

を取得した上で治療を開始するとともに、中止等の申し出にも速やかに対応する。

- (7) 本研究の薬物療法アルゴリズムにおいて、ALGO 群では、統合失調症例に対する増強療法として、バルプロ酸ナトリウムと炭酸リチウムが使用される。この2つの薬剤は、本邦において、統合失調症に対して正式に保険認可された薬剤ではないが、通常臨床において、てんかんおよび躁うつ病に対して広範かつ高頻度で使用されている薬剤であり、これらの疾患に対しての有効性と安全性は確認されている。この2つの薬剤を統合失調症治療の増強療法として用いる理由を以下に詳述する。なお、これらの薬物療法により、重篤な副作用が発現した場合には、投薬を直ちに中止し、専門医が直に対処し、被験者に情報を提供し、適切な治療を行い、必要なら適切な医療機関の紹介等を行う。また、バルプロ酸ナトリウムと炭酸リチウムについては、保険点数を請求できないため、この費用は、研究費から支払うこととする。

- ① バルプロ酸ナトリウム：統合失調症治療の原則は、抗精神病薬単剤治療であり (Miller et al, 2004; Moore et al, 2007)、近年では、chlorpromazine (コントミンなど) や Haloperidol (セレネース) などの定型抗精神病薬より、aripiprazole, blonanserine, olanzapine, perospirone, quetiapine, risperidone などの非定型抗精神病薬の使用が良好な効果を持つといわれている。しかし、抗精神病薬単剤治療には十分に反応しない症例が少なくないため (Stahl and Grady, 2004)、また、多くの合併症状を呈するため、他の向精神病薬を併用することはしばしば行われている (Chakos et al, 2006)。

併用療法については、定型抗精神病薬においては、特に錐体外路症状が問題となるため、抗パーキンソン病薬併用が通常的に行われてきた。しかし、非定型抗精神病薬は総じてその相対的リスクが低いため、通常抗パーキンソン病薬の予防的併用は妥当でないと考えられ、使用を必要最低限にとどめるという指針は妥当と考えられる (Weiden et al, 2007; Kahn et al, 2008)。この抗パーキンソン病薬以外の併用薬として、統合失調症以外の疾患に対して保険上認可されており、本邦で使用できるものとしては、バルプロ酸、リチウム、カルバマゼピンなどの気分安定薬、および抗うつ薬が挙げられる。

これらの薬剤の中で、我が国では保険外適応であるが、統合失調症におけるバルプロ酸ナトリウムの効果に関して概説する。端的にまとめると、その有効性は、メタ解析レベルでは確立されたものではないものの、臨床的には頻用され、他の選択肢が限られている場合には十分考慮に値すると思われる。

統合失調症に対するバルプロ酸による増強療法は、メタ解析におけるエビデンスも検討されており (Basan and Leucht, 2004)、臨床的には保険外適応ながらしばしば行われている。特に海外では、たとえば、2001年ニューヨーク州の入院症例では、実に3分の1以上の統合失調症のケースで使用されていたというデータがある

(Citrome, 2001)。さらに、急性増悪した入院症例 249 名を、リスペリドン、オランザピンの単剤、およびそれらとバルプロ酸による増強・併用療法で 28 日間治療した、大規模無作為化二重盲検試験によると、併用治療群でより早期に、有意に改善がみられ、忍容性も良好であったとされている (Casey et al, 2003)。同様の方法でバルプロ酸増強療法を検討した試験でもやはり、治療後 3 および 7 日での急性期における攻撃性への効果が確認され、治療効果の差は 28 日間維持される傾向にあった (N=249, Citrome et al, 2004)。また、12 例の急性増悪入院症例を 21 日間ハロペリドールで治療した試験でも、バルプロ酸による治療増強効果が確認されている (Wassef et al, 2000)。

なお、統合失調症に対するバルプロ酸ナトリウムによる治療は、FDA および NICE では明確な記載がないが、たとえば、Leslie Citrome (2004) の記載にもあるように、バルプロ酸ナトリウムの統合失調症に対する米国での処方は、その頻度は極めて高く、また、Cochrane review (2007) でも、その有効性が示唆されている。

- ② 炭酸リチウム：我が国では保険外適応であるが、統合失調症における炭酸リチウム (Lithium Carbonate) の効果に関しては以下のとうりである。端的にまとめると、その有効性は、メタ解析レベルでは確立されたものではないものの、臨床的には頻用され、他の選択肢が限られている場合には十分考慮に値すると思われる。

炭酸リチウムに関しては、統合失調感情障害では有用である可能性が示唆されるが (Johnstone et al, 1988; Hogarty et al, 1995)、やはり統合失調症に関するエビデンスは十分ではない (Leucht et al, 2007)。しかし、気分症状が目立たない 22 例の慢性期の統合失調症重症例に、4 週間、2 回ずつ、リチウムかプラセボを投与した試験では、10 例でその有効性が確認されている (Small et al, 1975)。また、入院の慢性期統合失調症 11 例、統合失調感情障害 7 例をリチウムで治療したところ、8 例で興奮や躁状態に、5 例で精神病症状に、5 例で抑うつ症状に改善を認めたとする (Carman et al, 1981)。なお、統合失調症に対する炭酸リチウムによる治療は、FDA および NICE では明確な記載がないが、Cochrane review (2007) を見ても、その有効性について極めて多く研究がおこなわれており、その有効性が示唆されている。

最後に、統合失調症における保険外適応薬剤使用は極めて頻繁にもかかわらず、エビデンスは全く不十分なことが今回の研究の動機の一つである。さらには、我が国で頻繁に行われており、今回の研究ターゲットである、抗精神病薬併用療法に関して、定型＋非定型薬併用、最終手段であるクロザピンを含んだ併用などの有用性は否定こそできないが、信憑性にも大きな課題があり (Correll et al, 2008)、我が国で依然通常的である定形薬多剤併用療法に関してのエビデンスは皆無に近いという状況である (Suzuki et al, 2004)。

(8) 具体的な統合失調症アルゴリズムを以下に示す。

JAPAN - S (The Japanese algorithm project of antipsychotics and antidepressants on net effectiveness -Schizophrenia version)

Stage 1

以下のいずれかの非定型抗精神病薬単剤 : aripiprazole, blonanserine, olanzapine, perospirone, quetiapine, risperidone

期間: Stage 1 にあてられる期間は、初回エピソード例と抗精神病薬未服薬症例は8週間まで、既に治療されている症例では変薬期間4週間以上を含む12週間までとする。

Stage 2

Stage 1 で使用しなかった以下のいずれかの非定型抗精神病薬単剤 : aripiprazole, blonanserine, olanzapine, perospirone, quetiapine, risperidone

期間: 初回エピソードと抗精神病薬未服薬症例は8週間まで、既に治療されている症例では、変薬期間4週間以上を含む12週間までとする。

Stage 3

以下の1)、2)、3)のいずれかの治療を選択する。3つの Arm に分かれる。

- 1) ステージ1か2で治療反応が比較的良好であった非定型抗精神病薬をバルプロ酸カリウムで増強する。
- 2) ステージ1と2で使用しなかった非定型抗精神病薬を使用する。
- 3) ハロペリドール(12mg/日まで)またはパーフェナジン(48mg/日まで)で治療する。

期間: 変薬期間4週間を含む16週間までとする。

Stage 4 (Stage 3以後)

ステージ1-3で使用しなかった治療、または、向精神薬による抗精神病薬増強、または電気痙攣療法。

付記

統合失調症に対するこのアルゴリズム作成の根拠としては、以下の事項が挙げられる。

- 1) 統合失調症に対するアルゴリズムには、未だエビデンスが乏しい。このため、我々は統合失調症に対するアルゴリズムに基づいた実践的治療を検証したいと考えている(Miller et al, 2004)。
- 2) 非定型抗精神病薬が、第一選択薬としてふさわしいことを示すデータがある(Kane et al, 2003; Lehman

et al, 2003; Lehman et al, 2004; Moore et al, 2007; Weiden et al, 2007)。

3) 最初の非定型抗精神病薬に反応しない場合、次の非定型薬に変更することが推奨されており (Moore et al, 2007)、結果が良好である可能性がある (Takahashi et al, 2006; Takahashi et al, 2006; Suzuki et al, 2007)。

4) クロザピンが使用できない状況下で、3 番目に使用すべき薬剤に関するエビデンスは確立されていない (第3期 CATIE の結果も選択を決定付けるものではない)。

5) ステージ3と4に至るケースは、抗精神病薬への反応が不良なケースであるため、治療期間を長く、主評価における反応の定義を緩くすべきである。

6) 定型抗精神病薬でも (特に用量が少なければ)、非定型薬と遜色ない効果がある可能性は否定できないため (Lieberman et al, 2005; Jones et al, 2006; Keefe et al, 2007; Kahn et al, 2008)、ステージ3で選択できる可能性を残す。維持期における定型抗精神病薬の用量は、CPZ 換算で300-600mg であり (Lehman et al, 2003)、より高用量であると転帰が思わしくない (Geddes et al, 2000)、それゆえ、ハロペリドールの上限は12mg (クロルプロマジン換算600mg)、パーフェナジンの上限は48mg (クロルプロマジン換算480mg) とする。また、バルプロ酸、またはリチウムによる増強療法に関するエビデンスが散見されるため、この増強療法をアルゴリズムに組み込む。

7) クロザピンを含む抗精神病薬併用に関する (やや不確実な) データを除けば、3種類の抗精神病薬に反応しない症例に関して、どのような治療が適切であるかに関するエビデンスは事実上皆無である。したがって、エビデンスに基づくと、特定の治療は推奨できない。そのかわりに、ステージ4ではあらゆる治療選択肢をトライすべきであると考えられる。

8) 治療抵抗例におけるアルゴリズム治療のエビデンスはなく、クロザピンが使用できないため、非常に治療抵抗性である症例は除外する。

9) 個々の特定の症例に対する薬剤選択の指標はないため、抗精神病薬内部の選択または取るべき治療法、はケースバイケースで決めるしかない。

(9) 導入に関する基本的ルール

導入に関する基本的ルールは、以下のごとくである。

- 1) 初回エピソードおよび抗精神病薬を服用していない症例は直接ステージ1に入る。
- 2) アルゴリズム治療以前に既に治療が開始されている症例では、Stage1 ないしはすべてのステージで抗精神病薬変更は漸減・漸増法で行う。
- 3) クリニカルコーディネーターは、登録されたケースの背景情報 (性別、年齢、初回エピソードの発症時期、エピソードの回数、合併疾患) を調査し、ALGO 群と TAU 群の背景情報が一致するようにその割り付けをコントロールする。

また、研究の交絡要因（結果に影響する可能性のある因子）としては①研究導入時の精神症状の重症度や病態、②症状評価尺度に対する研究者の習熟度の差（secondary endpoint に関する主治医の評価）、③症状の変動に關与する薬物療法以外の要因（医師患者関係などの心理的要因、医療機関の性状や患者の socioeconomic status）などがある。

①研究導入時の精神症状の重症度や病態に関しては、導入時に主治医により Global Assessment of Functioning (GAF) と Clinical Global Impression Scale - Schizophrenia Version (CGI-SCH) の重症度項目による評価を行い、GAF の点数が 11-90 点のケースおよび CGI-SCH の重症度得点が 3 点（軽度）以上 6 点（重度）以下のケースを導入する。また、重症度に関連して、導入前の精神科薬物使用量の基準を設け、抗精神病薬クロールプロマジン換算一日総投与量を 150mg 以上 2000mg 以下のケースを導入する。ALOG 群医師と TAU 群医師への割り付けに関しても、selection bias が生じないように、GAF 得点および CGI-SCH 重症度得点、抗精神病薬 C P Z 換算一日総投与量が一致するようにクリニカルコーディネイターが割り付けを行う。さらに、研究終了後の解析時に研究導入時（baseline）の重症度・病態による層別解析を行う。

②に関しては、ALOG 群医師と TAU 群医師との間で、性別、年齢、臨床経験年数、精神科経験年数という背景情報が一致するように抽出し、登録医師に関しては講習会を開催して症状評価についての信頼性を確保する。両群研究分担者間で評価方法、被験者からの feedback などを定期的に検証する会合を行い評価者間信頼度の標準化に努める。③に関しては、まず、ALOG 群医師と TAU 群医師との間で、医療機関を一致させる。また、医師患者関係や社会的な要因に関しては、retrospective に、異なる施設・研究者から同等の baseline を有する患者を抽出して ALGO 群、TAU 群各々で比較検討することで調整ないし明細化する。

(10) アルゴリズム運用のための基本的ルール

アルゴリズム運用のための基本的ルールを以下のように規定する。

- 1) 症例は抗精神病薬単剤ないしは (stage 3 以後は) その他の薬剤による治療を受け、治療者と独立した評価者（訓練された臨床心理士）が 4 週ごとに PANSS による評価を行う。
- 2) 次のステージに行くかどうかは PANSS 総点のみで決定する。
- 3) 医師がつける他の評価尺度および主観的尺度も 4 週ごとに判定する。
- 4) 治療に対する反応が一時的に得られても、それが維持されなかったら次へ進む。また、症状が著しく悪化した場合は、責任医師の判断で、早期に次へ進むことは許容する。これらの場合、独立した評価者による PANSS 評価は不可能であるため、責任医師がそれ以外の

評価尺度で評定する。

5) ステージ1では、基本的に、前薬は毎週20%ずつ削減する。もう少し時間をかけて行うことも許容するが、変薬は8週間以内で行う。

6) 既に治療が開始されている症例における、抗不安薬/睡眠薬、抗パーキンソン病薬、気分安定薬の削減は、原則抗精神病薬単剤治療が完成してから行うことができる。用量削減は慎重にゆっくりと行う(処方変更は毎週かそれ以上の期間で行う)。これら薬剤の増量は許容しない。

7) 理想的には、ステージ1では、4週までに抗精神病薬単剤化を終了し、次の4週で他の向精神薬削減を行う(主要な薬剤変更は8週で終了する)。

8) ステージ2と3では、前抗精神病薬を毎週20%ずつ削減し、次の抗精神病薬への以降を4週で済ませる。ステージ3でステージ2で使用した抗精神病薬を増強する場合は、そのままの用量で増強療法に進む。

9) 非定型抗精神病薬は全て、保険適応範囲内の用量で調整する。

10) ベンゾジアゼピンの併用としては、ロラゼパムのみ、6mgまで追加投与可能とする。しかし、用量と使用期間を記載すること。

11) それぞれのステージで、他の補助薬は(抗パ剤などの筋注製剤など)4日以上連続して使用してはならない、また、合計で14日以上となつてはいけない。

12) ステージ3と4でバルプロ酸またはリチウムによる増強を選択する際は、血中濃度に基づき用量設定する(バルプロ酸およそ125ng/mlまで、リチウム1.2mEq/lまで)。

13) ステージ3と4で定型抗精神病薬を使用する場合、必要に応じ trihexyphenidyl は許容する。

14) 全ての症例で、試験期間は、12ヶ月を暫定的エンドポイントとするが、それ以上である場合も許容する。

(11) 転帰評価(臨床症状評価)

本研究で用いる転帰評価を以下に記載する。

Primary measures

1カ月おきに、PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) により評価する。

治療者と独立した臨床心理士が評価を行う。

治療反応の判定に関しては、PANSS のスコアが、ベースラインから30%の低下(ステージ1と2)、20%の低下(ステージ3と4)の場合に、反応が良好であると定義する。

これ以外の場合は、該当治療に反応しなかったと判定し、次のステージに進む。

Secondary Measures

1 カ月（4 週間）おきに、以下の客観的スケールや主観的スケールが評価される。何をターゲットにしたものか、客観的評価か患者による主観的評価か、誰による評価かを記載する。

1) CGI-SCH (Clinical Global Impression Scale-Schizophrenia version) (Haro et al, 2003)

: 症状の全般的評価、評価者による客観的評価、主治医が評価する。

2) GAF (Global Assessment of Functioning) (APA, 1994)

: 症状の全般的評価、評価者による客観的評価、主治医が評価する。

3) DIEPSS (薬原性錐体外路症状評価尺度) (Inada et al, 1999)

: 薬原性錐体外路症状の評価、評価者による客観的評価、主治医が評価する。

4) Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz)、および Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz) (Suzuki et al, 2008)

: 簡便な社会機能評価法、評価者による客観的評価、主治医が評価する。

5) Short-form 36 v2 Health Survey (SF-36v2) (Ware and Sherbourne, 1992)

: QOL の評価、心理士の指導のもと患者本人が主観的に評価する（自記式）。

6) Subjective Wellbeing under Neuroleptic Treatment Scale (SWN-J, Naber, 1995; 渡辺、2003).

: Subjective Wellbeing の評価、心理士の指導のもと患者本人が主観的に評価する（自記式）。

7) Drug Attitude Inventory (DAI-10) (Hogan et al, 1983)

: 薬物アドヒエンスの評価、心理士の指導のもと患者本人が主観的に評価する（自記式）。

8) PANSS による寛解および治療反応 (Andreasen et al, 2005) の判定を 4 週おきに行う（臨床心理士）。

9) 初回エピソードなどの一部の症例に対しては、注意、記憶、遂行機能などのレベルを測定する簡便な認知機能検査（BACS ないしは CogState、約一時間）および視線認知能力や表情認知機能などの社会認知機能検査（約一時間）を行う。症例の選択は研究実施者が行い、検査は訓練された臨床心理士が施行する

1 0) 入院例では退院、外来例では入院の有無。

1 1) 薬物治療の詳細。

1 2) 体重、脈拍数、血圧は、4 週間おきに測定する。

1 3) 心電図、プロラクチン値を含む一般血液検査（採血）は1 2 週ごとに施行する。

(1 2) データの解析方法

臨床データの統計解析には、慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター(CCR)の助手、友次直輝氏に、データの収集時点から参加・協力していただき、ALGO 群と TAU 群における転帰評価の差異を検討する。すなわち、両群における、各時点における症状その他の改善度や有害事象の出現度などについて、Mann-Whitney U 検定もしくは t 検定、カイ二乗検定を用いて比較し、さらに、精神科医背景情報、患者背景情報の各パラメータ、測定された複数の指標を用いて多変量解析を含んだ解析を行う。群間比較のためのソフトウェアとして SPSS(Statistical Package for the Social Sciences)を用いる予定である。

6. 症例数

ALGO 群 100 名程度、TAU 群 100 名程度

7. 研究実施期間

平成 21 年 7 月から平成 23 年 6 月 (2 年間)

8. 研究機関及び研究実施体制

研究機関：慶應義塾大学

研究組織：研究実施責任者 加藤元一郎 (精神・神経科学教室)

研究分担者 渡邊衡一郎 (精神・神経科学教室)

富田 真幸 (精神・神経科学教室)

内田 裕之 (精神・神経科学教室)

個人情報管理者 田淵 肇 (精神・神経科学教室)

共同研究機関と担当者 (多施設共同研究の場合は研究組織名と代表者)

日本医科大学精神医学教室・教授	大久保 善朗
山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学講座・教授	本橋 伸高
日本医科大学精神医学教室・准教授	齊藤 卓弥
慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科・特別研究准教授	稲垣 中
久留米ヶ丘病院・院長	落 裕美
浅井病院精神科・検査部長	原 広一郎
井之頭病院・医員	富田 悠介
大泉病院・副医長	岸本 泰士郎
駒木野病院・医長	田 亮介

9. データの管理および解析について

実施責任者に提出されたデータは、実施責任者、研究分担者、個人情報管理者で保管・管理・解析する。

Ⅱ. 分担研究報告書

— カタトニアの治療アルゴリズムについて —

研究分担者 大久保 善朗 日本医科大学 精神医学教室 教授

研究分担者 落 裕美 久留米ヶ丘病院 院長

研究要旨

本年度は昨年度に引き続きカタトニア（緊張病）症候群に対する治療アルゴリズムについて検討した。カタトニア症状は統合失調症の一亜型としてよりも気分障害において認められることが多い。また、器質性精神障害においても認められることもあり、発熱や自律神経失調を合併した悪性カタトニアではさらに重篤な身体合併症の危険性が高く、治療の遅れは致命的な転帰をもたらすことがある。加えて、カタトニア症状は原疾患の如何にかかわらず、ベンゾジアゼピンなどの薬剤と ECT が有効なことから、カタトニア症状を呈する状態を一つの症候群として扱い、早急な治療を行うことが推奨される。高力価の定型抗精神病薬は高熱と自律神経症状を合併した悪性カタトニアを惹起する危険性から投与すべきではない。非定型抗精神病薬は悪性カタトニアでないカタトニア症状に対して、統合失調症や気分障害などの原疾患の治療として有効なことがある。

A. 研究目的

カタトニア（catatonia 緊張病）は、ICD-10 や DSM-IV では、主に緊張型として統合失調症の一亜型として診断されている。しかしながら、カタトニアは、統合失調症だけではなく気分障害や器質性精神障害においても認められることもあり、加えて原疾患の如何にかかわらず一定の治療法が有効なことから、カタトニアを呈する状態を一つの症候群として扱い、治療を行うことが推奨されている^{1,2)}。

そこで、本分担研究では、昨年度に引き続き、精神科薬物療法アルゴリズムの最適化を目的に、カタトニアに対する治療アルゴリズムの作成を目指した。

B. 研究方法

カタトニアに関する内外の文献を検討し、1)カタトニア概念の歴史的変遷、2)カタトニアの診断、3)カタトニアの薬物療法、4)カタトニアの電気けいれん療法、5)カタトニアの治療アルゴリズムについて検討した。

C. 研究結果と D. 考察

1)カタトニア概念の歴史的変遷

カタトニアは、Kahlbaum のカタトニアにその概念の起源をもつ。Kahlbaum の考えたカタトニアはメランコリー、マニー、昏迷、錯乱、最終的には精神荒廃という一連の病像を呈し、精神症状とともに、けいれん、強硬、蠟屈、音唱などの運動症状を呈する循環性に変遷する経過をたどる大脳疾患であった。Kahlbaum のカタトニアは精神荒廃に至るものだけではなく、循環性の経過をとりな

がら寛解に至る予後良好なものを含んでいた。しかしながら、Kraepelin はカタトニアを循環性の経過や病相の変遷をとる単一精神病と考えなかった。けいれんや緊張など運動症状より、随意運動の障害という点から症状をとらえ、必ずしも予後不良でない弛緩性アトニアやカタトニア性躁病を除外し、慢性に経過して荒廃に至る慢性カタトニアに注目して、破瓜病と同じ早発性痴呆の一亜型として規定した。その Kraepelin の考え方が現代の診断概念にも引き継がれ、DSM や ICD において、カタトニアは主に統合失調症の一亜型として診断されてきた。

Kraepelin の早発性痴呆概念とは別に、Wernicke は、過動、寡動、無動など運動症状が周期性、持続性、混合性に現れ精神運動症状を主症状とする精神病を運動精神病として抽出した。この概念を引き継いだ Wernicke-Kleist-Leonhard 学派では、精神運動症状を主症状とする精神病を、感情、妄想、幻覚の多形性症状を呈する多動と無動が双極性に経過し寛解する類循環精神病、急性発症で多動と無動の双極性の経過をとりながら、完全寛解せず残遺状態に至る周期性カタトニア、潜行性の発症で慢性進行性の経過をとり寛解に至らず不可逆性の残遺状態に至る系統カタトニアに分類した³⁾。周期性カタトニアを系統カタトニアから区別するか否かについて近年精力的な研究が行われてきた。その結果によると、同診断法の診断者間信頼性は高く、5年間以上にわたり他の診断に変わることなく安定しており、生物学的にも周期性カタトニアでは系統カタトニアよりも冬生まれが少なく、逆に遺伝負因がより強いことから、系統カタトニアから周期性カタトニアを分ける妥当性が示されたという。さらに、周期性カタトニアの遺伝研究では、家族集積、双生児で一致率が高いことが報告されるとともに、連鎖

研究で 15q15 と 22q13 との連鎖が報告されている。

Kraepelin、そして Wernicke-Kleist-Leonhard 学派の考え方はカタトニアに一定の病因、病態、症候、経過を示す疾病単位を求めようとする考え方であったが、このような疾病単位を目指す考え方、とくに統合失調症の一亜型という考え方に見直しをせまる契機になったのは Gelenberg の報告⁴⁾であった。

Gelenberg は、カタトニアが統合失調症だけではなく、気分障害や神経症などの精神疾患、神経疾患、代謝疾患、中毒疾患などさまざまな身体疾患でも出現することから、カタトニアを自動的に統合失調症の一亜型と考えることに注意を喚起した。そして、カタトニアは、さまざまな原因によってひき起こされる症候群であり、カタトニア症候群をきたす身体疾患についても留意すべきと推奨した。このような考えは、カタトニアに疾患単位を求めるのではなく、一定の症候を呈する症候群として扱おうとする考えで、カテゴリーモデルによる診断から、ディメンジョンモデルによる診断への転回である。

実際に、疫学調査⁵⁾によると、カタトニアは、統合失調症では報告による違いが大きいものの概ね 5%以下の割合であるのに対して、気分障害では 13~31%に認められ、特に双極性障害に関連して認められることがより多いという。またカタトニアは呈した症例を検討すると原疾患は統合失調症や気分障害だけに限らず、約 4分の1は器質性精神障害においても認められたという。以上の疫学データからもカタトニア症状のみでは原疾患を特定することは困難であることは明らかである。さらに、カタトニアはしばしば身体合併症を伴うことが多く、発熱や自律神経失調を合併した悪性カタトニア⁶⁾ではさらに重篤な身体合併症

の危険性が高く、治療の遅れは致命的な転帰をもたらすことがある。加えて、カタトニアは原疾患の如何にかかわらず、後述するような一定の治療法が有効なことから、カタトニアを呈する状態を一つの症候群として診断し、早急な治療にあたる事が推奨されるようになった。

2) カタトニア症候群の診断

DSM-IV-TR では、カタトニア型統合失調症の症状として、1) カタレプシーまたは昏迷として示される無動症、2) 興奮（過度で無目的の運動）、3) 極度の拒絶症あるいは無言症、4) 姿勢保持、常同運動、しかめ面などの特徴的な自発運動の奇妙さ、5) 反響言語または反響動作をあげ、以上のうち少なくとも2つが優勢である統合失調症を緊張型と診断している。このような DSM の診断基準については、カタレプシー、拒絶症、無言症、反響症状といったカタトニアに特異的な症状と、過度の運動活動や重症の無動などの非特異的症状を同列に扱っている。1)、3)、5) 項はすべて姿勢性無動があり内容に重複が認められる。反響症状など一過性にしか認められない症状があるにも関わらず症状の持続期間が定義されていないなどの問題点が指摘されており、特異的症状に重みをつけて、症状の持続時間を明示した診断基準¹⁾が Fink と Taylor によって提案されている(表1)¹⁾。

表1 カタトニア症候群の診断基準¹⁾

A. 無動、無言、昏迷が少なくとも1時間持続し、以下の症状を少なくとも1つ以上伴う：カタレプシー、命令自働、姿勢常同（2回以上観察または誘発されること）

B 無動、無言、昏迷がない場合：以下の症状を少なくとも2つ以上、2回以上観察または誘発される：常同症、反響現象、カタレプシー、命令自働、姿勢常同、拒絶性、両価性

カタトニアの経過で、発熱や自律神経失調を呈する場合は予後不良な場合があり、以前は致死性カタトニアと呼ばれた。しかしながら、適切な治療と身体管理によって救命できることから、最近では悪性カタトニアと診断される。カタトニア症候群の治療において、悪性カタトニアへの移行を常にモニターしながら治療にあたる必要がある。悪性カタトニアについては、1) 急性で重篤なカタトニア（昏迷あるいは興奮）、2) 38度以上の発熱、3) 120/分以上の頻脈と最高血圧150mmHg、最低血圧100mmHg以上の高血圧、4) 筋緊張の亢進が診断基準⁶⁾として提案されている。また、不全型も多いことから、カタトニアに加えて、自律神経系の不安定と高熱が合併した場合に悪性カタトニアと診断する考え方もある。抗精神病薬による悪性症候群は、ドーパミン遮断によって悪性カタトニアが誘発されたものであるという考え方が提案されており、両者には類縁の病態が考えられている。

3) カタトニアの薬物療法

カタトニアを統合失調症の一亜型としてとらえる考え方からは、統合失調症の治療に準じて抗精神病薬の投与が推奨されることになる。カタトニアの場合は、しばしば興奮が激しかったり、拒絶が認められることからハロペリドールなどの力価の強い抗精神病の経口または経静脈投与が試みられる場合が多かった。しかしながら、カタトニアをさまざまな精神疾患、身体疾患で認められる症候群と考えると、悪性症候群あるいは悪性カタトニアのリスクを高める抗精神病薬は推奨できず、ベンゾジアゼピンがカタトニア治療の第一選択薬として推奨される。

12例に認められた15回のカタトニア症候群の急性エピソードに対して、ロラゼパム1-2mgの効果を調べたオープン試験⁷⁾では、12回(80%)

で 2 時間以内に急速に症状の消失が認められた。著効を認めた中には、気分障害や統合失調症だけではなく、器質性精神障害としてのカタトニア症候群も含まれていたことから、原因疾患にかかわらず、カタトニア症候群に対するロラゼパムの有用性が確かめられた。この他にも、急性カタトニア症候群に対して低用量のロラゼパムは、70%–90%^{7,8,9)}の良好な改善率を示すことが確かめられている。さらに、このようなロラゼパムの効果は、ロラゼパム 1–2mg の静脈注射の効果をもって予見することができることからロラゼパムのチャレンジテストの有用性が報告¹⁾されている。

カタトニア症候群の原因疾患とロラゼパムの効果の関連については、さまざまな精神疾患や身体疾患で 80%を越える例でロラゼパムが著効を示すのに対して、統合失調症のカタトニアに対してはロラゼパムの効果が 20–30%にとどまるという報告もある。これまでロラゼパムのカタトニアに対する有効性を二重盲検試験で調べた唯一の報告¹⁰⁾によると、慢性統合失調症患者の慢性カタトニアに対して、ロラゼパムの有効性は検証されなかった。このような統合失調症の症例においては抗精神病薬の併用療法がおこなわれるが、主治医は悪性症候群を惹起するジレンマに悩まされることになる。少なくとも高力価の定型抗精神病薬の大量療法は避けるべきである。

4) カタトニアの電気けいれん療法 (ECT)

1934 年、Meduna は樟脳油 (camphor) を注射することによってけいれんを誘発し、早発性痴呆患者を治療することに成功した。Meduna の症例は 4 年間にわたり昏迷状態を呈した患者であった。続く 1938 年、Cerletti と Bini はけいれんを誘発する方法を電流に変えて精神病患者の治療を行い電気けいれん療法 (ECT) への道を開いた。この時の症例は興奮と昏迷を交代した患者であった。この

ように ECT 開発の端緒となった歴史的な症例はカタトニア症候群を呈していたと思われる。そのカタトニア症状にけいれん療法が劇的な効果をもたらしたことは、現在のカタトニア症候群の治療における ECT の重要性を考えると興味深い。

カタトニア症候群に対する ECT の効果関するコントロール試験は報告されていない。しかしながら、カタトニアに対する ECT の効果を調べたオープン試験あるいは症例報告では、70%から 100%の症例で効果が得られるという良好な結果が報告されている^{11,12)}。その成績は、しばしばベンゾジアゼピンの効果よりも優れ、特に、生命の危険がある悪性カタトニアに対してはベンゾジアゼピン治療よりも ECT で、より良好な成績が報告されている。ECT のカタトニアに対する有効性は確立しているものの、より簡便で侵襲の少ない低用量でのベンゾジアゼピンの高い有効性が確認されていることから、第一に選択すべき治療としてベンゾジアゼピンの投与が推奨される。ベンゾジアゼピンが無効な場合や、生命の危険がある悪性カタトニアの場合には ECT の適応になる¹⁾。

ECT の治療効果とカタトニア症候群の原因疾患の関連について調べた報告は多くないが、統合失調症におけるカタトニア症候群の寛解率 71%に対して、気分障害における寛解率は 96%とより高かったという¹¹⁾。さらに、ECT の治療反応性を予測する症状としては、原因疾患がうつ病の場合は精神運動抑制が指摘されている。

ECT の方法については、カタトニア症候群に対する特異的な方法が推奨されているわけではない。両側側頭電極配置で短パルス電流で年齢の半分の電気量から開始する方法が推奨されている。カタトニア症候群の場合、第一選択薬であるベンゾジアゼピンが先に投与されているため、けいれん閾値が上がり有効なけいれんが得られない場

合がある。その場合は、ベンゾジアゼピン拮抗薬フルマゼニールをECT直前に投与することによって有効なけいれんが得られる¹⁾。ベンゾジアゼピンが効果不十分の場合に、ECTを行うためにベンゾジアゼピンを中止する方法が一般的であったが、フルマゼニールを使用することによって、ベンゾジアゼピンを継続しながらECTを併用するベンゾジアゼピンとECTの併用療法が可能になる。

5) カタトニア症候群の治療アルゴリズム

欧米の治療アルゴリズムを参考に作成した当教室におけるカタトニア症候群の治療アルゴリズム¹²⁾について紹介する(図1)。

カタトニア症候群はさまざまな精神疾患や身体疾患にみられる一定の症候群であるから、診断は症候の観察に基づくFinkとTaylorの診断基準(表1)に基づいて行う。

実際の治療にあたっては、まず全身の身体管理、原疾患の鑑別診断、治療が重要である。カタトニア症候群では、しばしば経口摂取が困難になっていることから、一般的な輸液などの身体管理が必要となる。さらに、カタトニア症候群に伴っておこる身体合併症は、咽頭筋障害による誤嚥性肺炎、無気肺、長期臥床による褥瘡、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、経口摂取不能による低栄養、脱水、圧迫による絞扼性の神経障害、筋固縮、尿路感染症など多岐にわたり、これらの身体合併症の注意深い管理治療が必要である。とくに悪性カタトニアの場合は、高熱による脱水、自律神経症状による心負荷の影響などがあり、身体管理を注意深く行う必要がある。

カタトニア症候群はさまざまな身体疾患を原因疾患として起こりうるが、身体疾患に伴うカタトニア症候群の場合は、身体疾患に対する治療が必要で著効を示すことがある。たとえば、非けいれん性のてんかん発作重責状態に対する抗てん

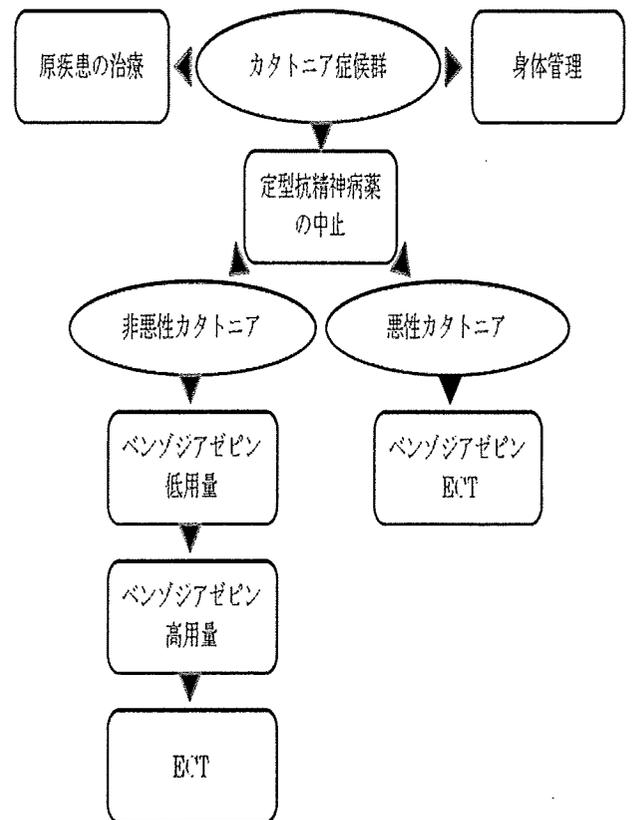


図1 カタトニア症候群の治療アルゴリズム

かんの投与などである。

カタトニア症候群を統合失調症の一亜型とみる考え方から、以前はカタトニア症候群に対して高力価の定型抗精神病薬ハロペリドールを経口または非経口的に投与する治療法が一般的であった。しかしながら、高力価の定型抗精神病薬は悪性カタトニアを惹起するリスクが高いため使用すべきではなく、投与されていた場合は中止すべきである。

カタトニア症候群の原因疾患が統合失調症や気分障害の場合、原因疾患の治療としての非定型抗精神病薬は有効とする報告もあることから、臨床症状を注意深く観察しながら投与を試みてもよい。ただし、非定型抗精神病薬の中にもドーパミン D2 受容体遮断作用の強い高力価格のものから低力価のものまである。また定型抗精神病薬の

中にも低力価のものがあり、どのような抗精神病薬の投与が勧められるかについてはさらなる検討が必要である。ただし、すくなくとも悪性カタトニアの場合は抗精神病薬を使用すべきでない。カタトニア症候群に自律神経系の不安定と高熱が合併した場合に悪性カタトニアを考えなくてはいけない。そのような症状がない非悪性のカタトニア症候群の場合には、ベンゾジアゼピン低用量から開始し、無効であれば増量し、数日で改善が認められない場合はECTを導入する。

一方、悪性カタトニアの場合には、身体的な重症度にもよるが、治療が遷延することで合併症の可能性が高まることから、ベンゾジアゼピン高用量の投与と同時にECTの開始を考慮すべきである。ベンゾジアゼピンの抗けいれん作用によりECT効果の減弱が予想されるが、ベンゾジアゼピンの投与スケジュールの調節や、麻酔前にベンゾジアゼピン拮抗薬を併用することによって十分なECT効果が達成できる。

E. 結論

カタトニア症状は統合失調症の一亜型としてよりも気分障害において認められることが多い。また、器質性精神障害においても認められることもあり、発熱や自律神経失調を合併した悪性カタトニアではさらに重篤な身体合併症の危険性が高く、治療の遅れは致命的な転帰をもたらすことがある。加えて、カタトニア症状は原疾患の如何にかかわらず、ベンゾジアゼピンなどの薬剤とECTが有効なことから、カタトニア症状を呈する状態を一つの症候群として扱い、早急な治療を行うことが推奨される。高力価の定型抗精神病薬は高熱と自律神経症状を合併した悪性カタトニアを惹起する危険性から投与すべきではない。非定型抗精神病薬は悪性カタトニアでないカタトニ

ア症状に対して、統合失調症や気分障害などの原疾患の治療として有効なことがある。

参考文献

- 1) Fink M, Taylor MA: Catatonia: A clinicians' s guide to diagnosis and treatment. Cambridge University Press, Cambridge UK, 2003 (鈴木一正訳: カタトニア. 臨床医のための診断・治療ガイドライン. 星和書店、2007)
- 2) Taylor MA, Fink M: Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. Am J Psychiatry 160: 1233-1241. 2003
- 3) Pfuhlmann B, Stober G: The different conceptions of catatonia: historical overview and critical discussion. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 251 Suppl 1:4-7. 2001
- 4) Gelenberg AJ: The catatonic syndrome. Lancet 1:1339-1341, 1976
- 5) Caroff SN, Mann SG, Francis A et al.: Catatonia. From psychopathology to neurobiology. American Psychiatric Publishing, Washington DC, 2004
- 6) Hafner H, Kasper S: [Acute life-threatening catatonia]. Nervenarzt 53:385-394, 1982
- 7) Rosebush PI, Hildebrand AM, Furlong BG et al: Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population: frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. J Clin Psychiatry 51:357-362, 1990
- 8) Ungvari GS, Leung CM, Wong MK et al: Benzodiazepines in the treatment of

- catatonic syndrome. Acta Psychiatr Scand 89:285-288, 1994
- 9) Yassa R, Iskandar H, Lalinec M et al: Lorazepam as an adjunct in the treatment of catatonic states: an open clinical trial. J Clin Psychopharmacol 10:66-68, 1990
- 10) Ungvari GS, Chiu HF, Chow LY et al: Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. Psychopharmacology (Berl) 142:393-398, 1999
- 11) Rohland BM, Carroll BT, Jacoby RG: ECT in the treatment of the catatonic syndrome. J Affect Disord 29:255-261, 1993
- 12) 端山央理, 斉藤卓弥, 大久保善朗: 今日の精神科治療指針 2006. 精神科における症候・症候群の治療指針 緊張病症状. 臨床精神医学:254-259, 2006
- F. 健康危険情報 6) なし。
- G. 研究発表
1. 論文発表
- 1) Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Yasuno F, Kato M, Okubo Y, Suhara T: Increase in thalamic binding of [(11)C]PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. J Psychiatr Res 43:1219-1223, 2009
- 2) 大久保善朗: 知って得する最新情報 統合失調症の画像解析. Clinical Neuroscience 27:1178-1180, 2009
- 3) 大久保善朗: 【緊張病(カタトニア)・再考】カタトニア症候群の治療. 臨床精神医学 38:827-832, 2009
2. 学会発表
- 1) 大久保善朗: 分子イメージングの最近の進歩—精神科臨床への応用— 第31回日本生物学的精神医学会 2009. 4. 24 京都
- 2) 大久保善朗: 分子イメージングを用いた抗精神病薬の薬効評価 第527回大阪一水会例会 2009. 6. 3 大阪
- 3) 大久保善朗: 脳機能画像からみた精神疾患の病態と治療 学術講演会 栃木県精神衛生協会・栃木県精神医学会共催 2009. 7. 16 栃木
- 4) 大久保善朗: 電気けいれん療法 (ECT) の動向 東京精神医学会・日本精神神経学会専門医研修会 2009. 7. 25 東京
- 5) 大久保善朗: 緊張病 (カタトニア) の診断と治療 第105回日本精神神経学会・教育講演 2009. 8. 21 神戸
- 6) 大久保善朗: 分子イメージングによる抗精神病薬の薬効評価 第19回日本臨床精神神経薬理学会第39回日本神経精神薬理学会合同年会 2009. 11. 14 京都
- 7) 大久保善朗: ここまでわかったころの病～統合失調症の新しい知識～ 平成21年度江戸川区精神保健福祉講演会 2009. 11. 25 東京
- 8) 大久保善朗: 難治性うつ病の治療—電気けいれん療法 (ECT) の動向— 第6回城北臨床精神医学会 2010. 1. 26 東京
- 9) 大久保善朗: 統合失調症の病態と治療～脳機能画像研究からわかったこと～ 心理教育・家族教室ネットワーク第13回研究集会 2010. 2. 20 福岡

10) Yoshiro Okubo, MD : Implications of Brain
Imaging for the Management of
Schizophrenia. The 50th Anniversary
International Conference, Department of
Psychiatry, the Catholic University of

Korea. 2010. 2. 13. Seoul, Korea.

H. 知的所有権の出願・登録状況
なし。

—うつ病治療ガイドラインにおける電気けいれん療法の位置づけについての比較研究—

研究分担者 本橋伸高 山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学教授

研究要旨：うつ病治療の均てん化を目的として、各国で発表されている治療ガイドライン・アルゴリズムにおける電気けいれん療法 electroconvulsive therapy (ECT) の位置づけを比較検討した。原則としては、薬物療法が無効な場合に ECT が選択されるが、自殺の危険性が高い場合や拒食による栄養障害の場合など速やかな回復が求められる場合には最初から用いることが推奨されている。薬物治療抵抗例であっても ECT の効果はかなり期待できると考えられており、ECT の反応性を高める臨床症状としては、精神病症状や緊張病症状があげられている。また、高齢者であっても ECT の効果は十分に期待できる。

A. 研究目的

うつ病は生涯有病率が高く、自殺、就労不能、身体合併症などの問題を伴うことが多いため、社会的な損失を引き起こす代表的な疾患の1つである。うつ病の治療は薬物療法を中心に行われているが、治療に抵抗を示す患者は少なくない。アルゴリズムに基づく段階的な治療を行っても、治療を重ねるごとに寛解率は低くなり、再燃率は高くなるのが米国の大規模研究によっても示されている (Rush et al. 2006)。このような状況の中で見直されている治療法の一つが電気けいれん療法 electroconvulsive therapy (ECT) である。ECT は最初統合失調症の治療法として開発されたが、気分障害、特にうつ病に著効することがまもなく判明した。ECT については否定的な考え方が依然として存在しているものの、世界保健機関も治療法として認めている。ただし、麻酔薬と筋弛緩薬を併用する修正型のみを行うべきで、非修正型の ECT については中止を促している (Freeman et al. 2005)。ここでは、各国の ECT ガイドラインを比較検討し、わが国の実情に合わせた治療法の標準化に役立てることを研究目的とした。

B. 研究方法

米国、英国、オーストラリア・ニュージーランド、

日本などの治療ガイドラインとアルゴリズムの中で、うつ病（大うつ病性障害）を扱った主なものを比較し、ECT についての位置づけを検討した。取り上げたのは、米国精神医学会 American Psychiatric Association (APA 2000)、米国テキサス大学アルゴリズム Texas Medication Algorithm Project (TMAP; Suehs et al. 2008)、英国 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009)、英国精神薬理学会 British Association for Psychopharmacology (BAP; Anderson et al. 2008)、王立オーストラリア・ニュージーランド精神医学会 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP 2004)、精神科講座担当者会議 (2004)、精神科薬物療法研究会 (2003) および生物学的精神医学会世界連合 World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP; Bauer et al. 2002) のガイドラインである。

C. 研究結果

各種治療ガイドラインにおいては、原則として薬物療法が無効な場合に ECT が選択される。ただし、1 次的に ECT を用いる場合も提唱されている。表 1 に各種ガイドラインにおける ECT の位置づけを示しておく。

表1 主なうつ病治療ガイドラインにおける ECT の位置づけ

ガイドラインの種類	ECT の位置づけ
APA	症状が重篤な患者、機能障害の著しい患者や精神病症状や緊張病症状を伴ううつ病で考慮すべき；自殺の危険や拒食による栄養障害のために速やかな回復が必要な患者でも選択可能
BAP	重症うつ病の緊急場面（飲食不能、うつ病性昏迷、極度の苦痛、自殺の危険など）では1次的使用を考慮すべき；重症例で2種類以上の治療に反応しない場合にも考慮すべき
NICE	重症で複雑なうつ病；生命の危険や重度の自己無視の場合
RANZAP	一般的な状況では4番目の選択肢；精神病性うつ病では最初から用いる場合もある
TMAP	非精神病性うつ病では Stage 5；精神病性うつ病では Stage 1~3
WFSBP	精神病性の特徴を有する重症うつ病、精神運動制止を伴う重症うつ病、絶対的治療抵抗性うつ病、拒食、うつ病の急速な除去が必要な他の特別な状況（例えば、自殺の危険が高い場合や妊娠時）では1次的な適応となる；以前 ECT に良好な反応を示した患者や特別な理由で ECT を好む患者では1次的に用いることができる
精神科講座担当者会議	薬物療法に反応しない中等症から重症うつ病；精神病像を伴う場合、昏迷、自殺の危険が強い場合、摂食不良で栄養状態の不良な場合は第1選択
精神科薬物療法研究会	軽症・中等症うつ病では第3段階；重症うつ病で速やかな改善を求める場合は最初から選択される

D. 考察

1. うつ病に対する ECT

うつ病に対する短期的な治療において、ECT は薬物療法に勝ることが示されている (Kho et al. 2003; Pagnin et al. 2004; UK ECT Review Group 2003)。高用量の片側性 ECT が一般化する以前の研究結果によれば、両側性 ECT の方が片側性よりも有効性が高い。また、当然のことながら、高用量の ECT の方が低用量の ECT よりも有効である。さらに、ECT の速効性と自殺抑制作用は最近の多施設大規模研究の結果からも示されている (Husain et al. 2004; Kellner et al. 2005)。

これまでのところ、きちんと定義を定めた治療抵抗性うつ病のみを対象とした ECT の比較研究はほとんどない。少なくとも 2 種類（そのうち 1 種類は 3 環系）の抗うつ薬治療に反応しないうつ病患

者を対象とし、paroxetine と片側性 ECT の効果を比較した研究によれば、反応率と反応速度で ECT が paroxetine に勝っており、ECT の反応率は 71% に達している (Folkerts et al. 1997)。Birkenhäger ら (2006) は、149 名のうつ病患者に治療アルゴリズムに基づいた段階的な薬物療法を行い、十分量の fluvoxamine または imipramine による単剤治療、lithium による増強法、さらにはモノアミン酸化酵素阻害薬に反応しなかった対象 11 名に対して ECT を実施した。この結果によれば、ECT の反応率は 82%、寛解率も 64% と高かった。さらに、平均 5.4 種類の薬物療法に反応しなかった治療抵抗性うつ病に対する ECT の有効性を後方視的に検討した Khalid ら (2008) の報告によると、65.8% が反応を示し、55.3% が寛解に至っている。このよう