

この群では CIPER-PC 治療プログラム群同様、週に一度の頻度で患者さん及びケアギバーに電話連絡する。その際、(1) の CIPER-PC 治療プログラム群同様に EWSQ 日本語版を用いる。この間、電話担当者（訪問看護師）が異常ありと判断した場合には、患者さんに不利益が生じぬよう、訪問看護や受診を催促する等といった、適宜、状態に応じた対応をとる。

(3) 通常診療群

この群では従来から通常行われている診療形態をとる。このため、定期的な電話連絡は行わない。通院頻度、薬物療法等は患者さんの状態に応じ、試験担当医師が決定する。

5. 中止基準

研究遂行担当医師は、研究期間中に下記の事項が発生した場合には当該被験者の研究を中止する。

(1) 被験者からの申し出

① 被験者から研究の継続を中止する申し出があった場合。

(2) 安全性への配慮

② 有害事象を認め、研究継続が困難と判断した場合。

③ 合併症、併発症などで研究継続が困難と判断した場合。

④ やむを得ない理由により研究実施計画書から逸脱せざるを得ない場合。

(3) 研究対象として不適

⑤ 研究開始後、研究対象として不適當であることが判明した場合。

⑥ 被験者の都合で、研究の継続（必要な観察・検査）が実施不可能となることが判明した場合。

(4) その他の基準

⑦ 研究遂行担当医師が何らかの理由により、研究を中止する場合。

⑧ 倫理委員会から何らかの理由により、研究中止勧告する場合。

※本研究は臨床研究として実施されるため、研究遂行担当医師の転勤や病院の閉鎖等の予測不可能な事態での中止基準が必要なために設定した。

6. 有害事象発生時の取扱い

(1) 有害事象発生時の被験者への対応

試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、ワークシートに齟齬なく記載する。また、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

(2) 重篤な有害事象の報告

研究遂行担当医師は、重篤な有害事象が発現した場合は適切な処置を行うとともに、検査施行との因果関係および予測性の有無にかかわらず、研究責任医師および倫理委員会および主任研究者へ連絡する。また、研究責任医師は、7日以内に検査との因果関係を含む詳細な報告書を作成し、倫理委員会に報告する。

7. 評価項目、データの集計、および統計解析方法

(1) デモグラフィック・データの統計解析

罹病期間の違いや入院歴などは、Fisher 直接確率計算法または回 χ^2 検定により解析する。教育年数、年齢の違いは Mann-Whitney U test または Student t test により解析する。

(2) CIPERS-PC 治療プログラムの有

用性について

各群の入院率および入院日数を、再発・入院用ワークシートの集計結果に基づき、Mann-Whitney U test または Student *t* test にて解析することで評価する。両群間の比較の有意水準は両側 5%とし、分布の偏りを検討する場合は両側 15%とする。

8. 倫理面への配慮

(1) 人権への配慮（プライバシーの保護）

試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮すること。病院・診療所以外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行うこと。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにすること。試験の目的以外に、試験で得られた被験者データを使用しないことなどを記載する。被験者の検体等を病院・診療所外に出して測定等を行う場合は、匿名化・保管・廃棄方法、閲覧者の範囲等について規定する。

(2) 安全性不利益への配慮

有害事象発生時には、速やかに適切な診察と処置を行う。

(3) 個人情報の保護、及び、その運搬、管理

連結可能匿名化された個人情報には、該当被験者の診断名、性別、年齢、病歴、症状強度の経時的推移、血液検体等を含む。電子化された個人情報等を取扱う場合には、他のコンピューターと切り離されたコンピューターを用いる。個人識別情報は、個人識別情報管理者のもと、コンピューターの外部記憶装置に保管、紙媒体を用いた個人情報等も含め、鍵のついたロッカー等を用いて厳重に管理する。個人識別情報以

外の情報を取り扱う場合にも、個人識別情報の取り扱いに準ずる。なお、あらかじめ被験者の同意を得ないで、同意説明文書で特定された利用目的の達成にひつような範囲を超える個人情報は取り扱わない。

なお、本研究は倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

95 名が臨床試験にエントリーした。（現時点でのドロップアウト者は 8 名）、87 名が臨床試験中である。患者背景、割付、中途結果等の詳細情報は試験のブラインド性を保つため記載不可能であるが、約 8 割以上の試験が終了した現時点で、対象者 1 人当たりの入院日数は、CIPERS 有群ではその他の診療群に比べて 50%から 70%となり、大幅な減少がみられた。

一方、本年度より次年度に始まる携帯電話とサーバーを用いた CIPERS-WEB にもちいる専用アプリケーションの開発を開始した。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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

〔分担する研究項目〕 臨床評価、神経心理、MRI（DTI）、遺伝子マーカー

分担研究者 染矢俊幸（新潟大学教育研究院医歯学系・教授）

研究要旨

クロザピンは治療抵抗性統合失調症に対する有効性が証明されているが、有効性は治療抵抗性症例の半分に止まり、また、無顆粒球症、糖尿病、心筋炎などの重篤な副作用も問題となる。そこで当施設では、主に①薬理ゲノム研究および②拡散テンソル画像研究の2つの研究手法を用いて、治療抵抗性統合失調症治療薬であるクロザピンの、治療反応性及び副作用脆弱性に関する生物学的マーカーの同定を目指している。

【薬理ゲノム研究】：治療反応性に関しては、クロザピンの作用部位であるモノアミン受容体、シナプス関連蛋白などの遺伝子多型を中心に検討を進めている。副作用に関しては、主に糖代謝異常を中心に検討を進めるが、内科領域における大規模 genome-wide association study により同定されたエビデンスレベルが高い糖代謝異常の脆弱性遺伝子を中心として検討を進めている。

【拡散テンソル画像研究】：治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンの有効性に関連するマクロな特徴として、脳の軸索回路網の微細構造への効果を仮定して、信号ノイズ比の高い超高磁場 MRI 装置を用いた拡散テンソル画像の検討を進めている。先行研究から推定すると、その効果量は必ずしも大きくないので、精密な撮影技術（parallel imaging）や高度な解析技術（tract-based spatial statistics）が求められる。

【薬理ゲノム研究】

A. 研究目的

治療抵抗性統合失調症治療薬であるクロザピンの、治療反応性及び副作用脆弱性に

関する遺伝子マーカーを検討し、より合理的なクロザピン療法の確立を目的とする。

これまで当施設では、クロザピン症例のエントリー準備を進めるとともに、クロザピ

ン以外の新規抗精神病薬に関して、治療反応性や高プロラクチン血症、心電図上のQT延長などの副作用に関する薬理ゲノム研究を進めており、これらの研究成果をクロザピン研究に応用することを計画している。

平成22年度は、クロザピンと同様に糖代謝異常を引き起こすリスクが高いとされるオランザピンに関して糖代謝異常に関する予備的な研究を行った。クロザピンやオランザピンなどの新規抗精神病薬による代謝性副作用は、統合失調症患者における心血管疾患さらには死亡率の増加につながるとされ非常に大きな問題となっている。したがって、これらの新規抗精神病薬が糖代謝異常を引き起こすメカニズム解明は急務である。そこで本年度は、内科領域における大規模 genome-wide association study (GWAS) により2型糖尿病や糖負荷後のインスリン血および血糖値との関連が報告された glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor (GIPR) 遺伝子 (Nature Genetics 42(2): 142-8, 2010) とオランザピン内服中の統合失調症患者における糖代謝との関連を調べた。

B. 方法および結果

対象は、オランザピン内服中の統合失調症60名 (OLZ群) と健常コントロール103名 (CNT群) である。対象者は12時間絶食後の早朝に75gOGTTを行った。TaqMan法にて *GIPR* の rs10423928 遺伝子型 (T/A) を同定した。Rs10423928 遺伝子型は TT群と AA+AT群の2群に分け、OLZ_TT群、OLZ_AA+AT群、CNT_TT群、CNT_AA+AT群の4群間でHOMA-IR および OGTT の各血糖値、インスリン値、インスリン分泌指数を比較し

た。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を受け、文書を用いた同意書を対象者全員から得ている。

結果は、インスリン30分値は、OLZ_TT群: $73.7 \pm 49.2 \mu\text{IU/ml}$ 、OLZ_AA+AT群: $118.6 \pm 92.4 \mu\text{IU/ml}$ 、CNT_TT群: $59.2 \pm 37.8 \mu\text{IU/ml}$ 、CNT_AA+AT群: $64.4 \pm 50.4 \mu\text{IU/ml}$ であり、4群間で有意差を認めた ($P = 0.001$)。

インスリン60分値は、OLZ_TT群: $78.3 \pm 49.3 \mu\text{IU/ml}$ 、OLZ_AA+AT群: $112.1 \pm 119.3 \mu\text{IU/ml}$ 、CNT_TT群: $51.6 \pm 28.2 \mu\text{IU/ml}$ 、CNT_AA+AT群: $49.8 \pm 36.9 \mu\text{IU/ml}$ であり、4群間で有意差を認めた ($P = 0.011$)。

一方で、インスリン90分と120分値およびHOMA-IRは4群間で有意差は認めなかった。

C. 考察

GIPR rs10423928 の A アリルを有する個体はそうでない個体に比べ、オランザピン内服により糖負荷後の高インスリン血症を来し易いことが示唆された。高インスリン血症すなわちインスリン抵抗性は糖尿病の前段階とされており、同アリルを有する個体ではオランザピン開始後の糖尿病発症に注意する必要があるかもしれない。

インクレチンである glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) の受容体が *GIPR* である。食物刺激や糖負荷によって消化管から分泌された GIP は膵β細胞上の *GIPR* に作用しインスリン分泌を促進する。ラットにクロザピンを慢性投与した研究で、小腸における GIP mRNA レベルおよび血漿中の GIP タンパクレベルが著明に上昇

したと報告されている (Pharmacogenomics J 6(2): 131-40, 2006)。したがって、オランザピンやクロザピンが惹起する糖代謝異常に、GIP-GIPR 系が関与している可能性が考えられる。

今後は、オランザピンおよびクロザピン内服症例を対象に OGTT を行い、各時間で血糖・インスリンと同時に血漿 GIP 濃度を測定することを計画している。

【拡散テンソル画像研究】

A. 研究目的

治療抵抗性統合失調症治療薬であるクロザピンの、軸索回路網に対する神経保護作用・神経栄養作用を、拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging; DTI) を用いて検証する。白質容積については、voxel-based morphometry (VBM) でも評価可能であるが、神経軸索の方向性やコヒーレンスを画像化する DTI は、クロザピンの軸索回路網に対する作用をより鋭敏に同定・定量できる可能性を有している。平成 22 年度は、この DTI 実現のための最適撮像条件とデータ解析方法の検討を行った。

B. 結果および考察

1. 画像撮影条件

病院放射線部に研究協力を依頼し、拡散強調画像の撮影条件を決めた。①静磁場強度：シーメンス社の 3 テスラ MRI システムを使用する。静磁場強度が 1.5 から 3.0 に上昇すると、理論上、信号・ノイズ比 (S/N)

は約 4 倍となるが、S/N を低下させる種々の要因が影響し、結局は 2 倍程度にとどまると言われる。DTI の元画像である拡散強調画像 (Diffusion Weighted Image; DWI) の S/N は相対的に低いので、3 テスラの利用は信頼性の高いデータ取得につながる。しかし静磁場強度の上昇は、必然的に磁化率効果の上昇をもたらし、特に脳実質と空気の境界領域 (前頭葉の腹側部、側頭葉の内側部など) に画像欠損や複雑な歪みを生じる。これは重大な不利益ではあるが、これを補償する parallel imaging を併用することで、最小化できると考える。②b 値: 1000 sec/mm² に設定する。厳密に言えば、本法で測定されるのは、ブラウン運動による水分子の自己拡散と灌流に伴う水分子の並進運動の混成運動 (intra-voxel incoherent motion; IVIM) である。傾斜磁場性能が低いシステムでは、400 sec/mm² 程度までの比較的小さな b 値とならざるを得ないが、この場合は信号変化に対する灌流の寄与が比較的多く、自己拡散を正確に反映した計測でなくなってしまう。1000 sec/mm² 程度まで b 値を高くすると、灌流の寄与がほとんど無視できる程度になり、自己拡散の程度を真に反映した画像を取得できる。1000 sec/mm² の b 値は先行研究でもしばしば採用されており、本研究でもこれを踏襲する。③拡散強調傾斜磁場の印可数: 各ボクセルに一つのテンソルを想定する現在主流の方法を採用した場合、理論上は 1 スライスについて、拡散検出傾斜磁場 (motion probing gradient; MPG) を印可せずに (b 値=0 sec/mm²) 撮影した画像を 1 つ、MPG (b 値=1000 sec/mm²) の方向を各々変えて撮影した画像を 6 つ用意すれば、そのスライスの DTI を得ることができる。

しかし最近では測定誤差を最小化するために、この MPG 印可に冗長性を持たせる場合が多い。印可軸数が増せば撮影時間が延長し、撮影時間中の被験者の静止を確保できにくくなる不利益を考慮して、本研究では MPG 印可を 15 軸程度に決めた。④撮影領域、マトリックス数、スライス厚：軸位断上の撮影領域 (Field of View; FOV) は 24 cm×24 cm、撮影時のマトリックス数は 256×128 だが補間操作で解析時には 256×256 とする。部分容積効果を最小化するためにスライス厚は 3 mm 程度とする。

2. 画像解析方法

取得した DWI のセットを用いて、DTI という計算画像を構築する。これには複数のアプローチがあるが、最新の方法論は 2006 年に Smith, SM ら発表した Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) (Neuroimage 31: 1487-1505, 2006) であろう。全脳を群間比較するのに有用な画像統計手法であり、はじめに粗い nonlinear registration を行い、次に固定した白質路の skeleton の上に個々の FA を投影する。個々のデータの FA map を標準脳に正確に合わせる必要がなく、空間的平滑化が不要な点が特徴である。解析手順を順に述べると、①共通の位置合わせ部位を検出し、解析に用いる個人の FA 画像を nonlinear registration で位置合わせする、②位置合わせした FA 画像の平均画像を作成し、それを菲薄化し、平均 FA 画像の skeleton (白質の“骨格”あるいは“芯”) を作成する。③個人毎の FA 値を、作成した skeleton 上に反映させる。④skeleton 上の FA 値に対して voxel-wise statistics を行う。TBSS を実現するソフトウェア FSL が、

オックスフォード大学の FMRIB center から公開されており、これを利用する。計算時間が長いので、高性能の PC にインストールした。

3. 研究デザイン

クロザピン内服群と対照群を比較する。第 1 対照群は非定型抗精神病薬内服群であるが、第 2 対照群として定型抗精神病薬内服群も設定する。上記の DTI を内服前、内服後 6 か月、内服後 12 か月に行う。精神病症状 (BPRS もしくは PANSS) と認知機能レベル (BACS-J) も合わせて測定するが、内服前の評価においてクロザピン内服群がより重篤である可能性があり、バイアスとなるかもしれない。一方、方法論として DTI と VBM による白質容積の変化の voxel-wise statistics を比較する。DTI 用の PC に Matlab と SPM 8 をインストールした。

【健康危険情報】：なし

【研究発表】

1. 論文発表

(英文雑誌)

Ono S, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T (submitted) Association between the GIPR gene and insulin level after glucose loading in schizophrenia patients treated with olanzapine, submitted.

Egawa J, Watanabe Y, Kitamura H, Endo T, Tamura R, Hasegawa N, Someya T (in press) Reduce thalamus volume in non-right-handed male patients with autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, in press.

Suzuki Y, Sugai T, Ono S, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T (in press) Changes in the metabolic parameters and QTc interval after switching from olanzapine to aripiprazole in Japanese patients with stable schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, in press.

Suzuki Y, Ono S, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T (in press) Dose-dependent increase in the QTc interval in aripiprazole treatment after risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, in press.

Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, Inoue Y, Someya T (2010) Gender difference in the relationship between the risperidone metabolism and the plasma prolactin levels in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34(7): 1266-8.

Suzuki Y, Watanabe J, Ono S, Fukui N, Sugai T, Tsuneyama N, Someya T (2010) Increase in the risk of chlorpromazine-induced QT prolongation during nighttime: Is a short-period ECG during daytime sufficient? *Prog*

Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 34(6): 1122-3.

Endo T, Kitamura H, Tamura R, Egawa J, Sugai T, Fukui N, Suzuki Y, Someya T (2010) 5-HTTLPR polymorphism influences prefrontal neuralchemical metabolites in autism spectrum disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 183(2): 170-3.

Tamura R, Kitamura H, Endo T, Hasegawa N, Someya T (2010) Reduced thalamic volume observed across different subgroups of autism spectrum disorders. *Psychiatry Res Neuroimaging* 184(3): 186-8.

(邦文雑誌・単行本)

渡邊純蔵, 染矢俊幸 (印刷中) 第二世代抗精神病薬(副作用). キーワード 279 で読み解く精神医学(松下正明総編集). 中山書店, 東京.

染矢俊幸(印刷中) オーダーメイド医療, DSM, 薬理遺伝学. 現代精神医学事典(市川宏伸, 鹿島晴雄, 加藤敏, 狩野力八郎, 神庭重信, 武田雅俊, 中谷陽二編). 弘文堂, 東京.

北村秀明, 渡部雄一郎, 染矢俊幸(印刷中) 統合失調症研究の最近の進歩. 統合失調症治療の新たなストラテジー(石郷岡純, 岡崎祐士, 樋口輝彦編). 先端医学社, 東京.

鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸 (印

刷中) 統合失調症治療における非定型抗精神病薬の副作用予測に関する研究. 臨床薬理.

福井直樹, 小野信, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸 (2010) 血中濃度 抗精神病薬・リチウム・その他. 臨床精神医学 39 (増):826-32.

鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 須貝拓朗, 常山暢人, 染矢俊幸 (2010) 薬力学・薬物動態学に関する遺伝情報を用いた統合失調症治療について. 日本神経精神薬理学雑誌 30(2):77-81.

渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸 (2010) 統合失調症とメタボリックシンドローム. Schizophrenia Frontier 11(1):7-12.

常山暢人, 福井直樹, 染矢俊幸 (2010) 非定型抗精神病薬の TDM. 日本臨床 68(増 1):416-9.

2. 学会発表

第 35 回日本精神科看護学会にて 1 題 (東京, 2010.5.30.)

・ 染矢俊幸: 統合失調症の治療における健康管理と看護師に期待される役割.

27th CINP Congress にて 2 題 (Hong Kong, 2010.6.7.)

・ Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Ono S, Tsuneyama N, Ozdemir V, Someya T: Hypoglycemia associated with second generation antipsychotic agents.

・ Fukui N, Suzuki Y, Ono S, Watanabe J,

Sugai T, Tsuneyama N, Someya T: Catechol-O-methyltransferase gene is associated with prolactin levels in male subjects treated with olanzapine.

第 16 回日本精神神経科診療所協会総会にて 1 題 (横浜, 2010.6.20.)

・ 染矢俊幸: 知っておきたい第二世代抗精神病薬のリスク.

第 20 回日本臨床精神神経薬理学会にて 7 題 (仙台, 2010.9.15-17.)

・ 鈴木雄太郎: 抗精神病薬の選択基準 - 副作用で困った症例の検討- (スタディグループ).

・ 小野信, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 染矢俊幸: Olanzapine による糖代謝異常と GIPR 遺伝子多型との関連について.

・ 須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸: 非定型抗精神病薬が糖脂質代謝関連因子に与える影響.

・ 鈴木雄太郎, 澤村一司, 小野信, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 井上義政, 染矢俊幸: Perospirone の薬物動態が血中 prolactin 濃度に与える影響.

・ 安部弘子, 鈴木雄太郎, 國塚拓郎, 島田勝次, 武藤由香, 佐藤充, 齋藤栄美子, 染矢俊幸: 精神科病棟における急性期統合失調症患者に対する心理教育の効果の検討.

・ 渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 小野信, 福井直樹, 須貝拓朗, 常山暢人, 染矢俊幸: Olanzapine から aripiprazole への薬剤置換における心電図 QT 間隔の比較.

・ 福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 渡

邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸：
健常者のプロラクチン濃度を利用したド
パミン D2 受容体遺伝子機能多型の探索.

第 32 回日本生物学的精神医学会にて 7 題
(北九州, 2010.10.8-9.)

・鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡
邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸：
統合失調症治療における第 2 世代抗精神
病薬の副作用予測に関する研究 (シンポ
ジウム) .

・小野信, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝
拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 染矢俊幸：
統合失調症患者における糖代謝異常と
GIPR 遺伝子多型との関連について.

・遠藤太郎, 江川純, 田村立, 増澤菜生,
福井直樹, 鈴木雄太郎, 北村秀明, 染矢
俊幸：自閉症スペクトラム障害の表現型
に影響を与えるセロトニン関連遺伝子の
探索.

・北村秀明, 田村立, 遠藤太郎, 長谷川
直哉, 染矢俊幸：自閉症スペクトラム障
害における小脳虫部の大きさと脳代謝物
濃度.

・橘輝, 北村秀明, 遠藤太郎, 田村立, 長
谷川直哉, 染矢俊幸：自閉症スペクトラ
ム障害における内側前頭前野皮質の構造
解析.

・横山裕一, 北村秀明, 阿部亮, 橘輝, 新
藤雅延, 染矢俊幸：起立試験に伴う心臓
交感神経負荷と前頭葉ヘモグロビン濃度
変化の関連.

・田村立, 北村秀明, 遠藤太郎, 阿部亮,
染矢俊幸：自閉症スペクトラム障害にお
ける模倣中の前頭前野賦活の側性変化.

第 31 回日本臨床薬理学会にて 1 題(京都,

2010.12.3.)

・鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡
邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸：
統合失調症治療における非定型抗精神病
薬の副作用予測に関する研究 (シンポジ
ウム) .

【知的財産権の出願・登録状況】：なし

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

〔分担研究課題〕 統合失調症患者における Biological motion

知覚課題の障害に関する研究

分担研究者 小山 司（北海道大学大学院医学研究科精神医学分野・教授）

研究要旨

統合失調症患者の社会機能の障害の原因として、近年、社会認知機能の障害が注目されている。社会知覚は社会認知機能の一つであるが、その中でも統合失調症患者の社会的な機能との相関が強いこと、統合失調症で以前から異常が指摘されている上側頭溝、上側頭回領域と密接な関係を持つことなどから、統合失調症の臨床、研究において重要な機能領域の一つと考えられる。我々は、社会知覚の一種である biological motion (BM) 知覚課題を用いて、統合失調症患者における社会認知の障害を、脳機能画像、行動課題双方の側面から検討した。

Functional MRI を用いた検討においては、健常者では上側頭溝、上側頭回領域に有意な賦活を認めたものの、統合失調症患者ではこのような賦活は認めず、統合失調症患者において社会知覚の際に、これらの脳領域の賦活が障害されていることが示された。また行動課題においては、統合失調症患者では BM 知覚課題において健常者と比較して障害を認めること、また統合失調症患者群でのみ、coherent motion(CM)知覚課題の成績と BM 知覚課題の成績に有意な相関が認められることが示された。後者の所見は社会知覚の障害について、視覚情報処理過程のより上流の課程（大細胞系視覚経路など）が関与している可能性を示すものと考えられた。

A. 研究目的

統合失調症は、幻覚妄想、感情の鈍麻、社会的引きこもり、認知機能の障害を主

要な症状とし、職業、学業、対人関係、セルフケアなど多くの領域に障害を引き起こす精神疾患である。統合失調症は全精神疾患入院患者の約 62%を占める他、

家族やコミュニティの人的・金銭的な負担が大きいなど、社会的な機能の障害が強いことが知られているが、その原因として近年、認知機能の障害が重要視されてきている。

統合失調症の認知機能の障害には、神経認知機能の障害と、社会認知機能の障害の双方が知られている。このうち社会認知は、他者の意図や意向を正確に知覚するための情報の処理に関わる認知過程であり、言語、記憶、処理速度、注意などの脳機能を指す神経認知機能の障害とは区別される。統合失調症患者で社会認知が重要であると考えられる理由としては、その障害と機能的な予後の間に、神経認知機能とは別に相関があることが示されたこと、また社会認知機能を担う脳領域として広くコンセンサスが得られている前頭葉眼窩面、扁桃体、上側頭溝などのいわゆる社会脳領域が、以前から統合失調症で体積の低下が指摘された脳領域と一致していたことなどが挙げられる。統合失調症患者における社会認知の障害に着目することは、統合失調症の病態について理解を深めるためにも、統合失調症患者の社会的な予後を改善するためにも重要と考えられる。

社会知覚は社会認知の一種であり、社会認知機能の中でもとくに社会機能との相関が高い機能として知られている。Biological motion(BM)知覚は知覚現象の一種であり、ヒトは生命あるものの動きを、関節に取り付けられた十数個の光点の動きからでも、即座に知覚することができる。BM知覚は上側頭溝[superior temporal sulcus(STS)]、上側頭回[superior temporal gyrus(STG)]、紡錘

状回などの社会脳ネットワークに担われていることが示されており、社会知覚の一種であると考えられている。統合失調症患者でBM知覚に障害があることは行動研究で示されているが、その基盤となる神経活動の異常を直接に明らかにした研究はまだない。我々は上記の状況を踏まえ、統合失調症患者においては、BM知覚に際してSTS、STG領域の神経活動において健常者と比較して賦活の減弱が生じているとの仮説を立て、functional MRI(fMRI)を用いて検証を試みた。

B. 研究方法

対象は北海道大学病院精神科神経科(以下、当科)に通院または入院加療中の統合失調症患者17名(女性8名、男性9名)と年齢、性別に有意差が生じないように選別された健常者17名(男性13名、女性4名)である(χ^2 乗検定、 $p=0.15$)。タスクはブロックデザインを用い、BM刺激、BM刺激の光点の数、個々の点の動きは変えず、初期位置を変化させて作成したscrambled motion(SM)刺激、BM刺激の一コマ目を静止画として提示するstatic(ST)刺激の3条件を比較した。

C. 研究結果

(1) fMRIを用いた脳機能の検討

BM画像からST画像を差分した際(BM-ST条件)、及びSM画像からST画像を差分した際(SM-ST条件)の双方で健常者、統合失調症患者双方で、両側の後頭葉、側頭葉に頑健な賦活を認め the motion-sensitive middle temporal

cortex (hMT+) の活動を反映していると考えられた。一方で、BM 画像から SM 画像を差分した際には (BM - SM 条件)、健常者においては、左下頭頂小葉、左上前頭回、左中側頭回、左楔前部、右 STG、右島の賦活を認めたが、統合失調症患者群では、左中心傍小葉に賦活を認めたのみで、STS、STG 領域には賦活を認めなかった。健常者においてみられた両側の STS、STG 領域 (右 STG および、左の中側頭回) の賦活は、先行文献と一致する結果であり、BM 知覚の際の脳活動を反映していると考えられた。また下頭頂小葉、左上前頭回はそれぞれ、ミラーニューロンシステムに関わる領域、メンタライゼーションに関わる領域の賦活を反映したものと推察された。一方で統合失調症患者において BM - SM 条件で STS、STG 領域の賦活は認めなかった。このことから、統合失調症患者では BM 知覚の際に STS、STG 領域の機能が障害されていると考えられた。

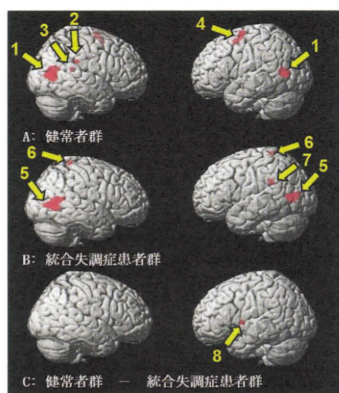


図 1 BM-ST 条件で有意な賦活を示した脳部位

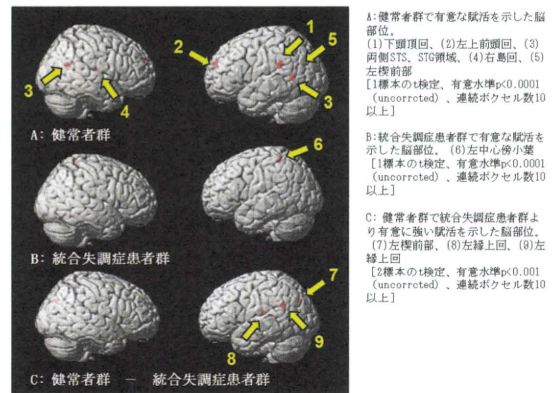


図 2 BM-SM 条件で有意な賦活を示した脳部位

(2) 統合失調症患者の BM 知覚障害に関する行動研究 (予備的検討)

前述の研究では fMRI を用いて、統合失調症患者において BM 知覚の際の上側頭溝の賦活が低下していることを示した。一方で BM 課題は、いわゆる大細胞系経路で処理される視覚刺激であるが、大細胞系経路の機能の障害についても、統合失調症において以前より報告が多数ある。このことから統合失調症患者における BM 知覚の障害が、より前段階の大細胞系経路の視覚刺激処理機能の問題である可能性も考えられる。そこで我々は、統合失調症患者を対象に BM 知覚課題と coherent motion (CM) 知覚課題の双方を行い、健常者と比較するとともに、2つの課題の成績の相関を検討した。

対象は当科通院又は入院加療中の統合失調症患者と、年齢・性別を合致させた健常者である。CM 知覚課題においては、ランダムドットの背景のなかで、一定の割合のドットが右又は左に進む刺激を見て、進行が右か左かを判定することによって知覚の域値を測定した。BM 知覚課題においては、ランダムドットの背景の中で、BM 画像と scramble motion (SM) 画像

を偽ランダムに提示し、背景ドット数を変えながらBMかSMかを判定してもらうことで、知覚の障害の有無を確認した。

現在まで、健常者 21 名（男性 10 名、女性 11 名）、統合失調症患者 11 名（男性 9 名、女性 2 名）のデータを収集した。両群ではCM知覚課題の成績に有意差はないが（Wilcoxon 検定、 $p=0.20$ ）、BM知覚課題は統合失調症群で有意に低下していた（Wilcoxon 検定、 $p=0.004$ ）。また統合失調症患者群ではCM課題の成績とBM課題の成績に有意な相関を認めたが（ $R^2=0.43$, $p=0.03$ ）、健常者ではそのような相関は認めなかった（ $R^2=0.01$, $p=0.68$ ）

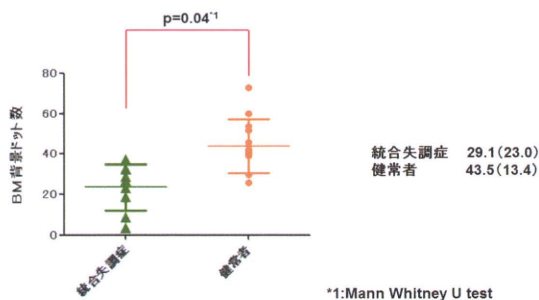


図 3 健常者と統合失調症患者の BM 弁別閾値

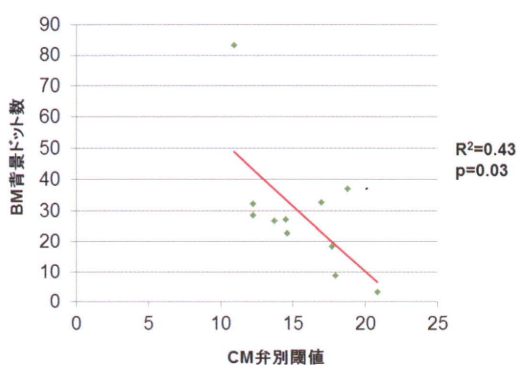


図 4 統合失調症患者の CM 弁別閾値と BM 弁別閾値の相関

D. 考察

(1) 統合失調症患者の社会知覚の障害について

統合失調症で社会認知が着目されるようになったのは2000年代に入ってからである。新規の薬剤開発において認知機能評価を標準化する目的で始まった、the National Institute of Mental Health's Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) initiative 内に設けられた委員会において、統合失調症患者の社会認知機能の障害における今後追求すべき領域についての整理がなされ、情動処理、社会知覚、社会的知識、心の理論、帰属バイアスの5つの領域が提唱された（Greenら、2008）。統合失調症患者のこれらの領域の障害と生活機能に関する障害についても報告がなされており、近年のレビュー論文においては、社会知覚が社会的場面での問題解決能力や、コミュニティでの機能と関連していることが示され、情動処理がこれに次いだ（Coutureら、2006）。

また前述の通り、社会知覚においては社会脳領域の中でもとりわけ STS、STG 領域の機能と関連が深いことが言われているが、これらの領域については、統合失調症患者で多くの異常が報告されている。初発統合失調症患者における同領域の体積低下の報告に加え（Kasaiら、2003）、統合失調症患者の脳体積研究のメタ解析でも両側の STG の体積低下が報告されている他（Honeaら、2005）、STG の体積低下が、事象関連電位の一種である P300 の振幅低下と関連したとの報告（McCarleyら、1993）がある。

このように統合失調症患者における社会知覚の障害についての研究は統合失調症患者の病態理解、社会機能改善の双方についてきわめて重要であると考えられる。

(2) 今回の fMRI 研究の結果について

本研究において、我々は、BM 知覚に際して、統合失調症患者と健常者の間で神経基盤に差が生じているとの仮説をたてて検討を行った。我々の仮説通り、STS、STG 領域を含む、いくつかの社会認知にかかわる脳領域において、統合失調症患者で賦活の低下を認めた。

BM - ST 条件、SM - ST 条件では、両側の後頭側頭境界部の賦活を認めたが、これらの領域は運動視刺激に対して感受性をもつ後頭側頭境界部皮質の機能的複合領域 (the motion-sensitive middle temporal cortex: hMT+) であると考えられた。hMT+ の賦活について、統合失調症患者で機能的な障害が存在するかについて明確な結論は得られていないが (Kim ら, 2006)、我々の研究においては、統合失調症患者において障害は認められなかった。

BM - SM 条件については、健常者において両側の STS、STG 領域 (右 STG および、左の中側頭回) の賦活を認め、先行文献と一致する結果と考えられた (Grossman ら, 2001)。一方で統合失調症患者において BM - SM 条件で賦活を認めた場所は中心傍小葉のみであり、STS、STG 領域の賦活は認めなかった。このことから、統合失調症患者においてはこの領域の機能障害が存在すると考えられた。

また我々は健常者において左下頭頂小葉、左上前頭回にも賦活を認めた。下頭

頂小葉は、ヒトのミラーニューロンシステムに関わる部位の一つであることが示されており (Iacoboni ら, 2006)、また左上前頭回は、社会認知の一種であるメンタライゼーション (mentalization) に関わることが報告されている (Lee ら, 2004)。これらの領域の賦活を認めた理由として、我々が用いた刺激の内容が関連していると考えられる。我々が使用した BM 刺激は 15 種類の異なる運動から構成されており、その中には「床の物を拾う」といった目的志向性の行動や、感情的なポーズ (「バンザイ」や「ガッツポーズ」) が含まれている。このような行動を知覚した際に、健常者においてはミラーニューロンシステムに関わる領域やメンタライゼーションに関わる領域が賦活したものと推察される。一方で統合失調症患者では、これらの脳領域の賦活も認めておらず、このことから、社会知覚の障害が、メンタライゼーションなどの社会認知の障害の原因となっている可能性も考えられた。

(3) 今回の行動課題研究の結果について

本研究の結果から、統合失調症患者の BM 知覚は、行動課題において健常者と比較して障害されていることが確認されるとともに、その障害が刺激処理過程のより上流に位置する大細胞系視知覚機能の障害にある可能性が示唆された。

行動課題についての BM 知覚の障害については、我々の研究の発端となった Kim らの先行研究と一致する所見であり (Kim ら, 2005)、fMRI 研究の結果から考えても妥当なものであると考えられる。

一方で BM 知覚の障害と CM 知覚の障害が相関を示したことについては非常に

興味深い所見といえる。統合失調症患者の行動課題における CM 知覚の成績については、弁別閾値が上昇しているとする報告と変わらないとする報告双方があり一定の結論は得られていない (Kim ら, 2011)。我々の研究では CM 知覚の弁別閾値自体には有意差は認められなかった。しかし、BM 知覚の障害と CM 知覚の障害に相関を認めたことは、CM 知覚に我々のパラダイムでは検出できない程度の障害が生じており、それが BM 知覚のようなより複雑なパラダイムでは顕在化するという可能性を示唆しているのかもしれない。

我々の行動課題についての研究は予備的検討の段階であり、今後症例数を増やしてさらに結果を検討することによってこの問題についてより考察を進めていきたいと考えている。

(4) 社会知覚の回復可能性について

これまで見てきたように社会知覚の障害は統合失調症の病態に深く関与しており、その解明は統合失調症の理解に非常に重要であると考えられる。他方で、社会知覚の障害が統合失調症の社会機能とも関連していることから、その治療可能性についても検討することが必要である。

これまで統合失調症患者の社会認知の回復可能性については、主に顔表情課題を用いたパラダイムによって検討がなされているが、薬剤による効果は認められないか、あっても小さなものであることが報告されている (Sergi ら, 2007)。一方で、非薬物療法である認知矯正療法 cognitive remediation による回復の effect

size は、社会認知機能について 0.54 という効果が報告されている (Medalia ら 2009)。但し、この研究も主に顔表情認知などの情動に関する処理を見たものであり、社会知覚障害の改善効果を報告した論文は、我々が検索し得た限りまだない。

今後クロザピンを含めた、多くの定型、非定型抗精神病薬を用いた薬物療法や、非薬物療法による社会知覚の回復可能性の検討は重要な課題と考えられる。

E. 結論

我々は BM 知覚課題を用いて、統合失調症患者の社会知覚障害について、脳機能画像、行動課題の両側面から検討を行い、統合失調症患者において社会知覚は行動、脳機能の双方の側面において障害されていること、その障害の原因として社会脳領域の障害に加え、大細胞系視覚処理機能の障害が関与する可能性があることを示した。今後さらにこの領域についての研究を進めるとともに、社会知覚の治療可能性についても検討を開始することが重要と考えられた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

Naoki Hashimoto, Ichiro Kusumi, Atsuhito Toyomaki, Tamaki Miyamoto, Masahiro Hirai, Koki Ito, Yuki Kako, Tsukasa Koyama Abnormalities in the temporo-parietal junction activation and

social brain networks during the perception
of biological motion in schizophrenia – a
functional MRI study. (in submission)

【邦文雑誌・単行本】 なし

2. 学会発表

第 32 回日本生物学的精神医学会（北
九州、2010.10.9）

橋本直樹、久住一郎、豊巻敦人、宮本
環、福島順子、伊藤侯輝、小山 司：
統合失調症患者・発達障害患者におけ
る顔表情課題遂行時の機能画像に関
する研究.

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「精
神疾患の客観的補助診断法の標準化と科
学的根拠に基づく治療反応性の判定法の
確立に関する研究」平成 22 年度精神疾患
関連班合同研究報告会（東京、2010.12.2）

橋本直樹、久住一郎、豊巻敦人、宮本 環、
藤井 泰、福島順子、伊藤侯輝、小山
司：統合失調症患者における社会認知障
害- 顔表情課題遂行時の機能画像に関す
る研究：発達障害、統合失調症、社会不
安障害での疾患特異的な所見の差異につ
いて.

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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〕 肝機能や脳波異常の副作用に対処する方策を検討する研究

分担研究者 清水 徹男（秋田大学大学院医学系研究科精神医学講座・教授）

研究要旨

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導入されたが、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。これまでに4例の患者に投与をはじめており、そのうちの一例では当初に肝障害を認めた。加療により肝機能は改善して、クロザピンを継続可能で、精神症状の改善に繋がった症例を報告した。副作用をふまえ治療を行うことで、クロザピンは難治性統合失調症患者を安全に治療しうる有用な薬剤であると考えられた。

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。

本研究は、厚生労働科学研究補助金に

よる障害者対策総合研究事業の一環として、連結可能匿名化した臨床データと神経心理検査データを、国立肥前精神医療センターにデータベース化し、遺伝子解析用の血液サンプルを国立精神・神経医学研究センターで集中解析し、クロザピンの治療反応性と副作用発現の予測因子の解明研究を多施設共同研究として推進する。そして、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目標とする。

B. 研究方法

治療抵抗性統合失調症を対象に、クロザピンを 400mg 程度まで漸増し、経過を観察する一年間の追跡研究。連結可能匿名化した臨床データと神経心理検査データは、国立肥前精神医療センターにデータベース化、遺伝子解析用の血液サンプルは国立精神・神経医学研究センターで集中解析し、クロザピンの治療反応性と副作用発現の予測因子の解明を多施設共同研究で推進する。世界的にはこれまで多数のクロザピンの治療反応性と副作用発現の予測因子に関する解明研究が実施されてきたが、まだ確定的な因子は同定されていない。

秋田大学医学部附属病院にて、研究遂行者が対象者に協力者用説明文書を用いて本研究の趣旨を説明し、同意が得られたら同意文書に自署を依頼する。研究遂行者及び補助者は、対象者から初回に末梢血 26ml、服薬開始 4 週後、26 週後、52 週後にも 5ml を通常の方法で採取する。血液から DNA を抽出し、クロザピンの作用部位と推測されるモノアミン受容体、シナプス関連蛋白、さらにストレスホルモンとその受容体、増殖因子・サイトカインとそれらの受容体、細胞内情報伝達分子、およびアポトーシス関連遺伝子の多型の解析と mRNA 発現の変化の有無につき解析する。

C. 研究結果

これまでに 4 例の患者に投与をはじめており、そのうちの一例では当初に肝障害を認めたが、加療により肝機能は改善

して、クロザピンの投与を継続できて、精神症状の改善に繋がったので、報告する。

症例:23 歳、女性。罹病期間は 7 年で、16 歳時に幻覚妄想状態で発病した（妄想型）。17 歳時より複数の病院に通院歴あり。家族歴・既往歴：特記事項無し。生活歴：両親、妹、祖母と同居中である。主な症状は「ハッキングされている、盗聴されている」「家族に監視されている」「誰かに操られている」「周りの人に考えていることを知られてしまう」「男性の声で死ぬ、と聞こえる」「生きているのが嫌だ」等であった。

主な前治療薬はリスペリドン 3mg/日（アカシジアなどの錐体外路症状が出現）、クエチアピン 750mg/日（陽性症状が軽快せず、また食欲亢進）、アリピプラゾール 30mg/日（幻聴と考想伝播など一部の症状は改善不眠が目立った）が用いられて来ていた。

現病歴:X 年 11 月より徐々に幻覚妄想、興奮が悪化してきた。希死念慮、自殺企図（左前腕を自傷など）を認めた。X+1 年 2 月 19 日、医療保護入院してブロナンセリン 24mg/日にて改善せず。難治性統合失調症と診断された（抗精神病薬に対する反応性不良および耐容性不良）。X+1 年 3 月 4 日、本人・両親の同意のもとクロザピン 12.5mg/日で開始した。その後、75mg/日に増量したところで、37 度台の発熱と肝酵素の上昇（GOT 80 IU/l, GPT 190 IU/l）をみられた。諸検査結果では、血糖値、脂質その他の採血結果、腹部膨満、圧痛など腹部所見、エコー・CT での肝胆系もすべて異常所見なし。

治療経過

消化器内科にコンサルトしながら、頻回に血液検査等を施行。グリチルリチン酸 40ml 静注とウルソデオキシコール酸 300mg 内服を開始した。自覚症状の変化などを確認し、慎重に経過観察を行った。クロザピンは中止せず、増量を慎重に行った。発熱はクロザピンの開始後 4 週頃から消退した。投与後 10 週から肝機能は悪化せず、徐々に軽快傾向となり、グリチルリチンを内服に切り替えた。

クロザピン投与中に、精神症状は BPRS、CGI などを用いて評価した。投与初期から幻覚妄想の改善を認めたが、全体としての病態は不安定だった。その後、同剤を 600mg/日まで増量した。投与開始後 12 週を過ぎた時点から病状の安定を認めた。それ以外の副作用として流涎と手指振戦を認めたが、軽度であり、日常生活には大きな支障を認めなかった。投与開始後 18 週で退院し外来通院へ。

退院後の経過、情動が安定、家庭内の出来事で動揺なし、服薬・通院は両親の支援もあり規則的であった。朝方から日中に眠気を認めて、クロザピン 500mg/日に減量したところ、眠気と振戦・流涎は消退した。作業所、授産施設への通所を週 4 日に加えて、自動車学校へ通い、自立を目指している。職親制度の利用を準備中である。

D. 考察

本症例では、クロザピンの使用により、陽性症状は消退し、陰性症状と認知機能も徐々に改善した。またこれまで困難であった様々な社会的活動が可能となり、

人生を悲観するような言動もみられなくなり、希死念慮も完全に消退し、非常に有効な結果であった。

クロザピン投与患者における肝酵素値の上昇について、30-40%の患者でみられる (Gaertner 1989)。多くは投与初期(1ヵ月以内、100-550mg 投与中)にみられ、発熱や頻脈、好酸球増多を伴うことがある。ハロペリドール (16.6%)に対してクロザピン (37.3%)における肝酵素値上昇の出現率は有意に高い。なかでも ALT の上昇が最も多い。それらの 60%が、投与開始後 13 週までに改善する (Hummer 1997)。クロザピン投与中に発生した劇症肝炎の症例報告は 2 例あり、そのうち 1 例は腹水を伴い、死に至っている (Wirshing 1997, Macfarlane 1997)。本症例は投与初期に発熱を契機に肝機能障害を診断し治療を開始したため、重篤化せず、経過とともに改善したと考えられた。

E. 結論

クロザピンによる肝機能障害の多くは軽度であり、一過性に起こる場合が多い。一部は重症化するため血液検査などのモニタリングを行い、十分な監視が必要である。発見後は十分な検査を行うとともに、該当科の医師と連携を密にとり、薬剤の慎重投与、あるいは減量・中止など適切な対処を行う必要がある。以上をふまえて治療を行うことで、クロザピンは難治性統合失調症患者を安全に治療しうる有用な薬剤であると考えられた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表

第20回日本臨床精神神経薬理学会にて
(仙台、2010.9.15-17)

・菊池結花、森朱音、須田秀可、清水徹
男：クロザピン投与初期に肝機能障害を
生じた症例（口演発表 3-0：疫学・副作用）

秋田クロザリル研究会にて（秋田、
2010.10.23）

・菊池結花、森朱音、須田秀可、清水徹
男：クロザピン投与初期に肝機能障害を
生じた症例

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし