

の統合失調者に対するクロザピン治療を安全、かつ有効に実施するための臨床的、生物学的マーカーを明らかにすることを目的とした。また、これらのエビデンスに基づいた治療抵抗性統合失調症に対する適切、かつ効率的な日本人の治療ガイドラインを作成し、わが国の重症精神障害者の保健・医療・福祉の向上に寄与することを最終的な目標とした。

## B. 研究方法

クロザピンを服用している患者に対し、まず患者背景として、身長、体重、クロザピル投与前投薬状況、症状評価(PANSS、GAF、CGI-C、BACS-J)を調査し、投与4週、12週、26週、52週において、クロザピル投与量、投与継続状況、体重、血液検査、神経心理検査、症状評価(PANSS、GAF、CGI-C、BACS-J)をそれぞれ調査した。さらに遺伝子解析用として、末梢より静脈血を採血し、DNAの抽出を行った。

## C. 研究結果

本年度、新たにクロザピンを投与した2例について詳細を報告する。

### 症例4

高校卒業後就職し、一人暮らしで、仕事も順調にこなしていた。X年頃から幻聴、被害関係妄想、注察妄想が出現した。このため地元へ転勤し、実家にて両親と一緒に暮らすようになった。そのころから注察妄想に左右された行動がみられた。精神科診療所に通院したが改善しなかったためX+5年A病院に2ヶ月間入院した。退院後自閉的な傾向が強

くなってきたため、X+8年A病院に再入院となった。約1ヶ月で退院後は同院に通院した。約2ヶ月間外来診療を行ったが、被害関係妄想、注察妄想は不変で、父親に食ってかかる行動も頻回にみられるようになった。そのため、X+8年12月、当院に一度目の入院となった。入院後、モサプラミンにより徐々に上記症状が改善され、X+9年3月に軽快退院となった。その後は仕事に復帰せず、またアルバイトもせずにX+10年10月まで自宅療養および外来通院していた。通院中も被害関係妄想は続いていたが、さほど悩むようではなくX+11年8月頃までは過ごしていた。

X+11年9月頃より、あまり外出もしなくなり被害関係妄想をさかんに訴えるようになり、作為体験とそれに伴う衝動的な行動が目立つようになってきたため、X+11年11月に再度当科入院となった。入院後は注察妄想、被害妄想などを認めて、焦燥感、衝動行為を認めていた。また、「1日に水を10リットル飲まねばならない」と述べ実際に飲水し、水中毒の状態であったため、内服薬のモサプラミン・ハロペリドールを減量し、リスペリドン単剤に置き換える方向で薬物調整を行った。約2週間してから幻聴・妄想の軽快を認め、ハロペリドール3mg、リスペリドン24mgにて2ヶ月で退院となった。

退院後は当科外来にて継続加療を行っていたが、依然注察妄想、作為体験も続いていたが、焦燥感はなく、穏やかに経過していた。X+24年6月頃から、ふたたび注察妄想、作為体験が活発となりクロザピン導入のためX+24年6月に当科入院となった。入院後、平穏に過ごした

が、1日あたり5～6リットルの飲水であり、2リットル程度に抑えるよう指導していた。言動にまとまりを欠き個室で放尿するなどの問題行動を認めた。1週間後からクロザピン25mgから開始し、開始後2週間で75mgにまで増量した。

入院当初のPANSSスコアは136点で重度と考えられたが、2週間後には111点、3週間後には96点、4週間後には81点、5週間後には77点と、クロザピンは奏功したと考えられた。飲水量も2リットル程度に抑制することができた。また、各週に採血検査をし、骨髄抑制の有無をモニターしたが、白血球減少などは認められず、順調にクロザピンを増量することが出来た。ただ、第4週あたりから食欲亢進を訴えはじめ、本人の摂食量も増えてきたため、クロザピンの副作用の可能性を指摘し、ある程度の摂食量抑制はできていた。その後クロザピン75mgで病的体験と距離がとれており、注察妄想や考想伝播などの症状はやや残存しているものの、状態安定して経過していたので入院後2ヶ月で軽快退院となった。

その後、通院を続けていたが、依然注察妄想は続いていた。退院して約2ヶ月後の外来受診時に、採血を済ませた後、突然失踪した。翌日に警察に保護され、一旦自宅に帰ったが不穏であったため、再入院となった。入院後、クロザリル350mg/日に増量して治療継続した。外泊中、掃除や洗濯、入浴などは出来なかったものの薬剤内服は定期的に行っており、食事に関しても偏りはあるもののある程度自立できていた。

また、注察妄想は若干頻度が少なくなっており、本人も症状に対し、距離をとれて

いた。入院当日、自生思考・幻聴の病的体験は残存していたが、入院5ヶ月後の血液検査で白血球数4640/ $\mu$ L(好中球数2102/ $\mu$ L、総リンパ球数1847/ $\mu$ L)、赤血球数433万/ $\mu$ L、血小板数15.2万/ $\mu$ Lであり、好中球数の減少を認めた。また以前より口渇がひどく飲水量6L/日程度まで過飲水が進んでおり、血球減少、口渇といったクロザリルの副作用が目立ち始めていると考え、翌日からクロザリル300mg/日へと減量した。しかしその後も口渇感は持続し過飲水は改善せず、更に減量後より幻聴、自生思考の病的体験が悪化したため、1週間後の血液検査で血球減少が進んでいない事を確認した後にクロザリル400mg/日へと増量とした。しかしその後も病的体験、口渇は変化なく経過している。

#### 症例5

高校卒業後、大学受験に失敗し、1年間浪人したが合格しなかった。X年4月、父の勧めで自衛隊に入隊した。しかし厳しい教育やいじめもあり、次第に食事をとらなくなり体重が減少し1ヶ月足らずで除隊となった。その後も自宅に引きこもるため、当院を受診し、緊張病型統合失調症と診断された。しかし自己判断で通院、服薬を中断し、その後は4回職に就いたが長続きしなかった。被害妄想を思わせる言動を認めたためX+4年8月に当院に入院となった。退院後は作業所に通うようになり、そこでの友人の勧めでX+12年1月からA診療所に通院することになった。しかし症状増悪のためX+14年9月B病院に4ヶ月入院、退院後は本人の希望もあり、X+15年2月から

再び当科通院となった。

X+18年4月に母親が膵臓癌で死亡し、X+20年2月に父親が死亡したため、1人暮らしをするようになり、同年5月頃からはデイサービスを利用するようになった。次第に焦燥感が強まり、被害妄想を認めた。そのためX+21年7月入院し、約3ヶ月で退院となった。一人暮らしに対する不安感から、週4回のヘルパーと週1回のデイケアといった社会資源を導入しある程度安定していたが、徐々に飲水過多を認めるようになった。X+23年6月、10月と水中毒による希釈性低Na血症・意識障害・痙攣発作により救命救急センターに2度搬送されることとなったため、X+23年10月に当院入院となった。薬物調整を行い飲水量もほぼ2L前後とコントロールできており、また精神運動的にも静穏であったため、X+24年3月退院となった。しかし一人暮らしへの寂しさから過飲水となったり、対人関係の問題から不安定となる傾向を認めた。

薬物療法としてはX+20年まではハロペリドール12mgを中心とし、X+21年の入院を機にリスペリドン6mgに変更された。X+23年水中毒を機にクエチアピンに変薬したが、入院中、緊張病症状が増悪し、不穏となったためオランザピンに変薬、20mgまで増量された。周囲との不和をきっかけに、容易に症状が再燃するためパリペリドン、リスペリドンコンスタへ変更したが、過飲水傾向は変化がなかったため、X+25年9月から入院してクロザピン導入を開始した。クロザリル12.5mgから開始し、最終的に250mgまで漸増した。過飲水は3リットル/日程度に改善を認め、被害妄想も改善した。漸増中一時的に

好酸球増多傾向を認めたものの、好中球減少は認めておらず、以降も顆粒球の減少などの副作用を認めなかったため、約2ヶ月で退院となった。退院後は症状落ち着いていたが、兄弟とのトラブルをきっかけとして興味喪失などの抑うつ症状を認めたため、X+26年2月に入院となった。会話の内容は貧困で、常同的な言動が目立つが、明らかな幻覚、妄想などの病的体験を表出することはなかった。全体に人格水準の低下を思わせるような児戯的な態度が目立っていた。約1ヶ月の休養で抑うつ症状は軽減し、その後も当院に外来通院を続けている。

#### D. 考察

クロザピンの有効性は30~60%に止まるといわれているが、今回は2例ともに対して有効と判断された。また、2例ともに水中毒の既往があったが、クロザピン導入後は過飲水も軽快している。

症例4で軽度の顆粒球減少を認めたが、その後は増悪することなく安定した状態を維持できている。

#### E. 結論

今回報告した2症例に関しては水中毒の既往があり、2症例ともクロザピン導入後は飲水量を制限することができている。水中毒は統合失調症の治療において難治であることが報告されている。今回の症例から水中毒に対する効果も期待できると考えられた。

F. 健康危険情報:なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

【邦文雑誌・単行本】

2. 学会発表

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況:なし

〔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る。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する理論である。

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ということがあり、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、指針に基いて実施される。

個人情報・の秘密保持、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、「レジリエ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 ヶ月後、退院後 6 ヶ月、12 ヶ月とする。

## C. 研究結果

H24 年 4 月 1 日から H25 年 3 月 31 日うちの中に、新たにクロザピンが投薬された患者数は 10 人。この内、研究対象となった患者は 4 人であった。この 4 人について心理教育プログラム導入後の臨床変化を観察している最中である。観察期間は 12 ヶ月であり、H25 年 4 月 1 日以降にデータ収集が完了する予定である。

## D. 考察

プログラム導入前に WAIS、BACS を取得するというプロトコールであったが、症状が重い患者が多く、データの取得が困難であった。PANSS や GAF など客観的な症状評価尺度の方がプログラム導入前と導入後の症状変化をとらえるためには、適切な評価ツールになると思われた。

#### E. 結論

エントリー症例数が少なく、心理教育プログラムを施行しない群の設定は困難であった。今年度の症例群はプログラム施行後 12 ヶ月という研究期間を満たしていないため、終了次第結果を公表してゆきたい。

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 車地曉生（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24年度は、当施設では、新たに3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が、前年度に開始した2症例は、52週間の研究計画を終了している。また、光トポグラフィー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。

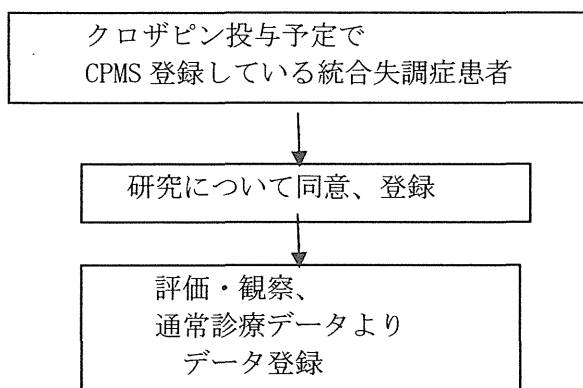
同意の能力を欠く等の患者、20歳未満患者を対象とする場合には、代諾者が文書で同意が得られる患者。

（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、保険等の補遺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°C 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°C 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、心理学的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(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て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日以上の間隔をあげ、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次的に分析する。

#### C. 研究結果

平成24年度は、3症例を新たに登録し、臨床研究を行った。症例番号は、平成23年度に登録した2症例からの連続となっている。

##### 症例3 64歳 女性 無職

44歳頃発症した妄想型統合失調症で、離婚後単身生活しており、治療抵抗性が高く、当科に10回目の入院歴があった。幻聴や身体的被影響体験は、これまで、ハロペリドール（最大9mg）、リスペリドン（6mg）、オランザピン（20mg）、クエチアピン（750mg）、エビリファイ（30mg）、ボナンセリン（24mg）などの抗精神病薬による薬物治療によっても奏効せず、発症後20年以上を経過した高齢に達していたが、クリザピン投与を導入した。

##### 症例4 43歳 女性 無職

33歳時、幻聴、被害妄想および考想伝播などの症状で発症し、クエチアピン（700mg）、オランザピン（20mg）、アリピプラゾール（30mg）、ペルスピロン（48mg）などの抗精神病薬による薬物治療も奏効せず、入浴などの日常生活や外出への影響も多大であった。また、入院時には、多剤（リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾール）併用となり、口渇から多量飲水の症状も合併していた。

##### 症例5 44歳 女性 無職

15歳で、幻覚妄想状態で発症し、高校は卒業。これまで4回の入院歴（15歳、21歳、27歳と37歳）があり、30歳からは作業所に通所している。ハロペリドール（最大40mg）とクロロプロマジン（400mg）を主剤とした薬物療法に対して、幻聴、それに伴う興奮などの陽性症状が高い治療抵抗性

を示しており、当科入院後は、さらに、オランザピンに対する治療抵抗性であることを確認し、クロザピン投与を行った。

この3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。

症例3と症例4は、いずれの症例も、クロザピンは最大投与量として350mg/dayまで、投与したが、認知機能の低下と脳波検査での徐波化が明らかとなり、それぞれの症例で、225mgと300mgに減量し、ラモトリギンを100mgと50mgを追加投与したところ、認知機能と脳波が改善し、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25年4月15日）も継続投与中である。症例5は、クロザピン投与開始後4週目で、クロザピンは200mgまで増量しており、やや鎮静化された印象があり、陽性症状が著明に改善している。

副作用としては、症例3と4では、流涎が顕著であったが、症例5では、ほとんど見られていない。この他、症例3では、起立性低血圧がみられ、症例4でみられたアカシジアには、抗コリン作動薬は無効であり、クロナゼパムが奏効した。

また、症例3は、高齢者であり、かつ単身生活を余儀なくされているため、退院後、保健師などの訪問看護によるサポートを充実させている。

#### D. 考察

今年度は、3症例の薬物治療抵抗性の統合失調症患者について、本研究を開始した。いずれの症例も、重篤な副作用がなく、臨床症

状の改善が得られており、2症例は、外来治療でのクロザピン継続投与に移行している。

この他、平成23年度にクロザピン投与を開始した2症例も、継続治療中である。

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

本年度は、3症例について、本研究を導入し、合計5症例となった。この内2症例は、52週間の全臨床研究期間を終了した。

本研究は、平成25年4月1日から、当大学における単独の自主臨床研究として、一部研究計画を変更し、継続する。今後さらに、クロピン薬物治療の臨床経験を科学的に分析することにより、日本におけるクロザピン治療の医療的および科学的な水準を高めることに貢献できると確信している。

#### 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, Toru Nishikawa. An anxiogenic drug, FG 7142, induced an increase in mRNA of Btg2 and Adamts1 in the hippocampus of adult mice. Behavioral and Brain Functions, 2012, 8:43.

#### 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

分担研究報告書 24 年度分担研究報告書

〔分担研究課題〕クロザピンの効果及び副作用に関する臨床的指標の探索

分担研究者 野中 俊宏（東京都立松沢病院精神科・医長）

### 研究要旨

クロザピンは、治療抵抗性統合失調症に対して他の抗精神病薬より高い有効性が証明されている唯一の抗精神病薬である。しかし、治療効果はクロザピンを使用した各症例でばらつきが大きく、副作用として無顆粒球症が発症することが知られており時に致命的な経過をたどるリスクがある。

東京都立松沢病院では、平成 21 年 10 月のクロザピン患者モニタリングサービスへ施設登録を行って以来、平成 24 年 3 月 14 日現在で 17 名の患者にクロザピンが使用され、これらの患者に関する臨床データの収集を行っている。収集されたデータを活用して多変量解析を行い、治療効果と副作用について臨床データとの関連を考察した。

クロザピンの効果と関連する臨床データとして、年齢（年齢が低いこと）、精神病未治療期間（精神病未治療期間が短いこと）、クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬クロルプロマジン換算量（換算量が少ないこと）が挙げられた。クロザピンの使用中止と関連する臨床データとして、年齢（年齢が高いこと）、（推定）発症年齢（発症年齢が若いこと）、クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬クロルプロマジン換算値（換算値が大きいこと）、クロザピン処方量（処方量が少ないこと）が挙げられた。

本研究では、クロザピン使用に特徴的な臨床的データを結論付けることは出来なかったが、他の抗精神病薬との比較を含めて、さらにクロザピン使用に関する臨床データを収集して分析行うことは、クロザピンをより効果的に、より安全に使用するために、重要なことであると結論された。

#### A. 研究目的

クロザピンは、治療抵抗性統合失調症に

対して、他の抗精神病薬を上回る治療効果が証明されている唯一の薬剤であるが、その有効性は 30~60%に止まる。さらに、無

顆粒球症などの致命的な副作用が、他の抗精神病薬よりも高い割合で発生することが知られている。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では、データベースを構築し、さまざまな角度から解析を進め、クロザピンの反応予測マーカーを研究することを目的としている。

どのような統合失調症患者がクロザピンの適応となるのか、有効性が高いのか、副作用のリスクが高いのかについて、生物学、生理学的な側面から、治療の反応性や副作用の発現予測に関して研究を行い生物学、生理学的なマーカーを明らかにすることは、今後クロザピンを用いて治療抵抗性失調症患者の治療を進めていく上で大変重要なことである。同時に、それぞれの患者の臨床的な指標からも治療の反応性や副作用の発現予測に関して研究を行うことは、患者の治療を実践する臨床の現場での重要性は高いと思われる。

東京都立松沢病院（以下、当院と記述する）では、平成 21 年 10 月にクロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）へ施設登録が行われて、爾来 17 名の治療抵抗性患者にクロザピンが使用された。当院でのクロザピン使用者に関する臨床データが本分担研究者を中心として収集、蓄積されている。これらのデータを活用して、クロザピンの効果と副作用に関する臨床的な指標を解析することを目的として本症例対象研究を行った。

## B. 研究方法

当院にて、平成 25 年 3 月 14 日現在でクロザピンが使用されている症例と過去にク

ロザピンが使用された症例を研究対象とした。研究対象となった症例は 17 例であった。研究対象となった各症例のカルテを後方視的に調査し、各症例についてそれぞれ以下の臨床的な指標の抽出を行った。

### ・クロザピンの効果

クロザピンの各症例に対する効果を、「全般的な効果」、「一部効果あり」、「効果なし」、「悪化」の 4 段階で評価を行った。「全般的な効果」は、機能の全般的な向上が見られ、機能の全般的評価尺度 (Global Assessment of Function 以下、GAF と記述する) で、51 点以上に改善が見られた症例とし、「一部効果あり」は、機能の一部向上が見られ、GAF 尺度で 50 点以下であるが、10 点程度の改善が見られた症例とした。4 段階の評価以外に、「効果判定できず」を評価項目に加えたが、該当する症例は存在しなかった。

### ・現在のクロザピン処方

各症例で平成 25 年 3 月 14 日現在、クロザピンが継続使用されているか、使用が中止されたについて調査を行った。

### ・年齢

各症例の平成 25 年 3 月 14 日現在の年齢。

### ・（推定）発症年齢

発症時期の特定に努めたが、明確な発症日が不明な症例については推定を行い、出来る限り近似の日が特定できるようにした。時期のみが推定できる症例については中間の日を推定発症日とした。（例 8 月頃の場合は、8 月 15 日を発症日と推定した）

### ・精神病未治療期間 (Duration of untreated psychosis 以下、DUP と記述する)

（推定）発症年齢と（推定）精神科治療開始日について期間を算出した。

### ・入院回数

各症例の入院回数について調査を行った。



入院回数は、発症よりの精神症状再燃の基準となると推測されたので、指標として抽出を行った。

・クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬クロロプロマジン (Chlorpromazine 以下 CP と記述する) 換算量

抗精神病薬の等価換算表 (稲垣・稲田 2008 年版) を使用して、クロザピン使用開始 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量について調査を行った。

・クロザピン処方量

平成 25 年 3 月 14 日現在のクロザピン処方量。

・入院開始からクロザピン使用開始までの日数

クロザピンの使用された入院で、入院日からクロザピン使用開始までの日数を計算した。

・発症からクロザピン使用までの日数

(推定) 発症日からクロザピン使用開始日の期間。

これらの指標は、多変量解析を行うに当たり、多重共線性が問題になるものが含まれているが、臨床的に重要と考えられたものを優先的に採用した。例えば、入院開始からクロザピン使用開始までの日数は、副作用によるクロザピン中止症例が、入院後より長期間経過してからクロザピンを使用した症例に多い印象があったため、指標として採用した。

これらの指標を使用して、重回帰分析と判別分析で多変量解析を実施した。

### 1) 重回帰分析

現在のクロザピン処方を除いた、各指標を変数として利用して重回帰分析を実施した。変数の内、クロザピンの効果は質的変数で

あるため、「全般的な効果」を 2、「一部効果あり」を 1、「効果なし」を 0 として量的変数へ変換した。目的変数は、変換したクロザピンの効果、説明変数として、年齢、(推定) 発症年齢、DUP、入院回数、クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量、クロザピン処方量、入院開始からクロザピン使用開始までの日数、発症からクロザピン使用までの日数の 8 変数を使用した。分析の過程で F 値を 2 以上ならば有効な変数とした変数増加法により変数選択を行い、適切な目的変数を選択して重回帰分析をおこなった。

### (2) 判別分析

現在のクロザピン処方に基づいて、クロザピン継続とクロザピン中止を基準として 2 群に分類を行い、判別分析を実施した。変数として利用した指標は、クロザピンの効果、年齢、(推定) 発症年齢、DUP、入院回数、クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量、クロザピン処方量、入院開始からクロザピン使用開始までの日数、発症からクロザピン使用までの日数の 9 変数を利用した。2 群の判別は線形判別関数で行った。

これらの、多変量解析は、マイクロソフト Excel 上の多変量解析アドインソフト Mulcel (エクセル統計 実用多変量解析編 柳井久江著 オーエムエス出版) を使用した。

## C. 研究結果

### (1) 17 例のデータについて

・クロザピンの効果

クロザピンの効	症例数
---------	-----

果	
全般的な効果	7 (41.2%)
一部効果あり	7 (41.2%)
効果なし	3 (17.6%)
悪化	0

・現在のクロザピン処方

現在のクロザピン処方	症例数
クロザピン継続	13 (76.5%)
クロザピン中止	4 (23.6%)

中止の理由を症例毎に以下に列挙する。

白血球減少症

けいれん発作・発熱・肺炎

効果不十分

白血球減少症・好中球減少症

・年齢

平均年齢 (歳) 42.2

標準偏差 ( $\sigma$ )  $\pm 9.6$  最大値 59 最小値 18

・(推定) 発症年齢

平均 (推定) 発症年齢 (歳) 19.4

$\sigma$   $\pm 5.8$  最大値 34 最小値 8

・DUP

平均 DUP (日) 968.9

$\sigma$   $\pm 1398.4$  最大値 4333 最小値 0

・入院回数 (回)

平均入院回数 6.6

$\sigma$   $\pm 4.9$  最大値 19 最小値 0

・クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量

平均換算量 (mg) 1491.2

$\sigma$   $\pm 644.4$  最大値 2254.5 最小値 600

・クロザピン処方量

平均クロザピン処方量 (mg) 325.7

$\sigma$   $\pm 200.0$  最大値 600 最小値 25

・入院開始からクロザピン使用開始までの日数

入院開始からクロザピン使用開始までの平均日数 (日) 792.1

$\sigma$   $\pm 708.2$  最大値 2225 最小値 9

・発症からクロザピン使用までの日数

発症からクロザピン使用までの平均日数 7442.3

$\sigma$   $\pm 2573.4$  最大値 12623 最小値 3300

## (2) 重回帰分析

分析の過程で F 値が 2 以上ならば有効な変数とした変数増加法により変数選択を行った。選択された変数は、年齢、DUP、クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量の 3 変数であった。

重回帰分析の概要

重相関係数 R 0.651061

決定係数 R<sup>2</sup> 0.423881

自由度修正済み決定係数 0.29093

Y 評価値の標準誤差 0.633608

分散分析

F 値 3.188259 F(0.05) 3.410534

F(0.01) 5.73938

P 値 0.05956

変数

年齢 回帰係数 -0.01635 F 値 0.724614

DUP 回帰係数 -0.00021 F 値 3.655106

クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量 回帰係数 -0.00043 F 値 2.122486

定数項 回帰係数 2.767126 F 値 17.4296

回帰方程式

y を目的変数 (クロザピンの効果) とすると、

$y = -0.01635 * (\text{年齢}) - 0.00021 * (\text{DUP}) * -0.00043 * (\text{クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量}) + 2.767126$

### (3) 判別分析

分散共分散行列の等分散性の検定

$\chi^2$  値 -94.3172 自由度 45 P 値

Excel にて表示されず  $\chi^2$  (0.05)

61.65623  $\chi^2$  (0.01) 69.95683

線形判別関数の係数と定数項

クロザピンの効果 0.013742

年齢 -3.25242

(推定) 発症年齢 2.582684

DUP 0.001824

入院回数 0.829304

クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬 CP

換算量 -0.00296

クロザピン処方量 0.001225

入院開始からクロザピン使用開始までの日

数 0.002423

発症からクロザピン使用までの日数

0.009493

定数項 10.78181

線形判別関数  $z$

$z = 0.013742 * (\text{クロザピンの効果})$

$-3.25242 * (\text{年齢}) + 2.582684 * ((\text{推定})$

$\text{発症年齢}) + 0.001824 * (\text{DUP}) + 0.829304$

$* (\text{入院回数}) - 0.00296 * (\text{クロザピン使$

$\text{用 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量})$

$+ 0.001225 * (\text{クロザピン処方量})$

$+ 0.002423 * (\text{入院開始からクロザピン使$

$\text{用開始までの日数}) + 0.009493 * (\text{発症か$

$\text{らクロザピン使用までの日数}) + 10.78181$

$z \geq 0$  ならば クロザピン継続

$z < 0$  ならば クロザピン終了

判別結果

	クロザ	クロザ	正判別率
--	-----	-----	------

	ピン継 続	ピン終 了	
クロザ ピン継 続	12	1	0.923077
クロザ ピン終 了	0	4	1

### D. 考察

多変量解析の結果について

重回帰分析では、P 値により危険率が 5% を超過しており、判別分析では P 値が表示されず、 $\chi^2$  値も有意となっていないため、以下の結論は統計学的には問題があることを最初に断ってから研究結果について考察を開始する。

重回帰分析の結果から、統計学的にクロザピンの効果と関連付けられた変数は、年齢、DUP、クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量の 3 変数である。年齢（年齢が低いこと）、DUP（DUP が短いこと）、クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量（換算量が少ないこと）が、クロザピン治療の効果をより高めることが示された。これらの 3 変数について臨床的に考察を行うと、統合失調症の症状が慢性化しておらず抗精神病薬による治療がより容易な症例と言える。この臨床的な考察からは、クロザピン以外の抗精神病薬による治療の効果と共通すると考えられ、治療抵抗性統合失調症に対する治療効果が勝るクロザピンと他の抗精神病薬との違いを指摘することはできないと考えられた。

判別分析の結果から、クロザピン終了と関連付けられたのは、年齢（年齢が高いこと）、(推定) 発症年齢（発症年齢が若いこと）、クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬

CP換算値（換算値が大きいこと）、クロザピン処方量（処方量が少ないこと）を挙げることができる。これらのことが、クロザピンによる副作用発症による中止、効果不十分による中止と関連する可能性が指摘できる。

#### E. 結論

当院でクロザピンを使用した 17 症例について、臨床的なデータを抽出して症例対象研究を行った。得られたデータを変数として重回帰分析、判別分析による多変量解析を実施し、クロザピンの効果とクロザピン使用中止について分析を行った。

クロザピンの効果について、年齢、DUP、クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量が関連付けられた。

クロザピン使用中止について、年齢、（推定）発症年齢、クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量、クロザピンの処方量が関連付けられた。

クロザピンは治療抵抗性統合失調症に対して他の抗精神病薬よりも治療効果が高いが、本研究からはそのことに関連した特徴を示すことは出来なかった。

当初予想していた、入院後長期間経過してからクロザピンを使用した症例について、治療効果が劣り、副作用により中止になる確率が高いことは証明出来なかった。

今後、解析のためにより適当な臨床的な指標を選択し、クロザピン以外の抗精神病薬を使用している症例群とも比較を行い、さらに研究を進める必要がある。症例対象研究に対して、最適な形で統計学的な処理と分析を行い、クロザピンの効果と副作用を予測する臨床的なマーカーを探索していくことは、治療抵抗性統合失調症に対する

効果的な治療を進める上で必要なことであると結論できる。

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：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

#### 研究協力者

奥山 発（東京都立松沢病院精神科）

今井 淳（東京都立松沢病院精神科）

黒田 治（東京都立松沢病院精神科）

岡崎 祐士（東京都立松沢病院精神科精神科名誉院長、厚生会道ノ尾病院顧問）

齋藤 正彦（松沢病院精神科）