

## Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia

竹内啓善<sup>1,2</sup>、Cynthia Siu<sup>3</sup>、Gary Remington<sup>2,4,5,6</sup>、Gagan Fervaha<sup>2,7</sup>、Robert B. Zipursky<sup>2,4</sup>、George Foussias<sup>2,4,5,6</sup>、Ofer Agid<sup>2,4,5</sup>

1 慶応義塾大学医学部精神・神経科学教室

2 Schizophrenia Program, Centre for Addiction and Mental Health

3 COS and Associates Ltd.

4 Department of Psychiatry, University of Toronto

5 Institute of Medical Science, University of Toronto, Toronto, ON,

6 Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health

7 School of Medicine, Queen's University, Kingston

[Neuropsychopharmacology 2019 May;44(6):1036–1042]

この論文の趣旨を一言で述べますと、「統合失調症では再発すればするほど抗精神病薬に反応しにくくなる」ということとなります。このことは当たり前だろうと思われるかもしれませんが、実はしっかりとしたエビデンスがありませんでした。

そこで我々は、責任著者である Ofer Agid の日々の臨床データを用い、①初回エピソード精神病で受診し、②アルゴリズムに従って治療を行い、陽性症状が寛解に至り、③その後受診中断し、服薬アドヒアランス不良によって 2 回目エピソードが出現(すなわち再発)し、再受診に至った 130 名を抽出し、初回エピソードと 2 回目エピソードの治療反応性を比較しました。ここでの治療アルゴリズムとは、①経口の第 2 世代抗精神病薬(リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ziprasidone のいずれか)単剤による最大 4 週間の治療を行う、②1 つ目の薬剤で反応しない場合、別の薬剤で治療する、③2 つ目の薬剤で反応しない場合、クロザピンによる治療を行う、④服薬アドヒアランス不良により再発した場合、前回と同じ抗精神病薬を同じ用量で治療を再開するというものです。重要なことは、130 名全員が初回エピソードと 2 回目エピソードで同じ薬剤を使用していたということです。その用量は初回エピソードの方が 2 回目エピソードのより統計学的に有意に低かった(オランザピン換算用量で  $16.6 \pm 7.4$  mg/day vs.  $17.3 \pm 6.4$  mg/day,  $P=0.03$ ) のですが、その差はわずかであり、臨床的意義は乏しいものと思われます。また、全員が統合失調症もしくは統合失調感情障害の診断でした。

解析の結果まずわかったことは、受診時の BPRS 総スコアは初回エピソードでも 2 回目エピソードでもほぼ同じであった( $59.1 \pm 5.9$  vs.  $58.7 \pm 6.7$ ,  $P=0.51$ ) ということです。そして、同一の薬剤で治療しているにもかかわらず、2 回目エピソードでは初回エピソードに比べ、BPRS 総スコアの推移、BPRS 陽性症状スコアの推移、陽性症状寛解者率、50%反応者率、20%反応者率、すべての指標において治療反応が有意に落ちていました(すべて  $P<0.01$ )。ただし、陽性症状寛解者率、20%反応者率については、2 回目エピソードでも時間とともに初回エピソード時の反応に追いつく傾向にありました。なお、抗精神病薬の用量を共変量としても、これらの結果は変わりませんでした。

以上から、我々は統合失調症において再発は治療抵抗性に寄与する可能性があり、再発の予防が治療上重要であると結論づけました。

今回このような栄えある賞をいただくことができ、大変うれしく思います。これを励みとし、益々臨床精神神経薬理分野の発展に貢献していく所存です。今後ともご指導ご鞭撻のほど、どうぞよろしくお願いいたします。