

第7章 その他の臨床的諸問題2

CQ7-1 精神運動興奮状態に対して推奨される薬物治療はどれか？

【推奨】

統合失調症の精神運動興奮状態に対して、経口抗精神病薬の有効性が報告されている (D)。各薬剤間で精神運動興奮状態に対する効果に大きな差はないとされるが (C)、経口の第二世代抗精神病薬 (second generation antipsychotics : SGAs) は経口のハロペリドールに比し錐体外路症状などの忍容性に優れている (D)。以上より、経口投与の場合は SGAs による薬物療法を弱く推奨する (2D)。筋注製剤の使用については、オランザピン筋注、ハロペリドール筋注、それぞれプラセボと比較して有効である (C)。一方でハロペリドール筋注は錐体外路症状の発現が多いとされるため (C)、オランザピン筋注を弱く推奨する (2C)。

経口投与と筋注投与の比較においては精神運動興奮状態の改善について違いが認められない (D)。以上より、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)。

【解説】

統合失調症患者では、精神病性の症状として急性の行動障害がみられることがあり、被害妄想や幻聴、幻視などによって二次的に他者への攻撃性が生じることがある。急性の行動障害に対してまずは適切な心理的・行動的アプローチを行うことが必須であり、その上で経口投与を行うことが原則と考えられ、経口投与が不可能な場合に、筋注投与や静注投与による急速な鎮静が行われる¹⁾。

精神運動興奮状態において、経口抗精神病薬 (ハロペリドール、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、アセナピン) の、プラセボに対する有効性を裏付ける複数の研究が発表されている²⁻¹⁵⁾ が (D)、精神運動興奮状態の改善における薬剤間の明確な違いは報告されていない (C)。一方で第一世代抗精神病薬 (first generation antipsychotics : FGAs) を代表するハロペリドールと比較して SGAs では錐体外路症状などの有害事象が少ないと報告されている (D)。もっとも、いずれの研究でも組み入れ対象患者の行動障害レベルは中程度にとどまっており、被験者には単剤治療として SGAs が投与されており、頓用として薬剤を追加した場合の有効性や安全性は検証されておらず、経口投与の SGAs は弱く推奨される (2D)。

筋注用注射剤では、オランザピン筋注のプラセボに対する有効性を裏付ける複数の研究が発表され¹⁶⁻²¹⁾ (C)、ハロペリドール筋注のプラセボに対する有効性を裏付ける研究も複数発表されている^{19,22)} (C)。その他、オランザピンとハロペリドール、オランザピンとハロペリドール+ロラゼパムを比較した報告もあるが^{20,21)}、どちらも効果に有意差はなかったとしている

(C). 副作用については、オランザピンとハロペリドールとプラセボの比較試験で、ハロペリドール投与群で有意に QT 延長がみられたとする報告がある²³⁾ (C).

抗精神病薬と向精神薬を併用した場合のエビデンスとしては、ハロペリドールとプロメタジンの筋注用注射剤併用についていくつかの報告があり、それらによると、これら2剤の併用はハロペリドール単剤に比べて効果および忍容性で優れ²⁴⁾ (D)、これら2剤の併用とミダゾラム単剤を比べるとミダゾラム単剤の方がより早く鎮静効果が得られ²⁵⁾ (C)、これら2剤の併用とロラゼパム単剤を比べるとロラゼパム単剤は鎮静効果が得られるのに時間がかかり²⁶⁾

(C)、これら2剤の併用はオランザピン筋注と同程度の有効性だが、オランザピン筋注より持続効果が長い可能性がある²⁷⁾ (C) とのことであった。しかし、英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Care Excellence : NICE) はプロメタジン筋注のエビデンスに疑問を呈している²⁸⁾。

抗精神病薬の経口投与と筋注投与の比較においては精神運動興奮状態の改善について有意差がなかった^{4,5)} (C)。静注投与を含む他の投与との比較について信頼できるエビデンスは得られず、どのような順番で投与を行えば有効であるかについて検討している報告も、現段階では確認できない。

精神運動興奮状態の改善のほかに、死亡の減少と生活の質 (quality of life : QOL) の改善は重要なアウトカムであるが、これらに関する明確なエビデンスは得られず、すべての有害事象 (死亡を除く) についてもごく一部しか報告がないため、報告されたもののみを記述した。

以上より、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)。

【参考文献】

- 1) Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, et al: Assessment and management of agitation in psychiatry: expert consensus. *World J Biol Psychiatry* 17: 86-128, 2016
- 2) 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 [Article in Spanish]. *Actas Esp Psiquiatr* 36: 151-157, 2008
- 3) Higashima M, Takeda T, Nagasawa 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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 (Suppl 2): 17-21, 2001
 - 10) Kinon BJ, Stauffer 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
 - 11) Battaglia J, Houston JP, Ahl J, et al: A post hoc analysis of transitioning to oral treatment with olanzapine or haloperidol after 24-hour intramuscular treatment in acutely agitated adult patients with schizophrenia. *Clin Ther* 27: 1612-1618, 2005
 - 12) 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 clinical trials. *J Clin Psychiatry* 68: 662-668, 2007
 - 13) Chengappa KN, Goldstein JM, Greenwood M, et al: A post hoc analysis of the impact on hostility and agitation of quetiapine and haloperidol among patients with schizophrenia. *Clin Ther* 25: 530-541, 2003
 - 14) Hatta K, Kawabata T, Yoshida K, et al: Olanzapine orally disintegrating tablet vs. risperidone oral solution in the treatment of acutely agitated psychotic patients. *Gen Hosp Psychiatry* 30: 367-371, 2008
 - 15) 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
 - 16) Perrin E, 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
 - 17) 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
 - 18) 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

- 19) Battaglia J, Lindborg SR, Alaka K, et al: Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. *Am J Emerg Med* 21: 192-198, 2003
- 20) Chan HY, Ree SC, Su LW, et al: A double-blind, randomized comparison study of efficacy and safety of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in patients with schizophrenia and acute agitated behavior. *J Clin Psychopharmacol* 34: 355-358, 2014
- 21) Huang CL, Hwang TJ, Chen YH, et al: Intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus lorazepam for the treatment of acute schizophrenia with agitation: an open-label, randomized controlled trial. *J Formos Med Assoc* 114: 438-445, 2015
- 22) Breier A, Meehan K, Birkett M, et al: A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59: 441-448, 2002
- 23) Lindborg 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
- 24) Huf G, Coutinho ES, Adams CE: Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 335: 869, 2007
- 25) TREC Collaborative Group: Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 327: 708-713, 2003
- 26) 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
- 27) Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, et al: Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 335: 865, 2007
- 28) National Institute for Health and Care Excellence: Evidence Summary of Unlicensed/Off-Label Medicines: Rapid tranquillisation in mental health settings: promethazine hydrochloride. ESUOM 28, 2014
<https://www.nice.org.uk/advice/esuom28/>

CQ7-2 統合失調症の緊張病に推奨される治療法はどれか？

【準推奨】

統合失調症の緊張病に限定した抗精神病薬の有効性や安全性について十分なエビデンスは存在しない。そのため、鑑別診断を行い、全身状態に十分注意した上で、通常統合失調症の治療に準じた薬物療法を検討することが望ましい。悪性症候群が疑われる場合には、直ちにその治療に移行することが望ましい。

統合失調症に限らずさまざまな疾患に関連する緊張病症状に対して、電気けいれん療法（electroconvulsive therapy：ECT）やベンゾジアゼピン受容体作動薬の有効性が報告されているので、安全性には注意が必要であるが、ECTやベンゾジアゼピン受容体作動薬を検討することは望ましい。

【解説】

DSM-5によると緊張病の本質的な特徴は精神運動の顕著な障害であり、いわゆる昏迷のような精神活動の著しい低下から、常同症や外的刺激によらない興奮といった活動性の病的な亢進まで幅広い複雑な臨床像を呈する疾患単位であり、それは統合失調症を含めた他の精神疾患に関連するもの、他の医学的疾患に関連するもの、特定不能のものに分けられている¹⁾。

緊張病と考えられる病態を診る際は、統合失調症の既往の有無にかかわらず、まずは脳炎を含めた感染症、神経疾患、内分泌・代謝疾患などのさまざまな器質的な要因が背景にあることを想定して原因検索を行う必要がある。近年では特に自己免疫性脳炎などを含めた免疫システムとの関連も指摘されている²⁾。緊張病は深部静脈血栓症や肺塞栓症などの生命の危機をきたす身体疾患を引き起こす可能性があり、しばしば入院加療を必要とし、経管栄養や中心静脈栄養など脱水や低栄養を改善するなどの処置も必要である³⁾。また、悪性症候群との鑑別も重要であり、疑われる場合は直ちにその治療に移行する。全身状態の悪化による長期臥床は廃用症候群などによって、その後の生活の質（quality of life：QOL）を落とす可能性も高い。そのため死亡リスクやQOLの低下を防ぐためにも、速やかに緊張病の鑑別および治療を行うことが重要である。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、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。

統合失調症の緊張病に対する抗精神病薬の有効性についてRCTは存在していないが、緊張病に関するレビューでは、第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics：FGAs）ではしばしば効果がなく、緊張病症状の悪化を引き起こす可能性があるとも言われているため⁴⁾、緊張病の薬物療法としてFGAsを選択することには慎重さが求められる。また第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics：SGAs）に関しても一定の見解は得られておらず、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾールなどが、ベンゾジ

アゼピン受容体作動薬などで症状の改善が認められない緊張病症例に対して有効性が確認されたとする報告がある一方で、SGAs で緊張病症状の悪化や悪性症候群を引き起こす可能性もあるとの報告があり、注意が必要である⁵⁾。また抗精神病薬治療により緊張病状態を呈する neuroleptic-induced catatonia (NIC) について、それが悪性症候群の初期症状である可能性も指摘されている⁶⁾。統合失調症の緊張病 50 例に対してロラゼパムを投与し、無効となった症例に対して ECT あるいは向精神薬の経口投与を実施した臨床試験があるが、そこではベンゾジアゼピン受容体作動薬は 2%の改善にとどまったことに対し、抗精神病薬はクロロプロマジン 68%、リスペリドン 26%、ハロペリドール 16%で改善が得られたとして、その有効性が相対的に高かったことを報告している⁷⁾。抗精神病薬治療による緊張病症状の改善のエビデンスは非常に弱いながらも存在することが確認されたが、緊張病が統合失調症によるものなのか、抗精神病薬による NIC など悪性症候群の初期症状によるものなのかを十分に鑑別した上で、全身状態に注意しながら薬物療法を行うことが望ましい。

ECT については、統合失調症および他の精神疾患における緊張病に対する ECT の有効性に関するメタ解析 [N (研究数) =28, n (患者数) =564] で、緊張病症状の改善が有意に得られることが報告されている⁸⁾。また、維持期に緊張病を呈した統合失調症のレビューにおいて、ECT 施行歴のある維持期の多くの例で緊張病症状が再び認められていることが指摘されている⁵⁾、その一方で、ECT で寛解した統合失調症の緊張病 11 例に ECT 維持療法を行うと、再発率が少なくなることを報告した研究もある⁹⁾。有害事象については、前述のメタ解析で ECT 中の不整脈、ECT 後の記憶障害などが報告されており、ECT 特有の有害事象が増加する可能性があるために注意が必要である⁸⁾。ECT は緊張病症状を改善し、統合失調症の緊張病に対しても有効であるが、有害事象が増加する可能性もあるため、統合失調症の緊張病の治療では、ECT の導入では安全性に十分注意する。

ロラゼパムについては、慢性期の統合失調症の緊張病に対して、その投与の前後で症状の改善に有意差は認められなかったとする RCT もあるが¹⁰⁾、急性期の緊張病に対して寛解を認めたとするケースシリーズもある¹¹⁾。緊張病を呈した統合失調症の観察研究の文献を集めたレビューでは、ロラゼパムが最も使用されており、よく用いられている使用量は 8~24mg/日とされている⁵⁾。以上より、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は、統合失調症の緊張病に対する緊張病症状の改善を認める可能性があるため、統合失調症の緊張病の治療において、その使用を検討することを考慮する。その他の薬剤についての有効性のエビデンスは乏しいため、それらの使用は勧められない。

統合失調症の緊張病を含むすべての緊張病は、患者の QOL を低下させるのみならず生命に関わることもある病態であり、早急な対処が必要であるにもかかわらず、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。今後、さらに緊張病の病態解明が進められ、その治療法についてのエビデンスが蓄積される必要が望ま

れる。

【参考文献】

- 1) American Psychiatric Association (原著), 日本精神神経学会 (日本語版用語監修), 高橋三郎, 大野 裕 (監訳), 染矢俊幸, 神庭重信, 尾崎紀夫, 他(訳): DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2014
- 2) Rogers JP, Pollak TA, Blackman G, et al: Catatonia and the immune system: a review. *Lancet Psychiatry* 6: 620-630, 2019
- 3) Walther S, Stegmayer K, Wilson JE, et al: Structure and neural mechanisms of catatonia. *Lancet Psychiatry* 6: 610-619, 2019
- 4) Pelzer AC, van der Heijden FM, den Boer E: Systematic review of catatonia treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14: 317-326, 2018
- 5) Ungvari GS, Gerevich J, Takács R, et al: Schizophrenia with prominent catatonic features: a selective review. *Schizophr Res* 200: 77-84, 2018
- 6) Lee JW: Neuroleptic-induced catatonia: clinical presentation, response to benzodiazepines, and relationship to neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 30: 3-10, 2010
- 7) Hatta K, Miyakawa K, Ota T, et al: Maximal response to electroconvulsive therapy for the treatment of catatonic symptoms. *J ECT* 23: 233-235, 2007
- 8) Leroy A, Naudet F, Vaiva G, et al: Is electroconvulsive therapy an evidence-based treatment for catatonia? A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 268: 675-687, 2018
- 9) Suzuki K, Awata S, Takano T, et al: Continuation electroconvulsive therapy or relapse prevention in middle-aged and elderly patients with intractable catatonic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 59: 481-489, 2005
- 10) Ungvari GS, Chiu HF, Chow LY, et al: Lorazepam for chronic catatonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Psychopharmacology (Berl)* 142: 393-398, 1999
- 11) Lin CC, Huang TL: Lorazepam-diazepam protocol for catatonia in schizophrenia: a 21-case analysis. *Compr Psychiatry* 54: 1210-1214, 2013

CQ7-3 病的多飲水・水中毒に対して推奨される薬物治療はあるか？

【準推奨】

病的多飲水に対する抗精神病薬治療として、第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics：SGAs）が有効である可能性があるため、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。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。抗精神病薬以外の向精神薬による薬物治療で望ましいものはない。

【解説】

本邦の精神科病院患者の10～20%に多飲水、3～4%に水中毒があると報告されている¹⁾。欧米でも同等の頻度が報告されている²⁾。水中毒によって低ナトリウム血症を合併すると、心不全、意識障害、けいれん、横紋筋融解症、悪性症候群を引き起こし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多くない。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が多く、薬物療法に焦点を当てた報告は少なく、エビデンスレベルも低い。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。

病的多飲水に有用な抗精神病薬について、1本の二重盲検のRCT、4本の単群試験、1本の横断研究、3本の症例集積研究、52本の症例報告をまとめた最近の系統的レビュー⁵⁾にて検討を行った。二重盲検のRCTではオランザピンとハロペリドールによる改善に有意差はなかった。2本の単群試験ではクロザピンの効果が示唆されたが、残りの2本の単群試験ではリスペリドンが無効であった。横断研究からは低ナトリウム血症の頻度はFGAs 26.1%に対して、クロザピン 3.4%、他のSGAs 4.9%と、SGAsでリスクが低かった。2本の症例集積研究ではクロザピンの効果が示唆されていた。クロザピンによる治療が有効であるという報告が多い。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。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も考えられる。したがって、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。

次に、病的多飲水に有用な他の向精神薬の薬物治療についての検討を行った。抗生物質である demeclocycline とオピオイド拮抗薬であるナロキソンの有効性と安全性を検討した2本のごく小規模のプラセボ対照二重盲検 RCT が存在するが、いずれも有意な情報は得られていない⁶⁾。アンジオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬、オピオイド拮抗薬、demeclocycline、カ

ルバマゼピン，リチウムによる治療効果が報告されているが，いずれも症例数が少なく評価も一定ではない⁶⁾。さらに，併用による副作用発現のリスクも明らかでないことから，望ましい薬物治療はないと考えられよう。

【参考文献】

- 1) 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
- 2) de Leon J: Polydipsia—a study in a long-term psychiatric unit. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 253: 37-39, 2003
- 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) Kirino S, Sakuma M, Misawa F, et al: Relationship between polydipsia and antipsychotics: a systematic review of clinical studies and case reports. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 96: 109756, 2020
- 6) Brookes G, Ahmed AG: Pharmacological treatments for psychosis-related polydipsia. Cochrane Database Syst Rev (4): CD003544, 2006

CQ7-4 妊娠中の統合失調症に抗精神病薬は有用か？

【準推奨】

妊娠中の統合失調症の抗精神病薬治療は、再発と入院を減少させると考えられる。

本人の有害事象および新生児不適応症候群は増加する可能性があるとはいえ、一般に新生児不適応症候群は対症療法のみで治癒することが多いものであり、胎児の有害事象のリスクの増加も認められず、児の神経発達の遅れのリスクも認められないため、抗精神病薬による治療を行うことが望ましい。

【解説】

統合失調症患者の妊娠は、本人とその家族、さらにはその担当医療者にもさまざまな心配をもたらす。「妊娠に伴って病状はどう変化するのだろうか？」「妊娠中に抗精神病薬を継続するのは大丈夫なのだろうか？」「胎児への影響はないのだろうか？」の切実な臨床疑問が容易に思い浮かぶ。しかし、実際にそれらに対して臨床研究を試みるべく、その研究デザインを検討しても、質の高いエビデンスが得られる無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) としての実施は困難である。少ないながら存在する観察研究のエビデンスの質は十分に高いものとはいえない。本 CQ に該当する系統的レビューや 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。なお、『周産期メンタルヘルス コンセンサスガイド 2017』¹⁾ や『産婦人科診療ガイドライン—産科編 (2017)』²⁾ では、患者や家族への説明、薬物療法以外の対応、妊娠糖尿病への対応、他職種との連携などについても言及されているため、参照することが望ましい。

妊娠中の統合失調症に限定した抗精神病薬治療による母親の再発、母親の入院についての信頼できる研究は存在しないものの、一般に統合失調症においては抗精神病薬治療により再発と入院が減少することが示されており (CQ2-1 参照)、それは妊娠中の統合失調症においても同様と考えることができよう。

妊娠中の統合失調症に対する抗精神病薬治療におけるすべての有害事象についての検索を行うと、統合失調症患者に限定した研究はなく、妊娠中の抗精神病薬曝露による妊娠糖尿病の発症に関する研究が主であったため、これについての検討を行った。英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Care Excellence: NICE) による『NICE ガイドライン 2018』でのメタ解析 [N (研究数) = 3, 抗精神病薬曝露群 n (患者数) = 1,397, 非曝露群 n = 1,316,979] では、抗精神病薬投与は妊娠糖尿病のリスク増加と有意な関連が認められたものの (オッズ比 2.32, 95%信頼区間 1.53~3.52)、統合失調症に限定したメタ解析はなかった³⁾。『NICE ガイドライン 2018』以降、文献検索を行った時点までに発表された 2 つ

の研究では、第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics : SGAs）に対する曝露は妊娠糖尿病発症と関連していなかった^{4,5)}。薬剤ごとの研究では、アリピプラゾールやリスペリドンでは妊娠糖尿病のリスク増加は認められなかったものの^{6,7)}、オランザピン（リスク比 1.61, 95%信頼区間 1.13~2.29）やクエチアピン（リスク比 1.28, 95%信頼区間 1.01~1.62）では認められた⁷⁾。以上を踏まえると、抗精神病薬の使用により妊娠糖尿病が増える可能性がある。

新生児不適応症候群は、妊娠中に妊婦が服用した薬剤が胎盤を通して胎児に移行し、出生後の新生児に振戦、嗜眠、筋緊張の低下や亢進、けいれん、振戦、易刺激性、呼吸異常、下痢、嘔吐、哺乳不良などが生じる症候群である。新生児不適応症候群について統合失調症患者および精神疾患患者の抗精神病薬服用の有無について検討した研究はなかった。抗精神病薬曝露群において非曝露群と比較して新生児不適応症候群が多い可能性を示唆する研究はあるが、この研究では他の向精神薬を含めた多剤併用群においては多い可能性が示唆されたが、抗精神病薬単剤治療群では非曝露群との違いは認められなかった⁸⁾。一般に新生児不適応症候群は対症療法のみで治癒することが多いものである。そのため、担当医療者は妊婦が服薬していることを分娩施設に周知し、それを受けた分娩施設は出産後の新生児の状態について注意深く経過観察することで適切な対応となる。以上より、予防のために抗精神病薬を中止する必要はないと考えられる。胎児の有害事象の1つである先天奇形について、一般的な発生率は文献により異なり3~5%程度とされている²⁾。妊娠中の抗精神病薬曝露（統合失調症に限った研究ではない）と先天奇形のリスクの関係については、妊娠初期に第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics : FGAs）や SGAs に曝露されても、非曝露の妊娠と比較して先天大奇形および心奇形のリスク増加は認められなかった⁹⁾。妊婦が抗精神病薬に曝露されても在胎週数に比して小さい児の割合は変わることがなく³⁾、早産のリスクも違いは認められなかった^{3,5)}とされている。以上を踏まえると、妊娠中の統合失調症について、抗精神病薬により先天大奇形、在胎週数に比して小さい児、早産などの胎児の有害事象のリスクの増加が認められるとはいえないと考えられた。妊娠中の統合失調症における抗精神病薬使用が児の神経発達に与える影響に関しては、抗精神病薬曝露群（n=76）と非曝露群（n=76）で生後52週時の発達検査の平均スコアや発達遅延率には統計学的有意差はみられなかったとする報告がある¹⁰⁾。

以上より、妊娠中の統合失調症には抗精神病薬による治療を行うことが望ましい。

【参考文献】

- 1) 日本周産期メンタルヘルス学会：周産期メンタルヘルス コンセンサスガイド 2017
<http://pmhguideline.com/>
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会（編・監）：産婦人科診療ガイドライン—産科編 2017. 日本産

科婦人科学会事務局, 東京, 2017

- 3) National Collaborating Centre for Mental Health Royal College of Psychiatrists' Research and Training: Antenatal and Postnatal Mental Health: the Nice Guideline on Clinical Management and Service Guidance, Updated Edition. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, UK, 2018
- 4) Panchaud A, Hernandez-Diaz S, Freeman MP, et al: Use of atypical antipsychotics in pregnancy and maternal gestational diabetes. *J Psychiatr Res* 95: 84-90, 2017
- 5) Vigod SN, Gomes T, Wilton AS, et al: Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *BMJ* 350: h2298, 2015
- 6) Bellet F, Beyens MN, Bernard N, et al: Exposure to aripiprazole during embryogenesis: a prospective multicenter cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 24: 368-380, 2015
- 7) Park Y, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, et al: Continuation of atypical antipsychotic medication during early pregnancy and the risk of gestational diabetes. *Am J Psychiatry* 175: 564-574, 2018
- 8) Sadowski A, Todorow M, Brojeni PY, et al: Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *BMJ Open* 3: e003062, 2013
- 9) Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Patorno E, et al: Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry* 73: 938-946, 2016
- 10) Peng M, Gao K, Ding Y, et al: Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology (Berl)* 228: 577-584, 2013

CQ7-5 産後（授乳婦を含む）の統合失調症の女性に抗精神病薬は有用か？

【準推奨】

産後（授乳婦を含む）の統合失調症の女性における抗精神病薬治療は再発と入院を減少させると考えられる。抗精神病薬を服用しながら母乳を与えた場合でも、児への影響が起こる可能性は低いと考えられる。そのため、産後（授乳婦を含む）の統合失調症の女性に抗精神病薬による治療を行うことが望ましい。

【解説】

統合失調症患者の出産後に、当事者、家族、その担当医療者がまず心配することは、「授乳はできるのだろうか？」である。現場では、授乳したいという当事者の気持ちが非常に強くなり、新生児への影響を心配して内服を中断し再発をきたしてしまったり、「薬を飲んでいるなら授乳してはいけない」と言われ、不本意ながら授乳をあきらめたりなど、さまざまな状況に遭遇する。しかしながら、この臨床疑問に対して無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を実施することは困難であり、入手できる観察研究においても十分なエビデンスのものは少なく、現状では評価が難しい臨床疑問にとどまっている。本 CQ に該当する系統的レビューや 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。なお、日本周産期メンタルヘルス学会による『周産期メンタルヘルス コンセンサスガイド 2017』¹⁾ では、患者や家族への説明、薬物療法以外の対応、他職種との連携などについても言及しているため、本 CQ を利用するにあたってはこのガイドも参照することが望ましい。

妊娠中の統合失調症に限定した抗精神病薬治療による母親の再発と母親の入院についての信頼できる研究は存在しないものの、統合失調症においては抗精神病薬治療による再発と入院が減少することが示されている（CQ2-1 参照）。

抗精神病薬は母乳中へ分泌されるため、児は母乳を通じて薬物を摂取することになる。母乳を通じて乳児が摂取する薬剤量に関する指標として、相対的乳児投与量がある。これは、当該薬物の乳児に対する投与常用量（mg/kg/日）に対する、乳児が母乳を通じて摂取する総薬物量（mg/kg/日）の割合（%）である。なお、乳児への投与常用量が決まっていないときは、母親の体重あたりの治療量で代用する。『産婦人科診療ガイドライン—産科編』では、「薬物の種類にもよるが相対的乳児投与量が 10%をはるかに下回る場合には、児への影響は少ないと見積もられる。一方、相対的乳児投与量が 10%を大きく超える場合には、相当の注意が必要である」とされている²⁾。

第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics：SGAs）と母乳栄養に関するレビューでは、オランザピンの相対的乳児投与量は約 1.6%、クエチアピンは 1%未満、リスペリドンは約 3.6%であることが報告されている。アリピプラゾールは症例が少ないこともあ

り、0.7～8.3%と幅があるが、いずれも10%には満たない³⁾。また、児への重大な副作用は報告されていないことから、抗精神病薬の内服と授乳は両立できると考えられている。『周産期メンタルヘルス コンセンサスガイド 2017』においても、「母親が母乳育児を強く希望し、児の排泄・代謝機能が十分な場合、精神障害の治療に用いられる薬剤の大半において授乳を積極的に中止する必要はない」となっている¹⁾。しかし、児の傾眠傾向やイライラ、体重増加不良といった症例報告はよくみられるため、抗精神病薬を内服している母親が児に母乳を与える場合には、飲み具合、眠り方、機嫌、体重増加などに注意することを説明し、これらに異常が認められた場合には担当医療者に報告するように指導する。産後の統合失調症の女性が抗精神病薬を服用した場合に、児の健康が向上するか、児の発達の遅れが増加するか、母親の虐待が減少するか、母性が向上するかについて、これらを調べた研究をみつけることができなかった。しかし、上述の通りSGAsと母乳栄養に関しては、どの薬剤においても相対的乳児投与量は10%に満たず、児への重大な副作用の報告はないため、児への影響が起こる可能性は低いと考えられる。

統合失調症の再発による当事者およびその育児に対する影響は大きいと考えられ、抗精神病薬を服用しながら母乳を与えた場合でも、児への影響が起こる可能性は低いと考えられるため、産後（授乳婦を含む）の統合失調症の女性に抗精神病薬による治療を行うことが望ましい。

【参考文献】

- 1) 日本周産期メンタルヘルス学会：周産期メンタルヘルス コンセンサスガイド 2017
<http://pmhguideline.com/>
- 2) 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会（編・監）：産婦人科診療ガイドライン—産科編 2017. 日本産科婦人科学会事務局，東京，2017
- 3) Uguz F: Second-generation antipsychotics during the lactation period: a comparative systematic review on infant safety. J Clin Psychopharmacol 36: 244-252, 2016

Q7-6 初回エピソード精神病に抗精神病薬治療は有用か？

【準推奨】

初回エピソード精神病患者の急性期に抗精神病薬治療を行うと、80%以上の患者の精神症状が改善する。よって、初回エピソード精神病患者の急性期治療において、抗精神病薬治療が望ましい。なお、精神症状全般の改善とすべての理由による治療中断の減少について、抗精神病薬間の違いは明確ではない。

抗精神病薬治療後に寛解・安定した初回エピソード精神病患者に関して、抗精神病薬の中止による再発リスクは2か月以上2年になるまで高いが、すべての理由による治療中断率、精神症状、生活の質（quality of life：QOL）について、抗精神病薬の中止と継続の間に違いはない。再入院率は5年以上にわたって中止した方が高く、初回入院の退院直後および1年未満に抗精神病薬を中止した場合、死亡は増加する。以上より、寛解・安定した初回エピソード精神病患者に対し、少なくとも2年は抗精神病薬維持療法を継続することが望ましいが、中止しても再発しない患者が少なからず存在することから、その中止の是非については、患者と医師の共同意思決定（shared decision making：SDM）によってなされることが望ましい。

【解説】

初回エピソード精神病は、幻覚、妄想、興奮、昏迷、緊張病症状などの精神症状や著しい行動障害を初めて呈した状態である。初回エピソード精神病に関する臨床研究では、統合失調症、統合失調感情障害、妄想性障害、統合失調症様障害、短期精神病性障害などを鑑別することなく、まとめて初回エピソード精神病として組み入れているという問題があったが、それというのも、実臨床の場面では上記疾患の鑑別が困難なことは少なくなく、急性期においてはその精神症状の重症度ゆえに何らかの介入をせざるを得ないことが多く、それゆえにそうした問題が生じていたと理解することができる。さらに、初回エピソード精神病に関する臨床研究を困難にする側面として、初回エピソード精神病に対する抗精神病薬の継続投与の是非に関する問題がある。というのは、抗精神病薬治療により寛解・安定した統合失調症、その他の精神疾患の診断を満たす症状が認められていない患者に対して、抗精神病薬を継続的に投与することには賛否があるからである。なぜなら、統合失調症であれば抗精神病薬治療の継続が必要であろうが、統合失調症ではない場合には抗精神病薬治療の継続は必須とは言えないからであり、その継続が時に患者およびその家族に安全性の懸念や経済的負担を強いるからである。

実際、初回エピソード精神病についての文献を検索すると、そうした実臨床の状況を反映してか、急性期では抗精神病薬とプラセボを比較した無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）はなく、抗精神病薬同士の比較研究のみが存在するに過ぎない。抗精神病薬治療により寛解・安定した初回エピソード精神病患者に対しては抗精神病薬継続とプラセボを比較したRCTが存在するという状況になっていることが確認された。よって、本CQに該当する系統的レビューや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。

シングルグループメタ解析によると 81.3%の初回エピソード精神病患者は、精神症状が抗精神病薬治療によりベースラインから改善している¹⁾ [N (研究数) =17, n (患者数) = 3,156]。なお直接比較はできないが、この治療反応率は統合失調症における反応率²⁾

(51%) に比べて高い可能性がある。初回エピソード精神病患者の急性期治療に関し、12 種類の抗精神病薬の有効性と忍容性を検討したネットワークメタ解析がなされている³⁾ (N= 19, n=2,669)。本邦承認済みの薬剤について記すと、精神症状全般の改善に関して、オランザピンおよびリスペリドンはハロペリドールよりも優れており、他の薬剤間では有意差は認めなかった。すべての理由による治療中断率に関して、アリピプラゾール、クエチアピン、リスペリドン、オランザピンはハロペリドールよりも優れていたが、他の薬剤間では有意差は認めなかった。よって、抗精神病薬治療が望ましく、第二世代抗精神病薬の一部についてはハロペリドールより望ましい可能性がある。

抗精神病薬治療後に寛解・安定した初回エピソード精神病患者に対する抗精神病薬治療の維持群と中止群の再発率を比較した RCT のメタ解析⁴⁾ (N=10, n=739) によると、抗精神病薬を中止してから 12 か月が経過した群は、その期間に抗精神病薬を維持していた群と比較して再発率が高かった [中止群 54.3%, 維持群 24.0%, 治療効果発現必要症例数=3]。サブグループ解析では、抗精神病薬の中止から 2 か月が経過した時点から、少なくとも中止期間が 2 年 (24 か月) になるまで、その再発率の差は統計学的有意差を認めた [2 か月: 中止群 13.0%, 維持群 5.8%, 治療効果発現必要症例数=13; 18~24 か月: 中止群 60.6%, 維持群 34.6%, 治療効果発現必要症例数=4]。以上により、寛解・安定した初回エピソード精神病患者に対して、抗精神病薬を 2 か月以上中止すると、再発リスクが有意に高くなり、そのリスクの差は少なくとも中止期間が 2 年 (24 か月) になるまで一貫している。初回エピソード精神病患者のすべての理由による治療中断率 (N=7, n=636) や精神症状の悪化および QOL の悪化について (N =2, n=175), 抗精神病薬治療中止群と維持群の間で有意差は認めなかった⁴⁾。

フィンランドで行われた初回エピソード精神病患者を対象とした 20 年間のコホート研究 (n =8,719) は、5 つの薬剤中止期間に分けて、抗精神病薬の維持群と抗精神病薬の中止群の間で再入院率を比較している⁵⁾。それぞれの期間における再入院率は、①初回入院の退院直後からの抗精神病薬の中止群: 51.4%, 維持群: 32.7%。②1 年未満の抗精神病薬の中止群: 41.2%, 維持群: 28.9%。③1~2 年未満の中止群: 31.0%, 維持群: 28.9%。④2~5 年未満の中止群: 27.7%, 維持群: 23.4%。⑤5 年以上 (平均 7.9 年) の中止群: 24.1%, 維持群: 19.7%であった。抗精神病薬の維持群と比べて抗精神病薬の中止群はすべての期間において再入院率が高く、統計学的有意差を認めた。死亡率は抗精神病薬の維持群 (1.5%) に比べて、初回入院の退院直後から抗精神病薬を中止した群 (4.8%) と 1 年未満で抗精神病薬を中止した群 (2.6%) にお

いて高く、統計学的有意差を認めた。一方で、1～2年未満の死亡率は中止群 1.1%、維持群 3.9%、2～5年未満の死亡率は中止群 1.5%、維持群 2.9%、5年以上（平均 7.9年）の死亡率は中止群 1.5%、維持群 0%であった。これらの期間については、死亡数が少なく統計学的な解析はされていない。

寛解・安定した初回エピソード精神病患者においては、抗精神病薬の中止は継続と比較して、少なくとも2～5年間にわたり再発率・再入院率・死亡率を高め、治療中断率・精神症状・QOLには違いがないため、平均的な患者に対する期待値としては少なくとも2年間は継続することが望ましいと考えられる。ここで、12か月間抗精神病薬を中止した患者の45.7%（中止しない場合は76.0%）、18～24か月間抗精神病薬を中止した患者の39.4%（中止しない場合は65.4%）は再発を経験しなかったことにも留意したい。これは、本研究の対象患者には、長期間の抗精神病薬療法が必要な統合失調症のみならず、比較的短期間で症状が消失する統合失調症様障害、短期精神病性障害などの疾患が含まれているためであると考えられるところである。しかしながら、現在、これらの患者を鑑別する臨床的手段もバイオマーカーも、臨床医は持ちあわせていない。したがって、臨床医は統合失調症、その他の精神疾患について、可能な範囲で鑑別診断をするように努め、診断が確定された時点で、その診断に基づいた最良の治療方針を検討すべきであろう。なお、以上の配慮を最大限試みても診断の確定が困難な患者については、どのように対処すべきであろうか。これに対する明確な答えは、本ガイドラインでは示すことはできないが、抗精神病薬の中止をすることで再発する患者が多い一方、少なくない患者が再発せず、病気を持たない人生を歩むことができる可能性もあることを踏まえて、治療方針は患者と医師とで本CQの内容を共有した上でSDMをするべきであろう。

【参考文献】

- 1) Zhu Y, Li C, Huhn M, et al: How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 27: 835-844, 2017
- 2) 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
- 3) Zhu Y, Krause M, Huhn M, et al: Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Lancet Psychiatry* 4: 694-705, 2017
- 4) Kishi T, Ikuta T, Matsui Y, et al: Effect of discontinuation v. maintenance of antipsychotic medication on relapse rates in patients with remitted/stable first-episode psychosis: a meta-analysis. *Psychol Med* 49: 772-779, 2019
- 5) Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H: 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of

antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 175: 765-773, 2018