

II. 昏迷, 拒絶 (拒食・拒薬), 摂食量の不足

1. 昏迷

- 1) 救急場面において昏迷患者を眼前にしたとき、潜在する身体疾患に関する精査と全身管理を最優先するべきである。
- 2) 検査で異常が見出せないとき、昏迷の背景が精神病性であるかどうか積極的に鑑別するために、benzodiazepine 系薬剤の静注による治療的診断法を実施することが望ましい。

【解説】

救急場面における昏迷は、器質因子を背景とすることが少なくない (Fink et al. 2007)。したがって、昏迷患者を眼前にしたとき、潜在する身体疾患に関する精査と全身管理が最優先である。バイタルサインの確認、神経学的診察を含む理学的診察、血液生化学検査、頭部 CT 検査といった迅速に実施できる項目をまず行い、可能なら脳波検査、必要に応じて MRI、脳炎が疑われ脳圧亢進が顕著でないとは推定できるときは髄液検査を追加する (八田 2005)。

検査で異常が見出せないときは、昏迷の背景が精神病性であるかどうかを積極的に鑑別する方法として、benzodiazepine 系薬剤の静注による治療的診断法がある (Fink et al. 2007; 八田 2005)。緩徐に静注しながら問いかけていくと、緊張が解けて注意集中力が増し、程度の差はあれ会話が可能になるといった変化が観察される。その結果、精神病性機序の場合、幻聴や被害妄想の内容を語りだす。この際、薬剤の効果で意思発動性制御が解除されて興奮状態に交替する危険性を伴うこと、および benzodiazepine 系薬剤の静注は軽度であるが呼吸抑制を伴うためパルスオキシメーターによる監視や拮抗薬である flumazenil の準備などが必要であることに留意する (Hatta et al. 2000)。精神病性の機序でない場合は、問いかけに対して幻覚妄想の存在を否定する。

昏迷の背景に精神病症状の存在が確認された場合、haloperidol などの高力価抗精神病薬は奏効しにくく悪性症候群への進展の危険性から避ける方がよいとされているが (Hawkins et al. 1995)、低力価抗精神病薬の危険性に関する明確な根拠はない。連続した 50 例の緊張病症状を呈した患者に対する治療法別の奏効率について、chlorpromazine 68%、risperidone 26%、haloperidol 16%、benzodiazepine 系薬剤 2% といった報告がある (Hatta et al. 2007)。精神病症状が背景の場合 benzodiazepine 系薬剤の効果は必ずしも十分でなく (Rosebush et al. 1990)、また長続きするわけでもない (Ungvari et al. 2001)。電気けいれん療法 (ECT) の有効性に関しては異論がないため (Fink et al. 2007; Hatta et al. 2007; Hawkins et al. 1995; Weder et al. 2008)、救急場面から ECT 実施の可能性を念頭に置いて治療や全身管理を進めていくことが好ましい。

補：昏迷の原因として、非けいれん性てんかん重積(Suzuki et al. 2006a)、パーキンソン病(Suzuki et al. 2006b)、脊髄小脳変性症(Suzuki et al. 2006c)、高アンモニア血症(Weng et al. 2004)など、中枢神経系、全身性を問わず様々な疾患の報告がある。

検査で異常が見出せないとき、外見上、頭髪や爪の手入れが行き届いていないなどの所見が存在すれば、感情平板・感情鈍麻・意欲低下といった統合失調症の陰性症状の可能性を考えてもよい(八田 2005)。特に歯の状態の悪さは、長期間の手入れの不行き届きを示唆する。ただし急性発症の場合や寛解期の社会適応水準の高い統合失調症では、これらの陰性症状を示唆する所見は見出しにくい。

低力価抗精神病薬については十分な検討がなされたとは言い難い。Chlorpromazine の奏効率が 68%であったという前述の報告以前には、文献上 3 例の症例報告があるのみである。1 例は、1 回の chlorpromazine の筋注の後緊張病状態が増悪したというもの(White et al. 1991)、もう 1 例は 1 週間に 3 回の chlorpromazine 筋注をしたが奏効しなかったというもので(De Pauw et al. 1987)、いずれも chlorpromazine の効果に言及するには投与量・期間ともに不十分である。残りの 1 例は、100mg の chlorpromazine を 1 週間経口投与して改善し始めたところで死亡したという報告である(Ainaworth 1987)。いずれも、脱水などの全身管理への配慮が不十分であった時代の報告であり、第一世代抗精神病薬全体が昏迷に禁忌的に言われている根拠は、主に haloperidol などドーパミン遮断に関して高力価の薬剤が悪性症候群を惹起しやすいことに由来している。

第二世代抗精神病薬に関しては、risperidone の奏効率が 26%であったという前述の報告以外に、有効性に関する症例報告が散見される(Cook et al. 1996; Hesslinger et al. 2001)。その一方で、むしろ risperidone が昏迷を惹起して悪性症候群に進展させたという報告もある(Hayashi H et al. 2006)。Olanzapine については、lorazepam が無効であった症例に amantazine との併用で劇的に奏効したという報告(Babington et al. 2007)や、ECT が無効であった統合失調症の一卵性双生児の 14 歳の 2 例に奏効したという報告がある(Dudova I et al. 2007)。しかし、olanzapine のみでは増悪を止められず、ECT を併用して改善させたという報告もある(Tan et al. 2006)。

以上の通り、精神病症状を背景にした昏迷に対して、ドーパミン遮断力価の高くない抗精神病薬の投与は、脱水などへの全身管理が並行される限り、否定されるものではない。

2. 拒絶(拒食・拒薬)、摂食量の不足

- 1) 拒食患者に対して、全身状態の改善・維持を図るために、水分・電解質投与のための輸液、胃管からの流動の栄養投与、拒絶性の迅速な改善のための ECT といった方法を状況に応じて選択するべきである。
- 2) 拒薬の場合、内服するか注射を受けるかの選択を促す問いかけをすべきである。

【解説】

救急の状況における拒食・拒薬への対処法に関する比較試験の報告は見当たらない。しかし拒食・拒薬が前景となるような急性精神病状態で非自発入院した患者に関するコホート研究で、脱水 1 割弱、筋原性酵素の高値 2/3、低カリウム血症 1/3、白血球増多 1/3 であったことが報告されている(Hatta et al. 1998)。特に、脱水 6.9%、1000IU/L 以上の高 CPK 血症 16.5%、3.0mEq/L 未満の低カリウム血症 2.3%であり、輸液以上の管理を要する患者は 25.7%にのぼった。したがって、急性精神病状態で拒食・拒薬が認められる場合、水・電解質の投与による全身状態の改善・維持と確実な薬物投与の 2 点が必須である。

拒食患者に対して、水・電解質の投与による全身状態の改善・維持を図るために最も確実で簡便な方法は輸液である。点滴による末梢静脈路の確保は、同時に確実な薬物投与を実現するが、投与可能な薬物が haloperidol と benzodiazepine 系薬剤にほぼ限られるため、長期化する場合は限界がある。

初期鎮静後数日しても拒薬・拒食あるいは必要量の摂食量に至らない場合、胃管を挿入して流動の栄養投与を行ってもよい。胃管の挿入は、投与可能な薬剤を非経口剤形のみから経口剤形に広げるため、栄養面での利点のみならず薬物療法上も選択肢が増える。しかし、嚥下性肺炎を誘発することがある。

それでも短期的に改善が見込めず患者の体力が限界あるいは危険と判断される場合は、早期に ECT の選択肢を検討する。ECT は、拒食のために全身状態が下降線にある状況を劇的に改善させる (American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy 2001 ; 八田 2005)。

拒薬の場合、内服するか注射を受けるかの選択を促す問いかけは必要である。拒薬の意思を示していても、働きかけによって医療者を援助者と認識して、内服受け入れに転じることは珍しくない。その一方で、頑なに拒薬を貫こうとする患者が少なからず存在することも事実である。拒薬に対して、注射あるいは胃管からの薬剤投与が確実性で優るが、液剤や口腔内崩壊錠を投与する方法もある。ただし、無理に口の中に押し込む方法は、唾棄されればほとんど機能しない。その他に、患者の飲食物に混入させる方法がある。そのような投与方法について家族への説明は必要である。家族と連絡が取れず、患者の協力が得られない場合は、救命医療行為と同じく医学的緊急事態における暗示された同意 (implied consent) という一般的な法の概念を用いてこの医療行為を実施する (American Psychiatric Association 1999)。認知機能の変容した状態に注射を強いて興奮を助長させるより、液剤を用いて患者の不快感を惹起させない方が、その後の治療が円滑な場合もある。なお、この概念を外来での閉居相談などにおける無診察投薬に広げてはならない。

補：ECT は、修正型が導入されて以来、青壮年層のみならず高齢者にも用いることが日常的になっている。一方、若年者への実施については、緊張病症状としての拒食に ECT が奏

効した6歳の症例の報告がある(Esmaili et al. 2007)。

実際の臨床に際しては現場の判断が優先されるべきである。本指針に関して、いかなる原因で生じた障害、損失、損害に対しても筆者らは免責される。

引用文献：

Ainaworth P: A case of 'lethal catatonia' in a 14-year-old girl. *Br J Psychiatry* 150: 110-2, 1987

American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium. *Am J Psychiatry* 156(suppl): 1-20, 1999

American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy: A Task Force Report of the American Psychiatric Association: The Practice of Electroconvulsive Therapy. Recommendations for Treatment, Training, and Privileging, 2nd ed. American Psychiatric Association, Washington D.C., 2001 (日本精神神経学会電気けいれん療法の手技と適応基準の検討小委員会監訳：米国精神医学会タスクフォースレポート ECT 実践ガイド。医学書院, 2002)

Babington PW et al.: Treatment of catatonia with olanzapine and amantadine. *Psychosomatics* 48: 534-6, 2007

Cook EH et al.: Response of organic catatonia to risperidone. *Arch Gen Psychiatry* 53: 82-3, 1996

De Pauw KW et al.: Lucid intervals in catatonia: a neuropsychiatric snare for the unwary. *Br J Psychiatry* 151: 561-2, 1987

Dudova I et al.: Successful use of olanzapine in adolescent monozygotic twins with catatonic schizophrenia resistant to electroconvulsive therapy: case report. *Neuro Endocrinol Lett* 29: 47-50, 2007

Esmaili T et al.: Electroconvulsive therapy (ECT) in a six-year-old girl suffering from major depressive disorder with catatonic features. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16: 58-60, 2007

Fink M et al.: A Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment. Cambridge University Press, Cambridge, 2003 (鈴木一正訳: カタトニア 臨床医のための診断・治療ガイド. 星和書店, 2007)

Hatta K et al.: Abnormal physiological conditions in acute schizophrenic patients on emergency admission: dehydration, hypokalemia, leukocytosis and elevated serum muscle enzymes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248: 180-8, 1998

Hatta K et al.: Prolonged upper airway instability in parenteral use of benzodiazepine with levomepromazine. *J Clin Psychopharmacol* 20: 99-101, 2000

八田耕太郎: 救急精神医学-急患対応の手引き. 中外医学社, 2005

Hatta K et al.: Maximal response to electroconvulsive therapy for the treatment of catatonic symptoms. *J ECT* 23: 233-5, 2007

Hawkins JM et al.: Somatic treatment of catatonia. *Int J Psychiatry Med* 25: 345-69, 1995

Hayashi H et al.: Malignant catatonia with severe bronchorrhea and its response to electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 310-1, 2006

Hesslinger B et al.: Acute and long-term treatment of catatonia with risperidone. *Pharmacopsychiatry* 34: 25-6, 2001

Rosebush PI et al.: Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. *J Clin Psychiatry* 51: 357-62, 1990

Suzuki K et al.: Epileptic seizures superimposed on catatonic stupor. *Epilepsia* 47: 793-8, 2006a

Suzuki K et al.: Catatonic stupor during the course of Parkinson's disease resolved with electroconvulsive therapy. *Mov Disord* 21: 123-4, 2006b

Suzuki K et al.: Catatonic stupor superimposed on hereditary spinocerebellar degeneration resolved with electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 1179-81, 2006c

Tan QR et al.: Treatment of catatonic stupor with combination of modified electroconvulsive treatment and olanzapine: a case report. *Clin Neuropharmacol* 29: 154-6, 2006

Ungvari GS et al.: The pharmacological treatment of catatonia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251(suppl 1): 31-4, 2001

Weder ND et al.: Catatonia: a review. *Ann Clin Psychiatry* 20: 97-107, 2008

Weng TI et al.: Unusual causes of hyperammonemia in the ED. *Am J Emerg Med* 22: 105-7, 2004

White DAC et al.: Catatonia: harbinger of the neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 158: 419-21, 1991

III. 精神病性障害急性期の薬物療法

1. 第一選択薬

- 1) 各症例の精神症状および副作用への脆弱性を勘案して選択されるべきである。
- 2) 急性精神病状態で非自発的入院水準の患者に対して、第一選択薬は risperidone あるいは olanzapine が望ましい。

【解説】

急性精神病状態に対する第一選択薬に何を推奨するかは、優劣を厳密に考えるなら相当に困難な課題である。第二世代抗精神病薬が第一世代より本質的に優るかどうかは、作用、副作用、投与可能な上限量などの要素を総合して現場に照らし合わせて考えてみると、明快な回答ができなくなる。そもそも第二世代、第一世代といってもそれぞれ様々で、ひとくくりにして比較することはできない。

これに対して、第二世代抗精神病薬が第一世代より優ることはいくつもの論文で実証されているとの反論もあろう。しかし、そのような治験はほとんど比較対照薬として抗パーキンソン薬を使用しないことを原則とした haloperidol であることが多い (Rosenheck 2005)。この場合、錐体外路症状のために脱落する症例は haloperidol 群の方に当然多く、その直前の時点の評価を有効性の判定に用いることが多いために haloperidol の本来の効果が出現する前のデータが集積されがちとなる。その結果、haloperidol の有効性は低く見積もられてしまう。また、haloperidol 群では akinesia が錐体外路症状と認識されずに陰性症状と評価されがちとなる結果、第二世代抗精神病薬は陰性症状においても haloperidol に優るといった結論になってしまう。このように、数々の治験には第二世代抗精神病薬に有利な手順が組み込まれているため、そのことを勘案して慎重な評価を行う必要がある。実際、抗パーキンソン薬を併用した haloperidol を比較対照とした二重盲検試験では、コンプライアンス、陽性・陰性症状、錐体外路症状、総合的な quality of life (QOL) に差が認められなかったことが報告されている (Rosenheck et al. 2003)。また、haloperidol は大量でなければ、第二世代抗精神病薬が出現して以来いわれてきた認知機能への悪影響は小さいことが最近明らかにされている (Keefe et al. 2004)。

このように欧米では、費用対効果の視点からも、ほんとうに第二世代抗精神病薬は第一世代抗精神病薬に優るかといった議論が盛んになされるようになってきている。Leucht らは、第一世代抗精神病薬と第二世代抗精神病薬とを比較する試験では、二重盲検法以外は第二世代抗精神病薬に有利な結果になることを見出した (Leucht et al. 2009)。それを理由に二重盲検試験のみを抽出してメタ解析した結果、第一世代抗精神病薬より優る第二世代抗精神病薬は、amisulpride、clozapine、olanzapine、risperidone の 4 剤であったという (Leucht et al. 2009)。さらに、製薬会社がスポンサーになった試験の 9 割はその会社の薬に有利な

結果が提示されることから(Heres et al. 2006)、二重盲検試験について製薬会社がスポンサーであるかどうか検討した結果、製薬会社がスポンサーでない二重盲検試験が十分にあるのは、clozapine、olanzapine、quetiapine、risperidone の 4 剤であったという。そして、製薬会社がスポンサーでない二重盲検試験に限定して検討すると、risperidone は第一世代抗精神病薬と効果の差がなくなってしまうと報告している (Leucht et al. 2009)。

以上を踏まえた上で、救急・急性期医療の現場から発信された研究について吟味する。といっても、ランダム化比較試験で製薬会社がスポンサーでない研究は 2009 年 5 月時点で 3 つしかない。一つは、急性期病棟への入院患者を対象に、入院期間を指標として比較したところ、risperidone と olanzapine との間に差はなかったという報告(Kraus et al. 2005)、二つ目は、急性期病棟への入院患者を対象に、入院治療を要しない水準への精神状態の改善を指標として比較したところ、haloperidol、olanzapine、risperidone は aripiprazole、quetiapine、ziprasidone より優っていたという報告である(McCue et al. 2006)。これらは効果判定の指標が曖昧であるという欠点が否めない。

これに対して 3 つ目の報告は、日本の 15 の精神科救急の現場が参加した第二世代抗精神病薬 4 剤のランダム化比較試験である。精神科救急の新入院患者に対してランダム割付けした薬剤の単剤治療が中止になるまでの時間を、Kaplan-Meier 法を用いて 8 週間にわたって評価者盲検にて比較する手順で、真の臨床現場発かつ高い実証性をもつデザインといえる(Hatta et al. 2009)。結果として 8 週間後の中止率は、olanzapine 12%、risperidone 25% に対して、quetiapine 55%、aripiprazole 52%であり、前二者は後二者に有意に優った(図 4)。したがって、第二世代抗精神病薬の中で救急・急性期に第一選択となるのは、olanzapine あるいは risperidone ということになる。ただし前述のとおり、第一世代抗精神病薬と risperidone との差は厳密には不明瞭である。興味深いことに、これらの結果は、統合失調症の維持療法研究である CATIE (Lieberman et al. 2005) や初発エピソード研究である EUFEST (Kahn et al. 2008) の結果と似ている。

2008 年 12 月に本学会の全医師会員を対象(製薬会社所属の医師を除く)に行ったエキスパート・コンセンサス調査(回答者 170 名、回答率 31%)では、精神病性障害の急性期治療を始める際、第一選択として 78%の医師が risperidone を推奨している(1 剤のみ回答)。Olanzapine (13%)、haloperidol (4%)、aripiprazole (3%)がそれに続いた。第二選択あるいはそれ以降の推奨薬剤(複数回答可)は、olanzapine (68%)、haloperidol (51%)、aripiprazole (24%)、risperidone (19%)、quetiapine (17%)、zotepine (15%)、chlorpromazine (15%)、levomepromazine (9%)、blonanserin (5%) の順であった。前述の、2008 年の精神科救急医療機関の多施設共同研究において(Hatta et al. 2009)、無作為化して投与した risperidone、olanzapine、quetiapine、aripiprazole のうち単剤のまま 8 週間経過できた割合は、olanzapine、risperidone が quetiapine、aripiprazole より有意に高かったことについて、現場感覚からいずれの水準で同意できるかを 9 段階評価(9: 全く同意できる~1: 全く同意できない)で質問した回答は、メジアン 7 と高い同意が得られた。

世代交代が進んだ今、敢えて第一選択として、第二世代抗精神病薬より優る第一世代抗精神病薬を実証性の裏付けの下に挙げられるかと言われれば否であろう。冒頭の第一選択薬の推奨は、このように可能な限りの客観性、公平性と現場感覚を総合した日本における現時点での結論である。ただし、推奨以外の薬剤の使用を否定するものではない。各症例の精神症状および副作用への脆弱性を勘案して選択されるべきである。

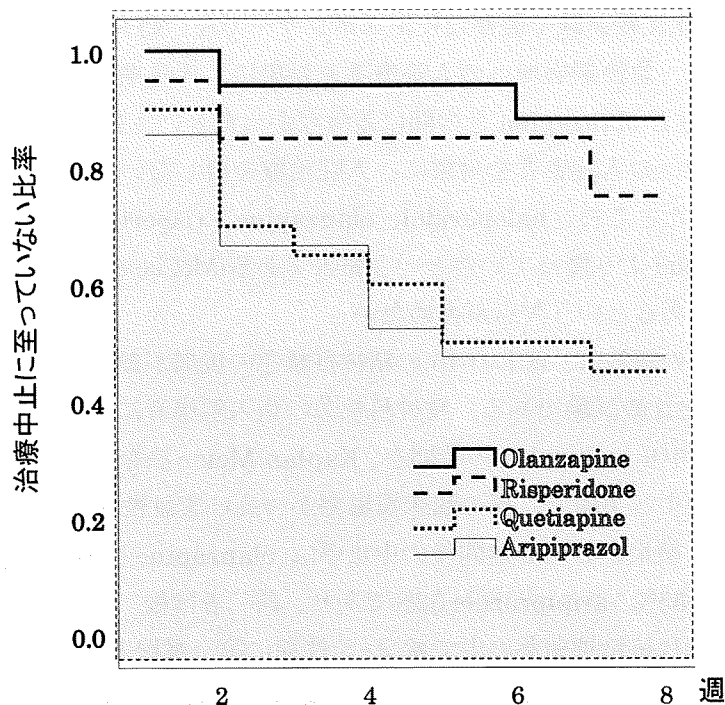


図4. 第二世代抗精神病薬4剤における、救急入院時から単剤投与中止までの時間の比較(すべての理由による投与中止をKaplan-Meier法で推計, Hatta K, et al. 2009)

2. 投与量

- 1) 救急場面以外では、医薬品添付文書に定められた範囲で投与量を設定することが望ましい。

【解説】

救急場面以外では、医薬品添付文書に定められた範囲で投与量を設定することが望ましい。かつて抗精神病薬の大量療法の有効性がいわれた時代もあったが、昨今はそれに対して否定的であること、そして何より副作用の出現に過敏な時代に移行していることを念頭に置く必要がある。

しかし、例えば米国において、米国食品医薬品局による投与上限設定があるにもかかわらず

らず、国立精神科病院での olanzapine の上限超え (>20 mg/day) の患者割合は、1997 年の 16.2%から 2003 年には 42.5%に増加している(Citrome et al. 2005a)。同様に quetiapine の上限超え (>750 mg/day) の患者割合は、1997 年の 0.7%から 2003 年には 27.6%に増加している。さらに、2007 年のデータでは、いずれも 5 割近くに増加している(Citrome et al. 2007)。

このような医薬品添付文書と実際の臨床との乖離については、医薬品の投与上限設定の仕方に問題があることを指摘されている(Citrome et al. 2005a; 2005b)。すなわち、医薬品の開発段階における治験では、対象患者の選択基準・除外基準が厳密であるため、当該疾患のうちの薬物反応の良好な問題の少ない一部の患者しか登録されず、実際の臨床を必ずしも反映しない。例えば、除外基準として、アルコールや薬物依存、過去の抗精神病薬への治療抵抗性が通常挙げられる。選択基準としては、治験に参加するにあたって washout 期間に耐えうることやインフォームド・コンセントへの対応能力や意思が求められる。これらの基準を満たす患者が実際の臨床で治療に難渋する症例と異なることは自明である。

したがって、向精神薬に関しては、医薬品添付文書に定められた投与量の上限は、薬物治療反応の良好な理想的患者の上限といえる。上限超えの投与を推奨するわけにはいかないが、上限超えの投与自体が違法とか過失とかいった判断がなされることも本質的には間違いである。

3. 併用薬

- 1) 医薬品添付文書の上限を超える量は本質的には抗精神病作用でなく鎮静作用を期待していることが多いため、それを目的にした薬剤の併用で対応することが望ましい。
- 2) 急性精神病状態で併用する benzodiazepine 系薬剤は、活性代謝産物をもたない lorazepam が望ましい。

【解説】

抗精神病薬が有効に作用する場合、投薬開始から 1~2 週間以内に初期鎮静効果が発現して 4~6 週間経過する時期に真の抗精神病効果の発現が認められることが多いが(Hatta et al. 2003)、初期鎮静効果が発現されない症例では、攻撃性・興奮性が著しければ薬剤を増量せざるをえない。しかもそのような症例では真の抗精神病効果の発現が必ずしも十分に期待できるわけではないので、抗精神病薬の質による治療というより、量による鎮静をもって逸脱行動を防ぐといった方向に傾かざるをえない。

具体的には、興奮性が軽度であれば benzodiazepine 系である lorazepam を用いればよいし(Allen et al.2005)、興奮性が強いなら chorpromazine や levomepromazine などの phenothiazine 系薬剤も依然選択肢として残る。近年はその目的で quetiapine が使われることも少なくない。この場合、第一選択薬は中長期的治療を見越した戦略的薬剤、

lorazepam や levomepromazine は鎮静という短期的任務を負った戦術的薬剤ということになる。

気分安定薬としての valproate の併用も広く行われているが、その効果を実証されているのは急性精神病状態に対する治療開始から 1 週間の期間である (Casey et al. 2003)。しかし、同じ研究グループによって 2009 年に発表された大規模試験の結果では、再現されなかった (Casey et al. 2009)。最初の試験の脱落率が 33%であったのに対して、再現されなかった試験の脱落率は 62%とはるかに高かったことなど、試験手順上の因子が影響した可能性が考えられる。それとは別に、急性精神病状態の患者の最初の 1 週間の敵意の減少が、抗精神病薬に valproate を併用した群では有意に大きかったことが大規模試験で示されている (Citrome et al. 2004)。Carbamazepine は、Stevens-Johnson 症候群など重篤な副作用の頻度が比較的高いことから、暴力的なエピソード、統合失調感情障害、脳波異常を伴う統合失調症以外での使用頻度は減少している (Leucht et al. 2007a)。併用する気分安定薬の第二選択以降の位置づけであろう。Lithium も、慢性中毒の際の急性腎不全をはじめとした重篤な副作用や脳波の徐波化といった副作用から、安易な併用は勧められない。比較的広く使われている統合失調感情障害に関してさえ、実証性の高い研究はない (Leucht et al. 2007b)。

抗精神病薬どうしの併用については、第二世代抗精神病薬の歴史が日本より長い米国で 2 剤までの併用はむしろ増加していること、haloperidol と olanzapine との組み合わせが多いことが報告されている (McCue RE et al. 2003)。このように日常的に行われている抗精神病薬どうしの併用の有効性と安全性の検討は今後の課題とされている (Correll CU 2008)。

4. 抗精神病薬の置換

- 1) 効果の不十分さから抗精神病薬の置換を検討する前に、副作用の問題がなければ上限量まで増量して反応をみるのが望ましい。
- 2) 薬理学的特性の異なる抗精神病薬に置換することが望ましい。

【解説】

1~2 週間経過した時点で全く改善がなければ戦略的薬剤の変更を検討してもよい。しかしその前に、副作用の問題がなければ上限量まで増量して反応をみるのが望ましい。従来のガイドラインなどでは、開始した抗精神病薬の効果は数週間観察して判断すべきと書かれていることが多いが、熟練の精神科医はそれより早期に目途をつけられることが少なくない。置換時期はいつが適当かといった課題は、現在精神科救急の多施設共同研究で検討されている。

置換する薬剤の種類については、例えば risperidone から置換する場合、同じように D₂ 遮断が強い特徴をもつ薬剤でなく、多元受容体標的化拮抗薬 (MARTA) のように薬理学的

特性の異なる薬剤を選択することが望ましい。

置換する作業は、各医師の急性精神病状態に対する薬理的な治療戦略が反映される。最もわかりやすい例として、最初の1~2週間のうちに単純なドーパミン仮説に基づく治療で反応する可能性があるかふるいにかける、単純なD₂遮断による治療への反応性が良くないことが予測される患者には、より広域に作用する抗精神病薬を試み、それでも反応が良くなければ症状の消退でなく軽減により病的体験との共生を目指すといった考え方がある。しかしこの治療戦略は、陽性症状が不明瞭な症例には適当ではないかもしれない。攻撃性・衝動性が強い場合の選択肢、外来水準と入院水準との薬剤の選択の差異など、臨床的特徴に応じた使い分けに実証性をもたせることが今後の課題であろう。

5. 副作用の視点から

- 1) 各薬剤の禁忌事項などに留意しつつ、副作用特性に合わせて定期的な観察をすべきである。

【解説】

錐体外路症状は、個人差はあるがドーパミン神経系遮断作用が強まるほど出現率が高くなる。したがって、どの薬剤も量に依存するが、ドーパミン選択性の高い薬剤より抗コリン作用や抗ヒスタミン作用を併せ持つ薬剤の方が等価であれば錐体外路症状の出現頻度は少ない。抗パーキンソン作用を外（抗パーキンソン薬）から調達するか内に併せ持つかの違いである。ただし、神経化学的にドーパミン受容体の部分アゴニストとされるaripiprazoleは理論上その限りではない。しかし、錐体外路症状が出現しないわけではない。

錐体外路症状と並んで近年重要視されている副作用は糖・脂質代謝異常である。言うまでもなくolanzapineはその代表格であり、olanzapineから他剤に置換すると体重増加が鈍化する、あるいは減少することが実証されている(Rosenheck et al. 2009)。

さらに、静脈血栓塞栓症の危険因子として抗精神病薬が挙げられている。WHOのデータベースの分析によると、静脈血栓塞栓症との関連は、第一世代抗精神病薬では高力価でも低力価でも見出されなかったが、第二世代抗精神病薬では明瞭であったという(Hägg et al. 2008)。圧倒的に報告例の多い薬剤はclozapineで、olanzapineがそれに次ぐ。

抗精神病薬を選択する際、このような重篤な副作用を避ける視点も重要である。

本指針は、現場感覚と実証性との双方を勘案して作成することを意図した。同時にこのことは、実証性が不十分な事柄については描写できなかったことを意味する。例えば、中核的な陽性症状に対する効果は不十分でも、激越うつの鎮静やBPSD、不安・焦燥など非特異的な症状に対して使い勝手の良いquetiapineに関する記載が不十分であることは否めない。その実証的裏付けをする作業が今後の課題の一つであろう。その他にも、いくつか

の抗精神病薬が、使われ所がありながら記述されていないと読者は感じるであろう。つまり、現場的には、この指針の内容がすべてではないことを付け加えておく。

実際の臨床に際しては現場の判断が優先されるべきである。本指針に関して、いかなる原因で生じた障害、損失、損害に対しても筆者らは免責される。

引用文献

Allen MH et al.: The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. J Psychiatr Pract 11 (suppl): 5-108, 2005

Casey DE et al.: Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 28: 182-92, 2003

Casey DE et al.: Divalproex ER combined with olanzapine or risperidone for treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 34: 1330-8, 2009

Citrome L et al.: Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. Psychiatr Serv 55: 290-4, 2004

Citrome L et al.: Dosing of second-generation antipsychotic medication in a state hospital system. J Clin Psychopharmacol 25: 388-91, 2005a

Citrome L et al.: Dosing of quetiapine in schizophrenia: how clinical practice differs from registration studies. J Clin Psychiatry 66: 1512-6, 2005b

Citrome L et al.: The ups and downs of dosing second-generation antipsychotics. Psychiatr Serv 58: 11, 2007

Correll CU. Antipsychotic polypharmacy, Part 2: Why use 2 antipsychotics when 1 is not good enough? J Clin Psychiatry 69: 860-1, 2008

Hägg S et al.: Associations between venous thromboembolism and antipsychotics. A study of the WHO database of adverse drug reactions. Drug Saf 31: 685-94, 2008

Hatta K et al.: Acute-phase treatment in general hospitals: clinical psychopharmacologic evaluation in first-episode schizophrenia patients. *Gen Hosp Psychiatry* 25: 39-45, 2003

Hatta K et al.: Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res* 113: 49-55, 2009

Heres S et al.: Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 163: 185-94, 2006

Kahn RS et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 371: 1085-97, 2008

Keefe RSE et al.: Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 161: 985-95, 2004

Kraus JE et al.: Olanzapine versus risperidone in newly admitted acutely ill psychotic patients. *J Clin Psychiatry* 66: 1564-8, 2005

Leucht S et al.: Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001258, 2007a

Leucht S et al.: Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003834, 2007b

Leucht S et al.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373: 31-41, 2009

Lieberman JA et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353: 1209-23, 2005.

McCue RE et al.: Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 64: 984-9, 2003

McCue et al.: Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and

haloperidol in acute schizophrenia. *Br J Psychiatry* 189: 433-40, 2006

Rosenheck RA et al.: Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 290: 2693-702, 2003

Rosenheck RA: Effectiveness versus efficacy of second-generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator. *Psychiatr Serv* 56: 85-92, 2005

Rosenheck RA et al.: Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? Data from the CATIE Trial. *Schizophr Res* 107: 22-9, 2009

謝辞

本ガイドラインの薬物療法の部作成にあたって実施した多施設共同研究は、平成 19-21 年度厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業 H19-こころ一般-009）の援助を受けた。共同研究参加病院：さわ病院（濱川浩，渡邊治夫），ほくとクリニック病院（澤温，畑和也），京都府立洛南病院（川畑俊貴），静岡県立こころの医療センター（平田豊明，櫻井新一郎），群馬県立精神医療センター（武井満，佐藤浩司，大館太郎），埼玉県立精神医療センター（杉山一，竹林宏，島袋盛洋），松山記念病院（木村尚人，奥野貴庸，越智紳一郎，見山芳隆），土佐病院（須藤康彦，勝強志），旭川圭泉会病院（直江寿一郎，田端一基，森川文淑），石川県立高松病院（倉田孝一，木谷知一，武島稔），佐藤病院（長谷川朝穂，寺西美佳），岩倉病院（蓑島豪智，佐藤晋一），兵庫県立光風病院（白井豊），東京都立松沢病院（分島徹，林直樹），東京都立豊島病院（一瀬邦弘，中村満），東京都立府中病院（西村隆夫，正木秀和，古田光），千葉県精神科医療センター（浅野誠，林偉明，吉田健一），東京武蔵野病院（藤村尚宏，伊藤新），瀬野川病院（津久江一郎，津久江亮太郎），茨城県立友部病院（土井永史，白鳥裕貴），三重県立こころの医療センター（原田雅典，中瀬玲子），福井県立病院こころの医療センター（榎戸芙佐子），国立病院機構肥前精神医療センター（橋本喜次郎），国立国際医療センター国府台病院（早川達郎，芦澤裕子），栃木県立岡本台病院（堀彰）。その他ご協力いただいた先生方に感謝申し上げます。

八田耕太郎



索 引

索引

amantazine 17
amobarbital 9
aripiprazole 5, 23, 27
barbiturate 7, 10
benzodiazepine 5, 7, 9, 10, 16, 18, 25
biperiden 5, 10
blonanserin 23
BPRS 4
carbamazepine 26
chlorpromazine 4, 16, 17, 23, 25
clozapine 22, 23, 27
diazepam 6, 7, 9, 10
ECT 16, 17, 18
FDP-D 10
flumazenil 7, 8, 16
flunitrazepam 8, 9
haloperidol 3, 5, 6, 7, 8, 10, 16, 17, 18, 22, 23, 26
hydroxyzine 7, 9
levomepromazine 5, 7, 8, 23, 25
lithium 26
lorazepam 4, 5, 6, 8, 17, 25
midazolam 6, 9
OAS 4
olanzapine 3, 4, 6, 17, 22, 23, 25, 26, 27
PANSS-EC 4
perphenazine 5
phenothiazine 25
promethazine 5, 6, 10
quetiapine 4, 23, 25, 27
risperidone 3, 4, 16, 17, 22, 23, 26
thiopental 7, 9
valproate 26
zotepine 5, 23

精神科救急医療ガイドライン 2009 「薬物療法」(日本精神科救急学会)

監修

澤 温 (理事長・医療政策委員)

平田 豊明 (理事・医療政策委員長)

執筆

八田 耕太郎 (理事・医療政策委員)

