

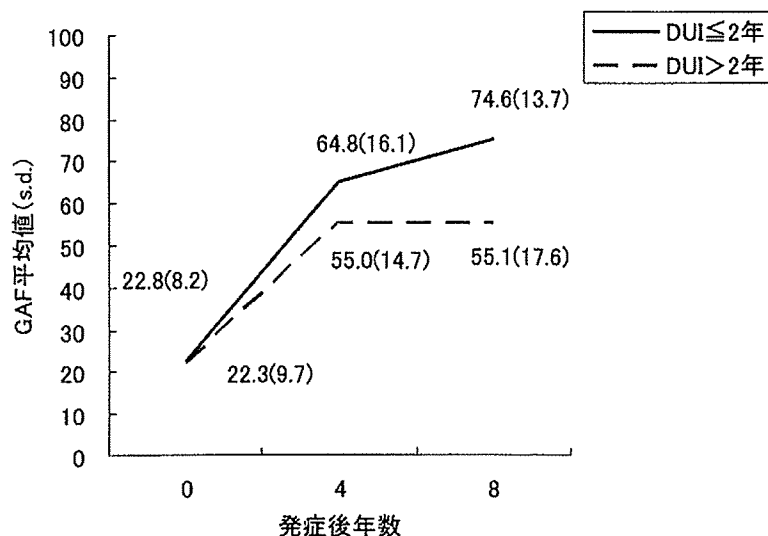


図1 長期・短期DUI群と0, 4, 8年後のGAF平均値  
(文献6より引用)

婦を調査した。その結果、図1のようにDUIを2年以内と2年より長期に分けた場合、8年後のGAF (Global Assessment of Functioning) スコアはDUIが2年以内の方が有意な差を持って改善を示している。またDUIが長期の群では4年後から8年後での改善が認められていない。このことから、DUPだけでなく、DUIも含めた早期の治療介入が長期予後に関連していることが示唆され、治療臨界期の存在を支持する結果となった。

また、これまでの統合失調症におけるMRIを中心とした脳の画像研究においては、発病後早期から顕著に生じる特定領域の進行性の体積減少が報告されている。その要因としては、未治療の精神病症状が脳に及ぼす「生物学的毒性」の影響が示唆されている<sup>11,22)</sup>。Cahnら<sup>3)</sup>は、初回エピソード患者を対象に精神病症状の持続期間と5年後の頭部MRI上の変化を調べたところ、精神病症状の持続期間が長いほど、有意に灰白質体積が減少し、脳室体積が増加していたことから、精神病症状と脳萎縮の関連性を報告している。また、Lapinら<sup>10)</sup>はDUPの長さが側頭葉の灰白質体積の減少に相関していることを報告し、Bangaloreら<sup>1)</sup>はDUIの長さが側頭葉の灰白質体積の減少に相関していることを報告している。

DUPと統合失調症の予後との関係については、単に陽性症状の改善だけでなく、機能障害の

改善との関係についても調べられている。4年後<sup>5)</sup>、8年後<sup>8)</sup>の転帰を検討した研究では、それぞれDUPの長さと機能障害や精神症状との有意な関連、あるいは陰性症状の改善、QOL (quality of life) などの関連を認めている。筆者ら<sup>21)</sup>も日本人例でDUPの短さと2年後の良好な機能予後との間に相関を認めることを報告している。

### Ⅲ. DUPの諸外国との比較

これまでの諸外国における報告では、DUPの平均はおおよそ1年前後である。しかし、標準偏差も非常に大きく、症例による差異が大きいと言える。一方本邦で、筆者ら<sup>20)</sup>が2002年に都内2施設を対象として行った調査では、15～54歳の初回エピソード精神病患者のDUPの平均は13.7ヵ月、中央値は5ヵ月であった。DUPの平均値が1年前後という結果は、DUPと予後との関連性だけでなく、患者自身がこの間、精神病症状で苦しんでいることなどを考慮すると現状において早期介入が適切に行われているとは言いがたい。今後、DUPが長期化する要因を解析し、その短縮に向けて取り組んでいく必要がある。

#### IV. DUP と薬物療法

DUP の一般的な定義として、陽性症状や一級症状の顕在化、すなわち「エピソードのはじまり」から、抗精神病薬による薬物療法や入院治療が開始されるまでの期間とされていることから<sup>11)</sup>、これまで述べてきた DUP と予後の関係性は概して抗精神病薬による治療反応性として捉えられる。しかし、DUP の長さや抗精神病薬の用量や種類による効果の差などについては、まだ多くの知見があるとは言えない。

筆者ら<sup>12)</sup>の本邦における調査では、DUP の長い群では短い群と比較して1年後の薬物量 (chlorpromazine 換算量) が多く、初回入院期間が長いという結果が得られている。これは DUP の長さが予後の悪化に繋がるとともに抗精神病薬の治療反応性の悪化にも繋がると示唆している。

Perkins ら<sup>13)</sup>は、DUP が短い群と長い群に分け、haloperidol と olanzapine による比較研究を行った。その結果、DUP が短く、病前機能が良好の群では、haloperidol と olanzapine のいずれにおいても効果の差がなく、反応が良好であった。このことから、DUP が短ければ、非定型抗精神病薬だけでなく、定型抗精神病薬も有効であることが示唆された。EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial) の研究<sup>14)</sup>では、18～40歳で発症後2年未満の初回エピソード患者を対象に、少量の定型抗精神病薬 (haloperidol 1～4 mg/日) と非定型抗精神病薬 (amisulpride, olanzapine, quetiapine, ziprasidone) による無作為割り付け試験が行われ、治療中断率は非定型抗精神病薬群の方が、定型抗精神病薬群よりも低かったが、PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) や CGI (Clinical Global Impression), GAF などの症状評価尺度の改善率や再入院の率においては差が認められなかった。その後の続報<sup>15)</sup>では、認知機能においても効果に差が認められなかったという結果も得られている。以上のことから、薬の種類よりも DUP の長さの方が、統合失調症の予後に大きく関与している可能性が考

えられる。

一方、Lieberman ら<sup>12)</sup>は、35歳以前に発症した16～40歳の初回エピソード患者を対象とし、haloperidol と olanzapine により、ベースラインと12週、24週、52週、104週後の頭部 MRI を縦断的に比較したところ、haloperidol 群では有意に灰白質体積が減少したのに対し、olanzapine 群では認められなかった。また、Chakos ら<sup>16)</sup>は、罹病期間が5年以内の16～30歳の統合失調症を対象に、定型抗精神病薬 (haloperidol) と非定型抗精神病薬 (olanzapine, risperidone) 使用における海馬体積の横断的比較研究を行った。その結果、定型抗精神病薬群に比べて、非定型抗精神病薬群の方がより海馬体積が大きかった。これらの結果からは、統合失調症の発症早期に神経変性を来しやすいうことを考慮すると、定型抗精神病薬よりも非定型抗精神病薬の方がより神経保護作用が期待でき、有用であることを示唆している。しかし、その神経保護作用の具体的な機序などについては未だ判明していない部分も多く、今後の更なる研究が待たれるところである。

#### V. 今後の課題

英国を中心に行われた DUP の長さを規定する因子の研究<sup>17)</sup>では、最大の因子は発症様式であることがわかった。これによると、1ヵ月以上かけて潜行性に発症してくる例の方が急性発症例よりも DUP は長いことが認められた。そのほか、就業状況が良好であることや家族の受診行動への関与が DUP に影響していた。このことは DUP と予後の関係の解釈にさまざまな余地を残すことを意味している。つまり、DUP の短さは早期治療の開始を意味するものであり、これらの結果は早期治療の開始こそがより良好な予後と結びついていると考えることを可能とする一方で、予後の良好な精神病においてこそ、発症の早期から治療に結びつきやすいという反論も許すことになる。潜在性に症状が進行し、陰性症状を主症状とするようなタイプでは、病像がはっきりするまで否認や治療に対する忌避がなされることも予想される。このような場合、DUP は予後予測因子ではな

く、予後不良例における必然徴候を意味することになる。こういった潜在性の症状をより早期に同定し、治療に繋げていく検討も必要であろう。現在、統合失調症顕在発症前のいわゆる前駆期や at risk mental state (ARMS: 発症危険状態) と呼ばれる時期からの早期介入研究がさかんに行われている。このように顕在発症前から介入することで、精神病への移行を延長もしくは頓挫させるだけでなく、DUPの短縮にも繋がってくる。本特集の別稿でも取り上げられているため、ここでは詳述は避けるが、顕在発症前の薬物療法についてはまだまだ議論の多いところであり、今後の課題として挙げられよう。

わが国においては、統合失調症の早期診断・早期介入に関する取り組みは始まったばかりである。今後、早期介入をわが国で充実させていくためには、アクセスしやすいサービスの提供だけでなく、病識やスティグマの問題も無視できない。それらの課題を解決していくためには、脳を中心とする個体へのアプローチだけでなく、それを取り巻く環境としての社会やシステムへのアプローチ、個体と外部環境のインタラクションへのアプローチが必要になってくる<sup>15)</sup>。

## 文 献

- 1) Bangalore, S. S., Goradia, D. D., Nutche, J. et al.: Untreated illness duration correlates with gray matter loss in first-episode psychoses. *Neuroreport*, 20: 729-734, 2009.
- 2) Birchwood, M., Todd, P., and Jackson, C.: Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br. J. Psychiatry. Suppl.*, 172: 53-59, 1988.
- 3) Cahn, W., Rais, M., Stigter, F. P. et al.: Psychosis and brain volume changes during the first five years of schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 19: 147-151, 2009.
- 4) Chakos, M. D., Schobel, S. A., Gu, H. et al.: Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 186: 26-31, 2005.
- 5) Clarke, M., Whitty, P., Browne, S. et al.: Untreated illness and outcome of psychosis. *Br. J. Psychiatry*, 189: 235-240, 2006.
- 6) Crumlish, N., Whitty, P., Clarke, M. et al.: Beyond the critical period: longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *Br. J. Psychiatry*, 194: 18-24, 2009.
- 7) Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M. et al.: Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorders: a randomized, open label clinical trial (EUFEST). *Am. J. Psychiatry*, 166: 675-682, 2009.
- 8) Harris, M. G., Henry, L. P., Harrigan, S. M. et al.: The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: an eight-year prospective study. *Schizophr. Res.*, 79: 85-93, 2005.
- 9) Kahn, R. S., Fleischhacker, W. W., Boter, H. et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized clinical trial. *Lancet*, 371: 1085-1097, 2008.
- 10) Lappin, J. M., Morgan, K., Morgan, C. et al.: Gray matter abnormalities associated with duration of untreated psychosis. *Schizophr. Res.*, 83: 145-153, 2006.
- 11) Lieberman, J. A.: Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol. Psychiatry*, 46: 729-739, 1999.
- 12) Lieberman, J. A., Tollefsom, G. D., Charles, C. et al.: Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62: 361-370, 2005.
- 13) Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A. et al.: Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62: 975-983, 2005.
- 14) 水野雅文: DUP. KEY WORD 精神, pp. 98-99, 先端医学社, 2007.
- 15) 水野雅文: 精神疾患に対する早期介入. 精神医学, 50: 217-225, 2008.
- 16) Morgan, C., Abudal-Al, R., Lappin, J. et al.: Clinical and social determinants of duration of untreated psychosis in the AESOP first-episode psychosis study. *Br. J. Psychiatry*, 189: 446-452, 2006.
- 17) Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K. et al.: Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a

- critical review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*, 162 : 1785-1804, 2005.
- 18) Perkins, D. O., Lieberman, J. A., Gu, H. et al. : Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizopreniform disorders. *Br. J. Psychiatry*, 185 : 18-24, 2004.
- 19) 山澤涼子, 水野雅文, 村上雅昭 他 : DUP と受診経路・受診契機の施設間の違いについて. *日本社会精神医学会雑誌*, 11 : 130, 2002.
- 20) Yamazawa, R., Mizuno, M., Nemoto, T. et al. : Duration of untreated psychosis and pathways to psychiatric service in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 58 : 76-81, 2004.
- 21) Yamazawa, R., Nemoto, T., Kobayashi, H. et al. : Association between duration of untreated psychosis, premorbid functioning, and cognitive performance and the outcome of first-episode schizophrenia in Japanese patients : prospective study. *Aust. NZ J. Psychiatry*, 42 : 159-165, 2008.
- 22) Wyatt, R. J. : Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 17 : 325-351, 1991.

# 早期介入・初期治療の意義

## Key Points

辻野 尚久 水野 雅文\*

東邦大学医学部 精神神経医学講座 \*教授

- ▶ 統合失調症において早期発見・早期介入していくことは治療的に有意義である。
- ▶ 統合失調症の予後に精神病未治療期間(DUP)の長さが大きく影響しており、その短縮への取り組みが重要である。
- ▶ 統合失調症を顕在発症前から同定し、介入していくことで発症の頓挫や遅延、発症後の予後の改善が期待できる。

## はじめに

統合失調症の一般的な経過としては、幻覚妄想といった陽性症状が出現する前から、非特異的症状や機能低下などが出現するとされ、図1のような理解がなされている<sup>1)</sup>。また発症後は、脳機能の低下は一段と進展し、予後の悪化に大きく影響してくるが、すべての症例が一律の経過をたどるわけではない。この予後を規定する因子の1つとして、Duration of untreated psychosis (精神病未治療期間：DUP)が知られている。

DUPとは一般に、陽性症状や一級症状の顕在化、すなわち「エピソードのはじまり」から、抗精神病薬による薬物療法や入院治療が開始されるまでの期間、と定義されている<sup>2)</sup>。このDUPの短縮が統合失調症の予後の改善に大きく関与していることが、諸研究における共通した知見となっている。また、これまでは顕在発症前の状態を後方視的にみて「前駆状

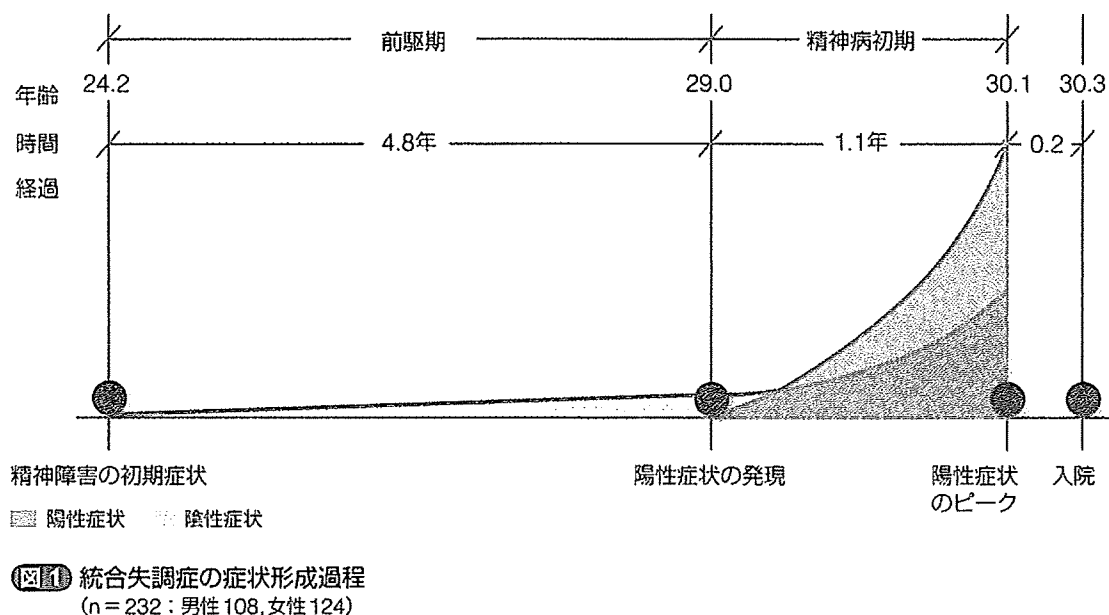
態」とされていたが、近年では、発病する危険のある精神状態を前方視的に同定し、at risk mental state (発症危険状態：ARMS)と呼び、この期間から介入することの意義が強調され始めている。

## DUPと予後

DUPが統合失調症の予後を規定するうえで、重要になってくる大きな理由の1つとして、治療臨界期(critical period)の存在があげられる。

Birchwoodら<sup>3)</sup>が指摘した治療臨界期とは、発症後2年以内における病態水準が長期に持続しやすく、発症後およそ5年以内の治療の成否が長期予後を決定づけるため、発症後の早期段階での治療こそ重要であるとされている。

実際にDUPの長さと予後の関係については、これまでに多くの報告がなされているが、



(文献1)より引用)

2005年に発表された2つのメタアナリシス<sup>4, 5)</sup>においてもDUPが長いほど予後が不良であり、短いほど良好であることが示唆された。このように治療開始の遅れが予後不良に繋がる要因として、発症後一定期間内の病態水準が長期化しやすいこと (plateau effect) や精神病症状が進行性に脳の器質的変化に及ぼす影響があげられる。

## DUPの諸外国との比較

これまでの諸外国における報告では、DUPの平均はおおよそ1年前後である。しかし、標準偏差も非常に大きく、症例による差異が大きいといえる。一方日本では、著者ら<sup>6)</sup>が2002年に都内2施設を対象として行った調査では、15～54歳の初回エピソード精神病患者のDUPの平均は13.7ヵ月、中央値は5ヵ月であった。DUPの平均値が1年前後という結果は、DUPと予後との関連性だけでなく、患者自身がこの期間、精神病症状で苦しんでいることなどを考慮すると現状において早期介

入が適切に行われているとは言いがたい。今後、DUPが長期化する要因を解析し、その短縮に向けて取り組んでいく必要がある。

## DUP短縮の取り組み

### 1 バッキンガム・プロジェクト

Falloonによるバッキンガム・プロジェクト<sup>7)</sup>は、早期介入における先駆的な研究である。このプロジェクトは1984～1988年まで、オックスフォードのアイルスビューリーという人口35,000人の町で、17～65歳の約20,000人を対象に行われた。当時既存の精神保健サービスはなく、精神疾患の予防を目的とした精神保健システム作りを目的としたこの計画は、16人の家庭医を頼りに展開された。家庭医はあらゆる精神身体疾患のゲートキーパー役として機能し、これに12人の看護師、精神科医2人、心理士1人、社会福祉士1人、作業療法士1人、事務職員2人で多職種チームを形成した。参加スタッフには、心理社会的評価をはじめとする諸訓練が行われた。

精神病の早期発見には、2段階からなるアプローチが展開された。1つ目は、前駆症状をもつ可能性のあるすべての患者を認識し、専門家に紹介できるよう当該地域の家庭医に統合失調症の前駆症状を教育することであり、2つ目は専門の精神保健ワーカーによるアセスメントが受けられるような、即座に受け入れ可能なシステムを立ち上げることである。家庭医からの照会があれば24時間以内に多職種チームの誰かによりアセスメントがなされた。前駆状態にあると判断されたケースに対しては、ただちに心理教育、家庭中心型のマネジメント、少量の抗精神病薬による薬物療法が各自のニーズに合わせて行われた。また維持療法として、ストレスマネジメントと薬物療法、早期警告サインなどを用いた再発予防の訓練、定期的な症状評価が行われた。

4年間の追跡期間で、発見された統合失調症の顕在発症はわずか1例のみで、これは人口10万人地域での年間発症率で0.75に当たり、既存データからの予測値(7.4)を著しく下回った。このようなアプローチの問題点は、実際には「偽陽性」であり、そのために不必要な治療を受けた事例が前駆状態とされた事例のなかにどのくらいあったのか知ることができないという点にある。そうした問題点を含めても、早期発見・早期介入がさまざまな有効性をもたらすことが示された意味は大きかった。

## 2 多施設研究 TIPS

現在、スカンジナビアで行われている多施設研究TIPS (Treatment and Intervention in Psychosis) もまたDUPの短縮、早期介入を目的としたものである。これは、地域において精神症状やその治療について新聞やラジオ、映画広告などを用いて教育、情報キャンペーンを行い、さらに精神科医を中心として

チームを作成し、そこに当事者もしくは家族、友人などから電話による報告を受け、24時間以内に当事者に直接インタビューを行い、必要な対象者にすみやかに専門的治療につなげていくというものである。これらの教育、情報キャンペーンを行った早期発見(Early Detection ; ED)地域と行われなかった(No-ED)地域で比較検討を行った結果、No-ED地域では、DUPの中央値が16週だったの対して、ED地域では5週と有意にDUPを減少させることに成功した<sup>9)</sup>。さらに2年間のフォローアップ研究では、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)による陽性症状評価尺度には差がみられなかったものの、陰性症状や認知機能、抑うつ症状などに関しては、ED地域のほうが良好な成績が得られた<sup>9)</sup>。

## 前駆期から介入することの意義

統合失調症を顕在発症する前から、同定し、介入していく主な目的としては、統合失調症の発症を予防することや遅延させることがあげられる。また、たとえ発症したとしても早期の段階で介入しているため、先に述べたDUPを短縮させ、予後の改善に繋がる。

メルボルン大学のYungやMcGorryらのグループ<sup>10)</sup>は、ARMSのなかでも近い将来に精神病に移行するおそれが高い一群として、①短期間の間欠的な精神病状態、②微弱な陽性症状、③遺伝的リスクと機能低下のうちの1つを満たす場合をultra high risk群(UHR)としている。

McGorryら<sup>11)</sup>は、59人のUHR群症例を対象に、低用量のリスペリドン(平均1.3mg/日)と認知行動療法を組み合わせたSPI群(specific preventive intervention ; SPI)と支持的精神療法と必要に応じて抗精神病薬以外の薬(眠剤や抗うつ薬)を使用したNBI群(needs-

based intervention ; NBI) での無作為対象試験(RCT)を行った。その結果、6ヵ月の介入期間では、NBI群では、28人中10人(35.7%)が精神病に移行したのに対し、SPI群では、31人中3人(9.7%)にとどまり、有意差( $p = 0.03$ )をもって、少なかった。その後の服薬を中止した6ヵ月の観察期間では、SPI群から新たに3人が精神病に移行し、両群での有意差は消失した。しかし、SPI群のなかでも認知行動療法に対するアドヒアランスは高かったものの、リスペリドンへのアドヒアランスには差があり、処方量をほぼ100%服用した患者をアドヒアランス良好(full drug adherence)群、それ以外の患者をアドヒアランス不良(no or partial drug adherence)群に分けた場合、アドヒアランス良好群からは、服薬中止後の6ヵ月間で精神病へ新たに移行した患者はみられず、新たに移行した3人はいずれもアドヒアランス不良群からであった。以上の結果から、少量のリスペリドンと認知行動療法を組み合わせた治療により、発症を遅延、抑制する可能性があることは示唆されたが、認知行動療法も組み合わせているため、薬物療法単独での効果とは断定できない。

McGlashanら<sup>12)</sup>は、60人の前駆期症例に対してオランザピンとプラセボによる二重盲検比較試験を実施した。60人を無作為に1年間のオランザピン(5~15mg/日、 $n=31$ )服用群とプラセボ( $n=29$ )服用群に分け、さらに続く1年間では投与を中止して比較した。その結果、治療期間中では、オランザピン服用群の精神病移行率が、16.1%だったのに対し、プラセボ服用群では、37.9%と約2.5倍高かったが、統計学的有意差はなかった。服薬中止後の1年間においてもまた、精神病移行率は両群で、統計学的有意差はなかった。しかし、オランザピン服用群の方が、著しい体重増加が認められ、オランザピンには仮に発

症を抑止する作用が期待できるとしてもこの体重増加の副作用は思春期の若者への処方には不適切であると考えられた。

また日本においてもKobayashiら<sup>13)</sup>が、36人の前駆期症例を対象に、アリピプラゾールを使用したオープンラベル試験を行った。この研究では、McGlashanらが開発した前駆状態診断のための包括的な構造化面接である「前駆状態に対する構造化面接」(Structured Interview for Prodromal Syndromes ; SIPS)を用いて行われ、そのなかで各症候の評価基準である「前駆基準である症状の重症度スケール」(Scales of Prodromal Symptoms ; SOPS)によって評定された。その結果、SOPSの総得点で有意な改善が得られたことを報告している。また、脱落例は2例のみであり、病識評価尺度(Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder ; SUMD)においても有意な改善が認められたことより、アリピプラゾールは前駆期治療において、アドヒアランスの良好な薬剤であることが示唆されている。

Woodsら<sup>14)</sup>は、アリピプラゾールを使用したオープンラベルのパイロット研究を発表している。15人の前駆期症例を対象に、アリピプラゾールを増量(5mg/日より開始し、30mg/日まで増量可能)しながら使用し、8週間観察した。その結果、15人中13人が試験期間を最後まで終了し、SOPSの総得点は1週目より有意に改善した。しかし、症例数は少なく、観察期間も短いため、さらなる研究結果が待たれるところである。

その他にも抗うつ薬を使用した研究や神経保護作用が期待される物質を用いた同様の研究も報告されている。

## おわりに

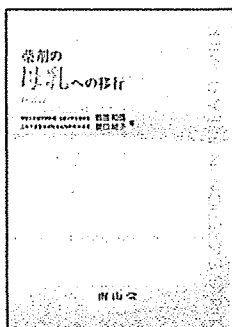
統合失調症における早期介入の治療的意義

を認める研究は、数多く報告されている。その一方で、日本では、長期のDUPに象徴されるようにDUPの短縮への取り組みや前駆期概念の普及が十分に行われているとはいえない。今後は、日本においても前駆期状態への治療のあり方も含めた抜本的検討がなされていくべきである。

#### 文献

- 1) Häfner H et al : Beginn und Früverlauf schizophrener Erkrankungen. In : Klosterkötter J (ed). Frühdiagnostik und Frühbehandlung psychischer Störungen. Bayer-ZNS-Symposium X III. Berlin : Springer-Verlag, pp1-28, 1998
- 2) 水野雅文 : DUP. KEY WORD 精神, 第4版, pp98-99, 先端医学社, 東京, 2007
- 3) Birchwood M et al : Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. Br J Psychiatry Suppl, 172 : 53-59, 1988
- 4) Marshall M et al : Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients : A systematic review. Arch Gen Psychiatry, 62 (9) : 975-983, 2005
- 5) Perkins DO et al : Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia : A critical review and meta-analysis. Am J Psychiatry, 162 (10) : 1785-1804, 2005
- 6) Yamazawa R et al : Duration of untreated psychosis and pathway to psychiatric service in first-episode schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci, 58 (1) : 76-81, 2004
- 7) Falloon IR : Early intervention for first episodes of schizophrenia : A preliminary exploration. Psychiatry, 55 (1) : 4-15, 1992
- 8) Melle I et al : Reducing the duration of untreated first-episode psychosis : Effect on clinical presentation. Arch Gen Psychiatry, 61 (2) : 143-150, 2004
- 9) Melle I et al : Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia : two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. Arch Gen Psychiatry, 65 (6) : 634-640, 2008
- 10) Yung AR et al : Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. Schizophr Bull, 22 (2) : 283-303, 1996
- 11) McGorry PD et al : Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to the first-episode psychosis in clinical sample with subthreshold symptoms. Arch Gen Psychiatry, 59 (10) : 921-928, 2002
- 12) McGlashan TH et al : Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. Am J Psychiatry, 163 (5) : 790-799, 2006
- 13) Kobayashi H et al : Effects of aripiprazole on insight and subjective experience in individuals with an at-risk mental state. J Clin Psychopharmacol, 29 (5) : 421-425, 2009
- 14) Woods SW et al : Aripiprazole in the treatment of the psychosis-An. open label pilot study. Br J Psychiatry Suppl, 191 : s96-101, 2007

#### 南山堂 好評書籍のご案内



## 薬剤の母乳への移行 改訂4版

著者 菅原和信 青森大学薬学部教授／弘前大学名誉教授  
豊口禎子 山形大学医学部附属病院 副薬剤部長

◎B5判 636頁 ◎定価 9,450円 (本体9,000円+税5%)



南山堂

〒113-0034 東京都文京区湯島4-1-11  
TEL 03-5689-7855 FAX 03-5689-7857 (営業)

URL <http://www.nanzando.com>  
E-mail [eigyo\\_bu@nanzando.com](mailto:eigyo_bu@nanzando.com)

## 特集

## 小児科医が知っておくべき思春期の心

## Ⅱ. 訴えや症状からみた心の問題

## 変な声が聴こえる，ありえないことが頭に浮かぶー統合失調症ー

山 澤 涼 子  
水 野 雅 文

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

東邦大学医学部精神神経医学講座

## Key Words

統合失調症

前駆期

精神病様症状体験 (PLEs)

早期介入

要  
旨

小児の統合失調症や，思春期以降に発症する統合失調症の病前期・前駆期に認められる症状について概説した。小児期に微弱な精神病症状が存在することは，その後の精神障害発症と強い関連がある。統合失調症発症後には速やかな薬物療法の開始が不可欠であるが，前駆期においてはセーフティネットの構築や心理社会的介入が優先されるべき場合がある。小児科医と精神科専門医，校医，家族などの連携が重要である。

## はじめに

統合失調症は，およそ100人に1人が罹患する非常にありふれた疾患である。その発症は，15～40歳の間にピークがあり，それ以前の発症はまれとされている。しかし，小児期に発症する統合失調症は確実に存在し，その病態水準や予後は決して楽観を許さないものであることを考えると，きわめて重要な疾患であることは論を待たない。

統合失調症は「誰かが悪口を言っている」「誰かにつけられている」などの幻覚妄想状態，意欲の障害や感情平板化などの症状を特徴としながら，社会機能の喪失など楽観できない経過をたどることがある。また，幻聴や被害妄想といったいわゆる陽性症状が出現する前に，非特異的な症状を呈する前駆期が存在することが明らかとなっている。

近年，統合失調症をはじめとする精神疾患においても，治療の遅れがより不良な予後に結びつくことが明らかとなり，早期介入の重要性が強調されるようになってきた。統合失調症における大脳灰白質の容積減少をはじめとする脳器質的变化は，前駆期や精神病エピソード発症後のきわめて初期に著しく，2～5年後には安定することから，発症早期における治療にこそ力を注ぐべきといえる<sup>1)2)</sup>。統合失調症の前駆期において適切な介入をすることは顕在発症を頓挫させうると考えられており，小児期で観察されるさまざまな前駆症状に気づくことは，こうした観点からも重要である。なお，小児期に発症する統合失調症はearly-onset schizophrenia (18歳以下)，childhood-onset schizophrenia (12あるいは15歳以下)などと表現され，発症年齢による明確な定義はなされていない。

本稿では，小児期にみられる統合失調症の前

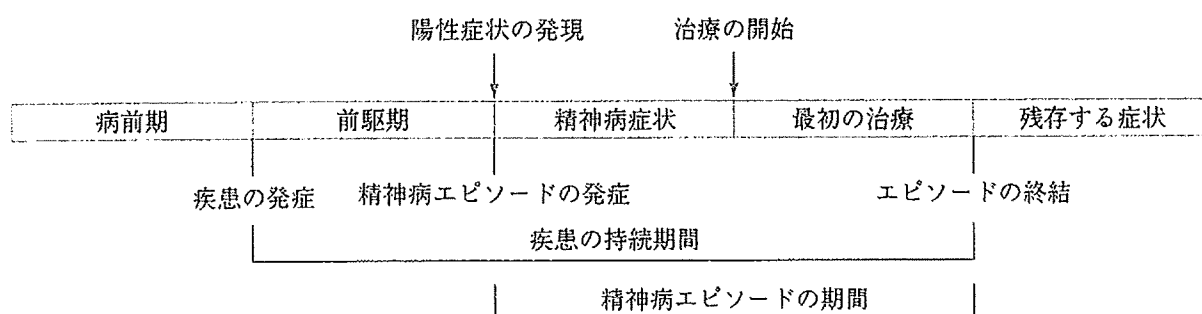


図 統合失調症の初期経過 (文献3) より引用)

駆症状について解説し、前駆症状と予後との関連に関する研究を紹介するとともに、そのような症状を呈した子どもへの介入方法について述べたい。

### 統合失調症の経過

統合失調症の初期経過を図<sup>3)</sup>に示す<sup>4)</sup>。われわれが統合失調症とよぶのは、幻覚や妄想といった精神病症状を呈している精神病エピソード発症後である。しかし、明らかな幻覚妄想を呈する前にさまざまな自覚的、客観的な変化が生じていることは以前から指摘されている。

まず、統合失調症の病前期に認められる発達特徴として、乳幼児期における運動発達の遅れや発語の遅れ、その後の運動発達や言語に関する成績の低さ、特異な行動特徴、対人関係の問題などが報告されている。

前駆期では、非特異的で多様な症状を呈し、すでに疾患は発症していると考えられている。前駆期が始まってから顕在発症に至るまでの時間は個体差が大きいが、Häfnerらによる研究<sup>5)</sup>では、平均4.8年であったと報告されている。前駆期においては、脳構造、認知機能、神経生理学的指標などの生物学的変化がすでにおこっていることが近年、明らかになりつつあるが、いまだ生物学的マーカーとして有用とされるものはない。したがって、客観的な症状や行動の変化から診断せざるを得ないのが現状であるが、前駆期に呈する症状は強迫症状、攻撃性、不安、

抑うつ、チックなどの精神症状に加えて、身体的不定愁訴、不登校、成績の低下など多岐にわたり、いずれも統合失調症に特異的なものではない。

しかしYungらは、前駆症状に関する過去の文献のレビューを行った結果、前駆期の多くで微弱ながらも特徴的な精神病症状が認められることを発見し、前駆状態の診断基準を提示した<sup>6)</sup>。このことをきっかけに、前駆期を診断する包括的評価手法が開発された。こうした操作的診断基準はいずれも非常に時間と労力がかかるものであったが、より簡便なスクリーニング手法として開発されたものにPRIME-Screenがある。Kobayashiらが作成した日本語版を表に示す<sup>7)</sup>。小児ではこのような微弱な精神病症状を体験していても、対象や内容が不明確であることが多いうえ、言語化能力が未熟であるため、自らそうした主体的体験を語ることはまれである。そのため、表にあげたような症状の有無を、わかりやすい平易なことばで、ていねいに尋ねていくことが必要となるであろう。

### 精神病様症状体験 (PLEs) と予後

統合失調症の顕在発症以前に、微弱な精神病症状が出現していることはすでに述べた。1972～1973年に生れた新生児約1,000人を対象としたニュージーランドにおける出生コホート研究では、26歳の時点でなんらかの精神科的診断に該当した人の約半数は、15歳までになんらかの

精神科的診断に該当していたことが明らかにされた<sup>8)</sup>。この出生コホート研究では、11歳時に児童精神科医による評価が行われ、精神病様症状体験 (psychotic-like experiences, 以下 PLEs と略す) の有無が調査されている。PLEs に関する質問項目は下記のとおりである。

①あなたは超能力や読心術などによって、自分の心の中を誰かに読み取られたことはありましたか？

②テレビやラジオからあなただけにメッセージや暗号が送られてきたことがありましたか？

③あなたは誰かに後をつけられたり、こっそり話を聞かれたりされていると感じたことはありましたか？

④あなたは他の人には聞こえない「声」を聞いたことはありましたか？

これらのうち1項目以上に該当した11歳児は、約14%に及んだ。さらに、11歳時点において

表 The PRIME Screen改訂日本語版 (文献7) より引用)

| あてはまる場合                                                                                      |             |             |                 |           |               |          |          |                                             |       |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|-----------|---------------|----------|----------|---------------------------------------------|-------|------|
| 記入の仕方：                                                                                       | 0           | 1           | 2               | 3         | 4             | 5        | 6        |                                             |       |      |
| この1年以内の体験に基づいて、以下の各項目にどの程度あてはまるかを教えてください。<br>おのおのの質問をよく読んで、自分自身の体験をもっともよく言い表している箇所に○をつけて下さい。 | まったくあてはまらない | ほとんどあてはまらない | どちらかといえばあてはまらない | どちらともいえない | どちらかといえばあてはまる | かなりあてはまる | とてもあてはまる | 左欄で4～6と答えた方は、それがどの程度続いていますか<br>(あてはまる期間に○を) |       |      |
| 4, 5, 6にあてはまる場合は、その期間を右欄に7, 8, 9で答えてください。                                                    |             |             |                 |           |               |          |          | 1月以内                                        | 1月～1年 | 1年以上 |
| すべての質問にお答えください。                                                                              |             |             |                 |           |               |          |          |                                             |       |      |
| a. 説明できないような奇妙で普通でない物事が自分の周りでおきていると感じることがある                                                  | 0           | 1           | 2               | 3         | 4             | 5        | 6        | 7                                           | 8     | 9    |
| b. 将来を予見することができると感じている                                                                       | 0           | 1           | 2               | 3         | 4             | 5        | 6        | 7                                           | 8     | 9    |
| c. 自分の考えや感情、行動が何かに干渉される、あるいは支配されるように感じる                                                      | 0           | 1           | 2               | 3         | 4             | 5        | 6        | 7                                           | 8     | 9    |
| d. 迷信を信じて普段とはまったく違う行動をとった経験がある                                                               | 0           | 1           | 2               | 3         | 4             | 5        | 6        | 7                                           | 8     | 9    |
| e. 経験したり感じたりすることが現実なのか、空想や夢の一部なのかわからなくなって混乱することが時々ある                                         | 0           | 1           | 2               | 3         | 4             | 5        | 6        | 7                                           | 8     | 9    |
| f. 他人に自分の考えが自然に伝わってしまったり、自分に他の考えが自然に伝わってしまったりすることはおこりえることだと思う                                | 0           | 1           | 2               | 3         | 4             | 5        | 6        | 7                                           | 8     | 9    |
| g. 誰かが自分に危害を加えることを企(たくら)んでいたり、あるいは実際にされかねないと感じることがある                                         | 0           | 1           | 2               | 3         | 4             | 5        | 6        | 7                                           | 8     | 9    |
| h. 自分にはもって生れた以上に特殊な才能や超自然的な能力があると信じている                                                       | 0           | 1           | 2               | 3         | 4             | 5        | 6        | 7                                           | 8     | 9    |
| i. 自分の心にいたずらされているように感じる                                                                      | 0           | 1           | 2               | 3         | 4             | 5        | 6        | 7                                           | 8     | 9    |
| j. 近くに誰もいないのに、誰かの発する音を聞いたり、誰かがぶつぶつ言っていたり喋っているのを聞いたりしたことがある                                   | 0           | 1           | 2               | 3         | 4             | 5        | 6        | 7                                           | 8     | 9    |
| k. 自分が考えていることを他の人に声に出して言われたように感じる                                                            | 0           | 1           | 2               | 3         | 4             | 5        | 6        | 7                                           | 8     | 9    |

PLEs体験をしていることがその後の統合失調症様障害発症と強く関連していること、体験が重症であるほど後の発症との関連が強くなることが報告された。加えて、PLEsは統合失調症様障害を疾患特異的に予想することが明らかとなり、運動発達の遅れなど他の病前発達特徴とも有意な関連が認められた。

Nishidaらは、5,000人以上の中学生を対象としたPLEs関連項目を含む無記名自記式質問紙調査を実施している<sup>9)</sup>。対象者の平均年齢は13.5歳であったが、15.2%の子どもにPLEsが認められることが明らかとなった。さらに、体験しているPLEsの重症度が高いほど、抑うつや不安などの非特異的な精神症状の重症度も有意に高く、心配事や悩み事を相談できる他者の数が有意に少ないことも明らかとなった。つまり、PLEsを体験することが多様な精神保健的問題や生活上の困難と結びついているうえ、それを誰にも相談できない孤立した状況におかれていることが確認されたことになる。

### 統合失調症前駆期への介入

統合失調症顕在発症例に対する治療として、薬物療法がもっとも重要であることは議論の余地はない。顕在発症してから薬物治療が開始されるまでの時間が短いと、よりよい予後が期待できることは、多くの研究結果からすでに明らかとなっている<sup>10) 11)</sup>。小児の場合、成人と比べて薬物療法により慎重になるべきであるのは間違いないことであり、従来型抗精神病薬よりも錐体外路症状などの副作用の発現が少ない非定型抗精神病薬を用いるなど、副作用のプロフィールなどを注意深く検討したうえで少量から開始すべきである。しかし、慎重になりすぎるあまり時機を逸することがあってはならない。

それに対して、前駆期における介入については近年、その有効性を主張する論文が増しているものの、倫理的な問題も含め議論の余地があ

る。前述した操作的診断基準を用いて発症のおそれがきわめて高い状態 (ultra high risk:UHR) にあると診断された例でも、顕在発症に至るものは約40%とされており、多くの偽陽性が含まれているからである。偽陽性の中には、適切な介入がなされたことにより発症を回避できた偽偽陽性とよぶべき症例も含まれており、その評価は慎重に行う必要があるが、半数を超える偽陽性が含まれる中でUHRであると早期に判断することは、いくつかの問題点をはらんでいる。

精神疾患に対する高いスティグマ (stigma: 偏見) が存在する社会において、精神疾患の前駆状態にあると判断した場合、その結果をどのように本人や親に伝えるかということは大きな問題である。伝えかたを誤ると、過剰な不安や絶望感を抱かせる結果となったり、本人の自信を喪失する危険性も生じうる。さらに、学校におけるいじめの対象になるリスクや、顕在発症前から積極的な介入を行うことで「レッテル貼り」になる可能性に対する懸念の声もあると思われる。しかし、われわれ医療者の前に来た時点で、自覚的もしくは客観的な不調や困難が存在するわけであり、その困っていることに焦点をあてた適切な介入を行うことに異論はないであろう。

精神病状態の顕在発症前であっても、明確な精神症状を呈している場合には薬物療法を選択することは十分に考えうる。成人を対象とした研究ではあるが、前駆期症例に対する非定型抗精神病薬の有効性を示す報告がいくつか発表されている<sup>12) 14)</sup>。ただし若年者、とくに小児においては、非定型抗精神病薬であっても錐体外路症状などの副作用を呈しやすいことから、低用量での使用が推奨される。さらに近年、ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid:DHA) やエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid:EPA) などの $\omega$ 3脂肪酸に神経保護作用が期待されており、前駆期症例に対する有効性を検証

する研究も報告されている<sup>15)</sup>。また、症状に応じて抗うつ薬や抗不安薬などを使用することも有効である。

前駆症状を呈するものの多くは思春期にあり、正常な心理過程としての発達課題を抱えている。こうした思春期心性を理解しつつ、前駆期にある子どもが抱えている日常生活上の困難に焦点をあてた心理社会的介入を行うことは、どの症例においても有効である。精神科的な症状よりも、学校への説明や調整、今後の進路についてなど日常生活の基本的な問題を解決することが、子どもにとってはより切実な問題であることもまれではない。担任、校医、家庭、地域との連携を図り、子どもが安心できる体制、セーフティネットを整備することが、治療を有効に進めるうえで欠かせない。

家庭環境は患者の精神状態に大きな影響を与えるとされており、小児ではとくにその影響力が大きいと考えられるため、家族に対する働きかけはきわめて重要である。また、患者である本人が自らの体験を十分に言語化できないことを考えると、問題を明確にし精神状態を正確に評価するためには、家族からの情報は欠かすことができない。家族からも十分に話を聴き、家族との信頼関係を形成することなしに本人の治療を進めることは不可能である。家族の不安を取り除くことで、安定した家庭環境が提供されることも期待される。

### 小児科のDrへ

統合失調症やその前駆状態にあるなど精神科的問題を抱えた子どもが小児科を受診したとき、自らの精神症状を語ることはむしろまれである。精神的な問題よりも、頭痛や腹痛、だるさなど身体的不定愁訴を訴えて受診することが圧倒的に多いのではないかと推測される。身体的な問題としては説明のつかない症状を訴える子どもを診たときには、本人および家族に一見症状と

は関係ないと思われるような日常生活の様子を尋ねていただくとよいと思われる。日々の生活の中で、元気のなさや不眠、食欲低下、学業成績の低下など精神疾患の前駆症状を思わせる変化が認められたときに、PRIME-ScreenやPLEsの質問にあるような体験について、子どもにとってわかりやすく抵抗感のない表現で尋ねていくと、微弱な精神病症状の存在が明らかになることがある。

前述したように、微弱であっても精神病症状の存在は、その後の精神病発症と強く結びついている。そのため、精神病症状の存在が疑われた場合は、精神科の専門医との連携が必要になってくると考える。精神科を受診することには、本人以上に親が抵抗感を示すことが容易に予想されるが、精神病だから精神科を受診するのではなく、精神科的問題に発展しないためのアドバイスを受けるといった趣旨の説明をすると比較的受け入れられやすい。医師の前では口にしなくても、そうした問題を抱えた子どもへの対応に悩んでいる親は多く、親に対する援助も受けられる旨を十分に説明すると、精神科受診により積極的になれると思われる。

前述したPLEsに関する調査結果に基づけば、より重症なPLEsを体験している子どもほど、なんらかの心身の不調のために医療機関を受診している可能性が高い。つまり、統合失調症をはじめとした精神病発症のリスクが高い子どもは早い時期から医療者の前に現れていることが示唆されており、子どもの抱える精神的問題を早期発見し、早期介入するための重要な役割を小児科医が背負っているといえる。今後ますます、小児科医と精神科専門医との連携が重要になってくるものと考えられる。

### 又 献

- 1) Birchwood M, McGorry P, Jackson H: Early intervention in schizophrenia. Br J Psychiatry 170:2-5, 1997

- 2) 水野雅文・編：統合失調症の早期診断と早期介入。中山書店，東京，2009
- 3) 水野雅文，山澤涼子：初回エピソード分裂病の未治療期間（DUP）と治療予後。Schizophrenia Frontier 3:35-39, 2002
- 4) 山澤涼子，水野雅文：早期介入と治療予後。Schizophrenia Frontier 6:42-46, 2005
- 5) Häfner H et al.: Beginn und Frühverlauf schizophrener Erkrankungen. Klosterkötter J ed., Frühdiagnostik und Frühbehandlung psychischer Störungen, Bayer-ZNS-Symposium XIII, Springer-Verlag, Berlin, 1-28, 1998
- 6) Yung A et al.: Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. Br J Psychiatry 172 (Suppl.):14-20, 1998
- 7) Kobayashi H et al.: A self-reported instrument for prodromal symptoms of psychosis: Testing the clinical validity of the PRIME Screen-Revised (PS-R) in a Japanese population. Schizophr Res 106:356-362, 2008
- 8) Kim-Cohen J et al.: Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorders: Developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. Arch Gen Psychiatry 60:709-717, 1995
- 9) Nishida A et al.: Associations between psychotic-like experiences and mental health status and other psychopathologies among Japanese early teen. Schizophr Res 99:125-133, 2008
- 10) Perkins DO et al.: Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: A critical review and meta-analysis. Am J Psychiatry 162:1785-1804, 2005
- 11) Yamazawa R et al.: Association between duration of untreated psychosis, premorbid functioning, and cognitive performance and the outcome of first-episode schizophrenia in Japanese patients: A prospective study. Aust N Z J Psychiatry 42:159-165, 2008
- 12) McGorry PD et al.: Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to the first-episode psychosis in clinical sample with subthreshold symptoms. Arch Gen Psychiatry 59:921-928, 2002
- 13) McGlashan TH et al.: Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. Am J Psychiatry 163:790-799, 2006
- 14) Kobayashi H et al.: The effects of aripiprazole on insight and subjective experience in individuals with an at-risk mental state. J Clin Psychopharmacol 29:421-425, 2009
- 15) Berger G et al.: Neuroprotection in emerging psychotic disorders. Early Interv Psychiatry 1:114-127, 2007

---

著者連絡先

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1  
 東邦大学医学部精神神経医学講座  
 水野雅文

## Effects of the CYP2D6\*10 alleles and co-medication with CYP2D6-dependent drugs on risperidone metabolism in patients with schizophrenia

Tatsubiko Yagihashi<sup>1,2</sup>, Masafumi Mizuno<sup>3</sup>, Bun Chino<sup>4</sup>, Yuji Sato<sup>2</sup>, Kei Sakuma<sup>5</sup>, Toru Takebayashi<sup>6</sup>, Takahashi Takao<sup>1</sup> and Kenjiro Kosaki<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Center for Clinical Research, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Department of Neuropsychiatry, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>4</sup>Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>5</sup>Asaka Hospital, Koriyama City, Japan

<sup>6</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

**Objective** Risperidone is converted to 9-hydroxyrisperidone by CYP2D6. Two parameters were used to examine the influences of CYP2D6 polymorphism and of co-medication on risperidone metabolism: the risperidone:9-hydroxyrisperidone concentration ratio (R:9-OHR ratio) and the sum of the risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations divided by the dose (C:D ratio). We evaluated the effect of the CYP2D6\*10 allele, which is a prevalent mutant allele among East Asians.

**Methods** Genotyping using the P450 microarray system was performed for 89 Japanese patients with schizophrenia receiving risperidone. The patients with CYP2D6\*1/\*1, \*1/\*2, or \*2/\*2 were classified as Group 1, those with one CYP2D6\*10 allele (CYP2D6\*1/\*10 or \*2/\*10) were classified as Group 2, and those with two CYP2D6\*10 alleles were classified as Group 3. The R:9-OHR and C:D ratios were analyzed using two-way ANOVAs with the CYP2D6 genotype and co-medication with CYP2D6-dependent drugs as independent variables.

**Results** Both the “genotype” and the “co-medication” factors had significant impacts on the R:9-OHR ratio ( $p = 0.011$ ,  $p < 0.001$ ). The “genotype” factor also had a significant impact on the C:D ratio ( $p = 0.032$ ). However, the “co-medication” factor did not have a significant impact on the C:D ratio ( $p = 0.129$ ).

**Conclusions** The CYP2D6\*10 polymorphism and the presence of co-medication exerted significant influences on the pharmacokinetics of risperidone. Copyright © 2009 John Wiley & Sons, Ltd.

**KEY WORDS** — risperidone; schizophrenia; CYP2D6; pharmacogenetics

### INTRODUCTION

Risperidone, one of the most frequently prescribed antipsychotics, has potent antagonistic properties for both dopamine D2 and serotonin-5HT2 receptors (Janssen *et al.*, 1988; Leysen *et al.*, 1988). It is highly regarded for its efficacy towards both positive and negative symptoms of schizophrenia, along with its relatively mild extrapyramidal side effects when compared to typical antipsychotics (Chouinard and Arnott, 1993). Orally administered risperidone reaches the steady-state level of concentration in the plasma compartment promptly in 24 h (Heykants *et al.*, 1994),

and is mainly metabolized through hydroxylation by the liver cytochrome P450(CYP) system to 9-hydroxyrisperidone (Fang *et al.*, 1999; Prior and Baker, 2003). Because the efficacy of 9-hydroxyrisperidone is comparable to that of its parent compound, the pharmacologic activity of risperidone can be expressed as the sum of the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone (Huang *et al.*, 1993). As the D2 receptor occupancy correlates with the sum of the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone (Regenthal *et al.*, 2005), it is regarded as a more important parameter than the concentration of risperidone alone for estimating clinical effectiveness and adverse drug reactions in risperidone pharmacotherapy.

Substantial inter-individual variability has been observed in the relationship between oral dose of

\* Correspondence to: K. Kosaki, Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. Tel: 81 3-3353-1211. Fax: 81 3-5379-1978.  
E-mail: kkosaki@sc.itc.keio.ac.jp

risperidone and its steady-state plasma concentrations. This variability has been partly accounted for by age, body weight, and sex (Balant-Gorgia *et al.*, 1999; de Leon *et al.*, 2007). Recently, inter-individual variability has also been ascribed to genetic factors, in particular polymorphisms at the CYP2D6 locus, which is highly polymorphic with more than 50 polymorphisms. According to studies on CYP2D6-dependent drugs such as debrisoquine and sparteine, approximately 6–10% of Caucasian populations and 1% of Asian populations exhibit poor metabolizer (PM) phenotype (Bertilsson *et al.*, 2002). This PM phenotype has been associated with homozygosity for the CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, and CYP2D6\*5 alleles. East Asians are unique in that the CYP2D6\*10 allele, which encodes a low active form of enzyme, is highly prevalent with approximate allele frequency of 40–50% (Bradford, 2002; Johansson *et al.*, 1994). The CYP2D6\*2 allele, relatively prevalent in the Japanese population (approximately 10%) (Iwashima *et al.*, 2007), does not result in decreased activity, and can thus be regarded as wild type (Tateishi *et al.*, 1999). In addition, some patients exhibit ultrarapid metabolizer (UM) phenotype because they carry three or more functional copies of the active CYP2D6 gene and thus overexpress the CYP2D6 enzyme (Dahl *et al.*, 1995). As the aliphatic hydroxylation of risperidone is performed mainly by CYP2D6, the risperidone:9-hydroxyrisperidone concentration ratio is a useful index of CYP2D6 enzymatic activity, with a increased ratio indicating a PM phenotype or the presence of a CYP2D6 inhibitor (Ereshefsky, 1996).

Several subsets of CYP2D6 mutant alleles have been studied in terms of their effect on the dose-concentration relationship of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. The effects of CYP2D6\*3, \*4, \*5, \*6 alleles and duplicated alleles among Caucasians with schizophrenia were examined in a previous report, and the risperidone:9-hydroxyrisperidone concentration ratio was found to be higher in homozygotes or compound heterozygotes with the CYP2D6\*4 and \*5 alleles than in individuals with the wild type and higher in heterozygotes with the CYP2D6\*4 or \*5 allele than in individuals with the wild type (Scordo *et al.*, 1999). The effect of the CYP2D6\*10 allele among East Asian populations has been examined in several studies, all of which concluded that the risperidone:9-hydroxyrisperidone concentration ratio was higher in subjects with the CYP2D6\*10 allele than in those with the wild type (Cho and Lee, 2006; Mihara *et al.*, 2003; Roh *et al.*, 2001). Despite the limited numbers of CYP2D6 alleles investigated in these studies, their results suggest significant association between some of the CYP2D6

alleles and the risperidone metabolism. Comprehensive genotyping of the CYP2D6 locus has so far been laborious and time-consuming. The recent advent of the microarray technology developed by Roche Molecular Systems and Affymetrix has allowed prompt genotyping of major polymorphisms, including gene deletions and duplications (Heller *et al.*, 2006).

Recent studies have revealed that concomitant administration of CYP2D6-dependent drugs affects risperidone metabolism. For instance, phenothiazines and butyrophenones are known to compete with risperidone for CYP2D6 (Nakagami *et al.*, 2005; Suzuki *et al.*, 1997, 2001). Some antidepressants not infrequently co-administered for schizophrenia with risperidone are also known to affect risperidone metabolism (DeVane and Nemeroff, 2001). Although their specific competition with risperidone has not been documented, the drugs metabolized by CYP2D6 can also potentially compete with risperidone (Spina *et al.*, 1991). Some commonly prescribed drugs, such as stomachics, antibiotics, and antiarrhythmic agents, are also metabolized by CYP2D6, and can thus act as competitors (Castberg *et al.*, 2005; Hara *et al.*, 2005; Madeira *et al.*, 2004; Yasui-Furukori *et al.*, 2007). As CYP2D6 metabolizes a wide variety of substrates, potential competitive inhibition by co-medication can be expected. In addition, inhibitors such as paroxetine are more potent than competitive inhibitors; these drugs tightly bind to the enzyme active site, leading to long-lasting inactivation. Such inhibitors are known as “mechanism-based inhibitors” (Fontana *et al.*, 2005). Previous studies have revealed that CYP2D6-dependent drugs affect risperidone metabolism. However, it still remains unknown how CYP2D6\*10 alleles affect risperidone metabolism when co-administered with CYP2D6-dependent drugs.

In the present study, we used a microarray-based comprehensive genotyping method to evaluate the influence of CYP2D6 mutant alleles and CYP2D6-dependent co-medication on the metabolism of risperidone.

## MATERIALS AND METHODS

### *Subjects*

The subjects comprised 90 Japanese patients with schizophrenia (58 men and 32 women) who fulfilled the DSM-IV criteria for schizophrenia and were hospitalized at Asaka Hospital, Fukushima, Japan, because of a chronic clinical course and treatment-resistant symptoms. One male patient with severe chronic renal failure that was likely to affect

risperidone metabolism was excluded from later analyses. All the patients had received risperidone 1.0–15.0 mg/day (median 6.0 mg) orally twice or three times daily. Dose selection for each patient was made by the psychiatrists in charge based on clinical picture and severity. All the patients had received risperidone for more than 1 week before the study. Fifty-eight patients (65.2%) also received co-medications that are reported to be CYP2D6-dependent: levomepromazine (Suzuki *et al.*, 1997), chlorpromazine (Suzuki *et al.*, 2001), bromperidol (Suzuki *et al.*, 1997), haloperidol (Suzuki *et al.*, 2001), olanzapine (Gossen *et al.*, 2002), paroxetine (Spina *et al.*, 2001), fluvoxamine (D'Arrigo *et al.*, 2005), amitriptyline (Castberg *et al.*, 2005), maprotiline (Brachtendorf *et al.*, 2002), terbinafine (Castberg *et al.*, 2005, Yasui-Furukori *et al.*, 2007), cimetidine (Madeira *et al.*, 2004), mexiletine (Hara *et al.*, 2005). The patients' compliance was confirmed by the nursing staff. The Ethics Committee at the Keio University Hospital approved the study protocol, and all the subjects gave written informed consent to participate in the study.

#### *Analysis of plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone*

Trough risperidone levels were measured using an early morning blood sample taken before the morning risperidone dose was given. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone were measured using the liquid chromatography-mass spectrometry-mass spectrometry (LC/MS/MS) method of Remmerie (Remmerie *et al.*, 2003) with slight modifications. We mainly used two parameters to interpret plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone: (1) the risperidone:9-hydroxyrisperidone concentration ratio (R:9-OHR ratio) and (2) the sum of the risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations divided by the dose (C:D ratio).

#### *Genotyping of CYP2D6 and classification*

Genotyping of CYP2D6 was performed using the AmpliChip CYP450 test DNA chip (Roche Diagnostics, K.K., Tokyo, Japan). The AmpliChip CYP450 test identified 33 known CYP2D6 alleles (CYP2D6\*1, \*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*9, \*10AB, \*11, \*14A, \*14B, \*15, \*17, \*19, \*20, \*25, \*26, \*29, \*30, \*31, \*35, \*36, \*40, \*41, \*1 × N, \*2 × N, \*4 × N, \*10 × N, \*17 × N, \*35 × N, \*41 × N) (Iwashima *et al.*, 2007; Heller *et al.*, 2006). As the CYP2D6\*2 allele has been reported to be almost equal to the CYP2D6\*1 allele in enzymatic activity (Tateishi *et al.*, 1999), CYP2D6\*1 and \*2 alleles are

considered as wild type alleles. The patients were classified into four groups according to their CYP2D6 genotypes. Those carrying two wild type alleles were classified as Group 1 (CYP2D6\*1/\*1, \*1/\*2, or \*2/\*2). Those with one CYP2D6\*10 allele and one wild type allele were classified as Group 2 (CYP2D6\*1/\*10 or \*2/\*10), and those with two CYP2D6\*10 alleles as Group 3 (CYP2D6\*10/\*10). The patients without CYP2D6\*1, \*2, or \*10 alleles were excluded from subsequent statistical analyses.

#### *Statistical analysis*

Patients were categorized according to two factors: CYP2D6 genotype ("genotype" factor), and co-medication with CYP2D6-dependent drugs ("co-medication" factor). Natural logarithmic transformations of the R:9-OHR and C:D data were used to improve normality before performing the subsequent statistical analyses. To determine the independent effects of the "genotype" and "co-medication" factors on the R:9-OHR ratio and the C:D ratio, comparisons between groups were accomplished using two-way ANOVAs.

Next, multiple linear regression analyses were performed using the log-transformed R:9-OHR and C:D ratios as dependent variables to explore the determinants and to evaluate the direction and magnitude of the effects. Biologically plausible predictors (CYP2D6 genotype, presence of co-medication with CYP2D6-dependent drugs, age, weight, and sex) were used as independent variables. The stepwise method was utilized, and an *F* value greater than 2.0 was used for variable removal. The statistical analyses were performed with SPSS 15.0J software. A *p*-value of 0.05 or less was regarded as significant.

## RESULTS

#### *Description of the patients*

CYP2D6 genotypes were identified in all the patients (*n* = 89). The allele frequencies of CYP2D6\*1, CYP2D6\*2, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5, CYP2D6\*10, CYP2D6\*14B, CYP2D6\*41, and CYP2D6\*1 × N, CYP2D6\*10 × N were 44.3, 14.6, 0.6, 5.0, 31.5, 0.6, 2.2, 0.6, and 0.6%, respectively. Twenty-nine patients with CYP2D6\*1/\*1 (*n* = 16), \*1/\*2 (*n* = 10), or \*2/\*2 (*n* = 3) were classified as Group 1. Thirty-seven patients with CYP2D6\*1/\*10 (*n* = 30) or \*2/\*10 (*n* = 7) were classified as Group 2. Seven patients with CYP2D6\*10/\*10 (*n* = 7) were classified as Group 3. Sixteen patients carried other genotypes, either

CYP2D6\*1/\*5 ( $n = 1$ ), \*1/\*14B ( $n = 1$ ), \*1/\*41 ( $n = 4$ ), \*2/\*5 ( $n = 3$ ), \*5/\*10 ( $n = 5$ ), \*1/\*1  $\times$  N ( $n = 1$ ), or \*4/\*10  $\times$  N ( $n = 1$ ). The demographic backgrounds of the respective groups are presented in Table 1.

#### Association between CYP2D6\*10 and metabolism of risperidone

We performed two-way ANOVAs for the log-transformed R:9-OHR and C:D data using "genotype" and "co-medication" as independent variables. Among the patients without concomitant CYP2D6-dependent drug administration, the median R:9-OHR ratios in Group 1 ( $n = 12$ ), Group 2 ( $n = 10$ ), and Group 3 ( $n = 3$ ) were 0.08, 0.14, and 0.73, respectively. Among the patients with concomitant CYP2D6-dependent drug administration, the median R:9-OHR ratios in Group 1 ( $n = 17$ ), Group 2 ( $n = 27$ ), and Group 3 ( $n = 4$ ) were 1.10, 1.48, and 1.10, respectively. As shown in Figure 1a, both the "genotype" and "co-medication" factors had a significant impact on the R:9-OHR ratio ( $p = 0.011$  and  $p < 0.001$ , respectively). Among the patients without concomitant CYP2D6-dependent drug administration, the median C:D ratios in Groups 1, 2, and 3 were 8.7, 9.0, and 11.7 ng/ml/mg, respectively. Among the patients with concomitant CYP2D6-dependent drug administration, the median C:D ratios in Groups 1, 2, and 3 were 9.6, 12.9, and 18.6 ng/ml/mg, respectively. The "genotype" factor had a significant impact on the C:D ratio ( $p = 0.032$ ), indicating that the C:D ratio increased in proportion to the number of CYP2D6\*10 alleles. However, the "co-medication" factor did not have a statistically significant impact on the C:D ratio ( $p = 0.129$ , Figure 1b). In Group 1, one patient with CYP2D6\*1/\*2\*2 genotype exhibited an unexpectedly high C:D ratio of 45.0 ng/ml/mg. He was receiving high doses of bromperidol (15 mg/day) and chlorpromazine (75 mg/day) (Figure 1b).

#### Multiple linear regression model predicting the R:9-OHR ratio and C:D ratio

A multiple linear regression model of log-transformed R:9-OHR yielded a significant coefficient of determination ( $R^2 = 0.59$ ,  $p < 0.001$ ) and the following statistically significant contributory variables: homozygosity for the CYP2D6\*10 allele ( $p = 0.023$ ), and concomitant CYP2D6-dependent drug use ( $p < 0.001$ ). Heterozygosity for the CYP2D6\*10 allele, age, weight, and sex were eliminated by the stepwise method and were thus regarded as having minimal influence on the R:9-OHR ratio (Table 2). The multiple

Table 1. Summary of the patients' characteristics

|                                                            | Total<br>( $n = 89$ ) | Group 1<br>( $n = 29$ ) | Group 2<br>( $n = 37$ ) | Group 3<br>( $n = 7$ ) | Others<br>( $n = 16$ ) |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Median age in years (IQR)                                  | 57 (53–64)            | 57 (49–64)              | 59 (54–67)              | 61 (56–64)             | 57 (54–63)             |
| Number of males (%)                                        | 57 (64.0%)            | 18 (62.1%)              | 25 (67.6%)              | 5 (71.4%)              | 9 (56.3%)              |
| Median weight in kg (IQR)                                  | 57.0 (48.0–66.0)      | 57.0 (52.0–68.0)        | 58.6 (48.0–65.0)        | 58.0 (47.0–64.0)       | 55.4 (43.5–66.5)       |
| Median BMI (IQR)                                           | 22.8 (19.8–25.1)      | 22.9 (20.7–25.5)        | 22.8 (19.7–25.1)        | 21.6 (19.3–23.5)       | 22.7 (20.5–24.4)       |
| Number of smokers (%)                                      | 35 (39.3%)            | 15 (51.7%)              | 12 (32.4%)              | 3 (42.9%)              | 5 (31.3%)              |
| Number receiving CYP2D6-dependent drugs (%)                | 58 (65.2%)            | 17 (58.6%)              | 27 (73.0%)              | 4 (57.1%)              | 10 (62.5%)             |
| Median oral dose of risperidone, mg/day (IQR)              | 6 (4–6)               | 6 (3–9)                 | 6 (4–6)                 | 4 (3–6)                | 6 (4–6)                |
| Median concentration per risperidone dose (ng/ml/mg) (IQR) | 4.4 (1.5–8.5)         | 1.7 (0.7–5.3)           | 4.9 (1.6–10.5)          | 8.0 (5.0–8.2)          | 4.5 (2.8–8.8)          |
| Risperidone                                                | 6.1 (4.1–9.1)         | 5.8 (3.8–8.1)           | 5.4 (4.3–8.2)           | 8.2 (6.8–9.2)          | 5.6 (3.8–10.3)         |
| 9-hydroxyrisperidone                                       | 11.6 (8.2–15.8)       | 8.7 (7.0–13.2)          | 12.6 (8.2–16.4)         | 14.5 (11.7–19.9)       | 11.4 (8.8–15.1)        |
| Risperidone + 9-hydroxyrisperidone                         | 0.75 (0.15–1.56)      | 0.41 (0.09–1.13)        | 1.05 (0.18–1.82)        | 0.76 (0.68–1.31)       | 0.77 (0.45–1.49)       |
| Median ratio of Risperidone:9-hydroxyrisperidone (IQR)     |                       |                         |                         |                        |                        |

The patients with CYP2D6\*1/\*1, \*1/\*2, or \*2/\*2 are classified as Group 1, those with one CYP2D6\*10 allele (\*1/\*10 or \*2/\*10) as Group 2, and those with two CYP2D6\*10 alleles as Group 3. The patients with other genotypes are summarized under "Others." The CYP2D6-dependent drugs are levomepromazine, chlorpromazine, bromperidol, haloperidol, olanzapine, paroxetine, fluvoxamine, amitriptyline, maprotiline, terbinafine, cimetidine, and mexiletine.

IQR, interquartile range; BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared).

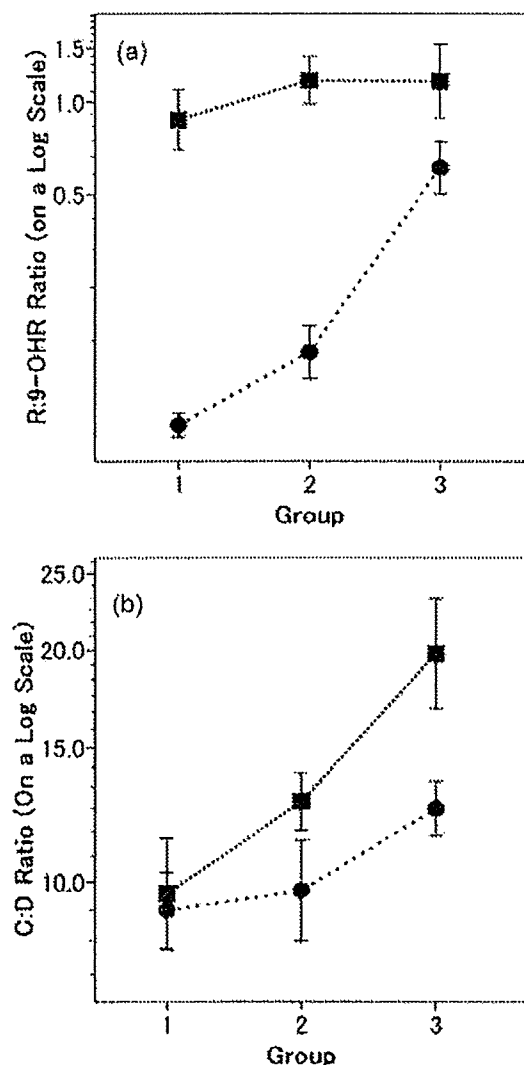


Figure 1. The median values of the R:9-OHR and C:D ratios are shown: circles, non-co-medication group; squares, co-medication group; error bars, standard error. Group 1 comprises patients with CYP2D6\*1/\*1, \*1/\*2, or \*2/\*2 ( $n=29$ ); Group 2 comprises patients with CYP2D6\*1/\*10 or \*2/\*10 ( $n=37$ ), and Group 3 comprises patients with CYP2D6\*10/\*10 ( $n=7$ ). (a) The natural logarithmic-transformed R:9-OHR ratio was analyzed using a two-way ANOVA with the CYP2D6 genotype ("genotype" factor,  $p=0.011$ ) and co-medication with CYP2D6-dependent drugs ("co-medication" factor,  $p<0.001$ ) as independent variables. (b) The natural logarithmic-transformed C:D ratio was analyzed using a two-way ANOVA with "genotype" ( $p=0.032$ ) and "co-medication" ( $p=0.129$ ) as independent variables.

linear regression model of log-transformed C:D yielded a significant coefficient of determination ( $R^2=0.31$ ,  $p<0.001$ ) and the following statistically significant contributory variables: homozygosity for the CYP2D6\*10 allele ( $p=0.043$ ), concomitant CYP2D6-dependent drug use ( $p=0.011$ ), age

( $p=0.002$ ), and weight ( $p=0.015$ ). Heterozygosity for the CYP2D6\*10 allele and sex were eliminated by the stepwise method and were thus regarded as having minimal influence on the C:D ratio (Table 2).

## DISCUSSION

It is concluded that the CYP2D6\*10 polymorphism exerts significant influences on the pharmacokinetics of risperidone. Furthermore, co-medication with CYP2D6-dependent drugs contributes to the effect of CYP2D6\*10 polymorphism on risperidone metabolism.

We first evaluated the patients to whom CYP2D6 dependent-drugs were not co-administered, because it is well established that co-administration significantly affects risperidone metabolism (Murray, 2006). Among those who were taking risperidone but no other CYP2D6-dependent drugs, a significant association was observed between the number of CYP2D6\*10 alleles and the R:9-OHR ratio. These results were in accordance with previous studies of East Asian populations (Cho and Lee, 2006; Mihara *et al.*, 2003; Roh *et al.*, 2001). The present study not only replicates but also reinforces the conclusions of the previous studies, since the microarray-based approach made our CYP2D6 genotyping procedure more comprehensive. The genotyping assay in the previous studies specifically targeted the CYP2D6\*10 allele and a limited number of other alleles such as CYP2D6\*3, \*4, and \*5 (Cho and Lee, 2006; Mihara *et al.*, 2003; Roh *et al.*, 2001). This type of assay may not have detected other infrequent but important hypomorphic alleles such as CYP2D6\*6, \*9, \*14, \*17, \*36, and \*41, all of which may therefore have been misclassified as CYP2D6\*1 (wild type) alleles. To investigate the intrinsic enzymatic activity of respective CYP2D6 alleles, our study has an important methodological advantage in that the AmpliChip CYP450 test enables an exact classification that cannot be obtained by the hitherto employed methods.

A novel finding of our study is that the C:D ratio was dependent on the number of CYP2D6\*10 alleles. An association between the number of CYP2D6\*10 alleles and the C:D ratio has not been previously reported. In the present study, however, the median C:D ratio among \*10/\*10 homozygotes in the non-co-medicated group was 1.34-fold higher than that among wild type individuals in the same group. In the co-medicated group, the median C:D ratio among \*10/\*10 homozygotes was 1.9-fold higher than that among wild type individuals. Thus, the C:D ratio increased as the number of \*10 alleles increased. Furthermore, the