

2.3. 全体の群におけるDUPと予後指標の相関

性別・発病年齢・MoO・病前適応を共変量とし、DUPと各予後指標の偏相関を解析した。その結果、DUPとBPRS総合点 ($r=0.17$, $P<0.01$)、陰性症状間 ($r=0.21$, $P<0.05$) で正の相関を認め、DUPとGAFで負の相関 ($r=-0.26$, $P<0.001$) を認めた。しかしDUPと陽性症状間では有意な相関を認めなかった ($r=0.12$, $P>0.05$)。

D. 考察

本研究では、未治療精神病状態で受診した対象患者のDUPとMoOと初診時の陽性症状の重症度が、長期予後にどのように影響を与えるかを検証した。それによって2つの主な結果が得られた。1) 治療導入時の陽性症状の重症度はDUPと関連が無いこと、2) NSC群-非急性発病群は、他の群よりもDUPが長期であり、また10年間の改善度も最も小さく、最も予後不良な群であったこと、である。

1. 初診時の結果に関する検討

本研究でDUPが長期化するほど、初診

時の陽性症状が重症化するという仮説は支持されなかった。この結果は、SC群はNSC群よりも初診時陽性症状が著しく重篤であったが、両群のDUPはほぼ同等の期間であったことを示された。初診時の重症度はDUP以外の他の要因が影響を与えることを示唆する結果である。またこの結果はDUPという、治療介入と同時に終了となる、必ずしも疾患の自然経過に基づく指標ではないことも関係しているのかもしれない。これらの検討によって我々はさらにMoOと初診時陽性症状の重症度が、DUPや長期予後に与える影響の検討を進めた。これらの解析の結果、SC群・NSC群共に「急性発病型」と「非急性発病型」間でGAFに差を認めなかったが、DUPは両群共に「非急性発病型」は「急性発病型」よりも有意に長期であった。この結果は症状出現から治療導入までの期間に幾つかの経過パターンがあることを意味しており、それらは少なくともMoOと初期陽性症状の重症度に関係している可能性を示唆している。SC群-急性発病型の者は、短期間に症状が顕在化し、比較的速やかに病院受診に至ることが推測され、一方でNSC群-非急性発病型の者は、緩やかに顕在化してくる精神病症状が行動異常に至らず、ほぼ2年間に渡って放置される状況が想像された。これらの結果は、先行研究でのDUPと陽性症状の重症度に相関の欠如(Kallaら、2002; Verdouxら、1998; Wiersmaら、2000; Melleら、2004)を説明できるのかもしれない。

2. 予後の結果に関する検討

10年後の予後に関する指標において、SC群・NSC群間、またMoOと初診時重症度

に基づく4つの下位群間でも差を認めなかった。しかし全ての尺度でNSC群・非急性発病型は悪い傾向を示していた。実際にこの傾向は10年間のGAF変化で最も顕著に示されており、NSC群・非急性発病型は、SC群・急性発病型・NSC群・急性発病型に比して有意に小さく、改善度が小さいことが観察された。多くの指標で4つの群間で差を認めなかったことは、サンプルサイズの問題が影響しているかもしれない。しかしながら、より重要なこととして、長期経過と共に重症度のばらつきは少しずつ均一化されてくるという可能性も意味しているかもしれない。

一方で本研究は「急性発病型」の者は、初診時の陽性症状の重症度に関わらず、比較的良好な経過を辿る可能性が示唆される結果となった。これは先行研究において、「急性発病」の予後が良いこと、あるいは「潜在的発病」が予後不良となることと一致している(Kallaら、2002; Bottlenderら、2003; Changら、2012)。さらに本研究ではNSC群・非急性発病型が最も改善度が小さく、予後不良の可能性を示した。MoOが極めて重要な意義を有していることを示唆しており、NSC群・非急性発病型はDUPが32.6か月と長期に及んでいるが、これは単に放置されたというよりは、陽性症状の出現が非常に緩やかで勢いに欠けており、結果としてDUPが長期化したと考えるべきであろう。このように長期DUPと非急性発病型は、長期予後に関する予測因子としての意義があるものと考えられる。

3. 本研究の結果の一般化

DUPが治療開始という医療的意図によ

って定義づけられる概念であり、国や地域による医療福祉的な状況の影響を大きく受ける可能性がある。本研究は精神病の早期介入の体制や支援が確立される以前に実施されており、その結果他の類似研究と比べると、DUPが約2年間と比較的長期になっていると考えられる。それゆえ本研究では非常に長期のDUPを有する被験者も含まれており、逆に疾患の自然経過を強く反映する結果となっているかもしれない。

また5.7% (9名/156名)が自殺で死去していること、32.51%の被験者が寛解していることは他の疫学研究のデータとも比較的良好に一致している(Siris、2001; Beitinggerら、2008)。さらにSC群とNSC群全体で予後の指標と偏相関を算出したところ、陽性症状以外の指標はDUPと有意な相関を認め、これも先行研究と一致していた。

また一方で極端に短期間のDUPを有する被験者も本研究では含まれていた。このことはこれらの被験者は統合失調症ではなく、急性一過性精神病性障害の診断となる者が含まれている可能性を検討する必要がある。実際に初期診療においてはそのような診断名が下されていた者も少なくなかったが、本研究では予後評価の面接において、DSM-IVに基づく診断を付けている。このことから、急性一過性精神病性障害を統合失調症と診断してしまうリスクは低いものと考えられる。これらの検討から本研究の群を、統合失調症患者一般の結果として当て嵌めて検討することは無理のないものと考えられた。

E. 結語

本研究では予後予測因子として、DUPと

MoO と初診時陽性症状重症度を検証した。その結果 DUP と MoO を組合わせた評価は、長期予後を予測する上で、大きな意義を有する可能性が示唆された。特に非重症群で非急性発病にて治療介入がなされる症例ではその後の改善が芳しくなく、長期的には予後不良の経過を辿ることが示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Niitsu T, Iyo M, Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18(7): 875-883.

Sasaki T, Hashimoto T, Niitsu T, Kanahara N, Iyo M. Treatment of refractory catatonic schizophrenia with low dose aripiprazole. *An n. Gen. Psychiatry* 2012; 11(1): 12.

Niitsu T, Fujisaki M, Shiina A, Yoshida T, Hasegawa T, Kanahara N, Hashimoto T, Shiraishi T, Fukami G, Nakazato M, Shirayama Y, Hashimoto K, Iyo M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 32(5): 593-601.

Ishima T, Iyo M, Hashimoto K. Neurit

e outgrowth mediated by the heat shock protein Hsp90 α : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. *Transl Psychiatry* 2012; 2:e170.

Iyo M, Tadokoro S, Kanahara N, Hashimoto T, Niitsu T, Watanabe H, Hashimoto K. Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013 *In press*

Kanahara N, Sekine Y, Haraguchi T, Uchida Y, Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2013; 143 (2-3): 246-252.

Kimura H, Kanahara N, Watanabe H, Iyo M. Potential treatment strategy of risperidone in long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophrenia Research* 2013 *In press*

宮澤惇宏, 榎原雅代, 金原信久, 藤崎美久, 伊豫雅臣. Clozapineによって頻回の解離症状・自傷行為が消失した治療抵抗性統合失調症の1例. *臨床精神薬理* 2012; 15(9): 1551-1557.

渡邊博幸. 多職種チームで取り組む地域精神医療の再構築—組織行動学的視点から組織変革をこころみる—. 文化看護学会誌 2012; 4: 66-76.

渡邊博幸. 「抱える」医療から「つなぐ」医療へ—総合病院精神科のダウンサイジングと地域精神医療の取り組み—. 日本社会精神医学会雑誌 2012; 21: 116-123.

渡邊博幸, 吉野智, 高野則之, 色川大輔, 長谷川信也, 青木勉. 千葉県東部における精神保健の取り組み—精神科多職種アウトリーチと中核地域生活支援センターとの連携—. 精神科臨床サービス 2012; 12: 216-220.

渡邊博幸. 地域における効果のみられたチーム医療. 統合失調症. 2012; 3: 90-100.

渡邊博幸. 統合失調症における抑うつ症状の薬物治療. 精神科治療学 2012; 28: 19-22.

鈴木智崇. 強迫症状と伴う統合失調症. 精神科治療学 2012; 28: 23-27.

金原信久, 渡邊博幸, 伊豫雅臣. 疫学的知見からみた急性精神病へのアプローチ. 精神科治療学 2012; 28: 29-34.

2. 学会発表

伊豫雅臣. 精神科看護師および統合失調症の当事者における持効性注射剤に対する認識と使用実態の調査結果. 2012;

第22回日本臨床精神薬理学会. 宇都宮.

伊豫雅臣, 他. 統合失調症治療における抗精神病薬の適切なドパミンD2受容体占拠率はD2受容体密度に依存する. 2012; 第22回日本臨床精神薬理学会. 宇都宮.

金原信久, 他. 治療抵抗性統合失調症に対するリスペリドン持効性注射剤の有効性: その症候学的検討. 2012; 第22回日本臨床精神薬理学会. 宇都宮.

木村大, 他. ドパミン過感受性精神病とリスペリドン持効性注射剤: 治療抵抗性統合失調症患者への新たな治療戦略. 2012; 第22回日本臨床精神薬理学会. 宇都宮.

金原信久, 他. 統合失調症最重症患者の精神病未治療期間 (DUP) と長期予後の関連. 2012; 第34回日本生物学的精神医学会. 神戸.

金原信久, 他. 統合失調症最重症患者の精神病未治療期間 (DUP) と長期予後の関連. 2012; 第7回日本統合失調症学会. 名古屋.

Kimura H, et al. Effectiveness of long-acting risperidone for patients with treatment refractory schizophrenia. 2012; 28th World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm.

Iyo M, et al. Optimal D2 receptor occupancy rate of antipsychotics for the treatment of dopamine supersensiti

vity psychosis and late-onset psychosis. 2012; 28th World Congress of Neuropharmacology. Stockholm.

渡邊博幸. 多職種による外来地域精神医療とそのマネジメント. 2012; 第4回日本不安障害学会. 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

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

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るアルゴリズムを開発し、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、その効果と副作用に対する対応法について論文発表を行った。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のない非定型抗精神病薬を服用してみる場合があるが、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。

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clozapine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clozapine投与にあたっては、クロザピン適正使用ガイダンスに従い、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。また、本研究にあたっては、ヘルシンキ宣言に従って、十分なインフォームド・コンセントを得て、プライバシーに関する守秘義務を遵守し、匿名性の保持に十分な配慮をした上で行った。

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、1例のみが耐容性不良の基準も満たしていた。

Clozapineの導入は、添付文書やクロザピン適正使用ガイダンスに従って行った。clozapine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。用量決定の基本的な原則は、対応できない副作用がない限り精神症状が軽度以下（PANSS で 3 点以下）になるまで 600mg/日まで増量するという方法をとった。600mg/日まで増量した後は、4 週間以上症状観察し変わらないまたは徐々に改善が認められた場合、そのままの用量で継続した。症状が変わらない場合で対応可能であるが副作用が認められる場合は、500mg/日まで減量を試み、さらに 2 週間以上症状観察して症状悪化すれば 600mg/日に戻して用量を決定した。症状と副作用を勘案して、減量したほうがよいと判断した場合には、さらに 400mg/日まで減量を行い、2 週間以上症状観察し、次の判断を行った。400mg/日からの減量は 50mg/日単位で行い、400mg/日以上の場合も時によっては 50mg/日単位での調整を行った。対応できない副作用が出現した時には、その内容に応じて用量の増量スピードを遅くし、場合によっては一度減量して副作用が軽減した後に再度増量を考慮した。血液検査は最初の 6 週間は週に 2 回で、その後はガイダ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、clozapine 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、clozapine 開始後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月において行った。

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

20 名の clozapine 投与を行った患者の 2012 年 1 月現在の CGI-I について、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。これらの患者のうち、6 ヶ月以上 clozapine 治療を継続した 14 症例について、PANSS と GAF の平均値の推移を検討し、入院時の PANSS の陽性尺度の平均値は 30.7 ポイント、陰性尺度の平均値は 30.9 ポイント、総合精神病理尺度の平均値は 62.3 ポイントで、合計 123.9 ポイントとなっており、比較的重症な患者が多い印象であった。Clozapine 治療を開始してから、陽性尺度は 3 ヶ月目より有意に改善し (4.7 ポイント)、陰性尺度は 6 ヶ月目に有意に改善し (4.9 ポイント)、総合精神病理尺度は 3 ヶ月目から有意に改善した (6.9 ポイント)。GAF に関しては、1 ヶ月目より有意に改善した (6.2 ポイント)。これらの結果より、clozapine は統合失調症の陽性症状、陰性症状、総合精神病理症状のすべての面において効果的であり、全体的な心理・社会機能においても効果が認められた。6 ヶ月後の clozapine の用量の平均値は 490 mg/日 (130) であり、添付文書で 200-400mg/日とされている維持量より高用量を必要とした。

D. 考察

当院における治療抵抗性統合失調症患者において、高用量の clozapine を必要とした理由の一つとして、日本において clozapine を処方された治療抵抗性統合失調症患者の平均的な症状レベルよりも重症な患者であったことが考えられる (PANSS 合計 [123.9 vs 108.3]、陽性尺度 [30.7 vs 26.1]、陰性尺度 [30.9 vs 28.5]、総合精神病理尺度 [62.3 vs 53.7]、[本研究の PANSS 平均値 vs 厚生労働省科学研究三國班資料の PANSS 平均値])。しかも、その大部分の患者は clozapine を処方できる治療抵抗性統合失調症の反応性不良の条件である 2 剤を試されているだけでなく、それ以上の種類の抗精神病薬

を試されてきておりそれでも症状が改善せずより重症であることから、高用量を必要としたと考えられる。

Clozapine は副作用を最小限にするため漸増するように用法・用量が規定されており、原則は前薬中止後に単剤投与すべきとされている。しかし、臨床に必要な場合は、前薬を4週間まで併用することは可能とされている。よって切り替え方法として、前薬中止後の切り替え法とクロスタイトレーション法がある。前薬中止後の切り替え法の場合には、切り替え前に漸減して最後に中止切り替えを行う場合と、漸減なしで中止切り替えを行う場合がある。前薬中止後に開始する利点は、単剤治療を行うことにより副作用が最小限になることが期待されることである。そして欠点は、前薬を中止することによる症状悪化が起こる可能性があることである。一方、クロスタイトレーション法においては薬の効果や副作用の判断が困難となり、副作用が起こりやすい可能性があることが欠点であるが、前薬の中止による悪化が最小限に抑えられるという利点があると思われる。よって、前薬の効果が全く認められない場合には、クロスタイトレーションの利点は全くないため前薬中止切り替え法を用いるべきであるが、効果が認められる場合には、それぞれの利点と欠点を合わせもって判断する必要がある。当院では、先に述べたように clozapine 治療を開始する前に様々な薬剤を調整する試みを行なっていることから、前薬の効果が全く認められないという症例は全くなくかなりの改善が認められた症例もあり、利点と欠点とを勘案して行う必要があった。

初期の2症例においては clozapine が当院にて使用可能となる前に入院治療を行なっていたため、非定型抗精神病薬単剤治療では改善せず、定型抗精神病薬を含めた多剤併用大量療法にて CPZ 換算約4000mg/日程度で隔離を解除し退院できるぐらいまで改善していた。そこで、clozapine が使用可能となり家族と相談した結果、さらなる改善を期待して clozapine 治療を導入することになった。推奨されている前薬の中止による切り替えを目指して、まずはゆっくりと減量を行ったところ、予期したことであるが症状が徐々に悪化し退院どころか CPZ 換算で2500mg/日程度で隔離の再開を余儀なくされ、これ以上精神症状が悪化すると服薬すらできない状態となることが予想されたため、クロスタイトレーションにて切り替えを行った。この2例のうちの1例は、当院で治療する前と比較すると clozapine の効果は認められたが退院できるレベルになく、多剤大量療法の方が明らかに効果的であり、clozapine を中止して元の多剤大量療法に切り替えて症状が再び改善して退院した。このような経験より、

clozapine を含む非定型抗精神病薬単剤治療で十分な改善が認められない患者についてはただそのまま悪い状態で見守るのではなく多剤大量療法をトライする意義があると考えている。

特筆すべきは、20症例中5例に多飲水が認められたが、clozapine の治療によりすべての症例で改善したことである。多飲水の認められた5症例のうち、低ナトリウム血症をきたした症例は4症例であった。低ナトリウム血症を来さなかった症例7は、開放中に何度も大量の飲水をしては嘔吐を繰り返し、一日の体重変化の最大値は3.2Kgであった。飲水の注意をスタッフが行うと暴力を振るったため、隔離するに至った。隔離後も飲水要求が強かったが、clozapine を導入し100mg/日を超えた頃から(10日程度)、切迫した飲水要求が消失し落ち着いてきたため、開放観察に切り替え、スタッフが時に飲水の注意を行うことで多飲水がコントロールできた。本症例は後に好中球減少により残念ながら clozapine の中止にいたり、症状悪化し、再び隔離に至った。その後、多剤併用療法と mECT を行うことにより、退院し外来通院している。症例10においては、低ナトリウム血症(最低値131mEq/l)があり、一日の体重変化の最大値は4.8Kgであった。精神症状が重度であり保護室への隔離を必要とし、飲水制限を行うとトイレの水を飲んでいて、この症例については「水を飲め」という幻聴があったが、clozapine600mg/日で一ヶ月経過した3ヶ月目ぐらいより徐々に改善し、退院後は特に飲水制限をする必要もなく、多飲水も低ナトリウム血症も改善したままである。症例17は、重度の幻聴があるが興奮や暴力行為はなかったため隔離せずに治療を行っていた。低ナトリウム血症(最低値131mEq/l)があり、一日の体重変化の最大値は3.7Kgであった。clozapine 開始後10日程度(100mg/日を超えたあたり)より、低ナトリウム血症が改善し、水分制限など行うことなく、そのまま退院し現在は外来通院中である。症例8は、入院前に一日4リットルほどの水を飲む多飲水であり、低ナトリウム血症(最低値132mEq/l)であった。clozapine を開始し、飲水要求が徐々にコントロールできるようになり、退院後も家で一日2リットルと決められた範囲内の飲水を守ることができ、低ナトリウム血症も改善している。症例6は、低ナトリウム血症(最低値125mEq/l)があり、一日の体重変化の最大値は5.0Kgであり、最も重症であった。多飲水と暴力行為があったため、保護室への隔離を必要としたが、clozapine を開始し多飲水と精神症状も改善し、現在、外来通院中である。本症例は、clozapine 導入前からてんかんを合併していたため Carbamazepine を服用しており、Carbamazepine を中止後に低ナトリウム血症が改善

したため、薬剤性の SIADH（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群）であった可能性もある。clozapine はけいれん閾値を低下させることもあるため、薬剤のコントロールが難しかった本症例については、また別の機会に詳細な症例報告を行う予定である。よく知られていることであるが多飲水に対し高いエビデンスのある治療法は存在せず、入院治療においてはやむなく隔離を行うことが少なくない。しかし、clozapine が多飲水に有効であったという報告もいくつかあり、今回の報告は日本人においても clozapine が多飲水に効果的である可能性を示唆するものであると思われる。

Clozapine 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患者については、clozapine 治療の経験が長い国のガイドライン・アルゴリズムにおいても明確なエビデンスはないものの、抗精神病薬の併用や mECT が示されている。

すでに治療抵抗性統合失調症であることが判明してしかも clozapine の効果が乏しいまたは副作用で中止した症例において、敢えてそれよりも効果があるとはされていない治療薬の単剤治療を長期の入院において行う意義は少ないと誰もが思うであろう。すなわち、抗精神病薬の単剤治療において数週間かけて評価を行うという一般的に推奨されている delayed-onset hypothesis に基づいた治療方法を、20 種類以上ある定型抗精神病薬のすべてにおいて、入院にて行うと治療効果の判定に何年もの期間を要するため、それは非現実的であることは言うまでもない。

よって明確なエビデンスはないものの経験に基づいて定型抗精神病薬を含めた多剤大量療法や mECT による治療を入院プログラムにて行っており、その結果、clozapine 治療を中止した患者はそれから数ヶ月以内に退院し、外来通院が可能となっている。なお、多剤大量療法を行なった患者（例えば CPZ 換算にて 4000mg/日程度）は抗精神病薬単剤の治療効果が認められないだけでなく、錐体外路症状や過鎮静などの副作用も全く認められないことがほとんどであるという事実が存在した。これは、抗精神病薬の特異的な治療効果がその患者に認められないと理解するよりも、抗精神病薬自体が患者の脳において非特異的にほとんど働いていないということを示唆する。すなわち、抗精神病薬を大量に処方しても脳内においては効果においても副作用においても僅かな影響しか現れていない可能性がある。その理由としては、抗精神病薬の吸収、代謝、脳移行、受容体占拠効率など様々なレベルにおける個人差が関与していると思われる。今後、このような患者の薬物動態を血中濃度や脳内濃度等を測定するような研究を行うことにより明らかにな

るとされる。前述したように当院における統合失調症入院プログラムにおいて clozapine を用いた患者は一般における患者より重症と考えられることから、そのさらに一部にはこのような特殊な患者が存在することも予想される。本稿を読んで抗精神病薬の多剤大量療法を推奨しているように誤解をされる読者もおられるかもしれない。抗精神病薬の多剤大量療法は、抗精神病薬の単剤治療や clozapine による治療を行った上で、それでも十分な改善の認められない特殊な患者にのみ行なっている特殊な治療であること、そしてこの治療によって初めて症状が改善する患者が存在することも言及しておく必要がある。

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考えられる。

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) 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, Ujike 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)e-pub ahead of print 2012. 3
- 2) 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 Japanese population. Schizophr Res, 141(2-3):271-3, 2012. 11

- 3) Okada T, Hashimoto R, Yamamori H, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ikemoto K, KUnii Y, Tomita H, Ito A, Takeda M. Expression analysis of a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A. *Schizophr Res*, 141(2-3):277-8, 2012. 11
- 4) Kitazawa M, Ohnuma T, Takebayashi Y, Shibata N, Baba H, Ohi K, Yasuda Y, Nakamura Y, Aleksic B, Yoshimi A, Okochi T, Ikeda M, Naitoh H, Hashimoto R, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. No Associations Found between the Genes Situated at 6p22.1, HIST1H2BJ, PRSS16 and PGBD1 in Japanese Patients Diagnosed With Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4): 456-64, 2012. 6
- 5) 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 NRGN gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(4):405-13, 2012. 6
- 6) Koide T, Banno M, Aleksic B, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Okada T, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujiike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N. Common Variants in MAGI2 Gene Are Associated with Increased Risk for Cognitive Impairment in Schizophrenic Patients. *PLoS One*, 7(5):e36836, 2012. 5
- 7) Kushima I, Nakamura Y, Aleksic B, Ikeda M, Ito Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujiike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N. Resequencing and Association Analysis of the KALRN and EPHB1 Genes And Their Contribution to Schizophrenia Susceptibility. *Schizophr Bull*, 38(3):552-560, 2012. 5
- 8) Ohi K, Hashimoto R, Nakazawa T, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Traits. *PLoS One*, 7(4):e35696, 2012. 4
- 9) 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*, 198(1):7-11, 2012. 6
- 10) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、井上頌子、竹上学、武田雅俊、統合失調症入院プログラムにおける治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の有用性、臨床精神薬理 15:1841-1855, 2012.
2. 学会発表
- 1) Nakazawa T, Hashimoto R, Ohi K, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Takeda M, Kano M. p250GAP/ARHGAP32 regulates spine morphogenesis and is associated with risk for schizophrenia. 8th FENS Forum of Neuroscience, 7.14-18(16), 2012. Barcelona. poster
- 2) Hashimoto R, Ohi K, Nakazawa T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M. The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Trait. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(5), 2012. poster

- 3) 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 NRGN Gene on Anterior Cingulate Morphology in Schizophrenia. CNIP 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm, Sweden, 6.3-7(4), 2012. poster
- 4) 橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、井上頌子、竹上学、武田雅俊、統合失調症入院プログラムにおける治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の有用性、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. 口演
- 5) 大井一高、橋本亮太、中澤敬信、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、數井裕光、山本雅、狩野方伸、武田雅俊、p 250GAP 遺伝子は統合失調症のリスク及び統合失調症型パーソナリティと関連する、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. ポスター
- 6) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- β シグナリングに關与する遺伝子発現を制御する、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. ポスター
- 7) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、疇地道代、岩瀬真生、數井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下について：2 チャンネル NIRS (Near Infra-Red Spectroscopy) による脳機能計測研究、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(19), 2012. ポスター
- 8) 山森英長、橋本亮太、安田由華、福本素由己、大井一高、藤本美智子、武田雅俊、阪大病院における 23 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：副作用によって中止した症例のの転帰について、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、10.18-20(18), 2012. ポスター
- 9) 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. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
- 10) 橋本亮太、安田由華、山森英長、梅田知美、深井綾子、大井一高、福本素由己、毛利育子、谷池雅子、松本直通、武田雅俊、広汎性発達障害の原因遺伝子とその探索ストラテジー—Research strategy for identifying ASD genes—、第 34 回日本生物学的精神医学会、第 11 回アジア太平洋神経化学学会大会・第 55 回日本神経化学学会大会合同シンポジウム、神戸、9.28-10.2(30), 2012. 口演
- 11) 大井一高、橋本亮太、安田由華、根本清貴、大西隆、福本素由己、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、數井裕光、武田雅俊、統合失調症と NRGN 遺伝子：統合失調症の中間表現型への影響、The NRGN gene and schizophrenia: Impact of the gene on intermediate phenotypes for schizophrenia. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
- 12) 山森英長、橋本亮太、梅田知美、Cyndi Shannon Weickert、安田由華、大井一高、福本素由己、藤本美智子、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症患者死後脳における、GWAS で報告された統合失調症関連遺伝子の発現解析—Expression analysis of schizophrenia risk genes identified in GWAS using post mortem brain—、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
- 13) 梅田 知美、橋本亮太、山森英長、岡田武也、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤彰、武田雅俊、統合失調症関連遺伝子 ZNF804A は TGF- β シグナリングに關与する遺伝子発現を制御する—The Regulation of gene expression involved in TGF- β signaling by ZNF804A, a risk gene for schizophrenia. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012.

ポスター

- 14) 沼田周助、木下誠、田嶋敦、大井一高、橋本亮太、下寺信次、井本逸勢、武田雅俊、大森哲郎、メタアナリシス解析を用いた DISC 1 機能多型と統合失調症の遺伝子関連研究 - Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in Japanese population-、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. ポスター
 - 15) 安田由華、橋本亮太、大井一高、福本素由己、山森英長、畦地道代、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、自閉症スペクトラム障害におけるハノイの塔課題時の前頭葉の血流低下：2 チャンネル NIRS による研究 -Reduced prefrontal activation in Autism Spectrum Disorders:A two-channel NIRS study-第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(29), 2012. ポスター
 - 16) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、福本素由己、武田雅俊、「ゲノム研究による精神疾患診断は可能か?」、シンポジウム：バイオリジカルマーカー研究から DSM-V に向けて、Biological marker research towards DSM-V、第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸、9.28-30(30), 2012. 口演
 - 17) 橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、梅田知美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、シンポジウム：統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流：中間表現型を用いた統合失調症の病態解明、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演、座長
 - 18) 中澤敬信、橋本亮太、武田雅俊、狩野方伸、シンポジウム：統合失調症の分子メカニズム研究の新しい潮流：p250GAP/TCGAP ファミリー RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、第 35 回日本神経科学大会、愛知、9.18-21(19), 2012. シンポジウム、講演
 - 19) Yamamori H, Hashimoto R, Umeda-Yano S, Yasuda Y, Ohi K, Ito A, Takeda M. Expression analysis of the genes identified by GWAS in postmortem brain tissues from BPD and SZ. The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum(2nd EABF). Fukuoka, 9.7-8(7), 2012. 口演
 - 20) 中澤敬信、橋本亮太、大井一高、安田由華、山森英長、山本雅、武田雅俊、狩野方伸、p250GAP/TCGAP ファミリー RhoGAP 遺伝子と統合失調症との関連性の解析、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
 - 21) 橋本亮太、大井一高、安田由華、梅田知美、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、2012 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ、仙台、7.24-27(26), 2012. ポスター
 - 22) 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 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(24), 2012. 口演
 - 23) 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 108 回日本精神神経学会学術総会、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. 口演
 - 24) 大井一高、橋本亮太、安田由華、根本清貴、大西隆 5、福本素由己、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全ゲノム関連解析による NRGN 遺伝子は前帯状回体積と関連する、第 108 回日本精神神経学会学術総会、札幌、5.24-26(25), 2012. ポスター
 - 25) 橋本亮太、増井拓哉、伊藤圭人、小笠原一能、笹田和見、小出隆義、足立康則、福本素由己、久住一郎、尾崎紀夫、武田雅俊、小山司、加藤忠史、Alda スケール (双極性障害患者における長期治療効果の後方視的基準) の信頼性の検討、第 31 回リチウム研究会、東京、4.14, 2012. 講演
- 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〕 クロザピン血中濃度測定方法の確立と血中濃度に与える因子

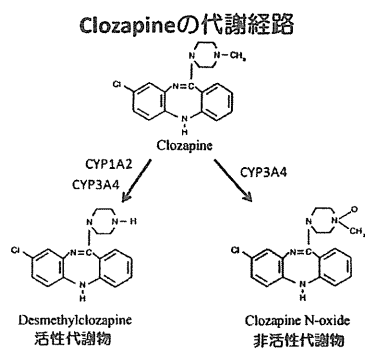
分担研究者 古郡規雄（弘前大学大学院医学系研究科神経精神医学講座・准教授）

研究要旨

クロザピンの血中濃度測定はまだ、本邦では確立されていない。HPLC を用いてクロザピンおよび N-脱メチル体の血漿中濃度測定方法を開発した。十分な測定感度、測定範囲および再現性が確認できた。実際にクロザピンを服用している患者 3 名の血漿濃度を測定したが、妨害ピークも認められず、良好な測定が可能であった。本研究により、本邦でのクロザピン使用の安全性の確立と薬物動態研究が促進される基盤が確立した。

A. 研究目的

クロザピンは、主に代謝酵素チトクローム P450（CYP1A2、3A4）で代謝される。



クロザピン 25mg を単回投与後の血漿中濃度は、未変化体が最も高く、代謝物としては N-脱メチル体及び N-オキシド体が認められた。N-脱メチル体及び N-オキシド体の AUC₀₋₂₄ は、それぞれ未変化体の 32%及び 9%であった。N-脱メチル体のドパミン D₂

及び 5-HT_{2A} 受容体親和性は未変化体と同程度であり、N-オキシド体は極めて低かった。外国人統合失調症患者を対象として薬物相互作用を検討した結果、クロザピン単独投与時と比較して、CYP1A2 阻害作用を有するフルボキサミンと併用投与時の血漿中クロザピンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.5 倍及び 2.8 倍に上昇した。消失半減期はフルボキサミンの併用により 15.5 時間から 28.7 時間に延長した。また、CYP3A4 誘導能を有するカルバマゼピンとの併用により、クロザピンの血漿中濃度は 32~64%減少した。

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、副作用として傾眠、嗜眠、無反射、昏睡、錯乱、幻覚、激越、せん妄、錐体外路症状、反射亢進、けいれんなど中枢神経系副作用、流涎過多、散瞳、霧視、体温調節異常などの自律神経症状、低血圧、虚脱、頻脈、不整脈などの循環器系副作用、嚥下性肺炎、呼吸困難、呼吸抑制、呼吸不全などの呼吸器系副作用が報告されている。

したがって、血中濃度をモニターしながら投与量を設定 (therapeutic Drug monitoring; TDM) することが重要であるが、クロザピンの血中濃度測定はまだ、本邦では確立されていない。

B. 研究方法

過去の文献やスウェーデンカロリンスカ研究所臨床薬理学教室での TDM の手法を参考に、クロザピンおよび N-脱メチル体の測定方法を開発した。

Clozapine + 活性代謝物同時測定法の開発 (HPLC-UV検出法)

■ 分析装置

Shimadzu LC-10ADVP high-pressure pumps
Shimadzu CTO-10AVP column oven
Shimadzu Workstation LC solution chromatography integrator

■ 測定条件

Column: C₁₈ STR ODS-II (4.6 mm I.D. x 150 mm, 5 μm)
Detector: UV (254 nm)
Column temp.: 40 °C
Mobile Phase: 0.05 M KH₂PO₄, 65: AcCN 35: Acetic acid 1
Flow rate: 0.8 mL/min

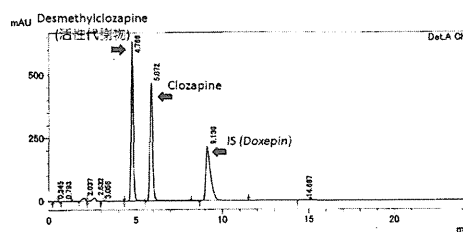
本研究は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得ている。本研究に対して同意の得られたクロザピンで治療中の統合失調症患者 3 名から採血を行い、血漿薬物濃度を測定した。

C. 研究結果

内部標準物質として doxepine を用い、一

般的な液体—液体抽出を用いた。抽出時間は約 1.5 時間であった。以下に代表的なクロマトグラムを示す。クロザピン、N 脱メチル体、内部標準物質の検出時間はそれぞれ 5.8 分、4.7 分、9.1 分であった。測定範囲は 5 ng/ml~5000 ng/ml であった。再現性、感度、正確性ともに許容範囲であった。クロザピン服用中の統合失調症患者の血中濃度を以下に示す。妨害ピークも認めず、良好なクロマトグラムが得られ、測定に問題がなかった。

Clozapine + 活性代謝物同時測定法の開発



Clozapine服用患者を対象とした測定結果

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Gender	F	M	M
Clozapine dose administered (mg)	200	300	400
Clozapine (ng/mL)	81.4	586.6	469.8
Desmethylozapine (ng/mL)	46.3	283.1	246.4
Desmethylozapine/Clozapine ratio (%)	56.8	48.2	52.5

D. 考察

3 名ともクロザピンおよび N-脱メチル体の測定が可能であった。測定限界は常用量では十分であり、過量投与にも対応可能であった。さらに必要血漿量も 0.1ml まで節約することが可能な測定方法であった。しかしながら、doxepine を内部標準物質に使

用しているため、doxepine 投与中の患者の検体は測定ができない。

本測定方法を用いれば、薬物動態研究や血漿薬物濃度と臨床反応（治療効果や副作用）などが飛躍的に推進されるものと考えられた。

E. 結論

クロザピンおよびN-脱メチル体の測定方法を開発した。臨床用量での測定に十分に耐えうるものであった。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

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.

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.

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.

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.

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

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.

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

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.

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.

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.

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.

Yasui-Furukori N, Sato Y, Kato H, Kaneko S. Paroxetine-associated hypereosinophilia may clinically resemble a panic attack. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35: 47-48.

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.

Akamine Y,* Miura M,* Yasui-Furukori N,* Kojima M, Uno T. Carbamazepine Differentially Affects the Pharmacokinetics of Fexofenadine Enantiomers. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73; 478-81.

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.

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.

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.

Saruwatari J,* Yasui-Furukori N,* Niioka T, Akamine Y, Takashima A, Uno T. Different Effects of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Fluvoxamine, Paroxetine, and Sertraline on the Pharmacokinetics of Fexofenadine. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32; 195-99.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Fujii A, Umeda T, Sato Y, Saito M, Nakaji S, Kaneko S. Body composition in patients with schizophrenia: Comparison with healthy controls. *Ann Gen Psychiatry* 2012; 11; 11.

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* 2012; 26; 806-12.

Saruwatari J, Deguchi M, Yoshimori Y, Noai M, Abe T, Nakagawa 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* 2012; 99; 183-6.

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* 2012; 32; 724-6.

Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Sasaki K, Kaneda A, Yoshida S, Kaneko S. Association between the dopamine D2 receptor (DRD2) polymorphism and the personality traits of healthy Japanese participants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 38; 190-3.

Shiohira H,* Yasui-Furukori N,* Yamada S,* Akamine Y, Tateishi T, Uno T. Hydroxylation of R(+)- and S(-)-omeprazole after racemic dosing are different among the CYP2C19 genotypes. *Pharmaceutical Res* 2012; 29; 2310-6.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Kaneda A,

Sato Y, Tsuchimine S, Fujii A, Danjo K, Takahashi I, Matsuzaka M, Kaneko S. Factor structure of the Liebowitz Social Anxiety Scale for a community-dwelling population in Japan. *Psychiatr Clin Neurosci* 2012; 66; 525-8.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Tanaka O, Umeda T, Takahashi I, Danjo K, Matsusaki M, Kaneko S, Nakaji S. Coping behaviors in relation to depressive symptoms and suicidal ideation among middle-aged workers in Japan. *J Affect Disord* 2012; 142; 264-8.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Kaneda A, Tsuruga K, Iwane K, Okubo N, Takahashi I, Kaneko S. No association between dietary patterns and depressive symptoms among a community-dwelling population in Japan. *Ann Gen Psychiatry*. 2012;11;24.

Akamine Y, Yasui-Furukori N, Ieiri I, Uno T. Psychotropic drug-drug interactions involving P-glycoprotein. *CNS Drugs*. 2012;26:959-73.

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。本年度、クロザピンを投与した、2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