

【要約】

Relationship of antipsychotic doses at discharge from first hospitalization
with 2-year outcome in patients with Schizophrenia

(統合失調症における初回入院の退院時抗精神病薬用量と2年転帰
の関係)

千葉大学大学院医学薬学府
先端医学薬学専攻
(主任：伊豫雅臣教授)
林 雅代

【目的】統合失調症の急性期、再発予防において抗精神病薬は効果的である(Karson C.et al, 2016)。しかし高用量や長期間での使用は副作用や治療抵抗性との関連から予防的使用には注意が必要と言われている(Murray RM.et al ,2016)。抗精神病薬への反応性や長期予後には個体差があると報告されているが初期の治療量と予後との関連は不明である。そのため我々は抗精神病薬の用量と予後との関連性を明らかにする目的で統合失調症患者の初回入院時の退院時抗精神病薬処方と2年転帰を調査した。

【方法】デザインは後方視的カルテ調査である。対象はDSM-IV (A Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)にて統合失調症もしくは統合失調感情障害と診断された患者で、2001年1月から2011年12月の間に千葉大学医学部附属病院精神科に薬物療法目的にて初回入院した者とした。初回退院後2年未満に他院に転院したケース、転帰が不明なケースは除外とした。初回退院時の抗精神病薬がオランザピン換算 (Leucht S et al,2015) で15mg以上処方されている者をHigh dose group、15mg未満の者をStandard dose groupとして退院後2年間の転帰を調べた。調査項目は初回入院治療中の年齢、入院日数、精神病未治療期間(DUP)、入院前治療期間、入退院時GAF(Global Assessment of Functioning)、入退院時抗精神病薬量、入院形態とし、これらの評価は2名の精神科医により行った。2年未満の再入院と死亡を脱落とし、脱落までの期間を比較した。また、再入院した群では2回目退院時の抗精神病薬の処方量を、入院せず外来継続した群では初回退院24ヶ月後の外来での抗精神病薬の処方量を調査した。また、それぞれの処方量と初回退院時の処方量とを比較した。統計解析はIBM SPSS Statistics ver19を使用し、カテゴリ変数は χ^2 乗検定、連続変数はt検定にて行った。

【結果】対象が76名、33名がStandard dose group、43名がHigh dose groupであった。初回入院に関して、患者背景は表1に示す。年齢、性別、DUP、入退院時GAFは2群で有意差は無かったが、High dose groupはStandard dose groupに比較して入院期間は長く、入院前治療期間が長く、初回入院時の抗精神病薬の処方量も多かった。非自発入院はStandard dose groupで有意に多かった。脱落までの期間を Kaplan-Meier の生存曲線で比較するとHigh dose groupと

Standard dose group とでは有意差は見られなかった。(p=0.285 the log-rank test)

Standard dose group で 2 年未満の再入院が 13 例(39.4%)、非再入院が 19 例(57.6%)、死亡例が 1 例(3.0%)であった。High dose group で 2 年未満再入院 12 例(27.9%)、非入院 30 例(69.8%)、死亡が 1 例(2.32%)であった。

初回入院の退院時抗精神病薬処方量との変化を見ると(図1)、Standard dose group のうち 2 年以内に再入院した群は 2 回目退院時処方量は初回退院時と比較して 152.16%に増加していた。対して High dose group のうち再入院した群では 2 回目退院時処方量は初回退院時と比較して 102.59%と変化が見られなかった。この 2 群の増加率を t 検定すると P 値が 0.026 であり有意差が見られた。また、非入院群の退院 24 ヶ月後の外来処方と初回退院時処方量とを比較すると、Standard dose group では 137.23%と増量しているのに対して High dose group では 78.58%と減少していた。この 2 群の増加率でも P 値が 0.027 であり統計学的優位差が見られた。

【考察】 今回の調査により、統合失調症の初期治療における抗精神病薬の用量と 2 年間の脱落までの期間に有意差は示されなかった。初期の抗精神病薬が標準量であったグループでは 2 回目退院時においても再入院せず外来継続した場合には 24 ヶ月後の外来処方においても抗精神病薬の処方量が有意に増加していたのに対し、初期には高用量であったグループでは 2 回目退院時では変化無く、24 ヶ月後外来処方では著明に減少していた。初回退院後 2 年間の脱落率で観察すると用量によって分けたグループでは違いは無いものの、処方内容で見るとむしろ標準量グループの方が予後が悪くなっている事が推察される。この事に関して、当教室での研究により、D2 受容体の発現能の低い遺伝子多型を持つ個体がドパミン過感受性精神病になりやすいことが示されている(Takase et al., 投稿中)。また D2 受容体が少ない場合に低用量の抗精神病薬で効果を示す可能性がある(Iyo et al, 2013)。今回の研究における Standard-dose Group で再入院や外来治療で処方量が増加してきた現象は Takase らの報告と類似しており、ド

パミン過感受性精神病形成に関係している可能性も考えられる。長期の予後を考えた時には、統合失調症早期の治療において高用量の抗精神病薬を使用している患者と同様に、初めは通常の用量であっても急激に増加して行く患者に注意して行く事が重要である。

表 1 患者背景

	Standard Dose Group [<15mgOLZ] N33	High Dose Group [\geq 15mgOLZ] N43	P value
年齢,y	33.94 \pm 13.16	30.67 \pm 11.83	0.260
性別(男/女)	17/16	18/25	0.403
入院期間,d	67.85 \pm 43.24	92.65 \pm 57.48	0.042*
DUP,m	40.21 \pm 71.49	14.74 \pm 28.87	0.061
入院前治療期間,d	26.24 \pm 70.33	64.42 \pm 86.15	0.037*
入院時GAF	27.15 \pm 11.37	24.93 \pm 8.40	0.330
退院時GAF	50.00 \pm 8.00	46.40 \pm 7.74	0.051
入院時抗精神病薬量(OLZ)	9.23 \pm 6.23	14.28 \pm 7.86	0.004*
退院時抗精神病薬量(OLZ)	8.91 \pm 3.62	21.98 \pm 6.41	0.000
非自発入院[%]	29[87.88]	29[67.44]	0.038*

図 1



