

201027050A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業

精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と

均てん化に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 元一郎

平成23（2011）年 5月

目次

I. 総括研究報告	
精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究	3
研究代表者 加藤 元一郎	
研究協力者（コーディネーター） 小西 海香	
研究協力者（臨床心理士） 石井 睦子、稲村 加奈子、大島 史子、小澤 知子、金井 義彦、 後藤 恵、小林 良美、隅田 真理子、関川 香葉子、永岡 麻貴、 林 裕美、藤田 あかね、吉村 佳恵	
II. 分担研究報告	
1. 精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究	17
大久保 善朗、落 裕美、齊藤 卓弥	
2. 統合失調症治療ガイドラインにおける電気けいれん療法の位置づけに ついての比較研究	22
本橋 伸高	
3. 我が国と諸外国の軽症・中等症うつ病の治療ガイドライン・アルゴリズムの 比較検討	29
渡邊 衡一郎、富田 悠介	
4. 新規抗てんかん薬の統合失調症への効果に関する検討	32
原 広一郎	
5. 医療法人財団厚生協会大泉病院での実施状況並びに問題点	37
平野 仁一	
6. うつ病における非定型抗精神病薬の役割	40
田 亮介	
7. 看護師によるうつ病患者の症状評価の妥当性に関する予備的検討	44
稲垣 中、野村 優子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
IV. 研究成果の刊行物	

I. 総括研究報告書

精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究

研究代表者 加藤 元一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科 准教授
研究協力者 (コーディネーター) 小西 海香 慶應義塾大学医学部精神神経科
研究協力者 (臨床心理士)
石井 睦子 稲村 加奈子 大島 史子 小澤 知子 金井 義彦 後藤 恵
小林 良美 隅田 真理子 関川 香葉子 永岡 麻貴 林 裕美
藤田 あかね 吉村 佳恵

研究要旨

日本の精神科薬物治療においては、向精神薬の多剤大量療法の問題が指摘されており、統合失調症やうつ病に対する精神科薬物療法ガイドラインの早急な整備が望まれている。これらの疾患に対する治療ガイドラインの作成・整備・普及には、薬物療法アルゴリズムの確立が必須である。本研究の目的は、統合失調症とうつ病において、アルゴリズムによる治療群 (ALGO: Algorithm-guided treatment) と従来治療による治療群 (TAU: treatment as usual) の比較を行う介入研究によってアルゴリズムの有効性を検証することである。統合失調症薬物療法アルゴリズムの実施のために、まずアルゴリズムの作成と実行可能性の検討を行い、また、measurement-based care の実現のためのアルゴリズム研究専任のクリニカルコーディネーターの設定、および主治医と独立した評価者による臨床転帰評価の信頼性の検討を行った。また症例の導入に関する基本的ルールを明確にし、アルゴリズム運用のための基本的ルールを設定し、症例の背景データ・処方薬物療法・CGI や PANSS などの転帰情報・PANSS の改善率の入力・解析・送信システムの開発を行った。研究に登録されたケースは、ALGO 群 34 例、TAU 群 6 例であり、4 週後の追跡時には、ALGO 群 20 例と TAU 群 4 例にとどまった。登録症例が少なく、また脱落例が多かった。治療効果としては、PANSS の得点は、ALGO 群と TAU 群でほぼ同様に低下し、症状の改善が明らかであったが、これに関して、ALGO 群と TAU 群の差を明らかにすることはできなかった。しかし、TAU 群の抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量は急速かつ直線的に増加したが、一方、ALGO 群の抗精神病薬の投与量はほぼ横ばいか若干の減少傾向が認められた。この傾向は、追跡 24 週後でも認められた。また、12 週後における DIEPSS の得点は、ALGO 群に比較して TAU 群で高く、TAU 群でより多くの錐体外路症状が生じていることが示唆された。これらの所見は、今回の薬物療法アルゴリズムに従った治療を行えば、抗精神病薬の使用量を増加させることなく、また錐体外路症状を発生させることなく、統合失調症の精神症状や社会的機能障害を軽快に導くことができることを明らかにしている。一方、本邦における通常の薬物療法では、症候の改善は認められるが抗精神病薬の使用量は急速に上昇し、それに伴った錐体外路症状などの有害事象が生じることを示している。このことは、統合失調症薬物療法アルゴリズムを用いた治療が有用であることを示している。今後、今回構築したアルゴリズムとデータの収集および管理システムを用い、登録症例および長期追跡例の増加が必要であり、これにより我が国の実情に即した薬物療法アルゴリズムの確立が可能となると思われる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

大久保善朗	日本医科大学精神医学教室・教授	齊藤卓弥	日本医科大学精神医学教室・准教授
本橋伸高	山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学講座・教授	落 裕美	久留米ヶ丘病院・院長
渡邊衛一郎	慶應義塾大学医学部精神神経科学教室・専任講師	原 広一郎	浅井病院精神科・検査部長

富田悠介	井之頭病院・医員
平野 仁一	大泉病院・医員
田 亮介	駒木野病院・医長
稲垣 中	慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科・ 特別研究准教授

A. 研究目的

日本の精神科薬物治療においては、向精神薬の多剤大量療法の問題が指摘されており、統合失調症やうつ病に対する精神科薬物療法ガイドラインの早急な整備が望まれおり、このためには、薬物療法アルゴリズムの確立が必須である。本研究では、統合失調症とうつ病に関してエビデンスに基づいた薬物療法アルゴリズムを作成し、アルゴリズムによる治療群 (ALGO: Algorithm-guided treatment) と従来治療による治療群 (TAU: treatment as usual) の比較を行う多施設共同介入研究によって、従来治療に対するアルゴリズム治療の有効性を検討する。これにより、我が国の実情に即した薬物療法アルゴリズムの確立・検証を行い、薬物療法の最適化と均てん化をはかることを目的とする。

本研究の特徴は、以下のごとくである。

① アルゴリズムの作成と実行可能性の検討：

世界的なエビデンスを網羅的に調査・分析し、そのエビデンスに基づく精神科薬物療法アルゴリズムを作成した。そのアルゴリズムの実際の臨床場面での実行のために、その基本的運用ルールを作成した。

② measurement-based care の実現：

治療アルゴリズムの運用に際し、客観的評価点に基づいた治療の選択を行うため、精神症状評価尺度、社会機能、副作用、QOL などについての転帰評価尺度セットを作成した。そして、このアルゴリズム研究に専任のクリニカルコーディネーターを設定しアルゴリズムの運用を管理する。さらに、主に臨床心理士による、主治医と独立した評価者による転帰評価を行う。このために、評価者による臨床転帰評価の信頼性を検討し、これを向上させた。すなわち、客観的臨床指標の変化に応じて薬物療法における選択を行うというシステムに基づいて、アルゴリズム治療を行うことを可能にした。

③ 多施設共同介入研究の実行：

ALGO 群と TAU 群との比較を行う多施設共同介入研究を実行する。研究の実行のためには、以下のことが必要である。まず、症例の導入に関す

る基本的ルールの明確化を行う。また、アルゴリズム運用のための基本的ルールを設定する。さらに、症例の背景データ・処方薬物療法・CGI や PANSS などの転帰情報・PANSS の改善率の入力・解析システムの開発を行い、そのデータをクリニカルコーディネーターに送信するシステムの設定を行う。そして、クリニカルコーディネーターによるアルゴリズムの運用を管理する方法を明確化する。

④ 統合失調症における簡便な社会機能評価法の開発：

統合失調症において簡便な社会機能評価法の新たな開発を行った (Suzuki, 2008)。その評価表は、Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz)、と Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz) であり、その信頼性を確認した。

B. C. 研究方法と結果

I 統合失調症に関する研究

① アルゴリズムの実際

JAPAN - S (The Japanese algorithm project of antipsychotics and antidepressants on net effectiveness -Schizophrenia version) を以下に示す。

Stage 1

- ・ 第2世代抗精神病薬 SGA (Aripiprazole, Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Perospirone, Blonanserin) のいずれか単剤
- ・ 初発、服薬中断例は8週間の観察
- ・ 変薬例は前薬の抗精神病薬を 20%/週づつ減量し最初の4週 (但し最大8週まで可) で SGA 単剤に変薬を目指す。抗精神病薬単剤化後の次の4週間で BZD 等の補助薬の用量削減を行い、主要な薬剤の変更は8週以内に行い、変薬期間を含む総計12週の観察
- ・ Base Line からの PANSS の低下率が 30% 以下で Stage 2 へ

Stage 2

- ・ Stage1 で使用しなかった SGA いずれか1剤の単剤
- ・ 変薬は前薬を 20%/週づつ減量し4週で完了し、変薬期間4週を含む12週間の観察
- ・ Base Line からの PANSS の低下率が 30% 以下で Stage 3 へ

Stage 3

- 以下の3種のいずれかを選択
- ①Stage 1 or 2 で反応良好な SGA に VPA (125ng/ml 以下) あるいは Li (1.2mEq/l 以下) の増強療法を行う。用量設定は上記の血中濃度に基づく
- ②Stage 1 or 2 で使用しなかった SGA の使用：変薬は Stage2 のやり方に同様
- ③Haloperidol (12mg/日まで) または Perphenazine (48mg/日まで) 但しアーテン併用可
- いずれにおいても変薬期間 4 週を含む 16 週間までの観察
- いずれにおいても BaseLine から PANSS の低下率 20 %の以下で Stage 4 へ

Stage 4

- Stage 1-3 で使用しなかった治療 or 向精神薬による抗精神病薬増強 or ECT
- いずれにおいても Base Line から PANSS の低下率が 20 %以上で反応良好

臨床使用上の注意事項

Stage が進むかは PANSS 総点のみで決定。但し、病状が著しく悪化した際は早期に Stage を進めるのは許容。

継続併用は Lorazepam 6mg までのみで、他の補助薬（抗パ剤等）は連続 4 日合計 14 日まで可
#変薬例では従来から入っている補助薬は併用出来るが、その増量は認められない。

いずれの場合も抗精神病薬は漸増漸減法で変更していく。Aripiprazole 30mg, Risperidone 12mg, Olanzapine 20mg, Quetiapine 750mg, Perospirone 48mg, Blonanserin 24mg まで、使用可。

② Measurement-based care

客観的臨床指標の変化に基づいた薬物の選択のためには、まず、転帰評価の妥当性および信頼性の確立が重要である。本年度は、14 名の臨床心理士に特別の訓練を行い、primary measures である PANSS の信頼性を確立した。また、臨床心理士および医師によるその他の評価も問題なく実行できることを確認した。

③ 統合失調症における簡便な社会機能評価法による評価

TIP-Sz と FACT-Sz による臨床的な評価が実行できることを確認した。

④ 多施設共同介入研究の実行

臨床的に厳密に規定した導入基準、除外基準、

導入に関する基本的ルール、アルゴリズム運用のための基本的ルールを遵守した。

医師および臨床心理士による症状評価項目を表 1 に示す。

表 1

症状評価項目

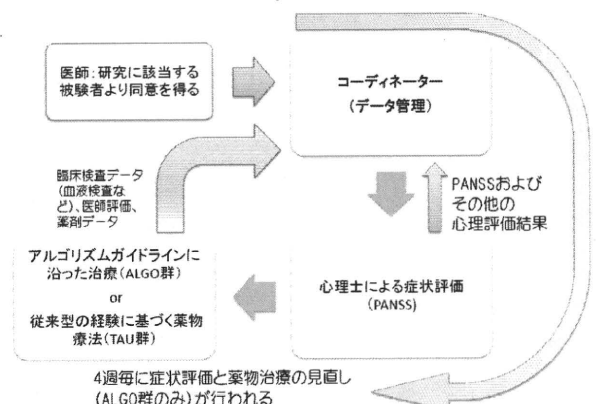
Week	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Entry	◎												
PANSS	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
医師評価尺度	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
心理士評価尺度	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
BW, BP, PR	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
薬剤	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
心電図	◎			◎			◎			◎			◎
PRL含む採血	◎			◎			◎			◎			◎

医師評価尺度：CGI-SCH, GAF, DIEPSS, TIP-Sz, FACT-Sz
心理士評価尺度：PANSS, SF-36v2, SWN-J, DAI-10

データ収集については、症例の背景データ・処方薬物療法・CGI や PANSS などの転帰情報、および PANSS の改善率の入力・解析システムの開発を行い、そのデータをクリニカルコーディネーターに送信するシステムを構築した。データの管理システムを以下の図 1 に示す。医師による同意情報、臨床情報、また、臨床心理士による PANSS など情報が、連結可能匿名化された上で、4 週ごとにコーディネーターに送られ、PANSS を始めとした症状の改善度がフィードバックされ、ALGO 群でのみ薬物療法の見直しが行われる。

図 1

Data 収集について



データの管理については、パソコン (PC) 内に PANSS を中心としたデータの入力システムを新しく構築し、分担研究者が所属する病院内の PC にインストールされた PANSS システムを使い、PANSS や心理評価、医師評価の結果などをコーディネーターに送信する方法を開発した。連結可能匿名化のため、ID とパスワードを用意した (図 2 参照)。PANSS の入力例を図 3 に示す。

図2
Data 管理について ①

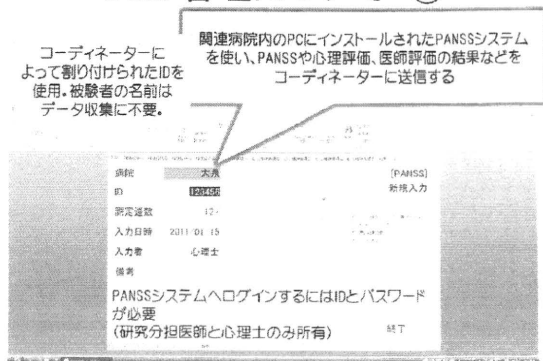


図3
Data 管理について ②



⑤ ベースラインにおける登録データ

現在のところ、ベースラインにおいて、40 例の統合失調症例が、同意の上登録され、薬物療法が開始された。表 2 に登録例の臨床特徴を示す。

表 2
Characteristics of samples:
(baseline N=40)

性別 (M/F)	年齢	発症年齢	DUP (ヶ月)	罹患期間 (ヶ月)	Types of schizoph renia	入院形態・ 外来
ALGO group 34例	(19/15) 37.8 (11.4)	29.8 (11.3)	13.8 (18.6)	98.0 (115.3)	妄想型 31 解体型3	任意5 医療保護11 措置4 外来14
TAU group 6例	(1/5) 43.2 (11.2)	38.2 (13.2)	10.4 (10.1)	98.6 (76)	妄想型5 解体型1	医療保護2 措置1 外来3

導入時のデータが解析されたケースは、ALGO 群 34 例 (男性 19 例、女性 15 例)、TAU 群 6 例 (男性 1 例、女性 6 例) で、それぞれの平均発症年齢は 37.8 歳 (11.4) と 43.2 (11.2) 歳で有意な差はなかった。発症年齢は、ALGO 群 29.8 歳、TAU

群 38.2 歳でやや ALGO 群の年齢が低かったが、統計的な有意差はなかった。精神病未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis: DUP) は、ALGO 群 13.8 か月、TAU 群 10.4 か月で大きな差はなかった。罹病期間は、表 2 にみるように、2 群でほぼ同じであった。ALGO 群と TAU 群の統合失調症の亜型は、妄想型が多かった。また、ALGO 群では、外来例 14 例、任意入院例 5 例、医療保護入院例 11 例、措置入院例 4 例であり、TAU 群では、外来例 3 例、医療保護入院例 2 例、措置入院例 1 例が登録された。

表 3
Characteristics of samples:
baseline data

	PANSS	GAF	CGI-SCH 重症度	CPU換算 (mg)
ALGO group 34例	103.0(19.5)	46.9(15.3)	19.1(4.1)	406.2(330.1)
TAU group 6例	91.2 (14.5)	44.6 (20.6)	20.0 (7.7)	390 (151.7)

また、表 3 に示すように、ベースラインにおける PANSS の平均値は、ALGO 群 103.0 (19.5) と TAU 群 91.2 (20.6) であり、統計的に有意差はなかった。GAF 得点および CGI-SCH 重症度もほぼ類似していた。抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量は、ALGO 群 406.2 (330.1) mg、TAU 群 390.0 (151.7) mg であり、有意差はなかった。TAU 群の登録数が少なかったことは重大な問題であるが、ほぼ均質の 2 群が登録されたと考えられる。

薬物療法の導入という点からみた登録症例の特徴をみると、ALGO 群 (34 例) のうち、初回エピソード 6 例、服薬中断例 25 例、薬剤 Switching 3 例であり、また、TAU 群 (6 例) では、初回エピソード 1 例、服薬中断例 5 例であり、登録された例の多くは、服薬中断 (再発) 例であり、未服薬初発例の登録は、様々な理由から困難と思われた (この理由の詳細は、本年度の平野による分担報告書を参照されたい)。

⑥ 4 週間後および 1 2 週後の転帰

薬物療法導入後 4 週間における両群の PANSS、GAF 得点および CGI-SCH 重症度、抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量を、表 4 に示す。4 週間において、ALGO 群において 14 例が脱落し、TAU 群において 2 例が脱落した。ALGO 群における脱落数が多かった (脱落例が多かったことの詳細は、本年度

の平野による分担報告書を参照されたい)。ALGO 群 20 例と TAU 群に 4 例の解析になった。

表 4

経時変化(4週後)

		ALGO Group (N=20)	TAU Group (N=3)
Baseline	PANSS	104.4 (23.0)	95.0 (18.0)
	GAF	48.8 (15.7)	37.3 (21.0)
	CGI-SCH 重症度	19.1 (4.7)	21.7 (8.7)
	CPZ換算 (mg)	387.7 (215.3)	266.7 (152.8)
After 4 weeks	PANSS	91.4(12.6)	86.3 (14.6)
	GAF	58.7 (15.8)	57.0 (15.7)
	CGI-SCH 重症度	13.8 (5.2)	15.3 (6.1)
	CPZ換算 (mg)	465.1 (208.3)	566.7 (251.7)

薬物療法導入後 4 週間において、PANSS 得点と CGI-SCH 重症度は、両群において減少し、GAF 得点は上昇した。CPZ 換算一日総投与量は、両群において増加したが、TAU 群でより増加する傾向を示した。

次に、薬物療法導入後 12 週間における両群の PANSS、GAF 得点および CGI-SCH 重症度、抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量を、表 5 に示す。12 週後において、ALGO 群において 24 例が脱落し、TAU 群において 2 例が脱落していた。やはり ALGO 群における脱落数が多かった。ALGO 群 10 例と TAU 群に 4 例の解析にとどまった。

表 5

経時変化(12週後)

		ALGO Group (N=10)	TAU Group (N=2)
Baseline	PANSS	112.1(19.2)	97.5 (24.7)
	GAF	44.1 (15.4)	45.5 (21.9)
	CGI-SCH 重症度	20.1(4.3)	20.5 (12.0)
	CPZ換算 (mg)	447.1 (230.5)	250.0 (212.1)
After 4 weeks	PANSS	94.5 (12.1)	91.5 (16.3)
	GAF	54.0 (13.1)	55.5 (21.9)
	CPZ換算 (mg)	468.8 (229.1)	550.0 (353.6)
After 12 weeks	PANSS	80.8 (16.8)	74.0 (15.6)
	GAF	62.8 (9.3)	65.0 (7.1)
	CPZ換算 (mg)	394.9 (251.1)	850.0 (777.8)

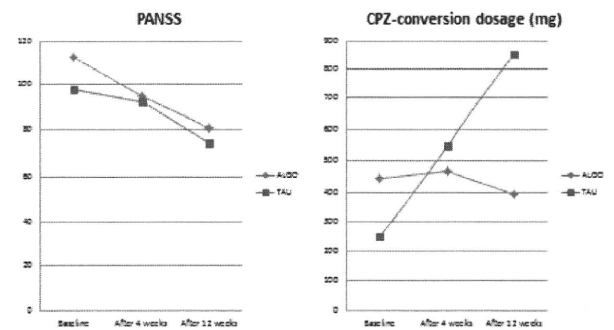
薬物療法導入後 12 週間において、両群において、PANSS 得点と CGI-SCH 重症度は減少し、GAF 得点は上昇した。両群で有意な差はなかった。一方、CPZ 換算一日総投与量は、TAU 群で急速に増

加し、これと反対に ALGO 群では減少する傾向を示した。12 週後における、CPZ 換算一日総投与量は、両群間で有意な差を認めた ($p < 0.01$)。

PANSS の変化 (減少) と抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量の変化を図 4 に示す。

図 4

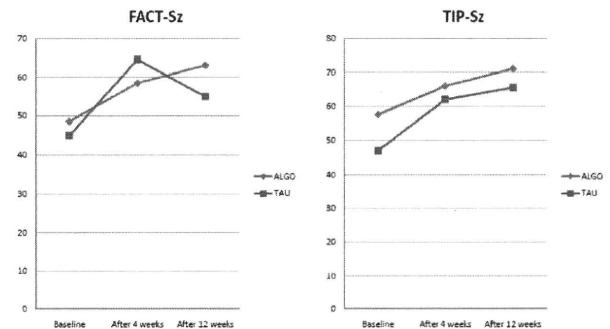
PANSS & CPZ-conversion dosage



PANSS の得点は、ALGO 群と TAU 群でほぼ同様に低下し、症状の改善が明らかである。しかし、抗精神病薬の投与量は両群で明らかに異なっていた。すなわち、TAU 群の抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量は急速かつ直線的に増加したが、一方、ALGO 群の抗精神病薬の投与量はほぼ横ばいか若干の減少傾向が認められた。

次に、簡便な社会機能評価法である Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz)、と Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz) の得点の経過を図 5 に示す。12 週後において、両測定法ともに両群で有意な改善を示した。

図 5 TIP-Sz と FACT-Sz の変化



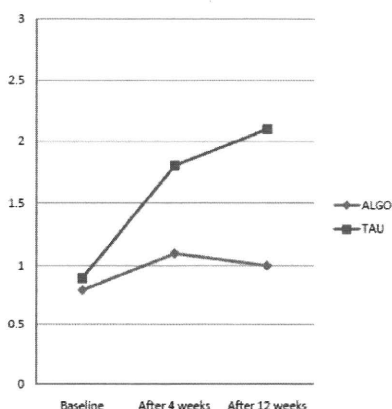
次に錐体外路症状の出現 (DIEPSS) と薬物に対するアドヒアランス (Drug attitude inventory, DAI-10) の変化を、表 6 と図 6 に示す。

表6
DIEPSS & DAI-10

		ALGO (N=10)	TAU (N=4)
Baseline	DIEPSS	0.8 (1.0)	0.9 (1.1)
	DAI-10	2.0 (5.2)	2.0 (5.7)
After 4 weeks	DIEPSS	1.1 (1.1)	1.8 (1.0)
	DAI-10	2.0 (5.6)	2.5 (4.9)
After 12 weeks	DIEPSS	1.0 (1.5)	2.1 (0.9)
	DAI-10	4.0 (4.8)	2.6 (2.8)

図6

DIEPSS



DAI-10 の変化は、両群で有意ではなかったが、12週後における DIEPSS の得点は、ALGO 群と比較して、TAU 群で有意に高く、この群でより多くの有害事象が生じていることが示唆された。

その他の secondary measures である Short-form 36 および Subjective Wellbeing under Neuroleptic Treatment Scale の変化については、両群での明らかな差を検出することはできなかった。

① 24週後の転帰

薬物療法導入12週間後では、多くのケースが脱落し、ALGO 群4例と TAU 群4例のみの解析になった。参考までに、両群の PANSS、GAF 得点および CGI-SCH 重症度、抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量を、表7と図7に示す。TIP-Sz と FACT-Sz の変化を図8に示す。

表7

経時変化(24後)

		ALGO Group (N=4)	TAU Group (N=4)
Baseline	PANSS	115.0 (24.0)	97.5 (24.7)
	GAF	39.0 (17.1)	45.5 (21.9)
	CGI-SCH重症度	23.0 (1.0)	20.5 (12.0)
	CPZ換算 (mg)	550.8 (312.0)	250.0 (212.1)
After 4 weeks	PANSS	101.3 (7.9)	91.5 (16.3)
	GAF	52.5 (11.9)	55.5 (21.9)
	CGI-SCH重症度	16.8 (3.6)	16.0 (8.5)
	CPZ換算 (mg)	502.3 (340.2)	550.0 (353.6)
After 12 weeks	PANSS	91.0 (18.9)	74.0 (15.6)
	GAF	58.3 (9.6)	65.0 (7.1)
	CGI-SCH重症度	16.3 (3.8)	15.0 (8.5)
	CPZ換算 (mg)	469.7 (409.0)	850.0 (777.8)
After 24 weeks	PANSS	81.5 (21.1)	74.0 (15.6)
	GAF	60.0 (4.1)	62.5 (3.5)
	CGI-SCH重症度	14.5 (3.3)	13.0 (4.2)
	CPZ換算 (mg)	377.3 (381.7)	928.5 (464.6)

図7

PANSS & CPZ-conversion dosage (24 weeks)

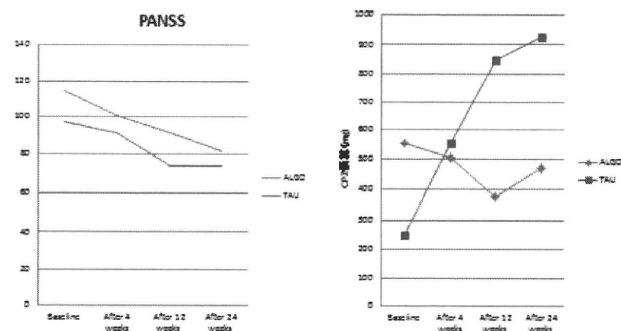
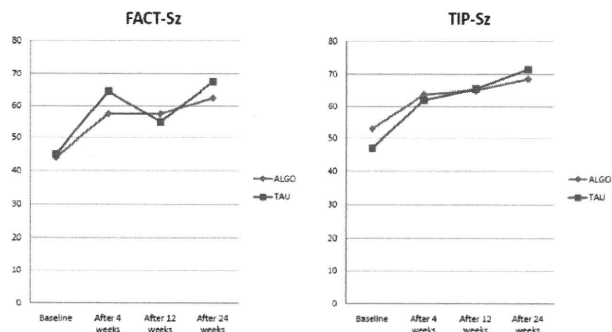


図8 TIP-Sz と FACT-Sz の変化



両群における PANSS 得点と CGI-SCH 重症度の減少は12週後と同様であり、CPZ 換算一日総投与量の TAU 群における上昇も同様である。TIP-Sz と FACT-Sz の改善も12週後と同様である。

II うつ病に関する研究

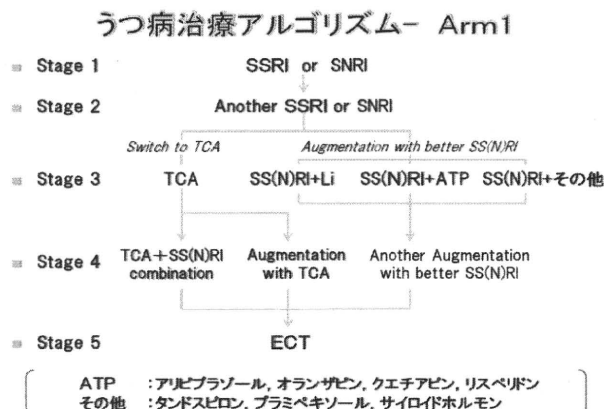
うつ病に対するアルゴリズムについては、再度、近年の動向に関して調査した。我が国と諸外国の軽症・中等症うつ病の治療ガイドライン・アルゴリズムを比較検討した結果では、軽症うつ病に対しては薬物療法というよりは、問題解決技法、運動、簡単な心理療法が推奨されることが多く、中等症例では一転して薬物療法が最初に推奨されるが、特に薬物のカテゴリーを指定していないものが多かった（渡邊分担研究報告参照）。また、諸外国の代表的なアルゴリズムを比較検討することにより、うつ病のアルゴリズム研究の現状と課題について検討した結果では、アルゴリズムは科学的なエビデンスを反映するだけではなく、その地域や国の好み・医療経済的な理由、優先順位やお決まりの手順もかなり反映していることがわかった（渡邊および田分担研究報告参照）。さらに、うつ病治療ガイドラインにおける電気けいれん療法（ECT）の位置づけについての比較研究を行い、薬物療法が無効な場合にECTが選択されるが、自殺の危険性が高い場合や拒食による栄養障害の場合など速やかな回復が求められる場合には最初から用いることが推奨されていることを確認し、また、重度うつ病や精神病性うつ病にもしばしばECTが一次的な適応となる可能性があることも確認した（本橋分担研究報告参照）。なお、気分障害に伴うカタトニアでは、一般的なうつ病の治療とは異なり、ベンゾジアゼピンなどの薬剤とECTが有効なことも確認した（大久保・落分担研究報告参照）。

これらの結果から、うつ病に対する薬物治療アルゴリズムでは、対象を中等症うつ病に限定し、軽度うつ病と重度および精神病性うつ病を除外した。理由は、まず、軽症例では最初から薬物療法を選択しない立場や見解が多く認められること、重症例においては電気けいれん療法（ECT）を早期から用いる場合があること、精神病性うつ病やうつ病に伴うカタトニアの治療アルゴリズムには別のストラテジーが必要であると思われ、精神症状の評価、治療オプションの拡大化により、評価が困難となると予測されたことである。

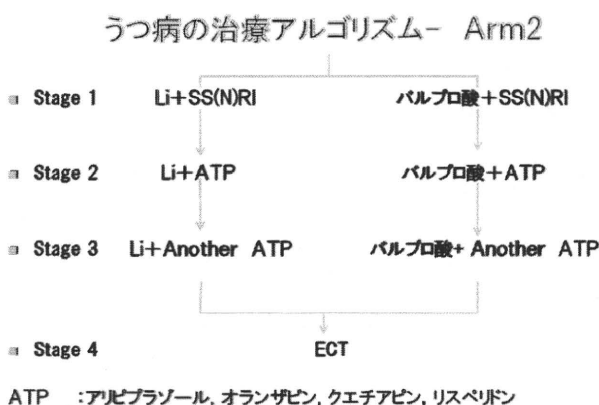
現在の JAPAN - D (The Japanese algorithm project of antipsychotics and antidepressants on net effectiveness -Depression version) を以下に示す。

JAPAN - D (The Japanese algorithm project of antipsychotics and antidepressants on net effectiveness -Depression version)

Arm 1 : bipolarity (-)



Arm 2 : bipolarity (+)



本治療アルゴリズムの特徴としては、まず、うつ状態における bipolarity を勘案し、2つのタイプのアルゴリズムを作成したことである。すなわち、JAPAN - D は、2つの Arm に分かれている。対象が、次の2点のどちらかに該当するかどうかで、Arm を選択することになる。

- 1) 最初の抑うつ症状の発現年齢 : 30 歳未満
 - 2) 双極性障害の家族歴あり (2 親等以内)
- 1)、2) とともに該当しないものを Arm 1、どちらかに該当するものを bipolarity を有するものとして Arm 2 のアルゴリズムに組み入れる。Bipolarity の判定に関しては、大うつ病性エピソード数5回以上、多弁・イライラ・気分易変の傾向、過眠などを勘案してもよい。

双極性障害のうち、67%がうつ病相で始まることが報告されており、一方ですでに躁・軽躁病相の既往のあるうつ病相の患者の 37%が単極性うつ病であると精神科医に誤診されたという報告もある。また、疫学的報告や臨床上的特徴において、単極性うつ病と双極性うつ病には明らかな違いがあることも知られている。これらの見解により、Sachs らが提唱している bipolarity index の中から、特異性の高いと考えられている発症年齢、双極性障害の家族負因の有無をチェックし、治療

アルゴリズムに導入した。

また、本治療アルゴリズムの特徴は、より早い段階で非定型抗精神病薬による増強療法を行うこと、そして特定の項目に該当した場合には積極的に気分安定薬を増強していくという点が挙げられる。

D. 考察

統合失調症薬物療法アルゴリズムの実施のために、まず様々なエビデンスを調査し、本邦で使用可能なアルゴリズムの作成を行い、更にその実行可能性を検討した。また、measurement-based care の実現のためのアルゴリズム研究専任のクリニカルコーディネーターの設定、および主治医と独立した評価者（臨床心理士）による臨床転帰評価の信頼性の検討を行った。特に、信頼性のあるデータが収集できることが確認された十数人の臨床心理士のグループを養成することは非常に重要な課題であった。

更に、統合失調症において、ALGO 群と TAU 群との比較を行う多施設共同介入研究を実行するに際して、我々は、まず、症例の導入に関する基本的ルールの明確化を行うこと、アルゴリズム運用のための基本的ルールを設定すること、さらに、症例の背景データ・処方薬物療法・CGI や PANSS などの転帰情報・PANSS の改善率の入力・解析システムの開発を行い、そのデータをクリニカルコーディネーターに送信するシステムの設定を行うこと、そして、クリニカルコーディネーターによるアルゴリズムの運用を管理する方法を明確化することを行い、これらの一連のシステムを構築した。特に、データの収集システム、それを管理しコーディネーターに送るシステムの構築は重要かつ有用であった。

これらの準備の後、実際の症例登録とデータ収集に移ったが、残念ながら症例登録に非常に時間がかかり、十分な症例数を集めることができなかった。特に、Tau 群でこの傾向が著しかった。登録症例が増加しなかった理由としては、まず、陽性症状が強すぎ同意が困難であったり、同意書や説明文における統合失調症の病名に抵抗感を表明したり、家族が強く反対するなどの理由から同意がえられない例が存在した。この他、年齢が 10 代であったり、診断に疑義が持たれたり（非定型精神病、発達障害等の可能性が考えられる）、社会背景に問題（過去の犯罪歴が著しく同意を得たとしてもその後の治療に研究への参加が影響を与えると考えられる）、等の理由が主であった。また、病名告知が障害になる場合もあった。すなわち、服薬中断例では従前に病名告知がなされている場合が多く問題となることは少ないが、初発例では、研究への同意を求める際（すなわち初診

時）に病名告知をせざるを得ず、これへの抵抗感が存在した。さらに、ALGO 群と TAU 群にケースを振り分ける際に、主治医が変更することがあるが、この部分で同意できないとする症例が認められた。特に服薬中断例では関係性が出来ているため、主治医を変更する可能性があるということから同意に困難を生じさせることが多く存在した。

また、脱落例も非常に多かった。途中中断の理由としては措置入院あるいは医療保護入院等の強制入院時にエントリーを行い、退院後のフォローが困難であったり、治療により統合失調症が改善した後には、同様の質問が繰り返される PANSS に対して抵抗感を感じ中断する例が多かった。

登録されたケースは、ALGO 群 34 例（男性 19 例、女性 15 例）、TAU 群 6 例（男性 1 例、女性 6 例）であり、また 4 週後の追跡時には、ALGO 群 20 例と TAU 群 4 例になり、12 週後では、ALGO 群 10 例と TAU 群に 4 例の解析にとどまった。統計的な検討には及ばない数字となったが、いくつかの興味深い傾向が認められた。

まず、PANSS の得点は、ALGO 群と TAU 群ではほぼ同様に低下し、症状の改善が明らかであった。症状の改善度に関して、ALGO 群と TAU 群の差を明らかにすることはできなかった。しかし、抗精神病薬の投与量は両群で明らかに異なっていた。すなわち、TAU 群の抗精神病薬 CPZ 換算一日総投与量は急速かつ直線的に増加したが、一方、ALGO 群の抗精神病薬の投与量はほぼ横ばいか若干の減少傾向が認められた。この傾向は、追跡 2 4 週後でも認められた。また、1 2 週後における DIEPSS の得点は、ALGO 群に比較して、TAU 群で高かった。すなわち、Tau 群でより多くの錐体外路症状を中心とした有害事象が生じていることが示唆された。これらの所見は、今回の薬物療法アルゴリズムに従った治療を行えば、抗精神病薬の使用量を増加させること無く（むしろ減少してゆく可能性もある）、また錐体外路症状を発生させること無く、統合失調症の精神症状や社会的機能障害を軽快に導くことができることを明らかにしている。一方、本邦における通常の薬物療法では、症候の改善は認められるが、抗精神病薬の使用量はかなり急速に上昇し、おそらくそれに伴った錐体外路症状などの有害事象が生じることを示している。このことは、アルゴリズムに基づかない本邦の通常薬物治療において指摘されてきた抗精神病薬の多剤大量療法の問題を実証していると共に、統合失調症薬物療法アルゴリズムを用いた治療が有用であることを示している。今後、今回構築したアルゴリズムとデータの収集および管理システムを用いた研究の推進、すなわち登録症例および長期追跡例の増加が必要であり、これにより我が国の実情に即した薬物療法アルゴリズムの確立が可能となると思われる。

なお、うつ病に対するアルゴリズムについては、最新のエビデンスを調査し、また近年の国際的治療動向に関して検討し、中等症うつ病に対するアルゴリズムを作成するに留まった。本治療アルゴリズムの特徴は、より早い段階で非定型抗精神病薬による増強療法を行うこと、そして特定の項目に該当した場合には積極的に気分安定薬を増強していくということである。今後、このアルゴリズムを用いた実証研究が必要である。

E. 結論

統合失調症やうつ病に対する精神科薬物療法ガイドラインの早急な整備が必要と思われる。このためには、薬物療法アルゴリズムの確立とその均てん化が必須である。統合失調症薬物療法アルゴリズムに関する今回の検討では、薬物療法アルゴリズムに従った治療を行えば、抗精神病薬の使用量を増加させることなく、統合失調症の精神症状や社会的機能障害を軽快に導くことができること、一方、本邦における通常の薬物療法では、症候の改善は認められるが、抗精神病薬の使用量はかなり急速に上昇し、おそらくそれに伴った錐体外路症状などの有害事象が生じることが示された。このことは、統合失調症薬物療法アルゴリズムを用いた治療が有用であることを示している。

F. 健康危険情報

特に問題なかった。

G. 研究発表

1. 著書

加藤元一郎、大武美保子：他者理解—他者の意図と自己の行為を理解する、太田順、青沼仁志編集、シリーズ移動知、第4巻 社会適応—発現機構と機能障害、pp161-212、オーム社、2010

加藤元一郎：前頭葉の神経心理検査、専門医のための精神科臨床リュミエール21「前頭葉でわかる精神疾患の臨床」、福田正人、鹿島晴雄責任編集、pp212-223、中山書店、2010

加藤元一郎：器質性精神障害（前頭葉システム障害を含む）、今日の治療指針、2011、pp851-852

Motoichiro Kato, Takaki Maeda, Mihoko Otake,

and Hajime Asama: Aberrant sense of agency during intentional action in patients with schizophrenia.

2005-2009 Annual Report of “Emergence of Adaptive Motor Function through Interaction among the Body, Brain and Environment” pp 123-126, 2010

2. 論文

Hidehiko Takahashi, Harumasa Takano, Tatsui Otsuka, Fumitoshi Kodaka, Yoshiyuki Hirano, Ryosuke Arakawa, Hideyuki Kikyo, Yoshiro Okubo, Motoichiro Kato, Takayuki Obata, Hiroshi Ito, and Tetsuya Suhara: Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human.

The Journal of Neuroscience 30(8):3043-3047, 2010

早川裕子、岩崎奈緒、穴水幸子、三村 將、加藤元一郎：動かしているが使えない—両手動作時に左手の空振りを呈した一症例、高次脳機能障害研究 30 (1) : 86-95, 2010

黒崎芳子、梅田 聡、寺澤悠理、加藤元一郎、辰巳 寛：脳外傷者の展望記憶に関する検討—存在想起と内容想起における側頭葉と前頭葉の関与の違いについて—、高次脳機能障害研究 30 (2) : 317-323, 2010

堀川貴代、藤永直美、早稻田真、村松太郎、三村將、加藤元一郎：物体失認および画像失認を伴わない連合型相貌失認を呈した一例、高次脳機能障害研究 30 (2) : 324-335, 2010

寺澤悠理、梅田 聡、齋藤文恵、加藤元一郎：右島皮質損傷によってネガティブ表情の識別に混乱を示した一例、高次脳機能障害研究 30 (2) : 349-358, 2010

齋藤文恵、穴水幸子、加藤元一郎：脳炎後に重度健忘を呈した症例の回復過程—とくに病識欠如と自発性低下の改善について、認知リハビリテーション 15:17-26, 2010

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Sassa Takeshi, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Functional Deficits in the Extrastriate Body Area During Observation of Sports-Related Actions in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 36(3):642-647, 2010

Satoshi Umeda, Masaru Mimura, Motoichiro Kato: Acquired personality traits of autism following the damage to the medial prefrontal cortex.

Social Neuroscience 5(1):19-29, 2010

Masaru Mimura, Fumiko Hoefft, Motoichiro Kato, Nobuhisa Kobayashi, Kristen Sheau, Debra Mills, Albert Galaburda, Julie Korenberg, Ursula Bellugi, Allan L. Reiss: A preliminary study of orbitofrontal activation and hypersociability in Williams Syndrome.

Journal of Neurodevelopmental Disorders 26; 2(2): 93-98, 2010

Daisuke Fujisawa, Sunre Park, Rieko Kimura, Ikuko Suyama, Mari Takeuchi, Saori Hashiguchi, Joichiro Shirahase, Motoichiro Kato, Junzo Takeda, Haruo Kashima:

Unmet Supportive Needs of Cancer Patients in an Acute-care Hospital in Japan - a census study. Support Care Cancer 18:1393-1403, 2010

Daisuke Fujisawa, Mitsunori Miyashita, Satomi Nakajima, PMasaya Ito, Motoichiro Kato, Yoshiharu Kim: Prevalence and determinants of complicated grief in general population, Journal of Affective Disorders 127 (2010) 352-358, 2010

Hidehiko Takahashi, Hiroshi Matsui, Colin Camerer, Harumasa Takano, Fumitoshi Kodaka, Takashi Ideno, Shigetaka Okubo, Kazuhisa Takemura, Ryosuke Arakawa, Yoko Eguchi, Toshiya Murai, Yoshiro Okubo, Motoichiro Kato, Hiroshi Ito, and Tetsuya Suhara: Dopamine D1 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice.

The Journal of Neuroscience 30(49):16567-16572, 2010

Harumasa Takanom Hiroshi Ito, Hidehiko Takahashi, Ryosuke Arakawa, Masaki Okumura, Fumitoshi Kodaka, Tatsui Otsuka, Motoichiro Kato, Tetsuya Suhara: Serotonergic neurotransmission in the living human brain: A positron emission tomography study using [11C]DASB and [11C]WAY100635 in young healthy men.

Synapse 65:624-633, 2011

Toshiyuki Kurihara, Motoichiro Kato, Robert Reverger, Gusti Rai Tirta: Seventeen-year

clinical outcome of schizophrenia in Bali. European Psychiatry (in press)

Satoshi Umeda, Yoshiko Kurosaki, Yuri Terasawa, Motoichiro Kato, Yasuyuki Miyahara: Deficits in prospective memory following damage to the prefrontal cortex.

Neuropsychologia, 2011 (in press)

森山泰、古茶大樹、村松太郎、加藤元一郎、三村將、鹿島晴雄：関節リユーマチに幻覚妄想状態を合併した1例、精神医学 52(2):183-186, 2010

森山泰、村松太郎、中島振一郎、加藤元一郎、三村將、鹿島晴雄：統合失調症の前駆期および病状安定期に社会不安症状を合併した1例、精神医学 52(5):511-514, 2010

森山泰、村松太郎、加藤元一郎、三村將、鹿島晴雄：悪性緊張病の前駆期に男女の交代人格が出現した性的違和症候群、精神医学 52(5):683-687, 2010

森山泰、秋山知子、村松太郎、加藤元一郎、三村將、鹿島晴雄：統合失調症に Gilbert 症候群を合併し急性期にカプグラ症候群を呈した1例、精神医学 52:909-913, 2010

寺澤悠理、梅田聡、加藤元一郎：島皮質と記憶障害、Clinical Neuroscience 28:441-443, 2010

加藤元一郎：神経心理学からみた ADHD の不注意症状について、児童青年精神医学とその近接領域 51(2):94-104, 2010

加藤元一郎：大脳皮質正中内側部構造の謎、神経心理学 26:24-26, 2010

加藤元一郎：高次脳機能障害の注意障害と遂行機能障害、精神医学 52:967-976, 2010

田淵肇、加藤元一郎：Pre-MCI の神経心理学的評価、Cognition and Dementia 10:41-46, 2011

加藤元一郎：Korsakoff 症候群、Clinical Neuroscience 29:207-210, 2011

3. 学会報告

Yoshihide Akine, Hajime Tabuchi, Kazushi Takahashi, Tatsuo Iwashita, Haruo Kashima, Norihiro Suzuki, and Motoichiro Kato:

Functional connectivity of reward prediction.
The Organization for Human Brain Mapping' s
16th Annual Meeting
Catalonia Palace of Congresses, Barcelona,
Spain
June 6-10, 2010

Yutaka Kato, Motoichiro Kato, Fumie Saito,
Masuro Shintani, Keisuke Takahata, Haruo
Kashima: Earlier face processing was preserved
in congenital prosopagnosia: an MEG study.
The Organization for Human Brain Mapping' s
16th Annual Meeting
Catalonia Palace of Congresses, Barcelona,
Spain
June 6-10, 2010

船山道隆、是木明宏、加藤元一郎：
非生物カテゴリーに特異的な意味記憶障害を認
めるアルツハイマー病の1例
第34回日本神経心理学会総会 2010年9月9・
10日、京都
第34回日本神経心理学会総会プログラム予稿集、
106

中川良尚、北條具仁、木嶋幸子、鍵本侑子、近藤
郁江、山崎勝也、佐野洋子、船山道隆、中山剛、
加藤元一郎、山谷洋子、加藤正広：
記憶障害症例の長期経過
第20回認知リハビリテーション研究会 2010年
10月2日、東京
第20回認知リハビリテーション研究会プログラ
ム、5

齋藤寿昭、眞木麻子、加藤元一郎：
Apathyを呈し Idea and Design Fluencyの障害を
認めた両側淡蒼球病変の1例
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会 2010
年11月18・19日、さいたま
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会プログ
ラム・講演抄録、92

船山道隆、是木明宏、加藤元一郎、村松太郎：
脳器質性疾患による異食症
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会 2010
年11月18・19日、さいたま
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会プログ
ラム・講演抄録、104

小西海香、齋藤文恵、加藤元一郎、鹿島晴雄：
脳損傷例における注意と意欲の関連 —CATSに
よる検討—
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会 2010

年11月18・19日、さいたま
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会プログ
ラム・講演抄録、107

是木明宏、船山道隆、加藤元一郎：
側頭葉の損傷に要素性幻聴を認めた症例
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会 2010
年11月18・19日、さいたま
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会プログ
ラム・講演抄録、214

橘とも子、橘秀昭、加藤元一郎：
外傷性脳挫傷後、MCTD疑い病態を合併した高次脳
機能障害の一例について
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会 2010
年11月18・19日、さいたま
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会プログ
ラム・講演抄録、149

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

II. 分担研究報告書

精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究

研究分担者 大久保 善朗 日本医科大学 精神医学教室 教授

研究分担者 落 裕美 久留米ヶ丘病院長 院長

研究分担者 齊藤 卓弥 日本医科大学 精神医学教室 准教授

研究要旨

Positron Emission Tomography (PET)は放射性同位元素で標識した化合物（トレーサ）を生体に投与し、その経時的動態や分布を体外計測することが出来る核医学的検査法である。標識する化合物の選択によって脳内情報伝達系の多様な機能を測定することが可能なことから、抗精神病薬の脳内作用を評価に利用され成果をあげつつある。本分担研究では、抗精神病薬に関する PET 研究の成果に基づいて、より合理的な抗精神病薬治療法の提案を目指した。PET を用いて抗精神病薬の受容体占有率を測定し、抗精神病作用や副作用との関連を調べた研究によると、定型抗精神病薬では、70%以上の線条体ドーパミン D2 受容体が占有されると抗精神病作用が認められ、80%以上の占有で錐体外路症状が出現することがわかっている。したがって、70-80%が治療の窓 (therapeutic window)、すなわち至適 D2 受容体占有率として推奨される。また、非定型抗精神病薬のうち、Serotonin-dopamine antagonist (SDA)では、線条体 D2 受容体占有率に比べて、皮質 5-HT_{2A} 受容体占有率がより高い値を示すという共通の特徴が観察された。さらに、非定型抗精神病薬のうち、clozapine と quetiapine は、用量を増やしても、線条体 D2 受容体占有率が 70%を超えないことから、他の神経伝達系への作用、線条体以外の脳部位での選択的作用、一過性の受容体占有に基づく作用などが抗精神病作用の発現機序として想定される。さまざまな精神疾患に対して治療アルゴリズムが整備されつつある。しかしその多くは専門家の意見に基づくエキスパートコンセンサスにとどまることが多く、必ずしも科学的な証拠に基づいていると言えない。PET を利用することによって生体で薬剤が受容体にいかに作用するかを直接評価することにより、より科学的な治療アルゴリズムの作成が可能になると考えられた。

A. 研究目的

統合失調症の治療に使われる抗精神病薬は中枢神経の神経伝達機能に作用する。Positron Emission Tomography (PET)は放射性同位元素で標識した化合物（トレーサ）を生体に投与し、その経時的動態や分布を体外計測することが出来る核医学的検査法である。標識する化合物の選択

によって脳内情報伝達系の多様な機能を測定することが可能なことから、抗精神病薬の脳内作用を評価に利用され成果をあげつつある。

本分担研究では、最近の抗精神病薬に関する PET 研究の成果に基づく、より科学的で合理的な抗精神病薬による治療法の提案を目指した。

B. 研究方法

PET を用いて抗精神病薬の脳内作用の評価法としては、生体内で受容体に結合する薬剤がどの程度受容体に結合しているかトレーサの特異結合の減少度を占有率として評価する方法が用いられている。このような方法を用いて、抗精神病作用や錐体外路性副作用 (EPS) の発現機序を調べた研究報告を整理して、合理的薬物療法の提案に利用した。

C. 研究結果と D. 考察

1) 線条体 D2 受容体占有率

Farde らは、benzamide 系の抗精神病薬である raclopride を [11C] で標識して PET トレーサとして用い、抗精神病薬あるいは三環系抗うつ薬により治療中の患者の線条体 D2 受容体を調べた¹⁾。その結果、抗精神病薬では 65%~85% の線条体 D2 受容体が占有されていることを見出した。この所見は、治療量の抗精神病薬が確かに D2 受容体遮断作用を発揮していることを確認した重要な所見である。さらに、Farde ら²⁾ が haloperidol などの定型抗精神病薬により治療中の 22 例の患者で調べたところ、70~89% の線条体 D2 受容体占有率が認められた。以上の結果から、抗精神病作用が発揮されるためには、おおよそ 70% 以上という、D2 受容体占有率における治療閾値の存在が示唆された。さらに抗精神病薬服用中の患者で EPS を認めた群では線条体 D2 受容体占有率が 80% 以上でより高かったという。

このように抗精神病作用をもたらす受容体占有率 (治療閾値) よりも錐体外路症状をもたらす受容体占有率 (副作用閾値) の方が高いことから、治療閾値と副作用閾値の間、すなわち 70 から 80% に D2 受容体占有率を設定することによって、副

作用を回避しつつ抗精神病作用を期待できる合理的な用量設定が可能になると考えられる。

さて、clozapine は、臨床的には明確な抗精神病作用を示しながら、EPS をほとんど認めないこと、行動薬理学的にもカタレプシー作用を欠いていることから、既存の定型抗精神病薬に対して非定型抗精神病薬と呼ばれる。治療量の定型抗精神病薬が 70% 以上の D2 受容体占有率を示すのに対して、clozapine は用量を増やしても 70% 以上の D2 受容体占有率に達しないことが明らかにされており、clozapine が EPS を引き起こしにくいことをよく説明していると考えられている²⁾。

2) 5-HT₂ 受容体占有率

Nordstrom ら³⁾ は、clozapine の血中濃度と 5-HT₂ 受容体占有の関連を調べ、線条体 D2 受容体の占有率が治療閾値 70% を越えないのに、5-HT₂ 受容体占有率は 80% 以上と高いことを報告した。このような clozapine の持つ 5-HT₂ 受容体遮断作用は、新世代の抗精神病薬の開発に大きな影響を与えてきた。近年、開発導入された抗精神病薬多くは、D2 受容体遮断作用に加えて、強力な 5-HT₂ 受容体遮断作用を持っている。すなわち、risperidone、olanzapine、quetiapine についてはどちらも、D2 受容体占有率に比べて、5-HT₂ 受容体占有率が高いことが指摘されている⁴⁾。このような所見は動物を用いた in vitro の受容体実験で示されている非定型抗精神病薬の「5-HT₂ 作用 > 抗 D2 作用」の特徴とも一致している。

3) 辺縁系選択性

脳内のドーパミン神経回路には、黒質緻密部を起始核として線条体へ投射する黒質線条体系の他に、中脳腹側被蓋野を起始核として、辺縁系や前頭葉に投射する中脳辺縁系や中脳皮質系がある。この内、黒質線条体系は、運動機能に関連していることから、抗精神病薬による線条体 D2 受

容体の占有率が EPS と相関するのは合理的と思われる。しかしながら、統合失調症の精神症状と関連しているのは、中脳辺縁系や中脳皮質系のドーパミン受容体と想定されることから、抗精神病薬は、これらの線条体外の脳部位における D2 受容体の特異的に占有することによって効果を発揮している可能性が考えられる。

clozapine では、いくら血中濃度を上げても線条体 D2 受容体占有率が定型抗精神病薬における治療閾値を越えないことを述べた。このような clozapine の抗精神病作用をもたらす脳内作用点が、従来の PET 研究でもっぱら測定対象となった線条体ではなく、辺縁系や皮質の D2 受容体である可能性はないのであろうか。

Pilowsky ら⁵⁾は D2 受容体に対する親和性が高く線条体外の D2 受容体の評価が可能な [123I]epidepride を用いた SPECT 検査によって clozapine の受容体占有を調べた。その結果、clozapine は定型抗精神病薬と比較して線条体では占有率は低いものの、側頭葉皮質での受容体占有率が高く、線条体以外の大脳皮質の D2 受容体遮断を通じて抗精神病作用を示している可能性が示唆された。しかしながら、Pilowsky らの結果に対しては、検査時間内には平衡状態に達していないという方法上の問題点が指摘されている。

4) D2 受容体占有の時間経過

quetiapine は clozapine と同様に用量を増やしても EPS の発現が少ないことが知られている。quetiapine 服用からの時間経過と受容体占有を調べた PET 研究によると、quetiapine 服用 2~3 時間後では 58~64% の占有率を示したものの、服用 12 時間後ではその D2 占有率は 0~27% という低い値を示していた⁷⁾。このような一過性の D2 受容体占有は、quetiapine の D2 受容体への親和性が低いためにおこる、すなわち、quetiapine が

受容体へ結合してもその結合が緩く内在性ドーパミンの競合によりすぐに受容体から解離してしまうためにおこると解釈できる。

一過性の D2 受容体占有は、D2 受容体への親和性の低い clozapine や quetiapine などの抗精神病薬が EPS を回避しつつ抗精神病作用を説明していると考えられており、抗精神病薬の薬効を受容体占有の継時的な動態という観点から検討していく必要性が示唆されている。

5) 合理的薬物療法の提案

線条体 D2 受容体占有率や皮質 5-HT₂ 受容体占有率と抗精神病作用、副作用の関連が明らかになるにつれて、受容体占有率を指標とした合理的薬物療法が提案されるようになった。その背景には、抗精神病薬の大量投与は確実に副作用の頻度は増加させるが、必ずしも治療的意味はなく、治療閾値と副作用閾値の間の 70~80% の線条体 D2 受容体占有率が至適占有率であるという考え方がある。

まず、haloperidol の受容体占有を調べた研究⁸⁾によると、2mg と低用量の haloperidol でも、53~74% の至適受容体占有率が達成可能で、副作用を回避しつつ臨床効果を得ることができた。過去の報告も考慮すると、初発例に対しては、haloperidol では 2~4mg の用量が推奨されるという。同様に risperidone 用量と受容体占有の関連を調べた報告によると、1日量 6mg の用量では、平均占有率は D2 受容体が 82%、5-HT₂ 受容体が 95% で 6 名で錐体外路症状が認められたのに対し、3mg では、D2 受容体占有率が 72%、5-HT₂ 受容体が 83% で、錐体外路症状を呈した症例が半減したという。70~80% の D2 受容体占有を副作用なくもたらすという観点からは、risperidone については一日 4mg の用量が推奨される⁹⁾。

われわれは以前、sulpiride および sultopride

の D2 受容体占有率を調べた。その結果、現在の臨床用量設定が一日 300-600mg 同じであるにもかかわらず、70-80%の至適 D2 占有率を達成するのに、sulpiride では 400-700mg が必要なのに対し、sultopride では 25-50mg で十分な D2 占有率が得られることがわかった。このような所見は、sultopride が EPS を惹起しやすいという臨床経験をよく説明している。また、現在の抗精神病薬の中には D2 受容体占有率の観点から臨床用量設定が不適切なものがあることを示している。今後、個々の抗精神病薬の D2 受容体占有率を調べ、用量を再設定することによってより合理的な薬物療法を再提案できると思われる。

さて、quetiapine が一過性に D2 受容体を占有することによって EPS を回避している可能性があることを述べた。われわれは最近、統合失調症患者を対象に、risperidone 経口摂取後の D2 受容体占有率と血中濃度の時間経過を調べた。その結果、ドーパミン D2 受容体占有率の経時的変化は血中濃度の変化に比しはるかに緩やかで、両者の変化に乖離が認められることがわかった¹⁰⁾。このような結果は、抗精神病薬の血中濃度は、必ずしも脳内の特異的作用点における動態を反映しないことを示すとともに、risperidone については 1 日 1 回の服薬で十分な受容体占有が得られることを示唆する。また、D2 受容体占有率が長時間維持されるという特徴から、risperidone はコンプライアンスが不良な症例の治療にも適した抗精神病薬であると考えられた。今後、合理的な薬物療法を考える際には、D2 占有率の時間経過も十分考慮する必要がある。

E. 結論

従来の薬剤の薬理学的分類は、*in vitro* での薬剤の親和性に基づいて行われてきたが、*in vitro*

と *in vivo* では薬剤の親和性の値がしばしば異なることが知られている。さらに薬剤は、生体内では自身の代謝物や、内在性の神経伝達物質の影響を受けるが、*in vitro* の測定ではこれらの生体の要因を無視している。PET で受容体占有を測定することは、生きている人で、薬剤が受容体にどのように作用しているかを実際に評価することになるので、臨床的な薬効とのより高い相関が期待される。すでに、D2 および 5-HT₂ 受容体占有率から抗精神病作用や EPS を理解しようとする試みが進んでいる。このような知見の収集を進め、その成果を応用することによって、すでに臨床で使用されている抗精神病薬の薬効再評価や合理的な処方法の開発、さらには新規抗精神病薬のよりの確な薬効予測が可能になるとと思われる。

現在、さまざまな精神疾患に対して治療アルゴリズムが整備されつつある。しかしその多くは専門家の意見に基づくエキスパートコンセンサスにとどまることが多く、必ずしも科学的な証拠に基づいていると言えない。PET を利用することによって生体で薬剤が受容体にいかに作用するかを直接評価することにより、より科学的な治療アルゴリズムの作成が可能になると考えられる。

参考文献

- 1) Farde L et al: Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 45:71-76, 1988
- 2) Farde L et al: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 49:538-544, 1992
- 3) Nordstrom AL et al: D1, D2, and 5-HT₂ receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET

- study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152:1444-1449, 1995
- 4) Kapur S et al: Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:286-293, 1999
 - 5) Pilowsky LS et al: Limbic selectivity of clozapine. *Lancet* 350:490-491, 1997
 - 6) Yasuno F et al: Dose relation of limbic-cortical D₂-dopamine receptor occupancy with risperidone. *Psychopharmacology* 154:112-114, 2001
 - 7) Kapur S et al: A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D₂ receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 57:553-559, 2000
 - 8) Kapur S et al: High levels of dopamine D₂ receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry* 153:948-950, 1996
 - 9) Nyberg S et al: Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D₂ and 5-HT_{2A} receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 156:869-875, 1999
 - 10) Takano A et al: Estimation of the time-course of dopamine D₂ receptor occupancy in living human brain from plasma pharmacokinetics of antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol* 7:19-26. 2004
- F. 健康危険情報
なし。
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Arakawa R, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T. Dopamine D₂ receptor occupancy by perospirone: a positron emission tomography study in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 209(4):285-290. 2010
 - 2) 大久保善朗. カタトニア(緊張病)症候群の診断と治療. *精神神経学雑誌*. 2010.04 2010;112(4):396-401.
 2. 学会発表
 - 1) 大久保善朗. 統合失調症の病態と治療～脳機能画像研究からわかったこと～. 平成 22 年度精神研都民講座 (第 4 回). セミナ一. 2010. 10. 東京
- H. 知的所有権の出願・登録状況
なし。