

Switching strategies for antipsychotic monotherapy in schizophrenia: a multicenter cohort study of aripiprazole

統合失調症患者におけるアリピプラゾール単剤治療への切替方法についての検討(多施設コホート研究)

大林芳明^{1,2,3,4}、光井聡⁵、酒本真次¹、皆尾望¹、吉村文太²、耕野敏樹²、矢田勇慈²、岡久祐子¹、高尾総司⁵、来住由樹²、武田俊彦³、高木学¹、山田了士¹

- 1 岡山大学大学院精神神経病態学教室
- 2 岡山県精神科医療センター
- 3 公益財団法人慈圭会 慈圭病院
- 4 医療法人大林会 福山こころの病院
- 5 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・衛生学分野

[Psychopharmacology (Berl). 2020 Jan; 237(1): 167-175.]

慢性期の統合失調症患者の治療において、前薬からの切り替えにはリスクがある。切り替えの方法はこれまで様々な方法が考案されており、前薬の種類、減薬の仕方、切り替え方法、増量のタイミング等、様々なポイントがある。本論文ではアリピプラゾールに注目し、切り替え戦略の検討と考察を行った。アリピプラゾールは、日本で統合失調症患者に最も使用される統合失調症の治療薬の一つである。Leuchtらのメタ解析などからも、副作用が少ない優れた統合失調症の治療薬であることが知られる。一方で、アリピプラゾールは部分作動薬である特性から、他の非定型抗精神病薬とは異なる配慮が必要になることが推測される。これまで、アリピプラゾールの前薬からの切り替え方法の検討は米国、日本、韓国、欧州、台湾にて実施された5つの先行研究があるが、統一した見解は得られておらず、また上乗せ漸減、漸減漸増、即時切替という3方法での切り替え研究は為されていない。そのため、今回我々は慢性期の統合失調症患者でAPZ単剤への切り替えを成功させる方法を、関連因子の検討と合わせて実臨床の中で検討し、患者にとって有益なエビデンスの確立を目指した。

研究デザインは、カルテ調査による多施設共同後ろ向きコホート研究で、対象と期間は、岡山大学病院、岡山県精神科医療センターで、2005年～2010年、前抗精神病薬よりAPZ単剤に切替えた178名の慢性期の統合失調症患者である。Switch方法3群間のAPZの6か月継続率を評価した。各群の内訳は、上乗せ漸減(n=45)、漸減漸増(n=62)(以上2群がNon-Direct switch群)、即時切替(n=71)(Direct switch群)である。本研究は両病院の倫理委員会の承認を得て患者の個人情報情報を慎重に保護した。統計解析はCox比例ハザードモデルを用い交絡因子で調整し、層別化調整分析を行った。累積生存率はKaplan-Meier法により推定し、解析ソフトはSTATA 14SE for Windows editionを用いた。

Kaplan-Meier生存曲線ではNon-Direct switch群は、Direct switch群よりも優れていた(log-rank test $p=0.012$)。精神病症状を理由としたアリピプラゾール単剤への切り替えは上乗せ漸減法が低リスク(HR: 0.42, 95%CI: 0.21~0.82, $p=0.01$)であり、副作用を理由とした場合に有意差は認められなかった。前薬がオランザピンからの切り替えの場合、Non-Direct switch群は最小ハザード比を示した(HR: 0.29, 95%CI: 0.07~1.11, $p=0.07$)。

精神病症状の悪化を理由にアリピプラゾールを切り替える際は、Non-Direct switch、特に上乗せ漸減法を用いると6か月継続率が高まる可能性を示唆した。アリピプラゾールは半減期が75時間と長いこと、ドパミン部分作動薬であり抗精神病効果発現に他の抗精神病薬に比べて高いドパミン受容体占有率が必要と推測されるため、上乗せ漸減法が有利であったと考えた。オランザピンは他の抗精神病薬よりムスカリンM1受容体親和性が高く、Non-Direct switchでアセチルコリン受容体等の離脱症状が起きにくかったと考えた。慢性期の統合失調症患者にとって、柔軟なAPZ切替戦略は、より良い結果をもたらす可能性がある。