

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17118

研究課題名（和文）統合失調症寛解期の持効性注射剤の減量とその後の再発を予測するバイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Exploring biomarkers to predict relapse after dose reduction of long-acting injection of antipsychotics in stable schizophrenia

研究代表者

高須 正太郎（TAKASU, Shotaro）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教（専修医）（臨床研究）

研究者番号：90837014

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、第2世代抗精神病薬の持効性注射剤の投与を受けて、症状の安定している統合失調症患者を対象として、注射剤の用量を減量する群と維持する群に無作為に分け、その後52週間に渡って追跡し、精神症状、認知機能、社会機能、主観的体験、副作用を評価した。目標症例数を100名としていたが、Covid-19の感染拡大により被験者の組入れが大幅に遅れ、38名の組入れにとどまり、うち24名が評価を完了した。24名のうち再発した患者は減量群・維持群ともにおらず、また、精神症状、認知機能、社会機能、主観的体験、副作用の全項目において、減量群と維持群の間に有意差は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床試験に組入れた被験者の数が目標数に達していないため、統計的に厳密な結論ではないものの、少なくとも現時点では、全被験者が再発なく持効性注射剤の用量を減量できており、安定した統合失調症の持効性注射剤の用量減量は可能であるという我々の仮説を裏付ける結果になることが期待される。持効性注射剤の用量が減量可能となれば、患者さんが受ける恩恵は多大であるだけでなく、国の医療費削減にもつながる。

研究成果の概要（英文）：We conduct a double-blind, 52-week, multi-center, RCT to examine SGA-LAI dose reduction by 50% or to MEDs at the lowest in 100 stable patients with schizophrenia, especially focusing on cognitive function as well as subjective experiences. Due to Covid-19 pandemic, only 38 subjects have been enrolled at the end of this project and 24 subjects have completed 52-week assessments. None of them relapsed during the follow-up period. We conducted statistical analysis for time-series data on psychiatric symptoms, cognitive functions, social functions, subjective experiences, and side effects. No significant difference between two groups was observed for all items.

研究分野：精神薬理学

キーワード：統合失調症 再発 持効性注射剤 第2世代抗精神病薬 減量 認知機能 主観的体験 社会機能

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は有病率約 1%の common disease であり、若年で発症し、幻覚妄想や無為自閉等の症状が出現する。その後は再発を繰り返し、生活・社会機能の障害をきたす重篤な慢性疾患である。治療の主体は抗精神病薬であり、急性期の症状が改善した寛解期にも、再発予防のために治療を継続する必要がある。しかし、統合失調症は病識に乏しく、服薬アドヒアランスが低い。このため、1回の注射で2~4週間効果が持続する持続性注射剤(LAI)が開発され、服薬自己中断による再発を防ぐべく、世界中で広く用いられている。現在、第1世代抗精神病薬(FGA)に比べて錐体外路症状の出現が少ない第2世代抗精神病薬(SGA)-LAIが主流であるが、SGAもFGAと同様に用量依存性の副作用(錐体外路症状、心臓突然死、認知機能障害等)を引き起こすため、極力少ない用量での継続が望ましい。しかし、寛解期においてSGA-LAIの減量に関するエビデンスは存在しない。また、どのような患者であればLAIを減量できるかどうかについてもわかっていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、SGA-LAIを投与されている寛解期の統合失調症患者を対象として、①SGA-LAIの用量を50%または最小有効用量まで減量する群と維持する群を比較する52週間の二重盲検RCTを行い、減量が再発や副作用(錐体外路症状、認知機能障害等)に与える影響を検証すること、②DA・Glu・GABA神経機能や脳内機能的結合を網羅的に測定し、再発との関係を調べ、減量の成功・失敗(=減量後の再発の有無)を予測するバイオマーカーを見つけることである。

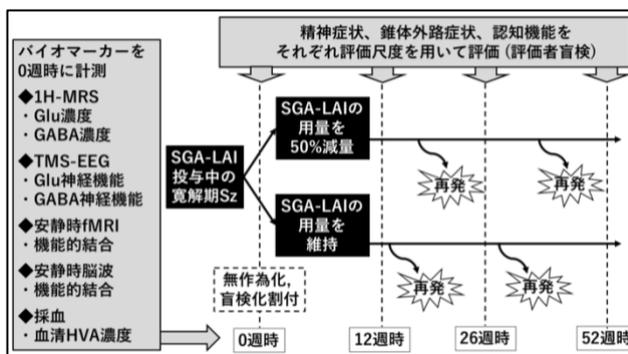
### 3. 研究の方法

本研究はSGA-LAI投与中の寛解期の統合失調症患者を対象とした3ヶ年計画の二重盲検RCTである。SGA-LAIの用量を50%もしくは最小有効用量まで減量した群と維持した群を52週間追跡し、精神症状、認知機能、社会機能、副作用(錐体外路症状等)等の変化を評価する。本研究は100名の被験者のリクルートを目指した。また、そのうち同意を得られた被験者については0週時点で、ドパミン、グルタミン酸、GABA神経機能と脳内機能的結合を測定し、減量後の再発の有無との関連を検討することで、減量の成功・失敗を予測するバイオマーカーを探索する。

(1) 対象：外来通院中の寛解期の統合失調症または統合失調感情障害患者で、リスペリドン LAI またはパリペリドン LAI の投与を受け、かつその用量について6ヶ月以上変化がない者。

(2) 介入：被験者を、SGA-LAI 減量群(元の用量を50%に減量する、ただし最小有効用量を超える減量を行わない)、SGA-LAI 維持群(元の用量を継続する)のいずれかにコンピューターによる中央無作為割り付けを行い、52週間追跡する。なお、最小有効用量はリスペリドン 25 mg/2週、パリペリドン 50 mg/4週とする。

(3) 評価：0, 12, 24, 52週の時点で以下の項目を評価する。①精神症状(PANSS)、②認知機能(BACS)、③社会機能(PSP)、④錐体外路症状(DIEPSS)、⑤自律神経系の副作用(UKU)、⑥リスペリドンおよびその活性代謝物(9-OH-risperidone)の血中濃度(0, 12週のみ) (4) バイオマーカー：被験者のうち同意を得られた者については、0週時に以下を測定する。①1H-MRS：前頭前野におけるGlu, GABA濃度、②TMS-EEG：前頭前野におけるintracortical facilitation(ICF)(Glu作動性神経機能を反映)およびshort interval intracortical inhibition(SICI)(GABA作動性神経機能を反映)、③RS-fMRI：前頭前野とその他の皮質・基底核との機能的結合、④RS-EEG：前頭前野とその他の皮質との機能的結合、⑤血清HVA(DA作動性神経機能を反映)



### 4. 研究成果

初年度は倫理審査や研究体制の構築に時間を要し、2年目以降は新型コロナウイルス感染拡大やそれに伴う非常事態宣言の影響により、多くの病院において研究実施が自粛されたため、被験者の組入れが当初の予定より大幅に遅れた。結果として、目標症例数100名に対して、38名の組入れにとどまった。本臨床試験に参加した38名のうち、52週間の追跡・評価が完了した症例は19名であり、5名は追跡期間中に脱落した。残る14名は現在も追跡・評価を継続している。

脱落した5名の内訳は、試験参加への同意撤回が3名、入院が1名、死亡が1名であった。死亡した症例は、持病の身体疾患に起因するものであり、本研究との因果関係は否定されている。

評価を完遂した19名および脱落した5名の計24名の盲検化を解除し、統計解析を行なった。割り付けは用量維持群が13名、用量減量群が11名であり、全症例が統合失調症で、パリペリドンLAIの投与を受けていた。年齢、性別、罹病期間、治療期間、過去の入院回数、LAIの用量といった患者背景は、2群間で統計的有意差はみられなかった。脱落した症例は、用量維持群が3名、用量減量群は2名であったが、2群間で脱落率の統計的有意差は見られなかった。各群ともに追跡期間中に再発した症例数はいなかった。

精神症状（PANSS）、認知機能（BACS）、社会機能（PSP）、主観的体験、副作用（DIEPSS、UKU、血中プロラクチン濃度、体重）の経時的データを、反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析を行なったところ、全ての項目において、用量維持群と用量減量群との間に有意差は見られなかった。なお、認知機能（BACS）については2群間で有意差はなかったものの、用量維持群では不変～やや悪化しているのに対して、用量減量群においてわずかな改善傾向がみられた。

バイオマーカーについては、血清HVAを除き全被験者で同意を得ることができなかった。血清HVAは現在、検体の測定の準備を進めており、結果はまだ得られていない。

以上はあくまで中間解析の結果であり、症例数が不足しているため統計学的に厳密な結論ではない。しかし、少なくとも現時点では、全被験者が再発なく持効性注射剤の用量を減量できおり、安定した統合失調症の持効性注射剤の用量減量は可能であるという我々の仮説を裏付ける結果になることが期待される。今後も、目標症例数である100名の組入れを目指して本臨床試験は継続する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高須 正太郎, 竹内 啓善
2. 発表標題 1. 医師主導の二重盲検無作為化比較試験を立ち上げ、進める中で経験した困難と解決法
3. 学会等名 日本臨床精神神経薬理学会 第30回 学術集会（オンライン）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------