

CQ2-3 統合失調症再発・再燃時に、抗精神病薬の併用治療は単剤治療と比較してより有用か？

推奨

抗精神病薬の併用治療が単剤治療よりも有効なこともあるが、効果は不確実で副作用は増強する可能性がある(C)。従って統合失調症の再発・再燃時は単剤治療が有用である(2C)。

解説

統合失調症の再発・再燃時に対象を絞って単剤治療と併用治療を比較した試験は存在しない。統合失調症の急性期に単剤治療と併用治療を比較した試験のメタ解析では、クロザピンとの併用や FGAs と SGAs の併用など特定の状況下では併用治療が単剤治療よりも有効性が高い可能性が示されているが、副作用に関しては十分検討できておらず、出版バイアスや被験者の不均一性が影響している可能性がある。精神症状に対してはオランザピンとリスペリドンの併用治療が単剤治療よりも有効である可能性が示されているが、リスペリドン又はクエチアピンとアリピプラゾールの併用治療は無効であることが示されており、組み合わせによって効果が異なることが示唆されている。アリピプラゾールの併用治療は陰性症状の改善、リスペリドンとの併用で高プロラクチン血症の改善、クロザピンとの併用で体重増加の改善が報告されている。

抗精神病薬の併用治療の目的として、より急速かつ強力な効果発現、様々な症状（焦燥や認知機能、陰性症状など）の改善、併存症状の改善（不眠、不安、抑うつ）など積極的な理由もあるが、一方で切り替えの中断、医師の処方習慣など消極的な理由で生じている可能性もある。併用治療のリスクには、総投与量の必要以上の増加、急性あるいは遅発性の副作用の増加、予測不可能な薬物相互作用、効果あるいは副作用の原因となる薬剤の特定困難、アドヒアランスの低下、死亡率の上昇、コストの増大などが挙げられる。実臨床では本邦を含む世界中で抗精神病薬の併用治療の頻度が高いことが示されているが、併用治療のリスクと効果の不確実性を考慮すれば、治療抵抗性統合失調症に対する効果と副作用のエビデンスが確立されているクロザピン単剤治療が併用治療よりも優先される（第4章を参照）。併用治療はクロザピンを含む単剤治療に反応が乏しい重症例に対して慎重に行うべきである。

CQ2-4：統合失調症の再発・再燃時に有効性、副作用において、単剤治療と抗精神病薬以外の向精神薬併用とどちらが適切なのか？

推奨

統合失調症再発・再燃時にベンゾジアゼピン系薬剤を併用することは、ごく短期間に限り有効(D)であるが、長期的には副作用や依存の観点から併用しないことが望ましい (2D)。

統合失調症再発・再燃時にバルプロ酸を併用することは、3週間以内の併用に関して有効であるが (D)、長期的には陰性症状を悪化させ (C)、忍容性の観点から (D)、長期投与は行わないことが望ましい (2D)。

統合失調症再発・再燃時に抗うつ薬や他の気分安定薬併用療法の有効性は明らかではない(D)ため併用は行わないことが望ましい (2D)。

解説

統合失調症急性期の薬物治療に抗精神病薬と向精神薬を併用することがある。しかし、再発・再燃時に抗精神病薬と向精神薬の併用が有効であるか否かを検討した臨床試験は少ない。併用される向精神薬には、ベンゾジアゼピン (benzodiazepine;BZ) 系薬剤、気分安定薬、抗うつ薬が挙げられる。

再発・再燃時に BZ 系薬剤の併用が有効か否かを検討した RCT はハロペリドールとアルプラゾラムの併用についての 1 本のみで、72 時間という非常に短い観察期間における効果を評価した小規模 (n=28) の報告である。この結果では、焦燥感の強い対象者に関しては、アルプラゾラム併用の短期間の有効性が示されている。しかし、アルプラゾラム以外の BZ 系薬剤併用のエビデンス及び非定形抗精神病薬との併用のエビデンスはない。実際の臨床場面では、BZ 系薬剤は短期から長期にわたって使用例が多くみられ、依存の問題や死亡率の上昇の可能性も示唆される報告²⁾もあるため使用するべきでない。

再発・再燃時の気分安定薬の併用治療の有効性に関する RCT は 3 本あるが、いずれもバルプロ酸と抗精神病薬 (リスペリドン、オランザピン、ハロペリドール) の有効性について検討したものである。それぞれの試験で異なった試験デザイン及びその結果が示されている。1 か月以内の観察期間の短期試験では、併用開始 21 日目までは併用群のほうが有意に改善することが示されているが、投与 28 日目では全体として両群に差異はなかった。しかし、84 週間フォローアップした SGA+バルプロ酸群と SGA 単剤治療を行った比較試験では、併用療

法の有意性が示されずむしろ陰性症状の改善作用に関しては抗精神病薬単剤治療群のほうが有意に改善している。また忍容性に関しても、両群の発現頻度は変わらないが、SGA+バルプロ酸併用群においては、血小板減少、肝機能障害、体重増加、LDL コレステロール値の増加が認められた。現時点では、3 週間の短期間併用に関しては、改善効果が期待できるかもしれないが、長期的には陰性症状を含めむしろ悪化させるかもしれない。他の気分安定薬でも同様の効果および悪化する可能性があるが、臨床試験は実施されていない。本邦では、カルバマゼピンが統合失調症の興奮状態に対する適応を有しているが実際にカルバマゼピンが統合失調症の再発・再燃状態に対する有効性についてのエビデンスは乏しく、再発・再燃例には限らないが統合失調症に対するカルバマゼピンの使用には否定的なメタ解析のシステマティックレビューがある。また、再発・再燃時にリチウムの併用が有効であるか否かを検討した検討はない。

再発・再燃時に抗うつ薬の併用が有効であるか否かを検討した RCT はオランザピンとフルボキサミン (50mg/day) の併用とオランザピン単剤治療を比較した研究がある。この結果では、オランザピンとフルボキサミンの併用群のほうが有意に症状を改善させた。しかし、この研究は対象患者数が 12 例と非常に少ないことや、抗うつ薬の併用効果以外に、オランザピンとフルボキサミンの併用がオランザピンの血中濃度を上昇させることで臨床効果に結びついている可能性がある。さらに、この検討では忍容性に関する記載が乏しく明らかとはなっていない。したがって、再発・再燃時に抗精神病薬と抗うつ薬を併用することのエビデンスは現時点では明らかではないため勧められない。

CQ3-1. 維持期統合失調症患者において、抗精神病薬の服薬中止と継続のどちらが推奨されるか？

推奨

維持期統合失調症において、抗精神病薬の服薬継続は再発率を低下させ（A）、入院回数を減少させる（A）。また抗精神病薬の継続は、死亡率を低下させ（C）、QOLの低下を防ぐ（C）。したがって、維持期統合失調症において、抗精神病薬の服薬継続が推奨される（1A）。

解説

統合失調症の活発な症状が安定した維持期に抗精神病薬治療を中止できるか否かは、患者のみならず医師にとっても重要な関心事である。

統合失調症維持期の患者を対象とし、抗精神病薬継続とプラセボとを比較した合計 65 本の RCT に基づくメタ解析が 2012 年に報告されている。これによると、抗精神病薬の服薬継続は、試験開始後 7-12 か月の再発率を低下させ（27% 対 64%, リスク比 0.4）、再入院率を低下させていた（10% 対 26%, リスク比 0.38）。また、副作用による試験からの脱落や、少なくとも一つの副作用の報告といったアウトカムにおいて、抗精神病薬継続とプラセボで有意差は認められなかった。

死亡率に関して、先の Leucht らのメタ解析では、抗精神病薬継続とプラセボで有意差は認められず、米国 FDA による新規薬剤認可情報をまとめた Khan らの報告では、抗精神病薬群へ割り付けられた患者の死亡率はプラセボ群に比して有意に低かった。さらに、フィンランドにおける大規模コホートの長期フォローアップ研究で、7-11 年の長期の抗精神病薬治療が、無投薬の患者に比して死亡率を低下させた（ハザード比 0.81）ことも示されている。

QOL に関して、一部の抗精神病薬の報告でありエビデンスは限られているが、抗精神病薬の継続が患者の QOL の改善や維持に有用であったと報告されている。

このような状況から、抗精神病薬の服薬中止の可能性について言及した 2000 年以降の世界各国のイドラインおよびアルゴリズム 8 本のすべてで、抗精神病薬の中止は推奨できないとされている。本ガイドラインにおいても、抗精神病薬の服薬継続を強く推奨する。

CQ3-2. 維持期統合失調症患者の抗精神病薬治療において再発率減少や治療継続に好ましい薬剤はどれか？

推奨

第2世代抗精神病薬 (second generation antipsychotics; SGAs) は、再発予防 (B)、治療継続 (B)、副作用 (B) の観点において、第1世代抗精神病薬 (first generation antipsychotics; FGAs) より優れている。よって、FGA よりも SGA を選択することを推奨する (2B)。SGA 間の比較に関して十分なエビデンスはない。薬剤選択に関しては、症例個別の要因を検討する必要があるので、推奨はなしとする。

解説

第1世代抗精神病薬 (First Generation Antipsychotics; FGA) と第2世代抗精神病薬 (Second Generation Antipsychotics; SGA) の再発予防効果を比較したメタ解析を Kishimoto らが報告している。このメタ解析の組み入れ基準は、FGA と SGA のランダム化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) で6ヶ月以上患者を追跡したもの (平均期間 61.9±22.4 週間) であった。主要アウトカムには再発、副次アウトカムとして3、6、12ヶ月時点の再発、入院、治療失敗 (全ての理由による脱落および再発) などが含まれていた。合計23試験 (患者合計4,504名) が解析対象となり、このうち各抗精神病薬の試験数は、SGA では、Amisulpride (国内未承認) 3、アリピプラゾール 2、クロザピン 4、Iloperidone (国内未承認) 3、オランザピン 6、クエチアピン 1、リスペリドン 6、Sertindole (国内未承認) 1、Ziprasidone (国内未承認) 1 で、FGA では、23試験中21試験がハロペリドールであった。解析の結果、優位性の差はわずかであったが (NNT=17)、SGA 全体で FGA に比して再発率が有意に低下することが示された (29.0%対 37.5%, リスク比=0.80, p=0.0007)。さらに副次アウトカムにおいても、SGA は FGA に一貫して優位性を示していた。

個々の第2世代抗精神病薬を直接比較した RCT は少なく、どの薬剤が優れているかというエビデンスは少ない。オランザピンを服用中で寛解した肥満患者133人を無作為にオランザピン群とクエチアピン群に割り付け24週間観察した研究では、再発するまでの期間に両群に有意差は認められなかったが、治療継続率はオランザピン群が優れていた (70.6%対 43.1%, p=0.002)。一方で、オラン

ザピン群は体重増加の点でクエチアピンに劣っていた。第 1 世代抗精神病薬により治療されている統合失調症患者 86 名をオランザピン群とクエチアピン群に無作為に割り付け、認知機能と生活の質 (quality of life; QOL) の改善を検証した研究 (観察期間 1 年間) では、クエチアピンは忍容性と主観的認知機能改善でオランザピンよりも優れていたが、オランザピンは症状の安定性と治療継続率でクエチアピンよりも優れていた。このように、特定の組み合わせの抗精神病薬の比較においてもアウトカムによって優劣が一貫しておらず、さらに他の薬剤に関する情報は不足している。

維持期治療においては、長期に渡る抗精神病薬治療が必要になるため、遅発性ジスキネジアなどの錐体外路症状発現や高プロラクチン血症、体重増加、高血糖、代謝・心疾患、メタボリックシンドロームの予防/対処が必要となる。よって維持期統合失調症患者の抗精神病薬治療においては、副作用を考慮しつつ、個々の患者にとって最適の SGA を選択することが望ましい。しかし上述したように、個々の SGA の優劣に関しては、エビデンスが十分でなく、また症例個別の要因を検討する必要があるため、特定の薬剤の推奨は行わなかった。

CQ 3-3: 持効性抗精神病薬注射剤 (long-acting injectable antipsychotics; LAI) は経口薬に比して有用か? どのような患者に対して使用すべきか?

推奨

服薬アドヒアランスがより担保されている研究においては、LAI と経口薬において再発予防効果や治療継続率、副作用に有意差がない (A)。一方で、服薬アドヒアランスが担保されない実臨床に基づくデータからは、経口薬に比した LAI の非常に強い入院予防効果が示されている (C)。よってアドヒアランスの低下により再発が問題になるケースにおいては、LAI の使用が望ましい (2C)。また、患者が希望する場合には LAI の使用が強く推奨される (1C)。

解説

経口抗精神病薬と LAI における再発予防効果について数多くの RCT が報告されている。維持期の統合失調症患者を 24 週間以上フォローアップした合計 21 本 (患者数 n=5176) の無作為化比較試験 (Randomized Controlled Trial; RCT) に基づく Kishimoto らの報告では、LAI と経口薬の再発予防効果に有意差が認められなかった。この LAI の経口抗精神病薬に対する非優位性は、再発に関連した副次アウトカム、すなわち 3, 6, 12, 18, 24 か月時点の再発率、すべての要因による試験からの脱落、副作用による脱落、入院においても示された。さらに特定の試験デザインや対象患者のデータを抽出しても LAI と経口抗精神病薬の効果は同等であった。しかし、この報告で論じられていることであるが、LAI と経口抗精神病薬の再発予防効果を比較するという課題において、果たして RCT が適切な試験デザインであるか、という点に関しては十分注意する必要がある。すなわち、選択バイアス (RCT に参加する被験者はよりアドヒアランスが高く、治療や検査に協力的である) から、RCT においては日常の臨床で LAI を使用する患者層とは違った患者が対象になっており、LAI の相対的な効果を減じている可能性が高い。さらに、試験に参加すること自体が通常臨床とはかなり違う状況を生み出していることを考慮に入れなければならない。例えば、次回の診察のリマインダー、試験参加への報酬、服薬アドヒアランスに関する評価など、種々の因子が服薬アドヒアランスを高め、LAI との効果の差を見えにくくしている可能性がある。

Kishimoto らは前述のような RCT による限界を考慮に入れ、より臨床現場における LAI の効果を反映しているデータとしてミラーイメージ試験を対象にした

メタ解析を行った。ミラーイメージ試験とは、何らかの治療が導入された際、その治療の導入前と導入後の同じ長さの期間におけるアウトカムを比較する試験である。すなわち患者一人一人が、新規の治療導入時点を境に自身の対照群となる。解析の対象となったのは 25 本のミラーイメージ研究（患者数 n=5940）で、LAI、経口抗精神病薬それぞれで 6 か月以上のフォローアップ期間を持つものであった。解析の結果、LAI は経口抗精神病薬に比して入院の予防や入院回数を減らすことに関して、非常に強い優位性を示した。しかしミラーイメージ研究においては期待バイアス（新しい治療を受けることでの期待から症状が改善しやすい。特に解析に含まれた試験はすべて経口薬から LAI への切り替えであった）や病状の自然経過、時間の影響（脱施設化といった政策の影響を受けやすい）などから、結果の解釈には注意が必要である。ミラーイメージ研究は特定の集団のコホート研究（すなわち、経口薬から LAI に切り替えた患者のフォローアップデータ）やケースシリーズの集合と捉えるべきであり、エビデンスの強さは C とした。

副作用に関して、注射部位における副作用および錐体外路症状が LAI 群に多かったという報告があるが、経口薬と明確な差がないとする報告も多く、RCT に基づいたメタ解析においても「副作用による試験からの脱落」は経口薬との有意差は認められなかった。

2013 年 11 月より本邦においてパリペリドンパルミテートが市販され、同薬の市販直後調査で死亡例が相次ぎ安全性への懸念が高まった。ただし、市販直後調査は使用された母数が明確でなく、副作用は自発報告であるため、注意喚起がされるほど感度が上がるというデータの性質も考慮に入れるべきである。実際、使用実数が登録される第 1 相から 3 相の治験（本邦および海外の試験）の結果では他剤に比して明確な差は認めなかった。ただ治験の段階で見つけにくい稀な副作用を検出することを目的とする市販直後調査で死亡例が多かったことは十分懸念すべきであり、使用に当たっては用量用法を順守し、過度な投与量や多剤投与にならないように留意すべきである。

以上のエビデンスに基づき、ガイドラインとしての推奨は、アドヒアランスの低下から再発を繰り返している例では Shared Decision Making による患者同意のもとに LAI の使用が望ましく（2C）、一方で（毎日の服薬から解放されることなどを理由に）患者自身が LAI を希望する場合は、再発予防効果において LAI が経口薬の効果が上回っている可能性を鑑み強い推奨（1C）とした。

CQ3-4. 維持期統合失調症において、抗精神病薬の減量は有用か？

推奨

維持期統合失調症における抗精神病薬の減量研究については、研究デザインにばらつきがあり、再発、治療継続、精神症状の悪化、副作用の改善などの結果も一貫していない(D)。よって、現時点では維持期統合失調症における抗精神病薬の減量が、有用か否かを結論づけることはできない。減量実施の是非は個々の患者の症状や副作用に応じた臨床的判断に委ねられる (推奨なし D)。

解説

通常用量の抗精神病薬による維持期治療中の統合失調症における抗精神病薬の減量について、第 1 世代抗精神病薬と第 2 世代抗精神病薬に分けてエビデンスを解説する。

<第 1 世代抗精神病薬>

以下、二重盲検 RCT の結果について述べる。Kane らは、フルフェナジンのデポ剤 (12.5-25 mg/2 週) で治療中の 126 名を対象とし、10 分の 1 まで減量する群と継続群を比較し、1 年間での再発率 (56%対 7%) は減量群で有意に高く、副作用 (遅発性ジスキネジア) に有意差がなかったことを報告した。Johnson らは、flupenthixol のデポ剤 (40 mg 以下/2 週) で治療中の安定した 59 名を対象とし、半分まで減量する群と継続群を比較し、1 年間での再発率 (32%対 10%) は減量群で有意に高く、副作用 (錐体外路症状) に有意差がなかったことを報告した。Kreisman らは、フルフェナジンのデポ剤 (12.5-25 mg/2 週) で治療中の安定した 132 名を対象とし、10 分の 1 まで減量する群と継続群を比較し、1 年間での再発率 (45%対 9%) は減量群で有意に高かったことを報告した。Hogarty らは、フルフェナジンのデポ剤 (平均 21.5 mg/2 週) で治療中の安定した 70 名を対象とし、5 分の 1 まで減量する群 (平均 3.8 mg/2 週) と継続群を比較し、2 年間での再発率 (30%対 24%)、治療継続率、副作用 (錐体外路症状) に有意差がなかったことを報告した。Faraone らは、様々な第 1 世代抗精神病薬で治療中の 29 名を対象とし、5 分の 1 まで減量する群と継続群を比較し、6 か月間での再発率 (36%対 0%) は減量群で有意に高い傾向であったことを報告した。Inderbitzin らは、フルフェナジンのデポ剤 (平均 23 mg/2 週) で治療中の 43 名を対象とし、半分まで減量する群と継続群を比較し、1 年間での再発

率（25%対 24%）、治療継続率、精神症状に有意差がなかったが、減量群では維持群に比べて副作用（錐体外路症状）が有意に改善したことを報告した。Schoolerらは、フルフェナジンのデポ剤（12.5-25 mg/2 週）で治療中の安定した 213 名を対象とし、5 分の 1 まで減量する群と継続群を比較し、2 年間での再発率（77%対 64%）に有意差がなかったことを報告した。このように、第 1 世代抗精神病薬の減量については、大部分がデポ剤に関してで、減量も半分から 10 分の 1 までとばらつきがあり、再発、副作用の改善についての結果も一致していない（治療継続と精神症状に関しては、ほとんどの報告で明確な記載なし）。

<第 2 世代抗精神病薬>

これまで二重盲検 RCT は行われていないため、以下、オープンラベル RCT の結果について述べる。Rouillonらは、オランザピンで治療中の安定した 97 名を対象とし、減量群（平均 17.6 から 13.3 mg/日へ）と継続群（平均 18.1 mg/日）を比較し、6 か月間での再発率（8%対 6%）、治療継続率、精神症状、副作用（錐体外路症状、体重増加）に有意差がなかったことを報告した。Wangらは、404 名を対象とし、リスペリドンで治療し安定した 4 週後より減量を開始し半分まで減量する群（平均 4.4 から 2.2 mg/日へ）、26 週後より減量を開始し半分まで減量する群（平均 4.2 から 2.1 mg/日へ）、継続群（平均 4.3 mg/日）の 3 群を比較し、減量した 2 群それぞれは継続群に比べて 1 年間での再発率が有意に高かったことを報告した（それぞれ 24%、16%、8%）。また、3 群で精神症状に有意差があったが、治療継続率、副作用（錐体外路症状、体重増加）は有意差がなかった。Takeuchiらは、リスペリドンまたはオランザピンで治療中の安定した 61 名を対象とし、半分まで減量する群（リスペリドンは平均 3.7 から 2.1 mg/日へ、オランザピンは平均 13.8 から 7.1 mg/日へ）と継続群（リスペリドンは平均 4.5 mg/日、オランザピンは平均 14.1 mg/日）を比較し、6 か月間での再発率（3%対 3%）、治療継続率に有意差はなかったが、減量群では維持群に比べて副作用（錐体外路症状および認知機能障害）が有意に改善したことを報告した。このように、第 2 世代抗精神病薬の減量については、オープンラベル RCT が 3 報のみでエビデンスが不足しており、再発、精神症状の悪化、副作用の改善についての結果も一致していない（治療継続に関しては、いずれも減量と用量維持で有意差なし）。

これまで述べた現状から、急性期治療に必要とした抗精神病薬の用量を維持期治療においても継続すべきか否かについては、各国のガイドライン・アルゴリ

ズムでも推奨が異なっており、統一見解に達していない。本ガイドラインにおいても、維持期統合失調症における抗精神病薬の減量が有用か否かを結論づけることはできない。

CQ 3-5. 安定した統合失調症の経口抗精神病薬薬物治療における適切な投与間隔は何か？

推奨

毎日規則的に服薬する継続投与法は、服薬を中止し再発が疑われる際に服薬を再開する間欠的投与法に比べ、再発と再入院が有意に減少し、治療継続が有意に増加する (A)。服薬間隔を通常よりも延長するものの規則的な服薬を継続する投与間隔延長法に関しては、十分なエビデンスがない。よって、毎日規則的に服薬する継続投与法が強く推奨される (1A)。

解説

副作用の軽減などを目的に、抗精神病薬を毎日継続的に服用するのではなく、間欠的に投与する方法が現在までに試みられてきた。ここでは、急性期の活発な症状が安定した統合失調症維持期における抗精神病薬の適切な投与間隔について解説する。

抗精神病薬の間欠的投与法に関するメタ解析 (N=17, n=2252) が 2013 年に報告されている。このメタ解析では、毎日規則的に服薬する継続投与法に比して、間欠的投与法が、再発や再入院などのアウトカムにおいて有用かどうかを検証している。解析の結果、①あらゆる種類の間欠的投与法は、継続投与法に比して、短期 (12 週以下)、中期 (13 週から 25 週)、長期 (26 週以上) の再発のリスク (各 N=4、5、7、各 RR=1.68、2.41、2.46) が有意に高かった。再入院については長期で有意にリスクが高く (N=5、RR 1.65)、治療継続についても長期で有意に低かった (N=10、RR=1.63)。さらに同メタ解析では、①あらゆる種類の間欠的投与法を、以下の間欠投与法、すなわち②継続的な服薬を中止し再発が疑われる時点で投薬再開 (Early-Based)、③継続的な服薬を中止し明らかな再発が明らかな時点で投薬再開 (Crisis Intervention)、④無投薬の期間を長くしていく投与法 (Gradually Increased Drug-Free Periods)、⑤一定期間 (週のうち数日間または数週間連続して) 休薬日を設ける方法 (Drug Holiday) などに分類し、継続投与法と比較している。これらの方法においても、間欠的投与法の継続投与法に比した有効性は見出せず、多くの比較において間欠的投与法は再発や再入院のリスクが高かった。表に本メタ解析の結果の一部を抜粋し

示した。

再発 (vs continuous treatment)							
		RCT	Patients	RR	95%CI	備考	
1 あらゆる種類の断続的投与法	ANY INTERMITTENT DRUG TECHNIQUE		7	438	2.48	1.70-3.54	24週以上の観察期間
2 再発が疑われる時点での投与再開	INTERMITTENT (EARLY-BASED)		2	155	2.23	1.32-4.12	24週以上の観察期間
3 再発が明らかでない時点での投与再開	INTERMITTENT (CRISIS INTERVENTION)	N/A	N/A	N/A	N/A		
4 無投薬の期間を長くしていく投与法	INTERMITTENT (GRADUALLY INCREASED DRUG-FREE PERIODS)		3	219	2.76	1.63-4.67	24週以上の観察期間
5 休薬日を設ける	INTERMITTENT (DRUG HOLIDAY)		3	232	2.15	1.25-3.68	13-25週の観察期間
再入院 (vs continuous treatment)							
		RCT	Patients	RR	95%CI		
1 あらゆる種類の断続的投与法	ANY INTERMITTENT DRUG TECHNIQUE		5	426	1.65	1.33-2.06	24週以上の観察期間
2 再発が疑われる時点での投与再開	INTERMITTENT (EARLY-BASED)		5	425	1.68	1.32-2.08	24週以上の観察期間
3 再発が明らかでない時点での投与再開	INTERMITTENT (CRISIS INTERVENTION)	N/A	N/A	N/A	N/A		
4 無投薬の期間を長くしていく投与法	INTERMITTENT (GRADUALLY INCREASED DRUG-FREE PERIODS)	N/A	N/A	N/A	N/A		
5 休薬日を設ける	INTERMITTENT (DRUG HOLIDAY)		1	35	0.29	0.03-2.14	13-25週の観察期間

表 1) Intermittent drug techniques for schizophrenia (Review) Sampson S et al., Cochrane Library から一部を抜粋

なお副作用に関しては、一部の試験で錐体外路症状スコアが継続投与法より低値であったことが示されているものの、先のメタ解析からは遅発性ジスキネジアに関して (N=3) 継続投与法との有意差は認められなかった。

このような状況から、抗精神病薬の服薬中止の可能性について言及した 2000 年以降の世界各国のガイドラインおよびアルゴリズム 9 本のすべてで、間欠的投与法は推奨できないとされている。

しかしながら、ひとくくりに間欠投与法といっても、一旦投薬を中止するもの (再発が疑われる時点での投与再開、再発が明らかでない時点での投与再開、無投薬の期間を長くしていく投与法) と投与間隔は延長するものの規則的に服薬を継続するもの (休薬日を設ける投与法、あるいは後述する投与間隔延長法; Extended Dosing) とでは大きな違いがある。例えば、毎日服薬していた薬剤を 2 日に 1 回の服用にした投与間隔延長法と継続投与法を比較した無作為化比較試験において、再発、再入院のリスクに有意な差がなかったことが報告されているが、現時点でエビデンスは十分ではない。

以上より、維持期統合失調症では毎日規則的に服薬する継続投与法が推奨される。

CQ4-1. 治療抵抗性統合失調症におけるクロザピン治療は有用か？

推奨

クロザピンは、精神症状の改善において、他の第 2 世代抗精神病薬への優位性は示されていないが、第 1 世代抗精神病薬より優れている (B)。死亡のリスクは低く、特に自殺予防効果が高い (B)。また、クロザピンの治療継続性は他の薬剤より高い (A)。副作用に関しては、錐体外路症状は少ないが、無顆粒球症などの副作用に注意を要する (A)。

以上のことから、治療抵抗性統合失調症におけるクロザピン治療は、無顆粒球症などの副作用に注意を要するが、有用であり強く推奨する(1A)。

解説

治療抵抗性統合失調症に対して、クロザピンの有用性を検討している複数の盲検化された無作為化比較対照試験 (blinded RCT)が行われている。しかし、blinded RCT の結果は、その試験に同意でき、参加できる程度の重症度の症例によるものであるため、治療抵抗性統合失調症の実臨床を十分に反映しているものとは言えない。したがって、本 CQ では、より実臨床を反映していると考えられる大規模コホート試験の結果も含めて検討を行った。

精神症状の改善において、クロザピンは第 1 世代抗精神病薬より優れていることが blinded RCT の結果から示されている。その一方で、他の第 2 世代抗精神病薬との比較においては、リスペリドンやオランザピンなどとの blinded RCT が行われているが、その結果は一致していない。しかし、大規模コホート試験では、リスペリドン、クエチアピンなどの抗精神病薬より精神症状が有意に改善しているとの報告がある。

死亡のリスクに関して、大規模コホート試験でクロザピンは他の抗精神病薬と比し、最も低いことが示されている。特に自殺に関しては幾つかのコホート試験においても低リスクであることが示されており、さらに blinded RCT においても、自殺リスクの高い患者に対して、オランザピンより自殺行動を有意に減少させると報告されている。

また、治療継続性について、blinded RCT においては、1 年間の試験期間の中でハロペリドールより継続率が高いと報告されているが、その他の試験では、クロザピンと他の抗精神病薬で有意差を示す結果は認められなかった。その一

方で、大規模コホート試験では、クロザピンは中断リスクが低く、治療継続性が高く、そして、再発・再入院のリスクが低いとの報告がされている。

副作用のリスクについては、第 1 世代抗精神病薬及び他の第 2 世代抗精神病薬と比べて錐体外路症状は低いことは示されているが、無顆粒球症は高く、全体的に副作用が出現するリスクが高いと報告されており、副作用に関して、適切なモニタリングや早期対応などの注意が必要である(詳細は CQ1-2 を参照)。以上のことから、クロザピンは精神症状の改善という点で、blinded RCT において他の第 2 世代抗精神病薬への優位性は示されていないが、第 1 世代抗精神病薬との比較では強い科学的根拠を有しており、さらに高い自殺予防効果が示されている。また、複数の大規模コホート試験においてクロザピンの有用性が示されていることを考えると、無顆粒球症などの副作用に対して注意は必要なものの、クロザピンは、治療抵抗性統合失調症の治療において使用が強く推奨される薬剤である。

CQ4-2 クロザピン治療が有効な症例に副作用が生じた際の対処法は何か？

推奨・解説

クロザピンは様々な受容体に作用するため、多岐にわたる副作用を生じる可能性がある。その副作用には、白血球数減少、無顆粒球症、心筋炎・心筋症、けいれん、便秘・イレウス、体重増加や耐糖能異常、流涎などがある。無顆粒球症と心筋炎はクロザピン投与中いつでも起こりうるが、無顆粒球症はクロザピン投与開始後 18 週までに発現することが多く、心筋炎は 3 週までに発現することが多い。

クロザピンに関連した副作用が生じた際には、他の薬剤の場合と同様に、まずクロザピンを減量し、重篤な副作用の場合は一旦中止することを強く推奨する(1D)。しかしクロザピンが精神症状改善に効果を示している場合には、できる限り減量せずに継続したいため、本 CQ では主にそのための対処法について述べる。副作用に対処する薬物療法については、クロザピンとの併用下での有効性を示唆する RCT は非常に乏しい。流涎に関してのみ Cochrane review がある²⁴⁾が、良質な RCT がないし、本邦で使用できる薬剤も少ない。ほとんどが症例報告か症例報告を集積した総説、観察研究である。そのため、この CQ では症例報告や観察研究を中心にして検討することにした。副作用に対処する薬物療法によって、別の副作用が新たに発現する可能性があることを常に念頭に置く必要がある。

(a)血液学的副作用

血管内皮に付着している好中球の割合が、血管内を自由に循環しているものより相対的に少ない状態が、良性の好中球数減少である。早朝の採血では、良性の好中球数減少が生じていることがある。そのため白血球数減少(好中球数減少)の検査結果を得たら、検査同日に再検査することを強く推奨する(1D)。散歩などの軽度の運動が良性の好中球数減少に効果的な場合もあり弱く推奨する(2D)。白血球数減少(好中球数減少)に対する薬物療法としてリチウムを弱く推奨する(2C)。ただしリチウムを併用していても無顆粒球症は予防できない。無顆粒球症が出現した場合は、クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)に従ってクロザピンを中止し血液内科医にコンサルトする。

(b)心筋炎・心筋症

心筋炎は早期発見が肝心である。かぜ様症状(悪寒、発熱、頭痛、筋肉痛、

全身倦怠感)や食思不振、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状が先行する。その後、数時間から数日の経過で心症状が出現する。心症状には、安静時の持続性頻脈、動悸、不整脈、胸痛や心不全の症状又は徴候(原因不明の疲労、呼吸困難、頻呼吸等)がある。このような心症状を認めた場合には循環器内科医にコンサルトすることを強く推奨する(1D)。通常、心電図は経過中に何らかの異常所見を示す。血清中に心筋構成蛋白(心筋トロポニン T や CK-MB)を検出できる。CRPの上昇、白血球の増多も認める。特に、全血を用いたトロポニン T の早期検出は有用である。以上より、クロザピン投与開始前に心電図検査とトロポニン T および CRP の測定を行うこと、及び、クロザピン投与開始後4週間には心電図検査とトロポニン T および CRP の測定を行うことを弱く推奨する(2C)。

(c)けいれん

けいれんが発現した場合は、アルコール離脱やベンゾジアゼピン系薬の離脱症状、水中毒での電解質異常など、クロザピン以外の要因でけいれんが生じている可能性について検討し、対処することを強く推奨する(1D)。クロザピンにより誘発されたけいれんには、その発作型により抗けいれん剤を選択して使用することを強く推奨する(1D)。第一選択としてバルプロ酸が用いられることが多いが、投与初期には心筋炎のリスクを高める可能性があることに注意が必要である。ラモトリギン、トピラマート、ガバペンチンも選択される一方、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールの使用は推奨されない(2D)。

(d)便秘

クロザピン誘発性の便秘に特有の対処法があるわけではないが、イレウスに発展する場合があります。注意を要する。便通の有無を問診するだけでは不十分なことがある。腹部の触診や聴診を行い、必要に応じて X 線撮影を行う。このように常々排便状況を確認することを強く推奨する(1D)。クロザピン誘発性の便秘には酸化マグネシウムなどの緩下剤とセンナなどの刺激性下剤の使用が第一選択になる。クロザピン誘発性の便秘はイレウスなどへ重症化して死亡する危険性が高く、中程度以上の腹痛や腹部膨満、嘔吐があれば消化器科医にコンサルトすることを強く推奨する(1D)。

(e)体重増加・耐糖能異常

体重増加と耐糖能異常に対処するには、糖質制限等の食事指導と運動に関する指導を強く推奨する(1D)。クロザピンと併用する薬剤としてはメトホルミン

が役に立つ可能性がある。しかしメトホルミンは、糖尿病のリスク減少には有意な結果を示していない。アリピプラゾールをクロザピンに併用して有意な体重減少が認められたという報告があるが、日本ではクロザピンの単剤使用が原則であり、これは推奨なしとする。糖尿病が強く疑われる場合には、糖尿病専門医にコンサルトすることを強く推奨する（1D）。

(f) その他の副作用

その他の副作用としては流涎の出現頻度が高い。流涎はクロザピンを継続していても次第に軽快していくことが多いので、まず経過観察することが望ましい(2D)。流涎はしばしば夜間に問題となるので、就床時に枕にタオルをかけておくことで対処することもある。薬物療法としてはビペリデン、臭化ブチルスコポラミンに関する報告があり、一定の改善が認められているが、抗コリン作用による副作用に十分注意すべきである。

クロザピンの副作用全般については、Raja の総説があり、モーズレイ処方ガイドラインとクロザピン 100 の Q & A が参考になる。糖尿病やてんかんについての薬物療法の詳細は、各学会からのガイドラインを参照のこと。国内における最新の副作用報告は CPMS のデータ集積が参考になる。

CQ4-3 クロザピンの効果が十分に得られない場合の併用療法として何を選択すべきか？

推奨

- ・クロザピンと ECT の併用は効果が一過性にとどまる可能性があるが、有用である(2C)。
- ・クロザピンとラモトリギンの併用は有用な可能性がある(2D)。
- ・クロザピンとその他の気分安定薬・抗てんかん薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬剤などの併用療法に有用性は示されておらず、精神症状の改善を目的としてクロザピンとの併用は行わないことが望ましい(2D)。クロザピンの導入初期において、バルプロ酸の併用は、心筋炎リスクを高める可能性があるため行うべきではない (1C)。
- ・クロザピンと抗精神病薬の併用は弱い効果が期待できるが、本邦ではクロザピンは単剤使用が原則と規定されているため、推奨はなし(推奨なし C)。

解説

本 CQ では、治療抵抗性統合失調症に対してクロザピンの効果が十分に得られない場合の併用療法（いわゆる増強療法）について取り扱う。電気けいれん療法（ECT）、気分安定薬・抗てんかん薬、抗うつ薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、その他の薬剤の 6 項目に分けてそれぞれについての推奨を論じるが、RCT は不足しており、更なる統制された臨床研究の蓄積が求められる。

(a)クロザピンと ECT の併用

クロザピンとの ECT の併用については、RCT、比較研究で有効性、安全性が示されている。いずれも小規模であり、多数例を対象とした信頼性の高い報告は存在しないが、ECT の併用はクロザピンへ部分的な反応を示す症例には有効な可能性が示されている。ECT 終了後に効果が持続することを示した臨床研究は無く、ECT 併用の効果が一過性である可能性を念頭に置く必要がある。

(b)クロザピンと気分安定薬、または、抗てんかん薬の併用

ラモトリギンの併用については 6 つの RCT が存在する。これらによると、忍容性、安全性に問題はなく、プラセボとの比較で有意な改善も報告されている。しかし報告全体を総合すると、ラモトリギンの併用効果は十分とは言えない。

また、クロザピンはラモトリギンのグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでないので、重篤な副作用を避けるために、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うことと添付文書に記載されている。トピラマートの併用については4つのRCTが存在するが、総合的にはプラセボとの比較で有意な改善が認められず、高い脱落率を示唆するRCTもあることから、有用とはいえない。クロザピンと炭酸リチウムの併用は、精神症状の改善は示されておらず忍容性は低い。精神症状の改善を目的とした併用に限れば有用性に乏しいため、行わないことが望ましい。

クロザピンとカルバマゼピン、又は、バルプロ酸ナトリウムの併用は、クロザピンの血中濃度を変動させる可能性がある上、精神症状を改善させるとのまとまった報告もないため、併用は推奨できない。しかも投与初期におけるバルプロ酸ナトリウムの併用は、心筋炎の発現率を上昇させる可能性があるため、クロザピン投与初期の併用については特別な理由がない限り行うべきではない。

(c)クロザピンと抗うつ薬の併用

クロザピンとデュロキセチン、ミルタザピン、フルボキサミンの併用について小規模なRCTがある。このうちデュロキセチンの併用については、臨床症状の改善と高い忍容性を示すRCTがあるが、推奨するに足る規模ではない。

(d)クロザピンとベンゾジアゼピン系薬剤の併用

ベンゾジアゼピン系薬物は臨床場面ではしばしばクロザピンに併用されているが、精神症状を改善させるとのまとまった報告はなく、有害事象の原因となる可能性があり、併用しないことが望ましい。

(e)クロザピンとその他の薬剤の併用

クロザピンとイチョウ葉エキスを併用することで陰性症状が改善することを示すRCTがあるが、推奨に足る規模ではない。

(f)クロザピンと他の抗精神病薬の併用

クロザピンと他の抗精神病薬の併用については、他の併用療法に比べると多数の臨床研究があり、エビデンスは十分と言える。16件のRCTをまとめたメタアナリシスより、精神症状の有意な改善が示されているものの効果は弱く、症状を悪化させる可能性もある。したがって、クロザピンと他の抗精神病薬の併用はあまり有用とはいえず、さらに、本邦では導入時4週間以内のクロスタイトレーションを除き、クロザピンは原則として単剤で使用する事が取り決められているためクロザピンと他の抗精神病薬は併用すべきでない。