

精神科入院患者の退院促進を指向した看護援助に関する調査

研究協力者 岩崎弥生 千葉大学看護学部 教授
小宮浩美 千葉大学看護学部 助教

研究要旨：本研究は、精神障害者の退院促進を指向した看護援助の実際について明らかにすることを目的とした。その結果、慢性期や長期入院の退院支援においては、「退院に向けた本人および家族の動機づけ」、「本人および家族との退院先のすり合わせ」が有効な看護技術として考えられた。今後は、これらの看護技術を精練し、有効性を検証する予定である。

A. 研究目的

本研究は、精神障害者の退院促進を指向した看護援助の実際について明らかにする。

今回の調査では、以下のことを明らかにする。①精神科入院患者の退院を促す看護技術、②患者の病期に応じたクリニカルパス、③包括的な退院援助の構造である。

B. 研究方法

1. データ収集

1) 看護師からの聞き取り調査

入院中の精神障害者の退院援助を行っている精神科看護師に対し、過去約一年の間の退院援助を行った事例について聞き取り調査を行い、退院援助における看護技術を抽出した。

2) クリニカルパスの調査

クリニカルパスを用いている病院に、試行中も含めた急性期、退院準備それぞれのクリニカルパスの郵送を依頼し、上記で明らかになった看護技術との比較検討を行った。

3) 包括的な退院援助を行っている精神科病院の視察

中国地方 B 圏域の精神科病院の看護管理者および看護師に対するインタビューを行

った。

2. 分析方法

対象看護師については、属性などの情報を収集し、集計した。事例については、退院時もしくは調査時の患者の属性、日常生活能力、家族背景などについて看護師から聴取し、集計した。聞き取りのデータは質的帰納的に分析した。

3. 倫理的配慮

聞き取りの対象者および施設責任者には、自由意思の尊重、プライバシーの保護などに配慮して研究を行うことを文書と口頭にて説明し、協力の同意を得た。クリニカルパスの調査については、電話にて研究の目的および方法について説明し、理解を得たうえで協力を依頼した。

C. 研究結果

1. 精神障害者の退院を促す看護技術

関東地方 A 県にある精神科医療施設に勤務する看護師に聞き取り調査を依頼した。協力が得られたのは、9名の看護師（男：3名、女：6名）であり、平均年齢は、43歳（SD=12）、看護経験年数の平均は19年（SD=8）である。退院支援の事例の概要とケア必要度を以下に示す。

表1 退院事例の概要 (N=15)

性別	男：7 女：8
平均年齢	47.5歳 (SD=17.4)
主疾患名	統合失調症：13 躁うつ病：1 アルツハイマー病疑い：1
病棟	一般精神病棟（閉鎖）：8 一般精神病棟（開放）：4 精神科救急病棟：3
入院形態	医療保護：10 任意：4 措置：1
過去の入院回数	3回以上：9 1~2回：4 初回：2
学歴	中卒：6 高卒：4 短大・大学：2 不明：3
職歴	あり：10 なし：5
婚姻歴	未婚：9 離婚：4 既婚：2
退院時の同居家族	あり：7 なし（独居）：4 施設退院：4
経済背景	家族からの援助：10 本人の年金：2 生活保護：3
利用している社会資源	退院前の利用なし：10 退院後の利用あり：12
退院・退院予定先	自宅：6 アパート：3 福祉ホーム・救護施設：2 他医療施設・養護老人ホーム：4

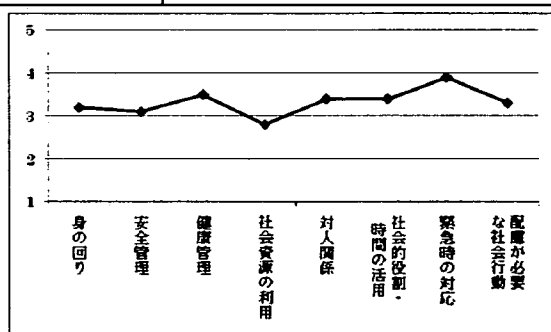


図1 対象事例のケア必要度

ケア必要度の算出は、精神障害者ケアマネジメントで用いられているケア必要度の項目を用い、情報は対象看護師から聴取した。「1：自立」から「5：通常の助言や援助を受け入れられず、強力な働きかけが必要な状態」までの5段階で評定する。2.5より点数が高い場合が要援助であり、対象事例はすべての項目においてケアニーズが高く、特に心配ごとの相談や悪化時の対処などの「緊急時の対応」のケアニーズが最も高く、交通機関の利用などの「社会資源

の利用」についてはややケアニーズが低い傾向がみられた。

精神科入院患者の退院を促す看護技術として、①本人および家族との関係づくり、②本人および家族の退院に向けた取り組みへの動機づけ、③本人および家族との退院先のすり合わせ、④本人の地域生活能力の拡大と他者の力の活用、⑤本人の病気管理能力の拡大と他者の力の活用、⑥他職種との関係づくり、⑦他職種への本人や家族の希望・意向の代弁、⑧支援会議の調整、⑨施設外関係者との連携などの大項目と具体的な看護行為の項目を抽出した。

2. 患者の病期に応じたクリニカルパスとの比較

調査した15の精神科病院のうち、試行中も含め、精神科クリニカルパスを使用していたのは8施設であった。うち、7施設から急性期、慢性期、退院計画に関連するパスを入手し、看護技術の大項目と比較した。

3. 包括的な退院援助の構造と条件

包括的な退院援助の構造を表2に示す。

表2 B圏域の退院援助の構造

管内人口	約174千人(1市1町)
精神科ベッド数(504床)	総合病院精神科：3 単科の精神科病院：2 精神科クリニック：7
精神障害者施設概況	地域生活支援センター：2 通所授産施設：3 グループホーム：5 生活訓練施設・福祉ホーム：2 共同作業所：6

退院促進の構造として、次のことが明らかになった。圏域全体の退院支援のコーディネートを行う退院支援員(精神科看護師)が生活支援センター職員として配置されており、精神科病院の入院患者に直接面接、退院計画の立案や病院職員および地域との調整役として機能していた。また、入院経験のある当事者がNPOを組織し、生活サポーターとして、病院を訪問し、入院

患者との面談、ピアカウンセリング、外出同伴を行っていた。これにより、病院職員の意識改革、入院患者への自立生活役割モデルの提示、発病直後の本人・家族のショックの緩和、慢性期患者の心理的支援などに効果をあげていた。さらに、精神科医療に関連した勉強会が月に一回開催され、過去20年間継続されていた。これにより、退院支援に関わるスタッフの「顔の見える関係」が形成され、効果的な連携につながっていた。また、この会の会員による市民向けの精神保健に関する講演会やコンサートを通じた啓発活動が行われ、障害者を受け入れる地域づくりに寄与していた。

地域における救急事例には、医師を含む多職種による精神科救急支援チームのほか、精神科クリニックに併設されたデイケアと訪問看護が障害者の退院後の生活におけるソフト救急としての機能を果たしていた。

D. 考察

1. 精神障害者の退院を促す看護技術

精神障害者の退院を促す看護援助としては、患者本人・家族を対象としたものばかりではなく、他職種および施設外のスタッフとの情報共有や検討がなされていた。しかし、このような家族と社会をつなげたり、保健福祉サービスにつなげるケアは、一部の知識や経験のある看護師が中心に行うにとどまっているという指摘（青木、2005）もあり、看護技術を一般化するには看護教育内容の検討が必要である。

2. 病期に応じた看護援助

入手した急性期、慢性期、退院計画のいずれのクリニカルパスにも、本研究で明らかになった「退院に向けた本人および家族の動機づけ」、「本人および家族との退院先のすり合わせ」に該当する支援項目はなか

った。これは、急性期のパスは3カ月という退院までの期間が設定されていること、退院計画のパスは、退院が決定した患者に用いられ、退院計画への本人や家族の参加が得られているため、退院自体に目を向けてもらう取り組みが想定されていないためと考えられる。しかし、慢性期や長期入院の場合は、本人も家族も退院に自信がなかったり、退院の意思が不明確であったりする。このような病期の退院支援では、本人の希望や意向の表出を支援し、退院の意思につなげることや、退院によって家族が受けるメリットの提示や再入院を保証しながら退院を勧奨する看護が必要になると考えられる。

3. 地域生活モデルの活用

長期に入院している精神障害者への退院促進には、患者の退院への不安や自信のなさから意向の把握や退院に向けた動機付けが難しい。そこで、生活サポーターのような地域生活の当事者モデルの活用を組み込んだ退院計画の有効性が示唆された。

E. 結論

本年度は、有効性が示唆された退院促進を指向した看護技術を明らかにした。今後は、これらの看護技術を精練し、有効性を検証する予定である。

F. 健康危険情報

現在までのところ、該当するような情報は得られていない。

G. 研究発表

今後発表する予定である。

H. 知的財産権の出願・登録状況

現在までのところ、出願の予定はない。

平成 19 年度 研究協力者報告書

入院精神医療から地域精神医療への転換に関する研究

研究協力者 小宮山 徳太郎

入院精神医療から地域精神医療への転換に関する研究

研究協力者

小宮山徳太郎 医療法人栗山会飯田病院 副院長
南風原 泰 同 精神科科長
篠田 守 同 デイ・ケア看護師長

要約

当院が平成 10 年から 3 年間で 88 床削減した経緯を概観し、長期入院していた患者で作為的に退院させた患者の実態を明らかにする目的で、病床削減に関わった現在在職している 6 名の看護師長に自由記載のアンケート調査を実施した。その結果、幻覚妄想があっても ADL が十分でなくても服薬中断の危険があっても退院は可能であった。症状による混乱が生じないことや症状悪化を訴え注射などを求める自身の危機管理能力が備わっていることが退院の大切な要件であった。また、地域生活を支援する体制を作ったことが現在の ACT-I に繋がったことや多職種合同が日常化していることも明らかになった。

1) 飯田病院の概要

当院は明治 39 年 (1903 年) 開設し、精神科は大正 3 年頃から精神疾患患者を受入れていて大正 14 年に神経精神科を開設している。現在は内科、外科、整形外科、泌尿器科、眼科など一般科病床 212 床 (うち亜急性 21 床) と精神科病床 240 床を有する病院である。

当院が存する飯田下伊那圏域の面積は大阪府より若干広く 1, 912. 2 k m²で、精神科病床は県立阿南病院の 46 床と当院の 240 床の合計 286 床に留まる。圏域人口 1

7 万 5 千人余に対して 286 床は人口万対 16. 3 床を実現している。

2) 88 床削減の概要

当院の精神科 240 床は平成 13 年の新病棟開棟に合わせて平成 10 年から 3 年間に 328 床から 88 床削減させた結果である。この 88 床削減の顛末は「一気に大量 88 人退院物語」(精神看護 2006 年 1 月号) に詳しい。3 年間で 88 床の削減を達成できた要因には当院のそれまでの歴史が作り上げていた訪問看護、多職種合同や地域連携などが有機的に機能したことが挙げられる。特に長期入院していた患者が集団で退院したグループホームには、最初の 1 週間は不安を和らげる目的で看護師や PSW の誰かが泊りこむことにした。また、最初の 1 週間から 1 ヶ月間は不安定になるのを支える目的から日中には訪問看護をしたり日勤務終了後は看護師や PSW が訪問した。

3) 退院可能患者の実態

どのような患者が病床削減のために退院したのかその実態を把握することは今後の退院促進に役立つ資料になると考えられる。ところがどのような患者がどこへ退院していったのか資料が見当たらず院内のあらゆる場所を探した結果、79 名の患者が病床削減の目的で作為的に退院していることが判明した。従って削減した 88 床のうち 9

床は自宅へ退院した自然減であったと思われる。

表一 退院先別患者概要

年齢	入院年数	
18.6~69.7	アパート H、C 荘(21) 51.4±14.41	1.1~37.5 11.5±12.26
41.8~66.4	グループホーム(16) 56.5± 8.37	0.9~37.2 17.6±14.95
47.9~63.4	A 荘(6) 51.9±10.04	1.1~14.9 6.6±5.24
63.7~87.2	老人保健施設(10) 75.3±5.85	2.0~37.5 14.8±13.55
67.3~82.5	特別養護老人ホーム(5) 75.7±6.52	1.3~33.6 15.7±15.89
42.3~55.9	知的障害施設(3) 49.1±6.76	1.4~12.3 5.0±6.28
65.2~70.8	養護老人ホーム(3) 68.4±2.78	2.2~19.2 8.1±9.60
46.3~71.1	K 病院、L 病院(15) 60.3±7.92	2.9~38.3 15.2±12.26
Min.~Max.	Mean±S.D.	Min.~Max. Mean±S.D.

作為的に退院した 79 名の退院先は表一 1 に示したとおりで、どのような条件でどのように退院先を選択されたのかの資料が残っていない。そこで、当時退院に関わり現在も在職している看護師長 6 名にアンケート調査に自由記載で答えを求めた。

アンケート項目は 1 : 症状の安定度、2 : 残っていた症状、3 : 退院候補に選んだ理由、4 : ADL、の 4 項目で、その結果は表一 2、3、4、5 に示した通りである。

表一 2 症状の安定度

1. 症状の変動が少ない患者が対象となるが中には服薬中断の可能性を持った患者も退院している
2. 幻覚、妄想(陽性症状)のある患者も多いが症状の予測ができる患者が対象となっている
3. 施設入所は、年齢(介護保険施設)と、病状の変動がないこと、指示に従えるかが要件となっている

表-3 残っていた症状

1. 幻覚、妄想など陽性症状のある患者はかなりいるが症状による混乱がないことが条件 また、「危機管理能力」（自ずから注射を求める）（症状を訴えられる）が備わっていれば病院までの距離が適切な住居であれば生活が可能
2. 幻覚妄想が活発な患者がグループホームに多く更に長期在院の患者がグループホームに多い つまり症状が活発でも長期に病棟で経過を見ていて社会的問題を起こさない予測が立てばグループホーム（少人数での複雑でない対人関係）での生活が可能となるのでは
3. アパートさつきは対人関係が苦手であったり、集団（グループホームでの密接な対人関係）の適応ができない人が対象となっている。また、病院までの至近距離が利点となっている

表-4 退院候補に選んだ理由

1. 薬の管理が可能な人を選択条件にした病棟があった
2. 退院意欲（本人の動機）がある人が多いがすべてではない
3. 「社会的入院」となり住居がないため退院できない一群も多数存在していた 退院の条件として「一人では心配だが管理人がいれば」「病院まですぐに来られる距離」をあげる患者が多い
4. 退院の話を出して不安定なった患者は対象者から削除された。
退院できたのは退院を具体的に進めても動揺しない患者だったといえる。
5. 日中のすごし方（作業所へ通所していた。作業療法に参加できていた）ができている患者は候補になっている

「自立」か「洗濯、入浴の声掛け」とする患者が多かったが ADL は重要な材料ではないようだ

幻覚妄想があっても退院の支障とならず、ADLが不十分であっても、服薬中断の危険があっても退院が可能であったことは一般的な予測に反していた。状態悪化を訴え注射などの処置を求めることが出来る自身の危機管理能力が備わっていれば退院可能であった。幻覚妄想が活発でも入院期間が長期になって集団生活に慣れた者にはグループホームが適応で、集団生活に慣れない入院期間が比較的短い者にはアパートが適応していた。また、施設入所を選択したの

は症状に動揺がなく指示に従える者であった。

4) 退院生活支援体制から ACTI へ展開

退院した患者が地域で生活するには様々な問題が生じることが予測されたことから、常時対応可能な体制として精神科訪問看護と危機介入チームを組織した。訪問看護には専任 2 名と外来兼任 3 名を当て、危機介入チームは PSW、OT、デイケアスタッフ、サン・フィールド職員（後述）で構成し、当番制で対応した。この経験が現在の 24 時間 365 日対応、多職種合同で

重度精神障害患者が地域で暮らすのを支える体制に繋がっている。これは包括的地域生活支援ケアマネジメントといえるのでACT-I (Iida、アイ、愛) と呼ぶことになった。

5) 多職種合同

多職種合同は他の場面でも展開されている。病棟では医師、看護師、PSW、OT、薬剤師、栄養士、病棟クランクが患者について日常的に関わっているが、患者に同等の責任を持ち、専門に固執しないで関わっているのが「連携」より「合同」が適切と判断し多職種合同と呼ぶことにした。

入院の中間や退院前に行う病棟カンファレンスには医師、病棟看護師、訪問看護師、病棟PSW、医療法人楓会PSW、デイケ

アスタッフ、保健所保健師、地域保健師、民生委員、他が参加して行われるが、その多くが患者担当PSWか患者担当看護師が主導して展開している。また患者担当PSWは退院後も担当を続けることで援助の連続性が保たれるのは患者にとって利点となっている。

6) 住居確保と病院外組織

退院するに当たって住居の確保が大きな問題となる。当院では社会福祉法人「楓会」を立ち上げ援護寮や地域支援センターを設立している。また、法定では行えないことが出来る有限会社「サン・フィールド(以下SF)」も立ち上げている。表-6に示すように住居の確保が進められた。

表-6 住居の年表

H9.6	A 荘	男性 6 名	高校生向け 賄い付き下宿	H12.2 退去依頼 各住居へ分散
H10.2	B 荘	女性 5 名	G.H	篤志家
H10.6	C 荘	男性 7 名	無認可住居	旧職員世帯向け住宅
H11.4	D 荘	男性 4 名	共同住居→G.H	不動産業者の売込
H11.6	コーポ E	男性 4 名	共同住居→G.H	病棟看護師宅の賃貸
H11.7	F 住宅	女性 1 名	無認可住居	通院患者宅の賃貸
H13.2	G 住宅	男性 4 名	無認可住居→G.H.	医師住宅改修
				現「J 荘」
H13.7	アパート H	混合 21 人	無認可住居	旧看護師寮改築
	C 荘	混合 8 人	無認可住居	賄い付きアパート
H13.12	I 郷	混合 20 人	生活訓練施設	

楓会は援護寮とグループホームの管理・運営を行い、SFは無認可住居のアパートの管理・運営を行っている。それらの多くは病院から500m半径内にある。当院がJR飯田駅から徒歩5分の市街地にあり、市街地のドーナツ化が住居を確保し易くしている。病院から徒歩圏外にあるグループホ

ームの患者や援護寮の高齢の患者などのデイ・ケア参加に送迎車をSFが運行している。またSFは、配食サービスや花売りなどの就労支援も行っている。

まとめ

病棟改築に伴って、平成10年から3年間で

88床削減を行った。それは国が精神科病床7万2千床削減策を打ち出す前であり、医療経済的裏付けのないままやったのは無謀とも言える。しかし、見ようを変えれば医療費制度の縛りのない自由さが成果に繋がったかもしれない。

我々と同様の退院促進、地域生活支援を普遍化するには、医療経済的裏付けが必要であろう。そこで、我々の行った退院支援や地域生活支援にかかった費用の試算、および退院した患者の予後を追跡し費用対効果の検証をするなどが次年度の課題に残ったと考えられる。

平成 19 年度 刊行物に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者名	論文タイトル	発表誌名(略名)	巻号	開一終頁	出版年
Zhang L, Shirayama Y, Iyo M, Hashimoto K.	Minocycline attenuates hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine.	Neuropsychopharmacology.	32 (9)	2001-2010	2007
Shimizu E, Imai M, Fujisaki M, Shinoda N, Handa S, Watanabe H, Nakazato M, Hashimoto K, Iyo M.	Maintenance electroconvulsive therapy (ECT) for treatment-resistant disorganized schizophrenia.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	31(2)	571-573	2007
Shimizu E, Hashimoto K, Ochi S, Fukami G, Fujisaki M, Koike K, Okamura N, Ohgake S, Koizumi H, Matsuzawa D, Zhang L, Watanabe H, Nakazato M, Shinoda N, Komatsu N, Morita F, Iyo M.	Posterior cingulate gyrus metabolic changes in chronic schizophrenia with generalized cognitive deficits.	J Psychiatr Res.	41(1-2)	49-56.	2007
Iyo M, Shirayama Y, Watanabe H, Fujisaki M, Miyatake R, Fukami G, Akihiro Shiina A, Nakazato M, Shiraishi T, Ookami T, Hashimoto K	Fluvoxamine as a sigma-1 receptor agonist improved cognitive impairments in a patient with schizophrenia	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.	in press	in press	2008
伊豫雅臣	【統合失調症の認知機能障害】病態と治療	臨床精神薬理	10巻7号	1147-1152	2007
伊豫雅臣	自立生活を支える統合失調症薬物治療 服薬アドヒアランスに関する「千葉県精神科臨床医による、統合失調症の薬物療法コンセンサス」からの考察。	臨床精神薬理	10巻7号	1327-1339	2007

研究成果の刊行物・別刷

Minocycline Attenuates Hyperlocomotion and Prepulse Inhibition Deficits in Mice after Administration of the NMDA Receptor Antagonist Dizocilpine

Lin Zhang^{1,2}, Yukihiro Shirayama², Masaomi Iyo² and Kenji Hashimoto^{*1}

¹Division of Clinical Neuroscience, Chiba University Center for Forensic Mental Health, Chiba, Japan; ²Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

The present study was undertaken to examine whether the second generation antibiotic drug minocycline attenuates behavioral changes (eg, acute hyperlocomotion and prepulse inhibition (PPI) deficits) in mice after the administration of the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist (+)-MK-801 (dizocilpine). Dizocilpine (0.1 mg/kg)-induced hyperlocomotion was significantly attenuated by pretreatment with minocycline (40 mg/kg). Furthermore, the PPI deficits after a single administration of dizocilpine (0.1 mg/kg) were attenuated by pretreatment with minocycline (10, 20, or 40 mg/kg), in a dose-dependent manner. Moreover, *in vivo* microdialysis study in the free-moving mice revealed that pretreatment with minocycline (40 mg/kg, i.p.) significantly attenuated the increase of extracellular dopamine (DA) levels in the frontal cortex and striatum after administration of dizocilpine (0.1 mg/kg), suggesting that the inhibition of dizocilpine-induced DA release by minocycline may, at least in part, be implicated in the mechanism of action of minocycline with respect to dizocilpine-induced behavioral changes in mice. These findings suggest that minocycline could attenuate behavioral changes in mice after the administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine. Therefore, it is possible that minocycline would be a potential therapeutic drug for schizophrenia.

Neuropsychopharmacology (2007) **32**, 2004–2010; doi:10.1038/sj.npp.1301313; published online 17 January 2007

Keywords: auditory sensory gating; NMDA receptor; minocycline; microdialysis; dopamine

INTRODUCTION

Multiple lines of evidence suggest that a dysfunction in the glutamatergic neurotransmission via the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors might be involved in the pathophysiology of schizophrenia (Javitt and Zukin, 1991; Olney and Farber, 1995; Coyle, 1996; Krystal *et al.*, 1999; Tamminga, 1998; Hashimoto *et al.*, 2003, 2004, 2005). Therefore, the NMDA receptor antagonists such as (+)-MK-801 (dizocilpine) have been used widely in animal models for schizophrenia (Al-Amin and Schwarzkopf, 1996; Hashimoto *et al.*, 1997; Bakshi and Geyer, 1998; Varty *et al.*, 1999; Morimoto *et al.*, 2002; Okamura *et al.*, 2004).

Prepulse inhibition (PPI) of the acoustic startle response is a form of sensorimotor gating, defined as an inhibition of the startle response when a low-intensity stimulus, the prepulse, precedes the startling stimulus (Braff and Geyer, 1990; Braff and Freedman, 2002; Geyer *et al.*, 2001). Deficits

in PPI have been reported in several psychiatric disorders including schizophrenia, suggesting that deficient PPI *per se* or abnormalities in neural circuits regulating PPI may cause some symptoms (eg, cognitive deficits) of schizophrenia (Braff and Geyer, 1990; Perry *et al.*, 1999; Swerdlow and Geyer, 1998; Braff and Freedman, 2002). In experimental animals, PPI deficits can be induced by the administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine (Al-Amin and Schwarzkopf, 1996; Bakshi and Geyer, 1998; Varty *et al.*, 1999; Yee *et al.*, 2004; Long *et al.*, 2006). Therefore, pharmacological models of PPI deficits by NMDA receptor antagonism are excellent predictors of antipsychotic activity (Swerdlow and Geyer, 1998; Geyer *et al.*, 2001; Levin *et al.*, 2005).

Accumulating evidence suggest that the second-generation tetracycline minocycline produces neuroprotective effects in several animal models of neurological diseases, including Parkinson's disease (Du *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2002), amyotrophic lateral sclerosis (Zhu *et al.*, 2002), Huntington's disease (Chen *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 2003), and ischemia (Yrjanheikki *et al.*, 1998, 1999). The neuroprotective effects of minocycline can occur indirectly by microglial activation and proliferation (Yrjanheikki *et al.*, 1998; Tikka *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2002; Domercq and Matute, 2004; Yong *et al.*, 2004; Blum *et al.*, 2004; Thomas

*Correspondence: Dr K Hashimoto, Division of Clinical Neuroscience, Chiba University Center for Forensic Mental Health, 1-8-1 Inohana, Chiba 260-8670, Japan, Tel: +81 43 226 2147, Fax: +81 43 226 2150, E-mail: hashimoto@faculty.chiba-u.jp

Received 20 June 2006; revised 13 November 2006; accepted 20 November 2006

and Le, 2004; Stirling *et al.*, 2005). Recently, we reported that minocycline could ameliorate the behavioral changes (eg, acute hyperlocomotion and the development of behavioral sensitization) and neurotoxicity in mice or monkey by the administration of methamphetamine or 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Zhang *et al.*, 2006a, b; Hashimoto *et al.*, 2007), suggesting that minocycline may be a potential therapeutic drug for neuropsychiatric disorders including schizophrenia.

In this study, we investigated the effects of minocycline on behavioral changes (acute hyperlocomotion and PPI deficits) in mice induced by the administration of dizocilpine. Furthermore, using *in vivo* microdialysis technique, we examined the effects of minocycline on the dopamine (DA) release in prefrontal cortex and striatum after the administration of dizocilpine as DA in these brain regions has been implicated in the behavioral changes by the NMDA receptor antagonism.

METHODS

Animals

Male Std:ddy mice (8 weeks old, 32–39 g body weight at the beginning of the experiment) were housed under a 12-h light/12-h dark cycle (lights on from 0700 to 1900 h; room temperature, $22 \pm 2^\circ\text{C}$; humidity, $55 \pm 5\%$) with free access to food and water. All experiments were performed in accordance with the Guide for Animal Experimentation, Chiba University Graduate School of Medicine.

Drugs Administration

(+)-MK-801 hydrogen maleate (dizocilpine) (0.1 mg/kg, as a hydrogen maleate salt; Sigma-Aldrich Corporation, St Louis, MO), dissolved in physiological saline, was injected subcutaneously (s.c.) in a volume of 10 ml/kg. The dose (0.1 mg/kg) of dizocilpine was selected because this dose caused PPI deficits in mice. Minocycline hydrochloride (10, 20, or 40 mg/kg as a hydrochloride salt; Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan), dissolved in physiological saline, was injected intraperitoneally (i.p.) in a volume of 10 ml/kg. The other chemicals used were purchased from commercial sources.

Effects of Minocycline on Hyperlocomotion after a Single Administration of Dizocilpine

Thirty minutes after a single i.p. injection of minocycline (10, 20, or 40 mg/kg, $n = 6$) or vehicle (10 ml/kg, $n = 6$), dizocilpine (0.1 mg/kg, $n = 6$) or vehicle (10 ml/kg, $n = 6$) was administered s.c. into the mice. Locomotor activity was measured using an animal movement analysis system (SCANET SV-10, Melquest, Toyama, Japan), as reported previously (Zhang *et al.*, 2006a). The system consisted of a rectangular enclosure (480 × 300 mm). The side walls (height, 60 mm) of the enclosure were equipped with 144 pairs of photosensors located at 5-mm intervals at a height of 30 mm from the bottom edge. An animal was placed in the observation cage 60 min from injection of vehicle or dizocilpine. A pair of photosensors was scanned every 0.1 s to detect the animal's movements. The intersection of

paired photosensors (10 mm apart) in the enclosure was counted as one unit of locomotor activity. Data collected for 180 min were used in this study.

Measurement of Acoustic Startle Reactivity and Prepulse Inhibition of Startle

The mice were tested for their acoustic startle reactivity (ASR) in a startle chamber (SR-LAB, San Diego Instruments, CA) using standard methods described by Swerdlow and Geyer (1998). After an initial 10-min acclimation period in the chamber, the test sessions began. They consisted of six trial types: (1) pulse alone, 40 ms broadband burst; pulse preceded 100 ms by a 20 ms prepulse that was (2) 4 dB, (3) 8 dB, (4) 12 dB, or (5) 16 dB over background (65 dB); and (6) background only (no stimulus). The amount of PPI is expressed as the percentage decrease in the amplitude of the startle reactivity caused by presentation of the prepulse (% PPI).

For the effect of minocycline on PPI, minocycline (10, 20, or 40 mg/kg) or vehicle (10 ml/kg) were administered 40 min (including 10-min acclimation period) before the machine records, and dizocilpine (0.1 mg/kg) or vehicle (10 ml/kg) was administered s.c. 10 min (including 10-min acclimation period) before. The PPI test lasted 20 min in total.

In Vivo Microdialysis

Mice were anesthetized with sodium pentobarbital before the stereotaxic implantation of a probe into the left frontal cortex (+2.1 mm anteroposterior, +1.0 mm mediolateral from the bregma, and -1.2 mm dorsoventral with respect to dura) or striatum (+0.0 mm anteroposterior, +2.5 mm mediolateral from the bregma, and -4.4 mm dorsoventral with respect to dura). Probes were secured onto the skull using stainless-steel screws and dental acrylic. Twenty-four hours after surgery, *in vivo* microdialysis was performed on conscious mice. Probes were perfused continuously with artificial CSF (147 mM NaCl, 4 mM KCl, and 2.3 mM CaCl_2) at a rate of 2 $\mu\text{l}/\text{min}$. The dialysate was collected in 30-min fractions. Levels of DA were measured by high-performance liquid chromatography (HPLC) using a reversed phase column (Eicompak CA-5ODS 2.1 mm × 150 mm; Eicom, Kyoto, Japan), as reported previously (Zhang *et al.*, 2006a). Four samples were obtained in order to establish the baseline levels of extracellular DA before the administration of dizocilpine.

Statistical Analysis

The data are presented as the mean \pm standard error of the mean (SEM). The computation was carried out using the SPSS 12.0J software (SPSS 12.0J, Tokyo, Japan). The results of the acute behavioral study and *in vivo* microdialysis were analyzed by two-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures, with treatment as the between-subjects factor and time as the within-subjects factor. When appropriate, group means at individual time points were compared by one-way ANOVA, followed by Bonferroni/Dunn *a posteriori* analysis.

PPI was calculated as the percent inhibition of the startle amplitude evoked by the pulse alone: % PPI = 100 × (magnitude on pulse alone trial – magnitude on prepulse + pulse trial / magnitude on pulse alone trial). The PPI data were analyzed using a with treatment drug as a between-subjects factor and prepulse intensity as a within-subjects factor. There were significant effects of prepulse intensity (which were always significant), which will not be discussed, and drug treatment data were collapsed across prepulse intensity for presentation purposes. The PPI data were analyzed by multivariate analysis of variance (MANOVA). When appropriate, group means at individual dB levels were compared by one-way ANOVA, followed by Bonferoni/Dunn *a posteriori* analysis. The dose-dependent relationship was evaluated by MANOVA, followed by one-way ANOVA with contrast (polynomial). Significance for the results was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Effects of Minocycline on Hyperlocomotion after a Single Administration of Dizocilpine

A single administration of dizocilpine (0.1 mg/kg, s.c.) markedly increased locomotion in mice. Two-way ANOVA analysis revealed significant differences among the five groups studied ($F(44, 275) = 2.599, p < 0.0001$). Pretreatment with minocycline (40 mg/kg, i.p., 30 min before the administration of dizocilpine) significantly attenuated dizocilpine-induced hyperlocomotion in mice (Figure 1). In contrast, administration of minocycline (40 mg/kg) alone did not alter locomotion in mice.

Effects of Minocycline on PPI Deficits after a Single Administration of Dizocilpine

Figure 2 shows the effects of minocycline (10, 20, or 40 mg/kg) on dizocilpine (0.1 mg/kg)-induced PPI deficits

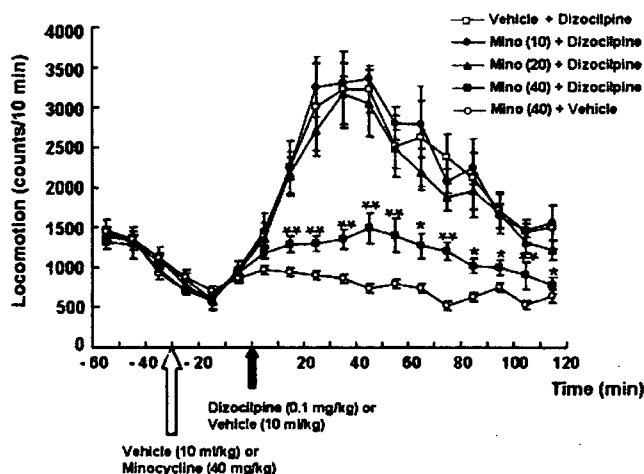


Figure 1 Effects of minocycline on dizocilpine-induced hyperlocomotion in mice. Thirty minutes after a single i.p. injection of minocycline (10, 20, or 40 mg/kg) or vehicle (10 ml/kg), dizocilpine (0.1 mg/kg) or vehicle (10 ml/kg) was administered s.c. into the mice. Behavior (locomotion) in the mice was evaluated. Each value (counts per 10 min) is the mean ± SEM ($n = 6$ per group). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ as compared with the vehicle + dizocilpine group.

in mice. The MANOVA analysis of all PPI data revealed that there was a significant effect (Wilks lambda = 0.395, $p < 0.001$). Subsequent ANOVA analysis revealed significant differences at all dB groups (4, 8, 12, and 16 dB). A *posteriori* analysis indicated a significant ($p < 0.01$) difference between vehicle + vehicle group and vehicle + dizocilpine (0.1 mg/kg) group (Figure 2). Furthermore, a *posteriori* analysis demonstrated that minocycline (40 mg/kg) significantly ($p < 0.05$) attenuated PPI deficits in mice induced by dizocilpine (0.1 mg/kg) (Figure 2). Next, we analyzed whether the effects of minocycline on dizocilpine-induced PPI deficits were dose-dependent. The MANOVA analysis of four groups (0, 10, 20, and 40 mg/kg of minocycline) revealed a significance (Wilks lambda = 0.621, $p = 0.029$). Moreover, the subsequent analysis using contrast (polynomial) showed that minocycline significantly attenuated dizocilpine-induced PPI deficits at 8 dB ($p = 0.003$), 12 dB ($p < 0.001$), and 16 dB ($p < 0.001$), in a dose-dependent manner (Figure 2). In contrast, minocycline (40 mg/kg) alone did not alter PPI in mice (Figure 2).

Effects of Minocycline on Dizocilpine-Induced DA Release in the Frontal Cortex and Striatum

In order to explore the mechanisms by which minocycline inhibits the psychopharmacological effects of dizocilpine, we used an *in vivo* microdialysis technique to examine the *in vivo* effects of minocycline on the dizocilpine-induced increase in extracellular DA levels in the frontal cortex and striatum of conscious mice. A single administration of dizocilpine (0.1 mg/kg, s.c.) caused a marked increase in extracellular DA levels in the frontal cortex and striatum. Peak levels of extracellular DA were increased to approximately five-fold the baseline level. Two-way ANOVA analysis revealed significant differences among the three

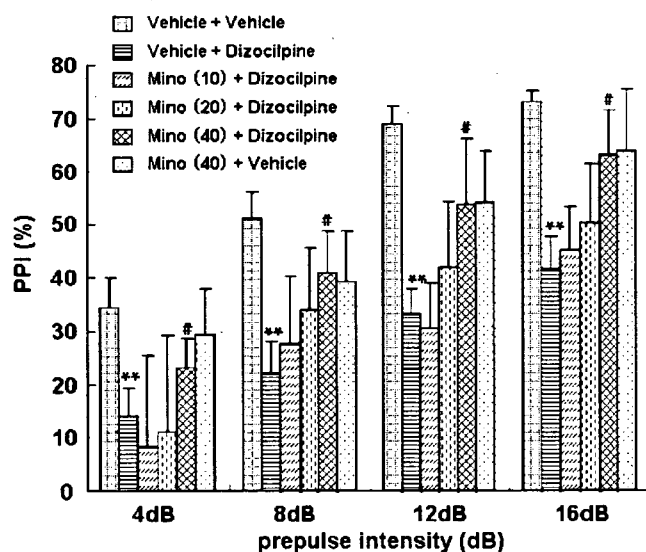


Figure 2 The effect of minocycline on dizocilpine-induced PPI deficits in mice. Thirty minutes after i.p. injection of vehicle (10 ml/kg) or minocycline (10, 20, or 40 mg/kg), dizocilpine (0.1 mg/kg) or vehicle (10 ml/kg) was administered s.c. to the mice. Each value is the mean ± SEM ($n = 12-14$ per group). ** $p < 0.01$ as compared with vehicle + vehicle group, # $p < 0.05$ as compared with vehicle + dizocilpine group.

groups studied (frontal cortex: $F(10, 110) = 58.47, p < 0.001$; striatum: $F(10, 100) = 60.07, p < 0.001$). Subsequent analysis revealed that pretreatment with minocycline (40 mg/kg, i.p., 30 min before dizocilpine treatment) significantly attenuated dizocilpine-induced increases in extracellular

DA levels in the frontal cortex (Figure 3a) and in the striatum (Figure 3b). Effects of minocycline on dizocilpine-induced DA release in the frontal cortex were greater than those of minocycline in the striatum. In contrast, we found that minocycline alone did not alter the extracellular

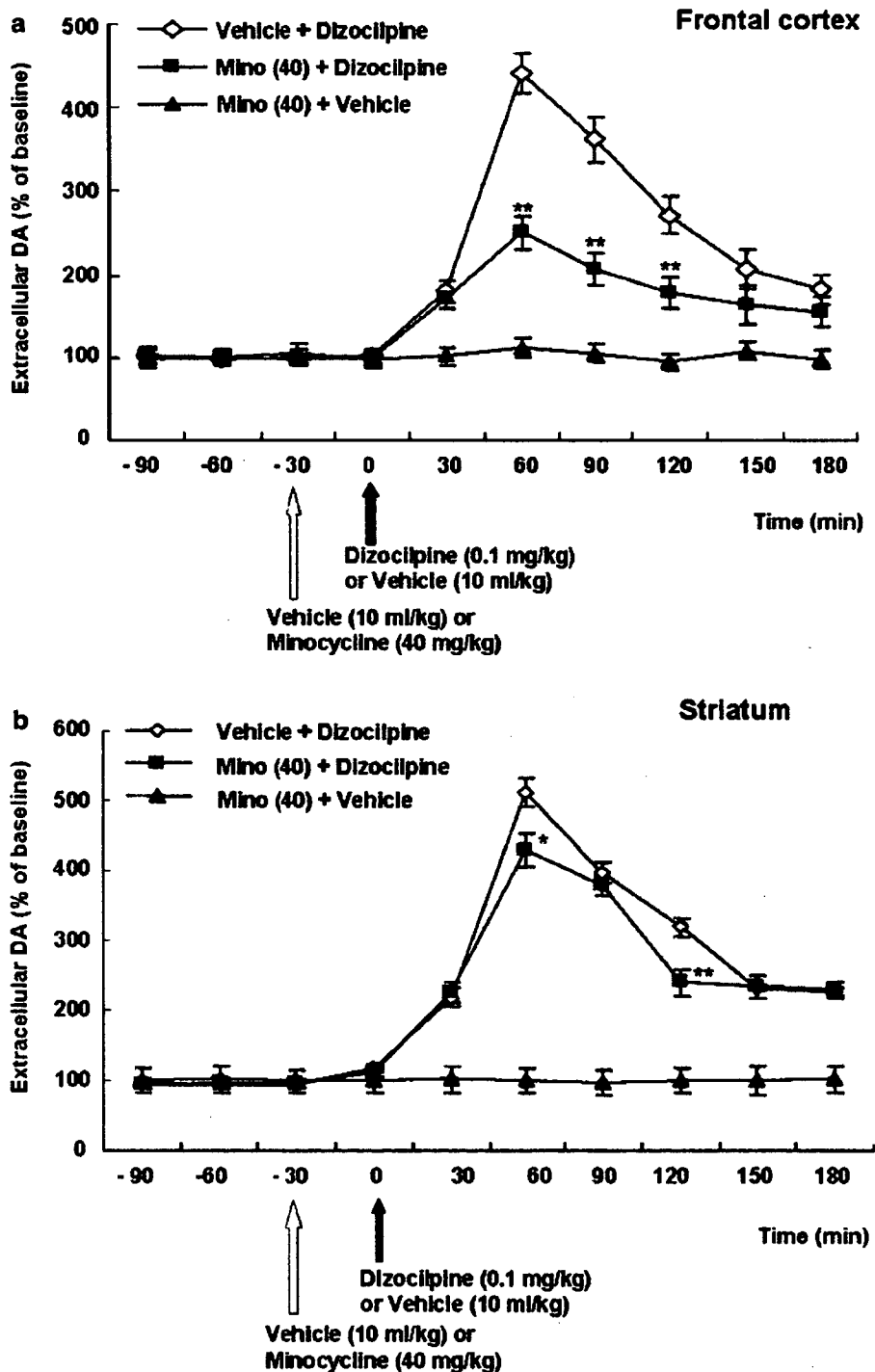


Figure 3 Effects of minocycline on extracellular DA levels in the frontal cortex and striatum after the administration of dizocilpine. Thirty minutes after i.p. injection of minocycline (40 mg/kg) or vehicle (10 ml/kg), MK-801 (0.1 mg/kg, s.c.) or vehicle (10 ml/kg, s.c.) was administered to mice. Extracellular levels of DA in the mouse frontal cortex (a) and striatum (b) were measured by *in vivo* microdialysis in conscious mice. The basal extracellular DA levels were 0.424 ± 0.019 pg/20 μ l in the frontal cortex (mean \pm SEM of 8–9 mice) and 2.697 ± 0.269 pg/20 μ l in the striatum (mean \pm SEM of 8–9 mice). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with dizocilpine-treated group.

DA levels in the frontal cortex (Figure 3a) and striatum (Figure 3b).

DISCUSSION

The major findings of the present study are that minocycline significantly attenuated behavioral changes (hyperlocomotion and PPI deficits) in mice after the administration of dizocilpine, and that minocycline significantly attenuated increase of extracellular DA levels in the frontal cortex and striatum after the administration of dizocilpine. To our knowledge, this is the first report demonstrating that minocycline can restore behavioral changes (eg, hyperlocomotion and sensorimotor gating deficits) induced by the NMDA receptor antagonist dizocilpine. Several studies demonstrated that atypical antipsychotic drugs including clozapine can ameliorate hyperlocomotion and PPI deficits in mice after the administration of dizocilpine (Leriche *et al*, 2003; Levin *et al*, 2005; Lipina *et al*, 2005; Long *et al*, 2006). Therefore, our findings indicate that minocycline has a potential antipsychotic activity in animal models of schizophrenia.

Schizophrenia is associated with a dysregulation of DA function in both the prefrontal cortex and striatum (reviewed by Goldman-Rakic, 1999; Goldman-Rakic *et al*, 2004; Weinberger *et al*, 2001; Abi-Dargham and Moore, 2003), and the role of prefrontal cortex in working memory had received a great deal of attention because most patients with schizophrenia exhibit deficits in working memory-related tasks (reviewed by Goldman-Rakic, 1999; Goldman-Rakic *et al*, 2004). It has been reported that the NMDA receptor antagonists such as dizocilpine and ketamine dose-dependently impaired the spatial delayed alteration performance, and that these drugs preferentially increased the release of DA in the prefrontal cortex compared with the striatum of rats (Verma and Moghaddam, 1996). Interestingly, it has been reported that repeated administration of dizocilpine significantly increased the density of DA D1 receptors in the prefrontal cortex and decreased working memory performance in monkeys (Tsukada *et al*, 2005), indicating the dizocilpine-induced impairment of DA neuronal system in prefrontal cortex. A recent report showed that DA D1 receptor agonists rather than D2 receptor agonists disrupt PPI in mice, suggesting that DA D1 receptors may play a more prominent role in the modulation of PPI in mice (Ralph-Williams *et al*, 2003). Taken together, it is likely that the inhibition of dizocilpine-induced DA release by minocycline in the prefrontal cortex may be implicated in the mechanism of action of minocycline with respect to dizocilpine-induced PPI deficits in mice although the mechanism(s) underlying the modulation of dizocilpine-induced DA release by minocycline are currently unclear. Therefore, it is likely that minocycline may have potential therapeutic activity for schizophrenia.

Some studies demonstrated that the medial prefrontal cortex (mPFC) might be involved in the PPI deficits after the administration of dizocilpine (Bakshi and Geyer, 1998; Schwabe and Koch, 2004). First, it has been reported that dizocilpine significantly decreased PPI after infusion into the amygdala or dorsal hippocampus, but not nucleus accumbens, ventral hippocampus, or dorsomedial thalamus,

and that a trend toward PPI deficits was also observed with administration into mPFC (Bakshi and Geyer, 1998). These findings suggest that multiple limbic forebrain regions including mPFC might mediate dizocilpine-induced PPI deficits in rats (Bakshi and Geyer, 1998). Second, Schwabe and Koch (2004) reported that dizocilpine failed to disrupt PPI in rats with ibotenic acid lesions of the mPFC, suggesting that mPFC is an important brain region within the neuronal circuit responsible for dizocilpine-induced PPI deficits. In this study, we found that the increase in extracellular DA levels in prefrontal cortex after the administration of dizocilpine was significantly attenuated by pretreatment with minocycline (40 mg/kg). Based on the key role of DA in the behavioral changes by the NMDA receptor antagonists, it is also likely that the inhibition of dizocilpine-induced DA release by minocycline in the prefrontal cortex may, in part, be implicated in the mechanism of action of minocycline with respect to dizocilpine-induced behavioral changes in mice.

Minocycline can readily cross the blood-brain barrier, regardless of the dose and route of administration (Barza *et al*, 1975; Aronson, 1980; Zhang *et al*, 2006a). Recent clinical trials have been aimed primarily at assessing the safety and tolerability of minocycline in several neurodegenerative diseases (reviewed by Blum *et al*, 2004; Domercq and Matute, 2004; Thomas and Le, 2004; Yong *et al*, 2004; Stirling *et al*, 2005; Smith and Leyden, 2005). In these clinical trials, minocycline was well tolerated at 200 mg/day over 6 months, and no side effects or negative interactions with other simultaneously administered drugs were observed (Domercq and Matute, 2004). Taken together, it might be of great interest to study the effects of minocycline on several symptoms in schizophrenic patients.

In conclusion, the present findings suggest that minocycline ameliorated behavioral changes (hyperlocomotion and PPI deficits) in mice after the administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine, and minocycline significantly attenuated the release of DA in the frontal cortex after the administration of dizocilpine. Therefore, minocycline would be a potential therapeutic drug for schizophrenia.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported in part by grants from the Minister of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan (KH), the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (KH), and the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences of the National Institutes of Biomedical Innovation (KH). We thank Dr Nori Takei (Department of Psychiatry, Hamamatsu University School of Medicine) for his valuable suggestion on statistical analysis.

REFERENCES

- Abi-Dargham A, Moore H (2003). Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist* 9: 404–416.
- Al-Amin HA, Schwarzkopf SB (1996). Effects of the PCP analog dizocilpine on sensory gating: potential relevance to clinical subtypes of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 40: 744–754.

- Aronson AL (1980). Pharmacotherapeutics of the newer tetracyclines. *J Am Vet Med Assoc* 176: 1061–1067.
- Bakshi VP, Geyer MA (1998). Multiple limbic regions mediate the disruption of prepulse inhibition produced in rats by the noncompetitive NMDA antagonist dizocilpine. *J Neurosci* 18: 8394–8401.
- Barza M, Brown RB, Shanks C, Gamble C, Weinstein L (1975). Relation between lipophilicity and pharmacological behavior of minocycline, doxycycline, tetracycline, and oxytetracycline in dogs. *Antimicrob Agents Chemother* 8: 713–720.
- Blum D, Chtarto A, Tenenbaum L, Brotchi J, Levisier M (2004). Clinical potential of minocycline for neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis* 17: 359–366.
- Braff DL, Freedman R (2002). Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds). *Neuropsychopharmacology—The Fifth Generation of Progress*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, pp 703–716.
- Braff DL, Geyer MA (1990). Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 47: 181–188.
- Chen M, Ona VO, Li M, Ferrante RJ, Fink KB, Zhu S et al (2000). Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nat Med* 7: 797–801.
- Coyle JT (1996). The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 3: 241–253.
- Domercq M, Matute C (2004). Neuroprotection by tetracyclines. *Trends Pharmacol Sci* 25: 609–612.
- Du Y, Ma Z, Lin S, Dodel RC, Gao F, Bales KR et al (2001). Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 14669–14674.
- Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR (2001). Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)* 156: 117–154.
- Goldman-Rakic PS (1999). The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46: 650–661.
- Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV (2004). Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 174: 3–16.
- Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Shinoda N et al (2003). Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60: 572–576.
- Hashimoto K, Okamura N, Shimizu E, Iyo M (2004). Glutamate hypothesis of schizophrenia and approach for possible therapeutic drugs. *Curr Med Chem CNS Agents* 4: 147–154.
- Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M (2005). Dysfunction of glia-neuron communication in pathophysiology of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rev* 1: 151–163.
- Hashimoto K, Tomitaka S, Bi Y, Narita N, Minabe Y, Iyo M (1997). Rolipram, a selective phosphodiesterase type-IV inhibitor, prevents induction of heat shock protein HSP-70 and hsp-70 mRNA in rat retrosplenial cortex by the NMDA receptor antagonist dizocilpine. *Eur J Neurosci* 9: 1891–1901.
- Hashimoto K, Tsukada H, Nishiyama S, Fukumoto D, Kakiuchi T, Iyo M (2007). Protective effects of minocycline on the reduction of dopamine transporters in the striatum after administration of methamphetamine: a PET study in conscious monkeys. *Biol Psychiatry*, in press.
- Javitt DC, Zukin SR (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148: 1301–1308.
- Krystal JH, D'Souza DC, Petrakis IL, Belger A, Berman RM, Charney DS et al (1999). NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 7: 125–143.
- Lerich L, Schwartz JC, Sokoloff P (2003). The dopamine D3 receptor mediates locomotor hyperactivity induced by NMDA receptor blockade. *Neuropharmacology* 45: 174–181.
- Levin ED, Petro A, Caldwell DP (2005). Nicotine and clozapine actions on pre-pulse inhibition deficits caused by N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamatergic receptor blockade. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 581–586.
- Lipina T, Labrie V, Weiner I, Roder J (2005). Modulators of the glycine site on NMDA receptors, D-serine and ALX 5407, display similar beneficial effects to clozapine in mouse models of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 179: 54–67.
- Long LE, Malone DT, Taylor DA (2006). Cannabidiol reverses MK-801-induced disruption of prepulse inhibition in mice. *Neuropsychopharmacology* 31: 795–803.
- Morimoto T, Hashimoto K, Yasumatsu H, Tanaka H, Fujimura M, Kuriyama M et al (2002). Neuropharmacological profile of a novel potential atypical antipsychotic drug Y-931 (8-fluoro-12-(4-methylpiperazin-1-yl)-6H-[1]benzothieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine maleate). *Neuropsychopharmacology* 26: 456–467.
- Okamura N, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Komatsu N, Iyo M (2004). Adenosine A1 receptor agonists block the neuropathological changes in rat retrosplenial cortex after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine. *Neuropsychopharmacology* 29: 544–550.
- Olney JW, Farber NB (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52: 998–1007.
- Perry W, Geyer MA, Braff DL (1999). Sensorimotor gating and thought disturbance measured in close temporal proximity in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 56: 277–281.
- Ralph-Williams RJ, Lehmann-Masten V, Geyer MA (2003). Dopamine D1 rather than D2 receptor agonists disrupt prepulse inhibition of startle in mice. *Neuropsychopharmacology* 28: 108–118.
- Schwabe K, Koch M (2004). Role of the medial prefrontal cortex in N-methyl-D-aspartate receptor antagonist induced sensorimotor gating deficit in rats. *Neurosci Lett* 355: 5–8.
- Smith K, Leyden JJ (2005). Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther* 27: 1329–1342.
- Stirling DP, Koochesfahani KM, Steeves JD, Tetzlaff W (2005). Minocycline as a neuroprotective agent. *Neuroscientist* 11: 308–322.
- Swerdlow NR, Geyer MA (1998). Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull* 24: 285–301.
- Tamminga CA (1998). Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit Rev Neurobiol* 12: 21–36.
- Thomas M, Le WD (2004). Minocycline: neuroprotective mechanisms in Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 10: 679–686.
- Tikka T, Fiebich BL, Goldsteins G, Keinanen R, Koistinaho J (2001). Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia. *J Neurosci* 21: 2580–2588.
- Tsukada H, Miyasato K, Nishiyama S, Fukumoto D, Kakiuchi T, Domino EF (2005). Nicotine normalizes increased prefrontal cortical dopamine D1 receptor binding and decreased working memory performance produced by repeated pretreatment with MK-801: a PET study in conscious monkeys. *Neuropsychopharmacology* 30: 2144–2153.
- Varty GB, Bakshi VP, Geyer MA (1999). M100907, a serotonin 5-HT2A receptor antagonist and putative antipsychotic, blocks dizocilpine-induced prepulse inhibition deficits in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Neuropsychopharmacology* 20: 311–321.
- Verma A, Moghaddam B (1996). NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed

- alternation performance in rats: modulation by dopamine. *J Neurosci* 16: 373–379.
- Wang X, Zhu S, Drozda M, Zhang W, Stavrovskaya IG, Cattaneo E et al (2003). Minocycline inhibits caspase-independent and -dependent mitochondrial cell death pathways in models of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10483–10487.
- Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK et al (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50: 825–844.
- Wu DC, Jackson-Lewis V, Vila M, Tieu K, Teismann P, Vadseth C et al (2002). Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease. *J Neurosci* 22: 1763–1771.
- Yee BK, Chang DL, Feldon J (2004). The Effects of dizocilpine and phencyclidine on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex and on prepulse-elicited reactivity in C57BL6 mice. *Neuropsychopharmacology* 29: 1865–1877.
- Yong VW, Wells J, Giuliani F, Casha S, Power C, Metz LM (2004). The promise of minocycline in neurology. *Lancet Neurol* 3: 744–751.
- Yrjanheikki J, Keinanen R, Pellikka M, Hokfelt T, Koistinaho J (1998). Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 15769–15774.
- Yrjanheikki J, Tikka T, Keinanen R, Goldsteins G, Chan PH, Koistinaho J (1999). A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 13496–134500.
- Zhang L, Kitaichi K, Fujimoto Y, Nakayama H, Shimizu E, Iyo M et al (2006a). Protective effects of minocycline on behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry* 30: 1381–1393.
- Zhang L, Shirayama Y, Shimizu E, Iyo M, Hashimoto K (2006b). Protective effects of minocycline on 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity in serotonergic and dopaminergic neurons of mouse brain. *Eur J Pharmacol* 544: 1–9.
- Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozda M, Kim BY, Ona V, Li M et al (2002). Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature* 417: 74–78.



Case report

Maintenance electroconvulsive therapy (ECT) for treatment-resistant disorganized schizophrenia

Eiji Shimizu^{a,*}, Masao Imai^b, Mihisa Fujisaki^b, Naoyuki Shinoda^b, Satoshi Handa^b,
Hiroyuki Watanabe^b, Michiko Nakazato^b, Kenji Hashimoto^c, Masaomi Iyo^b

^a Department of Integrative Neurophysiology, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuou-ku, Chiba 260-8670, Japan

^b Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuouku, Chiba 260-8670 Japan

^c Division of Clinical Neuroscience, Chiba University Center for Forensic Mental Health, 1-8-1 Inohana, Chuouku, Chiba 260-8670 Japan

Received 5 April 2006; received in revised form 13 November 2006; accepted 13 November 2006

Available online 20 December 2006

Abstract

Patients who have not responded to recommended antipsychotic medications should be considered for electroconvulsive therapy (ECT). However, there has been controversy about the standardized methods of continuation and maintenance ECT in the management of treatment-resistant schizophrenia. We describe a patient with a serious case of disorganized schizophrenia who had not responded well with any typical and atypical antipsychotic drug for seven years, but responded remarkably to acute ECT. Continuation ECT was necessary to sustain a positive therapeutic response. The patient showed dramatic improvement from 70 to 20 in the 18-item Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) score (71% reduction) after acute ECT and continuation ECT. Using maintenance ECT, she was able to live in the custody of her parents after 7-years hospitalization. This case report suggests that continuation and maintenance ECT benefits patients with serious cases of refractory schizophrenia. © 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Clozapine; Electroconvulsive therapy; Schizophrenia

1. Introduction

Electroconvulsive therapy (ECT) has been recognized to be effective for acute schizophrenia, catatonic symptoms, affective symptoms (life-threatening depression in schizoaffective disorder), neuroleptic malignant syndrome and treatment-resistant cases (Royal College of Psychiatrists, 1995). Chanpattana et al. (1999, 2000, 2000, 2003) had also reported that patients with treatment-resistant schizophrenia, who upon receiving, continuation and maintenance ECT had shown improvement without relapse/recurrence. ECT has not been commonly used in continuation therapy after patients achieve acute remission. The most practice for relapse prevention is pharmacotherapy alone. The use of continuation ECT and subsequent maintenance ECT has been mentioned marginally in practice guidelines, and has

been rather rare. In this current case report, we describe a patient with pharmacological treatment-resistant schizophrenia, who had required continuation and maintenance ECT to induce and sustain an antipsychotic effect. Continuation and maintenance ECT may benefit patients with a serious case of refractory schizophrenia.

2. Case report

At the beginning of our therapy, Miss A was a 31-year-old Japanese woman. Her father had a history of schizophrenia. She first exhibited delusions of reference and auditory hallucinations at age 14. She was diagnosed with schizophrenia according to the criteria of the Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994), and admitted to the hospital for 2 years. After discharge, she graduated from high school and entered a junior college, with inter-episode residual symptoms. At age 24, she attempted suicide and then she required hospitalization for 7 years, showing continuous deterioration.

Abbreviations: BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; ECT, electroconvulsive therapy; GAF, Global Assessment of Functioning.

* Corresponding author. Tel.: +81 43 226 2027; fax: +81 43 226 2028.

E-mail address: eiji@faculty.chiba-u.jp (E. Shimizu).

0278-5846/\$ - see front matter © 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.pnpbp.2006.11.014