

ペリドン群がオランザピン群および健常対照群に比べて有意に延長していた。一方、日中平均 QTcF は、3 群間で有意な差を認めなかった。

C. 考察

24 時間ホルター心電図を用いることによって、特に夜間にリスペリドンが QT 間隔を延長させることが分かった。日中の短時間の心電図記録は、QT 間隔に与える薬剤の影響を評価するには不十分であると考えられた。

*In vitro*の研究で、リスペリドンは、遅延整流電流の電流密度を低下させ、濃度依存的に活動電位持続時間を延長させるという報告がある (Gluais et al. Eur J Pharmacol. 2002)。また、リスペリドンは、他の新規抗精神病薬に比較して I_{kr} チャネルに対する親和性が高く、 I_{kr} チャネルの抑性が活動電位持続時間を延長させ、QT 間隔を延長させると考えられている (Kongsamut et al. Eur J Pharmacol. 2002)。これらのメカニズムが、本研究結果に関連している可能性がある。

今後は、本研究方法と同様の手法によりクロザピン内服群の 24 時間ホルター心電図検査データを蓄積して、QT 延長関連遺伝子を対象とした薬理遺伝研究を行い、クロザピン誘発性 QT 延長に関連する遺伝子マーカーの同定を目指す。

【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 年度に検討した撮影条件で取得された MRI 画像に対して、tract-based spatial statistics (TBSS) を実施し、信頼性の高い DTI が可能か否か検討した。

B. 結果および考察

1. 画像撮影

昨年度の検討から、今回用いた DTI パラメータは次のとおりである。1) b 値: 1000 sec/mm²。この程度の大きさがあれば、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と言われる。また 1000 sec/mm² の b 値は、先行研究でもしばしば採用されている標準的な値でもある。2) 拡散強調傾斜磁場の印可数: 6 軸。各ボクセルに一つのテンソルを想定する標準的方法を採用した場合の理論的最小値である。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 つである。その他のパラメータ: 撮影領域 24 cm×24 cm、マトリックス数 256×256、スライス厚 3 mm。

2. 画像解析

集団統計解析を行うのに足る十分なクロザピン内服症例がまだ集まっていないので、自己保存および外部公開データに対して、Smith, SM らが発表した Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) (Neuroimage 31: 1487-1505, 2006) を FSL (オックスフォード大学の FMRIB center; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/>) を用いて行った。TBSS 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 像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。具体的な解析手順を以下に示す。1) MRI 装置から出力された元画像データは、DICOM 形式 (1 画像 1 ファイル) で出力される。TBSS 解析にかかる際には、これを nii ファイル (NIFTI-1 の単一ファイル形式) に変換する必要がある。C. Roden が開発した MRICron に付属する dcm2nii で行った。2) 渦電流 (eddy current) とは、MRI 撮影における傾斜磁場のスイッチング時に生じる様々な誘起電流のことである。それぞれ固有の局所磁場を形成することで磁場均一性が乱れ、画像の歪みの原因となるため、これを補正しないと精密な TBSS 解析はできない。FSL の eddy_correct というソフトウェアを用いて幾何学的な補正前処置を行った。3) nii ファイルは、b 値を 0 にして撮影した画像セット (MPG の印加なしの 1 セット) と、b 値を 1000s/mm^2 にして撮影した画像セット (今回は 6 軸の MPG を印加しているので

6 セット) からなる。FSL の fsIsplit というソフトウェアを用いてそれぞれを分離した。4) マスキング (masking) とは、当該の画像処理の対象としたりたくない画像領域を保護するために覆うことである。これを行うための画像 (マスク) を作成する必要がある。先に分離した b 値を 0 にして撮影した画像を参照画像として指定し、FSL のソフトウェア bet でこれを実行した。5) ここまでの段階で生成された 4 種類の画像 (bval/bvec/data/mask) を元にして、FSL の dtifit というソフトウェアを用いて FA 像を作成した。5) 空間的レジストレーション: 各 FA 像をそれぞれ非線形変換し、FSL が用意する標準 FA 空間に合わせ込む。各症例の FA 像から、各症例の mean FA 像とその skeleton を作成した。6) 検定前処理として、mean FA 像の skeleton のマスク、FA 像のスケルトン投影時に使用する distance map、各症例の FA 像を mean FA skeleton に投影した画像を作成した。7) 対応のない 2 群比較のデザインマトリックスとデザインコントラストを生成し、統計学的検定を行った。統計画像は FSL が提供する画像表示ソフト FSLView で表示させた。結果、概ね予想とおりの解析結果を得ることができた。高性能 PC を用いたため計算時間は短く、多数例の同時解析にも十分耐えうる解析環境であると考えられた。

3. 研究デザイン

昨年提案した研究デザインに変更はない。1) クロザピン内服群、2) 第 1 対照群 (非定型抗精神病薬内服群)、3) 第 2 対照群 (定型抗精神病薬内服群) を比較する。1) と 2) の比較が、クロザピンの特異的効果を

示すものであるが、比較的大きな統計学的検出力を要する。MRI に加えて、精神病症状 (BPRS もしくは PANSS) と認知機能レベル (BACS-J) の測定も内服前、内服後 6 か月、内服後 1 2 か月に行う。

【健康危険情報】：なし

【研究発表】

1. 論文発表

(英文雑誌)

Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, Someya T (2012) Increased risk of antipsychotic-related QT prolongation during nighttime: A 24-hour Holter electrocardiogram recording study. *J Clin Psychopharmacol* 32(1): 18-22.

Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, Saito M, Inoue Y, Someya T (2012) QT prolongation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite paliperidone. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 27(1): 39-42.

Egawa J, Watanabe Y, Kitamura H, Endo T, Tamura R, Hasegawa N, Someya T (2011) Reduced thalamus volume in non-right-handed male patients with autism spectrum disorders (letter). *Psychiatry Clin Neurosci* 65(4): 395.

Suzuki Y, Sugai T, Ono S, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T (2011) Changes in the metabolic parameters and QTc interval after switching from olanzapine to aripiprazole in Japanese patients with stable schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 31(4): 526-528.

Suzuki Y, Ono S, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T (2011) Dose-dependent increase in the QTc interval in aripiprazole treatment after risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35(2): 643-644.

Suzuki Y, Watanabe J, Sugai T, Fukui N, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (2012) Improvement in QTc prolongation induced by zotepine following a switch to perospirone (letter). *Psychiatry Clin Neurosci* 66(3): 244.

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

Suzuki Y, Ono S, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Tsuneyama N, Sawamura K, Someya T (in press) Dose-dependent effect of olanzapine on QT intervals and plasma prolactin levels in Japanese patients with stable schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*.

Sugai T, Suzuki Y, Fukui N, Ono S, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T (in press) Dysregulation of adipocytokines induced by second-generation antipsychotics in normal-fasting-glucose patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*.

Suzuki Y, Fukui N, Tsuneyama N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Saito M, Inoue Y, Someya T (in press) Effect of the CYP2D6*10 allele on risperidone metabolism in Japanese psychiatric patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*.

Tamura R, Kitamura H, Endo T, Abe R, Someya T (in press) Decreased leftward bias of prefrontal activity in autism spectrum disorder revealed by functional near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res Neuroimaging*.

Sugai T, Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Someya T (in press) Excessive insulin secretion in Japanese schizophrenic patients treated with antipsychotics, despite normal fasting glucose levels. *J Clin Psychopharmacol*.

Watanabe J, Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (in press) The lipid profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotic agents. *General Hospital Psychiatry*.

Suzuki Y, Tsuneyama N, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Saito M, Someya T (in

press) Improvement in quetiapine-induced hypoglycemia following a switch to blonanserin (letter). *Psychiatry Clin Neurosci*.

(邦文雑誌・単行本)

北村秀明, 渡部雄一郎, 染矢俊幸 (2011) 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). pp2-9. 先端医学社, 東京.

渡邊純蔵, 染矢俊幸 (2011) 第二世代抗精神病薬(副作用). 精神医学キーワード事典(松下正明総編集). pp625-628. 中山書店, 東京.

染矢俊幸(2011) オーダーメイド医療, DSM, 薬理遺伝学. 現代精神医学事典(加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 鹿島晴雄, 狩野力八郎, 市川宏伸編). 弘文堂, 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(2011) 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* 42(3): 197-198.

常山暢人, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 染矢俊幸 (2011) 精神疾患の薬物反応性に関する遺伝学的研究. *精神科* 18(5): 522-527.

常山暢人, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸 (2011) 抗精神病薬の副作用の予測因子. *精神科*

治療学 26(12): 1487-1492.

2. 学会発表

第 21 回日本臨床精神神経薬理学会にて 7 題 (東京, 2011. 10. 27.)

・福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 臨床表現型や薬物動態をコントロールすることの重要性について (シンポジウム) .

・鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 抗精神病薬治療の最適化 -副作用の視点から- (シンポジウム) .

・小野信, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: Olanzapine 内服による BMI 変化量と glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor 遺伝子多型との関連.

・渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 抗精神病薬服用患者における QT 間隔と QT 延長関連遺伝子との関係.

・鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 小野信, 澤村一司, 福井直樹, 渡邊純蔵, 常山暢人, 染矢俊幸: Olanzapine から aripiprazole への置換前後における糖脂質代謝関連因子及び心電図 QT 間隔の比較.

・須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 第 2 世代抗精神病薬と LDL/HDL 比との関連.

・常山暢人, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 齋藤摩美, 井上義政, 染矢俊幸: CYP2D6 遺伝子多型と

risperidone 代謝との関連.

第 32 回日本臨床薬理学会にて 3 題 (浜松, 2011. 12. 1.)

・小野信, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 統合失調症患者における糖負荷後のインスリン値と GIPR 遺伝子多型との関連.

・渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 小野信, 須貝拓朗, 常山暢人, 染矢俊幸: 夜間における抗精神病薬に関連した QT 間隔延長リスクの増大 -24 時間ホルター心電図記録を用いた研究から-.

・須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 新規抗精神病薬の身体リスクとその対応 (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〕 統合失調症の社会認知障害、事象関連電位異常に対する
クロザピンの効果についての研究

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

統合失調症の複雑な遺伝要因を解明し、生物学的な不均一性を明らかにするための戦略として、中間表現型を用いることが近年注目されている。統合失調症においては、事象関連電位の一つである P50、mismatch negativity (MMN)、P300 の障害、また近年注目されている社会認知機能障害も中間表現型である可能性が指摘されている。我々はこれらの事象関連電位、社会認知機能の障害に対する CLOZ の効果について検討すること目的に、今回の研究を開始した。

北海道大学病院精神科神経科（以下、当科）において加療中で、clozapine (CLOZ) を内服中の患者について、社会認知機能検査（Biological motion 知覚、Coherent motion 知覚）および、事象関連電位検査（P50、P300、MMN）を実施した。現時点で社会認知機能検査を施行できた症例は 6 例、事象関連電位の測定が可能であったのは 4 例であった。フォローアップ検査が行われたのは各検査 1~2 例であるため、今回は投与開始時または研究参加時の横断データのみを示した。前述の 6 例、4 例において、先行研究および当科での過去のデータと同様に、社会認知機能の障害、事象関連電位の異常を認めた。またこのうち、事象関連電位 P50 については、1 例であるが、CLOZ 内服後にデータの改善を認めた。

今後さらに症例を増やし、社会認知機能、事象関連電位に対する CLOZ の効果の検討を継続する予定である。

A. 研究目的

統合失調症は妄想・幻覚を中心とする陽性症状、意欲・動機付けの低下を中心とする陰性症状、記憶や注意、思考力の低下を中心とする認知機能障害が複合的に現れる疾患である。統合失調症の成因には諸説あるものの、近年の研究から

早期の神経発達の変異が発症の基盤にあるとの見方が有力になってきている (Lieberman et al, 2000)。また双生児研究や家族研究から統合失調症に遺伝要因が強く関わっていることもすでに確立されている (Waddington et al, 2007)。しかしながら、多くの研究にも関わらず、

統合失調症の発症に関わる遺伝子については、幾つかの候補が同定され、複数の遺伝子に関わることが推測されているものの、未だ明らかにされていないのが現状である。

この統合失調症の複雑な遺伝要因を解明し、生物学的な不均一性を明らかにするための戦略として、中間表現型を用いることが近年注目されている。Gottesman は中間表現型について、「疾患に付随する頑健な障害」で、「遺伝性が高く」、「家族内で疾病と共に検出され」、「明確で、理解可能な神経生物学的因子」と規定した (Gottesman & Gould, 2006)。近年では中間表現型を測定する検査は、神経生理学的、生化学的、内分泌学的、神経解剖学的、認知神経学的、神経心理学的と、幅広い領域に及んでいる。

統合失調症においては、種々の生物学的な異常が報告されているが、環境からの情報の流入を制御する過程の障害が基盤となっていることが提唱されている (Bruce et al, 2006)。この過程には、ありふれた、あるいは不適切な情報の排除又は抑制と、対照的に新規で、顕著な刺激の強調又は、それらに対する反応の促進が挙げられる。反応抑制の障害を表す中間表現型として事象関連電位の一つである P50 が、新規で、顕著な刺激に対する反応の障害を表す中間表現型として事象関連電位である mismatch negativity (MMN)、P300 の障害が挙げられる。また、より高次の情報処理過程の障害の指標として、主に前頭葉機能を測定する神経認知機能検査の障害も、その幾つかが中間表現型である可能性がある (Szoke et al 2008)。さらに、近年注目されている社会

認知機能障害も中間表現型である可能性が指摘されている (Green et al, 2011)。社会認知機能は他者の意図、意向を推測するための能力であり、精神症状以上に患者の社会的な機能に影響を及ぼすことが知られている。(Shamsi et al. 2010) Biological motion (BM) 知覚は社会知覚と呼ばれる知覚現象の一種であり、社会認知機能の一つと考えられているが、統合失調症患者にではその検出に関して障害が存在することが知られている (Kimら 2005)。

中間表現型は、本来はその定義からも疾患の病性からは独立した素因依存性の因子である。しかし例えば P50 については、P50 非抑制 (統合失調症の脆弱的基盤を有することを意味する) 傾向は定型抗精神病薬や非定型抗精神病薬治療後も不変とされているが、clozapine (CLOZ) 内服患者群では、健常者に近い P50 抑制傾向を示す報告がある。このことは CLOZ に特有の何らかの薬理学的な機序にもとづいていると思われるが、P300 や MMN、BM 知覚などの障害に関して CLOZ の内服がどのような影響を及ぼすかについての報告はまだない。そこで我々はこれらの事象関連電位と CLOZ 内服の関係性について検討すること目的に、今回の研究を開始した。

B. 方法

北海道大学病院精神科神経科 (以下、当科) において加療中で、CLOZ を内服している、または CLOZ の内服開始が決定しており、かつ本研究に同意が得られた統合失調症患者を対象とした。研究参加時点で CLOZ を内服中の患者については、研

究に参加した一点において、また新たにCLOZを開始する症例に関しては、内服開始前と3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後の各点において社会認知機能検査（Biological motion 知覚、Coherent motion 知覚）および、事象関連電位検査（P50、P300、MMN）を実施した。年齢、性別などの背景因子に加えて、精神症状評価をPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、神経認知機能の評価をBrief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)を用いて行った。

C. 研究結果

当科にて加療中の統合失調症患者のうち平成24年4月1日現在でCLOZを内服している患者は、治験期間からの継続投与も含め、全部で14名であった。年齢は36.9(12.0)歳[平均(標準偏差)、以下同様]、罹病期間は15.1(7.8)年であった。CLOZの内服期間は、全体で112.3(3.8)月、治験期間中から継続している3名を除くと、12.1(9.7)月であった。

これら14名のうち、今回の班研究に部分的にでも参加に同意が得られた症例は8名であり、このうち、社会認知機能を施行できた症例は6例、事象関連電位の測定が可能であった症例は4例であった。社会認知機能検査、事象関連電位ともフォローアップ検査が行われたのは1~2例であるため、今回は投与開始時または研究参加時の横断的データのみを示す。

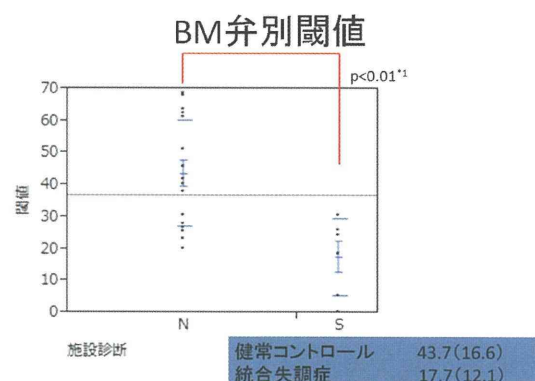
(1) 社会認知機能検査の結果

社会認知機能検査が行われた6例の背景を表に示す。また、データの解析にあたっては、当科健常者データから、年齢、

性別に有意差が生じないように21名を選んで比較対照とした。

	患者群	健常者群	p値
N(m:f)	6 (3:3)	21(12:9)	0.32
Age	33.2(9.4)	41.6(12.9)	0.14
Education(y)	13.3(1.8)	13.8 (1.9)	0.33
PANSS			
陽性症状尺度	21.8 (2.9)	-	-
陰性症状尺度	21.2 (6.7)	-	-
総合病理尺度	48.9(8.6)	-	-
BACS			
言語記憶	-3.0 (0.7)	-	-
作業記憶	-1.6 (0.6)	-	-
処理速度	-4.1 (2.1)	-	-
言語流暢性	-2.0 (1.2)	-	-
実行機能	-1.1 (0.9)	-	-
Composite score	-2.4 (0.6)	-	-

これらの6症例と健常者21名の比較の結果を以下の図に示す。



健常コントロールと比較し、統合失調症患者でBM弁別の閾値は有意に低下していることが示され、これは先行研究(Kim 2005)および、前回報告した当科の過去のデータと一致する結果であった。

(2) 事象関連電位の結果

事象関連電位検査が行われた4例の背景を以下に示す。

患者群	
N(m:f)	4(3:1)
Age	38.3(6.4)
Education(y)	13.5(1.9)
PANSS	
陽性症状尺度	21.0(1.6)
陰性症状尺度	22.3 (4.0)
総合病理尺度	46.0(3.3)
BACS	
言語記憶	-2.8 (0.4)
作業記憶	-1.6 (0.7)
処理速度	-3.1 (1.7)
言語流暢性	-1.6 (1.2)
実行機能	-1.4 (0.9)
Composite score	-2.1(0.5)

事象関連電位の各データについては、当科で現在収集中の健常者データに基づいて以下のように閾値を設定した。

- 1 P3b 成分振幅：10 μ V 以下が不良
- 2 P3a 成分振幅：10 μ V 以下が不良
- 3 MMN 振幅：-4 μ V 以上が不良
- 4 P50 比：50% 以上であると不良

上記の閾値設定にもとづいた 4 例の横断的成績は以下のとおりである。

症例	P3b	P3a	MMN	P50比 (%)
1	1.8	13.1	-8.4	116.2
2	5.1	6.4	-5.81	52.3
3	9.0	13.9	-1.47	34.5
4	5.1	-1.3	-2.7	130.7

反応良好 反応不良

このように多くの指標において異常をみとめたが、4つの指標すべてにおいて異常を認めたものは症例 4 のみであり、反応良好な指標も見られていた。

(3) 症例提示

当科で一例、認知機能検査および P50 検査を CLOZ 開始前後で施行し、改善を認

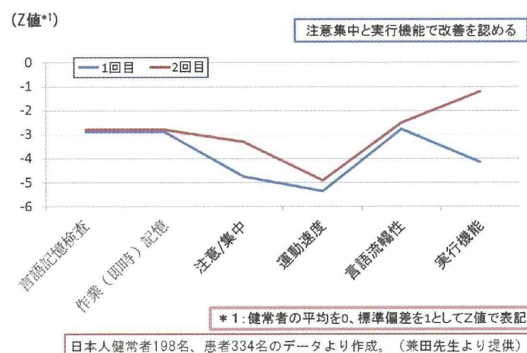
めた症例があるため、紹介する。

[病歴]

20 代前半、女性の解体型統合失調症患者。中学生時に幻聴、被害関係妄想、作為体験などで発病。8 年間の治療歴の中で olanzapine などを使用されたが、症状は治療抵抗性である他、眼球上転が頻発し、薬剤不耐性も顕著であった。CLOZ 導入目的で当科に入院。起立性低血圧のため、十分量の使用が困難であったが、150～200mg で病状が安定し退院となった。退院後も眼球上転などの再発は無く、現在に至るまで精神症状もゆるかに改善傾向である。

[認知機能検査]

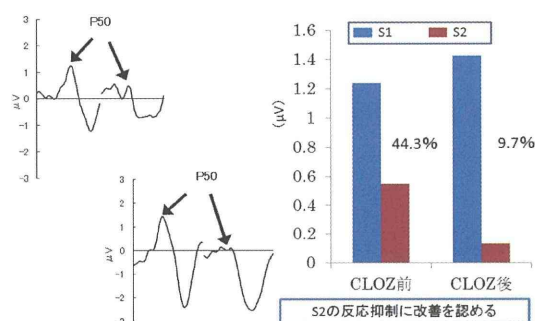
CLOZ 開始前と、開始 3 ヶ月後の BACS の結果を図示する。



実行機能、注意／集中などの領域で CLOZ 開始後より改善がみられている。

[P50 検査]

事象関連電位検査の 1 つである P50 検査の結果を図示する。



CLOZ 開始前と比較して、CLOZ 開始 3 ヶ月後において、P50 で示される第 2 音に対する反応の抑制を認めている。

D. 考察

統合失調症患者の中間表現型と考えられる社会認知機能および、事象関連電位検査に関して CLOZ 開始前後での比較を試みる研究であるが、今回はフォローアップデータがなく、横断的データの検討となった。現在までのところ、社会知覚障害、事象関連電位とも健常者と比較して障害を認めるという先行研究に一致する結果が得られている。今後はフォローアップ検査を行い、それぞれの障害に対する CLOZ の効果を検討する予定である。

統合失調症の社会認知機能障害は、臨床症状以上に機能的な予後に影響を及ぼすとする研究もあり、非常に重要な指標の一つと考えられている。現在までのところ、統合失調症の社会認知機能障害は発病前から存在し、発病後、慢性期とも改善も大きな悪化もしないものとして考えられている (Green MF, 2011)。Olanzapine などの非定型抗精神病薬の治療によって、顔表情認知など特定の社会認知機能が改善したとの報告もあるが、特に社会機能と関連が高いと考えられている社会知覚に関して、薬物療法で改善したとの報告は筆者らの知る限りまだない。CLOZ の治療抵抗性統合失調症に対する特異的な効果が、社会認知領域にも及ぶかについては、次年度の検討課題である。

一方、P50 などの事象関連電位も、基本的には薬物療法では変化が認められないと考えられている。しかし P50 非抑制 (統

合失調症の脆弱的基盤を有することを意味する) 傾向は、他の定型抗精神病薬、非定型抗精神病薬でも変化が無いとされている中、クロザピン内服患者群では、健常者に近い P50 抑制傾向を示す報告がある (Becker et al. 2004)。今回我々は縦断的経過の中で P50 が改善傾向をしめた一例を症例報告として提示した。P50 はいわゆる sensory gating の生物学的な指標と考えられており、縦断的な経過での P50 の改善は、難治性の幻覚症状の改善につながる可能性もあると考えられる。まだ縦断的な結果は得られていないが、MMN については、統合失調症では進行性に振幅が低下すること、振幅は様々な神経心理機能、社会生活機能尺度と関連することが知られており、CLOZ 内服によって MMN の振幅が改善し、神経心理機能、社会生活機能が改善するかどうかは興味深い点である。また P300 においては、P3b 成分が主に脆弱的神経基盤を反映し、P3a 成分が主に前頭葉機能を反映するといわれており、それぞれの指標で表しているものが異なっていると考えられている。CLOZ 内服によるこれらの指標の変化についても今後、検討を進めていきたい。

E. 結論

中間表現型と考えられている、事象関連電位および社会認知機能の諸指標について CLOZ 使用前後の変化を検討する研究を開始した。横断的検討では先行研究と一致する程度の障害を認めており、また一例のみであるが、縦断的経過で P50 が改善することを確認した。今後は縦断的データの解析の収集、解析をすすめていく予定である。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：なし

1. 論文発表：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8例の患者に投与をはじめており、そのうちの3例では脳波異常を認めた。加療により脳波所見は改善して、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。

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2009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、またまた、血液学的な副作用のみならず多くの副作用をきたす可能性がある。そのため、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 8 例の患者に投与をはじめており、そのうちの 3 例では脳波異常を認めたと、経過に伴い脳波所見は改善傾向にあり、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 1：19 歳女性、罹病期間は 4 年で 15 歳時に幻覚妄想状態で発病した（妄想型）。両親は離別し、父・兄とは絶縁状態で、同居の母が統合失調症である。既往歴は特記事項なし。主な前治療薬はブロナンセリン 24mg/日、

アリピプラゾール 24mg/日、リスペリドン、バルプロ酸などであり、いずれの薬剤でも陽性症状の改善乏しく、起立性低血圧や鎮静、流涎などの副作用が容易に出現した。m-ECT の効果は極めて短期的だった。内服は不規則であり、病識なく幻覚妄想に左右された。悲観的で抑うつ的、また短絡的にカミソリで手首自傷するなど衝動的だった。本人と母の同意を得てクロザピンを 12.5mg/日より開始し、増量に伴い徐々に被害妄想などは改善したが、恋愛妄想が目立つようになった。クロザピン投与 18 週 350mg/日に増量後、意識保持下に両上肢の不随意運動が数分持続した。その後発作を認めないため、脳波検査を定期的に行いながらクロザピンを増量した。

治療経過

クロザピン 400mg/日まで増量すると幻覚妄想は改善傾向であった。しかし退院に向けての疾病教育を開始した頃より病状が動揺したためクロザピンを 500mg/日まで増量した。脳波検査で 4~6Hz の全般性の slow wave や spike and wave complex を認めたがこの時点では臨床的発作は認めず、クロザピン 500mg/日を維持した。その後 1 日 1 回の頻度で両上肢の不随意運動出現したためラモトリギンを 25mg/日から開始し 200mg/日で発作頻度が減少した。クロザピン投与 1 年、ラモトリギンを併用しながらクロザピン 550mg/日を維持しているが、臨床的発作の出現、脳波異常の悪化は認めていない

症例 2：23 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。

治療経過

クロザピンの増量に伴い幻覚妄想は改善傾向だったが、全体としての病態は不安定であった。600mg/日まで増量すると情動が安定し家庭内での出来事に動揺なくなり、作業所・授産施設へ通所するようになった。クロザピンを3週で75mg/日に増量した時点で肝機能障害が出現。クロザピンを中止せずに、肝庇護剤を併用しながら9週で600mg/日まで増量したが、徐々に肝機能は改善した。24週600mg

/日で両上肢の不随意運動を訴えたため脳波検査を行ったところ、3~4Hzの δ waveやspike and wave complex burstの混入を認めた。臨床的発作、不随意運動の訴えを認めないため、経過をみていた。クロザピン投与後1年600mg/日、両上肢の不随意運動は稀であるが残遺しており、脳波は全体に軽度改善あるいは不変であったため、ラモトリギン併用を開始した。病状は安定し、肝庇護剤を使用することなく肝機能は正常範囲内を推移していた。クロザピン投与2年600mg/日の現在、ラモトリギン200mg/日併用を続けたところ、脳波は過呼吸により2~3Hzの徐波が誘発されるが出現頻度は顕著ではなく、全体的に当初より改善傾向にある。臨床的異常はなくなった。

症例3：48歳女性、罹病期間は17年で31歳時に幻覚妄想状態で発病した（妄想型）。31歳時より複数の病院に入院歴、通院歴あり。家族歴・生活歴：高校卒業後、販売の仕事を転々とした。夫の暴力やギャンブルが原因というが不詳で、21歳、27歳時に結婚し1男2女をもうけたが、二度離婚している。末子は妊婦健診などには行かず陣痛が来て初めて病院を受診し出産。養育能力はなく児童相談所が介入し児を施設において保護しており、現在は独居である。主な症状は「霊がついている」、「監視されている」と訴えて滅裂となり興奮状態を呈するなどであった。既往歴：特記事項なし。

主な前治療薬はリスペリドン8mg/日、ブロナンセリン24mg/日やクエチアピンである。ブロナンセリン投与後、精神症状は改善したものの口唇ジスキネジアが生

じ、内服継続が困難となった。クエチアピンへの変更やその他の薬剤による治療を試みられたが、ジスキネジアは改善しなかった。不眠、口内炎の悪化による経口摂取量低下があり当科を受診しクロザピン導入に至った。本人と長女の同意を得てクロザピンを12.5mg/日より開始し約4週間かけて200mg/日まで増量したが、この時点では脳波異常は見られなかった。増量に伴い心気性は目立たなくなり、被害妄想なども軽減した。その後クロザピンを400mg/日まで増量し経過をみた。

治療経過

9週目にクロザピンを400mg/日に増量後、口唇のジスキネジアはほとんど消退したが、下肢の脱力と「腕が上にひっぱられる」と上肢の不随意運動を訴えるようになった。脳波で棘徐波や4Hzの徐波が出現したため、クロザピンを300mg/日まで漸減した。その後、徐波の出現頻度が減り、脱力や不随意運動を認めなくなった。口唇のジスキネジアは再燃せず、クロザピン300mg/日を継続し、良好な経過となり退院に至った。

D. 考察

クロザピンによる脳波異常の発生頻度は16-75%と幅があるが、一般的な副作用の1つである (Devinsky, 1991; Naber, 1989; Koukkou, 1979)。クロザピンの血漿濃度と脳波異常の発生は線形相関の関係にある (Freudenreich, 1997; Haring, 1994)。クロザピンの急激な増量、脳外傷の既往により痙攣発作のリスクが高くなり (Devinsky 1994, Gunther 1993)、痙攣発作の発生頻度は4%との報告がある

(Chung, 2002)。当院ではクロザピンを使用した8例中3例 (37.5%)で脳波異常を認めた。症例1はクロザピン600mg/日、症例2はクロザピン500mg/日で持続する不随意運動の出現を認めた。クロザピン増量により精神症状は大きく改善し、不随意運動の悪化や痙攣発作は出現しなかった。脳波所見は不変あるいは軽度改善したため薬剤を減量しなかった。その後、不随意運動軽減をはかるためラモトリギン (200mg/日) を併用した。症例3は400mg/日で不随意運動を認めたが、一時のみのため経過観察あるいは薬剤の減量を行った。どの症例も不随意運動の悪化、痙攣発作への進展を認めないため、クロザピンを中止せずに経過を見ることができている。精神症状はどの症例も有意に改善しており、脳波異常の出現しなかった5例を含めて、クロザピンは非常に有効であると考えている。

E. 結論

脳波異常の発生頻度は高く、クロザピン導入後は定期的な脳波のモニタリングが必要と思われる。不随意運動や痙攣発作の出現に十分な注意が必要である。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。

	投与前経過	臨床経過1	臨床経過2	臨床経過3	臨床経過4
症例1	クロザピン投与12週後350mg/日	投与前より上肢の不随意運動が著しく増悪し、日常生活に支障をきたす。また、睡眠障害も増悪した。	クロザピン投与12週後350mg/日	投与前より上肢の不随意運動が著しく増悪し、日常生活に支障をきたす。また、睡眠障害も増悪した。	クロザピン投与12週後350mg/日
症例2	クロザピン投与12週後300mg/日	投与前より上肢の不随意運動が著しく増悪し、日常生活に支障をきたす。また、睡眠障害も増悪した。	クロザピン投与12週後300mg/日	投与前より上肢の不随意運動が著しく増悪し、日常生活に支障をきたす。また、睡眠障害も増悪した。	クロザピン投与12週後300mg/日
症例3	クロザピン投与12週後400mg/日	投与前より上肢の不随意運動が著しく増悪し、日常生活に支障をきたす。また、睡眠障害も増悪した。	クロザピン投与12週後400mg/日	投与前より上肢の不随意運動が著しく増悪し、日常生活に支障をきたす。また、睡眠障害も増悪した。	クロザピン投与12週後400mg/日

表1 クロザピン投与後の臨床変化と治療経過

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic feature. Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Boku S, Ito W, Hishikawa Y, Shimizu T, Nishino S. BMC Psychiatry 2012 in press

A case with hypocretin (orexin) deficient narcolepsy, Parkinson's disease and severe psychosis was successfully treated by modified electro-convulsive therapy. Takahashi Y, Kikuchi Y, Kanbayashi T, Hanazono A, Abe S, Iwaki S, Tsutsui K, Suda H, Maruyama F, Shimizu T. Akita J Med, 2011 Vol38 (2)

Efficacy, safety and dose-response of pramipexole in Japanese patients with

primary restless legs syndrome: randomized trial.

Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T. Neuropsychobiology. 2011;63(1):35-42.

Alcohol has a dose-related effect on parasympathetic nerve activity during sleep.

Sagawa Y, Kondo H, Matsubuchi N, Takemura T, Kanayama H, Kaneko Y, Kanbayashi T, Hishikawa Y, Shimizu T. Alcohol Clin Exp Res. 2011 Nov;35(11):2093-100.

Prevalence of Psychological Distress, as Measured by the Kessler 6 (K6), and Related Factors in Japanese Employees. Fushimi M, Saito S, Shimizu T, Kudo Y, Seki M, Murata K. Community Ment Health J. 2011 May 6.

Effect of augmentation with olanzapine in outpatients with depression in partial remission with melancholic features: consecutive case series.

Nozawa K, Sekine A, Hozumi S, Shimizu T. Psychiatry Clin Neurosci. 2011 Mar;65(2):199-202.

Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects.

Hojo Y, Echizenya M, Ohkubo T, Shimizu T. J Clin Pharm Ther. 2011 Dec;36(6):711-5.

Anti-NMDA receptor antibody positive patients with various psychiatric and sleep symptoms.

Kanbayashi T, Tsutsui K, Tanaka K, Ito W, Boku S, Sagawa Y, Tokunaga J, Masato S, Nishino S, Shimizu T. Sleep and Biological Rhythms 2011; 9: 341

Prevalence of and risk factors for psychological distress among employees in Japan.

Fushimi M, Shimizu T, Saito S, Kudo Y, Seki M, Murata K. Public Health. 2010 Dec;124(12):713-5.

抗 CV2/CRMP5 抗体が陽性であった統合失調症の 1 例. 筒井幸、松本康宏、八重樫香名子、黒沢諒、佐藤和裕、戸澤琢磨、飯島壽佐美、神林崇、田中恵子、清水徹男 精神科 2012 in press

診断確定までに約 8 年を要した抗 NMDA 受容体脳炎の 1 症例 筒井幸、菊池結花、森朱音、湯浅稚子、三上学、神林崇、田中恵子、清水徹男：精神科 18 巻 6 号 Page683-686(2011. 06)

統合失調症の診断で維持 m-ECT を施行していた抗 NMDA 受容体抗体陽性の 1 例. 須田 秀可、筒井 幸、森 朱音、細川 里恵、石川 博康、越前屋 勝、神林 崇、清水徹男：精神科治療学 26(10), 1327-31, 2011

抗 NMDA 受容体脳炎と診断された男性例 筒井幸、徳永純、森朱音、近藤類、岩谷

光貴、伏見進、大川聡、菅原純哉、苗村育郎、神林崇、清水徹男：精神科治療学 26 巻 2 号 Page235-239 2011. 2

2. 学会発表

Progress report of Japanese patient with schizophrenia treated with Clozapine. Yuka Kikuchi, Amane Mori, Rie Hosokawa, Hideka Suda, Ko Tsutsui, Takashi Kanbayashi, Tetsuo Shimizu. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. Vol9. (Abstract Suppl1) Page174, 2011

NMDA receptor antibodies and psychiatric manifestations in hypocretin deficient narcolepsy.

Kanbayashi T, Tsutsui K, Tanaka K, Boku S, Hosokawa K, Ito W, Takemura T, Takemura F, Shimizu T, Nishino S SLEEP, Volume 34, Abstract Supplement, 2011 A213

Sleep facilitation by hot spring; EEG, core, proximal, and distal temperature evaluations, Takashi Kanbayashi, S. Uemura-Ito, W. Ito, Yuka Kikuchi, Seiji Nishino, Tetsuo Shimizu, Society for Neuroscience Meeting, 286.05, 2011

クロザピン投与中に脳波異常を認めた治療抵抗性統合失調症の 2 症例 菊池結花、森朱音 須田 秀可 竹島 正浩 湯浅 稚子、細川 里絵 筒井 幸 神林 崇 清水 徹男 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会プログラム・抄録集、p181, 2011

クロザピン投与中に肝機能障害を生じた症例 菊池 結花、森 朱音 須田 秀可 竹島 正浩 湯浅 稚子、細川 里絵 筒井 幸 神林 崇 清水 徹男 第107 回日本精神神経学会プログラム・抄録集、p81、2011、

H. 知的財産権の出願・登録状況：本研究に関連する知的財産権の出願・登録はまだない。

研究協力者

菊池結花、竹島正浩、八重樫香名子、八木澤究、細川理絵、森朱音、須田秀可、筒井幸、神林崇

〔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 岩田 泰秀（浜松医科大学医学部附属病院精神科神経科・講師）

研究要旨

治療抵抗性統合失調症に対する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目的に、共同研究施設から得られた臨床データ、遺伝子解析用データをデータベース化して集中解析し、多施設共同研究として推進する。

A. 研究目的

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唯一の薬剤であるが、有効性は個人差があり無顆粒球症や心筋炎などの重篤な副作用を有するため、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。

B. 研究方法

本研究は、連結可能匿名化した臨床データを、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する。

（倫理面への配慮）

本研究は研究統括機関である群馬大学医学部倫理委員会で承認を取得しており、浜松医科大学で倫理委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

本研究の倫理委員会での承認を取得し、対象者のリクルートを行った。現在、5名の難治性統合失調症患者がクロザピンによる治療に導入され、それぞれ著明な改善が認められている。以下に1症例の経過を示した。

【症例1】35歳 男性

【主訴】みんなにはテレパシーの能力があるのに自分にはない。

【現病歴】高校3年時「いじめられている」と訴えて不登校となった。卒業後も他人の視線が気になり、A病院精神科を初診。強迫神経症の診断を受け、外来治療を受けたが症状は改善しなかった。20歳時Bメンタルクリニックを受診した。「目がおかしい」、「歯がおかしい」と自分の外見の異常さを訴え、妄想性障害と診断され、薬物治療を受けたが、次第に自閉的生活が顕著となった。28歳時「死ぬと言っている」「監視されている」等の幻聴と被害妄想が出現し、C病院精神科に入院となった。言動にまとまりなく、裸になったり、「死ぬ」と言って耳や鼻にウェットティッシュを詰めたりした。リスペリドン12mgで興奮は軽減したが、幻聴妄想が消失しなかった。クロルプロマジン150mgは錐体外路症状が強く中断、ペロスピロン24mgは躁状態を誘発したため中止となった。ECTを6回施行することで症状がわずかに軽快し、29歳時に退院した。薬物療法が続けられたが、幻聴に左右された母への粗暴行為が目立つようになった。ハロペリドール12mgが追加されたが効果は無かった。32歳時、母の首を絞めようとしたため、C病院精神科へ再入院となった。オランザピン20mg、ピモジド8mgが追加投与された。カルバマゼピン600mgは白血球（好中球）減少を認めたため中止。粗暴行為が消失したため退院となったが、幻聴、妄想は残存していた。34歳時、クロザピン治療の目的にて当科へ入院となった。

入院時、「みんなにはテレパシーの能力があるのに自分にはない」、「自分は今の両親に拾われた、本当はフランス人だ」などの妄想と、TVタレントの声で命令す

る幻聴が認められた。簡単な会話は可能であったが、不安緊張が強く、対人交流は無く、病棟生活のほとんどを自室で過ごしていた。

クロザピン投与前に、これまで効果のなかった向精神薬を漸減中止した。減量に伴い、幻聴、被害妄想、攻撃性が増悪したため個室管理を要した。入院37日目よりクロザピン12.5mgを開始（BPRS59点）、漸増して投与11日目（入院47日）には100mgとした。

投与14日目（入院50日）の夜間に38.2℃の発熱がみとめられたため、担当の血液内科医に連絡した。白血球数9600/ μ L、CRP12.02 mg/dLと上昇し、尿路感染症の疑いのためレボフロキサシンが処方された。1週間で解熱し、白血球数、CRPも正常化した。好酸球の増加が見られた。クロザピンの副作用も疑われたため次の増量を保留した。レボフロキサシン中止後間もなく好酸球数が正常化したため、投与42日目（入院79日）よりクロザピンの増量を再開した。

投与90日目（入院127日）までにクロザピンを500mgまで漸増したところ、「今は両親を本当の両親だと思う」と話し、妄想は改善し、病棟レクリエーションにも参加するようになった（BPRS32点）。さらにクロザピンを600mgまで増量すると、幻聴、妄想はほぼ消失し、対人交流の意欲をみせ、自発性も向上した。投与140日目（入院177日）に退院し、自宅から近い精神科病院のデイケアに参加している（BPRS29点）。

D. 考察