

CQ4-4. クロザピンを使用しない場合、治療抵抗性統合失調症に対して修正型電気けいれん療法 (m-ECT)は有用か？

推奨

治療抵抗性統合失調症に対する m-ECT は、抗精神病薬との併用では精神症状の改善 (C) や再発率の低下 (D) に有効な可能性がある。忍容性については、認知機能障害 (D) を含めて、治療抵抗性統合失調症以外への m-ECT で知られている副作用以上のものは認められない (C)。したがって、治療抵抗性統合失調症に対する m-ECT は、エビデンス集積が不十分であるが、抗精神病薬併用下で一定の有用性がある (2C)。

解説

電気けいれん療法 (ECT) は 1937 年 Cerletti と Bini によって始められた頭部への通電によるけいれん発作誘発により、精神疾患の改善を図る治療法である。治療方法はサイン波、無麻酔下で行われていたものが、現在は短パルス波、静脈麻酔薬および筋弛緩薬を併用した m-ECT へと変遷している。

(a)統合失調症に対する ECT

統合失調症治療における m-ECT を含む ECT の有用性は、これまでに多くの検討がなされている。多くの統制された臨床試験を統合解析したメタ解析やシステマティックレビューの結果では、短期的 (6 週間未満) には有効性や再燃防止、退院促進において ECT がシャム ECT (偽 ECT) に勝ることが示されている。しかし、6 週間以上の中長期的な治療期間においては、これらの有効性は見られず、さらに抗精神病薬治療との併用が必要と示唆されている。ECT の副作用については、遷延性けいれん、発作後せん妄、頭痛、筋肉痛、嘔気などが知られており、対症療法等にて軽減することが多い。死亡率は低く主に心血管系の副作用によると考えられているが、全身麻酔の危険率にほぼ相当し、薬物療法とも同等のリスクと考えられている。抗精神病薬と ECT の併用が抗精神病薬単独と比較し、短期的な記憶障害が見られやすいことが示唆されているが、それ以外の上記の副作用の増加は知られていない。これらの結果から、統合失調症に対する ECT は短期で抗精神病薬との併用下に限れば有用性を備えた治療であると考えられる (2A)。

(b)治療抵抗性統合失調症に対する m-ECT

実際の臨床においては、m-ECT は緊張病患者や治療抵抗性統合失調症患者に対して使用が考慮されることが多い（カタトニアについては別章を参照）。しかし、治療抵抗性統合失調症患者に対する有用性を調査した報告の多くはケースレポートやケースシリーズであり、十分に統制された比較試験は少ない。その他、ランダム化が行われていない試験や比較対照を置かない試験などは散見されるが、全てにおいてサンプルサイズは非常に小さい。しかしこれらの報告では、いずれの試験においても、抗精神病薬を併用した m-ECT 施行群が短期的には有意に精神症状を改善させたことが示されている。また、再燃に関しては、抗精神病薬と継続 m-ECT を併用した方が抗精神病薬単独や継続 ECT のみの治療法より再燃率が低いことが報告されている。忍容性については、認知機能障害も含めて、治療抵抗性統合失調症以外への m-ECT 施行時に認められる副作用と同程度と考えられている。

以上のことから治療抵抗性統合失調症への m-ECT に関するエビデンスは乏しいものの、抗精神病薬との併用下では精神症状の改善や再燃率の低下に一定の有用性が存在する可能性がある。ただし、クロザピンを実施することなく ECT を行う場合、リスク-ベネフィットバランスを十分に考慮した上で行うべきである。

CQ4-5

治療抵抗性の統合失調症に対する、クロザピンや ECT 以外の有効な治療法は何か？

推奨

抗精神病薬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抗精神病薬との併用は行わないことが望ましい(2D)。

何らかの理由でクロザピンが使用できず、かつ新たな介入を行わない場合に予後が不良と考えられる症例に対しては、他の抗精神病薬への切り替えを考慮する(2D)。

他の抗精神病薬への切り替えで効果が得られない場合や切り替えが困難な場合は抗精神病薬の併用を考慮する(2D)。

解説

CQ4-1 で示されたように、治療抵抗性統合失調症に対する治療には、まずクロザピンの導入が強く推奨される。当該施設においてクロザピンが使用できない場合、クロザピン使用体制を整えることが第一となる。それが困難な場合はクロザピン導入のための転院を検討すべきである。しかし、クロザピンへの不応性や不耐性を示す場合、あるいは施設の限界からクロザピン治療が行えない場合に考慮すべき治療的選択について、当 CQ で述べる。

この分野で取り扱う報告のほとんどは症例報告やオープン試験である。RCTがある場合でもバイアスリスクが排除出来ていない小規模な報告に限られている。

(a) クロザピン以外の抗精神病薬への併用療法

気分安定薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、およびその他の種々の薬剤について、クロザピン以外の抗精神病薬との併用療法の効果が検証されているものの、信頼に足る規模の RCT で治療抵抗性統合失調症に対する有効性が示された併用療法は存在せず、有害事象の原因となる可能性がある。したがって、これらの薬剤の併用は行わないことが望ましい。

(b) クロザピン以外の抗精神病薬とベンゾジアゼピン系薬剤の併用

臨床の間では行われていることが多いが、治療抵抗性統合失調症のみを対象

としたまとまった数の報告は存在しない。また、一時的な鎮静に用いる場合を除き、統合失調症の精神症状に対する有効性は示されていない。さらに、統合失調症患者を対象としたコホート研究から、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用は死亡率を上昇させる可能性が示唆されているため、行わないことが望ましい。

(c) クロザピン以外の抗精神病薬からクロザピン以外の抗精神病薬への切り替え

クロザピン以外のある特定の抗精神病薬で、治療抵抗性統合失調症に対して、精神症状の改善効果について十分なエビデンスのある薬剤はない。しかし、オランザピン、リスペリドンは第一世代抗精神病薬との比較で有用性に優れ、クロザピンとの比較試験で劣性を示しにくい抗精神病薬である。したがって、この 2 薬剤がまだ十分に使用されておらず、副作用を考慮しても使用可能であれば切り替えを検討すべきである。ただし、切り替えは、病状を悪化させる場合もあるため、必要性をよく検討し、切り替えなければ予後不良となるような場合に施行すべきである。さもなければ現処方を持続することもひとつの治療戦略となる。切り替えられたクロザピン以外の抗精神病薬の効果が不十分な場合には切り替えの中止を検討する。

(d) クロザピン以外の抗精神病薬の多剤併用

治療抵抗性の統合失調症に対して、単剤治療と比較した有効性は示されていないが、有効な可能性も否定できない。抗精神病薬の多剤併用により統合失調症患者の死亡率が上昇することを示唆したコホート研究が複数存在するが、大規模コホート試験で関連が認められていない。したがって、抗精神病薬の多剤併用と死亡率上昇との関連については議論があるものの、統合失調症に対する抗精神病薬多剤併用は、精神症状を改善させる効果が乏しい上、アドヒアランスの低下、総投与量の増加、相互作用による有害事象の増加を招く可能性があり、他の方策が無い場合にのみ慎重に有効性を測りながら行われるべきである。併用により新たな副作用が生じた場合、速やかに中止を検討すべきであり、一定期間使用後に有用性を再評価し、効果が認められない場合は、漫然と多剤併用を行わず単剤化をはかるべきである。既に長期にわたる多剤併用が行われている場合は精神症状の変化に注意を払いながら一剤ずつゆっくりと減量を進める必要がある。なお、本邦では抗精神病薬を 4 剤以上併用する場合、医療機関から厚生労働省への状況報告が義務づけられ、特別の場合を除いて診療報酬の減額規定がもうけられている。

CQ5-1 精神運動興奮状態に対し推奨される薬物療法はどれか。

推奨

・統合失調症の精神運動興奮状態に対する薬物療法は、心理的介入や環境調整について十分に検討した上で、可能な限り患者との意思疎通をはかり、経口投与を最優先に行うよう努めることを推奨する (1D)。

【経口投与】

・アリピプラゾール、ハロペリドール、オランザピン、リスペリドンは、薬剤間の有効性の差異について明らかではないものの、24時間以内に精神症状の改善を認める (D)。

・ハロペリドールはアリピプラゾール、オランザピン、リスペリドンよりも錐体外路症状が多い (D)。

・したがって、ハロペリドールよりも、アリピプラゾール、オランザピン、リスペリドンの投与が望ましい (2D)。

【筋肉注射】

・ハロペリドール、ハロペリドール+プロメタジン、ミダゾラム、オランザピンは、いずれも2時間以内に精神症状の改善を認める (C)。

・ハロペリドールは、ハロペリドール+プロメタジンよりも有効性に劣り (C)、オランザピンに比べ迅速性に劣る (D)。

・ハロペリドール+プロメタジンはハロペリドールよりも有効性に勝るが (C)、ミダゾラムに比べ迅速性に劣る (C)。

・ミダゾラムはハロペリドール+プロメタジンと同等の有効性を認め、かつ迅速性に勝る (C)。

・オランザピンはハロペリドールと同等以上の有効性を認め、迅速性に勝り (D)、ハロペリドール+プロメタジンとほぼ同等の有効性を認めるが、持続性に劣る (C)。

・ハロペリドールはプラセボ及び他の筋注よりも急性ジストニアをはじめとした錐体外路症状が多く (C)、オランザピンよりもQT延長が多い (D)。

・ミダゾラムは呼吸抑制の出現に注意を要する (D)。

・したがって、筋注についてはハロペリドールよりもオランザピンを推奨し(1C),

単独でのハロペリドールは使用しないことが望ましく (2C), 有効性のエビデンスがあるものの適応を有さないハロペリドール+プロメタジン (プロメタジン注射製剤が適応外), ミダゾラムは推奨なしとする (推奨なし, C)。

【静脈注射】

- ・フルニトラゼパム, ハロペリドールにおいて有効性を認めた報告がある (D)。
- ・ただし, フルニトラゼパムの注射製剤は統合失調症に対する適応を有していないため推奨せず (推奨なし, D), 静注を行う場合はハロペリドールを使用することが望ましい (2D)。

解説

精神運動興奮状態は行動や感情が極度に亢進した状態であり, 迅速な改善が求められるが, このような状況の患者に対するプラセボ対照試験は少ない。よって本項では単盲検試験, 観察研究, コホート研究, さらに統合失調症の周辺疾患や気分障害が含まれた試験の結果も参照し, 迅速な対応が必要な状況で, 経口投与は 24 時間以内, 筋注は 2 時間以内の改善を主要評価項目とした。

投与経路の違いによる差異を主要評価として検討された研究はないが, 先行するガイドラインにおいては, 精神運動興奮状態の患者や治療に抵抗のある患者に対しても, 心理的介入や環境調整についても十分に検討し, 可能な限り意思疎通をはかったのちに協力が得られれば, まず最小限の用量から経口投与を行うことが推奨されている。経口投与については, 第 2 世代抗精神病薬 (Second Generation Antipsychotics : SGA) の有効性を中心に検討された 13 試験を参照した。検討された薬剤と初回投与量は, アリピプラゾール (10~20 mg) が 2 試験, ハロペリドール (5~15 mg) が 7 試験, オランザピン (10~20 mg) が 8 試験, クエチアピン (100~800 mg) が 2 試験, リスペリドン (2~6 mg) が 5 試験あり, Positive and Negative Syndrome Scale Excited Component (PANSS-EC), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) などの評価でいずれも精神症状の改善を認めたが, このうち 24 時間以内に評価が行われたものは 9 試験であった。クエチアピンについては症例が 20 例と少なく初回の投与量が 100 mg 以上であるものと, 評価が 72 時間後で初回投与量が 300~800 mg であるものであった。以上よりアリピプラゾール, ハロペリドール, オランザピン, リスペリドンは国内の初回投与量の推奨用量を含み, 24 時間以内に精神症状の

改善をもたらす弱いエビデンスがある (D)。有害事象については、ハロペリドールは他剤と比較して錐体外路症状が多かった (D)。また、精神科救急における液剤、口腔内崩壊錠の利便性を指摘するエキスパートオピニオンは存在するが、剤形による優位性を示すエビデンスは得られなかった。

筋肉注射 (以下、筋注) について検討された試験では、いずれの試験においても概ね PANSS-EC, BPRS などの評価で改善を認めている。ハロペリドール筋注は、32 試験を対象としたメタ解析においてプラセボに比して有効性は認められたものの、その他の薬剤に比べ急性ジストニアなどの錐体外路症状が多く出現したと報告されている (C)。オランザピン筋注は、ハロペリドール筋注との比較において 2 時間以内に同等かそれ以上の改善を認め (D)、錐体外路症状や QT 延長が少なく (D)、うち 1 件の RCT では効果発現が早かった (D)。ハロペリドール+プロメタジンの筋注については、臨床的で信頼性の高い 4 件の大規模 RCT を基にメタ解析が行われ、これによるとハロペリドール (5~10 mg) + プロメタジン (25~50 mg) の筋注は、ミダゾラム (7.5~15 mg) 筋注に比べ迅速さでは劣るが、ミダゾラムで 1 例呼吸抑制がみられたこと、ロラゼパム (~4 mg) 筋注よりも有効性に優れていたこと、ハロペリドール筋注 (5~10 mg) よりも有効性、忍容性ともに優れ、ハロペリドール筋注で急性ジストニアを始め錐体外路症状が多かったこと (C)、オランザピン (5~10 mg) 筋注との比較では短時間での有効性は同等で、副作用の差はなく、効果の持続性に優れていたこと (C) が報告されている (なお、ハロペリドールとプロメタジンの注射製剤は混ぜると混濁するため混注は不可)。ただし、国内ではプロメタジンの注射製剤、ミダゾラムは統合失調症の適応を有していない。ビペリデンは急性ジストニアをはじめとした錐体外路症状に対する有効性があるものの (CQ5-3 参照)、急性精神運動興奮に対しハロペリドールと筋注で併用した場合における有効性、有害事象について検討されたエビデンスがほぼ存在しない。ベンゾジアゼピン系薬剤の筋注については、小規模の試験でプラセボよりも有効性を示すものはあるものの、明らかな優位性を示すエビデンスは得られなかった (C)。

静脈注射 (以下、静注) についてはエビデンスがほとんどなく、Hatta らが行った国内唯一の研究成果を参照した。Hatta らはエキスパートによる意見も集約し、静注は眠らせる必要がある場合に行うべきとした上で、ハロペリドールあるいはフルニトラゼパムを推奨し、ハロペリドールを先に静注した方が最終的なベンゾジアゼピンの投与量が少なく済むこと、忍容性についてはフルニ

トラゼパム静注群あるいはフルニトラゼパム+ハロペリドールの静注に比べフルニトラゼパム静注+レボメプロマジンの筋注は有意に呼吸抑制の発生率が高かったこと、フルニトラゼパム+ハロペリドールの静注では、フルニトラゼパム静注よりも有意に QTc が延長したが、重篤な不整脈は出現しなかったことを報告している (D)。ただし、国内ではフルニトラゼパムの注射製剤は統合失調症に対する適応を有さない。

なお、統合失調症に対する電気けいれん療法 (Electroconvulsive Therapy: ECT) の有効性を検討した Pompili らのレビューにおいて、精神運動興奮状態の患者に対し ECT は有用な方法であると述べられている。

いずれの方法を用いるにしても、これらの患者に対し添付文書上の投与量や投与方法では対処できないこともあるため、多くの例外が起こりうることを想定しておかなければならない。また、薬物投与を決定する前に身体的な問題をスクリーニングすること、投与後の身体的モニタリングを十分に行うことも重要である。

CQ5-2 統合失調症の緊張病に対し推奨される治療法はどれか。

推奨

- ・統合失調症の緊張病に対しては、治療介入を行う前に、器質的な要因の検索や全身状態の改善を行うことを推奨する（1D）。
- ・統合失調症の緊張病に対しては、特に抗精神病薬による悪性症候群の初期症状である可能性を考慮すること、悪性症候群を疑った場合には抗精神病薬を中止し、悪性症候群の治療を最優先に行うことを推奨する（1D）。
- ・統合失調症の緊張病に限定した薬物療法の有効性、有害事象については十分なエビデンスが存在しないため、統合失調症の緊張病に対しては、全身状態の変化に十分注意を払いつつ、通常統合失調症の治療に準じた薬物療法を行うことが望ましい（2D）。
- ・統合失調症の緊張病に対し、電気けいれん療法（Electroconvulsive Therapy：ECT）は有効性を認めたエビデンスが存在するため、導入を検討することが望ましい（2D）。

解説

緊張病とは、意識は清明であるにも関わらず、一切の自発的行動が停止した緊張病性昏迷と、意志による統制を欠いた一貫性のない了解不能興奮、すなわち緊張病性興奮を間欠的に繰り返す病態であり、主として緊張型統合失調症にみられるが、統合失調症以外の精神疾患においても出現しうる。本項は統合失調症の診断を受けていることを前提としているが、緊張病に遭遇した場合に、統合失調症であると断定することは難しいことに留意する必要がある。そして統合失調症であった場合でも背景に神経学的疾患、内分泌・代謝疾患、感染症、離脱症状、薬物中毒など、器質的な要因が背景に潜んでいる場合があることを想定しておかなければならない。迅速に行うことができる検査から優先して行い、可能な限り器質的な要因を検索するとともに、十分な補液などによって全身状態を改善させることが重要である⁴⁾。

本項については統合失調症のみを対象とした研究は極めて少ないため、統合失調症を含むことを前提に、周辺疾患を含めた研究も参考にしつつ推奨を検討した。

統合失調症の緊張病に限定した薬物療法の有効性、有害事象についてのエビデ

ンスは、現在のところ十分には存在しない。抗精神病薬については、周辺疾患を含んだ 25 例の観察研究でオランザピン、クエチアピンでは効果が一定せず、アリピプラゾール、リスペリドン、第 1 世代抗精神病薬 (First Generation Antipsychotics : FGA) では緊張病症状の悪化、錐体外路症状の出現、焦燥感の悪化などが見られたという報告がある。このように統合失調症以外の疾患を含む試験においては抗精神病薬によって悪化する危険性が示唆されているため、緊張病に対する投与については慎重を期す必要がある (D)。また、抗精神病薬による治療によって緊張病、昏迷状態を呈する Neuroleptic-induced catatonia (NIC) を発症する可能性があり、さらに NIC は悪性症候群の初期症状である可能性も指摘されている (D)。以上のことから、統合失調症の緊張病に遭遇した場合は原疾患によるものであるのか、薬物療法による悪性症候群の初期症状であるのかを鑑別する必要がある、通常の治療を行いつつ全身状態の変化に留意し、悪性症候群への発展が疑われた場合は直ちに悪性症候群の治療に移行すべきである (D) (CQ5-7 参照)。

緊張病に対するベンゾジアゼピン系薬剤の有効性についても、Cochran レビューにおいては、統合失調症あるいは重篤な精神疾患における緊張病状態に対する効果について 22 の文献を基にメタ解析が行われているが、プラセボと比較した優位性は示されず、有効性や有害事象について十分なエビデンスは得られなかったと報告されている。また、慢性期の統合失調症における緊張病についてはプラセボと差が見られなかったという報告がある (D)。観察研究においては改善が示されているものがあるものの、対象には統合失調症以外の疾患が多く含まれており、有効性についても、また効果の持続についても一定の見解は得られていない。

ECT については、統合失調症以外の疾患も含む緊張病の 270 エピソード、178 例に対する治療法について検討したケースシリーズによると、85%の患者に有効であった。統合失調症に対する ECT の有効性について 31 の試験を基に検討されたシステマティックレビューでは、統合失調症のうち、急速な改善が必要となる緊張病、薬剤抵抗性、精神運動興奮状態に対して特に有用な治療であるとされている。このレビューに含まれた統合失調症の緊張病に対する ECT の有効性について検討した 3 つの研究を精査すると、Hatta らは、50 例の統合失調症における緊張病に対してロラゼパムを投与し、無効であった症例に対し ECT あるいは向精神薬の経口投与を行ったところ、ECT では全員が改善したのに対

し、経口薬投与ではクロルプロマジン 68%、リスペリドン 26%、ハロペリドール 16%、ベンゾジアゼピン系薬剤 2%の改善にとどまったこと、Phutane らは、202 例の統合失調症に対する ECT の施行理由を検討し、最多は薬物療法の効果増強目的であったが、次いで緊張病の改善目的が多く、著明な改善がみられたこと、Thirthalli らは 87 例の統合失調症に対する ECT の有効性を検討し、緊張病 53 例は他の 34 例と比較し改善が早かったことを報告している。以上より、ECT は統合失調症の緊張病に対して有効と考えられる (D)。

統合失調症における緊張病は著しく QOL を低下させる病態であり、早急な対処が必要であることに疑いはないものの、治療法についてのエビデンスは十分に存在せず、現在のところ積極的に推奨できる治療法は存在しない。これを明らかにするためには、統合失調症における緊張病に限定したエビデンスの蓄積と緊張病の病態解明がより進められる必要があると考えられる。

CQ5-3 統合失調症の抑うつ症状に対してどのような薬物治療が有効か？

推奨

・統合失調症の抑うつ症状については、多様な成因が考えられ、疾患自体の症状や心理的反応、薬剤性のものなどを念頭において鑑別することを推奨する (1D)。

抗精神病薬減量により、薬剤誘発性の抑うつが改善する可能性がある (D) ため、抗精神病薬減量が望ましい (2D)。

解説

統合失調症の抑うつ症状は、前駆期、初発時、急性期、回復期の精神病後抑うつ、慢性期の再燃前など、あらゆる病期に生じ、その有病率は 6-75% で最頻値は 25% である。その成因も非常に複雑であり、抗精神病薬の副作用、薬物乱用や離脱の結果、疾患自体による症状、絶望感や社会的困難の結果としての心理的反応、さらには長期入院などによる施設病的側面などを念頭において鑑別する必要がある (D)。抑うつ症状の併存は、社会生活上の困難や自殺リスクの増大をもたらす。

抗精神病薬減量による抑うつ症状の改善については、22 名の陰性症状主体の統合失調症を対象にしたデカン酸フルフェナジン持効性注射薬の減量試験があり、Dysphoria が減じ、抑うつが改善し、陽性症状の増悪は認めなかったが、この試験は対象や治療薬が限定されていることに留意すべきである (D)。

抗うつ薬の増強療法による抑うつ症状への有効性は一貫しない。11 の RCT を元に、抗うつ薬 (イミプラミン、アミトリプチリン、ミアンセリン、ノルトリプチリン、トラゾドン、セルトラリン、bupropion, moclobemide, viloxazine) についてのメタ解析にて、抗うつ薬増強により、精神病症状増悪は認めず、抗うつ効果の可能性が示された (D)。しかし、この結果についてはサンプル数の少なさ、試験エントリー基準や評価方法の不統一などの問題点も指摘される。

新規抗うつ薬併用についての RCT は少なく、同じ薬剤でも試験により結果の不一致がみられる。ミルタザピン 30mg/日については 3 報中 1 報のみ効果ありとした (D)。Citalopram 40mg/日については、2 報あり、それぞれハミルト

うつ病評価尺度（HDRS）の改善，自殺念慮の減少を報告した（D）。いずれの報告も副作用や精神症状の増悪については差がなかったとしている（D）。

抗うつ薬の増強療法の効果は小規模試験であること，対象，アウトカムの評価法（評価尺度）の不一致があること，統合失調症への抗うつ薬の使用については適応外となることに留意する必要がある。

統合失調症急性期症状が消退し回復期以降に生じる“精神病後抑うつ”に限定した試験では，イミプラミン付加療法の効果が報告されている（D）。しかし，この臨床試験は，被験者数が14名，21名と少なく，またいずれもデカン酸フルフェナジン持続性注射薬で治療されている患者に対して行われたものである。以降の抗うつ薬併用による試験では，プラセボ併用との明確な差が示された研究は少なく，試験デザインの問題等が挙げられている（D）。

以上から，精神病後抑うつを含めて，統合失調症のうつ状態に対する抗うつ薬の併用については，主に小規模試験のみである，うつ症状の評価の不統一といった試験デザインの問題が指摘され，また精神症状の増悪は認めていないとしても，有効性について結果の不一致が目立ち，現時点では推奨しない。（推奨なし D）

炭酸リチウム併用療法についてのシステマティックレビューでは，炭酸リチウム併用群とプラセボ付加群間でモンゴメリーアスバークうつ病評価尺度やハミルトンうつ病評価尺度によるうつ症状の改善に差がなかった（D）。この考察として，評価方法の不統一や副作用による早期脱落が示唆されている。また，BPRSの抑うつスコアの改善を指標にした1RCT（N=21）では，8週間の評価において，併用群にのみ改善を認めた（D）。

以上から，炭酸リチウム併用療法については結果が相反しており，推奨なしとする（推奨なし D）

電気けいれん療法について，統合失調症の抑うつ症状の改善に着目した知見は乏しい。6週間以上，クロルプロマジン換算で600mg以上の異なるクラスの抗精神病薬を2種類以上用いても無効であった治療抵抗性統合失調症で，クロザピン無効または服用を拒否した15例に対しての，プラセボ比較オープン試験では，ECT（8-20回）の抗うつ効果（HDRS）は認めなかった（D）。

以上から，電気けいれん療法については推奨なしとする。（推奨なし D）

抗精神病薬変更による抑うつ状態への効果について、BPRS や PANSS 尺度を用いたメタ解析結果からは、ハロペリドールと比べると SGA の方が抑うつを引き起こしにくい可能性がある (C)。しかし、統合失調症に特化した抑うつ症状評価尺度を用いて有効性評価を行うと、ペルフェナジンと SGA 間の直接比較で有意差がない (C) とする最近の結果もあるため、現時点では推奨の決定を控える。

一方で 226 人の急性期入院症例において、SGA (オランザピン, クエチアピン, リスペリドン, ziprasidone) 間でも 24 ヶ月間のうつ症状に対する効果に差がなかった (C) ことから、SGA 間での選択や変更については、変更を推奨できる有力な根拠は認めず、特定の薬剤を推奨しない (推奨なし C)

CQ5-4 統合失調症の認知機能障害に対して推奨される薬物治療法はあるか？

推奨

- ・抗精神病薬は認知機能障害を改善させる効果があるが、その改善効果は小さい。(A)
- ・FGA よりも SGA の方がわずかながら改善効果が高い (B)
- ・薬剤間の認知機能改善効果の差は見出されない (B)。
- ・抗コリン薬やベンゾジアゼピン系薬の併用は認知機能に悪影響を与える (D)
- ・コリンエステラーゼ阻害薬、ミルタザピン、ミアンセリンの付加療法による認知機能改善効果は認められていない。(C)
- ・適切な用量の SGA を単剤で使用し、抗コリン薬や BZ 系鎮静薬の併用を少なくすることが認知機能障害を改善するために推奨される。(1A)

解説

認知機能とは、情報処理機能と社会的な機能を統合する能力で、認知機能障害は、精神症状以上に社会機能的予後と関連する。研究において、認知機能障害の評価は神経心理学的手法によって行われるが、実臨床では社会機能の回復にも注意を払うべきである。

抗精神病薬の効果

抗精神病薬の認知機能障害改善効果については、多くの比較研究と 2 本のメタ解析がある。41 本の研究を精査したメタ解析によれば、抗精神病薬は認知機能障害を改善し、SGA は FGA よりも認知機能を改善するが、その効果量は RCT のみを対象とした場合 0.24 と小さいものであった。

このような認知機能障害の改善効果は、初発統合失調症のみを対象とした場合にも、13-18 歳の若年発症統合失調症患者を対象とした場合にも認められる。

SGA が FGA よりも認知機能改善効果に優れる理由の一つとしては、錐体外路症状などの運動系副作用が少ないことが考慮される。錐体外路症状が少なければ、錐体外路症状治療薬である抗コリン薬の併用が少なくなる。抗コリン薬は、統合失調症の認知機能を悪化させ、抗コリン薬の減量・中止は認知機能障害を改善する。さらに、薬物療法において併用されることの多い、ベンゾジアゼピン (BZ) 系鎮静薬も認知機能障害を悪化させ、BZ 系薬の減量・中止は認知機

能障害を改善する(28)。併用薬を少なくすることは認知機能障害の改善の観点からも望ましい。(C)

認知機能障害の改善を期待して抗精神病薬療法を行う場合には、その用量に注意が必要である。一般に抗精神病薬は高用量になるほど認知機能を低下させる。クロルプロマジン換算 1000 mg/日以上が多剤併用、高用量の抗精神病薬治療を受けている場合、より低用量で治療を受けている群と比較して視覚記憶、遅延再生、動作性 IQ、遂行機能が低下していた(24)。このような高用量治療を受ける患者群は、疾患の重症度が高く、認知機能が低いことは考慮されなくてはならないが、高用量が部分的にでも認知機能障害と関係していると推察される。

(D)

抗精神病薬以外の薬剤の付加(併用)療法に関するエビデンスは限定的である。コリンエステラーゼ阻害薬の付加療法は、二重盲検試験での優位性は見出されていない(30-34)。認知機能と関連するとされるセロトニン₂受容体拮抗作用を有するミルタザピンの付加療法(35)、ミアンセリンの付加療法も同様である。(C)以上より、適切な用量の第二世代抗精神病薬を使用し、抗コリン薬やBZ系鎮静薬の併用を少なくすることが認知機能障害の改善のために推奨される。

CQ5-5 病的多飲水・水中毒に対して推奨される薬物治療法はあるか？

推奨

病的多飲水に対する抗精神病薬治療として、第二世代抗精神病薬が有効である可能性があるため(D)、第二世代抗精神病薬による標準的な薬物療法を適切に行うことが望ましい(2D)。病的多飲水が治療抵抗性統合失調症の病態によると考えられる場合には、クロザピンを導入することが望ましい(2D)。

他の薬物療法は、症例数も評価も一定ではなく、推奨される薬物療法はない(2D)。

解説

病的多飲水とそれに伴う水中毒は、慢性期統合失調症患者の10%~20%に認められ、日本の精神科病院入院患者の10-20%に多飲水、3-4%に水中毒があると報告されている。水中毒により低ナトリウム血症を合併すると、心不全、意識障害、けいれん、横紋筋融解症、悪性症候群を引き起こし、しばしば治療を複雑化させ、生命予後を短縮させる。

そのため、病的多飲水への対策は臨床的に重要であるが、大規模で前向きな研究は報告されていない。また、個別の取り組みの報告には、治療環境や行動様式への介入などが多く、薬物療法に特化した報告は限定的でエビデンスレベルは低い。

a)病的多飲水に有効な抗精神病薬はあるか

クロザピンによる治療が有効であるという報告が多い。(1D) その他、クエチアピン、アリピプラゾール、オランザピン、ペロスピロン、ブロナンセリン、リスペリドンといった本邦で使用可能である第二世代抗精神病薬への置換が有効であったという報告があるが、その評価は一定ではない。(D)

病的多飲水・水中毒は抗精神病薬登場以前から報告されており、統合失調症の精神症状の一部と考えられる。第二世代抗精神病薬による標準的な薬物療法を適切に行うことが望ましい。次に、病的多飲水・水中毒が重篤で治療抵抗性統合失調症の症状によると考えられる場合には、クロザピンの導入を検討することが望ましい。(治療抵抗性の章を参照)

b)病的多飲水に有効な他の薬物療法はあるか

抗精神病薬による慢性的な D2 受容体遮断に関連してアンジオテンシン II を介

して生じると推測されている。ACE(Angiotensin-converting enzyme)阻害薬(captopril、enalapril)、 β 遮断薬(propranolol)、オピオイド拮抗薬(naloxone)、Demeclocycline、カルバマゼピン、リチウムによる治療効果が報告されているが、症例数が少なく、また評価も一定ではない。さらに、併用による副作用発現のリスクも明らかではないことから、推奨される薬物療法はない。(2D)

補足

低ナトリウム血症の補正について

急性発症

数日間の急な多飲水による急激な血中 Na 値の減少を認め、頭部画像検査で脳浮腫を認める。治療としては、脳浮腫の軽減を図る。水分制限の上で輸液を行い、迅速に Na の補正を行う。血中 Na 値が 120-125mEq/l になるまで、1.0-2.0mEq/l/h のペースで補正する。

b)慢性発症

持続的な多飲水による緩徐な血中 Na 値の低下を認めるが、脳浮腫は認めない。急激な Na 補正では橋中心性脱髄(central pontine myelinolysis)を生じる危険性があるため、0.5mEq/l/h 以下のペースで補正する。

c)横紋筋融解の合併時

低浸透圧血症による筋繊維の膨張、筋細胞の壊死が生じ、経過中に横紋筋融解症を合併することがある。その際は、高ミオグロビン血症による急性腎不全を避けるため、水分制限は行わず一定量の尿量を保つ必要がある。

CQ5-6 錐体外路系副作用に推奨される治療法および予防法は？

推奨

錐体外路系副作用発症後の治療

薬剤性パーキンソン症状

パーキンソン症状を生じにくい SGA への変更を推奨する (1A)。また、SGA を用いても、同副作用が問題となる場合、クロザピン、クエチアピン、またはオランザピンへの変更が望ましい (2C)。

精神症状の慎重な評価のうえ、可能であるならば、内服している抗精神病薬の減量・中止も推奨する (1D)。

①②を選択できない場合や抗精神病薬の調整のみでは、効果に乏しい場合は、抗コリン薬 (ビペリデン、トリヘキシフェニジル) やドパミンアゴニスト (アママンタジン) の併用が望ましい (2C)。

(2) 急性ジストニア

・抗コリン薬 (ビペリデンやトリヘキシフェニジル)、抗ヒスタミン薬 (プロメタジン) の内服、抗コリン薬筋注を弱く推奨する (2D)。

(3) アカシジア

・副作用への対処に時間をかけることが許される状況であれば、内服している抗精神病薬の減量・中止を最も基本的な対処として推奨する (1D)。

・別の方法として、高力価高用量の FGA が処方されている場合は SGA への変更を推奨する (1C) また、SGA への変更が何らかの理由によりできない場合は、中力価または低力価 FGA を用いるのが望ましい (2C)。

・SGA でアカシジアを発症した場合については、変更を推奨できる有力な根拠は認めず、特定の薬剤を推奨しない。(推奨なし C)

(4) 遅発性ジスキネジア (TD)

・TD 発症後に、クロザピン、オランザピン、クエチアピンへの変更により副作用軽減が図れる可能性があり (D)、これらの薬剤への変更が望ましい (2D)。

・抗コリン薬減量により、TD 重症度が軽減したという小規模の RCT 結果を踏

まえ、抗コリン薬が併用されている場合には、減量が望ましい（2D）。

（5）遅発性ジストニア

・治療方法は確立したものはないが、抗精神病薬の選択においては、クロザピンへの変更が望ましい（2D）。

B.錐体外路系副作用の予防

（1）薬剤性パーキンソン症状の予防

・FGA よりも SGA を選択することを強く推奨する（1A）。
・SGA 間での選択としては、クロザピン、クエチアピン、またはオランザピンから1剤を選ぶことが望ましい（2C）。

（2）急性ジストニアの予防

・FGA よりも SGA を選択することを推奨する（1C）。
・即効性筋注製剤では、オランザピン筋注をハロペリドール筋注よりも推奨（1C）し、ハロペリドール+プロメタジン筋注は推奨なしとする。

（3）アカシジアの予防

・高力価かつ高用量の FGA を避け、SGA を選択する。あるいは、SGA が何らかの理由で選択できない場合は、中力価または低力価 FGA を用いるのが望ましい（2C）。SGA 内での選択については、特定の薬剤を推奨できるものはない。

（4）遅発性ジスキネジア（TD）の予防

・FGA よりも SGA を選択することを推奨する（1D）

（5）遅発性ジストニアの予防

・現段階で、特定の治療法の有効性を示す根拠に乏しく、推奨判断を控える。

解説

錐体外路系副作用（EPS）は、抗精神病薬の投与開始か増量後に生じやすい急性副作用と（急性ジストニア、アカシジア、パーキンソニズム）と、投与数