

よびそれ以外の関連疾患をも含むすべての精神病群として集計・解析しているが、統合失調症のみの群における転帰がやや不良である。長崎大学では、長崎県内の精神科医療機関の協力を得て、長崎市に居住し1979～1980年の2年間に統合失調症を新たに発症した症例を発見し長期追跡調査する研究を継続的に行ってきた。対象は、初発の統合失調症と診断された107例のうち、発症から15年間の追跡調査に協力された事例であり、調査時点別に対象例数は多少異なるがおおむね60%の追跡率である。これらの長期追跡研究の結果²⁵⁾²⁶⁾では、まず、ICD-9で診断された場合とICD-10で診断された場合の15年後転帰をみると、特に破瓜型ではICD-9からICD-10に類型変更がなかった群で転帰不良の頻度が高く、ICD-10破瓜型における転帰は深刻な状況にあることが示唆された。特に長崎では慢性持続型とみなされ入院治療を受ける頻度が高く、GAFスコアの分布でも重症例が多かった。これらをまとめたHarrisonら²⁷⁾と筆者ら²⁸⁾は次のように記載している。①約75%が追跡調査され、生存例の約半数は良好な転帰を確認できたが、調査センター間で

の差異がきわめて大きかった。②発症から早期(2年後まで)の転帰のパターンが15年後転帰の強力な予測因子となりうるが、地域による差異が少くない。③社会文化的状況が長期転帰を修飾することが示唆された。④長期の改善をもたらすためには、薬物療法に加えて、社会的治療を含む介入プログラムが重要であろう。

このようにこれまでの代表的な大規模先行研究[Lausanne study(Ciampi ら, 1976年)²⁹⁾, Burghölzli study(Bleuler, 1972年)³⁰⁾, Vermont study(Harding ら, 1987年), Chicago study(Marengo ら, 1991年)³¹⁾, ISOs study(Harrison ら, 2001年)²⁷⁾]の結果から、発症(急性、慢性)、経過(波状、単純型)、予後[回復(軽症)、残遺(中等症、重症)]の組み合わせから、おおむね8つのタイプに分けられている。この類型化に沿って統合失調症の転帰を図2に示す。

一般的に転帰調査という場合、2年前後の短期調査、5～10年の中期調査、10年以上の長期転帰調査、および20～30年といった超長期転帰調査などがあるが、これまで多くは短期・中期調査であり、それをもとに臨床

発症	経過	予後	Lausanne study (Ciampi ら, 1976年)	Burghölzli study (Bleuler, 1972年)	Vermont study (Harding ら, 1987年)	Chicago study (Marengo ら, 1991年)	ISOs study (Harrison ら, 2001年)	Nagasaki study (Nakane ら, 2003年)
急性	波状型	回復(軽症)	25.4	30～40 25～35	7	10.8	29.4	10
慢性	単純型	中等症、重症	24.1	10～20	4	36.5	14.4	37
急性	波状型	中等症、重症	11.9	5	4	9.4	4.9	8
慢性	単純型	回復(軽症)	10.1	5～10	12	4.1	10.4	2
慢性	波状型	回復(軽症)	9.6	—	38	6.8	22.6	6
急性	単純型	中等症、重症	8.3	5～15	3	13.5	9.1	29
慢性	波状型	中等症、重症	5.3	—	27	12.2	4	4
急性	単純型	回復(軽症)	5.3	5	5	6.8	5.3	6

図2. 統合失調症の長期転帰の類型

現場にフィードバックされてきた。それらを要約すると古くから知られている3分の1仮説あるいは4分の1仮説を支持するものにとどまっており、著しい改善を伴う大きな変化は残念ながらみられていない。確かに、抗精神病薬のなかった時代に比して、慢性的に精神病的症状が持続するいわゆる予後不良の事例は減少したが、不全寛解ないしは精神病院入退院の繰り返しといった症例は相変わらずの頻度であり、十分に寛解をきたす症例の頻度もある程度限界があると思われる。

Hegarty ら³⁰⁾は、1895～1992年までの間に報告された821論文のなかから、メタ解析が可能として採用された320編(368コホート)の51,800例に関するデータから、平均5.6年(幅1～40年)の追跡において40.2%だけが軽快(improved)していたと要約し、1956～1985年と1895～1955年を比較すると、明らかに前者が後者より軽快率(48.5% vs 35.4%)は上昇していた。診断基準を広義にとるほう(46.5%)が狭義の場合(27.3%)より軽快率は高いものであった。Riecher-Rössler ら³¹⁾は、こうした転帰に関わる追跡研究の問題について言及している。

また生命予後に関しては、統合失調症そのものの病的機制による死亡は、急性致死緊張病のみであるが、その死亡率は低いものではない。以前は、身体管理の不良が影響した死亡が多くを占めたが、近年は自殺によるものが多い。Hillard ら³²⁾は統合失調症患者の自殺率が高く(10万人あたり165人)、気分障害や薬物依存よりも低い、抑うつ神経症やアルコール依存症の自殺率とほぼ同程度であるとした。性別にみると、一般的に同年代比較では女性より男性の死亡率が高く、統合失調症患者の自殺を含む不自然死に関してもいくつかの調査がなされ、女性に自殺率が高いという報告もあるが、Tsuang³³⁾は一般住民から得られた期待値と比較し、男性(期待値1.1, 観察値7, $p < 0.05$)が女性(期待値0.3, 観察値1, 有意差なし)よりも自殺は多かったとしている。Palmer ら³⁴⁾による、メタアナリシス解析では、統合失調症の生涯自殺率は4.9%で、通常発症時期に多いと報告されている。

Drake ら³⁵⁾は、自殺の危険性が高い統合失調症患者の特徴として、学歴は比較的高く、職をもった独身の若い男性患者としているが、学歴、雇用の有無、婚姻状況、住居といった因子との関連が十分に確認されるところまでには至っていない。

4 寛解と回復

これまで述べてきたように、統合失調症の長期転帰については、疫学的研究の結果から類型化がなされており、図示されている。これらからは、長期的な臨床経過については理解しやすい一方で、精神症状と社会機能が混在しているため、詳細な精神症状や社会機能の評価、短期～中期的視点での評価が困難であると思われる。

最近の統合失調症の転帰研究では、「寛解(remission)」あるいは「回復(recovery)」を考慮した調査研究が1980年代より行われている³⁶⁾。ここで「寛解」については、症状が消失するが、疾患が持続している状態を指し、「回復」については寛解の状況に加え、心理社会的機能の改善をみるものと理解されるだろう。これらの概念は、先の疫学的研究に基づいた転帰を補完する意味でも重要な視点であると同時に、薬物療法などの介入による転帰の変化を知るうえで有効なアプローチになると考えられる。

すでに、1990年代にICD-10やDSM-IVにおいてもremission(寛解)の定義がなされている。ICD-10では、1992年に「寛解とは、精神症状の軽快(不完全寛解)あるいは消失(完全寛解)であり、かつ「陰性」症状がないこと」とされている。また、DSM-IV(1994年)では、「基準A(精神病的症状、解体、陰性症状)の消失ないし軽快」を定義としている。しかし、これらは判断基準が示されておらず、研究場面においては十分な活用には至らなかった。そこで、Andreasen ら³⁷⁾は、2005年にRemission in Schizophrenia Working Groupを立ち上げ、操作的に寛解を定義づけた。ここでは、「中核となる徴候と症状が改善し、残遺症状は行動に重大な支障をきたさないほど強度が弱く、初回診断の閾値を下回る程度である状態」であり、実際の判断基準としてSAPS, SANS, PANSSやBPRSを用いて「症状寛解とは、以下の3つの次元すべて、またすべての項目において同時に軽度以下の点数(SAPSとSANSの項目得点 ≤ 2 , PANSSの項目得点 ≤ 3 , BPRSの項目得点 ≤ 3)が6ヵ月を超えて持続する」と定義している。特にこれらの定義づけをするにあたり、認知障害は持続的であるという観点から、寛解

表 2. 統合失調症転帰研究における寛解率

研究者	国	対象	症例数	寛解率
Bleuler(1972年)	スイス	慢性	208	57%
Huber ら(1975年)	ドイツ	初回, 慢性	502	53%
Tsuang ら(1979年)	アメリカ	慢性	186	46%
Ciampi(1980年)	スイス	慢性	289	53%
Ogawa ら(1987年)	日本	初回	105	64%
Harding ら(1987年)	アメリカ	慢性	82	68%
Loebel ら(1992年)	アメリカ	初回	118	74%
McGorry ら(1996年)	オーストラリア	初回	98	91%
Whitchorn ら(1998年)	カナダ	初回	115	89%
Harrison ら(2001年)	世界14ヵ国	初回	1,171	48%
Robinson ら(2004年)	アメリカ	初回	118	47%
Harrow ら(2005年)	アメリカ	初回	64	41%
Gasquet ら(2008年)	フランス	初回, 慢性	933	61%

(文献36)より改変, 引用)

あるいは回復の定義には組み入れられず、精神症状の寛解を中心に考えられた。その際ディメンジョンアプローチが採用され、先の DSM-IV による基準 A 症状に対応する形で、3つのディメンジョンとして精神病症状、解体、陰性症状が同定された。これらの定義により、寛解が明確化され、転帰に対する介入の効果について調査研究が行われた。それらの結果も含めた寛解率を表 2 に示す。これら寛解率については、対象(初回や慢性期)、観察期間、評価方法、解析の方法 [last observation carried forward (LOCF) や observed cases (OC)] によって、数値が変化する可能性があり、報告を詳細に検討する必要があるだろう。

先の寛解の操作的基準では、精神病症状以外の精神症状や心理社会機能の評価はなされず、あくまでも症候学的寛解であることの限界をもっている。このため、心理社会機能の改善も含んだ recovery (回復) の定義についても検討されている。Harding (1987年) は回復を、GAS で 61 点以上であり、軽度の症状あるいは機能上のいくつかの困難のあるもののおおむね機能良好で、人間関係を築くことができると定義した。2000 年以降においては、操作的基準の作成が行われ、Liberman ら³⁸⁾ は、回復について症候学的に正常範囲内であり、BPRS の精神病性項目、認知行動障害、陰性症状項目で 4 点以下の状態が 2 年以上持続することを定義づけた。また、Harrow ら³⁹⁾ は精神病症状、陰性症状がない、就労、入院していないなどが 1 年以上持続することなどとしている。Robinson

ら⁴⁰⁾ は、初回エピソードの治療転帰について、5 年(臨界期)後の寛解率は 47.2%であったと報告している。しかし、そのうち症状の寛解に社会機能向上を加えた 2 年以上の完全回復は 13.7%にすぎなかったことから、回復に至ることは難しいことも明らかとなった。

おわりに

統合失調症のよりよい転帰を得る治療戦略を考えるうえで、今後さらなる短期、中期、長期、超長期転帰について詳細な検討が必要と思われる。近年の統合失調症は、従来に加えて多彩な精神病性症状や著しい興奮を呈することが少なく、軽症化し神経症化しているなどといわれる。通常の臨床場面から、その印象は当たっているのであろうが、いわゆる証拠は明らかにされているといえないようである。これらの統合失調症の症状変化の有無を明らかにすることができれば、統合失調症の転帰にどのような影響を及ぼしているのか、さらによりよい転帰を得るための調査研究が進むことも期待される。

最近では、vulnerability (脆弱性) に対比する概念として、resilience (回復力、レジリエンス) も注目されている。臨床の場面において、われわれは臨床病期に合った治療戦略を立てる一方で、長期的転帰については決して悲観的転帰のみではないことを知らせることができることは、統合失調症の治療において、患者のもつレジリエ



ンスを高めることにもつながるのではないかと考える。

●文 献●

- 1) 岩館徹晴, 宮腰哲生: 経過と予後. 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平 編, 統合失調症の治療—基礎と臨床—. 東京, 朝倉書店, 71-83, 2007
- 2) McGorry PD, Purcell R, Hickie IB, et al: Clinical staging; a heuristic model for psychiatry and youth mental health. *Med J Aust* 187(Suppl. 7): S40-S42, 2007
- 3) Breier A, Scriver JL, Dyer J, et al: National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 48: 239-246, 1991
- 4) Lieberman JA, Perkins D, Belger A, et al: The early stages of schizophrenia; speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 51: 346, 2002
- 5) 中安信夫, 針間博彦, 関由賀子: 初期症状. 中根允文, 小山 司, 丹羽真一, 他 編, 臨床精神医学講座第2巻 精神分裂病I. 東京, 中山書店, 313-348, 1999
- 6) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition, text revision. American Psychiatric Association, Washington DC, 2000(高橋三郎, 大野 裕, 柴矢俊幸 訳: DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京, 医学書院, 2002)
- 7) World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders; clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, Geneva, 1992(融 道男, 中根允文, 小見山実 監訳: ICD-10 精神および行動の障害—臨床記述と診断ガイドライン. 東京, 医学書院, 1993)
- 8) Birchwood M, Todd P, Jackson C: Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl* 172: 53-59, 1988
- 9) Marshall M, Rathbone J: Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004718, 2006
- 10) Craig TK, Garety P, Power P, et al: The Lambeth Early Onset(LEO) Team; randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ* 329: 1067, 2004
- 11) Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, et al: Integrated treatment of first-episode psychosis; effect of treatment on family burden; OPUS trial. *Br J Psychiatry Suppl* 48: s85-s90, 2005
- 12) Garety PA, Craig TK, Dunn G, et al: Specialised care for early psychosis; symptoms, social functioning and patient satisfaction; randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 188: 37-45, 2006
- 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) Yamazawa R, Mizuno M, Nemoto T, et al: Duration of untreated psychosis and pathways to psychiatric services in first episode schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 58: 76-81, 2004
- 15) Kinoshita H, Nakane Y, Nakane H, et al: Nagasaki schizophrenia study; influence of the duration of untreated psychosis on long-term outcome. *Acta Med Nagasaki* 50: 17-22, 2005
- 16) Melle I, Larsen TK, Haahr U, 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: 634-640, 2008
- 17) 林 暲, 秋元波留夫: 精神分裂病の予後及び治療. *精神誌* 43: 705-742, 1939
- 18) Ogawa K, Watarai A, Miya M, et al: Trente-cinq années de suivi de patients schizophrènes. *Inf Psychiatr* 73: 792-796, 1997
- 19) 小川一夫, 湯浅修一: 精神分裂病の大経過論序説—小規模サンプルによる事例研究. 市横秀夫 編, 分裂病の精神病理と治療7 経過と予後. 東京, 星和書店, 1-30, 1996
- 20) Bleuler M: Die Schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten. Stuttgart, Thieme, 1972
- 21) Modestin J, Huber A, Satirli E, et al: Long-term course of schizophrenic illness; Bleuler's study reconsidered. *Am J Psychiatry* 160: 2202-2208, 2003
- 22) Huber G: Psychiatrie. Systematischer Lehrtext für Studenten und Ärzte. Stuttgart-New York, Schattauer GmbH, 1981(林 拓二 訳: 精神病とは何か 臨床精神医学の基本構造. 東京, 新曜社, 2005)
- 23) Ciompi L, Müller C: Lebensweg und Alter der Schizophrenen. Berlin, Springer, 1976
- 24) Shepherd M, Watt D, Falloon I, et al: The natural history of schizophrenia; a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr Suppl* 15: 1-46, 1989
- 25) 中根允文: 臨床経過と予後の変遷から見た統合失調症. *精神医* 45: 575-582, 2003
- 26) 中根允文: 長期転帰(WHO 共同研究). *Schizophrenia Front* 6: 281-288, 2005
- 27) Harrison G, Hopper K, Craig T, et al: Recovery from psychotic illness; a 15-and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 178: 506-517, 2001
- 28) Nakane Y, Takada K, Yoshitake K, et al: Chapter 15 DOSMeD; Nagasaki, Japan. in Recovery from schizophrenia; an international perspective. A report from the WHO collaborative project, the international study of schizophrenia, ed by Hopper K, Harrison G, Janca A, et al. Oxford, Oxford University Press, 164-176, 2007
- 29) Marengo JT, Harrow M, Sands J, et al: European

- versus US data on the course on schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148 : 606-611, 1991
- 30) Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, et al : One hundred years of schizophrenia ; a meta-analysis of outcome literature. *Am J Psychiatry* 151 : 1409-1416, 1994
- 31) Riecher-Rössler A, Rössler W : The course of schizophrenic psychoses ; what do we really know ? ; a selective review from an epidemiological perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248 : 189-202, 1998
- 32) Hillard JR, Ramm D, Zung WW : Suicide in a psychiatric emergency room population. *Am J Psychiatry* 140 : 459-462, 1983
- 33) Tsuang MT : Suicide in schizophrenics, manics, depressives and surgical controls. *Arch Gen Psychiatry* 35 : 153-155, 1978
- 34) Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM : The lifetime risk of suicide in schizophrenia ; a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 247-253, 2005
- 35) Drake RE, Gates C, Whitaker A, et al : Suicide among schizophrenics ; a review. *Compr Psychiatry* 26 : 90-100, 1985
- 36) 針間博彦, 五十嵐雅, 岡崎祐士 : 統合失調症における remission の定義とその歴史的意義. *Schizophrenia Front* 8 : 262-267, 2008
- 37) Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, et al : Remission in schizophrenia ; proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162 : 441-449, 2005
- 38) Liberman RP, Kopelowicz A : Recovery from schizophrenia ; a concept in search of research. *Psychiatr Serv* 56 : 735-742, 2005
- 39) Harrow M, Grossman LS, Jobe TH, et al : Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull* 31 : 723-734, 2005
- 40) Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, et al : Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 161 : 473-479, 2004

精神運動興奮の著明な統合失調症10例に対する アリピプラゾールの使用経験

—— 投与後7日間のPANSS-ECスコア推移を中心に検討 ——

秦 仲 之^{1,2}
磨 井 章 智^{1,3}
小 澤 寛 樹¹

要 旨

精神運動興奮や粗暴行為を伴った急性期症状により、入院を余儀なくされた統合失調症患者10例に、アリピプラゾールにて治療を開始し、主にPANSS-EC (Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component) スコアを指標に投与後7日間の改善効果を検討した。アリピプラゾール投与1日後から7日後のいずれにおいても、投与開始前と比較して投与後のPANSS-ECスコア平均値の有意な低下がみられた。また、PANSS-ECスコアの投与開始前値と比較して40%以上低下した症例は、投与3日後で7例(70%)、4～7日後で9例(90%)であり、投与3日後の早期より多くの症例でPANSS-ECスコアの改善が確認された。アリピプラゾールは、精神運動興奮や粗暴行為を伴った急性期症状に対しても、早期より改善効果を示す薬剤であると考えられた。

Aripiprazole for Treatment of Severe Psychomotor Agitation in 10 Schizophrenic Patients

—— A 7-day Trial with PANSS-EC Score as the Primary Measure ——

Nobuyuki Hata^{1,2}, Akitomo Usui^{1,3} and Hiroki Ozawa¹

1 : Department of Neuropsychiatry,
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

2 : Sasebo Aikei Hospital

3 : Kotorii Isahaya Hospital

1 : 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座精神神経科学

〒852-8501 長崎市坂本1-7-1

2 : 医療法人(社団)愛恵会佐世保愛恵病院 〒857-0134 長崎県佐世保市瀬戸越4-2-15

3 : 医療法人(社団)仁祐会小島居諫早病院 〒854-0081 長崎県諫早市柴田町38-16

Abstract

Aripiprazole was administered to 10 schizophrenic patients with acute psychotic symptoms such as psychomotor agitation and violence who were involuntarily hospitalized. The primary efficacy measure was daily change from baseline in Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component (PANSS-EC) for 7 days of treatment. Significant improvements from baseline in PANSS-EC were seen at each visit from the 1st day to 7th day of treatment with aripiprazole. PANSS-EC score decreased by 40 % or more from baseline in 7 patients (70%) after 3 days of treatment and 9 patients (90%) after 4-7 days of treatment, which demonstrated rapid improvements of PANSS-EC score in most patients after 3 days. Aripiprazole appears to be a drug which also improves acute psychotic symptoms such as psychomotor agitation and violence rapidly.

Key words : schizophrenia, agitation, violence, acute-phase, aripiprazole, PANSS-EC

はじめに

アリピプラゾールは、2006年6月に本邦で発売開始となり、これまで統合失調症に対する多くの使用経験が報告されている。大塚¹⁾、才村²⁾、玉井³⁾、須賀ら⁴⁾は統合失調症の初発、再発再燃例に対するアリピプラゾールの使用経験を報告しており、いずれにおいても中等度改善以上の改善率が80%程度であり、統合失調症の初発、再発再燃例の急性期症状に対する改善効果が高く評価されている。

米国においてもアリピプラゾールの急性期症状に対する効果の検討が行われており、Potkinら⁵⁾は、アリピプラゾール30mg/日群、20mg/日群、リスペリドン6mg/日群をプラセボ群と比較検討し、PANSS（陽性・陰性症状評価尺度：Positive and Negative Syndrome Scale）総合スコアは投与1～4週目まで、いずれの投与群においてもプラセボ群より有意な低下を示したと報告している。2007年Weidenら⁶⁾が作成したエキスパート・コンセンサスパネルにおいても、アリピプラゾールは急性期の精神症状に対して「好ましい薬剤」と評価され、急性期治療の第一選択薬の1つ

として位置付けられている。

一方でアリピプラゾールは、Correll⁷⁾の報告にもあるように、これまでの抗精神病薬と比較して鎮静作用が少ない特性の抗精神病薬であると認識されている。このような特性を有するアリピプラゾールが、激しい精神運動興奮や粗暴行為などを伴った急性期症状により入院を余儀なくされた統合失調症患者に対してどのような臨床効果を示すかを確認するため、該当入院患者10例に対してアリピプラゾールを投与し、投与後7日間の主にPANSS-EC（Positive and Negative Syndrome Scale-Excited Component）スコアの推移を指標にアリピプラゾールの有効性を検討したので報告する。

I 症 例 背 景

対象患者は、2008年6月～2009年3月の期間、精神運動興奮や粗暴行為などを伴った急性期症状を有し、措置入院もしくは医療保護入院となった統合失調症患者で、アリピプラゾールにて治療開始した10例であった。その内訳は、措置入院1例（10%）、医療保護入院9例（90%）であり、性別では男性4例（40%）、女性6例

表1 症例背景 (10例)

項 目	層 別
入院タイプ別	措置入院：1例(10%)、医療保護入院：9例(90%)
性 別	男性：4例(40%)、女性：6例(60%)
年 齢 別	30歳未満：3例(30%)、30歳以上 50歳未満：2例(20%)、 50歳以上：5例(50%)
初発・再発再燃別	初発：4例(40%)、再発再燃：6例(60%)
ICD-10分類	妄想型：7例(70%)、破瓜型：1例(10%)、 鑑別不能型：2例(20%)
アリピプラゾール開始用量	12mg/日：8例(80%)、24mg/日：1例(10%)、 30mg/日：1例(10%)
投与開始前のPANSS-ECスコア	20点以上：8例(80%)、20点未満：2例(20%)

(60%)。年齢別では、30歳未満3例(30%)、30歳以上50歳未満2例(20%)、50歳以上5例(50%)の分布で平均44歳であった。また、初発4例(40%)、再発再燃6例(60%)で、ICD-10分類⁸⁾では妄想型7例(70%)、破瓜型1例(10%)、鑑別不能型2例(20%)であった(表1、2)。

1. アリピプラゾール投与量推移

アリピプラゾールの開始用量は、12mg/日が8例(80%)、24mg/日が1例(10%)、30mg/日が1例(10%)の平均15mg/日であった。

アリピプラゾールの平均投与量推移は図1のとおり、アリピプラゾール投与1日後16.2mg/日、2日後17.4mg/日、3日後19.2mg/日、4日後19.2mg/日、5日後20.4mg/日、6日後21mg/日、7日後21.6mg/日であった。

2. PANSS-ECスコア

PANSSから5項目(「衝動性の調節障害」「緊張」「敵意」「非協調性」「興奮」)を抽出したPANSS-ECスコアの推移を、投与開始前、投与1日後、2日後、3日後、4日後、5日後、6日後、7日後の各ポイントで評価した。

アリピプラゾール投与開始前のPANSS-ECスコアは、20点以上が8例(80%)、20点未満が2例(20%)であり、平均25.4点であった。

アリピプラゾール投与後のPANSS-ECスコ

アの平均値の推移(図2)は、投与1日後21.5点($P=0.03899$)、2日後18.8点($P=0.01022$)、3日後14.2点($P=0.00020$)、4日後12.1点($P=0.00009$)、5日後10.2点($P=0.00015$)、6日後9.3点($P=0.00018$)、7日後9.1点($P=0.00018$)であり、投与1日後から7日後の全てのポイントにおいて、投与開始前と比較し有意な低下が確認された(t 検定)。また、PANSS-ECスコアの低下は、投与4日後で約13点、7日後で約16点に達していた。

各症例のPANSS-ECスコアの推移を図3に示したが、10例中9例(90%)で投与3日後までにPANSS-ECスコアの顕著な低下が確認された。

アリピプラゾール投与開始前と比較してPANSS-ECスコアが40%以上低下していた症例数は、投与1日後2例(20%)、2日後3例(30%)、3日後7例(70%)、4～7日後9例(90%)であった(図4)。

3. 併用薬剤

急性期治療期間中、他の抗精神病薬の併用ありは3例(2例はレボメプロマジン、1例はブロムペリドール)であり、併用なしは7例であった。補助薬としてベンゾジアゼピン系薬剤の併用は9例であった。

表2 アリピプラゾール

症例 番号	初発・ 再発再燃別 (入院タイプ)	ICD-10 (F20分類)	性別	年齢 (歳)	既往歴 (入院回数)	合併症	アリピプラゾール 投与開始時の状態像
1	再発再燃 (医療保護)	鑑別不能型	女性	52	S62初発 (13回入院)	なし	精神運動興奮・気分高揚・多弁・ 多動・易刺激性・被害妄想・ 幻聴
2	再発再燃 (医療保護)	妄想型	女性	59	H3初発 (19回入院)	なし	精神運動興奮・気分易変性・ 被害関係妄想
3	再発再燃 (措置入院)	妄想型	女性	50	H2初発 (5回入院)	なし	精神運動興奮・気分易変性・被 害関係妄想・滅裂思考・暴言・ 気分高揚・易刺激性・衝動行為
4	初発 (医療保護)	妄想型	男性	61	なし	DM・ 胃癌 術後	幻覚・幻聴・被害関係妄想・被 害妄想・注察妄想・精神運動興 奮・思考奪取・拒絶・連合疾患
5	再発再燃 (医療保護)	破瓜型	女性	31	H10初発 (2回入院)	なし	独語・空笑・被害妄想・幻聴・ 粗暴行為
6	再発再燃 (医療保護)	妄想型	男性	38	H13初発 (2回入院)	なし	精神運動興奮・滅裂思考・被害 妄想・誇大妄想・思考伝播・ 思考奪取・思考吸入
7	初発 (医療保護)	妄想型	女性	24	なし	なし	恋愛妄想・幻聴・誇大妄想・思 考吸入・思考伝播・滅裂思考・ 易刺激性
8	初発 (医療保護)	鑑別不能型	男性	27	なし	なし	独語・滅裂思考・精神運動興奮・ 焦躁・多動
9	初発 (医療保護)	妄想型	男性	28	なし	なし	被害関係妄想・追跡妄想・幻聴・ 思考伝播・思考奪取・ 精神運動興奮
10	再発再燃 (医療保護)	妄想型	女性	70	S59初発 (3回入院)	なし	被害関係妄想・幻聴・不安・ 焦躁・思考察知

4. 随伴症状

アリピプラゾール投与7日後まででは、い
ずれの症例においても特記すべき随伴症状の
出現はみられなかった。その後、入院期間中

(投与7日後以降)に3例で随伴症状が出現し
たが、いずれも軽度で、アリピプラゾールの
減量や補助薬の併用により速やかに消失した。

投与症例一覧表 (10例)

PANSS-EC スコア 投与開始前値 (点)	アリピプラ ゾール 開始用量 (mg/日)	急性期治療期間の 併用薬とその用量 (/日)	改善度 (投与7日後)	備 考 (随伴症状)
27	24	ロラゼパム 3 → 6 mg フルニトラゼパム 2 mg レボメプロマジン 25mg	やや悪化	症状は安定せず投与53日後隔離解除。入院 期間は76日間であった
19	12	ロラゼパム 3 mg フルニトラゼパム 2 mg レボメプロマジン 50mg	著明改善	投与13日後隔離解除。入院期間は82日間 であった。 投与28日後に軽度の吐き気とアカシジア様 症状出現⇒抗ヒスタミン薬や抗パーキンソ ン薬の併用により消失
34	12	フルニトラゼパム 2 mg エスタゾラム 2 mg	中等度改善	投与8日後隔離解除。現在も入院中(3カ月 以上経過)である
31	12	ロラゼパム 2 mg フルニトラゼパム 2 mg	著明改善	投与7日後隔離解除。入院期間は30日間 であった
26	12	ブロムペリドール 7 mg ピペリデン 9 mg	中等度改善	投与6日後隔離解除。入院期間は97日間 であった
29	30	フルニトラゼパム 2 mg	著明改善	投与22日後隔離解除。入院期間は66日間 であった
21	12	フルニトラゼパム 2 mg	著明改善	投与2日後隔離解除。入院期間は59日間 であった。 投与31日後、軽度の小刻み歩行出現⇒アリ ピプラゾール 30mg/日から24mg/日への減 量により消失
26	12	ロラゼパム 3 mg フルニトラゼパム 2 mg	著明改善	投与10日後隔離解除。入院期間は30日間 であった。 投与25日後、軽度の筋固縮、流涎出現⇒ア リピプラゾール 24mg/日から12mg/日への 減量により消失
28	12	フルニトラゼパム 2 mg	著明改善	投与8日後隔離解除。入院期間は12日間 であった
13	12	ロラゼパム 2 mg フルニトラゼパム 2 mg	中等度改善	投与4日後隔離解除。入院期間は61日間 であった

5. 改善度 (投与7日後の評価)

アリピプラゾール投与7日後まで経過観察
を行い、改善度 (CGI-I: Clinical Global Im-
pression-Improvement) を著明改善、中等度

改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化、著明
悪化の7段階で評価した。その結果、著明改
善6例 (60%)、中等度改善3例 (30%)、やや
悪化1例 (10%) であり、中等度改善以上の改

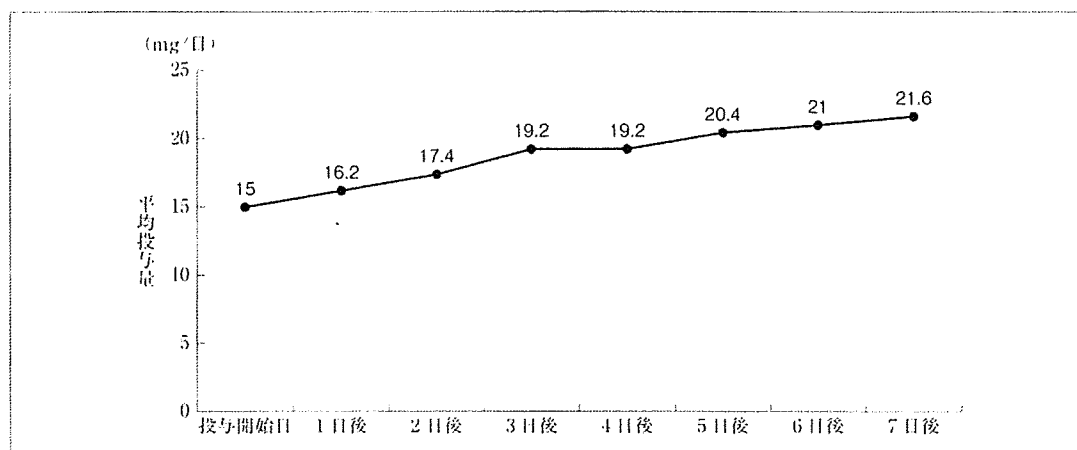


図1 アリピプラゾール平均投与量の推移 (10例)

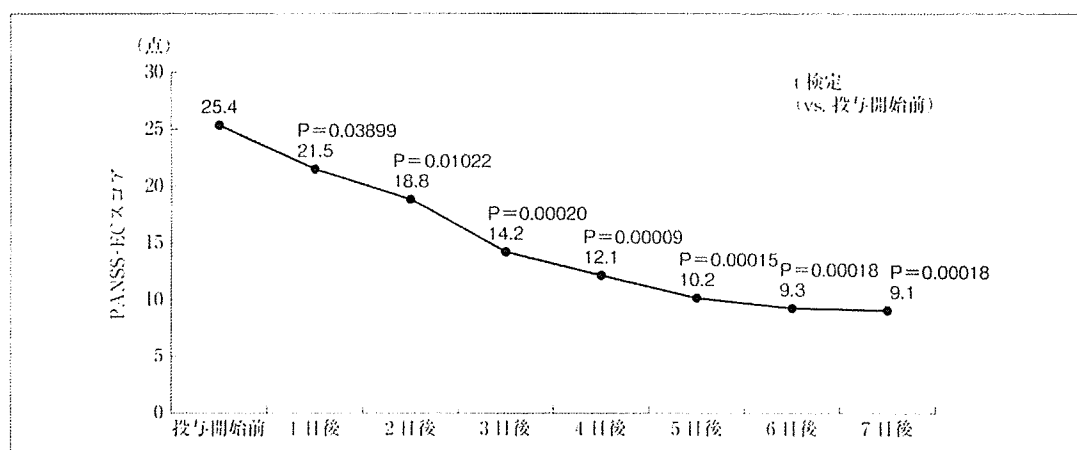


図2 PANSS-ECスコア平均値の推移 (10例)

善率は90% (9例/10例) であった。

II 考 察

激しい精神運動興奮や粗暴行為のため、措置入院や医療保護入院を余儀なくされた統合失調症患者10例にアリピプラゾールによる急性期治療を行った。10例のPANSS-ECスコアの投与開始前値は、20点以上が8例、20点未満が2例であり、平均値は25.4点であった。アリピプラゾール投与後のPANSS-ECスコアの推移 (10例の平均値) は、投与1日後21.5点、2

日後18.8点、3日後14.2点、4日後12.1点、5日後10.2点、6日後9.3点、7日後9.1点であり、投与開始前値と比較して投与1～7日後のいずれの時点においても有意 (t検定) な低下を示した。

Kinonら⁹⁾は、興奮を伴って入院した急性期統合失調症、統合失調感情障害の患者を対象に、アリピプラゾールとオランザピンの5日間の無作為化二重盲検比較試験結果を報告している。この試験では、PANSS-ECスコアが20点以上で、かつBPRS-P (Brief Psychiatric Rating Scale-Positive) スコアの2項目以上で

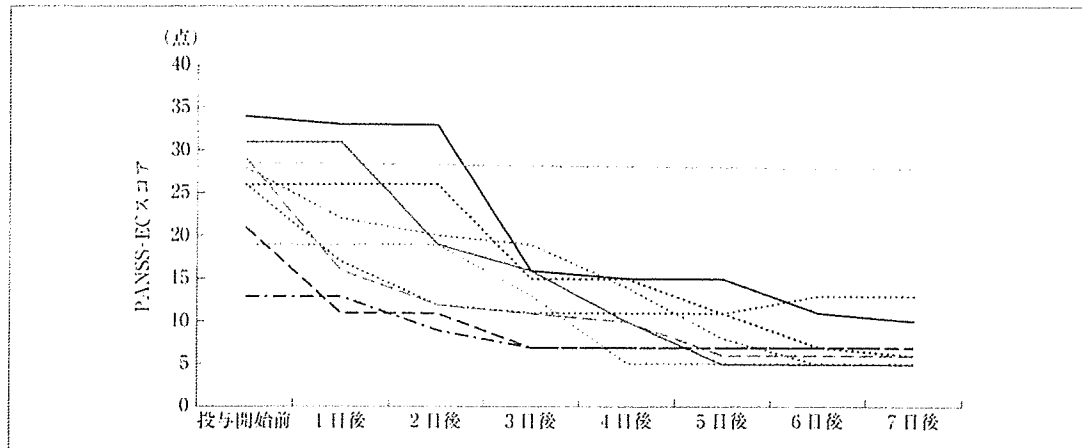


図3 各症例のPANSS-ECスコアの推移 (10例)

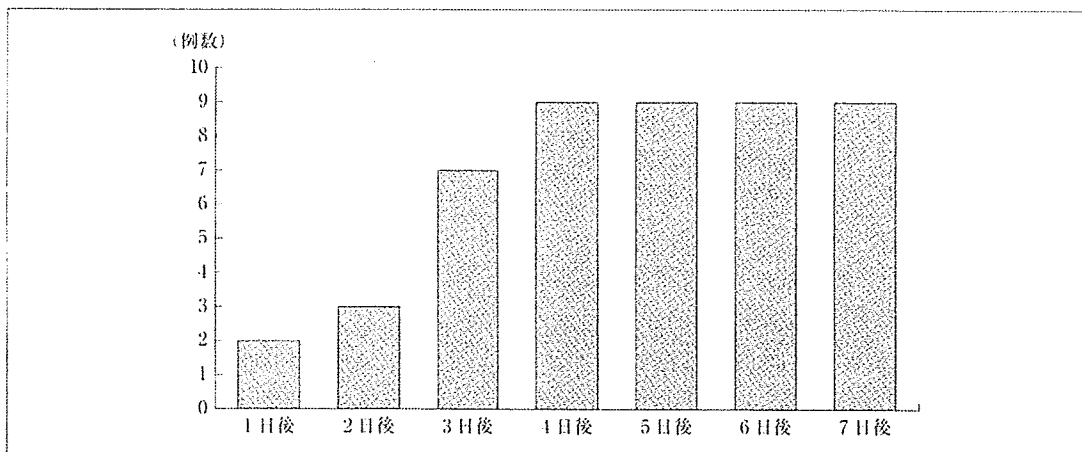


図4 PANSS-ECスコア40%以上低下症例数の推移 (10例：投与1～7日後まで)

4点以上の患者を対象に、アリピプラゾール (298例) もしくはオランザピン (306例) を投与し、PANSS-ECスコアの変化量を投与前と投与2～5日後まで検討している。アリピプラゾールとオランザピン各群の投与前PANSS-ECスコア平均値は、それぞれ21.43点、21.63点で、その後の投与前から減少したスコアの平均値はそれぞれ投与2日後3.81点、4.29点、3日後6.44点、6.64点、4日後8.00点、8.14点、5日後8.86点、8.93点であり、両群とも前値と比較して投与2日後より有意な低下を示したが、

両群間に有意差はみられなかった。このKinonら⁹⁾のPANSS-ECスコア推移は、今回の我々の結果とほぼ同様であり、アリピプラゾールの精神運動興奮や粗暴行為を伴った急性期症状に対する有効性を示す結果となった。

Kinonら⁹⁾は更に、PANSS-ECスコアが投与前値と比較して40%以上低下した症例数 (投与5日間) を検討したところ、アリピプラゾール群180例/298例 (60.4%)、オランザピン群175例/306例 (57.2%) であり、これもアリピプラゾールとオランザピン両群間に有意差はな

かったと報告している。我々の結果では、PANSS-ECスコアが40%以上低下していた症例数は、アリピプラゾール投与1日後2例(20%)、2日後3例(30%)、3日後7例(70%)、4～7日後9例(90%)となり、Kinonら²⁾の結果より高い比率でPANSS-ECスコアが40%以上低下する症例の出現することが確認された。更に、アリピプラゾール投与による各症例のPANSS-ECスコアの推移を図3に示したが、10例中9例(90%)で投与3日後にはPANSS-ECスコアの低下が認められ、極めて早期より高い改善効果を示すことも確認された。

アリピプラゾールの開始用量は、12mg/日が8例(80%)、24mg/日が1例(10%)、30mg/日が1例(10%)で平均15mg/日であった。また、アリピプラゾール投与後の平均投与量は、投与1日後16.2mg/日、2日後17.4mg/日、3日後19.2mg/日、4日後19.2mg/日、5日後20.4mg/日、6日後21mg/日、7日後21.6mg/日であり、早期に高用量まで漸増したことが今回の我々の結果に寄与した可能性があると考えられた。

アリピプラゾールによる7日間の急性期治療中、特記すべき随伴症状は認められず、アリピプラゾール投与7日後のCGI-Iを検討した結果、著明改善6例(60%)、中等度改善3例(30%)、やや悪化1例(10%)であり、中等度改善以上は9例(90%)と高い改善率を示した。

以上の結果より、アリピプラゾールは精神運動興奮や粗暴行為を伴った急性期症状を有する統合失調症患者に対して早期より改善効果を示す薬剤であると考えられた。

アリピプラゾールは、統合失調症の幻覚・妄想等の中核症状に対して優れた改善効果を示す薬剤であるが、鎮静作用が少ないという特性から、激しい興奮を伴った急性期症状の改善効果には疑問を抱く治療者がこれまでではみられた。しかし、今回の我々の結果が示したように、急性期症状に対するアリピプラゾールの明らかな有用性が確認できたことか

ら、急性期治療に鎮静作用は必須ではないことが考えられた。短期的に鎮静が必要な場合は、ベンゾジアゼピン系薬剤等を補助薬として併用することにより、アリピプラゾールは急性期症状にも十分対応できることが示唆された。

引用文献

- 1) 大塚和之. 初発例, 再発再燃例に対するaripiprazoleの使用経験—統合失調症の第一選択薬としての有用性を考える. 臨床精神薬理 2007; 10(4): 2259-2269.
- 2) 才村泰生. 初発・再発再燃で入院を余儀なくされた統合失調症10例に対するaripiprazoleの使用経験—Aripiprazole 12mg/日の初回(入院時)用量からの検討—. 臨床精神薬理 2008; 11(4): 717-726.
- 3) 玉井 顯. 外来診療における初発・再発再燃21例へのaripiprazoleの使用経験—統合失調症の急性期から維持期を捉えた治療の重要性—. 臨床精神薬理 2008; 11(4): 699-710.
- 4) 須賀良一, 粉川道明, 山岸朱理. 初発・再発再燃の統合失調症43例に対するaripiprazoleの使用経験—Aripiprazoleにおける適切な用量設定の考察—. 新薬と臨床 2009; 58(4): 672-682.
- 5) Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, and antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 681-690.
- 6) Weiden PJ, Perskorn SH, Fahnestock PA, et al. Translating the psychopharmacology of antipsychotics to individualized treatment for severe mental illness: a roadmap. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(7): 1-44.
- 7) Correll CU. Balancing efficacy and safety in treatment with antipsychotics. *CNS Spectr*. 2007; 12(10): 12-35.
- 8) 磯 道男, 中根允文ほか(監訳). ICD-10精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン.

- 東京, 医学書院 : 2005.
- 9) Kinon BJ, Stauffer VL, Kollack-Walker S, et al. Olanzapine versus aripiprazole for the treatment of agitation in acutely ill patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacology*. 2008 ; **28** (6) : 601-607.

資料

児童思春期発症の統合失調症の動向と
薬物療法について*

奈良県立医科大学精神科児童思春期外来の統計から

村本葉子^{1, 2)} 根来秀樹²⁾ 飯田順三³⁾ 澤田将幸²⁾
太田豊作⁴⁾ 岸本年史²⁾

Key words

Early-onset schizophrenia, Statistical study, Atypical antipsychotic drugs

はじめに

近年わが国では、少子化の流れで18歳以下の人口は減少しているにもかかわらず、精神科を受診する児童思春期患者の数は増えている¹⁾。なかでも、注意欠如・多動性障害 (attention deficit hyperactivity disorder: 以下 ADHD) や、広汎性発達障害 (pervasive developmental disorders: 以下 PDD) などの発達障害圏の増加を示す報告が

多い¹⁾。一方統合失調症に関して、一部の先進国で発症率や有病率の減少が報告されている^{10, 13)}ものの、今のところそれらに一致した見解は得られていない。また、統合失調症における初回入院患者の減少や外来レベルでの対応が可能な患者の増加など、質的な変化についても観察されるようになった^{2, 13)}。

今回我々は、児童思春期発症統合失調症の動向について、奈良県立医科大学附属病院精神科児童思春期外来の統計を用い検討した。奈良県立医科大学附属病院精神科は1989年9月から児童思春期外来を開始し、現在では週に3回、児童思春期患者の診察を行っている。

さらに今回は、児童思春期統合失調症患者への薬物療法にも注目し検討した。近年非定型抗精神病薬の登場とともに統合失調症の薬物療法も大きく様変わりしたが、現在までに児童思春期患者における評価が十分にされているとは言い難い。当院における抗精神病薬使用状況に関しても同時に報告する。

対象と方法

対象は、2001年4月～2003年3月の2年間

* Trends of Early-onset Schizophrenia and Antipsychotic Medication: A statistical study of child and adolescent outpatient clinic at the psychiatric department in Nara Medical University

1) 市立岸和田市民病院精神神経科 (☎ 596-8501 岸和田市額原町1001番地), MURAMOTO Yoko: Department of Psychiatry, Kishiwada City Hospital, Kishiwada, Japan

2) 奈良県立医科大学精神医学教室, NEGORO Hideki, SAWADA Masayuki, KISHIMOTO Toshifumi: Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine

3) 奈良県立医科大学医学部看護学科, IIDA Junzo: Nara Medical University School of Medicine Faculty of Nursing

4) 下市病院, OTA Toyosaku: Shimoichi Hospital

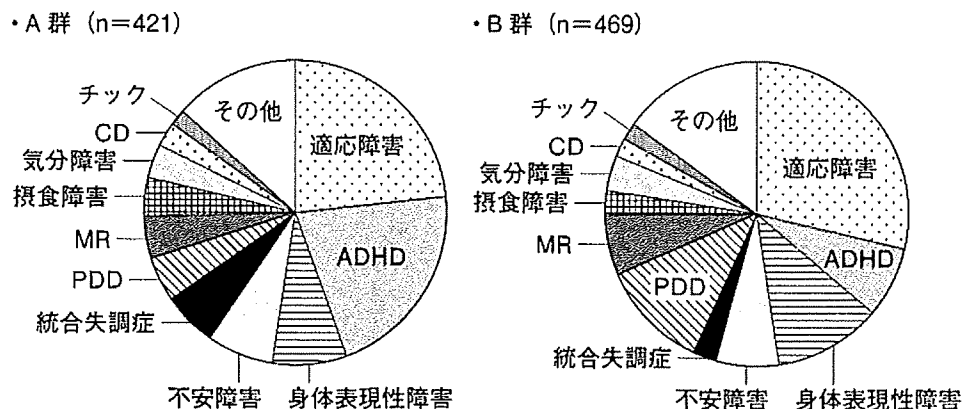


図1 18歳以下初診患者、診断の内訳(DSM-IV-TR)

ADHD ; attention deficit hyperactivity disorder
 PDD ; pervasive development disorders
 MR ; mental retardation
 CD ; conduct disorder

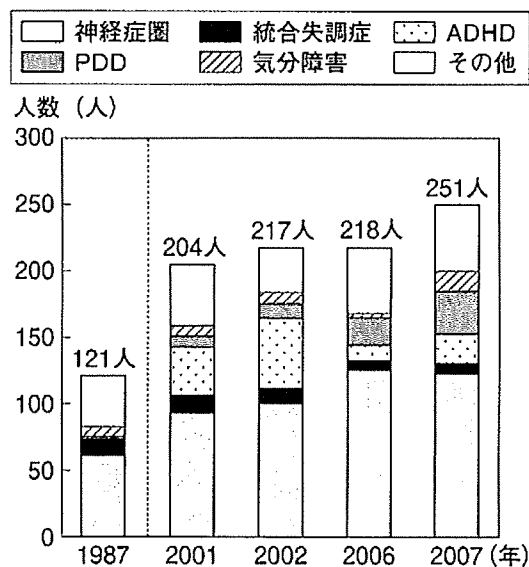


図2 診断の年度別推移

ADHD ; attention deficit hyperactivity disorder
 PDD ; pervasive development disorders

(2001, 2002 年度：以下 A 群とする)と、2006 年 4 月～2008 年 3 月の 2 年間(2006, 2007 年度：以下 B 群とする)に奈良県立医科大学児童思春期外来を受診した 18 歳以下の初診患者合計 890 名とした。診断は DSM-IV-TR¹⁾に基づき、診断が重複する場合は主診断を採用した。対象の中で、初診時に統合失調症圏(DSM-IV-TR にて統合失調症および他の精神病性障害)と診断された患者につき、診療録をもとに性別、年齢、分類

型、抗精神病薬の使用状況などを後方視的に検討し、A 群と B 群を比較した。なお、外来統計に関しては A 群、B 群間で χ^2 検定を行った。さらに、より長期的な変化を検討するため、今回の対象と 1987 年度の外来統計を比較した。

結果

1. 主診断の内訳

DSM-IV-TR による主診断の内訳を図 1 に示す。A 群は総初診患者数 421 名、B 群は 469 名であった。統合失調症圏の全体に占める割合は A 群で 5.5% (23 人) であり、B 群では 2.8% (13 人) と 5 年間で有意に減少していた (χ^2 検定 ; $p < 0.05$)。その他、PDD が A 群で全体の 4.8% (20 人) であるのに対し、B 群では全体の 11.3% (53 人) と有意に増加していた (χ^2 検定 ; $p < 0.01$)。それに対し、ADHD は A 群で 21.1% (89 人) であり、B 群では 7.7% (36 人) と有意に減少していた (χ^2 検定 ; $p < 0.01$)。

2. 過去の診断統計との比較

1987 年度の当院における児童思春期外来の統計との比較を図 2 に示す。比較のため、診断は神経症圏、気分障害、PDD、ADHD、統合失調症、その他に分類した。その際、神経症圏の分類については、岩坂らが前回使用した分類に従った³⁾。年次推移をみると、児童思春期の総初診患

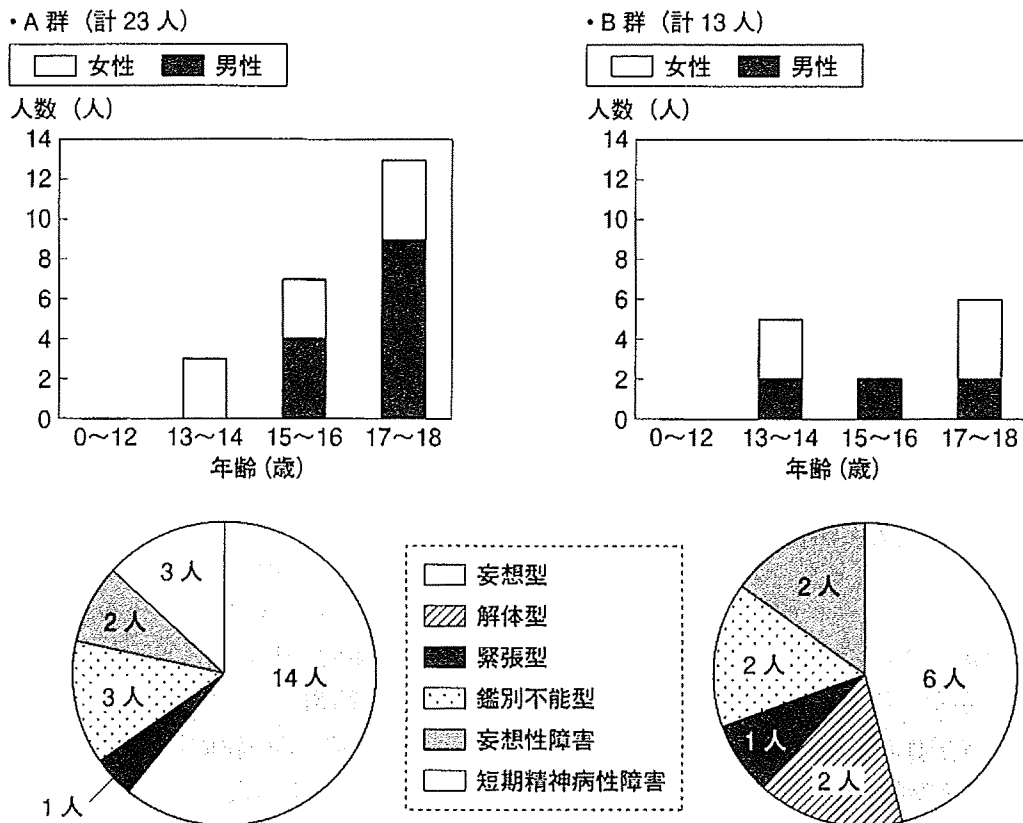


図3 統合失調症圏患者の背景(初診時年齢, 性別, 分類型)

者数は全体として増加傾向であり, 1987 年度は 121 人であるが, 2007 年度には 251 人と約 2 倍に増加していた。特徴としてはどちらの年度においても神経症圏の占める割合が最も高い。また 1987 年度で PDD, ADHD が計 2 名であったのが, 2007 年度では PDD が 32 人, ADHD が 23 人と著明に増加していた。さらに統合失調症圏は 1987 年度で 12 人 (9.9%) に対し, 2001 年度で 12 人 (5.9%), 2007 年度では 7 人 (2.8%) と, 全体に占める割合が減少していた。

3. 統合失調症圏患者の背景

1) 初診時年齢と性別, 分類型

初診時に統合失調症圏と診断された患者は A 群 23 人, B 群 13 人であった。初診時の年齢, 性別および分類型を図 3 に示す。A 群は半数以上が初診時 17~18 歳と年齢層の高い患者が多いのに対し, B 群では 13~14 歳が 5 人と比較的低年齢の患者が目立った。いずれも 12 歳以下の患者はいなかった。また DSM-IV-TR に基づき,

診療録より分類型を検討した。いずれも妄想型が多数を占めたが, 解体型, 緊張型, 鑑別不能型は B 群で比較的多く認めた。妄想性障害がおのおの 2 人, また精神遅滞を合併している例もおのおの 2 人ずついた。

2) 症状顕在から精神科初診日までの日数

受診の契機となった症状の顕在化から, 精神科受診に至るまでの日数を診療録から確認できる範囲で検討した (図 4)。なお, 他の精神科医療機関を以前に受診していた場合は, 前医を受診するまでの期間を採用した。数日以内から数年後に受診に至る症例まで幅広くあったが, A 群は 2~5 か月で受診する患者が多かったのに対し, B 群では大半が 1 か月前後で受診していた。

3) 初回入院率

初診時のエピソードにて入院治療を要した患者の割合を比較した。A 群では 23 人中 5 人 (男性 2 人, 女性 3 人), 21.7% が入院加療を要したのに対し, B 群では 13 人中 6 人 (男性 3 人, 女性 3

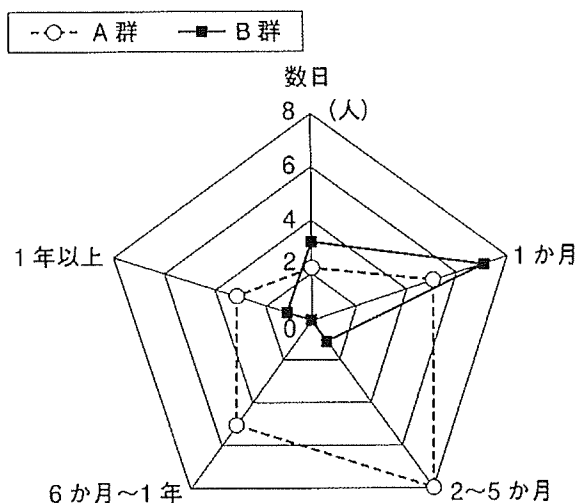


図4 症状顕在から精神科初診日までの日数

人), 46.2% であった。平均入院期間は A 群 3.6 か月, B 群 3.7 か月とほぼ変わらなかった。

4. 抗精神病薬の使用状況

初回における抗精神病薬の使用を検討した(図 5)。A 群では, 23 人中 17 人が初回から抗精神病薬を使用していた。残りの 6 人の中には, 薬物治療は行わず数回のみの受診で自己中断となった者や, セカンドオピニオン目的で来院された患者などが含まれる。また 17 人のうち 2 人が当初より多剤併用となっていた。この場合, CP 換算で高いものを主要な抗精神病薬として採用した。結果は定型抗精神病薬, risperidone, olanzapine がおのおの約 1/3 の患者で使用されており, quetiapine 使用患者が 1 人いた。

一方 B 群では, 13 人全員が初回より抗精神病薬を使用しており, 全員が単剤であった。半数以上が risperidone を使用されており, 定型抗精神病薬が 1 名, olanzapine が 4 名であった。

この中で, 2008 年 8 月時点で当院にて継続治療を行っている患者を抽出し(表), 現在の抗精神病薬の使用状況を調べた。A 群は 5 人(症例 1~5), B 群は 8 人(症例 6~13)が現在まで通院を継続していた。合計 13 人のうち半数以上が 2008 年 8 月現在 olanzapine を主体とした治療を行っていた。症例 6 は, 体重増加のため olanzapine から aripiprazole にスイッチング中であっ

たが, その他の症例はおおむね精神症状は安定しており, 最近の薬剤変更はなかった。症例 2, 3 は多剤併用となっており, 症例 6, 11 は気分安定薬が併用されていた。なお, 経過中の薬剤変更の理由としては「効果なし」が多かった。

さらに, 初診時から少なくとも半年以上当院に通院した患者における抗精神病薬の副作用を検討した。A 群で 75% (12 人中 9 人) が, B 群では 50% (8 人中 4 人) が経過中なんらかの副作用を経験していた。A 群は過沈静, 錐体外路症状(extrapyramidal side effects: 以下 EPS)が多かったのに対し, B 群は体重増加を示すものが多かった。ただし, 抗精神病薬を 5 年以上内服している症例 1~5 において, 現在明らかな副作用を認めたのは症例 1 のみであり, EPS であった。

5. 臨床転帰

今回 A 群にて継続的に経過観察できた症例はわずか 5 例であった。この症例 1~5(表)の臨床転帰であるが, 3 人が自宅に引きこもっており, 2 人は残遺症状があるものの就学および就労可能であった。

考察

1. 統合失調症圏の減少について

今回の調査より, 近年当院の児童思春期発症統合失調症患者は, 1987 年度および 2001, 2002 年度との比較から減少傾向であることがわかった。統合失調症の発症率や有病率に関しては以前からヨーロッパなどを中心に研究されており, 統合失調症の減少を報告するものは少なくない。たとえば, フィンランドの Suvisaari ら¹⁰⁾による出生コホート研究から, 10 年間での発症率の減少が報告された。またカナダでは Woogh¹³⁾が症例登録システムを用いた入院症例の調査から, 10 年間での入院患者および総患者数の減少を示した。さらに, スコットランドの Geddes ら²⁾は, 若年の女性における統合失調症の著明な減少を報告した。これらから一概に統合失調症が減っていると結論づけることはできないが, その発症率が時代や環境により変化しており, 実際に減少している

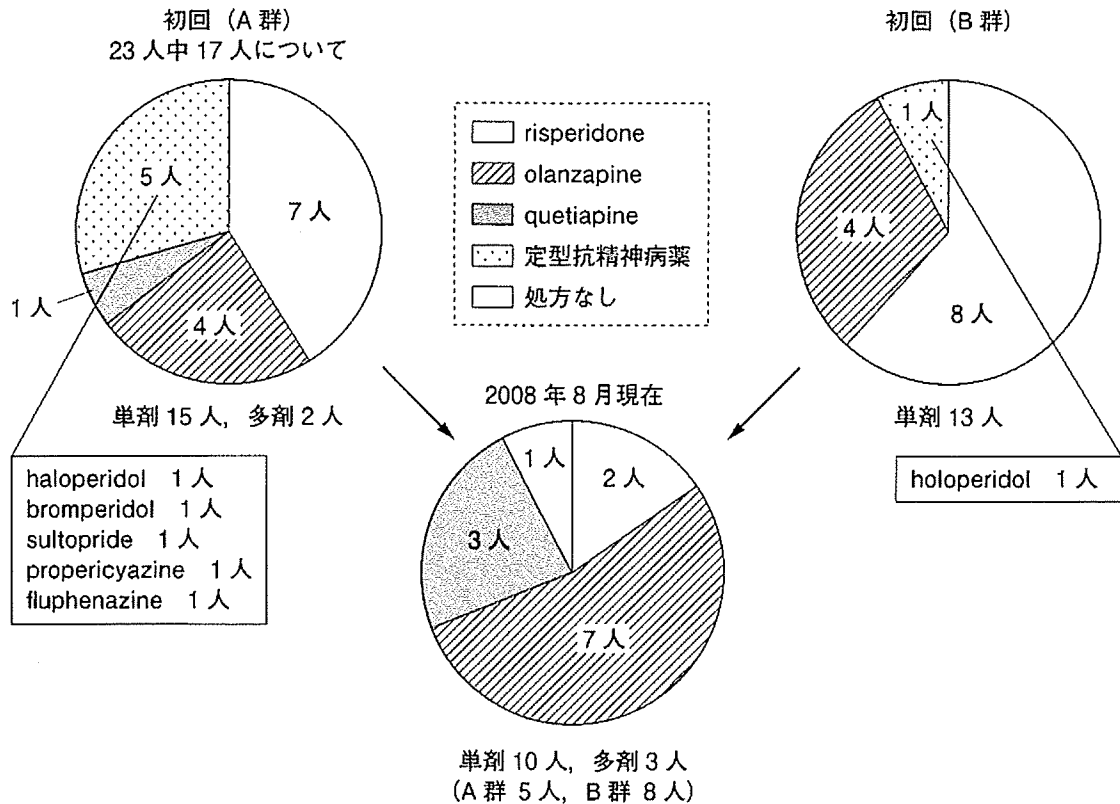


図 5 抗精神病薬使用の状況

可能性は否定できないであろう。

また、今回の結果を導いたその他の原因として、一つに従来統合失調症と診断されていた患者の中に、発達障害圏の患者が含まれていた可能性が考えられる。最近の特徴として、多くの施設で発達障害圏の増加が報告されていることは冒頭で述べたが¹¹⁾、本結果も同様の傾向を示しており、特に 1987 年度との比較において顕著であった。1980 年に DSM-III で初めて幼児自閉症は広汎性発達障害と位置づけられ、統合失調症とは明確に区別された。その後徐々に発達障害が特徴のある一群として注目されるようになり、さらに社会的背景から事例化する症例が増えたため、発達障害圏患者が病院を受診する機会が増えたと考えることができる。

しかしそれだけではなく、医療者側の診断能力が高まったことで、McKenna ら⁸⁾や Tantam¹²⁾が述べているように、以前は統合失調症と診断されていた患者が現在では発達障害と診断されている可能性が考えられる。当院に関しても、1987

年度はまだ発達障害の概念が浸透しておらず、発達障害を統合失調症と診断していたと考えられる。また 2001, 2002 年度の統合失調症圏患者は比較的初診時の年齢が高く、一般精神科医の診察を受けていたケースが多かった。この時期も、児童精神科医以外では発達障害の概念が十分に浸透しているとはいえず、1987 年度と同様に発達障害が見過ごされていた可能性がある。

なお、2001, 2002 年度で初診時に統合失調症と診断された患者の中で、経過中に発達障害へと診断名が変更された症例は 1 名もなかった。これは、長期間継続的に経過観察できた患者数が少なかったことも影響していると考えられる。統合失調症と発達障害の異同に関しては現在も議論のつきない問題であるが、幻覚妄想状態を呈する場合でも、統合失調症だけでなく発達障害の存在を疑うことは必要であろう。

次に、2006, 2007 年度の統合失調症圏患者において、比較的症候顕在から精神科を受診するまでの期間が短いことから、前駆状態など早い段階

表 症例(2008 年 8 月現に通院を継続している患者)

番号	性別	初診時 年齢	現在 年齢	初回抗精神病薬	現在の抗精神病薬	気分安定薬
A 群						
1	男性	15 歳	22 歳	propericyazine	olanzapine 20 mg	
2	女性	13 歳	19 歳	fluphenazine	olanzapine 30 mg+fluphenazine 10 mg+ aripiprazole 6 mg	
3	女性	16 歳	22 歳	risperidone	quetiapine 400 mg+risperidone 6 mg	
4	男性	18 歳	24 歳	olanzapine	olanzapine 5 mg	
5	男性	16 歳	22 歳	quetiapine	risperidone 4 mg	
B 群						
6	男性	18 歳	20 歳	risperidone	olanzapine 5 mg+aripiprazole 6 mg	CBZ 600 mg
7	女性	14 歳	16 歳	olanzapine	olanzapine 5 mg	
8	女性	17 歳	19 歳	risperidone	処方なし	
9	男性	15 歳	17 歳	risperidone	quetiapine 500 mg	
10	男性	18 歳	20 歳	risperidone	quetiapine 700 mg	
11	男性	13 歳	14 歳	olanzapine	olanzapine 10 mg	VPA 400 mg
12	女性	13 歳	14 歳	olanzapine	olanzapine 15 mg	
13	男性	14 歳	15 歳	risperidone	risperidone 2 mg	

CBZ ; carbamazepine

VPA ; sodium valproate

で受診に至ることで初診時には他の診断が下されている可能性がある。すなわち、実際に統合失調症の患者数が減少している可能性に加え、初診時の段階では統合失調症と診断できないケースが増えているため、児童思春期統合失調症患者の減少という今回の結果を導いた可能性も考えられる。

2. 児童思春期統合失調症における薬物療法の現状

従来統合失調症の薬物療法に関する主要な臨床試験では、18 歳未満の被験者が除外されたものが多かった。近年、成人では体重増加などの問題はあものの、非定型抗精神病薬はその忍容性だけでなく、神経保護作用や認知機能の改善効果などが注目され、第一選択薬となっている。また単剤投与が基本であり、最初から抗精神病薬を多剤併用することは推奨されていない。

一方、児童思春期発症の統合失調症患者におけるアルゴリズムは確立されていない。しかし、松本⁷⁾は、成人のアルゴリズムがそのまま適応できるとは限らないと念頭におきながらも、可能な限り参考にするべきであると述べている。実際に児童思春期患者における非定型抗精神病薬の使用は

増えており、その知見も徐々に集まりつつある。Kumra ら⁵⁾は、早期発症統合失調症スペクトラム障害(early-onset schizophrenia-spectrum disorders)における 15 例以上を対象とし、抗精神病薬治療を 4 週間以上継続した二重盲検試験 10 試験をメタ解析したところ、抗精神病薬にはプラセボと比較して精神病症状の重症度を下げる一定の効果が認められた。しかし、非定型抗精神病薬間での有効性の差を検討したものは少なく、さらに成人患者と比較して、副作用に対する感受性が高いことが示唆された。また Food and Drug Administration (FDA) では、児童思春期統合失調症患者に対し risperidone と aripiprazole を認可している。

しかし、成人にて CATIE (clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness) をはじめ、非定型抗精神病薬の定型抗精神病薬に対する優位性が疑問視される結果も報告されている^{4,6)}。児童思春期発症統合失調症に関しても同様の報告がある⁹⁾。本調査では定型抗精神病薬使用が著明に低下し、risperidone, olanzapine の使用が増加している傾向を認めた。しかしこれら