

第4章

薬物療法

- I. 焦燥・興奮に対する薬物療法
- II. 昏迷, 拒絶 (拒食・拒薬), 摂食量の不足
- III. 精神病性障害急性期の薬物療法

薬物療法

はじめに

急性の精神疾患，特に興奮を伴う疾患は，エビデンスのつく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，意外に容易ではない。現場で生じる疑問の多くは，理想的な治療経過をたどらない患者についてである。しかし，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，いわ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比較試験（RCT）の成果をもとにしていることが多いため，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4-1）。

しかし，精神科救急医療が，いつまでも先輩からの伝承のもとになされてきた多剤併用・大量療法，副作用管理は錐体外路症状に関するものくらいといった医療慣行にとどまるわけにもいかない。1990年代中盤からの医療訴訟の増加も相まって，ある程度標準的な精神科救急治療技法が求められるようになった。本学会の2003年版ガイドラインは，こうした背景から，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，haloperidol 静注によるQT延長など，東京都立墨東病院で構築した安全面に関するエビデンスをもとに，最小限の必要事項をまとめたものであった。2009年版ガイドラインには，本学会が組織したJapan Acute-phase Schizophrenia Trial (JAST) Study Groupによる効果面のエビデンスが加えられて改訂された。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，研究費は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により，中立を保っている。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という並び難い2点の妥協点として，ランダム化臨床試験の際には二重盲検でなく評価者盲検で実施している。大きな目的は，真の現場からのエビデンスをもとに

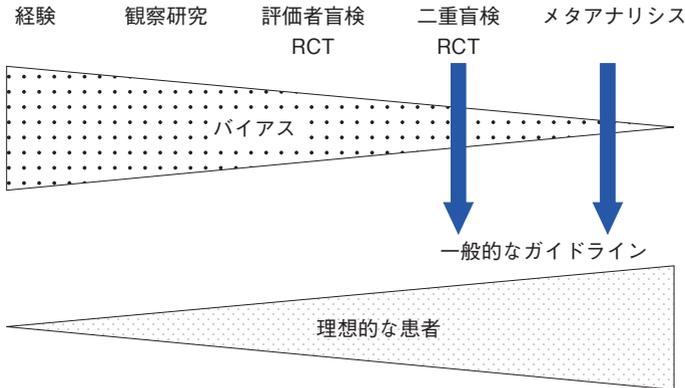
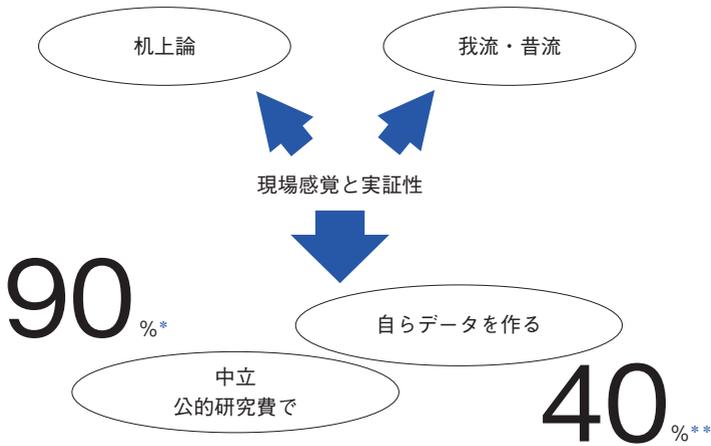


図4-1 精神科救急の現場で、何を基準に薬剤選択するか？¹⁾

『精神科救急医療ガイドライン』の改訂を継続することである（図4-2）。

今回の改訂には、このJAST Study Groupによって2009（平成21）年から2013（平成25）年までに行った抗精神病薬早期反応不良例に対する各種介入法のRCTの成果、すなわち①抗精神病薬に対する反応性の早期予測について、②抗精神病薬に対する早期反応不良例における切替えの効果について、③抗精神病薬に対する早期反応不良例における上乘せ併用の効果について、④通常量の抗精神病薬に反応不良な場合の高用量投与について、⑤抗精神病薬に対する早期反応不良例における切替えと併用との比較について（図4-3）を盛り込み、2009年以降のPubMedを中心とした文献検索をし、本学会医師会員を対象に2014（平成26）年11月に実施したエキスパート・コンセンサス調査の結果も参考に加えた。前回2008（平成20）年の調査から6年間の変化も興味深い。

本ガイドラインは、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、その特徴は、現場感覚と実証性とを並立させる視点である。今後の改訂に向けて建設的なご意見をお寄せいただければ幸いです。



精神科救急医療機関の多施設共同研究グループ
JAST (Japan Acute-phase Schizophrenia Trial) Study Group

図4-2 日本精神科救急学会のガイドライン作成理念

- * 第二世代抗精神病薬同士を直接比較した42論文のうち33報が製薬会社による資金提供を受けており、このうち90.0%はスポンサー企業の薬剤が優る試験結果となった²⁾。
- ** 統合失調症患者の40%は新薬の臨床試験には不適格になる³⁾。

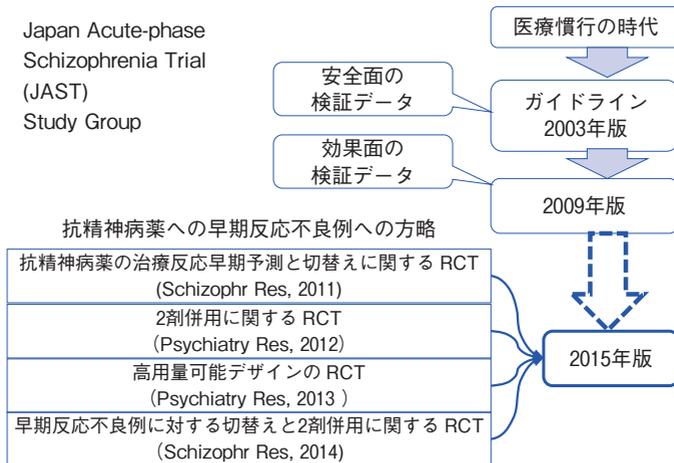


図4-3 『精神科救急医療ガイドライン』薬物療法改訂作業の工程⁴⁾

I. 焦燥・興奮に対する薬物療法

1. 原則

- (1) 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・確実性と軌道修正可能・安全性の並立を理想とすること。

【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難しいこともあり、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。したがって鎮静法は、「予測し難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. 投与経路の選択

焦燥・興奮を呈する患者に対して薬剤を投与する場合、患者が診療に協力できるか拒否するかによって二分される（図4-4）。

- (1) 診療に協力できる場合は内服投与すること。拒否する場合は非経口的な投与経路、すなわち筋注あるいは静注が選択される。
- (2) 筋注による鎮静は、身体管理をしにくいいため、重篤な身体疾患の潜在が否定的であること、および脱水や筋原性酵素の高値といった生理学的異常の程度も軽度であることを踏まえて行うことが望ましい。
- (3) 静注による鎮静は、眠らせる必要がある場合に行う。

【解説】

鎮静行為は、可能な限り多くのスタッフを集めてから開始する。興奮患者は意識が清明であれば、相対する人の数が圧倒的に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においても、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^{5,6)}。冷静に話しかけ援助者で

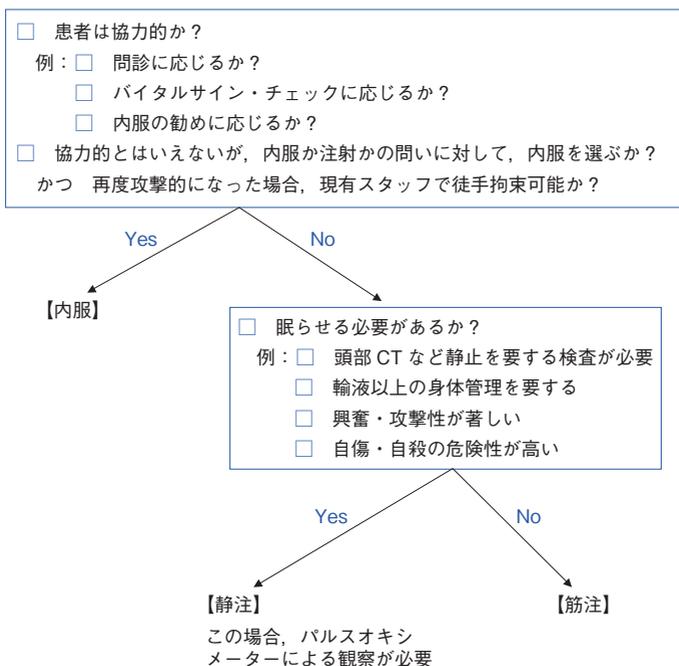


図4-4 焦燥・興奮に対する薬物療法フローチャート

あることを伝え、興奮を鎮める。言語的介入による鎮静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。それによって鎮静が持続することになる (図4-5)⁷⁾。

診療に協力できる場合は内服投与する。しかし、攻撃性が強過ぎたり、被害妄想のために極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。筋注による鎮静は、身体管理をしにくいいため、身体合併症の潜在の可能性が低いことが前提となる。静注による鎮静は、眠らせる必要がある場合に行う。それは診療に協力しない患者のうち、例えば頭部 CT など静止を要する検査が必要なとき、脱水・高CPK血症などのホメオスター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せて行う必要がある。

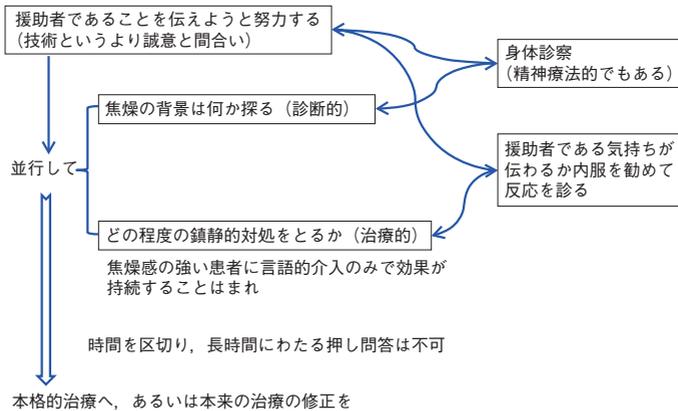


図 4-5 焦燥感の強い患者との問題指向型コミュニケーション⁷⁾

1) 内服

- (1) 精神科救急領域において第二世代抗精神病薬は haloperidol 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が、特定薬剤を推奨するほどの根拠はない。risperidone 内用液および olanzapine 口腔内崩壊錠は、服用に水を要しないため、救急場面での取扱い上、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 lorazepam が望ましい。

【解説】

内服による鎮静の場合、第一世代抗精神病薬の役割は小さくなり、第二世代が主流となっている。精神科救急現場での研究のデザインと実施の困難さから良質の研究報告は少ないが、現在の流れを裏づける報告は散見される。攻撃的行動を Modified Overt Aggression Scale (MOAS) および Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) の hostility-suspiciousness factor を指標に 72 時間観察した研究では、改善の程度において risperidone, olanzapine, quetiapine, haloperidol の群間で有意差は認められず、錐体外路症状は haloperidol 群が多かったと報告されている⁸⁾。olanzapine と haloperidol を第 3 病日までに 20mg まで急速に増量させて Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Agitation subscale の変化を比較した研究では、それぞれの群が 1 時間後には有意に改善を示したが群間の差は見出せなかったと報告されている⁹⁾。lorazepam の併用下に risperidone と haloperidol を BPRS および PANSS を指標に比較した研究でも、30 分

後、90分後ともに群間の差は見出せなかったと報告されている¹⁰⁾。43例の激しい興奮患者に haloperidol 15mg, olanzapine 20mg, あるいは risperidone 2～6 mg をランダム割付けして評価者盲検で5日間観察した試験でも、2時間以内の症状改善も5日間の改善においても薬剤間の優劣はなかったと報告されている¹¹⁾。このように、第二世代抗精神病薬は haloperidol と症状改善に差がなく錐体外路症状が少ないという知見が救急精神医学領域でも蓄積されている。JAST Study Group では、olanzapine 口腔内崩壊錠群と risperidone 液剤群との間で、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ことを報告している¹²⁾。

第二世代抗精神病薬個々の検討において、quetiapine は、中等度の精神病性興奮の患者に100mg, 150mg あるいは200mg を投与して、50%の患者が120分までに40%以上のPANSS-ECの改善を示したと報告されている¹³⁾。この際、40%の患者に起立性低血圧が認められ、特に25%の患者の起立性低血圧は臨床的意義のある水準であったという。これに対して、2日間で400mgまで増量しても安全性に問題はなかったという報告もある¹⁴⁾。

米国エキスパート・コンセンサス・ガイドラインでは、olanzapine 単独、risperidone 単独あるいは benzodiazepine 系薬剤との併用、haloperidol と benzodiazepine 系薬剤との併用が第一選択薬とされている。quetiapine は perphenazine とともに第二選択薬となっている。chlorpromazine は第三選択の水準となっている¹⁵⁾。

2014年11月に本学会の全医師会員を対象(製薬会社所属の医師を除く)に行ったエキスパート・コンセンサス調査(有効回答者225名、回答率33%;各質問に1剤のみ回答)では、精神病性の焦燥・興奮に対して内服による鎮静を図る際、第一選択として olanzapine (45%) と risperidone (44%) の推奨が伯仲した。圧倒的支持のこの2剤に続いた levomepromazine は3%のみであった。2008年の調査に比べて risperidone および levomepromazine が減り olanzapine が増えている。非精神病性の焦燥・興奮に対する内服による鎮静では、lorazepam (24%), risperidone (20%), olanzapine (17%), quetiapine (13%) の順であった。

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が決定されるが、いずれも初回投与の効果をみて数時間後に以降の量を決定するほうが安全である。

2) 筋注

- (1) 筋注する薬剤を選択する際、有用性が実証されている haloperidol と promethazine との併用や olanzapine が望ましい。
- (2) haloperidol を筋注する際、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、biperiden でも代替可能である。

【解説】

筋注製剤のうち実証的検証がなされてきたものは、haloperidol, olanzapine, および benzodiazepine 系薬剤である。精神病性興奮を呈した37例に2mgのlorazepamあるいは5mgのhaloperidolの筋注を割り付け、30分ごとに必要に応じて追加するデザインで比較した研究では、4時間後のBPRSやclinical global impressions (CGI)の減少に有意差は認められなかったと報告されている¹⁶⁾。さらに、少数例の比較ながらhaloperidolとlorazepamとの併用群(9例)は、lorazepam単独群(11例)より60分後のOASの改善率が高かったと報告されている¹⁷⁾。精神病性興奮を呈した98例をhaloperidol, lorazepam, あるいは両者の併用に割り付けて比較した研究では、併用群が単独群よりも効果発現の速さで優り、副作用の発生率に差はみられなかったと報告されている¹⁸⁾。これらの結果をわが国の筋注製剤に当てはめると、lorazepamの前駆体であるdiazepamとhaloperidolとの併用の有効性が推測される。しかし、diazepamの筋注は吸収が安定しないため推奨されていない⁶⁾。一方、200例の興奮患者をlorazepam(4mg)あるいはhaloperidol(10mg)とpromethazine(25~50mg)との併用に割り付けて比較した研究では、haloperidolとpromethazineとの併用群のほうが効果発現が速く、2時間後の臨床症状の改善度も高かったと報告されている¹⁹⁾。さらに、興奮や危険な行動のために筋注を要した患者316例をhaloperidol(5~10mg)あるいはhaloperidol(5~10mg)とpromethazine(25~50mg)との併用に割り付けて比較した研究では、haloperidolとpromethazineとの併用群のほうが20分までに鎮静される割合が高かったと報告されている²⁰⁾。しかし、それ以降観察を続けた120分までの間の差は認められなかったという。ただし、副作用として急性ジストニアが出現した10例はすべてhaloperidol単独群であったとも報告されている。

olanzapineについては、2001年に統合失調症の急性興奮に対してhaloperidolとの二重盲検試験が実施されている。筋注量はolanzapine 10mgに対してhaloperidol 7.5mgであったため、等価換算上

haloperidolのほうが有利であるが、初期45分間は効果においてolanzapineが優り、最終的な錐体外路症状の出現もolanzapineが少なかったと報告されている²¹⁾。ただし、この試験はolanzapineの開発企業が資金を提供している。別の資金面で中立な試験では、精神疾患による興奮や危険な行動のために筋注を要した患者300例をolanzapine 10mgあるいはhaloperidol 10mgとpromethazineとの併用にランダムに割り付けて比較した結果、4時間の間に追加を要した割合はolanzapine群43%に対してhaloperidolとpromethazineとの併用群21%で、副作用の出現には差は認められなかったと報告されている²²⁾。ただし、この試験は等価換算上haloperidolのほうが相当に有利である。さらに別の資金面で中立な評価者盲検RCTでは、haloperidol 2.5mgとpromethazineとの併用、haloperidol 2.5mgとmidazolam 7.5mgとの併用、ziprasidone 10mg、あるいはolanzapine 10mgにランダム割付けした結果、90分間の症状改善はhaloperidol 2.5mgとmidazolam 7.5mgとの併用およびolanzapine 10mgが優り、24時間の錐体外路症状出現はhaloperidol 2.5mgとpromethazineとの併用に多かったと報告されている²³⁾。ただし、この試験は等価換算上haloperidolが不利である。olanzapineの開発企業が資金提供した台湾での二重盲検RCTでは、olanzapine 10mgとhaloperidol 7.5mgとの間で効果も安全性も同等であったと報告されている²⁴⁾。

midazolamについても検討されている。攻撃的で重度の興奮を呈した111例をmidazolam 5mg, haloperidol 5mg, あるいはlorazepam 2mgに割り付けて比較した研究では、鎮静までの平均時間がmidazolam 18.3分 (SD14) であったのに対してhaloperidol 28.3分 (SD25), lorazepam 32.2分 (SD20) といった結果で、midazolamが有意に速かったと報告されている²⁵⁾。その後の覚醒までの時間も、midazolam 81.9分であったのに対してhaloperidol 126.5分, lorazepam 217.2分といった結果で、midazolamが有意に短かったと報告されている。301例の興奮患者をmidazolamあるいはhaloperidolとpromethazineとの併用に割り付けて比較した研究では、20分までに鎮静された割合がmidazolam群では89%であったのに対してhaloperidolとpromethazineとの併用群では67%といった結果で、midazolam群のほうが有意に鎮静効果の発現が速かったと報告されている²⁶⁾。しかし、1時間後には両群とも90%が鎮静されて差は認められず、midazolam群では1例に一過性の呼吸抑制が出現したと報告されている。このようなmidazolamの筋注における即効性と短時間作用の特徴は、鎮静場面で有利な場合も不利な場合もあり、呼吸抑制の

危険性が潜在することも念頭に置かなければならない。以上、筋注による鎮静の RCT 研究からは、haloperidol と promethazine との併用および olanzapine の有効性が実証されており、安全性も高い。

前述の本学会のエキスパート・コンセンサス調査で、精神病性の焦燥・興奮に対する鎮静のための筋注製剤の第一選択（1 剤のみ回答）は、olanzapine (45%), haloperidol (22%), haloperidol + biperiden (17%), levomepromazine (5%) の順であった。2008 年に比べて levomepromazine が減り olanzapine が増えている。非精神病性の焦燥・興奮に対する鎮静では、diazepam (39%), levomepromazine (16%), haloperidol (14%), haloperidol + biperiden (12%), olanzapine (12%) の順であった。

1 回の筋注から次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²⁷⁾。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、総投与量が医薬品添付文書（能書）の上限を超えたとしても、目前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得ないことである（後述）。ただし、olanzapine は能書においては、「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。

3) 静注

- (1) 静注可能な製剤は、haloperidol, benzodiazepine 系薬剤, barbiturate 系薬剤であるが、鎮静のための最初の静注は、安全性の面から、haloperidol あるいは benzodiazepine 系薬剤とすること。
- (2) benzodiazepine 系薬剤を静注する際は、拮抗薬である flumazenil を準備すること。
- (3) benzodiazepine 系薬剤, barbiturate 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並行し、バック・バルブ・マスクを用意すること。
- (4) haloperidol の静注が高用量になる場合は、心電図モニターで観察するべきである。
- (5) benzodiazepine 系薬剤を少量にとどめたい場合、あるいは benzodiazepine 系薬剤による脱抑制を避けたい場合、haloperidol を最初に静注することが望ましい。

【解説】

静注可能な製剤は、haloperidol, benzodiazepine 系薬剤, barbiturate 系薬剤であるが、それらの薬剤の精神病性興奮に対する有効性の比較に関する検討は、最近のわが国の多施設共同研究の成果が唯一である。それによると、haloperidol と benzodiazepine 系薬剤との間で、benzodiazepine 系薬剤を先に静注するより haloperidol を先に静注するほうが、最終的に必要となる benzodiazepine 系薬剤の静注量が少なくて済むことが報告されている²⁸⁾。さらに、barbiturate 系薬剤である thiopental を必要とした患者に最初に静注された薬剤は haloperidol より benzodiazepine 系薬剤の頻度が有意に高かったことも報告されている²⁹⁾。これらの知見は、最初に静注する benzodiazepine 系薬剤が、場合によっては脱抑制を惹起する可能性を示しているのかもしれない。その他、静注による鎮静を施された統合失調症の精神科救急患者 77 例において、OAS による評価から攻撃性の持続の程度を 3 段階に分けた結果、攻撃性が持続する群ほど、救急診療時の非協調性が有意に高かったこと、鎮静の際に要した flunitrazepam の量が有意に多かったこと、および鎮静による睡眠からの覚醒が有意に速かったことが報告されている³⁰⁾。したがって、救急診療時の非協調性が高い場合や鎮静の際に要する benzodiazepine 系薬剤の量が多い場合には、早期から haloperidol の静注を併用することの合理性が示唆される。一方、安全性に関する検討は、呼吸抑制および重篤な不整脈の危険性といった視点からなされている。まず、呼吸抑制に関する検討では、静注による鎮静処置を施された連続する 100 例の精神科救急患者のうち、5 例に呼吸抑制が生じ、benzodiazepine 系薬剤の静注と levomepromazine の筋注との併用例で有意に呼吸抑制の発生率が高かったと報告されている³¹⁾。特に、呼吸抑制が発生した 5 例のうち 4 例は注射直後でなく遅れて呼吸抑制が発生しており、注射後 2 時間半経過した時点での呼吸抑制の発生例もあった。59 例の前向き研究でも、flunitrazepam 静注単独あるいは flunitrazepam 静注と haloperidol 静注との併用群と比較して、flunitrazepam 静注と levomepromazine 筋注との併用群は有意に呼吸抑制の発生率が高く、しかもその発生が静注から遅延すること、静注から 1 時間の経過のうちに SpO₂ の回復が不安定なことが報告されている³²⁾。これらの報告から、睡眠を伴う鎮静処置の際には、SpO₂ の持続監視が必須であることが示唆される。鎮静のための睡眠の導入には、拮抗薬のある benzodiazepine 系薬剤が barbiturate 系薬剤より安全性において優るが、確実性においては劣る。barbiturate 系薬剤は、気管支喘息を合併する患者において発作を誘発する危険性があるため留意する。

なお、静注によって眠らせる場合、バッグ・バルブ・マスク、酸素、口腔内・咽頭部吸引、経鼻・経口エアウェイ、flumazenilの準備が必要である。benzodiazepine系薬剤の静注により呼吸抑制が出現した場合、拮抗薬であるflumazenilを静注して回復を図る。具体的には、まず0.2mg (2/5A)を投与し、必要に応じて0.1mgずつ追加する。1mg (2A)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。

重篤な不整脈の危険性に関する検討では、連続した47例の静注による鎮静処置を施された精神科救急患者において、flunitrazepam静注とhaloperidol静注との併用群は、flunitrazepam静注単独群と比較して有意にQTcが延長しており、そのQTcの延長はhaloperidol投与量と相関したと報告されている³³⁾。しかし際立ったQTc延長例はわずかで、haloperidol静注を受けた連続する307例の精神科救急患者において、持続的な心電図監視にもかかわらず心室頻拍などの重篤な不整脈を呈した症例はなかったと報告されている³³⁾。その後haloperidolのQTc延長に関する検討は、筋注ではlorazepamとの比較がなされ、haloperidolが有意なQTc延長をもたらすものの最小限の範囲で、大半の患者に臨床的影響がないことが示唆されている³⁴⁾。一日量35mgまでの静脈内投与ではtorsades de pointesと関連することはまれとの報告もある³⁵⁾。2009年までの文献検索で収集したhaloperidol静注後torsades de pointesを惹起した54例の解析では、97%に別の危険因子の併存があり、催不整脈性の薬剤の併用が最頻であったこと、5mg以上投与されていたことが報告されている³⁶⁾。haloperidolを静注した175例のうち、QTc延長を来した症例の43.4%は他に1剤以上のQTc延長を来す薬剤を併用していたという報告もある³⁷⁾。WHOの2010年までのQTc延長、torsades de pointes、心停止の症例データの解析では、haloperidolのリスクはquetiapineと有意差がなく、静注によるそれらの惹起は22.7%で際立った高さではないことを示唆している³⁸⁾。このように大規模な症例解析からは、haloperidol静注のリスクは低いことがうかがわれる。しかし、先天性QT延長症候群の潜在する患者が精神科救急の現場に搬送されてhaloperidolが静注される可能性はあるため、心電図観察は必要なことである。

前述の本学会のエキスパート・コンセンサス調査で、精神病性の焦燥・興奮に対する鎮静のための静注製剤の第一選択(1剤のみ回答)は、haloperidol(80%)、flunitrazepam(8%)、diazepam(5%)の順であった。2008年の調査時に比べてflunitrazepamが減りhaloperidolが

増えている。非精神病性の焦燥・興奮に対する鎮静では、diazepam (41%), haloperidol (29%), flunitrazepam (19%) の順であった。頭部 CT または MRI 撮像のための 20 分間の鎮静という設定では、flunitrazepam (38%), diazepam (25%), midazolam (20%) の順であった。

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のは不可能である。各個人にとって診療上必要な量を使用するほかない。例えば、flunitrazepam の静注量は、「初回量 0.02 ~ 0.03mg/kg, 必要に応じて初回量の半量~同量を追加」と能書に規定されている。これに従えば、体重 60kg の患者に対する初回の静注は約 1/2 ~ 1A, 効果が不十分であれば 1/4 ~ 1A を追加することになる。しかし、少なくとも精神科臨床の現場で興奮患者に対する場合、この投与量の範囲では鎮静できないことがしばしばある。つまり、興奮患者に対する量としては、能書の量は臨床的な現実と乖離しているわけである。当然 flunitrazepam の治験の際に興奮患者が対象にはなり得ないわけであるから、能書の量と臨床的現実との乖離はやむを得ない面もある。しかし、法律家は能書を絶対と解釈するおそれがあるため、このような問題には十分な論理性をもって相対する必要がある。欧米においても薬剤の高用量使用に関するガイドラインがあるが、救急医療は例外であることが明記されている³⁹⁾。精神科救急の現場では、能書の上限を超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なことである。

3. 焦燥とアカシジアとの鑑別を要する場合

(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、biperiden 筋注による治療的診断を試みるのが望ましい。

【解説】

この方法は RCT では実証されていないが、即座の判断を要する日常臨床では有用である。この治療的診断に十分反応しない場合、救急場面においては精神症状の増悪の可能性を念頭に置いて鎮静を図る。

しかし、反応しないからといって、完全に抗精神病薬惹起のアカシジアの要因を除外できるわけではないため、中期的視点においてアカシジアを惹起しにくい薬剤調整が望ましい。アカシジアの治療という点では、小規模の RCT で実証されているのは β 遮断薬の propranolol と著明な 5-HT_{2A} 遮断作用をもつ mirtazapine である⁴⁰⁾。しかし前者は、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、糖尿病、心伝

導系障害、気管支喘息といった禁忌事項を勘案すると、使用に相当の配慮を要する。

4. 鎮静後の観察

- (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ること。
- (2) 眠らせる鎮静を行った場合，さらに SpO₂ の持続観察を行うべきである。心電図も含めてテレメトリー（遠隔測定法）で観察することが望ましい。
- (3) 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，輸液をするべきである。
- (4) 焦燥・興奮状態に潜在しやすい高 CPK 血症が発見されたら，輸液をするべきである。

【解説】

benzodiazepine 系薬剤にせよ barbiturate 系薬剤にせよ静注により眠らせた場合，当初は細心の注意を払って呼吸状態を観察する必要があるが，通常，呼吸抑制が遷延することは少ない。鎮静の維持のために haloperidol 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³²⁾。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得ることも念頭に置く必要がある。

鎮静処置と並行すべき全身管理として，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，輸液が必要である。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（図 4-6）^{41,42)}。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を確保する，すなわち危機管理の意味も大きい。

5. 静脈血栓塞栓症の予防

- (1) 静脈血栓塞栓症の既往や素因がある患者，状態像として昏迷や無動を呈する場合，治療的介入として鎮静や長時間にわたる身体拘束を行う場合

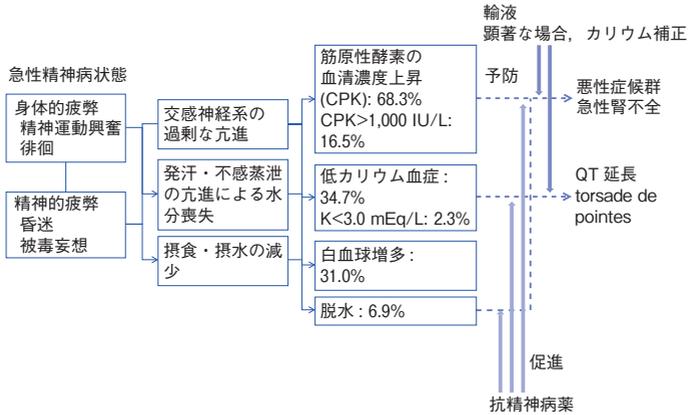


図4-6 急性精神病状態の不穏・興奮に伴う生理学的変化⁴²⁾

は、静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）の発生を常に注意し、リスクに応じた適切な予防措置をとり、注意深い観察を継続し、発生した場合には速やかに治療を行う。

- (2) 身体拘束を行う際には、下肢に対する理学的予防法を行うことが望ましく、長時間にわたる場合には間歇的空気圧迫法の機器の使用が望ましい。
- (3) 下肢の拘束が長時間に及ぶ場合は、間歇的空気圧迫法の機器の使用が望ましい。

【解説】

1) 発生リスク因子

精神科領域における発生リスクは、エキスパート・コンセンサス・ガイドラインとして、日本総合病院精神医学会がまとめている⁴³⁾。基本リスクのうち、低リスクとして、脱水、肥満、喫煙、治療前の臥床傾向、向精神薬、パーキンソン病・症候群、下肢静脈瘤、中リスクとして、悪性症候群、緊張病症候群、70歳以上の高齢者、中心静脈カテーテル、高リスクとして、静脈血栓塞栓症の既往、血栓性素因をあげ、増強リスクとして、24時間以上の身体拘束、鎮静をあげている。

一定時間以上の身体拘束下でVTEが発生しやすくなることは容易に想像できるが、統計学的な検討は十分に行われていない。松永ら⁴⁴⁾は24時間以上継続的に身体拘束が行われ安静解除時にDダイマーを測定した461例中、異常値を示した240例に下肢超音波ドップラー検査を行ったところ、42例に深部静脈血栓塞栓症（deep veinous thrombosis；DVT）を認めたという。Ishidaら⁴⁵⁾の検討でも、181例中21例にDVTを同定したと報

告している。また、ロジスティック回帰分析によって、長時間（72時間以上）の身体拘束（OR 9.77, 95%CI 1.56～61.03, $p = 0.015$ ）がリスクとして高く、過鎮静（OR 4.90, 95%CI 1.33～18.02, $p = 0.017$ ）がこれに次いでいたという。

2) VTEの予防法

個々の患者のリスクの高さに応じた予防措置を取るが、リスク因子とそれぞれのリスク強度に関するエビデンスがないために、各医療機関が臨床現場の感覚を盛り込んで、独自のガイドラインを定めて運用しているのが実情である。日本総合病院精神医学会による指針では、エキスパート・コンセンサスに基づいた予防法を提示している⁴³⁾。ほとんどの肺塞栓は、下肢あるいは骨盤腔内に形成された血栓に起因するのであるから、DVT予防として下肢に対する理学療法を行うことが妥当である。身体拘束を行う際には徒手の理学療法や弾性ストッキングの使用が推奨され、長時間に身体拘束が及ぶ際には間歇的空気圧迫法の機器使用が望ましい。

また、VTEは、診断・治療ではもちろんのこと、予防においても、特に抗凝固療法に関して、身体的医療の知識や技術を必要とするために、各医療機関の身体的医療水準を考慮せざるを得ない。公表されているものがいくつかある^{43), 46-50)}ので、それらを参考にして、各医療機関におけるリスク・ベネフィットを最適化し、運用すべきである。抗凝固療法である heparin の使用は、出血性潰瘍、脳出血急性期、出血傾向、悪性腫瘍、動静脈奇形、重症かつコントロール不能の高血圧、慢性腎不全、慢性肝不全、出産直後、大手術・外傷・深部生検の2週間以内などでは原則禁忌である。

3) VTEの診断

急性の肺塞栓症（pulmonary embolism : PE）では、しばしば致死的となるため、臨床症状からまず積極的に疑うことから診断が始まる。診断の手順は、わが国のガイドライン（JCS2009）⁵¹⁾や、American College of Chest Physicians（ACCP）⁵²⁾や National Institute for Health and Care Excellence（NICE）⁵³⁾のガイドラインに示されているが、基本的な流れは同じである。すなわち臨床症状から強くPEを疑えば、すぐに治療を開始するとともに、確定診断の検査を進める。PEの疑いが中等度以下、あるいはDVTが疑われれば、Dダイマーを測定し、基準値以下であればPE/VTEを除外して経過観察とし、基準値を超えていれば、さらなる検査を進めていく。

とはいえ、特異度が高く、確定診断につながる造影CTや肺動脈造影などの検査は、多くの精神科医療機関で行うことはできない。より侵襲が少ない

超音波検査でさえも容易ではないため、各医療機関が試行錯誤しているのが現状である。このような事情から、本来除外診断に用いるべきDダイマーに対して、より高い特異度を求めざるを得ない状況に、多くの精神科医療機関がある。阿部ら⁵⁴⁾は、臨床的にDVTが疑われ、測定されたDダイマー(基準値:0.5 μg/mL未滿)が異常値を示した186例に対して、エコーや造影CT検査などを行ってDVTの有無を確認し、感度と特異度を最適化した3.0(感度91.7%, 特異度78.2%)という値を導いている。さらに、3.0をカットオフポイントとして、身体拘束開始から解除に至るまでの予防や診断・治療方法を定式化し、DVTの発生について検討を行ったところ、38例中22例が0.5~3.0内であったが、いずれもDVTは存在しなかったという。また、久保田ら⁵⁵⁾は75例を対象として同様の手法を用いて、カットオフ値設2.8(感度1, 特異度0.71)とする実践を報告している。池田ら⁴⁶⁾、玉田ら⁵⁰⁾はカットオフ値を4 μg/mLとしており、玉田らは、身体拘束を行った39例にDダイマーを測定し、2例が4.0以上の値を示し、うち1例にエコー下でDVTを認め、4.0未滿の患者ではDVTを認めなかったと報告している。しかし、Dダイマーの特異度は低いのであるから、適切な使用をしなければ、かえって患者の不利益につながることを肝に命じておく必要がある。Dダイマーが高値であるというだけで、精神科治療が滞ったり、不要な行動制限が行われたりしてはならない。

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。

II. 昏迷、拒絶(拒食・拒薬)、摂食量の不足

1. 昏迷

- (1) 救急場面におい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を最優先すべきである。
- (2) 検査で異常が見出せないとき、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ために、benzodiazepine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。

【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⁵⁶⁾。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理学

的診察，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は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，benzodiazepine 系薬剤の静注による治療的診断法がある⁵⁶⁾。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出す。この際，薬剤の効果で意思発動性制御が解除されて興奮状態に交替する危険性を伴うこと，および benzodiazepine 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 flumazenil の準備などが必要である⁵⁷⁾。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。

昏迷の背景に精神病症状の存在が確認された場合，haloperidol などの高力価抗精神病薬は奏効しにくく，悪性症候群への進展の危険性から避けるほうがよいとされているが⁵⁸⁾，低力価抗精神病薬の危険性に関する明確な根拠はない。連続した 50 例の緊張病症状を呈した患者に対する治療別の奏効率について，chlorpromazine 68%，risperidone 26%，haloperidol 16%，benzodiazepine 系薬剤 2% といった報告がある⁵⁹⁾。精神病症状が背景の場合 benzodiazepine 系薬剤の効果は必ずしも十分でなく⁶⁰⁾，また長続きするわけでもない⁶¹⁾。電気けいれん療法（ECT）の有効性に関しては異論がないため^{56, 58, 59, 62)}，救急場面から ECT 実施の可能性を念頭に置いて治療や全身管理を進めていくことが好ましい。

前述した 2014 年の本学会のエキスパート・コンセンサス調査では，緊張病性昏迷に対する初期対応の第一選択は，haloperidol 静注（29%），benzodiazepine 系静注（22%），benzodiazepine 系筋注（13%），haloperidol 筋注（11%），olanzapine 筋注（11%）の順であった。第二選択は，ECT（27%），haloperidol 静注（20%），benzodiazepine 系静注（12%），benzodiazepine 系筋注（11%），haloperidol 筋注（9%），olanzapine 筋注（9%）の順であった。

補：昏迷の原因として，非けいれん性てんかん重積⁶³⁾，パーキンソン病⁶⁴⁾，脊髄小脳変性症⁶⁵⁾，高アンモニア血症⁶⁶⁾など，中枢神経系，全身性を問わずさまざまな疾患の報告がある。

検査で異常が見出せないとき，外見上，頭髪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⁵⁾。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。

低力価抗精神病薬については十分な検討がなされたとは言い難い。chlorpromazine の奏効率が68%であったという前述の報告以前には、文献上3例の症例報告があるのみである。1例は、1回のchlorpromazineの筋注の後、緊張病状態が増悪したというもの⁶⁷⁾、もう1例は1週間に3回のchlorpromazine筋注をしたが奏効しなかったというもので⁶⁸⁾、いずれもchlorpromazineの効果に言及するには投与量・期間ともに不十分である。残りの1例は、100mgのchlorpromazineを1週間経口投与して改善し始めたところで死亡したという報告である⁶⁹⁾。いずれも、脱水などの全身管理への配慮が不十分であった時代の報告であり、第一世代抗精神病薬全体が昏迷に禁忌的にいわれている根拠は、主にhaloperidolなどドパミン遮断に関して高力価の薬剤が悪性症候群を惹起しやすいことに由来している。

第二世代抗精神病薬に関しては、risperidoneの奏効率が26%であったという前述の報告以外に、有効性に関する症例報告が散見される^{70,71)}。その一方で、むしろrisperidoneが昏迷を惹起して悪性症候群に進展させたという報告もある⁷²⁾。olanzapineについては、lorazepamが無効であった症例にamantazineとの併用で劇的に奏効したという報告⁷³⁾や、ECTが無効であった統合失調症の一卵性双生児の14歳の2例に奏効したという報告がある⁷⁴⁾。しかし、olanzapineのみでは増悪を止められず、ECTを併用して改善させたという報告もある⁷⁵⁾。quetiapineについては、緊張病性昏迷を呈する統合失調症39例に対する投与から、その有効性が報告されている⁷⁶⁾。

以上のとおり、精神病症状を背景にした昏迷に対して、ドパミン遮断力価が高くない抗精神病薬の投与は、脱水などへの全身管理が並行される限り、否定されるものではない。

2. 拒絶（拒食・拒薬）、摂食量の不足

(1) 拒食患者に対して、全身状態の改善・維持を図るために、水分・電解質投与のための輸液、胃管からの流動の栄養投与、拒絶性の迅速な改善のためのECTといった方法を状況に応じて選択するべきである。

(2) 拒薬の場合、内服するか注射を受けるかの選択を促す問いかけをすべきである。

【解説】

救急の状況における拒食・拒薬への対処法に関する比較試験の報告は見当たらない。しかし、拒食・拒薬が前景となるような急性精神病状態で非自発入院した患者に関するコホート研究で、脱水1割弱、筋原性酵素の高値2/3、低カリウム血症1/3、白血球増多1/3であったことが報告されている⁷⁷⁾。特に、脱水6.9%、1,000IU/L以上の高CPK血症16.5%、3.0mEq/L未満の低カリウム血症2.3%であり、輸液以上の管理を要する患者は25.7%にのぼった。したがって、急性精神病状態で拒食・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。

拒食患者に対して、水・電解質の投与による全身状態の改善・維持を図るために最も確実で簡便な方法は輸液である。点滴による末梢静脈路の確保は、同時に確実な薬物投与を実現するが、投与可能な薬物がhaloperidolとbenzodiazepine系薬剤にほぼ限られるため、長期化する場合は限界がある。

初期鎮静後数日しても拒薬・拒食あるいは必要量の摂食量に至らない場合、胃管を挿入して流動の栄養投与を行ってもよい。胃管の挿入は、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ため、栄養面での利点のみならず薬物療法上も選択肢が増える。しかし、嚥下性肺炎を誘発することがある。

それでも短期的に改善が見込めず患者の体力が限界あるいは危険と判断される場合は、早期にECTの選択肢を検討する。ECTは、拒食のために全身状態が下降線にある状況を劇的に改善させ得る⁷⁸⁾。

拒薬の場合、内服するか注射を受けるかの選択を促す問いかけは必要である。拒薬の意思を示していても、働きかけによって医療者を援助者と認識して、内服受入れに転じることは珍しくない。その一方で、頑なに拒薬を貫こうとする患者が少なからず存在することも事実である。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、液剤や口腔内崩壊錠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。その他に、患者の飲食物に混入させる方法がある。そのような投与方法について家族への説明は必要である。家族と連絡がとれず、患者の協力が得られない場合は、救命医療行為と同じく医学的緊急事態における暗示された同意(implied consent)という一般的な法の概念を用いてこの医療行為を実施する⁷⁹⁾。認知機能が変容した状態に注射を強いて興奮を助長させるより、液剤を用いて患者の不快感を惹起させないほうが、その後

の治療が円滑な場合もある。なお、この概念を外来での閉居相談などにおける無診察投薬に広げてはならない。

補：ECTは、修正型が導入されて以来、青壮年層のみならず高齢者にも用いることが日常的になっている。一方、若年者への実施については、緊張病症状としての拒食にECTが奏効した6歳の症例の報告がある⁸⁰⁾。

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。

III. 精神病性障害急性期の薬物療法

1. 第一選択薬

- (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) 急性精神病状態で非自発入院水準の患者に対して、第一選択薬はrisperidoneあるいはolanzapineが望ましい。
- (4) 怠薬再発例では、過去の治療で有用性の高かった抗精神病薬を第一選択薬として検討すべきである。
- (5) 治療歴において2種類以上の非定型抗精神病薬を十分な量・期間用いても効果が得られなかった、いわゆる治療抵抗性統合失調症に対しては、clozapineを検討すべきである。

【解説】

急性精神病状態の第一選択薬は何かという臨床疑問に対して、第二世代抗精神病薬のいずれかといった回答はすでに成り立たなくなっている。第二世代、第一世代といってもさまざまで、ひとくくりにして比較することはできない。かつて第二世代抗精神病薬が第一世代より優ることを実証した試験が多く報告されたが、そのような治験には第二世代が有利になる方法が組み込まれていた。例えば比較対照薬として抗パーキンソン薬を使用しないhaloperidolを使うことにより⁸¹⁾、haloperidol群では錐体外路症状のために脱落する症例が多くなる。その脱落直前の時点の評価を有効性の判定に用

いることにより、haloperidolの本来の効果が出現する前のデータが集積され、その結果、haloperidolの有効性は低く見積もられていた。また、haloperidol群ではアキネジアが錐体外路症状と認識されずに陰性症状と評価されがちとなる結果、第二世代抗精神病薬は陰性症状においてもhaloperidolに優るといった結論になってしまう。実際、抗パーキンソン薬を併用したhaloperidolを比較対照とした二重盲検試験では、コンプライアンス、陽性・陰性症状、錐体外路症状、総合的なquality of life (QOL)に差が認められなかったことが報告されている⁸²⁾。また、haloperidolは大量でなければ、第二世代抗精神病薬が出現して以来いわれてきた認知機能への悪影響は小さいことが最近明らかにされている⁸³⁾。また、費用対効果の視点からも本当に第二世代抗精神病薬は第一世代抗精神病薬に優るかといった議論がなされるようになったが、第二世代の後発品が出揃いつつある状況においては、その点は重要度が低下するであろう。

抗精神病薬全般を俯瞰するにあたっては、Leuchtらの第一世代抗精神病薬と第二世代抗精神病薬とを比較したメタ解析が参考になる⁸⁴⁾。二重盲検試験のみを抽出したこのメタ解析では、第一世代抗精神病薬より優る第二世代抗精神病薬はamisulpride, clozapine, olanzapine, risperidoneの4剤であったこと、製薬会社がスポンサーでない二重盲検試験が十分にあったのはclozapine, olanzapine, quetiapine, risperidoneの4剤であったこと、さらに、製薬会社スポンサーの試験の9割はその会社の薬に有利な結果が提示されることから²⁾製薬会社スポンサーでない二重盲検試験に限定するとrisperidoneは第一世代抗精神病薬と効果の差がなくなることを報告している。ただし、「はじめに」で触れたとおり、二重盲検試験には理想的な患者しか登録されないため、細部に現場の感覚とはずれる解析結果も認められる。その点、2013年のLeuchtらの評価者盲検RCTまで包含した15種類の抗精神病薬を比較したメタ解析⁸⁵⁾は現場の感覚からのずれが少ないように思われる。それによると、症状改善を指標にするとclozapineが頭抜けて効果が大きく、わが国で使用可能な薬剤ではolanzapine, risperidoneが続く。一方、すべての理由による治療中止を指標にするとclozapineはolanzapineと差がなくなり、paliperidone, risperidone, aripiprazole, quetiapineと続く。

Leuchtらのメタ解析は2012年9月1日まで網羅しているため、それ以降、2015年2月28日までの文献をPubMedによって、検索語“antipsychotic, schizophrenia, acute”，フィルタ―“Clinical Trial, Observational Study, Humans, English”で検索すると、51報が抽出された。このうち10報は新薬開発、10報は非薬物療法、7報は急速鎮静法や

注射，5報は副作用，4報は非急性期，3報は投与量の検討，2報は持効性注射剤など，計49報は有効性や効果面での第一選択薬の検討の参考にはならなかった。残る2報のうちの1報は，急性期の入院患者におけるzotepineとrisperidoneとのオープンラベルのRCTで，効果に差がなく高尿酸血症と高プロラクチン血症に関してzotepineが優ったという⁸⁶⁾。しかし，zotepineはけいれん閾値を下げた時にけいれんを誘発するため，しばしばけいれん薬が併用される。それは気分安定薬としての効果増強を期待できるが，単純な薬物療法を目指すなら第一選択薬とはなりにくい。残る1報は若年者に対するquetiapineの効果に関する観察研究であった。

救急・急性期医療の現場から発信された製薬会社がスポンサーでないランダム化臨床試験のうち，単純な優劣を比較した研究は数少ない。1つは，急性期病棟への入院患者を対象に，入院期間を指標として比較したところ，risperidoneとolanzapineとの間に差はなかったという報告⁸⁷⁾，2つ目は，急性期病棟への入院患者を対象に，入院治療を要しない水準への精神状態の改善を指標として比較したところ，haloperidol，olanzapine，risperidoneはaripiprazole，quetiapine，ziprasidoneより優っていたという報告である⁸⁸⁾。これらは効果判定の指標が曖昧であるという欠点が否めない。これに対して3つ目の報告は，本学会のJAST Study Groupによる，15の精神科救急の現場が参加した第二世代抗精神病薬4剤のRCTである⁸⁹⁾。精神科救急の新入院患者に対してランダム割付けした薬剤の単剤治療が中止になるまでの時間を評価者盲検で比較したところ，8週間後の中止率は，olanzapine 12%，risperidone 25%に対して，quetiapine 55%，aripiprazole 52%であり，前2者は後2者に有意に優った。救急・急性期入院に際しての第一選択を示唆する結果と考えられる。これらの結果は，統合失調症の維持療法研究であるCATIE⁹⁰⁾や初発エピソード研究であるEUFEST⁹¹⁾の結果と似ている。

2014年11月に本学会で行ったエキスパート・コンセンサス調査では，精神病性障害の急性期治療を始める際，第一選択（1剤のみ回答）はrisperidone（48%），olanzapine（30%），aripiprazole（16%），haloperidol（3%）の順で，2008年の調査と比べてrisperidoneが減りolanzapineとaripiprazoleが増えていた。第一選択の薬を使えないあるいは好ましくない場合の次善の選択では，olanzapine（46%），risperidone（26%），aripiprazole（12%），haloperidol（4%），blonanserin（4%），paliperidone（3%）の順であった。これらの結果は，前述のJAST Study Groupによる第二世代抗精神病薬4剤のRCTの結果と矛盾しない。

冒頭の第一選択薬の推奨は，可能な限りの客観性，公平性と現場感覚を総

合した救急・急性期の非自発入院水準に対してである。外来水準の薬剤選択についてはその限りではないし、推奨以外の薬剤の使用を否定するものではない。

一方、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すべきという比較的明瞭な推奨を提示できる。この点でも Leucht ら⁸⁵⁾ のメタ解析が参考になる。olanzapine は体重増加に最も関与し、haloperidol は錐体外路症状に最も関与し、paliperidone と risperidone は高プロラクチン血症に最も関与し、sertindole はQTc 延長に最も関与し、clozapine は鎮静に最も関与することが示されている。Leucht らのメタ解析は2012年9月1日まで網羅しているため、それ以降、2015年2月28日までの文献をPubMedによって、検索語“antipsychotic, schizophrenia, side-effects”, フィルター“Clinical Trial, Observational Study, Humans, English”で検索すると、202報が抽出された。このうち Leucht ら⁸⁵⁾ があげた5種類の副作用以外に関するものは3報であった。そのうち1報はclozapineの循環動態への影響、もう1報は非定型抗精神病薬全般（特定の薬剤でなく）の妊娠中曝露に関するもので、いずれも第一選択薬の検討に参考になる内容ではない。残る1報は高血糖で救急搬送された725,489例の解析である。それによると、当該患者は糖尿病罹患者が多いこと、投与開始薬としてolanzapineとrisperidoneとの間に有意差はなかったこと、高齢者ではrisperidoneと比較してその他の非定型抗精神病薬（99%quetiapine）のリスクが低かったことが報告されている⁹²⁾。高齢の糖尿病患者に対する薬剤選択に参考になる資料と思われる。

2. 抗精神病薬への治療反応の早期予測

(1) 抗精神病薬への治療反応は、開始から2週間程度での早期反応から予測して、その後の方略を検討してもよい。

【解説】

抗精神病薬への治療反応の良否は、教科書的に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。最近では、最終的な治療反応の良否は、治療開始から2週間前後の早期反応で予測できるのではないかといった議論がなされている。2015年2月28日までの文献をPubMedによって、検索語“antipsychotic, schizophrenia, early response”, フィルター“Clinical Trial, Observational

Study, Humans, English”で検索すると、123報が抽出された。このうち102報は統合失調症急性期に焦点を当てておらず、2報は早期治療反応からのその後の反応予測に関するものでなく、1報は既報と同じ内容であった。残る18報と、この検索では抽出されなかったが相応しい1報を合わせた19報の概要は次のとおりである。

Correllら⁹³⁾が、1週間での早期反応がその後の反応予測に有用であることを観察研究で示し、Gieglingら⁹⁴⁾も同様の報告をしている。Changら⁹⁵⁾は2週間での早期反応の意義を示した。RCTでの最初の報告はKinonら⁹⁶⁾によるもので、これまで10報が2週間での早期反応の有用性を支持している⁹⁷⁻¹⁰⁴⁾。

JAST Study Groupでは、2009年にこれをテーマにした全国18の精神科救急医療機関の多施設共同RCTを実施している。研究期間の前半2カ月間は救急入院患者に投与開始する薬剤をrisperidoneとし、2週間後に反応良好の症例はそのままrisperidoneを（早期反応良好群）、反応不良の症例はランダム化してrisperidoneあるいはolanzapineを割り付けた。risperidoneへの早期反応の良否からその後の反応の良否が予測できるかについて、早期反応良好群と早期反応不良でランダム化してrisperidoneを継続した群を解析したところ、感度：97%（PANSS総点50%≤改善）、特異度：53%、陽性反応的中度：81%、陰性反応的中度：91%、陰性尤度比：0.057であった。これは、risperidoneへの治療反応が開始2週間の早期に高い確度で予測できることを示唆している¹⁰⁵⁾。一方、研究期間の後半2カ月は救急入院患者に投与開始する薬剤をolanzapineとして同様の手順を踏んだが、olanzapineへの早期反応の良否からその後の反応の良否が予測できるかについては、感度：91%（PANSS総点50%<改善）、特異度：32%、陽性反応的中度：61%、陰性反応的中度：75%、陰性尤度比：0.28であった。つまり、olanzapineへの治療反応は、開始2週間の早期に十分に高い確度で予測できるとはいえない可能性を示唆している。

2報は、2週間ではなく3週間での早期反応がその後の予測に有用であることを示しており^{106, 107)}、3報は4週間での反応の意義を報告している¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾。残る1報は、6週間以内の反応からの予測を支持しない結果について報告している¹¹¹⁾。しかし急性期の現場では、反応不良にもかかわらず手段を講じないまま4週間も6週間も待つということは非現実的であろう。

このように報告が蓄積される中で、Samaraら¹¹²⁾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。これまでの議論の方向性を決定づける結果と思われる。

なお、急性期の現場では、隔離や身体拘束そのものの危険性を勘案すると、それらを併用しても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あることも事実であり、2週より前に継続を諦める状況を否定するものではない。

3. 早期反応不良例における抗精神病薬の切替えと併用

- (1) 効果の不十分さから抗精神病薬の切替えや併用を検討する前に、副作用の問題がなければ上限量まで増量して反応をみることが望ましい。
- (2) 抗精神病薬への早期反応不良例において、その抗精神病薬を継続するより切り替えてもよい。
- (3) 抗精神病薬への早期反応不良例において、別の抗精神病薬を併用することもあり得る。

【解説】

2015年2月28日までの文献をPubMedによって、検索語“antipsychotic, schizophrenia, switch*”，フィルター“Clinical Trial, Observational Study, Humans, English”で検索すると、262報が抽出された。このうち255報は統合失調症急性期に焦点を当てておらず、3報は早期の切替えではなく、1報はわが国では発売されていない薬剤であった。この課題に関する最初のRCTは、Kinonら⁹⁶⁾によるもので、risperidoneで開始して2週後の反応不良例のうち、risperidone継続群よりolanzapineへの切替え群のほうが12週後のPANSS総点の改善が有意に高かったと報告している。ただし、そのPANSS総点の差は3点程度と小さい。しかしこれはあくまで平均値であるため、個別にはこの切替えの有効性が臨床上也実感できる場合があると思われる。われわれJAST Study Groupでも2009年の多施設共同RCTで、前述のとおり治療開始から2週間後に反応不良な場合に開始薬剤を継続するか切り替えるかランダム割付けをした¹⁰⁷⁾。最終的な反応は、継続群と切替え群との間に有意差を見出せなかったが、この部分は検出力不足のため結論的でない。Agidら¹¹³⁾は、初回エピソードの患者に、clozapine開始前に2種類の抗精神病薬を試みるアルゴリズムに沿った治療からのデータで、治療反応不良のためにolanzapineからrisperidoneに切り替えた場合の反応は4%であったのに対して、risperidoneからolanzapineに切り替えた場合の反応は25.7%であったと報告している。これらの知見は、早期反応不良例において、別の抗精神病薬に切り替えることが意外に大きな効果を生むわけではなさそうなこと、し

かし試みる価値はあること、切り替える順序によって効果の違いがありそうなことを示唆している。

抗精神病薬の併用に関しては、わが国では 2000 年代前半、第二世代抗精神病薬の単剤投与が唯一無比のような机上論が語られていたが、米国では 2003 年にすでに、2 剤までの併用はむしろ増加していることが報告されていた¹¹⁴⁾。2008 年には、米国では 33% の患者が 2 剤、約 10% の患者が 3 剤の抗精神病薬を併用されていると報告されている¹¹⁵⁾。欧州でも、約 20% の統合失調症患者が抗精神病薬の併用投与を受けている¹¹⁶⁾。これらの数字は当然、現場としてやむを得ずの結果であって、科学的根拠が背景にあったわけではない。2015 年 2 月 28 日までの文献を PubMed によって、検索語“antipsychotic, schizophrenia, augmentation”，フィルター“Clinical Trial, Observational Study, Humans, English”で検索すると、126 報が抽出された。しかし clozapine との併用に関する試験が多く、124 報は急性期の研究ではない。残り 2 報のうちの 1 報は、olanzapine に 6 週間で部分反応を示した患者に amisulpiride を併用したところ 3 カ月での BPRS 総点の 20% 減少が 76% に認められたとの報告である¹¹⁷⁾。しかし観察研究であり比較群がないため、本当に併用効果を見ているかは結論的でない。もう一方は JAST Study Group の報告である。そもそも、救急急性期の統合失調症に対する抗精神病薬の併用に関する試験が存在しなかったため、われわれが行った RCT である¹¹⁸⁾。救急入院した症例に risperidone（6 mg 上限として）を開始し、その早期反応不良例に対して、olanzapine を上乘せするか risperidone のまま（12mg まで可能として）継続するかランダム割付けをして比較したところ、割り付けられた治療の中止に至る時間は、「早期反応良好群」と「早期反応不良で併用割付けをされた群」との間では有意差がなかったが、「早期反応不良で継続割付けをされた群」は「早期反応良好群」より有意に短かった。間接的であるが、risperidone への早期反応不良例に対して、そのまま risperidone を継続するより olanzapine を併用するほうが優る可能性を示唆している。しかし、これだけでは前述の olanzapine への切替え効果を見ている可能性を除外できない。

そこで、JAST Study Group で 2012（平成 24）～2013（平成 25）年にかけて、統合失調症急性期において最初の抗精神病薬への早期反応不良例に 2 剤目の抗精神病薬への切替えあるいは併用のいずれが優るかを検証した¹¹⁹⁾。最初の抗精神病薬は risperidone あるいは olanzapine を担当医の好みで選び、2 週間経過時に反応が良ければそのまま継続、反応が悪い症例をランダム化して切替えあるいは併用に割り付け、さらに 10 週間観察した。主要評価項目に設定した「あらゆる理由による割付け薬剤の中止までの時

間」は、risperidone で開始した早期反応良好群に比べて、早期反応不良で olanzapine に切り替えた群は有意差が認められなかったが、早期反応不良で olanzapine を併用した群は有意に短かった。一方、olanzapine で開始した早期反応良好群に比べて、早期反応不良で risperidone に切り替えた群は有意に短かったが、早期反応不良で risperidone を併用した群は有意差が認められなかった。この結果は、risperidone への早期反応不良例には olanzapine の併用より切替えが若干有利かもしれないこと、olanzapine への早期反応不良例には risperidone への切替えよりも併用が若干有利かもしれないことを示唆している。これは、clozapine 開始前に2種類の抗精神病薬を試みるアルゴリズムに沿った治療からのデータで、olanzapine から risperidone に切り替えた場合の反応は4%であったのに対して、risperidone から olanzapine に切り替えた場合の反応は25.7%であったとする Agid らの報告と合致する¹¹³⁾。このように、切替えが効果的かどうかは、抗精神病薬の種類によるかもしれない。

この成果をどう臨床に活かすか。前述のとおり、最初の抗精神病薬に反応不良な症例の2剤目（clozapine 以外）に切り替えた際の反応率はあまり高くないことが知られるようになってきているが、それでも併用への忌避感にはエキスパートの中で強い。それが従来のガイドラインに反映されているわけであるが、上述の JAST Study Group の成果のうち risperidone への早期反応不良例には olanzapine の併用よりも切替えが若干有利かもしれないという結果は、それを支持するエビデンスになるかもしれない。しかし、olanzapine への早期反応不良例には、risperidone への切替えよりも併用が若干有利かもしれないという逆の結果になっている。では、この結果から、olanzapine への早期反応不良例に risperidone の併用を推奨するか。差が若干のみであることを勘案すれば、推奨という積極的なニュアンスはもたせにくい。併用せざるを得ない状況は現場では多々あるが、それを科学的視点から支えるといった守備的意義の水準だと思われる。

前述の本学会で行ったエキスパート・コンセンサス調査では、最初の抗精神病薬への早期反応不良の場合、第一選択は、他の抗精神病薬への切替え（83%）、他の抗精神病薬との併用（12%）、ECT（3%）、最初の抗精神病薬の上限量超え（1%）の順であった。

4. 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

推奨事項なし。

【解説】

第一世代抗精神病薬の時代には、上限量を気にせず現場の必要性に応じて投与していた。臨床試験のプロトコールでさえ、上限設定が haloperidol 100mg, chlorpromazine 1,600mg といったものまでであった¹²⁰⁾。ところが第二世代抗精神病薬の時代になって、上限量が強く意識されるようになった。しかし、厳し過ぎる上限設定は、現場にはしばしば困難をもたらす。初期鎮静効果が発現されない症例では、攻撃性・興奮性が著しければ薬剤を増量せざるを得ない。しかもそのような症例では真の抗精神病効果の発現が必ずしも十分に期待できるわけではないので、抗精神病薬の質による治療というより、量による鎮静をもって逸脱行動を防ぐといった方向に傾かざるを得ない。その場合、上限量が低めに設定されている第二世代抗精神病薬は不利である。臨床試験の海外文献でも第一世代抗精神病薬に比べて脱落率が大きい¹²¹⁾。したがって、第一世代抗精神病薬の時代のように現場の裁量が認められるなら、必要に応じて第二世代抗精神病薬の上限超え投与をせざるを得ない。

実際、米国の精神科病院の olanzapine および quetiapine の一日投与量について、上限量（それぞれ 20mg および 750mg）超えの患者割合がいずれも 5 割近いと報告されている¹²²⁾。米国のエキスパートの olanzapine の推奨用量の最大値のメジアンは 30mg/日である¹²³⁾。有名な CATIE 試験では olanzapine の投与量は 30mg/日まで可能なデザインとなっている⁹⁰⁾。このように現実を直視してそれに応じた対応をするかどうかは、保険制度の違いだけでなく規制への思考停止とか責任回避といった本質的な態度の差異がかかっているように思われる。

2015 年 2 月 28 日までの文献を PubMed によって、検索語“antipsychotic, schizophrenia, high-dose”，フィルター“Clinical Trial, Observational Study, Humans, English”で検索すると、76 報が抽出された。このうち 73 報は、早期反応不良例ではなく治療抵抗性の慢性例に対する高用量の試験であった。残る 3 報のうちの 1 報は、quetiapine の高用量投与に関する報告である¹²⁴⁾。4 週間 600mg/日投与で反応不良の患者をそのまま 600mg/日か 1200mg/日かに割り付けて比較したところ、高用量群に有利な点はなかったという。しかし、6 週間以上治療反応不良で 2 年間社会機能水準低下が認められることといった対象の条件から、この結果は救急急性期の現場で必ずしも参考にならない。Agid ら¹¹³⁾の報告は、低用量あるいは通常上限量に反応不良な初回エピソード患者の高用量に反応した割合を示している。244 例中 71 例 (29.1%) が通常上限量に反応せずに高用量に移行し、そのうちの 11 例が高用量に反応した (11/71, 15.5%)。内

訳は、olanzapine 高用量（22.5～30mg/日）への反応例 16.7%（5/30）、risperidone 高用量（6.5～10mg/日）への反応例 14.6%（6/41）であったという。この試験はアルゴリズムに沿った手順であるが、RCTで急性期にolanzapineの高用量が有効かどうかを検討したものは、JAST study groupの試験が唯一である。olanzapine 40mg/日、risperidone 12mg/日まで可能としたランダム割付けで、olanzapine 群の 31.8%（7/22）、risperidone 群の 40.0%（8/20）が通常上限量（20mg/日および6mg/日）に反応せず高用量に移行した。このうちの約半数が8週時点で30%以上のPANSS総点の改善を示した。両群に有意差は認められなかったが、統計学的パワーに達しなかったため結論に至っていない¹²⁵⁾。ただし、olanzapineの高用量に至った症例の20mg/日投与時点での血清濃度は、いずれも治療適正濃度の下限を超えていた。この結果は、治療反応が薬物動態では説明できないことを示唆している。これらの症例には初発例も含まれており、極めて重要なドパミン過感受性精神病¹²⁶⁾の機序でも説明できない場合があることを示している。個別にみれば、通常量を超えてから効果が明瞭に出現した症例もあり、能書の上限量を超えられない現状が患者にとって不利益な場合があることも示唆している。

このような能書と実際の臨床との乖離については、医薬品の投与上限設定の仕方に問題があることを指摘されている^{127,128)}。すなわち、医薬品の開発段階における治験では、対象患者の選択基準・除外基準が厳密であるため、当該疾患のうちの薬物反応の良好な問題の少ない一部の患者しか登録されず、実際の臨床を必ずしも反映しない。例えば、除外基準として、アルコールや薬物依存、過去の抗精神病薬への治療抵抗性が通常あげられる。選択基準としては、治験に参加するにあたってwash-out期間に耐え得ることやインフォームドコンセントへの対応能力や意思が求められる。これらの基準を満たす患者が実際の臨床で治療に難渋する症例と異なることは自明である。したがって、向精神薬に関しては、能書に定められた投与量の上限は、薬物治療反応の良好な理想的患者の上限といえる。上限超えの投与を推奨するわけではないが、上限超えの投与自体が違法や過失といった判断がなされることは本質的には間違いである。

5. 併用薬

- (1) 急性精神病状態で併用する benzodiazepine 系薬剤は、活性代謝産物をもたない lorazepam が望ましい。

【解説】

抗精神病薬が有効に作用する場合、投薬開始から1～2週間以内に初期鎮静効果が発現して4～6週間経過する時期に真の抗精神病効果の発現が認められることが多いが¹²⁹⁾、初期鎮静効果が発現されない症例では、攻撃性・興奮性が著しければ薬剤を増量せざるを得ない。しかもそのような症例では真の抗精神病効果の発現が必ずしも十分に期待できるわけではないので、抗精神病薬の質による治療というより、量による鎮静をもって逸脱行動を防ぐといった方向に傾かざるを得ない。ただし、Leuchtら⁸⁵⁾のメタ解析で示されたclozapine, zotepine, chlorpromazineの頭抜けた鎮静作用の強さは、興奮制御のための多剤併用から単剤に収束させる視点で興味深い。

興奮性が軽度であれば benzodiazepine 系である lorazepam を用いる¹³⁰⁾。

気分安定薬としての valproate の併用も広く行われているが、その効果を実証されているのは急性精神病状態に対する治療開始から1週間の期間である¹³¹⁾。しかし、同じ研究グループによって2009年に発表された大規模試験の結果では、再現されなかった¹³²⁾。最初の試験の脱落率が33%であったのに対して、再現されなかった試験の脱落率は62%とはるかに高かったことなど、試験手順上の因子が影響した可能性が考えられる。それとは別に、急性精神病状態の患者の最初の1週間の敵意の減少が、抗精神病薬に valproate を併用した群では有意に大きかったことが大規模試験で示されている¹³³⁾。carbamazepine は、Stevens-Johnson 症候群など重篤な副作用の頻度が比較的高いことから、暴力的なエピソード、統合失調感情障害、脳波異常を伴う統合失調症以外での使用頻度は減少している¹³⁴⁾。併用する気分安定薬の第二選択以降の位置づけであろう。最近のメタ解析で valproate, carbamazepine, phenytoin の攻撃性・衝動性に対する効果は評価されているが、安全面の情報が不十分であることも指摘されている¹³⁵⁾。lithium も、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、安易な併用は勧められない。比較的広く使われている統合失調感情障害に関してさえ、実証性の高い研究はない¹³⁶⁾。

6. 副作用の視点から

(1) 各薬剤の禁忌事項などに留意しつつ、副作用特性に合わせて定期的な観察をすべきである。

【解説】

現在のところ、個別の患者に対する最も有効な抗精神病薬をあらかじめ知るための遺伝子多型などバイオマーカーや臨床症状の指標は乏しい。したがって、薬剤選択にあたっては、有効性より避けるべき副作用に力点を置くべきといった考え方もある。この点について再度 Leucht ら⁸⁵⁾ のメタ解析に沿って整理する。抗精神病薬の副作用として最頻である錐体外路症状の出現は、clozapine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole ではプラセボと差が認められていない。錐体外路症状はドパミン D₂ 受容体遮断率が約 80% を超えると惹起されやすい。quetiapine は半減期が短く、通常の投与間隔では D₂ 受容体遮断率が一時的にしか高まらないため錐体外路症状は起きにくいとされている。aripiprazole は D₂ 受容体に対する部分アゴニストであるため、内因活性 (intrinsic activity) を約 25% とすると、90% の D₂ 受容体を占有したとしても実質的な D₂ 受容体遮断率は至適域である 65 ~ 78% の範囲内に収まるため、やはり錐体外路症状は起こりにくいとされている¹³⁷⁾。錐体外路症状が起こりにくい薬剤は服薬開始から至適用量までの増量を迅速に行えるため、入院期間が限られる救急・急性期治療の場面では利点の1つという考え方もある¹³⁸⁾。ただし、JAST Study Group の成果では、非自発入院水準では両剤とも単剤で 8 週間継続できた症例は半数未満であり、一概に推奨できるわけではない。また、clozapine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole のいずれも錐体外路症状が出現することはあるため、観察を薄くしてよいわけではない。

錐体外路症状と並んで重要視されている副作用は糖・脂質代謝異常、体重増加である。Leucht ら⁸⁵⁾ のメタ解析の結果では、わが国で使用可能な抗精神病薬のうちプラセボと差がつかなかったのは haloperidol のみである。逆に最も顕著であったのは olanzapine, zotepine, clozapine であった。olanzapine から他剤に切り替えると体重増加が鈍化する、あるいは減少することが実証されている¹³⁹⁾。

短期的には無月経や乳汁分泌、中長期的には不妊や骨粗鬆症につながる高プロラクチン血症は、paliperidone と risperidone が頭抜けて顕著であり、haloperidol がそれに次ぐ⁸⁵⁾。脂溶性の低い抗精神病薬では脳内 D₂ 受容体遮断率が十分に上がりきる前に下垂体 D₂ 受容体の遮断率が高まるため、risperidone などでは問題となりやすい¹⁴⁰⁾。

QT 延長については、Leucht ら⁸⁵⁾ のメタ解析をみる限り、aripiprazole は影響しないようである。

さらに、静脈血栓塞栓症 (VTE) の危険因子として抗精神病薬があげられており、Zornberg らによる報告¹⁴¹⁾ 以降、知見が蓄積されつつあるが、

統一されるには至っていない。Zormbergらは、60歳以下の29,952名の第一世代抗精神病薬あるいは第二世代抗精神病薬を内服している患者のうち42名に深部静脈血栓症（DVT）を認め、非服用群との比較したところ、第一世代抗精神病薬を内服している患者は、非服用群に比べて優位にその危険率が高く（補正オッズ比7.1 [95%CI 2.3～21.97]）、chlorpromazineやthioridazineなどの低力価抗精神病薬は、haloperidolのような高力価の抗精神病薬と比較して、より発生リスクが高いことを報告し、投与開始の数カ月が最も発生しやすかったと述べている。7つの症例比較研究を用いてメタアナリシスを行ったZhangらの報告¹⁴²⁾では、抗精神病薬を服用した場合、リスクが139%高まり（OR 2.39, 95%CI 1.71～3.35）、薬物の種類としては、低力価抗精神病薬（OR 2.91, 95%CI 1.22～3.96）が最も重要なリスクであり、非定型抗精神病薬（OR 2.20, 95%CI 1.80～4.71）、定型（OR 1.72, 95%CI 1.31～2.24）、高力価（OR 1.58, 95%CI 1.50～1.67）がこれに続いていた。同じアジア人種を対象としたWuらの報告¹⁴³⁾では、抗精神病薬内服中におけるVTEのリスクは高く（OR 1.52, 95%CI 1.19～1.93）、特に服用開始直後で高かった（OR 3.26, 95%CI 2.06～5.17）という。抗精神病薬の種類については、第二世代（OR 3.96, 95%CI 1.22～12.93）、高力価第一世代（OR 3.38, 95%CI 1.11～10.29）低力価第一世代（OR 2.92, 95%CI 1.64～5.19）の順にリスクが高かった。WHOのデータベースの分析によると、VTEとの関連は、第一世代抗精神病薬では高力価でも低力価でも見出されなかったが、第二世代抗精神病薬では明瞭であったという¹⁴⁴⁾。圧倒的に報告例の多い薬剤はclozapineで、olanzapineがそれに次ぐ。

抗精神病薬を選択する際、このような重篤な副作用を避ける視点も重要である。

7. 抗精神病薬持効性注射製剤

- (1) 抗精神病薬の有効性と忍容性を経口薬で一定期間評価して、急性期症状改善後に持効性注射製剤（Long-Acting Injection；LAI）の必要性の有無を検討すべきである。
- (2) 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ことだけではなく、

安定した地域生活が送れるような維持治療へつなげていくことも担っている。

その中で、持効性注射製剤（LAI）は維持治療において有用な治療オプションの1つであり、入院の予防や入院回数を減らすことに関して経口薬と比べて非常に強い優位性が示されている¹⁴⁵⁾。副作用に関しては、注射部位反応など特有なものはあるが、副作用による中断は経口薬と比べて有意差は認められないと報告されている¹⁴⁶⁾。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の必要性の有無は検討されるべきである。

LAI導入のタイミングについて、Kaneら¹⁴⁷⁾は急性期症状が改善した後は可及的速やかに導入するべきであると述べている。統合失調症急性期におけるLAIの有用性を示す無作為化割付け試験をみると、paliperidone¹⁴⁸⁻¹⁵⁰⁾とolanzapine（わが国では未承認）^{151, 152)}の報告が大部分であるが、いずれの試験も、対象者は症状評価尺度によると中等度以上の重症度であるものの、自傷他害の危険性が高い症例は除外され、試験参加に同意している症例のみである。また、臨床現場においては、LAI導入前に一定期間経口薬での有効性と忍容性を評価することにより今後の維持投与量を予測する必要がある。しかし、どの程度の期間評価すれば正確に予測できるかについては科学的根拠が乏しいため、患者個別にそのリスク・ベネフィットを考慮して決めていかなければならない。以上のことから、LAI導入のタイミングとして、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。さらに、経口薬で有効性と忍容性を一定期間評価した後、患者個別にリスク・ベネフィットを勘案してタイミングを決めていく。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報告されている¹⁵³⁾。しかし、その科学的根拠は乏しく、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¹⁵⁴⁾、LAIは経口薬と比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もと、この抗精神病薬をや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。

本指針は、現場感覚と実証性との双方を勘案して作成することを意図した。同時にこのことは、実証性が不十分な事柄については描写できなかったことを意味する。例えば、エキスパート・コンセンサス調査の第一選択薬で16%から支持されて第3位となった aripiprazole や、中核的な陽性症状に対する効果は不十分でも、激越うつ病の鎮静や BPSD、不安・焦燥など非特異的な症状に対して使い勝手が良く、せん妄で明瞭な効果が実証されている quetiapine に関する記載が不十分であることは否めない。その実証的裏づけをする作業が今後の課題の1つであろう。その他にも、いくつかの抗精神病薬が、使われ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。

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。

本ガイドラインの薬物療法の部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）の援助を受けた。

共同研究参加病院（50音順、敬称略、当時の所属）：旭川圭泉会病院（直江寿一郎、森川文淑、田端一基、飯田愛弓、河端七瀬、吉田達之、梶直道、嶋岡修平、佐々木彰）、茨城県立友部病院（土井永史、白鳥裕貴、石井竜介、田村昌士）、桶狭間病院藤田こころケアセンター（藤田潔、宮原研吾、林真理、奥田明子、関口裕孝、高木希奈、三谷眞哉、大竹洋一郎、松永慎史、米村路子、松本由紀奈、谷雅子、磯貝さよ、丹羽まどか、都真代、柴田枝里子、足立彩、早川徳子、奥田明子、趙岳人、田中さくらこ）、薫風会山田病院（伊藤新、森秀和）、群馬県立精神医療センター（武井満、大舘太郎、木村直美、鈴木雄介、須藤友博、田中毅、前原智之、松岡彩、三田善士、赤田卓志朗、芦名孝一、渥美委規、神谷早絵子、崔震浩、佐久間泰、田川みなみ、原田明子、両角智子、坂本晋也）、国立国際医療センター国府台病院（早川達郎、吉田衣美）、国立病院機構肥前精神医療センター（橋本喜次郎、久我弘典、豊見山泰史、雷智子、畑田裕、角南隆史、西嶋泰洋）、埼玉県立精神医療センター（杉山一、竹林宏、長治裕子、今雪宏崇、平田卓志、高橋司）、

さわ病院（澤温，深尾晃三，濱川浩，渡邊治夫，小倉亜矢，川嶋英奈，小林由実，中島 陽），静岡県立こころの医療センター（平田豊明，阿部宏史，村上牧子），成仁病院（井村香緒里，高橋寿直，有原正典，福田真道，木内健二郎，齋藤舞），千葉県精神科医療センター（林偉明，阿部貴之，高橋純平，日下慶子，鳴海滋，塩沢ゆかり，佐藤明），東京都多摩総合医療センター（西村隆夫，玉田有），東京都立松沢病院（林直樹），東京武蔵野病院（糟谷将隆，森秀和，三塚智彦，山田貴之，長谷川千絵，武士清昭，池真由香，佐藤浩代，石垣和寿），土佐病院（須藤康彦，茂末諭理子），成増厚生病院（中村真人，天神雄也），兵庫県立光風病院（白井豊，藤田愛子，佐々木雅明，多木拓子），福井県立病院こころの医療センター（榎戸芙佐子，水野智之，川田広美），ほくとクリニック病院（畑和也，小野原篤，江尻真樹，中嶋真一郎），東京都医療保健公社豊島病院（中村満，西村文親），三重県立こころの医療センター（原田雅典，中瀬玲子，久納一輝，小塚優子），山梨県立北病院（三澤史斉，喜田亘，谷英明，猪飼紗恵子，山下徹），その他ご協力いただいた皆様に感謝申し上げます。

参考文献・資料

- 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 : 113-5, 2014
- 2) Heres S, Davis J, Main K, et al : Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine : an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. Am J Psychiatry 163 : 185-94, 2006
- 3) Zarin DA, Young JL, West JC : Challenges to evidence-based medicine : a comparison of patients and treatments in randomized controlled trials with patients and treatments in a practice research network. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 40 : 27-35, 2005
- 4) 八田耕太郎：抗精神病薬への早期反応不良例への方略。精神科救急 18 : 印刷中, 2015
- 5) 八田耕太郎：救急精神医学—急患対応の手引き。中外医学社，東京，2005
- 6) Marder SR : A review of agitation in mental illness : treatment guideline and current therapies. J Clin Psychiatry 67 (Suppl 10) : 13-21, 2006
- 7) 八田耕太郎：焦燥感の強い患者とのコミュニケーション。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，神庭重信，小山 司，他編），中山書店，東京，pp363-5, 2009
- 8) Villari V, Rocca P, Fonzo V, et al : Oral risperidone, olanzapine and quetiapine versus haloperidol in psychotic agitation. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32 : 405-13, 2008
- 9) 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 : 181-6, 2004
- 10) Veser FH, Veser 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 Psychiatr Pract 12 : 103-8, 2006

- 11) 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 : 124-8, 2014
- 12) 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 : 367-71, 2008
- 13) 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 : 223-8, 2006
- 14) Smith MA, McCoy R, Hamer-Maansson J, et al : Rapid dose escalation with quetiapine : a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 25 : 331-5, 2005
- 15) Allen MH, Currier GW, Carpenter D, et al : The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract* 11 (Suppl) : 5-108, 2005
- 16) Foster S, Kessel J, Berman ME, et al : Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *Int Clin Psychopharmacol* 12 : 175-9, 1997
- 17) Bieniek SA, Ownby RL, Penalver A, et al : A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation. *Pharmacotherapy* 18 : 57-62, 1998
- 18) Battaglia J, Moss S, Rush J, et al : Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 15 : 335-40, 1997
- 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 : 63-9, 2004
- 20) Huf G, Coutinho ESF, 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
- 21) 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 : 1149-51, 2001
- 22) 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
- 23) Mantovani C, Labate CM, Sponholz A Jr, et al : Are low doses of antipsychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-blind trial of 4 intramuscular interventions. *J Clin Psychopharmacol* 33 : 306-12, 2013
- 24) 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 : 355-8, 2014
- 25) Nobay F, Simon BC, Levitt MA, et al : A prospective, double-blind, randomized trial

- of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. *Acad Emerg Med* 11 : 744-9, 2004
- 26) TREC Collaborative Group : Rapid tranquilisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms : a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ* 327 : 708-13, 2003
 - 27) Taylor D, Paton C, Kapur S : The maudslay prescribing guidelines in psychiatry, 11th ed, Wiley-Blackwell, 2012
 - 28) Hatta K, Nakamura M, Yoshida K, et al : A prospective naturalistic multicenter study of intravenous medications in behavioral emergencies : haloperidol versus flunitrazepam. *Psychiatry Res* 178 : 182-5, 2010
 - 29) Hatta K, Nakamura M, Yoshida K, et al : Prevalence of i.v. thiopental use in psychiatric emergency settings in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 63 : 658-62, 2009
 - 30) Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, et al : The predictive value of benzodiazepine tolerance in persistently aggressive schizophrenia. *Neuropsychobiology* 39 : 196-9, 1999
 - 31) Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, et al : A risk for obstruction of the airways in the parenteral use of levomepromazine with benzodiazepine. *Pharmacopsychiatry* 31 : 126-30, 1998
 - 32) 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
 - 33) Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, et al : The association between intravenous haloperidol and prolonged QT interval. *J Clin Psychopharmacol* 21 : 257-61, 2001
 - 34) Harvey AT, Flockhart D, Gorski JC, et al : Intramuscular haloperidol or lorazepam and QT intervals in schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 44 : 1173-84, 2004
 - 35) Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, et al : Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 81 : 238-40, 1998
 - 36) Meyer-Masseti C, Cheng CM, Sharpe BA, et al : The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes : how should institutions respond? *J Hosp Med* 5 : E8-16, 2010
 - 37) Muzyk AJ, Rayfield A, Revollo JY, et al : Examination of baseline risk factors for QTc interval prolongation in patients prescribed intravenous haloperidol. *Drug Saf* 35 : 547-53, 2012
 - 38) Meyer-Masseti C, Vaerini S, Rätz Bravo AE, et al : Comparative safety of antipsychotics in the WHO pharmacovigilance database : the haloperidol case. *Int J Clin Pharm* 33 : 806-14, 2011
 - 39) Thompson C : The use of high-dose antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 164 : 448-58, 1994
 - 40) Poyurovsky M : Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *Br J Psychiatry* 196 : 89-91, 2010
 - 41) 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 : 180-8, 1998
 - 42) Hatta K, Usui C, Nakamura H, et al : Disturbed homeostasis in patients with acute psychosis. *Current Psychiatry Reviews* 4 : 190-5, 2008
 - 43) 日本総合病院精神医学会教育・研究委員会 : 静脈血栓塞栓症予防指針. 星和書店, 東京,

2006

- 44) 松永力, 五味淵隆志, 分島 徹, 他: 身体拘束における静脈血栓塞栓症の臨床的研究. 精神医学 51 : 739-46, 2009
- 45) Ishida T, Katagiri T, Uchida H, et al : Incidence of deep vein thrombosis in restrained psychiatric patients. Psychosomatics 55 : 69-75, 2014
- 46) 池田俊一郎, 石井良平, 疋田高裕, 他 : 大阪府立精神医療センターにおける肺血栓塞栓症予防ガイドラインとそれにより重症化を防いだ 1 例. 精神科 24 : 431-7, 2014
- 47) Malý R, Masopust J, Hosák L, et al : Assessment of risk of venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. Psychiatry Clin Neurosci 62 : 3-8, 2008
- 48) 丸山二郎, 釜 英介, 小野田一枝, 他 : 当院の肺塞栓予防ガイドライン. Therapeutic Research 27 : 1006-8, 2006
- 49) 杉浦寿彦, 田邊信宏 : 身体拘束の合併症 - 静脈血栓塞栓症を中心に. 精神科治療学 28 : 1293-9, 2013
- 50) 玉田有, 平田尚士, 白井 豊 : 兵庫県立光風病院における静脈血栓塞栓症の予防ガイドライン - 単科精神科病院の取り組みとして. 精神科治療学 25 : 1503-8, 2010
- 51) JCS Joint Working Group : Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). Circulation journal 75 : 1258-81, 2011
- 52) Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al : Diagnosis of DVT : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 141 (Suppl 2) : e351S-418S, 2012
- 53) National Institute for Health and Care Excellence (NICE) : Venous thromboembolic diseases : the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing NICE guidelines [CG144], 2012
- 54) 阿部正人, 内藤信吾, 水俣健一 : 静脈血栓塞栓症診断を目的とした D ダイマーのカットオフ値設定およびその運用について. 総合病院精神医学 25 : 41-8, 2013
- 55) 久保田正春, 中山光由 : 単科精神科病院における静脈血栓塞栓症対策の実践. 精神科治療学 27 : 121-5, 2012
- 56) Fink M, Taylor MA : Catatonia : A Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment. Cambridge University Press, Cambridge, 2003 (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, 東京, 2007)
- 57) 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
- 58) Hawkins JM, Archer KJ, Strakowski SM, et al : Somatic treatment of catatonia. Int J Psychiatry Med 25 : 345-69, 1995
- 59) Hatta K, Miyakawa K, Ota T, et al : Maximal response to electroconvulsive therapy for the treatment of catatonic symptoms. J ECT 23 : 233-5, 2007
- 60) 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 : 357-62, 1990
- 61) Ungvari GS, Kan LS, Wai-Kwong T, et al : The pharmacological treatment of catatonia : an overview. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 251 (Suppl 1) : 131-4, 2001
- 62) Weder ND, Muralee S, Penland H, et al : Catatonia : a review. Ann Clin Psychiatry

- 20 : 97-107, 2008
- 63) Suzuki K, Miura N, Awata S, et al : Epileptic seizures superimposed on catatonic stupor. *Epilepsia* 47 : 793-8, 2006
 - 64) Suzuki K, Awata S, Nakagawa K, et al : Catatonic stupor during the course of Parkinson's disease resolved with electroconvulsive therapy. *Mov Disord* 21 : 123-4, 2006
 - 65) Suzuki K, Itou K, Takano T, et al : Catatonic stupor superimposed on hereditary spinocerebellar degeneration resolved with electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30 : 1179-81, 2006
 - 66) Weng TI, Shih FF, Chen WJ : Unusual causes of hyperammonemia in the ED. *Am J Emerg Med* 22 : 105-7, 2004
 - 67) White DA, Robins AH : Catatonia : harbinger of the neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 158 : 419-21, 1991
 - 68) de Pauw KW, Szulecka TK : Lucid intervals in catatonia : a neuropsychiatric snare for the unwary. *Br J Psychiatry* 151 : 561-2, 1987
 - 69) Ainworth P : A case of 'lethal catatonia' in a 14-year-old girl. *Br J Psychiatry* 150 : 110-2, 1987
 - 70) Cook EH Jr, Olson K, Pliskin N : Response of organic catatonia to risperidone. *Arch Gen Psychiatry* 53 : 82-3, 1996
 - 71) Hesslinger B, Walden J, Normann C : Acute and long-term treatment of catatonia with risperidone. *Pharmacopsychiatry* 34 : 25-6, 2001
 - 72) Hayashi H, Aoshima T, Otani K : Malignant catatonia with severe bronchorrhea and its response to electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30 : 310-1, 2006
 - 73) Babington PW, Spiegel DR : Treatment of catatonia with olanzapine and amantadine. *Psychosomatics* 48 : 534-6, 2007
 - 74) Dudova I, Hrdlicka M : Successful use of olanzapine in adolescent monozygotic twins with catatonic schizophrenia resistant to electroconvulsive therapy : case report. *Neuro Endocrinol Lett* 29 : 47-50, 2007
 - 75) Tan QR, Wang W, Wang HH, et al : Treatment of catatonic stupor with combination of modified electroconvulsive treatment and olanzapine : a case report. *Clin Neuropharmacol* 29 : 154-6, 2006
 - 76) Yoshimura B, Hirota T, Takaki M, et al : Is quetiapine suitable for treatment of acute schizophrenia with catatonic stupor? A case series of 39 patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9 : 1565-71, 2013
 - 77) 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 : 180-8, 1998
 - 78) American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy : The practice of electroconvulsive therapy. recommendations for treatment, training, and privileging : A task force report of the american psychiatric association, 2nd ed. American Psychiatric Association, Washington DC, 2001 (日本精神神経学会電気けいれん療法の手技と適応基準の検討小委員会監訳 : 米国精神医学会タスクフォースレポート ECT 実践ガイド. 医学書院, 東京, 2002)
 - 79) American Psychiatric Association : Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 156 (Suppl) :

- 1-20, 1999
- 80) Esmaili T, Malek A : Electroconvulsive therapy (ECT) in a six-year-old girl suffering from major depressive disorder with catatonic features. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16 : 58-60, 2007
 - 81) Rosenheck RA : Open forum : Effectiveness versus efficacy of second-generation antipsychotics : haloperidol without anticholinergics as a comparator. *Psychiatr Serv* 56 : 85-92, 2005
 - 82) Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al : Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia : a randomized controlled trial. *JAMA* 290 : 2693-702, 2003
 - 83) Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, et al : Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis : a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 161 : 985-95, 2004
 - 84) 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
 - 85) 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 : 951-62, 2013
 - 86) Chan HY, Lin AS, Chen KP, et al : An open-label, randomized, controlled trial of zotepine and risperidone for acutely ill, hospitalized, schizophrenic patients with symptoms of agitation. *J Clin Psychopharmacol* 33 : 747-52, 2013
 - 87) Kraus JE, Sheitman BB, Cook A, et al : Olanzapine versus risperidone in newly admitted acutely ill psychotic patients. *J Clin Psychiatry* 66 : 1564-8, 2005
 - 88) McCue RE, Waheed R, Urcuyo L, et al : Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. *Br J Psychiatry* 189 : 433-40, 2006
 - 89) Hatta K, Sato K, Hamakawa H, et al : Effectiveness of second-generation antipsychotics with acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res* 113 : 49-55, 2009
 - 90) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al : Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353 : 1209-23, 2005
 - 91) Kahn RS, Fleischhacker WW, Bother H, et al : Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder : an open randomised clinical trial. *Lancet* 371 : 1085-97, 2008
 - 92) Lipscombe LL, Austin PC, Alessi-Severini S, et al ; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators : Atypical antipsychotics and hyperglycemic emergencies : multicentre, retrospective cohort study of administrative data. *Schizophr Res* 154 : 54-60, 2014
 - 93) Correll CU, Malhotra AK, Kaushik S, et al : Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 : 2063-5, 2003
 - 94) Giegling I, Porcelli S, Balzarro B, et al : Antipsychotic response in the first week predicts later efficacy. *Neuropsychobiology* 66 : 100-5, 2012
 - 95) Chang YC, Lane HY, Yang KH, et al : Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 26 : 554-9, 2006
 - 96) Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, et al : Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35 : 581-90, 2010

- 97) Agid O, Siu CO, Pappadopulos E, et al : Early prediction of clinical and functional outcome in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 23 : 842-51, 2013
- 98) Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H, et al : Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse?. *J Clin Psychopharmacol* 30 : 176-80, 2010
- 99) Heres S, Don L, Hecceg M, et al : Treatment of acute schizophrenia with paliperidone ER : predictors for treatment response and benzodiazepine use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 48 : 207-12, 2014
- 100) Jäger M, Schmauss M, Laux G, et al : Early improvement as a predictor of remission and response in schizophrenia : Results from a naturalistic study. *Eur Psychiatry* 24 : 501-6, 2009
- 101) Levine SZ, Leucht S : Early symptom response to antipsychotic medication as a marker of subsequent symptom change : an eighteen-month follow-up study of recent episode schizophrenia. *Schizophr Res* 141 : 168-72, 2012
- 102) O'Gorman C, Kapur S, Kolluri S, et al : Early improvement on antipsychotic treatment as a predictor of subsequent response in schizophrenia : analyses from ziprasidone clinical studies. *Hum Psychopharmacol* 26 : 282-90, 2011
- 103) Schennach-Wolff R, Seemüller FH, Mayr A, et al : An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 196 : 460-6, 2010
- 104) Stauffer VL, Case M, Kinon BJ, et al : Early response to antipsychotic therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of patients with first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 187 : 42-8, 2011
- 105) Hatta K, Otachi T, Sudo Y, et al : Difference in early prediction of antipsychotic non-response between risperidone and olanzapine in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res* 128 : 127-35, 2011
- 106) Correll CU, Zhao J, Carson W, et al : Early antipsychotic response to aripiprazole in adolescents with schizophrenia : predictive value for clinical outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52 : 689-98, 2013
- 107) Park JI, Cho DH, Hahn SW, et al : The advantage of using 3-week data to predict response to aripiprazole at week 6 in first-episode psychosis. *Int Clin Psychopharmacol* 29 : 77-85, 2014
- 108) Ascher-Svanum H, Zhao F, Detke HC, et al : Early response predicts subsequent response to olanzapine long-acting injection in a randomized, double-blind clinical trial of treatment for schizophrenia. *BMC Psychiatry* 11 : 152, 2011
- 109) Gallego JA, Robinson DG, Sevy SM, et al : Time to treatment response in first-episode schizophrenia : should acute treatment trials last several months? *J Clin Psychiatry* 72 : 1691-6, 2011
- 110) Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D, et al : Early- and delayed antipsychotic response and prediction of outcome in 528 severely impaired patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry* 42 : 277-83, 2009
- 111) Schennach R, Riesbeck M, Mayr A, et al : Should early improvement be re-defined to better predict the maintenance of response in first-episode schizophrenia patients?. *Acta Psychiatr Scand* 127 : 474-81, 2013
- 112) 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 : 617-29, 2015

- 113) Agid O, Schulze L, Arenovich T, et al : Antipsychotic response in first-episode schizophrenia : efficacy of high doses and switching. *Eur Neuropsychopharmacol* 23 : 1017-22, 2013
- 114) McCue RE, Waheed R, Urcuyo L : Polypharmacy in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 64 : 984-9, 2003
- 115) Correll CU : Antipsychotic polypharmacy, Part 2 : Why use 2 antipsychotics when 1 is not good enough?. *J Clin Psychiatry* 69 : 860-1, 2008
- 116) Edlinger M, Hausmann A, Kemmler G, et al : Trends in the pharmacological treatment of patients with schizophrenia over a 12 year observation period. *Schizophr Res* 77 : 25-34, 2005
- 117) Molina JD, Toledo-Romero F, López-Rodríguez E, et al : Augmentation treatment with amisulpride in schizophrenic patients partially responsive to olanzapine. *Pharmacopsychiatry* 44 : 142-7, 2011
- 118) Hatta K, Otachi T, Sudo Y, et al : A comparison between augmentation with olanzapine and increased risperidone dose in acute schizophrenia patients showing early non-response to risperidone. *Psychiatry Res* 198 : 194-201, 2012
- 119) Hatta K, Otachi T, Fujita K, et al : Antipsychotic switching versus augmentation among early non-responders to risperidone or olanzapine in acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res* 158 : 213-22, 2014
- 120) Leucht C, Kitzmantel M, Chua L, et al : Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 23 : CD004278, 2008
- 121) Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, et al : Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 17 : CD006654, 2010
- 122) Citrome L, Jaffe A, Levine J : The ups and downs of dosing second-generation antipsychotics. *Psychiatr Serv* 58 : 11, 2007
- 123) Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al : International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 167 : 686-93, 2010
- 124) Lindenmayer JP, Citrome L, Khan A, et al : A randomized, double-blind, parallel-group, fixed-dose, clinical trial of quetiapine at 600 versus 1200 mg/d for patients with treatment-resistant schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 31 : 160-8, 2011
- 125) Hatta K, Takebayashi H, Sudo Y, et al : The possibility that requiring high-dose olanzapine cannot be explained by pharmacokinetics in the treatment of acute-phase schizophrenia. *Psychiatry Res* 210 : 396-401, 2013
- 126) 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
- 127) Citrome L, Jaffe A, Levine J : Dosing of second-generation antipsychotic medication in a state hospital system. *J Clin Psychopharmacol* 25 : 388-91, 2005
- 128) Citrome L, Jaffe A, Levine J, et al : Dosing of quetiapine in schizophrenia : how clinical practice differs from registration studies. *J Clin Psychiatry* 66 : 1512-6, 2005
- 129) Hatta K, Nakamura H, Matsuzaki I, et al : Acute-phase treatment in general hospitals : clinical psychopharmacologic evaluation in first-episode schizophrenia patients. *Gen Hosp Psychiatry* 25 : 39-45, 2003
- 130) 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

- 131) Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, et al : Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 28 : 182-92, 2003
- 132) Casey DE, Daniel DG, Tamminga C, et al : Divalproex ER combined with olanzapine or risperidone for treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 34 : 1330-8, 2009
- 133) Citrome L, Cassy DE, Daniel DG, et al : Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr Serv* 55 : 290-4, 2004
- 134) Leucht S, Kissling W, McGrath J, et al : Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 18 : CD001258, 2007
- 135) Huband N, Ferriter M, Nathan R, et al : Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev* 17 : CD003499, 2010
- 136) Leucht S, Kissling W, McGrath J, : Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 18 : CD003834, 2007
- 137) Ginovart N, Kapur S : Role of dopamine D₂ receptors for antipsychotic activity. *Handb Exp Pharmacol* 212 : 27-52, 2012
- 138) Pae CU, Kim JJ, Lee SJ, et al : Rapid versus conventional initiation of quetiapine in the treatment of schizophrenia : a randomized, parallel-group trial. *J Clin Psychiatry* 68 : 399-405, 2007
- 139) Rosenheck RA, Davis S, Covell N, et al : Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? Data from the CATIE Trial. *Schizophr Res* 107 : 22-9, 2009
- 140) Arakawa R, Okumura M, Ito H, et al : Positron emission tomography measurement of dopamine D₂ receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex : relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry* 71 : 1131-7, 2010
- 141) Zormberg GL, Jick H : Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism : a case-control study. *Lancet* 356 : 1219-23, 2000
- 142) Zhang R, Dong L, Shao F, et al : Antipsychotics and venous thromboembolism risk : a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 44 : 183-8, 2011
- 143) Wu CS, Lin CC, Chang CM, et al : Antipsychotic treatment and the occurrence of venous thromboembolism : a 10-year nationwide registry study. *J Clin Psychiatry* 74 : 918-24, 2013
- 144) Hägg S, Bate A, Stahl M, et al : Associations between venous thromboembolism and antipsychotics. A study of the WHO database of adverse drug reactions. *Drug Saf* 31 : 685-94, 2008
- 145) Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, et al : Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry* 74 : 957-65, 2013
- 146) Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, et al : Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia : a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 40 : 192-213, 2014
- 147) Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, et al : Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. Eur Neuropsychopharmacol* 8 : 55-66, 1998
- 148) Gopal S, Hough DW, Xu H, et al : Efficacy and safety of paliperidone palmitate in adult patients with acutely symptomatic schizophrenia : a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Int Clin Psychopharmacol* 25 : 247-

- 56, 2010
- 149) Kramer M, Litman R, Hough D, et al : Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol* 13 : 635-47, 2010
 - 150) Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, et al : A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 30 : 235-44, 2010
 - 151) Lauriello J, Lambert T, Anderson S, et al : An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 69 : 790-9, 2008
 - 152) Witte MM, Case MG, Schuh KJ, et al : Effects of olanzapine long-acting injection on levels of functioning among acutely ill patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 28 : 315-23, 2012
 - 153) Cassano GB, Placidi GF : The use of long-acting neuroleptics in the acute psychoses. *Acta Psychiatr Belg* 81 : 173-81, 1981
 - 154) 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 : 180-8, 1998