

氏名（本籍） ^{よしむら}吉村 ^{ゆうさく}優作（岡山県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲第 680 号

学位授与日付 令和2年3月12日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 Optimal Dosing of Risperidone and Olanzapine in the Maintenance Treatment for Patients With Schizophrenia and Related Psychotic Disorders: A Retrospective Multicenter Study

審査委員 教授 岡本 安雄 教授 勝山 博信 教授 和田 健二

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

統合失調症では急性期治療後も継続的な抗精神病薬治療を要するが、効果不足、忍容性不足やアドヒアランス不良による再発率や治療中断率が高いため、維持期の薬物療法の最適化は重要である。抗精神病薬の維持用量はガイドラインなどで提示されているが、維持用量に関するエビデンスは不十分であり、維持期の至適用量域を実証的に検証した報告は少ない。そのような背景で、本研究では統合失調症の維持期治療におけるリスペリドン（RIS）とオランザピン（OLZ）の至適用量域について後方視的に解析を行っている。2004年から2012年に岡山県の精神科病院4施設を退院した統合失調症圏の全症例のうち60歳以下で退院時にRISまたはOLZを単独処方されている症例を解析対象とし、2年間の観察期間中の最頻用量を各症例の維持用量と定義し、退院後2年間の処方継続率を最頻用量階層別で比較することで至適用量を検証している。RIS 344例、OLZ 304例が対象となった。RISの最頻用量階層別の2年間処方継続率は、用量階層間に有意差を認めた。また、RISの高用量群は低用量群と比較して有意に継続率が低かった。一方、OLZでは用量階層間に有意差はなかった。両薬剤の処方継続を比較したところ、OLZがRISよりも有意に優れていた。しかし、低用量群での比較では両薬剤間に有意差はなかった。以上の用量階層別の比較から、維持期の至適用量域はRISが0.5-5.0 mg/日、OLZが2.5 mg-30 mg/日と考えられた。また、OLZのRISに対する優位性は高用量域に限られ、低用量域では両薬剤の有用性に差が認められなかった。RISとOLZの維持期の固定用量無作為割付け試験の実施は倫理的な面などで難しいことから、本研究の臨床的意義は大きいと考えられます。以上のことから、今回の申請論文は医学的に価値があり、学位論文に値するものと評価しました。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

本申請者の学位審査会は2019年12月25日に開催された。まず申請者から15分間程度のプレゼンテーションがなされ、それを受けて約15分間にわたって2名の審査委員と審査委員長より発表内容に関する質疑応答が行われた。

まず申請者から、統合失調症の急性期から維持期にわたる継続的な抗精神病薬治療の必要性や維持期の治療用量に関するエビデンス不足など本研究を実施するに至った背景が説明された後、具体的な方法、主要な結果と考察について、発表論文に沿って簡潔にかつ的確にまとめて発表され、また学術的、医学的重要性についても説明が行われた。

質疑においては、維持用量別の2年間処方継続期間の割合40%をもとにした至適用量域の決定方法、個々の患者の2年間の観察期間中に使用された用量の変動、継続中止の基準、実臨床における急性期・維持期におけるリスペリドン（RIS）とオランザピン（OLZ）の選択の基準、高用量におけるRISとOLZで効果不足が認められた理由などについて質問がなされ、いずれに対しても適切な回答が得られた。また、本研究の臨床的意義として、本研究で示された維持期の至適用量域の下限が、近年行われているRISとOLZの維持期の減量研究の指標となる可能性があるとの説明があった。さらに、今後の展望として、本研究で得られた結果の再検証を行うため、多施設共同の前向き研究をすすめているとの説明があった。

以上より、申請者によっておこなわれた後方視的な調査研究は、統合失調症の維持期におけるRISとOLZの至適用量域を検証した初めての報告であり、学位論文に相応しい優れた内容であり、また、申請者自身の研究領域における知識量と今後の研究遂行能力についても十分と判断され、最終試験の結果として合格としました。