

をどこまで明らかにしたか？

渡部真也ら：日本人における cannabinoid receptor 1 遺伝子多型と body mass index、および統合失調症との関連研究

友竹正人：Relation among cognitive dysfunction, quality of life and clinical symptoms in schizophrenia patients 統合失調症の認知機能障害と治療法の開発

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

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するために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集積してデータベース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も集積して解析することを目的に、東北大学病院精神科では3年間で4例にクロザピン治療を行った。その結果4名の臨床データをWEB登録し、その内2名は遺伝子サンプルも送付した。すべての症例が重度以上の慢性期の治療抵抗性統合失調症患者で、4例中2例はクロザピンの有効性が確認されたが、1例にけいれん発作、1例に傾眠の副作用が見られた。クロザピンは治療抵抗性統合失調症の唯一の治療薬であるが、副作用も多いため、クロザピン治療継続の有用性を評価する一つの指標としてクロザピン血中濃度測定の必要性が今後重要であると思われた。

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する必要がある。

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（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、日本人の統合失調症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した。

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。そのため東北大学病院精神科ではクロザピン治療反応性候補遺伝子を検索するための予備的検討として、脳内で重要な機能を持つアストロサイト15に富むリンタンパク質（PEA15）、エクトヌクレオシド3リン酸ジホスホヒドラーゼ4（ENTPD4）、

成長阻害1様特異因子2（GAS2L1）の3つの遺伝子について、健常者286名と統合失調症患者280名を比較して遺伝子多型解析を行った。

C. 研究結果

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（主任研究者：群馬大学医学系研究科精神医学系分野三国雅彦教授）の多施設研究に関して、東北大学医学部倫理委員会で承認され、東北大学病院精神科では3年間で、4名の治療抵抗性統合失調症患者にクロザリル治療を行い、WEBデータベースに登録した。またその内遺伝子研究にも同意した2名の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部にも送付した。

4症例すべてが、隔離室から数か月以上出られないか修正型電気けいれん療法に無効な慢性期治療抵抗性統合失調症患者（最重度2例、重度2例）であった。クロザピン投与後、最重度2例は有効（1例が著名改善、1例が中等度改善）と思われる、重度1例は服薬後12週の時点で無効であるがまだ入院継続中で、その他の重度1例は無効のためクロザリルを中止した。

副作用としては、4症例すべてに流涎がみられ、1例にクロザピン400mg以上でけいれん発作、1例にクロザピン300mg以上で傾眠が見られた。

一方PEA15、ENTPD4、GAS2L1のいずれの遺伝子についても、健常者と統合失調症患者での対立遺伝子頻度、遺伝子型分布、ハプロタイプ頻度に有意差が見ら

れなかったため、クロザリル服薬患者間での遺伝子多型解析は行わなかった。

D. 考察

クロザピンで無効な統合失調症は修正型電気けいれん療法の併用推奨のほか、ラモトリギン、トピラマート、スルピリドとシタロプラムの増強療法の有効性が報告されている。しかし上記抗てんかん薬の増強療法はバイアスがかかった1つの研究を除くと有意差がなく、上記抗うつ薬の増強療法は1つのRCTだけ結果であり、クロザピンの増強療法は現在のところ実証されていない (Porcelli S ら、2011)。実際、東北大学病院精神科でも1症例でバルプロ酸やラモトリギンの増強療法を試みたが、症状改善は見られなかった。

クロザピンは若年者、男性や喫煙者などは血中濃度が低い傾向にある ((Taylor D ら 1997)。そこでクロザピンで無効であると判断する前に、場合によってはフルボキサミンとの併用療法によるクロザピン血中濃度増加を考慮すべきかもしれない。しかしながらクロザピンの用量を増加すると、けいれん発作や傾眠などの副作用は用量依存性に増加する。そこでクロザピンをより副作用を少なくより有効性を高めて使用するには、クロザピンの血中濃度測定の必要性が今後重要であると思われる。また今後多施設共同研究としてのクロザピン有効性を予測する遺伝子検索の継続も大切である。

以上を考慮して現時点では、まずクロザピンを導入後3か月までに忍容性に問題なければ最高用量600mgまで増量し

(場合によってはフルボキサミンを併用)、それでも無効な場合は修正型電気けいれん療法を含めた併用療法をさらに3か月間行って、クロザピン導入後6か月で最終的に治療継続の有無を判断すべきと思われた。

E. 結論

東北大学病院精神科での3年間でクロザピンを導入した4症例の臨床データをWEB登録し、その内2名は遺伝子サンプルも送付した。すべての症例が重度以上の慢性期の治療抵抗性統合失調症患者で、4例中2例はクロザピンの有効性が確認されたが、1例にけいれん発作、1例に傾眠の副作用が見られた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

Saito A, Fujikura-Ouchi Y, Ito C, Matsuoka H, Shimoda K, Akiyama K (2011) An association study on polymorphisms in the PEA15, ENTPD4, and GAS2L1 genes and schizophrenia. *Psychiatry Res* 185: 9–15.

【邦文雑誌・単行本】

伊藤千裕 (2011) 結節乳頭核, 日本ストレス学会・パブリックヘルスリサーチセンター編ストレス科学辞典, 実務教育出

版, 東京, pp257.

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.

2. 学会発表

第14回日本ヒスタミン学会にて1題 (川崎、2010.10.24-25.)

・伊藤千裕：向精神薬とヒスタミン (特別講演2)

第21回日本臨床精神神経薬理学会にて1題 (東京, 2011. 10. 27-29) 佐藤博俊、伊藤千裕、田代学、渋谷勝彦、張冬穎、平岡宏太良、船木善仁、岩田錬、谷内一彦、松岡洋夫：PETによる新規抗うつ薬 (NaSSA・SSRI) のヒト脳内H1受容体占拠率の解析.

JAPS-NRF Asian Science Seminarにて1題 (Seoul, 2012.2.13-17) Sato H, Ito C, Tashiro M, Shibuya K, Dongying Z, Hiraoka K, Funaki Y, Iwata R, Matsuoka H, Yanai K. Histamine H₁ receptor occupancy of new generation antidepressant: *in vivo* PET study.

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

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画像研究

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。クロザピンが様々な統合失調症症状に効果を発揮することが知られる一方で、その限界を理解しておくことも重要である。その意味で多様な病像からクロザピンの有効性を検討することは重要な研究テーマであろう。本研究で我々は、1) ドパミン過感受性精神病（DSP）、2) deficit症候群、3) 耐用性不良の3つのサブタイプに注目し、クロザピンの有効性を検証した。対象は当科でクロザピンを導入した12症例である。そのうちDSPに該当する症例は11症例あった。平均約10か月間の治療により、1)～3)のいずれのタイプでも陽性症状・陰性症状とも明確な改善効果を認めた。しかし症例数の少なかったdeficit症候群と耐用性不良群において、それぞれ陰性症状及び錐体外路症状の改善効果は十分な検討が出来なかった。本研究は様々な病型にクロザピンが有効であることを改めて示すと同時に、病型や症状別の真の改善度の検証も今後必要であることが示唆された。

A. 研究目的

クロザピンは現在治療抵抗性統合失調症患者の治療において有効性が確立されている唯一の抗精神病薬である。しかしながらその作用機序は未だ不明であり、クロザピンにも奏功しない症例は、対象患者の約 50%にも上ることが報告されている (Buckley ら、2001 ; Chakos ら、2001)。

Leucht らのメタ解析 (2009) では、症状全体とどまらず、陽性症状、陰性症状、抑うつ症状の各ディメンジョンにおいてクロザピンは有効性が高いことが示唆されている。またクロザピンは自殺関連行動 (Tiihonen ら、2009) や攻撃性・衝動性症状 (Frogley ら、2012) への極めて高い効果がよく知られている。これら幅広い症状スペクトラムへの有効性がクロザピンの特徴と言えるものであるが、治療抵抗性統合失調症への適応や導入時期については依然として大きな議論がなされている。

このことは一方で、近年疾患の研究が進み、治療抵抗性症例にとどまらず、統合失調症の疾患全体において異種性が高いこととも関係している可能性がある。例えば Carpenter らによって提唱された deficit 症候群 (1988) に対するクロザピンの効果は、試験実施の困難さもあり、知見は非常に限られているが、その多くの報告で有効性が否定されている (Conley ら、1994 ; Buchanan ら、1998 ; Rosenheck ら、1999 ; Kane ら、2001)。これらの結果から、クロザピンの 1 次性陰性症状に対する効果は限定的なものと推測されており、今後同症候群への新たな治療アプローチが求

められるかもしれない。

同様に、近年注目されているドパミン過感受性精神病 (Dopamine Supersensitivity Psychosis: DSP、Chouinard ら、1990) も治療抵抗性症例のある一部を占めることが推定されている。同症候群が抗精神病薬の多剤併用大量療法などによるドパミン D2 受容体の up-regulation がその病態に関係し、臨床的には再発再燃にとどまらず、抗精神病薬への耐性や遅発性ジスキネジアなどの症状と強固に関係していると考えられている (Chouinard と Chouinard、2008)。このような患者においては、ドパミン D2 受容体の up-regulation によって therapeutic window が標準状態 (その場合 therapeutic window は凡そ 65~78%とされる) よりも上方に偏移し、そのレンジが狭小化していると推定される。我々は非定型抗精神病薬の持効性注射製剤 (現在のところリスペリドン持効性注射製剤に代表される) が、ピークートラフ間レンジが狭く、また血中消失半減期が比較的長いことから、血中薬物動態が安定しており、過感受性状態にある患者においても、安定した形でレンジ内推移、またドパミン D2 受容体占拠を達成しやすく、その結果不安定な陽性症状を安定させることができるのではないかと仮説を立てている (Iyo ら、2012)。この方法は実際に有効性が示されており (Kimura ら、2013)、治療抵抗性統合失調症患者に対するドパミン過感受性状態の評価は、クロザピンに代わる別のアプローチも可能であることを示唆している。

以上の知見から、異種性の高い治療抵抗

性統合失調症患者の病態や病型から、クロザピンの有効性を検討することは、将来的にクロザピンによる治療がより望ましい患者を見極めていく上で必要な作業と考えられる。そこで本研究では、当科で最近3年間でクロザピンを導入した12症例について、病型の評価、特にDSPとdeficit症候群、また耐用性不良の患者に対して、クロザピンの有効度を検討した。

B. 研究方法

1. 対象患者

2010年5月以降、当科で治療を受けている治療抵抗性統合失調症の基準を満たす患者で、クロザピンを導入された12症例。「治療抵抗性統合失調症」の基準はCPMSにて規定された、1) 反応性不良：異なる2種類の非定型抗精神病薬による十分な用量（クロルプロマジン換算で600mg/日以上）・十分な期間（4週間以上）の治療でも症状の改善（GAFが41点以上にならない）を認めなかった者（定型抗精神病薬による治療では少なくとも1年間の治療期間であることが必要）、あるいは2) 耐用性不良：DIEPSS（Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale）で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を認める者、のいずれかの条件に沿っている。

2. 調査方法

2.1. 同意取得

被験者及び家族は、クロザピン導入に際し治療同意書への署名に加えて、本研究（「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」）及び「こころの病気の初診時と長期通院後の関連調査」（千葉大学精神神経科、平成24）の研究についても十分な説明の上、口頭及び文書にて署名をしている。

2.2. 症状評価法

その上で、面接の施行と、過去の診療録等の情報をもとに、Positive And Negative Symptoms Scale (PANSS: Kayら、1991)、Clinical Global Impression-Change (CGI-C) の評価を行った。

2.3. ドパミン過感受性精神病の評価

DSPはChouinardにより提唱された診断基準（1990）を若干修正し用いた。個々の患者は特定の2名の精神科医によって評価された。実際に使用したDSPの診断基準は以下の項目を評価して診断をした。

“以下a)、b)、c)、d)のうち、いずれかを満たすこと”

- a) 過去5年の間に、精神病症状の再燃、増悪を経口抗精神病薬の減薬、中止、怠薬から6週間以内に、持効性注射剤では3か月以内に認めたことがある。
- b) 過去5年の間に、抗精神病薬の減薬、中止、怠薬とは関係なく、安定期から精神病症状が再燃、増悪した際に、抗精神病薬を20%以上増加しても病状を全くコントロール出来なかったことがある。
- c) 抗精神病薬の減薬、中止、怠薬、置換を契機に、新たな統合失調症による症状、もしくは著しく重たい症状になったことがある。
- d) 遅発性ジスキネジアの存在。

2.4. Deficit症候群の評価

KirkpatrickらによるSchedule for the Deficit Syndrome (SDS; 1989) とScale for

the Assessment of Negative Symptoms

(SANS: Andreasen, 1989) を用いて評価を行った。具体的には6項目の陰性症状（感情の引きこもり・感情の平板化・会話の貧困・興味の抑制・目的意識の減弱・社会的引きこもり）のうち、中等度以上のものが少なくとも2つあり、かつ1年以上持続して認められていることが必要となる。

また2次性陰性症状の除外のために、Calgary Depression Scale for Schizophrenia日本語版 (JCDS: Kanedaら、2000)、DI EPSS (Inada, 2009)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS: ZigmondとSnaith, 1983) を用いて、複数の評価者によるコンセンサスに基づいて評価を行った。

C. 研究結果

1. 被験者の背景とクロザピン治療の内容

本研究では現在のところ12名の患者(男性4名;女性8名)に参加の同意を取得している。クロザピン導入時の平均年齢は31.5歳(15~50歳)、発病年齢は18.3歳、平均治療期間は12.5年であった。クロザピン導入直前に減量開始前のクロルプロマジン換算量は平均1325.4mg/日であった。それまでの薬物治療歴は、他院での情報が不明の者もあるが、大半が最低3種類以上の抗精神病薬治療を受けていた。導入時の症状評価尺度はPANSS合計得点で107.1点(陽性症状27.1点;陰性症状26.1点;総合精神病理50.1点)であった(表1、表2)。

表1: 患者プロフィール①: 前治療薬とクロザピン用量など

症例	性別	年齢	CLZ投与期間(日)	CLZ量(mg)	発症年齢(歳)	治療年数(年)	CGI-C	非反応薬剤(mg)
1	M	30	914	600	16	14	著明改善	RIS12, QTP900, BLN24, PER48
2	M	37	568	400	22	15	中等度改善	RIS8, HPO6, QTP1000, ARP30, OLZ30
3	F	18	514	275	16	2	著明改善	BLN18, RIS, ARP30, OLZ20, QTP600
4	F	32	402	600	15	17	著明改善	RIS12, ARP30, RLA50, BLN24
5	F	27	280	200	18	5	著明改善	QTP1200, ARP30, PAL12
6	M	28	256	600	18	10	中等度改善	QTP600, PER32, ARP24
7	F	41	220	400	23	18	中等度改善	HPO, RIS, ARP, OLZ, QTP, PER
8	F	15	157	275	14	1	著明改善	OLZ20, PAL6, ARP18, BLN7, PER12
9	F	31	140	375	24	7	軽度改善	ARP18, OLZ30, BLN16, PER24, PAL6, QTP700
10	F	50	113	225	15	35	著明改善	空白, RLA50, 他
11	F	29	101	600	15	10	軽度改善	RIS8, OLZ20, QTP600, BLN24, ZOT300, RLA50
12	M	40	92	150	24	16	軽度改善	QTP600, ARP30, PAL6, OLZ15, RIS4
平均		31.5	313.1	391.7	18.3	12.5		

表2: 患者プロフィール②: 重症度と治療抵抗性サブタイプ

症例	前薬CP換算量(mg)	治療抵抗性基準時期(年目)	PANSS				ドパミン過感受性			Deficit	サブタイプ
			陽性症状	陰性症状	全般	合計	TD	リバウンド精神病	耐性		
1	1350	3.0	43	36	51	130	+			63	DSP+Deficit
2	2115	13.3	18	32	38	88			+	81	DSP+Deficit
3	750	0.7	35	39	74	148	+	+	+	57	DSP
4	3900	17	41	31	70	142		+	+	NA	DSP+Deficit
5	800	5	26	23	63	112	+	+		NA	DSP+Int
6	900	7	38	26	68	132	+		+	NA	DSP+Int
7	1615	5	23	18	38	79			+	28	DSP
8	175	0.5	13	25	31	69	+		+	NA	DSP
9	1200	9.8	22	22	55	99				86	Deficit
10	1800	15.3	28	20	68	116		+	+	64	DSP
11	1100	0.3	27	29	58	114		+	+	NA	DSP
12	200	1.6	11	13	33	57	+			9	DSP+Int
平均	1325.4	7.7	27.1	26.1	50.1	107.1					

クロザピン導入に際しての「治療抵抗性統合失調症」の基準分類上、前薬へ「反応性不良」は9名、「耐用性不良」は3名であった。クロザピンによる平均治療期間は313.1日に達しており、平均用量が391.7mg/日(150~600mg)であった。治療期間にばらつきがあるものの(最少期間で約3か月)、全例で改善が確認された。CGI-Cでの評価において、著明改善6名、中等度改善3名、軽度改善3名であった。治療期間の短い者ほど、改善度が比較的小さい傾向を認めた(表1、表2)。治療期間が被験者間で大きく異なるため、追跡期間後の症状評価の平均値は示さないが、各症

例毎で示すと、陽性症状で特に大きな改善を示していることが分かった（図 1、図 2、図 3）。また治療期間が長いほど、陽性症状・陰性症状共に改善度が大きくなる傾向を認めた（図 4）。

図 1: 各症例の PANSS の変化：総合点

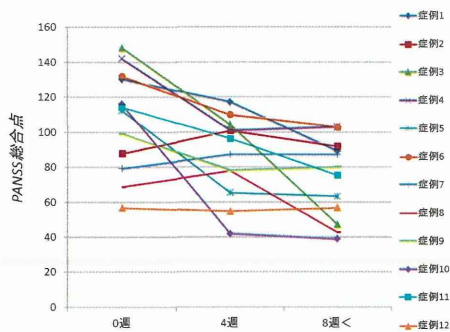


図 2: 各症例の PANSS の変化：陽性症状

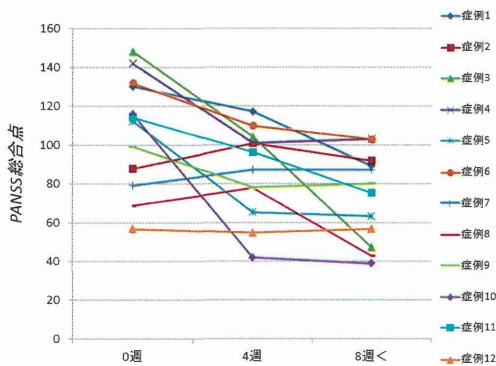


図 3: 各症例の PANSS の変化：陰性症状

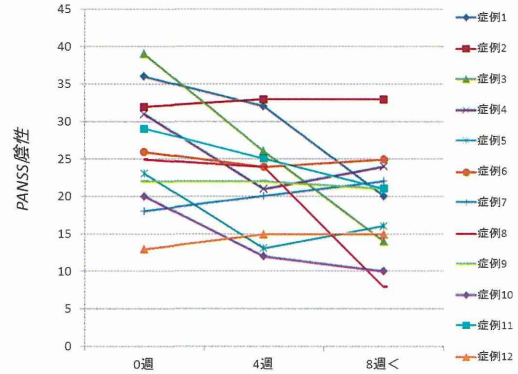
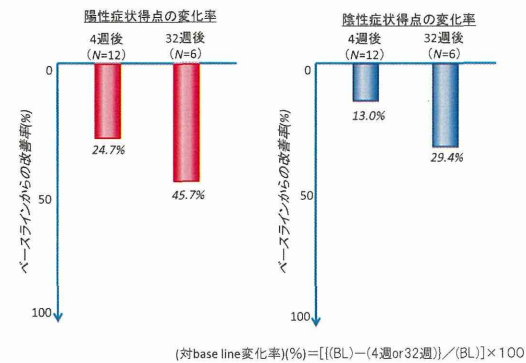


図 4: PANSS 各項目の変化率



一方で、副作用等クロザピンに対する忍容性の問題で、中止となった症例は現在のところ出現していない。顆粒球減少が出現した症例は 6 症例に認めたが、追跡期間内で減少症まで至る症例はなく、全例服薬継続出来ている。

2. 治療抵抗性症例のサブタイプ別の検討

2.1. ドパミン過感受性精神病

DSP の評価を実施した結果、11 名で該当した。内訳としてリバウンド精神病 (B. 2.3. における基準の a) か b) を満たす者が 5 名、抗精神病薬への耐性がある者 (同診断基準の b) か c) が 8 名、遅発性ジスキネジアを有する者が 6 名であった。そのうちいずれか 1 項目のみ有する者は少なく、7 名で DSP 症状のいずれか 2 項目を満たした。DSP を有する被験者のうち deficit 症候群を満たさない 8 名につき、陽性症状・陰性

症状の改善率を検討したところ、陽性症状で約 40%、陰性症状で約 23%の改善を認めていた (図 5A)。

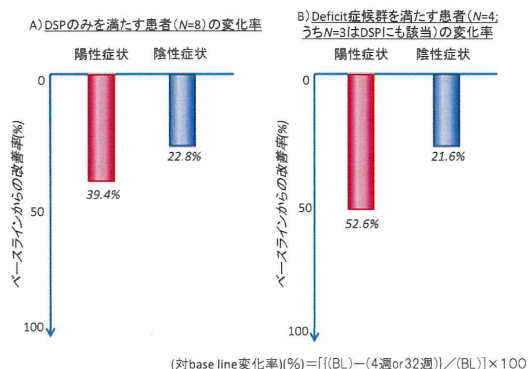
2.2. Deficit 症候群

今回 deficit 症候群のみに該当する被験者は 1 名のみであった。DSP と deficit 症候群の両者に該当する症例は 3 名あった。そこでこの 4 名を合わせて症状変化を検討した。すると陽性症状で約 53%、陰性症状で約 22%の改善を認めた (図 5B)。

2.3. 耐用性不良群

耐用性不良症状によってクロザピンが導入された者は 3 名いたが、全員 DSP の基準も満たしていた。その 3 名の改善度は陽性症状で 32%、陰性症状で約 16%であった。錐体外路症状の改善は 2 名で著明な改善を示した (症例 5 : ジスキネジア 3 点 (導入時) ⇒ 0 点 (40 週目)、ジストニア 4 点 (導入時) ⇒ 1 点 (40 週目) ; 症例 6 : ジスキネジア 0 点 (導入時) ⇒ 0 点 (36 週目)、ジストニア 3 点 (導入時) ⇒ 0 点 (36 週目))。しかし 1 名 (症例 12) については、重度のジストニアに明瞭な効果を認めていない (4 点 (導入時) ⇒ 3 点 (13 週目))。

図 5: サブタイプ別の PANSSS の各項目の改善率



D. 考察

この 3 年間で当科において経験したクロザピン治療はまだ 10 数症例と多くはないが、今回同意取得の得られた 12 症例に関して、有効性の検討と行った。「反応性不良」「耐用性不良」いずれの条件でクロザピンが導入された症例も、押しなべて前治療薬よりも明らかな効果を認めた。当科においてこの期間にクロザピンが中止になるような重篤な副作用は出現していない。この 12 症例の改善度は、追跡期間と関係する傾向が明らかであり (表 1、図 4)、今後さらに改善が得られる症例があることを示唆している。

今回我々は DSP が「治療抵抗性統合失調症」のある一部を占めている可能性についても検討しようと試みた。その結果大半の 12 症例中 11 症例で、DSP の関与が病状あるいは経過から判明した。少ない症例数のためこの結果が一般化できるかどうか、慎重に判断する必要があるが、DSP の内訳からは、リバウンド精神病、抗精神病薬への耐性、遅発性ジスキネジアの各症状が広く様々な症例に認めている。また前治療薬は 3 種類以上の薬剤治療が試みられており、直前の治療薬剤の用量も極めて高用量 (1325.4 mg) である等の情報は、DSP の臨床像と一致しているものと想像された。さらにこれら DSP 症例に対するクロザピンの有効性は比較的良好であることが示唆された (図 5A)。この結果はクロザピンが DSP としての不安定な陽性症状によく効くと同時に、大量の内服抗精神病薬の減薬が達成できることも示している。DSP 症例における陰性症状の改善は、これら薬剤性の錐体外路症状や認知機能障害と関係しているのかもしれない。

一方で deficit 症候群については、今回こ

のサブタイプの存在のみで「治療抵抗性統合失調症」の基準を満たす者は1名のみであった。DSPも併存した被験者が3名いた。これらの症例群における効果も、当初の予想に反し、DSP症例群と同程度の改善を示した(図5B)。DSPも併存する症例を含むため、今回の検討からクロザピンのdeficit症候群への有効性を議論するのは困難であろう。しかし本研究ではdeficit症候群の診断を、様々な側面から慎重な診断で行っており、その信頼性は高いこと、また多くの先行研究で同症候群へのクロザピンの有効性はやや疑問視されていることを踏まえると、例えばdeficit症候群を有する症例においてもDSPの有無を検討することにより、クロザピンの効果を引き出せる可能性があることを示しているのかもしれない。肝心の陰性症状への改善効果(21.6%改善した)については、さらに議論困難であり、先のDSP単独症例と同様に、大量の抗精神病薬が減薬した2次性陰性症状の改善なのか判断は難しい。多くの諸家が指摘するように今後難治性陰性症状へのクロザピンの有効性の検証は非常に重要である。

また耐用性不良群の患者も今回3症例と少なかった。そのため重篤な錐体外路症状に対するクロザピンの効果は今回の結果からは判断が難しい。しかし2症例はジストニア・ジスキネジア共に著明な効果を認め、両副作用がほぼ消褪することに成功した。一方で軽微な改善に留まっている症例(追跡期間が13週と短期間)もあり、クロザピンの奏効度が、症例によって大きく異なる可能性もある。近年遺伝子研究においてはジスキネジアの誘因因子は単一でない可能性も示唆されており(Bakkerら、2008)、

さらなる知見の集積が待たれるところであろう。

E. 結語

本研究で「治療抵抗性統合失調症」患者にDSPを有するものが極めて多い可能性が示唆され、クロザピンは同タイプに大きな改善効果をもたらすことが示唆された。一方でdeficit症候群と耐用性不良患者はクロザピンのよい適応と考えられるが、その改善度においてはばらつきが大きい可能性があり、今後臨床経験・研究的知見の集積が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- 1) Chen H, Wu J, Zhang J, Fujita Y, Ishima T, Iyo M, Hashimoto K. : Protective effects of the antioxidant sulforaphane on behavioral changes and neurotoxicity in mice after the administration of methamphetamine : Psychopharmacology (Berl). 2012 Jul;222(1):37-45. doi: 10.1007/s00213-011-2619-3. Epub 2011 Dec 27.
- 2) Arakawa S, Shirayama Y, Fujita Y, Ishima T, Horio M, Muneoka K, Iyo M, Hashimoto K. : Minocycline produced antidepressant-like effects on the learned helplessness rats with alterations in levels of monoamine in the amygdala and no changes in BDNF levels in the hippocampus at baseline. : Pharmacol Biochem Behav.

- 2012 Jan;100(3):601-6. doi: 10.1016/j.pbb.2011.09.008. Epub 2011 Sep 24
- 3) Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Hasegawa T, Kanahara N, Hashimoto T, Shiraishi T, Shiina A, Fukami G, Fujisaki M, Watanabe H, Nakazato M, Asano M, Kimura S, Hashimoto K, Iyo M. : Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. : Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 Dec 1;35(8):1836-40. Epub 2011 Sep 10.
 - 4) Yoshida T, Suga M, Arima K, Muranaka Y, Tanaka T, Eguchi S, Lin C, Yoshida S, Ishikawa M, Higuchi Y, Seo T, Ueoka Y, Tomotake M, Kaneda Y, Darby D, Maruff P, Iyo M, Kasai K, Higuchi T, Sumiyoshi T, Ohmori T, Takahashi K, Hashimoto K. : Criterion and Construct Validity of the CogState Schizophrenia Battery in Japanese Patients with Schizophrenia. : PLoS One. 2011;6(5):e20469. Epub 2011 May 26.
 - 5) Shiina A, Fujisaki M, Nagata T, Oda Y, Suzuki M, Yoshizawa M, Iyo M, Igarashi Y. : Expert consensus on hospitalization for assessment: a survey in Japan for a new forensic mental health system. : Ann Gen Psychiatry. 2011 Apr 8;10:11.
 - 6) Niitsu T, Iyo M, Hashimoto K. Signaling pathway involving dopamine D2 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18(7): 875-883.
 - 7) Sasaki T, Hashimoto T, Niitsu T, Kanahara N, Iyo M. Treatment of refractory catatonic schizophrenia with low dose aripiprazole. *Ann. Gen. Psychiatry* 2012; 11(1): 12.
 - 8) 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.
 - 9) Ishima T, Iyo M, Hashimoto K. Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein Hsp90 α : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. *Transl Psychiatry* 2012; 2:e170.
 - 10) 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*
 - 11) 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.
- 12) 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*
- 【邦文雑誌・単行本】
- 1) 吉田泰介(千葉大学社会精神保健教育研究センター 病態解析研究部門), 伊豫雅臣, 橋本謙二:【統合失調症の予後改善に向けての新たな戦略】薬物療法による予後改善 認知改善薬を中心に(解説/特集):精神医学(0488-1281)53 巻 2 号 Page127-134(2011.02)
- 2) 伊豫雅臣(千葉大学 大学院医学研究院 精神医学): うつ病・不安障害におけるベンゾジアゼピンの臨床的位置づけ(解説):臨床精神薬理(1343-3474)14 巻 1 号 Page141-150(2011.01)
- 3) 橋本佐(千葉大学医学部附属病院 精神神経科), 吉村健佑, 三田朋美, 椎名明大, 岡村斉恵, 渡邊博幸, 伊豫雅臣: Quetiapine への切り替えにより有害事象の改善が見られた統合失調症の 4 症例(原著論文/症例報告):臨床精神薬理(1343-3474)14 巻 1 号 Page93-101(2011.01)
- 4) 谷渕由布子(千葉大学社会精神保健教育研究センター 病態解析研究部門), 伊豫雅臣, 橋本謙二:薬物依存症の末梢血バイオマーカーに関する最新知見神経栄養因子およびサイトカインを中心に(総説):日本アルコール・薬物医学会雑誌 (1341-8963)45 巻 6 号 Page515-524(2010:12)
- 5) 中里道子(千葉大学医学部附属病院 こどものこころ診療部), 橋本謙二, 伊豫雅臣:【精神疾患の免疫異常】摂食障害と脳由来神経栄養因子(解説/特集):日本生物学的精神医学会誌(0915-7328)21 巻 4 号 Page237-244(2010.12)
- 6) 小堀修(千葉大学社会精神保健教育研究センター), 清水栄司, 伊豫雅臣, 中里道子:うつ病からの回復とリハビリテーション】嵐の後のさわやかな風になる 認知行動療法のひろがりをつながり(解説/特集):こころのりんしょう a・la・carte(0288-0512)29 巻 4 号 Page522-526(2010.12)
- 7) 伊豫雅臣(千葉大学 大学院医学研究院 精神医学), 小石川比良来, 青木勉, 白山幸彦:うつ病治療の現状と今後の展望 NaSSA を中心として(座談会):Progress in Medicine(0287-3648)30 巻 10 号 Page2589-2596(2010.10)
- 8) 伊豫雅臣(千葉大学 大学院医学研究院 精神医学). 【救急場面での状態像からみた精神疾患の診断と初期対応】総論. 月刊レジデント 3 巻 10 号 Page6-9(2010.10)
- 9) 田所重紀(千葉大学医学部附属病院 精神神経科), 中里道子, 白石哲也, 伊豫雅臣. 認知行動療法における「動機づけ」と「疾病の外在化」の変化について 神経性無食欲症患者に対する入院治療例に基づく考察. 認知療法研究

- (1883-2296)3 巻 Page98-106(2010.09)
- 10) 伊豫雅臣(千葉大学 大学院医学研究院 精神医学), 大田郁也, 宮岡剛, 吉川憲人. 長期の治療ゴールを捉えた統合失調症治療とは 抗精神病薬の長期投与による社会復帰(リカバリー)例からの考察.Pharma Medica(0289-5803)28 巻 8 号 Page171-180(2010.08)
 - 11) 高橋純平(千葉大学医学部附属病院 精神神経科・こどものこころ診療部), 久能勝, 東出香, 長谷川直, 白石哲也, 深見悟郎, 伊豫雅臣. 小児・思春期の双極性障害に対する薬物療法. Bipolar Disorder8 巻 Page102-110(2010.06)
 - 12) 鈴木純子(千葉大学医学部附属病院 こどものこころの診療部), 佐々木剛, 中里道子, 伊豫雅臣. 児童思春期の社会不安障害に対する認知行動療法.精神科(1347-4790)16 巻 5 号 Page473-478(2010.05)
 - 13) 伊豫雅臣(千葉大学 大学院医学研究院 精神医学).2009 年における統合失調症研究のトピックス.精神薬療研究年報(1346-1702)42 号 Page9-10(2010.03)
 - 14) 伊豫雅臣(千葉大学 大学院医学研究院 精神医学).社会不安障害の診断と治療.臨床精神薬理(1343-3474)13 巻 4 号 Page699-704(2010.04)
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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・その他
- 1) 千葉市医師会学術講演会「心と体の病について」千葉 2011/5/18
 - 2) 第 6 回千葉県精神医療研究会学術講演会「気分障害の鑑別と治療～新規作用機序の抗うつ薬を含めて～」千葉 2011/6/8
 - 3) ライブオンセミナー「外来における統合失調症患者さんの再発・再入院をいかに防ぐか」千葉 2011/6/24
 - 4) 千葉市民文化大学「原因不明の動悸や

- 痛み～認知行動療法的アプローチ～」千葉
2011/6/29
- 5) エビリファイ学術講演会「統合失調症
患者さんの再発・再入院をいかに防ぐ
か」広島 2011/7/13
 - 6) 金原信久, 原口正, 関根吉統, 内田佳
孝, 伊豫雅臣. (2010) 統合失調症
Deficit syndrome と Nondeficit
syndrome の血流パターンの検討. 第 8
回脳核医学画像解析研究会 2010 年 8 月
 - 7) 千葉サインバルタ症例検討会「サイン
バルタの使用経験について」千葉
2011/9/29
 - 8) 金原信久, 原口正, 関根吉統, 内田
佳孝, 伊豫雅臣. (2011) 統合失調症
Deficit syndrome と Nondeficit
syndrome の血流パターンの検討. 第
107 回日本精神神経学会総会
2011/10/26-27
 - 9) 公徳会佐藤病院若宮病院公開講演会
「治療抵抗性統合失調症の薬物療法」
山形 2011/11/1
 - 10) 第 8 回千葉統合失調症治療研究会「治
療抵抗性統合失調症のメカニズム」千
葉 2011/11/9
 - 11) chiba-DSS 研究会世話人会「統合失調
症患者さんの再発・再入院をいかに防
ぐか」千葉 2011/11/17
 - 12) ジェイゾロフト発売 5 周年記念講演会
「うつ病の病態と治療における生物
的マーカー」千葉 2011/11/18
 - 13) 平成 23 年度日本精神科病院協会学術
集会看護部門ランチョンセミナー「新
しい抗うつ薬と抗精神病薬の特徴と使
い方」千葉 2011/11/24
 - 14) 金原信久, 原口正, 関根吉統, 内田佳
孝, 伊豫雅臣. (2010) 統合失調症
Deficit syndrome と Nondeficit
syndrome の血流パターンの検討. 第
43 回精神神経系薬物治療研究報告会
2010/12/2
 - 15) Psychiatry Clinical Conference「再
発・再入院予防に向けた新たな地域精
神医療の試み」千葉 2011/12/16
 - 16) 埼玉東部地区精神疾患学術講演会「統
合失調症薬物療法の標準化と再発予
防」埼玉 2012/1/11
 - 17) 第 4 回名古屋分子標的イメージングセ
ミナー「治療抵抗性統合失調症の分類
と治療へのチャレンジ」愛知
2012/1/13
 - 18) ライブオンセミナー「再発・再入院予
防に向けた新たな地域精神医療の試
み」千葉 2012/1/24
 - 19) 第 5 回ちば Basic & Clinical Research
Conference「難治性統合失調症の治療」
千葉 2012/2/4
 - 20) 木更津地区精神科医懇話会「治療抵抗
性統合失調症の治療と予防」千葉
2012/2/14
 - 21) エビリファイ学術講演会「統合失調症
患者さんの再発・再入院をいかに防ぐ
か～再発準備性の視点から～」鳥取
2012/2/17
 - 22) ジプレキサ・サインバルタ全国学術講
演会再発・再入院予防に向けた新たな
地域精神医療の試み～CIPERS－
ITAREPS & Mobile Wellness～」
東京 2012/2/18
 - 23) Chiba psychiatric seminar 「治療
抵抗性統合失調症の治療と予防」千葉
2012/2/21

- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Kimura H, et al. Effectiveness of long-acting risperidone for patients with treatment refractory schizophrenia. 2012; 28th World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm.
- 31) Iyo M, et al. Optimal D2 receptor occupancy rate of antipsychotics for the treatment of dopamine super sensitivity psychosis and late-onset psychosis. 2012; 28th World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm.
- 32) 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。

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たアルゴリズムを開発した。次に、このアルゴリズムの中で、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い、その効果や副作用に対する対応方法について検討した。その結果は、日本語の原著論文として、採択され、これから日本でクロザピン治療を行う精神科医に対して役立つ指針の一つとなると考えられる。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見る場合があるが、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、眼前に粉薬（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 Extrapyrarnidal 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ドランスに従い、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ドラ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、その後はガイドラ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

初年度より、統合失調症専門外来・入院プログラムのシステムを構築し、そのアルゴリズムの中で、クロザピン治療を次年度から開始した。最終的には、20 名の clozapine 投与を行った患者について報告する。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