

日本臨床精神神経薬理学会 初回エピソード統合失調症薬物治療アルゴリズム  
解説と根拠

日本臨床精神神経薬理学会 アルゴリズム委員会

委員長 古郡規雄

竹内啓善

嶽北佳輝

堀輝

大矢一登

三浦至

橋本直樹

【急性期における薬物治療アルゴリズム】

- ・ 本アルゴリズムは、以下の条件をすべて満たす者、①初回エピソードの統合失調症、②高齢でない（65歳未満）、③身体拘束を必要としない、④これまでの抗精神病薬への暴露が2週以内である、⑤重大な自傷他害の既往がない、に限定して適応される。なお、入院や外来は問わない。
- ・ 抗精神病薬は、単剤使用を前提とする。
- ・ 本学会のエキスパート・コンセンサスの論文<sup>1</sup>に基づき（Table 1）、2つ以上の優勢な症状に対して第1位として挙げられている、アリピプラゾール、リスペリドン、オランザピンを採択した。その中でもアリピプラゾールを最初の治療薬として採択した理由は、①3つ以上の優勢な症状に対して第1位として挙げられている<sup>1</sup>、②副作用のリスクが最も少ない<sup>2</sup>、③初回エピソード統合失調症は複数エピソード統合失調症に比べて抗精神病薬に対する反応が良好である<sup>3</sup>ためである。なお、リスペリドンの活性代謝物であるパリペリドンは、本アルゴリズムではリスペリドンと同等の薬剤として取り扱うこととした。

Table 1. Consensus on Choice of Antipsychotics Depending on Predominant Symptoms

	Positive symptoms	Negative symptoms	Depression / anxiety	Excitement / aggression
Aripiprazole	1st	1st	1st	2nd
Olanzapine	1st	2nd	1st	1st
Risperidone	1st	2nd	2nd	1st
Quetiapine	2nd	2nd	1st	2nd
Blonanserin	2nd	2nd	2nd	2nd

Paliperidone	2nd	2nd	2nd	2nd
Brexpiprazole	2nd	2nd	2nd	2nd
Asenapine	2nd	2nd	2nd	2nd
Clozapine	2nd	2nd	2nd	2nd
Perospirone	2nd	2nd	2nd	2nd
Haloperidol	2nd	3rd	3rd	2nd
Zotepine	3rd	3rd	3rd	2nd
Chlorpromazine	3rd	3rd	3rd	2nd
Levomepromazin	3rd	3rd	3rd	2nd
Sulpiride	3rd	3rd	2nd	3rd
Fluphenazine	3rd	3rd	3rd	3rd
Perphenazine	3rd	3rd	3rd	3rd

- ・ 最小有効用量は臨床有効用量の最下限、標的用量は臨床有効用量、最大用量は臨床有効用量の最上限のことである。各抗精神病薬の最小有効用量については、効果がプラセボと比べて初めて統計学的有意差がつく用量を同定した、Leucht らによる系統的レビュー<sup>4</sup>に基づき決定した。なお、最小最大用量は、我が国におけるクロザピンの適応要件であるクロルプロマジン換算用量 600 mg/日に相当する用量のことであり、Inada らによる等価換算<sup>5</sup>に基づき決定した。
- ・ 非反応の定義は、統合失調症の 5 つの症状ドメインを短時間で評価可能な精神病の症状ドメイン簡易評価尺度 (BE-PSD)<sup>6</sup> を使用し、初回評価からの BE-PSD 総スコアの 50% 未満の減少と定義した。これは、臨床全般印象-改善度 (CGI-I) の中等度の改善 (2 点) に陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) 総スコアの 50% 減少が相当するためである<sup>7</sup>。
- ・ 抗精神病薬の反応性は、最小最大用量以上を 4 週間使用した時点で評価することとした。これは、我が国におけるクロザピンの適応要件でもある。
- ・ 我が国において禁忌であるため、糖尿病がある場合、オランザピン、クエチアピンを使用しないこととした。また、高プロラクチン血症かつ関連する臨床症状がある場合、リスペリドン/パリペリドンを使用しないこととした。ただし、リスペリドンで反応が得られている場合、アリピプラゾール低用量の追加を許容した。この方法には十分なエビデンスがある<sup>8</sup>。ちなみにこれは、本アルゴリズムで許容している唯一の抗精神病薬同士の併用である。さらに、オランザピンの使用下で錐体外路症状がある場合、クエチアピンを使用することとした。
- ・ 治療抵抗性統合失調症 (TRS) に対しては原則クロザピンの使用を推奨するが、クロザピンの使用が困難な場合は電気けいれん療法 (ECT) を許容した。
- ・ クロザピンの用量については、アジア人では欧米人より低用量で十分であるとされるた

め<sup>9</sup>、200 mg/日以上を使用することとした。また、クロザピンの反応性については、TRS におけるクロザピンによる症状改善は他の抗精神病薬に比べより持続することから<sup>10</sup>、4 週間ではなく 8 週間使用した時点で評価することとした。

- ECT については、現在使用中の抗精神病薬の種類と用量はそのままとし、これに追加する形で、両側性に 6 回以上施行することとした。
- アドヒアランスが不良または患者が希望する場合は、各経口抗精神病薬に対応した持効性注射剤（LAI）を使用することとした。

### 【焦燥に対する薬物治療アルゴリズム】

- 焦燥に対して使用する薬剤は、本学会のエキスパート・コンセンサスの論文<sup>1</sup>に基づき（Table 3）に基づき、興奮に対する治療の 2 つ以上で第 2 位以上として挙げられている、ロラゼパム、クエチアピン、レボメプロマジンを採択した。その中でもロラゼパムを最初の治療薬として採択した理由は、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体への作用がないため、併用しても主剤の抗精神病作用が適正に評価できるためである。同様に、リスペリドン、オランザピンを採択しなかった理由は、高／中力価の抗精神病薬であるため、併用により主剤の抗精神病作用が適正に評価できなくなるためである。なお、低力価の抗精神病薬であるクエチアピン、レボメプロマジンについては、1 日総用量が最小有効用量以下になるようにした。
- 我が国において禁忌であるため、糖尿病がある場合、クエチアピンを使用しないこととした。

Table 3. Consensus on Concomitant or PRN Medication with an Antipsychotic Depending on Clinical Situations

	Reduction of excitement	PRN for excitement /	Depression / anxiety	Obsessive compulsive
Risperidone	2nd	1st	3rd	3rd
Quetiapine	2nd	2nd	2nd	3rd
Olanzapine	2nd	2nd	No consensus	3rd
Levomepromazine	2nd	2nd	n.a.	n.a.
Lorazepam	2nd	2nd	n.a.	n.a.
Diazepam	3rd	2nd	n.a.	n.a.
Zotepine	2nd	No consensus	n.a.	n.a.
ECT	2nd	n.a.	n.a.	n.a.
Sodium valproate	2nd	3rd	n.a.	n.a.
Paliperidone	2nd	3rd	n.a.	n.a.

Haloperidol	2nd	3rd	n.a.	n.a.
Aripiprazole	3rd	3rd	No consensus	2nd
SSRI	n.a.	n.a.	No consensus	2nd
SNRI	n.a.	n.a.	2nd	3rd
Lithium	n.a.	n.a.	2nd	3rd
Chlorpromazine	No consensus	No consensus	n.a.	n.a.
Asenapine	No consensus	No consensus	3rd	3rd
Brexpiprazole	3rd	3rd	No consensus	3rd
Sulpiride	3rd	3rd	3rd	3rd
Blonanserin	3rd	3rd	n.a.	n.a.
Perospirone	3rd	3rd	n.a.	n.a.
Sultopride	3rd	3rd	n.a.	n.a.
Fluphenazine	3rd	3rd	n.a.	n.a.
Perphenazine	3rd	3rd	n.a.	n.a.
Benzodiazepine	n.a.	n.a.	No consensus	3rd
Mirtazapine	n.a.	n.a.	No consensus	3rd
TCA	n.a.	n.a.	3rd	3rd
TeCA	n.a.	n.a.	3rd	3rd
Trazodone	n.a.	n.a.	3rd	3rd

Abbreviations: ECT = electroconvulsive therapy, n.a. = not available, SNRI = serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor, TCA = tricyclic antidepressant, TeCA = tetracyclic antidepressant

- ・ このアルゴリズムの特徴として、焦燥が寛解した1週後に焦燥に対して使用した薬剤の用量を半分とし、さらにその1週後には中止することとした。これは多種併用の漫然とした継続を避けるためである。
- ・ 焦燥の寛解の定義は、精神病の症状ドメイン簡易評価尺度 (BE-PSD)<sup>6</sup>の興奮/躁スコアが軽度 (2点) 以下とした。

#### 【維持期における薬物治療アルゴリズム】

- ・ 抗精神病薬の中止については、①再発リスクが増加することが確立している<sup>11</sup>、②中止可能な患者が臨床的に予測できない<sup>12</sup>ことから許容しない。
- ・ 一方、抗精神病薬の減量についての最近のメタアナリシス<sup>13</sup>に基づき、最小有効用量までの抗精神病薬の減量を推奨した。具体的には、陽性症状が寛解した6ヶ月後に減量を開始し、さらにその3ヶ月後にはさらに減量することとした (例えば、もし最大用量で

治療している場合は、まず最小最大用量に、3ヶ月後、標的用量に、さらに3ヶ月後、最小有効用量に減量する)。増悪した場合は、抗精神病薬の用量を一段階前に戻す。この方法が有効であることは多くの減量研究で証明されている<sup>13</sup>。LAIを減量して再発した場合は、同一薬剤の経口製剤を追加する。これは、LAIの用量を増量しても血中濃度の立ち上がりが遅く、早急な症状の改善が期待できないためである。ただし、再発した場合のリスクを最小化するため、重大な自傷他害の既往がない者を対象とする。なお、アリピプラゾール LAI については、添付文書上 400 mg もしくは 300 mg を 4 週毎投与が想定されているため、例外とした。

- ・ 陽性症状の寛解の定義は、精神病の症状ドメイン簡易評価尺度 (BE-PSD)<sup>6</sup> の精神病症状および思考の解体スコアが軽度 (2 点) 以下とした。

#### 【付録】

- ・ 精神病の症状ドメイン簡易評価尺度 (BE-PSD) (別紙を参照)

#### 【文献】

1. Sakurai H, Yasui-Furukori N, Suzuki T, et al. Pharmacological Treatment of Schizophrenia: Japanese Expert Consensus. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(2):60-67. doi:10.1055/a-1324-3517
2. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939-951. doi:10.1016/S0140-6736(19)31135-3
3. Takeuchi H, Siu C, Remington G, et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(6):1036-1042. doi:10.1038/s41386-018-0278-3
4. Leucht S, Samara M, Heres S, Patel MX, Woods SW, Davis JM. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophr Bull*. 2014;40(2):314-326. doi:10.1093/schbul/sbu001
5. Inada T, Inagaki A. Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(8):440-447. doi:10.1111/pcn.12275
6. Takeuchi H, Fervaha G, Lee J, Agid O, Remington G. A preliminary examination of the validity and reliability of a new brief rating scale for symptom domains of psychosis: Brief Evaluation of Psychosis Symptom Domains (BE-PSD). *J Psychiatr Res*. 2016;80:87-92. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.06.005
7. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res*. 2005;79(2-3):231-238. doi:10.1016/j.schres.2005.04.008
8. Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A, et al. Pharmacological treatment strategies for

- lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2020;222:88-96. doi:10.1016/j.schres.2020.04.031
9. De Leon J, Rajkumar A, Kaithi A, et al. Do asian patients require only half of the clozapine dose prescribed for caucasians? A critical overview. *Indian J Psychol Med.* 2020;42(1):4-10. doi:10.4103/IJPSYM.IJPSYM\_379\_19
  10. Suzuki T, Remington G, Arenovich T, et al. Time course of improvement with antipsychotic medication in treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2011;199(4):275-280. doi:10.1192/bjp.bp.110.083907
  11. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9831):2063-2071. doi:10.1016/S0140-6736(12)60239-6
  12. Bowtell M, Ratheesh A, McGorry P, Killackey E, O'Donoghue B. Clinical and demographic predictors of continuing remission or relapse following discontinuation of antipsychotic medication after a first episode of psychosis. A systematic review. *Schizophr Res.* 2018;197:9-18. doi:10.1016/j.schres.2017.11.010
  13. Tani H, Takasu S, Uchida H, Suzuki T, Mimura M, Takeuchi H. Factors associated with successful antipsychotic dose reduction in schizophrenia: a systematic review of prospective clinical trials and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(5):887-901. doi:10.1038/s41386-019-0573-7