

Evidence

Explanation

成人統合失調症患者における精神科再入院と抗精神病薬(併用療法 vs 単剤療法)の関連性

Tiihonen J, et al. JAMA Psychiatry. 2019;76:499-507.

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康増進・行動学分野准教授 渡辺 範雄

はじめに

現在、国内外の統合失調症の治療ガイドラインは慢性期治療において抗精神病薬の単剤療法を推奨しています。複数の抗精神病薬の併用は身体的健康への影響などのリスクがあるため、一時的な症状の鎮静目的を除いて統合失調症の再発予防に対する有効性は疑問視されてきました。単剤療法で効果が不十分であれば併用療法が検討されますが、慢性期治療における併用療法のエビデンスは乏しいといわざるをえない状況でした。

短期アウトカムとしての急性期症状はランダム化比較試験(RCT)によって評価されますが、長期アウトカムとしての慢性期症状をRCTで評価することはさきわめて困難です。単剤実薬治療が対照群であるため有意差を検出するならば必要なサンプルサイズが大きくなること、また長期にわたる追跡が必要となり研究からの参加者の脱落増加が避けられないことなどがRCTの実施を困難にする理由として挙げられます。

今回はこれらの課題を新たな手法を用いて回避し、「統合失調症の慢性期治療において真に単剤療法が優れているのか」という重要な臨床疑問のエビデンス創出に取り組んだ2019年の研究をご紹介します¹⁾。

試験デザインの工夫

本研究の筆頭著者であるスウェーデン・カロリンスカ研究

所のTiihonen氏は、これまで国家規模のコホート観察研究デザインで抗うつ薬や抗精神病薬を検討し、エビデンスを報告してきた研究者です。本研究ではフィンランドの全国登録データベースを用いた観察研究を実施し、統合失調症慢性期治療における抗精神病薬の単剤療法と併用療法で再入院リスクを比較しています。ただし、観察研究では選択バイアスと曝露・介入の両方と関連をもつ交絡因子が問題となります。統合失調症は再発や増悪から再入院を繰り返すこともよくみられるため、個人と個人を比較し解析する個人間解析(between-individual analyses)ではこれらの問題が避けられません。実際、2014年に報告された大規模観察研究では、抗精神病薬による併用療法は単剤療法と比較して再入院・死亡リスクが約40%低くなることが示されましたが²⁾、この結果は選択バイアスの影響を加味して解釈する必要があります。

そこで本研究では、個人間解析ではなく個人内解析(within-individual analyses)という手法を用いて選択バイアスを最小化する工夫がなされました。個人内解析とは、同一個人内でイベント発生ごとに追跡期間をリセットして、異なるデータとして比較を行う解析方法です(図1)。たとえばある個人の長期経過において、フォローアップを開始してから最初の入院(ファーストアウトカム)イベントまでを期間Aとし、ファーストアウトカムイベントの時点からセカンドアウトカムイベントまでを期間Bとしてリセットし、セカンドアウトカム