

第4章

治療抵抗性

前文

初発，再発の時期において，十分な治療を行っても奏効しない症例は少なくない。本章では，このような治療抵抗性の統合失調症について述べる（図10）。

広義の治療抵抗性統合失調症の定義は，複数の抗精神病薬を，十分量，十分期間投薬しても改善が認められない1群を指す。「複数の抗精神病薬」，「十分量」，「十分な期間」，「改善が認められない」における定義は様々あるが，本邦では「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」というのがクロザピン使用における反応性不良の定義となっている（表10）¹⁾。本ガイドラインにおいても，本邦における臨床実践に役立てるよう上記のごとく治療抵抗性統合失調症を定義する。クロザピンの適応における耐容性不良（錐体外路症状により十分に増量できない場合；表11）による治療抵抗性統合失調症に関しては，CQ5-6（⇒117頁）において述べられているのでそちらを参照していただきたい。

本章において検討した各CQの意義を以下に，また本章のまとめを表12に示す。具体的な内容は各CQを解説を含めて参照のこと。

治療抵抗性統合失調症に対して有用であるとして適応が認められている薬剤は，世界中においてクロザピンのみであり，クロザピン治療が他の治療法と比較して有用であるという多数の良質なエビデンスがあることから，各国のどのガイドラインにおいても，「治療抵抗性統合失調症＝クロザピン治療」とされているのが現状である²⁻⁴⁾。そこで，本章においては臨床疑問（clinical question：CQ）としてまずクロザピン治療を取り上げ，その有用性（CQ4-1），副作用（CQ4-2），併用療法（CQ4-3）について述べた。

クロザピンには無顆粒球症という重篤な副作用があることから，それに対応するためのモニタリングシステムを必要とする。本邦ではクロザピンは2009年に導入されたが，この認可を受けている施設がまだ少なく，本邦における導入は諸外国と比較して極端に遅れているという現状がある。本邦の統合失調症患者は70～80万人でその20～30%が治療抵抗性と推定されることから，治療抵抗性統合失調症患者は約15～25万人程度と予測される。治療抵抗性統合失調症において有用であるとされるクロザピン治療を受けている患者は，本邦では3,400例程度であり，治療抵抗性統合失調症のたった1～2%ほどしかクロザピン治療を受けていないことになる。よって，クロザピンを一般的な医療として普及させることが喫緊の課題である。先ほど述べたように世界中で治療抵抗性統合失調症にはクロザピン治療が推奨されているため，クロザピン以外の治療法に対するエビデンスは乏しいが，続くCQにおいては，これらの治療法について取り上げた。本邦ではクロザピン治療が導入される前には，治療抵抗性統合失調症に対して修正型電気けいれん療法（modified electroconvulsive therapy：m-ECT）がよく用いられていたため，m-ECTをCQ4-4とし，

それ以外の治療法を CQ4-5 とした。m-ECT の技法，リスク評価や禁忌などの一般的事項については，紙面の都合もあり本ガイドラインでは触れていない。『パルス波 ECT ハンドブック』⁵⁾ や日本精神神経学会の推奨事項⁶⁾ などの文献を参照していただきたい。

一方，リアルワールドの臨床現場には，症状や社会機能レベルにおいては治療抵抗性統合失調症と同等であるが，いまだ「治療抵抗性統合失調症」の定義を満たす抗精神病薬治療を受けていない「見かけ上の治療抵抗性統合失調症」患者が多数存在する。このような患者における治療法についての統制された研究はなく，総説や症例報告があるのみである⁷⁻⁹⁾。そのため，「見かけ上の治療抵抗性統合失調症に対する有用な治療法は何か？」という临床上必要な疑問については，統制された研究によるエビデンスが全くないため本ガイドラインにおいては取り上げなかった。今後の研究が待たれる分野であるが，治療に成功しなかった場合には，表 13 のようなことを考慮しつつ「治療抵抗性統合失調症」の定義を満たすように抗精神病薬治療を行い，クロザピン治療に結び付けられるようにすることが必要であることはいうまでもないであろう。

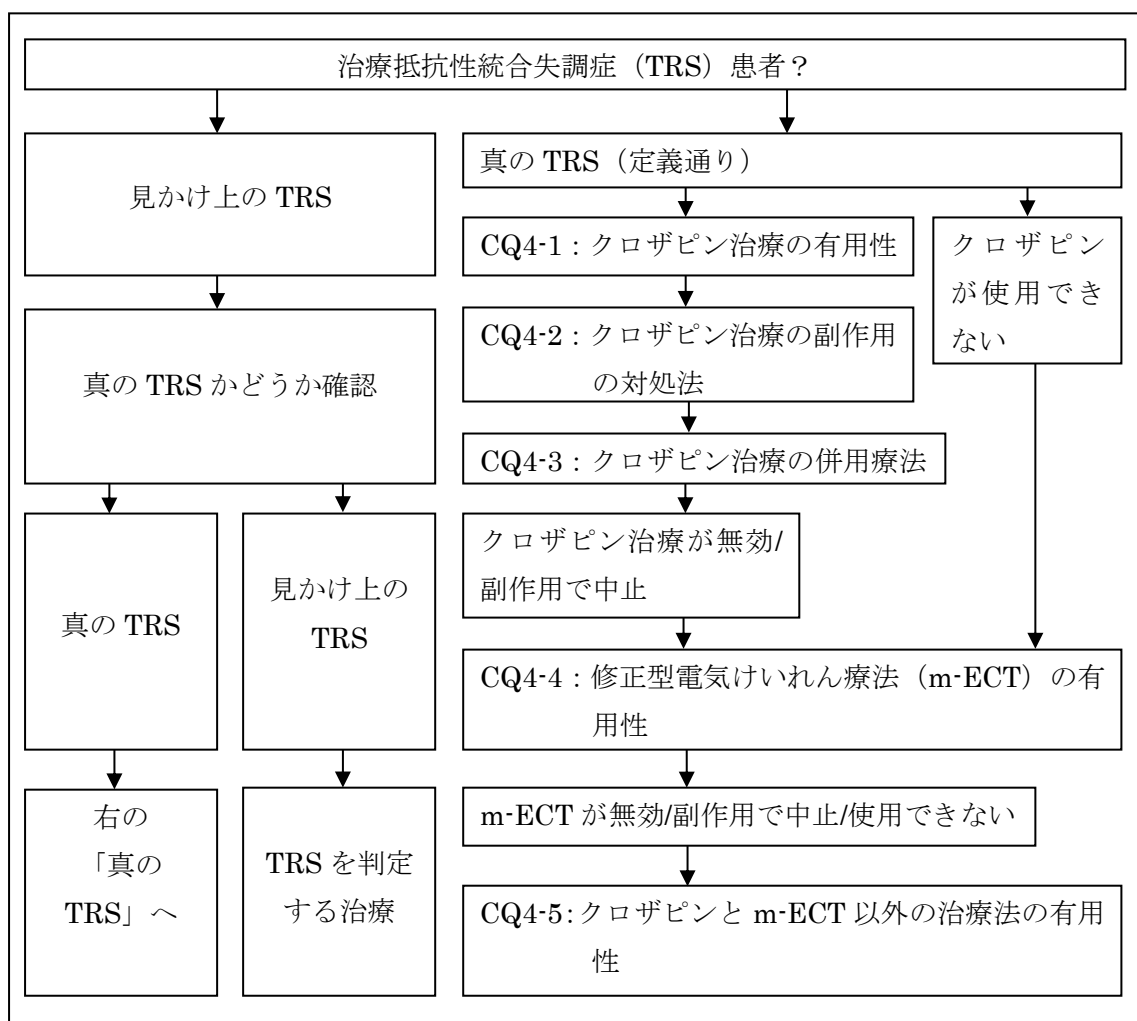


図 10 第 4 章の CQ の構成と意義

表 10 反応性不良の基準

忍容性に問題がない限り、2種類以上の十分量の抗精神病薬^{a, b)} [クロルプロマジン換算600mg/日以上で、1種類以上の非定型抗精神病薬 (リスペリドン, ペロスピロン, オランザピン, クエチアピン, アリピプラゾールなど) を含む] を十分な期間 (4週間以上) 投与しても反応がみられなかった^{c)} 患者。なお、服薬コンプライアンスは十分確認すること。

- a) 非定型抗精神病薬が併用されている場合は、クロルプロマジン換算で最も投与量が多い薬剤を対象とする。
- b) 定型抗精神病薬については、1年以上の治療歴があること。
- c) 治療に反応がみられない : GAF (Global Assessment of Functioning) 評点が41以上に相当する状態になったことがないこと。
- (クロザリル添付文書. ノバルティスファーマ株式会社, 2013 より)

表 11 耐容性不良の基準

リスペリドン, ペロスピロン, オランザピン, クエチアピン, アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬のうち、2種類以上による単剤治療を試みたが、以下のいずれかの理由により十分に増量できず、十分な治療効果が得られなかった患者。

- ・中等度以上の遅発性ジスキネジア^{a)}, 遅発性ジストニア^{b)}, あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現, または悪化
- ・コントロール不良のパーキンソン症状^{c)}, アカシジア^{d)}, あるいは急性ジストニア^{e)}の出現

- a) DIEPSS (Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale) の「ジスキネジア」の評点が3点以上の状態。
- b) DIEPSS の「ジストニア」の評点が3点以上の遅発性錐体外路症状がみられる状態。
- c) 常用量上限の抗パーキンソン病薬投与を行ったにもかかわらず、DIEPSS の「歩行」, 「動作緩慢」, 「筋強剛」, 「振戦」の4項目のうち、3点以上が1項目, あるいは2点以上が2項目以上存在する状態。
- d) 常用量上限の抗パーキンソン病薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSS の「アカシジア」が3点以上である状態。
- e) 常用量上限の抗パーキンソン病薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSS の「ジストニア」の評点が3点に相当する急性ジストニアが頻発し、患者自身の苦痛が大きいこと。
- (クロザリル添付文書. ノバルティスファーマ株式会社, 2013 より)

表 12 第 4 章のまとめ

1. 治療抵抗性統合失調症には、クロザピン治療が第 1 選択である
2. クロザピンの副作用については、対処法がある
3. クロザピンの効果不十分例には、m-ECT もしくはラモトリギンの併用療法がある一方、その他の気分安定薬・抗てんかん薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬剤などの併用療法は勧められない
4. クロザピンが使用できないもしくは無効な場合には、m-ECT が勧められる
5. クロザピンや m-ECT が無効もしくは適応できない場合には、抗精神病薬とその他の気分安定薬・抗てんかん薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬剤などの併用療法は勧められない
6. クロザピンが使用できず、かつ現在の治療で予後が不良と考えられる症例に対しては、他の抗精神病薬への切り替えを考慮し、それでも効果が得られない場合は抗精神病薬の併用を考慮する
7. クロザピン抵抗性患者における治療法の開発が待ち望まれる

表 13 見かけ上の治療抵抗性統合失調症への対処法

- ・ 合併する精神疾患の治療
- ・ 治療構造の再構築
- ・ 認知機能・社会機能評価
- ・ 治療目標の再設定
- ・ 不必要な薬剤の中止
- ・ 持効性抗精神病薬
- ・ シングルブラインド処方（要入院）

文献

- 1) クロザリル添付文書. ノバルティスファーマ株式会社, 2013
- 2) Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition. American Psychiatric Association, 2004
- 3) Psychosis and schizophrenia in adults : treatment and management. NICE clinical guideline 178, 2014
- 4) Taylor D, Paton C, Kapur S (eds) : The Maudsley Prescribing Guidelines in

Psychiatry, 11th Edition. Wiley-Blackwell, UK, 2012

- 5) 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]
- 6) 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 : 580-600, 2013
- 7) 橋本亮太, 山森英長, 安田由華, 他 : 統合失調症入院プログラムにおける治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の有用性. 臨床精神薬理 15 : 1841-1855, 2012
- 8) 山路國弘, 橋本亮太, 大井一高, 他 : 統合失調症入院プログラムによって blonanserin が有効であることが示された 1 例. 臨床精神薬理 15 : 1213-1219, 2012
- 9) 橋本亮太, 安田由華, 山森英長, 他 : 治療抵抗性統合失調症の治療戦略と病態研究—真の治療抵抗性統合失調症と見かけ上の治療抵抗性統合失調症. 臨床精神薬理 17 : 1595-1604, 2014

CQ4-1 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、精神症状の改善において、他の第二世代抗精神病薬（second generation antipsychotics : SGAs）への優位性は示されていないが、第一世代抗精神病薬（first generation antipsychotics : FGAs）より優れている^B。死亡のリスクは低く、特に自殺予防効果が高い^B。また、クロザピンの治療継続性は他の薬剤より高い^A。副作用に関しては、錐体外路症状は少ないが、無顆粒球症などの副作用に注意を要する^A。

以上のことから、治療抵抗性統合失調症におけるクロザピン治療は、無顆粒球症などの副作用に注意を要するが、有用であり強く推奨する^{1A}。

解説

治療抵抗性統合失調症に対して、クロザピンの有用性を検討している複数の盲検化された（blinded）無作為化比較試験（randomized controlled trial : RCT）が行われている。しかし、blinded RCTの結果は、その試験に同意でき、参加できる程度の重症度の症例によるものとなり、治療抵抗性統合失調症の実臨床を十分に反映しているものとはいえない。したがって、本CQでは、より実臨床を反映していると考えられる大規模コホート試験の結果も含めて検討を行った。

精神症状の改善において、クロザピンはFGAsより優れていることがblinded RCTの結果から示されている^{1,7}。その一方で、他のSGAsとの比較においては、リスペリドンやオランザピンなどとのblinded RCTが行われているが、その結果は一致していない⁸⁻¹³。しかし、大規模コホート試験では、リスペリドン、クエチアピンなどの抗精神病薬より精神症状が有意に改善しているとの報告がある¹⁴。

死亡のリスクに関して、大規模コホート試験でクロザピンは他の抗精神病薬と比し、最も低いことが示されている¹⁵。特に自殺に関してはいくつかのコホート試験においても低リスクであることが示されており^{15,16}、さらにblinded RCTにおいても、自殺リスクの高い患者に対して、オランザピンより自殺行動を有意に減少させると報告されている¹⁷。

また、治療継続性について、blinded RCTにおいては、1年間の試験期間の中でハロペリドールよりクロザピンの治療継続率が高いと報告されているが²、その他の試験では、クロザピンと他の抗精神病薬で有意差を示す結果は認められなかった^{1,3,5-11,13,18-25}。その一方で、大規模コホート試験では、クロザピンは中断リスクが低く²⁶、治療継続性が高く²⁷、そして、再発・再入院のリスクが低い^{26,28,29}との報告がされている。

副作用のリスクについては、FGAsおよび他のSGAsと比べて錐体外路症状のリスクは低いことが示されているが、無顆粒球症のリスクは高く、全体的に副作用出現リスクが高いと報告されており^{7,9}、副作用に関して、適切なモニタリングや早期対応が必要である（詳細はCQ4-2を参照⇒76頁）。

以上のことから、クロザピンは精神症状の改善という点で、blinded RCT において他の SGAs への優位性は示されていないが、FGAs との比較ではエビデンスを有しており、さらに高い自殺予防効果が示されている。また、複数の大規模コホート試験においてクロザピンの有用性が示されていることを考えると、無顆粒球症などの副作用に対して注意は必要なものの、クロザピンは、治療抵抗性統合失調症の治療において使用が強く推奨される薬剤である。

文献

- 1) Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, et al : Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry* 155 : 751-760, 1998
- 2) Rosenheck R, Cramer J, Xu W, et al : A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med* 337 : 809-815, 1997
- 3) Volavka J, Czobor P, Sheitman B, et al : Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159 : 255-262, 2002
- 4) Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, et al : Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 53 : 1090-1097, 1996
- 5) Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 789-796, 1988
- 6) Hong CJ, Chen JY, Chiu HJ, et al : A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 12 : 123-130, 1997
- 7) Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, et al : Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (1) : CD000059, 2009
- 8) Breier AF, Malhotra AK, Su TP, et al : Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia : effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 156 : 294-298, 1999
- 9) Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al : Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (11) : CD006633, 2010
- 10) Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, et al : Clozapine and “high-dose” olanzapine in refractory early-onset schizophrenia : a 12-week randomized and double-blind

- comparison. *Biol Psychiatry* 63 : 524-529, 2008
- 11) Shaw P, Sporn A, Gogtay N, et al : Childhood-onset schizophrenia : A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry* 63 : 721-730, 2006
 - 12) Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, et al : A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 69 : 274-285, 2008
 - 13) Wahlbeck K, Cheine M, Tuisku K, et al : Risperidone versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia : a randomized pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 24 : 911-922, 2000
 - 14) Haro JM, Edgell ET, Novick D, et al : Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia : 6-month results of the Pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Acta Psychiatr Scand* 111 : 220-231, 2005
 - 15) Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, et al : 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia : a population-based cohort study (FIN11 study) . *Lancet* 374 : 620-627, 2009
 - 16) Ringbäck Weitoft G, Berglund M, Lindström EA, et al : Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden-a register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 23 : 290-298, 2014
 - 17) Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al : Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia : International Suicide Prevention Trial (InterSePT) . *Arch Gen Psychiatry* 60 : 82-91, 2003
 - 18) Azorin JM, Spiegel R, Remington G, et al : A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158 : 1305-1313, 2001
 - 19) Bitter I, Dossenbach MR, Brook S, et al : Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28 : 173-180, 2004
 - 20) Bondolfi G, Dufour H, Patris M, et al : Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia : a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry* 155 : 499-504, 1998
 - 21) Conley RR, Kelly DL, Richardson CM, et al : The efficacy of high-dose olanzapine versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia : a double-blind crossover study. *J Clin Psychopharmacol* 23 : 668-671, 2003
 - 22) McGurk SR, Carter C, Goldman R, et al : The effects of clozapine and risperidone on spatial working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162 : 1013-1016,

2005

- 23) Moresco RM, Cavallaro R, Messa C, et al : Cerebral D2 and 5-HT2 receptor occupancy in Schizophrenic patients treated with olanzapine or clozapine. *J Psychopharmacol* 18 : 355-365, 2004
- 24) 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
- 25) Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, et al : Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 49 : 52-63, 2001
- 26) Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, et al : Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder : observational follow-up study. *BMJ* 333 : 224, 2006
- 27) Cooper D, Moisan J, Grégoire JP : Adherence to atypical antipsychotic treatment among newly treated patients : a population-based study in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 68 : 818-825, 2007
- 28) Haro JM, Novick D, Suarez D, et al : Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia : three-year results from the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes study. *J Clin Psychopharmacol* 26 : 571-578, 2006
- 29) Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et al : A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 168 : 603-609, 2011

CQ4-2 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？

推奨・解説

クロザピンは様々な受容体に作用するため、多岐にわたる副作用を生じる可能性がある。その副作用には、無顆粒球症、白血球数減少、心筋炎・心筋症、けいれん、便秘・イレウス、体重増加や耐糖能異常、流涎などがある。無顆粒球症と心筋炎はクロザピン投与中いつでも起こりうるが、無顆粒球症はクロザピン投与開始後 18 週までに発現することが多く¹⁾、心筋炎は 3 週までに発現することが多い²⁾。

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強く推奨する **1D**。しかしクロザピンが精神症状改善に効果を示している場合には、副作用があっても投与を継続したい場合があるため、本 CQ では主にそのための対処法について述べる。副作用に対処する薬物療法については、クロザピンとの併用下での有効性を示唆する RCT は非常に乏しい。流涎に関してのみコクランレビューがある³⁾ が、良質な RCT がなく、本邦で使用できる薬剤も少ない。ほとんどが症例報告か症例報告を集積した総説、観察研究である。そのため、本 CQ では症例報告や観察研究を中心として検討することにした。副作用に対処する薬物療法によって、別の副作用が新たに発現する可能性があることを常に念頭に置く必要がある。

1) 血液学的副作用

血管内皮に付着している好中球の割合が、血管内を自由に循環しているものより相対的に少ない状態が、良性の好中球数減少である。早朝の採血では、良性の好中球数減少が生じていることがある。そのため白血球数減少（好中球数減少）の検査結果を得たら、検査同日に再検査することを強く推奨する⁴⁾ **1D**。散歩などの軽度の運動が良性の好中球数減少に効果的な場合もあり弱く推奨する⁵⁾ **2D**。白血球数減少（好中球数減少）に対する薬物療法としてリチウム⁶⁻¹⁶⁾を弱く推奨する **2C**。ただしリチウムを併用していても無顆粒球症は予防できない^{17, 18)}。無顆粒球症が出現した場合は、添付文書に従ってクロザピンを中止し血液内科医にコンサルトする。

2) 心筋炎・心筋症

心筋炎は早期発見が肝心である。かぜ様症状（悪寒、発熱、頭痛、筋肉痛、全身倦怠感）や食思不振、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状が先行する。その後、数時間から数日の経過で心症状が出現する。心症状には、安静時の持続性頻脈、動悸、不整脈、胸痛や心不全の症状または兆候（原因不明の疲労、呼吸困難、頻呼吸など）がある。このような心症状を認めた場合には循環器内科医にコンサルトすることを強く推奨する¹⁹⁾ **1D**。通常、心電図は経過中に何らかの異常所見を示す。血清中に心筋構成蛋白（心筋トロポニン T や CK-MB）を検出できる。CRP の上昇、白血球の増多も認める。特に、全血を用いたトロポニン T の早

期検出は有用である¹⁹⁾。以上より、クロザピン投与開始前に心電図検査とトロポニン T および CRP の測定を行うこと、ならびにクロザピン投与開始後 4 週間は毎週、心電図検査とトロポニン T および CRP の測定²⁾を行うことを弱く推奨する **2C**。

3) けいれん

けいれんが発現した場合は、アルコール離脱やベンゾジアゼピン系薬の離脱症状、水中毒での電解質異常など、クロザピン以外の要因でけいれんが生じている可能性について検討し、対処することを強く推奨する **1D**。クロザピンにより誘発されたけいれんには、その発作型により抗けいれん薬を選択して使用することを強く推奨する **1D**。第 1 選択としてバルプロ酸²⁰⁻²³⁾ が用いられることが多いが、投与初期には心筋炎のリスクを高める可能性があることに注意が必要である²⁴⁾。ラモトリギン^{20, 25)}、トピラマート^{20, 26)}、ガバペンチン^{21, 27)} も選択される一方、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールは使用しないことが望ましい²⁰⁾ **2D**。

4) 便秘

クロザピン誘発性の便秘に特有の対処法があるわけではないが、イレウスに発展する場合があります。便通の有無を問診するだけでは不十分なことがある。腹部の触診や聴診を行い、必要に応じて X 線撮影を行う。このように常々排便状況を確認することを強く推奨する **1D**。クロザピン誘発性の便秘には酸化マグネシウムなどの緩下剤とセンナなどの刺激性下剤の使用が第 1 選択になる²⁸⁾。クロザピン誘発性の便秘はイレウスに至り重症化して死亡する危険性が高く²⁸⁾、中等度以上の腹痛や腹部膨満、嘔吐があれば消化器科医にコンサルトすることを強く推奨する **1D**。

5) 体重増加・耐糖能異常

体重増加と耐糖能異常に対処するには、糖質制限などの食事指導²⁹⁾と運動に関する指導³⁰⁾を強く推奨する **1D**。クロザピンと併用する薬剤としてはメトホルミン^{31, 32)}が役に立つ可能性がある。しかしメトホルミンは、糖尿病のリスク減少には有意な結果を示していない³¹⁾。アリピプラゾールをクロザピンに併用して有意な体重減少が認められたという報告があるが³³⁾、本邦ではクロザピンの単剤使用が原則であり、これは推奨なしとする。糖尿病が強く疑われる場合には、糖尿病専門医にコンサルトすることを強く推奨する **1D**。

6) その他の副作用

その他の副作用としては流涎の出現頻度が高い。流涎はクロザピンを継続していても次第に軽快していくことが多い³⁾ので、まず経過観察することが望ましい **2D**。流涎はしばしば夜間に問題となるので、就床時に枕にタオルをかけておくことで対処することもある。薬物療法としてはビペリデン^{3, 34)}、ブチルスコポラミン臭化物^{3, 35)}に関する報告があり、一

定の改善が認められているが、抗コリン作用による副作用に十分注意すべきである。

クロザピンの副作用全般については、Raja の総説³⁶⁾があり、『モーズレイ処方ガイドライン』³⁷⁾と『クロザピン 100 の Q & A』³⁸⁾が参考になる。糖尿病やてんかんについての薬物療法の詳細は、各学会からのガイドライン^{39,40)}を参照のこと。国内における市販後の副作用については、ノバルティスファーマ社の医療関係者向けホームページにあるクロザリル[®]の安全性情報が参考になる⁴¹⁾。

文献

- 1) Atkin K, Kendall F, Gould D, et al : Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 169 : 483-488, 1996
- 2) 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
- 3) Syed R, Au K, Cahill C, et al : Pharmacological interventions for clozapine-induced hypersalivation. *Cochrane Database Syst Rev* (3) : CD005579, 2008
- 4) Ahokas A, Elonen E : Circadian rhythm of white blood cells during clozapine treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 144 : 301-302, 1999
- 5) Phillips D, Rezvani K, Bain BJ : Exercise induced mobilisation of the marginated granulocyte pool in the investigation of ethnic neutropenia. *J Clin Pathol* 53 : 481-483, 2000
- 6) Maher KN, Tan M, Tossell JW, et al : Risk factors for neutropenia in clozapine-treated children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 23 : 110-116, 2013
- 7) Ratanajamit C, Musakopas C, Vasiknanonte S, et al : Incidence and risk for neutropenia/agranulocytosis among clozapine users : A retrospective cohort study. *Int J Psychiatry Clin Pract* 14 : 109-115, 2010
- 8) 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
- 9) Whiskey E, Taylor D : Restarting clozapine after neutropenia : evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs* 21 : 25-35, 2007
- 10) Kanaan RA, Kerwin RW : Lithium and clozapine rechallenge : a retrospective case analysis. *J Clin Psychiatry* 67 : 756-760, 2006
- 11) Esposito D, Rouillon F, Limosin F : Continuing clozapine treatment despite neutropenia. *Eur J Clin Pharmacol* 60 : 759-764, 2005
- 12) 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
- 13) Blier P, Slater S, Measham T, et al : Lithium and clozapine-induced neutropenia/agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 13 : 137-140, 1998
 - 14) Adityanjee : Modification of clozapine-induced leukopenia and neutropenia with lithium carbonate. *Am J Psychiatry* 152 : 648-649, 1995
 - 15) Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD : Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *Br J Psychiatry* 188 : 255-263, 2006
 - 16) Small JG, Klapper MH, Malloy FW, et al : Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23 : 223-228, 2003
 - 17) Valevski A, Modai I, Lahav M, et al : Clozapine-lithium combined treatment and agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 8 : 63-65, 1993
 - 18) Gerson SL, Lieberman JA, Friedenbergr WR, et al : Polypharmacy in fatal clozapine-associated agranulocytosis. *Lancet* 338 : 262-263, 1991
 - 19) 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). 【ダイジェスト版】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).
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_izumi_d.pdf
 - 20) Varma S, Bishara D, Besag FM, et al : Clozapine-related EEG changes and seizures : dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol* 1 : 47-66, 2011
 - 21) Wong J, Delva N : Clozapine-induced seizures : recognition and treatment. *Can J Psychiatry* 52 : 457-463, 2007
 - 22) Foster R, Olajide D : A case of clozapine-induced tonic-clonic seizures managed with valproate : implications for clinical care. *J Psychopharmacol* 19 : 93-96, 2005
 - 23) Conca A, Beraus W, König P, et al : A case of pharmacokinetic interference in comedication of clozapine and valproic acid. *Pharmacopsychiatry* 33 : 234-235, 2000
 - 24) 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
 - 25) Muzyk A, Gala G, Kahn DA : Use of lamotrigine in a patient with a clozapine-related seizure. *J Psychiatr Pract* 16 : 125-128, 2010
 - 26) Navarro V, Pons A, Romero A, et al : Topiramate for clozapine-induced seizures. *Am J Psychiatry* 158 : 968-969, 2001
 - 27) Landry P : Gabapentin for clozapine-related seizures. *Am J Psychiatry* 158 : 1930-1931, 2001
 - 28) Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, et al : Life-threatening clozapine-induced

- gastrointestinal hypomotility : an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 69 : 759-768, 2008
- 29) Maekawa S, Kawahara T, Nomura R, et al : Retrospective study on the efficacy of a low-carbohydrate diet for impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Syndr Obes* 7 : 195-201, 2014
 - 30) Lally J, McDonald C : Dramatic weight loss associated with commencing clozapine. *BMJ Case Rep*, 2011. doi : 10. 1136
 - 31) Ehret M, Goethe J, Lanosa M, et al : The effect of metformin on anthropometrics and insulin resistance in patients receiving atypical antipsychotic agents : a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 71 : 1286-1292, 2010
 - 32) Carrizo E, Fernández V, Connell L, et al : Extended release metformin for metabolic control assistance during prolonged clozapine administration : a 14 week, double-blind, parallel group, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 113 : 19-26, 2009
 - 33) Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, et al : Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 13 : 1115-1125, 2010
 - 34) 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
 - 35) Sockalingam S, Shammi C, Remington G : Clozapine-induced hypersalivation : a review of treatment strategies. *Can J Psychiatry* 52 : 377-384, 2007
 - 36) Raja M : Clozapine safety, 35 years later. *Curr Drug Saf* 6 : 164-184, 2011
 - 37) Taylor D, Paton C, Kapur S (eds) : *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 11th Edition. Wiley-Blackwell, UK, 2012
 - 38) 藤井康男 (編) : *クロザピン 100 の Q&A* . 星和書店, 東京, 2014
 - 39) 藤原建樹, 池田昭夫, 井上有史, 他 : 新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン. *てんかん研究* 28 : 48-65, 2010
 - 40) 日本糖尿病学会 (編) : *科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013*. 南江堂, 東京, 2013
 - 41) 治療抵抗性統合失調症治療薬クロザリル®錠. ノバルティスファーマ株式会社.
<http://www.clozaril.jp/>

CQ4-3 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？

推奨

- ・クロザピンと ECT の併用は効果が一過性にとどまる可能性があるが、有用である **2C**。
- ・クロザピンとラモトリギンの併用は有用な可能性がある **2D**。
- ・クロザピンとその他の気分安定薬・抗てんかん薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬剤などの併用療法に有用性は示されておらず、精神症状の改善を目的としてクロザピンとの併用は行わないことが望ましい **2D**。クロザピンの導入初期において、バルプロ酸の併用は、心筋炎リスクを高める可能性があるため行わないことを推奨する **1C**。
- ・クロザピンと抗精神病薬の併用は弱い効果が期待できるが、本邦ではクロザピンは単剤使用が原則と規定されているため、推奨なしとする（推奨なし **C**）。

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。電気けいれん療法（electroconvulsive therapy : ECT）、気分安定薬・抗てんかん薬、抗うつ薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、その他の薬剤の 6 項目に分けてそれぞれについての推奨を論じるが、RCT は不足しており、さらなる統制された臨床研究の蓄積が求められる。

1) クロザピンと ECT の併用

クロザピンとの ECT の併用については、RCT (n=39) ¹⁾、比較研究 ^{2,3)} で有効性、安全性が示されている。いずれも小規模であり、多数例を対象とした信頼性の高い報告は存在しないが、ECT の併用はクロザピンに部分的な反応を示す症例に有効な可能性が示されている。ECT 終了後に効果が持続することを示した臨床研究はなく、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 ³⁾。

2) クロザピンと気分安定薬、または抗てんかん薬の併用

ラモトリギンの併用については、5 本の RCT をまとめたメタ解析（合計 n=161）がある ⁴⁾。これらによると、忍容性、安全性に問題はなく、プラセボとの比較で有意な改善も報告されている ⁵⁾。しかし報告全体を総合すると、ラモトリギンの併用効果は十分とはいえない ⁶⁾。また、クロザピンはラモトリギンのグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでなく、添付文書には重篤な副作用を避けるためバルプロ酸ナトリウム併用時の用法・用量に従うように記載されている ⁷⁾。トピラマートの併用については 4 本の RCT があるが ^{8,9)}、総合的にはプラセボとの比較で有意な改善が認められず、高い脱落率を示唆する RCT ¹⁰⁾ もあることから、有用とはいえない。クロザピンと炭酸リチウムの併用は、精神症状の改善は示されておらず忍容性も低い。精神症状の改善を目的とした併用に限れば有用性に乏しいため、行

わないことが望ましい¹¹⁾。

クロザピンとカルバマゼピン、またはバルプロ酸ナトリウムの併用は、クロザピンの血中濃度を変動させる可能性がある上、精神症状を改善させるとのまとまった報告もないため、併用は推奨できない。しかも投与初期におけるバルプロ酸ナトリウムの併用は、心筋炎の発現率を上昇させる可能性がある¹²⁾ため、クロザピン投与初期の併用については特別な理由がない限り行うべきではない。

3) クロザピンと抗うつ薬の併用

クロザピンとデュロキセチン¹³⁾、ミルタザピン¹⁴⁾、フルボキサミン^{15, 16)}の併用について小規模な RCT がある。このうちデュロキセチンの併用について検討した RCT (n=40) は、臨床症状の改善と高い忍容性を示すものであるが、推奨するに足る規模ではない。

4) クロザピンとベンゾジアゼピン系薬剤の併用

ベンゾジアゼピン系薬剤は臨床場面ではしばしばクロザピンに併用されているが、精神症状を改善させるとのまとまった報告はなく、有害事象の原因となる可能性があり、併用しないことが望ましい¹⁷⁾。

5) クロザピンとその他の薬剤の併用

クロザピンとイチョウ葉エキスを併用することで陰性症状が改善することを示す RCT (n=42) があるが、推奨に足る規模ではない¹⁸⁾。

6) クロザピンと他の抗精神病薬の併用

クロザピンと他の抗精神病薬の併用については、他の併用療法に比べると多数の臨床研究があり、エビデンスは十分といえる。14本の RCT をまとめたメタ解析(合計 n=734)により、精神症状の有意な改善が示されているものの、効果は弱く、症状を悪化させる可能性もある¹⁹⁾。したがって、クロザピンと他の抗精神病薬の併用はあまり有用とはいえず、さらに、本邦では導入時 4 週間以内のクロスタイトレーションを除き、クロザピンは原則として単剤で使用するものが取り決められているため、クロザピンと他の抗精神病薬の併用は、現時点では推奨できない²⁰⁾。今後、本邦における臨床試験を行いエビデンスを蓄積していく必要があると考えられる。

文献

- 1) Petrides G, Malur C, Braga RJ, et al : Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia : a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry* 172 : 52-58, 2015
- 2) Masoudzadeh A, Khalilian AR : Comparative study of clozapine, electroshock and

the combination of ECT with clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. *Pak J Biol Sci* 10 : 4287-4290, 2007

- 3) Kho KH, Blansjaar BA, de Vries S, et al : Electroconvulsive therapy for the treatment of clozapine nonresponders suffering from schizophrenia—an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254 : 372-379, 2004
- 4) Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V : The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 109 : 10-14, 2009
- 5) Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, et al : The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients : a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 93 : 109-116, 2007
- 6) Vayısoğlu S, Anıl Yağcıoğlu AE, Yağcıoğlu S, et al : Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res* 143 : 207-214, 2013
- 7) ラミクタール添付文書. グラクソ・スミスクライン株式会社, 2014
- 8) Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, et al : Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine : a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 38 : 1003-1011, 2012
- 9) Behdani F, Hebrani P, Rezaei Ardani A, et al : Effect of topiramate augmentation in chronic schizophrenia : a placebo-controlled trial. *Arch Iran Med* 14 : 270-275, 2011
- 10) Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, et al : Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia : a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 25 : 667-674, 2011
- 11) Small JG, Klapper MH, Malloy FW, et al : Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23 : 223-228, 2003
- 12) 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
- 13) Mico U, Bruno A, Pandolfo G, et al : Duloxetine as adjunctive treatment to clozapine in patients with schizophrenia : a randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 26 : 303-310, 2011
- 14) Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, et al : The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia : a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 19 : 71-76, 2004

- 15) Hinze-Selch D, Deuschle M, Weber B, et al : Effect of coadministration of clozapine and fluvoxamine versus clozapine monotherapy on blood cell counts, plasma levels of cytokines and body weight. *Psychopharmacology (Berl)* 149 : 163-169, 2000
- 16) Lu ML, Lane HY, Lin SK, et al : Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 65 : 766-771, 2004
- 17) Bitter R, Demler TL, Opler L : Safety evaluation of the concomitant use of clozapine and benzodiazepines : a retrospective, cross-sectional chart review. *J Psychiatr Pract* 14 : 265-270, 2008
- 18) Doruk A, Uzun O, Ozşahin A : A placebo-controlled study of extract of ginkgo biloba added to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 23 : 223-227, 2008
- 19) Taylor DM, Smith L, Gee SH, et al : Augmentation of clozapine with a second antipsychotic—a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 125 : 15-24, 2012
- 20) クロザリル添付文書. ノバルティスファーマ株式会社, 2013

CQ4-4 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修正型電気けいれん療法（m-ECT）は有用か？

推奨

治療抵抗性統合失調症に対する m-ECT は、抗精神病薬との併用では精神症状の改善 **C** や再発率の低下 **D** に有効な可能性がある。忍容性については、認知機能障害 **D** を含めて、治療抵抗性統合失調症以外への m-ECT で知られている副作用以上のものは認められない **C**。したがって、治療抵抗性統合失調症に対する m-ECT は、エビデンス集積が不十分であるが、抗精神病薬併用下で一定の有用性があり行うことが望ましい **2C**。

解説

1937 年に Cerletti と Bini によって始められた電気けいれん療法（ECT）は、頭部への通電によるけいれん発作誘発により精神疾患の改善を図る治療法である。治療方法はサイン波、無麻酔下で行われていたものが、現在では短パルス波、静脈麻酔薬および筋弛緩薬を併用した m-ECT へと変遷している。

1) 統合失調症に対する ECT

統合失調症治療における m-ECT を含む ECT の有用性は、これまでに多くの検討がなされている。多くの統制された臨床試験を統合解析したメタ解析やシステマティックレビューの結果では、短期的（6 週間未満）には有効性や再燃防止、退院促進において ECT がシャム ECT（偽 ECT）に勝ることが示されている¹⁾。しかし、中長期的な治療期間ではこれらの効果に関する十分なエビデンスが存在しない点には一定の注意が必要である¹⁾。また、抗精神病薬単独使用を上回る効果を期待するためには、ECT に抗精神病薬を併用する必要がある可能性が高い^{1, 2)}。ECT の副作用については、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、対症療法などで軽減することが多い^{3, 4)}。死亡率は低く主に心血管系の副作用によると考えられているが、全身麻酔の危険率にはほぼ相当し、薬物療法とも同等のリスクと考えられている³⁻⁵⁾。抗精神病薬と ECT の併用は抗精神病薬単独と比較し、短期的な記憶障害を起こしやすいことが示唆されているが、それ以外に上記の副作用の増加は知られていない¹⁾。これらの結果から、統合失調症に対する ECT は短期で抗精神病薬との併用下に限れば有用性を備えた治療であると考えられる **2A**。

2) 治療抵抗性統合失調症に対する m-ECT

実際の臨床においては、m-ECT は緊張病患者や治療抵抗性統合失調症患者に対して使用が考慮されることが多い（緊張病については CQ5-2 を参照⇒100 頁）。しかし、治療抵抗性統合失調症患者に対する有用性を調査した報告の多くはケースレポートやケースシリーズであり、十分に統制された比較試験は少ない⁶⁾。その他、ランダム化が行われていない試験

や比較対照を置かない試験などは散見されるが、すべてにおいてサンプルサイズは非常に小さい⁷⁻¹⁰⁾。しかしこれらの報告では、いずれの試験においても、抗精神病薬を併用した m-ECT 施行群が短期的には有意に精神症状を改善させたことが示されている。また、再燃に関しては、抗精神病薬と継続 m-ECT を併用した群が、抗精神病薬単独や継続 m-ECT のみの治療群より再燃率が低いことが報告されている⁸⁾。忍容性については、認知機能障害も含めて、治療抵抗性統合失調症以外への m-ECT 施行時に認められる副作用と同程度と考えられている⁷⁻¹⁰⁾。

以上のことから治療抵抗性統合失調症への m-ECT に関するエビデンスは乏しいものの、抗精神病薬との併用下では精神症状の改善や再燃率の低下に一定の有用性が存在する可能性がある。ただし、クロザピンを実施することなく m-ECT を行う場合、リスク-ベネフィットバランスを十分に考慮した上で行うべきである。

文献

- 1) Tharyan P, Adams CE : Electroconvulsive therapy for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev (2) : CD000076, 2005
- 2) Pompili M, Lester D, Dominici G, et al : Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia : a systematic review. Schizophr Res 146 : 1-9, 2013
- 3) 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]
- 4) 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
- 5) Shiwach RS, Reid WH, Carmody TJ : An analysis of reported deaths following electroconvulsive therapy in Texas, 1993-1998. Psychiatr Serv 52 : 1095-1097, 2001
- 6) 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
- 7) Chanpattana W, Chakrabhand ML, Kongsakon R, et al : Short-term effect of combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-resistant schizophrenia. J ECT 15 : 129-139, 1999
- 8) Chanpattana W, Chakrabhand ML, Sackeim HA, et al : Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia : a controlled study. J ECT 15 : 178-192, 1999
- 9) Stryjer R, Ophir D, Bar F, et al : Rivastigmine treatment for the prevention of electroconvulsive therapy-induced memory deficits in patients with schizophrenia. Clin Neuropharmacol 35 : 161-164, 2012
- 10) Tang WK, Ungvari GS : Efficacy of electroconvulsive therapy combined with

antipsychotic medication in treatment-resistant schizophrenia : a prospective, open trial. J ECT 18 : 90-94, 2002

CQ4-5 治療抵抗性統合失調症に対する、クロザピンや ECT 以外の有効な治療法は何か？

推奨

抗精神病薬とその他の気分安定薬・抗てんかん薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬剤などの併用療法に有用性は示されておらず、精神症状の改善を目的とした抗精神病薬との併用は行わないことが望ましい^{2D}。

何らかの理由でクロザピンが使用できず、かつ新たな介入を行わない場合に予後が不良と考えられる症例に対しては、他の抗精神病薬への切り替えを考慮する^{2D}。

他の抗精神病薬への切り替えで効果が得られない場合や切り替えが困難な場合は、抗精神病薬の併用を考慮する^{2D}。

解説

CQ4-1 (⇒72 頁) で示されたように、治療抵抗性統合失調症に対する治療には、まずクロザピンの導入が強く推奨される。当該施設においてクロザピンが使用できない場合、クロザピン使用体制を整えることが第一となる。それが困難な場合はクロザピン導入のための転院を検討すべきである。しかし、クロザピンへの反応性不良や耐容性不良を示す場合、あるいは施設の限界からクロザピン治療が行えない場合に考慮すべき治療的選択について、本 CQ で述べる。

この分野で取り扱う報告のほとんどは症例報告やオープン試験である。RCT がある場合でも、バイアスリスクが排除できていない小規模な報告に限られている。

1) クロザピン以外の抗精神病薬との併用療法

気分安定薬^{1,2)}、抗てんかん薬³⁾、抗うつ薬⁴⁾、およびその他⁵⁾の種々の薬剤について、クロザピン以外の抗精神病薬との併用療法の効果が検証されているものの、信頼に足る規模の RCT で治療抵抗性統合失調症に対する有効性が示された併用療法は存在せず、有害事象の原因となる可能性がある。したがって、精神症状の改善を目的としてこれらの薬剤の併用は行わないことが望ましい。

2) クロザピン以外の抗精神病薬とベンゾジアゼピン系薬剤の併用

ベンゾジアゼピン系薬剤の併用に関して、治療抵抗性統合失調症のみを対象としたまとまった数の報告は存在しない。また、一時的な鎮静に用いる場合を除き、統合失調症の精神症状に対する有効性は示されていない⁶⁾。さらに、統合失調症患者を対象としたコホート研究から、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用は死亡率を上昇させる可能性が示唆されているため、行わないことが望ましい⁷⁾。

3) クロザピン以外の抗精神病薬からクロザピン以外の抗精神病薬への切り替え

クロザピン以外の抗精神病薬で、治療抵抗性統合失調症の精神症状の改善効果について十分なエビデンスのある薬剤はない。しかし、オランザピン、リスペリドンは FGAs との比較で有用性に優れ⁸⁻¹¹⁾、クロザピンとの比較試験で劣性を示しにくい¹²⁻¹⁵⁾ 抗精神病薬である。したがって、この2薬剤がまだ十分に使用されておらず、副作用を考慮しても使用可能であれば切り替えを検討すべきである。ただし、切り替えは、病状を悪化させる場合もあるため、必要性をよく検討し、切り替えなければ予後不良となるような場合に施行すべきである。さもない限り現処方維持することも1つの治療戦略となる。切り替えられたクロザピン以外の抗精神病薬の効果が不十分な場合には切り替えの中止を検討する。

4) クロザピン以外の抗精神病薬の多剤併用

治療抵抗性統合失調症に対して、単剤治療と比較した有効性は示されていないが、多剤併用が有効な可能性も否定できない¹⁶⁻¹⁸⁾。抗精神病薬の多剤併用により統合失調症患者の死亡率が上昇することを示唆したコホート研究が複数存在する〔n=7,217¹⁹⁾、n=88²⁰⁾〕が、大規模コホート試験（n=66,881）では関連が認められていない²¹⁾。したがって、抗精神病薬の多剤併用と死亡率上昇との関連については議論があるものの、統合失調症に対する抗精神病薬多剤併用は、精神症状を改善させる効果についてのエビデンスが乏しい上、アドヒアランスの低下、総投与量の増加、相互作用による有害事象の増加を招く可能性があり、他の方策がない場合にのみ慎重に有効性を測りながら行われるべきである。併用により新たな副作用が生じた場合、速やかに中止を検討すべきであり、一定期間使用後に有用性を再評価し、効果が認められない場合は、漫然と多剤併用を行わず単剤化を図るべきである。すでに長期にわたる多剤併用が行われている場合は精神症状の変化に注意を払いながら1剤ずつゆっくと減量を進める必要がある^{22,23)}。なお、本邦では抗精神病薬を4剤以上併用する場合、医療機関から厚生労働省への状況報告が義務づけられ、特別の場合を除いて診療報酬の減額規定が設けられている。

文献

- 1) Kremer I, Vass A, Gorelik I, et al : Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 56 : 441-446, 2004
- 2) Goff DC, Keefe R, Citrome L, et al : Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia : results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 27 : 582-589, 2007
- 3) Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, et al : Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia : a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 66 : 1012-1015, 2005
- 4) 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

- 5) Meskanen K, Ekelund H, Laitinen J, et al : A randomized clinical trial of histamine 2 receptor antagonism in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 33 : 472-478, 2013
- 6) Dold M, Li C, Gillies D, et al : Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia : a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 23 : 1023-1033, 2013
- 7) Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, et al : Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 69 : 476-483, 2012
- 8) Wirshing DA, Marshall BD Jr, Green MF, et al : Risperidone in treatment-refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156 : 1374-1379, 1999
- 9) Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, et al : Risperidone versus haloperidol in the treatment of acute exacerbations of chronic inpatients with schizophrenia : a randomized double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 16 : 325-330, 2001
- 10) Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, et al : Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155 : 914-920, 1998
- 11) Breier A, Hamilton SH : Comparative efficacy of olanzapine and haloperidol for patients with treatment-resistant schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45 : 403-411, 1999
- 12) Volavka J, Czobor P, Sheitman B, et al : Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159 : 255-262, 2002
- 13) Bondolfi G, Dufour H, Patris M, et al : Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia : a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry* 155 : 499-504, 1998
- 14) Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, et al : Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 49 : 52-63, 2001
- 15) Bitter I, Dossenbach MR, Brook S, et al : Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28 : 173-180, 2004
- 16) Kotler M, Strous RD, Reznik I, et al : Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia : evidence for improvement of mood symptomatology. *Int Clin Psychopharmacol* 19 : 23-26, 2004
- 17) Wang J, Omori IM, Fenton M, et al : Sulpiride augmentation for schizophrenia.

Schizophr Bull 36 : 229-230, 2010

- 18) Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, et al : Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia : a meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophr Bull 35 : 443-457, 2009
- 19) Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, et al : Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. Br J Psychiatry 188 : 122-127, 2006
- 20) Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A : Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. Br J Psychiatry 173 : 325-329, 1998
- 21) Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, et al : 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia : a population-based cohort study (FIN11 study) . Lancet 374 : 620-627, 2009
- 22) Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, et al : Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol 7 : 133-142, 2004
- 23) Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, et al : Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. Am J Psychiatry 168 : 702-708, 2011