

第5章 治療抵抗性統合失調症

CQ5-1 治療抵抗性統合失調症におけるクロザピン治療は有用か？

【推奨】

クロザピンは他の抗精神病薬と比較して、治療抵抗性統合失調症に対して、精神症状を改善させ (B)、治療継続率 (D) と生活の質 (quality of life : QOL) の改善 (D) については差がなく、すべての有害事象の発現は多いが (C)、錐体外路症状の発現は少ない (C)。

これらエビデンスより、クロザピンは治療抵抗性統合失調症に有効な薬剤であり、副作用の発現に注意をする必要があるものの、使用することが強く推奨される (1C)。

【解説】

クロザピンは海外の主要なガイドラインでも治療抵抗性統合失調症への第一選択として取り上げられており、本邦では治療抵抗性統合失調症に的を絞った適応を持つ唯一の薬剤である。本邦におけるクロザピンの適応は、治療抵抗性統合失調症であり、その中には、反応性不良と耐容性不良がある¹⁾。反応性不良の定義は「2種類以上の抗精神病薬」を「クロルプロマジン換算 600mg/日以上」にて「4週間以上」投与して、「機能の全体的評定 (Global Assessment of Functioning : GAF) が41点以上に相当する状態になったことがない」ことである。耐容性不良は錐体外路症状により十分に増量できない場合のことを指す。本CQにおいても、本邦における臨床実践に役立てるよう治療抵抗性統合失調症をクロザピン使用における反応性不良と同様に定義している。

精神症状の改善について、Siskind らは治療抵抗性統合失調症患者におけるクロザピンとその他の抗精神病薬の有効性と忍容性を比較したメタ解析 [N (研究数) = 25, n (患者数) = 2,364] を報告している²⁾。それによると、クロザピンはその他の抗精神病薬と比較して、短期的 (3か月未満) には精神病症状全般、陽性症状、陰性症状を有意に改善し (精神病症状全般 : 標準化平均値差 = -0.39, 95%信頼区間 -0.61 ~ -0.17, $p=0.0005$; 陽性症状 : 標準化平均値差 = -0.27, 95%信頼区間 -0.47 ~ -0.08, $p=0.006$; 陰性症状 : 標準化平均値差 = -0.25, 95%信頼区間 -0.40 ~ -0.10, $p=0.00091$)、長期的には精神病症状全般と陰性症状の有意な改善は認められないが、陽性症状を有意に改善させる (標準化平均値差 = -0.25, 95%信頼区間 -0.43 ~ -0.07, $p=0.006$) と報告されている。よって、クロザピンは治療抵抗性統合失調症に対して他の抗精神病薬と比較して精神症状を改善する (B)。

すべての理由による治療中断について、Samara らによるペアワイズ比較では、オランザピン、リスペリドン、クロルプロマジン、ハロペリドール、ziprasidone との直接比較において有

意差は示されていない³⁾。また、同報告のネットワークメタ解析において、クロザピンは他の抗精神病薬と比較し、治療継続率に有意差は認められなかった。よって、クロザピン治療は他の薬剤と比較して治療継続率に違いはない (D)。

QOLの改善について、第二世代抗精神病薬 (second generation antipsychotics : SGAs) とクロザピンが治療抵抗性統合失調症の QOL に及ぼす影響を調べた研究は 2 つ存在する。Naber らはクロザピンを除く 1 剤以上の抗精神病薬に対して不応性または不耐性がみられた統合失調症患者を対象に、クロザピンまたはオランザピンを割り付ける 26 週間の二重盲検の無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) (n=114) の結果を報告しているが、両群間に有意差は認められなかった⁴⁾。また、Lewis らは治療抵抗性統合失調症患者を対象に、クロザピンと他の SGAs に割り付けた 52 週間の評価者盲検 RCT (n=136) にて QOL に及ぼす影響を検討しているが、両群に有意差は認められていない⁵⁾。これらの結果から、クロザピン治療により治療抵抗性統合失調症の QOL が改善するという明らかなエビデンスは得られなかった (D)。

錐体外路症状を除くすべての有害事象の増加について、前述した Siskind らのメタ解析では、クロザピンは他の抗精神病薬と比較して、流涎 (治療による害発現必要症例数=4)、頻脈 (同=7)、鎮静 (同=7)、めまい (同=11)、便秘 (同=12)、けいれん (同=17)、発熱 (同=19)、悪心・嘔吐 (同=19) といった一般的な副作用の出現が有意に多く、口渇 (治療効果発現必要症例数=7) と不眠 (同=13) は有意に少なく、高血圧、頭痛、体重増加については違いがなかったことが報告されている²⁾。よって、錐体外路症状を除く、すべての有害事象はクロザピンにおいて多い (C)。また、頻度は高くないものの重篤な副作用である無顆粒球症、好中球減少症、心筋炎、心筋症、血栓塞栓症などの出現には注意をする必要があり⁶⁾、これらについては CQ5-2 にて詳述する。

錐体外路症状の改善について、前述した Samara らによるメタ解析では、ペアワイズ比較においてクロザピンはリスペリドンと比較して抗パーキンソン薬による治療が有意に少ないこと (オッズ比 0.09, 95%信頼区間 0.01~0.40) が示されている³⁾。また、同試験内で行われたネットワークメタ解析の結果では、クロザピンはリスペリドンおよびハロペリドールと比較して有意に抗パーキンソン薬治療が少ないことが示されている。よって、クロザピンは他の抗精神病薬と比較して錐体外路症状が少ない (C)。

死亡の増加と自殺の減少は重要なアウトカムであるが、これらに関する明確なエビデンスは得られなかった。

これらエビデンスより、クロザピンは治療抵抗性統合失調症に有効な薬剤であり、副作用の発現に注意をする必要があるものの、使用することが強く推奨される (1C)。

【参考文献】

- 1) 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)
- 2) Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, et al: Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 209: 385-392, 2016
- 3) Samara MT, Dold M, Gianatsi M, et al: Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73: 199-210, 2016
- 4) Naber D, Riedel M, Klimke A, et al: Randomized double blind comparison of olanzapine vs. clozapine on subjective well-being and clinical outcome in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 111: 106-115, 2005
- 5) Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, et al: Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 32: 715-723, 2006
- 6) Taylor DM, Barnes TRE, Young AH: *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13th Edition. Wiley Blackwell, Hoboken, 2018
<https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/32636/1/9781119442608.pdf>

CQ5-2 クロザピン治療が有効な症例に副作用が生じた際の対処法は何か？

【準推奨】

本 CQ ではクロザピンに特徴的な副作用である好中球減少症・無顆粒球症, 心筋炎・心筋症, けいれん, 流涎, 発熱を取り扱う。クロザピンに関連した副作用が生じた際には, 他の薬剤の場合と同様に, まずクロザピンを減量し, 重篤な副作用の場合は一旦中止することを考慮する。しかしながら, クロザピンが効果を示している状況では, 副作用が生じていても投与の継続が必要な場合がある。副作用に対して更なる薬物療法を試みる場合は, 新たに別の副作用が発現する可能性があることは常に念頭に置く必要がある。

【解説】

本 CQ ではクロザピンに特徴的な副作用である好中球減少症・無顆粒球症, 心筋炎・心筋症, けいれん, 流涎, 発熱を取り扱う。クロザピンに限らず, 抗精神病薬一般に認められる副作用 (体重増加, 錐体外路症状, 便秘, QT 延長, 性機能障害など) への対応については, 本ガイドラインの第 3 章と第 4 章を参照いただきたい。本 CQ に該当する系統的レビューや無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を検索したものの, 全体としての十分なエビデンスは得られなかったため, 観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて, 準推奨文および解説を作成した。

(1) 好中球減少症・無顆粒球症

疫学的観察研究によると, クロザピンにより好中球減少症・無顆粒球症が発現した患者の約半数では投与開始後 18 週以内に発現し¹⁾, 最初の 12 週に発現ピークがあると報告されている²⁾。好中球減少症・無顆粒球症の発現は, クロザピンの投与量依存性はないとされている^{1,2)}。本邦においては, クロザピンの用法・用量は添付文書に記載されており (12.5mg/日から開始して治療用量まで緩徐に漸増する), 血液モニタリングの頻度や手順はクロザリル®患者モニタリングサービス (CPMS) 運用手順で定められている。なお, バルプロ酸の併用が好中球減少症の発症率リスクを上昇させる可能性が報告されており³⁾, 併用薬剤に留意する。

好中球減少症・無顆粒球症の対処法の基本は, CPMS 運用手順に記載されている⁴⁾。血液検査の結果が「白血球数 3,000/mm³ 未満, または好中球数 1,500/mm³ 未満」であれば, クロザピンの投与を中止し, 血液内科等へ連絡する。「好中球数が 500/mm³ 以上 1,000/mm³ 未満で, かつ 38°C 以上の発熱」である場合には, 速やかに血液内科等に連絡し, 相談する (原則として, 抗菌剤の投与が必要)。「好中球数 500/mm³ 未満」の場合は速やかに血液内科医等に相談し, 個室管理を検討する。そして, 「好中球数 500/mm³ 未満, かつ 38°C 以上の発熱」を認めた場合には, 原則として血液内科医等が無顆粒球症の治療を行う。医療連携協定のある場合はその連携先医療機関へ搬送した上で血液内科医等が治療を行い, あるいは, 連携元の医療機関の血液

内科医等の指示に従い治療を行う（広域スペクトラムの抗菌薬の投与が行われ、G-CSF（Granulocyte Colony Stimulating Factor：顆粒球コロニー形成刺激因子）製剤、抗真菌薬の投与が検討される）。厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアルも参考になる⁵⁾。

クロザピンに関連する好中球減少を呈した成人および小児例におけるリチウムの有効例が報告されており⁶⁻¹¹⁾、『モーズレイ処方ガイドライン 第13版』には白血球数を回復させて基準値を満たすようにするためのリチウム使用方法として、リチウム400mg/日（夜間投与）を処方し、血漿中濃度が0.4mmol/Lを超えるまで漸増するとされている¹²⁾。ただし、リチウムを併用していても無顆粒球症を予防できるわけではないこと^{13,14)}、そもそも統合失調症にリチウム処方をすることは適応外であることに留意すべきである。

なお、2021年6月3日にクロザピンの添付文書およびCPMSが以下のように改訂され、海外と同様になる規制緩和がなされた。①血液モニタリングが、52週以降、条件付きで4週間隔の検査とすることが可能となり、②CPMS運用手順書で定めている再投与検討基準が緩和されるとともに、添付文書上、条件付きで、CPMSで定められた血液検査の中止基準により本剤の投与を中止したことがある患者への再投与が可能となり、③無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者への投与が可能となった。

(2) 心筋炎・心筋症

心筋炎・心筋症への対処法の基本については、クロザピン適正使用ガイダンスに記載されている⁴⁾。合同研究班で作成された急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドラインも参考になる¹⁵⁾。

クロザピンによる治療開始前には心電図検査で心機能異常の有無を確認し、クロザピン投与後は患者の自覚症状および身体所見の十分な観察を行う。クロザピン投与開始後に特に他の理由がなく息切れ、呼吸困難、疲労感、浮腫などの心不全症状、胸痛、心ブロックや不整脈が出現した場合、心筋炎を疑う。心不全症状などがみられたら、迅速に心電図検査、血液検査を行う。血液生化学検査ではCRPの上昇、AST、LDHやCK-MB（クレアチンキナーゼ心筋型）、心筋トロポニンTなどの心筋構成蛋白の血中増加が一過性に確認される。なかでも、心筋トロポニンTの酵素抗体法による迅速測定は簡便で有用である¹⁵⁾。異常な所見あるいは波形に変化がみられたら、循環器内科医に速やかに相談し、精査や本剤の中止の検討など、適切な対応を行う。心筋炎の早期発見のため、クロザピン投与開始後4週間は毎週、トロポニンとCRPの測定を行うことが望ましい¹⁶⁾。心筋症の初期徴候としては、息切れ、呼吸困難、失神、めまい、動悸、脈の乱れ、胸部不快感、胸痛、心悸亢進、疲労感などが認められることが多いが、無症候性の場合があることにも留意する。初期徴候がみられたら、心電図検査、胸部X線検査を行い、異常が認められたら循環器内科医に速やかに相談し、精査や本剤の中止の検討など、適切な対応を行う。

なお、クロザピンの急速な増量、バルプロ酸の併用が心筋炎の発症率を上昇させるという観察研究があり¹⁷⁾、クロザピンの増量速度や併用薬剤に留意することは予防的観点から有効であるかもしれない。

(3) けいれん

クロザピン投与中にけいれんが出現した場合は、アルコールやベンゾジアゼピン受容体作動薬による離脱症状、水中毒など、クロザピン以外の要因でけいれんが生じている可能性をまず除外する必要がある。

クロザピンのけいれん閾値を下げる作用は、その血中濃度に依存することが知られているため¹⁸⁾、けいれんがクロザピンにより誘発されたものならば、その減量を考慮する¹⁹⁾。クロザピンの減量が困難な場合には、その発作型に応じて抗てんかん薬を選択し使用することが望ましい。選択される抗てんかん薬としてはバルプロ酸が多く、その場合、けいれん後 24 時間はクロザピンの内服を中止し、その後クロザピンを当初用量より減量した上で再開し、その上でバルプロ酸を投与することが望ましい^{12, 20)}。バルプロ酸を併用する際には、肝毒性²¹⁾や無顆粒球症²²⁾や心筋炎¹⁷⁾のリスクが増加する可能性があることに注意が必要である。その他の抗てんかん薬としては、ラモトリギン、トピラマート、ガバペンチンなどの有効例も報告されている^{18, 20)}。カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールはクロザピンの濃度を低下させることが知られており、その副作用の観点からも使用しないことが望ましい¹⁸⁾。なお、てんかんの既往歴のある患者では注意深く観察を行い、本剤の急激な増量を行わない⁴⁾。近年てんかん治療そのものが新規の抗てんかん薬が導入され大きく変わっているにもかかわらず、それを踏まえたクロザピン誘発性のけいれんに対する抗てんかん薬投与に関する報告はまだ少ないことを考慮して治療を行うことが望ましい。

(4) 流涎

クロザピンによる唾液分泌亢進は、従来の抗精神病薬により発現する流涎と異なり、安静時や夜間に多い¹⁹⁾。流涎は時間が経つにつれて軽減されるが、持続することもある¹²⁾。したがって、流涎に対してはまず経過観察とし、持続する場合には薬物療法を試みることを望ましい。

本邦で使用可能な薬剤では、抗ムスカリン薬のプロバンテリン臭化物 [N (研究数) = 6, n (患者数) = 344] や抗ヒスタミン薬のジフェンヒドラミン (N=5, n=334) で有効性が示されている²³⁾。なおドパミン受容体拮抗薬であるメトクロプラミド²⁴⁾、抗コリン作用を有するビペリデン²⁵⁾などで改善効果があるとする RCT がそれぞれ 1 件ずつ確認されるが、その有効性は確立されておらず、それらを使用する場合はその副作用に十分注意する必要がある。

(5) 発熱

発熱が出現した場合は、顆粒球減少症や悪性症候群、クロザピン誘発性の臓器の炎症などが生じている可能性に留意して精査する必要がある。クロザピン誘発性の発熱の場合は、体温38℃以上となる発熱が数日間続くが、発熱以外の身体症状はないか、あっても軽度の症状のみである¹⁹⁾。クロザピン誘発性の発熱の可能性が高い場合、クロザピンを休薬して解熱後に再開することも治療選択肢の1つであるが¹⁹⁾、クロザピンの投与を継続した例も複数報告されている²⁶⁻³³⁾。『モーズレイ処方ガイドライン 第13版』では、発熱への対処として、末梢血の血液検査を行った上で解熱薬を投与すること、クロザピンの増量は緩徐に行うことが提案されている¹²⁾。

【参考文献】

- 1) Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, et al: Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 175: 576-580, 1999
- 2) Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al: Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 329: 162-167, 1993
- 3) Malik S, Lally J, Ajnakina O, et al: Sodium valproate and clozapine induced neutropenia: a case control study using register data. *Schizophr Res* 195: 267-273, 2018
- 4) ノバルティスファーマ株式会社：クロザリル®患者モニタリングサービス(CPMS)運用手順 第6.0版
http://www.clozaril-tekisei.jp/shared/pdf/cpms_6-0.pdf
- 5) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症（顆粒球減少症，好中球減少症）（平成19年6月）
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f13_0001.pdf
- 6) Adityanjee: Modification of clozapine-induced leukopenia and neutropenia with lithium carbonate. *Am J Psychiatry* 152: 648-649, 1995
- 7) Silverstone PH: Prevention of clozapine-induced neutropenia by pretreatment with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 18: 86-88, 1998
- 8) Boshes RA, Manschreck TC, Desrosiers J, et al: Initiation of clozapine therapy in a patient with preexisting leukopenia: a discussion of the rationale of current treatment options. *Ann Clin Psychiatry* 13: 233-237, 2001
- 9) Kutscher EC, Robbins GP, Kennedy WK, et al: Clozapine-induced leukopenia successfully treated with lithium. *Am J Health Syst Pharm* 64: 2027-2031, 2007
- 10) Sporn A, Gogtay N, Ortiz-Aguayo R, et al: Clozapine-induced neutropenia in children: management with lithium carbonate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13: 401-404, 2003
- 11) Mattai A, Fung L, Bakalar J, et al: Adjunctive use of lithium carbonate for the management of neutropenia

- in clozapine-treated children. *Hum Psychopharmacol* 24: 584-589, 2009
- 12) Taylor DM, Barnes TRE, Young AH: *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13th Edition. Wiley Blackwell, Hoboken, 2018
<https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/32636/1/9781119442608.pdf>
 - 13) Valevski A, Modai I, Lahav M, et al: Clozapine-lithium combined treatment and agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 8: 63-65, 1993
 - 14) Gerson SL, Lieberman JA, Friedenberg WR, et al: Polypharmacy in fatal clozapine-associated agranulocytosis. *Lancet* 338: 262-263, 1991
 - 15) 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本小児循環器学会, 他: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008 年度合同研究班報告). 急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン (2009年改訂版)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2009_izumi_h.pdf
 - 16) Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, et al: A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. *Aust N Z J Psychiatry* 45: 458-465, 2011
 - 17) Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, et al: Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophr Res* 141: 173-178, 2012
 - 18) Varma S, Bishara D, Besag FMC, et al: Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol* 1: 47-66, 2011
 - 19) 藤井康男 (編): クロザピン 100 の Q&A 治療抵抗性への挑戦. 星和書店, 東京, 2014
 - 20) Williams AM, Park SH: Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs* 29: 101-111, 2015
 - 21) Wirshing WC, Ames D, Bisheff S, et al: Hepatic encephalopathy associated with combined clozapine and divalproex sodium treatment. *J Clin Psychopharmacol* 17: 120-121, 1997
 - 22) Madeb R, Hirschmann S, Kurs R, et al: Combined clozapine and valproic acid treatment-induced agranulocytosis. *Eur Psychiatry* 17: 238-239, 2002
 - 23) Chen SY, Ravindran G, Zhang Q, et al: Treatment strategies for clozapine-induced sialorrhea: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 33: 225-238, 2019
 - 24) Kreinin A, Miodownik C, Mirkin V, et al: Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of metoclopramide for hypersalivation associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 36: 200-205, 2016
 - 25) Liang CS, Ho PS, Shen LJ, et al: Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study. *Schizophr Res* 119: 138-144, 2010

- 26) Lowe CM, Grube RRA, Scates AC: Characterization and clinical management of clozapine-induced fever. *Ann Pharmacother* 41: 1700-1704, 2007
- 27) Verdoux H, Quiles C, de Leon J: Clinical determinants of fever in clozapine users and implications for treatment management: a narrative review. *Schizophr Res* 211: 1-9, 2019
- 28) Nielsen J, Correll CU, Manu P, et al: Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 74: 603-613; quiz 613, 2013
- 29) Røge R, Møller BK, Andersen CR, et al: Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophr Res* 140: 204-213, 2012
- 30) Tham JC, Dickson RA: Clozapine-induced fevers and 1-year clozapine discontinuation rate. *J Clin Psychiatry* 63: 880-884, 2002
- 31) Bruno V, Valiente-Gómez A, Alcoverro O: Clozapine and fever: a case of continued therapy with clozapine. *Clin Neuropharmacol* 38: 151-153, 2015
- 32) Driver DI, Anvari AA, Peroutka CM, et al: Management of clozapine-induced fever in a child. *Am J Psychiatry* 171: 398-402, 2014
- 33) Martin N, Williams R: Management of clozapine-induced fever: a case of continued therapy throughout fever. *J Psychiatry Neurosci* 38: E9-E10, 2013

CQ5-3 クロザピンの効果が十分に得られない場合の併用療法として何を選択すべきか？

【準推奨】

電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy : ECT) の併用は精神症状の改善に有効であるが、記憶障害、頭痛などが発生する可能性がある。精神症状の改善がより求められる状況では、有害事象に留意しながら ECT を併用することが望ましい。

バルプロ酸、ラモトリギン、トピラマートの併用は精神症状の改善に有効な可能性がある。しかしながら、その効果は不確実なものであり、忍容性も考慮に入れると、いずれの薬剤との併用も高い有用性を備えているとまでは言えない。いずれの薬剤も統合失調症には適応外であり、精神症状を改善させる必要性が高い症例に対して、有害事象の評価を十分に行うという前提で、やむを得ない状況のみ慎重に導入することになるだろう。

その他の気分安定薬、抗てんかん薬、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、それ以外の薬剤の併用については、いずれも有効性が示されていないか、有用性が示されていても小規模な報告にとどまるものであり、しかもそれらの報告には本邦では承認されていない薬剤も含まれている。したがって、精神症状の改善を目的として、クロザピンとこれらの薬剤の併用は行わないことが望ましい。

【解説】

本 CQ では、治療抵抗性統合失調症に対してクロザピンの効果が十分に得られない場合の併用療法 (いわゆる増強療法) について取り扱う。近年、この CQ に関するメタ解析の発表が相次いでいるが、本 CQ に該当する系統的レビューや無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。いくつかの併用療法に有効性が示されているが、いずれも積極的な使用が推奨されるほどの効果が明らかになったわけではない。

ECT との併用に関しては、18 本の RCT (n=1,769) を包括したメタ解析¹⁾において、ECT 併用群はクロザピン単剤群と比べ、ECT 後 (標準化平均値差 = -0.88, 95%信頼区間 -1.33 ~ -0.44, $p=0.0001$, $I^2=86\%$) とその後のフォローアップ期間 (標準化平均値差 = -1.44, 95%信頼区間 -2.05 ~ -0.84, $p<0.00001$, $I^2=95\%$) で有効性 (精神症状の改善) が示されている。有害事象について、ECT 併用群は、記憶障害 (リスク比 16.10, 95%信頼区間 4.53~57.26, $p<0.0001$, $I^2=0\%$, 治療による害発現必要症例数=4, 95%信頼区間 2~14) と頭痛 (リスク比 4.03, 95%信頼区間 1.54~10.56, $p=0.005$, $I^2=0\%$, 治療による害発現必要症例数=8, 95%信頼区間 4~50) の発生頻度が有意に多かったが、治療中断率に差はなかった。効果の持続性については、オープンラベル試験とケースシリーズには ECT を中断した後に 32%が再発するとの報告²⁾もあり、ECT 併用の効果が一過性である可能性を念頭に置く必要がある。上

記の知見を総合的に考えると、治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンと ECT の併用は、精神症状が患者に大きな不利益をもたらしており、改善がより求められる状況においては、有害事象リスクを十分に評価しつつ行うことが望まれる。

バルプロ酸、ラモトリギン、トピラマートとの併用に関しては、有効である可能性はあるものの、エビデンスの質、効果の強さ、有害事象、長期投与に対する懸念などを総合すれば高い有用性を備えているとは言いがたい³⁾。バルプロ酸との併用は、クロザピン投与の初期には心筋炎⁴⁾や顆粒球減少⁵⁾の発生頻度を上昇させる可能性があるのみならず、クロザピンの血中濃度を変動させる可能性がある⁶⁾ことに留意する必要がある。クロザピン導入時の効果判定の重要性を考慮すれば、クロザピン投与の初期に積極的に行うべき併用療法とはいえないだろう。ラモトリギンとの併用は有効である可能性はあるものの高い効果は期待できず、トピラマートとの併用は、治療中断率はその併用群で有意に高く、忍容性に問題があると考えられる。したがって、これらの薬剤との併用にあたっては、精神症状を改善させる必要性が高い症例に対して、有害事象の評価を十分に行うという前提で、やむを得ず慎重に導入することとなるだろう。

他の抗精神病薬との併用に関しては、比較的多数のメタ解析があるが、包括的に検討したところ有効性ははっきりとせず⁷⁾、本邦では導入時の4週間以内に許容されているクロスタイトレーションを除き、原則としてクロザピン単剤処方を取り決められていることを踏まえると、他の抗精神病薬との併用は行わないことが望ましい。

その他の気分安定薬、抗てんかん薬、リチウム、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン受容体作動薬、メマンチン、イチョウ葉エキス、グリシンの併用に関しては、その有効性および有害事象に関する十分なエビデンスがなく、これらの薬剤の併用は行わないことが望ましい。

【参考文献】

- 1) Wang G, Zheng W, Li XB, et al: ECT augmentation of clozapine for clozapine-resistant schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 105: 23-32, 2018
- 2) Lally J, Tully J, Robertson D, et al: Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 171: 215-224, 2016
- 3) Zheng W, Xiang YT, Yang XH, et al: Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 78: e498-e505, 2017
- 4) Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, et al: Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophr Res* 141: 173-178, 2012
- 5) Madeb R, Hirschmann S, Kurs R, et al: Combined clozapine and valproic acid treatment-induced agranulocytosis. *Eur Psychiatry* 17: 238-239, 2002

- 6) Besag FMC, Berry D: Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs. *Drug Saf* 29: 95-118, 2006
- 7) Galling B, Roldán A, Hagi K, et al: Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 16: 77-89, 2017

CQ5-4 クロザピンを使用しない場合、治療抵抗性統合失調症に対して電気けいれん療法は有用か？

【準推奨】

治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン以外の抗精神病薬と電気けいれん療法（electroconvulsive therapy：ECT）の併用は、短期的には精神症状を改善させ、短・中期的には再発を減少させる可能性がある。その一方、短・中期的に認知機能の悪化を増加させる可能性が示されている。このため、クロザピン以外の抗精神病薬と電気けいれん療法の併用は、クロザピン使用が困難な状況下でのみ行うことが望ましい。

なお、治療抵抗性統合失調症に対して、抗精神病薬を併用しない ECT は、エビデンスが不十分であり、行わないことが望ましい。

【解説】

1938年に Cerletti と Bini によって最初に ECT を受けた患者は幻覚妄想状態にあった統合失調症患者であった。以降、クロルプロマジン登場までの約 20 年間に渡り、ECT は精神病圏の患者の主要な治療方法とされてきた。しかし抗精神病薬の登場と ECT を“タブー視”する風潮により、米国、西欧、オセアニアなどを中心に、ECT は感情病圏、特に重症うつ病に対する治療として位置づけられるようになったという経緯がある。その後、統合失調症における ECT の使用を支持するエビデンスが確認されるようになってからも、それらの臨床研究は規模が小さく、報告はアジアに偏在しており、質の高い無作為化試験は少ないとして、米国精神医学会（American Psychiatric Association：APA）¹⁾ や英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Care Excellence：NICE）²⁾ など各国の主要なガイドラインでは、統合失調症に対する ECT の有効性は依然として懐疑的なものとされ、ECT は最終手段としての位置付けにとどまっていた。しかし、治療抵抗性統合失調症という概念の登場により、CQ5-3にあるような治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンと ECT 併用の有用性だけでなく、治療抵抗性統合失調症に対する ECT³⁾、さらには統合失調症に対する ECT⁴⁾についても、その有用性が認識されるようになってきている。近年改訂された ECT のガイダンス⁵⁾では、その位置付けが「治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略の 1 つになり得るかもしれない」という表現から「効果的で安全な増強戦略である」と変化しており、本ガイドラインにおいても、治療抵抗性統合失調症に対してクロザピンを使用しない場合、ECT は有用であるか検討が必要であると考えた次第である。本 CQ に該当する系統的レビューや無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。

統合失調症に対する ECT の効果について、いくつかの系統的レビューやメタ解析では、ECT が偽 ECT に比べて短期的（6 週間未満）には精神症状の改善や再燃予防、退院の促進に有効で

ある可能性があることが示されている^{4,6,7)}。また、抗精神病薬との併用が抗精神病薬単独より有効性や改善の速さで上回る可能性があることも示されている⁸⁾。ただし、これらは中長期的な効果を示すエビデンスではないことに注意が必要である。副作用については、遷延性けいれん、発作後せん妄、頭痛、筋肉痛、嘔気などが知られており、いずれも対症療法などで軽減することが多い^{9,10)}。ECTの死亡率は10万回に約2回と極めて低く、全身麻酔や薬物療法と同等の危険率であると考えられている⁹⁻¹¹⁾。なお、ECTに対する不安が14~75%の頻度で認められており、とりわけ麻酔、記憶障害、脳への障害を患者は心配しているようであるが、それらの不安を軽減するための有効な介入方法は今のところない¹²⁾。そのため、統合失調症に対するECTは短期的には抗精神病薬との併用により有用であると考えられるものの、患者の不安に寄り添うケアも同時に求められよう。

統合失調症に対するECTの適応はカトニー、幻覚妄想状態の悪化、自殺企図、過去のECTの良好な反応、抗精神病薬の忍容性の低下などとされている⁴⁾。反応が良好となる予測因子としては、陽性症状、若年、短い罹患期間、家族歴がない、もともとの心理社会的機能が低い、もともとの認知機能が低い、妄想型統合失調症などとされ⁴⁾、反応が不良となる予測因子としては、陰性症状が強いことや罹患期間が長いこととされている⁴⁾。再発に関しての予測因子としては、ECT実施前の抗精神病薬が高用量であること、自傷行為、ECT回数が多いことである⁴⁾。電極配置については、両側性側頭部、両側性前頭部、片側性では効果に差がないとする報告と両側性前頭部の方が有効で認知機能障害は少ないとする報告がある⁴⁾。頻度については、週2回と週3回では認知機能障害に差はなく、週3回ではより速く改善するとされる⁴⁾。刺激用量については、閾値でも閾値の1.5倍値でも全体の施行回数に差はなく、ただし対象疾患がうつ病の場合より1コースの回数は多くなる可能性がある^{4,5)}。

治療抵抗性統合失調症に対するECTについて、包括的な報告としてはSinclairらのメタ解析³⁾がある。ただしECTにクロザピンを併用したRCTが多く含まれているため、本CQ(クロザピンを使用しない場合の有用性)を考察するにはすべての結果をそのまま利用することは適当でない。そこで本CQではSinclairらのメタ解析³⁾で採用されているRCTのうち、ECT単独か、ECTとクロザピン以外の本邦で使用可能な抗精神病薬を併用したRCT¹³⁻¹⁵⁾の結果を参考にした。

その結果、治療抵抗性統合失調症に対して、抗精神病薬を併用しないECTと抗精神病薬治療を比較し、有効性を検証した質の高い試験は存在しなかった。よって、治療抵抗性統合失調症に対するECT単独での施行については、十分なエビデンスがないため、行わないことが望ましい。

次にECTと抗精神病薬の併用について述べる。ECTとオランザピンとの併用についてはオランザピン単独に比べて、短期間の精神症状の改善の割合が有意に多いが[N(研究数)=1, n(患者数)=72, リスク比1.91, 95%信頼区間1.09~3.36]、短期間の記憶障害が悪化する

(N=1, n=72, リスク比 27, 95%信頼区間 1.67~437.68) ことが示された¹⁴⁾。修正型電気けいれん療法(modified electroconvulsive therapy:mECT)とリスペリドンの併用については、リスペリドン単独と比較して、中期的にウィスコンシンカード分類課題(Wisconsin Card Sorting Test)のカテゴリークリア数は変わらないことが報告されている¹⁵⁾。再発に関しては、ECTと抗精神病薬(クロルプロマジン)の併用群が抗精神病薬単独群と比較し、再入院が有意に少なかったことが報告されている(N=1, n=25, リスク比=0.29, 95%信頼区間0.10~0.85)¹³⁾。

以上より治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン以外の抗精神病薬とECTの併用は、クロザピン単独使用や、クロザピンとECTの併用などと比較し、極めてエビデンスが乏しく、しかも報告はアジア地域に偏在し、長期的な影響に関する報告は存在しない。このため、治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン以外の抗精神病薬を併用したECTは、認知機能障害を含めたECTに伴う一般的な有害事象に注意しつつ、クロザピン使用が困難な状況下でのみ行うことが望ましい。

【参考文献】

- 1) American Psychiatric Association: The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging, 2nd edition. American Psychiatric Association, Washington DC, 2001
- 2) National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the use of electroconvulsive therapy. Technology appraisal guidance [TA59], NICE, London, 2003
- 3) Sinclair DJ, Zhao S, Qi F, et al: Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev (3): CD011847, 2019
- 4) Grover S, Sahoo S, Rabha A, et al: ECT in schizophrenia: a review of the evidence. Acta Neuropsychiatr 31: 115-127, 2019
- 5) Ferrier IN, Waite J: The ECT Handbook, 4th edition. RCPsych Publications, London, 2019
- 6) Ali SA, Mathur N, Malhotra AK, et al: Electroconvulsive therapy and schizophrenia: a systematic review. Mol Neuropsychiatry 5, 75-83, 2019
- 7) Tharyan P, Adams CE: Electroconvulsive therapy for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev (2): CD000076, 2005
- 8) Painuly N, Chakrabarti S: Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in schizophrenia: the Indian evidence. A review and a meta-analysis. J ECT 22: 59-66, 2006
- 9) Mankad MV, Beyer JL, Weiner RD, et al: Clinical Manual of Electroconvulsive Therapy. American Psychiatric Publishing, Washington DC, 2010[本橋伸高, 上田 諭(監訳): パルス波 ECT ハンドブック. 医学書院, 東京, 2012]

- 10) 本橋伸高, 栗田主一, 一瀬邦弘, 他: 電気けいれん療法(ECT)推奨事項 改訂版. 精神神経学雑誌 115: 586-600, 2013
- 11) Dennis NM, Dennis PA, Shafer A, et al: Electroconvulsive therapy and all-cause mortality in Texas, 1998-2013. J ECT 33: 22-25, 2017
- 12) Obbels J, Verwijk E, Bouckaert F, et al: ECT-related anxiety: a systematic review. J ECT 33: 229-236, 2017
- 13) Goswami U, Kumar U, Singh B: Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a double-blind study. Indian J Psychiatry 45: 26-29, 2003
- 14) Wang F, Guo DW: The effect on olanzapine combined with modified electroconvulsive therapy in refractory schizophrenia. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use 24: 99, 2013
- 15) Jiang XQ, Yang KR, Zhou B, et al: Study on efficacy of modified electroconvulsive therapy (MECT) together with risperidone in treatment-resistant schizophrenia (TRS). Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases 35: 79-83, 2009

CQ5-5 治療抵抗性統合失調症に対する、クロザピンや電気けいれん療法以外の有効な治療法は何か？

【準推奨】

治療抵抗性統合失調症に対して、クロザピン以外の抗精神病薬への切り替えにより、精神症状が改善する可能性があるものの、特に有効である薬剤は明らかになっていない。

以上を踏まえ、何らかの理由で治療抵抗性統合失調症の患者に対してクロザピンや電気けいれん療法（electroconvulsive therapy：ECT）以外の治療を選択せざるを得なくなった場合において、現行とは別の抗精神病薬単剤治療へ切り替えることは、検討に値する。なお、治療抵抗性統合失調症においても、クロザピン以外の抗精神病薬とその他の向精神薬を併用しないことが望ましい。

【解説】

治療抵抗性統合失調症に対する薬物療法では、クロザピンが最も強固なエビデンスを有する薬剤である。クロザピンの治療が困難な理由が、その不耐や不応によるのではなく環境要因等による場合は、クロザピンの治療を導入することができる環境を整えることが望ましく、それが不可能ならば、その導入が可能な施設への転院を提案する。

不耐や不応、あるいは患者自身の意向のため、クロザピンや ECT 以外の治療を考慮せざるを得ない治療抵抗性統合失調症の症例に遭遇することがある。しかし、治療抵抗性統合失調症を対象としたクロザピン、ECT 以外の治療的介入についてのエビデンスは限られており、しかもほとんどはオープンラベル試験や症例報告によるものであり、わずかに数件存在する無作為化比較試験（randomized controlled trial：RCT）についても、バイアスリスクが排除できない報告が大半である。そのため、この領域において高い効果が期待できるとみなされる特定の治療法は、いまだ存在しないとわがざるを得ない。そのために、本 CQ に該当する系統的レビューや RCT を検索したものの、全体としての十分なエビデンスは得られなかったため、観察研究を含めたハンドサーチにて検索したエビデンスを含めて、準推奨文および解説を作成した。

以下、他の抗精神病薬への切り替え、抗精神病薬との併用、抗精神病薬と向精神薬の併用に関する知見の解説を行うこととする。

治療抵抗性統合失調症に対して、クロザピン以外の抗精神病薬への切り替えと現行処方との継続を比較した RCT は存在しない。クロザピン以外の抗精神病薬同士を比較した RCT はいくつか存在しており^{1,7)}、そのほとんどは第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics：SGAs）と第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics：FGAs）を比較したものである。精神症状の改善について、オランザピン、リスペリドンが FGAs の一部と比較して有意に優れていたとする報告^{5,6)}、差はなかったとする報告^{4,7)}とも複数あり、結果は一致していない。生活の質（quality of life：QOL）の改善について、アリピプラゾールは FGAs と比較して有意

差はなかった ($p=0.052$)³⁾。対照群との比較ではなく前後比較によるものではあるが、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、ペルフェナジン、リスペリドン持効性注射剤では、効果が不十分な前薬からの変更によって精神症状の改善が認められている^{1,3,5,6)}。対照群との比較では、すべての理由による中止の増加について結果は一致していない。以上、治療抵抗性統合失調症に対してクロザピン以外の抗精神病薬への切り替えには一定の効果があることが示唆されるが、いずれもが小規模な報告であり結果にもばらつきがあるため、高い効果は期待できず、新たな治療介入の必要性が高い状況でのみ、期待される有効性と出現する可能性の高い有害事象を慎重に検討した上で行うことを提案する。

クロザピン以外の抗精神病薬を2剤以上併用した場合の効果に関して、治療抵抗性統合失調症のみを対象とした信頼に足る報告はないが、その一方で、観察研究や症例報告では、SGAsの一部を組み合わせた2剤の併用療法で精神症状の改善が認められている^{8,9)}。よって、治療抵抗性の統合失調症に対するクロザピン以外の抗精神病薬の2剤併用については効果の検証が不十分であり、今後の知見の集積が待たれる。抗精神病薬3剤以上の併用療法には精神症状を改善させるというエビデンスが乏しく、服薬アドヒアランスの低下、相互作用による有害事象の増加を招く可能性があるため、行わないことが望ましい。

クロザピン以外の抗精神病薬とその他の向精神薬の併用に関しては、抗うつ薬について、抗精神病薬との併用で精神症状の改善を示したとする報告^{10,11)}があるものの、いずれも小規模であり信頼に足るとは言えない。また、気分安定薬、抗てんかん薬、その他の薬剤とクロザピン以外の抗精神病薬との併用において有効性を示した信頼に足る規模の報告は存在しない。そのため、治療抵抗性統合失調症においても、クロザピン以外の抗精神病薬とその他の向精神薬を併用しないことが望ましい。

【参考文献】

- 1) Meltzer HY, Lindenmayer JP, Kwentus J, et al: A six month randomized controlled trial of long acting injectable risperidone 50 and 100mg in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 154: 14-22, 2014
- 2) 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
- 3) Kane JM, Meltzer HY, Carson WH Jr, et al: Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. *J Clin Psychiatry* 68: 213-223, 2007
- 4) Conley RR, Kelly DL, Nelson MW, et al: Risperidone, quetiapine, and fluphenazine in the treatment of patients with therapy-refractory schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 28: 163-168, 2005

- 5) Breier A, Hamilton SH: Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45: 403-411, 1999
- 6) Wirshing DA, Marshall BD Jr, Green MF, et al: Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156: 1374-1379, 1999
- 7) Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, et al: Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155: 914-920, 1998
- 8) Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, et al: Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol* 23: 455-463, 2008
- 9) Lerner V, Libov I, Kotler M, et al: Combination of “atypical” antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 89-98, 2004
- 10) Ding N, Li Z, Liu Z, et al: Escitalopram augmentation improves negative symptoms of treatment resistant schizophrenia patients—a randomized controlled trial. *Neurosci Lett* 681: 68-72, 2018
- 11) Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, et al: Mianserin or placebo as adjuncts to typical antipsychotics in resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 59-64, 2002