

4

藥物療法

4 薬物療法

緒言および作成手順

急性の精神疾患、特に興奮を伴う疾患は、エビデンスの作られにくい領域である。その典型である救急・急性期の現場で生じた臨床疑問に対して、その現場に則しかつ信頼に足る解答を見つけることは、意外に容易でない。現場で生じる疑問の多くは、理想的な治療経過を辿らない患者についてである。しかし、Minds法に代表されるような一般的な臨床ガイドラインは、臨床試験に対してインフォームドコンセントを取得できる言えば理想的な患者しか組み入れにくい二重盲検ランダム化臨床試験(RCT)の成果を基にしている。そのため、ガイドラインの推奨内容はそのような患者に対しては有用である一方、対象にしていない現場で治療を試行錯誤するような状況については本質的には答えられない(図1)¹⁾。それどころか机上論が現場を歪めるリスクを伴う。

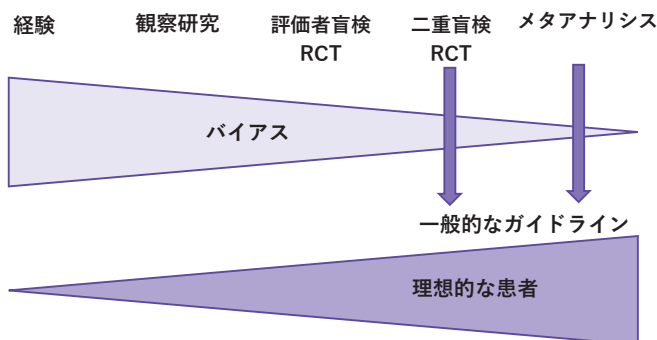


図1 精神科救急の現場で、何を基準に薬剤選択するか？¹⁾

日本精神科救急学会はこのような問題意識をもちながら、先輩からの伝承による多剤併用・大量療法・副作用管理は錐体外路症状のみといった医療慣行に替わる、標準的な精神科救急治療技法を追求してきた。最初のガイドライン(2003年版)には、急性精神病状態における生理学的異常、非経口鎮静に伴う呼吸抑制、ハロペリドール静脈注射(以下、静注)によるQT延長など、東京都立墨東病院で構築された安全面に関するエビデンスを基に、最小限の必要事項を盛り込んだ。2009年版には、当学会が組織したJapan Acute-phase Schizophrenia Trial (JAST) study groupによる効果面のエビデンスを加えた。このJAST study groupは、全国の精神科救急医療機関の多施設共同研究で、厚生労働科学研究費や国立精神・神経医療研究センターの精神・神経疾患研究開発費の補助を受けながら中立を保ってきた。バイアスを減らして質を追求することと過酷な現場で実施することという並びがたい2点の妥協点として、RCTの際には二重盲検でなく評価者盲検で実施してきた。2015年版には、JAST study groupによって2009年から2013年までに行った抗精神病薬早期反応不良例に対する抗精神病薬の切り替え・上乗せ併用・高用量といった介入法のRCTの成果を盛り込んでいる。

しかし、JAST study groupによるRCTでさえ選択基準に該当する症例のすべてが登録されるわけではないことから、2014年以降、全数追跡できる前向きコホート研究デザインに切り替えている。今回の改訂版には、精神科救急入院コホート追跡による治療法評価として実施した研究成果を盛り込んでいる(図2)。

文献的検討については、PubMedにおいて‘schizophrenia’、‘clinical’、‘guideline’を検索語に‘meta-analysis’、‘review’、‘systematic review’、‘human’、‘English’をフィルターとして前回以降(2015年～)を検索し、59報を見出した。このうち32報はschizophreniaが主題でなく、15報は薬物療法が主題でないため除外し、12報を中心に検討を行った。しかし、2000年～2018年のEmbase、Medline、PsycINFO、PubMed、Scopus、Web of Scienceから抽出された24のガイドラインを体系的にレビューしたHuiらの成果を見ると、古いガイドラインの影響を受けて現在の臨床状況にそぐわない結論が導かれる²⁾。それを避けるため本章では最新かつ信頼できる文献としてLeuchtらやCochrane Schizophrenia Groupによるメタ解析、APA Practice Guidelines、Canadian Schizophrenia Guidelines、モーズレイ処方ガイドライン第13版、Tiihonenらのスウェーデンの国家規模データベースに基づく解析を主要な参照先とした。

本章は、即応性・確実性と軌道修正可能・安全性との並立を理想とし、

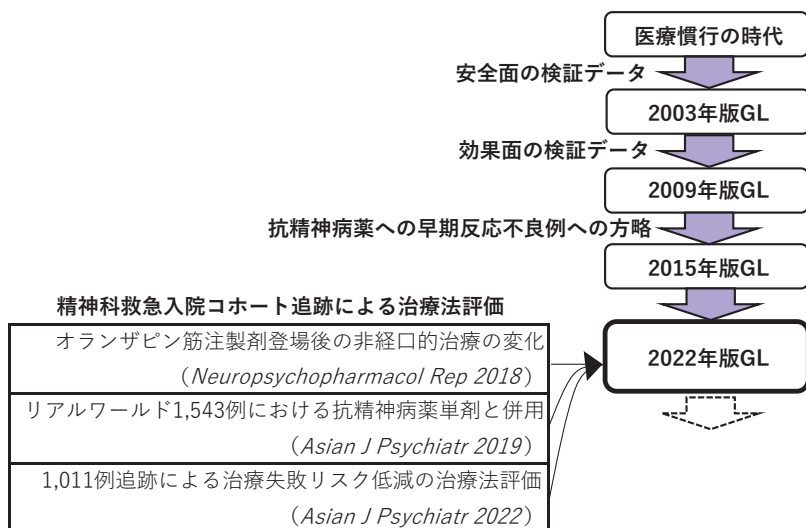


図2 JAST study groupによる精神科救急医療ガイドライン(GL)・薬物療法の改訂工程

現場感覚と実証性との双方を勘案して作成した。このことは同時に、実証性が不十分な事柄については描写しきれなかったことを意味する。いくつかの抗精神病薬が、使い所がありながら記述されていないと読者は感じるであろう。つまり、現場的には、この指針の内容がすべてではないことを付け加えておく。今後も、真の現場からのエビデンスを基に改訂を継続する。そのために建設的なご意見をお寄せいただければ幸いである。

実際の臨床に際しては現場の判断が優先されるべきである。本指針に関して、いかなる原因で生じた障害、損失、損害に対しても筆者らは免責される。

(責任編集：八田耕太郎)

I 焦燥・興奮に対する薬物療法

1. 何を原則とすべきか？

興奮・攻撃性などの標的症状と身体合併症が潜在する可能性を見極めつつ、即応性・確実性と安全性・軌道修正可能な並立を理想とすべきである。

解説

精神科救急の現場では、内向き(自殺の方向)あるいは外向き(暴力の方向)の攻撃性を制御することが第一の仕事である。しかし、その背景にある疾患を短時間で鑑別することがむずかしいこともあり、判断が後手に回ってしまうこともある。また、予期しない合併症が潜在したり、副作用が予想より強く出たりする可能性もある。したがって静穏化あるいは鎮静の方法は、「予測しがたい精神科救急患者の身体状況、精神症状の変化に即応でき、しかもいつでも軌道修正できる」という確実性と安全性を両立する視点から薬剤を選択して組み立てなければならない。

2. どの投与経路を選択するか？

焦燥・興奮を標的に薬剤を投与する場合、患者が診療に協力できるか否か、静穏化でよいのか深い鎮静が必要なのかによって投与経路を決める(図3)。

- 1) 診療に協力できる場合は内服投与を選択すべきである。
- 2) 診療に協力できない場合、目標が静穏化であれば筋肉注射(以下、筋注)を優先することが望ましい。すでに静脈ルートが確保されている場合は、静注を選択してもよい。
- 3) 診療に協力できず、深い鎮静(眠らせる)が必要な場合、静注を選択すべきである。

解説

静穏化ないし鎮静を要する場面では、適切な数のスタッフを集めてからそれを開始する³⁾。CVPPP(包括的暴力防止プログラム)などで訓練を受けたスタッフが望ましい。興奮患者は意識が清明であれば、相対する人の数が多数であることを認識して戦意を喪失し、言語的介入に応じやすくなるからである。もちろん応じなくて抵抗する場合、圧倒的多数で徒手拘束するほうが安全であることはいうまでもない。このように静穏化ないし鎮静は、まず数の力で圧倒してから言語的介入によって開始されることが理想である。冷静に話しかけ援助者であることを伝え、興奮を鎮める。言語的介入による静穏化効果は通常暫時のものであるため、薬物療法の付加が必要である。それによって静穏化した状態が持続することになる(図4)⁴⁾。

診療に協力できる場合は内服投与する。しかし、攻撃性が強すぎたり、

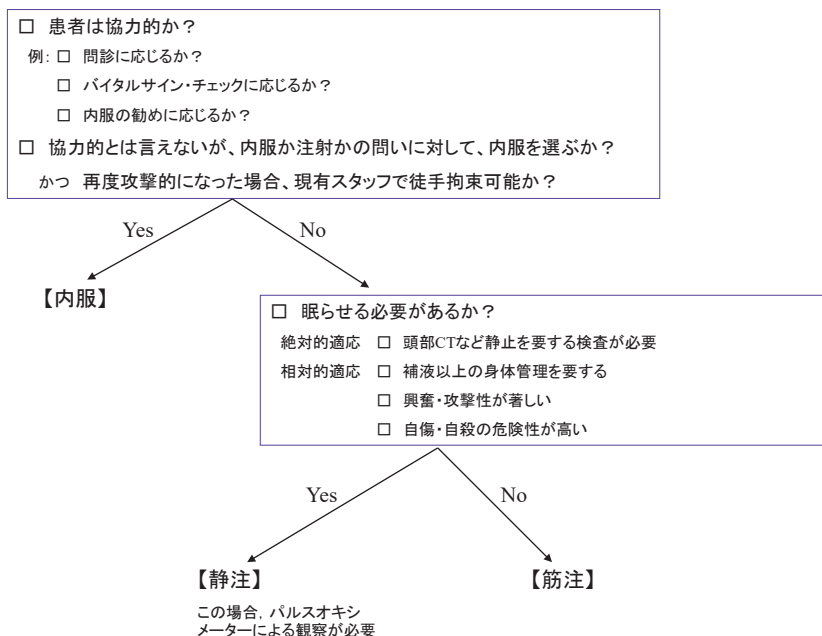


図3 焦燥・興奮に対する薬物療法フローチャート

被害妄想のためにきわめて猜疑的であったり、せん妄などの意識障害が重畳したりする場合は、取り付く島がないためあまり時間をかけずに非経口投与による鎮静処置のための準備に移る。筋注による静穏化は、身体管理をしにくいと、身体合併症の潜在の可能性が低いことが前提となる。静注による深い鎮静は、眠らせる必要がある場合に行う。その絶対的適応(ほぼ100%せざるをえない)としては、診療に協力しない患者のうち、たとえば頭部CTやMRIなど静止を要する検査が必要なときである。相対的な適応(程度・状況による)としては、脱水・高CPK血症などのホメオスタシスの崩れや合併症などのために輸液以上の身体管理を要するとき、興奮・攻撃性が著しく集められる人手では再度の興奮に際して徒手拘束不可能と予測されるとき、自傷・自殺の危険性が高いとき、などがあげられる。静注によって眠らせる鎮静を行う場合には、パルスオキシメーターによる呼吸状態の観察を併行する必要がある。

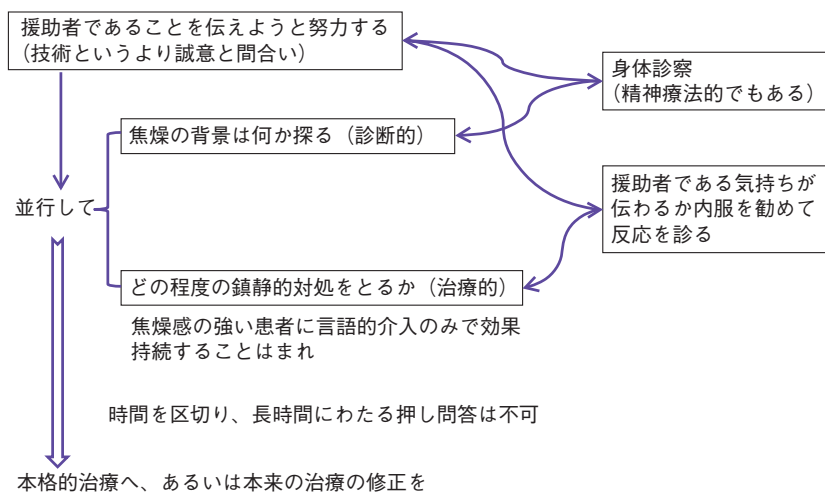


図4 焦燥感の強い患者との問題指向型コミュニケーション(文献4)を改変)

3. どのように静穏化するか？(表1、図5)

- 1) 内服で静穏化を図る場合、ハロペリドールと症状改善で差がなく錐体外路症状が少ないことが明らかにされている第2世代抗精神病薬が望ましい。しかし、特定の薬剤を推奨するほどの根拠はない。口腔内崩壊錠、舌下錠、内用液は、服用に水を要しないため、救急場面での取扱上有利といえるかもしれない。
- 2) 抗不安薬の投与が相応しい状態に対して、あるいは抗精神病薬に併用する薬剤としては、代謝の単純なロラゼパムが望ましい。
- 3) 初発か服薬歴があるか、高齢か否か、身体的に健常か、標的症状の程度はどうかによって薬剤の種類と量を決定すべきである。いずれも初回投与の効果を見て数時間後に以降の量を決定することが望ましい。
- 4) 内服に応じない場合に静穏化を図るには、焦燥・興奮が軽度で急がなければ貼付剤、症状が中等度以上の場合は筋注が望ましい。

表1 静穏化のための薬剤の種類・剤形の選択

状態	種類	剤形	内服に応じない	
			急がない	静脈ルートがある
精神病症状/ 精神病水準	第2世代抗精神病薬	錠剤		
	RIS/OLZ/APR	口腔内崩壊錠		
	RIS/APR	内用液		
	ASN	舌下錠		
	BNS	貼付剤	○	○
	OLZ/HAL	筋注	○	
	HAL	静注	○	○
非精神病性 かつ軽度	LZP など	錠剤		
	DZP	シロップ		
	DZP など	筋注	○	

RIS : risperidone, OLZ : olanzapine, ARP : aripiprazole, ASN : asenapine

BNS : blonaserin, HAL : haloperidol, LZP : lorazepam, DZP : diazepam

・ハロペリドールを注射する際、錐体外路症状、特にジストニアやアカシジアといった急性で重篤な副作用の発現に備えるべきである。

・1回の筋注からつぎの筋注までの間隔は、筋注した際の血中濃度の推移を考慮すれば30～60分程度が望ましい。



図5 静穏化するための薬剤投与を決める際に参照する因子

初回投与の効果を見て数時間後に以降の量を決定することが望ましい。

- 5) 筋注する薬剤を選択する際、有用性が実証されているオランザピンあるいはハロペリドール+プロメタジンが望ましい。
- 6) ハロペリドールを注射する際、錐体外路症状、特にジストニアやアカシジアといった急性で重篤な副作用の発現に備えるべきである。筋注の抗パーキンソン薬は、ビペリデンでも代替可能である。
- 7) 1回の筋注からつぎの筋注までの間隔は、筋注した際の血中濃度の推移を考慮すれば30～60分程度が望ましい。
- 8) 内服に応じない場合に静穏化を図る際、あらかじめ点滴ルートがあるならハロペリドールの経静脈投与が望ましい。
- 9) ハロペリドールの経静脈投与を行う際、あらかじめ心電図でQTcが500ms未満であることを確認することが望ましい。
- 10) ハロペリドールの経静脈投与が高用量になる場合は、心電図モニターをするべきである。

解説

軽度・中等度・重度の基準は、2016年に開催された第1回国際焦燥会議（スペイン、イタリア、フランス、アルゼンチン、ドイツ、スウェーデン、ギリシャ、オーストリア、ノルウェイの専門家20名による）の見解が参考になる⁵⁾。

・軽 度

怒りっぽい返答、怒りの表情、反抗的で強情な態度、常に過敏な動き。

・中等度

非協調性・猜疑心、怒りっぽく暴力的な返答、恐怖、落ち着かなさ、言語的な怒りの爆発。

・重 度

支離滅裂な話しぶり、注意の維持不良、煩悶、叫び声、言語的・身体的攻撃性、闘争や逃走に関する行動。

2015年までの焦燥・興奮を評価した2,175報を検討し、基準に合致した124報の体系的レビューを通して得られたエビデンスと、専門家(アル

ゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、香港、イタリア、スペイン、英国、米国)の経験をデルファイ法で統合したコンセンサスでは22の推奨が列挙されている³⁾。しかし、それらは非言語的介入および薬物療法の原則に関するものであり、具体的な薬剤の推奨はない。唯一、オランザピンとベンゾジアゼピン系の同時筋注は低血圧・徐脈・呼吸抑制を惹起する可能性があるため避けるべきという項目がある。なお、その体系的レビューからは、

- ・ロラゼパムとハロペリドールは有効な選択肢としてあり続けていること
- ・効果面では、抗精神病薬の第1世代と第2世代との間に差がないこと
- ・第2世代ではオランザピンの有効性を示した試験が最も多いこと、リスペリドンが他剤より優るわけではないこと、アリピプラゾールはオランザピンと効果面で差がなく糖脂質代謝やプロラクチンへの影響が少なかったという二重盲検RCTがあること、クエチアピンはハロペリドールに優らなかったこと
- ・アセナピン舌下錠はプラセボに優り、エフェクトサイズはこれまでの抗精神病薬筋注と同等であったこと
- ・リスペリドンとロラゼパムとの併用はハロペリドールとロラゼパムとの併用と同等であったこと、リスペリドンとクロナゼパムとの併用はハロペリドール筋注と同等であったこと、クエチアピンはプラセボと比較して気分安定薬への付加が双極Ⅰ型躁病エピソードの焦燥・興奮に有効であったこと
- ・ロラゼパム筋注はハロペリドール筋注と同等であったこと、ミダゾラム筋注はハロペリドール筋注に優ったこと、ベンゾジアゼピン系筋注はオランザピン筋注に劣ったがアリピプラゾール筋注とは同等であったこと
- ・オランザピン筋注はハロペリドールに劣ることなく、ロラゼパム筋注に優ったこと、アリピプラゾール筋注はロラゼパム筋注と同等であったこと
- ・ハロペリドール+プロメタジン筋注はハロペリドール筋注やロラゼパム筋注より優ったが、ミダゾラム筋注やオランザピン筋注とは差がなかったこと、ハロペリドール+ベンゾジアゼピン系筋注はオランザピン筋注と同等であったこと

がまとめられている。しかし、リアルワールドの焦燥・興奮患者がランダム化比較試験への参加に同意の意思を示せることはめったにないため、選ばれた被験者の結果を一般化することは困難である点を明記している。

モーズレイの処方ガイドラインでも、RCTの対象となるのは行動障害が中等度までで実臨床とは異なること、それゆえ推奨は研究データと理論的考察と臨床経験との複合になることが述べられている⁶⁾。その前提の下で、

- ・内服優先
- ・その際に抗精神病薬を定期内服している患者の興奮にはロラゼパム、プロメタジン、ミダゾラム(口腔内投与)、抗精神病薬を定期内服していない患者の興奮にはオランザピン、リスペリドン、クエチアピン、ハロペリドールが推奨されている
- ・それが無効の際は45～60分後に繰り返す。それでも無効かその前に自傷他害の危険が切迫する場合は筋注での対応に切り替える
- ・筋注としてロラゼパム、プロメタジンが列举され、抗精神病薬ではオランザピンの優位が示唆されている。ハロペリドールは最終選択の位置づけ。無効の際は30～60分後に繰り返す
- ・静注はきわめて緊急の際の位置づけで、ジアゼパムがあげられ、無効なら5～10分ごと3回までと記されている。ハロペリドール静注は可能であるが重篤な副作用への懸念が示されている
- ・電気けいれん療法は好ましいと思われる追加の選択肢
- ・ベンゾジアゼピン系は脳損傷や衝動制御不良の患者には脱抑制のリスクが通常より高いことに触れている

その点は本学会のガイドライン初版作成当時からの問題意識であり、それゆえ精神科救急医療機関の臨床研究グループJASTを組織して今日にいたるまで現場の研究を継続している。焦燥・興奮を標的にしたJASTの成果としてはつぎのものがある

- ・オランザピン口腔内崩壊錠群とリスペリドン内用液群との間で、PANSS Excitement Component (PANSS-EC)の1時間の推移に有意差は認められなかった⁷⁾
- ・精神科救急の現場の注射の実態を検討するために2014年6月からの1年間に9つの精神科救急医療機関に入院して注射を受ける患者を解析した⁸⁾。総計197名、内訳は筋注89名：オランザピン、66名(74.2%)、レボメプロマジン、17名(19.1%)、ハロペリドール、5名(5.6%)、ジアゼパム、1名(1.1%)、および静注108名：ハロペリドール、78名(72.2%)、ベンゾジアゼピン系(ジアゼパム、フルニトラゼパム、ミダゾラム)、30名(27.8%)であった。オランザピン筋注はつぎの点が優った：

➤内服に協力できるまでの時間に差はなかったが、追加の注射(オ

ランザピン筋注)を必要とする頻度も別の種類の注射を必要とする頻度も有意に少なかった

➤注射後に身体拘束を要する頻度が有意に少なかった

➤錐体外路症状の出現が有意に少なく、このため抗コリン薬の併用頻度が有意に少なかった

1回の筋注からつぎの筋注までの間隔は筋注した際の血中濃度の推移を考慮すれば30～60分程度が推奨されている⁶⁾。しかし興奮あるいは攻撃性の程度が著しい場合、先の筋注の量を補う目的で間隔はそれより短くなる。また、総投与量が添付文書の上限を越えるとしても、目の興奮あるいは攻撃性の亢進した患者を治療することが優先されるためやむをえないことである。ただし、オランザピンは添付文書においては、「通常、成人にはオランザピンとして1回10mgを筋肉内注射する。効果不十分な場合には、1回10mgまでを追加投与できるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め1日2回までとすること」と規定されている。

ハロペリドールの経静脈投与を行う際、あらかじめ心電図でQTcが500ms未満であることを確認することが望ましい。その根拠は、先天性QT延長症候群の40歳以下での心臓エピソード出現の有無からQTc500ms以上がTorsades de pointes (TdP)のリスク因子となることである⁹⁾。

4. どのように鎮静するか？

1)短時間の鎮静(頭部CTやMRIなど静止を要する検査が必要なとき)には、ミダゾラムが望ましい。

2)ベンゾジアゼピン系薬剤を静注する際は、パルスオキシメーターによる呼吸状態の観察を併行し、拮抗薬であるフルマゼニルおよびバッグ・バルブ・マスクを用意するべきである。

解説

ミダゾラムを投与する前に、拮抗薬であるフルマゼニルおよびバッグ・バルブ・マスクを用意しておく必要がある。

ミダゾラムは1A(10mg、2mL)を生理食塩水で20mLに希釈し、成人なら最初に5mL、その後反応を見ながら2.5ないし5mLずつ追加する。高

齢者なら最初に2.5mL、その後反応を見ながら2.5mLずつ追加する。

その際、パルスオキシメーターによる呼吸状態の観察を併行する。呼吸抑制が出現した場合、フルマゼニルを静注して回復を図る。具体的には、まず2mL (0.2mg、2/5A)を投与し、必要に応じて1mL (0.1mg、1/5A)ずつ追加する。2A (1mg)まで投与可能、極量は2mgである。半減期が50分と比較的短いため、いったん呼吸回復後に再度呼吸抑制に陥ることがある。したがって呼吸回復後もその点に留意して観察する必要がある。

ミダゾラムを1A投与しても鎮静できない場合、ミダゾラムを追加投与するか、その前にハロペリドールを経静脈投与して反応をみる選択肢もある。それは、臨床経験上ベンゾジアゼピン系薬剤が効きにくい患者にベンゾジアゼピン系薬剤のみで鎮静しようとする大量投与に陥ること、ハロペリドールの経静脈投与の併用は最終的に鎮静に必要なベンゾジアゼピン系薬剤の静注量を少なくするというJASTの研究成果があること¹⁰⁾による。

従来日本の精神科領域で頻用されてきたフルニトラゼパムは、半減期の長さゆえの呼吸抑制リスクの遷延やせん妄リスク以外にも、脱抑制の副作用が比較的多いため¹¹⁾、臨床像を混乱させるリスクがあることを常に念頭に置く必要がある。可能な限り避けるべきである。なお、ベンゾジアゼピンはパニック障害や境界性パーソナリティ障害では脱抑制を惹起するリスクが高く、ほかのGABA-A受容体作動薬であるゾルピデムでも脱抑制との関連が示されている¹²⁾。

興奮・攻撃性が著しく、集められる人手では再度の興奮に際して徒手拘束不可能と予測されるとき、あるいは自傷・自殺の危険性が高いときに経静脈的な鎮静をする場合、短時間の鎮静ではとどめられないことが多い。その場合、時に高用量となるが、鎮静に要する投与量は個人差が大きいため、精神科救急医療において一般論としての上限を決めることは不可能である。各個人にとって診療上必要な量を使用するほかない。たとえばハロペリドール注射剤の添付文書には、「急激な精神運動興奮などで、緊急を要する場合に用いる。ハロペリドールとして、通常成人1回5mgを1日1～2回静脈内または筋肉内注射する。なお、年齢・症状により適宜増減する」と記載されている。ハロペリドールのような「適宜増減する」という記載がない薬剤では、精神科臨床の現場で興奮患者に対する場合、添付文書の投与量の範囲では対処できないことがある。そのような添付文書の量と臨床の現実との乖離はやむをえない場合があるが、法律家は添付文書を絶対と解釈しがちであるため、十分な論理性をもって相対する必要がある。精神科救急の現場では、添付文書の上限をこえる量を使用することが

問題ではなく、どのように観察あるいはモニターするかが重要である。

5. アカシジアが疑われる焦燥にどのように対応するか？

- 1) 焦燥・興奮の原因として抗精神病薬惹起のアカシジアが疑われる場合、治療的診断にもなるビペリデン筋注が望ましい。
- 2) アカシジアなのか不安焦燥なのか区別がむずかしい場合には、両方に対応できるようにベンゾジアゼピンを使ってもよい。
- 3) アカシジアを起こしにくい抗精神病薬への切替え、多剤併用の場合の単剤化や用量減量といった抗精神病薬の調整をすべきである。
- 4) アカシジアに有効性が示されている薬剤を試みる場合、症例ごとに禁忌や副作用への脆弱性を考慮しながら薬剤選択すべきである。

解説

2016年11月までのアカシジアに関する5,053報のうち344報を詳細に検討し、抽出した40報の臨床研究および4報の体系的レビューに基づいてさまざまな治療法のエビデンスレベルと推奨を決定したPringsheimらの報告¹³⁾が参考になる。

それによると、抗精神病薬の多剤併用修正や用量減量のエビデンスレベルはⅢ（8段階の下から2番目）で、急性のアカシジア惹起を避けるために急速な増量をさけること、投与量が一定であるのにアカシジアが持続する場合精神疾患の増悪を疑うこと、抗精神病薬併用の利点・欠点を検討する際にアカシジアのリスクが増大することや併用の効果は不適切なエビデンスに基づくことを説明すること、多剤併用状況でアカシジアが続く場合単剤化することが推奨されている（推奨レベルD：4段階の最下位）。

アカシジアを起こしにくい抗精神病薬への切替えは、エビデンスレベルⅠ－（8段階の上から3番目）とされ、アカシジアが続く場合に錐体外路症状を惹起しにくいクロザピン、オランザピン、クエチアピンへの切り替えを推奨している（推奨レベルC：4段階の下から2番目）。しかし、臨床で、錐体外路症状を惹起しにくいとされるこれらの薬剤でもアカシジアが惹起されることはあるため注意を要する。アカシジアの惹起しやすさは、Huhnら¹⁴⁾のメタ解析がさらに参考になる。

Pringsheimら¹³⁾はこのような抗精神病薬の調整をしたうえで、アカシジアの治療薬を試みる手順を推奨している。しかし、臨床上、足踏みをするような急性で重度のアカシジアでは即座に対処を要する。プロプラノロールなどの β 遮断薬はエビデンスレベルI-で、禁忌や慎重投与に該当するか確認のうえ、第一選択として推奨している(推奨レベルB: 4段階の上から2番目)。ピペリデンなどの抗コリン薬もエビデンスレベルI-で推奨レベルBであるが、認知機能や抗コリン系の副作用のリスクを勘案すると、決まった手順として使うべきではないとしている。ミアンセリン、ミルタザピン、トラゾドンといった5-HT_{2A}拮抗薬も同じくそれぞれエビデンスレベルI-で、推奨レベルBであるが、プロプラノロールが禁忌・無効・不耐性でアカシジアが持続する場合に試みるという位置づけになっている。クロナゼパムもエビデンスレベルI-で推奨レベルBであるが、短期間の使用という位置づけである。ビタミンB₆はエビデンスレベルI+(8段階の上から2番目)で推奨レベルA(4段階の最上位)であるが、長期投与は不可逆的で重篤なニューロパチーを惹起しうるため、ほかの方法に反応しない場合に短期に限って投与すべきとしている。

このようにプロプラノロールが最良とされているが、気管支喘息、アシドーシス、心伝導系障害、心不全、異型狭心症などの禁忌事項以外にも、使用した場合に20%に臨床的に看過できない起立性低血圧や徐脈が出現したことが報告されており、使用に相当の配慮を要する。この薬剤特性や日本の臨床状況を勘案すると、プロプラノロールを第一選択に推奨することは躊躇される。

急性期ではアカシジアなのか、不安焦燥なのか区別がむずかしい場合が少なからずあるため、両方に対応できるようにベンゾジアゼピンを使うという選択肢がある。しかしこの場合、効果があったとしても結局アカシジアだったのか精神症状としての不安焦燥だったのかが判然としないままになることが多い。

アカシジアと自殺との関連を指摘する報告もあるため^{15) 16)}、急性で重度のアカシジアであることがほぼ間違いないと判断できる場合には、ピペリデン筋注で迅速に対処することが望ましい。この方法は診断的治療としても使うことができる。モーズレイ処方ガイドラインのアルゴリズムは参考になるが¹⁷⁾、治療薬の選択順位は安全性を考慮すればそれに縛られる必要はない。

6. 非経口投与後にどのように観察するか？

- 1) バイタルサイン、水分出納、摂食量、排泄の頻度・量といった事項を観察すべきである。
- 2) 眠らせる鎮静を行った場合、SpO₂を持続的に観察すべきである。
- 3) ハロペリドールの非経口投与後は、心電図を持続的に観察することが望ましい。大量の投与になった場合は持続的に観察すべきである。
- 4) 脱水状態であるにもかかわらず拒絶などの症状によって安定した水分補給が困難な場合、輸液あるいは経管栄養をすることが望ましい。
- 5) 焦燥・興奮状態に潜在しやすい高CPK血症を発見したら、輸液をすることが望ましい。

解説

非経口投与後の観察の仕方は、身体拘束を用いない場合はモーズレイの処方ガイドラインが参考になる⁶⁾。バイタルサインを最初の1時間は15分ごと、その後歩行可能になるまでは1時間ごとに測定する。測定を拒否したり攻撃的で近づけない場合は、発熱、低酸素症、低血圧、過鎮静の兆候や身体的重篤感に注意しながら観察する。身体拘束を用いる場合は、SpO₂や心電図をテレメトリーで観察する。

眠らせる鎮静を行った場合、当初細心の注意を払って呼吸状態を観察する必要があるが、呼吸抑制が遷延することは少ない。鎮静の維持のためにハロペリドールの静注を併用しても呼吸状態への影響は通常認められず、投与後右肩上がりに回復する¹⁸⁾。ただし、小顎、巨舌、扁桃肥大、肥満に起因する気道の構造的異常が存在する場合は上気道閉塞が惹起されやすいため、通常より注意すべきである。また、睡眠時無呼吸症候群の併存がありうることも念頭に置く必要がある。

脱水、CPKなどの筋原性酵素の高値、顕著な低カリウム血症などが認められる場合は、安定した水分摂取や摂食が必要である。それにもかかわらず拒絶などの症状によって安定した水分補給が困難な場合、輸液あるいは経管栄養が必要である。夜間休日に非自発性入院を要する精神科救急患者

の25.7%がそれに該当したことが報告されている¹⁹⁾ (図6)。輸液は、それらに対する治療的役割と、抗精神病薬投与によってそれらが増悪することに対する予防的役割をもつ。末梢血管を確保しておくことは、急性のせん妄のように重篤な身体疾患が潜在する可能性が高い場合には急変への即応性という危機管理の意義も有する。ただし、輸液をするために血管確保の状態を継続することは、拒否的であったり興奮が著しい患者ではルート抜去などの危険につながるため、身体拘束を併行せざるをえないことが多い。一方で身体拘束は静脈血栓塞栓症のリスクを上げる。しかし、脱水を修正しないことも静脈血栓塞栓症のリスクであり、悪性症候群のリスクでもある。したがって、これらのバランスを考慮しながら身体管理をする必要がある。

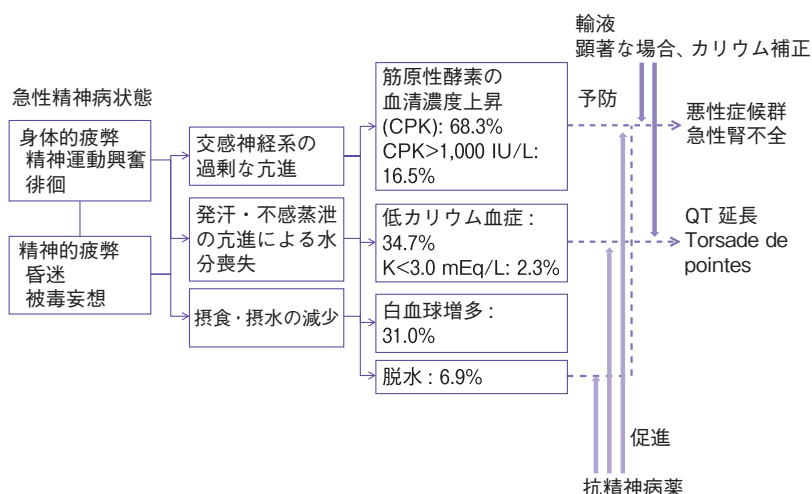


図6 急性精神病状態の不穏・興奮に伴う生理学的変化²⁰⁾

7. どのように静脈血栓塞栓症を予防するか？

日本総合病院精神医学会の静脈血栓塞栓症予防ガイドライン改訂版に準じる²¹⁾。

Ⅱ 昏迷、拒絶(拒食・拒薬)、摂食量の不足

- 1) 救急場面において昏迷あるいはそれに準じる患者を眼前にしたとき、潜在しうる身体疾患や薬物・薬剤の影響に関する評価、および全身管理を最優先するべきである。
- 2) 精査や病歴から原因・誘因を見出せないとき、昏迷の背景が精神病性であるかどうか積極的に鑑別するために、ベンゾジアゼピン系薬剤の静注による治療的診断法を実施することが望ましい。
- 3) 感情障害や変換症を背景にした昏迷では、ベンゾジアゼピン系薬剤と電気けいれん療法(ECT)が第一選択として望ましい。
- 4) 精神病症状を背景にした昏迷では、第2世代抗精神病薬が第一選択として望ましい。ただし、その前に悪性症候群を除外すべきである。効果は1～2日で判定し、無効ならベンゾジアゼピン系薬剤やECTを試みるべきである。

解説

救急場面における昏迷は、器質因子を背景とすることが少なくない²²⁾。したがって、昏迷患者を眼前にしたとき、潜在する身体疾患に関する精査と全身管理が最優先である。バイタルサインの確認、神経学的診察を含む身体診察、血液生化学検査、頭部CTあるいはMRI検査といった迅速に実施できる項目をまず行い、脳炎が疑われ脳圧亢進が顕著でないと推定できるときは髄液検査、意識水準の変動や非けいれん性てんかん重積が疑われる場合は脳波検査を追加する。

検査で異常が見出せないときは、昏迷の背景が精神病性であるかどうかを積極的に鑑別する方法として、ベンゾジアゼピン系薬剤の静注による治療的診断法がある²²⁾。緩徐に静注しながら問いかけていくと、緊張が解けて注意集中力が増し、程度の差はあれ会話が可能になるといった変化が観察される。その結果、精神病性機序の場合、幻聴や被害妄想の内容を語りだす。この際、薬剤の効果で意思発動性低下が解除されて興奮状態に交替する危険性を伴うことに留意する。また、ベンゾジアゼピン系薬剤の静注は軽度であるが呼吸抑制を伴うためパルスオキシメーターによる監視や

拮抗薬であるフルマゼニルの準備などが必要である。精神病性の機序でない場合は、問いかけに対して幻覚妄想の存在を否定する。

また、検査で異常を見出せないとき、外見上、頭髮や爪の手入れが行き届いていないなどの所見が存在すれば、感情平板・感情鈍麻・意欲低下といった統合失調症の陰性症状の可能性を考えてもよい²³⁾。特に歯の状態の悪さは、長期間の手入れの不行き届きを示唆する。ただし、長期間にわたって繰り返す過食・嘔吐の結果を見ている可能性もある。急性発症の場合や寛解期の社会適応水準の高い統合失調症では、これらの陰性症状を示唆する所見は見出しにくい。

拒食・拒薬が認められる場合、水・電解質の投与による全身状態の改善・維持と確実な薬物投与の2点が必須である。そのために末梢静脈路の確保・輸液はごく短期的には有効であるが、栄養や薬剤の種類の点で限界がある。それに対して胃管挿入は、流動の栄養投与を可能にする点や投与可能な薬剤を非経口剤形のみから経口剤形に広げる点から有利である。しかし、誤嚥性肺炎を誘発することがある。また、末梢静脈路確保も胃管留置も身体拘束を要することが多いため、静脈血栓塞栓症のリスクを上げる。したがって、後述するように1～2日単位で反応を判断して治療計画の段階を進めていく必要がある。

拒薬に対して、注射あるいは胃管からの薬剤投与が確実性で優るが、液剤、口腔内崩壊錠、貼付剤を投与する方法もある。ただし、無理に口の中に押し込む方法は、唾棄されればほとんど機能しない。

拒食・拒薬を含む拒絶や摂食量減少の極端な状態は昏迷であり、昏迷のなかにカタトニアが包含される²⁴⁾。昏迷を標的にした試験やガイドラインは乏しいため、カタトニアの治療に関するエビデンスの収集と検討がこの項の具体的な作業になる。ところが、2019年に報告されたコクランレビューによると、統合失調症や重篤な精神疾患惹起のカタトニア患者におけるベンゾジアゼピンの効果をプラセボや電気けいれん療法(ECT)と比較するためにランダム化比較試験を網羅したところ、ロラゼパムとoxazepamとの比較で有意な差はなかったという1報のみしか該当しなかったという²⁵⁾。

したがって現時点では、それに満たない水準のエビデンスを基に作成された各国のガイドラインなどを参照する方法が次善の策であろう。英・仏・伊・独の4ヵ国語圏のガイドラインを検討した総説では、15のガイドラインが抽出され、その推奨は、自律神経症状を伴って横断的には悪性症候群と鑑別しがたい悪性カタトニアの治療にはベンゾジアゼピンとECTが第一選択としている。ベンゾジアゼピンが無効ならすみやかにECTといっ

た推奨もある²⁶⁾。

モーズレイのガイドラインでは、感情障害や変換症を背景にした昏迷と精神病を背景にした昏迷とで分けている²⁴⁾。前者には、ロラゼパムを2mgから開始して4mgまで投与し、1～2日間で反応を示さなければ8～24mgという高用量での反応をさらに1～2日間観察、それでも反応しなければECTという手順が示されている。後者では、まず悪性症候群を除外したうえで、クロザピンやオランザピンといった第2世代抗精神病薬を投与して1～2日間反応を見る。無効なら先に示したロラゼパム-ECTの手順に従うというフローチャートが示されている。非協力であったり嚥下できない患者にはロラゼパムの舌下錠や筋注が例示されているが、日本にはそれらの製剤がないため使用できない。一方、ジアゼパム静注の例示があるが、日本にはロラゼパムの静注製剤がある。ただし保険適用外であるほか高価であるため使いにくい。日本ではジアゼパム坐剤を用いる医療機関もある。クロザピンのこのような使用法は日本では認められていない。このような日本の臨床現場を反映した昏迷に対する治療アルゴリズムを図7に示す。

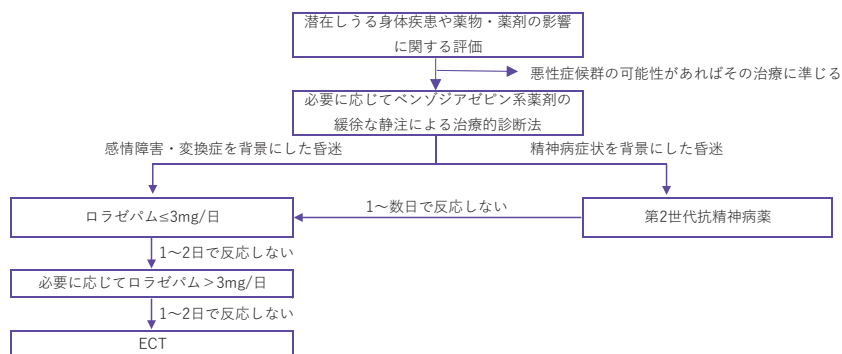


図7 昏迷の治療アルゴリズム

III 精神病性障害急性期の薬物療法

1. 抗精神病薬を精神病性障害急性期に使う意義はあるか？

推奨

抗精神病薬を精神病性障害急性期に使うべきである。

解説

抗精神病薬は、その副作用ゆえにしばしば批判の対象となってきた。それでも現場は、明瞭な陽性症状への効果を期待して使わざるをえない。その正当性は、究極的には生命予後における優位性を証明することによって支持される。

この点について Taipale らは、スウェーデンの国家規模データベースにおいて2006年から2013年の期間前向きに集積された16～64歳の29,823名の統合失調症患者について多変量Cox回帰モデルを用いて解析した²⁷⁾。その結果、平均5.7年の追跡期間中、2,515名(8.4%)が死亡したが、第2世代持効性抗精神病薬注射(LAI: Long-Acting Injectable antipsychotics)を受けた患者の累積死亡(7.5%)が最も低かったこと、それに対する補正ハザード比は、第1世代LAI 1.37 (95%CI 1.01–1.86)、第2世代抗精神病薬の内服1.52 (1.13–2.05)、第1世代抗精神病薬の内服1.83 (1.33–2.50)、抗精神病薬の非使用3.39 (2.53–4.56)の順であったことが明らかにされた。

この報告に対する合理的な反論はこれまでのところ見当たらず、統合失調症が多くを占める精神病性障害急性期に抗精神病薬を使うことは、真のアウトカムの視点から意義があると言ってよい。

2. 抗精神病薬の選択の指標は何か？

推奨

- 1) 特定の副作用に脆弱性を有する患者には、各抗精神病薬の副作用特性に応じて選択されるべきである。
- 2) 特定の副作用に脆弱性を有しない患者には、二重盲検のみでなく評価者盲検ランダム化比較試験(RCT)を包含したメタ解析を参照しつ

つ、高い有効性、臨床効果が期待できる抗精神病薬を選択すべきである。

3) 国家規模のデータベースを解析したリアルワールドエビデンスに基づき、再入院や治療失敗しにくい抗精神病薬を選択すべきである。

解説

抗精神病薬の効果や忍容性に関する試験は数多くされてきたが、第2世代抗精神病薬の販売戦略として第1世代に不利にデザインされたり、出版バイアスがあったりして、個別の評価をすることはかなり困難である。また、選択バイアスが最も低いために重要視される二重盲検RCTは、組み込まれる患者がきわめて限定されるため、得られた結果を対象疾患の全体に適用できないことがしばしば生じる。Leuchtらの研究グループのメタ解析はこれらの問題に配慮した緻密なもので、抗精神病薬全般を俯瞰するのに役立つ¹⁴⁾。本学会のJAST study groupのいくつかのRCTのデータも彼らのメタ解析に包含されている。最新版では32の経口抗精神病薬が比較検討されており、最も参考になるのは各種副作用のランキングである。体重増加ではゾテピン、オランザピンが最も不利であること、抗パーキンソン薬の使用、つまり錐体外路系副作用の出現ではハロペリドールが目立って不利であること、アカシジアではスルピリド、ルラシドン、ハロペリドールが他より不利らしいこと、血中プロラクチン上昇ではパリペリドン、リスペリドンが最も不利であること、QTc延長ではリスペリドン、オランザピン、クエチアピンが比較的不利であるのに対してルラシドン、ブレクスピプラゾール、アリピプラゾールはほとんど影響しないらしいこと、効果にもなる鎮静作用ではクロザピンが最も目立つこと、抗コリン作用ではクエチアピンが最も不利なことが、視覚的に読み取れる。特定の副作用に脆弱性を有する患者には、これらの情報を参考に抗精神病薬が選択されるべきである(図8)。

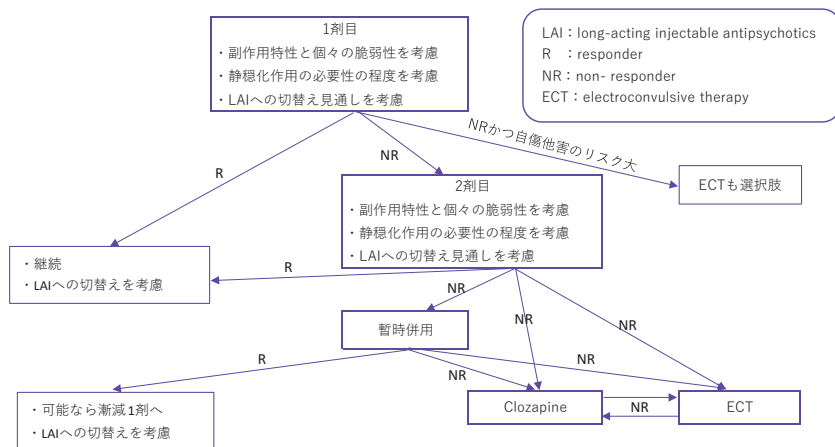


図8 精神病的障害に対する治療アルゴリズム(ECTを含む)

一方、特定の副作用に脆弱性を有しない患者には、高い有効性、臨床効果が期待できる抗精神病薬を選択すべきであるが、これまで効果については抗精神病薬間の差は小さいとされてきた。前述のLeuchtらの研究グループのメタ解析はその根拠としても参照できる。すなわち、症状改善という点ではクロザピンが頭抜けているがほかの抗精神病薬間の差は小さいこと、治療継続という点ではクロザピンの優位性も失われることが示されている。

このようなメタ解析を最も質の高い根拠とするEBMの思考パターンに変革をもたらしたのが、Tiihonenらの研究グループによる国家規模のデータベースを解析するリアルワールドエビデンスである²⁸⁾。スウェーデンの16歳から64歳のすべての統合失調症患者29,823名を2006年から2013年まで追跡して再入院や治療失敗を指標に解析した結果、再入院リスクはパリペリドンなどのLAIとクロザピンが低く、治療失敗リスクもクロザピンとすべてのLAIが低かったことが報告されている。再入院や治療失敗といった真のアウトカムに基づき、そうなりにくい抗精神病薬、すなわちLAIを剤形にもつ抗精神病薬を早期に選択することは合理的である。

本学会のJAST study groupで、救急入院する患者をオランザピン、リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾールにランダム割付して8週間観察した研究では前2剤が優る結果となり²⁹⁾、2014年に本学会で行ったエキスパート・コンセンサス調査ではそれらが精神病的障害の急性期治療を始める際に最も選択される薬剤であった。しかし、JAST study groupで

2019年9月～2020年3月に観察研究のために登録した1,011例では、救急入院時の1剤目の抗精神病薬は、リスペリドン23.0%、パリペリドン17.3%、オランザピン16.2%、アリピプラゾール11.6%、ブレクスピプラゾール11.5%といった順であった³⁰⁾。LAIを救急入院中に開始する症例は2017年の観察研究³¹⁾の際より増加しており、1剤目の抗精神病薬選択にLAIの剤形の有無が影響を与えるようになっている可能性が考えられる。

3. 抗精神病薬の効果を見極める時期はいつか？

推奨

抗精神病薬は、開始から2週間程度の早期反応が不良な場合、つぎの方策に切り替えてもよい。

解説

抗精神病薬への治療反応の良否は、従来は本来の抗精神病効果が出現する4～6週を待って判定することになっていた。しかし特に興奮が収まらないような症例では、それほど待たずになんらかの手をうつのが通常の現場である。このような臨床疑問から、抗精神病薬の治療反応はどの時点で予測できるかについて、これまでさまざまな研究がされてきた。そのような報告の蓄積の集大成として、Samaraらは、34報、9,975例について、2週間時点で20%のPANSSあるいはBPRS総点の減少を指標としてその後の反応予測のメタ解析を行ったところ、特異度86%、陽性的中率90%であったことを報告した³²⁾。以降、抗精神病薬は開始から2週間程度の早期反応がその後の反応を高い精度で予測するという見解が一般的になっている³³⁾。

なお、急性期の現場では、強い攻撃性や暴力などで2週間の治療反応さえ観察することができない症例が少なからずいることも事実であり、開始した抗精神病薬の継続を2週間より前に諦めることを否定するものではない。

4. 最初の抗精神病薬が無効な場合、別の抗精神病薬に切り替えるべきか？

推奨

1 剤目の抗精神病薬への治療反応が不良な場合、別の抗精神病薬に切り替えることが望ましい。

解説

初回エピソードの統合失調症患者244例を対象にしたアルゴリズムに沿った観察研究では、1 剤目の抗精神病薬(オランザピンまたはリスペリドン)への反応率は74.5% (184例/244例)、反応しなかった60例の1 剤目ではないほうの抗精神病薬(リスペリドンまたはオランザピン)に切り替えた反応率は16.7% (10例/60例)であったことが報告されている³⁴⁾。つまり、1 剤目の抗精神病薬への反応不良の症例の2 剤目への反応率は、全体を母数とすればわずか4.1% (10例/244例)である。初回エピソードに限らず精神科救急入院する連続症例1,543名を観察したJAST study groupの研究では、1 剤目の抗精神病薬への反応率は42.8% (660例/1,543例)、1 剤目に反応不良で切り替えた2 剤目への反応率は15.7% (243例/1,543例)であった³¹⁾。いずれの報告も、1 剤目の抗精神病薬への反応不良の症例の2 剤目への反応率は高くない。したがって、1 剤目の抗精神病薬への治療反応が不良な場合は別の抗精神病薬に切り替えるべきとまで言い切れるか議論の余地はあると思われる。しかし、少数ながら2 剤目に反応する患者がいる事実、そして2種類の抗精神病薬に反応不良の場合にクロザピンという単剤の選択肢が控えていることを考慮すると、1 剤目の抗精神病薬への治療反応が不良な場合、別の抗精神病薬への切り替えを基本にすることが望ましいであろう。

5. 2 剤目の抗精神病薬も無効な場合、どうすべきか？

推奨

- 1) 治療抵抗性の定義に該当するなら、クロザピン使用を積極的に検討すべきである。
- 2) 2 剤目の抗精神病薬も無効な場合、暫時、抗精神病薬の併用もありうる。

解説

忍容性に問題がない限り、2種類以上の十分量の抗精神病薬を4週間以上投与しても反応がみられないなどの治療抵抗性の定義に該当するなら、クロザピンに切り替えることが望ましい³⁵⁾。クロザピンを使用できる環境にない場合でも、その道筋をつけることが望ましい。クロザピンは自殺リスクや攻撃的行動を伴う患者に有効なエビデンスを有するため、将来の救急事例化の予防に貢献するであろう。

2剤目の抗精神病薬も無効な場合、暫時、抗精神病薬の併用もありうる。前述の精神科救急入院する連続症例1,543名を観察したJAST study groupの研究では、2剤目までの抗精神病薬への反応不良例のうち91.2%は抗精神病薬の併用となったが、それに対する治療反応は軽度改善以上が89.8% (522例/581例)と高率であった³¹⁾。血糖、LDLコレステロール、中性脂肪、プロラクチンといった指標の血中の上昇やQTc延長、錐体外路症状の出現といった有害事象は全体とくらべて併用群が有意に高いということとはなかったため、併用自体が即座に危険ということはないようである。

前述のTiihonenらのスウェーデンの国家規模のリアルワールドエビデンスでは、再入院リスクはパリペリドンなどのLAI、クロザピンについて2剤併用が低く、治療失敗リスクではクロザピンについて2剤併用が低い。すべてのLAIはその後に続く²⁸⁾。再入院や治療失敗といった真のアウトカムに基づくと、抗精神病薬の併用は必ずしも危険でなく、有効であることが窺われる。ただし、すべての併用パターンが有効であったわけではなく、クロザピンであればアリピプラゾール、オランザピンであればあらゆるLAIおよびクロザピン、リスペリドンであればクロザピン、オランザピン、クエチアピンとの併用が単剤にくらべて優れたことが報告されている³⁶⁾。したがって、併用に踏み切る場合、その組み合わせはエビデンスを参照する必要がある。

言うまでもなく、抗精神病薬の併用を推奨するわけではない。特に、D₂受容体に直接拮抗する抗精神病薬どうしの併用はD₂受容体を過剰に遮断するため、ドパミン過感受性精神病を呈するリスクが高まる³⁷⁾。治療抵抗性統合失調症にはかなりの割合でドパミン過感受性精神病が混入していることが示されており³⁸⁾、ドパミン過感受性精神病を新たに生み出さないよう留意することは必須である。

6. 早期反応不良例における抗精神病薬の上限量超えの投与

推奨

なし

解説

前項に記した抗精神病薬の併用と同様、ドパミン過感受性精神病を新たに生み出す可能性があるため、可能な限り避けるべきである。モーズレイの処方ガイドラインでも、高用量の抗精神病薬投与は例外的で、クロザピン優先であることが明記されている³⁹⁾。

7. 抗精神病薬持効性注射製剤をだれにいつ開始するか？

推奨

- 1) 再入院・医療中断・死亡といった治療失敗リスクを軽減するために、抗精神病薬持効性注射製剤の導入について検討するべきである。
- 2) 抗精神病薬持効性注射製剤を導入する前に、有効性と忍容性を経口薬で一定期間評価するべきである。
- 3) 急性期症状が活発な状態での持効性注射製剤の使用は原則的に控えるべきである。

解説

統合失調症急性期治療の役割は、急性期症状を改善する事だけではなく、安定した地域生活が送れるような維持治療へ繋げていくことも担っている。そのなかで、LAIは維持治療において有用な治療であるか、さまざまに検討されてきた。研究デザイン別のメタ解析では、入院あるいは再燃リスクについて、RCT (29報、7,833症例)でリスク比(RR) 0.88 (95%CI 0.79-0.99、 $p=0.033$)、コホート研究(44報、106,136症例)でRR 0.92 (95%CI 0.88-0.98、 $p=0.0044$)、前後比較研究(28報、17,876症例)でRR 0.44 (95%CI 0.39-0.51、 $p<0.0001$)と、いずれも有意に経口薬に対するLAIの優位性を示す結果となっている⁴⁰⁾。同じメタ解析で、臨床的効果、有効性、安全性、QOL、認知機能等を指標にした検討では、経口薬に対し

てLAIsは328の比較のうち60 (18.3%)で優り、252 (76.8%)で差がなく、16 (4.9%)で有益性がないという結果が報告されている。

再入院リスクや治療失敗リスクを指標にしたスウェーデンの国家規模データベースの解析では、前述のとおりクロザピン以外の経口薬と比較して有意に優っている²⁸⁾。死亡リスクにおいては、LAIは相応の経口薬とくらべて33%低減させていたという。JAST study group による12病院の精神科救急入院コホートを19ヵ月間追跡した多施設共同前向き観察研究でも、治療失敗リスクはLAI使用により19%、有意に低減する結果となった³⁰⁾。

患者ボランティアによるRCTより全数追跡の大規模なリアルワールドデータのほうが実臨床を反映することは自明であるが、上述のとおりそのRCTでさえ、経口薬に対するLAIの優位性が明らかになっており、リアルワールドデータではその優位性がより明瞭に示されている。したがって、急性期症状が改善して維持治療へ移行していくにあたり、LAI導入の検討はなされるべきと言ってよいであろう。

LAI導入のタイミングについては、一定期間経口薬で有効性と忍容性を評価したあとにするのが妥当であろう。同時に、少なくとも自傷他害の危険性が軽減するまでには急性期症状が改善し、患者自身がそれを受け入れている必要がある。また、当初、患者の受け入れがなかったとしても、その有用性について患者が理解できるように説明をしていく必要がある。

統合失調症急性期におけるLAIの使用場面として、急性期症状が活発で服薬困難な状況での使用も考えられる。LAIであれば速効性注射製剤より注射頻度を減らすことができるので侵襲は少なく有用であるというケースシリーズもあるが、急性期症状が活発な状態では種々の身体合併症を有していることがあり¹⁹⁾、LAIは経口薬とくらべて副作用出現時の対応は困難となるため、このような状態での使用は控えるべきである。さらに、急性期症状が活発で同意判断能力の低下している状態で患者自身の受け入れがなくLAIを使用した場合、その後、症状および同意判断能力が回復し適切な判断の下、この抗精神病薬を止めたいと希望したとしても体内からすぐに除去できないため、患者の意思を実現できない期間が長いという医療倫理的な問題を有していることも留意すべきである。

8. 抗精神病薬以外の併用薬は何かよいか？

推奨

バルプロ酸は攻撃性を標的に上乗せしてもよい。

解説

薬剤の併用は、比較的良好に知られているCYP450 (Cytochrome P450) を介した相互作用をはじめさまざまな影響がありうるため、可能な限り避けることが望ましい。そのうえで下記を読み進めていただきたい。

ベンゾジアゼピン系薬剤の併用は、Cochrane Schizophrenia Groupのメタ解析によれば、1週間以上観察された16報のRCT (1,045例)において、治療反応を示す症例は増加せず抗精神病薬の作用増強もなかったことから、急性の焦燥に対する極短期間の鎮静に用いるが精神病性障害の中長期的な薬物療法として抗精神病薬に上乗せすることは望ましくないと結論されている⁴¹⁾。実臨床では、緊張の高い患者の緊張緩和に用いたりするが、その点はモーズレイの処方ガイドラインでも触れられている⁴²⁾。ただし、行動障害や認知障害などの副作用が懸念されることも同時に記されている。したがってその使用は、副作用を勘案しても効果によって得られる利益が患者にとって相当に大きい場合に限定すべきであろう。

気分安定薬ではバルプロ酸が最も頻用されるが、Cochrane Schizophrenia Groupのメタ解析によれば、26報のRCT (2,184症例)において、バルプロ酸を上乗せするほうがプラセボより治療反応が大きかったこと、しかし非盲検RCTをのぞくとその効果は有意でなくなってしまうことを報告している⁴³⁾。さらに、バルプロ酸は忍容性ではプラセボと同等で、攻撃性は有意に減少し、より鎮静的であったこと、しかしエビデンス水準は低いことも報告されている。モーズレイの処方ガイドラインには抗てんかん薬の精神症状に関する効果と副作用が一覧表にまとめられており、参考になる⁴²⁾。

カルバマゼピンは最初に気分安定作用・抗躁作用が明らかにされた抗てんかん薬であるが、統合失調症患者での抗精神病薬との併用に関するRCTは10報、283例にとどまっており、攻撃性を標的にしたRCTはないことが報告されている⁴⁴⁾。実臨床で効果の実感はあるが、比較的高頻度に発生するStevens-Johnson症候群への十分な注意が必要である。

リチウムについてもCochrane Schizophrenia Groupのメタ解析によ

れば、22報のRCT (763例)において、プラセボの上乗せより治療反応が増大したこと、しかし統合失調感情障害の症例をのぞいたり二重盲検試験をのぞいたりすると有意差がなくなったこと、副作用の情報が不十分なことが報告されており、エビデンス水準が低いこともあいまって結論的でない⁴⁵⁾。潜行する慢性中毒の際の急性腎不全をはじめとした重篤な副作用や脳波の徐波化といった副作用から、安易な併用は薦められない。

9. 何を副作用モニターすべきか？

推奨

- 1) 基本的な観察項目には、バイタルサイン、体重、各種の錐体外路症状、血糖およびHbA1c、全血算、電解質、eGFRなどの腎機能、ALTなどの肝機能、CK、血清脂質、血清プロラクチン、QTcが含まれ、投与中の薬剤の副作用特性を考慮しながら観察項目ごとに適切な頻度で副作用を観察すべきである。
- 2) 静脈血栓塞栓症のリスクを有する場合、それに対する配慮をすべきである。

解説

バイタルサインの定期観察が必要なことは言うまでもないが、血圧については低血圧をきたしやすい薬剤を投与中に特に注意する必要がある。モーズレイの処方ガイドラインでは、高頻度としてクロールプロマジン、クロザピン、中等度としてパリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、低頻度としてフルフェナジン、ハロペリドール、オランザピン、ペルフェナジン、その他は非常に低頻度として列挙されている⁴⁶⁾。心拍数は救急状況では頻拍となり、血圧の乱高下は悪性症候群の特徴であり、体温も抗精神病薬でリスクが増大する誤嚥性肺炎⁴⁷⁾や感染症、脱水、悪性症候群などの重大な生理学的異常の指標として必須の情報となる。

かつてフェノチアジン系でも頻繁にみられる副作用であったが第2世代抗精神病薬以降に大きな問題として取り上げられるようになった体重増加は、モーズレイの処方ガイドラインでは、高頻度としてクロザピン、オランザピン、中等度としてクロールプロマジン、パリペリドン、クエチアピン、リスペリドン、低頻度としてアセナピン、ブレクスピプラゾール、フルフェナジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、スルピリド、その他は

非常に低頻度として列挙されている⁴⁶⁾。Huhnらのメタ解析に照合して付言するなら、ゾテピンが最も高リスク、逆にルラシドン、アリピプラゾールが最も低リスクということである¹⁴⁾。

パーキンソン症候群、アカシジア、ジストニア、遅発性ジスキネジアといった錐体外路症状は、モーズレイの処方ガイドラインでは、高頻度としてハロペリドール、ペルフェナジン、フルフェナジン、中等度としてクロールプロマジン、低頻度としてリスペリドン、スルピリド、ルラシドン、パリペリドン、アリピプラゾール、アセナピン、ブレクスピプラゾール、非常に低頻度としてクロザピン、オランザピン、クエチアピンが列挙されている⁴⁶⁾。これらはHuhnらのメタ解析の結果と一致している¹⁴⁾。

一般的な血液生化学検査の項目数は医療経済的に絞り込みを求められるが、全血算、電解質、eGFR (血清クレアチニン・年齢・性別で自動計算される)などの腎機能、ALTなどの肝機能、CK、血糖、血清脂質は網羅することが望ましい。必要に応じてHbA1cを確認する。血清NaはSIADH (Syndrome of Inappropriate secretion of Antidiuretic Hormone : 抗利尿ホルモン不適切分泌症候群)や水中毒の発生や推移の観察に必須となる。

高プロラクチン血症は、モーズレイの処方ガイドラインでは、高頻度としてクロールプロマジン、フルフェナジン、パリペリドン、ペルフェナジン、リスペリドン、スルピリド、中等度としてハロペリドール、低頻度としてアセナピン、オランザピン、その他は非常に低頻度として列挙されている⁴⁸⁾。Huhnらのメタ解析に照合して付言するなら、最も高リスクはパリペリドン、リスペリドン、逆に頭抜けて低リスクはクロザピンである¹⁴⁾。無月経、乳汁分泌だけでなく骨密度減少、乳がんリスクと関連するため、モーズレイの処方ガイドラインでは25歳未満、骨粗しょう症の併存、ホルモン依存性の乳がんの既往、若年女性に高プロラクチン血症高リスクの抗精神病薬は避けることが推奨されている。

QTc延長は、モーズレイの処方ガイドラインでは、強い影響として静脈内投与を挙げている⁴⁹⁾。実質的にはハロペリドールの静脈内投与になる。中等度の影響としてクロールプロマジン、静注でないハロペリドール、レボメプロマジン、クエチアピン、弱い影響としてアリピプラゾール、アセナピン、クロザピン、フルフェナジン、ペルフェナジン、オランザピン、パリペリドン、リスペリドン、スルピリド、影響しないものとしてブレクスピプラゾール、ルラシドンをあげている。Huhnらのメタ解析に照合して付言するなら、アリピプラゾールも影響しないと捉えてよさそうである¹⁴⁾。なお、救急入院時には興奮などの影響によって低カリウム血症に

傾きやすく^{19) 50)}、その影響も含めてQTcは延長の方向に傾く⁵¹⁾。このため入院時にQTcが500ms以上ある場合、翌日などに2回目の心電図をとると静穏化に伴って正常範囲に自然回復していることが多い。したがって、救急入院時にQTcが500ms以上でも2回目のECGでQTcを再度確認することが薦められる。

抗コリン作用に伴う副作用は、モーズレイの処方ガイドラインでは、高頻度としてクロザピン、中等度としてクロールプロマジン、低頻度としてフルフェナジン、ハロペリドール、オランザピン、パリペリドン、ベルフェナジン、クエチアピン、リスペリドン、その他は非常に低頻度として列挙されている⁴⁶⁾。Huhnらのメタ解析では、クエチアピンは最も高リスクとなっており、ゾテピン、クロールプロマジン、クロザピン、オランザピンがそれに続く¹⁴⁾。逆にブレクスピプラゾール、アセナピン、ルラシドンは最も低リスクとなっている。

鎮静作用は、モーズレイの処方ガイドラインでは、高頻度としてクロールプロマジン、クロザピン、中等度としてオランザピン、クエチアピン、低頻度としてアセナピン、フルフェナジン、ハロペリドール、ルラシドン、パリペリドン、ベルフェナジン、リスペリドン、その他は非常に低頻度として列挙されている⁴⁶⁾。Huhnらのメタ解析ではゾテピンも高リスクとして列挙されている¹⁴⁾。なお、鎮静作用は、状況によって必要な作用にも副作用にもなることをふまえる必要がある。

静脈血栓塞栓症の増強リスクとして身体拘束および鎮静、基本的な高リスクとして静脈血栓塞栓症の既往、血栓性素因、および下肢麻痺、中リスクとして緊張病症候群、中心静脈カテーテル、および安静臥床を要する感染症、低リスクとして脱水、肥満、喫煙、治療前の臥床傾向、パーキンソン病・症候群、悪性症候群、下肢静脈瘤、向精神薬、および70歳以上の高齢者が知られている。それらに該当する場合、リスク水準に応じた予防、経皮的酸素飽和度測定、および必要に応じてDダイマー測定、超音波検査、CT撮影などによる観察がなされるべきである。

文献

- 1) 八田耕太郎：精神科救急の現場で何を学ぶか、精神科救急，17：113-115，2014。
- 2) Hui CLM, Lam BST, Lee EHM, et al : A systematic review of clinical guidelines on choice, dose, and duration of antipsychotics treatment in first- and multi-episode schizophrenia. Int Rev Psychiatry, 31 : 5-6, 2019.
- 3) 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.
- 4) 八田耕太郎：精神科専門医のためのプラクティカル精神医学(岡崎祐士 他 編)，中山書店，363-

- 365, 2009.
- 5) Martínez-Raga J, Amore M, Di Sciascio G, et al : 1st International Experts' Meeting on Agitation : Conclusions Regarding the Current and Ideal Management Paradigm of Agitation. *Front Psychiatry*, 9 : 54, 2018.
 - 6) Taylor D, Barnes TRE, Young AH : *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13th Ed, 54–65, Wiley Blackwell, 2018.
 - 7) 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.
 - 8) Hatta K, Katayama S, Morikawa F, et al : A prospective naturalistic multicenter study on choice of parenteral medication in psychiatric emergency settings in Japan. *Neuropsychopharmacol Rep*, 38 : 117–123, 2018.
 - 9) Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al : Prevention of torsade de pointes in hospital settings : a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, 121 : 1047–1060, 2010.
 - 10) Hatta K, Nakamura M, Yoshida K, et al : A prospective naturalistic multicenter study of intravenous medications in behavioural emergencies : haloperidol versus flunitrazepam. *Psychiatry Res*, 178 : 182–185, 2010.
 - 11) Bramness JG, Skurtveit S, Mørland J : Flunitrazepam : psychomotor impairment, agitation and paradoxical reactions. *Forensic Sci Int*, 159 : 83–91, 2006.
 - 12) Taylor D, Barnes TRE, Young AH : *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13th Ed, 381–384, Wiley Blackwell, 2018.
 - 13) Pringsheim T, Gardner D, Addington D, et al : The assessment and treatment of antipsychotic-induced akathisia. *Can J Psychiatry*, 63 : 719–729, 2018.
 - 14) 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.
 - 15) Seemüller F, Schennach R, Mayr A, et al : Akathisia and suicidal ideation in first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 32 : 694–698, 2012.
 - 16) Seemüller F, Lewitzka U, Bauer M, et al : The relationship of Akathisia with treatment emergent suicidality among patients with first-episode schizophrenia treated with haloperidol or risperidone. *Pharmacopsychiatry*, 45 : 292–296, 2012.
 - 17) Taylor D, Barnes TRE, Young AH : Akathisia. In : *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13th Ed, 94–96, Wiley Blackwell, 2018.
 - 18) Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, et al : Prolonged upper airway instability in parenteral use of benzodiazepine with levomepromazine. *J Clin Psychopharmacol*, 20 : 99–101, 2000.
 - 19) Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, et al : Abnormal physiological conditions in acute schizophrenic patients on emergency admission : dehydration, hypokalemia, leukocytosis and elevated serum muscle enzymes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 248 : 180–188, 1998.
 - 20) Hatta K, Usui C, Nakamura H : Disturbed homeostasis in patients with acute psychosis. *Current Psychiatry Reviews*, 4 : 190–195, 2008.
 - 21) 日本総合病院精神医学会: 静脈血栓塞栓症予防指針 改訂版, 日本総合病院精神医学会治療指針 2,

星和書店(印刷中)。

- 22) Fink M, Taylor MA (鈴木一正 訳) : カタトニア 臨床医のための診断・治療ガイド, 星和書店, 2007.
- 23) 八田耕太郎 : 救急精神医学-急患対応の手引き, 中外医学社, 2005.
- 24) Taylor D, Barnes TRE, Young AH : The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th Ed, 107-111, Wiley Blackwell, 2018.
- 25) Zaman H, Gibson RC, Walcott G : Benzodiazepines for catatonia in people with schizophrenia or other serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 ; 8 : CD006570.
- 26) Schönfeldt-Lecuona C, Cronemeyer M, Hiesener L, et al : Comparison of international therapy guidelines with regard to the treatment of malignant catatonia. *Pharmacopsychiatry*, 53 : 14-20, 2020.
- 27) Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, et al : Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 197 : 274-280, 2018.
- 28) Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al : Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 74 : 686-693, 2017.
- 29) Hatta K, Sato K, Hamakawa H, et al : Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res*, 113 : 49-55, 2009.
- 30) Hatta K, Katayama S, Ishizuka T, et al : Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in 1,011 acutely hospitalized patients with schizophrenia : A one-year follow-up study. *Asian J Psychiatr*, 67 : 102917, 2022.
- 31) Hatta K, Hasegawa H, Imai A, et al : Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy and polytherapy in 1543 patients with acute-phase schizophrenia. *Asian J Psychiatr*, 40 : 82-87, 2019.
- 32) Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, et al : Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia : a diagnostic test review. *Am J Psychiatry*, 172 : 617-629, 2015.
- 33) Correll CU, Kane JM : Ranking antipsychotics for efficacy and safety in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 77 : 225-226, 2020.
- 34) Agid O, Schulze L, Arenovich T, et al : Antipsychotic response in first-episode schizophrenia : efficacy of high doses and switching. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23 : 1017-1022, 2013.
- 35) Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM : The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 177 : 868-872, 2020.
- 36) Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J : Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 76 : 499-507, 2019.
- 37) Iyo M, Tadokoro S, Kanahara N, et al : Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J Clin Psychopharmacol*, 33 : 398-404, 2013.
- 38) Chouinard G, Samaha A, Chouinard V, et al : Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis : pharmacology, criteria, and therapy. *Psychother Psychosom*,

- 86 : 189–219, 2017.
- 39) Taylor D, Barnes TRE, Young AH : High-dose antipsychotics : prescribing and monitoring. In : The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th Ed, 16–19, Wiley Blackwell, 2018.
 - 40) Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, et al : Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia : a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *Lancet Psychiatry*, 8 : 387–404, 2021.
 - 41) 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.
 - 42) Taylor D, Barnes TRE, Young AH : The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th Ed, 688–695, Wiley Blackwell, 2018.
 - 43) Wang Y, Xia J, Helfer B, et al : Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 11 : CD004028, 2016.
 - 44) Leucht S, Helfer B, Dold M, et al : Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 (5) : CD001258, 2014.
 - 45) Leucht S, Helfer B, Dold M, et al : Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 (10) : CD003834, 2015.
 - 46) Taylor D, Barnes TRE, Young AH : The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th Ed, 39, Wiley Blackwell, 2018.
 - 47) Taylor D, Barnes TRE, Young AH : Pneumonia. In : The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th Ed, 148–149, Wiley Blackwell, 2018.
 - 48) Taylor D, Barnes TRE, Young AH : Hyperprolactaemia. In : The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th Ed, 137–140, Wiley Blackwell, 2018.
 - 49) Taylor D, Barnes TRE, Young AH : The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th Ed, 112–118, Wiley Blackwell, 2018.
 - 50) Hatta K, Takahashi T, Nakamura N, et al : Hypokalemia and agitation in acute psychotic patients. *Psychiatry Res*, 86 : 85–88, 1999.
 - 51) Hatta K, Takahashi T, Nakamura N, et al : Prolonged QT interval in acute psychotic patients. *Psychiatry Res*, 94 : 279–285, 2000.

謝辞

本章の作成にあたって実施した多施設共同研究は、平成19–21年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業H19-こころー一般-009)、平成22年度精神・神経疾患研究開発費(20委-8)、平成23–25年度厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業H23-精神-一般-008)、平成26年度精神・神経疾患研究開発費(26-10)、平成29–30年度厚生労働科学研究費補助金(障害者政策総合研究事業H29-精神-一般-002)、平成31-令和2年度厚生労働科学研究費補助金(障害者政策総合研究事業19GC1011)の補助を受けた。

ご協力くださった皆様に感謝申し上げます。