

治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータベース構築に関する研究

〔分担研究課題〕 治療抵抗性統合失調症の鑑別診断について

分担研究者 三邊義雄（金沢大学附属病院神経科精神科 教授）

研究要旨

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

症例を通して鑑別診断について考察する。研究結果に症例を提示する。

C. 研究結果

プライバシーに配慮し、本人を特定できる情報は省略した。

主訴は、自閉傾向、食欲低下、独語、空笑。X年Y月、初診し非定型抗精神病薬を用いて治療受け、昏迷状態や興奮状態にて入院継続、多剤大量の非定型及び定型の薬物療法による加療を受けていた。対人関係の限局、こだわりの強さが見られていた。長時間作用型の非定型抗精神病薬に置換したのち、症

状改善し家庭適応している。

D. 考察

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

断に注意を要すると考える。今回は自閉症性スペクトラム障害との鑑別について以下に記載した。

DSM-IVの診断基準では、広汎性発達障害と統合失調症との関係について「自閉性障害や他の広汎性発達障害の既往があれば、統合失調症の追加診断は顕著な幻覚や妄想が少なくとも1カ月（または治療が成功した場合はより短い）存在する場合にのみ与えられる」とし、一級症状の顕著さと持続期間に着目する必要性が述べられている。

しかし加藤らによれば、一級症状が1年以上にわたって持続し、操作的には統合失調症の併存例といえるものの、症状の変動に反応性（状況依存性）を伴うものなど、自閉症性スペクトラム障害に併存する精神病状態の遷延ともみなすことのできる例を報告している。

また岡田によれば昏迷、カタレプシーをみとめて入院した症例で、対人関係の限局やこだわりの強さ、状況依存的な困惑の高まりをみとめ自閉症性スペクトラム障害と考えられた症例を報告している。この症例では、精神病状態の改善後は、抗精神病薬を内服せず5年以上経過しているが精神病状態を認めていない。

さらに、岡田の指摘するところでは、「自閉症性スペクトラム障害に併存する精神病状態の評価にあたっては、いくつかの問題がある。まず、発育歴を家族に聴取するとしても想起バイアスを避けがたい。次に本人に精神症状を問診するとしても、自生思考か、反復思考か、幻聴か、その思考は自己の思考という感覚があるのかなどと細かく

聴取しても、その違いが十分に分からない、わかっていたとしても、自身の体験を適切に言語化できないことがある。統合失調症の診断においては、伝統的にプレコックス感が重視されていたが、リュムケのいうプレコックス感は面接者が統合失調症患者に対面したときに生じる、ある独特の感情や違和感であり、対人コミュニケーション場面におけるわずかな齟齬に惹起される面接者側の不確かな感覚である。それは自閉症性スペクトラム障害と統合失調症では若干相違があるかもしれないが、主観や経験に基づくもので、臨床医が相互に十分な検証をしようものではない。薬剤への反応性を診断に逆照射することは決してゆるされないが、もしそれが診断を支持する所見として臨床医に捉えられているとするならば、自閉症性スペクトラム障害に併存する精神病状態を評価する場合には誤診を導きかねない。」としている。

今回我々の経験した症例では、長時間作用型抗精神病薬に変更したのち症状が改善し、その後薬剤を漸減してきているが、現在のところ精神症状の悪化を見ていない。経過からは、薬剤による影響（ドーパミン過感受性等）も考えられるが、対人関係の限局やこだわりの強さをみとめていたことから、自閉症性スペクトラム障害も否定できず、病状を修飾していた可能性も否定できない。

自閉症性スペクトラム障害では環境調整により改善がみとめられることもあり、環境及び薬剤の調整を行っていき、慎重に治療抵抗性を判断する必要

があると考えられた。

(参考文献)

加藤賢嗣、岡田俊：広汎性発達障害と統合失調症の「併存」をめぐる問題 精神誌、110 (10) : 986、2008

岡田俊：精神病症状を伴う思春期・成人期の自閉症スペクトラム障害の診断と介入. 臨床精神薬理 16 (3) ;345-355, 2013

E. 結論

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

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：なし

1. 論文発表

2. 学会発表

3. その他

(1) 先進医療の承認

(2) 国際学会でのシンポジウム組織

(3) マスメディアでの報道

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のための
データベース構築に関する研究

〔分担する研究項目〕 臨床評価、神経心理、MRI（DTI）、遺伝子マーカー

分担研究者 染矢俊幸（新潟大学教育研究院医歯学系・教授）

研究要旨

クロザピンは治療抵抗性統合失調症に対する有効性が証明されているが、有効性は治療抵抗性症例の半分に止まり、また、無顆粒球症、糖尿病、心筋炎などの重篤な副作用も問題となる。そこで当施設では、主に①薬理ゲノム研究および②拡散テンソル画像研究の2つの研究手法を用いて、治療抵抗性統合失調症治療薬であるクロザピンの、治療反応性及び副作用脆弱性に関する生物学的マーカーの同定を目指している。

【薬理ゲノム研究】：治療反応性に関しては、クロザピンの作用部位であるモノアミン受容体、シナプス関連蛋白などの遺伝子多型を中心に検討を進めている。副作用に関しては、主に糖代謝異常、心伝導異常を中心に検討を進めるが、内科領域における大規模 genome-wide association study により同定されたエビデンスレベルが高い糖代謝異常や心伝導異常の脆弱性遺伝子を中心として検討を進めている。

【拡散テンソル画像研究】：治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンの有効性に関連するマクロな特徴として、脳の軸索回路網の微細構造への効果を仮定して、拡散テンソル画像の検討を進めた。前年度に検討した撮影条件で得られたMRIデータとFSLソフトウェアを用いて、tract-based spatial statistics (TBSS) を実施した。

【薬理ゲノム研究】

A. 研究目的

関する遺伝子マーカーを検討し、より合理的なクロザピン療法の確立を目的とする。

治療抵抗性統合失調症治療薬であるクロザピンの、治療反応性及び副作用脆弱性に

これまで当施設では、クロザピン症例のデータ収集を進めるとともに、クロザピン以

外の新規抗精神病薬に関して、治療反応性や糖代謝異常、心電図上のQT延長などの副作用に関する薬理ゲノム研究を進めており、これらの研究成果をクロザピン研究に応用することを計画している。

平成24年度は、抗精神病薬内服中の統合失調症症例を対象に糖代謝異常に関する予備的な研究を行った。クロザピンやオランザピンなどの新規抗精神病薬による代謝性副作用は、統合失調症患者における心血管疾患さらには死亡率の増加につながるとされ非常に大きな問題となっている。したがって、これらの新規抗精神病薬が糖代謝異常を引き起こすメカニズム解明は急務であり、この糖代謝異常を予測する遺伝子マーカーの同定を目指して研究を進めている。また、その薬理ゲノム研究に利用する臨床表現型をどのようにコントロールするかが非常に重要であり、本年度は糖負荷試験のデータを臨床表現型に利用するべく検討を行った。

B. 方法および結果

対象は、入院治療中の統合失調症症例である。対象年齢は18歳以上、65歳以下とした。糖尿病と診断されたことのある者、心疾患、呼吸器疾患など身体疾患を有する者、直近3週間以内に薬剤変更が行われた者は除外した。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会の承認を受けている。全対象から、十分な説明の後に書面による同意を得た。

対象者は12時間絶食後の早朝に75gOGTTを行い、normal fasting glucose (空腹時血糖 < 100 mg/dl)、impaired fasting glucose (IFG) (空腹時血糖 100 - 125

mg/dl)、normal glucose tolerance (NGT) (2時間血糖 < 140 mg/dl)、impaired glucose tolerance (IGT) (2時間血糖 140 - 199 mg/dl)、diabetic type (2時間血糖 ≥ 200 mg/dl)、それぞれに対象を分類した。

結果、解析対象は256名(男性:146名、女性:110名、平均年齢:40.0 ± 12.8歳)で、治療薬の内訳は、オランザピン89名、リスペリドン67名、クエチアピン34名、上記以外の抗精神病薬が66名であった。平均BMI:22.7 ± 4.0 kg/m²、平均ウエスト径:82.2 ± 11.1 cmであった。

Normal fasting glucose 225名のうち、NGTは183名(81.3%)、IGTは39名(17.3%)、diabetic typeは3名(1.3%)であった。また、IFG 31名のうち、NGTは18名(58.1%)、IGTは8名(25.8%)、diabetic typeは5名(16.1%)であった。

C. 考察

今回の検討では、空腹時血糖が正常な群においても耐糖能異常を比較的高頻度に認め、17.3%がIGT、1.3%がdiabetic typeであった。通常の臨床で行われている空腹時血糖を使ったスクリーニングでは、糖代謝異常の存在が見過されることが少なくないことが示唆された。

また、健常群(平均年齢 男性:50.7歳、女性:49.4歳)を対象にOGTTを行った日本の研究では(Circ J 73(6):1062-1066, 2009)、normal fasting glucose 657名のうち、84.3%がNGT、14.3%がIGT、1.4%がdiabetic typeと報告しており、我々の今回の検討とほぼ同じ頻度である。しかし、加齢によってIGTの頻度が増加することと、

上述の健常群よりも今回の統合失調症群の平均年齢が 10 歳以上も低いことを考慮すると、健常群に比し統合失調症群において耐糖能異常の頻度が高いことが考えられる。

今後は、クロザピンやオランザピンなどの新規抗精神病薬内服症例を対象に OGTT を行い、耐糖能異常を臨床表現型とした薬理ゲノム研究を計画している。

【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。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。前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) を実施する。

B. 結果および考察

DTI パラメータは次のとおり。b 値: 1000 sec/mm²、拡散強調傾斜磁場の印可数: 6 軸、撮影領域: 24 cm×24 cm、マトリックス数: 256×256、スライス厚: 3 mm。FSL (オックスフォード大学の FMRIB center; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/>) を用いて Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) (Neuroimage 31: 1487-1505, 2006) を行った。

方法を簡単に記述すれば、1) MRI 装置

から出力された DICOM 形式のデータを nii ファイルに変換、2) FSL の eddy_correct を用いて、渦電流の幾何学的な補正前処置を実施、3) fslsplit を用いて、b 値を 0 にして撮影した画像セットと、b 値を 1000s/mm² にして撮影した画像セットを分離、4) FSL の bet を用いて、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 (マスク) するためのマスク画像を作成、5) dtifit を用いて、4 種類の画像 (bval/bvec/data/mask) を元にして FA 像を作成、6) FA 像を非線形変換し、FSL が用意する標準 FA 空間に登録、7) 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 skelton に投影した画像を作成した。

クロザピン内服群、非定型抗精神病薬内服群、定型抗精神病薬内服群を比較する予定であったが、クロザピン内服患者を十分リクルートすることができなかつたので、少数の非定型と定型抗精神病薬内服患者で比較した。結果、FA の絶対値で見た場合、いずれも内服前後で FA は若干低下する傾向があったが、2 群間で明らかな違いを認められた白質線維束はなかつた。

TBSS の詳細 (Neuroradiology 52: 699- 710, 2010) と統合失調症への応用 (Schizophrenia Research 116: 196- 203, 2010) がすでに発表されているが、クロザピン内服前後で検討した DTI 研究はない。皮質厚を調べた先行研究 (Schizophrenia Research 116: 44- 48, 2010) では、クロザピン内服群とオランザピン内服群で有意差はなかつた。DTI は多発性硬化症に対する pioglitazone の効果予測の代替マーカーとなり得ることが示されているが、統合

失調症の薬物療法に関する有用性は明らかでない。多数例・長期追跡での検討が必要である。

【健康危険情報】：なし

【研究発表】

1. 論文発表

【英文雑誌】

Ono S, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (in press) The Prevalence of glucose intolerance in Japanese schizophrenic patients with a normal fasting glucose level. *J Clin Psychopharmacol*, in press.

Suzuki Y, Fukui N, Tsuneyama N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Saito M, Inoue Y, Someya T (2012) Effect of the CYP2D6*10 allele on risperidone metabolism in Japanese psychiatric patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 27(1): 43-46.

Sugai T, Suzuki Y, Fukui N, Ono S, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T (2012) Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 32(3): 390-393.

Watanabe J, Suzuki Y, Sugai T, Fukui N,

Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (2012) The lipid profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotic agents. *Gen Hosp Psychiatry* 34(5): 525-528.

Sugai T, Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Someya T (2012) Excessive insulin secretion in Japanese schizophrenic patients treated with antipsychotics despite normal fasting glucose levels. *J Clin Psychopharmacol* 32(6): 750-755.

Ono S, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T (2012) Association between the GIPR gene and the insulin level after glucose loading in schizophrenia patients treated with olanzapine. *Pharmacogenomics J* 12(6): 507-512.

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. *Psychiatry Clin Neurosci* 66(3): 244.

Ono S, Suzuki Y, Shindo M, Endo T, Fukui N, Sugai T, Someya T (2012) Improvement of tardive dyskinesia and dystonia associated with aripiprazole following a switch to quetiapine: Case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 37(3): 370-372.

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

(2012) Improvement in quetiapine-induced hypoglycemia following a switch to blonanserin. *Psychiatry Clin Neurosci* 66(4): 370-371.

Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (2012) Quetiapine-induced insulin resistance after switching from blonanserin despite a loss in both body weight and waist circumference. *Psychiatry Clin Neurosci* 66(6): 534-535.

Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (2013) Changes in QT interval after switching to quetiapine in Japanese patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 28(1): 94-96.

Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (2013) Differences in plasma prolactin levels in patients with schizophrenia treated on monotherapy with five second-generation antipsychotics. *Schizophr Res* 145(1-3): 116-119.

Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Saito M, Someya T (2013) Low prevalence of metabolic syndrome and its prediction in Japanese inpatients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 28(2): 188-191.

Watanabe J, Suzuki Y, Someya T (2013) Lipid effects of psychiatric medications. *Curr*

Atheroscler Rep 15(1): 292.

Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Saito M, Inoue Y, Someya T (in press) Impact of the ABCB1 gene polymorphism on plasma 9-hydroxy risperidone and active moiety levels in Japanese patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, in press.

【邦文雑誌・単行本】

三上剛明, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 國塚拓郎, 安部弘子, 染矢俊幸 (2012) 精神科病棟入院が統合失調症患者の体重及び糖代謝に与える影響. *臨床精神薬理* 15(11): 1857-1862.

渡邊純蔵, 染矢俊幸 (2012) 不整脈/トルサード・ド・ポアント. 副作用軽減化 新薬開発. pp345-349, 技術情報協会, 東京.

須貝拓朗, 染矢俊幸 (2012) 肥満, 糖・脂質代謝異常. 副作用軽減化 新薬開発. pp350-356, 技術情報協会, 東京.

須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 斎藤摩美, 染矢俊幸 (2012) 新規抗精神病薬の身体リスクとその対応. *臨床薬理* 43(3): 151-156.

染矢俊幸 (2012) 抗精神病薬治療に伴う体重増加, メタボリックシンドロームへの早期介入を. *Medical Tribune* 45(21, 22 special issue): 75.

福井直樹, 染矢俊幸 (2013) 抗精神病薬の副作用と予測因子. 日本臨床 71(4): 641-647.

2. 学会発表

第1回日本精神科医学会にて1題 (大阪, 2012. 10. 9)

・染矢俊幸: 抗精神病薬による治療と身体リスク -患者さんの健康でいきいきとした生活を目指して-

第22回日本臨床精神神経薬理学会にて11題 (宇都宮, 2012. 10. 18-19.)

・常山暢人, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 斎藤摩美, 染矢俊幸: Risperidone 服用中の日本人統合失調症患者の QT 間隔に与える CYP2D6 および ABCB1 遺伝子多型の影響.

・小野信, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 渡邊純蔵, 常山暢人, 斎藤摩美, 染矢俊幸: Olanzapine の治療効果と DRD3 receptor Ser9Gly 遺伝子多型の関係.

・斎藤摩美, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸: ブロナンセリンからクエチアピンに置換後、体重及びウエスト径の増加を伴わずにインスリン抵抗性が増大した一例.

・田尻美寿々, 鈴木雄太郎, 三上剛明, 常山暢人, 染矢俊幸: Quetiapine 治療中に生じた糖負荷後低血糖が, aripiprazole への置換後改善した1例.

・鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 須貝拓朗, 常山暢人, 斎藤摩美, 井上義政, 染矢俊幸: Risperidone 代謝と心電図 QT 間隔との関係.

・茂木崇治, 鈴木雄太郎, 渡邊純蔵, 須貝拓朗, 福井直樹, 小野信, 常山暢人, 斎藤摩美, 染矢俊幸: Zotepine 内服中に生じた心電図 QTc 延長が perospirone への薬剤置換後改善した1例.

・渡邊純蔵, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 小野信, 常山暢人, 斎藤摩美, 染矢俊幸: GWAS で同定された QT 延長関連遺伝子が, 抗精神病薬服用中の統合失調症患者の QT 間隔に与える影響.

・三上剛明, 鈴木雄太郎, 田尻美寿々, 國塚拓郎, 安部弘子, 染矢俊幸: 精神科病棟入院が統合失調症患者の体重及び糖代謝に与える影響.

・須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 斎藤摩美, 染矢俊幸: 抗精神病薬がインスリン分泌に与える影響.

・福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 斎藤摩美, 染矢俊幸: 抗精神病薬内服中の統合失調症群における BMI・ウエスト径と GIP 遺伝子との関連について.

第33回日本臨床薬理学会にて2題 (宜野湾, 2012. 11. 29. >

・渡邊純蔵, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 小野信, 常山暢人, 斎藤摩美, 染矢俊幸: GWAS で同定された QT 延長遺伝子多型が, 抗精神病薬服用中の統合失調症患者の QT 間隔に与える影響の検討.

・小野信, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 福井直樹, 渡邊純蔵, 常山暢人, 斎藤摩美, 染矢俊幸: Olanzapine 内服による体重増加と GIPR 遺伝子多型との関連.

【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〕 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 久住一郎（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 clozapine 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 を内服中の患者および新規に内服を開始する患者について，神経認知機能検査 (BACS)，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 (P300) を実施した．現時点で神経認知機能検査について 8 例，社会認知機能検査について 5 例，事象関連電位について 4 例において clozapine 内服前後でのデータが得られた．縦断データの検討において，神経認知機能および社会認知機能（社会知覚）に関して改善傾向は認められなかったが，事象関連電位 (P300) については有意差はないものの，改善傾向を示す指標を認めた．

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 clozapine 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異常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，複数の遺伝子が関わるもの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の可能性がある (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、非定型抗精神病薬でも変化が無いとされているが、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ほか、P300 についても、Chlorpromazine 内服群と比較し、CLOZ 内服群で有意な改善がみられたとの報告もある。しかし、全体に CLOZ の臨床効果を検討する研究と比較し、事象関連電位、社会知覚などの中間表現型に対する影響を検討した論文は非常に少ない。そこで我々はこれらの指標と 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ものを対象とした。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 (P300) 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 CLOZ にて加療中の統合失調症患者 22 例のうち、平成 25 年 4 月 1 日現在で、今回の班研究について部分的にでも同意が得られている患者は 15 例 (男性 6 例, 女性 9 例) であった。年齢は 36.7 (10.6) 歳 [平均 (標準偏差), 以下同], 罹病期間は 14.1 (7.8) 年であった。CLOZ の内服期間は、全体で 43.6 (60.8) 月, 治験期間中から投与中である 3 名を除くと、15.9 (12.2) 月であった。

上記のうち、CLOZ 開始前後のデータを得ることができたのは、BACS で 8 例, 社会認知機能検査で 5 例, 事象関連電位で 4 例であった。CLOZ 投与前後の各成績の比較には Wilcoxon の符号付き順位検定を用い、有意水準は $p=0.05$ とした。

(1) BACS の結果

BACS を行った 8 例の背景を表 1 に、また認知機能検査の結果を表 2 に示す。ま

た、BACS データの解析にあたっては、兼田医師より提供を受けた健常日本人データ ($n=198$) を用い、健常日本人の平均値を 0, 標準偏差を 1 として Z 値に換算して行った。なお本稿では T1 は CLOZ 内服開始前, T2 は内服開始後 3 または 6 か月度のデータとする。

表 1 BACS 対象者の背景と症状の前後比較

	CLOZ群 (T1)	CLOZ群 (T2)	p値 ^{*1}
N(fm)	8(6-2)	-	-
年齢(歳)	33.6(7.2)	-	-
教育年数	13.1(2.6)	-	-
罹病期間(年)	12.5(7.1)	-	-
CLOZ投与量	-	312.5(151.2)	-
PANSS			
陽性症状尺度	26.0(7.0)	22.4(5.0)	0.02
陰性症状尺度	21.4(7.3)	22.8(5.8)	0.75
総合病理尺度	50.5(6.9)	44.9(8.3)	0.06
GAF	36.5(7.5)	40.8(6.7)	0.06

表 2 BACS 成績の前後推移

	CLOZ群 (T1)	CLOZ群 (T2)	p値 ^{*1}
N(fm)	8(6-2)	-	-
年齢(歳)	33.6(7.2)	-	-
教育年数	13.1(2.6)	-	-
罹病期間(年)	12.5(7.1)	-	-
CLOZ投与量	-	312.5(151.2)	-
BACS			
言語記憶	-2.1 (1.9)	-2.7 (1.8)	0.18
作業記憶	-1.3 (1.1)	-1.4 (1.1)	0.75
処理速度	-3.5 (2.1)	-3.7 (2.1)	0.35
言語流暢性	-1.4 (1.3)	-0.7 (1.1)	0.24
注意	-2.8 (1.2)	-2.5 (1.3)	0.46
実行機能	-1.9 (2.0)	-1.1 (1.6)	0.04
Composite score	-2.2 (1.2)	-2.0 (1.1)	1.0

対象となった 8 症例において、2 回の検査の間隔は 27.4 (25.4) 週であった。この間、PANSS 陽性症状の有意な改善と総合病理尺度および GAF の改善傾向を認めた。

BACS の成績においては、実行機能において有意な改善を認めたが、その他に有意な改善を認めた項目は無く、認知機能全体の成績を反映する composite score には変化を認めなかった。

(2) 社会認知機能の結果

社会認知機能を行った 5 例の背景および当科で計測を行った健常者 10 例との比較、また CLOZ 症例 5 例の前後比較の結果を表 3 に示す。今回の被験者群においては、健常者と患者群の比較、患者群の縦断比較の双方において、有意差は認めなかった。

表 3 社会認知機能検査の前後推移

	T1	T2	p 値 ^{*1}	健常者群	p 値 ^{*2}
N(f,m)	5 (3,2)	-	-	10(6,4)	1.0 ^{*4}
年齢(歳)	30.4 (11.2)	-	-	37.9(14.2)	0.95 ^{*5}
教育年数	14.0 (2.4)	-	-	-	-
罹病期間(年)	10.5 (5.2)	-	-	-	-
抗精神病薬投与量	-	320.0(182.3)	-	-	-
PANSS					
陽性症状尺度	27.2 (8.5)	23.2 (5.9)	0.10 ^{*3}	-	-
陰性症状尺度	18.0 (6.4)	23.0 (7.6)	0.29 ^{*3}	-	-
総合病相尺度	48.2 (4.3)	47.0 (7.3)	0.42 ^{*3}	-	-
GAF	34.2 (5.9)	39.8 (3.4)	0.13 ^{*3}	-	-
Coherent motion 閾値	16.4 (2.2)	17.4 (2.0)	0.58 ^{*3}	17.6 (2.2)	0.30 ^{*5}
Biological motion 閾値	39.6 (26.8)	26.3 (25.0)	0.23 ^{*3}	45.3 (14.3)	0.62 ^{*5}

*1:T1とT2の比較(T1とT2の間隔[平均(標準偏差)週]:17.6(14.6)
 *2:T1と健常者の比較 *3:Wilcoxon 順位付符号検定 *4カイ二乗検定
 *5:Wilcoxon検定

(3) 事象関連電位

事象関連電位の縦断データが得られた 4 例の背景と臨床症状および、事象関連電位の振幅を表 4 に示す。なお事象関連電位の振幅はいずれも Cz の位置の電極から得られたものである。

表 4 事象関連電位被験者の背景と成績

	CLOZ群 (T1)	CLOZ群 (T2)	p 値 ^{*1}
N(f,m)	4 (3,1)	-	-
年齢(歳)	31.1 (7.4)	-	-
教育年数	13.0 (1.2)	-	-
罹病期間(年)	11.1 (1.4)	-	-
CLOZ投与量	-	375.0(176.8)	-
PANSS			
陽性症状尺度	26.8 (10.1)	22.8 (5.2)	0.07
陰性症状尺度	19.3 (7.9)	25.5 (7.0)	0.27
総合病相尺度	50.8 (8.1)	46.8 (12.0)	0.27
GAF	35.3 (4.8)	37.5 (6.8)	0.29
P3b (標的、290-320ms)(μV)	7.53 (4.4)	9.98 (5.4)	0.27
P3a (新奇、308416ms)(μV)	9.22 (3.9)	15.9 (8.4)	0.14
P1 (標的、50-86ms)(μV)	-1.2 (4.0)	3.9 (2.1)	0.07

*1.Wilcoxon signed-rank test

★T1とT2の間隔[平均(標準偏差)週]:48.9(39.4)

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ている。

- 1 P3b 成分振幅: $10 \mu V$ 以下が不良
- 2 P3a 成分振幅: $10 \mu V$ 以下が不良

今回の検討では P3a は CLOZ の内服によって振幅の平均値が閾値付近まで増大し、P3 b については閾値を超える改善の傾向を認めるが、有意差を認めるには至らなかった。また標的刺激に対して 50-86 ミリ秒後に出現する陽性成分 (P1) については、改善傾向 ($p = 0.07$) を認めた。

D. 考察

精神症状、神経認知機能に加え、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、事象関連電位に関して CLOZ 開始前後での比較を試みた。

神経認知機能に関して、当科で CLOZ 内服を開始した 8 症例の CLOZ 内服前 (T1) における認知機能障害は Z 値で、-3.5 (処理速度) ~ -1.4 (言語流暢性) 程度であり、各領域の Z 値の平均値である

composite score は-2 であった。これは、兼田らのデータによる本邦の統合失調症患者 334 名の成績（処理速度 - 2.03, 言語流暢性 - 0.99, composite score: -1.56）と比較しても不良な成績であり、治療抵抗性症例では認知機能障害も重篤であることを示していると思われる。BACS の縦断比較においては、実行機能で改善を認めたものの、composite score ではほぼ変化を認めない結果であった。通常認知機能検査においては、effect size で 0.2 程度の学習効果を認めることが多いことを考えると CLOZ で認知機能改善効果を認めているとは言えない。今後さらに症例を増やしての検討が必要と考えられる。

社会認知機能課題に関して、今回検討した 5 症例においては BM 知覚, CM 知覚とも T1 の時点で健常者と有意差を認めず、縦断比較でも有意な変化は認めなかった。統合失調症患者における BM 知覚の障害は先行研究で示されているほか (Kim et al. 2005), 昨年度の本班の分担研究報告でも示した通り、当科でのより多数例の検討でも確認されている。今回の結果は症例数が少ないことが影響していると考えられ、症例数を増やしての再検討が必要と考えられる。縦断経過では前後で改善傾向を認めなかったが、5 例という少数例の検討であり、さらに被験者群が BM 知覚の障害が比較的弱い群であったことが結果に影響している可能性もある。CLOZ の社会認知領域、特に社会知覚への効果についてはさらに症例数を増やして検討する必要があると思われる。

事象関連電位課題についても 4 例と症例数が少なく、予備的検討の段階である。これまでのところ、P3a, P3b とも平均振幅の増加は認めるものの統計学的な有意差は認めなかった。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ことが示唆されている。今回より素因的な要素が強いと考えられる P3b において改善の幅が大きいことは、CLOZ が P3b と同様に素因的な要素を反映すると考えられている P50 の振幅を増大させるという先行研究を考えると (Becker et al. 2004) 注興味深い所見といえる。

事象関連電位では、新規な聴覚刺激に対して 50~80msec という非常に早い時間帯に生じる陽性成分において、CLOZ の内服前後で振幅の増大傾向 ($p=0.07$) を認めた。統合失調症におけるごく初期の聴覚処理の異常は、言語性の作業記憶をはじめ広範囲な認知機能障害の基盤と考えられ、近年ではこのような聴覚処理の障害を標的とした Neuroplasticity-Based Auditory Training が提唱されその効果を示す報告も出始めている。(Fisher et al. 2009) CLOZ がこのような初期段階の聴覚処理を反映する電位の振幅を増大させるかどうかは、臨床的な見地からも重要と考えられ、この点についても検討を継続していきたい。

E. 結論

CLOZ 治療症例について、精神症状と認知機能検査に加え、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，その途中経過を報告した．縦断的な検討においては，神経認知機能および社会認知機能（社会知覚）に関しては改善の傾向は認められないこと，一方で事象関連電位については有意差こそないものの改善傾向を示す指標を認めた．

神経認知，社会認知機能はいずれも統合失調症の社会的な予後と深く関連する因子であり，事象関連電位は本疾患の生物学的な脆弱性を反映する重要な指標である．これらの要素がCLOZのもつ特異な臨床効果とどのように関連しているのか，今後さらに検討を進めていきたい．

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

〔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 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20例の患者に投与をはじめており、そのうちの8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、厚生労働科学研究費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 20 例の患者に投与をはじめており、そのうちの 8 例では脳波異常を認めたが、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 1：23 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、医療保護入院してプロナンセリン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。

症例 1 の治療経過

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しなくなり、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θ波や棘徐波複合の混入を認めた。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、ラモトリギン200mg/日併用を続け、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で不随意運動はなくなった。しかし、クロザピン投与2年6ヶ月550mg/日、ラモトリギン200mg/日併用中、睡眠不足が重なった際に強直性痙攣発作があり、ラモトリギンを300mg/日に増量したところ発作は認めず、脳波で異常所見を認めなかった。定期的に脳波検査を継続して観察し、クロザピン600mg/日投与を継続している。

症例2: 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。

主な前治療薬はプロナンセリン 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。

症例2の治療経過

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の全般性の徐波や棘徐波複合を認めたがこの時点では臨床的発作は認めず、抗てんかん薬の併用を見送った。精神症状は安定しており妄想の表出を認めず、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、脳波で棘徐波複合は認められなかったが、4~5Hz、100~150 μ Vの θ 波が全般性に散在していたためラモトリギンを25mg/日から開始し200mg/日を維持したところ発作頻度が減少した。

クロザピン投与1年、ラモトリギン200mg/日を併用しながらクロザピン550mg/日を維持し、臨床的発作の出現、脳波異常の悪化は認めず、投与2年経過した現在も同様であり、脳波異常は存在するが悪化を認めず、臨床症状はない。

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、販売の仕事を経験した。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した。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、プロナンセリン24mg/日やクエチアピンである。プ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。

症例3の治療経過

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。クロザピン投与1年300mg/日、臨床的異常はなく、EEGは徐波

の出現を認めるものの次第に低頻度となっており、現在もわずかに混在している。

症例4:22歳、女性。罹病期間は6年で、16歳時に発病した(妄想型)。「自分が汚い、触れたものを汚す」という妄想や周囲の会話を自分の悪口だと思うなど被害関係妄想が目立った。家族への暴力が著しく、複数の病院で治療を受けた。家族歴:母がうつ病。既往歴:特記事項無し。周産期や発達の遅れはない。生活歴:父が単身赴任で母、弟と同居中である。高校を2年で退学。就労歴はない。

主な前治療薬はオランザピン 15mg/日(アカシジア、過食あり)、クエチアピン、ペロスピロン 48mg/日で陽性症状が軽快しなかった。

現病歴:X-1年より妄想と衝動性が目立ち、入院して隔離された。電気痙攣療法(m-ECT)を施行されたが精神症状の改善は十分に得られず、家族の面会時には易怒的だった。難治性統合失調症(反応性不良)と診断されX+1年5月21日、本人・両親の同意のもとクロザピンを12.5mg/日から開始した。

症例4の治療経過

クロザピンの増量に伴い妄想は改善し情動は安定したが、主に午前中の眠気と夜間に多く流涎を認めた。200mg/日まで増量すると易怒性や家族への攻撃性はみられなくなった。母がうつ病で治療中のためヘルパーを利用することとして投与18週で自宅へ退院した。脳波はクロザピン投与前10Hzで異常波を認めず、m-ECT後も12Hzで異常波を認めなかったが、定期的に検査を行った。投与8週後クロザピン

200mg/日、脳波は11 Hzの α 波で棘徐波複合の混入を認めた。臨床的発作、不随意運動の訴えを認めないため、経過をみた。クロザピン投与後1年200mg/日、脳波は10-11Hzの α 波で、 θ 波は低頻度であり、改善している。

症例5：37歳、女性。罹病期間は17年で、20歳時に幻覚妄想状態で発病した(妄想型)。発病時より複数の病院に通院歴あり。家族歴：父方祖母に精神病エピソードあるが詳細不明。既往歴：特記事項無し。生活歴：両親は離婚しており母と同居中である。同胞2名中第1子。高校を卒業し短大へ進学したが退学。短期間のアルバイト以外に就労経験はない。身体的な不定愁訴が多く、幻聴と被害妄想が目立ち、イライラして大声を出す、リストカットする、ガラスを割るなどの行為を認めた。

主な前治療薬はリスペリドン 7mg/日、ブロナンセリン 24mg/日で陽性症状が軽快せず、X-1年より電気痙攣療法(m-ECT)を施行されたが、副作用として健忘が著しく精神症状の改善は十分に得られなかった。

現病歴：X年12月より徐々に幻聴、被害妄想が悪化し自殺企図(手首自傷、洗剤を飲む)を認めた。X年12月19日、医療保護入院して他の抗精神病薬を投与されたが改善せず難治性統合失調症と診断され(反応性不良) X+1年5月10日、本人・母の同意のもとクロザピンを12.5mg/日から開始した。

症例5の治療経過

クロザピンの増量に伴い幻覚妄想は改

善し情動は安定したが、臨床的に問題とまらない程度の眠気と流涎、頻脈を認めた。325mg/日まで増量すると幻聴は軽度残遺するがそれらに左右されず、イライラしなくなった。衝動性や自傷行為もみられなくなり投与10週で自宅へ退院した。脳波はクロザピン投与前10-11Hzの α 波で異常波を認めなかったが、定期的に検査を行った。投与1年後クロザピン 350mg/日、脳波は9 Hzの α 波であり、 θ 波群発、棘徐波複合を認めた。臨床的発作、不随意運動の訴えを認めないため、経過をみた。クロザピン投与後2年350mg/日、脳波は9Hzの α 波で、 θ 波、 δ 波、棘徐波複合がみられるが、これまで臨床症状を認めていない。

症例6：22歳、女性。罹病期間は2年で、20歳時に発病した。幻聴、注察妄想など被害妄想が出現し、食欲も低下した。複数の精神科病院で入院治療を受けた。(妄想型) 家族歴、既往歴：特記事項無し。生活歴：同胞3名中の第3子。母、祖母と同居中である。高校を3年で退学し実家を出て姉と同居し、2年間アルバイトをしていた。

主な前治療薬はオランザピン、アリピプラゾール 24mg、クエチアピン 500mg/日で陽性症状が軽快せず、アカシジア、ジスキネジアなどの副作用が目立った。

現病歴：X年4月より幻聴と妄想に左右されてひもを首に巻き縊首を図り、入院した。主剤をブロナンセリンに置換されたが8mg/日で錐体外路症状が出現し増量が困難だった。精神症状の改善も乏しく、入院中に再度縊首を図る行為があった。難治性統合失調症(反応性不良、忍容性