

初回エピソード精神病と精神病発症危険状態の薬物療法

盛本 翼, 岡崎 康輔, 岸本 年史

初回エピソード精神病 (FEP) の薬物療法は, 第二世代抗精神病薬 (SGAs) が第一選択である。FEP 患者は, 治療反応性が良好な一方で, 副作用への感受性も高いとされるため, 低用量の SGAs で開始し, 効果判定を行うべきである。陽性症状が寛解した FEP 患者に対する抗精神病薬の継続期間に関して, 最近では長期的な試験も報告されているが, その判断には本人や家族との十分な話し合いや, 慎重な経過観察が必要である。SGAs による精神病発症危険状態 (ARMS) の症状緩和や精神病発症遅延効果については, 決定的な結論は得られていない。一方で, ARMS の精神病への移行率は 3 分の 1 程度と報告されているため, SGAs を投与した場合, 少なくともは偽陽性例が副作用を被ることになる。海外のガイドラインでは, 発症予防を目的とした抗精神病薬の投与は控えるべきであり, 併存疾患の治療を積極的に行うのが望ましいとされている。一方で, 心理的介入を行うための症状軽減を目的とする場合は, 少量の SGAs が考慮される。ARMS に対する抗うつ薬の効果を検討したランダム化比較試験は存在しない。 ω -3 不飽和脂肪酸の効果については, 投与によって有意に精神病移行率が低下したという報告と, 質の高い心理社会的介入を併用した場合はプラセボと比較して移行率に差がないという報告が存在するため, 今後のさらなる効果検討が必要と考えられる。

<索引用語：統合失調症, 初回エピソード精神病, 精神病発症危険状態, 薬物療法, 第二世代抗精神病薬>

はじめに

初回エピソード精神病 (first episode psychosis : FEP) と精神病発症危険状態 (at-risk mental state : ARMS) とをあわせて, 早期精神病 (early psychosis) と呼ぶが, それぞれに対する薬物療法, 特に抗精神病薬の適応については両者で大きく異なる。FEP と診断されるには, 精神病症状が一定の閾値を超える必要があるが, ARMS は, 必ずしも将来の精神病発症を仮定していない。報告による ARMS の精神病移行率は年々低下してきているが, 長期の試験でも, おおむね 3 分の 1¹¹⁾ とされ, 偽陽性率 (ARMS と診断されたが, 精神病に移行しなかったものの割合) は小さいとは言いがたい。ARMS に抗精神病薬を用いることで, こ

の偽陽性例が副作用を被る可能性がある点に, 倫理的問題がある。

I. FEP・初発統合失調症 (FES) における抗精神病薬治療

短い精神病未治療期間 (duration of untreated psychosis : DUP) をもつ患者の疫学コホートでは, 統合失調症以外にも, 双極 I 型障害や精神病症状を伴う大うつ病が混在することが示されている²⁸⁾。このため, FEP に対する薬物療法は, 十分な鑑別診断とともに開始されるべき²⁸⁾である。一方で, FEP に限った薬物療法のエビデンスは限られているため, ここでは必要に応じて初発統合失調症 (first episode schizophrenia : FES) に関す

る知見を盛り込んで論じる。

抗精神病薬による治療については、有効性と副作用の観点^{19,48)}から、第二世代抗精神病薬 (second-generation antipsychotics : SGAs) が第一選択となる³²⁾。効果に関しては、十分なエビデンスがないため、順位づけはできないものの、副作用に関してはそれぞれの SGAs によって大きく異なっている²²⁾。このことから、FEP・FES に対する SGAs の選択には、むしろ副作用プロフィールを考慮した薬剤選択が重要といえることができる。英国の NICE ガイドライン³²⁾においても、抗精神病薬の開始にあたっては、糖尿病を含む代謝系副作用や錐体外路系副作用、心血管系副作用、高プロラクチン血症を含む内分泌系副作用など、出現しうる副作用に関する情報を患者に与えたいうえで、協同意思決定 (shared decision making) を行うべきである旨が述べられている。

FEP 患者は複数回のエピソードをもつ患者に比べて、治療反応性がより良好であり、副作用への感受性も高い¹⁹⁾とされるため、まずは低用量で開始し、効果判定を行うのが望ましい³⁴⁾。経口抗精神病薬のより詳細な考察は、国内のガイドラインを参照されたい³⁴⁾。

抗精神病薬の多剤併用は副作用やアドヒアランス不良、薬物相互作用のリスクを上げる²³⁾ため、抗精神病薬の切り替え時^{31,41)}やクロザピンを使用するも治療抵抗性である場合²³⁾を除いては、単剤治療が推奨されている^{31,32,41)}。

II. FES・FEP におけるアドヒアランス

抗精神病薬への治療反応性は、FES でも比較的良好²⁾とされる。一方で、FES の 5 年間での再発率は 80% を超えるともいわれ⁴⁰⁾、服薬中断により再発リスクが約 4~5 倍になるとも報告されている³⁹⁾。FEP における研究でも、治療開始から 6 ヶ月で 45% が抗精神病薬のアドヒアランス不良になったという報告や¹⁶⁾、4 年間では 26% がアドヒアランス不良になった⁹⁾といった報告がある。

NICE ガイドラインでは、FEP 患者やその家族のうち、抗精神病薬による治療を希望しない者へ

の具体的な対策が述べられている。そこではまず、心理社会的治療は抗精神病薬と併用するとより効果的であるとアドバイスし、それでもなお心理的治療のみを希望した場合は、家族介入と認知行動療法を提供し、1 ヶ月以内を目処に抗精神病薬の開始について、改めて検討してもらうよう述べられている³²⁾。

体重増加をはじめとする、薬物療法による直接的な副作用⁹⁾はアドヒアランス低下の原因となるため、栄養指導や運動療法がその予防に有用な可能性がある⁶⁾。その他、アドヒアランスを不良にするリスクファクターとして、患者自身の疾患の受け入れや洞察力の乏しさ^{1,20)}、家族の薬物療法に対する理解、家族との関係性^{1,3,7)}などの心理社会的要因も挙げられる。このことから、FEP や FES に抗精神病薬を開始する際には、薬物療法がなぜ必要なのか、治療が反応した際になぜ継続しなければならないのか、といった内容の心理教育³⁶⁾を、家族も含めて実施することが重要である。

III. FEP・FES における抗精神病薬の継続期間

FEP・FES に対する抗精神病薬が奏効し、陽性症状が寛解した場合、「薬をいつまで続けたらよいのか」という疑問は、臨床医や患者本人・家族から大きな関心が寄せられる点である。抗精神病薬による再発予防については、これまでに複数の報告がなされており^{15,21)}、その効果は明らかとされている。長期的な効果に関しては、これまでの多くの臨床試験が 2 年間以下の期間で行われていたが、最近では、より長期の試験もみられるようになった。

Wunderink, L. らによる研究では、寛解後 6 ヶ月経過している FEP 患者を、抗精神病薬による治療を継続する群と、減量・中止する群に無作為に割り付け、7 年間追跡した。結果、1 年半後では減量・中止群の再発率は治療継続群と比較し約 2 倍高かったが、およそ 3 年後にその差はなくなった。また、7 年の追跡調査では減量・中止群のほうが治療継続群より回復率が約 2 倍大きかったと報告した⁴⁷⁾。Hui, C. L. M. らは、陽性症状が消失した

FEP患者を、クエチアピン400mg/日による維持療法群と、プラセボによる早期治療中止群に無作為に割り付け、12ヵ月間の投与を行った。12ヵ月間の介入終了時点で、コホート全体は合計約3年間の抗精神病薬による治療を受けたが、結果、維持療法群は早期治療中止群と比較して、臨床的的不良アウトカム（持続的な精神症状またはクロザピン治療の必要性、自殺による死亡）が有意に少なかった。以上から、この報告では、FEP患者が治療を開始してから最初の3年間は薬物療法を継続することで、再発を含む臨床的的不良アウトカムのリスクが低下するであろうと結論づけている¹⁷⁾。FESに対する抗精神病薬の投与継続期間については、20年間に及ぶフィンランドの全国コホートを用いたTiihonen, J.らの大規模な研究の報告がある⁴³⁾。この報告では、FESのうち再入院または死亡リスクが最も低かった患者は、抗精神病薬を継続した患者群、次いで、初回退院直後に抗精神病薬を中止した患者群であった。また、リスクが最も大きかったのは、5年以上（中央値7.9年）服用後に中止した患者群であった。この結果から考察では、長期間抗精神病薬を服用し安定している患者の服薬を中止するリスクは大きい一方で、投与量を変更する場合は、病初期のほうが安全であることが示唆されると述べられている。

国内のガイドラインでは、FEP・FESともに、症状が寛解・回復した場合、再発予防の観点から、抗精神病薬は少なくとも1年間継続することが推奨されている³⁴⁾。

以上からFEP・FESにおいて、症状の寛解がみられた際には、抗精神病薬の減量・中止によるリスクやベネフィットを、これまでの知見を交えて、本人や家族と十分に共有し、判断するのが好ましいと考えられる。

IV. ARMSの薬物療法

——抗精神病薬に関する過去の研究——

ARMSに対してSGAsを用いたトライアルとして最初のもの、オーストラリアのメルボルンにおいて、McGorry, P. D.らによって実施された。

そこでは、ARMSの基準を満たした59人が、認知行動療法（cognitive behavioral therapy: CBT）+リスペリドン（1~2mg/日）群または必要に基づく介入のみの群に無作為に割り付けられ、精神病移行率や症状の変化を評価された。結果、介入6ヵ月後の精神病移行率は、必要に基づく介入のみの群で有意に高かったが、1年間の追跡ではもはや有意差はみられなかった²⁵⁾。また、3年間の追跡研究でも同様に有意差は認めなかった³⁷⁾。北米を中心に行われた、PRIME（Prevention through Risk Identification, Management and Education）研究では、60人のARMSを対象に二重盲検ランダム化比較試験が行われた。オランザピン（5~15mg/日）投与群とプラセボ投与群について8週間後に比較したところ、オランザピン投与群はプラセボ投与群よりも、微弱な精神病症状が有意に改善した⁴⁶⁾。しかし、1年間の追跡では、オランザピン投与群の精神病移行率は傾向レベルの差となり、2年間の追跡では精神病移行率に有意差は認めなくなった²⁴⁾。この研究では、両群で出現した副作用についても報告されたが、特に体重増加についてはオランザピン投与群で有意に大きく、具体的には、8週間の投与で平均8.8kgの体重増加を認めた²⁴⁾。

抗精神病薬によるARMSの精神病の発症予防や遅延効果に関しては、否定的な報告も存在し^{26,38,44)}、総じて、抗精神病薬はARMSの微弱な精神病症状を緩和しうるが、精神病への移行を確実に予防するものではないといえる。

V. ARMSの薬物療法

——海外のガイドラインでの位置づけ——

以上のようなエビデンスを背景に、NICEガイドラインでは、「1.2 Preventing psychosis」の項目で、精神病を発症するリスクが高いと判断された者には、CBTを単独、または家族介入と併用して提供すること、および不安障害やうつ病、パーソナリティ障害、物質乱用のある者に対して、同ガイドラインに沿った介入を提供することが推奨されている。またここでは、精神病を発症するリ

スクが高いと考えられる者に対して (つまり, ARMS の診断を満たすという理由のみで), または, 精神病発症リスクの軽減や予防を目的として抗精神病薬を提供しないよう述べられている³²⁾. 2015年の欧州精神医学会のガイドラインでは, 臨床的ハイリスクの患者に対してはCBTが第一選択であり, 心理的介入が無効で, 症状が重症・進行性のときは, 少量のSGAsで補完すべきであると記載されている. しかし, これはあくまでも心理的介入を実施するために必要な症状安定を得ることが主目的であることが述べられており, したがって, ここでも精神病発症予防を目的とした投与は推奨されていない⁴²⁾.

VI. ARMSの薬物療法

—抗精神病薬以外の薬物療法—

ARMSの併存症について検討した調査では, ARMSの約40%はうつ病圏の, 15%は不安障害圏の診断基準を満たしたことが報告¹²⁾されており, 実臨床でも14~50%以上の患者に抗うつ薬が投与されている^{13,45)}ようである.

ARMSに対する抗うつ薬の効果を検討したランダム化比較試験はこれまでに存在しないが, ベースラインで抗うつ薬を投与されていた群の精神病移行率が低かったという自然主義的研究(naturalistic study)^{8,10)}や, 抗うつ薬とCBTとの併用の有用性を論じた報告¹³⁾がみられる. また, これらの報告では, 抗精神病薬と比較してアドヒアランスがよい点や, 代謝系の副作用を被る可能性が低い点などが述べられている.

海外のガイドラインでは, ARMS治療における併存疾患への積極的な介入が述べられており^{18,32)}, 必要と判断された場合は薬物療法を含めた治療を行うことが望ましいと考えられる. 一方で, 若年者に対する抗うつ薬使用に関しては, 自殺既遂の増加¹⁴⁾などの観点から慎重に行うべきであり, 国内の個別のガイドライン³⁵⁾などを参考とする必要がある.

VII. ARMSに対する ω -3不飽和脂肪酸

Amminger, G. P. らのランダム化比較試験では, ARMSを ω -3不飽和脂肪酸(DHA 480 mg/日+EPA 700 mg/日)投与群とプラセボ投与群に割り付け, 12週間投与したところ, 1年後の精神病移行率が ω -3不飽和脂肪酸投与群で有意に低下していた⁴⁾. また, この研究の6.5年間の追跡結果でも, 両群間における有意差は持続していた⁵⁾. また, この追試験では, ω -3不飽和脂肪酸投与群はプラセボ投与群と比較して抗精神病薬の処方割合や生活機能低下を生じさせる割合が低く, 就労割合が高かったことが報告された⁵⁾.

一方で, 質の高い心理社会的介入を併用した場合は, ω -3不飽和脂肪酸投与による移行率の低下はみられなかったという報告もなされている^{27,33)}. McGorryらの多施設ランダム化比較試験では, ARMSを ω -3不飽和脂肪酸(DHA 560 mg/日+EPA 840 mg/日)投与群とプラセボ投与群に割り付け, どちらの群にもCBCM(cognitive-behavioral case management)と呼ばれる, ケースマネジメントに認知行動療法を組み込んだ積極的な心理社会的支援が行われた. 半年間の追跡の結果, 精神病移行率は両群間で有意差を認めず, 1年間の追跡でも有意差はみられなかった. この研究では, 先行研究と比較して, 精神病移行率が低くなった(ω -3不飽和脂肪酸投与群11.5%, プラセボ投与群11.2%)が, その理由には, 積極的な心理社会的介入が併用されたことや, 抗うつ薬が多く処方されていたことが影響しているのではないかと考察されている²⁷⁾.

おわりに

精神病症状が一定の閾値を超えるとFEPと診断され, 同時に, 抗精神病薬の使用が確約されることになる. 一方でARMSは, すべてが精神病への移行を前提とされていないため, あくまでも機能的アウトカムの改善を目標とした, 薬物療法と心理社会的治療の併用が必要である.

なお, 本稿の趣旨は「早期精神病的診察プランと実践例—予備的ガイダンス2017—」²⁹⁾の概略紹

介であり、同じくガイドランスの概略を紹介した他稿³⁰⁾と内容が重複することをご了承いただきたい。

利益相反

過去1年間で開示すべき利益相反関係にある企業

講演料：大塚製薬株式会社

文 献

1) Abdel-Baki, A., Ouellet-Plamondon, C., Malla, A. : Pharmacotherapy challenges in patients with first-episode psychosis. *J Affect Disord*, 138 (Suppl) ; S3-14, 2012

2) Agid, O., Arenovich, T., Sajeev, G., et al. : An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia : response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry*, 72 (11) ; 1439-1444, 2011

3) Allison, D. B., Casey, D. E. : Antipsychotic-induced weight gain : a review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 62 (Suppl 7) ; 22-31, 2001

4) Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Papageorgiou, K., et al. : Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders : a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (2) ; 146-154, 2010

5) Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Schlögelhofer, M., et al. : Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nat Commun*, 6 ; 7934, 2015

6) Barkhof, E., Meijer, C. J., de Sonneville, L. M., et al. : Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia : a review of the past decade. *Eur Psychiatry*, 27 (1) ; 9-18, 2012

7) Barnes, T. R. : Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia : recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 25 (5) ; 567-620, 2011

8) 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 (4) ; 546-557, 2007

9) Dibonaventura, M., Gabriel, S., Dupclay, L., et al. : A patient perspective of the impact of medication

side effects on adherence : results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 12 ; 20, 2012

10) Fusar-Poli, P., Valmaggia, L., McGuire, P. : Can antidepressants prevent psychosis? *Lancet*, 370 (9601) ; 1746-1748, 2007

11) Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., et al. : Predicting psychosis : meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69 (3) ; 220-229, 2012

12) Fusar-Poli, P., Nelson, B., Valmaggia, L., et al. : Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state : impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull*, 40 (1) ; 120-131, 2014

13) Fusar-Poli, P., Frascarelli, M., Valmaggia, L., et al. : Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis : OASIS 6-year naturalistic study. *Psychol Med*, 45 (6) ; 1327-1339, 2015

14) Gibbons, R. D., Brown, C. H., Hur, K., et al. : Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 164 (9) ; 1356-1363, 2007

15) 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 (11) ; 1835-1842, 2001

16) Hill, M., Crumlish, N., Whitty, P., et al. : Nonadherence to medication four years after a first episode of psychosis and associated risk factors. *Psychiatr Serv*, 61 (2) ; 189-192, 2010

17) Hui, C. L. M., Honer, W. G., Lee, E. H. M., et al. : Long-term effects of discontinuation from antipsychotic maintenance following first-episode schizophrenia and related disorders : a 10 year follow-up of a randomised, double-blind trial. *Lancet Psychiatry*, 5 (5) ; 432-442, 2018

18) International Early Psychosis Association Writing Group : International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry (Suppl)*, 48 ; s120-124, 2005

19) Kumar, A., Datta, S. S., Wright, S. D., et al. : Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 10 ; CD009582, 2013

- 20) Lambert, M : Initial assessment and initial pharmacological treatment in acute phase. *The Recognition and Management of Early Psychosis : A Prevention Approach* (ed. by Jackson, H. J., McGorry, P. D.). Cambridge University Press, Cambridge, p.1598-1607, 2009
- 21) Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., et al. : Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 5 ; CD008016, 2012
- 22) Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., et al. : Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 382 (9896) ; 951-962, 2013
- 23) Lochmann van Bennekom, M. W., Gijsman, H. J., Zitman, F. G. : Antipsychotic polypharmacy in psychotic disorders : a critical review of neurobiology, efficacy, tolerability and cost effectiveness. *J Psychopharmacol*, 27 (4) ; 327-336, 2013
- 24) McGlashan, T. H., Zipursky, R. B., Perkins, D., et al. : Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry*, 163 (5) ; 790-799, 2006
- 25) McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., et al. : Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 59 (10) ; 921-928, 2002
- 26) McGorry, P. D., Nelson, B., Phillips, L. J., et al. : Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis : twelve-month outcome. *J Clin Psychiatry*, 74 (4) ; 349-356, 2013
- 27) McGorry, P. D., Nelson, B., Markulev, C., et al. : Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders : the NEURAPRO randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 74 (1) ; 19-27, 2017
- 28) 水野雅文, 鈴木道雄, 岩田仲生監訳 : 早期精神病の診断と治療. 医学書院, 東京, 2010
- 29) 水野雅文, 鈴木道雄, 松本和紀ほか : 早期精神病の診療プランと実践例—予備的ガイダンス 2017— (<http://www.jseip.jp/top/document>) (参照 2018-11-20)
- 30) 盛本 翼, 岡崎康輔, 岸本年史 : 初発精神病エピソードに対する薬物療法. *北陸神経精神医学雑誌* (印刷中)
- 31) National Collaborating Centre for Mental Health, National Institute for Health and Care Excellence : *Psychosis and Schizophrenia in Children and Young People : Recognition and Management* (National Clinical Guideline Number 155). British Psychological Society, Royal College of Psychiatrists, Leicester, 2013
- 32) National Institute for Health and Care Excellence (NICE) : *Psychosis and schizophrenia in adults : prevention and management* (Clinical Guideline 178). 2014
- 33) Nelson, B., Amminger, G. P., Yuen, H. P., et al. : NEURAPRO : a multi-centre RCT of omega-3 polyunsaturated fatty acids versus placebo in young people at ultra-high risk of psychotic disorders—medium-term follow-up and clinical course. *NPJ Schizophr*, 4 (1) ; 11, 2018
- 34) 日本神経精神薬理学会編 : 統合失調症薬物治療ガイドライン. 医学書院, 東京, 2016
- 35) 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会 : 日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害 2016. 2016 (http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/160731.pdf) (参照 2018-12-13)
- 36) Orygen the National Centre of Excellence in Youth Mental Health : *Australian Clinical Guidelines for Early Psychosis* (2nd ed). 2016 (<https://www.orygen.org.au/Education-Training/Resources-Training/Resources/Free/Clinical-Practice/Australian-Clinical-Guidelines-for-Early-Psychosis>) (参照 2019-01-09)
- 37) Phillips, L. J., McGorry, P. D., Yuen, H. P., et al. : Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr Res*, 96 (1-3) ; 25-33, 2007
- 38) Phillips, L. J., Nelson, B., Yuen, H. P., et al. : Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra-high risk of psychosis : study design and baseline characteristics. *Aust N Z J Psychiatry*, 43 (9) ; 818-829, 2009
- 39) Rabinovitch, M., Bécharde-Evans, L., Schmitz, N., et al. : Early predictors of nonadherence to antipsychotic therapy in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry*, 54 (1) ; 28-35, 2009
- 40) Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M., et al. : Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (3) ; 241-247, 1999
- 41) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the

Treatment of Schizophrenia and Related Disorders : Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 39 (1-2) ; 1-30, 2005

42) Schmidt, S. J., Schultze-Lutter, F., Schimmelmann, B. G., et al. : EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*, 30 (3) ; 388-404, 2015

43) Tiihonen, J., Tanskanen, A., Taipale, H. : 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 175 (8) ; 765-773, 2018

44) Yung, A. R., Phillips, L. J., Nelson, B., et al. : Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk for psychosis : 6-month analysis. *J Clin Psychiatry*, 72 (4) ; 430-440, 2011

45) Walker, E. F., Cornblatt, B. A., Addington, J., et al. : The relation of antipsychotic and antidepressant

medication with baseline symptoms and symptom progression : a naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal Sample. *Schizophr Res*, 115 (1) ; 50-57, 2009

46) Woods, S. W., Breier, A., Zipursky, R. B., et al. : Randomized trial of olanzapine versus placebo in the symptomatic acute treatment of the schizophrenic prodrome. *Biol Psychiatry*, 54 (4) ; 453-464, 2003

47) Wunderink, L., Nieboer, R. M., Wiersma, D., et al. : Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy : long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 70 (9) ; 913-920, 2013

48) Zhang, J. P., Gallego, J. A., Robinson, D. G., et al. : Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis : a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16 (6) ; 1205-1218, 2013

Pharmacological Treatment for First Episode Psychosis and At-risk Mental State

Tsubasa MORIMOTO, Kosuke OKAZAKI, Toshifumi KISHIMOTO

Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine

Second-generation antipsychotics (SGAs) are the first choice for the pharmacological treatment of first episode psychosis (FEP). FEP has a good responsiveness to treatment, but patients can be highly susceptible to adverse effects. Therefore, SGAs should be started at a small dose and any adverse effects evaluated. The proper duration of antipsychotic treatment for FEP in patients with remission of positive symptoms has recently been examined in long-term studies. However, to determine antipsychotic treatment should be continued, it is necessary to have a meaningful discussion with the patient and their family, and careful follow-up observation is necessary even after discontinuation of treatment.

There is no definitive conclusion with respect to the symptomatic relief of at-risk mental state (ARMS) and delaying the onset of psychosis using SGAs. In contrast, the rate of transition of ARMS to psychosis is reported to be approximately one-third. Therefore, the administration of SGAs results in side effects in more than a few false positive cases. According to overseas guidelines for ARMS, antipsychotic treatment should be avoided for the prevention of psychosis and it is considered desirable to proactively treat comorbid diseases. On the other hand, in order to perform psychological interventions, a small dose of SGAs may be considered for symptom reduction. No randomized controlled trials that have tested the effect of antidepressants on ARMS exist. With respect to the effects of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on ARMS, a report has shown a significant decrease in the psychotic transition rate and another study reported no difference in the transition rate compared with placebo when using high-quality psychosocial intervention. Therefore, it is necessary to conduct further studies on its effects in the future.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : schizophrenia, first episode psychosis, at-risk mental state (ARMS), pharmacological treatment, second-generation antipsychotics>
