

Title	統合失調症慢性期症例に対する薬物療法の最適化
Sub Title	
Author	鈴木, 健文(Suzuki, Takefumi) 鹿島, 晴雄(Kashima, Haruo)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.T23- T38
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070601-0023

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

学位論文

統合失調症慢性期症例に対する薬物療法の最適化

慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

井之頭病院

(指導：鹿島晴雄教授)

すずき たけふみ
鈴木 健文

(平成19年1月23日受付)

Key Words : antipsychotic, dose reduction, high-dose polypharmacy, monotherapy, schizophrenia, second-generation antipsychotic, single dosing

統合失調症治療において薬物療法が果たす役割は非常に大きい。その際、薬剤選択、その用量および使用期間が非常に重要な要素となる。薬剤選択に関し、我が国における特徴の一つは、抗精神病薬の多種併用・大量療法である。概して、そうした治療法が選択される確率は我が国では圧倒的に高い¹⁾。海外においても、抗精神病薬多種併用療法は実際治療の場で頻用されてきているようであるが、最大の問題は有効性および安全性に関する検証が依然不十分である点にある。

Stahl と Grady による包括的レビューによると²⁾、抗精神病薬併用の有用性に関するエビデンスはほとんどない。更には、異なる薬理学的効果が期待しうる向精神病併用の効果ですら、気分安定（抗てんかん）薬であるバルプロ酸による治療増強効果を除いては、十分に立証されていない。原則は抗精神病薬単剤治療を順番に試していくこととされる^{3, 4)}。また用量に関しては、従来型抗精神病薬の大量療法は古くは有効とされていたが^{5, 6)}、

以降の研究から一般的に有用性に乏しいとされており⁷⁻⁹⁾、1996年以降本邦で導入されてきている第二世代抗精神病薬に関しても、少なくとも錐体外路系副作用の相対的リスクが低いオランザピン、クエチアピンを除いては^{10, 11)}、大量投与が一般的とはいえない。

我が国における統合失調症の薬物療法は一種独特であるが、経験主義に基づく治療を漫然と行ってきたための結果であると推測される。最近海外で報告されている併用には少なくとも1種類の第二世代抗精神病薬を含む場合が多いようである^{12, 14)}。しかしながら日本では、理論的根拠に乏しいとされる¹³⁾、従来型低力価薬（クロルプロマジンなど）と高力価薬（ハロペリドールなど）の併用が依然一般的である。しかも近年、第二世代抗精神病薬は急速に普及しつつあるものの、その使用法は依然として専ら追加としての使用であることが多いということが問題視されている¹⁶⁾。

現在に至るまでの、抗精神病薬に関するエビデンスの

本論文は、Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Tomita M, Tsunoda K, Nomura K, Takano H, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H : Reducing the dose of antipsychotic medications for those who had been treated with high-dose antipsychotic polypharmacy : an open study of dose reduction for chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 18 : 323-329, 2003 の一部、Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Yagi G, Kashima H : A clinical case series of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy with a second-generation agent on patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28 : 361-369, 2004 の一部、Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Nomura K, Takano H, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H : Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 7 : 133-142, 2004 の一部、Suzuki T, Uchida H, Takeuchi H, Nomura K, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H : Simplifying psychotropic medication regimen into a single night dosage and reducing the dose for patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 181 : 566-575, 2005 の一部を含む。

ほとんどすべては単剤治療を扱ったものである^{3,9, 17-29)}。抗精神病薬併用療法の頻度は海外でも増加してきているといわれるが^{13, 30)}、これまでの報告は実態調査^{12, 13, 30, 31)}や、処方者側の理由を調査した程度のも³²⁾に終始している。臨床試験のゴールドスタンダードとされる、二重盲検無作為割り付け試験で抗精神病薬併用療法を検証した研究は過去に少なく³³⁻³⁷⁾、結果も一致していない³⁸⁾。特筆すべきはこれらの研究³³⁻³⁷⁾が、クロザピンに対する治療反応が不十分な症例を対象としていることである。クロザピン治療は、無顆粒球症などの重篤かつ致死的作用を引き起こすこともあるため、通常第一選択とはならないが、治療困難例に対する有効性が示唆されている^{24, 39)}。つまり換言すると、抗精神病薬併用療法の位置づけはまさに最終手段といえる³⁾。

その一方、東アジア6カ国における処方調査の結果においても、やはり日本での抗精神病薬併用率は79%と最頻であり、総服用量の概算値であるクロルプロマジン換算での平均抗精神病薬用量は1034 mg/dayと最も高かった³¹⁾。クロザピンが未承認である現状を勘案しても、我が国における極端な傾向から判断すると、エビデンス

に基づく治療が軽視されてきた可能性が示唆される。そこで我々は、根拠に乏しい治療法が漫然と行われている現状を問題視し、主に統合失調症慢性期症例に対して、しばしば行われている治療法を批判的に検討するための研究を行った。

対象および方法

研究1. 抗精神病薬多種併用療法から主剤による単剤治療への移行^{1, 40)} (以降、単剤化研究と称す)

47名の慢性統合失調症(International Classification of Diseases-10th edition: ICD-10⁴¹⁾に基づくコードF2)症例を対象として、抗精神病薬多種併用療法から、主剤による単剤治療への移行を行った。エントリー前6ヶ月以上処方が固定化し、同じ抗精神病薬2剤以上による併用療法を受けていた症例を選択し、処方調整の影響を明確にする目的で、その間Global Assessment of Functioning (GAF⁴²⁾、第1表に示す機能の全体的評定)で、10点以上の症状変動を伴う症例は除外した。

第1図に示したように、各症例において、抗精神病薬

第1表 (Global Assessment of Functioning: GAF 機能の全体的評定, American Psychiatric Association 1994)

100~91	広範囲の行動にわたって最高に機能しており、生活上の問題で手に負えないものは何もなく、その人の多数の長所があるために他の人々から求められている。症状は何もない。
90~81	症状が全くないか、ほんの少しだけ(例:試験前の軽い不安)、すべての面でよい機能で、広範囲の活動に興味をもち参加し、社会的にはそつがなく、生活に大体満足し、日々のありふれた問題や心配以上のものはない(例:たまに、家族と口論する)。
80~71	症状があったとしても、心理的社会的ストレスに対する一過性で予期される反応である(例:家族と口論した後の集中困難)、社会的、職業的または学校の機能にごくわずかな障害以上のものはない(例:学業で一時遅れをとる)。
70~61	いくつかの軽い症状がある(例:抑うつ気分と軽い不眠)、または社会的、職業的または学校の機能に、いくらかの困難がある(例:時にずる休みをしたり、家の金を盗んだりする)が、全般的には、機能はかなり良好であって、有意義な対人関係もかなりある。
60~51	中等度の症状(例:感情が平板的で、会話がまわりくどい、時に、恐怖発作がある)、または社会的、職業的または学校の機能における中等度の障害(例:友人が少ない、仲間や仕事の同僚との葛藤)。
50~41	重大な症状(例:自殺の考え、強迫的儀式がひどい、しょつ中万引きする)、または社会的、職業的または学校の機能において何か重大な障害(例:友人がない、仕事が続かない)。
40~31	現実検討や意思伝達にいくらかの欠陥(例:会話は時々、非論理的、あいまい、または関連性がなくなる)、または仕事や学校、家族関係、判断、思考または気分など多くの面での粗大な欠損(例:抑うつ的な男が友人を避け家族を無視し、仕事ができない、子供が年下の子供を殴り、家で反抗的で、学校では勉強ができない)。
30~21	行動は妄想や幻覚に相当影響されている、または意思伝達か判断に粗大な欠陥がある(例:時々、滅裂、ひどく不適切にふるまう、自殺の考えにとらわれている)、またはほとんどすべての面で機能することができない(例:1日中、床についている、仕事も家庭も友達もない)。
20~11	自己または他者を傷つける危険がかなりあるか(例:死をはっきり予期することなしに自殺企図、しばしば暴力的、躁病性興奮)、または時には最低限の身の清潔維持ができない(例:大便を塗りたくる)、または意思伝達に粗大な欠陥(例:ひどい滅裂か無言症)。
10~1	自己または他者をひどく傷つける危険が続いている(例:何度も暴力を振るう)、または最低限の身の清潔維持が持続的に不可能、または死をはっきり予測した重大な自殺行為。
0	情報不十分。

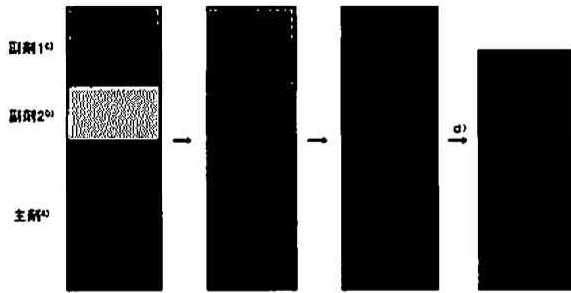


図1 単剤化研究の概要

①クロルプロマジン換算値で最大の抗精神病薬 ②相対用量の低い併用抗精神病薬 ③相対用量の高い併用抗精神病薬 ④原則総用量を保ちつつ主剤による単剤治療へ移行したが、副作用が問題になった場合はベースライン程度にまで改善するまで減薬した経過中 GAF と CGI を用い、最終評価は単剤治療移行24週後に行った

の総用量を稲垣らの換算表⁴³⁾改訂版を基に算出し、原則等価を保ちつつ、相対的用量の少ないものから順に主剤へ移行した。この際、副作用が問題となった場合はベースライン程度に改善するまでの減薬を許容するとともに、もともと使用されていた場合に限り、それ単独では抗精神病作用が十分には期待されず、その鎮静作用のため睡眠補助薬として汎用される、従来型低力価抗精神病薬のクロルプロマジンやレボメプロマジン 25 mg 程度などを、主に夜間に継続して使用することは許容した。

GAF、および第2表に示す臨床的全般改善度 (Clinical Global Impression : CGI ; 疾患重症度 Severity of Illness : SOI、および、概括改善度 Global Improvement : GI⁴⁴⁾) (第2表) で経過観察し、単剤移行後24週間経過した段階で最終評価を行った。抗精神病薬以外の他の向精神薬は原則期間中継続した。

研究2. 向精神薬の一日複数回投与から就寝前一回投与への移行と用量削減⁴⁵⁾ (以降、単回投与研究と称す)

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition (DSM-IV⁴²⁾)に基づく慢性統合失調症症例で、抗精神病薬をはじめとする向精神薬を一日2回以上服用していた50例において、薬剤を就寝前1回投与に移行し、その後有用性に乏しいと考えられる薬剤の用量を削減した。エントリー前6ヶ月以上同じ向精神薬による治療を受けていた症例を選択し、処方調整の影響を明確にする目的で、その間GAF⁴²⁾で10点以上の症状変動を伴う症例は除外した。

症例は次のいずれかの方法で処方調整を受けた。1群：第2図上に示したように、まず抗精神病薬のみを就寝前投与とし、12週後にその他の向精神薬も就寝前に移行する、または2群：第2図下に示したように、全ての向

第2表 (Clinical Global Impression : CGI 臨床的全般改善度, Guy 1976)

Severity of Illness : SOI 疾患重症度	Global Improvement : GI 概括改善度
1 正常	非常に大きな改善を認めた
2 精神疾患の境界線上	大きな改善を認めた
3 軽度の精神疾患	軽度の改善を認めた
4 中等度の精神疾患	変化なし
5 顕著な精神疾患	軽度の悪化を認めた
6 重度の精神疾患	大きな悪化を認めた
7 非常に重度の精神疾患	非常に大きな悪化を認めた

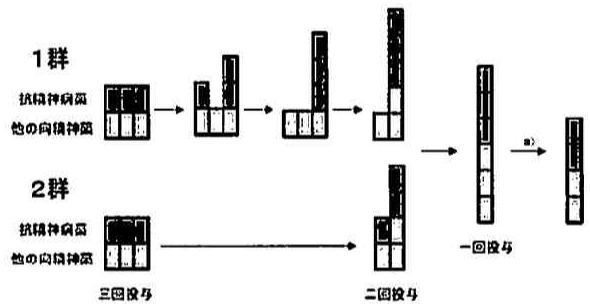


図2 単回投与研究の概要

1群では、最初に抗精神病薬を就寝前一回投与とし、12週間の維持期を経て、その他の向精神薬も一回投与とした
2群では、抗精神病薬、および、その他の向精神薬も同時に就寝前一回投与とした
a) 就寝前一回投与として12週後、もしくは、副作用が問題であった場合はそれ以前に、有用性に乏しい薬剤を削減した
最終評価は減量完了12週後に行った

精神薬を同時期に就寝前一回投与とする、という方法である。単回投与として12週後、または副作用が問題となった場合にはそれ以前に、主に多種併用治療を受けていた症例を対象として、有用性に乏しいと判断される向精神薬を減量した。

GAF⁴²⁾、CGI⁴⁴⁾、18項目簡易精神病評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale : BPRS₁₇⁴⁶⁾) により臨床評価を行った。抗精神病薬による錐体外路症状の判定には、Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale (DIEPSS⁴⁷⁾)を用いた。最終評価は単回投与に引き続き減量完遂後12週で行った。また最終評価時に単回投与移行に成功した症例において、自覚的印象を主観的GI (圧倒的改善：1、不変：4、圧倒的悪化：7、の7段階で示される概括改善度)を用いて聴取した。

研究3. 抗精神病薬総用量の削減⁴⁸⁾ (以降、減量研究と称す)

クロルプロマジン換算抗精神病薬総量⁴³⁾で1000 mg以上を服用していた(33名)、またはそれより少量でも

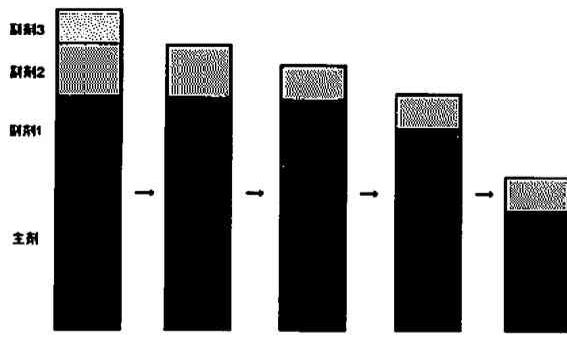


図3 減量研究の概要

クロルプロマジン換算値で相対的用量の低い抗精神病薬から減量を行った
経過中 GAF と CGI を用い、最終評価は減量完了24週後に行った

副作用が問題となっていた、DSM-IV⁽⁹⁾に基づく合計 41 名の慢性統合失調症症例を対象として、第3図に示したように、相対用量の少ないものから順に可能な範囲で、慎重に抗精神病薬用量の削減を行った。

エントリー前6ヶ月以上固定された抗精神病薬による治療を受けていた症例を選択し、処方調整の影響を明確にする目的で、その間著明な症状変動を伴う症例は除外した。各症例において、もともと使用していた場合に限る、その用量単独では抗精神病作用を期待しにくい、クロルプロマジン 25 mg 程度の従来型低力価抗精神病薬を、専ら夜間に継続して使用することは許容した。

臨床評価として GAF⁽¹⁰⁾ と CGI⁽¹¹⁾ を用い、減量後 24 週間に最終評価を行った。抗精神病薬以外の他の向精神薬は原則経過中継続した。

治療者と評価者が同じであるという問題点を考慮し、各症例は評価者による定期的な会合において検討され、治療転帰に関するコンセンサスを得た。またこれらの会合において評価尺度のトレーニングを行った。それぞれの研究において、Fisher 検定、Mann-Whitney's U 検定、または Wilcoxon signed rank 検定を用いて統計学的比較を行い、両側 $p < 0.05$ または $p < 0.01$ で有意とした。いずれの研究においても、治療成功群を改善および不変の症例で定義した。全症例で治療法に関して説明の後、口頭および書面による同意を得た。また、それぞれの研究は当該医療機関の倫理委員会による承認を受けた。

結 果

1. 単剤化研究

治療開始時症例背景のデータを第3表に示した。入院 27 例、平均年齢、罹病期間、GAF、SOI はそれぞれ 51 歳、24 年、36、4.7 (顕著な精神障害) であった。単剤治療移行後の結果を第4表に示した。1例は(再発は確認されなかったが)治療中断、1例は単剤移行が可能であったものの開始時より用量がかなり増加した。もう1例は最初スルトブリドに統一された際にジストニアが生じ、その後クロルプロマジン単剤への移行に成功した。これら3例を除いた44例が評価対象となった。24名は不変、各10名ずつが改善、悪化した。全体では GAF36、SOI4.8 で不変、GI は 4.1 で変化なしであった。

単剤移行成功群において抗精神病薬剤数は、平均 4.8 週間 (0-20 週) で 3.0 剤から 1.4 剤に有意に減少した

第3表 (治療介入前症例背景)

	入院 27 症例	外来 20 症例	全症例
男性/女性	19 名/8 名	14 名/6 名	33 名/14 名
下位分類	妄想型 10 名/残留型 11 名/破瓜型 4 名/緊張型 2 名	妄想型 9 名/残留型 6 名/破瓜型 1 名/分類不能型 3 名/単純型 1 名	妄想型 19 名/残留型 17 名/破瓜型 5 名/分類不能型 3 名/緊張型 2 名/単純型 1 名
年齢 (歳)*	57.0 (31-72)	42.9 (22-69)**	51.0 (22-72)
罹病期間 (年)*	29.0 (15-49)	17.4 (3-50)*	24.1 (3-50)
総入院期間 (年)*	21.3 (3-47)	2.6 (0-21)***	13.3 (0-47)
抗精神病薬剤数*	2.96 (2-5)	2.85 (2-4) n.s.	2.91 (2-5)
Global Assessment of Functioning*	27.7 (15-41)	46.0 (33-61)***	35.5 (15-61)
Severity of Illness*	5.30 (3-7)	4.00 (3-6)***	4.74 (3-7)
抗精神病薬総用量 (クロルプロマジン換算一日量)*	1362 (151-6030)	769 (188-1975) n.s.	1109 (151-6030)

*平均 (範囲).

** $p < 0.01$ *** $p < 0.0001$ (Mann-Whitney's U test).

対象は平均 2.9 剤の抗精神病薬で治療されており、平均一日量は 1000 mg を超えていた。

(Suzuki et al: Int J Neuropsychopharmacol 7: 133-142, 2004 の第2表を許可を得て転載、一部改変)

第4表 (多種併用療法から単剤治療移行後の結果)

	入院症例	外来症例	全症例
改善/不変/悪化 症例数	4/13/8 評価不能2例	6/11/2 評価不能1例	10/24/10 評価不能3例
Global Assessment of Functioning*	27.8 (20-41)→27.0 (10-41) n.s.	45.7 (33-61)→47.2 (33-65)*	35.5 (20-61)→35.5 (10-65) n.s.
Severity of Illness*	5.32 (4-6)→5.36 (4-7) n.s.	4.05 (3-6)→3.95 (3-5) n.s.	4.77 (3-6)→4.75 (3-7) n.s.
Global Improvement*	4.24 (2-7)	3.79 (3-5) n.s. ^b	4.05 (2-7)
成功例における抗精神病薬剤数*	3.12 (2-5)→1.47 (1-3)**	2.94 (2-4)→1.35 (1-2)**	3.03 (2-5)→1.41 (1-3)***
成功例における抗精神病薬総用量 (クロルプロマジン換算一日量)*	1484 (151-6030)→ 1062 (150-4041)**	858 (233-1975)→ 742 (67-1800)**	1171 (151-6030)→ 952 (67-4041)****

成功例=改善+不変例 (入院 17 例, 外来 17 例).

全体的には GAF は 35.5 で不変, GI4 で変化なしであった. 成功 34 例においては抗精神病薬剤数, 用量ともに有意に削減された.

*平均 (範囲).

^b有意差なし (Mann-Whitney's U test).

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 ****p<0.0001 (Wilcoxon signed rank test).

(Suzuki et al: Int J Neuropsychopharmacol 7: 133-142, 2004 の第 4 表を許可を得て転載, 一部改変)

($p<0.0001$). 22 例 (50.0%) では完全に単剤治療に移行でき, 12 例では少量の低力価薬併用を要した. 抗精神病薬剤量削減は当初の目的ではなかったが, 成功群においてクロルプロマジン換算総用量は, 1171 mg/day から 952 mg/day と有意に減少した ($p<0.0001$).

悪化 10 例のうち, 2 例は非常に悪化して亜昏迷状態を示したが, 後に第二世代抗精神病薬であるオランザピンに切り替えたところ, 治療反応は良好であった. 6 例では興奮が悪化し, うち 4 例では鎮静不十分と考えられ, 2 例では錐体外路症状増悪の関与が疑われた. 1 例では開始時には認めなかった痙攣発作を認めた. もう 1 例は死亡例であったが, 変薬中止後ずっと後に感染症を発生したものであり, 本介入とは無関係と考えられた. 悪化例のうち, 9 例は低力価薬と高力価薬の併用で治療されていた.

単剤移行成功群と悪化群の比較を第 5 表に示した. 後者で総入院期間が有意に長く ($p<0.01$), 開始時 GAF が有意に低かった ($p<0.05$). 有意差は無かったものの, 入院 27 例 (2 例評価不能) 中 8 例が悪化したのに対し, 外来 20 例 (1 例評価不能) のうち悪化したのは 2 例のみであった. 本研究が行われたときに唯一採用されていた, 第二世代抗精神病薬であるリスペリドンを服用していた症例は 5 名のみで, うち 4 例で単剤移行が成功した. 低力価薬が主剤として使用されていた症例は 8 例 (17.0%) のみであった.

2. 単回投与研究

治療開始時の症例背景を第 6 表に示した. 外来 39 例,

平均年齢, 罹病期間, GAF, SOI, BPRS, DIEPSS はそれぞれ 47 歳, 21 年, 50, 4.3 (中等度の精神障害), 5.4, 7.0 であり, 27 例は 1 日 3 回投与であった. 就寝前単回投与後の結果を第 7 表に示した. 50 例中改善 11 例 (減薬後改善: 7 例, 単回投与後改善: 1 例, 経過中一貫して改善: 3 例), 不変 29 例, 悪化 7 例 (日中の不安定増悪: 4 例, 服薬不遵守から再入院: 2 例, 減薬後悪化: 1 例), 評価不能 3 例 (転居, 不変で同意取り下げ, 試験前より服薬不遵守, 各 1 例) であった. 総じて BPRS と SOI は不変であった. GAF と DIEPSS は僅かに改善した (ともに $p<0.05$).

抗精神病薬総量, その剤数および総向精神薬剤数は 957 mg/day から 722 mg/day ($p<0.0001$), 1.9 剤から 1.6 剤 ($p<0.01$), および 4.0 剤から 3.2 剤 ($p<0.0001$) へと有意に削減された. 先に抗精神病薬のみ, 次にその他の向精神薬を一回投与とした 1 群では, 全ての向精神薬を一括して一回投与とした 2 群と比し, 治療開始時より重症で使用薬剤も多く, 治療介入後薬剤がより有意に削減されたが, 全般的には 2 群における治療結果の方が良好であった.

35 例 (74.5%) において, 平均 9.7 週の間 1 種類以上の向精神薬の用量削減が可能であった. 経過中, 臨床的に重大な副作用は認めなかったが, 翌朝の過鎮静のために途中で薬剤削減を必要としたのは 10 例 (21.3%) で, うち 8 例はクロルプロマジン換算 1000 mg 以上の大量療法を受けていた. 単回投与成功群と悪化群の比較を第 8 表に示した. 悪化群全ての症例は一日三回向精神薬を服用しており, この項目でのみ有意差を

第5表 (単剤治療移行成功群と悪化群との比較)

	入院症例		外来症例		全症例		
年齢 (歳)	成功群	56.2 (31-72)	n.s.	42.9 (22-69)	n.s.	49.6 (2-72)	n.s.
	悪化群	57.8 (41-72)		43.5 (36-51)		54.9 (36-72)	
罹病期間 (年)	成功群	27.3 (15-49)	n.s.	17.3 (3-50)	n.s.	22.3 (3-50)	n.s.
	悪化群	30.8 (20-41)		19.0 (10-28)		28.4 (10-41)	
開始時抗精神病薬剤数	成功群	3.12 (2-5)	n.s.	2.94 (2-4)	n.s.	3.03 (2-5)	n.s.
	悪化群	2.63 (2-4)		2.50 (2-3)		2.60 (2-4)	
開始時抗精神病薬総用量 (クロ ルプロマジン換算一日量)	成功群	1484 (151-6030)	n.s.	858 (233-1975)	n.s.	1171 (151-6030)	n.s.
	悪化群	1088 (325-2500)		301 (226-375)		930 (226-2500)	
開始時 Severity of Illness	成功群	5.24 (4-6)	n.s.	4.00 (3-6)	n.s.	4.62 (3-6)	n.s.
	悪化群	5.50 (4-6)		4.50 (4-5)		5.30 (4-6)	
抗精神病薬変更期間 (週)	成功群	6.6 (0-20)	n.s.	3.0 (0-12)	n.s.	4.8 (0-20)	n.s.
	悪化群	5.9 (5-12)		0.0		4.7 (0-12)	
開始時 Global Assessment of Functioning	成功群	28.5 (20-41)	n.s.	46.6 (33-61)	n.s.	37.6 (20-61)	*
	悪化群	26.3 (20-34)		38.5 (37-40)		28.7 (20-40)	
過去の総入院期間 (年)	成功群	17.6 (3-47)	*	2.8 (0-21)	n.s.	10.2 (0-47)	**
	悪化群	26.1 (19-37)		2.0 (1-3)		21.3 (1-37)	

平均 (範囲).

*p<0.05 **p<0.01 (Mann-Whitney's U test).

単剤移行失敗群では有意に過去の総入院期間が長く、開始時 GAF 評点が低かった.

(Suzuki et al: Int J Neuropsychopharmacol 7: 133-142, 2004 の第5表を許可を得て転載、一部改変)

第6表 (治療介入前症例背景)

	1群 (25例)	2群 (25例)		合計 (50例)
性別 (男性/女性)	18/7	13/12	n.s.*	31/19
外来/入院	22/3	17/8	n.s.*	39/11
抗精神病薬服用回数 (t.i.d./b.i.d.) ^b	15/10	12/13	n.s.*	27/23
年齢 (歳) ^c	49.6 (12.0, 29-77)	43.4 (12.5, 25-73)	n.s.	46.5 (12.5, 25-77)
罹病期間 (年) ^c	25.3 (12.1, 8-48)	17.0 (9.5, 2-37)	*	21.2 (11.5, 2-48)
教育 (年) ^c	11.2 (2.2, 9-16)	13.0 (2.5, 9-16)	*	12.1 (2.5, 9-16)
総入院回数 ^c	4.0 (3.0, 1-11)	3.2 (3.6, 0-18)	n.s.	3.6 (3.3, 0-18)
総入院期間 (年) ^c	8.4 (11.4, 0.5-45)	4.7 (8.1, 0-33)	n.s.	6.6 (10.0, 0-45)
Global Assessment of Functioning ^c	48.4 (8.1, 25-60)	52.2 (11.6, 32-72)	n.s.	50.3 (10.1, 25-72)
Severity of Illness ^c	4.5 (0.7, 3-6)	4.2 (0.9, 3-6)	n.s.	4.3 (0.8, 3-6)
Brief Psychiatric Rating Scale ^c	56.8 (8.8, 31-71)	51.4 (12.0, 27-70)	n.s.	54.1 (10.7, 27-71)
Drug-Induced Extra-Pyramidal Sym- ptoms Scale ^c	8.0 (5.1, 1-22)	5.9 (3.9, 2-17)	n.s.	7.0 (4.6, 1-22)
抗精神病薬総用量 (クロルプロマジン 換算一日量) ^c	1122 (911, 100- 4188)	773 (543, 100- 1973)	n.s.	947 (763, 100- 4188)
抗精神病薬剤数 ^{c,d}	2.2 (1.3, 1-5)	1.7 (1.1, 1-4)		1.9 (1.2, 1-5)
向精神薬総数 ^{c,e}	4.5 (2.2, 1-10)	3.5 (1.9, 2-8)		4.0 (2.1, 1-10)

*Fisher's exact test による.

^bt.i.d.: 抗精神病薬を一日三回服用. b.i.d.: 一日二回服用.

^c平均 (標準偏差, 範囲).

^d1, 2, 3, 4, 5 剤の抗精神病薬がそれぞれ 27, 9, 6, 7, 1 例に使用されていた.

^e1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 剤の (抗精神病薬を含む) 向精神薬がそれぞれ 2, 13, 12, 5, 4, 9, 4, 1 例に使用されていた.

*p<0.05 (Mann-Whitney's U test).

(Suzuki et al: Psychopharmacology (Berl) 181: 566-575, 2005 の第2表を許可を得て転載、一部改変)

第7表 (就寝前一回投与後の結果)

	1群 (24例)	2群 (23例)	合計 (47例)
改善/不変/悪化症例数	5 (GI=2:2例, GI=3:3例)/14/5 (GI=5:2例, GI=6:2例, GI=7:1例)	6 (GI=2:2例, GI=3:4例)/15/2 (GI=5:2例)	11/29/7 ^a
Global Assessment of Functioning ^b	48.0→48.2 n.s.	51.8→53.7**	49.9→50.9 ^a
Severity of Illness ^b	4.54→4.54 n.s.	4.26→4.22 n.s.	4.40→4.38 n.s.
Brief Psychiatric Rating Scale ^b	56.8→56.8 n.s.	51.2→50.3 n.s.	54.0→53.6 n.s.
Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale ^b	8.25→7.71 ^a	6.13→6.13 n.s.	7.21→6.94 ^a
抗精神病薬剤量 (クロルプロマジン換算一日量) ^b	1149→786***	756→656**	957→722****
抗精神病薬剤数 ^b	2.21→1.71 ^a	1.65→1.57 n.s.	1.94→1.64**
総向精神薬剤数 ^b	4.58→3.25***	3.48→3.09 ^a	4.04→3.17****
Global Improvement	4.08	3.74	3.91 ^c
主観的Global Improvement ^c	2.63 (19例)	2.67 (21例)	2.65 (40例) ^d

^a各群で有意差無し。GI: Global Improvement.

^b開始時→終了時のデータ。

^c各群で有意差無し (Mann-Whitney's U test)。

^d成功40例 (改善11例, 不変29例) における評価。主観的GI2=大きな改善を認めた。主観的GI3=軽度の改善を認めた。

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 ****p<0.0001 (Wilcoxon signed rank test)。

(Suzuki et al: Psychopharmacology (Berl) 181: 566-575, 2005 の第3表を許可を得て転載。一部改変)

第8表 (就寝前一回投与で成功群と悪化群との比較)

	成功40例	悪化7例	^a
性別 (男性/女性)	25/15	4/3	n.s. ^b
外来/入院	29/11	7/0	n.s. ^b
抗精神病薬服用回数 (t.i.d./b.i.d.)	19/21	7/0	* ^b
年齢 (歳)	48.0 (12.4, 25-77)	45.1 (10.2, 32-59)	n.s. ^b
罹病期間 (年)	22.1 (11.4, 2-48)	21.7 (12.2, 4-39)	n.s. ^b
教育 (年)	11.8 (2.3, 9-16)	13.1 (3.4, 6-16)	n.s. ^b
総入院回数	3.7 (3.6, 0-18)	3.7 (1.9, 2-6)	n.s. ^b
総入院期間 (年)	7.2 (10.7, 0-45)	5.4 (7.3, 1-21)	n.s. ^b
Global Assessment of Functioning ^c	49.6 (10.6, 25-72)→51.2 (10.9, 25-73)***	51.9 (7.8, 43-67)→48.9 (8.8, 39-67)*	n.s. ^b n.s. ^b
Severity of Illness ^c	4.4 (0.8, 3-6)→4.3 (0.8, 2-6) n.s.	4.3 (0.8, 3-5)→4.7 (1.0, 3-6) n.s.	n.s. ^b
Brief Psychiatric Rating Scale ^c	53.3 (11.5, 27-70)→52.1 (11.1, 27-70)**	58.1 (7.4, 50-71)→62.0 (7.2, 52-73)*	n.s. ^b n.s. ^b
Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale ^c	7.6 (4.7, 2-22)→7.3 (4.3, 2-18)*	4.9 (3.0, 1-9)→4.9 (2.8, 1-9) n.s.	n.s. ^b n.s. ^b
抗精神病薬総用量 (クロルプロマジン換算一日量) ^c	954 (806, 100-4188)→710 (445, 100-1614)****	971 (618, 300-1800)→794 (434, 300-1500)*	
抗精神病薬剤数 ^c	2.0 (1.2, 1-5)→1.7 (0.9, 1-4)*	1.9 (1.1, 1-3)→1.4 (0.5, 1-2) n.s.	
向精神薬総数 ^c	3.9 (2.1, 1-10)→3.1 (1.4, 1-7)***	5.0 (2.0, 2-8)→3.7 (1.1, 2-5) n.s.	
Global Improvement	3.63	5.57	

^a治療開始時データで比較。

^b平均 (標準偏差, 範囲)。Mann-Whitney's U test で比較。

^c開始時→終了時のデータ。

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 ****p<0.0001 (Wilcoxon signed rank test)。

^dFisher's exact test による (p<0.05)。

(Suzuki et al: Psychopharmacology (Berl) 181: 566-575, 2005 の第4表を許可を得て転載。一部改変)

第9表 (治療介入前症例背景)

男性/女性	27/14
入院/外来	23/18
年齢(歳)*	46.1 (17-81)
罹病期間(年)*	20.9 (1-47)
Global Assessment of Functioning*	30.6 (8-55)
Severity of Illness*	4.7 (3-7)
抗精神病薬剤量(クロルプロマジン換算一日量)*	1984 (250-5735)
抗精神病薬剤数*	3.6 (1-5)

*平均(範囲).

(Suzuki et al: Int Clin Psychopharmacol 18: 323-329, 2003の第2表を許可を得て転載, 一部改変)

第10表 (減量後の結果)

改善/不変/悪化症例数	23/13/5
Global Assessment of Functioning	37.2 (20-80)**
Severity of Illness	4.2 (2-7)*
抗精神病薬用量(クロルプロマジン換算一日量)	812 (50-4823)***
抗精神病薬剤数	2.2 (1-5)***
Global Improvement	3.2 (1-6)

*p<0.01 **p<0.001 ***p<0.0001 (Wilcoxon signed rank test).

(Suzuki et al: Int Clin Psychopharmacol 18: 323-329, 2003の第3表を許可を得て転載, 一部改変)

認めた。

成功40例中26例が主観的に改善したと評価し、うち18例は服用する回数が減って楽になったためと答えた。抗精神病薬単剤治療を受けていた25例を末梢血中半減期に基づき検討したところ、複数回投与が推奨されている薬剤で治療されていた12例中10例で、単回投与への移行が可能であった。その一方、末梢半減期が約25時間と長いプロムペリドールによる治療を受けていた2例が悪化した。

3. 減量研究

治療開始時症例背景のデータを第9表に示した。入院23例、平均年齢、罹病期間、GAF、SOIはそれぞれ46歳、21年、31、4.7(顕著な精神障害)であった。クロルプロマジン換算平均抗精神病薬総用量は1984mgであり、33例(80.5%)は1000mg以上の大量療法による治療を受けており、そのうち21例では主剤のみの用量だけで1000mgを越えていた。抗精神病薬剤数は平均3.6剤で、抗精神病薬単剤治療を受けていたのは2例のみであった。

抗精神病薬減量後の結果を第10表に示した。23例は改善、13例は不変、5例が悪化した。改善例中、5例は陽性症状に関して、10例は陰性症状に関して、16例は副作用に関して改善した。悪化例における減量開始から中止までの期間は平均3.5ヵ月(1.5-6ヵ月)であり、精神病症状と精神運動興奮が増悪したが、うち2例は副作用に関しては改善した。

3ヵ月(中央値、平均7.2ヵ月、0.5-48ヵ月)の間に平均抗精神病薬総用量は59.1%削減されて812mgとなり、抗精神病薬剤数は2.2剤にまで有意に削減された(ともにp<0.0001)。GAFは37(p<0.001)、SOIは4.2(p<0.01)へと有意な改善を認めた。

第11表に、減量成功群と失敗群とを年齢、罹病期間、治療開始時抗精神病薬剤量および薬剤数、GAF、SOI、減量率、減量速度に関して比較した結果を示したが、失敗群において開始時抗精神病薬剤量が高かったこと以外有意な差を認めなかった。しかしこの結果は、開始時用量が約5600mgと超大量療法を受けていた症例が悪化したため、この極端な1例を除いて検討すると有意差は消失した。純粋な抗精神病薬単剤治療への移行が可能であったのは11例(26.8%)に過ぎなかったが、低力価薬50mgまでの併用を許容すると、約半数の20例

第11表 (減量成功群と悪化群との比較)

	成功群	悪化群	p値*
年齢(歳)	45.7 (17-81)	49.0 (26-60)	0.473
罹病期間(年)	20.9 (1-41)	27.2 (12-38)	0.2817
開始時抗精神病薬剤量(クロルプロマジン換算一日量)	1769 (250-5735)	3528 (1002-5639)	0.0383
開始時抗精神病薬剤数	3.6 (1-5)	2.8 (2-5)	0.6477
開始時 Global Assessment of Functioning	31.1 (8-55)	27.2 (25-30)	0.8398
開始時 Severity of Illness	4.6 (3-7)	5.0 (4-7)	0.448
削減率(開始時用量-最終用量/開始時用量)×100(%)	62.1 (6.1-96.3)	54.9 (14.5-91.9)	0.8421
削減のベース(削減率/削減に要した月数)	23.0 (1.4-97.9)	20.4 (5.7-53.5)	0.8891

成功群=Global Impressionが4以下。悪化群=5以上。平均(範囲)。

*Mann-Whitney's U testによる。

(Suzuki et al: Int Clin Psychopharmacol 18: 323-329, 2003の第4表を許可を得て転載, 一部改変)

で事実上の単剤治療への移行が可能であった。

考 察

1. 単剤化研究

統合失調症に対する抗精神病薬多種併用療法の是非は議論的である¹⁵⁾。併用療法から単剤治療へ移行することにより、治療効果を判定した先行研究はほとんどない。単剤化移行の結果、総じて対象の重症度や全般的機能が不変であった。その意味では、本介入法は全般的には有効であったといえないかもしれない。しかし、比較的重症例を対象とした研究であったにもかかわらず、多くの場合で併用療法が避けられることが示唆され、原則とされる抗精神病薬単剤治療を概して支持する結果が得られた。

おそらくは内因性の抗コリン活性等に基づく副作用の問題で、従来型低力価薬が主剤として使用されることは少ないようである。減量は当初の目的ではなかったにもかかわらず、抗精神病薬総用量が有意に削減されたことより、従来型低力価薬から高力価薬による単剤治療に移行する場合は、とくに椎体外路症状に注意が必要である。また、単剤移行により悪化した症例では総入院期間が長く、GAFで示される全般的機能も低かったことより、慢性重症例などにおいては、併用療法が避けられない症例も確実に存在するものと考えられる。

2. 単回投与研究

服薬不遵守は医学領域全般で大きな問題であり、特に統合失調症では再発と大いに関連がある¹⁹⁾。また、維持用量に関しては1日あたりのクロルプロマジン換算抗精神病薬用量として300-600 mg/dayが推奨されているが²⁰⁾、用量をどのように分割するかに関する研究はこれまで少ない。今回の治療介入により症状の大幅な改善は認めなかったものの、抗精神病薬総量、総向精神薬剤数は有意に削減された。また、対象の多くは当治療介入に対して好印象を示した。

さらに、就寝前単回投与により有効性に乏しい薬剤が削減でき、患者が専ら好印象を示すことから判断すると、服薬遵守が向上する可能性がある。統合失調症における服薬遵守は困難であるという事実を考えると⁵¹⁾、服用回数簡素化から得られた結果は臨床的示唆に富むものであると考える。この際、特に朝の鎮静には注意すべきで、必要時には用量削減によって対応すべきであると考え。

また、悪化した全例が一日三回服用していたことより、一日あたり頻りに服用している症例における投薬回数削

減には注意を要する。その一方、末梢半減期が短く、複数回投与が推奨されている薬剤でも単回投与できる可能性⁵²⁾が示唆された。

3. 減量研究

通常抗精神病薬は、症状のコントロールが思わしくない場合に増量されるであろうと考えられる。しかし逆説的ではあるが、特に用量が多い場合は、薬剤量削減が積極的な治療選択肢になり得ることが判明した。減量によりGAFで示される全般的機能、およびSOIで示される概括重症度が有意に改善したことは特筆に値する。過去同様に抗精神病薬薬剤量削減を行った研究はいくつか認められ⁵³⁻⁵⁷⁾、結果は概して良好とする先行研究と一致する。

統合失調症治療では通常長期にわたる薬物療法を要する⁵⁸⁾。大量療法の減量が治療選択肢となるという事実は、抗精神病薬総服薬量が増加するにつれリスクが上昇し、QOLにも多大な影響を及ぼす遅発性ジスキネジア⁵⁹⁾等の長期的副作用を考えても非常に重要である。

本研究の対象は重症で多大な機能障害を認めており、この点のみを重視した場合は増薬を選択する人がいるかもしれない。また、過去には大量療法を余儀なくされた病状を認めた可能性は否定できない。しかし先行研究同様、減量により対象の病状が改善した。処方妥当性を継続的に判断しつつ、特に用量が多い場合は、抗精神病薬薬剤量削減を積極的な治療選択肢の一つとして考慮する必要があると考える。この際、どの程度の速度で、どの用量まで削減するかに関する明確な指標はないが、病状を注意深く観察し、徐々に慎重に減量することが望ましい。

上述の研究は専ら従来型抗精神病薬により治療されていた慢性期症例を対象としたものであるが、近年第二世代抗精神病薬の使用頻度は増加してきており、我が国も例外ではない¹⁶⁾。また、有用性の過大評価には注意が必要だが⁶⁰⁻⁶¹⁾、最近の研究では後者の有効性が指摘されてきている⁶²⁾。我々は以下に示すように、多種併用大量療法を第二世代抗精神病薬に移行した成功例の後方視的評価⁶³⁾(以降、スイッチング研究と称す)を行っている。

過去にクロルプロマジン換算抗精神病薬総量⁶⁴⁾が1日1000 mg以上で、6週間以上にわたる治療を受けた既往を有する、DSM-IV⁶²⁾に基づく慢性統合失調症患者のうち、第二世代抗精神病薬(Kupfer and Sartoriusによる⁶⁴⁾単剤治療に移行し、症状に有意な改善を認めた症例を後方視的に評価した。最終転帰は薬剤変更12週後とし、ルーチンに評価されていたGAF⁶²⁾およびCGI⁶⁴⁾に基づいて効果判定を行った。また、抗精神病薬以外の

第12表 (治療介入前症例背景)

	平均±標準偏差 (最小値-最大値)
年齢 (歳)	40.8±13.0 (21-67)
罹病期間 (年)	16.8±12.7 (2-52)
総入院回数	4.4±4.3 (1-20)
総入院期間 (年)	4.6±6.5 (0.5-33)
教育 (年)	12.0±2.6 (6-16)
Global Assessment of Functioning	31.5±7.8 (15-51)
Severity of Illness	5.8±0.5 (5-7)
抗精神病薬剤数	3.5±1.0 (2-5)
抗精神病薬剤量 (クロロプロマジン換算一日量)	2203±1085 (1050-5183)
向精神薬総数	6.8±1.7 (3-11)

(Suzuki et al : Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 28 : 361-369, 2004 の第2表を許可を得て転載、一部改変)

第13表 (第二世代抗精神病薬による単剤治療移行後の結果)

	平均±標準偏差 (最小値-最大値)
Global Assessment of Functioning	31.5±7.8 (15-51)→47.2±7.1 (31-59)*
Severity of Illness	5.8±0.5 (5-7)→4.6±0.6 (4-6)*
抗精神病薬剤数	3.5±1.0 (2-5)→1.1±0.3 (1-2)*
抗精神病薬剤量 (クロロプロマジン換算一日量)	2203±1085 (1050-5183)→619±231 (300-1200)*
向精神薬総数	6.8±1.7 (3-11)→2.6±0.7 (2-4)*
Global Improvement	2.4±0.5 (2-3)

p<0.0001 (Wilcoxon signed rank test).

*Suzuki et al : Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 28 : 361-369, 2004 の第4表を許可を得て転載、一部改変)

向精神薬も通常臨床の範囲内で簡素化された。この際スイッチング前の SOI が 5 以上で、第二世代抗精神病薬への変更により、GAF 評点が少なくとも 10 点改善した症例を選択した。

25 名の症例を同定した (入院 18 例)。第二世代抗精神病薬に移行する前の症例背景を第 12 表に示し、第二世代抗精神病薬変更後の最終転帰を第 13 表に示した。GAF, SOI, 抗精神病薬剤量, 抗精神病薬剤総数, 向精神薬総数はそれぞれ 32 から 47, 5.8 から 4.6, 2203 mg/day から 619 mg/day, 3.5 剤から 1.1 剤, 6.8 剤から 2.6 剤となり、いずれも有意差を認めた (p<0.0001)。入院 11 例は退院でき、更に 4 例は退院可能と判断された (計 83.3%)。

従来型抗精神病薬治療による病状のコントロールが思わしくないとき、安易に更に追加するのみでは多種併用療法に繋がる。こうした治療は根拠に欠け、副作用を増悪させる可能性がある^{15, 63)}。治療反応が乏しい場合は薬剤変更の候補となる。結果より、抗精神病薬多種併用・大量療法にすら反応せず、かつては治療困難と考えられていたであろう症例においてですら、第二世代抗精神病

薬単剤治療が奏効する場合があることが示唆された。

以上を総括すると、大量療法からの用量削減は対象の病状を改善し、ゆえに推奨に値する治療法であること、抗精神病薬併用療法は多くの場合単剤治療に移行でき、さらに就寝前一回投与とすることにより、多くの場合有用性に乏しい薬剤の削減が可能であるとともに、自覚的好印象が得られることが判明した。また、多種併用・大量療法から第二世代抗精神病薬治療へ移行することにより好転する可能性が伺われた。

筆者らは、以前より薬物療法が特異的である我が国における現状を問題視してきたが^{66, 67)}、実証性に乏しい治療法が汎用されているなか、有用性に関するエビデンスが極めて乏しい抗精神病薬の多種併用・大量療法の検証がなされたことは意義深いと考える。我々の研究結果は、そうした治療法を日常的に行うことを支持しない。

限 界

単剤化研究, 単回投与研究, および減量研究に関して

は、専ら従来型抗精神病薬を扱ったものである。さらに、前向きオープン試験であり、治療者、評価者が処方内容を知っていること、比較対照群がないこと、症例数が少ないことなどの問題点が指摘される。また、単剤化研究、減量研究では、全般的機能、臨床的印象のみの評価に終始しており、評価尺度の面で不十分であることなどが問題点として挙げられる。

また単剤化研究では、ベースラインの抗精神病薬総用量が1171 mgと高用量であることより、むしろ薬剤減量が先行すべきだった可能性がある。一般的に従来型抗精神病薬は一括して扱われており、結果として抗精神病薬剤量は有意に減少したため、ある種の減量研究であったとの解釈も成立しうる。

単回投与研究では、症例は様々な半減期を有する抗精神病薬のみならず、半減期の異なる種々の向精神薬を服用していたため、かつ薬剤削減の影響も相まって結果が不明確となっている。抗精神病薬削減率は24.6%と低く、最終量の722 mgは更に減量できたかもしれないなどの問題点がある。

減量研究では、対象が一般的には十分量、十分期間にわたる単剤治療に反応しない場合に定義される治療抵抗例⁶⁾として分類されるか、単剤治療に移行できたのは半数に満たない、最終量の812 mgは推奨される維持用量より依然高く、どのベースでの用量まで削減できるかが判然としないなどの限界がある。

スイッチング研究においては、後方視的評価であるため、対象がどの程度一般的であるか、すなわち治療反応性や代謝能力における個人差の問題に関する検討が不十分であり、薬剤変更の方法が不均一である、複数の第二世代抗精神病薬を扱ったなどの限界がある。

診断基準としてはDSM-IVとICD-10を用いたが、臨床的には問題ないものと思われる。本研究では特性の異なる種々の抗精神病薬を扱った。従来型抗精神病薬はドーパミンD₂受容体を遮断するという共通の作用機序を有し、しばしば総称されているが、単剤化研究において等価を保つことを原則としたものの、薬剤量が削減されたことからそれぞれの薬剤の特性が異なることが示唆され、特定の薬剤に関しての治療介入は今後の検討課題として残る。

また、血中濃度やPositron Emission Tomographyなどを用いて末梢および中枢における薬物動態、さらには薬力学的作用などを加味しつつ検討する可能性が示唆される。治療反応もしくは非反応に関するより正確な予想因子、どの治療介入をどの順序で適応するのが最善なのか、という問題点に関しても検討を要する。

このような限界を認識しつつ結果を評価する必要があるが、実際臨床においては全般的機能、臨床的印象は簡便であり有用性が高い。減量研究により過去の研究結果との一致を見た。スイッチング研究に関しては、治療抵抗例に対する効果に関しては結果の一致をみていないものの³⁹⁾、第二世代抗精神病薬治療への移行により、一見安定した症例においてですら更なる改善を見たとする先行研究を認める^{28, 29)}。統合失調症薬物療法の原則であるべきとされる、単剤治療に関する研究は依然不十分である。単回投与は、薬剤量削減とともに主観的好印象をもたらすため、ひいては長期的服薬遵守につながる可能性がある。これらの課題に関しては更なる研究が必要である。

総括

我々は主に慢性期の統合失調症症例に対して、しばしば経験的に行われてきた治療法を批判的に検討した。治療転帰を第14表に要約した。大量療法からの用量削減、もしくは就寝前一回投与への移行は有用となりえる。また、抗精神病薬併用療法は多くの場合単剤治療に移行できることが示された。第二世代抗精神病薬による治療の有用性も確認された。

精神症状のみならず社会機能、認知機能の改善、更には社会的自立という観点から判断すると、統合失調症の治療は困難である場合が少なくない⁶⁰⁾。その病因も依然判明していない。Endophenotypeなどを利用してより均一な集団を同定する試みがなされてきてはいるものの⁶¹⁾、現在までのところ、患者の臨床的プレゼンテーションのみに基づき診断される統合失調症の不均一性は古くからよく知られている⁷⁰⁻⁷²⁾。

エビデンスは臨床試験からもたらされ、既存のエビデンスを集約して治療ガイドライン⁷³⁾やアルゴリズム³⁾が作成されるが、それらを個人レベルで適応することの限界も認識しておく必要がある。エビデンスの基となる臨床研究における高い脱落率^{25, 74)}、種々のバイアス^{74, 75)}などの問題点にも留意する必要がある。本来そうあるべきとされるが³⁾、薬物療法を順序立てて行うという一連の治療に関する研究結果は、ようやく最近になって報告されてくるようになった^{4, 25-27)}に過ぎないのが実情である。

しかし、現在の薬物療法を最適化する際には既存のエビデンスに拠るしかない。薬剤反応性の個人レベルでの差異⁷⁰⁾などを念頭におきつつ、個別の症例に柔軟に適応していくことが最適な薬物療法であろう。病状が思わしくない場合に、薬剤量を増やすか、または他の薬剤を追

第14表 (各治療介入による治療転帰の要約)

	単剤化研究	単回投与研究	減量研究	スイッチング研究 ^{a)}
Global Assessment of Functioning	36→36 n.s.	50→51*	31→37***	32→47****
Severity of Illness	4.8→4.8 n.s.	4.4→4.4 n.s.	4.7→4.2**	5.8→4.6****
抗精神病薬剤量 (クロロプロマジン換算一日量)	1171→952****	957→722****	1984→812****	2203→619****
抗精神病薬剤数	3.0→1.4****	1.9→1.6**	3.6→2.2****	3.5→1.1****
向精神薬剤総数	評価せず	4.0→3.2****	評価せず	6.8→2.6****
Brief Psychiatric Rating Scale	評価せず	54→54 n.s.	評価せず	評価せず
Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale	評価せず	7.2→6.9*	評価せず	評価せず
Global Improvement	4.1	3.9	3.2	2.4
主観的Global Improvement	評価せず	2.7 ^{a)}	評価せず	評価せず

n.s. 有意差無し *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 ****p<0.0001 (Wilcoxon signed rank test).
^{a)}成功例における評価

加するという狭い選択肢だけでは不十分である。エビデンスがない以上、抗精神病薬併用・大量療法が妥当なのは、(それ以外の薬物療法では効果不十分で、かつ)その治療による反応性および忍容性が良好な場合のみであり、十分な効果判定なしにそうした治療法が漫然と継続されることは問題視されるべきである。現在の一般的位置づけは、クロザピンに対しても治療反応が不十分な例などに対する、まさに最終手段である^{2,3)}ことを認識する必要がある。

最後に、今後治療ガイドライン、アルゴリズム³⁾の是非を判断するなどの方法を通じて⁷⁾、統合失調症急性期治療を最適化することより、慢性期における薬物療法を見直す必要が出てくるであろうと考える。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室鹿島晴雄教授に深謝いたします。また、本研究を直接御指導頂いた慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室非常勤講師、翠星ヒーリングセンター八木剛平総長、慶應義塾大学医学部精神・神経科渡邊衛一郎講師に深く感謝いたします。さらに、終始御協力と御助言を頂いた防衛医科大学校精神科田辺英講師、慶應義塾大学精神・神経科学教室内田裕之博士をはじめとする慶應義塾大学精神・神経科学教室精神薬理研究室の先生方に御礼申し上げます。

本研究の一部は、第11回日本臨床精神神経薬理学会(2001, 広島)、XII World Congress of the World Psychiatric Association (2002, Yokohama)、第13回日本臨床精神神経薬理学会(2003, 弘前)、XXIV

Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum (2004, Paris), で発表した。

文 献

- 鈴木健文, 渡邊衛一郎, 八木剛平, 鹿島晴雄: 統合失調症における抗精神病薬多種併用療法は妥当か?. 日本神経精神薬理学雑誌, 25: 159-168, 2005
- Stahl SM, Grady MM: A critical review of atypical antipsychotic utilization: Comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 11: 313-327, 2004
- Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Ereshefsky L, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller del D, McEvoy JP, Rush AJ, Saeed SA, Schooler NR, Shon SP, Stroup S, Tarin-Godoy B: The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiatry* 65: 500-508, 2004
- Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, McGee MF, Simpson GM, Stevens MC, Lieberman JA: The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull*. 29: 15-31, 2003
- Prien RF, Cole JO: High dose chlorpromazine therapy in chronic schizophrenia. Report of National Institute of Mental Health-psychopharmacology research branch collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry* 18: 482-495, 1968
- McClelland HA, Farquharson RG, Leyburn P, Furness JA, Schiff AA: Very high dose fluphenazine decanoate: a controlled trial in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 33: 1435-1439, 1976

- 7) Van Putten T, Marder SR, Mintz J : A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 754-758, 1990
- 8) Rifkin A, Doddi S, Karajgi B, Borenstein M, Wachspress M : Dosage of haloperidol for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48 : 166-170, 1991
- 9) Volavka J, Cooper T, Czobor P, Bitter I, Meisner M, Laska E, Gastanaga P, Krakowski M, Chou JC, Crowner M, Douyon R : Haloperidol blood levels and clinical effects. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 354-361, 1992
- 10) Citrome L, Jaffe A, Levine J : Dosing of second-generation antipsychotic medication in a state hospital system. *J Clin Psychopharmacol* 25 : 388-391, 2005
- 11) Citrome L, Jaffe A, Levine J, Lindenmayer JP. Dosing of quetiapine in schizophrenia : how clinical practice differs from registration studies. *J Clin Psychiatry* 66 : 1512-1516, 2005
- 12) Hamann J, Ruppert A, Auby P, Pugner K, Kissling W : Antipsychotic prescribing patterns in Germany : a retrospective analysis using a large outpatient prescription database. *Int Clin Psychopharmacol* 18 : 237-242, 2003
- 13) Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC : Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry* 65 : 1377-1388, 2004
- 14) Lerner V, Libov I, Kotler M, Strous RD : Combination of "atypical" antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28 : 89-98, 2004
- 15) Stahl SM : Focus on antipsychotic polypharmacy : evidence-based prescribing or prescribing-based evidence? *Int J Neuropsychopharmacol* 7 : 113-116, 2004
- 16) 富田真幸, 稲垣中, 高野晴成, 菊地俊暁, 竹内啓善, 島内智子, 岸本泰士郎, 野村健介, 中川敦夫, 山澤涼子, 内田裕之, 鈴木健文, 野崎昭子, 角田健一, 富田敦子, 船山道隆, 渡邊衛一郎, 岩下覚, 八木剛平 : 非定型抗精神病薬の普及度と適応に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費統合失調症の治療及びリハビリテーションのガイドライン作成とその実証的研究総括研究報告書 (主任研究者 浦田重治郎), 49-58, 2004
- 17) Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R, Risperidone-USA-79 Study Group : A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 346 : 16-22, 2002 (Erratum in : *N Engl J Med* 346 : 1424, 2002)
- 18) Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA : Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159 : 255-262, 2002 (Erratum in : *Am J Psychiatry* 159 : 2132, 2002)
- 19) Conley RR, Mahmoud R : A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 158 : 765-774, 2001 (Erratum in : *Am J Psychiatry* 158 : 1759, 2001)
- 20) Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD : Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 17 : 407-418, 1997
- 21) Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG : Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 54 : 549-557, 1997
- 22) Lambert M, Haro JM, Novick D, Edgell ET, Kennedy L, Ratcliffe M, Naber D : Olanzapine vs. other antipsychotics in actual out-patient settings : six months tolerability results from the European Schizophrenia Out-patient Health Outcomes study. *Acta Psychiatr Scand* 111 : 232-243, 2005
- 23) Fujita K, Fukuchi T, Yuasa S, Inada E, Tarao Y, Kanemoto K : Switch from risperidone to perospirone in patients with chronic schizophrenia. *Clin Drug Investig* 24 : 295-299, 2004
- 24) Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 789-796, 1988
- 25) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK ; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators : Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353 : 1209-1223, 2005
- 26) McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK ; CATIE Investigators : Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 163 : 600-610, 2006
- 27) Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK ; CATIE Investigators : Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 163 : 611-622, 2006

- 28) van Os J, Bossie CA, Lasser RA : Improvements in stable patients with psychotic disorders switched from oral conventional antipsychotics therapy to long-acting risperidone. *Int Clin Psychopharmacol* 19 : 229-232, 2004
- 29) Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, Ingenito GG behalf of the Aripiprazole Study Group. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents : a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 166 : 391-399, 2003
- 30) Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J : Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 5 : 26, 2005
- 31) Chong MY, Tan CH, Fujii S, Yang SY, Ungvari GS, Si T, Chung EK, Sim K, Tsang HY, Shinfuku N : Antipsychotic drug prescription for schizophrenia in East Asia : rationale for change. *Psychiatry Clin Neurosci* 58 : 61-67, 2004
- 32) Sernyak MJ, Rosenheck R : Clinicians' reasons for antipsychotic coprescribing. *J Clin Psychiatry* 65 : 1597-1600, 2004
- 33) Potter WZ, Ko GN, Zhang LD, Yan WW : Clozapine in China : A review and preview of US/PRC collaboration. *Psychopharmacology* 99(Suppl) : S87 - 91, 1989
- 34) Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A : Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 171 : 569-573, 1997
- 35) Anil Yagcioglu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut T, Tumuklu M, Yazici MK, Alptekin K, Ertugrul A, Jayathilake K, Gogus A, Tunca Z, Meltzer HY : A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine : efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 66 : 63-72, 2005
- 36) Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Shaughnessy RA : Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 162 : 130-136, 2005
- 37) Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, Falkai P, Pomarol-Clotet E, McKenna PJ, Stip E, Williams R, MacEwan GW, Wasan K, Procyshyn R ; Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group : Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 354 : 472-482, 2006
- 38) Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, Olie JP, Loo H, Gourion D : Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 29 : 28-33, 2006
- 39) Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B : Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia : a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 158 : 518-526, 2001
- 40) Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Nomura K, Takano H, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H : Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 7 : 133-142, 2004
- 41) WHO : The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva : World Health Organization, 1992
- 42) APA : Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed). Washington, DC : American Psychiatric Association, 1994
- 43) 稲垣中, 稲田俊也, 藤井康男, 八木剛平, 吉尾隆, 中村博幸, 山内惟光 : 向精神病薬の等価換算. 星和書店, 1999
- 44) Guy W : ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Washington DC : Department of health, education and welfare, pp.217-222, 1976
- 45) Suzuki T, Uchida H, Takeuchi H, Nomura K, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H : Simplifying psychotropic medication regimen into a single night dosage and reducing the dose for patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 181 : 566-575, 2005
- 46) Overall JE, Gorham DR : The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 10 : 799-812, 1962
- 47) Inada T, Yagi G, Miura S : Extrapyramidal symptom profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with olanzapine or haloperidol. *Schizophr Res* 57 : 227-238, 2002
- 48) Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Tomita M, Tsunoda K, Nomura K, Takano H, Tanabe A, Watanabe K, Yagi G, Kashima H : Reducing the dose of antipsychotic medications for those who had been treated with high-dose antipsychotic polypharmacy : an open study of dose reduction for chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 18 : 323-329, 2003
- 49) Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV : Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia : a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 63 : 892-909, 2002
- 50) Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, Green-Paden LD, Tenhula WN, Boerescu D, Tek C, Sandson N, Steinwachs DM : The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) : updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull* 30 : 193-217, 2004

- 51) O'Donnell C, Donohoe G, Sharkey L, Owens N, Migone M, Harries R, Kinsella A, Larkin C, O'Callaghan E. Compliance therapy : a randomised controlled trial in schizophrenia. *BMJ* Oct 11 ; 327 (7419) : 834, 2003
- 52) Chengappa KN, Parepally H, Brar JS, Mullen J, Shilling A, Goldstein JM : A random-assignment, double-blind, clinical trial of once- vs twice-daily administration of quetiapine fumarate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder : a pilot study. *Can J Psychiatry* 48 : 187-194, 2003
- 53) Inderbitzin LB, Lewine RR, Scheller-Gilkey G, Swofford CD, Egan GJ, Gloersen BA, Vidanagama BP, Wateraux C : A double-blind dose-reduction trial of fluphenazine decanoate for chronic, unstable schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 151 : 1753-1759, 1994
- 54) Smith RC : Lower-dose therapy with traditional neuroleptics in chronically hospitalized schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 51 : 427-429, 1994
- 55) Hirschowitz J, Hitzemann R, Piscani K, Burr G, Frecska E, Culliton D, Mann M, Curtis C. The Dose Reduction in Schizophrenia (DORIS) Study : a final report : *Schizophr Res* 23 : 31-43, 1997
- 56) Carpenter WT Jr, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Lann HD, Breier AF, Summerfelt AT : Comparative effectiveness of fluphenazine decanoate injections every 2 weeks versus every 6 weeks. *Am J Psychiatry* 156 : 412-418, 1999
- 57) Volavka J, Cooper TB, Czobor P, Lindenmayer JP, Citrome LL, Mohr P, Bark N : High-dose treatment with haloperidol : the effect of dose reduction. *J Clin Psychopharmacol* 20 : 252-256, 2000
- 58) Muller N : Mechanisms of relapse prevention in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 37 Suppl 2 : S141-147, 2004
- 59) Latimer PR : Tardive dyskinesia : a review. *Can J Psychiatry* 40 (7 Suppl 2) : S49-54, 1995
- 60) Lieberman JA : Comparative effectiveness of antipsychotic drugs. A commentary on : Cost Utility Of The Latest Antipsychotic Drugs In Schizophrenia Study (CUtLASS 1) and Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE). *Arch Gen Psychiatry* 63 : 1069-1072, 2006
- 61) Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW : Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia : Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 63 : 1079-1087, 2006
- 62) Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W : New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361(9369) : 1581-1589, 2003
- 63) Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Yagi G, Kashima H : A clinical case series of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy with a second-generation agent on patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28 : 361-369, 2004
- 64) Kupfer DJ, Sartorius N (Eds) : The usefulness and use of second-generation antipsychotic medications. *Curr Opin Psychiatry* 15 (suppl 1) : s1-s51, 2002
- 65) Stahl SM : Antipsychotic polypharmacy, part 2 : tips on use and misuse. *J Clin Psychiatry* 60 : 506-507, 1999
- 66) 鈴木健文, 高野晴成, 渡邊衛一郎, 八木剛平 : 抗精神病薬の多剤併用大量療法への対応ガイドライン. *臨床精神薬理*, 4 : 1423-1430, 2001
- 67) 鈴木健文, 内田裕之, 渡邊衛一郎, 八木剛平 : 抗精神病薬多剤併用療法に対する減量・減薬の試みー対応ガイドラインー. *精神科治療学*, 18 : 899-906, 2003
- 68) Rosenheck R, Leslie D, Keefe R, McEvoy J, Swartz M, Perkins D, Stroup S, Hsiao JK, Lieberman J : CATIE Study Investigators Group : Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163 : 411-417, 2006
- 69) Gottesman II, Gould TD : The endophenotype concept in psychiatry : etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160 : 636-645, 2003
- 70) Ciompi L : The natural history of schizophrenia in the long term. *Br J Psychiatry* 136 : 413-420, 1980
- 71) Davidson L, McGlashan TH : The varied outcomes of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 42 : 34-43, 1997
- 72) Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR : Remission in schizophrenia : proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162 : 441-449, 2005
- 73) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J : American Psychiatric Association ; Steering Committee on Practice Guidelines : Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161(Suppl) : 1-56, 2004
- 74) Kemmler G, Hummer M, Widschwendter C, Fleischhacker WW. Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs : a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 1305-1312, 2005
- 75) Montgomery JH, Byerly M, Carmody T, Li B, Miller DR, Varghese F, Holland R : An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Control Clin Trials* 25 : 598-612, 2004
- 76) Basile VS, Masellis M, Potkin SG, Kennedy JL : Pharmacogenomics in schizophrenia : the quest for individualized therapy. *Hum Mol Genet* 11 : 2517-2530, 2002
- 77) Miller AL, Crismon ML, Rush AJ, Chiles J, Kashner

TM, Toprac M, Carmody T, Biggs M, Shores-Wilson
K, Chiles J, Witte B, Bow-Thomas C, Velligan DI,
Trivedi M, Suppes T, Shon S. The Texas medication

algorithm project : clinical results for schizophrenia.
Schizophr Bull 30 : 627-647, 2004
