

ル投与後の副作用については、400 mg の時点で UKU 副作用評価尺度（唾液分泌亢進 2、便秘 1）が見られた。副作用が軽快するのを待って、最終的にクロザリル 600 mg まで増量したが、投与後 26 週後の PANSS、GAF、CGI も変化なしであった。今後はクロザピン投与を減量、中止する予定である。

（症例 2）31 歳女性

オランザピン 20 mg を 2 か月間、クエチアピン 400 mg を 1 か月間、アリピピラゾール 24 mg を 9 か月間、プロナンセリン 2 か月間、その他にバルプロ酸 400 mg やリチウム 1200 mg の増強療法を使用しても、PANSS（陽性尺度 36 点、陰性尺度 42 点、総合精神病理尺度 75 点）、GAF 10-1 と、3 回目の入院中に隔離室を使用した最重度の妄想型統合失調症患者。本症例もクロザリル投与後の副作用については、400 mg の時点で UKU 副作用評価尺度（唾液分泌亢進 2）が見られた。その後最終的にクロザリル 600 mg まで増量した結果、投与後 26 週時点で、PANSS、GAF、CGI も大きく改善し、開放病棟への転棟することができた。現在治療継続中である。

（症例 3）40 歳男性

オランザピン 20 mg を 4 か月間、プロナンセリン 24 mg を 1 か月間、リスペリドン 8 mg を 2 か月間、その他にバルプロ酸 1200 mg の増強療法を使用しても、PANSS（陽性尺度 36 点、陰性尺度 36 点、総合精神病理尺度 70 点）、GAF 10-1 と、2 回目の入院中に隔離室を使用した最重度の妄想型統合失調症患者。本症例もクロザリル投与後の副作用については、400 mg の時点で UKU 副作用評価尺度（唾液分泌亢進 2）が見られた。その後最終的にクロ

ザリル 600 mg まで増量した結果、投与後 12 週時点で、PANSS、GAF、CGI も軽度改善し、隔離室から一般病室に移動することができた。しかし UKU 副作用評価尺度（多尿/多飲症 3）が見られ、様子を見ながら現在治療継続中である。

（2）クロザピン治療反応性候補遺伝子を検索するための予備的検討

PEA15、ENTPD4、GAS2L1 のいずれの遺伝子についても、ケースコントロール間で対立遺伝子頻度、遺伝子型分布、ハプロタイプ頻度に有意差が見られなかった。

D. 考察

本年度に東北大学病院精神科でクロザピンを導入した症例は、いずれも隔離室を使用せざる負えない重度から最重度で、慢性期の治療抵抗性統合失調症患者であった。さらにすべての症例で最高量の 600 mg まで増量し、3 例中 2 例は有効性が確認された。副作用については無顆粒球症や糖尿病などの重篤な副作用は起こらなかったが、すべての症例で 400 mg 投与時点で唾液分泌亢進が見られた。このように非常に重度な治療抵抗性統合失調症患者にもクロザピン 600 mg まで投与すれば有効性が確認できたことは、今後の治療抵抗性統合失調症患者に対するクロザピン治療の指針において、重要な提言ができると思われた。

一方、クロザピンと関連性が報告された遺伝子多型を有する主な遺伝子には、CYP1A2、Dopamine-D₁、D₂、D₃、D₄、

Serotonin-5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HTT、Norepinephrin- α _{1A}, α _{2A}, Histamine-H₁, H₂, APOE₄, BDNF, GSK, G-protein β 3 subunit (GBN3), NAP-25, Neurotensin receptor (NTR₁), Leptin, などがあり、5-HT_{2C}、H₁ および leptin 多型は体重増加に関連したリスクマーカーと示唆されている (Masellis et al. 2000; Basile et al. 2002)。今回上記以外のクロザピン治療反応性候補遺伝子を検索するための予備的検討として、PEA15、ENTPD4、GAS2L1 の 3 つの遺伝子について、健常者と統合失調症患者を比較して遺伝子多型解析を行った。これらの遺伝子は多数の統合失調症の連鎖解析で陽性となった領域内 (染色体 1q21.1、8p21.3、22q12.2) (Brzustowicz et al. 2000; Gurling et al. 2001; Kendler et al. 2000; Takahashi et al. 2003) にある。しかしながら関連は見られなかった。今後も予備的検討を続けたい。

E. 結論

本年度に東北大学病院精神科でクロザピンを導入した 3 症例はすべて、重度以上の慢性期の治療抵抗性統合失調症患者に対してクロザピン最高量 600 m まで投与され、3 例中 2 例は有効性が確認され、すべての症例に唾液分泌亢進が見られた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

Saito A, Fujikura-Ouchi Y, Ito C, Matsuoka H, Shimoda K, Akiyama K (2011) An association study on polymorphisms in the PEA15, ENTPD4, and GAS2L1 genes and schizophrenia. *Psychiatry Res* 185: 9–15.

2. 学会発表

第 14 回日本ヒスタミン学会にて 1 題 (川崎、2010.10.24-25.)

・伊藤千裕：向精神薬とヒスタミン (特別講演 2)

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

〔分担研究課題〕 統合失調症の認知機能障害と BDNF 遺伝子多型の検討

分担研究者 伊豫雅臣（千葉大学大学院医学研究院精神医学・教授）

研究協力者 藤崎美久（千葉大学大学院医学研究院精神医学・講師）

新津富央（千葉大学大学院医学研究院

子どものこころの発達研究センター・特任助教）

松澤大輔（千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学・助教）

白山幸彦（帝京大学ちば総合医療センターメンタルヘルス科・教授）

研究要旨

統合失調症の症状には陽性症状、陰性症状、認知機能障害があるが、それらの病態は十分解明されていない。また、脳由来神経栄養因子（BDNF）は精神神経疾患の病態に重要な役割を果たしていると考えられるが、統合失調症における役割は解明されていない。近年、BDNF Val66Met 一塩基遺伝子多型は認知機能と関連することが報告されてきている。本研究は、BDNF Val66Met 一塩基遺伝子多型が統合失調症患者及び健常者における認知機能や臨床的特徴に与える影響を詳細に検討した。対象は統合失調症患者63名と健常者52名である。結果として、BDNF Val66Met 一塩基遺伝子多型の解析において、疾患による有意な差は認めなかった。しかし、Met/Met ホモ接合型は、優れた反応抑制能力や血清 BDNF 濃度の低下と関連する可能性が示唆された。今後はより大規模なサンプルでの検討が必要とされる。

A. 研究目的

BDNF Val66Met 一塩基遺伝子多型が統合失調症患者及び健常者における認知機能や臨床的特徴に与える影響を詳細に調べる。

B. 研究方法

統合失調症患者（63人）および健常者（52人）を被験者とした。各種評価尺度を用いた臨床症状の評価および静脈血採

血を実施後に、神経心理課題を用いた認知機能検査を実施した。BDNF Val66Met 遺伝子多型は TaqMan-PCR 法によりタイピングを実施した。血清中 BDNF 濃度は ELISA 法を用いて測定した。

本研究は、千葉大学大学院医学研究院生命倫理審査委員会ならびに倫理審査委員会による承認を受け、文書による説明・同意書を取得できた被験者を対象とした。

C. 研究結果

統合失調症患者の認知機能は健常者に比べ有意に低下していた。認知機能や臨床症状のいずれも遺伝子多型と疾患との交互作用は認めなかった。しかし、Val 対立遺伝子を保有する被験者群に比べて、Met/Met ホモ接合型を保有する被験者群は Stroop test part C の成績が優れていた ($p < 0.05$)。また、Val 対立遺伝子を保有する被験者群に比べて、Met/Met ホモ接合型を保有する被験者群は血清中 BDNF 濃度が低かった ($p < 0.05$)。

D. 考察

BDNF Val66Met 一塩基遺伝子多型は統合失調症の原因ではないと考えられる。しかし、被験者全体において、BDNFVal66Met 一塩基遺伝子多型の Met/Met ホモ接合型は優れた反応抑制能力や血清中 BDNF 濃度の低下と関連する可能性が示唆された。

E. 結論

BDNF Val66Met 一塩基遺伝子多型は認知機能や BDNF の分泌に関連する可能性がある。今後はより大規模なサンプルでの検討が必要とされる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：論文投稿準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

平成22年度厚生科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題

治療抵抗性統合失調症の診断・治療に関するネットワークとデータベースのモデル構築に関する研究

研究分担者 武田雅俊

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・教授

研究要旨

治療抵抗性統合失調症の診断・治療の推進を行うために、大阪大学にて治療抵抗性統合失調症の診断・治療に関するネットワークとデータベースのモデルを構築することを目的とする。大阪大学医学部附属病院にて統合失調症専門外来・入院プログラムを開設し、地域の精神科医療施設より依頼を受け、研究に協力する意思のある統合失調症患者に対して、詳細な検査を行い、その検査結果を患者・家族・主治医にフィードバックを行うシステムを確立した。治療戦略のためのデータベースとして、統合失調症によく用いられる検査のほぼすべてを網羅している検査バッテリーを構築しており、年間80-90名の受診患者を受け入れるようになっている。また、入院プログラムにおいては、現在まで12名の治療抵抗性統合失調症患者において、クロザピンを用いた治療を行う実績を積んでいる。今後、統合失調症専門外来・入院プログラムを発展させることにより、治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略の充実に貢献していくことができると考えられる。

A. 研究目的

抗精神病薬のリスペリドン、オランザピン、アリピプラゾールなどの導入により、錐体外路性副作用の少ない統合失調症の薬物療法が確立し、多職種チームの心理社会的療法とこの薬物療法との包括的療法の導入によって、統合失調症治療は大きく進歩している。しかし、抗精神病薬療法に抵抗性の統合失調症は10%程度存在し、不耐性を含めると30%といわれており、一年以上の入院を余儀なくされる症例も多く、精神科医療・福祉を推進するうえで、大きな障壁となっている。この治療抵抗性統合失調症に対する有効性が二重盲験試験で証明されている唯一の非定型抗精神病薬であるクロザピンは重篤な副作用（無顆粒球症、糖尿病、心筋炎など）のためにわが国での導入が遅れていたが、血液モニタリングシステムを確立することと、認定治療施設で治療することを条件に、2009年4月に製造承認された。しかし、クロザピンの有効性は治療抵抗性症例の30~60%に止まるので、クロザピン治療に反応する症例、副作用のリスクの低い症例を選択できるようにすることが求められているが、クロザピン療法への反応性に関するバイオマーカーの探索研究は確定的な知見に乏しい現状にある。

そこで、本研究プロジェクト全体として、クロザピンを使用する前と治療経過中に臨床精神病理学的評価を実施するとともに、各研究機関の臨床研究倫理委員会の承認を得て、非侵襲的脳画像解析法を用いた検査や神経心理学的評価を書面で同意の得られた症例について実施し、脳機能の病態評価を行う。併せて薬物代謝や病態に関連する遺伝子の解析を実施する。これらの成績と治療反応性や副作用発現との関連を明らかにして、クロザピンの治療ガイドラインを作成する。一方、クロザピン非反応群に対する新たな治療戦略のためのデータベースを作成する。これらの目的を効率的に達成するために、各施設の疫学倫理委員会の承認を得てそれぞれのデータを各施設ら基幹研究センターに移してデータベース化し、相互に利用できるようなシステムを構築する。

これまで、このような精神科臨床データのベース化はなされたことがなかったが、本研究は、エビデンスに基づいた治療抵抗性統合失調症に対する適切、かつ効率的な、日本人の治療ガイドラインを作成し、わが国の重症精神障害者の保健・医療・福祉の向上に寄与することを目指している。本分担研究においては、大阪大学にて治療抵抗性統合失調症の診断・治療に関するネットワークとデータベー

スのモデルを構築することを目的とする。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院にて統合失調症専門外来・入院プログラムを開設そして運用している。

統合失調症専門外来では研究に協力する意思のある統合失調症患者に詳細な検査を行っている。地域の精神科医療施設の主治医の先生から依頼を受け、研究参加に同意する統合失調症患者に検査を行う、その結果を患者とその家族に説明し、患者とその家族の検査結果・病気・治療に対する質問に答え、統合失調症に関する患者教育を行う、主治医の先生にその検査結果と説明内容をフィードバックする。大阪大学医学系研究科精神医学教室では、これらの検査結果を統合失調症の診断法・治療法の開発のための研究に用いるというシステムとなっている。また、一般の医療機関で治療が困難な統合失調症患者における入院プログラムを開始した。

このような統合失調症専門外来・入院プログラムを治療抵抗性統合失調症の診断治療のネットワークとデータベースのモデルとしての可能性を検討する。本研究は、大阪大学倫理審査委員会の承認に基づいて行われた。

(倫理面への配慮)

本研究は、精神疾患患者を対象とした遺伝子解析研究である。試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性がある。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第1号の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底させた。また、遺伝子解析研究においては、大阪大学倫理審査委員会において承認を受けている。

本研究の説明を行う過程や試料等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしないことはいうまでもない。試料提供の依頼を拒否したからといって、診療行為等に不合理または不公平なことが行われることは全くない。また、同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、試料等は廃棄される。治療中の患者様に関しては、試料提供を依頼することが主治医によって不適切であると判断

された場合は、試料提供の依頼は行わない。措置入院している患者様は対象から除外する。

C. 研究結果

データベース作成が可能となるような以下のような検査セットを統合失調症専門外来にて構築した。

臨床評価

米国精神医学会の精神科診断面接マニュアル SCID-I に従って構造化診断面接を行う。次に臨床症状や副作用を評価するため PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale; 陽性・陰性症状評価尺度), GAF (Global Assessment of Functioning Scale; 機能の全体的評定尺度), 薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS (Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale) を行う。また、統合失調症の回復、寛解、非寛解と治療抵抗性統合失調症の簡易の判定を行う。統合失調症の病識を評価するために SAI (the Schedule for Assessment of Insight) を行い、服薬アドヒアランスを評価するために DAI-10 (Drug Attitude Inventory) を行う。最後に、統合失調症の QOL を測定するために JSQLS (Japanese version of the Schizophrenia Quality of Life Scale) を行っている。

認知機能検査

言語性記憶（文章や単語などの言語性の情報に関する記憶）をウェクスラー記憶検査（WMS-R; Wechsler Memory Scale-Revised）や AVLT (Rey's Auditory Verbal Learning Test) で、視覚性記憶（図形や風景などの視空間性の情報に関する記憶）を WMS-R 記憶検査で、作業記憶（ワーキングメモリー作業の際に利用される一時的に保存された情報に関する記憶）を WAIS-III 成人知能検査で、遂行機能（目標を設定し計画を立て効果的にそれを実行する能力）をウィスコンシンカードソーティングテストで、注意・集中力（適切な情報へ意識の焦点を当てそれを維持し情報処理を可能とする能力）を CPT (Continuous Performance Test) や WMS-R 記憶検査で、そして、語流暢性 [verbal fluency; VF (意味あるいは語音に基づいて単語を算出する能力)] と表情認知機能を測定する。また知能に関しては、全知能だけではなくさまざまな知能の領域についても測定可能な最も汎用される WAIS-III 成人知能検査と病前推定知能検査である National Adult Reading Test の日本語版である JART (Japanese Adult Reading Test) を行う。

人格傾向検査

4つの気質次元（新奇性追求，損害回避，報酬依存，固執）と3つの性格次元（自己志向性，協調性，自己超越性）を測定するTCI（Temperament and Character Inventory）を行う。

脳画像検査

MRIを用いて3次元脳構造画像を撮像し，Statistical Parametric Mapping 5（SPM5）を用いて標準化したうえでvoxel-based morphometry（VBM）で解析を行う。白質の神経線維の走行を反映すると考えられている拡散テンソル画像（DTI；diffusion tensor imaging）についてもSPM5を用いて解析を行う。

神経生理学的検査

驚愕反応検査でプレパルス抑制や馴化（慣れ）を測定する。言語流暢性，実行機能，ワーキングメモリーなどの前頭葉課題を行い，そのときの前頭葉血流の変化を近赤外分光法（NIRS装置；NIRO-200）を用いて測定する。デジタル脳波計を用いた脳波測定や，Pain Visionなどを用いた疼痛検査も行っている。

血液検査

一般的な末梢血，肝機能，腎機能，内分泌代謝系，血糖値，HbA1C，甲状腺スクリーニング，プロラクチンを測定し，研究用にDNA抽出用，RNA抽出用，そして，リンパ芽球化用の採血を行う。

入院プログラムにおいては，現在まで12名の治療抵抗性統合失調症患者において，クロザピンを用いた治療を行い，そのうち，8名が改善，2名が悪化，2名が未だ評価中の状態である。改善した8名のうち3名が外来治療に移行している。クロザピンの投薬にいたる治療抵抗性統合失調症患者は非常に重症なことが多く，12名中8名が今回の入院で個室隔離が必要であり，クロザピン治療開始前は，認知機能検査などのバッテリーをすべてできた患者は4名で，途中中断が4名，残りの4名は検査不可能であった。

D. 考察

本年度は，治療抵抗性統合失調症の診断治療のネットワークとデータベースのモデルとして，地域の医療機関と連携した統合失調症専門外来の構築を行った。現在，精神疾患の臨床研究や治療に用いる検査はほぼすべて網羅している検査バッテリーを作成し，運用で来ていることは評価できると思われる。また，週一回の外来であるが，年間80-90名の新規患者が地域の精神科医療機関より紹介されてくるまでになっ

ている。これは，詳細な検査を行った上で，検査結果等を受診患者とその家族に丁寧に説明し，その内容を地域の主治医に報告するというシステムが地域医療機関に受け入れられているからと思われる。

結果には述べていないが，この集めたサンプルを用いた臨床研究を多数行っており，その成果が論文として発表されている。このネットワークを介して，すでに12名の治療抵抗性統合失調症患者が入院プログラムにてクロザピンによる治療を受けており，今後の発展が期待される。クロザピンの治療を受けた患者のうち，改善した8名のうち1名は，白血球減少のためクロザピンを中止となり，クロザピン中止後には症状が悪化したため，非常に残念であった。また，クロザピンによる症状の改善が認められたものの，非常に遠くからCPMSに従った通院を行うデメリットがあるため，家族と相談の上，中止した症例がある。しかし，その症例は，中止後数日で，急に精神運動興奮状態となり，全身状態も悪化し悪性症候群が疑われる状態となり全身拘束した上での全身管理を必要とした。その後，クロザピンを再開することにより，症状は速やかに改善した。このような経験より，クロザピンの中止に関しては非常に慎重に行う必要があると思われた。

E. 結論

我々は，統合失調症専門外来・入院プログラムにおいて，地域の精神科医療機関と連携し，治療抵抗性統合失調症の診断治療のネットワークとデータベースのシステムの構築を行った。今後，統合失調症専門外来・入院プログラムを発展させることにより，治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略を充実させていくことができると思われる。

このように本研究は，医療行政上，大変有意義であり，国民の保健・精神医療において多大なる貢献ができると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi N, Kazui H, Kamino K, Tokunaga H, Takaya M, Yokokoji M, Kimura R, Kito Y, Wada T, Nomura K, Sugiyama H, Yamamoto D, Yoshida T, Currais A, Soriano S, Hamasaki T, Yamamoto M, Yasuda Y, Hashimoto R, Tanimukai H, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Morihara T, Takeda M. KIBRA genetic polymorphism influences episodic memory in Alzheimer's

- disease, but does not show association with disease in a Japanese cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 30(4):302-8, 2010.
- 2) Takeda M, Martínez R, Kudo T, Tanaka T, Okochi M, Tagami S, Morihara T, Hashimoto R, Cacabelos R. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings. *Psychiatry Clin Neurosci.* 64(6):592-607, 2010.
 - 3) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the *ZNF804A* Gene on Memory Function in Schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 153B(8):1459-64, 2010.
 - 4) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Takamura H, Iike N, Kiribayashi M, Yoshida T, Hayashi N, Takahashi H, Yamamori H, Morihara T, Tagami S, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kamino K, Ishii R, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Association study of *KIBRA* gene with memory performance in a Japanese population. *The World Journal of Biological Psychiatry,* 11(7):852-7. 2010. 10
 - 6) Mori K, Okochi M, Tagami S, Nakayama T, Yanagida K, Kodama T, Tatsumi S, Fujii K, Tanimukai H, Hashimoto R, Morihara T, Tanaka T, Kudo T, Funamoto S, Ihara Y, Takeda M. The production ratios of AICD ϵ 51 and A β 42 by intramembrane proteolysis of β APP do not always change in parallel. *Psychogeriatrics.* 10(3):117-23, 2010. 9
 - 7) Numata S, Nakataki M, Iga J, Tanahashi T, Nakadoi Y, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Itakura M, Ueno S, Ohmori T. Association study between the pericentrin (PCNT) gene and schizophrenia. *NeuroMolecular Medicine,* 12(3):243-7. 2010. 9
 - 8) Takahashi H, Iwase M, Canuet L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Iike N, Nakahachi T, Ikezawa K, Azechi M, Kurimoto R, Ishii R, Yoshida T, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Relationship between prepulse inhibition of acoustic startle response and schizotypy in healthy Japanese subjects. *Psychophysiology,* 47(5):831-7. 2010. 9
 - 9) Koide T, Aleksic B, Ito Y, Usui H, Yoshimi A, Inada T, Suzuki M, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. A two-stage case-control association study of the dihydropyrimidinase-like 2 gene (DPYSL2) with schizophrenia in Japanese subjects. *J Hum Genet.* 55(7):469-72. 2010. 7
 - 10) Takeda M, Hashimoto R, Kudo T, Okochi M, Tagami S, Morihara T, Sadick G, Tanaka T. Laughter and humor as complementary and alternative medicines to dementia patients. *BMC Complement Altern Med.* 10(1):28, 2010. 6
 - 11) Hashimoto R, Fukuda S, Ohi K, Yamaguti K, Nakatomi Y, Yasuda Y, Kamino K, Takeda M, Tajima S, Kuratsune H, Nishizawa Y, Watanabe Y. A functional polymorphism in the disrupted-in schizophrenia 1 gene is associated with chronic fatigue syndrome. *Life Sci,* 86(19-20):722-725, 2010. 5
 - 12) Ohnuma T, Shibata N, Baba H, Ohi K, Yasuda Y, Nakamura Y, Okochi T, Naitoh H, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Takeda M, Arai H. No association between DAO and schizophrenia in a Japanese patient population: A multicenter replication study. *Schizophr Res.* 118(1-3):300-2, 2010. 5
 - 13) Aleksic B, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Genetic association study of *KREMEN1* and *DKK1* and schizophrenia in Japanese population. *Schizophr Res,* 118(1-3):113-7, 2010. 5
2. 学会発表
 - 1) Hashimoto H, Meltzer HY, Hashimoto R, Jayathilake K, Takano-Hayata A, Ogata K, Shintani N, Takeda M, Baba A. Possible implication of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in schizophrenia: regulation of spine formation and genetic association. The 49th ACNP (American College of

- Neuropsychopharmacology) Annual Meeting, Miami Beach, Florida, USA, Dec 5-9(7), 2010, poster
- 2) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. The 49th ACNP (American College of Neuropsychopharmacology) Annual Meeting, Miami Beach, Florida, USA, Dec 5-9(7), 2010, poster
 - 3) Nakae A, Hashimoto R, Maeda S, Oku T, Fukumoto M, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Sakai N, Sakaue G, Ishigaki S, Kamide H, Hagihira S, Takeda M, Shibata M, Mashimo T, Pain sensitivity changes in patients with schizophrenia, Neuroscience 2010, San Diego, Nov 13-17(16) 2010, poster
 - 4) Iwase M, Azechi M, Ikezawa K, Ishii R, Takahashi H, Nakahachi T, Canuet L, Aoki Y, Kurimoto R, Kazui H, Fukumoto M, Iike N, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Two-channel near infrared spectroscopy (NIRS) activation curves of oxyhemoglobin during frontal lobe tasks in schizophrenia. Neuroscience 2010, San Diego, Nov 13-17(16) 2010, poster
 - 5) Hashimoto R, Takeda M, Schizophrenia and Dysbindin, a Susceptibility Gene, The 25th Anniversary Conference, Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, Oct 1, 2010. Oral
 - 6) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M, Translational Research For Schizophrenia: Genes, Intermediate Phenotypes, and Function. 11th Australasian Schizophrenia Conference, Sydney, Australia, Sep 22-24, 2010. invited speaker
 - 7) Iwase M, Azechi M, Ikezawa K, Ishii R, Takahashi H, Nakahachi T, Canuet L, Kurimoto R, Kazui K, Fukumoto M, Iike N, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Frontal lobe dysfunction and regional hemodynamic changes in major depression: A near infrared spectroscopy study. ICCN2010, Kobe . Japan. Oct 28-Nov 1(31).2010, poster
 - 8) Azechi M, Iwase M, Ishii R, Ikezawa K, Canuet L, Kurimoto R, Takahashi H, Nakahachi T, Fukumoto M, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Two-channel NIRS activation curves of oxyhemoglobin during frontal lobe tasks in schizophrenia, ICCN2010, Kobe . Japan. Oct 28-Nov 1(29).2010, poster
 - 9) Sakai N, Nakae A, Hashimoto R, Takashina M, Mashimo T. The less sensitivity to pain in patients with schizophrenia in a post operative period. The 13th Asian Australasian Congress of Anesthesiologists, Fukuoka, Japan, June 1-5(3),2010, poster
 - 10) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Ishii R, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the *ZNF804A* Gene on Memory Function in Schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April, 10-14(11), 2010. poster
 - 11) Yamamori H, Hashimoto R, Takamura H, Verral L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ito A, Takeda M. Dysbindin1 and NRG genes expressions in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April, 10-14(13), 2010. poster
 - 12) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Iike N, Yamamori H, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis, 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April. 10-14(12), 2010. poster
 - 13) Yasuda Y, Hashimoto R, Takamura H, Ohi K, Fukumoto M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Takahashi H, Iike N, Kamino K, Yoshida T,

- Ishii R, Iwase M, Kazui H, Takeda M. AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in patients with schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April, 10-14(13), 2010. poster
- 14) Iwase M, Azechi M, Ikezawa K, Ishii R, Takahashi H, Nakahachi T, Canuet L, Kurimoto R, Kazui H, Fukumoto M, Iike N, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Two-channel near infrared spectroscopy (NIRS) activation timing curves of oxyhemoglobin during frontal tasks in schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April, 10-14(12), 2010. poster
- 15) Canuet L, Ishii R, Iwase M, Ikezawa K, Kurimoto R, Takahashi H, Azechi M, Currais A, Nakahachi T, Ohi K, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Hashimoto R, Takeda M. Cortical dysfunction during visual working memory in schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy: A magnetoencephalography study. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April, 10-14(11), 2010. poster
- 1) 橋本亮太, 安田由華, 大井一高, 福本素由己, 山森英長, 岩瀬真生, 数井裕光, 武田雅俊, 統合失調症の中間表現型解析—その現状と展望. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10. 7-9(9), 2010. シンポジウム
- 2) 池田匡志, Branko Aleksic, 稲田俊也, 鈴木道雄, 橋本亮太, 氏家寛, 武田雅俊, Nick Craddock, 貝淵弘三, Mike Owen, 尾崎紀夫, Michael C O' Donovan, 岩田仲生. 日本人統合失調症の Genome-wide 関連解析. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10. 7-9(8), 2010. 口演
- 3) 大沼徹, 柴田展人, 馬場元, 大井一高, 安田由華, 中村由嘉子, 大河内智, 内藤宏, 橋本亮太, 岩田仲生, 尾崎紀夫, 武田雅俊, 新井平伊. 日本人統合失調症患者におけるグリシンおよびセリン関連遺伝子の症例対照研究. 第32回日本生物学的精神医学
- 会. 福岡. 10. 7-9(8), 2010. ポスター
- 4) 山森英長, 橋本亮太, 高村明孝, Louise Verrall, 安田由華, 大井一高, 福本素由己, 伊藤彰, 武田雅俊. 統合失調症患者由来のリンパ芽球における統合失調症関連遺伝子 Dysbindin1 と NRG1 の発現解析. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10. 7-9(8), 2010. ポスター
- 5) 椎野智子, アレクシッチ ブランコ, 久島周, 伊藤圭人, 中村由嘉子, 氏家寛, 鈴木道雄, 稲田俊也, 橋本亮太, 武田雅俊, 岩田仲生, 尾崎紀夫. KREMEN1 および DKK1 を候補遺伝子とした日本人統合失調症の関連研究. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10. 7-9(8), 2010. ポスター
- 6) 大井一高, 橋本亮太, 安田由華, 福本素由己, 山森英長, 紙野晃人, 池澤浩二, 疇地道代, 岩瀬真生, 数井裕光, 笠井清登, 武田雅俊. SIDMAR1 遺伝子の Gln2Pro 多型は統合失調症のリスク及び前頭前皮質の賦活化と関連する. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10. 7-9(9), 2010. ポスター
- 7) 安田由華, 橋本亮太, 山森英長, 大井一高, 福本素由己, 高村明孝, 毛利育子, 谷池雅子, 武田雅俊. 広汎性発達障害におけるリンパ芽球を用いた mRNA 発現定量解析についての検討. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10. 7-9(9). 2010. ポスター
- 8) 福本素由己, 橋本亮太, 安田由華, 大井一高, 山森英長, 井池直美, 岩瀬真生, 数井裕光, 武田雅俊. 統合失調症における Remission の研究. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10. 7-9(9), 2010. ポスター
- 9) Yamamori H, Hashimoto R, Takamura H, Verrall L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ito A, Takeda M. Dysbindin1 and NRG1 genes expression in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia. Neuro2010, 神戸, 9. 2-4(3), 2010
- 10) Katsunori Kobayashi, Hironori Takamura, Masatoshi Takeda, Hidenori Suzuki, Ryota Hashimoto, Correlated changes in serotonergic and dopaminergic synaptic modulations in mice lacking the schizophrenia susceptibility gene dysbindin, Neuro2010, 神戸, 9. 2-4(3), 2010. 口演
- 11) Iwase M, Azechi M, Ikezawa K, Ishii R, Takahashi H, Nakahachi T, Canuet L, Y Aoki, Kurimoto R, Kazui H, Fukumoto M, Iike N, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Hashimoto R, Takeda M. Two-channel near

- infrared spectroscopy activation curves of oxyhemoglobin during frontal tasks in schizophrenia, Neuro2010, 神戸, 9. 2-4(3), 2010. ポスター
- 12) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、岩瀬真生、井池直美、疇地道代、池澤浩二、高屋雅彦、高橋秀俊、石井良平、数井裕光、岩田仲生、武田雅俊、統合失調症のゲノムワイド関連解析にて見出された ZNF804A 遺伝子のリスク多型は統合失調症の記憶機能と関連する、第 106 回日本精神神経学会、広島、5. 20-22(22), 2010. 口演
- 13) 安田由華、橋本亮太、山森英長、大井一高、福本素由己、武田雅俊、広汎性発達障害におけるリンパ芽球を用いた mRNA 発現定量解析についての検討、第 106 回日本精神神経学会、広島、5. 20-22(21)、2010. ポスター
- 14) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、井池直美、山森英長、谷向仁、田上真次、森原剛史、大河内正康、田中稔久、工藤喬、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症における TCI によるパーソナリティー傾向：日本人患者対照研究及びメタ解析からのエビデンス、第 106 回日本精神神経学会、広島、5. 20-22(20), 2010. ポスター

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M.	The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the <i>ZNF804A</i> Gene on Memory Function in Schizophrenia.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	153B(8)	1459-64	2010

治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータベース構築に関する研究

〔分担研究課題〕 日本人統合失調症患者におけるメタボリック症候群の罹患率

分担研究者 兼子 直（弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座・教授）

研究要旨

アジアにおいて、メタボリック症候群の基準は、欧米に対するものと異なる。この研究の狙いは、日本人統合失調症患者でのメタボリック症候群の頻度を評価した。本研究に対し本人と家族から書面で同意の得られた、統合失調症患者 1186 名を対象とした。メタボリック症候群を、構造化された米国コレステロール教育プログラム（ATP III-A）を含む 3 つの異なる診断基準によって評価した。健常人コントロールとして、IWAKI 健康増進プログラム 2008 に参加した一般住民 886 人のデータを用いた。ATP III-A 定義に基づいたメタボリック症候群の頻度は 27.5% であり、男性は 29.8% と女性の 25.3% であった。年齢と BMI を含めたロジスティック回帰モデルにおいて、統合失調症であることは有意にメタボリック症候群のリスクを増やした（男性のオッズ比 8.30、女性のオッズ比 27.52）。年齢で見ると、60 歳以下で統合失調症患者と健常人の間に大きな差が見られた。日本人における統合失調症患者は、一般集団と比較してメタボリック症候群の高い頻度を持って、60 才未満でそれらが最も著明であった。また、外来患者の方が入院患者よりメタボリック症候群の頻度が高かった。統合失調症患者のメタボリック症候群は、心血管イベントのリスクを最小限にとどめるために、慎重にモニターされなければならないと考えられた。

A. 研究目的

抗精神病薬は統合失調症の急性期における治療や慢性期の再発予防に不可欠な要素である。しかしながら、統合失調症患者は一般に病識に乏しいため、適切な抗精神病薬投与がなされなければ、服薬の規則性は損なわれ、病状の遷延化や服薬中断による再発を招来しやすい。このため、投与初期に適切な抗精神病薬の選択及び投与量の設定を行い、迅速かつ確実な治療効果を得るとともに、過鎮静、錐体外路症状などの不快な副作用の発現

を未然に防止することが望まれる。

近年、非定型抗精神病薬の登場により過鎮静、錐体外路症状といった不快な副作用の発現率が低くなり、入院期間の短縮化や QOL の改善が期待できるようになった。一方、これまであまり関心がもたれなかったが、QOL や生命に直接あるいは間接的に影響を及ぼす体重増加や耐糖能異常などの副作用に注目が集まっている。特にオランザピンおよびクエチアピンは糖尿病性昏睡により死亡例が出たため、糖尿病罹患患者への使用は禁忌であり、他の非定型抗精神病薬も使用上の注意を

要する。

メタボリックシンドロームとは糖尿病や高血圧、高コレステロール血症など既存の単独の危険因子を対象とした場合には重症ではないものの、これらの危険因子が重複する状態を示す新たな疾患概念である。この疾患ではインスリン抵抗性や肥満が中心病態とみなされ、進行するとコレステロールプラークが形成され、ここにさらに血栓形成要因、循環動態の不安定要因、炎症惹起要因、酸化ストレスなどが重なることにより、プラークの不安定化から破綻を生じ、生命やQOLを脅かす脳血管疾患や虚血性心疾患に至ると考えられている。

そこで本研究では日本人統合失調症患者におけるメタボリック症候群の頻度を求め、その要因を明らかにすることにした。

B. 研究方法

本研究に対し本人と家族から書面で同意の得られた、統合失調症患者 1186 名を対象とした。平均年齢は 54.8 ± 14.8 才であった。メタボリック症候群を、構造化された米国コレステロール教育プログラム (ATP III-A) を含む 3 つの異なる診断基準によって評価した。健常人コントロールとして、IWAKI 健康増進プログラム 2008 に参加した一般住民 886 人のデータを用いた。なお、本研究は弘前大学医学部倫理委員会で承認済みである。

C. 研究結果

ATP III-A 基準に基づいたメタボリック症候群の全体の頻度は 27.5% であり、男性は 29.8% と女性の 25.3% であった。年齢と BMI を含めたロジスティック回帰モ

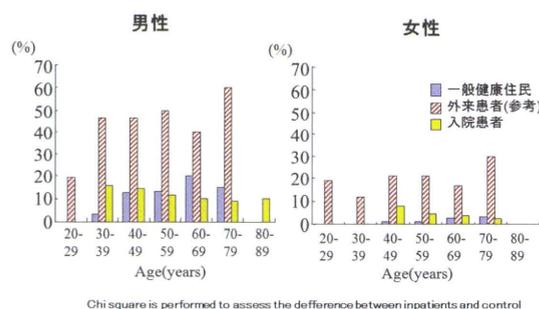
デルにおいて、統合失調症であることは有意にメタボリック症候群のリスクを有意に増やした (男性のオッズ比 8.30、女性のオッズ比 27.52)。

＜統合失調症外来患者がMetSを有するオッズ比＞

Model 1			Model 2		
covariate	OR (95% CI)	P<	covariate	OR (95% CI)	P<
male					
schizophrenia	8.30 (4.28-16.11)	P<0.001	schizophrenia	3.43 (1.64-7.18)	P<0.01
Age	1.03 (1.00-1.05)	P<0.05	Age	1.03 (1.01-1.06)	P<0.05
			BMI	1.45 (1.30-1.61)	P<0.001
female					
schizophrenia	27.52 (6.52-116.19)	P<0.001	schizophrenia	25.78 (6.08-119.33)	P<0.001
Age	1.01 (0.99-1.04)	N.S.	Age	1.01 (0.99-1.04)	N.S.
			BMI	1.01 (0.99-1.04)	N.S.

年齢別で見ると、60 歳以下で統合失調症患者と健常人の間に大きな差が見られた。また、入院と外来で比較した場合、全年齢層において外来患者でメタボリック症候群の頻度が高かった。

＜年齢層別MetS罹患率＞



D. 考察

統合失調症と診断される患者のメタボリック症候群の頻度を求めた本研究は、アジアでは最も大規模な研究である。日本人の統合失調症の患者のメタボリック症候群頻度を調査する最初の研究でもあった。対照群と比較して、統合失調症患者の方が、メタボリック症候群を発症するリスクが高いことが明らかとなった。

これまでの研究で用いられてきたメタボリック症候群の診断基準が異なるために、いくつかの先行研究において報告されるメタボリック症候群の罹患率は、かなりのばらつきがある。本研究では、ATP III-A 基準では 25.3%、IDF（国際糖尿病連合）基準では 24.9%であったが、JASSO（日本肥満学会）基準では女性のメタボリック症候群の頻度は 10.4%と低い値となった。これは、90cm（試験委員会、2005）まで、増加した胴囲基準の影響によるのかもしれない。

日本人は西洋人と比較してメタボリック症候群が少ないという我々の予想に反して、ATP III-A 基準を用いた我々のサンプルの罹患率は、男性では 29.8%と女性患者では 25.3%であった。1000 人規模の統合失調症研究（例えば CLAMORS（Bobes ほか、2007）や CATIE 研究でのメタボリック症候群の頻度はそれぞれ 25%と 36%であったであり、本研究におけるメタボリック症候群頻度は、これらの欧米人を用いた先行研究と同程度であった。この要因の 1 つとして、本研究の平均年齢がこれらの先行研究と比較して高かったことが考えられる。今後は薬剤や栄養摂取状態との関係についても詳細な調査を加える必要がある。

E. 結論

日本人における統合失調症患者は、一般集団と比較してメタボリック症候群の高い頻度を持ち、60 才未満でそれらが最も著明であった。統合失調症患者のメタボリック症候群は、心血管イベントのリスクを最小限にとどめるために、慎重にモニターされなければならない。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

Ohta C, Yasui-Furukori N, Furukori H, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Yoshizawa K, Kaneko S. The effect of smoking status on the plasma concentration of prolactin already elevated by risperidone treatment in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* (in press)

Yasui-Furukori N, Kaneda A, Sugawara N, Tomita T, Kaneko S. Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients. *J Psychopharmacology.* (In press)

Yasui-Furukori N, Kaneko S. Hallucination induced by discontinuation of paroxetine in patients with major depressive disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* (In press)

Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Furukori H, Suzuki A, Kondo T, Kaneko S. Clinical response to risperidone in relation to plasma drug concentration in acutely exacerbated schizophrenic patients. *J. Psychopharmacology* 2010 Jul;24(7):987-94..

- Fujii A, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Sato Y, Nakagami T, Saito M, Kaneko S.** Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 34; 288-93, 2010.
- Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Saito M, Nakagami T, Kaneko S.** No association between polymorphism in tyrosine hydroxylase and personality traits in healthy Japanese subjects. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.*2010; 64:196-198.
- Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Tsuchimine S, Fujii A, Inoue Y, Kaneko S.** Prolactin fluctuation over the course of a day during treatments with three atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *Hum Psychopharmacol.*2010; 25:236-42.
- Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Sugawara N, Sato Y, Tsuchimine S, Furukori H, Kaneko S.** Gender-specific prolactin response to risperidone and olanzapine antipsychotic treatments and its relationship to drug concentrations in patients with acutely exacerbated schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010; 34:288-193
- Kaneda A, Yasui-Furukori N, Saito M, Sugawara N, Nakagami T, Furukori H, Kaneko S.** Characteristics of the tree-drawing test in chronic schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2010;64:141-8.
- Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Kaneko S.** Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of cognitive function in a community-dwelling population. *BMC psychiatry* 2010; 10:46.
- Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Sato Y, Kaneda A, Tsuchimine S, Saito M, Nakaji S, Kaneko S.** Clock drawing performance in a community-dwelling population. Normative data for Japanese subjects. *Aging and Mental Health* 2010;14:587.
- Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S.** Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010 Oct;30(5):596-9.
- Saruwatari J, Yasui-Furukori N, Inoue Y, Kaneko S.** Time effects of food intake on the pharmacokinetics of blonanserin. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 Sep;66(9):899-902.
- Kaneda A, Yasui-Furukori N., Umeda T, Sugawara N, Tsuchimine S, Saito S, Sato S, Furukori H, Takahashi I, Nakaji S, Kaneko S.** Comparing influences of age and disease on distortion in the clock drawing test in schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010 Oct;18(10):908-16.

Sato Y, Yasui-Furukori N, Furukori H, Saito M, Nakagami T, Kaneko S. A crossover study of glucose metabolism in the same schizophrenic patients treated with olanzapine or risperidone. *Exp Clin Psychopharmacol* 2010 Oct;18(5):445-50.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Kaneko S. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophr. Res.* 2010 Nov;123(2-3):244-50.

Akamine Y, Yasui-Furukori N, Kojima K., Inoue Y, Kaneko S, Uno T. Sensitive Determination of Aripiprazole and its active metabolite, Dehydroaripiprazole in Human Plasma by Column-Switching High-Performance Liquid Chromatography. *J Sep Sci.* 2010 Nov;33(21):3292-8.

Saruwatari J, Ishitsu T, Seo T, Shimomasuda M, Okada Y, Goto S, Nagata R, Takashima A, Yoshida S, Yoshida S, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Nakagawa K. The clinical impact of cytochrome P450 polymorphisms on anti-epileptic drug therapy. *Epilepsy & Seizure*, 3:34-50(2010)

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Umeda T, Takahashi I, Danjjo K, Matsusaki M, Kaneko S, Nakaji S. An assessment of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale factor structure

among middle-aged workers in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 65:109-111(2011).

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Kaneko S. Ankle brachial pressure index as a marker of apathy in a community-dwelling population. *Int. J Geriatr. Psychiatry* (In press).

厚生労働科学研究費補助金(障害者対策総合研究事業)
分担研究報告書

治療抵抗性統合失調症に対する
治療戦略のためのデータベース構築に関する研究

分担研究者 米田 博 (大阪医科大学総合医学講座神経精神医学教室・教授)

研究要旨

統合失調症の治療は抗精神病薬による薬物療法が主体である。しかし統合失調症に対する抗精神病薬療法の著しい進歩にも関わらず、治療抵抗性統合失調症が30%程度存在し、社会復帰阻害因子となっている現実がある。治療抵抗性に対する有効性が証明されているクロザピンがわが国にもようやく昨年導入されたが、クロザピンの有効性は個人差、人種差があり、また、重篤な無顆粒球症や心筋炎などの副作用があるため、日本人におけるクロザピンの治療反応性と副作用発現の予測因子を解明し、安全なクロザピン療法を確立していくことが求められている。そこで、「治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータベース構築に関する研究」を倫理委員会に申請し承認された。また、「治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のための遺伝子関連研究〔遺伝子多型解析〕および発現量解析」も倫理委員会ゲノム部会にて承認された。現在までにクロザピンを投与した3名に対し臨床症状評価、副作用評価を行った。さらに遺伝子解析研究のための試料収集もすでに終わっている。

A. 研究目的

1952年の統合失調症に対するクロロプロマジン療法の発見以来、統合失調症に対する抗精神病薬療法の著しい進歩にも関わらず、治療抵抗性統合失調症が30%程度存在し、社会復帰阻害因子となっている。治療抵抗性に対する有効性が証明されているクロザピンがわが国にも2009年7月に導入されたが、クロザピンの有効性は個人差、人種差があり、また、重篤な無顆粒球症や心筋炎などの副作用があり、日本人におけるクロザ

ピンの治療反応性と副作用発現の予測因子を解明し、安全なクロザピン療法を確立していくことが求められている。

本研究は、多施設間共同研究により、治療抵抗性統合失調症患者に対する非定型抗精神病薬クロザピン治療における臨床精神病理学的、および神経心理学的評価をデータベース化して基幹研究センターに集積して、研究者間で相互に利用できるようなシステムを構築するとともに、クロザピンの治療反応性や副作用に関連する遺伝子を基幹研究センターに集積して解析することにより、日本人

の統合失調者に対するクロザピン治療を安全、かつ有効に実施するための臨床的、生物学的マーカーを明らかにすることを目的とした。また、これらのエビデンスに基づいた治療抵抗性統合失調症に対する適切、かつ効率的な日本人の治療ガイドラインを作成し、わが国の重症精神障害者の保健・医療・福祉の向上に寄与することを最終的な目標とした。

B. 研究方法

クロザピンを服用している患者に対し、まず患者背景として、身長、体重、クロザリル投与前投薬状況、症状評価(PANSS、GAF、CGI-C、BACS-J)を調査し、投与4週、12週、26週、52週において、クロザリル投与量、投与継続状況、体重、血液検査、神経心理検査、症状評価(PANSS、GAF、CGI-C、BACS-J)をそれぞれ調査した。さらに遺伝子解析用として、末梢より静脈血を採血し、DNAの抽出を行った。

C. 研究結果

現在までに、3例に対しクロザピンを投与した。1例については臨床症状の改善は見られたものの、心嚢液貯留によって投与は中止となったが、2例については継続投与しており、1例は時に軽度の顆粒球減少が出現するが残りの1例は副作用を認めず、経過は良好である。

症例1

憑依妄想を主症状とし、病像再燃期には精神運動性の興奮と妄想に支配された暴力行為を認めるために入院治療が必要で、退院後退薬して病像再燃に至

った。病相を繰り返すたびに薬物反応性が悪くなったため、治療抵抗性としてクロザピンを投与した症例である。

クロザピン 650mg 投与した頃より、精神症状は安定し、興奮することなく、病的体験は週に1度程度となった。投与開始後2年を越えてから白血球数が3000/mm³台に低下し、すぐに4000/mm³台まで改善することを繰り返し、精神症状は安定していたため、徐々にクロザピン投与量を減量していった。250mgまで減量して白血球の減少する頻度はかなり少なくなったが、200mgに減量すると精神症状が悪化し、250mgでは時に3000/mm³台まで白血球数が減少する状態を繰り返している。

症例2

幻嗅と幻聴が活発で、洗浄強迫を認め、それぞれ週に一度のデイケアと作業所に通う以外はほとんど家から出ずに、家族以外とはほとんど接触のない状態で過ごしていた治療抵抗性の症例である。クロザピンを12.5mgから開始し、有害事象を認めなかったため徐々に増量した。クロザピンを300mgまで漸増し、幻覚・妄想は本人評価で「半分以下になりました」というほどまでになった。外来治療を続ける中で、眠気や流涎などの副作用を認めたため、クロザピンを200mgまで減量したところ、副作用は消失したため、現在に至るまで、同量で治療を継続している。

D. 考察

クロザピンの有効性は30～60%に止まるといわれているが、今回は3例ともに有効と判断された。しかし、3例中2例に顆

粒球減少と心嚢液貯留という副作用が見られた。心嚢液貯留に対してはクロザピンを中止し、中止後約1ヶ月で心嚢液貯留所見は消失していた。

クロザピンの副作用として無顆粒球症、顆粒球減少症はよく知られている。その頻度は0.8~1%であり、内服開始後6~18週以内に多いとされているが、まれにそれ以降の無顆粒球症や顆粒球減少症も報告されている。症例1ではクロザピンによる治療開始後約2年を経過して顆粒球減少症を発症したが、クロザピンを減量することによって対処している。

無顆粒球症、顆粒球減少症の発症機序については免疫学的な基盤によるもの、遺伝的な危険因子などがいわれているが、いまだ不明であり、さらにクロザピンの血中濃度と無顆粒球症との間に相関はないとされているため、クロザピンの減量が顆粒球減少症の改善に有効であったとすることはできない。

また、クロザピンの副作用として頻脈、心電図変化、血圧変動の他に、心筋炎や心筋症も報告されている。心筋炎や心筋症の発症に対するクロザピンの関与は充分に分かっておらず、今回は心嚢液貯留の前に感冒様症状を呈していたが、感冒様症状との関係や、心嚢液貯留が直ちに心筋炎や心筋症へと進展していくのかについても不明である。

E. 結論

現在までに分担研究者が経験した症例については、全例で治療抵抗性統合失調症に対する有効性が確認された。しかし、1例は心内膜液貯留という重篤な

副作用が出現し、1例は治療を継続しているものの顆粒球減少症を認めている。

全国でのデータベース化が進み、適切、かつ効率的な日本人の治療ガイドラインの作成が必要である。

F. 健康危険情報:なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

【邦文雑誌・単行本】

江村 成就(2005) Clozapine 治療中に心嚢液貯留を来した統合失調症の1例.

臨床精神薬理 8:2040-2041

康 純、岡田 光弘、岡本 洋平、堤 淳、米田 博(2005) Clozapine による治療開始後2年を経て顆粒球減少症を認めた一例. 臨床精神薬理 8:2036-2039

康 純、木下 真也、堀 貴晴、奥村 尚美、久島 さゆり、米田 博(2010)

Clozapine により認知機能が改善した治療抵抗性破瓜型統合失調症の1例 臨床精神薬理 13:172-175

2. 学会発表

第108回近畿精神神経学会にて(京都, 2011.2.19)

・塚本 琢磨, 西口 昌樹, 川野 涼, 堀 貴晴, 康 純, 米田 博:クロザピンが著効した統合失調症の一例

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況:なし