

- 1) 千葉市医師会学術講演会「心と体の病について」千葉 2011/5/18
- 2) 第6回千葉県精神医療研究会学術講演会「気分障害の鑑別と治療～新規作用機序の抗うつ薬を含めて～」千葉 2011/6/8
- 3) ライブオンセミナー「外来における統合失調症患者さんの再発・再入院をいかに防ぐか」千葉 2011/6/24
- 4) 千葉市民文化大学「原因不明の動悸や痛み～認知行動療法的アプローチ～」千葉 2011/6/29
- 5) エビリファイ学術講演会「統合失調症患者さんの再発・再入院をいかに防ぐか」広島 2011/7/13
- 6) 金原信久, 原口正, 関根吉統, 内田佳孝, 伊豫雅臣. (2010) 統合失調症 Deficit syndrome と Nondeficit syndrome の血流パターンの検討. 第8回脳核医学画像解析研究会 2010年8月
- 7) 千葉サインバルタ症例検討会「サインバルタの使用経験について」千葉 2011/9/29
- 8) 金原信久, 原口正, 関根吉統, 内田佳孝, 伊豫雅臣. (2011) 統合失調症 Deficit syndrome と Nondeficit syndrome の血流パターンの検討. 第107回日本精神神経学会総会 2011/10/26-27
- 9) 公徳会佐藤病院若宮病院公開講演会「治療抵抗性統合失調症の薬物療法」山形 2011/11/1
- 10) 第8回千葉統合失調症治療研究会「治療抵抗性統合失調症のメカニズム」千葉 2011/11/9
- 11) chiba-DSS 研究会世話人会「統合失調症患者さんの再発・再入院をいかに防ぐか」千葉 2011/11/17
- 12) ジェイゾロフト発売5周年記念講演会「うつ病の病態と治療における生物学的マーカー」千葉 2011/11/18
- 13) 平成23年度日本精神科病院協会学術集会看護部門ランチョンセミナー「新しい抗うつ薬と抗精神病薬の特徴と使い方」千葉 2011/11/24
- 14) 金原信久, 原口正, 関根吉統, 内田佳孝, 伊豫雅臣. (2010) 統合失調症 Deficit syndrome と Nondeficit syndrome の血流パターンの検討. 第43回精神神経系薬物治療研究報告会 2010/12/2
- 15) Psychiatry Clinical Conference「再発・再入院予防に向けた新たな地域精神医療の試み」千葉 2011/12/16
- 16) 埼玉東部地区精神疾患学術講演会「統合失調症薬物療法の標準化と再発予防」埼玉 2012/1/11
- 17) 第4回名古屋分子標的イメージングセミナー「治療抵抗性統合失調症の分類と治療へのチャレンジ」愛知 2012/1/13
- 18) ライブオンセミナー「再発・再入院予防に向けた新たな地域精神医療の試み」千葉 2012/1/24
- 19) 第5回ちば Basic & Clinical Research Conference「難治性統合失調症の治療」千葉 2012/2/4
- 20) 木更津地区精神科医懇話会「治療抵抗性統合失調症の治療と予防」千葉 2012/2/14
- 21) エビリファイ学術講演会「統合失調症患者さんの再発・再入院をいかに防ぐか」千葉 2012/2/14

か～再発準備性の視点から～」鳥取
2012/2/17

22) ジプレキサ・サインバルタ全国学術講
演会再発・再入院予防に向けた新たな
地域精神医療の試み～CIPERS－
ITAREPS & Mobile Wellness～」
東京 2012/2/18

23) Chiba psychiatric seminar 「治療
抵抗性統合失調症の治療と予防」千葉
2012/2/21

分担研究課題

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

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、見かけ上の治療抵抗性統合失調症患者と真の治療抵抗性統合失調症患者を分けたアルゴリズムを開発し、現在まで20名の真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おり、その75%にクロザピンが有効であることを示した。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。

統合失調症入院プログラムでは、統合失調症専門外来における詳細な検査による評価に加え、今までの治療歴と症状や社会機能の経過から、見かけ上の治療抵抗性統合失調症と真の治療抵抗性統合失調症の判別を行う。見かけ上の治療抵抗性統合失調症は、十分量の複数の抗精神病薬を十分期間服用していないものであり、真の治療抵抗性統合失調症はクロザピン治療における定義（2種類以上の非定型抗精神病薬をクロルプロマジン

（CPZ）等価換算で600mg/日以上を4週服用してGAF(Global Assessment of Functioning)が41以上になったことがないなど）を用いている。見かけ上の治療抵抗性統合失調症患者においては、クロザピンを除く非定型抗精神病薬6種類を単剤にて、原則的に最大用量で2-3週間服用し、その効果と副作用について判定を行い、最もあった抗精神病薬を決定する。また、合併する精神疾患（身体表現性障害など）に対する治療を行う。症状が改善した後は退院し、元の医療機関で通院しながら当院にて半年に一回の精査フォローを行う。そこで、真の治療抵抗性統合失調症であることが判明した場合には、クロザピンによる治療を

行う。患者や家族の希望によって、まだ十分量服用したことがない非定型抗精神病薬を服用して見る場合があるが、その後、全例がクロザピン治療に移行している。クロザピン治療に非反応または悪化、もしくは副作用で中止に至った場合は、やむなく定型抗精神病薬を含めて多剤大量療法やmECTによる治療を行う。

入院プログラムにおいては、客観的に薬物応答を判定するために、シングルブラインド処方を行っている。主治医は処方内容を知っているが、患者には知らせない。そのため、朝、昼、夕、眠前に粉薬（主に乳糖）を入れ、そこに実薬を粉碎して混ぜるという方法を用いている。これにより、患者に起こる薬の内容の変更による心理的な効果（プラセボ効果やノセボ効果）を最小限にして、客観的に主治医が効果や副作用を判断することができる。薬を服用したと思うだけで副作用が出ると思うノセボ効果は、患者のアドヒアランスを著明に低下させていると考えられる。症状や副作用の客観的な評価のためにPANSS(Positive and Negative Syndrome Scale: 陽性・陰性症状評価尺度)とDIEPSS (Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale: 薬原性錐体外路症状評価尺度)の評価を毎週行い、統合失調症の治療に不必要と思われる薬剤（ベンゾジアゼピン、抗コリン薬、効果のない抗精神病薬、気分安定薬、その他胃薬、鎮痛薬など）を中止し、患者と家族に心理教育を行なっている。このように統合失調症入院プログラムは、クロザピンを含めて特殊な治療を行うために、入院申し込みを行う時点で書面を用いた説明を行い、書面による同意を取得した上で行なっている。

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

統合失調症入院プログラムにおいて、20 例の患者にクロザピンを使用した。今回の検討の対象とした症例は、大阪大学医学部附属病院神経科・精神科の統合失調症専門外来を受診し、入院プログラムに参加した統合失調症患者のうち、2010 年 6 月から 2012 年 1 月にクロザピンによる治療を受けた治療抵抗性統合失調症患者 20 例(男性 10 名、女性 10 名)である。なおクロザピン投与にあたっては、クロザピン適正使用ガイドランスに従い、本人及び保護者に説明文書を用いてその効果や副作用について十分に説明を行い、本人または保護者に文書による同意を取得した。症例の年齢分布は、18 歳から 62 歳で平均年齢(標準偏差) 37.3 (12.0) 歳であった。平均発症年齢は 21.0 (8.4) 歳であり、平均罹病期間は 16.3 (10.0) 年であった。18 例が地域医療機関からの紹介患者であり、2 例が自院における症例であった。9 症例が入院先の病院からの転院であり、11 症例が外来患者であった。8 症例が当院に入院後すぐに隔離を必要とした。治療前の平均 CPZ 換算値は 1476 (723) mg であり、当院紹介時に治療抵抗性統合失調症の基準を満たしていた患者は、18 例中 9 例であった。治療抵抗性統合失調症の基準は、すべての患者で反応性不良であり、一例のみが耐容性不良の基準も満たしていた。

クロザピンの導入は、クロザピン適正使用ガイ

ダンスに従って行った。クロザピンの増量スケジュールは、問題となる副作用が出ない限り、3 週間かけて 200mg まで、そしてその後は 4 日おきに 100mg ずつ増量し、6 週間で 600mg まで増量後、用量の調整を行った。また、前薬については、4 週間まで徐々に漸減するクロスタイトレーション法を用いた。血液検査は最初の 6 週間は週に 2 日で、その後はガイドランスに従って行った。心電図は退院まで 2 週間に 1 回、脳波は退院まで 1 ヶ月に 1 回測定を行い、退院後はいずれも 3 ヶ月に 1 回を原則として行った。原則的に、6 ヶ月間の投与後に、評価を行い、クロザピン治療を継続するか否かを決定した。臨床評価は、PANSS、GAF、CGI-I (The Clinical Global Impression - Improvement scale)を用いて、治療前、クロザピン開始後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月において行った。

クロザピンの平均投与期間は、8.5 (5.3) ヶ月であった。投与期間 6 ヶ月以上が 14 症例、3 ヶ月以上 6 ヶ月未満が 5 症例、1 ヶ月以内が一症例であった。6 ヶ月以上の 14 症例中、2 症例がクロザピン治療によって症状が悪化し中止に至った。3 ヶ月以上 6 ヶ月未満の 4 症例は治療継続中であり、1 症例は好中球減少症にて中止に至った。1 ヶ月未満の症例は、肝機能障害にて中止となった。

20 名のクロザピン投与を行った患者の 2012 年 1 月現在の CGI-I においては、著明改善 (3 症例)、中等度改善 (7 症例)、軽度改善 (5 症例)であり、改善した患者が 75%であった。不変(1 症例)、軽度悪化(2 症例)、副作用による中止(2 症例)であり、合計 5 症例が中止となった。

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入院プログラムの構築を行い、20 症例のクロザピン治療を経験した。本研究によりその 75%において改善が認められたことは、治験によるデータとほぼ一致するものである。これらの患者は、出来る限り、治療前後において、認知機能、神経生理機能、脳画像における評価をおこなっている。クロザピンを導入する患者の半数は保護室入室時から開始しており、検査ができない患者も多く、まだデータの集積が十分ではないが、今後、数を増やして認知機能や神経生理・脳画像におけるクロザピン

治療の効果についても検討を進めていきたい。

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) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohmura T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, **Takeda M**. Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* (in press)
- 2) Aleksic B., Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujiike H, Suzuki M, Inada T, **Takeda M**, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin*. (in press)
- 3) Yamamori H, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Kasahara E, Sekiyama A, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Ito A, **Takeda M**. A promoter variant in the Chitinase 3-Like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait. *Neuroscience Letters* (in press)
- 4) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Iwase M, Kazui H, **Takeda M**. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Psychiatry Research* (in press)
- 5) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, **Takeda M**. Impact of the Genome Wide Supported NRG1 Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia. *PlosONE* (in press)
- 6) Takahashi H, Iwase M, Yasuda Y, Ohi Y, Fukumoto M, Iike N, Yamamori H, Nakahachi T, Ikezawa K, Azechi M, Canuet L, Ishii R, Kazui H, Hashimoto R, **Takeda M**. Relationship of Prepulse Inhibition to Temperament and Character in Healthy Japanese subjects. *Neuroscience Research* 72(2), 187-193, 2012.2
- 7) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Takahashi H, Iike N, Kamino K, Yoshida T, Azechi M, Ikezawa K, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Iwase M, Kazui H, **Takeda M**. The AKT1 gene is associated with attention and brain morphology in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2011.12 e-pub(epub)
- 8) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, **Takeda M**. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2011.9 (epub)
- 9) Ikezawa K, Ishii R, Iwase M, Kurimoto R, Canuet L, Takahashi H, Nakahachi T, Azechi M, Ohi K, Fukumoto M, Yasuda Y, Iike N, Takaya M, Yamamori H, Kazui H, Hashimoto R, Yoshimine T, **Takeda M**. Decreased alpha event-related synchronization in the left posterior temporal cortex in schizophrenia: A magnetoencephalography-beamformer study. *Neurosci Res*. 71(3):235-43, 2011.11
- 10) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H and **Takeda M**. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. *Neuropsychopharmacology*, 36(9):1921-1931,

2011.8

- 11) Yamamori H, Hashimoto R, Verrall L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Ito A, Takeda M. Dysbindin-1 and NRG-1 gene expression in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia, *J Hum Genet*, 56(7):478-83, 2011.7
 - 12) Yasuda Y, Hashimoto R, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Mohri I, Ito A, Taniike M, Takeda M. Gene expression analysis in lymphoblasts derived from patients with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 2:9, 2011.5
 - 13) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. No association between the PCMI gene and schizophrenia: a multi-center case-control study and a meta-analysis. *Schizophrenia Res*, 129:80-84, 2011.6
 - 14) Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Yamamori H, Okochi T, Iwase M, Kazui H, Iwata N, Takeda M. Impact on schizotypal personality trait of a genome-wide supported psychosis variant of the ZNF804A gene, *Neurosci Lett*, 495:216-220, 2011.5
 - 15) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Kamino K, Ikezawa K, Azechi M, Iwase M, Kazui H, Kasai K, Takeda M. The SIGMARI gene is associated with a risk of schizophrenia and activation of the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35:1309-1315, 2011.4
2. 学会発表
- 1) Hashimoto H, Takano-Hayata A, Shintani N, Hashimoto R, Takeda M, Baba A. Psychiatric Implications of Pituitary Adenylate Cyclaseactivating Polypeptide (PACAP)-Dependent Stress Responses. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23-24(23,24), 2011. poster
 - 2) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23-24(23,24), 2011. poster
 - 3) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. 2nd Congress of AsCNP, Seoul, Korea, 9.23-24(23,24), 2011. poster
 - 4) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of Schizophrenia. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D.C., U.S.A. 9.10-14(12), 2011. poster
 - 5) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D.C., U.S.A. 9.10-14(12), 2011. Poster
 - 6) Koide T, Alesksic B, Yoshimi A, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Hiroshi U, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Association study and expression analysis between MAGI2 and schizophrenia. 19th World Congress of Psychiatric Genetics, Washington D.C., U.S.A. 9.10-14(11), 2011. poster
 - 7) Takeda M, Yamamori H, Hashimoto R. Risk Genes of Cognitive Impairment of Schizophrenia. 3rd World Congress of Asian Psychiatry, Melbourne, Australia, 7.31-8.4(1), 2011. Oral
 - 8) Yamamori H, Hashimoto R, Verrall L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ito A, Takeda M. Expression Array of Lymphoblasts from Schizophrenic Patients. 3rd World Congress of Asian Psychiatry, Melbourne, Australia, 7.31-8.4(1), 2011. Oral

- 9) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. Dysbindin: Possible target molecule for antipsychotic development. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(30), 2011. invited speaker
- 10) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 Gene Is Associated with Neurocognition and the Risk of Schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
- 11) Aleksic B, Hashimoto R, Kushima I, Ikeda M, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as a new candidate gene for schizophrenia: Evidences from voxel based morphometry and mutation analysis. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(1), 2011. poster
- 12) Koide T, Aleksic B, Ikeda M, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Association study and cognitive function analysis of MAGI2 as a candidate gene for schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
- 13) Takahashi H, Iwase M, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Canuet L, Ishii R, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Relationship of prepulse inhibition to operonality dimensions in Japanese patients with schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(31), 2011. poster
- 14) Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Kodama T, Ikeuchi T, Morihara T, Hashimoto R, Tanimukai H, Kazui H, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. Decrease in major amyloid beta species may trigger amyloidogenesis in vivo. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 5.29-6.2(1), 2011. Poster
- 15) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、福本素由己、梅田知美、岡田武、武田雅俊、分子・脳機能・精神疾患を結ぶ新しいアプローチ-ヒト脳表現型コンソーシアム、京都大学霊長類研究所共同利用研究会、愛知、3.2, 2012、口頭
- 16) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M. The genome wide supported NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a voxel-based morphometry study, a gene-based case-control study and gene expression analysis. 第7階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 17) 山森英長、橋本亮太、岡田武也、梅田知美、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、富田博秋、武田雅俊、統合失調症リスク遺伝子 ZNF804A の新規 mRNA variant の検討、第7階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 18) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、福本素由己、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、統合失調症専門外来・入院プログラムによる地域医療と臨床研究の融合システムの構築、第7階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(17), 2012. ポスター
- 19) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における20症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第7階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(17), 2012. ポスター
- 20) 岩瀬真生、疇地道代、池澤浩二、石井良平、高橋秀俊、中鉢貴行、レオニデスカヌエト、栗本龍、青木保典、池田俊一郎、数井裕光、福本素由己、大井一高、山森英長、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症における Sternberg 課題中の前頭部血流変化の NIRS による測定、第7階日本統合失調症学会、愛知、3.16-17(16), 2012. ポスター
- 21) 安田由華、橋本亮太、山森英長、大井一高、福本素由己、梅田知美、毛利育子、伊藤彰、谷池雅子、武田雅俊、自閉症スペクトラム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44回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.2, 2012. ポスター
- 22) 水田直樹、安田由華、木田香織、橋本亮太、武田雅俊、重症神経性食思不振症女児の構造化治療の

- 一症例、第 52 回日本児童青年精神医学会、徳島、11.12(11), 2011. ポスター
- 23) 岩瀬真生、疇地道代、池澤浩二、石井良平、高橋秀俊、中鉢貴行、Canuet Leonides、栗本龍、青木保典、池田俊一郎、数井裕光、福本素由己、大井一高、山森英長、安田由華、橋本亮太、武田雅俊、Stermberg 課題中の前頭部血流変化の NIRS による測定、第 41 回日本臨床神経生理学学会学術大会、静岡、11.10-12(12)、2011、ポスター
- 24) 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、森原剛史、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、KCNH2 遺伝子は認知機能及び統合失調症のリスクに関連する、第 21 回日本臨床神経精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 25) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、高橋秀俊、岩瀬真生、大河内智、数井裕光、斉藤治、巽雅彦、岩田伸生、尾崎紀夫、上島国利、功刀浩、武田雅俊、RELA 遺伝子は統合失調症のリスク及びプレパルス抑制の障害に関連する、第 21 回日本臨床神経精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 26) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、住吉太幹、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：認知機能障害への効果、第 21 回日本臨床神経精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 27) 安田由華、橋本亮太、山森英長、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：麻痺性イレウス・便秘について、第 21 回日本臨床神経精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 28) 安田由華、橋本亮太、山森英長、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：起立性低血圧、第 21 回日本臨床神経精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 29) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：前薬からの切り替えについて、第 21 回日本臨床神経精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 30) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：てんかん発作、痙攣について、第 21 回日本臨床神経精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 31) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：肝機能異常について、第 21 回日本臨床神経精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 32) 福本素由己、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：好中球減少症について、第 21 回日本臨床神経精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 33) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：治療効果について第 21 回日本臨床神経精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(27), 2011. ポスター
- 34) 福本素由己、橋本亮太、山森英長、安田由華、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのロザピンの使用経験：多飲水について、第 21 回日本臨床神経精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10.27-29(28), 2011. ポスター
- 35) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：適応判断について第

- 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(28), 2011. ポスター
- 36) 大井一高、橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験：クロザピン使用における糖代謝異常について、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(27), 2011. ポスター
- 37) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、梅田知美、岡田武也、武田雅俊、阪大病院における 14 症例の治療抵抗性統合失調症患者へのクロザピンの使用経験、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、10. 27-29(27), 2011. 口頭
- 38) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui K, Takeda M. KCNH2 Gene is associated with Neurocognition and the Risk for Schizophrenia. 第 107 回日本精神神経学会学術総会、東京、10. 26-27(27), 2011. ポスター
- 39) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Iwase M, Kazui H, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. The Chitinase 3-Like 1 gene is associated with the gene expression, the serum YKL-40 and the personality trait in schizophrenia. 第 107 回日本精神神経学会学術総会、東京、10. 26-27(27), 2011. ポスター
- 40) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、高雄啓三、小林克典、楯林義孝、宮川剛、貝淵弘三、岩田仲生、尾崎紀夫、武田雅俊、統合失調症の候補遺伝子の精神生物学、第 54 回日本神経化学会大会、石川、9. 26-28(26), 2011. シンポジウム、講演
- 41) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、ヒト脳表現型と分子を結ぶ新しいアプローチ：ヒト脳表現型コンソーシアム、第 54 回日本神経化学会大会、石川、9. 26-28(26), 2011. シンポジウム、講演
- 42) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、高橋秀俊、岩瀬真生、大河内智、数井裕光、斉藤治、巽雅彦、岩田仲生、尾崎紀夫、上島国利、功刀浩、武田雅俊、RELA 遺伝子は統合失調症とプレパルス抑制と関連する、第 34 回日本神経科学大会こころの脳科学、横浜、9. 14-17(17), 2011. ポスター
- 43) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、武田雅俊、ヒトにおける脳表現型の分子機構の解明：ヒト脳表現型コンソーシアムについて、包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8. 21-24(23), 2011. ポスター
- 44) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. The KCNH2 Gene Is Associated with Neurocognition and the Risk of Schizophrenia. 包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8. 21-24(23), 2011. ポスター
- 45) Branko Aleksic, Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimia A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Analysis of the VAV3 as a new candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation analysis. 包括脳ネットワーク 2011 年度夏のワークショップ、神戸、8. 21-24(23), 2011. ポスター
- 46) 水田直樹、安田由華、木田香織、橋本亮太、武田雅俊、重症神経性食思不振症女児の構造化治療の一症例、第 109 回近畿精神神経学会、滋賀、8. 6, 2011. 口頭
- 47) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui K, Takeda M. KCNH2 Gene is associated with Neurocognition and Risk for Schizophrenia. 第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7. 18-19(18), 2011. ポスター
- 48) 安田由華、橋本亮太、山森英長、大井一高、福本素由己、毛利育子、谷池雅子、武田雅俊、統合失調症と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比較検討、第 6 回日本統合失調症学会、札幌、7. 18-19(19), 2011. ポスター
- 49) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Iwase M, Kazui H, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. The Chitinase 3-Like 1 gene is associated with the gene expression, the serum YKL-40 and the

- personality trait. 第6回日本統合失調症学会、札幌、7.18-19(18), 2011. ポスター
- 50) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症の中間表現型研究の最前線-The front line of intermediate phenotype study in schizophrenia-、第33回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. シンポジウム、講演
- 51) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、梅田矢野知美、山森英長、大河内智、岩瀬真生、数井裕光、岩田仲生、武田雅俊、遺伝子の遺伝子多型とシゾイドパーソナリティ特性の関連 -Association of the ZNF804A genotype with schizotypal personality trait-、第33回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. 口頭
- 52) 山森英長、橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、伊藤彰、武田雅俊、Schizophrenia associated promoter variant in the Chitinase 3-Like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait. 第33回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 53) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、梅田知美、根本清貴、大西隆、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、NRGN 遺伝子における統合失調症全ゲノム関連解析からの遺伝子多型と関連する脳灰白質の変化：VBM 研究-Gray matter alteration related to the genome wide supported schizophrenia variant in the NRG1 gene: A voxel-based morphometry study. 第33回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 54) 福本素由己、橋本亮太、安田由華、大井一高、山森英長、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-Study of Remission in Schizophrenia、第33回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 55) 岡田武也、橋本亮太、山森英長、梅田知美、安田由華、大井一高、福本素由己、富田博秋、武田雅俊、統合失調症リスク遺伝子 ZNF804A の新規 mRNA variant の検討 - A study on a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A、第33回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- 56) 高橋秀俊、岩瀬真生、安田由華、山森英長、大井一高、福本素由己、Canuet Leonides、石井良平、数井裕光、橋本亮太、武田雅俊、統合失調症患者における聴覚性驚愕反射のプレパルス・インヒビションと personality dimension との関連 -Prepulse inhibition and its relationship to personality dimensions in patients with schizophrenia、第33回日本生物学的精神医学会、東京、5.21-22(22), 2011. ポスター
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
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。

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〕 クロザピンの薬物濃度と喫煙の関係について：文献的考察

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

統合失調症患者では健常人に比較し喫煙率が高い。タバコ喫煙の際含まれる物質、特に多環芳香族炭化水素（polycyclic aromatic hydrocarbons）は代謝誘導剤であるが、これらの物質やその代謝物は薬物代謝において重要な cytochromeP450 (CYP) アイソザイム 1A2 を誘導する。そのため喫煙がクロザピンの血中濃度に与える影響について報告した論文をレビューした。喫煙するとクロザピンの血中濃度は 60% になり、平均補正係数（補正投与量）は 1.5 倍である。逆にクロザピン喫煙中の患者が喫煙を中断すると、患者のクロザピンの平均血漿濃度は一週間後には 1.5 から 2 倍に上昇することが予想される。禁煙によりクロザピンの血漿薬物濃度が上昇し、中毒症状が惹起される可能性が高いことに留意するべきである。

A. 研究目的

統合失調症患者では健常人に比較し喫煙率が高いことが報告されている。年代別にみると、一般人口では 40 歳代をピークとして喫煙人口が激減するのに対して、統合失調症患者においては一貫して 75~80% の高い喫煙率がみられるのも特徴的であるとされている。統合失調症において喫煙率の高い要因としては、錐体外路症状の軽減や陰性症状の改善のほか、認知障害を改善する可能性があることなどが報告されている。

タバコ喫煙の際含まれる物質、特に多環芳香族炭化水素（polycyclic aromatic hydrocarbons）は代謝誘導剤であるが、これらの物質やその代謝物は薬物代謝において重要な cytochromeP450 (CYP) アイソザイム 1A2 と、十分解明していないが UDP-グル

クロン酸転移酵素を誘導すると考えられている。このため、テオフィリン・フェナセチン・プロプラノロール・カフェインをはじめとして、いくつかの抗精神病薬の代謝率を上昇させることが報告されている。誘導剤は酵素を合成するが、誘導剤の最大効果がみられるのに通常数週間を要し、効果が消失するのに数週間を要すると考えられている。

薬物相互作用は、薬力学的薬物相互作用と薬物動態学的薬物相互作用に分けられる。この内、臨床で問題となる薬物相互作用の約 65% は、後者の薬物動態学的薬物相互作用であり、約 35% が薬力学的薬物相互作用であるといわれている。薬物動態学的薬物相互作用には、吸収・分布・代謝・排泄に関係するものが、このうち代謝に関係する

相互作用が 60-70%と最も多く、その 96%にチトクローム P450 (CYP)が関与するという。CYP は主に肝細胞のミクロソームに局在するヘム酵素で、現在までに 50 種類以上の CYP 分子種が発見されているが、なかでも向精神薬の代謝に関与する代表的な分子種は CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 である。少数の例外を除き抗うつ薬をはじめとする向精神薬は、そのほとんどが脂溶性物質であり、肝で薬物代謝酵素により酸化・還元・加水分解（第 I 相反応）された後、グルクロン酸抱合・硫酸抱合などを受け（第 II 相反応）、水溶性の代謝産物となり尿や胆汁中に排泄される。このうち、酸化反応は律速段階となり、ここでの代謝速度が薬物の血中濃度に大きく影響する。この過程で中心的な役割を果たす薬物代謝酵素が CYP であり、抗うつ薬に関する薬物相互作用の大半は CYP を介したものである。各々の CYP アイソフォームは特別な遺伝子産物であり、基質特異性に特有な広さのスペクトラムをもっている。これら酵素の活性は、一般的に決められており、薬物の併用投与といった環境因子によって強い影響を受ける可能性がある。CYP アイソフォームを含む薬物相互作用は、一般的に酵素の阻害もしくは酵素誘導の 2 つの経過のうち 1 つから生じる。酵素阻害は、酵素に結合する部位で他の薬物との競合が起こる、一方で酵素誘導は、薬物がさらに酵素蛋白の合成を刺激し酵素の代謝能力を高めることによって生じる。

CYP は基質特異性が低く、1 つの分子種が複数の薬物の代謝を触媒とすることが多い。それゆえ、同一分子種の基質となる薬物を併用すると、同じ代謝酵素を競合し、酵素に対する親和性が高い薬物が低い薬物の代

謝を阻害することになる。その結果、代謝遅延が起これ、基質薬物の血中濃度が上昇する。特定の CYP を阻害する薬物として、H2 ブロッカーのシメチジンやアゾール系抗真菌薬は非特異的に CYP を阻害する薬物として、H2 ブロッカーのシメチジンやアゾール系抗真菌薬は非特異的に CYP を阻害することで知られており、特に CYP3A4 が強い阻害作用を受ける。一方、特定の CYP 生合性を誘導する薬物も知られている。CYP が酵素誘導を受けると、基質となる薬物の代謝が促進され、薬物の血中濃度が低下し、薬効が減少する可能性がある。これらの情報は、治療者にとって薬物の相互作用を予見し回避するのに非常に有用であるものと考えられる。

クロザピンは近年日本でも使用可能な非定型抗精神病薬である。いくつかの報告から、至適血漿濃度として約 350-400ng/ml が推奨されている。一方、血中濃度が 1000 ng/mL を超えると中枢神経系への副作用（混乱 *confusion*、せん妄、全般発作）が強まる。血中濃度が 4000 から 10000 ng/mL の急性の過量投与の症例では、傾眠、鎮静、発作、意識障害、代謝性アシドーシス、誤嚥性肺炎などの副作用が報告されている。

クロザピンの代謝に関与する主要な酵素は CYP1A2 である。喫煙により CYP1A2 が誘導されるとクロザピンの血中濃度が低下する。その結果喫煙者は非喫煙者と比較してより高いクロザピンの維持用量が必要になることが考えられる。

B. 研究方法

これまでの喫煙がクロザピンの血中濃度を与える影響について報告した論文をレビューした。

C. 研究結果

いくつかのケースレポートは、クロザピンにて治療中の患者が喫煙を中断した結果、血漿濃度が上昇し、混乱 confusion、強直間代発作、昏迷、昏睡、誤嚥性肺炎が生じたと報告している。

喫煙中断後のクロザピン中毒に関するケースレポートでは、喫煙の誘導効果が消失するのに少なくとも 2~4 週間を要することが示唆されている。喫煙するとクロザピンの血中濃度は 60% になり、平均補正係数（補正投与量）は 1.5 倍である。

喫煙による血中濃度減少幅から求めた用量補正係数		
薬物	文献	補正係数
クロザピン	Haringら 1898	1.7
	Haringら 1898	1.2
	Hasegawaら 1993	1.4
	Skoghら 1999	1.6
	Dettlingら 2000	2
	Meyerら 2001	1.8
	Palegoら 2002	1.5
	Zullinoら 2002	2
	Van der Weideら 2003	2.4
	Rostami-Hodjeganら 2004	1.5
	平均*	1.53

*平均値は症例数で重みづけをして求めた

仮にクロザピン喫煙中の患者が喫煙を中断すると、患者のクロザピンの平均血漿濃度は一週間後には 1.5 から 2 倍に上昇するであろう。同様に、もししばらく非喫煙環境にいた患者が一日に 1 パック以上の喫煙を始めたとすれば、臨床家はクロザピンの投与量を 4 週にわたり 1.5 から 2 倍増加させる必要があるだろう。但し 1.5 倍という値はおおよその推定値であり、副作用の確認とクロザピン濃度を測定するのが賢明であると報告している。性差もクロザピンの代謝に影響していることが示唆されている。報告は少ないものの、平均的な女性の非喫煙者の場合、クロザピンの投与量を低く（おおよそ 300mg/日）、また、平均的な男性のヘビースモーカーは投与量を多く

する（おおよそ 600mg/日）必要があり、男性の非喫煙者と女性の喫煙者はこれらの間の投与量が必要であるという報告がみられる。もっとも、これらは平均的な結果であり特定の個人に当てはめるべきではない。さらに、CYP1A2 の遺伝子と喫煙との関係を検討した報告も見られる。CYP1A2 の遺伝子において、特に、5'-flanking region と intron1 に数種類の遺伝子突然変異が特定され て き た (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cypla2.htm>参照)。いくつかの遺伝子多型は、喫煙者の誘導のかかり方の個人差に関連しているかもしれない。特に関心が高いのは、intron 1 の -164C>A 遺伝子多型 (CYP1A2 * 1 F) で、これは喫煙による CYP1A2 誘導を高める。この場合他の遺伝子型と比較して、A 対立遺伝子のホモ接合型の喫煙群では 1.6 倍高い代謝活性を有する。一方、非喫煙群では遺伝子型の間には差は見られない。喫煙による CYP1A2 の酵素誘導性を規定する。ケースレポートでは、喫煙群の高い CYP1A2 活性はクロザピンの血中濃度を低下させ、その結果治療反応が乏しくなること、喫煙者におけるかなり急速な CYP1A2 活性 a very rapid CYP1A2 activity は恐らく CYP1A2* 1 F 対立遺伝子の存在により説明されることが示唆されている。しかし、CYP1A2* 1 F 対立遺伝子のクロザピンの血中濃度への影響は、喫煙群、非喫煙群いずれにおいても関連がないという報告も見られる。Weide らは、80 人のクロザピンにて長期治療中の統合失調症患者について検討した結果、クロザピンのクリアランスと一日必要投与量は喫煙行動と強い関連があるが、CYP1A2 の遺伝多型は臨床的に有意な影響を与えないようであり、非治療的薬

物血漿濃度レベルと、その結果生じる中毒や不十分な抗精神病薬反応ができるだけ生じないようにするためには、喫煙行動に基づいた投与量の調整が有効であると報告している。

D. 考察

近年、多くの人が禁煙を試みるようになり、あるいは病院で禁煙の方針をとるようになり、クロザピンのような CYP1A2 により代謝される薬物に対する喫煙・禁煙の臨床的影響を検証することは今後も重要であると考えられる。特にクロザピンは禁煙により血漿薬物濃度が上昇し、中毒症状が惹起される可能性が高いことに留意するべきである。

E. 結論

クロザピンは禁煙により血漿薬物濃度が上昇し、中毒症状が惹起される可能性が高い。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

- 1 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* 2011; 65: 109-11.
- 2 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* 2011; 35: 573-6.
- 3 Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Nakagami T, Sato Y, Inoue Y, Kaneko S. Association between plasma paroxetine concentration and changes in BDNF levels in patients with major depression disorder. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26: 194-200.

- 4 Kitagawa E, Yasui-Furukori N, Tsushima T, Kaneko S, Fukuda I. Depression increases the length of hospitalization for patients undergoing thoracic surgery: a preliminary study. *Psychosomatics* 2011; 52: 428-32.
- 5 Yasui-Furukori, N. Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S. Comparing the influence of dopamine D2 polymorphisms and plasma drug concentrations on clinical response to risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 633-7
- 6 Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Kishida I, Yamashita H, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Hatakeyama M, Kaneko S. Comparison of prevalence of metabolic syndrome in hospital and community-based Japanese patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 21.
- 7 Odagiri G, Sugawara N, Kikuchi A, Takahashi I, Umeda T, Saitoh H, Yasui-Furukori N, Kaneko S. Cognitive function among hemodialysis patients in Japan. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 20
- 8 Sugawara N, Sasaki A, Yasui-Furukori N, Kakehata S, Umeda T, Numba A, Makaji S, Shinkawa H, Kaneko S. Hearing impairment and mental correlates among a community-dwelling population in Japan. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 27.
- 9 Kaneda A, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S. The influence of personality factors on paroxetine response time in patients with major depression. *J Affect Disord.* 2011; 135: 321-325.
- 10 Yasui-Furukori N, Nakagami T, Kaneda A, Inoue Y, Suzuki A, Otani K, Kaneko S. Inverse correlation between clinical response to paroxetine and plasma drug concentration in patients with major depressive disorders. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26: 602-608.
- 11 Sugawara N, Yasui-Furukori N, Fujii A, Saito M, Sato Y, Nakagami T, Tsuchimine S, Kaneko S. No association between bone mass and prolactin levels among patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26: 596-601.
- 12 Yasui-Furukori N, Fujii A, Sugawara N, Tsuchimine S, Saito M, Hashimoto K, Kaneko S. No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Hum*

Psychopharmacology 2012: 27; 82-89.

- 13 Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Umeda T, Takahashi I, Danjo K, Matsuzaka M, Kaneko S, Nakaji S. Relationships between suicidal ideation and the dimensions of depressive symptoms among middle-aged population in Japan. *J Affect Disord* 2012; 136; 819-23.
- 14 Tomita T, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Kaneda A, Kaneko S. The association between sunshine duration and paroxetine response time in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2012; 136; 1067-71.
- 15 Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Tsuchimine S, Fujii A, Sato Y, Saito M, Furukori H, Danjo K, Matsuzaka M, Takahashi I, Kaneko S. Effect of age and disease on bone mass in Japanese patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2012; 11; 5.
- 16 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)
- 17 Saruwatari J, Deguchi M, Yoshimori Y, Noia M, Abea T, Nakagawaa T, Yoshida S, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Ishitsu T, Nakagawa K. Mitochondrial superoxide dismutase 2 polymorphisms as a risk factor for elevated alanine aminotransferase among Japanese patients treated with valproic acid. *Epilepsy Res* (In press)
- 18 Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S. DRD3 genotype, but not the BDNF genotype, affects treatment response to paroxetine in major depressive disorder: A Preliminary Study. *J Clin Psychopharmacol* (In press)
- 19 Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Sasaki K, Kaneda A, Yoshida S, Kaneko S. Epistatic effect of the dopamine D2 receptor (DRD2) and ANKK1 genes on the personality traits of healthy Japanese participants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

[分担研究課題] 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。

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例については心嚢液貯留貯留によって投与は中止となったが、3例については継続投与している。しかし、治療抵抗性統合失調症であったが、すべての症例において精神症状は顕著に改善した。3例は投与を継続しており、時に軽度の顆粒球減少が出現する1例以外は副作用も認めず、経過は良好である。

症例 1

症状悪化時には被害妄想、憑依妄想などに支配され精神運動興奮が強くなることも多かった。レボメプロマジン、フルフェナジン、モサプラミン、ゾテピンなどを

服用していたが、何度も怠薬し入退院を6回繰り返していた。31歳時からクロザピンの服用を開始している。37歳時に父親と死別、他の親戚とも既に疎遠で独居となったため、環境調整目的で当院に入院、グループホームに入所となった。しかし飲酒しグループホーム内で大声を出すこともあったため、約1週間で退所となり、再度当科に入院となった。これまでの経過から集団生活により病的体験が悪化することが多かったため、自宅での独居生活に向けて訪問看護、ヘルパーの導入を調整し退院となった。現在はヘルパー同伴にて週1回外来に通院して頂くとともに、訪問看護、ヘルパーなどのスタッフの誰かが日曜以外は必ず本人の自宅を訪問し、症状の悪化を見逃さないよう注意深く観察をしている。年末年始に関してはこれらのサービスが停止するため、約2週間程度当科に入院してもらい、症状の悪化をきたさないように対応している。なお現在クロザピンは225mg服用中であり、血液検査上においては平成23年9月以降の半年間、白血球・好中球とも基準値を上回った経過が続いている。

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。治療抵抗性としてクロザピンを投与した症例である。クロザピンを12.5mgから開始し、有害事象を認めえ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。その後も精神症状は安定しており、副作用も求めなかったため、減量し、現在は150mgで治療を継続している。不潔恐怖、洗浄強迫については症状が持続しており、現在までにフルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、デュロキセチンを投与したが、いずれも効果不十分であった。現在はエスシタロプラムを投与し、手指の洗浄時間や、入浴時間がやや短縮している状態である。

症例3

23歳時「周りにみられている。声が聞こえる」といった症状で発症した統合失調症である。24歳時当科初診となり、リスペリドンで治療開始されたが服薬は不規則であった。30歳時「吸ってはいけない所でタバコを吸っているのを代議士の先生に見られた。それからずっと目を付けられている。ご飯を食べると大便させられなくなって、お腹がはる」と被害妄想、作為体験を認め、食事摂取をしなくなった。さらに自身を非難する幻聴が活発となり縊首による自殺企図を凶ったため当科に入院となった。入院後リスペリドン、オランザピンによる治療を十分量、十分期間行ったが症状改善せず、自我意識障害に基づいた衝動行為が続くため、電気けいれん療法を計12回施行した。焦燥感は改善するものの、病的体験の十分な改善が得られなかったためクロザピンを導入した。クロザピン100mgに増量

したところ症状の改善を認め、「食事摂取しても大丈夫ですよね。トイレも自分も行けますよね」と自我意識障害は改善傾向であった。300mgまで増量したところ被害妄想も改善し、周囲に対する警戒心なども明らかに改善した。より一層の改善を目指し400mgまで増量したが、好中球減少を認めたため増量を中止し、以後は350mgで維持することとし退院となった。退院後、度々好中球減少を認めるためクロザピンを漸減しているが精神症状は安定している。一度中止基準付近までの好中球減少を認めたため、現在はクロザピン250mgに加え、好中球増加目的で炭酸リチウム200mgを追加し経過観察中である。

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例ともに対して有効と判断された。しかし、3例中2例に顆粒球減少が見られた。

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、3ともに顆粒球減少症に対し、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が、顆粒球減少を認めたときには減量を試みることも1つの方法であると考えられる。また、症例3においては炭酸リチウムを追加することで対処しており、この方法の有用性も確かめる必要があると考えられる。

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