

第6章 その他の臨床的諸問題1

CQ6-1 安定した統合失調症患者の不眠症状に対して鎮静作用のある向精神薬の使用は推奨されるか？

【準推奨】

不眠症状には、統合失調症によるもの、統合失調症以外の精神疾患もしくは身体疾患によるもの、原発性睡眠障害によるもの、薬剤によるもの、環境によるものなど、さまざまな成因によるものがあることが考えられる。したがって、安定した統合失調症患者の不眠症状に対しては、その原因を精査し、それぞれの原因に基づいた治療を行うことが望ましい。

【解説】

統合失調症患者において、不眠は頻度の高い症状であり¹⁾、生活の質 (quality of life : QOL) の低下の原因となるため、治療的介入が必要となる。しかし、安定した統合失調症患者における不眠症状に対して明確な治療指針は示されていない。臨床現場では、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、鎮静作用の強い抗精神病薬、鎮静作用の強い抗うつ薬などの併用が不眠症状改善のために用いられているが、その効果は明らかではない。また、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は依存形成や認知機能障害、転倒・骨折などの副作用を有し²⁾、抗精神病薬は錐体外路症状、体重増加、QT 延長などの副作用を有するが³⁾、不眠を有する安定した統合失調症患者に対する鎮静作用のある向精神薬の安全性は明らかではない。本 CQ に該当する系統的レビューや無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。

本 CQ の PICO に合致した RCT はわずかに 1 研究であり⁴⁾、それはベンゾジアゼピン受容体作動薬のエスゾピクロンを検証したものであり、被験者数は 39 例であった。鎮静作用のある抗精神病薬や抗うつ薬を検討した研究はなかった。その RCT では、エスゾピクロン服用群はプラセボ群と比べ不眠症状を有意に改善させたが、睡眠日誌で測定した睡眠指標に有意差はなかった。精神症状尺度、抑うつ症状尺度、QOL、認知機能、有害事象に関してはエスゾピクロン群とプラセボ群に有意差はなかった⁴⁾。死亡例はなく、依存・耐性、遅発性錐体外路症状については調査されていなかった⁴⁾。

本 CQ に対する系統的レビューは RCT のみを対象としたため、鎮静作用を有する向精神薬の長期的な益と害については評価ができなかった。ベンゾジアゼピン受容体作動薬に関しては、その長期・高用量使用に伴う依存形成⁵⁾、認知機能障害⁶⁾、転倒リスクの増大⁷⁾などの問題が指摘されており、統合失調症患者においてもベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期使用が死亡

率の増加と関連していることを報告している研究もあるため⁸⁾、漫然とした長期使用は行わないことが望ましいだろう。

以上の検討結果から、鎮静作用のある向精神薬の服用は不眠症状を改善させることが期待できるかもしれない。しかし、評価期間が8週間と短いために、不眠症状に対する長期の有効性や、依存・耐性、遅発性錐体外路症状など、その評価を短期間で行うことが困難な有害事象は評価できていないこと、RCTであるために死亡などの稀で重篤な有害事象を評価できていないこと、ベンゾジアゼピン受容体作動薬以外の鎮静作用のある向精神薬を検証した研究がなかったこと、包含した研究が少ないためにメタ解析ができなかったことなどから、推奨には至らなかった。

不眠症状は、統合失調症によるもの、統合失調症以外の精神疾患もしくは身体疾患によるもの、原発性睡眠障害によるもの、薬剤によるもの、環境によるものなどが考えられるため、さまざまな成因による不眠症状において共通に有用な治療法が見出されなかったことは驚くべきことではない。よって、その不眠症状が生じる原因を精査し、それぞれの原因に基づいた治療を行うことが望ましい。

【参考文献】

- 1) Laskemoen JF, Simonsen C, Büchmann C, et al: Sleep disturbances in schizophrenia spectrum and bipolar disorders—a transdiagnostic perspective. *Compr Psychiatry* 91: 6-12, 2019
- 2) Pottie K, Thompson W, Davies S, et al: Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 64: 339-351, 2018
- 3) 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
- 4) Tek C, Palmese LB, Krystal AD, et al: The impact of eszopiclone on sleep and cognition in patients with schizophrenia and insomnia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 160: 180-185, 2014
- 5) Murakoshi A, Takaesu Y, Komada Y, et al: Prevalence and associated factors of hypnotics dependence among Japanese outpatients with psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 230: 958-963, 2015
- 6) Stewart SA: The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* 66 (Suppl 2): 9-13, 2005
- 7) Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, et al: Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 158: 892-898, 2001
- 8) Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, et al: Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational

follow-up study. *Am J Psychiatry* 173: 600-606, 2016

CQ6-2 統合失調症患者の不安・不穏および不眠症状に対する抗不安作用・鎮静作用を有する向精神薬の頓服使用は推奨されるか？

【準推奨】

統合失調症患者の不安・不穏および不眠症状に対する抗不安作用・鎮静作用を有する向精神薬の頓服使用はしばしば行われているが、十分なエビデンスはないため、積極的な使用は望ましいとは言えない。一方、第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics：SGAs）については不穏時や不眠時の頓服使用の有効性が示唆されており、患者自身の判断で必要時に服用できる頓服薬の使用は患者の生活の質（quality of life：QOL）を向上させる可能性が示唆される。しかし、本ガイドラインの CQ1-3 および 1-4 において抗精神病薬や向精神薬を併用しないことが推奨されており、頓服の安易な連用が過鎮静や多剤併用大量処方に結びつく危険性も指摘されていることから、仮に有効性が示唆されていたとしても、漫然とした使用につながらないように留意する必要がある。

【解説】

統合失調症の治療過程において、不安・不穏時や不眠時に対し定時薬以外の介入が必要となることは少なくない。本 CQ では、定時薬以外の介入に際して利用されるものを「頓服薬」と呼ぶこととするが、それを「患者との合意に基づいて医療者があらかじめ処方し、患者が自身の意思で服用できる内服薬」と定義し、注射剤による処置は含めていない。頓服薬の効果の評価としては、単回使用した際の効果を評価したエビデンスを利用した。これまでの海外のガイドラインでは、急性期治療における薬物選択の推奨を示したものはあるものの、「頓服使用」の指針を示したものは 1993 年の“Royal College of Psychiatrists’ Guideline”に限られており、そこには特定薬剤の推奨の記載は認められない。本 CQ に該当する系統的レビューや無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。

統合失調症の不安・不穏時の頓服薬について、これまでよく利用されていたものは第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics：FGAs）あるいはベンゾジアゼピン受容体作動薬の静脈注射や筋肉注射であった。現在でも、これらは患者が不穏状態にあつて診療が困難な状況の際には使用されることがあるものの、SGAs がさまざまな剤型として開発されるに至り、臨床現場では必要に応じて SGAs が頓服薬として使用されており、適切な介入となっていることを示す報告も散見されている。SGAs のリスペリドンは、頓服使用でも FGAs の注射を上回る有益性（2mg のリスペリドン単回使用がハロペリドールなどの筋肉注射と同等¹⁾あるいはそれ以上²⁾の有効性を示し、有害事象の発現率は低い²⁾こと）が示されている。また統合失調症の不安・不穏時における有用性を、オランザピンとハロペリドールで比較した二重盲検試験

においては（いずれも初日は 10mg 内服）、投与 1～24 時間後までは同等の効果が確認され、その後の忍容性についてはオランザピンがハロペリドールを上回ったとされている³⁾。クエチアピンについては、精神科救急外来における不穏時対応の観察研究で、平均 203mg（100～800mg）の内服により、投与初日において攻撃性のスコアに有意な改善（Overt Aggression Scale が 39%減）が認められている⁴⁾。これら SGAs については、近年、液体製剤（内用液）、口腔内崩壊錠、舌下錠など、服用時に水が不要な剤型も開発されている。国内で行われた不穏に対するリスペリドン内用液（2mg）、オランザピン口腔内崩壊錠（5mg）、クエチアピンの錠剤（200mg）の単回投与の効果比較試験では、3 剤とも投与前と 120 分後の比較で薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug-induced Extrapyrarnidal Symptoms Scale：DIEPSS）の評価に有意差はなく、目立った有害事象は認めず、またいずれにおいても 120 分後には中等度以上の精神運動興奮の割合が減るなど経時的な改善が認められている⁵⁾。近年上市されたアセナピン舌下錠では、精神疾患（120 例中、統合失調症および統合失調感情障害が 39 例）の急性期症状に対するプラセボ対照の二重盲検 RCT で、10mg 内服投与 15 分後からの迅速な効果と安全性が示されている⁶⁾。

軽度の不安症状に関しては、実臨床ではベンゾジアゼピン受容体作動薬が頓服薬として使用されることが多いが、不穏時における単剤での経口投与の効果についてのエビデンスは極めて乏しい。確かに、不穏時における抗精神病薬の筋注投与や経口投与を行う臨床試験の多くではベンゾジアゼピン受容体作動薬の併用が許容されているという実態があり、併用によって実際には鎮静効果が増強されていたり抗精神病薬の副作用が緩和されたりしている可能性はあるものの、その科学的根拠はまだまだ乏しいと考えるのが適切であろう。米国の『エキスパート・コンセンサス・ガイドライン』（2005）では、統合失調症の急性期症状への第一選択薬としては、単剤のオランザピンまたはリスペリドン、あるいはリスペリドンまたはハロペリドールとベンゾジアゼピン受容体作動薬の併用、第二選択薬としては、クエチアピンまたは ziprasidone（本邦未承認）が推奨されている⁷⁾。不安・不穏時の頓服薬使用には一定の長所が示唆されているが、短所は常習化により多剤併用大量療法につながる可能性が指摘されていることであり⁸⁾、本ガイドラインの CQ1-3 および CQ1-4 では抗精神病薬や向精神薬を併用しないことが推奨されていることも踏まえると、不安・不穏時の頓服薬を漫然と連用することにならないように注意が必要である。

統合失調症の不眠時の頓服薬について、向精神薬の単回投与の効果をプラセボ対照で検討した RCT は存在しない。ほとんどの睡眠薬は、開発段階において不眠症患者への単回投与の有効性が確認されており、顕著な精神症状を伴わない場合であれば、統合失調症の遷延した不眠に対しても一定の効果が期待できるかもしれない。しかしながら、不眠の背景に精神症状の悪化がある場合には、しばしば抗精神病薬がまず必要とされる。抗精神病薬による統合失調症の睡眠への影響を検討した研究では、ポリソムノグラフィによる睡眠構築への影響を調べたもの

があり、クロルプロマジンによる総睡眠時間の増加⁹⁾、リスペリドン内用液によるノンレム睡眠（睡眠段階 2）の増加¹⁰⁾、オランザピンによる深い徐波睡眠の増加¹¹⁾が示されているが、頓用使用の有用性についてはさらなる検証が必要である。また、不安・不穏時と同様、本ガイドラインの CQ1-4 において向精神薬の併用は推奨されていないため、多剤併用大量療法の入り口にならないよう、常習化には注意を払う。

【参考文献】

- 1) Currier GW, Simpson GM: Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry* 62: 153-157, 2001
- 2) Lejeune J, Larmo I, Chrzanowski W, et al: Oral risperidone plus oral lorazepam versus standard care with intramuscular conventional neuroleptics in the initial phase of treating individuals with acute psychosis. *Int Clin Psychopharmacol* 19: 259-269, 2004
- 3) 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
- 4) Ganesan S, Levy M, Bilsker D, et al: Effectiveness of quetiapine for the management of aggressive psychosis in the emergency psychiatric setting: a naturalistic uncontrolled trial. *Int J Psychiatry Clin Pract* 9: 199-203, 2005
- 5) 吉村直記, 大坪天平, 熊田貴之, 他: 統合失調症激越状態に対する risperidone, olanzapine, quetiapine 単回使用の効果. *臨床精神薬理* 13: 957-966, 2010
- 6) Pratts M, Citrome L, Grant W, et al: A single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sublingual asenapine for acute agitation. *Acta Psychiatr Scand* 130: 61-68, 2014
- 7) Allen MH, Currier GW, Carpenter D, et al: The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract* 11 (Suppl 1): 5-108, 2005
- 8) Kaplan J, Dawson S, Vaughan T, et al: Effect of prolonged chlorpromazine administration on the sleep of chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 31: 62-66, 1974
- 9) Kupfer DJ, Wyatt RJ, Synder F, et al: Chlorpromazine and sleep in psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 24: 185-189, 1971
- 10) 小島居 望: Risperidone oral solution の睡眠障害に対する即時効果－未治療の統合失調症者を対象とした PSG による検討. *臨床精神薬理* 10: 799-810, 2007
- 11) Salin-Pascual RJ, Herrera-Estrella M, Galicia-Polo L, et al: Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry* 46: 141-143, 1999

CQ6-3 過眠症状を有する統合失調症患者に対して抗精神病薬の変更・減量，または併用されている向精神薬の減量・中止は推奨されるか？

【準推奨】

過眠症状を有する統合失調症患者においては，過眠症状をきたし得る他の疾患の併存や抗精神病薬以外の薬剤による過鎮静を鑑別することが重要であり，その上で抗精神病薬の影響について検討することが望ましい．ベンゾジアゼピン受容体作動薬や抗うつ薬の併用はいずれも眠気と関連しているため，これらの減量・中止を検討することが望ましい．抗精神病薬間に鎮静作用の強弱が存在することが示唆されており，過眠症状の原因が抗精神病薬と考えられる場合には，鎮静作用のより弱い抗精神病薬への変更を検討することが望ましい．抗精神病薬の鎮静作用の用量依存性については結論が出ていないが，減量が過眠症状の改善に寄与する可能性があり，検討することが望ましい．なお，これらの介入は，病状悪化のリスクにもなりうるため，個々の患者の状態を総合的に勘案しながら行うことが大切である．

【解説】

CQに該当する系統的レビューや無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を検索したものの，全体としての十分なエビデンスは得られなかったため，観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて，準推奨文および解説を作成した．

統合失調症における過眠症状については，それが過眠をきたす他の病態や疾患の併存や抗精神病薬以外の薬剤によるものなのか，そして抗精神病薬によるものなのかをまず鑑別することが重要である．過眠症状をきたす病態や疾患としては，肝・腎機能障害，貧血，代謝性疾患，電解質異常，炎症性疾患，脳器質性疾患などの身体性疾患，睡眠時無呼吸症候群，ナルコレプシーなどの過眠症状を呈する睡眠障害，慢性的な睡眠不足の影響などが挙げられる¹⁾．これらと抗精神病薬以外の薬剤による過鎮静を十分に鑑別した上で，抗精神病薬の影響について検討することが望ましい¹⁾．

統合失調症患者における抗精神病薬以外の向精神薬による眠気については，ベンゾジアゼピン受容体作動薬²⁾（リスク比 3.30，95%信頼区間 1.04～10.40，*p* 値の記載なし），抗うつ薬³⁾（リスク比 3.52，95%信頼区間 1.61～7.71，*p* = 0.002）が，抗精神病薬と併用された場合に有意に関連していると，それぞれ報告されている．したがって，間接的にはあるが，ベンゾジアゼピン受容体作動薬や抗うつ薬の減量・中止は統合失調症患者における過眠症状の改善に有用である可能性が示唆されるため，これらの向精神薬の減量・中止を検討することが望ましい．

統合失調症の薬物治療において，抗精神病薬の鎮静作用は，とくに急性期や再発の際に有用であることが多い．統合失調症の急性期では 80%以上で不眠症状が出現する⁴⁾ が，抗精神病薬の鎮静作用はしばしば不眠を改善し，睡眠・覚醒リズムを安定化させるのにも役立つ⁵⁾．さ

らに、抗精神病薬の鎮静作用は急性期における不穏、精神運動興奮の改善にも有効である⁶⁾。しかし一方で、一定数の患者においては、抗精神病薬の鎮静作用は治療維持期における過眠症状の原因となる⁵⁾。過眠症状が遷延化すると、意欲低下、易疲労感、集中困難の一因となるとともに、就学・就労を含めた社会生活上の支障、転倒リスク⁷⁾や体重増加リスク⁸⁾と関係する可能性が指摘されている⁶⁾。以上より、統合失調症に対する抗精神病薬の使用においては、その鎮静作用の影響に留意する。

急性期の統合失調症に対し抗精神病薬を使用した際の鎮静作用に関するネットワークメタ解析では、対象となった抗精神病薬の半数以上で、プラセボと比較して有意に鎮静作用が生じることが示された⁹⁾。急性期および維持期の統合失調症に対する抗精神病薬の使用において、薬剤間で鎮静作用を直接比較した試験のメタ解析では、オランザピンと比較してクロザピンが（リスク比 1.86, 95%信頼区間 1.54~2.23, $p<0.001$ ）、パリペリドンと比較してオランザピンが（リスク比 2.85, 95%信頼区間 1.29~6.31, $p=0.010$ ）、リスベリドンと比較してクエチアピンが（リスク比 1.46, 95%信頼区間 1.09~1.96, $p=0.010$ ）、それぞれ有意に鎮静作用が強かった¹⁰⁾。間接的にはあるが、これらの知見より、抗精神病薬間に鎮静作用の強弱が存在することが示唆されるため、統合失調症で過眠症状を呈した際には、鎮静作用のより弱い抗精神病薬への変更を検討することが望ましい。

急性期の統合失調症を対象にオランザピンの用量ごとの過眠症状の出現頻度を比較した RCT において、鎮静作用と用量との間に有意な相関を認めている¹¹⁾。一方、抗精神病薬の用量ごとに鎮静作用の絶対リスク上昇を比較したメタ解析では、多くの薬剤において鎮静作用と用量の相関は明確ではなかった¹²⁾。しかしこのようなメタ解析においては、用量設定が研究間で多様でありデータの統合が十分にできないこと、研究間で鎮静作用の定義が異なることが限界として存在することには留意する必要がある。なお、上記の懸念点に配慮がなされている唯一の研究では、オランザピンの用量と過眠症状との間に相関が認められていることから¹¹⁾、他の抗精神病薬においても同様の用量依存性が存在する可能性は否定できない。以上から、抗精神病薬の減薬が過眠症状の改善に寄与する可能性を考慮し、減薬を検討することが望ましい。

以上から、統合失調症患者における過眠症状を改善させるためには、ベンゾジアゼピン受容体作動薬や抗うつ薬の減量・中止といった介入、鎮静作用の強い抗精神病薬から弱い抗精神病薬への変薬、抗精神病薬の減量について検討することが望ましい。ただし抗精神病薬の中止は再発のリスク因子となる¹³⁾ことから、抗精神病薬の変薬や減量による精神病症状増悪のリスクは念頭に置くべきである（CQ2-1, CQ2-2 参照）。またベンゾジアゼピン受容体作動薬や抗うつ薬の中止の際の離脱症状^{14, 15)}についても配慮が必要である。これらの介入は、個々の患者の状態を総合的に勘案しながら行うことが大切である。

【参考文献】

- 1) Murray BJ: A practical approach to excessive daytime sleepiness: a focused review. *Can Respir J* 2016; 4215938, 2016
- 2) Dold M, Li C, Gillies D, et al: Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 23: 1023-1033, 2013
- 3) Kishi T, Iwata N: Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 17: 343-354, 2014
- 4) Sweetwood HL, Kripke DF, Grant I, et al: Sleep disorder and psychobiological symptomatology in male psychiatric outpatients and male nonpatients. *Psychosom Med* 38: 373-378, 1976
- 5) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353: 1209-1223, 2005
- 6) Kane JM, Sharif ZA: Atypical antipsychotics: sedation versus efficacy. *J Clin Psychiatry* 69 (Suppl 1): 18-31, 2008
- 7) Hien le TT, Cumming RG, Cameron ID, et al: Atypical antipsychotic medications and risk of falls in residents of aged care facilities. *J Am Geriatr Soc* 53: 1290-1295, 2005
- 8) Wetterling T: Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf* 24: 59-73, 2001
- 9) Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al: Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 394: 939-951, 2019
- 10) Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, et al: Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry* 18: 208-224, 2019
- 11) 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
- 12) Fang F, Sun H, Wang Z, et al: Antipsychotic drug-induced somnolence: incidence, mechanisms, and management. *CNS Drugs* 30: 845-867, 2016
- 13) Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al: Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379: 2063-2071, 2012
- 14) Petursson H, Lader MH: Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 283: 643-645, 1981
- 15) Haddad PM: Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf* 24: 183-197, 2001

CQ6-4 統合失調症の抑うつ症状にどのような薬物治療が有用か？

【準推奨】

統合失調症の抑うつ症状については、その成因がさまざまであることを理解し、成因に応じた対応を行うことが必要である。

統合失調症において、抗精神病薬は抑うつ症状、精神症状、生活の質（quality of life : QOL）を改善する。一方で、体重の増加、プロラクチン値の上昇、QTc 間隔の延長、抗パーキンソン薬の使用の増加、鎮静の発現の増加が認められる。以上より、有効性と安全性を考慮すると、統合失調症の抑うつ症状に対して抗精神病薬治療を行うことが望ましい。

抗精神病薬の減量で抑うつ症状の改善は認められず、有害事象による治療中断、精神症状全般の悪化、QOL の改善、自殺企図の改善にも違いはない。以上より、有効性と安全性を考慮すると、統合失調症の抑うつ症状に抗精神病薬の減量は行わないことが望ましい。

抗精神病薬に抗うつ薬の併用を行った場合、QOL の改善が報告されてはいるものの、抑うつ症状改善効果は認められず、すべての有害事象による治療中断、精神病症状の悪化に差はなく、口渇の発現を増加させる。以上より、有効性と安全性を考慮すると、統合失調症の抑うつ症状の改善のためには抗うつ薬は併用しないことが望ましい。

【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、慢性期における再燃前など、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)}。

その成因は非常に複雑であり、抗精神病薬の副作用、薬物乱用や離脱に伴うもの、疾患自体によるもの、社会的困難などに対する心理的反応、その他、長期入院などによる施設病的側面によるものなどを念頭に置いて鑑別する必要がある⁵⁾。よって、統合失調症の抑うつ症状については、その成因がさまざまであることを理解した上で、成因に応じた対応を行うことが必要である。

本 CQ に該当する系統的レビューや無作為化比較試験（randomized controlled trial : RCT）を検索したものの、直接比較に基づく全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、ネットワークメタ解析を用いて、準推奨文および解説を作成した。統合失調症の抑うつ症状に対する抗精神病薬の効果を評価している RCT のネットワークメタ解析 [N (研究数) = 89, n (患者数) = 19,683]⁶⁾ では、本邦にて承認されている 14 種類の抗精神病薬のうち 10 種類は抑うつ症状がプラセボより減少したが、4 種類（ゾテピン、ペルフェナジン、ピモジド、クロルプロマジン）はプラセボと有意差が認められなかった。CQ1-1 に記載しているように、抗精神病薬治療により、精神症

状全般の改善，陽性症状の改善と生活の質（quality of life：QOL）の改善が認められる一方で，体重の増加，プロラクチン値の上昇，QTc 間隔の延長，抗パーキンソン薬の使用の増加，鎮静の発現の増加が認められるため，有害事象は増加する⁷⁾。自殺に関するエビデンスについての報告はなかった。以上より，有効性と安全性を考慮すると，統合失調症の抑うつ症状に対して抗精神病薬治療を行うことが望ましい。

抗精神病薬の減量による抑うつ症状の改善を評価した4本のRCTでは⁸⁻¹¹⁾，そのいずれの研究でも抗精神病薬減量群と非減量群では抑うつ症状の改善に有意な差は認められなかった。一方，CQ2-2にあるように，抗精神病薬の減量と用量維持とを比較したRCT18本（n=1,385）の最近のメタ解析¹²⁾によれば，有害事象による治療中断，精神症状全般の悪化，QOLの改善に関しては減量群と非減量群とで有意な差はなかった（詳細はCQ2-2を参照）。また，1本のRCT（n=97）では減量群と非減量群との自殺企図について報告しているが，統計学的な有意差は認められなかった⁸⁾。以上より，有効性と安全性を考慮すると，統合失調症の抑うつ症状に抗精神病薬の減量は行わないことが望ましい。

抗精神病薬による治療中に抗うつ薬またはプラセボを併用し抑うつ症状を評価しているRCTのメタ解析（N=25，n=1,129）では¹³⁾，抗うつ薬併用療法はプラセボ併用療法に比し有意な抗うつ効果を示さなかった。有害事象においては，すべての有害事象による治療中断は抗うつ薬併用群と非併用群とで差はなかった（N=37，n=664）が，口渇の副作用を報告している研究（N=3，n=140）では，抗うつ薬の併用は口渇の副作用を有意に増加させた。精神病症状の悪化（N=8，n=379）については抗うつ薬併用群とプラセボ群とで有意な差は認められず，一方で抗うつ薬の併用はプラセボに比しQOLを改善した（N=5，n=405）。自殺に関する明確なエビデンスについて報告はなかった。このメタ解析では抗うつ薬の併用により統合失調症の症状全般（N=30，n=1,311），陰性症状（N=32，n=1,348）がそれぞれ改善しており，抗うつ薬の併用により抑うつ以外の症状が改善する可能性を示しているが，本CQでは抑うつ症状への効果が最重要アウトカムであり，また抑うつ症状以外への抗うつ薬の使用は適応外使用となることも踏まえ，抗うつ薬は併用しないことが望ましい。

【参考文献】

- 1) Siris SG, Addington D, Azorin JM, et al: Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res* 47: 185-197, 2001
- 2) Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, et al: Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 35: 383-402, 2009
- 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, Seemüller 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) American Psychiatric Association: Steering Committee on Practice Guidelines: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 161 (2 Suppl): 1-56, 2004
- 6) Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al: Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 394: 939-951, 2019
- 7) Leucht S, Leucht C, Huhn M, et al: Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry* 174: 927-942, 2017
- 8) Rouillon F, Chartier F, Gasquet I: Strategies of treatment with olanzapine in schizophrenic patients during stable phase: results of a pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 18: 646-652, 2008
- 9) Wang CY, Xiang YT, Cai ZJ, et al: Risperidone Maintenance Treatment in Schizophrenia (RMTS) investigators: Risperidone maintenance treatment in schizophrenia: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 167: 676-685, 2010
- 10) Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, et al: Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull* 39: 993-998, 2013
- 11) Ozawa C, Bies RR, Pillai N, et al: Model-guided antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a pilot, single-blind randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 39: 329-335, 2019
- 12) Tani H, Takasu S, Uchida H, et al: Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 45: 887-901, 2020
- 13) Galling B, Vernon JA, Pagsberg AK, et al: Efficacy and safety of antidepressant augmentation of continued antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 137: 187-205, 2018

CQ6-5 統合失調症の認知機能障害に推奨される薬物治療はあるか？

【推奨】

統合失調症の認知機能障害について、第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics：SGAs）は、第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics：FGAs）よりも改善させる（B）。SGAsは、FGAsと比べてすべての理由による治療の中断に差は認められないが（B）、再発が少なく（B）、再入院も少ない（B）。抗コリン薬やベンゾジアゼピン受容体作動薬をはじめとしたその他の薬剤の併用による認知機能障害の改善効果は認められない（D）。

これらエビデンスより、有効性と安全性を考慮すると、統合失調症の認知機能障害について、SGAsを用い、抗コリン薬やベンゾジアゼピン受容体作動薬をはじめとした他の薬剤を併用しないことを強く推奨する（1B）。

【解説】

認知機能とは、記憶、思考、理解、計算、学習、言語、判断などの包括的な能力を示すが¹、²、統合失調症の認知機能障害は疾患の中核的症状の1つとされ、他の精神症状とは独立しており、その改善が社会機能の改善や機能的転帰と強く関連するとされている^{2,3}ため重要である。多くの統合失調症患者に認知機能障害が認められるとされるが（50～80%）、すべてで認められるわけではないため注意が必要である⁴。なお、統合失調症の認知機能障害は研究間で異なる評価スケールを用いているという問題点があり、主に統合失調症認知機能簡易評価尺度（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia：BACS）やウェクスラー成人知能検査（Wechsler Adult Intelligence Scale：WAIS）などの神経心理学的検査が行われている⁵。

一般的に、抗コリン薬やベンゾジアゼピン受容体作動薬の長期併用は認知機能障害を悪化させる⁶⁻⁸。よって、2017年改訂の統合失調症薬物治療ガイドライン「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？」でも既に示しているように、抗コリン薬やベンゾジアゼピン受容体作動薬の併用は認知機能に悪影響を与えるため、併用しない。

そもそも統合失調症の治療において抗精神病薬による治療が推奨されているという大前提があるため、認知機能障害の改善についてプラセボ対照の研究は乏しいというのが実情である。少数ではあるが、プラセボを対照として抗精神病薬が認知機能障害を改善するという報告がなされているが、実臨床場面を念頭に置き、抗精神病薬間の認知機能障害に対する効果を検討すべきであろう。よって、ここでは、主にSGAsとFGAsの比較を通して検討した内容について解説を行うこととした。

SGAsはFGAsと比べて認知機能障害を改善させる効果があるが、その改善効果量は0.24程度 [N（研究数）=14, n（患者数）=514, Hedges'g=0.24, 95%信頼区間0.11～0.37] と小

さなものである⁹⁾ (B)。このような認知機能障害の改善効果は、短期精神病性障害などを含む初回エピソード精神病に対象を限定した場合 (N=11, n=1,932, Hedges' $g=0.25$, 95%信頼区間 0.10~0.40) にも認められる¹⁰⁾。SGAs 間の比較となるとネットワークメタ解析によるものしかないが、それによると SGAs 間での認知機能障害の改善効果は、研究間で結果が一致していない^{11, 12)}。

統合失調症の認知機能改善効果と同時に、精神症状、有害事象、治療中断を評価した研究はない。しかし、本ガイドラインの CQ2-4 で前述したとおり、統合失調症の維持期治療において、SGAs は FGAs と比べてすべての理由による治療の中断に違いは認められないとはいえ、再発が少なく、再入院も少ないことから¹³⁾、FGAs よりも SGAs を使用することが望ましい。

抗精神病薬以外の向精神薬の併用療法に関するエビデンスは限定的である。その他の薬剤 (メマンチン、ミノサイクリン、コリンエステラーゼ阻害薬、抗うつ薬、アザピロン系抗不安薬、アトモキセチン、アンフェタミン、メチルフェニデート、プレグネノロン、エリスロポエチン、オキシトシン、ラモトリギン、モダフィニル、バレニクリン) の併用に関する認知機能の改善に関するエビデンスは乏しい (D)。

これらエビデンスより、有効性と安全性を考慮すると、統合失調症の認知機能障害について、SGAs を用い、抗コリン薬やベンゾジアゼピン受容体作動薬をはじめとした他の薬剤を併用しないことを強く推奨する (1B)。

なお、統合失調症の認知機能障害には、心理社会的治療が重要な役割を果たしていることは言うまでもなく、これについてはパート 1 「統合失調症の治療計画策定」の第二章「統合失調症の治療総論」に記載されているため、そちらを参照されたい。

【参考文献】

- 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, Horan WP, Lee J: Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* 18: 146-161, 2019
- 3) Green MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153: 321-330, 1996
- 4) Ohi K, Sumiyoshi C, Fujino H, et al: A brief assessment of intelligence decline in schizophrenia as represented by the difference between current and premorbid intellectual quotient. *Front Psychiatry* 8: 293, 2017
- 5) Sumiyoshi C, Fujino H, Sumiyoshi T, et al: Usefulness of the Wechsler Intelligence Scale short form for assessing functional outcomes in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 245: 371-378, 2016
- 6) Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC: Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-

- term or long-term treatment? *J Psychopharmacol* 26: 1167-1174, 2012
- 7) Crowe SF, Stranks EK: The residual medium and long-term cognitive effects of benzodiazepine use: an updated meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol* 33: 901-911, 2018
 - 8) Eum S, Hill SK, Rubin LH, et al: Cognitive burden of anticholinergic medications in psychotic disorders. *Schizophr Res* 190: 129-135, 2017
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Tellés G, et al: Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia—a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 131: 185-196, 2015
 - 12) Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, et al: Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 70: 127-134, 2014
 - 13) Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, et al: Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry* 18: 53-66, 2013