

- 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。現在までにクロザピンを投与した、3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、クロザピリン投与前投薬状況、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、クロザピリン投与量、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

現在までに、3例に対しクロザピンを投与した。1例については心嚢液貯留貯留によって投与は中止となったが、3例については継続投与している。しかし、治療抵抗性統合失調症であったが、すべての症例において精神症状は顕著に改善した。3例は投与を継続しており、時に軽度の顆粒球減少が出現する1例以外は副作用も認めず、経過は良好である。

症例 1

症状悪化時には被害妄想、憑依妄想などに支配され精神運動興奮が強くなることも多かった。レボメプロマジン、フルフェナジン、モサプラミン、ゾテピンなどを服用していたが、何度も怠薬し入退院を6回繰り返していた。31歳時からクロザピンの服用を開始している。37歳時に父親と死別、他の親戚とも既に疎遠で独居となったため、環境調整目的で当院に入院、グループホームに入所となった。しかし飲酒しグループホーム内で大声を出すこともあったため、約1週間で退所となり、再度当科に入院となった。これまでの経過から集団生活により病的体験が悪化することが多かったため、自宅での独居生活に向けて訪問看護、ヘルパーの導入を調整し退院となった。現在はヘルパー同伴にて週1回外来に通院して頂くとともに、訪問看護、ヘルパーなどのスタッフの誰かが日曜以外は必ず本人の自宅を訪問し、症状の悪化を見逃さないよう注意深く観察をしている。年末年始に関してはこれらのサービスが停止するため、約2週間程度当科に入院してもらい、症状の悪化をきたさないように対応している。なお現在クロザピンは225mg服用中であり、血液検査上においては平成23年9月以降の半年間、白血球・好中球とも基準値を上回った経過が続いている。

症例 2

幻嗅と幻聴が活発で、洗浄強迫を認め、それぞれ週に一度のデイケアと作業所に通う以外はほとんど家から出ずに、家族以外とはほとんど接触のない状態で過ごしていた。治療抵抗性としてクロザピ

ンを投与した症例である。クロザピンを12.5mgから開始し、有害事象を認めなかったため徐々に増量した。クロザピンを300mgまで漸増し、幻覚・妄想は本人評価で「半分以下になりました」というほどまでになった。外来治療を続ける中で、眠気や流涎などの副作用を認めたため、クロザピンを200mgまで減量したところ、副作用は消失した。その後も精神症状は安定しており、副作用も求めなかったため、減量し、現在は150mgで治療を継続している。不潔恐怖、洗浄強迫については症状が持続しており、現在までにフルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、デュロキセチンを投与したが、いずれも効果不十分であった。現在はエスシタロプラムを投与し、手指の洗浄時間や、入浴時間がやや短縮している状態である。

症例3

23歳時「周りにみられている。声が聞こえる」といった症状で発症した統合失調症である。24歳時当科初診となり、リスペリドンで治療開始されたが服薬は不規則であった。30歳時「吸ってはいけない所でタバコを吸っているのを代議士の先生に見られた。それからずっと目を付けられている。ご飯を食べると大便させられなくなって、お腹がはる」と被害妄想、作為体験を認め、食事摂取をしなくなった。さらに自身を非難する幻聴が活発となり縊首による自殺企図を凶ったため当科に入院となった。入院後リスペリドン、オランザピンによる治療を十分量、十分期間行ったが症状改善せず、自我意識障害に基づいた衝動行為が続くため、電

気けいれん療法を計12回施行した。焦燥感は改善するものの、病的体験の十分な改善が得られなかったためクロザピンを導入した。クロザピン100mgに増量したところ症状の改善を認め、「食事摂取しても大丈夫ですよ。トイレも自分も行けますよね」と自我意識障害は改善傾向であった。300mgまで増量したところ被害妄想も改善し、周囲に対する警戒心なども明らかに改善した。より一層の改善を目指し400mgまで増量したが、好中球減少を認めたため増量を中止し、以後は350mgで維持することとし退院となった。退院後、度々好中球減少を認めるためクロザピンを漸減しているが精神症状は安定している。一度中止基準付近までの好中球減少を認めたため、現在はクロザピン250mgに加え、好中球増加目的で炭酸リチウム200mgを追加し、400mgに増量して好中球減少もなく経過観察中である。

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週間前から幻聴・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、注察妄想や妄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えており、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/ μ L(好中球数 2102/ μ L、総リンパ球数 1847/ μ L)、赤血球数 433 万/ μ L、血小板数

15.2 万/ μ 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更したが、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更、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

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5例ともに対して有効と判断された。しかし、5例中3例に顆粒球減少が見られた。

クロザピンの副作用として無顆粒球症、顆粒球減少症はよく知られている。その頻度は0.8～1%であり、内服開始後6～18週以内に多いとされているが、まれにそれ以降の無顆粒球症や顆粒球減少症も報告されている。症例1、3では顆粒球減少症に対し、クロザピンを減量することによって対処したが、症例4では軽度の顆粒球減少を認めたものの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。

無顆粒球症、顆粒球減少症の発症機序については免疫学的な基盤によるもの、遺伝的な危険因子などがいわれているが、いまだ不明であり、さらにクロザピンの血中濃度と無顆粒球症との間に相関はないとされているため、クロザピンの減量が顆粒球減少症の改善に有効であったとすることはできないが、顆粒球減少を認めたときには減量を試みることも1つの方法であると考えられる。また、症例

3においては炭酸リチウムを追加することで対処しており、この方法の有用性も確かめる必要があると考えられる。

さらに、症例4,5は水中毒の既往があったが、クロザピン導入後飲水量は制限できており、低Na血症も認めていない。クロザピンの水中毒に対する有効性も示唆された。

E. 結論

現在までに分担研究者が経験した症例については、全例で治療抵抗性統合失調症に対する有効性が確認された。さらに、水中毒に対する遊行しも示唆された。しかし、1例は心内膜液貯留という重篤な副作用が出現し、1例は治療を継続しているものの顆粒球減少症を認めている。

全国でのデータベース化が進み、適切、かつ効率的な日本人の治療ガイドラインの作成が必要である。

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】

江村 成就(2005) Clozapine 治療中に心嚢液貯留を来した統合失調症の1例。

臨床精神薬理 8:2040-2041

康 純、岡田 光弘、岡本 洋平、堤 淳、

米田 博(2005) Clozapine による治療開始後 2 年を経て顆粒球減少症を認めた一例. 臨床精神薬理 8:2036-2039

康 純、木下 真也、堀 貴晴、奥村 尚美、久島 さゆり、米田 博(2010)

Clozapine により認知機能が改善した治療抵抗性破瓜型統合失調症の 1 例.

臨床精神薬理 13:172-175

2. 学会発表

第 108 回近畿精神神経学会にて(京都, 2011.2.19)

・塚本 琢磨, 西口 昌樹, 川野 涼, 堀 貴晴, 康 純, 米田 博:クロザピンが著効した統合失調症の一例

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で行う。

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、指針に基づいて実施される。

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、「レジリア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ヵ月後、退院後6ヶ月、12ヶ月とする。

C. 研究結果

H22年4月1日からH25年3月31日までの3年間に、クロザピンが投薬された患者数は合計32人であった。この内、研究同意が得られ、心理教育プログラムを導入して12ヵ月が経過している患者は9人であった。この9名中2名は12ヵ月間

のフォローアップ中にクロザピン投与が中止となってしまった。その理由は1例が副作用、もう1例は悪性リンパ腫の発症があったためであった。その結果、12ヵ月の経過を追うことが可能であった症例は7症例であった。心理教育プログラム施行前と施行後の両方をしっかりとスケーリング出来た項目はPANSSとGAFの2項目であった。以下に12ヵ月間のフォローアップが可能であった全7症例の経過とPANSS及びGAFの変化を記載する。

症例1、 24歳、女性

22歳時、幻覚妄想状態で発症。単科精神病院を受診し、統合失調症と診断された。入院治療が行われ、退院となったが、自閉的な生活が続いた。尚大学は中退となった。生活リズムが乱れて、夜間の過食が目立つようになっていった。食べては寝ての繰り返しとなり、発症後7年経過した時点で50kgあった体重が102kgになった。心配した両親が転医を希望し29歳時に当院初診となった。認知機能が低下しているためか、食事療法についていくら説明しても過食がおさまらず、全く体重の減少がみられなかった。数種類の新規抗精神病薬を単剤で投薬したが、症状の改善はみられなかった。両親がクロザピン治療を希望したため、入院2ヶ月後より投薬開始となった。投薬開始2ヶ月で300mg/日の用量にして経過観察し、更に心理教育プログラムも導入した。そうしたところ、体重管理に対しての自覚が芽生えてきて、間食の量が著しく減ってきた。入院生活のリズムもとれるようになり、睡眠もよくとれるようになってき

た。体重日記をつけて、減量へのモチベーションを高めようとするなど、今までになかった自主性がみられてきた。クロザピン投与開始106日で退院として、現在外来通院中である。心理教育プログラム導入後12ヵ月時点では102kgあった体重は30kg程減少し、約70kg程度となっている。

PANSS

96(プログラム導入前)→84(12ヵ月後)

GAF

33(プログラム導入前)→41(12ヵ月後)

症例2、 32歳、女性

専門学校在学中に幻覚妄想状態で発症。学校は中退し、自宅に引きこもるようになった。2年後、幻聴が強まったため、当院初診となった。スルピリド150mg/日が処方され、その結果幻聴は消失したが、陰性症状に変化なく更に1年が経過した。その後、リスペリドンに処方切り替えられたが、陰性症状に変化なく、逆に幻聴が出現するようになった。それ以後クロザピンが開始されるまでの10年間、症状の再燃増悪を繰り返し、当院あるいは他院を含め5回の入院歴を有するにいたった。今回は幻聴に巻き込まれ夜間に隣人宅を訪ねまわるなどの行動があり、警察に通報されるなどしたため、クロザピン導入目的に当院再入院となった。クロザピンを増量していったが強い眠気のため、用量を150mg/日以上にあげることが困難であった。それでもこの用量で経過を観察していったところ、陽性症状がコントロールされてきた。心理教育プログラムも導入し、退院とした。尚今回の入

院期間は7ヶ月間であった。心理教育プログラム施行後、12カ月経過した時点では幻聴への巻き込まれは激減し、頓服などを利用しながら対処出来るようになってきている。外出の頻度は低い、情緒は安定し、医師の診察場面でも穏やかに対応している。

PANSS

92(プログラム導入前)→86(12カ月後)

GAF

34(プログラム導入前)→40(12カ月後)

症例3、30歳、女性

高校卒業後、4年生大学に進学。しかし、1年後の19歳時、精神運動興奮で発症。そのまま精神病院に医療保護入院となった。種々の薬物治療に抵抗性であり、入院後4カ月経過しても、隔離拘束の状態であった。両親が当院への転院を希望し、当院で引き続き入院治療を行った。処方ペロスピロン単剤にし、経過観察したところ、幻聴は多少残存するものの状態は落ち着き、当院入院後2カ月で退院となった。家族が薬を管理し、しっかり服薬させていたが、自閉的な生活は変わらず、ほとんど外出することはなかった。前回退院2年後、特に誘因なく症状が再燃し、「見知らぬ人に強姦される」「自分の考えが他の人に伝わっている」と話すようになり、眠れなくなっていった。物音に敏感になり、毎日緊張して過ごさなくてはならず、苦悶感は増悪していった。両親が情報を得て、クロザピンの使用を希望したため、当科再入院となった。投薬後1カ月で200mg/日に、2か月で300mg/日にした。しかし、眠気が強く、臥床傾

向となったため、200mg/日に減量して観察した。その後は特に目立つ副作用なく経過し、精神症状も軽減していった。心理教育プログラムも導入され、経過観察された。そうしたところ順調に回復し、クロザピン投与開始4カ月で退院となった。心理教育プログラム導入後12カ月経過した時点では、睡眠リズムがとれており、規則正しく生活出来ている。家族以外との交流はないが、母と映画鑑賞にいたり、両親と外食に出かけたりするなど、活動範囲が増えてきている。

PANSS

101(プログラム導入前)→80(12カ月後)

GAF

41(プログラム導入前)→46(12カ月後)

症例4、33歳、女性

21歳、大学3年時に、すれちがった男性が自分の悪口をいっていると思い、その男性の背中をボールペンで突き刺す行為がみられた。そのまま措置入院となり、統合失調症と診断された。その後、クロザピン投与開始まで12年間の経過があるが、入退院を繰り返し、延べ6年間の入院期間となっていた。食べては寝ての繰り返しになり、入浴や歯磨きも拒否。拒薬もあったため、母がリスペリドンをご飯に入れるなどして対処していた。肥満も著しくなり156cmの身長で、体重は90kgになっていた。33歳時、両親がクロザピンでの治療を希望し当院初診となった。入院後、クロザピンを4カ月かけて500mg/日に増量。しかし、眠気が強く、臥床しがちの毎日となったため、400mg/日に減量した。認知機能が改善したため

か、ダイエットに対しての意識が高まり、間食が減っていった。毎日 SST に出て、院外外出時は 1 時間の散歩を行うようになった。同時に心理教育プログラムも施行した。その後、クロザピン導入後 122 日で退院となった。心理教育プログラム導入後 12 カ月経過した時点で、90kg の体重は 61kg に減少。10 数年ぶりに台所に立ち、母と料理をするようになった。スポーツジムに通い、体型維持に気をつけている。

PANSS

91 (プログラム導入前) →78 (12 ヶ月後)

GAF

34 (プログラム導入前) →42 (12 ヶ月後)

症例 5、34 歳、女性

18 歳時、幻覚妄想状態で発症。近医受診し、薬物療法が開始となった。24 歳頃までは服薬不徹底ながらも、アルバイトをしたり、友人と出かけたりできていたが、その後、精神運動興奮状態となり、単科精神病院に 2 年間入院した。退院後クロザピン投与開始まで 8 年間の期間があるが、一日中独語を話し、時にその独語が大声に変わり、近所の人から苦情が来るほどであった。他者に対しての粗暴行為などはなく、どうにか外来通院出来ていた様子であったが、両親がクロザピン投与を希望し 34 歳時、当院を初診した。身長 157cm、体重 81kg と肥満体形、「クロザリルは飲みませんが、クロザリルのドン?なら飲みます」と滅裂なことを話していた。クロザピン投与 3 ヶ月で用量を 500mg/日にした。10 年ぶりに独語が消失し、大部屋に移すことが可能になった。

心理教育プログラムも併用し様子を観察したところ滅裂な言動はみられなくなり、礼節が保たれるようになった。クロザピン投与開始 207 日で退院。心理教育プログラムを導入し、12 か月後の様子はダイエットに励み、81kg であった体重は 62kg に低下している。

PANSS

93 (プログラム導入前) →83 (12 ヶ月後)

GAF

34 (プログラム導入前) →40 (12 ヶ月後)

症例 6、29 歳、男性

4 年生大学在学中、20 歳時に、幻覚妄想状態で発症。精神科クリニックを初診し、ジプレキサで 5 年間経過観察された。しかし、自室に閉じこもりがちになり、通院さえも拒否するようになった。医師を変えて、更に 3 年間治療した。薬剤は十分量十分期間試されていたが、効果がなかった。次第に連日のパニック発作がみられるようになり、主治医の処方するデパスの量が一日 10mg /日を超えるようになった。そのため家族がクロザピン治療を望み当科初診となった。入院当初、幻聴の悪化を訴え、自室とナースステーションを頻回に行き来し落ち着きがなかった。また、過飲水傾向もあった。クロザピン投与開始し、約 2 ヶ月で用量を 450mg/日とした。また心理教育プログラムも導入し、経過観察を継続した。幻聴があっても落ち着いて対処出来るようになったため、クロザピン投与開始 4 ヶ月目で退院とした。心理教育プログラム導入後 12 ヶ月経過した時点では、入院当初みられていたパニック発作は皆無となっ

た。自閉的であった生活は改善し、安定してデイケアに通えるようになってい

PANSS

100(プログラム導入前)→82(12ヵ月後)

GAF

35(プログラム導入前)→41(12ヵ月後)

症例7、31歳、女性

大学卒業後IT事務職。22歳被害妄想が出現し、退職。24歳時、別会社に再就職となったが、漠然とした被害念慮は存在していた。そのため人間関係の問題が生じ28歳時に退職。その後自宅閉居状態となった。単科精神病院を受診し、そのまま1年程入院。しかし、退院後数日でマニシオンから飛び降りる行為があり、再度単科精神病院に入院した。6ヵ月程治療するも改善みられないため、ECT目的に総合病院に転院となった。ECTを数クール行ったがやはり症状の改善がなく、薬剤性と思われる口唇ジスキネジアの出現もみられるようになったため、クロザピン導入目的で当院転院となった。幻聴への巻き込まれから、不安緊張状態となり、拒薬拒食がみられるようになっていた。しかし、クロザピン導入後、用量が125mg/日になった頃より疎通が良好となり、外泊も行えるようになってきた。心理教育プログラムも導入しながら経過観察し、クロザピン投与開始4ヵ月後に退院とした。心理教育プログラム導入後12ヶ月後、支援センターに通所しながら内職作業を安定して行えている。また、就労意欲も出てきており、近所のスーパーでアルバイトを行う予定となっている。

PANSS

92(プログラム導入前)→72(12ヵ月後)

GAF

41(プログラム導入前)→59(12ヵ月後)

D. 考察

H22年4月1日からH25年3月31日までの期間で、クロザピン投与と心理教育プログラムの併用が行われ、その後12ヵ月の時間経過がみられている症例は9症例であった。この9症例のうち、2症例は12ヵ月間の観察期間中に脱落した。しかし、効果不十分での脱落は皆無であり、すべての症例で、症状改善がみられた。試験を満了出来た7症例についても、全症例で症状改善が認められた。症状改善は陽性症状よりも陰性症状に顕著であり、社会生活における活動量の増加を実感した。クロザピンの投薬対象となる患者は症状が重篤であることが多く、WAISやCSQ-8J、DAI-10といった評価に患者負担が加わるスケーリングは施行出来ないことが多かった。今回は、クロザピン治療に心理教育プログラムを併用しない群を設けなかったため、好結果はクロザピン治療そのものの影響か、あるいは心理教育を併用したことによる影響かを区別することは出来なかった。今後はクロザピン治療単独群のアームを設けて、心理教育プログラムの有無で、臨床効果に差が出てくるかどうかを検証してゆきたい

E. 結論

クロザピン治療に心理教育プログラムを併用したところ高い治療効果がもたらされた。今後症例数を重ねて、包括的心理

教育プログラムがクロザピン治療を受けるような重篤な患者群にも有効であるかどうかを検証してゆく作業が必要である。

正使用への取り組み,日本薬学会, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表

【総説】

稲田健、高橋結花、石郷岡 純: 日本における clozapine の使用実態とその問題点——東京女子医科大学病院における自験例を踏まえて——. 臨床精神薬理 16:463-473,2013

河野 仁彦, 稲田 健, 石郷岡 純: 統合失調症の最新薬物療法. Progress in Medicine 32(11):2321-2325, 2012

【学会発表】

河野仁彦: 当院でのクロザピン治療報告、22 回日本臨床精神神経薬理学会・42 回日本神経精神薬理学会合同年会、栃木、2012

河野仁彦, 稲田健, 長谷川大輔, 横山香菜子, 興津裕美, 高橋一志, 石郷岡純: Clozapine 反応不良例に対する当院での治療報告. 日本総合病院精神医学会, 福岡, 2011

長谷川 大輔, 稲田 健, 高橋 結花, 大下 隆司, 西村 勝治, 石郷岡 純: 東京女子医大精神科におけるクロザピンの使用経験. 20 回日本臨床精神神経薬理学会・40 回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台. 2010

橋本 美和, 高橋 結花, 望月 佐知子, 志田 真佑美, 大下 隆司, 長谷川 大輔, 高橋 一志, 石郷岡 純, 佐川 賢一: 東京女子医科大学病院におけるクロザピン適

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。

本研究の研究期間（3年間）において、当施設では、5症例にクロザリル投与を開始し、2症例は52週間の研究計画を終了しており、2症例は26週まで、1症例は4週までの臨床評価を終了しており、いずれの症例も現在服薬を継続している。この研究結果と患者の特性（年齢、発症年齢）を考慮に入れて、クロザピンの反応性や副作用についての考察を加える。

また、各症例は、研究計画を遵守して、採血を行っており、遺伝子解析などの多施設共同研究から得られる研究結果に貢献している。

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、治本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）

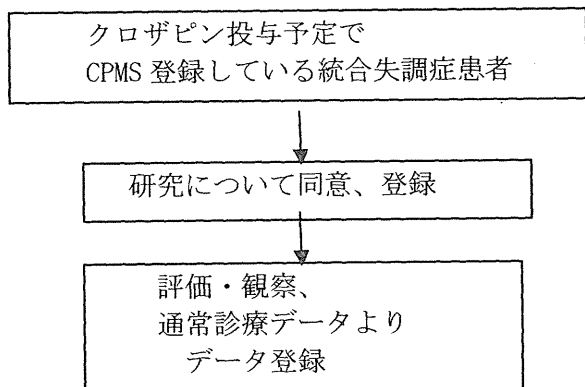
- 1) 15歳～80歳のクロザピン投与開始予定の治療抵抗性統合失調症患者でありCPMSに登録されている患者である。患者の選択基準はCPMS運用手順に従う。2009年7月から承認日までにクロザピン投与中の患者も対象とする。
- 2) 入院中、または入院予定の患者である。
- 3) 本試験の参加に関して同意が文書で得られる患者。

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、保険等の補償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℃ 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℃ 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)