidone or olanzapine dose reduction on subjective experiences in stable patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 218 (1-2) ; 244-246, 2014
- 18) Takeuchi, H., Suzuki, T., Remington, G., et al. : Lack of effect of risperidone or olanzapine dose reduction on metabolic parameters, prolactin, and corrected QT interval in stable patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 34 (4) ; 517-520, 2014
- 19) Takeuchi, H., Fervaha, G., Uchida, H., et al. : Impact of once- versus twice-daily perphenazine dosing on clinical outcomes : an analysis of the CATIE data. *J Clin Psychiatry*, 75 (5) ; 506-511, 2014
- 20) Takeuchi, H., Fervaha, G., Lee, J., et al. : Effectiveness of different dosing regimens of risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25 ; 295-302, 2015
- 21) Wang, C.-Y., Xiang, Y.-T., Cai, Z.-J., et al. : Risperidone maintenance treatment in schizophrenia : a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry*, 167 (6) ; 676-685, 2010

Optimal Antipsychotic Dose and Dosing Interval in the Treatment of Schizophrenia

Hiroyoshi TAKEUCHI

Department of Psychiatry, University of Toronto

Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine

While antipsychotic treatment is essential for acute and maintenance phases of schizophrenia, antipsychotics can induce various undesirable side effects. Thus, antipsychotic dose and dosing interval should be optimized for each patient. Some of the side effects of antipsychotics, including cognitive impairment, are related to antipsychotic dose. To date, there have been only a few studies examining the effect of atypical antipsychotic dose reduction on clinical outcomes, and there has been no study employing neurocognitive assessments. Based on this background, we conducted a randomized controlled trial and found that atypical antipsychotic reduction significantly improved cognitive function without an increased risk of relapse. In addition, we analyzed the Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE) data, revealing that there were no significant differences in clinical outcomes between once- vs. twice-daily perphenazine dosing regimens; however, the mean dose of perphenazine was significantly lower with once-daily dosing than that with twice-daily dosing. These findings suggest the possibility of effective antipsychotic treatment with lower doses and longer dosing intervals.

< Author's abstract >

< **Keywords** : schizophrenia, antipsychotics, dose, dosing interval >
