

系統的レビューとメタ解析を用いた精神疾患に対する抗不安薬・睡眠薬の有用性の検討

研究分担者 岸 太郎 藤田医科大学 医学部 精神神経科 准教授

研究要旨

【目的】抗精神病薬治療により臨床的に安定した初発精神病性障害患者は、抗精神病薬治療を継続した方がよいのかどうかを検討する。

【方法】この系統的レビューとメタ解析は、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines に基づいて行われた。MEDLINE, Cochrane library, Scopus と PsycINFO を用いて言語の制限を設けずで、文献検索が行われた。

【結果】10 本の無作為割付試験が同定された（合計 776 名の患者、平均研究期間は 18.6 ± 6.0 カ月）。抗精神病薬継続群は、中止群に比し、研究開始後 1 カ月目以外の全ての評価時点において、再発率で統計学的有意に勝った [RR (NNT): 2 カ月目, 0.49 (13); 3 カ月目, 0.46 (9); 6 カ月目, 0.55 (6); 9 カ月目, 0.48 (3); 12 カ月目, 0.47 (3); and 18-24 カ月目, 0.57 (4)]

【考察と結論】以上から、抗精神病薬治療により臨床的に安定した初発精神病性障害患者であっても、抗精神病薬の中止は、再発予防の観点から推奨できない。

A . 緒言

統合失調症に対する治療方法は薬物治療と非薬物治療がある。実臨床で統合失調症に対する治療は、薬物治療の中でも抗精神病薬を薬物治療が中心である(NICE, 2014)。急性期統合失調症に対しても、再発予防のための維持期統合失調症に対しても、抗精神病薬は大きな効果量を持って有効性を示している(Leucht et al., 2012)。初発精神病性障害と再発を繰り返している患者では、抗精神病薬治療に関して、以下の点で異なることが示されている(Murray et al., 2016)。初発患者の方が、低用量の抗精神病薬で治療反応を得やすい。初発患者の方が、抗精神病薬の副作用が出現し易い。初発患者の方が、服薬アドヒアランスが悪い。また、抗精神病薬を継続的に服用することにより、以下のような様々な副作用（錐体外路症状や運動障

害や遅発性ジスキネジア、肥満や糖尿病、高脂血症などのメタボリック症候群、脳萎縮やドーパミン D2 受容体過感受性精神病）が懸念され、ヨーロッパを中心に、抗精神病薬治療により、症状が安定した、寛解した初発精神病性障害患者は、抗精神病薬維持治療を中止してもよいのではないか？という意見が多くでるようになった。そのため、抗精神病薬治療により症状が安定した初発精神病性障害患者に対する抗精神病薬の維持治療と中止を検討した無作為割付試験が複数報告された。しかし、それらの研究結果は一致しておらず、未だに、この臨床疑問に対する決定的な回答は得られていない。そこで、私達は系統的レビューを行い、全ての同様の研究結果を定性的に検討した。更に私達は、メタ解析を行い、この臨床疑問に対する定量的検討も加えた。

B . 研究方法

本研究の系統的レビューとメタ解析は、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines (Moher et al., 2009) に沿って行われた。我々はPICO戦略に従って系統的な文献レビューを行った。[Patients (患者): 初発精神病性障害; Intervention (介入): 抗精神病薬; Comparators (比較): プラセボまたは非薬物的介入; Outcomes (評価項目): 1) 再発率、2) Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)得点、3) 治療中断率、4) 個々の有害事象。

1. 包含基準、検索戦略、データ抽出

本研究では、無作為化試験のみを包括した。可能な限り多くのデータを得るために非盲検無作為化試験は除外しなかった。関連する研究を特定するために、我々は主要な医療データベース(PubMed, Cochrane Library databases, PsycINFO)と臨床試験登録簿[ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)、WHO International Clinical Trials Registry Platform (<http://www.who.int/ictrp/en/>)]を検索した。言語の制限はなく、2018年1月6日までに公開されたすべての研究を対象とした。我々は以下のキーワードを使用した: “schizophrenia OR psychosis” AND “randomized” AND “first-episode” AND “discontinuation OR withdrawal OR intermittent.”。追加で基準を満たす研究が主要論文の参考文献リストから検索された。この系統的レビューとメタ解析の3人の著者(Taro Kishi, Yuki Matsuda, and Yuki Matsui)は、同定された研究の患者の包含基準および除外基準を確認し、このメタ解析に必要なデータが欠落している場合は、第1筆者および/または連絡著者に連絡して追加データを入手した。無作為化プラセボ対照試験のみを含むメタ解析を実施した。同じ著者が、独立してReview Manager

(Windows用バージョン5.3.5、Cochrane Collaboration、<http://ims.cochrane.org/revman>)を使用しデータを抽出、評価、入力した。また、Cochrane risk of bias criteriaに基づいて、包括した研究の方法論的品質を評価した(Higgins and Green, 2011)。

2. データ合成と統計解析

評価項目に関するデータが2つ以上の無作為化プラセボ対照試験によって報告されていた場合、我々はこれらのデータを組み合わせるためにメタ解析を実施した。主要評価項目は12カ月目の再発率で、他に、1, 2, 3, 6, 9, 18-24カ月目の再発率、PANSS得点、治療中断率、錐体外路症状の出現頻度についても検討した。

研究を組み合わせるために、DerSimonianとLairdによるランダム効果モデルを使用した(DerSimonian and Laird, 1986)。ランダム効果モデルは、固定効果モデルよりも控えめであり、より広い信頼区間(CI)を有する。二値変数のデータの場合、リスク比は95%CIで推定された。連続変数のデータについては、効果量データを組み合わせるためのSMDを使用した(Hedges 'g)。

C . 結果

1. 研究特性

文献検索により、10本の無作為割付試験を包括した(Figure 1)。全患者数は776人で、平均研究期間はwith 18.6 ± 5.9カ月であった(Table 1)。全て英文論文であった。全ての研究に関して様々なバイアスの評価をした(Figure 2)

2. メタ解析の結果

抗精神病薬継続群は、中止群に比し、研究開始後1カ月目以外の全ての評価時点において、再発率で統計学的有意に勝った[RR (NNT): 2カ月目, 0.49 (13); 3カ月目, 0.46 (9); 6カ月目, 0.55 (6); 9カ月目, 0.48 (3); 12カ月目,

0.47 (3); and 18-24 カ月目, 0.57 (4)]
(Figure 2)。

また、抗精神病薬維持群と中止群で、PANSS 得点の改善度やパーキンソン症状の出現頻度に関して、有意差を認めなかったが、抗精神病薬維持群は中止群より、有害事象による治療中断率が有意に多かった(RR = 2.61; NNH = not significant)。

D . 考察

本研究は、抗精神病薬治療により症状が安定した初発精神病性障害患者に対し、再発率、治療中断率などに関して、抗精神病薬維持治療と中止療法を比較した、系統的レビューとメタ解析である。抗精神病薬継続群は、大きな効果量をもって、中止群より再発率が低かった。また、中止に向けて抗精神病薬の漸減開始後 2 カ月目から、再発率で有意差を認めており、臨床医は抗精神病薬治療により安定した初発患者に対して抗精神病薬を現慮したら、必ず 2 カ月以内に再発の兆候の有無について診察すべきである。このように、抗精神病薬の維持治療は、抗精神病薬治療により安定した初発患者に対しても推奨されるが、有害事象による治療中断率が多かった。そのため、少しでも有害事象のリスクの小さい抗精神病薬を患者に提案すべきである。

本研究の限界として、本研究に包括した試験の平均研究期間は 18.6 カ月であるため、より長期的な初発精神病性障害に対する抗精神病薬の有用性が検討できていない。また、安全性が高いことから現在実臨床でよく使用されているアリピプラゾールやプロナンセリンといった薬に関しては検討されていない。

E . 結論

本研究によれば、抗精神病薬治療により臨床的に安定した初発精神病性障害患者であっても、抗精神病薬の中止は、再発予防の観点から推奨できない。しかし、本研究に包括した試験

の平均研究期間は 18.6 カ月であるため、より長期的な初発精神病性障害に対する抗精神病薬の有用性の検討が今後必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. **Kishi T**, Ikuta T, Matsui Y, Inada K, Matsuda Y, Mishima K, et al. Effect of discontinuation v. maintenance of antipsychotic medication on relapse rates in patients with remitted/stable first-episode psychosis: a meta-analysis. *Psychol Med* 2018: 1-8.
2. **Kishi T**, Ikuta T, Oya K, Matsunaga S, Matsuda Y, Iwata N. Anti-dementia Drugs for Psychopathology and Cognitive Impairment in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018.
3. **Kishi T**, Matsuda Y, Iwata N. Combination Therapy of Serotonin Reuptake Inhibitors and Memantine for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Alzheimers Dis* 2018, 64(1): 43-48.
4. **Kishi T**, Matsunaga S, Iwata N. Memantine treatment for Japanese patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018, 14: 2915-2922.
5. **Kishi T**, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Response to the letter from Dr. Kim and colleagues. *Psychiatry Res* 2018, 263: 291-292.
6. **Kishi T**, Oya K, Matsui Y, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, et al. Comparison of the efficacy and safety of 4 and 2 mg/day brexpiprazole for acute schizophrenia: a

meta-analysis of double-blind, randomized placebo-controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018, 14: 2519-2530.

7. Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, et al. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2018, 17(10): 1053-1061.

8. Nguyen L, Kakeda S, Katsuki A, Sugimoto K, Otsuka Y, Ueda I, Kishi T, et al. Relationship between VEGF-related gene polymorphisms and brain morphology in treatment-naive patients with first-episode major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018.

9. Nomura I, Kishi T, Ikuta T, Iwata N. Statin add-on therapy in the antipsychotic treatment of schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2018, 260: 41-47.

10. Okuya M, Matsunaga S, Ikuta T, Kishi T, Iwata N. Efficacy, Acceptability, and Safety of Intravenous Immunoglobulin Administration for Mild-To-Moderate Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2018, 66(4): 1379-1387.

11. Sakuma K, Kishi T, Iwata N. Response to the Letter from Dr. Jacob Peedicayil. *Psychopharmacology (Berl)* 2018.

12. Sakuma K, Matsunaga S, Nomura I, Okuya M, Kishi T, Iwata N. Folic acid/methylfolate for the treatment of psychopathology in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2018, 235(8): 2303-2314.

13. Yoshimura R, Kishi T, Atake K, Katsuki A, Iwata N. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Plasma Catecholamine Metabolites in People with Major Depression: Preliminary Cross-Sectional Study. *Front Psychiatry* 2018, 9:

52.

2. 学会発表

なし

G. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

引用文献

Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G. & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379, 2063-71.

Murray, R. M., Quattrone, D., Natesan, S., van Os, J., Nordentoft, M., Howes, O., Di Forti, M. & Taylor, D. (2016). Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 209, 361-365.

Table 1. 本研究に包括した研究の詳細

(1) study name (country), (2) sponsorship	(1) study design, (2) AP at BL (AP class, dose at BL, HAL eq, mg/d)	Patients (diagnosis, total n, status)	Age (mean, y)/ male/duration of illness (m)	Psychosocial interventions	MT group (mean dose, mg/d)	DI group	Relapse rate at the endpoint
(1) Boonstra <i>et al.</i> (2011) (Netherlands), (2) industry	(1) 2 y-ORCT, (2) FGA + SGA (3.1)	>1 y stable and remitted FEP (DSM-IV-SZ, SA, SF, 20, OP)	29.3/85%/31.3	PT, PE, CM	Continuation of AP (NR)	Gradual tapering of AP (over 6–12 wk)	MT (45%) > DI (91%)
(1) Chen <i>et al.</i> (2010) (Hong Kong), (2) industry	(1) 1 y-DBRPCT, (2) FGA + SGA (2.54)	≥1 y AP treatment and remitted FEP (DSM-IV-SZ, SA, SF, BPD, PNOS, 178, OP)	24.2/45%/27.6	Guideline-based CM for the first 3 y of illness	QUE (400) by cross-tapering (over 4–6 wk)	PLA by cross-tapering (over 4–6 wk, mean 35 d)	MT (41%) > DI (79%)
(1) Crow <i>et al.</i> (1986) (UK), (2) NR	(1) 2 y-DBRPCT, (2) FGA (NR)	FEP that was not unequivocally affective (NR:SZ, 120, OP)	26.1/61.7%/NR	Community-based PT	Flup-IM (40 mg/m), CHL (200), HAL (3), PIM (4), TRI (5)	First m: continuation of AP, second m: half-dose AP + half PLA, thereafter PLA	MT (46%) > DI (62%)
(1) Gaebel <i>et al.</i> (2002) (Germany), (2) non-industry	(1) 2 y-RBCT, (2) NR (NR)	≥4 wk AP treatment and ≥3 m stable FEP (ICD-9-SZ, SA, 115, OP)	31/52%/21.6	NR	Continuation of AP (≥100 CHL eq.)	Prodrome-based intervention: gradual tapering of AP (50%/every 2 wk, thus 42 days), however, reintroduced as soon as prodromal symptoms. DI again after restabilization. Crisis intervention: gradual tapering of AP (50%/every 2 wk), however, reintroduced as soon as crisis. DI again after restabilization	MT (28%) = Prodrome-based intervention (36%), MT (28%) = Crisis intervention (55%)
(1) Gaebel <i>et al.</i> (2011) (Germany), (2) non-industry	(1) 2 y-ORCT, (2) FGA (HAL) + SGA (RIS) (3.12)	1 y AP treatment and stable FEP (ICD-10: SZ, 44, OP)	33.1/56.8%/NR	PE (8 wk) or CBT (1 y) during the first year of the study	Continuation of RIS (≤6) or HAL (≤6)	Gradual tapering of AP (over 3 m, mean 160 d), dose reduction: 1 mg/every 1–2 wk	MT (0%) > DI (19%)
(1) Hogarty and Goldberg (1973) (USA), (2) non-industry	(1) 2 y-DBRPCT, (2) NR (NR)	2 m stable FEP (DSM-II:SZ, SA 75, OP)	NR/NR/NR	CM and rehabilitation	CHL (cross-tapering for 2 m)	PLA (duration of taper: 0 d)	MT (27.8%) > DI (61.5%) ^a
(1) Kane <i>et al.</i> (1982) (USA), (2) non-industry	(1) 1 y-DBRPCT, (2) NR (NR)	≥4 w stable remitted FEP (RDC:SZ, 28, OP)	21.9/50.0/NR	PT and rehabilitation	FLU (5 to 20) or FLU-D (12.5–50 mg/biweekly)	PLA (duration of taper: 0 d)	MT (0%) > DI (41.2%)
(1) McCreddie <i>et al.</i> (1989) (UK), (2) industry	(1) 1 y-DBRPCT, (2) FGA (NR)	1 y no relapse FEP (RDC:SZ, 49, OP)	NR/NR/NR	NR	Flup-IM (NR), PIM (NR)	PLA (duration of taper: 0 d)	MT (0%) > DI (57%)
(1) Rifkin <i>et al.</i> (1979) (USA), (2) non-industry	(1) 1 y-DBRPCT, (2) NR (NR)	Remitted FEP [hospital diagnosis + research criteria (Kraepelinian):SZ, 16, OP]	NR/NR/NR	PT (biweekly) during the first six m of the study	FLU (5 to 20) or FLU-D (0.5–2 ml/biweekly)	PLA (duration of taper: 0 d)	MT (8.3%) > DI (57.5%) ^a
(1) Wunderink <i>et al.</i> (2007)	(1) 18 m-RBCT, (2) FGA + SGA (2.6)	6 m remitted FEP (DSM-IV-SZ, SA, SF,	26.4/69.5%/8.9	NR	Continuation of AP (2.87) according to APA	Gradual tapering of AP, guided by symptom severity and patient	MT (21%) > DI (43%)

Figure 1. 文献検索のフローチャート



PRISMA 2009 Flow Diagram

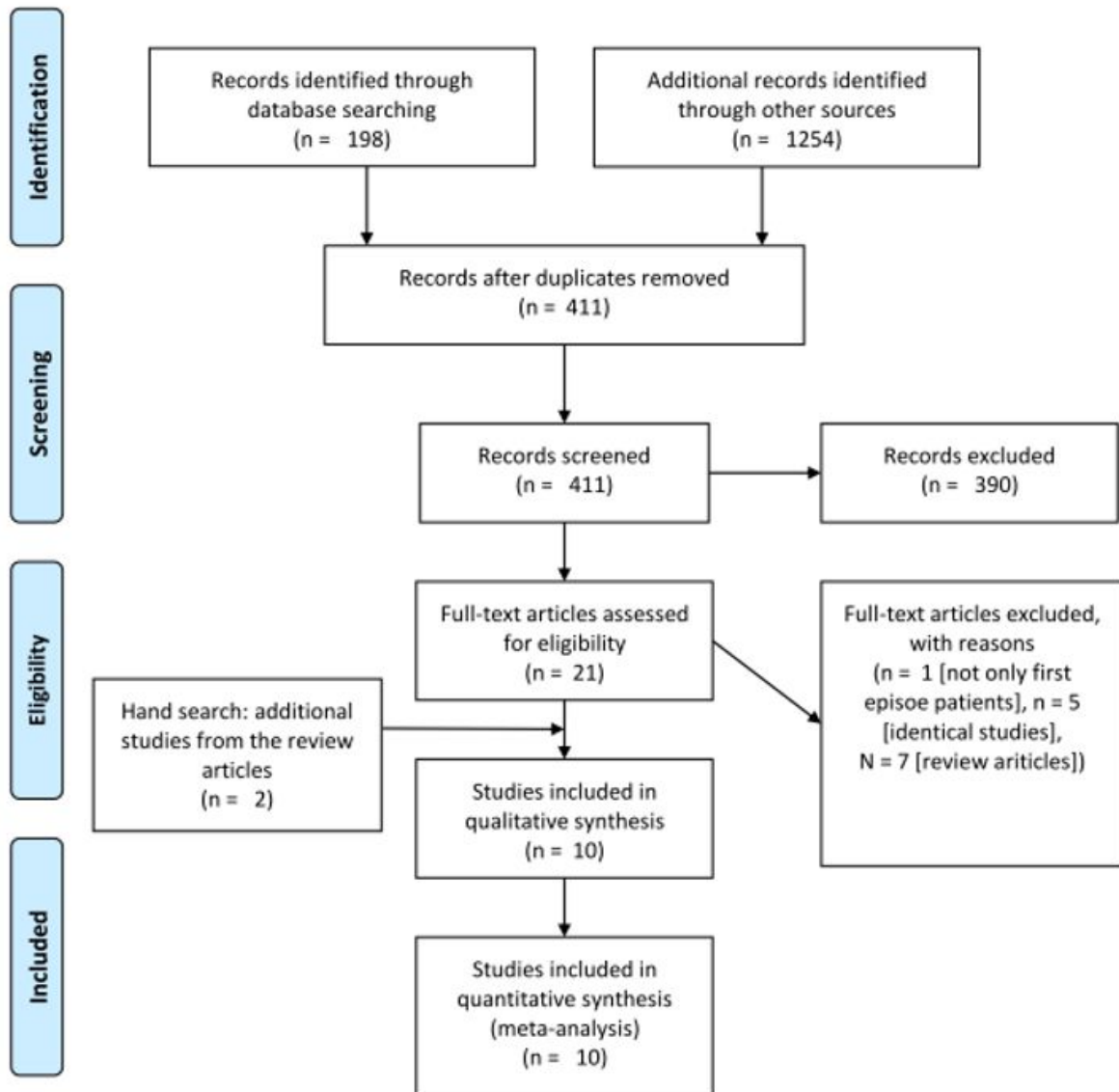
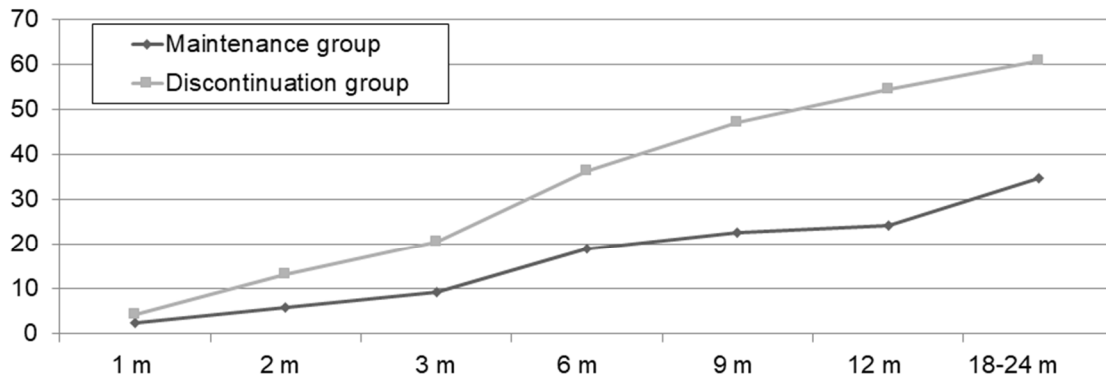


Figure 2. リスクオブバイアス

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Boonstra 2011	+	?	-	-	+	+	-
Chen 2010	+	+	+	+	+	+	-
Crow 1986	+	+	+	+	+	+	?
Gaebel 2002	?	?	-	?	+	+	?
Gaebel 2011	?	?	-	-	+	+	?
Hogarty 1973	?	?	?	+	+	+	?
Kane 1982	?	?	?	?	+	?	?
McCreadie 1989	?	?	?	?	?	?	-
Rifkin 1979	?	?	+	+	-	+	?
Wunderink 2007	+	+	-	+	+	+	-

Figure 3. 抗精神病薬継続群と中止群との再発率の比較

Mean relapse rate (%)



	1 m	2 m	3 m	6 m	9 m	12 m	18-24 m
N (n)	6 (605)	6 (605)	6 (605)	6 (605)	6 (605)	10 (739)	4 (383)
RR	0.55	0.49	0.46	0.55	0.48	0.47	0.57
95% CI	0.21-1.41	0.29-0.85	0.30-0.70	0.42-0.72	0.32-0.70	0.35-0.62	0.41-0.80
p	0.21	0.01	0.0002	<0.00001	0.0002	<0.00001	0.001
I ²	0%	0%	0%	0%	44%	31%	43%
NNT	na	13	9	6	3	3	4

