

tions. Sequence variants from patients and controls were compared with the Mitomap database (<http://www.mitomap.org/>), GenBank and PubMed/MEDLINE-listed publications. We investigated the frequencies of T4612C, A5127G, A8291G and 9-bp deletions in mtDNA for 122 control subjects and 86 schizophrenia patients using direct sequencing analysis and/or PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis. PCR reactions (10 μ l) were digested using 10 units of restriction endonucleases at the recommended temperature overnight; fragments were separated on 2% agarose (TaKaRa) gels, and the size of the DNA fragments was determined in comparison to a 100-base pair ladder (GE Healthcare, Little Chalfont, UK).

2.4. Sequence analysis of nuclear genes

The coding exons and exon–intron boundaries containing the upstream 1-kb region of *POLG* (Van Goethem et al., 2001), *POLG2* (Longley et al., 2006), *C10orf2* (Spelbrink et al., 2001), *SLC25A4* (Kaukonen et al., 2000), *ECGF1* (Nishino et al., 1999), *OPA1* (Alexander et al., 2000; Delettre et al., 2000) and *WFS1* (Inoue et al., 1998) were amplified using PCR on genomic DNA isolated from the patients with suspected mitochondrial encephalomyopathy and a control patient, and subjected to direct sequencing. PCR reactions were performed using TaKaRa Taq™ or TaKaRa LA Taq™ in GC buffer (TaKaRa). Reactions using TaKaRa LA Taq™ were performed in a total volume of 12.5 μ l containing 20–100 ng each DNA sample, 0.2 μ M each of the forward and reverse oligonucleotide primers, 6.25 μ l 2X GC Buffer I containing 2.5 mM MgCl₂ (TaKaRa), 0.4 mM each of dATP, dGTP, dTTP and dCTP, and 0.625 units of TaKaRa LA Taq™. The PCR program was as follows: 94 °C for 2 min, 35 cycles of 94 °C for 30 s, 49–67 °C for 30 s and 72 °C for 1 or 2 min, followed by 72 °C for 5 min. PCR products were separated on 0.8% agarose gels at 100 V for 30 min. The amplified PCR products were sequenced using the same primers used in the initial PCR and the protocol described above.

2.5. Southern blot analysis of mtDNA

Southern blot analyses were performed to detect large deletions of mtDNA from both the muscle and leukocytes of the patients, and from the leukocytes of a control. Each 2 μ g of total DNA was digested with Pvu II, electrophoresed on a 0.8% agarose gel and transferred to a nylon membrane (Hybond-N+, GE Healthcare). Two mitochondrial DNA probes were synthesized, one against D-loop region (nucleotide positions 15,943–147), which was generated by PCR and cloning, and the other against full length of mtDNA (nucleotide positions 3019–2935), which was generated by PCR. The cloned D-loop probe was supposed to allow the detection of both intact and partially deleted mtDNA because large deletions in mtDNA avoid the D-loop region (Goto et al., 1990; Bua et al., 2006). In addition, we used also the almost full-length mtDNA probe, which was generated by PCR to compensate for potential weakness of the cloned D-loop probe because D-loop region is highly polymorphic and there is a possibility of the existence of large deletions that partially includes D-loop region (Bua et al., 2006). Both probes were labeled and hybridized using a Gene Images AlkPhos Direct Labelling Module (GE Healthcare) and visualized by CDP-Star® Chemiluminescent Substrate (Kirkegaard & Perry Laboratories, Maryland, USA). The images were recorded by digital analyzer (FUJIFILM LAS-1000; FUJIFILM, Tokyo, Japan).

2.6. Copy number variant (CNV) assay

We studied CNVs in seven genes using real-time TaqMan® PCR. Genomic DNA was diluted and used as the template for real-time quantitative PCR analysis using Assays-on-Demand™ gene expres-

sion products (Applied Biosystems). This method uses a mixture of unlabeled PCR primers and TaqMan® minor groove binder (MGB) probes (FAM™ dye-labeled) in which the target sequence is located within the primer-generated amplicon. During the extension phase of the PCR amplification, the 5' exonuclease activity of the Taq DNA polymerase cleaves the probe, releasing fluorescent dye from the quencher. The increase in fluorescence was monitored using an Applied Biosystems® 7300 Real-Time PCR System (Applied Biosystems) at each cycle of the PCR process. The data were analyzed using the accompanying Applied Biosystems® 7300 Real-Time PCR System SDS Software v1.3.1. The following genes were tested for CNVs: *POLG*, *POLG2*, *C10orf2*, *SLC25A4*, *ECGF1*, *OPA1* and *WFS1*.

3. Results

3.1. Sequencing analysis of mtDNA

Given that the symptoms of mitochondrial myopathy suggested the possibility of mtDNA defects, we performed sequence analysis of the entire mtDNA from leukocyte samples taken from patients 1 to 3. Our sequencing data were compared with sequences derived from Mitomap, GenBank and PubMed/MEDLINE-listed publications. No known mitochondrial pathogenic mutations, including A3243G (Oexle and Zwierner, 1997), were found except for the following rare or novel variants. In patient 1, who showed schizophrenic symptoms, we identified a homoplasmic A-to-G transition at nucleotide 5127, a transition that has not been previously reported as a polymorphism or pathogenic mutation. A5127G was identified within the coding region of the *NADH-dehydrogenase subunit 2* (*ND2*) gene, and would result in an amino acid substitution of asparagine to aspartic acid. None of the schizophrenic patients possessed 5127G homoplasmically, but it was found among control subjects (0.8%), indicating that A5127G is not a schizophrenia-specific mutation. In addition, homoplasmic T-to-C and A-to-G transitions and a 9-bp micro-deletion at nucleotides 4612, 8291 and 8272–8280, respectively, were detected in patient 1. Hirata et al. (1999) have previously reported the presence of these mutations in patients with mitochondrial myopathy. T4612C is located in the coding region of the *ND2* gene and results in an amino acid substitution from methionine to threonine. A8291G is located 4 bp upstream of the 5' end of the tRNA for lysine, and the 9-bp microdeletion is located in an intergenic region between the *cytochrome c oxidase subunit II* (*COII*) gene and the tRNA for lysine. These point transitions were not observed among the 86 schizophrenic patients tested; however, homoplasmic 4612C and 8291G changes with the 9-bp micro-deletion were found among the control subjects (0.8%). The 9-bp micro-deletion only was observed in 13.1% (16/122) of control subjects and 9.3% (8/86) of patients with schizophrenia, suggesting that the 9-bp micro-deletion is a common polymorphism (Table 2). According to the mtSNP database (<http://mitsnp.tmg.or.jp/mitsnp/index.shtml>), the allele frequencies in Japanese of 4612C, 5127G and 8291G were 0.4% (3/672), 0.4% (3/672) and 0.3% (2/672), respectively. The 9-bp micro-deletion at nucleotides 8272–8280 was observed in 13.5% (91/672) of Japanese subjects in the mtSNP database. These point transitions appear to be rare polymorphisms that are unrelated to mitochondrial diseases. Sequencing analysis of the entire mtDNA did not reveal pathogenic mutations or novel polymorphisms in the muscle tissue or leukocyte mtDNA isolated from patients 2 or 3. We

Table 2
Frequencies of mtDNA transitions and 9-bp deletion.

Subjects	T4612C	A5127G	A8291G	9-bp deletion
Control (N = 122)	1 (0.82%)	1 (0.82%)	1 (0.82%)	16 (13.11%)
Schizophrenia (N = 86)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (9.30%)

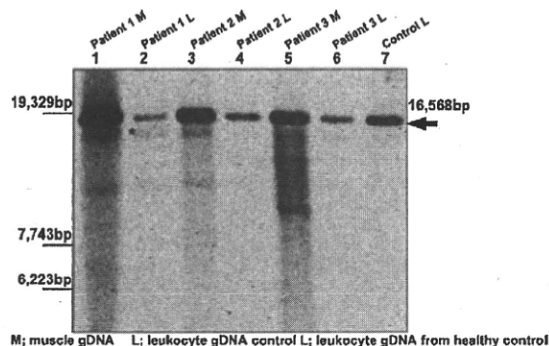


Fig. 4. Southern blot analyses were performed using muscle total DNA (M) and leukocyte genomic DNA (L) as template. DNA was digested with *Pvu* II. Digested DNA was electrophoresed on an agarose gel, transferred to nylon membrane and hybridized with an mtDNA probe that was generated by PCR cloning, which corresponded to nucleotide positions 15,943–147 of mtDNA. Multiple deletions were observed in muscle mtDNA of patients 1–3 (lanes 1, 3 and 5, respectively). A single large deletion band was observed in leukocyte mtDNA of patient 1 (asterisk in lane 2). In contrast, deletions were not observed in the Southern blot of leukocyte DNA from patients 2, 3 or controls (lanes 4, 6 and 7, respectively).

did not found any point mutations that have been already associated with mental illness, such as the A-to-G transition at nucleotide 3243.

3.2. Southern blot analysis of mtDNA

To screen for the presence of large-scale rearrangements in mtDNA, we performed Southern blot analyses. We found that multiple mtDNA deletions were present in skeletal muscles of all three patients and the leukocyte of patient 1 but not in leukocytes of patient 2 and patient 3. The results in Southern blot by the two hybridizations probes, D-loop (Fig. 4) and full length of mtDNA were exactly the same (data not shown).

3.3. Analysis of nuclear genes

Mutations in nuclear genes have been associated with a variety of clinical phenotypes associated with mitochondrial encephalopathy with PEO (Schapira, 2006). Mutations in the nuclear genes *POLG* (Van Goethem et al., 2001), *POLG2* (Longley et al., 2006), *C10orf2* (Spelbrink et al., 2001), *SLC25A4* (Kaukonen et al., 2000), *ECGF1* (Nishino et al., 1999), *OPA1* (Alexander et al., 2000; Delettre et al., 2000) and *WFS1* (Inoue et al., 1998) can lead to secondary accumulation of multiple deletions in the mtDNA of affected tissues. We performed sequencing and CNV analysis on these genes. We did not identify any pathogenic mutations in the region spanning approximately 1 kb upstream of the 5' end, the coding region and flanking exon–intron boundaries, nor did we observe any abnormal gene dosage. An A–C transversion at nucleotide 587 of the *SLC25A4* gene, a previously unreported polymorphism, was found in patient 1 and in one of the control subjects (1/244 alleles, 0.4%). A587C would result in an amino acid substitution from glutamic acid to alanine at codon 153.

4. Discussion

In the current study, we identified heteroplasmic mtDNA deletions in patients suffering from psychiatric symptoms including schizophrenia, dementia and depression, suggesting that psychiatric symptoms are strongly associated with mitochondrial dysfunction in these patients. Several reports have demonstrated the existence of multiple mtDNA deletions in somatic tissues of patients with depressive disorders (Suomalainen et al., 1992;

Mancuso et al., 2008; Houshmand et al., 2004). It is known that mtDNA deletion mutations accumulate in an age-dependent manner in a number of human tissues. Various lengths of age-dependent mtDNA deletions have been identified including common 5 kb, 6 kb and 7.4 kb deletions. Faint multiple deletion bands are usually observed in Southern blot analyses when aged muscles are analyzed as aggregates of fibers, because each single aged muscle fiber carries a single deletion (Bua et al., 2006; Chomyn and Attardi, 2003). Because RRFs were not observed in patient 2's skeletal muscle, it might be possible that the deletion mutations found in patient 2 may be age-related mutations. Clinically, in addition to depressive symptoms, bilateral ptosis of the eyelids, external ophthalmoplegia and elevated serum lactate and pyruvate levels were observed in patient 2. The presence of such typical PEO-like signs and symptoms suggest that the deletion mutations in patient 2 were possibly associated with systemic mitochondrial abnormalities, although it is difficult to be distinguished from age-related mutations. Regarding patient 1 and patient 3, the histopathology revealed RRFs and a decrease in COX (complex IV) activity. Patient 1 developed proximal limb weakness. Patient 3 also presented other clinical symptoms compatible with chronic progressive external ophthalmoplegia. These results suggest that the deletion mutations in patient 1 and patient 3 are indeed pathogenic. Reductions in the mRNA levels of complex I subunits have been observed in the prefrontal cortex and striatum of schizophrenia patients (Ben-Shachar and Karry, 2008). Dror et al. (2002) have reported that complex I activity was increased in the platelets of patients in acute relapse and in patients in a chronic active state, but was reduced in the platelets from patients with residual schizophrenia. Alteration in the activity of the mitochondrial respiratory chain complex IV and the expression of COII has been observed in post-mortem brain tissue from schizophrenia patients (Maurer et al., 2001; Kato, 2001; Karry et al., 2004). Patient 1 was also found to carry the A8291G transition with an intergenic COII/tRNA (Lys) 9-bp deletion, which we assume is associated with adult onset limb-girdle type mitochondrial myopathy (Hirata et al., 1999). However, we also observed a homoplasmic A8291G transition with a 9-bp deletion in a healthy control. Either A8291G is a rare polymorphism that is unrelated to mitochondrial disease, or the control subject is expected to develop mitochondrial disease later in life. Muscle biopsy and muscle mtDNA analysis of the control samples are needed to test these hypotheses.

We detected a large deletion band in leukocyte mtDNA of patient 1. Usually a single large mtDNA deletion in blood cells was observed in Pearson's syndrome (PS), which is a fatal disorder involving the hematopoietic system, exocrine pancreas, liver and kidneys. In many cases with PS, the percentage of deleted mtDNA in blood cells ranged from 80% to 90% (Rotig et al., 1990; de Vries et al., 1992). However, patient 1 did not show any PS symptoms and possessed 33% of deleted mtDNA in leukocyte, resulting from calculation of band density using a densitometer (Image Gauge ver 4.22; FUJIFILM). This lower percentage of mutation in patient 1, which is caused by heteroplasmy, may lead to different symptoms from PS. Regarding patient 2 and patient 3, we did not detect any deletions of mtDNA in leukocytes. Tissue heteroplasmy of mtDNA deletions is thought to play an important role in clinical phenotypes. Mitochondrial diseases are characterized by the co-existence of Wild-type and mutant mtDNA in various proportions (Schapira, 2006). However, heteroplasmy of mtDNA makes the detection of mtDNA mutations, and genetic studies in general, difficult because of the requirement for invasive muscle biopsy.

Inheritance of mtDNA deletions can be autosomal dominant, recessive or digenic (Van Goethem, 2006), and this depends on the particular nuclear gene that leads to the mtDNA deletion. Usually, patients with mtDNA deletions present clinically with PEO (Zeviani et al., 1989). In the present study, two out of three patients

showed ptosis as a symptom of PEO. In our patients, the inheritance type was considered to be autosomal recessive because of the family data. Mitochondrial encephalomyopathic conditions caused by mtDNA deletions mostly show an autosomal dominant inheritance pattern such as in the genes *POLG*, *POLG2*, *C10orf2*, *SLC25A4* and *OPA1*, but there are reports of autosomal recessive modes of inheritance in *POLG*, *C10orf2*, *ECGF1* and *WFS1*. We therefore checked for the existence of mutations in nuclear genes causing mtDNA deletions, and performed direct sequencing and quantification of CNVs in these genes. Causative mutations and CNVs were not detected. The A587C transition in *SLC25A4* in patient 1 was shown to be a novel polymorphism and not specific to the disease. It is possible that novel mutations in other nuclear genes could lead to mitochondrial DNA deletions.

In conclusion, the findings of the present study suggest that mitochondrial dysfunction may be associated with a variety of psychiatric symptoms and may contribute to the pathogenesis of schizophrenia and mood disorders. Further studies are required to pinpoint the nuclear genes that lead to mtDNA deletions. We hypothesize that the underlying etiology in psychiatric patients with ptosis or muscle weakness is the presence of mtDNA deletions that accumulate in the somatic tissue.

Acknowledgments

The authors thank all patients and their family members for their willingness to participate in this study. We also thank Ms. M. Ishigami and Ms. M. Imamura for their excellent technical assistance. This work was supported in part by Grants-in-Aid for Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.neures.2010.12.013.

References

- Alexander, C., Votruba, M., Pesch, U.E., Thiselton, D.L., Mayer, S., Moore, A., Rodriguez, M., Kellner, U., Leo-Kottler, B., Auburger, G., Bhattacharya, S.S., Wissinger, B., 2000. OPA1, encoding a dynamin-related GTPase, is mutated in autosomal dominant optic atrophy linked to chromosome 3q28. *Nat. Genet.* 26, 211–215.
- American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Ben-Shachar, D., Karry, R., 2008. Neuroanatomical pattern of mitochondrial complex I pathology varies between schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *PLoS ONE* 3, e3676.
- Bua, E., Johnson, J., Herbst, A., Delong, B., McKenzie, D., Salamat, S., Aiken, J.M., 2006. Mitochondrial DNA-deletion mutations accumulate intracellularly to detrimental levels in aged human skeletal muscle fibers. *Am. J. Hum. Genet.* 79, 469–480.
- Chomyn, A., Attardi, G., 2003. MtDNA mutations in aging and apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 304, 519–529.
- Delettre, C., Lenaers, G., Griffoin, J.M., Giguere, N., Lorenzo, C., Belenguer, P., Pelloquin, L., Grosgeorge, J., Turc-Carel, C., Perret, E., Astarie-Dequeker, C., Lasquellec, L., Arnaud, B., Ducommun, B., Kaplan, J., Hamel, C.P., 2000. Nuclear gene OPA1, encoding a mitochondrial dynamin-related protein, is mutated in dominant optic atrophy. *Nat. Genet.* 26, 207–210.
- de Vries, D.D., Buzing, C.J., Ruitenbeek, W., van der Wouw, M.P., Sperl, W., Sengers, R.C., Trijbels, J.M., van Oost, B.A., 1992. Myopathology and a mitochondrial DNA deletion in the Pearson marrow and pancreas syndrome. *Neuromusc. Disord.* 2, 185–195.
- Dror, N., Klein, E., Karry, R., Sheikman, A., Kirsh, Z., Mazor, M., Tzukerman, M., Ben-Shachar, D., 2002. State-dependent alterations in mitochondrial complex I activity in platelets: a potential peripheral marker for schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 7, 995–1001.
- Gardner, A., Johansson, A., Wibom, R., Nennesmo, I., von Döbeln, U., Hagenfeldt, L., Hallstrom, T., 2003. Alterations of mitochondrial function and correlations with personality traits in selected major depressive disorder patients. *J. Affect. Disord.* 76, 55–68.
- Goto, Y., Koga, Y., Horai, S., Nonaka, I., 1990. Chronic progressive external ophthalmoplegia: a correlative study of mitochondrial DNA deletions and their phenotypic expression in muscle biopsies. *J. Neurol. Sci.* 100, 63–69.
- Hirata, K., Nakagawa, M., Higuchi, I., Hashimoto, K., Hanada, K., Takahashi, K., Niiyama, T., Izumi, K., Sakoda, S., Yamada, H., Osame, M., 1999. Adult onset limb-girdle type mitochondrial myopathy with a mitochondrial DNA np8291 A-to-G substitution. *J. Hum. Genet.* 44, 210–214.
- Houshmand, M., Gardner, A., Hallstrom, T., Muntzing, K., Oldfors, A., Holme, E., 2004. Different tissue distribution of a mitochondrial DNA duplication and the corresponding deletion in a patient with a mild mitochondrial encephalomyopathy: deletion in muscle, duplication in blood. *Neuromusc. Disord.* 14, 195–201.
- Inoue, H., Tanizawa, Y., Wasson, J., Behn, P., Kalidas, K., Bernal-Mizrachi, E., Mueckler, M., Marshall, H., Donis-Keller, H., Crock, P., Rogers, D., Mikuni, M., Kumashiro, H., Higashi, K., Sobue, G., Oka, Y., Permut, M.A., 1998. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat. Genet.* 20, 143–148.
- Karry, R., Klein, E., Ben Shachar, D., 2004. Mitochondrial complex I subunits expression is altered in schizophrenia: a postmortem study. *Biol. Psychiatry* 55, 676–684.
- Kato, T., 2001. The other, forgotten genome: mitochondrial DNA and mental disorders. *Mol. Psychiatry* 6, 625–633.
- Kaukonen, J., Juselius, J.K., Tiranti, V., Kyttala, A., Zeviani, M., Comi, G.P., Keranen, S., Peltonen, L., Suomalainen, A., 2000. Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science* 289, 782–785.
- Longley, M.J., Clark, S., Yu Wai Man, C., Hudson, G., Durham, S.E., Taylor, R.W., Nightingale, S., Turnbull, D.M., Copeland, W.C., Chinnery, P.F., 2006. Mutant *POLG2* disrupts DNA polymerase gamma subunits and causes progressive external ophthalmoplegia. *Am. J. Hum. Genet.* 78, 1026–1034.
- Mancuso, M., Ricci, G., Choub, A., Filosto, M., DiMauro, S., Davidzon, G., Tessa, A., Santorelli, F.M., Murri, L., Siciliano, G., 2008. Autosomal dominant psychiatric disorders and mitochondrial DNA multiple deletions: report of a family. *J. Affect. Disord.* 106, 173–177.
- Maurer, I., Zierz, S., Moller, H., 2001. Evidence for a mitochondrial oxidative phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 48, 125–136.
- Nishino, I., Spinazzola, A., Hirano, M., 1999. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 283, 689–692.
- Oexle, K., Zwirner, A., 1997. Advanced telomere shortening in respiratory chain disorders. *Hum. Mol. Genet.* 6, 905–908.
- Rotig, A., Cormier, V., Blanche, S., Bonnefont, J.P., Ledeist, F., Romero, N., Schmitz, J., Rustin, P., Fischer, A., Saudubray, J.M., et al., 1990. Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J. Clin. Invest.* 86, 1601–1608.
- Schapira, A.H., 2006. Mitochondrial disease. *Lancet* 368, 70–82.
- Spelbrink, J.N., Li, F.Y., Tiranti, V., Nikali, K., Yuan, Q.P., Tariq, M., Wanrooij, S., Garrido, N., Comi, G., Morandi, L., Santoro, L., Toscano, A., Fabrizi, G.M., Somer, H., Croxen, R., Beeson, D., Poulton, J., Suomalainen, A., Jacobs, H.T., Zeviani, M., Larsson, C., 2001. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding twinkie, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nat. Genet.* 28, 223–231.
- Suomalainen, A., Majander, A., Haltia, M., Somer, H., Lonnqvist, J., Savontaus, M.L., Peltonen, L., 1992. Multiple deletions of mitochondrial DNA in several tissues of a patient with severe retarded depression and familial progressive external ophthalmoplegia. *J. Clin. Invest.* 90, 61–66.
- Van Goethem, G., 2006. Autosomal disorders of mitochondrial DNA maintenance. *Acta Neurol. Belg.* 106, 66–72.
- Van Goethem, G., Dermaut, B., Lofgren, A., Martin, J.J., Van Broeckhoven, C., 2001. Mutation of *POLG* is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat. Genet.* 28, 211–212.
- Zeviani, M., Servidei, S., Gellera, C., Bertini, E., DiMauro, S., DiDonato, S., 1989. An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. *Nature* 339, 309–311.

慢性期の統合失調症患者に対する blonanserin 単剤治療 への切り替えの有効性および安全性の検討

河邊 憲太郎* 細田 能希* 上野 修一**

抄録 : Blonanserin は、 D_2 受容体選択性の高い非定型抗精神病薬の1つであるが、慢性期の統合失調症患者を対象に長期的な効果を検討した報告はない。今回、我々は統合失調症発症後10年以上の慢性期の17例（ 54.4 ± 9.1 歳、男性11名、女性6名）に対し、精神症状の改善もしくは副作用の軽減の目的で blonanserin 単剤へ切り替えを検討した。その結果、17例中8例（47%）で単剤化に成功し、1年間の維持が可能であった。単剤に置換できなかったもののうち、4例は他の抗精神病薬の併用投与による維持が可能であったが、5例は blonanserin を中止せざるを得なかった。Blonanserin 単剤処方例の簡易精神症状評価尺度（Brief Psychiatric Rating Scale）は、切り替え前 44.6 ± 10.3 から1年後 36.0 ± 10.2 と有意に改善し、切り替え前後の抗精神病薬使用量は chlorpromazine 換算で 1144 ± 979 mg/日から 338 ± 92 mg/日と有意に減少した。以上より、blonanserin は慢性期の統合失調症の治療においても有用であり、選択可能な新規抗精神病薬と考えられた。

臨床精神薬理 14 : 493-501, 2011

Key words : blonanserin, monotherapy, chronic schizophrenia, polypharmacy, antipsychotics

I. はじめに

Blonanserin（以下 BNS と略）は2008年に上市された国内で6番目の非定型抗精神病薬である。BNS は、ドパミン D_2 およびセロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体を選択的に遮断するが、他の非定型抗精神病薬とは異なり、セロトニン $5-HT_{2A}$ よりドパミン D_2 受容体に対する親和性が高いことから dopa-

mine-serotonin antagonist (DSA) とも呼ばれる、ドパミン D_2 受容体遮断に選択的な薬剤と言える。また、他の受容体に対して影響が少ないことから、眠気などの鎮静効果が少なく、非鎮静系抗精神病薬ともいわれている²³⁾。効果の面では、急性期において、二重盲検比較試験で haloperidol と同用量で陽性症状は同等の改善度を示し、陰性症状は有意に改善したという海外での報告がある²⁾。国内での二重盲検比較試験^{15, 19)}では、haloperidol や risperidone と効果は同等であると結果が出ており、韓国でも risperidone と同等の効果が示されている²⁴⁾。

統合失調症の治療においては、その抗精神病作用はもちろんのこと、ほとんどが生涯飲み続けなければいけない点から、服薬を継続できること自体も非常に重要である。そのためには過鎮静や副作用を可能な限り減らし、認知機能や身体機能に影響の少ない抗精神病薬を選択すべきであろう。

2010年12月24日受理

Efficacy and safety of switching to blonanserin monotherapy to chronic schizophrenia.

*医療法人 佑心会 堀江病院

〔〒799-2652 愛媛県松山市福角町甲1582番地〕

Kentaro Kawabe, Yoshiki Hosoda : Horie Hospital, 1582, Fukuzumi-cho-kou, Matsuyama, Ehime, 799-2652, Japan.

**愛媛大学大学院医学系研究科脳・神経病態制御医学講座脳とこころの医学

Shu-ichi Ueno : Department of Neuropsychiatry, Neuroscience, Ehime University Graduate School of Medicine.

表1 BNS 切り替え患者背景

症例 番号	年 齢	性別	発症年 齢(歳)	罹病期 間(年)	病型	治療 形態	切り替え理由	結果
1	65	男性	19	46	妄想型	入院	副作用(振戦)	BNS 単剤療 法群
2	44	男性	20	24	緊張型	入院	陽性症状(昏迷)	
3	47	男性	25	22	妄想型	外来	副作用(倦怠感)	
4	57	男性	22	35	妄想型	外来	陰性症状	
5	50	男性	17	33	妄想型	外来	陽性症状(妄想)	
6	57	男性	22	35	妄想型	外来	陽性症状(不安・焦燥)	
7	60	女性	25	35	妄想型	外来	副作用(振戦)	
8	53	女性	18	35	緊張型	入院	陰性症状	
9	58	男性	29	29	妄想型	入院	陽性症状(妄想)	BNS 併用療 法群
10	66	男性	26	40	妄想型	入院	副作用(頻脈)	
11	68	女性	17	51	妄想型	入院	陽性症状(妄想・易怒性)	
12	49	女性	14	35	緊張型	入院	陽性症状(興奮)	BNS 中断群
13	46	男性	21	25	妄想型	入院	陽性症状(妄想)	
14	38	男性	22	16	妄想型	入院	陽性症状(妄想)	
15	69	男性	33	36	妄想型	入院	陰性症状	
16	48	女性	29	19	妄想型	入院	陽性症状(幻聴)	
17	49	女性	23	26	妄想型	外来	陽性症状(妄想)	

我々は、心不全徴候をきたした症例に対し、副作用の軽減を目的に BNS を追加し、抗精神病薬を一部置換したところ、心不全の改善のみでなく、精神症状の改善をみたこと¹⁰⁾から、BNS が慢性期の統合失調症患者に対しても有用であり、安全に用いることができる薬剤であると考えた。しかしながら、BNS は急性期の統合失調症に対して他の抗精神病薬と同等以上の効果があることが示されているものの、慢性期の統合失調症患者に対する効果に焦点を当てた報告はいまのところみられない。

今回、精神病症状が残存する慢性期の統合失調症患者に対して、主剤を BNS に切り替え、有効性および安全性を検討したので報告する。

II. 対象と方法

1. 対象

2009年1月から2010年3月までの期間、当院外来通院中もしくは入院中であり、DSM-IV-TR の診断基準にて統合失調症と診断され、以下の条件を満たす慢性期の統合失調症患者17例を選択した。統合失調症は発症から5～10年間に、疾病水準および機能水準が安定状態に達すること¹³⁾や、統合失調症の追跡研究では「10年以上」を長期経過としていること¹⁴⁾から、慢性期の基準として精神病症状発現後10年以上の症例を選択し、残遺型に移行している症例は除外した。

患者背景(表1)は、男性11名、女性6名の合計17名、平均年齢 54.4 ± 9.1 (標準偏差、以後同様)歳、平均発症年齢 22.5 ± 5.0 歳、平均罹病期間 31.9 ± 9.2 年であった。全症例、治療中であるが、

様々な理由から主剤の切り替えが有用であると判断された。切り替え理由としては、陽性症状の改善目的が10例、陰性症状の改善目的が3例、副作用軽減目的が4例である。なお、本報告は後ろ向き研究であり、本報告にあたり患者本人から同意を取り、匿名性については個人を特定できないよう配慮した。

2. 切り替えの方法

BNSへの切り替え方法は、前薬の減量と同時にBNSを追加する直接切り替え(direct switching)か、BNSの追加のみを行い1～2週間経過をみたのち、漸増すると同時に前治療薬を漸減・中止していく交差-用量設定法(add-on and cross titration and tapering)のいずれかを用いた。初期用量は8mg/日、1日2回朝食・夕食後投与とした。全症例で切り替え前に抗精神病薬を使用しており、うち14例は抗パーキンソン薬が併用されていた。抗パーキンソン薬については、BNSに切り替え後に減量を行い、全症例BNS単剤治療・抗パーキンソン薬の中止を目指した。本報告では、切り替えに関して特に期間は設けず、対象患者の精神症状の変化や副作用などの発現により、BNSの投与量の増減や併用薬の変更を行い、本試験中断に関しては、筆者(K.K.)がその判断を行った。抗精神病薬使用量に関してはchlorpromazine換算値⁹⁾、抗パーキンソン薬についてはbiperiden換算値⁹⁾を用い、切り替え前後の統計学的比較は、Wilcoxon符号付順位和検定にて検討した。

3. 検討項目

1) 有効性の評価

精神症状に対する有効性の評価には、簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS)日本語版^{17,20)}(以下BPRSと略)と、臨床的全般改善度(Clinical Global Impressions improvement: CGI-I, 以下CGIと略)を用いた。有効性の判定は、切り替え前と切り替え後12週(BPRSは切り替え後1年も測定)に行い、BPRSは筆者、CGIは担当看護師により実施された。BPRS合計スコアについては、切り替え前後の比

較をWilcoxon符号付順位和検定で検討した。

2) 安全性の評価

国内臨床試験における副作用発現状況の中で頻度が高い副作用として、国内で実施された7つの臨床試験からの評価によると、振戦、運動緩慢、流涎過多などのパーキンソン症候群(35.0%)、アカシジア(24.1%)、不眠(22.4%)、プロラクチン上昇(19.6%)、ジスキネジア(14.0%)、眠気(11.8%)、不安・焦燥感・易刺激性(11.2%)が挙げられている。これらに関して、BNS追加後に臨床所見として入念な観察と、血液検査をBNS追加後定期的に実施することで確認した。血液検査の施行時間は入院症例は朝食前6:00～7:00に、外来症例は当日絶食のうえ9:00～10:00に統一した。また、パーキンソン症候群については、薬原性錐体外路症状評価尺度(Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale: DIEPSS)⁴⁾を使用し、BNS追加前と完全切り替え後4週時(併用投与群においては、BNS投与後1年時)に測定した。DIEPSS合計スコアについて、切り替え前後の比較をWilcoxon符号付順位和検定にて検討した。

III. 結 果

1. 切り替え結果

対象症例は17例中8例が単剤化に成功した。4例はBNS追加前すでに抗精神病薬多剤併用療法を行っており、追加後に単剤治療を目指したが、単剤化できず、結果として併用療法となった。5例はBNS投与が中止となった。

2. 処方内容

単剤化できた8例は症例番号1～8であり、その内訳を表2に示す。また、単剤化できなかった9例は、BNS併用投与が4例、投与中止が5例である(表3、表4)。単剤療法群、併用療法群、中断群の3つの表で示したが、それぞれの処方内容について、chlorpromazine換算値⁹⁾を用いて変化を確認した。抗精神病薬投与量に関して、BNS追加前はそれぞれ、chlorpromazine換算で単剤療法群1144±979mg/日、併用療法群

表2 BNS 切り替え単剤療法群の特徴

症例 番号	前薬(mg)	CP 換 算 値 (mg)	現処方(mg) 上：BNS 投与量 下：併用向精神薬	抗パーキンソン薬 の 変 化 (BP 換算)	BPRS 上：切り替え前 中：12週 下：1年	BNS 単 剤への切 り替え期 間(日)	プロラクチン値 (ng/ml) 上：切り替え前 下：切り替え後
1	HPD(9), LP(25)	475	BNS(8)	3→0	37 32 31	0	34.5 31.1
2	OLZ (10), HPD (3)	590	BNS(8)	1→0	62 26 27	0	17.5 23.9
3	RIS(5)	500	BNS(16)	2→2	39 30 30	84	7.4 15.9
4	PER(48)	600	BNS(12)	2→1	43 40 40	0	測定せず 9.8
5	HPD (18), LI (300)	900	BNS(16) LI(300)	6→2	38 33 31	77	測定せず 14.6
6	HPD (13.5), QTP (700), PER(48), LP(125)	2485	BNS(16)	2→0	41 38 37	116	13.1 7.1
7	HPD (9), ZP (150)	677	BNS(16)	3→3	37 33 33	196	測定せず 32.6
8	TP(18), RIS(6), MPM (200), CP (335)	2925	BNS(16) VPA(400)	6→0	60 59 59	28	74.6 15.5

【抗精神病薬の略】 RIS : risperidone, HPD : haloperidol, BPD : bromperidol, PER : perospirone, OLZ : olanzapine, QTP : quetiapine, APZ : aripiprazole, ZP : zotepine, MPM : mosapramline, TP : timiperone, CP : chlorpromazine, LP : levomepromazine, SP : sulpiride

【向精神薬の略】 LI : lithium, VPA : sodium valproate, BP : biperiden

【プロラクチン】 測定法：アーキテクト (CLIA 法)

1855±883mg/日、中断群972±244mg/日であったが、BNS 切り替え後は、単剤療法群で338±92mg/日 ($P<0.01$) と有意に減少し、併用療法群では1006±319mg/日 ($P>0.05$) となった。

3. 有効性

BPRS は、単剤群・併用群については切り替え前・12週時・1年時の推移を、中断群においては切り替え前の合計スコアを示す。単剤群では切り替え前 44.6±10.3 であり、12 週 時 36.4±10.1

($P<0.05$)、1 年時 36.0±10.2 ($P<0.05$) と有意に減少した。併用群では切り替え前 48.8±5.0 であり、12 週 時 42.5±4.1 ($P>0.05$)、1 年時 42.3±4.8 ($P>0.05$) と減少傾向であったが有意ではなかった。また、中断群の切り替え前の BPRS は 46.2±3.4 であった。

CGI は、継続投与例のみ評価しており、12 週の時点で単剤群では中等度改善 1 例・軽度改善 3 例・不変 4 例、併用群では著明改善 1 例・不変 2 例・軽度悪化 1 例と、中等度改善以上が 2 例であった。

表3 BNS切り替え併用療法群の特徴

症例 番号	前薬(mg)	CP換 算 値 (mg)	現処方(mg) 上：BNS投与量 下：併用向精神薬	抗パーキ ンソン薬 の 変 化 (BP換算)	BPRS 上：切り替え前 中：12週 下：1年	プロラクチン値 (ng/ml) 上：切り替え前 下：切り替え後
9	HPD (16), BPD (18), RIS (6), CP(400)	2700	BNS(24) QTP (400), VPA (400)	4→0	44 40 41	26.9 14
10	HPD (12), LP (350)	950	BNS(16) LP(200)	2→2	45 38 39	15.9 17.5
11	HPD (12), SP (1500), BPD (4), PER(48)	2520	BNS(24) ZP (125), LP (200), LI(800)	3→3	52 46 40	230.6 91.6
12	APZ (30), PER (32), LP (100), VPA(800)	1250	BNS(16) QTP (600), VPA (800)	0→0	54 46 49	59.8 63.6

表4 BNS切り替え中断群の特徴

症例 番号	前薬(mg)	CP換 算 値 (mg)	抗パーキ ンソン薬 の 変 化 (BP換算)	BPRS 切り替え 前	BNS単剤 への切り 替え期間 (日)	BNS使用 期間(日)	中断理由
13	APZ(30)	750	0→0	41	3	81	妄想がより顕著 となった
14	APZ(30)	750	0→0	45	14	49	症状が変化せ ず、効果なしと 判断した
15	HPD (9), BPD (9), SP(300)	1200	3→3	47	19	88	振戦が出現し、 biperiden 投与 するが改善せず
16	HPD (12), RIS (6), LP(60)	1260	3→3	50	切り替え 未完了	228	幻聴・妄想の訴 えが強くなる
17	APZ (12), QTP (400)	900	2→2	48	切り替え 未完了	42	拒薬により症状 悪化

4. 安全性

最も多かった副作用は錐体外路症状（すべて振戦）で、17例中6例（単剤群3例、併用群2例、中断群1例）に出現した。どの症例も、BNS切り替え後に抗パーキンソン薬を漸減中、または漸減中止後しばらくして出現した。6例中4例は抗パーキンソン薬の再開にて改善し、1例はBNSの使用量を20mg/日から16mg/日に減量したところ改善した。1例は振戦が改善せず、BNS継続

中止とした。BNS継続症例において、最終的な抗パーキンソン薬の処方人数は、切り替え前は11例（単剤群8例、併用群3例）、切り替え後6例（単剤群4例、併用群2例）であり、biperiden換算値⁹⁾は切り替え前 2.8 ± 1.8 mg/日、切り替え後 1.0 ± 1.2 mg/日 ($P < 0.05$)と有意な減少がみられた。DIEPSSの合計点数は単剤群で 1.75 ± 1.67 から 1.63 ± 1.85 に、併用群で 4.0 ± 2.94 から 3.5 ± 2.51 に変化した。不眠が2例（どちらも単剤群）出現

表5 BNS 使用量と単剤化率について従来報告との比較

	BNS 平均使用量 (mg/日)	BNS 使用幅 (mg/日)	単剤投与率 (%)	罹病期間10年 以上の症例割 合率(%)	観察 期間
本報告(n=8)	13.5±3.7	8~16	100%	100	1年
第Ⅲ相試験(haloperidol 対照8週)(n=121) ¹⁴⁾	15.8±6.1	8~24	100%	49.6	8週
第Ⅲ相試験(risperidone 対照8週)(n=156) ¹⁵⁾	16.3±6.2	8~24	100%	63.4	8週
長期投与試験 301.9± 126.5日(n=61) ²⁰⁾	12.8±6.4	4~24	72.1%	45.9	52~ 56週
長期投与試験 268.2± 123.2日(n=321) ¹³⁾	13.0±6.7	2~32	10.9%	72.0	52~ 56週

したが、睡眠薬投与により速やかに改善した。血液検査にてプロラクチンの上昇が9/12例(単剤群5例, 併用群4例)にみられた。臨床症状として、乳汁分泌や性機能障害などの異常はきたさなかった。

IV. 考 察

1. BNS の用量, 有効性, 安全性について

慢性期統合失調症患者を対象とし、BNS を主剤とした切り替えによる薬物治療を継続し、有効性および安全性の検討をした。BNS 単剤化が成功した8例のBNS 平均投与量は 13.5 ± 3.7 mg/日であり、最大投与量も16mgで、使用上限量まで使わずに継続できていた。今回の検討では、前述のように慢性期の統合失調症患者が対象であるが、BNS は第Ⅲ相試験の報告^{15,19)}と比べ、比較的低用量で治療可能な薬剤であることが示唆される(表5)。

有効性に関して、BPRS ではBNS 切り替え後、12週・1年ともに、切り替え前に比較して有意に改善していた。12週から1年の結果で有意な変化を認めなかったことより、BNS 投与後12週以内に精神症状の改善を認め、1年という長期の経過においても有効性を持続でき、維持期における再発予防効果に関しても十分効果が期待できる薬剤であることが示唆される。病棟看護師による

CGI の評価では変化なし・軽度改善が75% (9/12例)を占め、軽度悪化が1例のみであったことは、BNS の追加、変更により、結果としてBNS への置き換えによる抗精神病薬総量の減量を行っても悪化をきたしにくいことが示され、評価できる点だと思われる。また、BNS 追加後に1例(症例2)は退院し、1例(症例11)は長期間の閉鎖処遇から開放処遇に変更できた。

安全性に関しては、発現した副作用のほとんどは振戦であり、最終的には単剤例にて4/8例と半数で抗パーキンソン薬の継続が必要であったものの、その処方有意に減量できており、DIEPSS では問題となる有害事象は認めていない。血液検査にてプロラクチンの軽度上昇が、単剤例で5/8例にみられたが、乳汁分泌や女性化乳房などの臨床症状は認められなかった。以上より、副作用発現率は他の非定型抗精神病薬と同程度であり、忍容できる範囲内であると思われる。

2. 他の非定型抗精神病薬について

慢性期の統合失調症を対象とした単剤化率については、非定型抗精神病薬の種類によりその成功率は違うことが報告されている。宮本ら¹⁶⁾はrisperidone を使用し、単剤化成功率は66.7% (10/15例)であると報告しているが、諸治ら¹⁸⁾はquetiapine の単剤化成功率は33% (4/12例)としている。また、河合ら⁹⁾は多剤併用大量療法から非

定型抗精神病薬単剤への切り替えを行い、87% (20/23例) は達成できたものの、第一選択薬であった perospirone 単剤への切り替えは26% (6/23例) に過ぎなかったと報告している。本報告での BNS 単剤への切り替えは47% (8/17例) であり、他の報告とは症例選択や切り替え法などが異なるため、単純な比較はできないものの、BNS の単剤化率は決して低くないことが示唆される。

ただ、今回 BNS を用いて半数近く単剤化が成功した理由として、切り替えに関して期限を設けなかったことが考えられる。Expert Consensus Guideline においては、急性期の場合でも最初の抗精神病薬にほとんどあるいは全く無反応の場合は3～6週間、部分的反応を示した場合は4～10週間は同じ薬で継続することが推奨されている⁹⁾。すでに抗精神病薬による治療が行われている場合は、初発患者と比べて治療反応の判断が難しいため、より長い期間の観察が必要だと思われる。今回の検討では、平均 62.6 ± 69.9 日 (0～196日、直接切り替え1回のみの方変更が3例) の期間を用いて単剤化を行ったことが奏効したと思われる。しかしながら、後方視的研究のため、ある程度のバイアスの存在は否定できない。

3. 単剤治療の可能性、多剤併用療法について

今回、切り替え前に多剤併用だった症例が17例中12例であったが、全例で単剤治療を試みた。結果的に BNS 単剤化できた症例は8例であった。残念ながら、単剤化に一旦は成功したものの、最終的には精神症状の悪化から再度併用療法を開始した症例 (症例12) もあった。結果として多剤併用となった症例は、切り替え前も単剤群と比べて抗精神病薬使用量が多い傾向にあり、何度も抗精神病薬の種類を変えて治療されていたことから、治療抵抗性の統合失調症であったと思われる。このような症例は日本では入院中における統合失調症の9%²⁰⁾を占めるとされ、単剤治療は難しいかもしれない。Kreyenbuhl らの報告¹²⁾でも、抗精神病薬長期処方患者で単剤使用と多剤併用を比べたところ、多剤併用の方が抗精神病薬使用量は多く、抗パーキンソン薬や気分安定薬の併用率も高いとされている。治療抵抗性の統合失調症患者に

おいては、BNS で全例が改善できるわけではないが、本報告において単剤化できた症例だけではなく、併用療法を行っている症例においても、BNS 切り替え後は chlorpromazine 換算の抗精神病薬投与量が有意ではないものの、低下の傾向を示した。これは BNS が強力な抗精神病作用を持ち、薬剤調整が比較的しやすかったことに起因していると考えられる。

本報告では、BNS 切り替えを中断した症例は5例であった (1例は副作用のため、他4例は精神症状悪化のため)。前薬として aripiprazole を使用している症例が3例あり、そのうち2例が最大投与量まで使用していた。BNS と aripiprazole は前述のように非鎮静系抗精神病薬とも呼ばれる共通の特徴がある²⁰⁾。中断症例で aripiprazole を最大量使用した2例は BPRS で41点、45点と精神症状が改善しておらず、類似した特徴を持つ BNS では治療が奏効しなかった可能性もある。しかし、aripiprazole から BNS への切り替えにおいては、治療効果発現時間の違いを考慮し、長い期間をかけて上乗せ後漸減法にて切り替えることで問題なく切り替えをした報告⁷⁾もあるため、更なる検討が必要と思われる。以上から、本報告の限界として、対象患者数が少ないこと、切り替えに関して様々な方法と期間が用いられていることが挙げられる。今回の報告は、臨床での BNS の使用調査結果に過ぎないものの、慢性期の統合失調症においても BNS は貢献が期待できる薬剤であると思われる。今後、更なる症例の蓄積による検討を期待したい。

現在、世界中の様々なガイドライン^{1,10)}で統合失調症に対し非定型抗精神病薬の単剤療法が第一選択として挙げられているが、我が国では依然として単科精神科病院を中心に多剤併用療法が多いと報告されている³⁾。それは筆者が勤務する当院でも同様であり、2007年11月に入院中の患者の処方調査を行ったところ、抗精神病薬の治療を受けている統合失調症のうち、単剤治療されているのはわずか21.6% (21/97例) であった。しかし、鎮静作用の影響による転倒や代謝系の異常による肥満、心・血管系への影響など、多剤大量療法による弊害から単剤化治療の重要性が再認識され、

改善を推進した結果、2010年2月には33% (32/97例)まで単剤化がすすみ、2009年の全国平均32.9% (n=23,519)とほぼ同等とすることができた²²⁾。筆者らはBNSに切り替えることで心循環器系へ副作用が改善された経験¹⁰⁾から、今回、BNSのシンプルな薬理特性に注目し、慢性期の統合失調症患者への切り替えを検討し、他の非定型抗精神病薬と比べ遜色のない単剤化率が達成され、副作用の軽減も行えることを確認した。結果として、BNSは慢性期の統合失調症患者にとって安心して使用できる薬剤であると思われた。

V. 結 語

今回、発症10年以上を経た慢性期統合失調症患者に対し、精神症状の改善や副作用軽減の目的でBNSへの切り替えをし、検討を行った。その結果、1年と比較的長期間の使用においてもBNSは他の非定型抗精神病薬や定型抗精神病薬と同等の効果が期待できる薬剤であることが示唆された。また、BNSが継続できた症例の大部分では抗パーキンソン薬の減量が可能であり、副作用の点でも、十分に忍容できる薬剤であることが確認された。以上より、BNSは、長期間の治療が必要な統合失調症治療の選択肢の1つとして十分に使用でき、抗精神病薬の適正使用に向けて有用な薬剤であることが確認された。

この報告の要旨は第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会で、当院の処方調査は第27回愛媛県精神神経学会で報告した。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia second edition. APA, Washington, D. C., 2004.
- 2) Garcia, E., Robert, M., Peris, F. et al. : The efficacy and safety of blonanserin compared with haloperidol in acute-phase schizophrenia : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *CNS Drugs*, 23 : 615-625, 2009.
- 3) 稲田 健, 堤祐一郎, 石郷岡純 : 新規 (第二世代) 抗精神病薬の登場で多剤大量療法がどのように改善されたか? *臨床精神薬理*, 11 (1) : 21-28, 2008.
- 4) 稲田俊也 : 薬原性錐体外路症状の評価と診断—DIEPSSの解説と利用の手引き, 星和書店, 東京, 1996.
- 5) 稲垣 中, 稲田俊也 : 第18回 2006年版向精神薬等価換算. *臨床精神薬理*, 9 : 1443-1447, 2006.
- 6) 稲垣 中, 稲田俊也 : 第21回 新規抗精神病薬の等価換算 (その5) : Blonanserin. *臨床精神薬理*, 11 (5) : 887-890, 2008.
- 7) 石垣達也, 青山 洋, 熊田貴之 他 : Blonanserinの多施設共同による臨床的有効性・安全性の検討. *臨床精神薬理*, 13 (12) : 2315-2327, 2010.
- 8) Kane, J. M., Leucht, S., Carpenter, D. et al. : The expert consensus guideline series : Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction : methods, commentary, and summary, *J. Clin. Psychiatry*, 64 (Suppl. 12) : 5-19, 2003.
- 9) 河合伸念, 山川百合子, 馬場淳臣 他 : 抗精神病薬の多剤併用大量療法から非定型薬単剤治療への切り替えの試み (最終報告). *臨床精神薬理*, 9 : 2239-2250, 2006.
- 10) 河邊憲太郎, 松岡崇人, 細田能希 他 : Blonanserinへの切り替えにより心不全徴候を伴う頻脈が改善した統合失調症の1例. *精神医学*, 52 (3) : 285-288, 2010.
- 11) 木下利彦 : 統合失調症に対する blonanserin の長期投与試験—多施設共同オープン試験 (全国区). *臨床精神薬理*, 11 (1) : 135-153, 2008.
- 12) Kreyenbuhl, J. A., Valenstein, M., McCarthy, J. F. et al. : Long-term antipsychotic polypharmacy in the VA health system : patient characteristics and treatment patterns. *Psychiatr. Serv.*, 58 (4) : 489-495, 2007.
- 13) Lieberman, J. A., Perkins, D., Belger, A. et al. : The early stages of schizophrenia : speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol. Psychiatry*, 50 : 884-897, 2001.
- 14) McGlashan, T. H. : Predictors of shorter-, medium-, and longer-term outcome in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 143 : 50-55, 1986.
- 15) 三浦貞則 : 統合失調症に対する blonanserin の臨床評価—Risperidoneを対照とした二重盲検比較試験. *臨床精神薬理*, 11 (2) : 297-314,

- 2008.
- 16) 宮本 歩, 林 皓章, 壁下康信 他: 慢性統合失調症入院患者における多剤併用療法から risperidone 単剤療法への切り替えについて. 臨床精神薬理, 9(1): 65-74, 2006.
 - 17) 宮田量治, 藤井康男, 稲垣 中 他: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) 日本語版の信頼性の検討. 臨床評価, 23(2): 357-367, 1995.
 - 18) 諸治隆嗣, 宇佐見和哉, 大久保武人: 慢性統合失調症患者に対する急速増量法を用いた quetiapine へのスイッチングの有用性. 臨床精神薬理, 11(8): 1499-1506, 2008.
 - 19) 村崎光邦: 統合失調症に対する blonanserin の臨床評価—Haloperidol を対照とした二重盲検法による検証的試験. 臨床精神薬理, 10(11): 2059-2079, 2007.
 - 20) 村崎光邦: 統合失調症に対する blonanserin の長期投与試験—神奈川県臨床精神薬理試験グループ多施設共同オープン試験. 臨床精神薬理, 10(12): 2241-2257, 2007.
 - 21) Overall, J. E., Gorham, D. R.: The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): Recent developments in ascertainment and scaling. Psychopharmacol. Bull., 24(1): 97-99, 1988.
 - 22) 精神科臨床薬学研究会: PCP 研究会 Newsletter No. 8.
 - 23) 武田俊彦: 抗精神病薬の併用療法をどう考えていくべきか. 臨床精神薬理, 12(10): 2117-2125, 2009.
 - 24) 八木剛平, 稲垣 中, 竹田康彦 他: 治療抵抗性精神分裂病の実態と至適薬物療法に関する研究. 厚生省精神・神経研究委託費 精神分裂病の病態, 治療・リハビリテーションに関する研究. 平成10年統括研究報告書, 97-104, 1998.
 - 25) Yang, J., Bahk, W. M., Cho, H. S. et al.: Efficacy and tolerability of Blonanserin in the patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, risperidone-compared trial. Clin. Neuropharmacol., 33: 169-175, 2010.

abstract

Efficacy and safety of switching to blonanserin monotherapy to chronic schizophrenia

Kentaro Kawabe*, Yoshiki Hosoda*, and Shu-ichi Ueno**

Blonanserin is a new type of atypical antipsychotic agent, called dopamine/serotonin antagonist (DSA), which has a high blocking potency for D2 receptor with relatively a low potency for 5HT_{2A} receptor. There have been no reports of long-term effects for chronic schizophrenia with this antipsychotics. We examined 17 cases of chronic schizophrenic patients (54.4 ± 9.1 years old; 11 males, 6 females, more than 10 years after onset) whose antipsychotic treatment was switched to blonanserin. The results indicated that 8 of the 17 cases (47%) made a successful switch to blonanserin monotherapy longer than one year, while four needed antipsychotics other than blonanserin and five had to stop blonanserin by any reason. The successful cases significantly improved from 44.6 ± 10.3 to 36.0 ± 10.2 (mean $\pm$ S. D.) of the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). In addition, the dosage of antipsychotics significantly decreased from 1144 ± 979 (mg/day) to 338 ± 92 (mg/day) as chlorpromazine equivalents and less anti-cholinergic medication was needed. According to its high switch ratio and efficacy, blonanserin is also considered to be a new antipsychotic useful for long term treatment of chronic schizophrenia.

Jpn. J. Clin. Psychopharmacol., 14: 493-501, 2011

*Horie Hospital, 1582, Fukuzumi-cho-kou, Matsuyama, Ehime, 799-2652, Japan.

**Department of Neuropsychiatry, Neuroscience, Ehime University Graduate School of Medicine.

