

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

〔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 神庭重信（九州大学医学研究院精神病態医学分野 教授）

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、脳波による視覚誘発反応の計測および全頭型脳磁図による聴性定常反応記録を行った。

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顔に対する事象関連電位 (N170 ; 顔呈示から約 170 ミリ秒後に出現する陰性電位) と社会機能障害との関連を調べ、研究成果を *Clinical Neurophysiology* 誌に報告した。統合失調症では、顔に対する N170 振幅が減少し、減少が強い者ほど社会機能障害が顕著であった。

聴覚定常反応に関して、予備的にクロザリルを内服している統合失調症患者の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。

D. 考察

神経生理学的研究では、統合失調症者の社会機能障害と顔に対する N170 振幅減衰に関連があった。N170 が統合失調症の予後を判定する指標となる可能性が示唆された。また、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神経生理学的指標において有意な差はないようである。

E. 結論

本研究の成果を踏まえつつ、今後も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

1) Maekawa T: Visual mismatch negativity in psychiatric disorders. The 16th World Congress of Psychophysiology of the International Organization of Psychophysiology (Symposium). 2012. 9. 18. Pisa, Italy.

2) Nakamura I, Hirano Y, Hirano S, Ueno T, Ohara N, Katsuki S, Oda Y, Tsuchimoto R, Kanba S, Onitsuka T: Abnormal audio-visual integration in schizophrenia: an MEG study: Neuroscience meeting 2012, 2012. 10. 15. New Orleans, USA

3) Ohara N, Oda Y, Hirano S, Nakamura I, Oribe N, Tsuchimoto R, Ueno T, Maekawa T, Hirano Y, Katsuki S, Kanba S & Onitsuka T: Visual high gamma frequency neural oscillatory abnormalities to subject's family name in patients with schizophrenia. Neuroscience 2012, 2012. 10. 17. New Orleans, LA, USA

4) Onitsuka T, Oda Y, Tsuchimoto R, Kanba S: Neural dynamics in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences and similarities. The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum (Symposium), 2012. 9.7. Fukuoka, Japan.

1. 論文発表

1) Kirihara K, Kasai K, Tada M, Nagai T, Kawakubo Y, Yamasaki S, Onitsuka T, Araki T: Emotional face processing impairments and their association with personality traits in schizophrenia: an event-related potential study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 37: 270-275, 2012.

2) Tsunoda T, Kanba S, Ueno T, Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, Onitsuka T: Altered face inversion effect and association between face N170 reduction and social dysfunction in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 123: 1762-1768, 2012.

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についての研究

〔分担研究課題〕 clozapine 治療患者における臨床効果と錐体外路症状の関連について

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

当院で clozapine を投与している治療抵抗性統合失調症 10 例に対して、clozapine の効果と投与中の錐体外路症状の出現との関連について検討した。その結果、改善群 6 例は非改善群 4 例と比較して、clozapine 治療に切り替えた時から投与後 12 週までの間、改善群は非改善群よりも錐体外路症状が有意に少ない結果となった。また、clozapine 治療への切り替えから 12 週後にかけて改善群は非改善群より抗パーキンソン薬が有意に少ない傾向を認めた。

よって clozapine 反応者は錐体外路症状がより少ない傾向であることが示唆された。

A. 研究目的

clozapine は他の抗精神病薬と比較して錐体外路症状が少ないことは知られているが実際には重度の錐体外路症状も出現しうる。これまで clozapine 反応者における錐体外路症状の出現の傾向を調査した報告はごく少数である。

前回我々は、clozapine を投与している治療抵抗性統合失調症 9 例に対して、clozapine 投与時の錐体外路症状の出現と効果の関連について検討した。そして、clozapine 投与時に錐体外路症状が生じない、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ことを報告した。

今回の研究では、症例数を 9 例から 10 例に増やし、この錐体外路症状と clozapine の効果の関連についてさらなる検討を行った。

B. 研究方法

2010 年 6 月～2011 年 10 月の期間に当

C. 研究結果

	改善群	非改善群	P
性別	女：3 男：3	女：4 男：0	0.20
年齢	26.50±6.25	32.00±7.87	0.26
病型	妄想型：4 解体型：2	妄想型：4	0.47

院精神科に入院し、clozapine を投与開始した 10 例（男性 3 例、女性 7 例）を対象とした。10 例の平均年齢は 28.7 歳（±7.1 歳）であった。10 例は DSM-IV-TR により 7 例は妄想型、3 例は解体型と診断された。10 例は入院前には 4～16 種類の抗精神病薬が投与され、入院直前の抗精神病薬平均投与量はクロルプロマジン換算で 1199.73(±292.27)mg であった。入院後、clozapine は 12.5 mg/日から開始して段階的に増加し、他の抗精神病薬は 1 か月以内に漸減中止した。clozapine 最大投与量の平均は 502.5mg(±97.5mg)であった。

効果の判定は Clinical Global Impression –improvement (CGI-C)を使用した。10 例はクロザピン治療 12 週後の CGI-I スコアにより CGI-I スコアが 1～3 の改善群 6 例と CGI-I スコアが 4～7 の非改善群 4 例に分けられた。錐体外路症状については clozapine 治療への切り替え直前と clozapine 治療 12 週後に Drug-induced Extrapyrarnidal Symptoms Scale (DIEPSS) を用いて評価した。統計は t 検定、Fisher の直接確率検定、分散分析を用いた。

Clozapine 最大量 (mg/日)	500.00±83.67	506.25±129.70	0.93
Clozapine 治療 12 週後の抗パーキンソン 薬(ヒペリデン換算 mg/日)	0.50±1.23	1.00±1.16	0.54

表 1 : Clozapine 治療 12 週後における改善群と非改善群の患者背景

表 1 に示すように、改善群と非改善群の間では性別、年齢、病型、Clozapine 最大量、Clozapine 12 週後の抗パーキンソン薬の量において有意差は認めなかった。

	改善群	非改善群	p
歩行	1.00±1.10	0.50±1.00	0.49
動作緩慢	0.83±0.98	0.75±0.96	0.90
流涎	0.67±0.82	0.50±1.00	0.78
筋強剛	0.17±0.41	0.00±0.00	0.45
振戦	0.17±0.41	0.25±0.50	0.78
アカシジア	0.00±0.00	0.25±0.50	0.25
ジストニア	0.00±0.00	0.00±0.00	
ジスキネジア	0.00±0.00	0.00±0.00	
概括重症度	1.00±0.89	0.50±1.00	0.44

表 2 : Clozapine 治療直前における改善群と非改善群の DIEPSS スコア

改善群	非改善群	p
-----	------	---

歩行	0.17±0.41	1.00±0.82	0.062
動作緩慢	0.33±0.52	2.00±0.82	0.0039
流涎	0.50±0.84	2.00±0.82	0.024
筋強剛	0.00±0.00	0.75±0.96	0.083
振戦	0.00±0.00	2.00±0.82	0.0003
アカシジア	0.00±0.00	1.00±1.16	0.06
ジストニア	0.00±0.00	0.00±0.00	
ジスキネジア	0.00±0.00	0.00±0.00	
概括重症度	0.67±0.82	2.25±0.50	0.0089

表 3 : Clozapine 治療 12 週後における改善群と非改善群の DIEPSS スコア

改善群と非改善群の DIEPSS スコアについて Clozapine 治療直前を表 2 に、治療 12 週後を表 3 に示す。治療直前は改善群と非改善群の間で DIEPSS スコアのどの項目についても有意差は認めなかったが、Clozapine 治療 12 週後の DIEPSS スコアでは動作緩慢、流涎、振戦、概括重症度の 4 項目において改善群と非改善群の間で有意差を認めた。

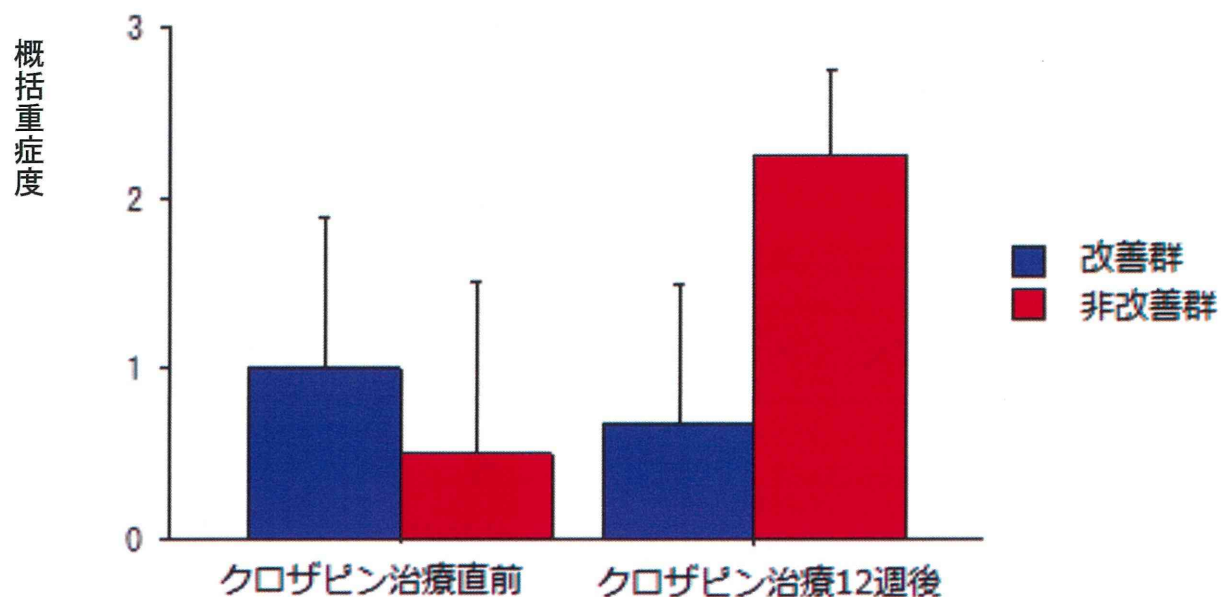


図 1 : Clozapine 治療直前と 12 週後における改善群と非改善群の DIEPSS 概括重症度

図 1 は Clozapine 治療直前と 12 週後週後の DIEPSS 概括重症度を改善群と非改善群に分けて示したものである。改善群、非改善群は DIEPSS 概括重症度と時間経過において有意な交互作用を認めた($F=8.26, p=0.021$)。

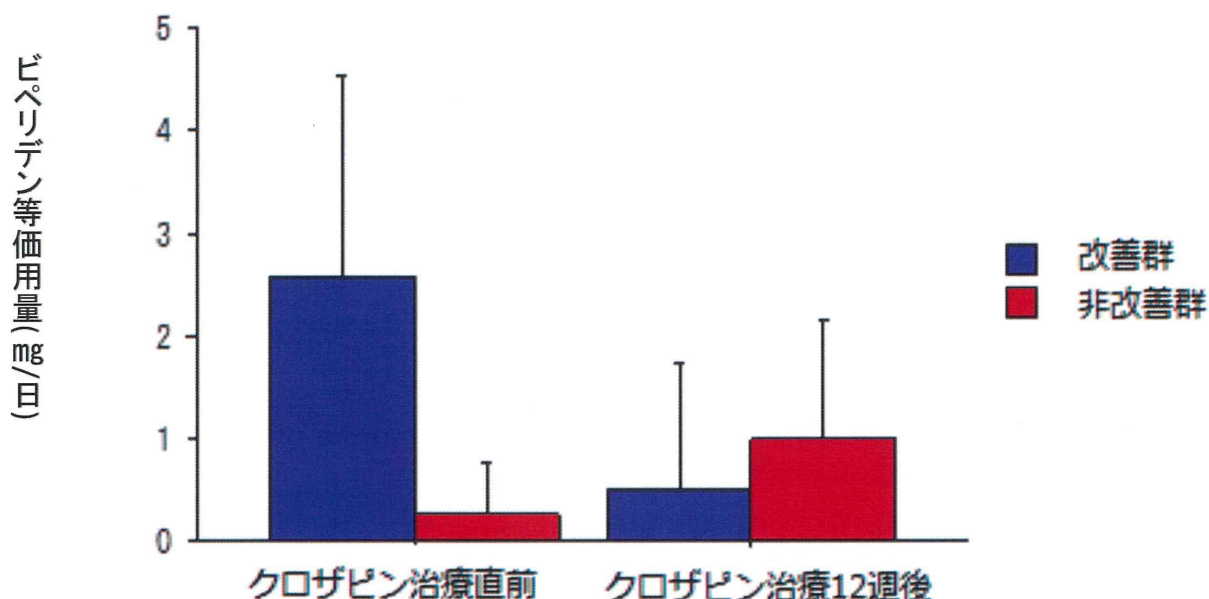


図 2 : Clozapine 治療直前と 12 週後における改善群と非改善群のビペリデン等価用量

Clozapine 治療直前と 12 週後のビペリデン等価用量を改善群と非改善群に分けて図 2 に示した。改善群、非改善群はビペリデン等価用量と時間経過において交互作用の傾向を認めた。

D. 考察

治療抵抗性統合失調症患者に対する clozapine 治療の臨床効果と錐体外路症状の関連について検討した。本研究において clozapine 治療に切り替えた時から 12 週までを比較し、clozapine 改善群は clozapine 非改善群よりも錐体外路症状が有意に少ない結果となった。また、clozapine 治療への切り替えから 12 週後に

かけて clozapine 改善群は clozapine 非改善群より抗パーキンソン薬が有意に少ない傾向を認めた。

これらの所見は clozapine 改善群の錐体外路症状がより少ないことを示唆している。

E. 結論

今回の所見により clozapine 反応者は錐

体外路症状がより少ない傾向であることが示唆される。しかし、症例数が少ないため今後更に検討を重ねることが必要である。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：大分県クロザリル講演会にて
1例（大分市, 2012.8.18.）

・豊岡真乗：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。

第 65 回九州精神神経学会にて 1 題（別府市, 2012.10.25.）

・豊岡真乗, 石井啓義, 森永克彦, 田中悦弘, 石飛佳宣, 帆秋伸彦, 日隈晴香, 寺尾岳：クロザピン治療患者における臨床効果と錐体外路症状の関連について。

1. 論文発表：Shinjo Toyooka, Takeshi Terao, Nobuyoshi Ishii, Yoshihiro Tanaka, Katsuhiko Morinaga, Nobuhiko Hoaki, Yoshinobu Ishitobi, Haruka Higuma(2013)
Clozapine responders may have fewer extrapyramidal symptoms than non-responders: a preliminary report.
Clinical neuropsychopharmacology and Therapeutics 4:6-12

治療抵抗性統合失調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11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。

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 11 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。

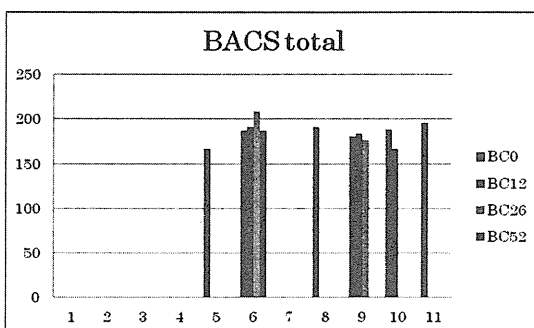
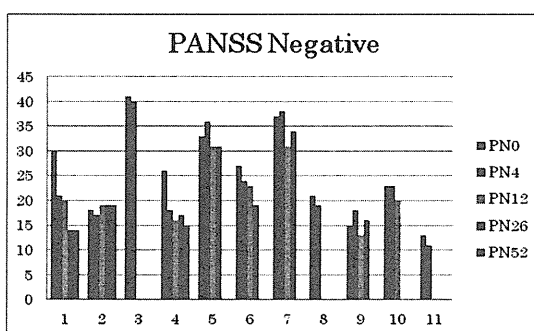
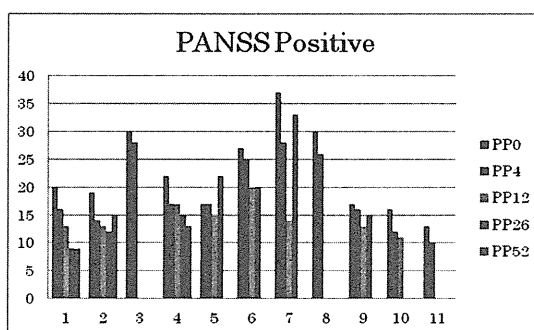
- 男性 2 名、女性 9 名
- 破瓜型 2 名、妄想型 9 名
- 平均年齢 39 歳 (25 歳～56 歳)
- 平均発症年齢 28.5 歳 (17 歳～46 歳)
- 有効で継続中 11 例中 6 例 (54%)
- 副作用などで中止は 2 例 (重篤な肝機能障害 1 例、好中球減少症 1 例)
- 有効とも言えないが継続中は 1 例
- 無効で中止が 2 例

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、十分なデータは得られていない。治療前、

12 週、26 週、52 週にそれぞれ測定できた症例数が 6 例、3 例、2 例、1 例であった。

(下図)。治療前の BACS の平均得点は 185.2 ± 10.2 であり、我々が過去に行った病状の安定した統合失調症外来患者 61 名の平均値 220.7 点 (Ueoka Y et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011) と比べると認知機能は低下していた。治療前の BACS の得点と PANSS や GAF による臨床症状評価に相関はなかった。PANSS や GAF の改善に比べると BACS はあまり改善していないが、今後症例数を増やして検討する必要がある。



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、および DNA メチル化をマイクロアレイで解析する予定であ

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。

BACS を用いた認知機能検査は、症例数が少なく、有意な改善を確認するには至らなかった。

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11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。白血球遺伝子発現やメチル化解析を行う予定にしている。引き続き治療導入例を増やす必要がある。

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

Wenyu Ye, Shinji Fujikoshi, Naohiro Nakahara, Michihiro Takahashi, Haya Ascher-Svanum, Tetsuro Ohmori. (2012) One-year outcomes in schizophrenia after switching from typical antipsychotics to olanzapine in Japan: an

observational study. *Pragmatic and Observational Research*:3. 41–49

Ye W, Fujikoshi S, Nakahara N, Takahashi M, Ascher-Svanum H, Ohmori T. (2012) Improved outcomes following a switch to olanzapine treatment from risperidone treatment in a 1-year naturalistic study of schizophrenia patients in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. Jun;66(4):313-21.

Watanabe SY, Iga J, Numata S, Nakataki M, Tanahashi T, Itakura M, Ohmori T. Association Study of Fat-mass and Obesity-associated Gene and Body Mass Index in Japanese Patients with Schizophrenia and Healthy Subjects. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012 Dec;10(3):185-9.

Tanaka T, Tomotake M, Ueoka Y, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, Numata S, Tayoshi S, Yamauchi K, Sumitani S, Ohmori T, Ueno S, Ohmori T. Clinical correlates associated with cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Oct;66(6):491-8.

Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Ono S, Imamura A, Iga JI, Watanabe S, Kikuchi K, Kubo H, Nakataki M, Sumitani S, Imoto I, Okazaki Y, Ohmori T. DNA Methylation Signatures of Peripheral Leukocytes in Schizophrenia. *Neuromolecular Med*. 2012 Sep 9. [Epub ahead of print]

Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Itakura M, Takeda M, Ohmori T. Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in the Japanese

population. *Schizophr Res.* 2012 Aug 15. [Epub ahead of print]

Numata S. A commentary on the gender-specific association of TSNAX/DISC1 locus for schizophrenia and bipolar affective disorder in South Indian population. *J Hum Genet.* 2012 Jul 5. doi: 10.1038/jhg.2012.82. [Epub ahead of print]

Ikeda M, Aleksic B, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Matsuo K, Numata S, Watanabe Y, Ohnuma T, Kaneko T, Fukuo Y, Okochi T, Toyota T, Hattori E, Shimodera S, Itakura M, Nunokawa A, Shibata N, Tanaka H, Yoneda H, Arai H, Someya T, Ohmori T, Yoshikawa T, Ozaki N, Iwata N. Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population. *Mol Psychiatry.* 2012 May 29. doi: 10.1038/mp.2012.74. [Epub ahead of print]

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, Ohnuma 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. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012 Jun;159B(4):405-13.

Numata S, Ye T, Hyde TM, Guitart-Navarro X, Tao R, Wininger M, Colantuoni C, Weinberger DR, Kleinman JE, Lipska BK. DNA methylation signatures in development and

aging of the human prefrontal cortex. *Am J Hum Genet.* 2012 Feb 10;90(2):260-72.

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

東北大学病院精神科では今年度、クロザピン治療を導入した治療抵抗性統合失調症患者 1 名の臨床データを WEB データベース上に新規登録し、遺伝子サンプルも送付した。登録した症例は修正型電気けいれん療法が無効な治療抵抗性統合失調症患者で、クロザピン 300 mg まで投与され、症状は不変だが傾眠傾向のため投与後 12 週の時点で 300mg のまま維持している。クロザピンの有効性やけいれん・傾眠などの副作用の評価に、クロザピンの血中濃度測定の今後の必要性が示唆された。

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。同時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

東北大学病院精神科では今年度、治療抵抗性統合失調症患者 1 名のクロザピン投与後 12 週時点までの臨床データを WEB データベース上に新規登録し、血液サンプルも国立精神・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。

症例は 23 歳男性で、オランザピン 20 mg を 3 年 6 か月、リスペリドン 8 mg を 2 年 6 か月、ロナセン 24mg を 6 か月使用し、さらに修正型電気けいれん療法を施行するも、PANSS (陽性尺度 26 点、陰性尺度 37 点、総合精神病理尺度 49 点)、GAF 30-21 と、6 回目の入院中の重度の妄想型統合失調症患者。クロザピン 300mg まで増量し、

投与後 12 週時点で PANSS、GAF、CGI も不変である。また UKU 副作用評価尺度 (唾液亢進 2、傾眠 3) が見られ、現在用量を維持して治療継続中である。

D. 考察

今年度東北大学病院精神科で経験したクロザピン投与例も、昨年度まで登録された 3 例の症例と同様にクロザピン投与により軽度の唾液亢進が見られた。

またクロザピン 300mg の投与で傾眠傾向が見られた。そのため投与後 12 週時点で有効性は確認されていないが、最高用量の 600mg まで増量できず、300mg で維持している。今後はできるだけ増量を試みながらラモトリギンなどの併用療法も考慮して、クロザピン投与後 6 か月の時点でクロザピン投与の継続の有無を判断したいと思っている。

クロザピンは女性、高齢者、非喫煙者などに対してはより少量の服薬が推奨される (Taylor D ら 1997) が、本症例は男性若年者である。

今後のクロザピン治療継続の有用性と、傾眠やけいれんなどの副作用の評価をするためにも、クロザピンの血中濃度測定の実用性が重要であると思われる。

E. 結論

東北大学病院精神科では、今年度 1 名の治療抵抗性統合失調症患者のクロザピン投与後 12 週時点までの臨床データとして WEB 登録し、遺伝子サンプルも送付した。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【邦文雑誌】

伊藤千裕、佐藤博俊（2012）精神疾患におけるヒスタミン H1 受容体の PET イメージング、精神科、21（5）：590-594.

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

〔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 伊豫 雅臣（千葉大学大学院医学研究院 精神医学 教授）

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

治療抵抗性統合失調症は、その臨床像や経過から示されているように異種性の高い群と言える。統合失調症の予後に影響を与える因子は、これまで多くの研究で報告されてきたが、特定の因子は見出されておらず、多様な要因が複雑に関係する問題である。その中でも、病前における患者の状態に関する因子は比較的重要な意義を有している。本研究では、初診時に重篤な精神病状態にあり、入院治療を要した患者群（SC群）と一方で初診時に非重篤な状態で外来治療にて介入がなされた患者群（NSC群）を10年間追跡した。両群の精神病未治療期間（DUP）と発病形式（mode of onset）と長期予後の関係を検証した。その結果両群は初診時の精神病症状に大きな差を認めたが、DUPとmode of onsetに統計的な差を認めなかった。長期予後に関してはNSC群の方が陽性症状・陰性症状・GAFにおいてSC群よりも悪化傾向を認めたが、統計的な差はなかった。GAFの改善率において、NSC群の非急性発病の者は、他の群よりも小さな改善に止まっていた。これらの結果は、1）DUPが初診時の陽性症状に必ずしも大きな影響を与えないこと、2）潜伏発症で長DUPのものは、初診時の陽性症状は強く、長期予後では最も不良の経過を辿ることが示唆された。治療導入までの症状出現の経過を検証することは、治療抵抗性症例の予測となり得ることから、極めて重要なステージと言える。

A. 研究目的

統合失調症は非常に異種性に富み、長期経過や予後は症例によって大きく異なる。これまでの報告では継続的な薬物療法により5年間で45%の患者は寛解に達するとされている (Bertelsen ら、2009)。しかし再発率の高さもよく知られており、治療導入後2年間で35%、5年間で74%もの患者が再発を経験するとの報告もある (Scottish Schizophrenia Research Group、1992; Zhang ら、1994)。これらの知見は、真の予後を判定するには、少なくとも臨界期 (発病後5年程度) を越えるまでの期間追跡をする必要があることを示している。

一方で治療早期から予後を予測することは、病気の経過を見越した治療戦略を練る上で極めて重要である。これまで極めて多数の報告で、例えば精神病未治療期間 (duration of untreated psychosis: DUP)、発病形式 (mode of onset: MoO) や病前機能などが知られている (Larsen ら、2000; Malla ら、2002)。DUP は治療介入後数年後の様々な臨床症状、寛解率や社会生活機能と負の相関があることがよく知られている (Marshall ら、2005; Perkins ら、2005)。しかし長期予後において、DUP はそれほど大きな指標ではない可能性も報告されている (White ら、2009)。MoO については、潜伏発症のパターンは予後が芳しくないことが示されている (Kalla ら、2002; Bottlender ら、2003)。これらの因子が示すところは、治療介入前の状態が疾患の予後に極めて大きな影響を与えている可能性である。これらの発病経過因子と初診時の状態像 (重症度) を組み合わせて評価することは、強力な予後予測因子となる可能性

がある。

そこで今回我々は、DUP と MoO に着目し、未治療状態で治療導入となった初発精神病状態の患者を対象に長期予後 (10 年間) を検証した。初診時の陽性症状の程度を重症度の指標とし、これらの因子が長期予後に与える影響につき、縦断的に検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象患者

本研究は千葉県精神科医療センター (CPMC) で実施された。研究に際して CPMC と千葉大学医学部の倫理審査部会にて承認を得ている。対象患者及び可能な場合はその保護者に対しても、予後調査の時点で口頭及び文書にて同意を得ている。

対象患者は1996年4月1日から2001年3月31日までの5年間に、未治療精神病症状を呈し CPMC を受診した者である。「未治療」とは過去に抗精神病薬による薬物療法を全く受けていないか、受けていても最大1週間以内で症状の改善が得られていない者が定義である。CPMC は人口約600万人の千葉県全体をカバーしているスーパー救急病院であり、精神病急性期にある患者に集中的な薬物治療、同時に患者・家族に疾病教育等、通常精神科医療を提供している。開設時の県内他施設との合意に基づいて、入院患者で、居住地が CPMC から遠方である症例においては、ある程度の症状改善後に転院となることが多い。治療開始後いずれかの時点で、アルコールなどの物質関連障害、器質性精神障害、症状精神病、また何等かの認知症と判明した症例は本研究の追跡からは自動的に外れている。解析

対象となった被験者は 10 年後の予後調査時点において、研究者と担当医によって DSM-IV-TR に沿って診断が検討された。

2. 試験デザイン

本試験は対象被験者を 2 つの群に分けて追跡をしている。一つが初診時に精神病症状が重篤と判断され、医療保護入院か措置入院となった重症群 (Severe Case: SC 群) で、もう一つがそこまで重症ではなく外来治療でスタートした非重症群 (Non-severe Case: NSC 群) である。任意入院は存在しない。

さらにこれら 2 群を MoO によってさらに 4 群に分けて下位解析を行っている。10 年経過した時点で、面接によって症状評価を施行した。

3. 症状評価

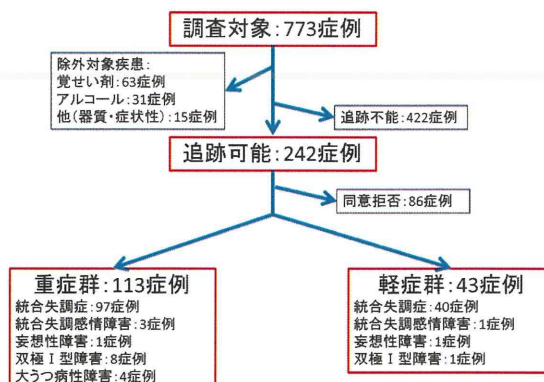
初診時の状態に関する情報として、DUP と MoO と GAF は、CPMC のデータベースや診療録を下にしている。DUP は何等かの精神病症状が出現してから、その後継続される薬物治療の開始時期までの期間と定義されている。MoO に関しては、当該の精神病症状が約 1 か月の間に著しく顕在化したと判断されるものを「急性発症型」、それ以外のものを「非急性発症型」と定義した。病前機能に関しては、Premorbid Adjustment Scale (PAS: Cannon-Spoor ら、1982) の General section の 1) 教育と 2) 発病前 3 年～6 か月間の就学・就労状況の合計点と定義して算出した。

予後調査は患者及び可能な場合家族とも面接を実施し、BPRS (Kolakowska, 1976)、GAF 等を評価した。

C. 研究結果

初診の調査対象期間に未治療の精神病症状にて CPMC に受診した者は計 773 名認められた。そのうち 109 名が除外項目に該当した。残り 664 名のうち、485 名 (73.0%) が SC 群に、179 名 (27.0%) が NSC 群であった。抗精神病薬の服薬歴が無い者は 401 名認め、282 名 (SC 群の 58.1%) が SC 群で、119 名 (NSC 群の 66.5%) が NSC 群の者であった。10 年後の予後調査が可能だった者は 242 名 (36.4%) であった。そのうち同意拒否をした者が 86 名いた。結果的に最終解析の対象となった者は SC 群が 113 名、NSC 群が 43 名となった (図 1)。

図 1: 調査対象となった症例の追跡状況



1. 初診時の解析

1.1. SC群とNSC群の比較

SC群・NSC群間で性別・発病年齢・MoO・DUPに統計学的な差を認めなかった。しかしながらGAFはSC群で有意にNSC群よりも低値であった。SC群では救急機関(警察や救急隊・保健所など)の要請、注射薬剤による鎮静処置、陽性症状や興奮の程度が5点以上と評価される者の比率が、NSC群よりも有意に高かった(表1)。

表1: 初診時プロフィールと10年後の予後

	初診時重症群	初診時軽症群	統計値
症例数(男/女)	113(61/52)	43(16/27)	N.P.(chi-squ)
初診時年齢(歳)	34.2	33.3	N.P.
緊要要請: 警察/救急(%)	33/24(50%)	1/2(7%)	P<.001(chi-squ)
陽性症状(≥5)(%) ^a	95%	50%	P<.001(chi-squ)
興奮症状(≥5)(%) ^b	53%	5%	P<.001(chi-squ)
注射薬鎮静(%) ^c	65(59%)	4(10%)	P<.001(chi-squ)
Mode of onset: 急性/非急性 ^d	29/84	12/31	N.P.
病前適応 ^e	5.0	5.2	N.P.
GAF	16.6	30.7	P<.001
DUP(月)	22.1	24.6	N.P.

a) BPRSの#4 思考解体、#11 躁狂心、#12 幻覚、#15 思考内容の異常の中から、少なくとも一つの項目で5点以上と推定できるもの
 b) BPRSの#18 精神運動興奮で5点以上と推定できるもの c) ハロペリドールかフルニトラゼパムによる精神鎮静投与で鎮静させたもの
 d) 「急性」は症状出現から約1か月以内での進行性の急激な増悪によるもの
 e) Premorbid Adjustment Scale(Cannon-Spoor et al., 1982)のGeneralの#1(学業)・#2(最近の就労状況)で点数化
 f) ANCOVA: 性別・発病年齢・Mode of onset・病前適応を共変量
 g) Lieberman et al. (2002)による

1.2. 追跡完了者と追跡非完了者の比較

SC群における追跡非完了者のドロップアウト症例(302名)と同意拒否症例(70名)は、MoOの「急性発病型」が追跡完了者(113名)よりも有意に多かった。またSC群における同意拒否症例で興奮の程度が、追跡完了者よりも有意に高値であった。その他の因子は3つのグループ間で差を認めなかった。

一方NSC群においては追跡非完了者(ドロップアウト症例、同意拒否症例)と追跡完了者との間で差のある項目は認めなかった。

2. 予後の解析

2.1. SC群とNSC群の比較

SC群・NSC群でBPRSとGAFに統計学的な差を認めなかったが、いずれの指標もNSC群の方が悪い傾向にあった。これらの結果は、統合失調症のみの症例に絞った解析においても同じ傾向であった。

死亡例は12名確認され、全てSC群であった。そのうち9名は自殺による死亡と確認された。

2.2. 初診時重症度とMoOの組合せに基づく解析

SC群・NSC群内でMoOの「急性発病型」と「非急性発病型」に分けて4群で比較を

めた(表2)。

表2: 初診時重症度とMode of Onsetに基づく4群の予後の比較

	初診時重症群		初診時軽症群		統計値
	急性発症(N=29)	非急性発症(N=84)	急性発症(N=12)	非急性発症(N=31)	
ベースライン					
年齢	33.1	34.6	35.9	32.3	N.P.
GAF	16.2	16.7	30.6	30.7	P<.0001(重Ac/軽Ac<軽Ac/重Ac) ^a
DUP(月)	0.39	29.6	3.9	32.6	P<.0001(重Ac/軽Ac<重Ac/軽Ac) ^a
10年後					
追跡期間(日)	553.5	563.9	609.6	572.8	N.P.
入院日数(日)	106.3	129.5	9.2	95.6	P<.005(重Ac<軽Ac<軽Ac/重Ac) ^a
BPRS総合 ^c	9.9	14.2	12.0	16.3	N.P.
BPRS陽性症状 ^c	3.2	4.2	3.3	5.2	N.P.
BPRS陰性症状 ^c	1.9	4.0	3.4	4.1	N.P.
死亡(自殺)	5(3)	7(6)	0(0)	0(0)	
GAF	58.4	51.9	58.2	47.6	N.P.
寛解率(%) ^d	51.7	35.7	41.7	32.3	N.P.

a) 略語: 重=初診時重症群、軽=初診時軽症群、Ac=急性発症、Nac=非急性発症 b) Kolakowska (1976)による13項目、1-7得点
 c) #4 解体、#11 躁狂、#12 幻覚、#15 思考内容の異常の4項目の合計 d) #3 感情的引きこもり、#13 運動減退、#16 感情平準化の3項目の合計
 e) Lieberman et al. (2002)による

その結果、年齢は4群で差を認めなかったが、SC群-非急性発病群とNSC群-非急性発病群は、DUPがSC群-急性発病群とNSC群-急性発病群よりも長期であった。初診時GAFは、SC群-急性発病群とSC群-非急性発病群が、NSC群-急性発病群とNSC群-非急性発病群よりも低値であった。

予後の指標では、入院日数でSC群-急性発病群とSC群-非急性発病群でNSC群-急性発病群とNSC群-非急性発病群よりも長期であった。またNSC群-非急性発病群の入院日数はNSC群-急性発病群よりも長期であった。

しかしながらBPRSの総合点、陽性症状、陰性症状、GAF、寛解率においては4群で統計的な差を認めなかった。

GAF変化を検討すると、NSC群-非急性発病群は、SC群-急性発病群とSC群-非急性発病群よりも有意に小さかった(図2)。

図2: 治療前後での各群のGAF推移