

第5章

その他の臨床的諸問題

前文

統合失調症の治療目標を社会機能の回復を含めたリカバリーと考えた場合、幻聴や妄想のような精神病症状以外にも、注意すべき病態が存在する。抗精神病薬療法中に生じる錐体外路症状や悪性症候群、体重増加は薬物療法の導入と継続を阻害する。また、治療過程では、精神運動興奮、緊張病、抑うつ、水中毒などを生じ、治療の継続を阻み、リカバリーの阻害要因となる。

本章では、これらの治療導入や継続を阻害する病態に対する治療について述べる。本ガイドラインでは薬物療法に絞って記載しているが、本章で扱う病態は複合的で、薬物療法以外の治療介入の方が有用であることも多い。臨床現場では、薬物療法以外の治療介入についても検討すべきである。

本章で取り扱う病態は、頻度が低い、状態像が重篤であるなどの理由から、研究同意を得ることの難しい病態が多く、結果として、無作為化比較試験（randomized controlled trial : RCT）によるエビデンスは乏しい。このため、RCTのみならず、ケースシリーズや観察研究などを検討に加えて推奨レベルを検討した。このようなエビデンスの少ない臨床問題の解決に際しては、エビデンスを参考にしながら、個別の病態や治療施設の物理的・人的資源などを症例ごとに評価する必要がある。

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16に示す。具体的な内容は各CQを解説を含めて参照のこと。

統合失調症において、治療導入や継続を阻害する病態に対する治療法と、抗精神病薬の副作用に対する対処法に関する臨床疑問（clinical question : CQ）を設定している。前者においては、行動や感情が極度に亢進した状態である精神運動興奮状態をCQ5-1に、緊張病性昏迷と緊張病性興奮を間欠的に繰り返す病態である緊張病をCQ5-2に、社会生活上の困難や自殺リスクの増大をもたらす抑うつ症状をCQ5-3に、精神症状以上に社会機能的予後と関連する認知機能障害をCQ5-4に、慢性期統合失調症患者の10~20%に認められ、対応困難な病的多飲水・水中毒をCQ5-5にした。後者においては、抗精神病薬による錐体外路系副作用に推奨される治療法および予防法をCQ5-6に、発熱、筋強剛、様々な自律神経障害などの症状を呈し、転帰として死亡する可能性のある重篤な副作用である悪性症候群をCQ5-7に、代謝性障害や心血管疾患などの危険因子となるだけでなく、その容姿への嫌悪感から抗精神病薬へのアドヒアランスが低下し、精神症状の悪化にもつながる可能性のある体重増加をCQ5-8とした。

表 16 第 5 章のまとめ

<p>1. 精神運動興奮</p> <p>可能な限り患者との意思疎通を図り経口投与を最優先するが、困難な場合には、抗精神病薬の筋肉注射や静脈注射による投与、もしくは ECT の導入を検討することが勧められる</p> <p>2. 緊張病</p> <p>①器質的な要因の検索や全身状態の改善を行い、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が勧められる</p> <p>②全身状態の変化に十分に注意を払いつつ、通常の統合失調症の治療に準じた薬物療法や ECT を行うことが勧められる</p> <p>3. 抑うつ症状</p> <p>①多様な成因を鑑別し、成因に応じた対応を行うことが勧められる</p> <p>②抗精神病薬起因性が疑われる場合は、抗精神病薬の減量が勧められる</p> <p>③抗うつ薬やリチウムの併用は、薬剤相互作用などによる副作用発現の可能性があることから行わず、ECT は抗うつ効果を認めないため行わないことが勧められる</p> <p>4. 認知機能障害</p> <p>適切な用量の SGAs を単剤で使用することが勧められる。抗コリン薬や BZ 系薬剤は認知機能に悪影響を与えるため、併用を少なくすることが勧められる</p> <p>5. 病的多飲水・水中毒</p> <p>SGAs による標準的な薬物療法を適切に行うことが勧められる。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勧められる</p> <p>6. 錐体外路系副作用の治療法および予防法</p> <p>①原則として、他の薬剤性副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し、重篤な場合は一旦中止することが勧められる</p> <p>②原因薬剤の減量に際しては益と害を勘案して対処することが勧められる</p> <p>③錐体外路系副作用の予防のために FGAs よりも SGAs を選択することが勧められる</p> <p>7. 悪性症候群</p> <p>抗精神病薬を中止し、全身のモニタリング管理、輸液などの身体的治療を行うことが勧められる</p> <p>8. 体重増加</p> <p>抗精神病薬を変更することが勧められるが、精神症状悪化のリスクについて十分な配慮が必要である</p>
--

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図り、経口投与を最優先に行うよう努めることを推奨する **1D**。

1) 経口投与

・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**。

2) 筋肉注射

・オランザピンを推奨し **1D**，ハロペリドールは単独で使用しないことが望ましく **2C**，エビデンスがあるが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），ミダゾラムについては推奨なしとする（いずれも推奨なし **C**）。

3) 静脈注射

・ハロペリドールを使用することが望ましく **2D**，エビデンスがあるが適応を有さないフルニトラゼパムの注射製剤については推奨なしとする（推奨なし **D**）。

・薬物療法が奏効しない場合は、電気けいれん療法（electroconvulsive therapy : ECT）の導入を検討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、経口投与は24時間後、筋肉注射（以下、筋注）は2時間後の精神症状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項目として検討した研究はないが、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抵抗性の患者に対しても、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図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¹⁻³⁾。経口投与については、第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics : SGAs）の有効性を中心に検討された13試験を参照した⁴⁻¹⁶⁾。検討された薬剤と初回投与量は、アリピプラゾール（10～20mg）が2試験^{12,13)}、ハロペリドール（5～15mg）が7試験^{4,6,8,10,14-16)}、オランザピン（10～20mg）が8試験^{6-11,15,16)}、クエチアピン（100～800mg）が2試験^{5,15)}、リスペリ

ドン (2~6mg) が 5 試験^{4, 7, 14-16)} 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, 24 時間以内に評価が行われたものは 9 試験であった^{4-9, 12, 14, 16)}。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 100mg 以上であるものと⁵⁾, 評価が 72 時間後で初回投与量が 300~800mg であるものであった¹⁵⁾。以上より, 薬剤間の差異は明らかではないものの, 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^{4, 6, 10, 15)} **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¹⁷⁾, 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^{4, 8, 9, 14, 18-32)}。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が認められた **C**。しかし, プラセボと比較して, 錐体外路症状に対する抗パーキンソン病薬の使用頻度が高く **D**, オランザピンの筋注よりも運動機能障害が生じやすい傾向があり **D**, ハロペリドール+プロメタジンの筋注よりも急性ジストニアが多かったことが報告されている²⁹⁾ **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同等以上の改善を認め^{8, 9, 20-23, 27, 28, 31, 32)} **D**, 錐体外路症状や QT 延長が少なく^{9, 23, 27, 28, 31, 32)} **D**, うち 1 件の RCT では効果発現が早かった³²⁾ **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 本の大規模 RCT を基にメタ解析が行われ²⁵⁾, これによるとハロペリドール (5~10mg) +プロメタジン (25~50mg) の筋注は, ミダゾラム (7.5~15mg) 筋注に比べ 2 時間後の有効性はほぼ同等であるが効果発現の早さで劣り, ミダゾラムでは 1 例呼吸抑制がみられたこと¹⁸⁾, ロラゼパム (~4mg) 筋注よりも有効性に優れていたこと¹⁹⁾, ハロペリドール (5~10mg) 筋注よりも有効性, 忍容性ともに優れ, 効果発現が早く, ハロペリドール筋注で急性ジストニアが多かったこと²⁶⁾ **C**, オランザピン (5~10mg) 筋注との比較では 2 時間後の有効性は同等で, 副作用の差はなく, その後の効果の持続性に優れていたこと³⁰⁾ **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³³⁾]。ただし, 本邦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 (CQ5-6 参照 ⇒117 頁), 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 (benzodiazepine : BZ) 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³⁴⁾ **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¹⁷⁾、ハロペリドールを先に静注した方が最終的な BZ 系薬剤の投与量が少なく済むこと³⁵⁾、忍容性についてはフルニトラゼパム静注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^{36, 37)} **D**。ただし、国内ではフルニトラゼパムの注射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 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³⁸⁾。

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。

文献

- 1) Allen MH, Currier GW, Carpenter D, et al : The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies. J Psychiatr Pract (Suppl 1) : 5-108, 2005
- 2) Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al : The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 36 : 71-93, 2010
- 3) 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
- 4) Currier GW, Chou JC, Feifel D, et al : Acute treatment of psychotic agitation : a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. J Clin Psychiatry 65 : 386-394, 2004
- 5) Currier GW, Trenton AJ, Walsh PG, et al : A pilot, open-label safety study of quetiapine for treatment of moderate psychotic agitation in the emergency setting. J Psychiatr Pract 12 : 223-228, 2006
- 6) Escobar R, San L, Pérez V, et al : Effectiveness results of olanzapine in acute psychotic patients with agitation in the emergency room setting : results from NATURA study. Actas Esp Psychiatr 36 : 151-157, 2008
- 7) Hori H, Ueda N, Yoshimura R, et al : Olanzapine orally disintegrating tablets (Zyprexa Zydis) rapidly improve excitement components in acute phase of first-

- episode schizophrenic patients : an open-label prospective study. *World J Biol Psychiatry* 10 : 741-745, 2009
- 8) Hsu WY, Huang SS, Lee BS et al : Comparison of intramuscular olanzapine, orally disintegrating olanzapine tablets, oral risperidone solution, and intramuscular haloperidol in the management of acute agitation in an acute care psychiatric ward in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol* 30 : 230-234, 2010
 - 9) Katagiri H, Fujikoshi S, Suzuki T, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rapid-acting intramuscular olanzapine in Japanese patients for schizophrenia with acute agitation. *BMC psychiatry* 13 : 20, 2013
 - 10) Kinon BJ, Ahl J, Rotelli MD, et al : Efficacy of accelerated dose titration of olanzapine with adjunctive lorazepam to treat acute agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med* 22 : 181-186, 2004
 - 11) Kinon BJ, Roychowdhury SM, Milton DR, et al : Effective resolution with olanzapine of acute presentation of behavioral agitation and positive psychotic symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 62 (Supple 2) : 17-21, 2001
 - 12) Kinon BJ, Stsuffer VL, Kollack-Walker S, et al : Olanzapine versus aripiprazole for the treatment of agitation in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 28 : 601-607, 2008
 - 13) Marder SR, West B, Lau GS, et al : Aripiprazole effects in patients with acute schizophrenia experiencing higher or lower Agitation : a post hoc analysis of 4 randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 68 : 662-668, 2007
 - 14) Vesper FH, Vesper BD, McMullan JT, et al : Risperidone versus haloperidol, in combination with lorazepam, in the treatment of acute agitation and psychosis : a pilot, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Psychiatry Pract* 12 : 103-108, 2006
 - 15) Villari V, Rocca P, Fonzo V, et al : Oral risperidone, olanzapine and quetiapine versus haloperidol in psychotic agitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32 : 405-413, 2008
 - 16) Walther S, Moggi F, Horn H, et al : Rapid tranquilization of severely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders : a naturalistic, rater-blinded, randomized, controlled study with oral haloperidol, risperidone, and olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 34 : 124-128, 2014
 - 17) 八田耕太郎 [澤 温, 平田豊明 (監修)] : 薬物療法. 日本精神科救急学会 (編) : 精神科救急医療ガイドライン 2009. 2009
 - 18) TREC Collaborative Group : Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric room : a randomized trial of midazolam versus haloperidol

- plus promethazine. *BMJ* 327 : 708-713, 2003
- 19) Alexander J, Tharyan P, Adams C, et al : Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry* 185 : 63-69, 2004
 - 20) Battaglia J, Houston JP, Ahl J, et al : A post hoc analysis of transitional to oral treatment with olanzapine or haloperidol after 24-hour intramuscular treatment in acutely agitated adult patient with schizophrenia. *Clin Ther* 27 : 1612-1618, 2005
 - 21) Battaglia J, Lindborg SR, Alaka K, et al : Caring versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. *Am J Em Med* 21 : 192-198, 2003
 - 22) Breier A, Meehan K, Birkett M, et al : A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59 : 441-448, 2002
 - 23) Citrome L : Comparison of intramuscular ziprasidone, olanzapine, or aripiprazole for agitation : a quantitative review of efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 68 : 1876-1885, 2007
 - 24) Higashima M, Takeda T, Nagasaka T, et al : Combined therapy with low-potency neuroleptic levomepromazine as an adjunct to haloperidol for agitated patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Eur psychiatry* 19 : 380-381, 2004
 - 25) Huf G, Alexander J, Allen MH, et al : Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev* (3) : CD005146, 2009
 - 26) Huf G, Coutinho ES, Adams CE, et al : Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil : pragmatic randomized controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. : *BMJ* 335 : 869, 2007
 - 27) Lindberg SR, Beasley CM, Alaka K, et al : Effects of intramuscular olanzapine vs. haloperidol and placebo on QTc intervals in acutely agitated patients. *Psychiatry Res* 119 : 113-123, 2003
 - 28) Perrin A, Anand E, Dyachkova Y, et al : A prospective, observational study of the safety and effectiveness of intramuscular psychotropic treatment in acutely agitated patients with schizophrenia and bipolar mania. *Eur Psychiatry* 27 : 234-239, 2012
 - 29) Powney MJ, Adams CE, Jones H : Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation) . *Cochrane Database Syst Rev* 11 : CD009377, 2012

- 30) Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, et al : Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India : pragmatic randomized controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 335 : 865, 2007
- 31) San L, Arranz B, Querejeta I, et al : A naturalistic multicenter study of intramuscular olanzapine in the treatment of acutely agitated manic or schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 21 : 539-543, 2006
- 32) Wright P, Birkett M, David SR, et al : Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J psychiatry* 158 : 1149-1151, 2001
- 33) 石本敬三 (監修), 山口県病院薬剤師会注射調剤特別委員会 (編著) : 注射薬調剤監査マニュアル第4版. pp5, 313, エルゼビアジャパン, 東京, 2012
- 34) Gillies D, Sampson S, Beck A, et al : Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev* 4 : CD003079, 2013
- 35) Hatta K, Nakamura M, Yoshida K, et al : A prospective naturalistic multicentre study of intravenous medications in behavioural emergencies : haloperidol versus flunitrazepam. *Psychiatry Res* 178 : 182-185, 2010
- 36) Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, et al : Prolonged upper airway instability in the parenteral use of benzodiazepine with levomepromazine. *J Clin Psychopharmacol* 20 : 99-101, 2000
- 37) Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, et al : The association between intravenous haloperidol and prolonged QT interval. *J Clin Psychopharmacol* 21 : 257-61, 2001
- 38) Pompili M, Lester D, Dominici G, et al : Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia : a systematic review. *Schizophr Res* 146 : 1-9, 2013

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

- ・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**。
- ・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、全身状態の変化に十分注意を払いつつ、通常の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**。
- ・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かかわらず、一切の自発的行動が停止した緊張病性昏迷と、意思による統制を欠いた一貫性のない了解不能な興奮、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、器質的な要因が潜んでいる可能性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¹⁾。

本 CQ 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、第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics : FGAs）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みられたという報告がある²⁾。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 **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³⁾ **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り、通常の治療を行いつつ全身状態の変化に留意し、悪性症候群への進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⇒133 頁)。また、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 BZ 系薬剤の有効性について検討したコクランレビューにおいては、22 の文献を基にメタ解析が行われているが、プラセボと比較して優位性は示されなかったと報告されている⁴⁾。さらに、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みられなかったという報告がある^{5,6)} **D**。観察研究においては改善が示されたものがあるが、症例数が全般的に少なく、対象には統合失調症以外の疾患が多く含まれていた⁷⁻¹³⁾。このように、緊張病には多様な病態が含まれているため BZ 系薬剤に対する治療反応性に差異があることが予想され¹⁴⁾、統合失調症の緊張病に対する BZ 系薬剤の有効性、有害事象について、また効果の持続について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¹⁵⁾。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、薬物治療抵抗性、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¹⁶⁾。このレビューに含まれる、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%、BZ 系薬剤 2%の改善にとどまったこと¹⁷⁾、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¹⁸⁾、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¹⁹⁾ 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。

文献

- 1) 八田耕太郎〔澤 温, 平田豊明 (監修)〕: 薬物療法. 日本精神科救急学会 (編): 精神科救急医療ガイドライン 2009. 2009
- 2) England ML, Ongür D, Konopaske GT : Catatonia in psychotic patients : clinical features and treatment response. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 23 : 223-226, 2011
- 3) Lee WY : Neuroleptic-induced catatonia : Clinical presentation, response to

- benzodiazepines, and relationship to neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 30 : 3-10, 2010
- 4) Gibson RC, Walcott G : Benzodiazepines for catatonia in people with schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* (4) : CD006570, 2008
 - 5) Ungvali GS, Chin HF, Chow LY, et al : Lorazepam for chronic catatonia : a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Psychopharmacology (Berl)* 142 : 393-398, 1999
 - 6) Ungvali GS, Kau LS, Wai-Kwong T, et al : The pharmacological treatment of catatonia : an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 (Suppl 1) : I31-34, 2001
 - 7) Bush G, Fink M, Petrides G, et al : Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychoatr Scand* 93 : 137-143, 1996
 - 8) Lee WY, Schwartz DL, Hallmayer J : Catatonia in a psychiatric intensive care facility : incidence and response to benzodiazepines. *Ann Clin Psychiatry* 12 : 89-96, 2000
 - 9) Rosebush PI, Hildebrand AM, Furlong BG, et al : Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population : frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. *J Clin Psychiatry* 51 : 357-362, 1990
 - 10) Schmider J, Standhart H, Deuschle M, et al : A double-blind comparison of lorazepam and oxazepam in psychomotor retardation and mutism. *Biol Psychiatry* 46 : 437-441, 1999
 - 11) Tibrewal P, Narayanaswamy J, Zutshi A, et al : Response rate of lorazepam in catantonia : a developing country's perspective. *Prog Neuropharmacol Biol psychiatry* 34 : 1520-1522, 2010
 - 12) Ungvali GS, Leung CM, Wong MK, et al : Benzodiazepines in the treatment of catatonic syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 89 : 285-288, 1994
 - 13) Yassa R, Iskander H, Lalinec M, et al : Lorazepam as an adjunct in the treatment of catatonic state : an open clinical trial. *J Clin Psychopharmacology* 10 : 66-68, 1990
 - 14) Weder ND, Muralee S, Penland H, et al : Catatonia : a review. *Ann Clin Psychiatry* 20 : 97-107, 2008
 - 15) Hawkins JM, Archer KJ, Strakowski SM, et al : Somatic treatment of catatonia. *Int J Psychiatry Med* 25 : 345-369, 1995
 - 16) Pompili M, Lester D, Dominici G, et al : Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia : a systematic review. *Schizophr Res* 146 : 1-9, 2013

- 17) Hatta K, Miyakawa K, Ota T, et al : Maximal response to electroconvulsive therapy for the catatonic symptoms. *J ECT* 23 : 233-235, 2007
- 18) Phutane VH, Thirthalli J, Kesavan M, et al : Why do we prescribe ECT to schizophrenia patients? *Indian J psychiatry* 53 : 149-151, 2011
- 19) Thirthalli J, Phutane VH, Muralidharan K, et al : Does catatonic schizophrenia improve faster with electroconvulsive therapy than other subtypes of schizophrenia? *World J Biol psychiatry* 10 : 772-777, 2009

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、多様な成因为考えられ、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置いて鑑別し、成因に応じた対応を行うことを推奨する **1D**。
- ・抑うつの原因として抗精神病薬起因性が疑われる場合は、抗精神病薬の減量が望ましい **2D**。
- ・抗精神病薬変更に関しては、ハロペリドールを服用している場合は、SGAs への変更を推奨する **1C**。
- ・抗うつ薬やリチウムの併用については、結果の不一致や、薬剤相互作用などによる副作用発現の可能性があることから併用しないことが望ましい **2D**。
- ・ECT については、抗うつ効果を認めないため行わないことが望ましい **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¹⁾、その有病率は6~75%で最頻値は25%である²⁾。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^{3,4)}。

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置いて鑑別し⁵⁾、成因に応じた対応を行うことを推奨する **1D**。

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患者を対象にしたフルフェナジンデカン酸エステル持効性注射剤（long acting injection：LAI）の減量試験があり、身体違和感が減じ、抑うつが改善し、陽性症状の増悪は認めなかった⁶⁾ **D**。以上から、抑うつが改善する可能性があり、抗精神病薬減量が望ましい **2D**。

抑うつ症状に対する効果について、BPRS や PANSS を用いた比較したメタ解析結果からは、SGAs のうちアリピプラゾール、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、Amisulpride では、第一世代抗精神病薬（主にハロペリドール）より効果が認められたが、リスペリドン、ゾテピン、Sertindole、Zypraside では、第一世代抗精神病薬と変わらなかった。⁷⁾ **C**。よって、抗精神病薬変更による抑うつ状態への効果について、ハロペリドールを服用している場合は、SGAs への変更を推奨する **1C**。

一方、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、フルフェナジンと SGAs 間の直接比較で有意差がない⁸⁾ **C**とする最近の結果がある。また、226名の急性期入院症例において、SGAs（オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、ziprasidone）間でも24か月間の抑うつ症状に対する効果に差がなかった⁹⁾ **C**。

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本のRCTを基に、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 ¹⁰⁾。

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 本 ¹¹⁻¹³⁾ 中 1 本 ¹³⁾ のみ効果ありとした **D**。citalopram 40mg/日については 2 本あり，それぞれハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton Rating Scale for Depression : HDRS）の改善 ¹⁴⁾，自殺念慮の減少 ¹⁵⁾ 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**。

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 ¹⁶⁾，21 名 ¹⁷⁾ と少なく，またいずれもフルフェナジンデカン酸エステル **LAI** 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などが挙げられている ¹⁸⁾ **D**。

このように，精神病後うつを含めて，統合失調症の抑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こと，抑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つ。さらに，本邦の添付文書には，抗うつ薬による薬物代謝酵素の阻害による抗精神病薬の血中濃度上昇などに起因する相互作用上の禁忌または併用注意が明記されていることを鑑み，現時点では併用しないことが望ましい **2D**。

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抑うつ症状の改善に差がなかった ¹⁹⁾ **D**。これに対する考察として，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 RCT（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と ²⁰⁾ **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，また，本邦の添付文書では，ハロペリドールなどとの併用により，心電図変化，重症の錐体外路症状，持続性のジスキネジア，突発性の悪性症候群，非可逆性の脳障害を引き起こすとの報告があることから併用注意となっていることを鑑み，併用しないことが望ましい **2D**。

ECT 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/日以上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 名に対しての，プラセボ比較オープン試験では，ECT（8～20 回）の抗うつ効果は認めなかった ²¹⁾ **D**。以上から，ECT については行わないことが望ましい **2D**。

文献

- 1) Siris SG, Addington D, Azorin JM, et al : Depression in schizophrenia : recognition and management in the USA. *Schizophrenia Research* 47 : 185-197, 2001
- 2) Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, et al : Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 35 : 383-402, 2008
- 3) Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, et al : The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 90 : 186-197, 2007
- 4) Schennach-Wolff R, Obermeier M, Seemuller F, et al : Evaluating depressive symptoms and their impact on outcome in schizophrenia applying the Calgary Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 123 : 228-238, 2011
- 5) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al : Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161 (2 Suppl) : 1-56, 2004
- 6) Hogarty GE, McEvoy JP, Ulrich RF, et al : Pharmacotherapy of impaired affect in recovering schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 29, 1995
- 7) Leucht S, Corves C, Arbter D, et al : Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia : a meta-analysis. *Lancet* 373 : 31-41, 2009
- 8) Addington DE, Mohamed S, Rosenheck RA, et al : Impact of second-generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 72 : 75-80, 2011
- 9) Kjelby E, Jørgensen HA, Kroken RA, et al : Anti-depressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone : a pragmatic, randomized trial. *BMC Psychiatry* 11 : 145, 2011
- 10) Whitehead C, Moss S, Cardno A, et al : Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia : a systematic review. *Psychol Med* 33 : 589-599, 2003
- 11) Berk M, Ichim C, Brook S : Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia : a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 16 : 87-92, 2001
- 12) Berk M, Gama CS, Sundram S, et al : Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics : a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Hum. Psychopharmacol* 24 : 233-238, 2009
- 13) Terevnikov V, Stenberg JH, Tiihonen J, et al : Add-on mirtazapine improves depressive symptoms in schizophrenia : a double-blind randomized placebo-controlled study with an open-label extension phase. *Hum Psychopharmacol* 26 :

188-193, 2011

- 14) Kasckow JW, Mohamed S, Thallasinos A, et al : Citalopram augmentation of antipsychotic treatment in older schizophrenia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 16 : 1163-1167, 2001
- 15) Zisook S, Kasckow JW, Lanouette NM, et al : Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder who have subthreshold depressive symptoms : a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 71 : 915-922, 2010
- 16) Siris SG, Mason SE, Bermanzohn PC, et al : Adjunctive imipramine maintenance in post-psychotic depression/negative symptoms. *Psychopharmacol Bull* 26 : 91-94, 1990
- 17) Siris SG, Bermanzohn PC, Mason SE, et al : Adjunctive imipramine for dysphoric schizophrenic patients with past histories of cannabis abuse. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 16 : 539-547, 1992
- 18) Siris S, Pollack S, Bermanzohn P, et al : Adjunctive imipramine for a broader group of post-psychotic depressions in schizophrenia. *Schizophr Res* 44 : 187-192, 2000
- 19) Leucht S, Kissling W, McGrath J : Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (3) : CD003834, 2007
- 20) Terao T, Oga T, Nozaki S, et al : Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia : a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Acta Psychiatr Scand* 92 : 220-224, 1995
- 21) Tang WK, Ungvari GS : Efficacy of electroconvulsive therapy combined with antipsychotic medication in treatment-resistant schizophrenia : a prospective, open trial. *J ECT* 18 : 90-94, 2002

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**。
- ・FGAs よりも SGAs 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 BZ 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 SGAs 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¹⁾、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²⁾。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³⁾。

1) 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⁴⁻¹⁶⁾。41 本の研究を精査したメタ解析¹⁶⁾によれば、SGAs (クロザピン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン) は認知機能障害を改善し、FGAs と比較した 14 の RCT において FGAs よりも認知機能を改善したが、そのエフェクトサイズは 0.24 と小さいものであった。

また、薬剤間の認知機能改善効果の差は見出されない。

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¹⁷⁻²⁰⁾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²¹⁾にも認められる。

SGAs が FGAs よりも認知機能障害改善効果に優れる理由の 1 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障害を悪化させ²²⁾、抗コリン薬の減量・中止は認知機能障害を改善する²³⁾。さらに、薬物療法において併用されることの多い、BZ 系鎮静薬も認知機能障害を悪化させ²⁴⁾、BZ 系薬の減量・中止は認知機能障害を改善する²⁵⁾。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²⁶⁾。クロルプロマジン換算 1,000mg/日以上²⁷⁾の多剤併用、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²⁷⁾。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²⁸⁻³²⁾。認知機能と関連するとされるセロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有するミルタザピンの付加療法³³⁾、ミアンセリンの付加療法³⁴⁾ も同様である **C**。

以上より、適切な用量の SGAs 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 **1A**。

文献

- 1) Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, et al : Defining the phenotype of schizophrenia : cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 46 : 908-920, 1999
- 2) Green MF : What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153 : 321-330, 1996
- 3) Green MF, Kern RS, Braff DL, et al : Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia : are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 26 : 119-136, 2000
- 4) Harvey PD, Green MF, McGurk SR, et al : Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment : a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 169 : 404-411, 2003
- 5) Voruganti LP, Awad AG, Parker G, et al : Cognition, functioning and quality of life in schizophrenia treatment : results of a one-year randomized controlled trial of olanzapine and quetiapine. *Schizophr Res* 96 : 146-155, 2007
- 6) Sharma T, Hughes C, Soni W, et al : Cognitive effects of olanzapine and clozapine treatment in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 169 : 398-403, 2003
- 7) Yasui-Furukori N, Kaneda A, Sugawara N, et al : Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol* 26 : 806-812, 2012
- 8) Kivircik Akdede BB, Alptekin K, Kitis A, et al : Effects of quetiapine on cognitive functions in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29 : 233-238, 2005
- 9) Riedel M, Spellmann I, Strassnig M, et al : Effects of risperidone and quetiapine on

- cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257 : 360-370, 2007
- 10) Riedel M, Müller N, Spellmann I, et al : Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257 : 402-412, 2007
 - 11) Meyer-Lindenberg A, Gruppe H, Bauer U, et al : Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine : results from a double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 30 : 35-42, 1997
 - 12) Rémillard S, Pourcher E, Cohen H : Long-term effects of risperidone versus haloperidol on verbal memory, attention, and symptomatology in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 14 : 110-118, 2008
 - 13) Araki T, Yamasue H, Sumiyoshi T, et al : Perospirone in the treatment of schizophrenia : effect on verbal memory organization. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30 : 204-208, 2006
 - 14) Purdon SE, Woodward N, Lindborg SR, et al : Procedural learning in schizophrenia after 6 months of double-blind treatment with olanzapine, risperidone, and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 169 : 390-397, 2003
 - 15) Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, et al : The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia : a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 25 : 201-222, 1999
 - 16) Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, et al : A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8 : 457-472, 2005
 - 17) Cuesta MJ, Jalon EG, Campos MS, et al : Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 194 : 439-445, 2009
 - 18) Crespo-Facorro B, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, et al : Neurocognitive effectiveness of haloperidol, risperidone, and olanzapine in first-episode psychosis : a randomized, controlled 1-year follow-up comparison. *J Clin Psychiatry* 70 : 717-729, 2009
 - 19) Davidson M, Galderisi S, Weiser M, et al : Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder : a randomized, open-label clinical trial (EUFEST) . *Am J Psychiatry* 166 : 675-682, 2009
 - 20) Harvey PD, Rabinowitz J, Eerdeken M, et al : Treatment of cognitive impairment in early psychosis : a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *Am J Psychiatry* 162 : 1888-1895, 2005
 - 21) Remberk B, Namysłowska I, Rybakowski F : Cognition and communication

- dysfunctions in early-onset schizophrenia : effect of risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 39 : 348-354, 2012
- 22) Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, et al : Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161 : 116-124, 2004
 - 23) Ogino S, Miyamoto S, Tenjin T, et al : Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35 : 78-83, 2011
 - 24) Hindmarch I : Cognitive toxicity of pharmacotherapeutic agents used in social anxiety disorder. *Int J Clin Pract* 63 : 1085-1094, 2009
 - 25) Kitajima R, Miyamoto S, Tenjin T, et al : Effects of tapering of long-term benzodiazepines on cognitive function in patients with schizophrenia receiving a second-generation antipsychotic. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 36 : 300-306, 2012
 - 26) Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, et al : The cognitive profile of aripiprazole differs from that of other atypical antipsychotics in schizophrenia patients. *J Psychiatr Res* 46 : 757-761, 2012
 - 27) Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, et al : Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 86 : 138-146, 2006
 - 28) Friedman JI, Adler DN, Howanitz E, et al : A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 51 : 349-357, 2002
 - 29) Tuğal O, Yazici KM, Anil Yağcıoğlu AE, et al : A double-blind, placebo controlled, cross-over trial of adjunctive donepezil for cognitive impairment in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 7 : 117-123, 2004
 - 30) Lee SW, Lee JG, Lee BJ, et al : A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of galantamine adjunctive treatment to conventional antipsychotics for the cognitive impairments in chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 22 : 63-68, 2007
 - 31) Sharma T, Reed C, Aasen I, et al : Cognitive effects of adjunctive 24-weeks Rivastigmine treatment to antipsychotics in schizophrenia : a randomized, placebo-controlled, double-blind investigation. *Schizophr Res* 85 : 73-83, 2006
 - 32) Ribeiz SR, Bassitt DP, Arrais JA, et al : Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder : a review and meta-analysis of the literature. *CNS Drugs* 24 : 303-317, 2010
 - 33) Delle Chiaie R, Salviati M, Fiorentini S, et al : Add-on mirtazapine enhances effects on cognition in schizophrenic patients under stabilized treatment with clozapine.

Exp Clin Psychopharmacol 15 : 563-568, 2007

- 34) Poyurovsky M, Koren D, Gonopolsky I, et al : Effect of the 5-HT₂ antagonist mianserin on cognitive dysfunction in chronic schizophrenia patients : an add-on, double-blind placebo-controlled study. Eur Neuropsychopharmacol 13 : 123-128, 2003

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、SGAs が有効である可能性があるため **D**、SGAs 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、望ましい薬物療法はない **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¹⁾、本邦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²⁾。水中毒により低 Na 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³⁾、生命予後を短縮させる⁴⁾。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。

1) 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⁵⁻¹⁴⁾ (ケースシリーズ) **D**。その他、クエチアピン¹⁵⁻¹⁹⁾、アリピプラゾール²⁰⁾、オランザピン²¹⁾、ペロスピロン²²⁾、ブロナンセリン²³⁾、リスペリドン²⁴⁻²⁷⁾ といった本邦で使用可能である SGAs 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。SGAs 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 (第 4 章を参照⇒67 頁)。

2) 病的多飲水に有効な他の薬物療法はあるか

病的多飲水は、抗精神病薬による慢性的なドパミン 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²⁸⁻³⁰⁾。ACE (angiotensin-converting enzyme) 阻害薬 [カプトプリル^{31,32)}、エナラプリル³³⁾]、β 遮断薬 [プロプラノロール³⁴⁻³⁶⁾]、オピオイド拮抗薬 [ナロキソン³⁷⁾]、demeclocycline³⁸⁾、カルバマゼピン³⁹⁾、リチウム^{40,41)} 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⁴²⁾。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、望ましい薬物療法はない **2D**。

文献

- 1) de Leon J : Polydipsia—a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253 : 37-39, 2003
- 2) 松田源一 : 精神分裂病者の多飲行動. *臨床精神医学* 18 : 1339-1348, 1989
- 3) Goldman MB : The assessment and treatment of water imbalance in patients with psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 4 : 115-123, 2010
- 4) Hawken ER, Crookall JM, Reddick D, et al : Mortality over a 20-year period in patients with primary polydipsia associated with schizophrenia : a retrospective study. *Schizophr Res* 107 : 128-133, 2009
- 5) Lee HS, Kwon KY, Alphs LD, et al : Effect of clozapine on psychogenic polydipsia in chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 11 : 222-223, 1991
- 6) Munn NA : Resolution of polydipsia and hyponatremia in schizophrenic patients after clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 54 : 439, 1993
- 7) Henderson DC, Goff DC : Clozapine for polydipsia and hyponatremia in chronic schizophrenics. *Biol Psychiatry* 36 : 768-770, 1994
- 8) de Leon J, Verghese C, Stanilla JK, et al : Treatment of polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. Can clozapine be a new option? *Neuropsychopharmacology* 12 : 133-138, 1995
- 9) Spears NM, Leadbetter RA, Shutty MS Jr : Clozapine treatment in polydipsia and intermittent hyponatremia. *J Clin Psychiatry* 57 : 123-128, 1996
- 10) 高田秀樹, 高橋義人, 久住一郎, 他 : クロザピンの投与により多飲が改善した慢性期分裂病の1例. *精神医学* 40 : 1209-1212, 1998
- 11) 榎本哲郎, 安井玲子, 伊藤寿彦, 他 : Clozapine が水中毒に有効だった1例. *臨床精神薬理* 8 : 2080-2083, 2005
- 12) 川上宏人, 勝見千晶 : Clozapine により暴力と多飲症が改善し, アドヒアランスも改善した1例. *臨床精神薬理* 13 : 185-189, 2010
- 13) 市川 亮, 大森まゆ : Clozapine により多飲水が改善し社会復帰に至った統合失調症の1例. *臨床精神薬理* 13 : 621-623, 2010
- 14) 岩永英之, 橋本喜次郎, 佐藤康博, 他 : Clozapine 投与にて水中毒にともなう行動制限をなくすことができた慢性期解体型統合失調症の1例. *臨床精神薬理* 13 : 646-648, 2010
- 15) 梶山浩明, 藤川徳美, 斎藤 浩, 他 : 多飲に対し quetiapine が有効であった1例. *臨床精神薬理* 5 : 343-347, 2002
- 16) 三澤 仁, 伊藤耕一, 加藤 温, 他 : Quetiapine の投与によって病的多飲, 陽性症状の改善をみた精神分裂病患者の1例. *精神医学* 44 : 909-911, 2002
- 17) 福田真道, 藤井康男 : 多飲水, 水中毒と新しい抗精神病薬治療. *臨床精神薬理* 5 : 1053-

1061, 2002

- 18) 小林一弘：水中毒に対する quetiapine の効果. 明日の臨床 19 : 31-32, 2007
- 19) 山村茂樹：クエチアピンの追加投与により 19 年ぶりに退院した統合失調症の 1 例. Pharma Medica 21 : 97-100, 2003
- 20) 稲永和豊, 服部信行, 三木浩司, 他：アリピプラゾールによる多飲の治療経験. 筑水会神経情報研究所・筑水会病院年報 25 : 25-30, 2007
- 21) 新井一郎, 山崎 潤：Olanzapine 口腔内崩壊錠への置換により就労の程度と多飲水傾向が改善した統合失調症の 1 例. 最新精神医学 14 : 69-72, 2009
- 22) 稲田貴士, 西田勇彦, 堺 潤, 他：Perospirone へのスイッチングにより多飲が改善した統合失調症患者の 1 例. 臨床精神薬理 6 : 1055-1058, 2003
- 23) 山下智子, 宮岡 剛, 堀口 淳：Blonanserin の使用で高 PRL 血症と多飲傾向が改善した統合失調症の 1 例. 精神科 17 : 543-547, 2010
- 24) 中村 純, 國芳雅広, 大山司郎, 他：DA2 及び 5-HT2 受容体の不均衡状態が推定される多飲・水中毒に対する risperidone の効果. 臨床精神薬理 1 : 69-77, 1998
- 25) Kawai N, Baba A, Suzuki T : Risperidone failed to improve polydipsia-hyponatremia of the schizophrenic patients. Psychiatry Clin Neurosci 56 : 107-110, 2002
- 26) 渡部和成：Risperidone 内用液により水中毒防止の行動制限を要しなくなった慢性統合失調症の多飲症例. 臨床精神薬理 8 : 103-109, 2005
- 27) 岩崎真三, 浅野哲弘, 近澤一夫, 他：多飲水を伴い長期隔離中の重症慢性統合失調症患者に生じた持続的精神運動性興奮状態に risperidone 内用液 (RIS-OS) が有効であった 1 例—RIS-OS 維持療法の有用性も含めて. 新薬と臨床 58 : 2006-2012, 2009
- 28) Verghese C, De Leon J, Simpson GM : Neuroendocrine factors influencing polydipsia in psychiatric patients : an hypothesis. Neuropsychopharmacology 9 : 157-166, 1993
- 29) Verghese C, de Leon J, Josiassen RC : Problems and progress in the diagnosis and treatment of polydipsia and hyponatremia. Schizophr Bull 22 : 455-464, 1996
- 30) 市江亮一, 藤井康男：多飲症・水中毒への対策. 臨床精神薬理 7 : 971-979, 2004
- 31) Goldstein JA : Captopril in the treatment of psychogenic polydipsia. J Clin Psychiatry 47 : 99, 1986
- 32) Lawson WB, Williams B, Pasion R : Effects of captopril on psychosis and disturbed water regulation. Psychopharmacol Bull 24 : 176-178, 1988
- 33) Sebastian CS, Bernardin AS : Comparison of enalapril and captopril in the management of self-induced water intoxication. Biol Psychiatry 27 : 787-790, 1990
- 34) Kathol RG, Wilcox JA, Turner RD, et al : Pharmacologic approaches to psychogenic polydipsia : case reports. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 10 : 95-100, 1986
- 35) Goldstein MB, Folsom T : The successful treatment of psychogenic polydipsia and

- water intoxication with propranolol. *Minn Med* 74 : 29-32, 1991
- 36) Kishi Y, Kurosawa H, Endo S : Is propranolol effective in primary polydipsia? *Int J Psychiatry Med* 28 : 315-325, 1998
 - 37) Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, et al : Involvement of the endogenous opioid system in the drinking behavior of schizophrenic patients displaying self-induced water intoxication : a double-blind controlled study with naloxone. *Clin Neuropharmacol* 19 : 252-258, 1996
 - 38) 三賀史樹, 黒谷正明, 野村総一郎 : 精神分裂病に合併した病的多飲水に対する demeclocycline の効果. *日本神経精神薬理学雑誌* 19 : 21-26, 1999
 - 39) 柿本泰男 : 抗精神病薬の長期使用による水中毒 3 症例の治療の試み—キンドリングの視点から (第 2 報). *精神医学* 52 : 1103-1106, 2010
 - 40) White MG, Fetner CD : Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium carbonate. *N Engl J Med* 292 : 390-392, 1975
 - 41) Vieweg WV, Godleski LS, Hundley PL, et al : Lithium, polyuria and abnormal diurnal weight gain in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 78 : 510-514, 1988
 - 42) Brookes G, Ahmed AG : Pharmacological treatments for psychosis-related polydipsia. *Cochrane Database Syst Rev* (4) : CD003544, 2006

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

錐体外路系副作用（extrapyramidal symptom：EPS）が発現した際の一般原則として、他の薬剤性副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し、重篤な場合は一旦中止することを推奨する **1D**。しかし、原因薬剤が精神症状に効果を示している場合には、益と害を勘案して対処を図る必要がある。以下、副作用症状ごとに述べる。

1) 薬剤性パーキンソン症状

- ① EPS を生じやすい FGAs を用いてパーキンソン症状が生じた場合は、パーキンソン症状を生じにくい SGAs への変更を推奨する **1A**。SGAs 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 **2D**。
- ② 精神症状の慎重な評価の上、可能であるならば、内服している抗精神病薬の減量を推奨する **1D**。
- ③ 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）や抗パーキンソン病薬（アマンタジン）の併用が望ましい **2D**。

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、抗コリン薬筋注が望ましい **2D**。
- ・また、高力価 FGAs の投与により急性ジストニアを生じた場合は、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピンへの変更が望ましい **2D**。
- ・急性ジストニアは抗精神病薬の用量の高低で比較した場合、低用量群で発現リスクが低いというメタ解析結果があり **D**、抗精神病薬減量も選択肢の 1 つとして望ましい **2D**。

3) アカシジア

- ・強い不安焦燥感を伴い、希死念慮、自殺企図、他害の危険性が予想されるような緊急性の高い場合は、薬物療法、精神療法、環境調整など、積極的な介入を行うことを推奨する **1D**。
- ・アカシジア症状が軽度の場合は、患者側と十分に話し合った上で、内服している抗精神病薬の減量を行うことを推奨する **1D**。
- ・高力価高用量の FGAs が処方されている場合は SGAs への変更を推奨する **1C**。ま

た、SGAs 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 FGAs を用いるのが望ましい **2D**。

- ・抗コリン薬、β 遮断薬（プロプラノロール）、クロナゼパム、ミアンセリン、ミルタザピン、トラゾドン、シプロヘプタジン、ビタミン B6 の併用はしないことが望ましい **2D**。

4) 遅発性ジスキネジア (TD)

- ・遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia : 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**。

■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

- ・FGAs よりも SGAs を選択することを強く推奨する **1A**。
- ・SGAs 内での選択としては、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 **2D**。

2) 急性ジストニアの予防

- ・FGAs よりも SGAs を選択することを推奨する **1C**。
- ・FGAs を用いる場合は抗コリン薬（ビペリデンやトリヘキシフェニジル）が予防に有効であり **D**、治療開始数週間までの一時使用が望ましい **2D**。

3) アカシジアの予防

- ・高力価かつ高用量の FGAs を避け、SGAs を選択する **1C**。あるいは、SGAs 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 FGAs を用いるのが望ましい **2D**。SGAs 内での選択については、特定の薬剤の推奨はなしとする。

4) 遅発性ジスキネジア (TD) の予防

- ・FGAs よりも SGAs 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

- ・ 現段階ではエビデンスがほとんどないため、特定の薬剤の推奨はなしとする。

解説

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（急性ジストニア、アカシジア、パーキンソン症状）と、投与数か月経ってから出現することが多い遅発性副作用（遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニア）に分かれる。まず、これらの副作用を、種々の精神症状（不安・焦燥・激越、抑うつ、緊張病症状、転換症状など）と鑑別診断することが最も必要である¹⁾。

EPS に対する薬物療法には、副作用の発症をできるだけ少なくするための予防と、副作用が生じてしまった場合の対症療法とがある¹⁾。

実地診療の過程としては、初発、あるいは未治療患者に対しては、発症予防を考えて処方計画を行うが、本ガイドラインでは、EPS をすでに発症している場合にどのような対処を行うかを先に述べ、予防について後述する。

A 錐体外路系副作用発症後の治療

1) 薬剤性パーキンソン症状

薬剤性パーキンソン症状は、薬剤投与後数週間以内に発症する。中年以降に発症しやすく、多くの場合、抗精神病薬の用量依存性に発症リスクが高まるが、脳器質疾患の存在や加齢など個人の脆弱性も発症に影響する²⁾。特発性パーキンソン症状と似て、筋固縮、寡動、構音障害、嚥下障害、姿勢調節障害などを認めるが、薬剤性の場合、両側性が一般的で、静止時振戦がみられないことがあることなどの違いがある³⁾。薬剤性パーキンソン症状は、患者の行動を妨げ、不活発、転倒、誤嚥などの原因になるほか、TD のリスクともなるため、その対処は重要である⁴⁾。

①クロザピン^{5,6)}、オランザピン⁷⁻¹³⁾、クエチアピン¹⁴⁻¹⁶⁾、アリピプラゾール¹⁷⁻¹⁹⁾、ペロスピロン²⁰⁾、リスペリドン²¹⁻²⁵⁾、ブロナンセリン²⁶⁾、パリペリドン²⁷⁻²⁹⁾ はハロペリドールより EPS が少ない **A** という多くの知見があり、もし、EPS を生じやすい FGAs を用いてパーキンソン症状が生じた場合は、パーキンソン症状を生じにくい SGAs への変更を推奨する³⁰⁾ **1A**。

SGAs 間の比較については、抗パーキンソン病薬の併用率を直接比較した RCT を基にしたメタ解析結果が報告されている³¹⁾。その結果によれば、リスペリドンは、クロザピン、オランザピン、クエチアピンより抗パーキンソン病薬の併用が多い。アリピプラゾールはオランザピンより併用が多いが、リスペリドンとは同等であった。クロザピンはリスペリドンよりも併用が極めて少ないが、オランザピンとは差がない。オランザピンはアリピプラゾール、リスペリドンよりも少ないが、クロザピンとは同等で、クエチアピンよりは多

い。クエチアピンはオランザピン、リスペリドンより少ない **D**。これらの結果から、SGAs 間でも薬剤性パーキンソン症状の頻度には違いがあることが示されており、SGAs 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 **2D**。

②EPS は抗精神病薬の用量に依存して生じやすくなるという 4 本のシステマティックレビューがあり ³²⁻³⁵、精神症状の慎重な評価の上で、可能であるならば、内服している抗精神病薬の減量を推奨する **1D**。

③抗コリン薬、抗パーキンソン病薬の効果については、2 本の RCT がある。すでに EPS を発症している統合失調症患者 35 名を、アマンタジン 100mg/日（ハロペリドール平均 22.4mg/日）群 18 名と、ビペリデン 2mg/日（ハロペリドール平均 19.6mg/日）群 17 名で比較したところ、両者ともに EPS 改善がみられ、その効果は同等であった ³⁶。また、症状が安定している統合失調症患者 32 名に対して、トリヘキシフェニジルの併用を中止して 7 日後に、アマンタジン 100mg/日群、ビペリデン 2mg/日群にランダムに割り付け、2 週間後の効果を Simpson-Angus Neurologic Rating Scale で評価した。両者とも EPS スコアの改善を認め、その程度は同等であった ³⁷ **D**。

しかし、抗コリン薬は、口渇、便秘、排尿障害、かすみ目などの末梢性抗コリン性副作用と、認知機能障害、特に視覚性記憶障害の副作用 ³⁸ **D**に、アマンタジンでは、嘔気、幻覚などの副作用 ³⁷ **D**に注意して使い分ける必要がある。以上から、抗コリン薬（ビペリデン）や、抗パーキンソン病薬（アマンタジン）は、どちらを選択しても効果を認めるが、それぞれに特徴的な副作用のリスクがあり、それらを勘案しながら併用することが望ましい **2D**。

特に、抗コリン薬の認知機能障害は、患者の生活に大きな障害を与えることから、パーキンソン症状が改善した後は、緩徐な漸減中止を目指すべきである。具体的な漸減法として、トリヘキシフェニジルについては、「1mg/2 週の速度での減量が可能」という二重盲検試験が報告されている ³⁹。

2) 急性ジストニア

急性ジストニアは、若年男性に多く、通常投与 3 日以内に生じる不随意的で継続的な筋収縮による異常姿勢や筋硬直である。眼球上転や頸部・躯幹の捻転が好発部位であるが、疼痛を伴うこともあり、まれではあるが喉頭ジストニアなどは命に関わる場合もある ^{40, 41}。約 80%は午後から夜にかけて起きる。服薬拒否の要因になることもある。

速やかな対症療法が必要となることが多く、対症療法として、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）が臨床的に用いられており、弱く推奨とする ⁴¹ **2D**。また、急速な回復を得るためには、抗コリン薬の筋注も用いられ ⁴¹、弱く推奨とする **2D**。

抗精神病薬の変更について、FGAs 服用により急性ジストニアを発症した既往のある 70

名の統合失調症患者を、リスペリドン内服群とオランザピン内服群に 35 名ずつ分けて急性ジストニアの対処薬（抗コリン薬）併用症例数の割合を比較した二重盲検試験において、前者は 14/35、後者は 4/35 であった⁴²⁾ **D**。またアリピプラゾール、オランザピンは、ハロペリドールに比較して、有意にジストニアの発症が少ないこと⁴³⁾ **D**が、またクエチアピンは、FGAs に比較して有意にジストニアの発症が少ないこと⁴⁴⁾ **D**がメタ解析で示されている。以上から、高力価 FGAs の投与により急性ジストニアを生じた場合は、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピンへの変更が望ましい**2D**。

抗精神病薬の減量について、ハロペリドールについては、超高用量（35mg/日超）vs やや高用量（7.5 超～15mg/日以下）の比較において³²⁾、クロルプロマジンについては、低用量（400mg/日以下）vs 中等量（400 超～800mg/日以下）、低用量 vs 高用量（800mg/日超）において、用量が少ない方が有意に急性ジストニアの発症が少ないというメタ解析結果³³⁾が示された。以上から、症状評価を慎重に行いながら、抗精神病薬を減量することも弱く推奨する**2D**。

3) アカシジア

アカシジアは、「下肢のそわそわした動き」、「足踏み」、「じっと座ってられない」などの身体の落ち着きなさが特徴的な副作用であり、軽度の場合は、患者本人が制御することも可能なことがある⁴⁵⁾ 一方で、強い不安焦燥感を伴い、希死念慮、自殺企図、他害の誘因となることにも注意が必要である⁴⁵⁻⁴⁷⁾。

このような緊急性の高い場合は、薬物療法、精神療法、入院を含めた環境調整を考慮するなど、積極的な介入を行うことを推奨する⁴⁵⁾ **1D**。CQ5-1（⇒94 頁）も参照のこと。

アカシジアは抗精神病薬の用量に依存して生じやすくなることが知られており^{32, 34, 48)} **D**、アカシジア症状が軽度の場合は、患者側と十分に話し合った上で、内服している抗精神病薬の減量を行うことを推奨する**1D**。

119 名の若年発症統合失調症患者に対して行われた二重盲検試験から、FGAs (molindone 10～140mg/日) よりも SGAs (オランザピン 2.5～20mg/日, リスペリドン 0.5～6mg/日) がアカシジアの発症率が低いという結果が得られている⁴⁹⁾ **C**。

日本人 182 名に対しオランザピン群とハロペリドール群を薬原性錐体外路症状評価尺度 (Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale : DIEPSS) の平均変化量で比較した臨床試験において、前者が後者に比して有意にアカシジアが少ないという結果を得た¹¹⁾ **C**。

システマティックレビュー⁵⁰⁾、メタ解析⁵¹⁾においても、SGAs が FGAs よりもアカシジア発症が少ないことが示されている**C**が、この際の比較とした FGAs は高用量の高力価薬ハロペリドールが用いられている試験が多いことに注意する必要がある⁵²⁾。

一方、慢性期統合失調症に対する FGAs の中力価薬であるペルフェナジン⁵³⁾の中等量投与群 (160 名 : 8～32mg/日) では、SGAs であるオランザピン群 (174 名 : 7.5～30mg/日)、クエチアピン群 (166 名 : 200～800mg/日)、リスペリドン群 (167 名 : 1.5～6mg/日) と比

較して、抗パーキンソン病薬の併用率は高かったが、アカシジアの発症率に有意差はなかった⁵³⁾ **D**。

12週までは用量のみ盲検化し、FGAs 118名〔うちスルピリド平均 813 (200~2,400) mg/日が 58名と最多〕と、SGAs 109名〔オランザピン平均 15 (5~30) mg/日 50名、クエチアピン平均 450 (200~750) mg/日 23名、リスペリドン平均 5 (2~10) mg/日 22名ほか〕でアカシジアの発症を比較した RCT において、FGAs 群では 8名、SGAs 群では 4名で、オッズ比は 0.4 (95%CI=0.1~1.6), p=0.18 と、SGAs が優れる傾向はあるものの、有意な差とはならなかった⁵⁴⁾ **D**。

以上の結果から、高力価高用量の FGAs が処方されている場合は SGAs への変更を推奨する **1C**。また、SGAs 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 FGAs を用いるのが望ましい **2D**。

抗コリン薬については、非常に小規模の二重盲検比較試験が 1本あるが、結果もプラセボ筋注群と有意差はなく⁵⁵⁾、むしろ、抗コリン薬による認知機能障害が指摘されている⁵⁶⁾。

β 遮断薬 (プロプラノロール 80mg/日) についての有効性が報告されているが^{57, 58)}、試験の規模が非常に小さい **D**。また、48時間以内には効果が現れず、抗コリン薬との併用としてのみ有効という報告もあり⁵⁹⁾ **D**、3本の RCT のシステマティックレビュー (合計 n=51) でも評価が一致せず⁶⁰⁾ **D**、 β 遮断薬による血圧降下や徐脈の副作用リスク **D**を勘案する必要がある。

クロナゼパムの有効性について 2本の小規模の RCT で示され^{61, 62)} **D**、抗うつ薬では、ミアンセリン 15mg/日⁶³⁾ **D**、ミルタザピン 15mg/日⁶⁴⁾ **D**、トラゾドン 100mg/日⁶⁵⁾ **D**で、さらにシプロヘプタジン⁵⁸⁾ **D**、ビタミン B6 600mg/日⁶⁶⁾ **D**、1,200mg/日⁶⁷⁾ **D**で有効性が示されている。しかし、これらは、いずれも小規模の二重盲検プラセボ比較試験における結果であること、本邦において適応外使用となることに注意が必要である。

以上から、抗コリン薬、 β 遮断薬 (プロプラノロール)、クロナゼパム、ミアンセリン、ミルタザピン、トラゾドン、シプロヘプタジン、ビタミン B6 の併用はしないことが望ましい **2D**。

4) 遅発性ジスキネジア (TD)

TD は、多くは、抗精神病薬服用後、数か月してから生じる頸部・顔面・口周囲の多様な不随意運動 (口すぼめ、舌の動き、口唇の動き) や、上下肢の不規則な動きなどを指す。一度発症すると不可逆的な場合があり、治療方法も確立していない。

抗精神病薬の減量については、8名という極めて小規模な試験でその効果が示唆された。減量群 4名では TD の発症がなかったのに対し、通常量群では 4名中 2名が発症した⁶⁸⁾ **D**。しかし、コクランレビューのメタ解析では、研究デザイン上の問題などもあり、有効性は認められないと結論されている⁶⁹⁾ **D**。以上より、TD に対する抗精神病薬の減量の効果については根拠がなく行わないことが望ましい **2D**。

TD 発症後の対処として、クロザピン、オランザピン、クエチアピンへの変更の効果が示唆される。重症の TD を発症した 7 名を対象とした極めて小規模の非盲検試験において、クロザピンにより TD の改善を認めた⁷⁰⁾ **D**。

中等度以上の TD を発症している 92 名にオランザピンへの変更を行ったところ、8 か月後には約 70%の被験者が TD の診断に該当しなくなった⁷¹⁾ **D**。

クエチアピンについては、2 本の小規模試験で、TD への効果が示されている。TD 患者 45 名を、クエチアピン 400mg/日群 22 名とハロペリドール 8.5mg/日群 23 名に無作為割り付けし、12 か月の単盲検試験を行ったところ、クエチアピン群で、有意に錐体外路症状評価尺度 (Extrapyramidal Symptom Rating Scale : ESRS) の TD 評価スコアの改善が得られた⁷²⁾ **D**。

また、TD 患者に対するクエチアピン切り替え (13 名) と継続治療 (9 名) を比較した小規模試験でも、クエチアピンによる TD 症状の軽減が示された⁷³⁾ **D**。

これらの結果から、TD を発症した場合、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、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って 2 週間以内に TD の重症度が軽減したという小規模の RCT 結果があり⁷⁴⁾ **D**、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}。

イチョウ葉エキスに関しては、78 名の実薬群と 79 名のプラセボ群で、AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) 全スコアの平均変化量を比較した RCT⁷⁵⁾ において、有効性を認めた **D**。ピラセタムに関しては、21 名の実薬群と 19 名のプラセボ群で、ESRS の TD 評価スコアの平均変化量を比較した RCT⁷⁶⁾にて、有効性を認めた **D**。しかし両者とも、本邦で適応外となり、併用しないことが望ましい^{2D}。

5) 遅発性ジストニア

抗精神病薬服用後数か月してから発症する、持続的、不随意的な筋緊張による、姿勢や動作の異常を指す。姿勢保持や意思に基づく円滑な動作ができなくなり、歩行を含めた日常生活動作に非常な困難をきたすことがある。

7 名⁷⁷⁾ と 5 名⁷⁸⁾ という非常に小規模なオープン試験でクロザピンへの変更の効果が示されている **D**。クロザピンで生じやすい副作用、血液学的モニタリングなどのデメリットなどと勘案して導入を検討することが望ましい^{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

クロザピン^{5,6)}、オランザピン⁷⁻¹³⁾、クエチアピン¹⁴⁻¹⁶⁾、アリピプラゾール¹⁷⁻¹⁹⁾、ペロスピロン²⁰⁾、リスペリドン²¹⁻²⁵⁾、ブロナンセリン²⁶⁾、パリペリドン²⁷⁻²⁹⁾ はハロペリドールより EPS が少ない **A** という多くの知見があり、FGAs よりも SGAs を選択することを推奨する **1A**。

SGAs 間の比較については、抗パーキンソン病薬の併用率を直接比較した RCT を基にしたメタ解析結果³¹⁾から、SGAs 間でも併用率に違いがあることが示されている^{2D}。よって、薬剤性パーキンソン症状を生じやすい既往や基礎疾患が疑われる場合は、他の副作用プロフィールも勘案した上で、SGAs の中から、クロザピン、クエチアピン、またはオランザピンのうち 1 剤を選択することが望ましい^{2D}。

2) 急性ジストニアの予防

1,975 名を対象とした米国における 1997~2006 年までの後方視的コホート研究⁷⁹⁾では、SGAs 単剤治療群は FGAs 単剤治療群に比べて発症率のオッズ比が有意 (OR=0.12, 95% CI=0.08~0.19) に低かった^{1C}。

また精神科救急ユニットに入院した 1,337 名を対象とした前向きコホート研究⁸⁰⁾で、1,337 名中 41 症例 (3.1%) が急性ジストニアを発症した。薬剤ごとの発症率は FGAs 32/561, リスペリドン 4/495, オランザピン 1/95, クエチアピン 1/15, クロザピン 0/142 という結果であり、SGAs は FGAs に比べて有意 ($p=0.000$) に発症が少なかった^{1C}。これらの結果から、予防としての抗精神病薬の選択については、SGAs を FGAs よりも推奨する^{1C}。

FGAs を用いた場合に、抗コリン薬を予防的に投与した患者 (N=9, 合計 n=1,366) の急性ジストニアの発症は 14.8% であり、高力価抗精神病薬を投与した患者 (N=6, 合計 n=330) では、51.2% であった⁸¹⁾。

この結果より、FGAs を用いる場合は抗コリン薬 (ビペリデンやトリヘキシフェニジル) が予防に有効であり^{1D}、控えめな推奨とする^{2D}。また、予防のために抗コリン薬を用いる場合は、治療開始数週間までの一時使用が望ましい⁸²⁾ ^{2D}。

3) アカシジアの予防

A. 3) の項目で述べたような知見を基に、アカシジア発症の予防には、高力価高用量の FGAs を避け、SGAs を選択する^{1C}。あるいは、SGAs 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 FGAs を用いるのが望ましい^{2D}。

SGAs 間の比較に関して、バーンズアカシジア尺度 (Barnes Akathisia Scale : BAS) の平均変化量をアウトカムとしたメタ解析³¹⁾では、アリピプラゾール、クロザピン、オランザピン、クエチアピン、リスペリドンにおいて、アリピプラゾールとオランザピンの直接比較 (N=3, 合計 n=1,862) で、BAS の平均変化量 (mean difference : MD) を比べると、後者が前者よりアカシジアが少ないという結果となったが、その差は MD-0.1 (0.01, 0.19 $p=0.04$) と小さく、その他の SGAs 間の組み合わせでは、違いを認めなかった^{1B}。よって、SGAs 内での選択については、特定の薬剤の推奨はなしとする。

4) 遅発性ジスキネジア (TD) の予防

TD 発症の予防としては、SGAs が FGAs に比べて TD を起こしにくいことが示されてい

る 12, 83, 84)。

2.6 年間の RCT12) において、オランザピン (平均 13.5mg/日, 1,192 名) とハロペリドール (平均 13.9mg/日, 522 名) を、AIMS スコアで比較したところ、1 年後の発症率は、前者で 5.1%、後方で 18.8%であった。観察期間を通しての相対リスクは罹患率比 3.69, 95%CI 2.10~6.50 となった C)。

SGAs (オランザピン, クエチアピン, リスペリドン) と、FGAs (ハロペリドール) を比較したオープンラベル前向き観察研究 83, 84) では、6 か月時点での TD の頻度が、SGAs : FGAs で、0.9% : 3.8%, オッズ比 0.29, 95%CI 0.18~0.46 と、SGAs で発症率が低かった D)。以上から、FGAs よりも SGAs を選択することを推奨する 1D)。

ただし、1年以上の RCT24) において、リスペリドン (平均 4.9±1.9mg/日, 177 名) とハロペリドール (11.7±5.0mg/日, 188 名) を比較したところ、新たな TD の発症はリスペリドン群で 1 名 (0.6%), ハロペリドール群で 5 名 (2.7%) とリスペリドンで好ましい結果であったが、有意差は認めなかった。リスペリドンについては、6mg/日以下であれば、TD 症状を改善することがプラセボ対照 85), ハロペリドール 20mg/日対照 86) で示されており、予防のためには、至適な用量設定が必要となることに注意すべきである。

5) 遅発性ジストニアの予防

遅発性ジストニアの予防効果について、抗精神病薬の選択、抗コリン薬併用、抗パーキンソン病薬併用のいずれを含む知見も得られなかった。最近の研究 87) では、FGAs を全く投与されることがなく、1年以上 SGAs を服用している老年期以外の 80 名の統合失調症患者について、横断的、後方視的に遅発性ジストニアの頻度を調査したところ、78 名中 11 名 (14.1%) であった。一方、FGAs 投与による遅発性ジストニアの頻度について、日本人を対象とした報告 88) では 716 名中 15 名 (2.1%), オランダの人を対象とした研究では入院患者 194 名 (64.7%は FGAs の LAI 投与) 中 26 名 (13.4%) に遅発性ジストニアを認めた 89)。試験デザインの違いにより直接比較はできないが、これらの知見を踏まえると、現在のところ、SGAs による遅発性ジストニアの予防効果については明快な答えがないと考えられ、特定の薬剤の推奨はなしとする。

文献

- 1) Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2 : update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry 14 : 2-44, 2013
- 2) López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG : Drug-induced parkinsonism in the elderly : incidence, management and prevention. Drugs Aging 29 : 105-118, 2012
- 3) Montastruc JL, Llau ME, Rascol O, et al : Drug-induced parkinsonism : a review.

- Fundam Clin Pharmacol 8 : 293-306, 1994
- 4) Sachdev P : Early extrapyramidal side-effects as risk factors for later tardive dyskinesia : a prospective study. *Aust N Z J Psychiatry* 38 : 445-449, 2004
 - 5) Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 789-796, 1988
 - 6) Rosenheck R, Cramer J, Xu W, et al : A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 337 : 809-815, 1997
 - 7) 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
 - 8) Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tamura RN, et al : Blind, controlled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 154 : 1248-1254, 1997
 - 9) Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, et al : Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155 : 914-920, 1998
 - 10) Ishigooka J, Inada T, Miura S : Olanzapine versus haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia : results of the Japan multicenter, double-blind olanzapine trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 55 : 403-414, 2001
 - 11) Inada T, Yagi G, Miura S : Extrapyramidal symptom profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with olanzapine or haloperidol. *Schizophr Res* 57 : 227-238, 2002
 - 12) Beasley CM, Dellva MA, Tamura RN, et al : Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 174 : 23-30, 1999
 - 13) Wright P, Meehan K, Birkett M, et al : A comparison of the efficacy and safety of olanzapine versus haloperidol during transition from intramuscular to oral therapy. *Clin Ther* 25 : 1420-1428, 2003
 - 14) 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
 - 15) 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

- 16) 村崎光邦, 山内俊雄, 八木剛平, 他 : 精神分裂病に対するフマル酸クエチアピンの前期第Ⅱ相試験. 日本神経精神薬理学雑誌 19 : 53-66, 1999
- 17) 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 9 : 763-771, 2002
- 18) Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al : Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 6 : 325-337, 2003
- 19) Kane JM, Meltzer HY, Carson WH Jr, et al : Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia : results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. J Clin Psychiatry 68 : 213-223, 2007
- 20) 村崎光邦, 小山 司, 町山幸輝, 他 : 新規抗精神病薬塩酸 perospirone の精神分裂病に対する臨床評価—後期第 2 相試験. 基礎と臨床 31 : 2181-2206, 1997
- 21) Chouinard G, Jones B, Remington G, et al : A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 13 : 25-40, 1993
- 22) Marder SR, Meibach RC : Risperidone in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 151 : 825-835, 1994
- 23) Peuskens J : Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients : an international multicentre double-blind comparative study versus haloperidol. The Risperidone Study Group. Br J Psychiatry 166 : 712-726, 1995
- 24) Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R, et al : A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. N Engl J Med 346 : 16-22, 2002
- 25) Simpson GM, Lindenmayer JP : Extrapiramidal symptoms in patients treated with risperidone. J Clin Psychopharmacol 17 : 194-201, 1997
- 26) 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
- 27) Davidson M, Emsley R, Kramer M, et al : Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER) : results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Schizophr Res 93 : 117-130, 2007
- 28) Kane J, Canas F, Kramer M, et al : Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets : a 6-week placebo-controlled trial. Schizophr Res 90 : 147-161, 2007

- 29) Marder SR, Kramer M, Ford L, et al : Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets : results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 62 : 1363-1370, 2007
- 30) Ritchie CW, Chiu E, Harrigan S, et al : The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry* 18 : 432-440, 2003
- 31) Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al : Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects : a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 38 : 167-177, 2012
- 32) Donnelly L, Rathbone J, Adams CE : Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 8 : CD001951, 2013
- 33) Liu X, De Haan S : Chlorpromazine dose for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (2) : CD007778, 2009
- 34) Levinson DF, Simpson GM, Singh H, et al : Fluphenazine dose, clinical response, and extrapyramidal symptoms during acute treatment. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 761-768, 1990
- 35) Ezewuzie N, Taylor D : Establishing a dose-response relationship for oral risperidone in relapsed schizophrenia. *J Psychopharmacol* 20 : 86-90, 2006
- 36) König P, Chwatal K, Havelec L, et al : Amantadine versus biperiden : a double-blind study of treatment efficacy in neuroleptic extrapyramidal movement disorders. *Neuropsychobiology* 33 : 80-84, 1996
- 37) Silver H, Geraisy N, Schwartz M : No difference in the effect of biperiden and amantadine on parkinsonian- and tardive dyskinesia-type involuntary movements : a double-blind crossover, placebo-controlled study in medicated chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 56 : 167-170, 1995
- 38) McEvoy JP, Freter S : The dose-response relationship for memory impairment by anticholinergic drugs. *Compr Psychiatry* 30 : 135-138, 1989
- 39) Ungvari GS, Chiu HF, Lam LC, et al : Gradual withdrawal of long-term anticholinergic antiparkinson medication in Chinese patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 19 : 141-148, 1999
- 40) Singh H, Levinson DF, Simpson GM, et al : Acute dystonia during fixed-dose neuroleptic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 10 : 389-396, 1990
- 41) Raja M : Managing antipsychotic-induced acute and tardive dystonia. *Drug Saf* 19 : 57-72, 1998
- 42) Chan HY, Chang CJ, Chiang SC, et al : A randomised controlled study of risperidone

- and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced acute dystonia or parkinsonism. *J Psychopharmacol* 24 : 91-98, 2010
- 43) Powney MJ, Adams CE, Jones H : Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation) . *Cochrane Database Syst Rev* 11 : CD009377, 2012
 - 44) Suttajit S, Srisurapanont M, Xia J, et al : Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 5 : CD007815, 2013
 - 45) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al : Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161 (2 Suppl) : 1-56, 2004
 - 46) Seemüller F, Schennach R, Mayr A, et al : Akathisia and suicidal ideation in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 32 : 694-698, 2012
 - 47) Schennach-Wolff R, Jäger M, Seemüller F, et al : Outcome of suicidal patients with schizophrenia : results from a naturalistic study. *Acta Psychiatr Scand* 121 : 359-370, 2010
 - 48) Sachdev P : The epidemiology of drug-induced akathisia : Part I . Acute akathisia. *Schizophr Bull* 21 : 431-449, 1995
 - 49) Sikich L, Frazier JA, McClellan J, et al : Double-blind comparison of first-and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder : findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 165 : 1420-1431, 2008
 - 50) Bagnall AM, Jones L, Ginnelly L, et al : A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. *Health Technol Assess* 7 : 1-193, 2003
 - 51) Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al : Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia : systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 321 : 1371-1376, 2000
 - 52) Kumar R, Sachdev PS : Akathisia and second-generation antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry* 22 : 293-299, 2009
 - 53) Miller DD, Caroff SN, Davis SM, et al : Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 193 : 279-288, 2008
 - 54) Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, et al : Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 200 : 387-392, 2012
 - 55) Baskak B, Atbasoglu EC, Ozguven HD, et al : The effectiveness of intramuscular biperiden in acute akathisia : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 27 : 289-294, 2007
 - 56) Silver H, Geraisy N : Effects of biperiden and amantadine on memory in medicated

- chronic schizophrenic patients. A Double-blind cross-over study. *Br J Psychiatry* 166 : 241-243, 1995
- 57) Adler L, Angrist B, Peselow E, et al : A controlled assessment of propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 149 : 42-45, 1986
 - 58) Fischel T, Hermesh H, Aizenberg D, et al : Cyproheptadine versus propranolol for the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia : a comparative double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 21 : 612-615, 2001
 - 59) Irwin M, Sullivan G, Van Putten T : Propranolol as a primary treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Hillside J Clin Psychiatry* 10 : 244-250, 1988
 - 60) Lima AR, Bacalchuk J, Barnes TR, et al : Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* (4) : CD001946, 2004
 - 61) Kutcher S, Williamson P, MacKenzie S, et al : Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults : a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 9 : 403-406, 1989
 - 62) Horiguchi J, Nishimatsu O : Usefulness of antiparkinsonian drugs during neuroleptic treatment and the effect of clonazepam on akathisia and parkinsonism occurred after antiparkinsonian drug withdrawal : a double-blind study. *Jpn J Psychiatry Neurol* 46 : 733-739, 1992
 - 63) Poyurovsky M, Shardonodsky M, Fuchs C, et al : Treatment of neuroleptic-induced akathisia with the 5-HT₂ antagonist mianserin. Double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 174 : 238-242, 1999
 - 64) Poyurovsky M, Epshtein S, Fuchs C, et al : Efficacy of low-dose mirtazapine in neuroleptic-induced akathisia : a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 23 : 305-308, 2003
 - 65) Stryjer R, Rosenzwaig S, Bar F, et al : Trazodone for the treatment of neuroleptic-induced acute akathisia : a placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Clin Neuropharmacol* 33 : 219-222, 2010
 - 66) Lerner V, Bergman J, Statsenko N, et al : Vitamin B6 treatment in acute neuroleptic-induced akathisia : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 65 : 1550-1554, 2004
 - 67) Miodownik C, Lerner V, Statsenko N, et al : Vitamin B6 versus mianserin and placebo in acute neuroleptic-induced akathisia : a randomized, double-blind, controlled study. *Clin Neuropharmacol* 29 : 68-72, 2006
 - 68) Kane JM, Rifkin A, Woerner M, et al : Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. I . Preliminary results for relapse rates. *Arch Gen Psychiatry* 40 :

893-896, 1983

- 69) Soares-Weiser K, Rathbone J : Neuroleptic reduction and/or cessation and neuroleptics as specific treatments for tardive dyskinesia. *Cochrane Database Syst Rev* (1) : CD000459, 2006
- 70) Bassitt DP, Louzã Neto MR : Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248 : 209-211, 1998
- 71) Kinon BJ, Jeste DV, Kollack-Walker S, et al : Olanzapine treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia patients : a prospective clinical trial with patients randomized to blinded dose reduction periods. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28 : 985-996, 2004
- 72) Emsley R, Turner HJ, Schronen J, et al : A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 65 : 696-701, 2004
- 73) Cortese L, Caligiuri MP, Williams R, et al : Reduction in neuroleptic-induced movement disorders after a switch to quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 28 : 69-73, 2008
- 74) Greil W, Haag H, Rossnagl G, et al : Effect of anticholinergics on tardive dyskinesia. A controlled discontinuation study. *Br J Psychiatry* 145 : 304-310, 1984
- 75) Zhang WF, Tan YL, Zhang XY, et al : Extract of Ginkgo biloba treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 72 : 615-621, 2011
- 76) Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, et al : Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients : a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry* 68 : 1031-1037, 2007
- 77) Van Harten PN, Kampuis DJ, Matroos GE : Use of clozapine in tardive dystonia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 20 : 263-274, 1996
- 78) Karp BI, Goldstein SR, Chen R, et al : An open trial of clozapine for dystonia. *Mov Disord* 14 : 652-657, 1999
- 79) Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR : Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs : a 10-year, retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 70 : 122-129, 2009
- 80) Raja M, Azzoni A : Novel antipsychotics and acute dystonic reactions. *Int J Neuropsychopharmacol* 4 : 393-397, 2001
- 81) Arana GW, Goff DC, Baldessarini RJ, et al : Efficacy of anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced acute dystonia. *Am J Psychiatry* 145 : 993-996, 1988
- 82) World Health Organization heads of centres collaborating in WHO co-ordinated

- studies on biological aspects of mental illness : Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 156 : 412, 1990
- 83) Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, et al : Effects of antipsychotic treatment on tardive dyskinesia : a 6-month evaluation of patients from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) Study. *J Clin Psychiatry* 66 : 1130-1133, 2005
- 84) Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, et al : Incidence and persistence of tardive dyskinesia and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 24 : 1031-1035, 2010
- 85) Bai YM, Yu SC, Lin CC : Risperidone for severe tardive dyskinesia : a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 64 : 1342-1348, 2003
- 86) Chouinard G : Effects of risperidone in tardive dyskinesia : an analysis of the Canadian multicenter risperidone study. *J Clin Psychopharmacol* 15 (1 Suppl 1) : 36S-44S, 1995
- 87) Ryu S, Yoo JH, Kim JH, et al : Tardive dyskinesia and tardive dystonia with second-generation antipsychotics in non-elderly schizophrenic patients unexposed to first-generation antipsychotics : a cross-sectional and retrospective study. *J Clin Psychopharmacol* 35 : 13-21, 2015
- 88) Inada T, Yagi G, Kaijima K, et al : Clinical variants of tardive dyskinesia in Japan. *Jpn J Psychiatry Neurol* 45 : 67-71, 1991
- 89) van Harten PN, Matroos GE, Hoek HW, et al : The prevalence of tardive dystonia, tardive dyskinesia, parkinsonism and akathisia The Curaçao Extrapyramidal Syndromes Study : I . *Schizophr Res* 19 : 195-203, 1996

CQ5-7 悪性症候群に対して推奨される治療法はあるか？

推奨

- ・抗精神病薬を中止し、全身のモニタリング管理、輸液などの身体的治療を行うことを推奨する **1D**。
- ・ダントロレンは、特異的な治療を行っていない群と比較して死亡率を低下させるため、使用することを推奨する **1D**。しかし、時に重篤な肝障害を惹起する可能性があるため、注意を要する **D**。
- ・ブロモクリプチンは、精神症状を悪化させる可能性 **D**はあるが、特異的な治療を行っていない群と比較して有意に死亡率を低下させるため、使用することを推奨する **1D**。
- ・ECT は、特異的な治療を受けなかった群と比較して有意差は認められなかったが死亡率を低下させる傾向があり **D**、精神症状の改善には効果が期待されるため **D**、施行することが望ましい **2D**。

解説

悪性症候群とは発熱、筋強剛、様々な自律神経障害、クレアチンキナーゼの上昇などの症状を呈し、転帰として死亡する可能性のある重篤な副作用である。

発生率は 0.01~3%^{1,3)} で、危険因子としては若年者、男性、神経疾患、脱水、鉄欠乏、衰弱、興奮、身体拘束、抗精神病薬の急速投与もしくは非経口投与などが挙げられる^{4,6)}。悪性症候群の認識が普及し、早期に診断されるようになったことなどから、以前より死亡率は低下してきているものの、約 10%の死亡率⁷⁾ を有している。

悪性症候群はまれで不均質な疾患であること、生命の危険を伴う事象であることなどから、治療に関する RCT によるエビデンスは得られていない^{7,8)}。

悪性症候群が疑われた場合、抗精神病薬を中止し、全身のモニタリング管理、輸液などの身体的治療を行うとともに、その他の身体疾患などを慎重に除外し、診断を確定していく。抗精神病薬の中止と継続を比較した研究は認められなかったが、多くの研究において、また専門医による日常診療においても、まずは抗精神病薬を中止しており、また中止しなかった場合に死亡につながる可能性があることから、抗精神病薬を中止することを強く推奨する **1D**。また、抗精神病薬と抗コリン薬を併用している場合、抗コリン薬の減量中止は悪性症候群を悪化させる可能性が指摘されているため⁹⁾、注意を要する。

ダントロレンに関しては、身体的治療のみの群と比較したケースシリーズ (n=734) による解析¹⁰⁾ では、身体的治療のみの群の死亡率は 21%だったのに対して、ダントロレン使用群は 9~10%と有意に低かった **D**。また、本邦におけるオープンラベル試験¹¹⁾ (n=27) ではダントロレン使用により 77.8%で改善効果が認められた **D**。一方で、ダントロレンによる有害な副作用として肝障害が報告されている。ダントロレンの長期投与中 (n=1,044) の肝障害の発生率は 1.8%で、死亡率は 0.3%だった¹²⁾ **D**。ダントロレンにより肝障害を発生

したケースシリーズ (n=122) による報告¹³⁾では、122例中27例が死亡したが、悪性症候群時に使用される1日投与上限量200mg以下での死亡例は0例だった^D。また、心血管系虚脱を発生する可能性が指摘⁷⁾されていることから、カルシウムチャネルブロッカーとは併用すべきではない。

ブロモクリプチンに関しては、身体的治療のみの群と比較したケースシリーズ (n=734) による解析¹⁰⁾では、身体的治療のみの群の死亡率は21%だったのに対して、ブロモクリプチン使用群は8~10%と有意に死亡率が低かった^D。一方で、ブロモクリプチンによる有害な副作用としては、精神症状の悪化が報告されている。9例の慢性期の統合失調症もしくは統合失調感情障害の症例を対象にブロモクリプチン (0.5~6mg/日) を投与した研究¹⁴⁾では、9例中6例でわずかな精神症状の悪化が認められた。また、16例の慢性期の統合失調症患者を対象にブロモクリプチンを投与した研究¹⁵⁾では、高用量群 (40mg/日) のみで精神症状の悪化を認めたが、低用量群 (5mg/日) では有意な精神症状の悪化は認められなかった^D。

ECTに関しては、ケースシリーズ (n=784)¹⁶⁾において、特異的な治療を受けなかった群の死亡率が21%であったのに対してECT治療群 (n=29) の死亡率は10.3%と低下する傾向はあったものの、統計学的な有意差は認められなかった。また、別のケースシリーズ (n=55) においては¹⁷⁾、40例が悪性症候群の治療、10例が悪性症候群と精神症状の治療、5例が悪性症候群治療中の精神症状の治療を目的にECTが行われた。統計解析は行われていないものの、約90%の症例に対しては治療効果が認められた^D。副作用としては、4例に心循環器系の副作用、1例においてECT施行時におけるスキサメトニウム使用による高K血症が発生した。以上より、ECTは、特異的な治療を受けなかった群と比較して有意な差は認められなかったが、死亡率を低下させる傾向があり、精神症状の改善に効果が期待されるため、行うことが望ましい^{2D}。

その他の治療として、アマンタジン¹⁰⁾、BZ系薬剤^{18,19)}などの有効性を示す報告はあるものの、いずれも症例数は乏しく、一定の結論に至るほどのエビデンスが得られていないため、推奨はなしとする。

文献

- 1) Stübner S, Rustenbeck E, Grohmann R, et al : Severe and uncommon involuntary movement disorders due to psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 37 (suppl 1) : S54-S64, 2004
- 2) Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A, et al : Risk for definite neuroleptic malignant syndrome. A prospective study in 223 consecutive in-patients. *Br J Psychiatry* 109 : 254-257, 1992
- 3) Caroff SN : Neuroleptic malignant syndrome. in Mann SC, Caroff SN, Keck PE Jr, et al (eds) : *Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Conditions*, 2nd ed. pp1-

- 44, American Psychiatric Publishing, Washington DC, 2003
- 4) Keck PE Jr, Prope HG Jr, Cohen BM, et al : Risk factors for neuroleptic malignant syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 46 : 914-918, 1989
 - 5) Rosebush PI, Mazurek MF : Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet* 338 : 149-151, 1991
 - 6) Lee JW : Serum iron in catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 44 : 499-507, 1998
 - 7) Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN : Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 164 : 870-876, 2007
 - 8) Sakkas P, Davis JM, Janicak PG, et al : Drug treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull* 27 : 381-384, 1991
 - 9) Davis JM, Caroff SN, Mann SC : Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 30 : 325-331, 2000
 - 10) Sakkas P, Davis JM, Hua J, et al : Pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 21 : 157-164, 1991
 - 11) 山脇成人, 盛生倫夫, 風祭 元, 他 : ダントロレンナトリウムの悪性症候群に対する有用性および投与方法に関する検討. *基礎と臨床* 27 : 1045-1066, 1993
 - 12) Utili R, Biotnott JK, Zimmerman HJ : Dantrolene-associated hepatic injury. incidence and character. *Gastroenterology* 72 : 610-616, 1977
 - 13) Chan CH : Dantrolene sodium and hepatic injury. *Neurology* 40 : 1427-1432, 1990
 - 14) Meltzer HY, Kolakowska T, Robertson A, et al : Effect of low-dose bromocriptine in treatment of psychosis : the dopamine autoreceptor-stimulation strategy. *Psychopharmacology (Berl)* 81 : 37-41, 1983
 - 15) Brambilla F, Scarone S, Pugnetti L, et al : Bromocriptine therapy in chronic schizophrenia : effects on symptomatology, sleep patterns, and prolactin response to stimulation. *Psychiatry Res* 8 : 159-169, 1983
 - 16) Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, et al : Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convuls Ther* 7 : 111-120, 1991
 - 17) Troller JN, Sachdev PS : Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome : a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry* 33 : 650-659, 1999
 - 18) Tural U, Onder E : Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death. *Psychiatry Clin Neurosci* 64 : 79-87, 2010
 - 19) Francis A, Chandragiri S, Rizvi S, et al : Is Lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? *CNS spectr* 28 : 54-57, 2000

CQ5-8 抗精神病薬による体重増加に対して推奨される治療法はあるか？

推奨

精神症状悪化のリスクについて十分な配慮の上で、抗精神病薬を変更することが考えられる。変薬と減量についてのエビデンスは以下であるが、変更は個々の症例について十分に検討することを推奨する **1D**。

- ・オランザピンからリスペリドン、ペルフェナジン、アリピプラゾールへの変薬は体重増加を抑制する **C**。しかし、オランザピンが精神症状に効果を示している場合には、益と害を勘案し、さらにそれまでの治療経過や抗精神病薬の使用歴について十分に考慮し、再発・再燃の可能性について患者側と十分に話し合った上で変薬を決定することが望ましい **2C**。
- ・オランザピンからクエチアピンへの変薬は、体重減少効果は認められない一方で、治療継続率を悪化させる **C** ため、クエチアピンへの変薬は望ましくない **2C**。
- ・オランザピンを減量することは、体重増加を抑制する可能性は乏しい **D** ため望ましくない **2D**。
- ・メトホルミンは、体重を減少させる効果が認められる **D**。しかし、本邦では添付文書上の適応が制限されているため、推奨はなしとする（推奨なし、**D**）。
- ・ニザチジン **D**、アマンタジン **D**、アトモキセチン **D** は、体重を減少させる効果が認められないため、使用しない方が望ましい **2D**。
- ・トピラマートは、体重を減少させる効果が認められる **D** が、精神運動制止、流涎、知覚異常といった副作用も有意に出現する可能性がある **D** ため、使用しない方が望ましい **2D**。
- ・ゾニサミドは、体重を減少させる効果が認められる **D** が、認知機能障害といった重要な副作用が出現する可能性がある **D** ため、使用しない方が望ましい **2D**。

解説

体重増加は、抗精神病薬、特に **SGAs** でしばしば経験する副作用の 1 つであり、代謝性障害や心血管疾患などの危険因子となり、生命予後の悪化につながる可能性がある。また、その容姿への嫌悪感から、抗精神病薬へのアドヒアランスが低下し、精神症状の悪化にもつながる可能性があり、精神症状の改善のためにも回避もしくは改善していくべき副作用である ¹⁾。

病態生理としては、抗精神病薬のヒスタミン **H1** 受容体親和性やセロトニン **5-HT_{2C}** 受容体親和性との関連が指摘されている ^{2, 3)}。さらに食事摂取制限不足や運動不足といった統合失調症患者に特徴的なライフスタイルの要因も体重増加に影響している可能性が指摘されている ⁴⁾。

初発精神病性障害 (first episode psychosis) を対象としたメタ解析の結果、SGAsの方がFGAsに比較して有意に体重増加が認められた⁵⁾。また、2つのFGAs (ハロペリドール、クロルプロマジン) と13のSGAs (クロザピン, amisulpride, オランザピン, リスペリドン, パリペリドン, ゾテピン, クエチアピン, アリピプラゾール, sertindole, ziprasidone, asenapine, lurasidone, iloperidone) でのメタ解析の結果では、ハロペリドール, ziprasidone, lurasidoneを除いたすべての抗精神病薬がプラセボと比較して有意な体重増加を示した。中でもオランザピンが最もリスクが高く、ゾテピン, クロザピン, iloperidone, クロルプロマジンを除いた他剤と比較しても有意な体重増加を示した⁶⁾。

1) 抗精神病薬の変薬と減量

薬物療法による副作用への対処としては、原因薬物を中止することが対処法となることは、すべての治療において同様である。しかし、統合失調症の薬物療法においては、服薬中止が精神症状の悪化や、再発を引き起こす可能性があり、本ガイドラインでも服薬継続を強く推奨している (第3章参照⇒52頁)。したがって、抗精神病薬による副作用としての体重増加に対する薬物療法として、精神症状悪化のリスクについて十分な配慮の上で、抗精神病薬を変更することが考えられる。

体重増加に対する抗精神病薬の変薬による効果を調査した RCT は4本⁷⁻¹⁰⁾あった。Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE) 試験の二次的なデータ解析により⁷⁾、オランザピンから他剤 (リスペリドン, クエチアピン, ペルフェナジン, ziprasidone) に変薬した群 (n=224) は、オランザピン継続群 (n=73) と比較して有意に体重増加を抑制した。一方で、精神症状の変動に関しては両群間に有意差はなかった^C。同様にリスペリドン, クエチアピンにおいても継続と他剤への変薬による体重変化を調べているが、いずれも継続群と変薬群の間に有意差はなかった^C。

オランザピン服用中の body mass index (BMI) 27以上の者 (n=173) を対象に、オランザピン継続群とアリピプラゾール変薬群で比較した研究⁸⁾では、16週後の体重はアリピプラゾール変薬群の方が有意に減少した。一方で、精神症状改善度 (CGI-I) は両群ともに悪化は認められなかったが、オランザピン継続群の方がより有意に改善した^C。以上よりオランザピンからリスペリドン, ペルフェナジン, アリピプラゾールへの変薬は体重増加を抑制する^Cことが期待されるが、オランザピンが精神症状に効果を示している場合には、益と害を勘案し、さらにそれまでの治療経過や抗精神病薬の使用歴について十分に考慮し、再発・再燃の可能性について患者側と十分に話し合った上で変薬を決定する^{2C}。

オランザピン服用中に BMI 25以上になった者 (n=133) を対象にオランザピン継続群とクエチアピン変薬群を比較した研究⁹⁾では、体重減少には有意差はなく、治療継続率については、オランザピン継続群の方が有意に高かった^C。

オランザピン服用中に体重が5kg以上増加した者 (n=149) を対象に、オランザピン経口錠群とオランザピン口腔内崩壊錠群で比較した研究¹⁰⁾では、両群に有意な体重変化の差は

認められなかった **C**。

体重増加に対する抗精神病薬の減量の効果を直接に調査した RCT は抽出されなかった。しかし、オランザピン処方量と体重変化を調査した研究 (n=573) ¹¹⁾ では、オランザピンのいずれの処方量 (5±2.5mg/日, 10±2.5mg/日, 15±2.5mg/日, >17.5mg/日) においても体重増加を示し、各処方量間の有意差はなかった。この結果から、オランザピンを減量したとしても体重増加に対して改善効果は期待されないことが予想される **D**。

2) 薬物療法による介入

抗精神病薬による体重増加に対して、薬物療法による介入研究のうち、本邦で認可されている薬物に限って評価した。

ビグアナイド系経口血糖降下薬であるメトホルミンによる介入研究は11本 ¹²⁻²²⁾ あった。そのうち2本 ^{12, 18)} は対照群の特殊性から評価からは除外した。Baptista らの2本 ^{13, 14)} はいずれもプラセボ群 (N=2, 合計 n=55) と比較して、メトホルミン介入群 (N=2, 合計 n=54) で体重、BMI の有意な変化はなかったが、残りの7本 ^{15-17, 19-22)} はいずれもメトホルミン介入群 (N=7, 合計 n=287) の方がプラセボ群 (N=7, 合計 n=290) より有意に体重減少もしくは増加を抑制した。3本のメタ解析 ²³⁻²⁵⁾ の結果は、いずれもメトホルミン介入群の方が有意な体重減少を示した **D**。また、精神症状の悪化も含めた有意な副作用も認められなかった **D**。ただし、本邦での添付文書上の適応は、「食事療法・運動療法または加えてスルホニルウレア類使用のいずれかで十分な効果が得られない2型糖尿病」であり、本ガイドライン上では推奨はなしとした。

ヒスタミン H2 受容体遮断薬であるニザチジンによる介入研究は4本 ²⁶⁻²⁹⁾ あった。そのうち1本 ²⁸⁾ はニザチジン介入群 (N=1, n=17) の方がプラセボ群 (N=1, n=17) と比較して、有意に体重を減少させたが、3本 ^{26, 27, 29)} はニザチジン介入群 (N=3, 合計 n=108) とプラセボ群 (N=3, 合計 n=76) の間に有意差がなかった。2本のメタ解析 ^{24, 25)} の結果でも有意差がなかった。以上よりニザチジンは使用しない方が望ましい **2D**。

抗パーキンソン病薬であるアマンタジンによる介入研究は2本 ^{30, 31)} あった。両研究とも同じオランザピン併用であるが、症例数が多く、観察期間の長い研究 ³⁰⁾ と2本のメタ解析 ^{24, 25)} の結果からは、アマンタジン介入群とプラセボ群の間に有意差はなかった。以上より、アマンタジンは使用しない方が望ましい **2D**。

選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチンによる介入研究は1本 ³²⁾ あった。アトモキセチン介入群 (n=20) とプラセボ群 (n=17) の間に有意差はなかった。以上より、アトモキセチンは使用しない方が望ましい **2D**。

抗てんかん薬であるトピラマートによる介入研究は3本 ³³⁻³⁵⁾ あった。トピラマート介入群 (N=3, 合計 n=85) の方がプラセボ群 (N=3, 合計 n=72) に比較して有意な体重減少を認めた。3本 ²³⁻²⁵⁾ のメタ解析の結果でも同様にトピラマート介入群の方が有意な体重減少を認めた。しかし、副作用として、精神運動制止、流涎、知覚異常がトピラマート介入群の

方に有意に多かったことから^{33, 35)}、トピラマートは使用しない方が望ましい^{2D)}。

抗てんかん薬であるゾニサミドによる介入研究は1本³⁶⁾あった。ゾニサミド介入群(n=11)は、プラセボ群(n=12)に比較して、有意に体重増加を抑制することができたが、副作用として、認知機能障害も有意に多く認められた。副作用として認知機能障害が出現したことを重視し、ゾニサミドは使用しない方が望ましい^{2D)}。

文献

- 1) Wirshing DA : Schizophrenia and obesity : impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 65 (suppl 18) : 13-26, 2004
- 2) Tecott LH, Sun LM, Akana SF, et al : Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 374 : 542-546, 1995
- 3) Simansky KJ : Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav Brain Res* 73 : 37-42, 1996
- 4) Brown S, Birtwistle J, Roe L, et al : The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med* 29 : 697-701, 1999
- 5) Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, et al : Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis : a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 16 : 1205-1218, 2013
- 6) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al : Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382 : 951-962, 2013
- 7) Rosenheck RA, Davis S, Covell N, et al : Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? Data from the CATIE Trial. *Schizophr Res* 107 : 22-29, 2009
- 8) Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, et al : A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry* 69 : 1046-1056, 2008
- 9) Deberdt W, Lipkovich I, Heinloth AN, et al : Double-blind, randomized trial comparing efficacy and safety of continuing olanzapine versus switching to quetiapine in overweight or obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Ther Clin Risk Manag* 4 : 713-720, 2008
- 10) Karagianis J, Grossman L, Landry J, et al : A randomized controlled trial of the effect of sublingual orally disintegrating olanzapine versus oral olanzapine on body mass index : the PLATYPUS Study. *Schizophr Res* 113 : 41-48, 2009
- 11) Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, et al : Long-term olanzapine treatment : weight

- change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 62 : 92-100, 2001
- 12) Arman S, Sadramely MR, Nadi M, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment for weight gain associated with initiation of risperidone in children and adolescents. *Saudi Med J* 29 : 1130-1134, 2008
 - 13) Baptista T, Martínez J, Lacruz A, et al : Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine : a double-blind placebo-controlled trial. *Can J Psychiatry* 51 : 192-196, 2006
 - 14) Baptista T, Rangel N, Fernández V, et al : Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration : a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 93 : 99-108, 2007
 - 15) Carrizo E, Fernández V, Connell L, et al : Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration : a 14 week, double-blind, parallel group, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 113 : 19-26, 2009
 - 16) Chen CH, Huang MC, Kao CF, et al : Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight : a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 74 : e424-430, 2013
 - 17) Jarskog LF, Hamer RM, Catellier DJ, et al : Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 170 : 1032-1040, 2013
 - 18) Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 163 : 2072-2079, 2006
 - 19) Wang M, Tong JH, Zhu G, et al : Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain : a randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 138 : 54-57, 2012
 - 20) Wu RR, Zhao JP, Guo XF, et al : Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia patients : a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 165 : 352-358, 2008
 - 21) Wu RR, Zhao JP, Jin H, et al : Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain : a randomized controlled trial. *JAMA* 299 : 185-193, 2008
 - 22) Wu RR, Jin H, Gao K, et al : Metformin for treatment of antipsychotic-induced

- amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 169 : 813-821, 2012
- 23) Fiedorowicz JG, Miller DD, Bishop JR, et al : Systematic Review and Meta-analysis of Pharmacological Interventions for Weight Gain from Antipsychotics and Mood Stabilizers. *Curr Psychiatry Rev* 8 : 25-36, 2012
 - 24) Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU : Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities : a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 35 : 1520-1530, 2010
 - 25) Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, et al : Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 40 : 1385-1403, 2014
 - 26) Assunção SS, Ruschel SI, Rosa Lde C, et al : Weight gain management in patients with schizophrenia during treatment with olanzapine in association with nizatidine. *Rev Bras Psiquiatr* 28 : 270-276, 2006
 - 27) Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al : Nizatidine for the treatment of patients with quetiapine-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 19 : 37-40, 2004
 - 28) Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al : Nizatidine treatment and its relationship with leptin levels in patients with olanzapine-induced weight gain. *Hum Psychopharmacol* 18 : 457-461, 2003
 - 29) Cavazzoni P, Tanaka Y, Roychowdhury SM, et al : Nizatidine for prevention of weight gain with olanzapine : a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 13 : 81-85, 2003
 - 30) Deberdt W, Winokur A, Cavazzoni PA, et al : Amantadine for weight gain associated with olanzapine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 15 : 13-21, 2005
 - 31) Graham KA, Gu H, Lieberman JA, et al : Double-blind, placebo-controlled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine. *Am J Psychiatry* 162 : 1744-1746, 2005
 - 32) Ball MP, Warren KR, Feldman S, et al : Placebo-controlled trial of atomoxetine for weight reduction in people with schizophrenia treated with clozapine or olanzapine. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 5 : 17-25, 2011
 - 33) Afshar H, Roohafza H, Mousavi G, et al : Topiramate add-on treatment in schizophrenia : a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 23 : 157-162, 2009
 - 34) Ko YH, Joe SH, Jung IK, et al : Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin*

Neuropharmacol 28 : 169-175, 2005

- 35) Narula PK, Rehan HS, Unni KE, et al : Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia : a double-blind, placebo-controlled trial. Schizophr Res 118 : 218-223, 2010
- 36) McElroy SL, Winstanley E, Mori N, et al : A randomized, placebo-controlled study of zonisamide to prevent olanzapine-associated weight gain. J Clin Psychopharmacol 32 : 165-172, 2012