

- lencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions. *Neurosci Lett* 327 : 13-16, 2002
- 22) Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, et al : Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 88 : 83-87, 1999
- 23) Kawanishi Y, Harada S, Tachikawa H, et al : Novel mutations in the promoter and coding region of the human 5-HT_{1A} receptor gene and association analysis in schizophrenia. *Am J Med Genet* 81 : 434-439, 1998

精神病性障害における薬物療法の維持・減量・中止基準

渋谷太志* 塩入俊樹* 染矢俊幸*

抄録：統合失調症を中心とした精神病性障害は一般的に完治の困難な再燃性の病態を持つと言われ、維持療法の重要性が示唆されている。その一方で1回のエピソードの後、再燃を起こさず予後の非常に良い症例が存在することや遅発性ジスキネジアといった副作用の問題などから、全ての症例で漫然と薬物療法を継続することには疑問が投げかけられている。本稿では、どのような患者が、どのような維持療法をどの程度の期間受けた後に薬物療法を中止できるのか、また薬物療法を継続する場合にどの程度まで薬物の減量が行えるか、これらに関する報告を調査して考察を加えた。しかしながら、統合失調症の研究においてさえ、長くとも数年の観察しか行っていないものがほとんどであり、統合失調症以外の精神病性障害の研究に関しては有用なデータは皆無に等しい。今後は統合失調症はもとより、特に統合失調症以外の精神病性障害の長期治療研究が必須である。

臨床精神薬理 7: 747-753, 2004

Key words : psychotic disorder, schizophrenia, maintenance treatment, dosage reduction, discontinuation

I. はじめに

臨床場面で、断薬による症状の再燃を起こし、またそれに伴う入院加療が必要となってしまう多数の患者を目の当たりにしている精神科医にとっては、統合失調症の急性期治療後における維持療法が重要であることに対して異論はないであろう。統合失調症を中心とした抗精神病薬を内服中の患者に対して薬物療法を中断した後の再燃に関する66の研究(計4365人)をまとめた報告²³⁾で、維持療法を続けたグループでは平均9.7ヵ月の観察期間で再燃率が16%であったのに対し、薬物療

法の中断を行ったグループでは同じ期間で再燃率が53%であったことも、維持療法の重要性を支持している。その一方、初回エピソード以降に再燃や機能障害を認めないタイプも存在すること、遅発性の錐体外路症状など薬剤性の副作用、特に認知障害による社会適応の問題、患者や家族の希望、診断の妥当性といった問題などから、現在の薬物療法を半永久的に続けるべきか、減量や中止が可能か、もし可能ならどういった場合に、どういったタイミングで、どのくらいまでの減量や中断が可能かといった疑問点が存在する。今回は統合失調症以外の精神病性障害を含め、薬物の継続、減量、中断について現在までの報告を考察した。

II. 薬物の継続・中止の判断において考慮すべき要因

まず、どのような患者やどのような状況・環境の患者に対し薬物療法の継続(減量)や中止を考慮すべきなのか。前述の抗精神病薬内服患者への

Reduction and discontinuation of the medication in psychotic disorder.

*新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

〔〒951-8510 新潟県新潟市旭町通一番町757〕

Futoshi Shibuya, Toshiki Shioiri and Toshiyuki Someya: Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 757, Asahimachidori-ichibancho, Niigata-shi, Niigata 951-8510, Japan.

断薬後の再燃に関する66の研究²²⁾の中に、それぞれ断薬後の再燃を来たしやすかった因子を調査した多くの研究が存在する。有意に再燃率が高くなる因子としては、研究を行った時点で若年者であること、若年発症であること、臨床試験開始前の安定期に高用量の抗精神病薬を内服していたこと、妄想型以外の病系であること、最近の入院歴があること、社会への適応性が欠如していたこと、男性であること、ピペラジン以外のフェノチアジン系薬剤を内服していたことが挙げられ、これらの条件に該当する患者の場合は薬物療法の中断に注意を払うべきである一方、逆にこの条件に該当しない患者に対しては薬物療法の中断を考慮する可能性があると言えるかもしれない。

また統合失調症やそれに類する精神疾患における再発率や再入院率といった予後予測要因に関しても、様々な調査^{2, 4-8, 10, 15, 18, 19, 21, 30, 39, 46)}が行われており、以下のような要因が指摘されている。その中の予後良好因子を欠く、もしくは予後不良因子を有する患者も、薬物療法の中断は再燃のリスクが高くなると推測される。例えば、発症と経過に関する予後良好因子としては、急性発症であること、発症を促進した要因があること、再燃を起こしたことがないこと、予後不良因子として長い入院歴があることが挙げられ、精神病理学的なものとしては、気分症状、特に抑うつ症状があること、幻覚や妄想が症状の中心であることが予後良好因子、陰性症状が強いことが予後不良因子とされている。社会適応に関しては、パートナーと同居していること、良い職業適応をしていること、性行為の経験があること、教育レベルが高いことが予後良好因子、対人関係の構築が苦手なこと、社会的な孤立を認めること、社会階級が低いことが予後不良因子である。また、病前性格に関する予後不良因子として、シゾイドパーソナリティが挙げられ、さらに男性であること、若年発症であること、家族集積歴があることも予後不良因子となる。環境に関連したものでは、家族が高EE (expressed emotion) であることは予後不良因子である。江熊¹⁷⁾は生活類型と称し、統合失調症を能動型(社会生活の中で、現在の生活を拡大しようとする、生活に不満を表す、人任せにできな

い)と受動型(社会生活の中で、現在の生活を拡大しようとしめない、生活に不満を表さない、ひとまかせ)に分け、受動型では再発は少なく、維持療法の意義は少ないが、能動型では受動型と比較して再発が多く、特に内服をしていない場合には経過が悪いので、維持療法の意義があるとしている。

また発症間もない、1年以上維持療法を行って安定している統合失調症と失調感情障害の患者に対して断薬を行ったところ、1年以内に78%が2年以内に96%が再燃を来したが、注意深い観察と薬物療法の早期再開にて入院率は13%にとどまったという報告がある²³⁾。当然のことではあるが、再燃の前兆が出現した場合や不幸にして再燃してしまった場合にすぐに患者を医療機関に受診させたり、関係者が適切な情報提供を行うことができるように、患者の洞察力が高い、家族や関係者からの協力が得られるなど、早期の治療再開が可能な環境も薬物療法中断の1つの重要な条件といえるであろう。

以上をまとめると、若年での発症であることや発症の誘因がないこと、妄想型以外の病型であることや抑うつ気分が存在しないこと、再燃を繰り返したり、病状が不安定なため高用量の抗精神病薬(特にフェノチアジン系)を内服している場合や長期入院歴があること、陰性症状が強く、対人関係を含め社会に適応することが困難で孤立していること、病前性格がシゾイドパーソナリティ、男性、家族が高EEであることや非協力的であること、生活類型が能動型などの要因がある場合は維持療法の継続を考慮すべきであり、そうした要因がない場合に初めて、慎重に減量・中止を考慮すべきである。

Ⅲ. 薬物療法中止までの服薬期間

では、急性期治療後にどのくらいの期間維持療法を行い、薬物療法の中断に結びつけることができるのだろうか。精神病エピソードの回数には関係なく、一定期間症状が安定していた統合失調症の患者に対して薬物療法の中断を行い、その後の経過観察期間での再燃率を調査した研究がいくつ

が存在する^{11,13,14,28,29,41,48)}。安定していた期間は最低3ヵ月というものから、3年から5年というものまであり、断薬後の経過観察期間も6ヵ月から最大4年であった。各々の期間内の再燃率は53%から100%であったが、その中で臨床試験前に最も長期間(3年以上)安定していた患者のグループを対象に行った研究では、1年半の経過観察期間中の再燃率は62%(比較対照群では13%)であり、安定期間が3年以上4年までの場合でも4年以上5年までの場合でも再燃率に有意差はないということであった¹¹⁾。また、前述した薬物療法中断後の再燃に関する66の研究²²⁾では、断薬後の経過観察期間が2年以上であった研究は4つで、大半の研究が経過観察期間2年以内であったが、このことから断薬後2年以内では維持療法を行うか否かで再発率に3倍以上の差が出る可能性が高いといえる。すなわち、一般的には維持療法は最低2年間行うべきで、たとえそれが5年に達したとしても、その後断薬を行えば、一定の頻度で再燃は起こりうるということである。

初回エピソードに関する研究では、3ヵ月以上の安定期間の後に断薬を行ったところ、2年間で32%が再燃したという報告²⁹⁾や、平均17.7週間安定していた患者に断薬を行った場合に1年間で41%が再燃したという報告³¹⁾があり、これに比べて複数回のエピソードの後では71%と高い再発率を示す²⁹⁾ことがわかる。また初回の精神病エピソードの後、5年間の追跡調査を行った2つの報告がある。Scottish Schizophrenia Research Group⁴⁶⁾が行った調査では、初回の精神病エピソードが改善してから3年半までは一定の割合(1年で約20%)で再燃を起こし、再燃率は65%に達したが、その後の1年半では5%しか再燃しなかった。Robinsonら⁴⁹⁾が行った調査では、最初の1年間で再燃率は16.2%であったが、最初の2年間では53.7%と急激に増加し、以後の3年間は1年で約10%の再燃率であった。このことから一般的には初回エピソードの後に2年から3年半安定していた場合、断薬を考慮してよいかもしれない。

米国精神医学会の治療ガイドライン⁴⁰⁾には、「陽性症状のエピソードが1回だけで、その後1年にわたる維持療法中も症状が消失している患者

には無投薬の試験期間を置いてよい。また、複数回のエピソードを経験した患者においても陽性症状が消失して5年間安定した期間が続き、既往に危険な自殺企図や暴力・攻撃的な行動がなく、治療コンプライアンスが良好な場合には薬物療法の中止を検討してよい」となっている。もちろん上記の報告からもこの指針が確固たるものではなく、特に初回エピソードの場合には維持療法の期間がもう少し長くてよいのかもしれない。しかしながら、病状や経過には個体差があり、前述のような再燃を来たしにくい因子を多く有する患者も存在することは確かであり、また今までに述べた研究のうちでも再発率が100%というものはほとんどなく、全ての患者に漫然と維持療法を続けることは理にかなっていないことから、このような薬物療法の基準をいつも念頭において減量・中止を模索すべきであると言えよう。

IV. 薬物の減量

薬物の減量にも注意を払わなければいけない。急激に薬物療法を中断を行ったグループと、徐々にいった(もしくはデポ剤を中断した)グループを比較したところ^{24,25,36,47)}、25%の患者が再燃するのに要した期間は、前者では6週間、後者では10週間であったという。また6ヵ月以内の再燃率を予想すると、それぞれ32.5%と64.9%であった。このことから、急激な抗精神病薬の減量や中断は再発リスクを高くすると考えられ、エキスパートコンセンサスガイドライン³⁸⁾が提唱する「急を要しない減量の場合には、目標とする低用量に急激に減量するのではなく、数ヵ月間に渡って2~4週間間隔で徐々に減量」という提案や、米国精神医学会の治療ガイドライン⁴⁰⁾が理にかなった推奨としている、「最小維持量に達するまで6ヵ月ごとに抗精神病薬の用量を20%ずつ減量」という提案を参考にしたい。

V. 維持療法中の薬物の用量

維持療法が5年以上に及ぶ場合が少なくないが、その期間においても抗精神病薬の維持量が、

特にコンプライアンスや副作用という面で、重要になってくる。統合失調症と失調感情障害の患者を3つのグループに分け、それぞれ12.5~50 mg, 2.5~10mg, 1.25~5 mg の fluphenazine のデポ剤を2週間に1回筋注し、1年間の経過観察を行ったところ、再燃率はそれぞれ14%, 24%, 56%であったという報告^{32,33)}がある。同様に患者を4つのグループに分け、200mg, 100mg, 50 mg, 25mg の haloperidol のデポ剤を1ヵ月に1回筋注し、1年間の経過観察を行ったところ、再燃率はそれぞれ15%, 23%, 25%, 60%であったという³⁵⁾。このことから、fluphenazine と haloperidol のデポ剤の用量は標準投与量の1/4から1/5までは減量できる可能性があると言えよう。また内服と注射という代謝に関する違いがあり一概には言えないが、内服の場合も同様に維持投与量を減量できる可能性がある。

VI. 薬物中断と間欠投与療法

間欠投与療法は、通常の症状安定期には薬物療法を行わず、精神症状の再燃を来たした時のみに薬物療法を再開する方法である。この間欠投与療法と薬物療法を持続的に行った場合の再燃率の違いを調査した報告がある。Carpenter ら⁹⁾は臨床試験開始の2年後の再発率は間欠投与療法では62%, 持続的な薬物療法では39%, Herz ら²⁷⁾は30%と16%, Schooler ら⁴⁴⁾は90%と35%と報告し、明らかに間欠投与群の再発率が高いという結果であった。この間欠投与療法を単独で行うのは病気に対する洞察が欠如し、長期間にわたる治療を拒否してしまう可能性のある患者に対して、家族や関係者が再燃の早期サインを見逃さず、もしそれを認めたらすぐに治療が開始できる状況にある場合に限り、やむを得ず用いるべきであろう³⁴⁾。ただ、この療法は薬物療法中断後のモデルとして考えることができる。もし前述したような断薬および減量を考慮できる因子を持つ患者を選択し、適当な安定期間の後に、薬物を適切に減量・中止し、再燃の前兆を認めた場合に速やかに薬物療法を再開するとした間欠投与療法を行うことができれば、持続的投与群との再発率の差は縮まってく

るかもしれない。また Gaebel ら²⁰⁾の研究では、持続的投与群、再燃の前兆出現時にのみ薬物療法を行う群、完全再燃時にのみ薬物療法を行う群の3群で2年間の再燃率を比較したところ、初回エピソードの後ではそれぞれ38%, 42%, 67%となり、複数回エピソードの後では20%, 71%, 78%となった。すなわち初回エピソード群では前兆出現時に間欠投与を行う方法でも、複数回エピソード群に比較すると再燃防止の率が高いと言える。初回エピソード群では前兆出現に関して注意深い観察を行うことで、より早期に薬物療法を中止できるかもしれない。

VII. 統合失調症以外の精神病性障害

妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調症様障害の長期的な予後に関する治療研究の報告はほとんどない。その理由として妄想性障害に関しては病名や診断基準が一定でなかったこと、精神病であることを信じない患者に対して研究が行いにくい点が挙げられている¹⁶⁾。ただ妄想に対し抗精神病薬が効果的な患者も存在するという報告⁴²⁾があることから、急性期治療後の薬物の中断に関しては統合失調症に準じて考えてよいのではないだろうか。また短期精神病性障害や統合失調症様障害に関しては統合失調症の長期試験の対象者として含まれていることも多いと推測される。短期精神病性障害の患者や統合失調症様障害の予後の良い群は、前述の統合失調症における薬物の中断を考慮できる要因が多数存在し、薬物中断に関して統合失調症として扱っても不必要な抗精神病薬の長期投与は避けられる可能性は高く、また統合失調症様障害の予後の悪い群は統合失調症あるいは失調感情障害と診断されることになる可能性が高いため⁴⁵⁾、両者とも統合失調症に準じて薬物療法の中断を考慮すべきと思われる。

失調感情障害は、統合失調症の再燃に比べると、エピソードが短く(治療反応性が良く)、エピソード間欠期の機能水準がより高いことから¹⁵⁾、患者自身が薬物療法の中断を希望し、実際に中断を試みる機会がより多いものと思われる。しかしながら、失調感情障害に対する長期にわた

る治療研究もあまり行われていないため、エビデンスは乏しいと言わざるを得ない現状である。これまでの研究の中には、統合失調症の長期治療研究の対象者に失調感情障害も含まれている場合があるが、残念ながら特に失調感情障害に関して言及しているものは少ない。Mattesら³⁷⁾は外来患者を fluphenazine と lithium 内服群に分け、1年間経過観察したところ、再発率は1/5と6/7であったと報告し、抗精神病薬による維持療法の必要性と lithium による維持療法の無効性を示唆した。一方、Greilら²⁶⁾は90人の退院直後の失調感情障害の患者を lithium 内服と carbamazepine 内服のグループに分けて2年半の期間経過を観察したところ、両者の再発率に有意な差はなかったが、調査開始後1年までの再発率が高いのに対し、それ以降は再発率が著しく減少することを報告している。Ciapparelliら¹²⁾は治療抵抗性の失調感情障害の患者30人に対し、clozapine を投与し4年間経過観察を行ったところ、BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) や GAF (Global Assessment of Functioning) は著明に改善したと報告した。Banovら³⁾は81人の失調感情障害患者を含む193人の感情障害患者に対して、clozapine による薬物療法を行い平均18.7ヵ月間観察したところ、失調感情障害の双極型の方がうつ病型より有意に結果が良かったと報告した。以上のような報告から薬物療法の中止に関して結論を出すことは難しいが、維持療法、特に抗精神病薬による維持療法が効果的であること、その期間は少なくとも1年間必要と言えるかもしれない。しかしながら、Doeringらが行った統合失調症と失調感情障害に関する2年間の追跡調査¹⁵⁾では、失調感情障害は統合失調症と比較して再燃率、再入院率とも有意に高かったという結果が報告されている。彼らはこれらの結果を、「失調感情障害の特徴として、社会適応や職業的な適応については統合失調症より高いとされている一方、短く限定されてはいるが、より頻回に再燃エピソードが起こるためである」¹⁵⁾と考察している。言うまでもなく、失調感情障害は、急性期症状群として精神病症状だけでなく抑うつ症状や躁状態などの気分症状が別に認められるため¹⁾、その薬物療法には抗精神病薬だ

けでなく、気分安定薬や効うつ薬も併用して用いられる。加えて、周期性に気分症状を呈する代表的な疾患である双極性障害や反復性のうつ病性障害(3回以上のエピソードのあるもの)では薬物中断による再発率が90%以上である¹⁾。以上より、失調感情障害の薬物療法の継続・中止の判断は、前述した統合失調症の基準に加えて、疾患そのものの持つ周期性や反復性の特徴を考慮し、慎重にすべきであろう。

VIII. 最後 に

統合失調症だけでなく、その他の精神病性障害も完治の難しい再燃性の病気であるにもかかわらず、ほとんどの治療研究において長くとも数年の調査となっており、薬物療法の維持や減量、中断の基準に関しては、信頼度の高い結論は導き出されていない。倫理的な観点や多様な病態から長期にわたる厳密な研究は困難であるが、今後は更なる長期間の厳密な研究が必要とされ、特に統合失調症以外の精神病性障害の数多くの報告が望まれる。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders : compendium 2000, APA, Washington, D. C., 2002.
- 2) Angermeyer, M. C., Goldstein, J. M., Kuehn, L. : Gender differences in schizophrenia: rehospitalization and community survival. Psychol. Med., 19 : 365-382, 1989.
- 3) Banov, M. D., Zarate, C. A., Tohen, M. et al. : Clozapine therapy in refractory affective disorders: polarity predicts response in long-term follow-up. J. Clin. Psychiatry, 55 : 295-300, 1994.
- 4) Bebbington, P., Kuipers, L. : The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. Psychol. Med., 24 : 707-718, 1994.
- 5) Beiser, M., Bean, G., Erickson, D. et al. : Biological and psychosocial predictors of job performance following a first episode of psychosis. Am. J. Psychiatry, 151 : 857-863, 1994.
- 6) Biehl, H., Maurer, K., Schubart, C. et al. : Predic-

- tion of outcome and utilization of medical services in a prospective study of first onset schizophrenics. Results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.*, 236 : 139-147, 1986.
- 7) Buchkremer, G., Stricker, K., Holle, R. et al. : The predictability of relapse in schizophrenic patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 240 : 292-300, 1991.
 - 8) Butzlaff, R. L., Hooley, J. M. : Expressed emotion and psychiatric relapse : a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 55 : 547-552, 1998.
 - 9) Carpenter, Jr. W. T., Hanlon, T. E., Heinrichs, D. W. et al. : Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients : outcome results. *Am. J. Psychiatry*, 147 : 1138-1148, 1990.
 - 10) Carpenter, W. T., Strauss, J. S. : The prediction of outcome in schizophrenia IV : Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 179 : 517-525, 1991.
 - 11) Cheung, H. K. : Schizophrenics fully remitted on neuroleptics for 3-5years—to stop or continue drugs? *Br. J. Psychiatry*, 138 : 490-494, 1981.
 - 12) Ciapparelli, A., Dell'Osso, L., Bandettini di Poggio, A. et al. : Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder : a naturalistic 48-month follow-up study. *J. Clin. Psychiatry*, 64 : 451-458, 2003.
 - 13) Dencker, S. J., Lepp, M., Malm, U. : Do schizophrenics will adapted in the community need neuroleptics? A depot neuroleptic withdrawal study. *Acta Psychiatr. Scand.*, 61 (Suppl. 279) : S64-S76, 1980.
 - 14) Dencker, S. J., Malm, U., Lepp, M. : Schizophrenic relapse after drug withdrawal is predictable. *Acta Psychiatr. Scand.*, 73 : 181-185, 1986.
 - 15) Doering, S., Muller, E., Kopcke, W. et al. : Predictors of relapse and rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr. Bull.*, 24 : 87-98, 1998.
 - 16) Eastham, J. H., Jeste, D. V. : Treatment of schizophrenia and delusional disorder in the elderly. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 247 : 209-218, 1997.
 - 17) 江熊要一 : 生活臨床より見た薬物療法—薬物と精神療法についての討論. *精神医学*, 8 : 472-475, 1966.
 - 18) Gaebel, W., Pietzcker, A. : Prospective study of course of illness in schizophrenia : part II. Prediction of outcome. *Schizophr. Bull.*, 13 : 299-306, 1987.
 - 19) Gaebel, W., Pietzcker, A. : Prospective study of course of illness in schizophrenia : part III. Treatment and outcome. *Schizophr. Bull.*, 13 : 307-316, 1987.
 - 20) Gaebel, W., Janner, M., Frommann, N. et al. : First vs multiple episode schizophrenia : two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophr. Res.*, 53 : 145-159, 2002.
 - 21) Geddes, J., Mercer, G., Frith, C. D. et al. : Prediction of outcome following a first episode of schizophrenia. A follow-up study of Northwick Park first episode study subjects. *Br. J. Psychiatry*, 165 : 664-668, 1994.
 - 22) Gilbert, P. L., Harris, M. J., McAdams, L. A. et al. : Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 52 : 173-188, 1995.
 - 23) Gitlin, M., Nuechterlein, K., Subotnik, K. L. et al. : Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 158 : 1835-1842, 2001.
 - 24) Green, A. I., Faraone, S. V., Brown, W. A. et al. : oral and written communications, from Dr. Green to R. J. B., June 1995.
 - 25) Greenberg, L. M., Roth, S. : Differential effects of abrupt vs gradual withdrawal of chlorpromazine in hospitalized chronic schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, 123 : 221-226, 1966.
 - 26) Greil, W., Ludwig-Mayerhofer, W., Erazo, N. et al. : Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder : a randomized study. *Euro. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 247 : 42-50, 1997.
 - 27) Herz, M. I., Glazer, W. M., Mostert, M. A. et al. : Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia, two-year results. *Arch. Gen. Psychiatry*, 48 : 333-339, 1991.
 - 28) Johnson, D. A. : The duration of maintenance therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 53 : 298-301, 1976.
 - 29) Johnson, D. A. W. : Further observations on the duration of depot neuroleptic maintenance therapy in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 135 : 524-530, 1979.
 - 30) Jonsson, H., Nyman, A. K. : Predicting long-term

- outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 83 : 342-346, 1991.
- 31) Kane, J. M., Rifkin, A., Quitkin, F. et al. : Fluphenazine vs Placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 39 : 70-73, 1982.
- 32) Kane, J. M., Rifkin, A., Woerner, M. G. et al. : Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. I. Preliminary results for relapse rates. *Arch. Gen. Psychiatry*, 40 : 893-896, 1983.
- 33) Kane, J. M., Woerner, M. G., Sarantakos, S. : Depot neuroleptics : a comparative review of standard, intermediate, and low-dose regimens. *J. Clin. Psychiatry*, 47 (Suppl.) : 30-33, 1986.
- 34) Kane, J. M. : Management strategies for the treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 60 (suppl. 12) : 13-17, 1999.
- 35) Kane, J. M., Davis, J. M., Schooler, N. R. et al. : A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 159 : 554-560, 2002.
- 36) Levine, J., Schooler, N. R., Severe, J. et al. : Discontinuation of oral and depot fluphenazine in schizophrenic patients after one year of continuous medication : a controlled study. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 24 : 483-493, 1980.
- 37) Mattes, J. A., Nayak, D. : Lithium versus fluphenazine for prophylaxis in mainly schizophrenic schizo-affectives. *Biol. Psychiatry*, 19 : 445-449, 1984.
- 38) McEvoy, J. P., Scheifler, P. L., Frances, A. (大野裕訳) : エキスパートコンセンサスガイドラインシリーズ精神分裂病の治療1999. ライフ・サイエンス, 東京, 2000.
- 39) Mortensen, P. B., Eaton, W. W. : Predictors for readmission risk in schizophrenia. *Psychol. Med.*, 24 : 223-232, 1994.
- 40) 日本精神神経学会監訳 : 米国精神医学会治療ガイドライン 精神分裂病. 医学書院, 東京, 1999.
- 41) Odejide, O. A., Aderounmu, A. F. : Double-blind placebo substitution : withdrawal of fluphenazine decanoate in schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry*, 43 : 195-196, 1982.
- 42) Raskind, M., Alvarez, C., Herlin, S. : Fluphenazine enanthate in the outpatient treatment of late paraphrenia. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 27 : 459-463, 1979.
- 43) Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M. et al. : Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56 : 241-247, 1999.
- 44) Schooler, N. R., Keith, S. J., Severe, J. B. et al. : Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54 : 453-463, 1997.
- 45) 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸訳 : DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2002.
- 46) The Scottish Schizophrenia Research Group : The Scottish first episode schizophrenia study VIII. Five year follow-up : clinical and psychosocial findings. *Br. J. Psychiatry*, 161 : 496-500, 1992.
- 47) Viguera, A. C., Baldessarini, R. J., Hegarty, J. D. et al. : Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54 : 49-55, 1997.
- 48) Wistedt, B. : A depot neuroleptic withdrawal study : A controlled study of the clinical effects of the withdrawal of depot fluphenazine decanoate and depot flupenthixol decanoate in chronic schizophrenic patient. *Acta Psychiatr. Scand.*, 64 : 65-84, 1981.

Olanzapine, quetiapine 惹起性体重増加への対策: H₂遮断薬

澤村一司* 染矢俊幸*

抄録: 現在, 統合失調症を中心とする精神病性疾患に対する薬物療法として非定型抗精神病薬の使用頻度は確実に増加している。これらの薬剤を使用する際に留意すべき副作用の1つとして体重増加があるが, 耐糖能異常の危険因子となり, またコンプライアンス不良の原因にもなりうるため, その予防ないし治療が非常に重要である。欧米では体重増加に対してさまざまな薬物療法が試みられており, olanzapine や quetiapine と H₂遮断薬 nizatidine との併用療法の有効性がいくつか報告されている。わが国では, 非定型抗精神病薬による体重増加をきたした場合, 薬剤の減量や他剤への切り替えがおこなわれることが多いが, 今後, 体重増加に対して有効な治療法を確立するための取り組みが早急に求められている。

臨床精神薬理 7: 959-964, 2004

Key words: atypical antipsychotics, weight gain, diabetes mellitus, H₂ receptor antagonist, nizatidine

I. はじめに

現在, 統合失調症を中心とする精神病性疾患の薬物療法として, 欧米では非定型抗精神病薬が第一選択薬として用いられている。わが国においても1996年の risperidone の発売以来, 2001年に olanzapine (OLZ), quetiapine (QTP), perospirone が次々に発売され, 非定型抗精神病薬の使用頻度は確実に増加している。いずれの非定型抗精神病薬も定型抗精神病薬と比較して錐体外路系副作用が少ないという長所をもっているが, その一方で体重増加, 耐糖能異常, 脂質代謝異常などの副作用発現の頻度が高いといわれている。現時

点ではこれらの薬剤における耐糖能異常発現の詳細なメカニズムは明らかにされておらず, 欧米でもわが国と同様に, こうした体重増加に対して有効な治療法が確立されていない。しかし, 少なくとも欧米では, OLZをはじめとする非定型抗精神病薬誘発性の体重増加に対してさまざまな薬物療法が試みられており, すでにOLZやQTPとH₂遮断薬との併用療法についての有効性がいくつか報告されている。一方, わが国では, 非定型抗精神病薬の副作用として明らかな体重増加をきたした場合, やむを得ず薬剤の減量や他剤への切り替えなど消極的な対処法が取られていることが多く, 欧米とは異なって, これらの副作用に対して積極的に予防ないし治療法を見出そうとする試みはおこなわれていない。現在わが国ではOLZ, QTPは糖尿病の既往がある患者への投与が禁忌となっており, 他の非定型抗精神病薬を使用する際よりも一層の注意が促されているが, このことを考慮した場合, 統合失調症の治療においては, 耐糖能異常の危険因子であり, コンプライアンス不良の原因にもなりうる体重増加の予防ないし治

Medication to weight gain induced by olanzapine and quetiapine. : H₂ antagonist.

*新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野
〔〒951-8510 新潟県新潟市旭町通一番町757〕

Kazushi Sawamura and Toshiyuki Someya: Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 757, Asahimaidori-ichibancho, Niigata-shi, Niigata 951-8510, Japan.

療が非常に重要であると考えられる。今後、わが国においても体重増加に対して有効な治療法を確立するための取り組みが早急に求められているといえよう。本稿では、OLZおよびQTP誘発性の体重増加に対する薬物療法として、主にH₂遮断薬の有効性について、これまでの報告を概説する。

II. H₂遮断薬の薬理学的特徴

抗精神病薬によって誘発される体重増加の詳細はいまだに明らかにされていないが、さまざまなメカニズムの関与が示唆されている²⁰⁾。

第一に、抗精神病薬の副作用として認められる体重増加には、セロトニン、ヒスタミン、アドレナリン系の神経伝達経路が関与している可能性が示唆されている⁴⁾。特に食欲と体重を調節しているセロトニン5HT_{2c}受容体などを遮断することによって体重増加がおこる可能性が報告されている²⁶⁾。さらに、体重増加の程度は各抗精神病薬で明確な差がみられ、clozapine, OLZで最も大きく、次いでrisperidoneの順で、QTPは最も体重変化をきたしにくいといわれている²⁹⁾。それぞれの非定型抗精神病薬は異なった受容体親和性プロフィールをもっており、そのことが体重増加の程度に差を生じる原因であると考えられる。

第二に、抗精神病薬と、インスリンやレプチンのような食欲や肥満を調節するホルモンとの間の相互作用も重要であると考えられている。レプチンは食物摂取とエネルギー消費の調節に関与しているが、レプチンは視床下部におけるヒスタミン系神経経路に作用することで食行動を調節するという説がある¹⁸⁾。またOLZやclozapineはヒスタミン受容体に対して強い親和性をもつことから、これらの薬剤がもつ視床下部でのヒスタミン遮断作用が食行動の亢進をきたし、体重増加を生じる可能性が示唆されている²⁵⁾。OLZ, clozapineとレプチン血中濃度との関連についてはいくつか報告があり、OLZによる治療は体重増加と同様に、血中のインスリンおよびレプチン濃度の上昇と関連があるという報告^{16,17)}や、OLZ, clozapineによる治療と血中レプチン濃度の上昇との間に関連が

見出されたとの報告¹²⁾があるが、これらの抗精神病薬がレプチン血中濃度に影響を及ぼした結果として体重増加をきたすのか、あるいは逆に、体重増加をきたした結果として、レプチン血中濃度が上昇するののかについては、一致した見解は得られていない。

近年、ヒスタミンH₂遮断薬が非定型抗精神病薬による体重増加に対して有用であるという報告がなされている。その作用機序についてはいまだ不明な部分が多いが、H₂遮断薬により視床下部のレプチン分泌が抑制され、体重増加が抑制されるという説がある⁸⁾。一方、Stoa-Birketvedtらは、ラットを用いた研究において、H₂遮断薬であるcimetidine, ranitidine, famotidineが体重増加を減少させるのに有効であったのに対して、プロトンポンプ阻害薬のomeprazoleでは効果を認めなかったと報告している。このことは、少なくともH₂遮断薬による胃酸分泌の調節作用が体重増加の抑制効果を示すものではないことを示唆している²⁸⁾。

III. H₂遮断薬のOLZ, QTP誘発性体重増加に対する効果

H₂遮断薬にはcimetidine, ranitidine, famotidine, ebrotidine, nizatidine (NIZ)などがあり、Stoa-Birketvedtらが1993年にcimetidineが食欲と体重増加を減少させる効果をもつことをはじめて報告した²⁷⁾。しかし現在、抗精神病薬によって惹起される体重増加の治療薬として、有効性が検討されているのは多くの場合NIZであり、cimetidineについてはほとんど検討されることがない。その理由の1つに薬物相互作用の関与を挙げることができる。すなわちcimetidineはCYP1A2, 2D6に対して強力な阻害作用をもち、ebrotidineはCYP3A4および3A5を阻害する¹⁵⁾。したがってcimetidine, ebrotidineと、CYP1A2によって代謝されるOLZ, 3A4により代謝されるQTPとを併用する際には、cimetidine, ebrotidineがこれらの併用薬剤の血中濃度に及ぼす影響を念頭に置かななくてはならない。一方、famotidine, ranitidine, NIZはCYPに対する明らかな阻害作用は

表1 Olanzapine および quetiapine 誘発性の体重増加に対する nizatidine の効果に関する報告^{2,3,8,21,24)}

Drug	Type	Number of Patients	Duration and Dose	Body Weight change (kg)	Side Effects
<u>Olanzapine (OLZ)</u>					
Nizatidine	Case report	1	8 weeks OLZ + nizatidine150mg	-3.5	Not reported
Nizatidine	Double-blind Placebo-controlled	175	16weeks OLZ 5-20mg + placebo or + nizatidine150or300mg	+4.18 (OLZ + placebo) +3.56 (OLZ + nizatidine150mg) +3.29 (OLZ + nizatidine300mg)	Not reported
Nizatidine	Open label	10	8 weeks OLZ + nizatidine150mg	-1.1 (weeks 4) -2.5 (weeks 8)	Not reported
Nizatidine	Double-blind Placebo-controlled	59	8 weeks OLZ + placebo or + nizatidine150mg	+2.3 (OLZ + placebo) -4.5 (OLZ + nizatidine)	Not reported
<u>Quetiapine (QTP)</u>					
Nizatidine	Double-blind Placebo-controlled	47	8 weeks QTP + placebo or + nizatidine150mg	+1.2 (QTP + placebo) -1.0 (QTP + nizatidine)	Not reported

示さないが、その中でも特に NIZ は副作用発現の頻度が少ないといわれている^{10,19)}。これらの理由により、抗精神病薬誘発性の体重増加に対する H₂遮断薬の有効性検討には、NIZ が多く用いられるといえよう。

以下、OLZ および QTP が惹起する体重増加に対する NIZ の有効性を示した報告 (表1) について概説する。

① Olanzapine (OLZ)

Sacchetti らは、OLZ 治療開始後に体重増加をきたし、NIZ 併用療法をおこなった後に体重減少を認めた統合失調症の1症例について報告している。彼らによると、この症例は OLZ 治療開始4週間で体重が78kg から82kg と4kg の増加を認め、12週目には90kg となったため OLZ を中断した。その後10ヵ月間の OLZ 中断により体重は76kg まで減少したが、精神症状の悪化のため OLZ 療法を再開した。しかし再開後4週間で6.5kg の体重増加をきたしたため、NIZ 150mg/day の併用療法を開始した。その結果、併用開始8週間後の体重は79kg まで減少を認めている²⁴⁾。

Cavazzoni らは、非定型抗精神病薬による治療を受けたことがない175名の統合失調症患者に対

して、OLZ 治療を開始する際に、無作為に NIZ と placebo を割り付け、16週間にわたり体重推移を観察し、NIZ の併用療法が体重増加に及ぼす影響を検討している。その結果、OLZ 開始後3週目、4週目の体重増加はともに、NIZ 300mg 併用群で placebo 群よりも有意に少なかった。さらに OLZ 開始後16週目の時点でも placebo 群では4.18kg の体重増加を示したのに対して、NIZ150mg、300mg 併用群においてはそれぞれ3.56kg、3.29kg と体重増加がより少なかったという⁸⁾。

また Pae らは、韓国人の統合失調症および失調症様障害患者において、OLZ 誘発性の体重増加に及ぼす NIZ の影響について検討をおこなった。彼らは、OLZ 治療によって体重増加を認めた10名に対して OLZ と NIZ の併用療法をおこなったところ、8週間で体重は3.5%減少し、BMI は3.7%の低下を認めたと報告している²¹⁾。このことから、OLZ による体重増加に対しては、白人と同様にアジア人においても NIZ が有効である可能性が示唆される。

Atmaca らは OLZ が惹起する体重増加に対する NIZ の有効性と、血清レプチン濃度に及ぼす NIZ

の影響について検討をおこなっている。彼らは59名の統合失調症患者に対して3ヵ月間OLZ単剤療法をおこなった後、OLZとNIZの併用群、OLZとplacebo併用群の2群に分けて治療をおこない、その8週間後に体重、血清レプチン濃度の変化を比較した。まずOLZ単剤療法の3ヵ月間で59名中35名(59%)の患者が2.5kg以上の体重増加をきたしたが、その後OLZとNIZの併用療法をおこなった群では、併用開始後8週間で 4.5 ± 2.2 kgの体重減少を認めている。それに対してOLZとplaceboの併用群では併用開始前よりもさらに 2.3 ± 0.9 kgの体重増加をきたしている。また血清レプチン濃度は、OLZとNIZの併用群で有意に低下を認めた($p < 0.01$)のに対して、OLZとplacebo併用群では逆に上昇を示していた。彼らは、レプチンはOLZが惹起する体重増加と強い関連があり、NIZは体重の増加を減少させるとともに、レプチン濃度の減少にも関連があると推測している²⁾。

② Quetiapine (QTP)

一方、QTPの体重増加に対するH₂遮断薬の有効性に関する報告は限られている。前述のAtmacaらは、OLZの場合と同様に、QTPが惹起する体重増加と血清レプチン濃度に対するNIZの影響について検討をおこなっている。彼らはまず、47名の統合失調症患者に対して2ヵ月半のQTP単剤療法をおこなった。その結果、28名の患者において明らかな体重増加を認めたが、その後8週間のQTPとNIZとの併用療法をおこない、平均 1.0 ± 0.6 kgの体重減少を示したという。一方QTPとplaceboを併用した群では、8週間後にはQTP単剤療法の時よりもさらに平均 1.2 ± 1.2 kgの体重増加を認めた。また8週間の併用療法後の血清レプチン濃度は、NIZ併用群で低下、placebo群では上昇を示しており、OLZの場合と同様の結果が得られた。この結果から、彼らはOLZの場合と同様に、NIZがQTPによる体重増加に対しても抑制効果を持ち、レプチン濃度の低下と関連している可能性があるとして述べている³⁾。

IV. 抗精神病薬誘発性の体重増加に対するその他の薬物療法

抗精神病薬が惹起する体重増加に対して、これまでにいくつかの治療法が試みられており、統合失調症患者に対する構造化された心理教育が、OLZ療法における体重増加を抑制する効果があるという報告がある⁴⁾。しかし、統合失調症患者においてはライフスタイルの改善はなかなか困難であることが多いため、こうした行動療法よりもむしろ薬物療法の方が有用である場合が多い。

OLZが惹起する体重増加に関する薬物療法としては、H₂遮断薬以外にも有効性が検討されている薬剤がいくつかある。Baruchら、Florisらは、抗パーキンソン薬であるamantadineが体重増加に対して抑制効果を示したと報告しており^{6,9)}、またLevyらは、抗けいれん薬topiramateが有効であったと報告している¹⁰⁾。さらにOLZによる体重増加に対する抗うつ薬の効果についても検討がおこなわれており、選択的セロトニン再取り込み阻害薬fluoxetineは体重増加に影響を及ぼさない^{7,22)}が、選択的ノルアドレナリン阻害薬reboxetineの併用は体重増加を抑制する効果を示したと報告されている²³⁾。一方、OLZ以外の抗精神病薬が惹起する肥満については、抗肥満薬であるorlistatが有効であったという報告¹¹⁾や、糖尿病治療薬metforminがhaloperidol, trifluoperazine, fluphenazine, risperidoneとの併用において体重増加に影響を及ぼさなかったという報告⁹⁾がある。いずれの薬剤においても有効性についての一貫した見解は得られていないため、今後さらなる検討が必要である。

V. ま と め

以上、OLZおよびQTPが惹起する体重増加に対する薬物療法について、H₂遮断薬の有効性を中心に述べた。前述したNIZの有効性について検討した報告は、いずれもNIZが、重大な副作用を発現させることなく、OLZ、QTPが惹起する体重増加に対して効果があることを示唆してい

る。しかし、その作用機序についてはいまだ不明な部分が多く、有効性について十分な検討がなされていないとはいえない。また amantadine, topiramate, fluoxetine, reboxetine などの薬剤についても有効性が検討されているが、これらの薬剤について一致した見解は得られていない。今後さらなる研究の蓄積によって、OLZ, QTP によってもたらされる体重増加に対する治療法が確立されることが望まれる。

文 献

- 1) Anghelescu, I., Klawe, C., Benkert, O. : Orlistat in the treatment of psychopharmacologically induced weight gain. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 20 (6) : 716-717, 2000.
- 2) Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E. et al. : Nizatidine treatment and its relationship with leptin levels in patients with olanzapine-induced weight gain. *Hum. Psychopharmacol.*, 18(6) : 457-461, 2003.
- 3) Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E. et al. : Nizatidine for the treatment of patients with quetiapine-induced weight gain. *Hum. Psychopharmacol.*, 19(1) : 37-40, 2004.
- 4) Baptista, T. : Body weight gain induced by antipsychotic drugs : mechanisms and management. *Acta Psychiatr. Scand.*, 100(1) : 3-16, 1999.
- 5) Baptista, T., Hernandez, L., Prieto, L. A. et al. : Metformin in obesity associated with antipsychotic drug administration : a pilot study. *J. Clin. Psychiatry*, 62(8) : 653-655, 2001.
- 6) Baruch, R., Poluin, M., Thaker, A. et al. : Amantadine induces weight loss in patients treated with olanzapine. *Schizophr. Res.*, S1 : 159, 2002.
- 7) Bustillo, J. R., Lauriello, J., Parker, K. et al. : Treatment of weight gain with fluoxetine in olanzapine-treated schizophrenic outpatients. *Neuropsychopharmacology*, 28(3) : 527-529, 2003. Epub 2002 Oct 14.
- 8) Cavazzoni, P., Tanaka, Y., Roychowdhury, S. M. et al. : Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine : a double-blind placebo-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 13 (2) : 81-85, 2003.
- 9) Floris, M., Lejeune, J., Deberdt, W. : Effect of amantadine on weight gain during olanzapine treatment. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 11(2) : 181-182, 2001.
- 10) Furuta, S., Kamada, E., Suzuki, T. et al. : Inhibition of drug metabolism in human liver microsomes by nizatidine, cimetidine and omeprazole. *Xenobiotica*, 31(1) : 1-10, 2001.
- 11) Hvizdos, K. M., Markham, A. : Orlistat : a review of its use in the management of obesity. *Drugs*, 58(4) : 743-760, 1999.
- 12) Kraus, T., Haack, M., Schuld, A. et al. : Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am. J. Psychiatry*, 156 (2) : 312-314, 1999.
- 13) Levy, E., Margolese, H. C., Chouinard, G. : Topiramate produced weight loss following olanzapine-induced weight gain in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 63(11) : 1045, 2002.
- 14) Littrell, K. H., Hilligoss, N. M., Kirshner, C. D. et al. : The effects of an educational intervention on antipsychotic-induced weight gain. *J. Nurs. Scholarsh.*, 35(3) : 237-241, 2003.
- 15) Martinez, C., Albet, C., Agundez, J. A. et al. : Comparative in vitro and in vivo inhibition of cytochrome P450 CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A by H2-receptor antagonists. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 65(4) : 369-376, 1999.
- 16) Melkersson, K. I., Hulting, A. L., Brismar, K. E. : Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. *J. Clin. Psychiatry*, 61 (10) : 742-749, 2000.
- 17) Melkersson, K. I., Dahl, M. L. : Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology (Berl)*, 170(2) : 157-166, 2003. Epub 2003 Jul 08.
- 18) Morimoto, T., Yamamoto, Y., Mobarakeh, J. I. et al. : Involvement of the histaminergic system in leptin-induced suppression of food intake. *Physiol. Behav.*, 67(5) : 679-683, 1999.
- 19) Morton, D. M. : Pharmacology and toxicology of nizatidine. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, 136 : 1-8, 1987.
- 20) Nasrallah, H. : A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology*, 28 (Suppl. 1) : 83-96, 2003.
- 21) Pae, C. U., Kim, J. J., Lee, K. U. et al. : Effect of

- nizatidine on olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients in Korea : a pilot study. *Hum. Psychopharmacol.*, 18(6) : 453-456, 2003.
- 22) Poyurovsky, M., Pashinian, A., Gil-Ad, I. et al. : Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia : a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am. J. Psychiatry*, 159(6) : 1058-1060, 2002.
- 23) Poyurovsky, M., Isaacs, I., Fuchs, C. et al. : Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia : a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 160(2) : 297-302, 2003.
- 24) Sacchetti, E., Guarneri, L., Bravi, D. : H(2) antagonist nizatidine may control olanzapine-associated weight gain in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*, 48(2) : 167-168, 2000.
- 25) Stahl, S. M. : Neuropharmacology of obesity : my receptors made me eat it. *J. Clin. Psychiatry*, 59(9) : 447-448, 1998.
- 26) Stanton, J. M. : Weight gain associated with neuroleptic medication : a review. *Schizophr. Bull.*, 21(3) : 463-472, 1995.
- 27) Stoa-Birketvedt, G. : Effect of cimetidine suspension on appetite and weight in overweight subjects. *BMJ*, 306(6885) : 1091-1093, 1993.
- 28) Stoa-Birketvedt, G., Lovhaug, N., Vonen, B. et al. : H2-receptor antagonist reduces food intake and weight gain in rats by non-gastric acid secretory mechanisms. *Acta Physiol. Scand.*, 161(4) : 489-494, 1997.
- 29) Sussman, N. : The implications of weight changes with antipsychotic treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23(3 Suppl. 1) : S21-26, 2003.

注意欠陥/多動性障害に対する
薬物治療の現状と今後への期待

遠藤 太郎*** 染矢 俊幸**

抄録：注意欠陥/多動性障害（ADHD）は、不注意、多動性および衝動性を中核症状とする発達障害の一群であり、学齢期の子供の3～7%に認められる児童精神科領域で最も一般的な精神疾患の一つである。ADHDの薬物療法に関しては、methylphenidate（MPH）に代表される中枢刺激薬の有効性が広く知られているが、ADHDに対する保険適応がない等の様々な制約が存在する。本稿では、ADHD薬物療法の最近の知見を総括し、その問題点と今後の課題について検討した。今後わが国は、新しいADHD治療薬が導入されることにより、ADHD治療の新たな局面を迎えることが予想される。我々は、既に有効性が十分に認められ、実際の臨床現場で広く用いられているADHD治療薬の正式な適応症拡大に対して働きかけを行い、さらには、わが国でのエビデンスの蓄積に貢献する責務がある。

臨床精神薬理 7: 1295-1302, 2004

Key words: ADHD, pharmacotherapy, methylphenidate, atomoxetine

はじめに

注意欠陥/多動性障害（ADHD）は、多くは幼小児期に発症し、不注意、多動性および衝動性を中核症状とする発達障害の一群である。ADHDは学齢期の子供の3～7%¹⁾に認められ、児童精神科領域で最も一般的な精神疾患の一つである。また、その寛解率は期待されているほど高くなく、青年、成人期においても1～6%²⁾と高い有病率を示し、長期にわたり問題となる。

ADHDの病態生理については、前頭葉を中心とする領域のドーパミン、ノルエピネフリン系の異常³⁾や、ドーパミンD₄受容体遺伝子（DRD4）、ド

パミン・トランスポーター遺伝子（DAT1）における遺伝子多型の関与⁴⁾等が示されているが、いまだ真の病態は明らかになっていない。

ADHDの治療は、薬物療法と患者および親に対する心理社会的サポートの両方が重要となる。薬物療法に関しては、methylphenidate（MPH）に代表される中枢刺激薬の有効性が広く知られている⁵⁾が、本邦では臨床的に用いることのできる中枢刺激薬はMPHとpemolineのみであり、両者ともADHDに対する保険適応がない等の様々な制約が存在する。

また、欧米ではADHD患者の75～90%⁶⁾が中枢刺激薬で治療されているのに対し、わが国の調査⁷⁾では、約半数の医師がADHD患者の50%未満にしか薬物療法を用いないと答え、16%の医師はADHD患者に全く薬物療法を用いないと答えるなど、欧米に比し、ADHD患者に対する薬物療法にかなり消極的であるという現状がある。

本稿では、ADHD薬物療法の最近の知見を総括し、わが国における問題点と今後の課題について検討する。

The problems for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan.

*あいち小児保健医療総合センター心療科

〔〒474-0031 愛知県大府市森岡町尾坂田1-2〕

Taro Endo: Aichi Children's Health and Medical Center, 1-2, Moriokacho-Osakada, Oobu City, Aichi 474-0031, Japan.

**新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

Taro Endo and Toshiyuki Someya: Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science.

I. 中枢刺激薬の有効性と問題点

1. 中枢刺激薬の有効性

MPHに代表される中枢神経薬は、ADHDの約70%の症例に対し有効である⁹⁾といわれており、ADHD薬物治療の第一選択薬となる。Schachterら³²⁾は、ADHDに対するMPHの有効性と安全性を検討するためにメタ解析を行っている。彼らは、18歳未満のADHDおよび多動性障害(ADD)患者を対象にMPHとplaceboを比較した62のrandomized controlled trial(RCT)をメタ解析した。Hyperactive indexを用いた教師(HI-T)および親(HI-P)の評価で、MPHがplaceboに比し有効であることが示され($p < 0.001$)、それぞれのeffect sizeは0.78, 0.54であった。症状別で見ると、HI-Tでは、多動性、反抗/挑戦の項目、HI-Pでは、多動性/衝動性、不注意の項目で、それぞれMPHの改善率はplaceboに比し有意に優れていた。また、MPHで有意に多い有害事象は、食欲減退(MPH44.8% : placebo14.4%)、重篤な食欲減退(10.5% : 1.8%)、不眠(47.7% : 30.7%)、腹痛(24.0% : 14.9%)等であった。

また、本邦で使用できるもう一つの中枢刺激薬であるpemolineは、重篤な肝障害を起こす²⁷⁾ことがあり、欧米ではADHD第一選択薬から除かれている。

2. 中枢刺激薬使用に関する問題点

上記のように、MPHはADHDの中核症状を高率に改善させ、かつ重篤な有害事象を認めず比較的安全に使用できる薬剤といえる。しかしながら、MPHを臨床的に用いるに際し、いくつかの問題が存在する。

第1の問題は、「MPH自体に依存、乱用の危険性がある」という懸念である。MPHは、ドパミン・トランスポーターを阻害することによりシナプス間隙のドパミン濃度を上昇させる作用を持ち³³⁾、それ自体、覚醒剤の一種であるといえる。従って、ADHDの治療に用いているMPHが、後の物質乱用や物質依存などの問題を引き起こす可能性がないとはいえない。この問題に関しては、

最近のFaraoneらの報告¹⁴⁾が詳しい。彼らは、ADHD患者に対する薬物治療が、後の物質関連障害に影響するかについて検討した7つの長期的な研究^{3, 8, 17, 18, 20, 22, 25)}のメタ解析を行った。7つの研究全体の対象者数は766人で、うち98%が中枢刺激薬(MPHもしくはamphetamine)で治療を受けていた。メタ解析の結果、ADHDに対する薬物療法は、後の物質乱用に対して保護的な結果を持つ(オッズ比2.0, $p < 0.02$)との結果を示した。すなわち、MPHで治療した群の方が、後に物質乱用にいたる危険性が2分の1であるということを示した。7つの研究それぞれの結果は図1のとおりである。これによると、Hussら^{17, 18)}、Molinaら²⁵⁾、Biedermanら⁸⁾の4つの報告は、薬物療法が物質乱用に保護的な効果を持つことを示しており、Barkleyら³⁾、Lambertら²⁰⁾の報告は物質乱用に対し有害な効果を持つことを示している。このうち、MPHが有害な効果を持つと示した2つの報告^{3, 20)}は、薬物療法群、非薬物療法群の間で、ベースラインでの重症度が異なるなど、信頼性に欠ける可能性がある。

上記の結果から、MPHによる薬物療法は、ADHD患者を物質乱用から保護する作用がある可能性が高く、物質依存、乱用を危惧するあまりに、ADHDのMPH治療に対して消極的になりすぎる必要はないように思われる。しかしながら実際には、MPH治療が依存、乱用を引き起こすといった偏見は依然として存在し、このため、適切な薬物治療の導入が遅れるといった不利益を、ADHD患者は被っている。

ちなみに、物質関連障害を生じる危険について、行為障害(CD)の併発の有無による比較を行った研究がある⁷⁾。これによると、ADHDにCDを併発している群は、CDの併発の無いADHD群に比し、物質関連障害を呈する頻度が5.7倍であり、CDの併発は物質関連障害の危険因子であるとしている。

第2の問題は、「MPHに反応しないADHD患者がいる」ということである。前述したとおり、ADHD患者の約70%は中枢刺激薬に反応するが、残りの約30%の患者は十分な改善を示さない。さらに、DAT1遺伝子3'非翻訳領域にあ

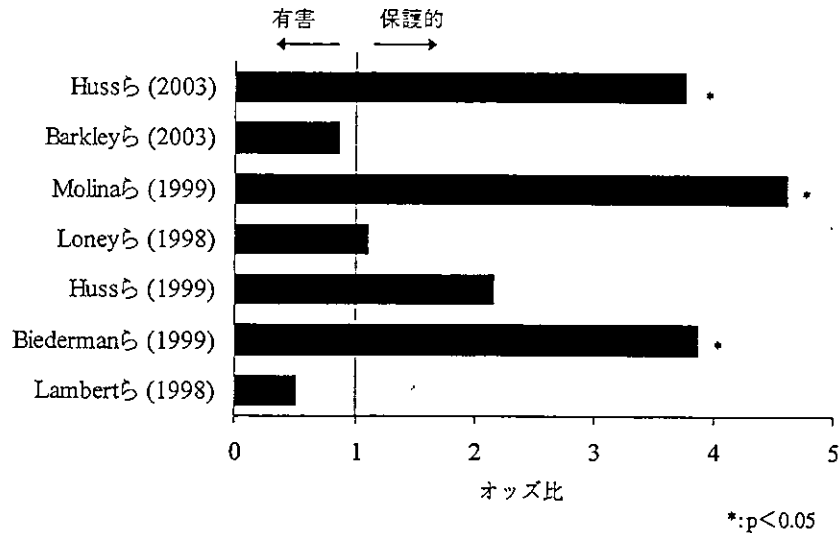


図1 ADHD薬物療法と物質乱用の関係
Faraoneら¹⁰⁾の論文より引用

る40塩基のVNTR (variable number of tandem repeat) の10回繰り返し多型をホモで持つ患者は、MPHに対する反応性が不良であるとの報告もある^{30,43)}。このようなMPHに反応しない、反応性が不良と推測される素因を持つ患者に対しては、中枢刺激薬以外の治療を選択しなければならない。

また、MPHは有害事象としてチックを生じる場合があり、ADHD患者自身も18~32%^{2,26)}の頻度でチックを併発する。このような患者の治療に対してのMPH使用の是非についても議論がある。Lawら²¹⁾は91人のADHD患者(うち27人がチックを併発)を対象に、MPHとplaceboの影響を比較する1年間のprospective studyを行った。その結果、チックを伴わない患者のうち新たにチックを発症した患者はMPH群19.6%、placebo群16.7%で、2群間で有意差は認められなかった。さらに、チックを伴うADHD患者でチックが悪化した患者は、MPH、placebo群ともに33%で全く差がなかった。この研究の結果は、MPHがチックを誘発し、悪化させるというこれまでの考えに反するものである。また、Tourette's Syndrome Study Group³⁹⁾は、136人のチックを併発したADHD患者を対象に、MPH単剤、clonidine単剤、MPHとclonidineの併用、placeboの4群の比較を行っている。その結果、

ADHD症状に対しては、MPHとclonidineの併用が最も有効であり、さらにチック症状に関しては、MPHとclonidineの併用、clonidine単剤のみならず、MPH単剤でもplaceboに比し有意な改善を認めた。

ADHDにチックが併発した場合、臨床的にはADHDに随伴する行動障害の方が問題となることが多い。上記のように中枢刺激薬がチックを増悪させず、むしろチックを改善させるとの報告もあり、その治療は単純ではないが、最近では、慎重に経過を観察しながら中枢刺激薬を使用する方向に転じてきている。しかしながら、上記の2つの研究は、軽度から中等度のチックを対象にしており、重症のチックを伴うADHD患者に対するMPHの安全性は確立されていない。このような場合は、後述する中枢刺激薬以外の治療や抗チック治療として抗精神病薬を選択するのが賢明かもしれない。

II. 中枢刺激薬以外の薬物療法

1. 三環系抗うつ薬

三環系抗うつ薬(TCA)、特にimipramineやdesipramineのようなノルエピネフリン再取り込み阻害作用を持つTCAのADHD(ADD)に対する有効性については、imipramine^{16,28)}、desipramine^{6,35)}

で、各々2つずつRCTが存在する。

Biedermanら⁶⁾は、ADD患者を対象に、desipramine (N=31), placebo (N=31)の比較を行い、desipramine群の70%の患者が改善し、placebo群に比し有意に高い反応率を示したと報告している (p=0.0001)。さらに、この研究の対象者の69%は、過去に中枢刺激薬に反応しなかったか、有害事象のため治療を継続できなかったものであり、この結果は、中枢刺激薬で改善が得られなかったADHD患者に対して、TCAが有用である可能性を示唆している。

また、Spencerら³⁵⁾は、ADHDに慢性チック障害を併発した41人の患者を対象に、desipramine (N=21), placebo (N=20)の比較検討を行った。その結果、desipramine群は、ADHD症状、チック症状ともに、placebo群に比し有意に高い改善を示した。この結果は、チックを併発するADHDの患者の治療に対するTCAの有用性を示唆するものである。

以上の研究結果より、MPHが無効、もしくは有害事象のためMPHを継続できないADHD患者や、チックを併発したADHD患者に対して、TCAが有用であるといえよう。しかしながら、TCAはQT延長症候群のような重篤な心血管系の有害事象を引き起こす事が稀にあり、その使用の際には慎重なモニタリングが必要となる。

2. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

ADHDに対する、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の有効性についてはあまり研究されていない。Barrickmanら⁹⁾は、19人のADHD患者を対象に6週間のopen trialでfluoxetineの有効性について検討した。その結果、約60%の患者でfluoxetineが有効であった。しかしながら、他の研究¹⁵⁾では、fluoxetineやsertralineがADHD症状に無効であったと報告されており、ADHDに対するSSRIの有効性については一貫した見解は得られていない。

3. α_2 アドレナリン受容体作動薬

α_2 アドレナリン受容体作動薬であるclonidineやguanfacineが、ADHDに有効であるといった

報告は、前述のLawら²³⁾のもの以外にもいくつか存在する。Connorら¹⁴⁾は、反抗挑戦性障害もしくは行為障害を併発するADHD患者24人を対象に、clonidine単剤、MPH単剤、clonidineとMPHの併用の3群を比較するRCTを行った。その結果、いずれの群においても、不注意、衝動性、反抗/挑戦および行為障害の症状項目で有意な改善を示した。またScabillら³³⁾は、チック障害を併発したADHD患者34人を対象に、guanfacineとplaceboを比較したRCTを行い、guanfacine群でADHD症状、チック症状において、それぞれ37%、31%の改善を認め、これはplaceboに比し有意に高かったと報告している。

以上のように、 α_2 アドレナリン受容体作動薬は、ADHD症状に対する有効性はMPHに劣るものの、TCAと同様、チックを併発したADHD患者に対して、単剤およびMPHとの併用のいずれも有効であるといえる。

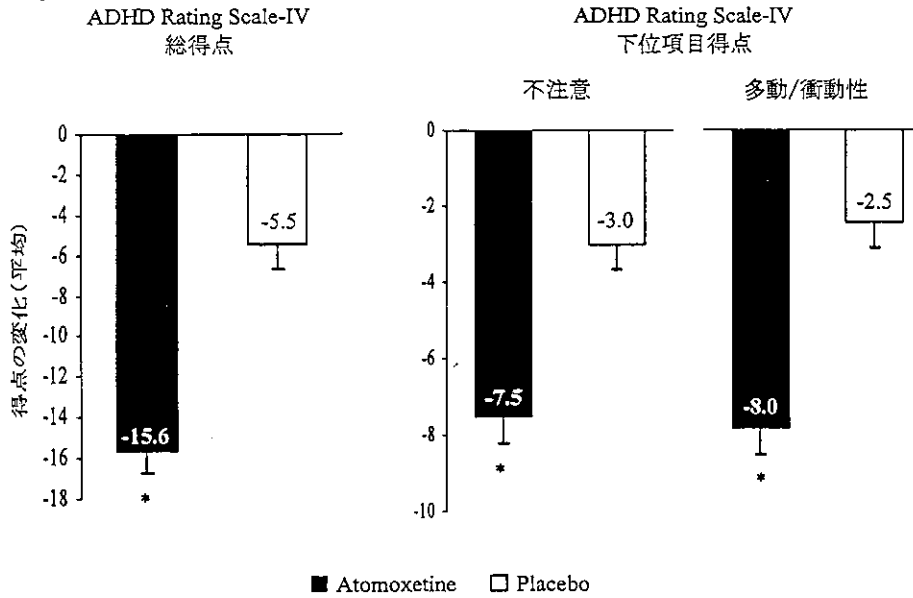
4. 他の薬物療法

上記の他にも、モノアミン・オキシダーゼ阻害薬 (MAOI)^{40,44)}やbupropion^{4,10,12,29)}等のADHDに対する有効性が報告されている。しかしながら、これら薬剤は本邦で発売されておらず、ADHDの治療選択肢として用いることはできない。

III. 新しいADHD治療薬—Atomoxetine—

選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬であるatomoxetineは、2003年1月に米国で発売が開始された新しいADHD治療薬であり、米国食品医薬品局 (FDA) が承認した初めての非中枢刺激性ADHD治療薬である。その作用機序はまだ十分に解明されていないが、注意力、感情のコントロール、および活動レベルの調整に関与していると考えられているノルエピネフリンの神経終末への再取り込みを阻害し、シナプス間隙におけるノルエピネフリン量を増加させることにより、ADHD症状を改善させると考えられている^{23,42)}。さらにatomoxetineは、他のノルアドレナリン系のレセプターに対する親和性をほとんど持たないため、TCAのような重篤な心血管系の副作用を

Study 1



Study 2

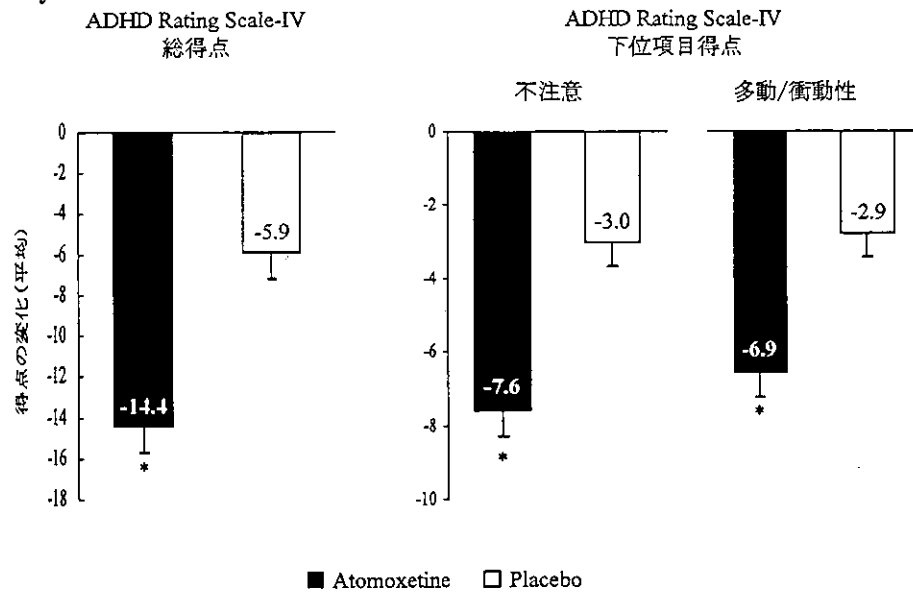


図2 Atomoxetine による ADHD Rating Scale の変化

* $p < 0.001$ 対 placebo

Spencer ら^{36,37}の論文より引用

持たず、様々な研究により、その安全性が示されている^{23,42}。

Atomoxetine の ADHD に対する有効性については、いくつかの RCT で確認されている。Spencer ら³⁶は、小児 ADHD 患者 (7~13歳) 291人を2つの RCT に無作為割り付けし、atomoxetine と placebo の比較を行った。その結果、いずれの研究においても、ADHD Rating Scale-IV の総得

点、不注意、多動/衝動性の下位項目の点数で、有意な改善を示した (図2)。また、placebo 群に比し atomoxetine 群で有意に多かった有害事象は、食欲減退 (21.7%)、拡張期血圧上昇 ($+2.0 \pm 9.6 \text{ mmHg}$)、心拍数増加 ($+9.2 \pm 13.0 \text{ bpm}$)、体重減少 ($-0.5 \pm 1.4 \text{ kg}$) 等であった。

また、Michelson ら²⁴は、成人の ADHD 患者を対象に2つの RCT (それぞれ $N=280$, $N=256$)

を行っている。いずれの研究においても、atomoxetine 群は、Conner's Adult ADHD Rating Scale の総得点、不注意、多動/衝動性の下位項目の点数で、placebo 群に比し、有意な改善を示した。Atomoxetine 群で有意に多く認められた有害事象は、前述の小児 ADHD 患者を対象にした研究に比し多彩で、口渇 (21.2%)、不眠 (20.8%)、嘔気 (12.3%)、食欲減退 (11.5%)、便秘 (10.8%) 等であった。以上の研究から、atomoxetine は、小児および成人の ADHD 患者の両方に有効であり、重篤な有害事象も無く比較的安全に使用できる薬剤といえる。

Atomoxetine は現在わが国でも治験中であり、その有効性と忍容性の面から、MPH に並ぶ治療選択肢となる可能性を秘めている。しかし、atomoxetine は新しい薬剤であるため、長期経過に関する研究に乏しく、今後の更なる研究が望まれる。

IV. ADHD 薬物治療の課題

前述のように、ADHD に対する中枢刺激薬の有効性についての多くのエビデンスが蓄積されているにもかかわらず、いまだ本邦では ADHD に対して保険適応のある薬剤は MPH を含めて存在しない。このため我々は、ADHD の薬物治療において、保健医療の査定の対象となり、時には法的な責任を問われる可能性があるなどの制約を受けることになる。

また、今回示した ADHD 治療薬のうち、現在わが国で使用できる薬剤は、MPH、pemoline、imipramine、 α_2 アドレナリン受容体作動薬 (clonidine, guanfacine) のみで、現在欧米でシェアを拡大している MPH の徐放剤 (Concerta[®]) や長時間型 amphetamine (Adderall[®]) は、現時点では用いることができない。さらに、中枢刺激薬無効例やチック等の有害事象のため中枢刺激薬を使用しにくい症例に対して、我々は、治療選択肢の少なさから、その治療に苦慮し³⁸⁾、時にはエビデンスの乏しい治療を選択せざるを得なくなる。

現在わが国では、前述した atomoxetine が治験

中であり、MPH の徐放剤である Concerta[®]も治験に入る予定という。これら新規薬剤が、正式に ADHD 治療薬として認可され、今後わが国に導入されることになれば、上記のような問題を解決するきっかけになり、わが国の ADHD 治療が新たな局面を迎えることになるかもしれない。我々は、既に有効性が十分に認められ、実際の臨床現場で広く用いられている MPH のような ADHD 治療薬の正式な適応症拡大に対して働きかけを行い、さらには正しい知識を持って ADHD 治療に臨み、わが国での更なるエビデンスの蓄積に貢献する責務があるだろう。

おわりに

ADHD 薬物療法の最近の知見を総括し、その問題点について概説した。今後わが国は、新しい ADHD 治療薬が導入されることにより、ADHD 治療の新たな局面を迎えることが予想され、それに伴い今回取り上げた問題点が解決されることを期待したい。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th Edition Text Revision. American Psychiatric Association, Washington, D. C., 2000.
- 2) Barkley, R. A., McMurray, M. B., Edelbrock, C. S. et al.: Side effect of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorders: a systematic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics*, 86: 184-192, 1990.
- 3) Barkley, R. A., Fischer, M., Smallish, L. et al.: Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*, 111: 97-109, 2003.
- 4) Barrickman, L. L., Perry, P. J., Allen, A. J. et al.: Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 34: 649-657, 1995.
- 5) Barrickman, L., Noyes, R., Kuperman, S. et al.: Treatment of ADHD with fluoxetine: a preliminary trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 30: 762-767, 1991.