

第2章

再発・再燃時

前文

統合失調症は慢性的な疾患であり、治療により安定を得られた後も、その多くが再燃・急性増悪することが知られている。再燃・急性増悪の主な原因としては、抗精神病薬へのアドヒアランスの欠如やストレスなどの大きなライフイベントが挙げられるが、薬物治療を継続していても、統合失調症の自然経過として再燃・急性増悪をきたすことも少なくない。

本章では、初発精神病性障害以外における急性の精神病症状に対する薬物療法について述べる。

“再燃”や“急性増悪”の定義は、定まったものがないため、各論文間で若干の違いがあるが、本章においては、その定義を広く適応し、寛解、もしくは部分寛解で安定している状態が3～6か月以上経過した後、陽性陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale：PANSS）、簡易精神症状評価尺度（Brief Psychiatric Rating Scale：BPRS）などの評価スケールにて悪化を示した症例を扱っている。

再発・再燃症例に対象を限定したメタ解析はこれまでになく、無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）に基づいたエビデンスの評価を行った。そのため、クリアカットな結果を提示するのは難しいが、それぞれのエビデンスに基づく各治療の有効性と安全性を知り、目の前の患者に対して、最も有用な選択肢を採用する一助にはなると考える。特に副作用においては、短期的で治療者にもわかりやすい副作用のみならず、長期投与にて生じてくる副作用にも留意することが必要であろう。本章におけるエビデンスレビューの限界として、高齢者または小児に限定した試験はなく、再発・再燃時のみを対象としたエビデンスは乏しいことがあり、今後のさらなる研究報告が待たれる。

本章において検討した各CQの意義を以下に、また本章のまとめを表5に示す。具体的な内容は各CQを解説を含めて参照のこと。

治療継続中に精神病症状が再燃したときに、使用している薬剤を増量することを選択するか、違う薬剤へ切り替えることを選択するか、どちらにするべきか臨床で迷う場面は多く、CQ2-1として設定した。また、われわれが投薬可能である多種類の抗精神病薬のうち、どの抗精神病薬を選択し、どのくらいの用量で用いるのが適切であるのかは、臨床において必ず生じる疑問であるため、CQ2-2とした。抗精神病薬単剤で治療する場合と、抗精神病薬を2剤以上併用する場合のどちらが有用であるのかという疑問をCQ2-3とし、抗精神病薬以外の向精神薬を併用する場合の有用性についての疑問をCQ2-4とした。抗精神病薬の単剤治療と多剤併用の有用性に関するエビデンスを理解しておくことが重要である。

表 5 第 2 章のまとめ

1. 抗精神病薬の切り替えや増量を考慮する前に、現在の抗精神病薬の投与量、投与期間、アドヒアランスが適切かどうか確認することを勧める
2. 服薬中断により再発・再燃した場合には、副作用を含めた過去の薬剤の反応性を考慮して再開する薬剤を選択することを勧める
3. アドヒアランスが良好な場合の再発・再燃時は、増量する余地があればまず増量することを勧める
4. 忍容性の範囲内かつ推奨用量の範囲内で最大限増量し、増量後 2~4 週間は反応を待つか、8 週間後も反応がなければ他剤に切り替えることを勧める。急速増量や推奨用量を超える増量は勧めない
5. 抗精神病薬もしくは他の向精神薬の併用治療の効果は不確実で、副作用は増強する可能性があるため、単剤治療を勧める

CQ2-1 統合失調症の再発・再燃時、切り替えと増量のどちらが適切か？

推奨

抗精神病薬の切り替えや増量を考慮する前に、現在の抗精神病薬の投与量、投与期間、アドヒアランスが適切かどうかを確認することを推奨する **1D**。

服薬中断により再発・再燃した場合には、副作用を含めた過去の薬剤の反応性を考慮して再開する薬剤を選択することを推奨する **1D**。

アドヒアランスが良好かつ血中濃度も有効域にあるのに反応がない場合は切り替えを考慮するが、まだ増量する余地があり、忍容性に問題がなければ増量することが望ましい **2D**。増量後 2～4 週間は観察するが、遅くとも 8 週間で反応がなければ切り替えを考慮することが望ましい **2C**。ノンアドヒアランス、薬物代謝能の亢進、吸収障害を除外するために、ハロペリドールなど血中濃度が測定できる抗精神病薬や持効性注射剤 (long acting injection : LAI) を試すことが望ましい **2D**。急速増量や推奨用量を超える増量が有効というエビデンスは乏しく、副作用が増強する可能性もあり、行わないことが望ましい **2D**。

以上のことから統合失調症の再発・再燃時は、切り替えよりも増量を試みるのが望ましい **2D**。

解説

統合失調症の再発・再燃時に対象を絞って、切り替えと増量の有効性を比較した試験は存在しない。統合失調症の急性期で、切り替えと増量の反応率に違いがなかったという報告がある ¹⁾ が、切り替える前に、アドヒアランスや副作用を確認しながら最大用量まで増量して、十分期間観察することを多くのガイドラインが推奨している。また服薬中断による再発の場合は、過去に使用した薬剤の有効性や忍容性を参考に、再開する薬剤を選択することも多くのガイドラインが推奨している ²⁻⁵⁾。急性期治療の臨床試験の結果からは、投与開始 2 週間の改善が、その後のどの期間よりも大きいこと ⁶⁾、投与開始 1 年間で得られる改善のほとんどは、投与開始 1 か月で得られていること ⁷⁾、が示されている。投与開始 2 週間における反応不良は、その後の経過が約 80% の確率で改善しないことを予測できることから、適切な投与量で 2 週間観察して 20～25% の症状改善がなければ、その後に反応が得られる可能性は低い ⁸⁻¹³⁾。ほかにも 2～6 週間の観察期間における反応がその後の反応や寛解をよく反映しているという報告は存在するが ¹⁴⁻¹⁸⁾、8 週間以上の観察期間を要するという報告はない。抗精神病薬の血中濃度の確認や LAI の使用は“見かけ上の治療抵抗性”を除外するのに役立つ ¹⁹⁻²²⁾。クエチアピンを 4 日間で 800mg/日まで増量した試験 ²³⁾ や、クロザピン服用歴のある患者にクロザピンを約 4 日で平均 353mg/日まで増量した試験 ²⁴⁾ など急速増量が有効かつ安全であったという報告が少数あるが、一方でクエチアピンの急速増量によって低カリウム血症を生じた症例報告 ²⁵⁾ や、クロザピンの急速増量によって心筋炎のリスクが上昇するという報告 ²⁶⁾ もあり、副作用の観点から急速増量はすべきではない ^{4, 5)}。推

奨用量を超える増量が有効であるというエビデンスは乏しく、副作用は増強する可能性がある²⁷⁻²⁹⁾。

文献

- 1) Kinon BJ, Kane JM, Johns C, et al: Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. *Psychopharmacol Bull* 29 : 309-314, 1993
- 2) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al : Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161 : 1-56, 2004
- 3) Psychosis and schizophrenia in adults : treatment and management. NICE clinical guideline 178, 2014
- 4) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1 : update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 13 : 318-378, 2012
- 5) Barnes TR : Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia : recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 25 : 567-620, 2011
- 6) Agid O, Kapur S, Arenovich T, et al : Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action : a hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 1228-1235, 2003
- 7) Agid O, Seeman P, Kapur S : The “delayed onset” of antipsychotic action--an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci* 31 : 93-100, 2006
- 8) Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, et al : Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 : 2063-2065, 2003
- 9) Chang YC, Lane HY, Yang KH, et al : Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 26 : 554-559, 2006
- 10) Leucht S, Busch R, Kissling W, et al : Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 68 : 352-360, 2007
- 11) Lin CH, Chou LS, Lin CH, et al : Early prediction of clinical response in schizophrenia patients receiving the atypical antipsychotic zotepine. *J Clin Psychiatry* 68 : 1522-1527, 2007
- 12) Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Faries DE, et al : Clinical, functional, and economic ramifications of early nonresponse to antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 34 : 1163-1171, 2008
- 13) Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al : Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 102 : 230-240, 2008

- 14) Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D, et al : Early- and delayed antipsychotic response and prediction of outcome in 528 severely impaired patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry* 42 : 277-283, 2009
- 15) Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H, et al : Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis : should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *J Clin Psychopharmacol* 30 : 176-180, 2010
- 16) Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al : Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35 : 581-590, 2010
- 17) Hatta K, Otachi T, Sudo Y, et al : Difference in early prediction of antipsychotic non-response between risperidone and olanzapine in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res* 128 : 127-135, 2011
- 18) Levine SZ, Leucht S : Early symptom response to antipsychotic medication as a marker of subsequent symptom change : an eighteen-month follow-up study of recent episode schizophrenia. *Schizophr Res* 141 : 168-172, 2012
- 19) Midha KK, Hubbard JW, Marder SR, et al : Impact of clinical pharmacokinetics on neuroleptic therapy in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 19 : 254-264, 1994
- 20) Ulrich S, Wurthmann C, Brosz M, et al : The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 34 : 227-263, 1998
- 21) Schulte P : What is an adequate trial with clozapine? : therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 42 : 607-618, 2003
- 22) Kane JM, Garcia-Ribera C : Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry Suppl* 52 : S63-67, 2009
- 23) Peuskens J, Devoitille JM, Kusters J, et al : An open multicentre pilot study examining the safety, efficacy and tolerability of fast titrated (800 mg/day by day 4) quetiapine in the treatment of schizophrenia/schizoaffective disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 12 : 261-267, 2008
- 24) Ifteni P, Nielsen J, Burtea V, et al : Effectiveness and safety of rapid clozapine titration in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 130 : 25-29, 2014
- 25) Lin YC, Chen HZ, Chang TJ, et al : Hypokalemia following rapid titration of quetiapine treatment. *J Clin Psychiatry* 69 : 165-166, 2008
- 26) Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, et al : Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine : a

- case-control study. *Schizophr Res* 141 : 173-178, 2012
- 27) Davis JM, Chen N : Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 24 : 192-208, 2004
- 28) Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V, et al : Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol* 28 : 392-400, 2008
- 29) CADTH : A Systematic Review of Combination and High-Dose Atypical Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia, 2011

CQ2-2 統合失調症の再発・再燃時、有効性と推奨用量についてエビデンスのある抗精神病薬は何か？

推奨

各薬剤のプラセボと比較したエビデンスは下記となるが、各薬剤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。

- ・アリピプラゾールは 10mg/日以上で有効性 **A**、忍容性 **A** とともに高い。
- ・ブロナンセリンは 2.5mg/日、5mg/日、10mg/日のいずれも有効という報告がある **B**。
- ・ハロペリドールは 10mg/日以上 **A** もしくは 4mg/日以上 **B** で有効であるが、いずれの用量でも錐体外路症状の発現が多い **A**。
- ・オランザピンは 10mg/日以上で有効である **C** が、体重増加に注意が必要である **A**。
- ・クエチアピンは 250mg/日以上で有効であり **B**、150mg/日以上でも有効な可能性がある **C**。有効性のエビデンスの強さは弱～中等度であるが、忍容性は高い **A**。
- ・リスペリドンは 2mg/日以上で有効性が認められているが **A**、プロラクチン値の上昇 **A** と薬剤性パーキンソニズムの発現 **B** が多い。副作用に注意する必要がある。
- ・ゾテピンは 150mg/日以上で有効であると報告されている **C**。

解説

本 CQ では統合失調症の再発・再燃例のみを対象とした、二重盲検 RCT を精査し、エビデンスの得られた薬剤について述べる。よって、再発・再燃例に限定した二重盲検 RCT が行われていない薬剤に関しては、評価、解説はしていないが、ここで取り上げられていない薬剤の有用性がないというものではない。

アリピプラゾールとプラセボとの RCT は 4 研究 (合計 n=1,402) ¹⁻⁴⁾ あり、いずれの試験においてもアリピプラゾールの有効性が示されている。用量設定は 2~30mg/日の範囲であったが、10mg/日以上で有効性が認められており、いずれの試験においても副作用の発現はプラセボと大差はなく、忍容性は高かった。クエチアピンとプラセボとの RCT は 4 研究 (合計 n=1,671) ⁵⁻⁸⁾ あり、そのうち 1 本は 150mg/日以上で ⁵⁾、1 本は 250mg/日でプラセボよりも有効性が高かった ⁶⁾。しかし残り 2 本の試験では 300~800mg/日の用量でプラセボとの差が認められなかった ^{7,8)}。最も頻度の高い副作用は焦燥感という報告がある一方で、焦燥感はプラセボより少ないという報告 ⁵⁾ もあり、結果は一定していない。いずれの報告においても忍容性は高い。クエチアピン徐放剤 (extended-release : XR) では 2 本のうち 1 本の試験で 600mg/日のみでプラセボより有意な効果が認められている ⁸⁾。オランザピンとプラセボとの RCT は 2 研究 (合計 n=450) ^{9,10)} あり、1 本の研究では 7.5mg/日以上の用量でプラセボよりも効果的であった ⁹⁾ が、もう 1 つの研究では 15mg/日でプラセボと有

意差が認められなかった¹⁰⁾。どちらの試験においてもプラセボよりも有意な体重増加が認められている^{9,10)}。リスペリドンとプラセボとの RCT は 2 研究 (合計 n=386)^{4,11)} あり、リスペリドンの用量設定は 2~8mg/日であるが、どちらの試験でも有効性が認められた。どちらの試験でもリスペリドンにおいて、プロラクチン異常値の発現が多く、1 本の試験において薬剤性パーキンソニズム、試験からの脱落が有意に多かった¹¹⁾。ブロナンセリンとプラセボの RCT は 1 研究 (n=247)¹²⁾ あり、2.5mg/日以上でプラセボより有効性が高かったが、10mg/日群は 2.5mg/日群よりもさらに有効性が高かった。5mg/日と 10mg/日の有効性に差はなかったが、10mg/日では他の用量と比較して錐体外路症状の発現が多かった。なお、パリペリドンとペロスピロンについては、プラセボと比較した RCT はなかった。

再発・再燃例に対する FGAs の RCT の中で最も報告数が多いのがハロペリドールである。プラセボとの比較が行われているものが 5 本^{2,5,9,12,13)} あり、サンプルサイズは 100~200 人程度と中規模である。用量設定は 10~20mg/日のものが多いが、1 本の試験¹³⁾ では 4mg/日と少なめの設定である。すべての報告においてハロペリドールはプラセボと比較して有効性が示されている。しかし、ハロペリドールは錐体外路症状の発現が多く、比較的用量の少ない 4mg/日の設定でも認められる。ハロペリドールに次いで報告数が多いのがクロルプロマジンの 3 本¹⁴⁻¹⁶⁾ である。このうちプラセボと比較して有意差があったものが 1 本¹⁴⁾ あり、用量設定は 1,000mg/日であった。有意傾向を認めたものが 1 本¹⁵⁾ あったが、その研究はサンプルサイズが両群合わせて 19 人と非常に小規模なものである。これら 3 本のうちサンプルサイズが 106 人と最も大きい研究¹⁶⁾ においては有効性を認めていない。その他の FGAs については、フルフェナジンとゾテピンの 1 本ずつのみである。再発・再燃例に対するフルフェナジンの有効性について調べた研究は 1971 年の論文 1 本しかない¹⁴⁾。この研究においては、クロルプロマジンと同様にプラセボに対する優位性は認められているものの、小規模な研究であるため結果の信頼性は低い。ゾテピンについては、クロルプロマジンとプラセボを対照群とした研究が 1 本あり¹⁶⁾、有効性が示されている。錐体外路症状の発現はクロルプロマジンと比較して少ないと報告されている。

2014 年 12 月現在、本邦で治験中の抗精神病薬には asenapine^{13, 17)}, cariprazine¹⁸⁾, lurasidone¹⁹⁾, ziprasidone^{1, 20, 21)} の 4 剤があり、いずれも再発・再燃例に対する有効性が確認されているが、本邦未承認のため詳細は述べない。

1) 実薬比較

SGAs を FGAs と比較した RCT は 10 本あり、すべての試験において比較対照の FGAs はハロペリドールであった。SGAs の内訳は、アリピプラゾール 1 本²⁾, asenapine 1 本¹³⁾, ブロナンセリン 1 本¹²⁾, オランザピン 2 本^{9, 22)}, ケチアピン 2 本^{5, 23)}, リスペリドン 1 本²⁴⁾, ziprasidone 2 本^{25, 26)} であった。これら SGAs は FGAs であるハロペリドールと有効性は同等であり **A**, 忍容性に関しては錐体外路症状の発現頻度が低く **A**, プロラクチン値の上昇が少なかった **A**。よって、SGAs は FGAs よりも有用性が高い **A**。SGAs 間の RCT

はアリピプラゾールとリスペリドンの比較試験が 2 本^{4, 27)}, アリピプラゾールとオランザピンの比較試験が 1 本 (忍容性のみの比較)²⁸⁾, リスペリドンと ziprasidone の比較試験が 1 本²⁹⁾ 報告されているのみである。アリピプラゾールとリスペリドンの有効性は同等であり **A**, 忍容性においては, リスペリドンでプロラクチン値上昇 **A**, 錐体外路症状が多い **C**。オランザピンはアリピプラゾールよりも 7%以上の体重増加 **B** や脂質代謝異常が多い **B**。

文献

- 1) Cutler AJ, Kalali AH, Weiden PJ, et al : Four-week, double-blind, placebo- and ziprasidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 28 : S20-28, 2008
- 2) Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al : Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 63 : 763-771, 2002
- 3) McEvoy JP, Daniel DG, Carson WH Jr, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled, study of the efficacy and safety of aripiprazole 10, 15 or 20 mg/day for the treatment of patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Psychiatric Res* 41 : 895-905, 2007
- 4) Potkin, SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al : Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 681-690, 2003
- 5) Arvanitis LA, Miller BG : Multiple fixed doses of “Seroquel” (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia : a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 42 : 233-246, 1997
- 6) Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, et al : Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 54 : 549-557, 1997
- 7) Cutler AJ, Tran-Johnson T, Kalali A, et al : A failed 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study of once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with acute schizophrenia : lessons learned. *Psychopharmacol Bull* 43 : 37-69, 2010
- 8) Lindenmayer JP, Brown D, Liu S, et al : The efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in hospitalized patients with acute schizophrenia : a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 41 : 11-35, 2008
- 9) Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, et al : Olanzapine versus placebo and haloperidol : acute phase results of the North American double-blind olanzapine

- trial. *Neuropsychopharmacology* 14 : 111-123, 1996
- 10) Kinon BJ, Zhang L, Millen BA, et al : A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 31 : 349-355, 2011
 - 11) Geffen Y, Keefe R, Rabinowitz J, et al : Bl-1020, a new γ -aminobutyric acid-enhanced antipsychotic : results of 6-week, randomized, double-blind, controlled, efficacy and safety study. *J Clin Psychiatry* 73 : e1168-1174, 2012
 - 12) Garcia E, Robert M, Peris F, et al : The efficacy and safety of blonanserin compared with haloperidol in acute-phase schizophrenia : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *CNS Drugs* 23 : 615-625, 2009
 - 13) Kane JM, Cohen M, Zhao J, et al : Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 30 : 106-115, 2010
 - 14) Clark ML, Huber WK, Charalampous KD, et al : Drug treatment in newly admitted schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 25 : 404-409, 1971
 - 15) Borison RL, Diamond BI, Dren AT : Does sigma receptor antagonism predict clinical antipsychotic efficacy? *Psychopharmacol Bull* 27 : 103-106, 1991
 - 16) Cooper SJ, Tweed J, Raniwalla J, et al : A placebo-controlled comparison of zotepine versus chlorpromazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 101 : 218-225, 2000
 - 17) 木下利彦, 加藤正樹, 三宅和夫, 他 : 急性増悪期の統合失調症患者を対象とした Asenapine の有効性及び安全性の検討. 日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム・抄録集 (第24回・第44回) : 175, 2014
 - 18) Durgam S, Starace A, Li D, et al : An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia : a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res* 152 : 450-457, 2014
 - 19) Ogasa M, Kimura T, Nakamura M, et al : Lurasidone in the treatment of schizophrenia : a 6-week, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 225 : 519-530, 2013
 - 20) Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, et al : Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder : a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. *Neuropsychopharmacology* 20 : 491-505, 1999
 - 21) Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, et al : Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder : a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 140 : 173-184, 1998

- 22) Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM, et al : Olanzapine versus haloperidol : acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 7 : 125-137, 1997
- 23) Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B : A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol Med* 30 : 95-105, 2000
- 24) Blin O, Azorin JM, Bouhours P : Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 16 : 38-44, 1996
- 25) Brook S, Walden J, Benattia I, et al : Ziprasidone and haloperidol in the treatment of acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder : comparison of intramuscular and oral formulations in a 6-week, randomized, blinded-assessment study. *Psychopharmacology (Berl)* 178 : 514-523, 2005
- 26) Goff DC, Posever T, Herz L, et al : An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 18 : 296-304, 1998
- 27) Chan HY, Lin WW, Lin SK, et al : Efficacy and safety of aripiprazole in the acute treatment of schizophrenia in Chinese patients with risperidone as an active control : a randomized trial. *J Clin Psychiatry* 68 : 29-36, 2007
- 28) McQuade RD, Stock E, Marcus R, et al : A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole : results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 65 (Suppl 18) : 47-56, 2004
- 29) Addington DE, Pantelis C, Dineen M, et al : Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder : an 8-week, double-blind, multicenter trial. *J Clin Psychiatry* 65 : 1624-1633, 2004

CQ2-3 統合失調症の再発・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]。したがって統合失調症の再発・再燃時は抗精神病薬の併用治療を行わないことが望ましい [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¹⁾、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²⁾、リスペリドンまた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³⁾、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⁴⁾、リスペリドンとの併用で高プロラクチン血症の改善³⁾、クロザピンとの併用で体重増加の改善⁵⁾ 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（焦燥や認知機能障害、陰性症状など）の改善、併存症状（不眠、不安、抑うつ）の改善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⁶⁻⁸⁾。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⁶⁻⁸⁾。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⁹⁻¹¹⁾、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（⇒67頁）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⁶⁻⁸⁾。

文献

- 1) Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, et al : Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 35 : 443-457, 2009
- 2) Hatta K, Otachi T, Fujita K, et al : Antipsychotic switching versus augmentation

- among early non-responders to risperidone or olanzapine in acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res* 158 : 213-222, 2014
- 3) Kane JM, Correll CU, Goff DC, et al : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. *J Clin Psychiatry* 70 : 1348-1357, 2009
 - 4) Chang JS, Ahn YM, Park HJ, et al : Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia : an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 69 : 720-731, 2008
 - 5) Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, et al : Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 13 : 1115-1125, 2010
 - 6) Correll CU, Gallego JA : Antipsychotic polypharmacy : a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice. *Psychiatr Clin North Am* 35 : 661-681, 2012
 - 7) Barnes TR, Paton C : Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia : benefits and risks. *CNS Drugs* 25 : 383-399, 2011
 - 8) CADTH : A Systematic Review of Combination and High-Dose Atypical Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia. 2011
 - 9) Yoshio T, Inada T, Uno J, et al : Prescription profiles for pharmacological treatment of Japanese inpatients with schizophrenia : comparison between 2007 and 2009. *Hum Psychopharmacol* 27 : 70-75, 2012
 - 10) Roh D, Chang JG, Kim CH, et al : Antipsychotic polypharmacy and high-dose prescription in schizophrenia : a 5-year comparison. *Aust N Z J Psychiatry* 48 : 52-60, 2014
 - 11) Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, et al : Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy : a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res* 138 : 18-28, 2012

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（benzodiazepine : BZ）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・再燃時の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その他の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その他の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、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 RCT¹⁾ はハロペリドールとアルプラザ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、アルプラザラム併用の短期間の有効性が示されている。しかし、アルプラザラム以外の BZ系薬剤併用のエビデンスおよび SGAs 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³⁻⁵⁾。それぞれの試験で異なった試験デザインおよ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方が有意に改善することが示されている^{3,4)}が、投与28日目では全体として両群に差異はなかった⁴⁾。しかし、84週間フォローアップした SGAs+バルプロ酸群と SGAs 単剤治療群の比較試験では、併用療法の優位性が示されず、むしろ陰性症状に関しては抗精神病薬単剤治療群の方が有意に改善している⁵⁾。また忍容性に関しても、両群の発現頻度は変わらないが、SGAs+バルプロ酸群においては、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といえる。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・再燃状態に対して有効であるか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システマティックレビュー⁶⁾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 RCT 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/日) の併用とオランザピン単剤治療を比較した研究⁷⁾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方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について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。

文献

- 1) Barbee JG, Mancuso DM, Freed CR, et al : Alprazolam as a neuroleptic adjunct in the emergency treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 149 : 506-510, 1992
- 2) Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, et al : Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 69 : 476-483, 2010
- 3) Wassef AA, Dott SG, Harris A, et al : Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 20 : 357-361, 2000
- 4) Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, et al : Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 28 : 182-192, 2003
- 5) Casey DE, Daniel DG, Tamminga C, et al : Divalproex ER combined with olanzapine or risperidone for treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 34 : 1330-1338, 2009
- 6) Leucht S, Helfer B, Dold M, et al : Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 5 : CD001258, 2014
- 7) Chaichan W : Olanzapine plus fluvoxamine and olanzapine alone for the treatment of an acute exacerbation of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 58 : 364-368, 2004