

統合失調症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：統合失調症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。欧米では薬物療法、特に clozapine に反応を示さない場合に ECT を選択する可能性が示されている。しかし、緊張病については初期から用いる場合もありうる。さらには、自殺の危険が切迫している場合なども適応になりうる。わが国のガイドラインも基本的には薬物治療抵抗例や忍容性不良例が適応になる点で違いはないが、最近 clozapine が導入されたことから、今後 ECT の適応についての再検討が必要になるであろう。

A. 研究目的

電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy, ECT) は統合失調症の治療法として 1938 年に誕生した。1950 年代に薬物療法が導入されるまで、統合失調症の治療の中心は ECT であった。しかしながら、統合失調症の診断基準が一定せず、ECT の治療効果は一様でなかった。さらに、ECT の効果が持続せず、その後の研究で薬物療法に劣ることが明らかになってから、一部の国を除いては、統合失調症に対する ECT の使用は減っている。しかし、緊張病に対する治療法としては見直されている (Gazdag G et al. 2009)。

ECT は筋弛緩薬と静脈麻酔薬を用いた修正型で行うことが標準的になっており、旧式のサイン波治療器に代わって定電流短パルス矩形波 (パルス) 波治療器が中心的に用いられている。全身管理下で安全に実施することが可能となったため、身体的な問題のある患者に対しても ECT の適応は広がっている。ECT は精神障害の治療法として世界保健機関 (World Health Organization: WHO) のガイドブックに取り上げられているが、実施に際しては修正型を用いるべきで、それ以外の ECT は中止すべきだと記載されている (Freeman et al. 2005)。

ここでは、各国で発表されている統合失調症治療

と ECT の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、統合失調症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 2004)、米国テキサス大学アルゴリズム Texas Medication Algorithm Project (TMAP: Argo et al. 2008)、英国 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009)、カナダ精神医学会 Canadian Psychiatric Association (CPA: Anderson et al. 2005)、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 2006)、精神科講座担当者会議 (2008)、精神科薬物療法研究会 (2006) および生物学的精神医学会世界連合 World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP: Falkai et al. 2004) のガイドラインである。さらに、APA (2001)、王立英国精神医学会 Royal College

of Psychiatrists (RCP: Scott 2005)および NICE (2003) の ECT ガイドラインについても検討を加えた。

C. 研究結果

1. 統合失調症ガイドラインにおける ECT の位置づけ

各国の統合失調症の治療ガイドラインやアルゴリズムでは ECT を取り上げているものが多いが、カナダ CPA (2005) や英国 NICE (2009) のガイドラ

インでは言及されていない。いずれにおいても、治療抵抗性統合失調症に有効である clozapine が無効の場合に ECT を用いるという立場が一般的である。また、米国の Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT; Buchanan et al. 2010) は、十分な根拠がないとの理由で、治療抵抗性患者の中核症状に対する使用は推奨していない。

表 1 に主な統合失調症ガイドラインにおける ECT の位置づけをまとめておく。

表 1 主な統合失調症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 の適応
APA (2004)	抗精神病薬に反応しない重症の精神症状のある患者に抗精神病薬と併用、通常は clozapine を使用した後；lorazepam 急性投与に反応しない緊張病；抑うつ症状が治療抵抗性である場合や、自殺企図など急速な治療反応を要する場合
CPA (2005)	記載なし
NICE (2009)	記載なし
RANZAP (2006)	薬物治療の抵抗例や忍容性不良例に考慮；緊張病や感情病の特徴が目立つ精神病エピソードで時に有用；抗精神病薬抵抗性の非寛解慢性患者で抗精神病薬と併用；抗うつ薬に反応しない重症抑うつ症状
TMAP (2008)	第 4 段階：clozapine 非反応者に併用
WFSBP (2004)	clozapine 非反応者や副作用のために clozapine が推奨されない患者に対する選択肢の 1 つ；抗精神病薬と併用
精神科講座担当者会議 (2008)	強い緊張病性昏迷や興奮が続いて薬物療法の効果を期待できず、全身状態の悪化や危険行為のリスクが切迫している場合；自殺の危険が切迫している場合；重度の身体合併症や薬物不耐性のため有効な薬物療法が行えない場合
精神科薬物療法研究会 (2006)	薬物治療抵抗例に対し、抗精神病薬併用や向精神薬併用を行った後に抗精神病薬と併用使用

2. ECT ガイドラインにおける統合失調症の扱い

APA (2001)、NICE (2004) および RCP (2005) における統合失調症の扱いを表 2 に示しておく。緊

張病を中心に選択可能としているものの、一般的な治療とは考えられていない。

表 2 主な ECT ガイドラインにおける統合失調症の扱い

ガイドラインの種類	統合失調症に対する ECT の適応
APA (2001)	薬物治療抵抗例；急性の精神病症状、緊張型、過去に反応した例
NICE (2004)	他の治療法が無効な場合か生命の危険を伴う場合の重症の緊張病；統合失調症一般の治療ではない
RCP (2005)	clozapine が無効か不耐性の場合の選択肢；現時点では維持療法のエビデンスはない；生命の危機がある悪性緊張病では最重要の治療になりうる、より軽症の緊張病では lorazepam が無効の場合に適応になりうる

D. 考察

1. 急性期治療としての ECT

1) ECT の有効性

ECT 単独の治療が薬物療法に勝ることは示されていないものの、薬物療法と併用すれば模擬 ECT (麻酔のみで通電しない) よりも有効と考えられている。しかし、その効果は長く続かない。少数例を対象とした研究では、ECT により入院期間が短縮し、その後の再燃率が低くなる可能性が指摘されている (Tharyan and Adams 2005)。また、flupenthixol などの定型抗精神病薬と ECT の併用により、両者の単独治療より短期に精神症状を改善させることが示されている (Braga and Petrides 2005; Painuly and Chakrabarti 2006)。risperidone や olanzapine などの非定型抗精神病薬と ECT の併用については一定の結論が出ておらず (Nothdurfter et al 2006; Tang and Ungvari 2003)、また、ECT 後に抗精神病薬の有効性が高まるとの研究もあるため (Hustig and Onilov 2009)、さらなる検討が必要である。

2) 治療反応性の予測因子

ECT が有効な統合失調症は、急性に発症し、病期が 2 年以下であるとされてきた。また、多動、緊張病性減動、特異な姿勢、幻覚などの症状は改善を期待できるのに対し、自閉、無気力などは ECT に反応しないと考えられてきた (Gazdag et al. 2009)。最近のガイドラインによれば、ECT の反応性を高める統合失調症の特徴として、急性発症、エピソードの持続期間が短い、妄想や幻覚に支配されている、シゾイドや妄想性の病前パーソナリティ傾向が少ない、緊張病症状の存在などが示されている (APA 2001)。ECT の反応予測因子についての最近の研究はほとんどないため、今後の再検討が必要である。

表 3 に ECT の良好な反応が期待できる統合失調症の特徴を示しておく。

表 3 ECT の良好な反応の予測因子

- 急性発症
- エピソードの持続期間が短い
- 幻覚や妄想に支配されている
- シゾイドや妄想性のパーソナリティ傾向が少ない
- 緊張病症状

3) 治療抵抗性統合失調症に対する ECT

定型抗精神病薬治療に抵抗を示す統合失調症に関しては、ECT と抗精神病薬を併用することにより一定の効果が期待できる。良好な反応の背景因子としては、エピソードの持続期間が短いこと、陰性症状が目立たない点などがあげられている (Chanpattana and Chakrabhand 2001; Chanpattana and Andrade 2006)。また、治療抵抗性統合失調症に対する有効性が確立している clozapine 無効例に対する ECT の効果も検討されている。11 例中 8 例に反応を認め、反応例では陽性症状のみならず陰性症状も改善したとの報告もあるが (Kho et al 2004)、再燃率の高さが指摘されており (Havaki-Kontaxaki et al 2006)、多数例を対象とした比較対照研究で検討する必要がある。

2. 継続・維持 ECT

統合失調症の急性期治療に ECT が有効であっても、その後の経過は良好でない。薬物治療に反応しない統合失調症が ECT の対象となることが多いため、ECT 有効例の薬物療法による再燃率は特に最初の 3 か月間が高く、6 か月間で 7 割以上に達するとされている。薬物療法のみでは経過が不良な場合、抗精神病薬と ECT を組み合わせることにより、再燃や再発を防ぐ試みが行われている (Chanpattana et al 1999; Suzuki et al 2005; Lévy-Rueff et al 2010)。厳密には、寛解後 6 か月間の再燃を防ぐための継続 ECT とその後の再発を防ぐための維持 ECT が区別されるが (APA

2001)、両者を一緒に扱うことも少なくない。比較対照試験がほとんどないため(Chanpattana et al 1999)、再燃までの時間を継続・維持 ECT 導入前後で比較する方法などで有効性が示されている。ECT の実施間隔について定まったものではなく、週 1 回を 4 回行った後に 2 週に 1 回を 10 回行った報告などがあるものの、再燃・再発予防効果を見ながら症例ごとに検討する必要がある(Suzuki et al 2006)。ECT の副作用として問題になる認知機能障害については、維持 ECT 中に認めることはないようである (Rami et al 2004)。

継続・維持 ECT については否定的な意見も少なくないので (NICE 2004; RCP 2005)、多数例を対象とした比較対照試験の実施が望まれる。

参考文献

American Psychiatric Association (2004) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161 (2 Suppl): 1-56.

American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy (2001) The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging, 2nd Ed. American Psychiatric Association, Washington DC. (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, 東京, 2002.)

Argo TR, Crismon ML, Miller AL et al (2008) Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual: Schizophrenia Algorithm. The Texas Department of State Health Services.

Braga RJ and Petrides G (2005) The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia. *J ECT* 21: 75-83.

Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL et al

(2010) The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia Bull* 36: 71-93.

Chanpattana W and Andrade C (2006) ECT for treatment-resistant schizophrenia: A response from the Far East to the UK. NICE report. *J ECT* 22: 4-12.

Chanpattana W, Chakrabhand ML, Sackeim HA et al (1999) Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. *J ECT* 15: 178-192.

Chanpattana W and Chakrabhand ML (2001) Combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-refractory schizophrenia: prediction of outcome. *Psychiatry Res* 105: 107-115.

Falkai P, Wobrock T, Lieberman J et al (2005) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 6: 132-191.

Freeman M, Pathare S, Drew N et al (2005) WHO Resource Book on Mental Health, Human Rights and Legislation, World Health Organization, Geneva.

Gazdag G, Mann SC, Ungvari GS et al (2009) Clinical evidence for the efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of catatonia and psychoses. In: *Electroconvulsive and Neuromodulation Therapies*. ed. by Swartz CM, Cambridge University Press, New York, pp. 124-148.

Havaki-Kontaxaki BJ, Ferentinos PP, Kontaxakis VP et al (2006) Concurrent administration of clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *Clin*

- Neuropharmacol 29: 52-56.
- Hustig H and Onilov R (2009) ECT rekindles pharmacological response in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 24: 521-525.
- Kho KH, Blansjaar BA, de Vries S, et al (2004) Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia—an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 372–379.
- Lévy-Rueff M, Gourevitch R, Lôo H et al (2010) Maintenance electroconvulsive therapy: An alternative treatment for refractory schizophrenia and schizoaffective disorders. *Psychiatry Res* 175: 280-283.
- National Institute for Clinical Excellence (2003) Guidance on the use of electroconvulsive therapy. National Institute for Clinical Excellence.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2009) Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence.
- Nothdurfter C, Eser D, Schüle C et al (2006) The influence of concomitant neuroleptic medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. *World J Biol Psychiatry* 7: 162-170.
- Painuly N and Chakrabarti S (2006) Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in schizophrenia: the Indian evidence. A review and a meta-analysis. *J ECT* 22: 59-66.
- Rami L, Bernardo M, Valdes M et al (2004) Absence of additional cognitive impairment in schizophrenia patients during maintenance electroconvulsive therapy. *Schizophr Bull* 30: 185-189.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders (2006) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 39:1-30.
- Scott AIF ed (2005) *The ECT Handbook, Second Edition: The Third Report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT*. Royal College of Psychiatrists.
- 精神医学講座担当者会議監修 (2008) 統合失調症治療ガイドライン第2版. 医学書院.
- 精神科薬物療法研究会編 (2006) 統合失調症の薬物治療アルゴリズム. 医学書院.
- Suzuki K, Awata S, Takano T et al (2005) Continuation electroconvulsive therapy for relapse prevention in middle-aged and elderly patients with intractable catatonic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 59: 481–489.
- Suzuki K, Awata S, Takano T et al (2006) Adjusting the frequency of continuation and maintenance electroconvulsive therapy to prevent relapse of catatonic schizophrenia in middle-aged and elderly patients who are relapse-prone. *Psychiatry Clin Neurosci* 60: 486-492.
- Tang W-K and Ungvari GS (2003) Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 373-379.
- Tharyan P and Adams CE (2005) Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD000076.

E. 結論

主な統合失調症治療ガイドラインにおけるECTの位置づけを検討した。薬物療法、特にclozapineに反応を示さない場合にECTを選択する可能性が示されている。しかし、緊張病については初期から用いる場合もありうる。さらには、自殺の危険が切迫している場合なども適応になりうる。わが国では最近clozapineが導入されたことから、今後ECTの適応についての再検討が必要になるであろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuroda Y, Motohashi N, Ito H, Ito S, Takano A, Takahashi H, Nishikawa T, Suhara T (2010) Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation failed to change dopamine synthesis rate: Preliminary L-[β - ^{11}C]DOPA PET study in patients with depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 64: 659-662.
- 2) 本橋伸高 (2010) 難治性うつ病. 今日の精神科治療ガイドライン, *精神科治療学* 25 (増刊): 140-141.
- 3) 奥村正紀, 鮫島達夫, 粟田圭一, 鹿島晴雄, 本橋伸高, 澤 温, 和田 健, 分島 徹, 川寄弘詔, 中村 満, 山口成良, 一瀬邦弘, 大久保善朗 (2010) 電気けいれん療法 (ECT) のわが国での現況: 全国実態調査の結果から総合病院精神科に求められること. *総合病院精神医学* 22: 105-118.
- 4) 田中宏一, 本橋伸高 (2010) うつ病. 六訂版家庭医学大全科, 高久史麿, 猿田亨男, 北村惣一郎, 福井次矢総合監修, 法研, 東京, pp. 768-771.
- 5) 本橋伸高 (2011) 難治性気分障害の治療: エビデンスレビュー 難治性うつ病に対するECT/TMS治療. *臨床精神医学* 40: 109-115.
- 6) 本橋伸高 (2011) 電気けいれん療法. 山内俊雄, 小島卓也, 倉知正佳, 鹿島晴雄編, 専門

医をめざす人のための精神医学 改訂第3版, 医学書院, 東京, pp. 668-673.

- 7) 本橋伸高 (2011) ECTの適応と課題. 石郷岡純, 岡崎祐士, 樋口輝彦編, 統合失調症治療の新たなストラテジー 非定型抗精神病薬によるアプローチ, 先端医学社, 東京, pp. 111-115.
 - 8) 本橋伸高 (2011) 抗うつ薬療法と電気けいれん療法. 樋口輝彦, 石郷岡純編, 専門医のための精神科臨床リュミエール, 25. 向精神薬のリスクとベネフィット, 中山書店, 東京, pp. 224-229.
- ### 2. 学会発表
- 1) 本橋伸高, 一瀬邦弘, 鮫島達夫, 粟田圭一, 奥村正紀, 大久保善朗, 川寄弘詔, 澤 温, 分島 徹, 和田 健, 山口成良: ECT実態調査の報告. シンポジウム 14 修正型電気けいれん療法—地域連携・麻酔科との連携をどのように行うか—. 第106回日本精神神経学会総会, 広島, 2010.5.21
 - 2) 北原裕一, 安田和幸, 小林 薫, 山口雅靖, 田中宏一, 藤井友和, 外岡雄二, 玉置寿男, 松下 裕, 布村明彦, 本橋伸高: うつ病に対する高用量片側性電気けいれん療法の有用性について. 第106回日本精神神経学会学術総会, 広島, 2010.5.22
 - 3) 安田和幸, 布村明彦, 田中宏一, 玉置寿男, 山口雅靖, 藤井友和, 北原裕一, 外岡雄二, 松下 裕, 小林 薫, 本橋伸高: 電気けいれん療法における発作閾値とその影響因子; 年齢が発作閾値へ与える影響度の加齢による変化. 第25回日本老年精神医学会, 熊本, 2010.6.24
 - 4) 藤井友和, 田中宏一, 山口雅靖, 小林 薫, 松下 裕, 松田兼一, 本橋伸高: 持続的血液濾過透析が有効であったリチウム中毒の1例. 第23回日本総合病院精神医学会総会, 東京, 2010.11.26

5) 大槻正孝, 安田和幸, 北原裕一, 玉置寿男,
本橋伸高: メンテナンス ECT により長期間
寛解を維持し得た緊張型統合失調症の 1 例.
東京精神医学会第 91 回学術集会, 東京,
2011.2.19

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究

我が国と諸外国の軽症・中等症うつ病の治療ガイドライン・アルゴリズムの比較検討

研究分担者 渡邊 衡一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 専任講師

研究分担者 富田 悠介 井之頭病院

研究要旨：現在さまざまな治療薬、また治療法がうつ病治療において試みられている。平成 20 年、21 年と新たなアルゴリズム策定や治療・介入方法の紹介を通じてうつ病治療を均てん化することを目的として、我が国と諸外国でのうつ病治療ガイドラインやアルゴリズムを比較検討した。平成 22 年度改訂された最新の米国のガイドラインは、これまでの流れと異なり軽症と中等症を一緒に扱い、薬物療法と心理療法がそれぞれ効果は同等であるという知見から、それぞれの優劣でなく、むしろ好適例を示した。眼前の患者のプロフィールがどちらの治療にふさわしいか、また患者の意見を反映して選択することが望まれる。

A. 研究目的

我が国においては、うつ病を含めた気分障害の患者が 100 万人を超え、自殺既遂者も年間 3 万人を超える状況がここ最近持続しており、これまで以上にうつ病治療への新たな対策が求められている。その様な状況下で、うつ病治療を均てん化することは急務と思われる。そこで昨年引き続き今回も軽症、中等症うつ病に焦点を当てて、我が国や諸外国の新しい治療ガイドラインやアルゴリズムを比較検討し、今後のアルゴリズム策定に進めることを目的とした。

表 1. 米国精神医学会での軽症～中等症に対する推奨

薬物療法が選択される背景	心理療法が選択される背景
・現在中等症～重症であること	・軽症～中等症に単独
・過去の抗うつ薬への良好な反応	・過去の心理療法への良好な反応
・患者の希望	・患者の希望
・睡眠、食欲の障害が重い	・心理社会的状況
・焦燥	・心理社会的ストレスや対人関係の問題が明らか
・維持療法が必要と予測される	・Ⅱ軸障害の合併
	・妊娠・授乳中、育児希望
	・遷延例、重症の場合に薬物療法と併用

B. 研究方法・結果

1. 米国精神医学会（APA）ガイドライン改訂の紹介

2010 年米国 APA がガイドラインの改訂を行った¹⁾。ここ最近の世界的な流れとは異なり、軽症と中等症の治療方針の差が明確に示されておらず、重症度そのものよりも、表 1 のように患者背景や症状によって治療を選択するという姿勢をとっている。その結果軽症例も含めて薬物療法を選択する余地が拡大した。

2. 薬物を選択する際に考慮すべき点（表 2）

抗うつ薬の選択について、わが国と同様に新規抗うつ薬の使用を推奨しているのは英国 NICE、TMAP、米国内科学会・医学会のみである。三環系抗うつ薬（TCA）と効果は同等だが、副作用での中断が起きにくいからというのが理由となる。

他のガイドラインではカテゴリーで選択するのではなく、薬物を選択する際に患者の嗜好、事前の反応、症状、身体合併症、費用、利益と安全性と忍容性とのバランス等において考慮すべきとしている²⁾。APA では、臨床試験のデータの質も考慮すべきとしている。

薬物選択で考慮すべき要素

	患者の嗜好	事前の反応	症状	身体合併症	身体治療併用薬	薬物への家族の反応	薬物相互作用	費用	副作用	臨床試験のデータ	新規抗うつ薬推奨	自殺の危険性	その他
JPAP		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	年齢 入院か外来か 心理・社会適応レベル 支援システムの強度
WFSBP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	事前のアドヒアランス
APA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	精神科的併存症状
NICE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
TMAP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1日1回投与 他の新規抗うつ薬も
カナダ		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	報酬の寛解率
豪・NZ									○				利益と危険性のバランス
ACP	○								○			○	TCAも

2) 2-1 改定

C. まとめ

今回の APA のガイドラインのように、患者の背景や希望に合わせて薬物療法ないしは心理療法を選択することが改めて最善と思われる。

本邦では SSRI・SNRI、そして NaSSA の導入により現在までに多くの抗うつ薬を使用することが可能となっている。また認知行動療法も保険適応となった。既存のガイドラインやアルゴリズムを参考にしながら、少なくとも我々精神科医はうつ病治療において使用できる各薬剤のプロフィールや心理療法他さまざまなアプローチを熟知し、目の前の患者と効果や副作用、費用等に関して議論し、治療法を選択することが求められているといえよう²⁾。

D. 参考文献

1) Gelenberg, A., Freeman, M., Markowitz, J. et al.: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder Third Edition. American Psychiatric Association Practice Guideline for the

Psychiatric Treatment,
http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideChapToc_7.aspx, 2010

2) 渡邊 衡一郎, 田亮介, 加藤元一郎: 諸外国のうつ病治療ガイドライン・アルゴリズムにおける新規抗うつ薬の位置づけ—諸外国でも SSRI, SNRI は第一選択薬なのか. 臨床精神薬理 Vol. 11, No. 10 : 1849-1859, 2008. 10

E. 研究発表

論文発表

1. 渡邊 衡一郎
新規抗うつ薬と攻撃性との関係
日本医師会雑誌. 138(11): 2289-2291, 2010. 2

2. 渡邊 衡一郎, 竹内 啓善, 菊地 俊暁
飲み心地を重視した統合失調症治療のすすめ
精神科治療学 Vol.25(3):335-345,2010. 3

3. Nakajima Shinichiro, Suzuki Takefumi, Watanabe Koichiro, Kashima Haruo, Uchida Hiroyuki.
Accelerating response to antidepressant treatment in depression: a review and clinical suggestions.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 34(2):259-264,2010.3

4. 仁王 進太郎, 渡邊 衡一郎
気分障害に対する非定型抗精神病薬の補助的活用
精神科, 16 (6): 523-532, 2010.6

5. 野村健介, 渡邊 衡一郎
抗うつ薬と衝動性
臨床精神薬理, 13: 1123-1131, 2010.6

6. 冨田真幸, 渡邊 衡一郎
うつ病・うつ状態の診療スタンダード Up To Date
Journal of Integrated Medicine, 20(6):432-438, 2010. 6

7. 渡邊 衡一郎

- うつ病治療におけるアドヒアランスと患者ニーズを意識した薬剤選択
Physicians' Therapy Manual : 9-10, 2010.6
8. 富田 真幸、渡邊 衡一郎
軽症うつに対する運動療法
漢方と最新治療, 19, (3): 201-205, 2010.8
9. 永田 晶子、渡邊 衡一郎
生活習慣病とうつとの関連
成人病と生活習慣病, 40(10): 1122-1126, 2010.10
10. 坪井 貴嗣、渡邊 衡一郎
【今日の精神科治療ガイドライン】気分障害圏
双極性障害の薬物療法 ガイドラインを中心に
精神科治療学 vol.25, 増刊: 100-115, 2010.10
11. Suzuki Takefumi, Takeuchi Hiroyoshi, Nakajima Shinichiro, Nomura Kensuke, Uchida Hiroyuki, Yagi Gohei, Watanabe Koichiro, Kashima Haruo.
Magnitude of rater differences in assessment scales for schizophrenia.
J Clin Psychopharmacol, 30(5):607-611, 2010.10
12. 渡邊 衡一郎
変わりゆくうつ病の薬物療法
精神神経学雑誌, 112 (11): 1105-1114, 2010.11
13. 渡邊 衡一郎、富田 真幸
うつ病の治療ガイドライン・アルゴリズムに見る現在のうつ病治療における薬物療法の立ち位置、そしてわが国における実現可能性は？
臨床精神薬理, 13(12): 2227-2237, 2010.12
14. Koreki Akira, Tsunoda Kenichi, Suzuki Takefumi, Hirano Jinichi, Watanabe Koichiro, Kashima Haruo, Uchida Hiroyuki.
Clinical and demographic characteristics associated with postural instability in patients with schizophrenia.
J Clin Psychopharmacol, 31(1):16-21, 2011.2
15. Kikuchi Toshiaki, Uchida Hiroyuki, Suzuki Takefumi, Watanabe Koichiro, Kashima Haruo.
Patients' attitudes toward side effects of antidepressants: an Internet survey.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 261(2):103-109, 2011.3
- 学会発表
1. 変わりゆくうつ病の薬物療法の現状
第106回日本精神神経学会学術総会 2010年5月
2. Benefits of switching antidepressants following early nonresponse
S. Nakajima, T. Suzuki, K. Funaki, T. Tsuboi, R. Kitahata, H. Takeuchi, S. Nio, K. Nomura, K. Watanabe, H. Kashima, H. Uchida.
XXL CINP Congress Hong Kong, June 2010
3. Subjective mis-attribution of adverse effects to antidepressant medications in people with depression : A prospective study
T. Kikuchi, T. Suzuki, H. Uchida, K. Nomura, K. Watanabe, H. Kashima.
XXL CINP Congress Hong Kong, June 2010
4. 抗うつ薬は安全なのか？－抗うつ薬を処方する上で注意すべきこと－
渡邊 衡一郎
第14回日本精神保健・予防学会 2010年12月
- F. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）

分担研究報告書

精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究

新規抗てんかん薬の統合失調症への効果に関する検討

研究分担者 原 広一郎 医療法人静和会浅井病院 検査部長

研究要旨

気分安定薬は、統合失調症に対して主に抗精神病薬に併用する増強療法としてしばしば使用される。この気分安定薬の多くは抗てんかん薬であり、我が国では 2000 年代後半からガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム、プレガバリンと 5 つの新規抗てんかん薬が認可された。今回、これらの新規抗てんかん薬の統合失調症に対する効果に関して、文献検索を中心とした検討を行った。

統合失調症の精神症状に対して、プラセボ対照二重盲検試験で有意な効果が示されているのは、これまでのところラモトリギンの治療抵抗性統合失調症患者に対するクロザピンとの併用療法、トピラマートの抗精神病薬との併用療法である。トピラマートはカタトニアに効果を示す可能性があり、プレガバリンは統合失調症の不安症状に対して効果を得たとする報告がある。

一方、抗精神病薬の副作用に対する効果として、遅発性ジスキネジアに対してはレベチラセタムおよびガバペンチンが、アカシジアに対してはガバペンチンが効果を持つかもしれない。また、体重増加に対してはトピラマートが抑制効果を呈する場合がある。

A. 研究目的

気分安定薬は統合失調症に対してしばしば使用されており、その場合抗精神病薬に併用する増強療法という形が大半を占める。今回われわれの治療アルゴリズムでも stage3 で非定型抗精神病薬にリチウムあるいはバルプロ酸を併用する増強療法を採用している。この気分安定薬の多くは抗てんかん薬であり、我が国では 2000 年代後半からガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム、プレガバリンと 5 つの新規抗てんかん薬が認可された（注：本邦でプレガバリンは末梢性神経障害性疼痛に対する適応のみ）。今回、これらの抗てんかん薬の統合失調症に対する効果に関して、文献検索を中心とした検討を行った。

B. 研究方法

新規抗てんかん薬（ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム、プレガバリン）の統合失調症治療への効果

を把握するために、Pubmed を用いて、keyword を schizophrenia および各薬剤の一般名（gabapentin, topiramate, lamotrigin, Levetiracetam, pregabalin）を組み合わせて文献検索を行った。その中から統合失調症治療に新規抗てんかん薬を使用し効果について言及している論文を選択し、検討した。

C. 研究結果

(i) ラモトリギン

ラモトリギンは薬理的に電位依存性ナトリウムチャンネルの α サブユニットを阻害し、またカルシウムおよびカリウムチャンネルに作用しているとされ、欧米では双極性障害の治療にも使用されている。同時に興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の放出を減少させると考えられていることから、精神病治療への応用が期待された。

1999 年に Dursun ら(1)が 6 名の治療抵抗性統合失調症患者に対し、ラモトリギン 125~250mg をクロザピンに付加したところ、24 週で BPRS（簡易精神症状評価尺

度)の総スコアが平均75%減少したと報告した。同様に2003年Tiihonenら(2)は34名の治療抵抗性統合失調症を対象に、クロザピンに対して、ラモトリギン200mgもしくはプラセボを付加する二重盲検交叉試験を施行したところ、実薬群がPANSS

(陽性・陰性症状評価尺度)の陽性尺度と総合精神病理評価尺度において有意な改善を認め、陰性尺度についての有意差はなかったとしている。彼らはその後2009年に、クロザピンへのラモトリギン付加に関する5つのプラセボ対照二重盲検試験(合計161例)に関するメタ解析を行い、ラモトリギン併用群がプラセボ併用群に優っていたと報告している(3)。

一方、主剤がクロザピン以外の抗精神病薬の場合はどうであろうか。前述のDursunとMcIntoshらが引き続いて行った非盲検試験においては、ラモトリギンをリスペリドンやオランザピンに追加したことによる有意な効果は認められなかった(4)。Klemerら(5)は、定型および非定型抗精神病薬を服用中の治療抵抗性統合失調症38例に対して、10週間の二重盲検プラセボ対照試験を施行したところ、PANSSの点数に有意差は認められなかった。2007年Goffら(6)は、精神病症状が残存しているが病状の安定した統合失調症患者を対象に、2件の多施設共同無作為割り付け二重盲検12週間平行群試験を実施し、追加併用治療としての可変用量ラモトリギン(100~400mg)とプラセボに関して、12週目のPANSS総スコアの変化を比較したところ、陰性症状評価尺度総スコア及び臨床全般印象は、ラモトリギン投与群よりもプラセボ投与群の方がむしろ改善していた。これらの試験結果は、難治性統合失調症患者における非定型精神病薬へのラモトリギン併用を支持するものではなかった。

以上から、ラモトリギンの付加使用は、クロザピンを投与されている治療抵抗性の統合失調症患者に対しては効果的である可能性があるが、クロザピン以外の定型および非定型抗精神病薬への追加使用については、現在のところ積極的に支持するエビデンスに乏しい。

(ii) トピラマート

トピラマートの作用機序は、電位依存性ナトリウム/カルシウムチャンネルを阻害することによってγアミノ酪酸(GABA)の機能を増強し、グルタミン酸の機能を減少させると考えられている。

トピラマートの統合失調症への併用療法に関しては、2001年にDrapalskiら(7)が最高175mgまで使用し、PANSSの陰性尺度が改善した症例を最初に報告した。Millsonら(8)は、慢性統合失調症患者5名にトピラマートを50mgから追加投与し、平均250mg/日まで増量したところ、PANSSの陽性および陰性尺度が減少した。しかしDursunとDeakinが治療抵抗性統合失調症に対してトピラマートを25mgから追加開始し、225~300mg/日まで増量したが、明らかな臨床症状の改善はみられなかった(4)。Hoferら(9)はクロザピンにバルプロ酸を併用していた患者を、バルプロ酸からトピラマートへ置換したところ、精神病症状の悪化をみたという症例を報告している。Tiihonenら(10)による治療抵抗性統合失調症26例に対するトピラマートのプラセボ対照無作為割り付け二重盲検試験では、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、クエチアピンにトピラマートを追加投与したところ、PANSSの総合精神病理評価尺度がプラセボ群より有意に減少し、陽性および陰性尺度に有意な変化はなかった。最近のAfsharらによる統合失調症患者に対するトピラマート併用療法のプラセボ対照無作為割り付け二重盲検試験では、トピラマート群のPANSS点数がプラセボ群よりも有意に減少していた(11)。

以上を踏まえると、トピラマートの統合失調症に対する併用療法は効果的である可能性があるが、無効あるいは悪化の報告があることから、さらにデータの蓄積が必要と思われる。なおカタトニアに関しては、ロラゼパムやバルプロ酸が奏功しない4例にトピラマートを投与し改善をみたという症例報告がある(12)。

トピラマートは体重減少作用があり、体重増加の副作用がしばしばみられる非定型抗精神病薬との併用効果は非常に興味深いところである。Arnoneの総説(13)では、トピラマートによる体重減少が32編の研究

のうち 21 編で報告されており、ベースラインの体重から 5% 減少したとする研究は 5 つあったという。なお、トピラマートの副作用の一つとして、認知機能低下が約 5% に認められる。すでに認知機能が低下している患者に対するトピラマートの併用は注意が必要である(13)。

(iii) ガバペンチン、プレガバリン

これら 2 つの抗てんかん薬は、どちらも電位依存型カルシウムチャンネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合して作用し、慢性疼痛や不安の緩和にも効果を持つことが知られている。一方、双極性障害への効果はあまりないと考えられている。

ガバペンチンの統合失調症に対する併用療法は、非盲検試験と症例報告がいくつかある。Gabriel(14)は、オランザピンあるいはリスペリドンを投与されている 10 名の統合失調症患者に対してガバペンチンを追加投与する非盲検試験を行ったところ、12 週間後に PANSS とカルガリーうつ病スケールの点数がいずれも有意に減少したと報告している。このほか、攻撃行動を伴う超治療抵抗性統合失調症の 22 歳男性にガバペンチンを最高 2700mg 追加投与したところ、妄想と暴力行動の完全寛解をみたという症例報告(15)がある。また、抗精神病薬による遅発性ジスキネジア(16)やアカシジア(17)への効果に関する報告もある。このことから、ガバペンチンは併用療法で効果を示す場合があり、また抗精神病薬によるアカシジア、ジスキネジアにも効果を有する可能性がある。

プレガバリンについては、統合失調症の不安症状に対して併用投与を行い有意な効果を得たとする報告(18;19)がある。

(iv) レベチラセタム

レベチラセタムはシナプス小胞膜に存在する SV 2A 蛋白に結合し、そこから神経伝達物質の放出に作用していると考えられているが、薬理作用の詳細は不明な点が多い。双極性障害への作用が示唆されるいくつかの症例報告はあるが、効果が十分確立されているわけではない。統合失調症への併用療法に関する報告は現在のところまだみられないが、抗精神病薬による遅発性ジ

スキネジアの治療として、レベチラセタムはアマンタジン、ベンゾジアゼピン、 β ブロッカーと並んで第 2 選択の治療薬としてあげられている(20)。

D/E. 考察および結論

統合失調症の精神症状に対して、これまでのところプラセボ対照二重盲検試験で有意な効果が示されているのは、ラモトリギンのクロザピンを投与されている治療抵抗性の統合失調症患者に対する併用療法、トピラマートの統合失調症患者に対する併用療法である。後者については更なる症例数の蓄積が必要であると考えられる。なお、トピラマートはカタトニアに効果を示す可能性がある。統合失調症の不安症状に対してプレガバリンが効果を得たとする報告がある。

一方、抗精神病薬の副作用に対する効果として、遅発性ジスキネジアに対してはレベチラセタムおよびガバペンチンが、アカシジアに対してはガバペンチンが効果を持つ可能性がある。また、体重増加に対してはトピラマートの使用で抑制効果を期待できるかも知れない。

なお、これらの抗てんかん薬は現時点で統合失調症への保険適応を受けていない。将来統合失調症に対する増強療法として使用する場合には、当然のことながら併用による新たな副作用の出現を念頭におき、リスクとベネフィットを勘案する必要があることはいうまでもない。

参考文献

- (1) Dursun SM, McIntosh D, Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 56[10], 950. 1999.
- (2) Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, Eronen M, Toivonen P, Wahlbeck K, Putkonen A. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. Biol. Psychiatry 54[11], 1241-1248. 12-1-2003.
- (3) Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis.

- Schizophr.Res. 109[1-3], 10-14. 2009.
- (4) Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J.Psychopharmacol.* 15[4], 297-301. 2001.
 - (5) Kremer I, Vass A, Gorelik I, Bar G, Blanaru M, Javitt DC, Heresco-Levy U. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol.Psychiatry* 56[6], 441-446. 9-15-2004.
 - (6) Goff DC, Keefe R, Citrome L, Davy K, Krystal JH, Large C, Thompson TR, Volavka J, Webster EL. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J.Clin.Psychopharmacol.* 27[6], 582-589. 2007.
 - (7) Drapalski AL, Rosse RB, Peebles RR, Schwartz BL, Marvel CL, Deutsch SI. Topiramate improves deficit symptoms in a patient with schizophrenia when added to a stable regimen of antipsychotic medication. *Clin.Neuropharmacol.* 24[5], 290-294. 2001.
 - (8) Millson RC, Owen JA, Lorberg GW, Tackaberry L. Topiramate for refractory schizophrenia. *Am.J.Psychiatry* 159[4], 675. 2002.
 - (9) Hofer A, Fleischhacker WW, Hummer M. Worsening of psychosis after replacement of adjunctive valproate with topiramate in a schizophrenia patient. *J.Clin.Psychiatry* 64[10], 1267-1268. 2003.
 - (10) Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, Hyvarinen S, Eronen M, Putkonen H, Takala P, Mehtonen OP, Puck M, Oksanen J, Koskelainen P, Joffe G, Aer J, Hallikainen T, Ryyanen OP, Tupala E. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J.Clin.Psychiatry* 66[8], 1012-1015. 2005.
 - (11) Afshar H, Roohafza H, Mousavi G, Golchin S, Toghianifar N, Sadeghi M, Talaei M. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J.Psychopharmacol.* 23[2], 157-162. 2009.
 - (12) McDaniel WW, Spiegel DR, Sahota AK. Topiramate effect in catatonia: a case series. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* 18[2], 234-238. 2006.
 - (13) Amone D. Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Ann.Gen.Psychiatry* 4[1], 5. 2-16-2005.
 - (14) Gabriel A. Gabapentin adjunctive to risperidone or olanzapine in partially responsive schizophrenia: an open-label pilot study. *Neuropsychiatr.Dis.Treat.* 6, 711-717. 2010.
 - (15) Demily C, Franck N. Gabapentin for ultra resistant schizophrenia with aggressive behavior. *Schizophr.Res.* 100[1-3], 349-350. 2008.
 - (16) Hardoy MC, Carta MG, Carpiniello B, Cianchetti C, Congia S, D'Errico I, Emanuelli G, Garonna F, Hardoy MJ, Nardini M. Gabapentin in antipsychotic-induced tardive dyskinesia: results of 1-year follow-up. *J.Affect.Disord.* 75[2], 125-130. 2003.
 - (17) Pfeffer G, Chouinard G, Margolese HC. Gabapentin in the treatment of antipsychotic-induced akathisia in schizophrenia. *Int.Clin.Psychopharmacol.* 20[3], 179-181. 2005.
 - (18) Englisch S, Esser A, Enning F, Hohmann S, Schanz H, Zink M. Augmentation with pregabalin in schizophrenia. *J.Clin.Psychopharmacol.* 30[4], 437-440. 2010.
 - (19) Schonfeldt-Lecuona C, Wolf RC, Osterfeld ND, Vasic N, Connemann BJ, Schmid M, Freudemann RW. Pregabalin in the treatment of schizophrenic anxiety. *Pharmacopsychiatry* 42[3], 124-125. 2009.
 - (20) Aia PG, Revuelta GJ, Cloud LJ, Factor SA. Tardive Dyskinesia. *Curr.Treat.Options.Neurol.* 3-3-2011.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

1. 松岡喜美子，藪田智子，中村千賀子，
原広一郎，小林康弘，浅井邦彦. 精神
科病院における糖尿病療養指導（第 9
報）－糖尿病を合併した長期入院中の
精神疾患患者の現状－. 第 53 回日本糖
尿病学会年次学術集会，岡山，
2010.5.27

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も
含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究要旨：平成22年度の医療法人財団厚生協会大泉病院での統合失調症における精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究の実施状況に関して概観した。22年度の等力症例数は18症例であり、昨年度の11症例に比較して堅調に症例登録が進んでいる。本年度の登録症例のPANSSの得点分布やDAI-10、SWNの得点分布についても昨年度登録症例と大きな違いは認められなかった。

緒言

統合失調症における精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究の平成22年度の医療法人財団厚生協会大泉病院（以下「当院」）での実施状況に関して概観する。

実施状況

1、症例登録

当院では2010年度18例が症例登録された。実際にはより多くの症例登録が可能であるとも考えられたが陽性症状が強すぎる等の事由により登録が困難であった。また、昨年度は11症例が登録されており、昨年度と比較しても堅調な推移であった。（本報告書の作成に当たっては一部のデータが未入力のため、N=20となっていない部分が存在する。）

2、研究からの中断

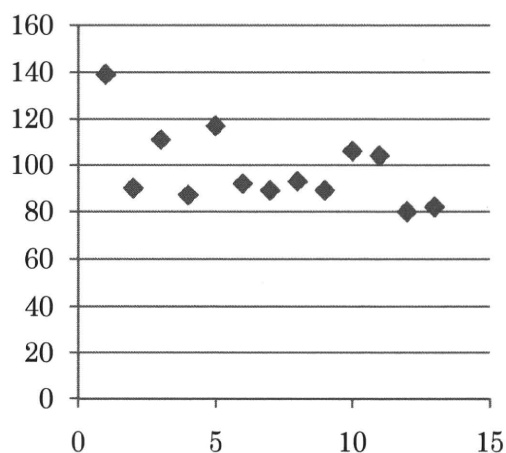
18例中11例が途中中断しており、中断率は62%であった。

本研究では服薬中断例を多く含むため、中断率は高率の可能性がある。

3、PANSSによる評価

登録された18例は表1に示すようにPANSSの総得点が80点～120点の症例であった。これは昨年度の登録症例でも同様の結果であった。また、これは本研究において、症例登録のために本人同意を要することから重症例が含まれにくいためであると考えられる。

表1）当院登録症例のPANSS得点分布

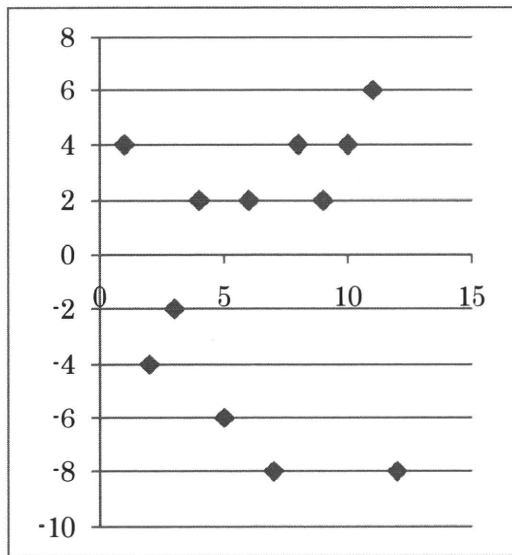


注）縦軸が総得点。横軸は症例数。

4、その他の尺度

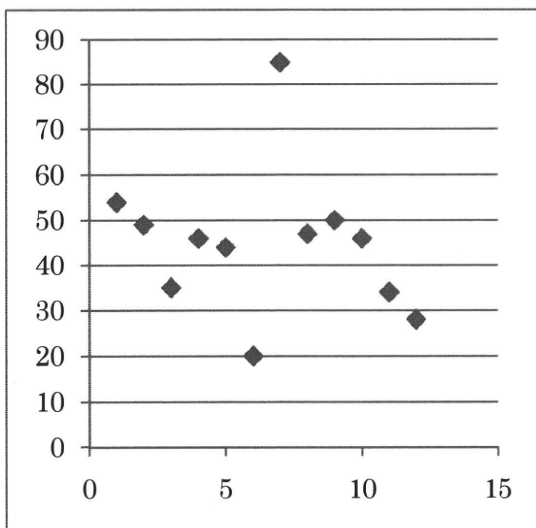
DIEEPS に関してはほとんどの症例にて 0 点であった。後述するが、全体に抗精神病薬の投与量が適正と考えられ、薬剤性のパーキンソニズムが引き起こされていないためと考えられた。DAI-10、SWN に関しては、表 2、3) に示すような分布であった。

表 2) 当院登録症例の DAI-10 総得点分布



注) 縦軸が総得点。横軸は症例数。

表 3) 当院登録症例の SWN 総得点分布



注) 縦軸が総得点。横軸は症例数。

BPRS、CGI-SCH、FACT、TIPS に関しては PANSS にて全体の重症度は評価しているため現時点での評価は保留とする。(また一部のデータに関しては未入力が存在するため N = 18 となっている。)

5、通常治療とアルゴリズム治療群との投薬状況の相違

当初通常治療群とアルゴリズム治療群間では治療薬の選択において多くの相違があるとの仮定であったが、現時点では表 4) に示すように当院での登録症例では大きな差異が現時点では認められていない。このことは本研究において本人同意が必要とされるため比較的中等症から軽症例が登録されることが多く、このため TAU 群においても比較的少量の抗精神病薬で治療が可能のためかも知れない。いずれにしても今後症例数が増えていけばこの投薬状況に関しても差異が生じることが予想される。

表 4) アルゴリズム治療群 (ALGO 群) と通常治療群 (TAU 群) との投薬比較

	800905	Aripiprazole 12mg	Lorazepam 1.5mg
	800906	Risperidone 2mg	Lorazepam 1.5mg
ALGO	800907	Risperidone 3mg	Lorazepam 0.5mg
	800908	Risperidone 1mg	
	800909	Aripiprazole 12mg	Lorazepam 1mg
	801901	Aripiprazole 6mg	Lorazepam 3mg
	801902	Aripiprazole 12mg	
TAU	802001	Risperidone 2mg	
	802002	Olanzapine 5mg	Nitrazepam 5mg
	805602	Risperidone 1mg	
	805603	Olanzapine 10mg	

結語

統合失調症における精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究の平成 22 年度の医療法人財団厚生協会大泉病院（以下「当院」）での実施状況に関して概観した。

うつ病における非定型抗精神病薬の役割

研究分担者 田 亮介 医療法人財団青溪会駒木野病院 医局長

研究要旨

平成 22 年 10 月に Olanzapine が双極性障害の躁症状の適応が通り、気分障害に対して非定型抗精神病薬がようやく使えるようになった。海外のアルゴリズム・ガイドラインではうつ病・双極性障害ともに非定型抗精神病薬の役割が大きいことは周知のとおりである。そこで本論文では、アルゴリズム・ガイドライン、臨床研究、メタ解析などを概観し、うつ病における非定型抗精神病薬の役割について考察することにした。

うつ病に対しての米国食品医薬品局（FDA）の適応承認を受けている非定型抗精神病薬は Aripiprazole と Quetiapine が抗うつ薬の増強療法として適応を取得しているのみである。また Olanzapine と Fluoxetine との合剤が、治療抵抗性うつ病に対して適応がある。

各ガイドライン・アルゴリズムにおけるうつ病治療における非定型抗精神病薬は第一選択ではないものの、部分反応例や無効例に対しての治療オプションの一つとして考えられている。

最近のメタ解析の結果では、非定型抗精神病薬の追加はプラセボと比べ有意に効果的であり、非定型抗精神病薬の薬剤間の差はとくになかったと報告されている。

非定型抗精神病薬がどのように抗うつ作用を有するのかについても現在のところ詳細は不明である。受容体を介したドパミン系への増強作用、神経新生に働く作用、BDNF を介する経路を活性化などといった作用機序が推定されるが、今後の生物学的研究に期待したい。

このよううつ病治療における非定型抗精神病薬は臨床的には有用な治療オプションの一つであるが、作用機序、追加した非定型抗精神病薬を減量する時期など不明な点も多い。安易に併用することは多剤療法につながるリスクがあったり、統合失調症患者に比べて気分障害患者のほうが錐体外路症状が出やすかったりという報告もあり慎重に考える必要がある。

A. 研究目的

近年、うつ病に対する様々なアルゴリズム・ガイドラインが提唱されている。一昔前と異なり、気分障害の治療は抗うつ薬、気分安定薬のみで対応するのではなく、疾患の枠を超えて非定型抗精神病薬が頻用されている。

本報告書ではアルゴリズム・ガイドライン、臨床研究やメタ解析などを概観し、うつ病治療における非定型抗精神病薬の役割や意義について考察していきたい。

B. 研究方法

アルゴリズム・ガイドライン、臨床研究やメタ解析などを概観し、うつ病治療における非定型抗精神病薬の役割や意義について考察する。

（倫理面への配慮）

文献検索がメインであり、倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

最近まで国内で双極性障害とうつ病に適応をもっている抗精神病薬は Chlorpromazine（躁病、不安神経症の抑うつ）、Levomepromazine（躁病、うつ病）、

Haloperidol（躁病）、Sultopride（躁病）、Sulpiride（うつ病）と第一世代のものばかりであったが、平成 22 年 10 月に Olanzapine（以下、OLZ）が双極性障害の躁症状の適応が通り、気分障害に対して非定型抗精神病薬がようやく使えるようになった。海外のアルゴリズム・ガイドラインではうつ病・双極性障害ともに非定型抗精神病薬の役割が大きいことは周知のとおりであるが、最新の日本うつ病学会の双極性障害の治療ガイドラインでは、適応外であることの断りをいれて非定型抗精神病薬の推奨が明記されるようになり、今後さらに非定型抗精神病薬が気分障害の治療に多用される可能性が高いと考える。

そこで本論文では、アルゴリズム・ガイドライン、臨床研究、メタ解析などを概観し、うつ病における非定型抗精神病薬の役割について考察することにした。

《単極性うつ病に対する非定型抗精神病薬》

うつ病に対する抗精神病薬使用は定型薬の時代から行われていたが、錐体外路症状や遅発性ジスキネジアといった副作用が知られるようになって使われなくなっていく。非定型薬の登場とともに補助的療法を含めて再び使われるようになり、1999 年に

SSRI に少量の Risperidone (以下、RIS) を補助的に使用して効果があったとの報告にいたっている (Ostroff RB, et al. 1999)。

その後本邦でも次々と非定型抗精神病薬が上市されてきたが、本報告書では症例報告レベルでエビデンスに乏しい Perospirone、Blonanserin、Paliperidone は考察から外すことにする。

うつ病に対しての米国食品医薬品局 (FDA) の適応承認を受けている非定型抗精神病薬は Aripiprazole (以下、ARP) と Quetiapine (以下、QTP) が抗うつ薬の増強療法として適応を取得しているのみである。また Olanzapine (以下、OLZ) と Fluoxetine (以下、FLX) との合剤である Symbyax が、治療抵抗性うつ病 (2つの抗うつ薬に無反応) に対して適応がある。さらに QTP がうつ病に対する単剤療法の申請中というのが現状である。

推奨用量についても統合失調症で使用される用量と異なり少量が推奨されており、無理に増量すると錐体外路症状が出現したり、うつ状態が悪化することがありうるので注意を要する。

ガイドライン・アルゴリズムにおけるうつ病治療における非定型抗精神病薬の役割

• The Texan Medication Algorithm Project (TMAP) 2008 年版

Stage4 にて SSRI/SNRI に OLZ または RIS を追加することを推奨している。

• The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2009 年版
部分的改善がみられるが寛解にいたらない場合にはほかの薬剤の追加を薦め、第一推奨として ARP、Lithium (以下、Li)、OLZ、RIS を、第二推奨として mirtazapine/mianserin、QTP、T₃、bupropion、他の抗うつ薬を挙げている。

• National Institute for Health and Clinical Excellence clinical guideline

(NICE ガイドライン)

増強療法を行う際には、Li、ARP、OLZ、QTP、RIS のような抗精神病薬、または mianserin や mirtazapine のようなほかの抗うつ薬を推奨している。

ARP

最も早く 2007 年に FDA での適応を取得している。初期用量として 2~5 mg/日を、その後は 2~15 mg/日での使用を推奨している。

Berman らは 1~3 種類の抗うつ薬に反応せず、その後 SSRI または SNRI を 8 週間投与しても改善しなかった難治性うつ病患者 362 例を対象に ARP またはプラセボを併用し、6 週間臨床症状を評価した。ARP は 5 mg より開始し、毎週 5 mg ずつ、15mg または 20mg まで増量した。その結果、ARP 群ではプラセボ群と比較して MADRS 得点が有意に改善していたが、投与開始 2 週間後から有意差を認めた。なお研究終

了時の ARP の平均投与量は 11.8 mg であったとのことである (Berman RM et al, 2007)。

OLZ

米国では過去に 2つの抗うつ薬に対して反応がなかった者に対して FLX との合剤である Symbyax が適応である。OLZ 3/6/12 mg と FLX 25/50 mg の組み合わせの薬剤がある。

初期用量が OLZ 5 mg + FLX 20mg、推奨用量が OLZ 5~20 mg + FLX 20~50 mg と推奨されている。

この背景として、OLZ と FLX の併用療法に関してさらに大規模な無作為割付が行われている。Thase らは 1 種類以上の抗うつ薬および FLX で効果がなかったうつ病患者 605 例を対象に OLZ 併用療法の効果を検証した。対象者を FLX+OLZ 群、OLZ 単剤群、FLX 単剤群に無作為に割り付け、8 週間経過観察をしたところ、8 週間後の寛解率は併用群で 27%、OLZ 単剤群 15%、FLX 単剤群 17%であったという報告をしている (Thase ME et al, 2007)。

QTP

徐放剤 (XR) での適応取得となっている。XR は通常の剤型に比べて半減期が長い、XR 300mg1 回投与と通常の剤型 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与して比較し、血中濃度の推移、臨床症状ともに差がないことが検証されている。単剤試験も行っており、FDA での適応承認を申請中である。

QTP は初期用量が 1~2 日目が 50 mg、3~4 日目が 150 mg、推奨用量が 150~300 mg となっている。

Doree らは 1 種類の抗うつ薬を最大量で 4 週間投与しても反応しなかったうつ病患者 20 例を対象に、それまで服用していた抗うつ薬に QTP または Li を併用し臨床症状を評価した。結果としては両群とも治療前に比べて HAM-D 得点が有意に改善していたが、2 群間で比較すると、QTP 群のほうが Li 群に比較して HAM-D 得点が有意に改善していたと報告しており (Doree JP et al, 2007)、まだエビデンスの高い報告は少ないが、その効果は認められつつあるといえる。

RIS

FDA での適応は取得していない。これは同剤の特許が国内で切れていたことと無関係ではないと思われる。大規模な二重盲検無作為化比較試験は今のところ行われていない。Rapaport らは難治性うつ病に対する citalopram と RIS の併用について検討した。1~3 種類の抗うつ薬および citalopram に反応しなかったうつ病患者 386 例を対象に RIS 0.25~2 mg を追加投与し 6 週間様子をみたところ、HAM-D7 点以下の寛解者が 63%であった。この寛解者を RIS 継続群とプラセボに変更した軍に無作為に割り付け m24 週間経過を観察したところ、再発にいたる期間は RIS 群で 102 日、プラセボ群で 85 日であり、有意差はなかった (Rapaport MH et al, 2006)。このように抗うつ薬と RIS の併用療法は有効であり、統合失