

〔分担研究課題〕 クロザピン内服中の統合失調症患者に対する心理教育の効果
検討

分担研究者 石郷岡純（東京女子医科大学 精神医学教室・主任教授）

研究要旨

統合失調症の治療は薬物療法と心理社会的治療を組み合わせで行う。
治療抵抗性の統合失調症患者に対して、クロザピンによる薬物治療と当院で
行っている「レジリアンスモデルに基づく包括的心理教育プログラム」を行い、
その治療効果を検討する。

A. 研究目的

統合失調症の治療は、薬物療法と心理社会的療法・リハビリテーションが組み合わせて行われている。薬物療法の背景理論としてドパミン仮説があり、心理社会的療法の背景にはストレス脆弱性仮説が想定されてきた。ドパミン仮説は、ストレス負荷時において、過剰なドパミン放出が生じ、抗精神病薬によって適正なドパミン神経伝達抑制を行うことで、精神病症状を改善するという理論である。一方、ストレス脆弱性仮説は個体が素因として持つ脆弱性に対して、ある一定以上のストレスが負荷された場合に、ストレスと脆弱性の不均衡を生じ、精神病症状の発現あるいは再燃が顕在化するという理論である。

ドパミン仮説とストレス脆弱性仮説は、

相容れないもののように捉えられた時期もあり、時には、医師、薬剤師はドパミン仮説に基づいた病態の説明を行い、臨床心理士、作業療法士はストレス脆弱性仮説に基づいた病態仮説を説明することがあり、同一患者、同一疾患でありながら複数の説明が行われ、治療現場に混乱を生ずることがあった。

われわれは、ドパミン仮説に基づく薬物療法は【ストレス耐性を高める治療法の一部】としてストレス脆弱性モデルの中に位置づけ、ドパミン仮説とストレス脆弱性仮説を統合した、レジリアンスモデルに基づく、統合失調症の心理教育プログラムを開発、2007年より開始してきた。このプログラムは、精神科治療全般を包括的に含み、プログラムには当院での治療に携わる全職種が参加することと

した。プログラムの導入により、医療スタッフには共通の疾患認識、治療プロセスが共有され、治療効果を上げている。

クロザピンは治療抵抗性の統合失調症治療薬として位置づけられており、平成21年8月に本邦で導入された。好中球減少症を含む多くの副作用リスクがあり、独特のモニタリングシステム(CPMS: Clozaril Patient Monitoring Service)を介した管理運用がなされている

クロザピンが治療抵抗性統合失調症に対して有効であることは、過去の数多くの報告やメタ解析から明らかとなっている。同時に、クロザピンの対象となる治療抵抗性統合失調症においては、薬物療法と心理社会的治療を組み合わせることが有効であることは必須であることが推察される。

われわれは、クロザピン治療を必要とする治療抵抗性統合失調症患者に対しても、心理教育プログラムを行い、その有用性を検討する。

B. 研究方法

【倫理面への配慮】

本研究は、東京女子医科大学倫理委員会において研究計画の審査・承認を受け、指針に基づいて実施される。

個人情報・秘密保持、人権擁護上の配慮、非侵襲性の遵守を守り、被検者に対しては、説明に基づいた同意書を取得し、関連倫理指針は遵守される。

【対象】

統合失調症の治療のために、東京女子医科大学精神科へ入院となった患者およ

び家族のうち、研究計画を説明し同意を得られた者を対象とする。

【心理教育プログラム】

ドパミン仮説とストレス脆弱性仮説を統合した、「レジリアンスモデルに基づく包括的心理教育プログラム」を作成した。プログラムは心理教育として、患者本人に対しては情報提供による教育的アプローチと生活における対処技能訓練である生活技能訓練(SST)を行い、家族に対しては家族教室を行うよう構成されている。プログラムには医師・薬剤師・看護師・作業療法士・臨床心理士・精神保健福祉士など当施設に関与するすべての職種の者が関与する。

【評価】

同意が得られた者に対して、評価尺度として、以下のものを調査する。

- ① 認知機能 (WAIS-III、BACS)
- ② 服薬アドヒアランス (DAI-10)
- ③ QOL (SQLS)
- ④ 精神症状 (PANSS)
- ⑤ 社会的機能 (GAF)
- ⑥ 精神保健サービスに対する満足度尺度 (CSQ-8J)

測定する時期は、プログラム導入前、3ヵ月後、退院後6ヶ月、12ヶ月とする。

C. 研究結果

現在までに、30例ほどの患者がエントリーしている。ほとんどの患者において心理教育を施行している状況である。今後は心理教育を施行しない群の症例数を集め比較検討出来るようなデータを構築してゆきたい。

D. 考察

心理教育を施行しない群での症例を集め、解析に耐えうるデータライブラリーを構築したい。

E. 結論

現時点における印象では、対象患者の精神症状がかなり重篤であり、心理教育の効果がしっかりと出にくい感じがあると思われる

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

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〕 臨床評価、神経心理、MRI (DTI)、遺伝子マーカー

分担研究者 車地暁生（東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野・准教授）

研究要旨

本研究は、治療抵抗性統合失調症にクロザピンを投与して経過を観察する一年間の追跡研究であり、連結可能匿名化した臨床および神経心理検査と遺伝子解析によって、そ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するものである。

また、本研究は以下のような特色がある。すなわち、本研究は、クロザピンの製造販売承認の要件に基づき、クロザピン適正使用委員会が定める運用手順を遵守し、Clozaril Patient Monitoring Service (CPMS) に登録された患者に対して、本研究の主旨を説明して、研究参加の同意を得てから行うものである。そして、製造販売企業とは全く独立した多施設からなる研究組織において、研究参加患者の登録や背景情報を入力して、データベースを構築し、多施設から得られた情報をもとに、統計学的解析を行い、その治療反応性と副作用発現についての予測因子を独自に解明するものである。なお、このデータベースには、臨床および神経心理検査と遺伝子解析によって得られる情報が、どちらも必須である。

平成23年度は、当施設では、2症例にクロザリル投与を開始し、現在も継続投与中である。また、光トポグラフィ検査と開眼時眼球運動検査などの生理機能検査およびMRI画像に関する研究では、クロザピン投与された患者だけでなく、従来の抗精神病薬によって治療された患者についても評価することによって、クロザピンの反応性や副作用の予測因子ならびに難治性に関する指標を得ることができると考えており、この研究を進めている。

A. 研究目的

1952年の統合失調症に対するクロル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ている。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する。

この他、本分担研究においては、光トポグラフィ検査と開眼時眼球運動検査などの生理機能検査による評価、MRI 画像情報による評価、ならびに難治性統合失調症に関連する候補遺伝子について、独自にその解析を計画

している。

B. 研究方法

クロザピンの製造販売承認要件に基づき、クロザピン適正使用委員会が定める運用手順にしたがって、登録された医師（精神科医、血液内科医、糖尿病内科医）・薬剤師のいる登録医療機関（ならびにこの登録医療機関と連携し、登録された精神科単科の医療機関）・薬局において、CPMSに登録された患者に対して、血液検査等の検査を実施しながらクロザピン療法を実施する対象者の同意を得て、本試験に参加して頂くので、本試験もCPMS運用手順にしたがい、かつまた臨床試験委員会で承認された手順にしたがって本試験を実施する。

本研究は、多施設共同研究であり、前向き観察研究である。本研究は、通常の診療の範囲内で行う。

（患者選択基準）

下記の適格基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

（適格基準）

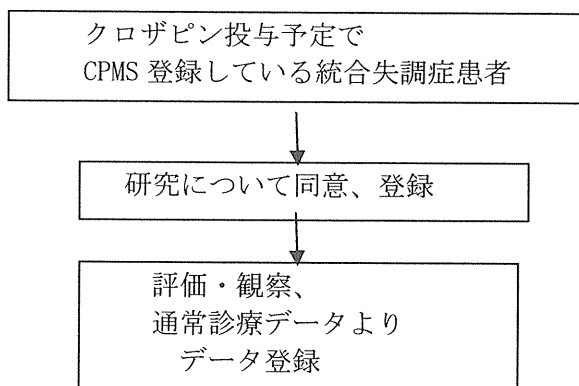
- 1) 15歳～80歳のクロザピン投与開始予定の治療抵抗性統合失調症患者でありCPMSに登録されている患者である。患者の選択基準はCPMS運用手順に従う。2009年7月から承認日までにクロザピン投与中の患者も対象とする。
- 2) 入院中、または入院予定の患者である。
- 3) 本試験の参加に関して同意が文書で得られる患者。

同意の能力を欠く等の患者、20歳未満患者を対象とする場合には、代諾者が文書で同意が得られる患者。

（除外基準）

- 1) 統合失調症以外の精神疾患の合併のある患者
- 2) その他、医師の診断により対象として不適当と判断された患者

試験のアウトライン



試験薬、医療機器、医用材料等の概要

1) クロザピン

クロザピンは統合失調症患者を著明に改善するが、錐体外路症状を想起しない特徴を有しており、統合失調症治療薬として汎用されてきたクロルプロマジンやハロペリドールといった従来の定型抗精神病薬が錐体外路症状を想起しやすいのとは明らかに異なっていたことから、「非定型抗精神病薬」と呼ばれ、その後が開発・販売された新規の非定型抗精神病薬の源流となった抗精神病薬である。しかし、本剤投与による無顆粒球症の発現とその危険性が危惧され、世界各国で一時的な販売停止などの措置がとられたが、血液モニタリングを導入することで安全に使用する方法が検討され、現在では、無顆粒球症による死亡率は、大きく減少した。対象患者を他剤に反応性不良または耐用性不良の患者に限定し、血液モニタリングを主とした安全対策を実施することで、本剤投与によるベネフィットがリスクを上回ると判断された。2008年10月現在、世界97カ国で、治療抵抗性統合失調症の治療薬として承認されている。国内では、1973年に承認申請が行われたが、海外の死亡例報告から、承認申請をとりさげ、開発を中

止した。その後、1995年から開発を再開、2009年に承認された。

クロザピン（商品名：クロザリル）の投与は他の抗精神病薬治療に抵抗性を示す統合失調症の患者にのみ投与することが定められている。統合失調症の診断、治療に精通し、無顆粒球症、心筋炎、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用に十分対応でき、かつクロザリル患者モニタリングサービス（CMPS）に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録された患者に対して、血液検査などのCPMSに定められた基準がすべて満たされた場合にのみ投与を行うことが義務付けられている。

本剤の投与開始から18週までは、原則入院による管理下で行い、無顆粒球症などの重篤な副作用発現に関する観察を十分に行う。本剤の有効性、安全性が十分に確認された場合には、18週以前でも外来による治療に移行することができる。投与開始から26週間は毎週必ず血液検査を実施する。本剤の継続が26週以降になれば、条件を満たした場合に2週に1回の血液検査とすることもできる。投与開始後の血液検査により、白血球数3000/mm以上4000/mm未満、または好中球数1500/mm以上2000/mm未満であった患者に対しては、白血球数4000/mm以上かつ好中球数2000/mm以上の範囲に回復するまで血液検査を週2回以上行い、注意しながら投与継続をすることが可能である。投与開始後の血液検査により、白血球数3000/mm未満、または好中球数1500/mm未満であれば、ただちに本剤の投与を中止し、十分な感染対策を行う。

2) 遺伝子多型、mRNAの発現量

本研究はクロザピン療法が予定されている患者に研究参加の同意を文章で求め、同意が

得られた患者をデータベース化して一年間経過を観察し、その治療反応群と非反応群、重篤な有害事象出現群と非出現群につき、治療前後の採血で、予測因子を同定しようとする観察研究である。しかし、本研究では採血という軽微ではあるが侵襲性の処置をすることになるので、介入研究に当たるかを検討した。平成 20 年 7 月 31 日改定の臨床研究に関する倫理指針での観察研究の定義では「③介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究を含まないもの」と定義され、平成 21 年 6 月 12 日の臨床研究に関する倫理指針質疑応答集の改定版の Q1-11 でも「医薬品等を人体に投与又は適用せず、人体の一部を採取し試料として研究に用いる場合は介入には該当しないと考えられることから、観察研究に該当すると整理して差し支えありません」としている。クロザリル適正使用ガイドラインでは投与開始から 26 週までは毎週、26 週以降は隔週 CPMS の採血を実施して白血球数、血糖値の安全を確認して治療を継続することが定められているように、本研究での採血により、遺伝子試料を得る医行為は日常診療の範囲のものであるということが出来る。この採血については指針の第 4 インフォームド・コンセントのタでは「観察研究にあっては、試料等の採取が侵襲性を有する場合には、補償のための保険等必要な措置の有無等十分な説明の上、インフォームド・コンセントを受けるよう留意すること」とされているので、通常の診療の範囲内における採血は軽微な侵襲性ということができ、保険等の補償はないことに同意の得られた対象者に研究に参加して頂くこととする。

服薬前の患者の末梢より静脈血 7ml 採血管 (DNA 多型検索用の EDTA 採血) 3 本、2.5ml 採血管 (mRNA 発現量解析用の PAXgene 採血)

2 本の計 26ml を採血し、服薬開始 4 週後、26 週後、52 週後にも 2.5ml 採血管 2 本の計 5ml を採血する。血液サンプルは冷凍保存にて国立精神・神経医学研究センター神経研究所疾病第 3 部 (責任者: 功刀 浩) に集積する。検体試料は ID のみを通知し、連結可能匿名化を行うことでプライバシーを保護する。

白血球から抽出した遺伝子の多型と mRNA 発現量変化につき解析する。主として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。残った RNA はマイクロアレイ解析で得られた成績を RT-PCR 法により確認するために -80℃ で本研究終了時まで凍結保存する。白血球全蛋白質及び血清については、マーカー蛋白質の確認のために研究期間終了時まで -80℃ で保存する。なお、これらの検体試料は本研究以外には使用しない。

3) 症状評価

・ Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

PANSS は、統合失調症の状態像を総合的に偏りなく把握するための評価尺度であり、統合失調症の臨床研究において現在では最も頻用されている。30~40 分の半構造化面接により、陽性尺度 7 項目、陰性尺度 7 項目、総合精神病理尺度 16 項目の合計 30 項目を評価する。重症度評価は、各項目 7 段階 (「1. なし」「2. ごく軽度」「3. 軽度」「4. 中等度」「5. やや重度」「6. 重度」「7. 最重度」) に分けられる。

・ Global Assessment of Function (全般的機能評価、GAF、別添)

全般的機能評価尺度。一定の時期における全般的な精神状態（精神健康度）を、心理学のもしくは精神医学的な障害から健康までの連続体上に位置づけて、もっとも重症の1から、もっとも健康度の高い100までの点数で評価するものである。治療計画の作成や治療効果の評価、患者の全般的改善度の追跡に有用であるとされている。

・ Clinical Global Impression of Change (CGI-C)*

*特定使用成績調査票と共通

・ 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)

***Richard Keefe 教授 (Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center, E-mail: richard.keefe@duke.edu) にライセンスの同意を依頼して、BACS-Jキットを購入する(価格 1,000USD)。評価者を対象とした研修および信頼性検定も予定している。

4) WEB データベース登録

患者の同意取得後、各分担研究者に割り当てられたIDとパスワードにてWEBデータベース画面にログインして、患者データを登録する。WEB上では、患者の個人情報は最小限の一次情報(性別、生年月日等)を除いて連結可能匿名化される。データベース管理者より登録確定を通知後、各患者の臨床評価データを入力する。

WEBデータベースの作成と管理は、データベース管理者である国立病院機構肥前精神医療センター臨床研究部の黒木俊秀部長とWEB管理委託先の(株)MOMテクノロジー九州支社ヘルスケアシステム部で実施する。

株)MOMテクノロジー九州支社ヘルスケアシステム部

〒810-0042 福岡市中央区赤坂 1-16-10 電通福岡ビル

TEL: 092-721-5231, FAX: 092-721-5209

試験方法

(投与群)

治療抵抗性統合失調症患者群に対しておこなう。

治療抵抗性統合失調症の反応性不良の基準は認容性に問題がない限り、2種類以上の十分量の抗精神病薬(クロルプロマジン換算で600mg/日以上で、1種類以上の非定型抗精神病薬、定型抗精神病薬については一年以上の治療歴があること)を4週以上投与してもGAF評点が41以上にならず治療反応がみられないことと定義されている。また、耐用性不良の基準は非定型抗精神病薬のうち、2種類以上による単剤治療を試みたが、中等度以上の遅発性ジスキネジア、遅発性ジストニアあるいはコントロール不良のパーキンソン症状、アカシジア、急性ジストニアの出現、または悪化により、十分に増量できず、十分な治療効果が得られないことと定義されている。

(用法・用量)

初日は12.5mg(25mg錠の半分)、2日目は25mgを1日1回服用。3日目以降は症状に応じ1日25mgずつ増量、原則3週間かけて1日200mgまで増量。通常、維持量は1日200~400mgを、2~3回にわけて経口投与する。症状に応じて適宜増減する。1回の増量は4日以上の間隔をあけ、増量幅としては1日100mgを超えないこととし、最高用量は1日600mgまでとする。

(併用薬及び併用療法)

本剤は単剤で投与するべきであり、前治療薬の投与を終了した後に本剤の投与を開始す

ることを原則とする。

前治療薬である抗精神病薬を減量している最中に、精神症状の悪化が見られたために、本剤の投与開始前に前治療薬を中止できない場合がありうるが、その際には前治療薬の漸減と並行して本剤を漸増していくクロスタイトレーションを行うことも可能である。ただし、そのような場合でも前治療薬は4週間以内に中止することとされている。

精神療法は並行して行っていく。

試験スケジュール（観察・検査・調査項目・実施期間）

クロザピン開始前、開始後4週、12週、26週、52週の各時期（基準日±7日以内）に、それぞれ評価、確認、採取を行い、その内容をWEBデータベースに入力して報告する。

クロザピン投与開始12週、または26週後のPANSSの陽性尺度（PANSSのデータから抽出したBPRSスコアの使用も可能）が投与前ベースラインより20%以上低下した患者をresponderと判定する。以上の治療反応性の操作的基準に近似している患者（15%以上、20%未満の低下）もCGI-Cにて軽度改善以上を認めれば、responderに組み入れる。

冷凍保存にて国立精神・神経医学研究センターに送られた白血球から抽出した遺伝子の多型とmRNA発現量変化につき神経研究所疾病三部で解析する。得られた遺伝子解析結果をもとに、クロザピン治療のresponder群とnon-responder群について関連解析を行い、クロザピンの治療反応性を予測する遺伝子マーカーを検討する。また、各臨床評価データとの関連についても解析し、クロザピン治療の経過を遺伝子—認知機能—臨床精神病理症状—全般的機能の面から多角的に分析する。

C. 研究結果

症例1 27歳 男性 無職

18歳頃発症した妄想型統合失調症で、19歳時に被害的な幻聴から暴力事件を起こして、措置入院となった。その後も、リスペリドン6mg、オランザピン20mg、アリピプラゾール48mg、ブロモペリドール24mgなど4種類の抗精神病薬を十分量かつ1ヶ月以上の十分期間投与されているが、幻覚妄想に対する効果は十分でなかった。このため、難治性の統合失調症と診断された。

症例2 25歳 女性 事務員

24歳時、職場で顕著になる被害的な内容の幻聴および妄想が出現、リスペリドン9mg、オランザピン15mg、クエチアピン750mgなど、3種類の抗精神病薬を十分量かつ1ヶ月以上の十分期間投与されているが、幻覚妄想は軽快せず、日常生活もしばしば多大に支障されており、難治性の統合失調症と診断された。

この2症例は、本研究のプロトコールに準拠して、クロザリル投与を施行し、基本情報と臨床症状評価のデータを、WEBデータベース登録および入力し、摂取した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（責任者：功刀 浩）に輸送した。

いずれの症例も、クロザピンは300mg/dayで、18週間の投与期間が終了した段階で退院となり、現在（平成24年4月20日）も継続投与中である。ただし、症例1では、クロザピンの増量過程でハロペリドールを併用、あるいは頓服使用し、クロザピンを一時期350mgまで増量した期間もあったが、結局300mgに減量した。また、ジアゼパム20mgを常時併用し、頓服にも使用して、精神状態の安定をはかりながら、本研究を遂行した。

クロザピンの臨床効果(CGI-C)は、症例1では、投与26週後に中等度改善、症例2では、投与12週後には軽度改善した。PANSSは、症例1では(投与前から投与26週後の変化)、陽性症状は25から14、陰性症状は16から16、総合精神病理は36から30になり、症例2では(投与前から投与12週後の変化)、陽性症状は29から18に、陰性症状は38から21に、総合精神病理は54から38になっており、精神症状の改善が認められた。

副作用に関しては、いずれの症例でも、顆粒球減少、心筋炎、糖尿病などの重篤な副作用はなかったが、唾液分泌の亢進がみとめられた。また、症例2では、クロザリル125mg投与時に、38-39度の発熱が10日ほどあり、早朝の転倒が見られたが、起立性低血圧の関与は示唆されなかった。

D. 考察

今年度は、2症例の薬物治療抵抗性の統合失調症患者について、本研究を開始することができた。いずれの症例も、重篤な副作用がなく、かつ、臨床症状の改善が得られ、入院治療から外来治療でのクロザピン継続投与に移行することができた。症例2では、発熱時に心筋炎などの副作用を懸念して、循環器内科的な精査を行ったが、特に問題なく、この発熱も一過性であった。

開眼時眼球運動検査、光トポグラフィ検査および脳画像検査については、当科への入院症例を中心に検査を施行しており、多数例のデータを集積しかつ解析によって、クロザピン投与を行った薬物治療抵抗性統合失調症の生物学的基盤についての知見を得ていく予定である。また、血液サンプルを用いた遺伝子解析の結果も期待される。

E. 結論

今年度は、2症例について、本研究を導入

しかつ進行中である。来年度に向けては、さらに3症例が準備段階にあり、さらなる研究進行が期待できる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

論文発表

【英文雑誌】

1. Akeo Kurumaji, Masakazu Umino, Toru Nishikawa.

Effects of novelty stress on hippocampus gene expression, corticosterone and motor activity in mice. *Neuroscience Research* 2011 171: 161-167.

2. Uezato A, Yamamoto N, Kurumaji A, Toriihara A, Umezaki Y, Toyofuku A, Nishikawa T.

Improvement of asymmetrical temporal blood flow in refractory oral somatic delusion after successful electroconvulsive therapy. in press

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（精神障害分野））
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
（研究代表者）三國雅彦

23 年度分担研究報告書

〔分担研究課題〕 クロザピン非反応性の臨床及び生物学的指標の探索

分担研究者 岡崎 祐士（東京都立松沢病院・院長）

研究要旨

日本でも治療抵抗性統合失調症に治療効果が高いとされるクロザピンが、平成21年7月29日に発売された。治療抵抗性統合失調症の患者に対して新たな治療の提供が可能となり、治療抵抗性統合失調症患者に対して大きな福音になることが期待される。

クロザピンの使用が可能である治療抵抗性統合失調症は、処方歴、副作用の評価によって明確に定義されており、これらの項目を確認した上で、白血球数などについて採血結果を参照すれば、クロザピン投与開始の適応があるかを容易に判断することができる。

一方、治療抵抗性統合失調症の患者の中で、臨床上路のような患者を選択してクロザピンを使用すれば、治療上の効果を上げることができるのかを予想するのは困難である。

クロザピンの適応、対象となる患者について考察するために、松沢病院で実際にクロザピンを使用した9例について検証を行ったのでここに発表したい。

A. 研究目的

分担研究者が所属する東京都立松沢病院（以下、当院とする）では、統合失調症患者の割合が高く、その中には、薬物療法をはじめとした治療を行っても改善が少ない治療抵抗性統合失調症が高い割合で見られる。治療抵抗性統合失調症患者に対して入院治療を導入するものの、治療に難渋して閉鎖病棟での治療が長期化するケースも稀ならず見られ、さらに、隔離などの行動制限が長期化するケースさえも存在する。

本邦でも、平成21年7月29日に治療抵抗性統合失調症に治療効果が高いクロザピンが発売され、当院にもすでに導入済みであり、平成24年3月現在で9名の患者に対してクロザピンが使用された。しかし、当院ではクロザピンの適応となる治療抵抗性統合失調症が多数存在するのにもかかわらず、クロザピンの使用数は伸び悩んでいる。

今回、中止となった症例も含めた9例について検討を行い、当院でのクロザピン使用の実態について実態を示し、考察を進めたい。

B. 研究方法

当院でクロザピンが使用された症例について、カルテを後方視的に調査した。特定の項目に関して抽出を行い統計とするとともに、それぞれの症例の特徴が判明するような点を選択して記載をした。これらにより、当院でのクロザピン使用の実態と特徴が理解できるように研究を行った。

C. 研究結果

平成24年3月現在、投与中止となった症例も含めて、9例にクロザピンが使用された。

(1) 9例のデータについて表にして概略を示した。(表1. 松沢病院でクロザピンを使用した9例のデータ)

注 表中の数値は、平成24年3月7日現在

(2) 9例のデータのまとめ

a. 性別

男性6、女性4

b. 治療状況

クロザピン投与中6例(男性4、女性2)

うち、入院中5、外来1

クロザピン中止後3例(男性2、女性1)

うち、入院中3

c. 平均年齢

43.3歳(標準偏差(σ) \pm 7.6)

男性 43.0歳(σ \pm 9.2)

女性 44.0歳(σ \pm 4.4)

使用中の症例 40歳

中止後の症例 50歳

d. 平均発症年齢

21.7歳(男性23.5歳、女性21.7歳)

e. 平均入院回数

6.2回

f. 入院期間(クロザピンが導入となった入院での)

1415.8日

g. クロザピン投与期間

334.1日(14日から763日)

継続中症例投与期間 433.5日(22日から763日)

中止後症例投与期間 135.3日(14日から246日)

h. 平均クロザピン投与量(平成24年3月7日現在、投与中止症例は中止の投与量)

352.8mg/日

継続中症例 295.8mg/日

中止後症例 466.7mg/日

i. 電気けいれん療法による治療歴の有無

電気けいれん療法による治療歴あり 7

電気けいれん療法による治療歴なし 2

j. クロザピン使用を開始した病棟

急性期病棟 3

慢性期病棟 3

医療観察法病棟 3

(3) クロザピン投与による治療上の効果について

クロザピン投与後の治療上の効果についてカルテの記載を参照して述べる。

a. 治療上の効果の内訳

有効例 6(うち、中止例1)

無効例 1

評価不能 1(身体合併症発症により短期間で投与が終了したため)

評価中 1(投与開始後短期間のため)

b. 効果が見られた症状

・行動上の問題の改善(攻撃的な行動の減少、衝動行為の減少、暴力行為の減少、自傷行為の消失、自殺企図の消失)

・周期的な緊張病症状の消失

・水中毒の改善

・幻覚、妄想の改善

c. 効果が見られなかった症状

・精神運動興奮状態

・陰性症状(意欲の低下、解体症状)

・幻覚、妄想状態

(4) クロザピンの中止症例について

3例でクロザピン投与が中止となっている。中止の理由を次に示す。

・好中球減少症(症例3)

・発熱、ミオクローヌス発作(症例4)

・精神運動興奮状態の改善が見られず効果不十分(症例5)

(5) 副作用について

クロザピン投与後に見られた、副作用について箇条書きにして示す。

- ・眠気 ・流涎過多 ・便秘 ・けいれん
- ・発熱 ・不眠 ・自殺企図 ・多弁
- ・多動 ・悪心 ・嘔吐 ・白血球数減少
- ・眠気 ・便秘 ・下痢 ・アカシジア
- ・好中球減少症 ・ミオクローヌス発作
- ・食欲低下

(6) 研究結果まとめ

a. 松沢病院でクロザピン投与の適応について

単に治療抵抗性統合失調症と診断されるだけでなく、松沢病院でクロザピン投与を行った症例の特徴として次の点を上げることができる。

- ・精神症状により入院が長期化した症例
- ・暴力、衝動行為、水中毒など行動上の問題が見られる症例
- ・隔離などの行動制限が長期化している症例
- ・電気けいれん療法の効果が見られないか、一時的である症例

すなわち、治療抵抗性統合失調症の定義が合致する症例のなかでも、比較的重篤な症例にクロザピンが使用されたと言える。

b. クロザピンの効果について

9 例中 6 例に効果が認められ、有効でないと判定された症例は 1 例であった。入院生活の不適応を招く、暴力、衝動行為、水中毒などの行動上の問題に効果が見られ、入院生活の適応の向上が見られた。この結果、長期化した行動制限の中止が可能となった症例も多い。しかし、退院した症例は 2 症例にとどまり、うち 1 症例は再入院となり現在、入院中である。改善は部分的で

あり、退院して社会生活を営む状態までには軽快が見られなかった症例が大半である。効果が低いと指摘された症状は、陰性症状、興奮状態、幻覚・妄想が上げられた。症例 2 では、クロザピン投与によっても精神運動興奮状態の改善が見られず、クロザピン投与中に電気けいれん療法が併用され、興奮状態に対して効果が見られた。その後、周期的な緊張病症状が観察されなくなった。

c. 副作用について

クロザピン投与に大半の症例でよりなんらかの副作用が見られたと考えられた。

2 例では副作用のためにクロザピン投与が中止された。

症例 3 では、投与開始後 9 日目に白血球数が 3700/mm³ まで一時的に減少し、投与開始 246 日目に白血球数 3400/mm³、好中球数 1794/mm³ まで減少して、白血球数減少、好中球減少症と診断されクロザピン投与が中止されている。投与開始 214 日目に、クロザリル増量（1 日あたり 500mg より 600mg）と炭酸リチウム中止が行われており何らかの関連が存在する可能性が考えられる。

症例 4 では、投与 14 日目に、発熱、ミオクローヌス発作が見られクロザピン投与が中止されている。

その他の重篤な副作用として、症例 1 にけいれん、自殺企図が見られ、後者は服薬コンプライアンス不良（眠気が強いので家族が減量を行った）の後に発生している。

このほか多くみられた副作用として、投与開始後比較的初期に見られた眠気・過鎮静が上げられる。

D. 考察

当院では、治療抵抗性統合失調症のなか

でも、比較的重篤な症例に対してクロザピンが使用されている。幻覚・妄想や、陰性症状の改善が見られないといった精神症状自体の問題だけではなく、治療抵抗性統合失調症の中でも、行動上の問題により入院生活の適応が妨げられ、長期間の強制入院や行動制限が行われた症例に対してクロザピンが使用された。クロザピンは、行動上の問題に対しても効果が見られ、行動制限の中止、さらに2例では退院に結びついた。クロザピンは薬理学上、非定型抗精神病薬に分類されるが、精神症状上、行動上の問題という、“非定型”な症状に対しても効果が見られることは興味深い。

効果が見られた症例では2例で退院に結び付き、他の多くの症例でも行動上の問題が改善して有効であると判定されたが、その効果は部分的であり、このことは、治療抵抗性統合失調症の中でも重篤な症例は、クロザピンの治療のみでは十分な効果が見込めず、薬物療法に加えて、他の心理・社会的な治療の併用が必要であると考えられた。

当院では、治療抵抗性統合失調症に対して、最初に電気けいれん療法が行われることが多く、今後、クロザピンと電気けいれん療法は、治療抵抗性統合失調症に対して、それぞれどのような適応があるかについて臨床的な研究を行うことが必要であると考えられた。

E. 結論

東京都立松沢病院でクロザピンが使用された9例についてまとめた。治療抵抗性統合失調症の中でも、重篤な症例に使用されており、今後、クロザピン使用の適応を広げてより多くの症例で使用が開始されて、さらに治療効果を上げることが望まれる。

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

なし

3. その他（マスメディアでの報道など）

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

野中 俊宏（東京都立松沢病院）

奥山 発（東京都立松沢病院）

林 直樹（東京都立松沢病院）

表 1. 松沢病院でクロザピンを使用した 9 例のデータ

平成 24 年 3 月 7 日現在

	年齢・性別	統合失調症 のサブタイ プ	使用開始時 期 (平成)	現在の使用 状況	クロザピン 継続期間	現在（中止 時）の用量	クロザピ ンの効果	発症年齢	これまでの 入院回数	入院期間 (クロザピ ンが導入と なった入院 での)	電気けいれ ん療法治療 歴の有無	現在の治療 状況（入院 中か外来通 院中か）	クロザピ ン使用を 開始した 病棟
症例 1	39・女	破瓜型	22 年 2 月	継続	783 日	375mg	有効	17	10	1366	あり	入院中 (退院 後、再入 院中)	急性期
症例 2	47・女	緊張型	22 年 2 月	継続	748 日	300mg	有効	18	11	774	あり	外来通院 中	急性期
症例 3	46・女	残遺型	22 年 4 月	中止	246 日	600mg	有効	19	5	917	あり	入院中	急性期
症例 4	45・男	残遺型	22 年 10 月	中止	14 日	200mg	評価不 能	24	8	2310	あり	入院中	慢性期
症例 5	58・男	鑑別不 能型	22 年 11 月	中止	146 日	600mg	無効	34	6	1941	あり	入院中	慢性期
症例 6	44・男	妄想型	22 年 11 月	継続	478 日	450mg	有効	16	9	2234	あり	入院中	慢性期
症例 7	35・男	妄想型	23 年 3 月	継続	351 日	400mg	有効	18	4	1822	あり	入院中	医療観 察法
症例 8	35・男	妄想型	23 年 7 月	継続	239 日	75mg	有効	19	3	410	なし	入院中	医療観 察法
症例 9	38・男	妄想型	24 年 2 月	継続	22 日	175mg	評価中	30	0	968	なし	入院中	医療観 察法

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鑑別診断について

分担研究者 三邊義雄（金沢大学附属病院神経科精神科 教授）

研究要旨

治療抵抗性と考えられていたが、従来薬の調整にて改善した統合失調症の症例を経験したのでここに報告し、クロザピンの適応基準である治療抵抗性統合失調症の鑑別点の問題について考察した。

症状や薬物反応性による鑑別が困難な場合があり、鑑別診断を慎重に行っていくことが、より適切な医療を導き、精神医学の進歩につながると考えられた。

A. 研究目的

治療抵抗性と考えられていたが、従来薬の調整にて改善した統合失調症の症例を経験したのでここに報告し、クロザピンの適応基準である治療抵抗性統合失調症の鑑別点について考察した。

B. 研究方法

症例を通して鑑別診断について考察する。研究結果に症例を提示する。

C. 研究結果

プライバシーに配慮し、本人を特定できる情報は省略した。
主訴は、自閉傾向、食欲低下、独語、空笑。X年Y月、初診し入院および外来にて非定型抗精神病薬を用いて治療受け、その後も昏迷状態や興奮状態にて入院繰り返し、多剤大量の非定型及び定型の薬物療法やECTによる加療を受けていた。しかし気分安定薬を追加後、抗精神病薬を漸減するも、症状改善し家庭適応している。

D. 考察

症例は非定型を含む抗精神病薬を多剤大量に用いている経過からは治療抵抗性の統合失調症と考えられる。しかし現在の視点から考えると、昏迷状態を繰り返している点から双極性障害や解離性障害の可能性は否定できない。こだわりやコミュニケーションの硬さがある症例では、発達障害の併存の可能性も否定できないだろう。今日治療抵抗性といわれている統合失調症の中には、診断的な再考を要する症例が少なからず存在するのではないかと懸念する。双極性障害や解離性障害、発達障害に対してクロザピンが有効でないとは言えない可能性もあり、簡単な結論は出せないが、治療抵抗性統合失調症へのクロザピンの適応を考える場合は、当然のことながら診断に注意を要すると考える。特に解離性障害との鑑別について以下に記載した。

解離性障害が統合失調症と誤認される可

能性は非常に高いことが知られており、両者の鑑別は重要である。鑑別を困難にしているのは以下にあげるような共通点が見られることである。思考障害：一般に滅裂思考に代表される思考障害は統合失調症に特異的なものと考えられているが、解離性障害でも認められることがある。例えば、解離性障害の患者は「急速人格変換」といわれるめまぐるしく深刻な解離体験において、途絶や思考奪取、あるいは「言葉のサラダ」といわれる顕著な思考障害を呈することがある。また強烈な両価性を示し、ある行為を行っては取り消すということがある。自生思考：柴山によれば、中井によって「頭の中のさわがしさ」と形容され、あるいは中安によって初期統合失調症の4徴の一つにあげられた自生思考は、解離性障害でも見られる。初期統合失調症の4徴として、ほかに、気づき亢進、漠とした被注察感、緊迫困惑気分があげられているが、これらの症状も解離性障害に認められうる。例えば、気づき亢進や緊迫困惑気分と類似した症状は、外傷記憶に関する過覚醒、知覚過敏として出現する可能性があり、漠とした被注察感は、交代人格が監視している気配として主人格が体験することがある。陰性症状：一般に解離性障害では陰性症状は乏しい傾向があるが、心的外傷後ストレス障害の回避症状、あるいはうつ症状が重篤な場合は、統合失調症の陰性症状と区別しがたい状態を呈することがある。幻聴：解離性の幻聴であっても外部から聞こえる場合がある。何か命令してきたり、批判してきたりするような幻聴は解離性障害でも統合失調症でもみられる。妄想：解離性障害でも作為体験や思考奪取がみられる。この作為体験は交代人格に身体の支配権を奪われ

た主人格が体験している。同じように思考奪取も、何かを考えているうちに人格変換が起こってしまうことで主人格の思考が不連続になってしまうために体験される現象である。幻覚：「自分の姿を天井の辺りから見下ろしている」（体外離脱症状）、あるいは「自分と瓜二つの人間が立っているのが見えた」（自己像幻視）は重篤な離人症状態において認められることがある。

以上のようにさまざまな点で共通点のある両疾患が、最終的に抗精神病薬の治療反応性で鑑別診断される場合がある。例えば、解離性障害にみられる幻聴は抗精神病薬に抵抗性であるが、統合失調症の幻聴は抗精神病薬に反応するとされている。しかしこれでは、難治性統合失調症と解離性障害が鑑別できない可能性があるのではないだろうか。両疾患を合併する症例もあり、両疾患を必ずしも鑑別できるとは限らないが、両者を鑑別するための考察は、精神医学の進歩につながると考える。

柴山によると「鑑別にあたっては患者が訴える言葉を表面的に受け取るのではなく、つねに体験全体を構造的に把握する必要がある。

統合失調症の多彩な症状に共通して事後性、他者の先行性がみられる。（中略）とりわけ一級症状では内界と外界がはっきりと区別されながらも内界と外界の動きが反応しあい、関係づけられるといった特徴がある。

それに対して解離性障害にみられる精神病様症状ではそのような構造はみられない。現実検討は保持されており、自己と他者、内部と外部の区別が曖昧になっているがゆえに、統合失調症の矛盾的基礎構造がみられない。解離性障害と統合失調症の鑑別で

重要な事は、それぞれの基本構造に注意し、安易に統合失調症と診断しないことである。」という。

解離性障害について特に述べたが、気分障害と解離性障害の合併、または発達障害と気分障害の合併についても経験的には少なくないと考えており、鑑別診断を慎重に行うことが必要であると考えられた。

(参考文献)

岡野健一郎編集：専門医のための精神科臨床リュミエール 20 解離性障害 東京：中山書店；2009

柴山雅俊：解離性障害と統合失調症の鑑別診断. 精神経誌 113 (9) ; 906—911, 2011

E. 結論

症状や薬物反応性のみでは鑑別の難しい症例があることを報告し、鑑別診断を慎重に行っていくことが、より適切な医療を導き、精神医学の進歩につながると考えられた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：なし

1. 論文発表

2. 学会発表

3. その他

(1) 先進医療の承認

(2) 国際学会でのシンポジウム組織

(3) マスメディアでの報道

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、心伝導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や心伝導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、拡散テンソル画像の検討を進めている。昨年度に検討した撮影条件に類似する条件で得られたMRIデータとFSLソフトウェアを用いて、tract-based spatial statistics (TBSS) を実施し、概ね満足すべき解析結果を得た。さらに症例数を増やして検討する予定である。

【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、治療反応性や糖代謝異常、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、これらの研究手法および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 23 年度は、新規抗精神病薬によるQT延長作用について検討を行った。心電図上のQT時間の延長は、torsades de pointesから心室細動を引き起こし、死に至ることがある。多くの向精神薬は、抗不整脈薬、抗抗生剤とともに、QT延長のリスクが高い薬剤と考えられている。チオリダジンは、QT延長作用が高いことが複数の報告によって証明され、多くの国で販売中止または適応が厳しく制限されている。最近、そのチオリダジンとクロザピンの間で心臓突然死リスクに殆ど差がないと報告された (Ray et al. N Engl J Med. 2009)。

当施設では、本邦で使用頻度の高いリスペリドンとオランザピンを最初の研究対象とし、その研究手法と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。リスペリドンとオランザピンのQT延長作用を検討するため、当施設では24時間ホルター心電図検査を用いた。それにより、日内変動を考慮に入れた上での抗精神病薬によるQT延長作用を検討することが可能となった。

さらに、QT延長を来たしやすい遺伝的要因と薬剤との組み合わせの同定を目指して、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QT延長関連遺伝子 (RNF207, NOS1AP, SCN5A, PLN, KCNQ1,

LITAF, NDRG4, KCNJ2 など) に注目し、クロザピンを含む新規抗精神病薬を対象とした薬理遺伝研究も進めている。

B. 方法および結果

対象は、リスペリドンまたはオランザピンを服用中の統合失調症入院患者と健常対照者である。対象年齢は18歳以上、65歳以下とした。重篤な心疾患の合併または既往を有する者、直近2週間以内に薬剤変更が行われた者は除外した。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会の承認を受けている。全対象から、十分な説明の後に書面による同意を得ている。

ホルター心電図のQT間隔は、15秒間の平均を記録し、この値を15秒間の平均RR間隔を用いてFridericiaの公式により補正した(QTcF)。30分毎の平均QTcFを求めて、日中(9時-17時:16データ)、夜間(22時-6時:16データ)、24時間(48データ)の平均値を、一元配置分散分析法を用いて各群間で比較し、Bonferroni法により事後検定を行った。

結果は、リスペリドン群(n=25)の24時間平均QTcF:404.6 ± 24.9 ms、夜間平均QTcF:411.6 ± 29.0 ms、日中平均QTcF:397.7 ± 23.4 msであった。オランザピン群(n=41)の24時間平均QTcF:394.4 ± 18.8 ms、夜間平均QTcF:395.9 ± 21.2 ms、日中平均QTcF:392.4 ± 18.9 msであった。健常対照群(n=40)の24時間平均QTcF:385.7 ± 18.1 ms、夜間平均QTcF:387.8 ± 19.0 ms、日中平均QTcF:382.6 ± 17.3 msであった。

統計解析の結果、夜間平均QTcFは、リス