

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〕 クロザピンによる統合失調症の認知改善効果の神経生理学的研究

分担研究者 神庭重信（九州大学医学研究院精神病態医学分野 教授）

（協力者） 本村啓介、三浦智史

九州大学病院精神科・神経科 助教

九州大学医学研究院精神病態医学分野 助教

研究要旨

治療抵抗性統合失調症に対して有効性が高いことが分かっているクロザピンをより安全に有効に使用するために、多施設共同でクロザピンを使用している統合失調症患者の臨床データおよび遺伝子情報をデータベースに集約し、解析を行うことを目的としている。

当研究施設では、九州大学病院精神科で、クロザピンを使用している統合失調症患者の上記臨床データを収集し、提供することで、本研究に参加している。

A. 研究目的

統合失調症に対する抗精神病薬療法の著しい進歩に関わらず、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。治療抵抗性統合失調症に対する有効性が証明されているクロザピンが、2009年にわが国にもようやく導入されたが、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、クロザピンを投与されている統合失調症患者の臨床データ、および神経心理検査データ、さらには、遺伝子多型や白血球中の遺伝子発現などの遺伝データをデータベース化し、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ようとするものである。

B. 研究方法

九州大学病院精神科で、クロザリルをすでに投与されている、もしくは今後クロザリルを投与する統合失調症患者を対象として、PANSS、GAF、CGI-C、BACS-J等の臨床検査を行い、Web データベースに登録するとともに、遺伝子解析用の採血を行い、国立精神神経センターに送付する。当分担研究施設では、いわゆる臨床サンプルを提供することにより、多施設共同研究に参加することとする。

また、全頭型脳磁図を使用して神経生理学的検査（聴性定常反応、聴覚ミスマッチネガティビティ）を行った。

C. 研究結果

群馬大学で承認された倫理委員会申請書類を参考として作成した研究計画書について、九州大学臨床倫理委員会で審査・承認を得た。

また、研究遂行に必要な検査備品はすでに入手しているが、当院での新規クロザリル投与患者が少なく、データベース登録には至っていない。

神経生理学的検査では、予備的にクロザリル以外の抗精神病薬を内服している統合失調症患者の聴性定常反応を調べ、研究成果を *Schizophrenia Research* 誌に報告した。40 Hz のクリック音刺激に対する聴性定常反応は、健常対照者に比較して、神経活動のパワー、同期性ともに低下していた。クロザリルを内服している患者の聴性定常反応を記録したところ、同様に神経活動のパワー、同期性ともに低下していた。

聴覚ミスマッチネガティビティに関して、クロザリル以外の抗精神病薬を内服している統合失調症患者は健常対照者に比べて、振幅低下が認められた。クロザリルを内服している患者でも同様に振幅低下を認めた。

D. 考察

神経生理学的所見では聴性定常反応、聴覚ミスマッチネガティビティの障害が統合失調症者で認められた。現時点では、クロザリル・クロザリル以外を内服している者で有意な差はないようである。

E. 結論

今後の臨床サンプルの収集に努める。神経生理学的検査を進めることで、クロザリルが神経生理学的検査結果に与える影響を調べていく。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

Tsuchimoto R, Hirano S, Oribe N, Ueno T, Hirano Y, Nakamura I, Oda Y, Onitsuka T, Kanba S: Reduced high frequency gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. HBM 2011, 2011.6.29, Quebec, Canada

1. 論文発表

Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, Oribe N, Ueno T, Hirano Y, Nakamura I, Oda Y, Miura T,

Onitsuka T: Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 133: 99-105, 2011.

治療抵抗性統合失調症に対する治療についての研究

〔分担研究課題〕 clozapine 投与時のパーキンソン症状の出現と効果の関連について

分担研究者 寺尾岳（大分大学医学部精神神経医学講座・教授）

研究要旨

今回、当院で clozapine を投与している治療抵抗性統合失調症 9 例に対して、投与中のパーキンソン症状の出現と clozapine の効果との関連について検討した。その結果、パーキンソン群 3 例は非パーキンソン群 6 例と比較して、clozapine の効果が有意に出にくいことが判明した。したがって、clozapine 投与時にパーキンソン症状が生じない、もしくは軽度であることが clozapine の効果を予測する可能性が示唆された。

A. 研究目的

前回我々は、ECT 抵抗性の治療抵抗性統合失調症に対して、clozapine が奏効した 3 例を呈示し、ECT 抵抗性であっても clozapine の効果が期待できる可能性を報告した。

さて、clozapine の副作用は多岐にわたり、けいれん、白血球減少・無顆粒球症、心筋炎、耐糖能の悪化など重篤な副作用のため長期投与が困難になることもしばしばである。またパーキンソン症状もしばしば出現するが、特に流涎が有名で誤嚥性肺炎を併発し致死

的となる危険性も指摘されている。

今回の研究においては、このパーキンソン症状と clozapine の効果の関連について検討することを目的とした。

B. 研究方法

2010 年 6 月～2011 年 10 月の期間に当院精神科に入院し、clozapine を投与開始した 9 例（男性 3 例、女性 6 例）を対象とした。9 例の平均年齢は 29.3 歳（±7.2 歳）、clozapine の平均投与量は 533mg（±112mg）であった。9 例のうち 7 例は妄想型、2 例は解体型であった。

効果の判定は Clinical Global Impression of Change(CGI-C)を使用した。パーキンソン症状については

Drug-induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS) を用い、包括重症度で clozapine 投与前は正常もしくは軽度であり clozapine 投与中に中等度以上を示した例をパーキンソン群、投与中も正常もしくは軽度であった群を非パーキンソン群とした。統計は t 検定と Fisher の直接確率検定を用いた。

C. 研究結果

パーキンソン群の CGI-C は平均 4.3 点 (±0.6 点)、非パーキンソン群は平均 2.0 点 (±0.9 点) であり、非パーキンソン群の方が有意に改善した (p=0.005)。

年齢はパーキンソン群では平均 26.5 歳 (±6.3 歳)、非パーキンソン群は 35.0 歳 (±6.2 歳) で有意差を認めなかった。また、性や統合失調症の亜型とパーキンソン症状の有無に有意な関連を認めなかった。

Clozapine 平均投与量はパーキンソン群では平均 600mg (±0mg)、非パーキンソン群は 500mg (±126mg) で、有意差を認めなかった。

なお具体的には、パーキンソン群では 3 例中 3 例で手指振戦、2 例で中等度以上の流涎や構音障害を認め、3 例とも clozapine 投与にて CGI-C の評価では無効もしくは増悪した。非パーキンソン群 6 例では副作用として 1 例で軽度流涎、2 例で構音障害を認めたものの全例 DIEPSS の包括重症度では正常もしくは軽度であった。また非パーキンソン群全例において CGI-C の評価では軽度以上の改善を示し、実際に全例で退院可能となった。

他に、特徴的な副作用としては非パー

キンソン群で 1 例脳波異常が認められ、クロナゼパム併用にて改善した。パーキンソン群では 1 例強迫症状が出現した。

パーキンソン群 3 例はその後 3 例とも clozapine 投与中止した後に ECT 施行し、1 例では ECT にて陽性症状消失し外来治療となったが他 2 例では ECT は効果なく、その後は抗精神病薬多剤併用療法を行なっているが他に有効な治療も見いだせず、現在も入院治療を継続している。

D. 考察

治療抵抗性統合失調症にて clozapine 投与した 9 例に対してパーキンソン症状の出現と効果の関連について検討した。パーキンソン群と非パーキンソン群の間には、年齢、性、亜型、clozapine の投与量に有意差なく、これらの患者背景が効果に影響を及ぼした可能性は否定的である。むしろ、clozapine 投与中のパーキンソン症状がない、もしくは軽度であることが clozapine の効果を予測する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：なし

1. 論文発表：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〕末梢白血球遺伝子発現と認知機能検査を利用したクロザピンの反応性
および副作用の予測

分担研究者 大森哲郎（徳島大学徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神
医学分野・教授）

研究要旨

我々が従来行ってきた末梢白血球遺伝子発現を指標としたバイオマーカーの解析を利用して、クロザピンの重篤な副作用である好中球減少症および無顆粒球症の病態解明および発症予測を試みる。またクロザピンは認知機能の回復を促す特徴が示唆されているので、Brief Assessment of Cognition in *Schizophrenia* (BACS) 日本語版などの認知機能を評価する。並行して陽性症状、陰性症状、認知症状、気分症状、攻撃性、自殺傾向などの面について臨床精神病理学的評価を実施する。遺伝子発現および認知機能検査の結果を臨床評価と照合し、治療反応性や副作用発現との関連を明らかにする計画である。これまで8例にクロザピンを投与し、症状評価及び末梢白血球サンプル採取を行った。末梢白血球遺伝子発現解析については予備的研究から結果を得ている。

A. 研究目的

治療抵抗性統合失調症に対する新規薬としてのクロザピンがようやくわが国にも導入されたが、重篤な副作用も高頻度に出現するので、臨床精神病理学的評価、脳病態機能や認知機能評価、遺伝子などのバイオマーカーによって、クロザピンへの治療反応性の高い症例や副作用の予測ができるようになれば、その意義は大きい。

我々はこれまで末梢白血球遺伝子発現を指標としたバイオマーカーの解析を実

施してきた。クロザピンの重篤な副作用である好中球減少症および無顆粒球症の発症を末梢白血球の遺伝子発現から事前に予測できれば、クロザピンを使用する際の重要な検査となり得る。またクロザピンは対人関係や就労などの社会的認知機能の回復を促す特徴があるといわれるので、神経心理学的評価や脳機能の評価が治療反応性の予測に有用である可能性がある。我々が従来行ってきた BACS やいくつかの神経心理検査を利用して認知機能を評価し、陽性症状、陰性症状、認知症状、気分症状、攻撃性、自殺傾向な

どとの関連を検討する。これらを総合して治療反応性や副作用発現との関連を明らかにする。

B. 研究方法

評価尺度として、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、神経認知の指標として、Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) 日本語版、Quality of life の指標として、Global Assessment of Function (GAF) 及び Quality of Life Scale (QLS) 日本語版を、クロザピン開始前、開始後 4 週、12 週、26 週、52 週の各時期に測定する。また同時点で末梢白血球サンプルも採取し、遺伝子発現を解析する。

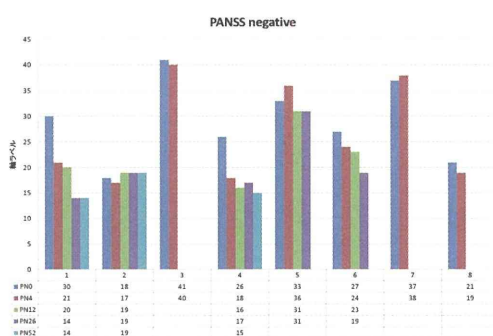
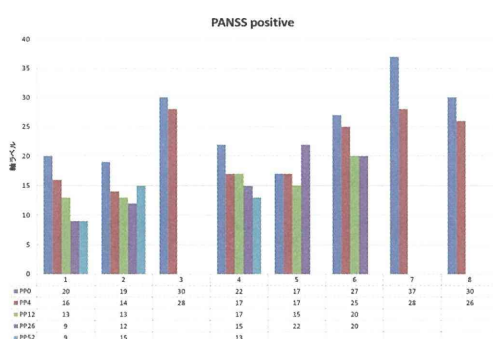
C. 研究結果

これまで現在までに 8 例にクロザピンを使用しており下記の結果となっている。

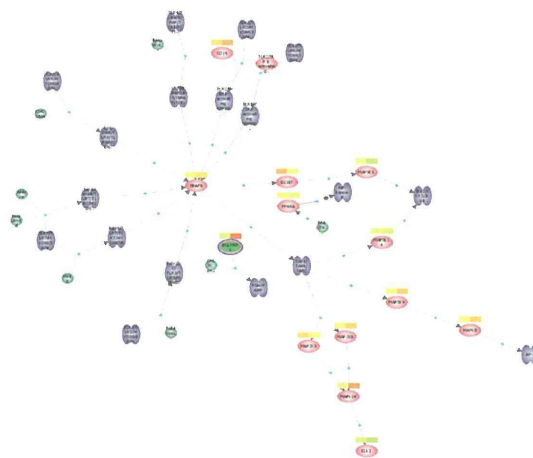
- 男性 2 名、女性 6 名
- 破瓜型 2 名、妄想型 6 名
- 平均年齢 37 歳（25 歳～52 歳）
- 平均発症年齢 28.5 歳（17 歳～46 歳）
- 有効で継続中は 8 例中 5 例（63%）
- 副作用などで中止は 2 例（重篤な肝機能障害 1 例、好中球減少症 1 例）
- 有効とも言えないが継続中は 1 例

PANSS の陽性尺度と陰性尺度の経時変化（下図）から、クロザピンによって陽性症状のみならず陰性症状にも改善が見られていることが確認できる。

BACS を用いた認知機能検査は、重症で検査そのものが施行できなかった症例や協力が得られなかった症例があり、解析できるほどのデータが得られていない。



クロザピン開始前と投与 8 週目の末梢白血球の遺伝子発現をマイクロアレイで解析し、1.5 倍以上変化した遺伝子による pathway 解析を行ったところ、toll-like receptor pathway（下図）などの統合失調症との関連が示唆されている pathway がいくつか挙げられており、今後は症例数を増やして再確認する予定である。



D. 考察

治療抵抗性患者の 60% に有効という

これまでの報告と一致した有効性が徳島大学でも確認できている。一般に治療反応性が不良である破瓜型の症例にも有効かも知れない。遅発性ジストニア、ジスキネジアの改善が見られた症例もあり、効果が期待できる。一方でクロザピンにも治療抵抗性の患者も存在する。投与開始1～2ヶ月は様々な副作用に注意が必要と思われる。

白血球遺伝子発現の予備的解析からはクロザピンの有効性や副作用に関連する候補遺伝子の変化が確認できた。今後は症例数を増やして再確認する必要がある。

E. 結論

これまでにクロザピンを8例に使用し、症状評価及び末梢白血球サンプル採取を行った。白血球遺伝子発現解析では予備的結果が得られているが、引き続き治療導入例を増やし、得られたデータの解析を行う必要がある。

F. 健康危険情報：肝機能障害（1例）好中球減少症（1例）

G. 研究発表

Nakadoi Y, Sumitani S, Watanabe Y, Akiyama M, Yamashita N, Ohmori T (2012) Multi-channel near-infrared spectroscopy shows reduced activation in the prefrontal cortex during facial expression processing in pervasive developmental disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 66:26-33.

Taniguchi K, Sumitani S, Watanabe Y, Akiyama M, Ohmori T (2012) Multi-channel near-infrared spectroscopy

reveals reduced prefrontal activation in schizophrenia patients during performance of the kana Stroop task. *J Med Invest* 59:45-52.

Kaneda Y, Ueoka Y, Sumiyoshi T, Yasui-Furukori N, Ito T, Higuchi Y, Suzuki M, Ohmori T (2011) [Schizophrenia Cognition Rating Scale Japanese version (SCoRS-J) as a co-primary measure assessing cognitive function in schizophrenia]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 31:259-262.

Kikuchi K, Iga JI, Tayoshi S, Nakataki M, Watanabe S, Numata S, Ohmori T (2011) Lithium decreases VEGF mRNA expression in leukocytes of healthy subjects and patients with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol* 26:358-363.

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〕 治療抵抗性統合失調症に対する臨床薬理学的研究

分担研究者 伊藤千裕（東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野・准教授）

研究要旨

2011年9月のWEBデータベース完成に合わせて、東北大学病院精神科では、昨年度からクロザリル治療継続していた3名の治療抵抗性統合失調症患者の52週時点での臨床データを継続例（1例は中止例）として登録した。登録した症例すべてが、隔離室から数か月以上出られない最重度の慢性期の治療抵抗性統合失調症患者でクロザピン最高量600mgまで投与され、その内3例中2例は有効性（1例が著名改善、1例が中等度改善）が確認され、1例は無効のためクロザリルを中止した。今後はクロザリル抵抗性統合失調症への増強療法の検討やクロザリル血中濃度測定が必要と思われた。

A. 研究目的

治療抵抗性統合失調症は30%程度存在し、現代社会において未だに統合失調症患者の社会復帰を阻害する大きな問題となっている。この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2009年7月に導入され、有効性を期待されるようになった。しかしながら、クロザピンの有効性には個人差や人種差があり、また、数パーセントに重篤な無顆粒球症の副作用を起こす危険性がある。

そこで東北大学病院精神科で行われる

本研究は、群馬大学医学系研究科精神医学系分野三国雅彦教授を主任研究者とした多施設間共同研究に参加し、治療抵抗性統合失調症患者に対するクロザピン治療における臨床データを基幹研究センター（国立病院機構肥前精神医療センター臨床研究部）に集積して、データベース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（国立精神・神経医学研究センター神経研究所疾病第3部）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実践的な薬物療

法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

クロザピン開始前、開始後 4 週、12 週、26 週、52 週の各時期に、Positive and Negative Syndrome Scale (陽性・陰性症状評価尺度、PANSS)、Global Assessment of Function (全般的機能評価、GAF)、Clinical Global Impression of Change (臨床的全般改善度、CGI)、UKU side effect rating scale (スカンジナビア精神薬理学会臨床試験委員会 [UKU] 副作用評価尺度) や Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版、BACS-J) などの臨床および神経心理学的評価を行い、その内容を WEB データベースに入力して報告し、該当症例について解析する。

また同時に遺伝子多型解析や mRNA 発現解析用の血液サンプルを冷凍保存にて国立精神・神経医学研究センターに送ることによって遺伝子データベース作成に加わり、症例数に応じて解析する。

C. 研究結果

2011 年 9 月の WEB データベース完成に合わせて、東北大学病院精神科では、昨年度からクロザリル治療継続していた 3 名の治療抵抗性統合失調症患者の 52 週時点での臨床データを継続例 (1 例は中止例) として登録した。またその内遺伝子研究にも同意した 1 名血液サンプルを国立精神・神経医学研究センター神経研究所疾病第 3 部に送付した。

残念ながら、今年度新規にクロザリル

投与する症例はなかった。しかしながら宮城県にある民間精神科病院の医療法人有恒会こだまホスピタルが東北大学病院と CPMS 連携に至り、本研究の協力病院として参加することにも同意してくれたため、来年度以降の症例登録数の増加を期待できるようになった。

以下に WEB 登録した 3 症例の 52 週時点での要約を提示する。すべての症例が、隔離室から数か月以上出られない最重度の慢性期治療抵抗性統合失調症患者でクロザピン最高量 600 mg まで投与された。その内 3 例中 2 例は有効性 (1 例が著名改善、1 例が中等度改善) が確認され、1 例は無効のためクロザリルを中止した。

無効例 (20 歳女性、鑑別不能型) はクロザリル中止後、クロルプロマジン 300 mg とインヴェガ 9mg に置換したが、症状は改善せず、個室から出られないため、宮城県精神医療センターに転院した。

中等度改善例 (40 歳男性、妄想型) は、クロザリル 600mg の時点でけいれん発作が見られたため、クロザリル 400mg に減量した。しかし幻覚妄想症状が悪化したため、バルプロ酸 1200mg を追加し、再度クロザリル 600mg に増量した。さらに脳波異常が継続していたため、ラモトリギン 200mg も追加した。現在脳波異常は見られないが、幻覚妄想症状や引きこもりは残存し、4 人部屋に転室している。

著名改善例 (31 歳女性、妄想型) は退院し、デイケア通所をしている。

D. 考察

東北大学病院精神科で経験したクロザリル投与 1 例ではクロザリル 600mg の

時点でけいれん発作が見られた。クロザリルによるけいれん発作の副作用は用量依存性と言われている (Taylor D ら、2011)。このことより今後は、クロザリル投与前の脳波検査はもちろんのこと、クロザリル 400mg 以上投与の場合は、1 か月ごとの脳波検査が推奨され、場合によっては症状改善のため、抗てんかん薬の併用の下でのクロザリル増量も必要と思われた。

一方クロザリル 600mg で無効な症例では、クロザリルを中止して、他の抗精神病薬に置換しても症状は改善しなかった。またクロザリル 600mg で症状が残存している症例でも、バルプロ酸やラモトリギンの増強療法を試みたが、症状改善は見られなかった。クロザリル抵抗性統合失調症には修正型電気けいれん療法の併用推奨のほか、ラモトリギン、トピラマート、スルピリドとシタロプラムの増強療法の有効性が報告されている。しかし、上記抗てんかん薬の増強療法はバイアスがかかった 1 つの研究を除くと有意差がなく、上記抗うつ薬の増強療法は 1 つの RCT だけ結果であり、クロザリルの増強療法は現在のところ実証されていない (Porcelli S ら、2011)。今後はクロザリル抵抗性統合失調症への増強療法の検討のほか、場合によってはフルボキサミンとの併用療法によるクロザリル血中濃度増加やクロザリル 600mg 以上投与の必要性 (クロザリル血中濃度測定の実証性も合わせて) も重要と思われた。

E. 結論

2011 年 9 月の WEB データベース完成に合わせて、東北大学病院精神科では、

昨年度からクロザリル治療継続していた 3 名の治療抵抗性統合失調症患者の 52 週時点での臨床データを継続例 (1 例は中止例) として登録した。登録した症例すべてが、隔離室から数か月以上出られない最重度の慢性期の治療抵抗性統合失調症患者でクロザピン最高量 600mg まで投与され、その内 3 例中 2 例は有効性 (1 例が著名改善、1 例が中等度改善) が確認され、1 例は無効のためクロザリルを中止した。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【邦文雑誌・単行本】

伊藤千裕 (2011) 結節乳頭核, 日本ストレス学会・パブリックヘルスリサーチセンター編ストレス科学辞典, 実務教育出版, 東京, pp257.

2. 学会発表

第 21 回日本臨床精神神経薬理学会にて 1 題 (東京, 2011.10.27-29) 佐藤博俊、伊藤千裕、田代学、渋谷勝彦、張冬穎、平岡宏太良、船木善仁、岩田錬、谷内一彦、松岡洋夫：PET による新規抗うつ薬 (NaSSA・SSRI) のヒト脳内 H1 受容体占拠率の解析.

JAPS-NRF Asian Science Seminar にて 1 題 (Seoul, 2012.2.13-17) Sato H, Ito C, Tashiro M, Shibuya K, Dongying Z, Hiraoka K,

Funaki Y, Iwata R, Matsuoka H, Yanai K.
Histamine H₁ receptor occupancy of new
generation antidepressant: *in vivo* PET study.

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

〔分担研究課題〕 治療抵抗性統合失調症の画像研究

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室・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教室・講師）
研究協力者 金原信久（千葉大学社会精神保健教育研究センター・講師）

研究要旨

クロザピンは難治性統合失調症患者に対して有効性が確立された唯一の抗精神病薬である。しかしながらクロザピンによっても30-50%の患者は十分な効果が得られないという。そのためクロザピンが有効な難治性統合失調症の病像や病型を明らかとしていくことは臨床で極めて重要である。ところが難治性統合失調症として分類を試みた報告は、我々の知る限りこれまでに存在しない。その中で比較的良好に知られた病型として、陰性症状が前景に立つ deficit 症候群がある。これまでMRIを用いた研究において deficit 症候群を対象とした報告は幾つか存在するが、他の病型（non-deficit 症候群）との比較で明らかな相違は見出されていない。

今回我々はSPECTを用いて安静時脳血流を測定することで deficit 症候群に特徴的な脳血流パターンを抽出する試みを行った。その結果 deficit・non-deficit 症候群両群で健常群と比較して、統合失調症に特徴的とされる安静時前頭葉機能低下所見（hypofrontality）を認めた。さらに deficit 症候群では non-deficit 症候群よりも右側前頭眼窩野で有意な血流低下領域が抽出された。同部位は報酬及び学習等の刺激に絡む感情表出の機能に重要領域として知られている。今回の結果は deficit 症候群における顕著な陰性症状と密接に関連した領域を示している可能性が考えられた。クロザピンの陰性症状への効果は陽性症状と比べると小さく、画像検査による病型の判別が可能となれば、クロザピンを含む薬剤選択に非常に有用であると期待される。

A. 研究目的

クロザピンは治療抵抗性統合失調症に対して有効性が確立された、現在唯一の抗精神病薬であるが、それでも同薬で十分な効果が得られない患者は30%と推定されており (Chakosら2001、Mcilwainら2010)、これらの患者は“ultra-resistant schizophrenia”とも呼ばれることがある (Mouaffakら2006)。クロザピンが奏功する症状は、一般の抗精神病薬に治療抵抗性の陽性症状 (Essaliら2009) や自殺関連行動 (Meltzerら2003) がよく知られている。一方で陰性症状や社会機能に対する効果は一致しておらず (Buchananら1998、Kellyら2010)、その評価は確立されていない。また病前の社会機能レベル (McGlashan2008) や精神病未治療期間 (DUP; Marshallら2005) が予後に中等度の影響を与えることや、“クレペリニア schizophrenia”(Keefeら1996)のような進行性に悪化して行くタイプの存在など、長期に及ぶ疾患経過の中で、様々な因子を検討し、病像の変化を見極めて行く作業が極めて重要である。すなわち薬剤選択に当たって、横断的な症状のみならず、縦断的な変化の分析も求められる。クロザピン選択の判断はそのような観察と評価を下になされるべきであり、疾患の病型や経過において、どのようなタイプやタイミングが最も有効であるかを抽出することは非常に有用となる。

ところで、治療抵抗性統合失調症の群の中で、現在最も確立された概念として deficit 症候群がある。これは1988年にCarpenterらによって提唱された、1次的な陰性症状が、ある期間安定して持続して

いる病像が前景に立つ患者群である。現在同症候群は“Schedule for the Deficit Syndrome” (SDS; Kirkpatrickら1989) で定義されている。(表1)

表1: Deficit 症候群の診断基準

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 次の6つの陰性症状のうち、少なくとも2つ存在すること。<ol style="list-style-type: none">a. Restricted affectb. Diminished emotional rangec. Poverty of speechd. Curbing of interestse. Diminished sense of purposef. Diminished social drive2. 上記の陰性症状のうち2つ以上が過去12カ月間に存在し、臨床的に安定している期間(慢性精神病状態も含む)にいつも存在していること?ただし、これらの症状は一過性の急性の精神的解体や再燃のエピソードの間には検出できてもできなくてもよい。3. 陰性症状とは1次性である。以下の項目による2次性のものではないこと。<ol style="list-style-type: none">a. Anxietyb. Drug effectc. Suspiciousness (and other psychotic symptoms)d. Mental retardatione. Depression4. DSM-III-Rで統合失調症であること。 |
|---|

Kirkpatrick et al., 1989

同症候群は、non-deficit 症候群と比較して、陽性症状は同等か軽度であり (Cohenら2010)、より早期発病で (Galderisiら2002)、認知機能障害も強く (Cohenら2007)、社会的予後も不良 (Straussら2010) との特徴がある。さらに重要な点として、同症候群の状態像は5年 (Fentonら1994) ~20年 (Straussら2010) と非常に長期に渡り安定して経過することが示唆されている。また同症候群は画像研究でも研究されてきたが、MRI 研究では non-deficit 症候群と比較して同症候群に特徴的な脳体積の減少領域は抽出されておらず、むしろ両群で差がないとの報告が多い。

(Buchananら1993、Galderisiら2008、Gurら1994、Quarantelliら2002) SPECT・PETによる安静時脳血流 (rCBF) や糖代謝 (rGMR)測定では、2つの報告

(Vaiva ら 2002、Gonul ら 2003) で deficit 症候群が non-deficit 症候群よりも前頭葉領域の rCBF 低下ことが示されているが、これらは健常群が設定されていない研究であることなどから、同症候群に特徴的な血流パターンを示したものが判断は出来ない。近年 Cascella ら (2010) は VBM 法を用いた MRI 研究で、同症候群が non-deficit 症候群よりも前頭葉の広範な領域で体積縮小を認めることを示した。

本研究で我々は、SPECT を用いた安静時脳血流測定で、ボクセル単位の解析によって、同症候群が non-deficit 症候群よりも、特に前頭葉領域で有意な rCBF の低下を示すと仮説を立て検討を行った。これらの検証を通じて、クロザピンの有効性が期待される病型、あるいは期待されない病型を明らかにできれば、臨床での薬物治療の治療戦略に有用であると考えられる。

B. 研究方法

1. 被験者

本研究は千葉大学医学部の倫理審査委員会にて承認を受けており、疾患群・健常群の被験者には十分な説明の上、文書で同意を得ている。

統合失調症患者は千葉大学医学部附属病院の入院あるいは外来患者で、DSM-IV-TR の診断基準に沿って診断された 73 人が対象である。

Deficit 症候群の診断は患者への直接面接や診療記録等を下に研究協力医師 (金原) 1 名が担当した。SDS (表 1) を満たす deficit 症候群が 33 人、満たさない non-deficit 症候群が 40 人である。また抗精神病薬は脳血流測定前少なくとも 4 週間は内容・用量共

に固定してある。その内訳は両群で非常に似ており、詳細は表 2 に示してある。

一方で健常対照群は我々の保有する脳血流データベースから、疾患群に年齢・性別が一致する 45 人を抽出した。いずれも SCID-NP にて精神疾患 (I・II 軸) を否定された者である。いずれの群においても意識消失・頭部外傷・アルコール/薬物依存の既往のある者、妊娠中の者、現在重篤な身体疾患の治療中にある者を除外してある。

疾患群の精神症状評価は BPRS (Overall と Gorham 1964) により実施した。下位得点として 4 項目の合計 (#4 解体、#11 猜疑心、#12 幻覚、#15 思考内容の異常) を陽性症状得点、3 項目の合計 (#3 情動的引きこもり、#13 運動減退、#16 感情平板化) を陰性症状得点とした。さらに感情関連得点として 4 項目 (#2 不安、#5 罪業感、#9 抑うつ、#10 敵意) の合計点を定義した。知能の評価は WAIS-R (Wechsler 1981) の 3 項目簡易版で、利き手評価は the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) にて行った。

2. SPECT スキャン

撮像は PRISM3000XP (Picker International) の 3 ヘッドカメラ、核種は ^{123}I -IMP を使用した。被験者はバイタルサインで異常がないことを確認後、静かな部屋で仰臥位となり、閉眼状態を指示された。肘正中静脈より ^{123}I -IMP 111MBq 投与され、30 分後からスキャンされた。データ獲得パラメータは 128×128 matrices、3°per step、120 views、7.5 seconds per view、159-keV ($\pm 10\%$) energy window である。再構成画像は Butterworth filter (cut-off frequency 2.5/order 4) による filtered back projection

法にて行われ、ramp filtersによる減弱補正はChang 8-order methodで行われた。

3. 画像解析

Matlab ver. 7.5 (Mathworks) 上で起動するSPM5にて解析を実行した。まずdeficit・non-deficit症候群をそれぞれ健常群と比較をした。さらにその後、deficit症候群とnon-deficit症候群の比較を実施した。

解析において、脳血流に影響を与える可能性のある年齢、薬剤用量(クロルプロマジン換算量)、罹病期間を共変量として組み込んだ。さらにこれら3つの項目が一致するような群を両疾患群から選び出し(deficit、non-deficit症候群共にN=16ずつ)、比較も行った。

また統計的閾値はボクセル・クラスター両レベルでFWE補正で<0.05を満たす領域を有意領域と定義した。

C. 研究結果

3つのグループの被験者の背景データは表2に示した通りである。疾患群同士は年齢・性別・利き手・発病年齢・教育年数・推定IQにおいて統計的な有意差を認めなかったが、罹病期間・抗精神病薬用量においてdeficit症候群において有意に高かった。また症状評価において陰性症状得点はdeficit症候群において有意に高く、陽性症状と感情関連得点においては両群で差を認めなかった。

1. Deficit 症候群 vs. 健常群

Deficit 症候群と健常群のrCBFを比較したデータは表3と図1に示されている。

健常群に比してdeficit症候群で有意なrCBF低下領域は、両側前帯状回・右前頭眼窩野・右外側前頭前野(中・下前頭回)・

右島・右上側頭回に及ぶクラスターであった($p_{corrected}<0.05$)。

表2: 各グループの背景データ

	Deficit 症候群	Non-deficit 症候群	健常群	統計値
男女	26/7	23/17	27/18	N.S.* (chi-square)
年齢	35.0±8.5	31.2±9.1	34.8±12.0	N.S.*
(性別)	19/56	16/64	18/57	
利き手 (左右)	0/33	2/38	1/44	N.S.* (chi-square)
罹病期間 (年)	13.0±7.7	7.4±7.8		<0.01
発病年齢	22.1±5.8	23.7±5.6		N.S.
教育年数	12.9±2.4	14.0±2.4	15.0±2.4	<0.01† (ANOVA), DefSZ<NC
抗精神病薬用量*	766.4±481.4	351.6±358.2		<0.001
Free	4	11		
Risperidone	12	17		
Olanzapine	8	8		
Asipipazole	1	1		
Quetiapine	5	1		
Paroxetine	2	1		
Haloiperidol	1	1		
陽性症状*	10.0±4.0	9.8±5.0		N.S.
陰性症状*	10.0±2.2	5.3±2.9		<0.001
感情関連得点†	7.0±2.3	7.2±2.7		N.S.
推定IQ	82.8±22.5	88.9±25.5		N.S.

All values show the mean±standard deviation of the mean in individual item.

*: not significant in comparisons between deficit and nondesic, deficit and normal, and nondesic and normal group

†: significant in comparison between deficit and normal group by Bonferroni correction following ANOVA

c: corresponding to daily chlorpromazine dose (mg)

d: BPRS positive scores consist of those of conceptual disorganization, suspiciousness, hallucinations and unusual thought content.

e: BPRS negative scores consist of those of emotional withdrawal, motor retardation and blunted affect.

f: BPRS emotional scores consist of anxiety, guilt, depression and hostility.

表3: 各群間比較における有意領域

cluster-level	voxel-level				x	y	z	Corresponding Cortex
	Posterior	Rz	FWE-corr	T				
1. Deficit 症候群 vs. 健常群								
Deficit 症候群<健常群								
0.000	7281	0.000	6.52	5.78	6	43	5	右 前帯状回
		0.007	5.38	4.93	48	2	-2	右 上側頭回
		0.007	5.37	4.92	16	30	-20	右 前頭眼窩野
2. Non-deficit 症候群 vs. 健常群								
Non-deficit 症候群<健常群								
0.000	7641	0.000	6.23	5.61	-12	46	-6	左 前帯状回
		0.001	5.87	5.34	12	43	5	右 前帯状回
		0.003	5.54	5.08	26	9	-13	右 下前頭回
3. Deficit 症候群 vs. Non-deficit 症候群								
Deficit 症候群<Non-deficit 症候群								
0.002	1259	0.020	5.03	4.62	45	30	-20	右 前頭眼窩野

Coordinates were converted from MNI to Talairach space with Ginger ALE. Anatomic labels were based on Talairach Client using a nearest gray-matter search.

一方健常群に比してdeficit症候群でrCBF増加領域は認めなかった。

2. Non-deficit 症候群 vs. 健常群

Non-deficit 症候群と健常群のrCBFを比較したデータは表3と図1に示されている。

健常群に比してnon-deficit症候群で有意なrCBF低下領域は、両側前帯状回・右前頭眼窩野・右外側前頭前野に渡るクラスターであった($p_{corrected}<0.05$)。

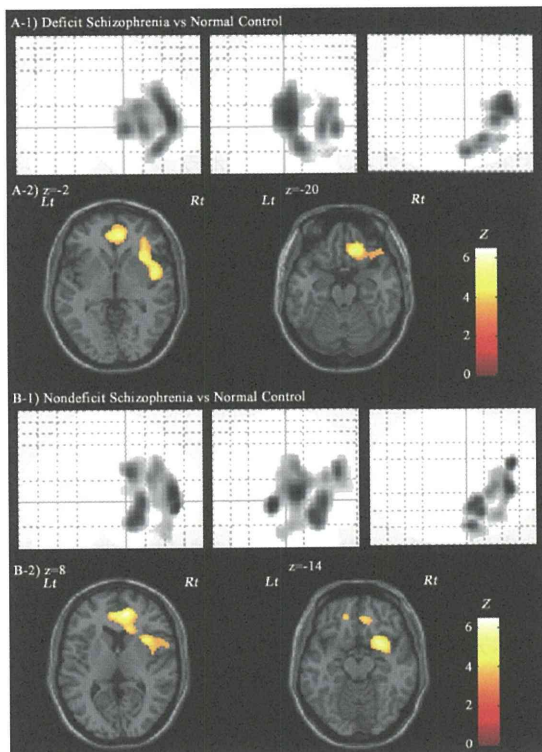
一方健常群に比してnon-deficit症候群でrCBF増加領域は認めなかった。

3. Deficit 症候群 vs. non-deficit 症候群

Deficit 症候群とnon-deficit 症候群のrCBFを比較したデータは表3と図2に示されている。

Non-deficit 症候群に比してdeficit症候群で有意なrCBF低下領域は、右前頭眼窩

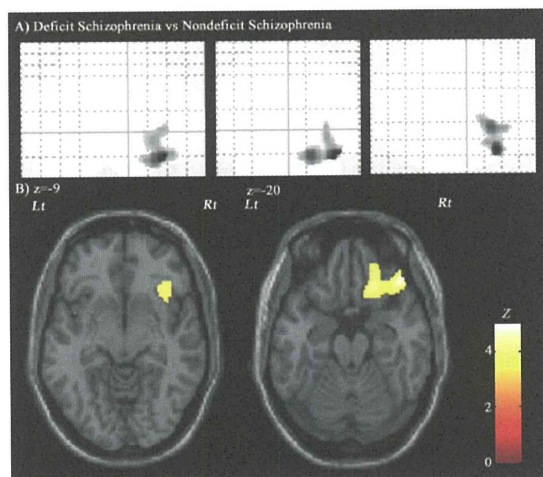
図 1 : Deficit/non-deficit 症候群の低下領域



野と右島前部であった ($p_{corrected} < 0.05$)。

一方 non-deficit 症候群に比して deficit 症候群で rCBF 増加領域は認めなかった。

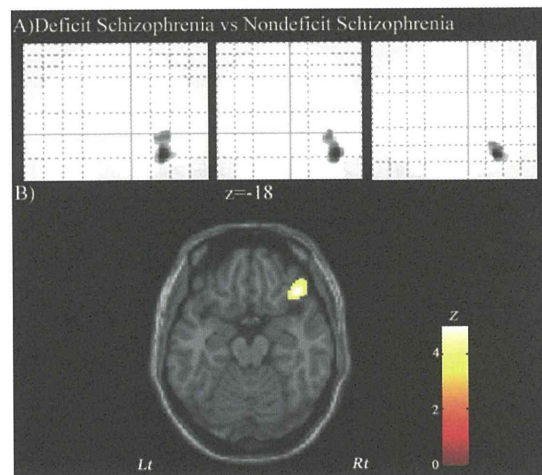
図 2 : Deficit vs. non-deficit 症候群(1)



さらに両群から年齢・罹病期間・抗精神病薬用量が一致するような 16 人ずつを抽出した比較を行った。Deficit vs. non-deficit 症候群で性別: M14/F2 vs. M13/F3; 年齢: 34.5 vs. 34.8 歳; CP-dose:

388.3 vs. 295.3mg; 罹病期間: 11.7 vs. 10.5 年 (全て $p > 0.05$) である。この比較における non-deficit 症候群に比した deficit 症候群の rCBF 低下領域は図 3 に示してある。その結果図 2 同様に、右前頭眼窩野で低下領域を認めた ($p_{uncorrected} < 0.05$)。

図 3 : Deficit vs. non-deficit 症候群 (2)



D. 考察

本研究の結果、deficit/non-deficit 症候群共に健常群と比して、前頭葉領域の rCBF 低下 (hypofrontality) を認め、それは前帯状回・内側前頭前野と外側前頭前野中心であり、両疾患群のパターンは非常に似通ったものであった。しかしながら唯一右前頭眼窩野の領域においては、non-deficit 症候群に比して deficit 症候群で有意な rCBF の低下が認められた。さらにこの領域は年齢の他にも罹病期間と抗精神病薬用量を含む全ての臨床的背景項目が一致した、16 人同士の比較においても、統計閾値はやや緩いものの ($p_{uncorrected} < 0.05$)、deficit 症候群において低下が確認された。以上の結果は、前頭葉内側・外側面の安静時 rCBF 低下は、病型によらず疾患特異的な所見であることを示唆し、しかしながら前頭眼窩野は

deficit 症候群に特徴的な低下領域であることを示唆するものである。

両疾患群で低下した領域は、MRI 研究でも繰り返し報告されている領域であると同時に PET・SPECT の安静時 rCBF/rGMR でも同様に報告されている。今回これらの領域で、両疾患群で共通していること、またその低下の程度もほぼ同等であったことは、これまでの deficit 症候群を対象とした画像研究で、特異的に検出されてこなかったことを説明する可能性がある。

一方で、今回 deficit 症候群で有意な低下を認めた前頭眼窩野は、同症候群を対象とした画像研究ではほとんど抽出されてこなかった領域である。これで今回の研究が既報の研究と異なり、ボクセル単位の解析を全脳を対象に実施したことと関係しているかもしれない。前頭眼窩野は様々な刺激に対しての評価、反応、学習に関係した領域であること (Kringelbach と Rolls 2004)、また感情表出や快・不快認識の中核であると推定されている (Kringelbach 2005)。これらの知見を踏まえると、同部位の障害は統合失調症の感情表出の障害である陰性症状の出現に密接に関係している可能性があると考えられた。

本研究では2つの限界がある。1つ目は両疾患群において、罹病期間と抗精神病薬用量が有意に異なることである。両因子は共に安静時脳血流に影響を与える可能性が示唆されている。これについては、両疾患群間比較 (図 1) で、両因子を共変量として組み込んで、それらの影響を回避を試みた。また2つ目の比較 (図 2) において、両因子に差のない 16 人同士の比較も実施することで、両因子の影響を最小限化する

ことで検討を行った。さらに抗精神病薬の rCBF に与える影響は、ハロペリドールのような定型抗精神病薬でよく知られているが、本研究の被験者は、その多くが無投薬状態か、リスペリドン、オランザピンが中心である (表 1)。ハロペリドールは両群で 1 名ずつであり、その影響は非常に小さいものと考えられる。

また2つ目の限界として、何等かの課題を測定中に賦課することなく、安静時状態での測定であるということである。両疾患群の相違が、感情に関わる前頭眼窩野であったことは、この測定下における両群の被験者の心理状態が結果に反映している可能性は完全には除外できないであろう。両疾患群において感情関連得点はほぼ同等であり、また測定時において閉眼状態で測定することにより、可能な限りこの点については配慮を行ったが、より厳密には PET・fMRI 等のモダリティによって課題賦課時での検討も求められるであろう。

E. 結論

Deficit 症候群は陰性症状が著明な群であり、抗精神病薬による治療に抵抗性のサブタイプである。これらの群は non-deficit 症候群と比較して、ほぼ同様の hypofrontality 所見を示した。また前頭眼窩野の血流低下が特徴的であった。これらの所見が同症候群の特異的所見である可能性が示唆され、クロザピンを含む抗精神病薬の薬剤選択の戦略に有用な情報を提供する可能性があるものと考えられた。

F. 健康危害情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- 1) Chen H, Wu J, Zhang J, Fujita Y, Ishima T, Iyo M, Hashimoto K. : Protective effects of the antioxidant sulforaphane on behavioral changes and neurotoxicity in mice after the administration of methamphetamine : Psychopharmacology (Berl). 2011 Dec 27. [Epub ahead of print]
- 2) Arakawa S, Shirayama Y, Fujita Y, Ishima T, Horio M, Muneoka K, Iyo M, Hashimoto K. : Minocycline produced antidepressant-like effects on the learned helplessness rats with alterations in levels of monoamine in the amygdala and no changes in BDNF levels in the hippocampus at baseline. : Pharmacol Biochem Behav. 2011 Sep 24. [Epub ahead of print]
- 3) Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Hasegawa T, Kanahara N, Hashimoto T, Shiraishi T, Shiina A, Fukami G, Fujisaki M, Watanabe H, Nakazato M, Asano M, Kimura S, Hashimoto K, Iyo M. : Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. : Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 Dec 1;35(8):1836-40. Epub 2011 Sep 10.
- 4) Yoshida T, Suga M, Arima K, Muranaka Y, Tanaka T, Eguchi S, Lin C, Yoshida S, Ishikawa M, Higuchi Y, Seo T, Ueoka Y, Tomotake M, Kaneda Y, Darby D, Maruff P, Iyo M, Kasai K, Higuchi T, Sumiyoshi T, Ohmori T, Takahashi K, Hashimoto K. : Criterion and Construct Validity of the CogState Schizophrenia Battery in Japanese Patients with Schizophrenia. : PLoS One. 2011;6(5):e20469. Epub 2011 May 26.
- 5) Shiina A, Fujisaki M, Nagata T, Oda Y, Suzuki M, Yoshizawa M, Iyo M, Igarashi Y. : Expert consensus on hospitalization for assessment: a survey in Japan for a new forensic mental health system. : Ann Gen Psychiatry. 2011 Apr 8;10:11.

【邦文雑誌・単行本】

- 1) 吉田泰介(千葉大学社会精神保健教育研究センター 病態解析研究部門), 伊豫雅臣, 橋本謙二 : 【統合失調症の予後改善に向けての新たな戦略】 薬物療法による予後改善 認知改善薬を中心に(解説/特集) : 精神医学(0488-1281)53 巻 2 号 Page127-134(2011.02)
- 2) 伊豫雅臣(千葉大学 大学院医学研究院 精神医学) : うつ病・不安障害におけるベンゾジアゼピンの臨床的位置づけ(解説) : 臨床精神薬理(1343-3474)14 巻 1 号 Page141-150(2011.01)
- 3) 橋本佐(千葉大学医学部附属病院 精神神経科), 吉村健佑, 三田朋美, 椎名明大, 岡村斉恵, 渡邊博幸, 伊豫雅臣 : Quetiapine への切り替えにより有害事象の改善が見られた統合失調症の 4 症

- 例(原著論文/症例報告) : 臨床精神薬理 (1343-3474)14 巻 1 号 Page93-101(2011.01)
- 4) 谷渕由布子(千葉大学社会精神保健教育研究センター 病態解析研究部門), 伊豫雅臣, 橋本謙二:薬物依存症の末梢血バイオマーカーに関する最新知見神経栄養因子およびサイトカインを中心に(総説):日本アルコール・薬物医学会雑誌 (1341-8963)45 巻 6 号 Page515-524(2010 : 12)
 - 5) 中里道子(千葉大学医学部附属病院 こどものこころ診療部), 橋本謙二, 伊豫雅臣:【精神疾患の免疫異常】摂食障害と脳由来神経栄養因子(解説/特集):日本生物学的精神医学会誌(0915-7328)21 巻 4 号 Page237-244(2010.12)
 - 6) 小堀修(千葉大学社会精神保健教育研究センター), 清水栄司, 伊豫雅臣, 中里道子:うつ病からの回復とリハビリテーション】嵐の後のさわやかな風になる認知行動療法のひろがりにつながり(解説/特集):こころのりんしょう a・la・carte(0288-0512)29 巻 4 号 Page522-526(2010.12)
 - 7) 伊豫雅臣(千葉大学 大学院医学研究院精神医学), 小石川比良来, 青木勉, 白山幸彦:うつ病治療の現状と今後の展望 NaSSA を中心として(座談会): Progress in Medicine(0287-3648)30 巻 10 号 Page2589-2596(2010.10)
 - 8) 伊豫雅臣(千葉大学 大学院医学研究院精神医学). 【救急場面での状態像からみた精神疾患の診断と初期対応】 総論. 月刊レジデント 3 巻 10 号 Page6-9(2010.10)
 - 9) 田所重紀(千葉大学医学部附属病院 精神神経科), 中里道子, 白石哲也, 伊豫雅臣. 認知行動療法における「動機づけ」と「疾病の外在化」の変化について神経性無食欲症患者に対する入院治療例に基づく考察. 認知療法研究 (1883-2296)3 巻 Page98-106(2010.09)
 - 10) 伊豫雅臣(千葉大学 大学院医学研究院精神医学), 大田郁也, 宮岡剛, 吉川憲人. 長期の治療ゴールを捉えた統合失調症治療とは 抗精神病薬の長期投与による社会復帰(リカバリー)例からの考察.Pharma Medica(0289-5803)28 巻 8 号 Page171-180(2010.08)
 - 11) 高橋純平(千葉大学医学部附属病院 精神神経科・こどものこころ診療部), 久能勝, 東出香, 長谷川直, 白石哲也, 深見悟郎, 伊豫雅臣. 小児・思春期の双極性障害に対する薬物療法. Bipolar Disorder8 巻 Page102-110(2010.06)
 - 12) 鈴木純子(千葉大学医学部附属病院 こどものこころの診療部), 佐々木剛, 中里道子, 伊豫雅臣. 児童思春期の社会不安障害に対する認知行動療法.精神科 (1347-4790)16 巻 5 号 Page473-478(2010.05)
 - 13) 伊豫雅臣(千葉大学 大学院医学研究院精神医学).2009 年における統合失調症研究のトピックス.精神薬療研究年報 (1346-1702)42 号 Page9-10(2010.03)
 - 14) 伊豫雅臣(千葉大学 大学院医学研究院精神医学).社会不安障害の診断と治療. 臨床精神薬理(1343-3474)13 巻 4 号 Page699-704(2010.04)

2. 学会発表・その他