

パート 2 統合失調症治療の臨床疑問 (CQ)

第 1 章 急性期の統合失調症治療

CQ1-1 急性期の統合失調症に抗精神病薬治療は有用か？

【推奨】

急性期の統合失調症において抗精神病薬治療により、精神症状全般の改善 (A)、陽性症状の改善 (A)、陰性症状の改善 (A)、治療中断の減少 (A)、生活の質 (quality of life : QOL) の改善 (A) が認められる。一方で、体重の増加 (A)、プロラクチン値の上昇 (A)、QTc 間隔の延長 (A)、抗パーキンソン薬の使用の増加 (A)、鎮静の発現の増加 (A) が認められ、すべての有害事象は増加する (A)。

これらエビデンスより、有効性と安全性を考慮すると、急性期の統合失調症に抗精神病薬治療を行うことを強く推奨する (1A)。

【解説】

精神科の臨床現場では、統合失調症の治療に抗精神病薬が一般的に用いられている。急性期の統合失調症において抗精神病薬治療が有用であることは精神科医であれば誰でも持っている知識であるが、当事者・家族・支援者には十分に知られていない場合がある。よって、本 CQ では、急性期の統合失調症における抗精神病薬の有用性について、症状の改善などの有効性と副作用 (有害事象) などの安全性について、投与継続の観点も含めて、エビデンスを精査し、その推奨を決定した。本 CQ に合致した Leucht ら¹⁾ のメタ解析は、167 本の無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT)、28,102 例の患者を対象に抗精神病薬とプラセボとを比較し、以下のアウトカムについて検討を行った。なお、このメタ解析では治療抵抗性統合失調症、初回エピソード統合失調症、陰性症状やうつ症状が前景の統合失調症、併存精神疾患を有する統合失調症および、再発予防を主要評価項目とした研究は含まれていない。

精神症状全般の改善について標準化平均値差は 0.47 (95%信用区間 0.42~0.51, N (研究数) = 105, n (患者数) = 22,741) であり、治療効果発現必要症例数は 6 (95%信用区間 5~8) であり、抗精神病薬で改善度が高かった (A)。また、有効性を示した患者割合は抗精神病薬では 51% (95%信用区間 45~57%) であり、プラセボでは 30% (95%信用区間 27~34%) であり、抗精神病薬で改善率が高かった。陽性症状の改善について、標準化平均値差は 0.45 (95%信用区間 0.40~0.50, N=64, n=18,174) であり、抗精神病薬で改善度が高かった (A)。陰性症状の改善について、標準化平均値差は 0.35 (95%信用区間 0.31~0.40, N=69, n=18,632) であった (A)。また、QOL の改善については、標準化平均値差は 0.35 (95%信用区間 0.16~

0.51, N=6, n=1,900) であり, 抗精神病薬で改善度が高かった (A).

安全性の評価項目については, 各安全性評価項目をプラセボと比較した際の結果は以下の通りである. 治療中断について, 抗精神病薬は 38% に対しプラセボは 56% であり, リスク比 1.25 (95%信用区間 1.20~1.31, N=105, n=22,851) で治療効果発現必要症例数は 11 (95%信用区間 9~14) であり, 抗精神病薬は治療中断率が低かった (A). 体重について, 標準化平均値差は -0.40 (95%信用区間 -0.47~-0.33, N=59, n=17,076) であり抗精神病薬で体重は有意に増加した (A). 抗パーキンソン薬の使用について, 抗精神病薬は 19% でプラセボが 10% の使用であり, リスク比 1.93 (95%信用区間 1.65~2.29, N=63, n=14,942) であり, 治療による害発現必要症例数は 12 (95%信頼区間 9~16) であり, 抗精神病薬で抗パーキンソン薬の使用が多かった (A). プロラクチン値について, 標準化平均値差は -0.43 (95%信頼区間 -0.55~-0.30, N=51, n=15,219) であり, 抗精神病薬でプロラクチン値は上昇した (A). QTc 間隔の延長について, 標準化平均値差は -0.19 (95%信用区間 -0.29~-0.08, N=29, n=9,883) であり抗精神病薬で QTc 間隔は延長した (A). 鎮静について, 抗精神病薬は 14% であり, プラセボが 6% の発現であり, リスク比 2.80 (95%信用区間 2.30~3.55, N=86, n=18,574) であり抗精神病薬で鎮静の発現率が高かった (A). よって, すべての有害事象は増加する (A).

急性期の統合失調症患者に対して, 抗精神病薬は各薬剤で効果量は異なるものの多くの薬で有効性を示しているが, 安全性の評価項目については各薬剤でプラセボと有意差がないものからプラセボに比し有意に有害事象が増加するものまでさまざまであることがわかった.

急性期の統合失調症患者に対しては抗精神病薬治療以外の治療法が限られており, 抗精神病薬を長期間継続投与する場合における統合失調症および有害事象に対する医療費と, そうでない場合における再発時に発生する入院費などの医療費や社会機能低下による職業的・経済的損失を比べ, その損益について十分考慮する必要がある.

これらエビデンスより, 有効性と安全性を考慮すると, 急性期の統合失調症に抗精神病薬治療を行うことを強く推奨する (1A).

【参考文献】

- 1) Leucht S, Leucht C, Huhn M, et al: Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. Am J Psychiatry 174: 927-942, 2017

CQ1-2 急性期の統合失調症で抗精神病薬の効果が不十分な場合に、切り替えと増量のどちらが適切か？

【準推奨】

急性期の統合失調症患者において抗精神病薬の効果が不十分な場合、精神症状の改善効果を得るためには、十分量までは増量すべきである。また、もともと服用していた抗精神病薬から別の抗精神病薬に切り替えることにより、精神症状の改善がもたらされる可能性もある。

以上より、抗精神病薬の効果が不十分なケースには、十分量までの増量を行うか、切り替えを検討することが望ましい。

【解説】

急性期の統合失調症患者において抗精神病薬の増量と切り替えはどちらが有用か、というテーマは、基本的な臨床疑問であるにもかかわらず、直接比較に基づくエビデンスはないのが現状である。

(1) 抗精神病薬を増量するか、現在の服用量を継続するか

抗精神病薬を増量するか、あるいは現在の服用量を継続するかという臨床疑問については、2018年に Samara らにより Cochrane Review で検討が行われている¹⁾。このレビューには10本の無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) が含まれているが (増量後の平均フォローアップ期間 : 6.3 週)、ベースラインにおける設定用量はさまざまであることに加え、増量群では推奨用量の範囲内にとどまらず、それを超える用量が投与されているものもあった。精神症状の改善、治療中断、有害事象の発現いずれも両治療法で有意差はなかった。生活の質 (quality of life : QOL) に関して言及しているものは1本 [n (患者数) = 17] だけみられたが、そこでも両群に差はなかった²⁾。ただし、このレビューの検討対象となった10本のRCT中9本は海外で行われた研究であり、ベースラインの設定用量が本邦の承認用量でいうと十分量から高用量に相当するものとなっていることが少なくないことに注意を要する³⁻⁶⁾。それを念頭に置くと、これら RCT の結果から示唆されていることは、すでに十分量が投与されているにもかかわらず効果が不十分なケースにおいては増量する必然性は乏しいということであるといえよう。

日本人の統合失調症を対象とした RCT (n=103) では⁷⁾、オランザピン 10mg/日またはリスペリドン 3mg/日で治療を受けたにもかかわらず効果が不十分なケースに対して、服用中の抗精神病薬の用量を2倍に増量した群と同一用量で継続する群の2つに割り付け4週間の経過観察が行われたが、両群の精神症状の改善において有意な差はみられなかった (平均差 = 0.70, 95%信頼区間 -2.34~3.74, $p=0.22$)。なお、ベースラインでの薬剤の血中濃度が低か

った集団 (n=29) では、陽性症状の強さ [陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS) の陽性尺度により評価] とオランザピン血中濃度に負の相関関係がみられており (Spearman $\rho = -0.48$, $p=0.042$), 血中濃度が低いと推測される一群に対しては薬剤を増量することで精神症状の改善が期待できることが示唆されており, 増量は無意味だと安易に結論づけるべきではないのかもしれない。

以上, 抗精神病薬にて効果が不十分な場合には, 十分量でなければ増量を検討することが望ましい。

本 CQ は急性期の統合失調症を対象としており, 治療抵抗性統合失調症を対象とはしていない。しかし, 薬剤反応性が悪い場合には治療抵抗性の経過となることが一定数あると想定されるため, それらに対しては将来的にクロザピンを使用する可能性があることを念頭に置いておく必要がある。本邦のクロザピン使用の基準では, 抗精神病薬の“十分量”の基準をクロロプロマジン換算で 600mg/日以上としているため⁸⁾, 本 CQ でもこれを増量の目安とする (治療抵抗性の定義については CQ5-1 を参照)。ただし, 急速増量や推奨用量を超える増量については, それらが有効であるというエビデンスが乏しい上に, 副作用が増強する可能性があることにも注意すべきである⁹⁻¹¹⁾。

(2) 抗精神病薬を切り替えるか, 切り替えずに現在の服用量のまま継続するか

それまで服用していた抗精神病薬を継続するのか, 別の抗精神病薬に切り替えるのかについて, Leucht らは RCT の系統的レビューを行っている¹²⁾。そこでは 10 本の RCT について概観的な記載をするにとどまっているが (メタ解析は実施していない), それによると, いずれも初発ケースに限定したものではなかったが, 別の抗精神病薬に切り替えることの有効性について結論は得られなかった。ただし, 個々の RCT をみると, わずかながらも切り替えの有用性を示唆しているものが 1 本認められた。Kinon¹³⁾ は, リスペリドン 2~6mg/日に効果が不十分なケースを, オランザピン 10~20mg/日に切り替えた群 (n=186) とリスペリドン 2~6mg/日の投与を継続した群 (n=192) に割り付け 10 週間の経過観察を行っているが, そこでは, オランザピン切り替え群の方が PANSS 合計得点で有意な改善が得られていることが示された (切り替え群の方が, 改善幅が 3.7 点大きかった)。治療中断については, 両群ともに 3 割程度発生していて有意差はなく, 有害事象や QOL に関する報告はなかった。

これらを踏まえると, 抗精神病薬の切り替えによって症状が改善することは必ずしも期待できないものの, 有効性を示す可能性がないとまではいえないと考えられた。

以上より, 抗精神病薬にて効果が不十分なケースには, 抗精神病薬の切り替えを検討することが望ましい。

【参考文献】

- 1) Samara MT, Klupp E, Helfer B, et al: Increasing antipsychotic dose for non response in schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (5): CD011883, 2018
- 2) McGorry PD, Cocks J, Power P, et al: Very low-dose risperidone in first-episode psychosis: a safe and effective way to initiate treatment. *Schizophr Res Treatment* 2011: 631690, 2011
- 3) Kinon BJ, Kane JM, Johns C, et al: Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. *Psychopharmacol Bull* 29: 309-314, 1993
- 4) Bjørndal N, Bjerre M, Gerlach J, et al: High dosage haloperidol therapy in chronic schizophrenic patients: a double-blind study of clinical response, side effects, serum haloperidol, and serum prolactin. *Psychopharmacology (Berl)* 67: 17-23, 1980
- 5) Honer WG, MacEwan GW, Gendron A, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and tolerability of high-dose quetiapine in patients with persistent symptoms of schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 73: 13-20, 2012
- 6) 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: 160-168, 2011
- 7) Sakurai H, Suzuki T, Bies RR, et al: Increasing versus maintaining the dose of olanzapine or risperidone in schizophrenia patients who did not respond to a modest dosage: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 77: 1381-1390, 2016
- 8) ノバルティスファーマ株式会社：クロザリル®添付文書 2021年6月改訂（第2版）
- 9) Davis JM, Chen N: Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 24: 192-208, 2004
- 10) Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V, et al: Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol* 28: 392-400, 2008
- 11) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Optimal Use Report. A Systematic Review of Combination and High-Dose Atypical Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON), 2011
https://www.cadth.ca/media/pdf/H0503_AAP_science-report_e.pdf
- 12) Leucht S, Winter-van Rossum I, Heres S, et al: The optimization of treatment and management of schizophrenia in Europe (OPTiMiSE) trial: rationale for its methodology and a review of the effectiveness of switching antipsychotics. *Schizophr Bull* 41: 549-558, 2015
- 13) 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-

590, 2010

CQ1-3 急性期の統合失調症で抗精神病薬の効果が不十分な場合に、抗精神病薬単剤治療と抗精神病薬の併用治療とどちらが適切か？

【推奨】

急性期の統合失調症において、抗精神病薬単剤治療の効果が不十分な場合、抗精神病薬の併用治療を行っても、精神症状全般の改善(C)、すべての有害事象(死亡を除く)の発現(C)、有害事象による治療中断(B)、すべての理由による治療中断(B)、生活の質 (quality of life : QOL) の改善 (D) について、併用を行わなかった場合とでは違いは認められない。

これらエビデンスより、有効性と安全性を考慮すると、急性期の統合失調症の単剤治療において効果が不十分な場合、併用治療を行うよりも単剤治療を行うことを弱く推奨する(2C)。

【解説】

急性期の統合失調症では抗精神病薬単剤での治療開始が望まれるが、その効果が全くみられない、あるいは部分反応しか得られない状況は一定の割合で認められる。その際に、日常診療では抗精神病薬の併用療法を行うことがしばしば認められている。本 CQ では、その根拠となるエビデンスについて無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) のメタ解析にて検討を行った。

精神症状の改善については、単剤治療で効果不十分な場合、併用治療により精神症状全般の改善がみられたとする結果が得られている [N (研究数) = 29 : n (患者数) = 2,398, リスク比 0.73, 95%信頼区間 0.64~0.83, $p < 0.0001$] が、その結果の解釈には注意を要する¹⁾。なぜなら、確かに感度分析を実施しても結果と相反する傾向がみられないことは確認されたものの、29本のRCT中19本がクロザピンの併用あるいはクロザピンの追加投与を可能としており、それは本邦の治療環境では実施できないものであり、本邦の治療環境でも実施される併用治療を検討したものはわずかに5本²⁻⁶⁾にとどまっているからである。しかも、これらすべてにおいて、両群に有意差は認められていない。よって、本邦の治療環境においては、単剤治療に比べて併用治療によって精神症状全般の改善は認めにくいと考えられた(C)。

すべての理由による治療中断については、併用治療と単剤治療の両群に有意差は認められなかった (N=43 : n=3,137, リスク比 0.90, 95%信頼区間 0.76~1.07, $p = 0.24$)¹⁾ (B)。

有害事象による治療中断については、有害事象による治療中止の発現について併用治療と単剤治療の両群に有意差は認められず (N=18 : n=1,611, リスク比 0.84, 95%信頼区間 0.53~1.33, $p = 0.455$)、出版バイアスを Egger test で検討したが認められなかった (intercept = -0.57, 95%信頼区間 -0.53~1.47, $p = 0.20$)⁷⁾。しかしながら、18本のRCT中10本がクロザピン使用群への併用あるいはクロザピンの追加投与群に関するものであり、本邦の治療

環境でも実施されうる併用治療を検討したものは4本^{2,3,6,8)}にとどまった。なお、これらすべてにおいて両群に有意差は認められなかった(B)。加えて、観察期間も最大でも16週(過半数が8週以内)にとどまっており、有害事象の評価を十分に行う期間であるとはいえないことから、当該アウトカムに関して、併用治療の有用性が認められるとまでは結論づけられないであろう。

QOLについては、4本のRCT(n=389)の報告がみられたが^{6,9-11)}、各RCTのQOLは異なる指標で評価されており、メタ解析は実施されていない¹⁾。なお、いずれのRCTにおいても有意差は認められていない。4本のRCT中3本がクロザピン使用群への併用あるいはクロザピンの追加投与群に関するものであり、本邦の治療環境でも実施されうる併用治療を検討したものは1本⁶⁾のみであった。なお、この報告において両群に有意差は認められなかった。よって、QOLの改善において、違いは認められなかった(D)。今後はQOL指標を統一した上で、RCTの集積が行われることが期待される。

すべての有害事象について、併用治療では有意に発現が少なかった(N=22:n=1,492, リスク比0.77, 95%信頼区間0.66~0.90, $p=0.001$)³⁾が、Egger test (intercept=-0.92, 95%信頼区間-1.80~-0.04, $p=0.04$)にて出版バイアスが認められている⁷⁾。また、22本のRCT中10本がクロザピン使用群への併用あるいはクロザピンの追加投与群に関するものであり、本邦での治療環境を踏まえた併用治療を検討したものは3本^{3,8,12)}のみであった。これらすべてにおいて、両群に有意差は認められなかった(C)。加えて、多くのRCTにおける観察期間が最大でも12週にとどまっており、有害事象の評価を十分に行える期間であるとはいえないこともあり、これらの報告を本邦での治療環境にそのまま転用することは適切ではないと考えられる。

これらエビデンスより、有効性と安全性を考慮すると、急性期の統合失調症の単剤治療において効果が不十分な場合、併用治療を行うよりも単剤治療を行うことを弱く推奨する(2C)。

【参考文献】

- 1) Ortiz-Orendain J, Castiello-de Obeso S, Colunga-Lozano LE, et al: Antipsychotic combinations for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev (6): CD009005, 2017
- 2) Kane JM, Correll CU, Goff DC, et al: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy. J Clin Psychiatry 70: 1348-1357, 2009
- 3) Lin CH, Kuo CC, Chou LS, et al: A randomized, double-blind comparison of risperidone versus low-dose risperidone plus low-dose haloperidol in treating schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 30: 518-525, 2010
- 4) 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: 213-222, 2014
- 5) 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
 - 6) Lin CH, Wang FC, Lin SC, et al: Antipsychotic combination using low-dose antipsychotics is as efficacious and safe as, but cheaper, than optimal-dose monotherapy in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 28: 267-274, 2013
 - 7) Galling B, Roldán A, Rietschel L, et al: Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Saf* 15: 591-612, 2016
 - 8) Chen JX, Su YA, Bian QT, et al: Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Psychoneuroendocrinology* 58: 130-140, 2015
 - 9) Anil Yağcıoğlu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, et al: A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 66: 63-72, 2005
 - 10) Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, et al: Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 13: 1115-1125, 2010
 - 11) Chang JS, Ahn YM, Park HJ, et al: Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 69: 720-731, 2008
 - 12) Lee BJ, Lee SJ, Kim MK, et al: Effect of aripiprazole on cognitive function and hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with risperidone. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 11: 60-66, 2013

CQ1-4 急性期の統合失調症で抗精神病薬の効果が不十分な場合に、抗精神病薬単剤治療と抗精神病薬以外の向精神薬との併用治療はどちらが適切か？

【推奨】

抗精神病薬にリチウム、バルプロ酸、ラモトリギン、ベンゾジアゼピン受容体作動薬などの抗精神病薬以外の向精神薬を併用しても、抗精神病薬単剤治療と比較し、精神症状全般の改善 (D)、すべての理由による治療中断 (C)、有害事象による治療中断 (C)、有害事象の発現 (C) の違いはない。

これらエビデンスより、有効性と安全性を考慮すると、急性期の統合失調症で抗精神病薬の効果が不十分な場合に、抗精神病薬以外の向精神薬の併用治療を行うよりも抗精神病薬の単剤治療を行うことを弱く推奨する (2C)。

【解説】

本 CQ では、統合失調症患者に対して抗精神病薬の単剤治療を行った際に効果がみられない、もしくは部分反応しか示さない場合、抗精神病薬以外の向精神薬の併用が適切か否かについて評価したものである。なお、本 CQ で評価した向精神薬は、精神医療現場でしばしば併用されることがあるリチウム、バルプロ酸、ラモトリギン、ベンゾジアゼピン受容体作動薬であり、それ以外の向精神薬については検討しなかった。

リチウムの併用については、Cochrane Database Systematic Review でのメタ解析¹⁾のデータを中心に評価を行った。リチウムの併用による精神症状の改善は明らかではなく (D)、すべての理由による治療中断については有意差がなく (C)、有害事象による治療中断にも有意差がなく (D)、生活の質 (quality of life : QOL) に関する報告はなかった。また、一般論として、長期使用においては副作用が発現する潜在的なリスクがあることを考えておく必要がある。以上より、統合失調症にリチウムを併用しないことを弱く推奨する (2D)。

バルプロ酸の併用については、Cochrane Database Systematic Review のメタ解析²⁾のデータを中心に評価を行った。バルプロ酸併用による精神症状の改善は明らかでなく (D)、すべての理由による治療中断は増加せず (B)、有害事象による治療中断も増加せず (B)、有害事象も増えず (C)、QOL に関しては信頼できる報告はなかった。また、一般論として、長期使用においては副作用が発現する潜在的なリスクがあることを考えておく必要がある。以上より、統合失調症にバルプロ酸を併用しないことを弱く推奨する (2D)。

ラモトリギンの併用については、Cochrane Database Systematic Review のメタ解析³⁾のデータを中心に評価を行った。ラモトリギン併用による精神症状の改善は認められず (B)、すべての理由による治療中断は増えておらず (B)、すべての有害事象に関しては有意に増加している (C)。しかし、有害事象による治療中断が増加しているか否かの報告はない。QOL に関しては、信頼できる報告はなかった。以上より、統合失調症にラモ

トリギンを併用しないことを弱く推奨する (2B).

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の併用については、メタ解析⁴⁾のデータを中心に評価を行った。ベンゾジアゼピン受容体作動薬併用による精神症状の改善は明らかでなく (D)、有害事象による治療中断に有意差はなく (C)、すべての理由による治療中断は増加せず (C)、すべての有害事象も増加せず (C)、QOL については報告がなかった。以上より、抗精神病薬にベンゾジアゼピン受容体作動薬の併用をしないことを弱く推奨する (2C)。なお不眠に対するベンゾジアゼピン受容体作動薬の使用に関する詳細は CQ6-1 の項を参照のこと。

本 CQ では上記 4 剤の併用について検討したが、どの薬剤も併用を推奨するには至らず、本邦ではどの薬剤も適応外使用となることにも留意すると、それらの使用に際しては慎重な検討が必要となろう。

これらエビデンスより、有効性と安全性を考慮すると、急性期の統合失調症で抗精神病薬の効果が不十分な場合に、抗精神病薬以外の向精神薬の併用治療を行うよりも抗精神病薬の単剤治療を行うことを弱く推奨する (2C)。

【参考文献】

- 1) Leucht S, Helfer B, Dold M, et al: Lithium for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev (10): CD003834, 2015
- 2) Wang Y, Xia J, Helfer B, et al: Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev (11): CD004028, 2016
- 3) Premkumar TS, Pick J: Lamotrigine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev (4): CD005962, 2006
- 4) Dold M, Li C, Tardy M, et al: Benzodiazepines for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev (11): CD006391, 2012