

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、患者の個人情報は最小限の一次情報（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（クロロプロマジン換算で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るべきであり、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元的に分析する。

C. 研究結果

表1に、本研究におけるクロザピン投与患者のプロフィール、クロザピン投与の臨床評価（CGI-C）、その投与量、副作用がまとめてある。なお、いずれの症例も、クロザピン投与基準において、難治性統合失調症に該当していた。

5症例のうち、2症例は52週の研究計画を終了し、2症例は26週まで、もう1症例は4週までの臨床評価を終了しており、軽度改善が3症例、中等度改善が1症例、著明改善が1症例であった。クロザピンの投与量は、200–375 mg/dayと比較的高用量であった。一方、副作用では、4症例において流涎がみられ、2症例で脳波異常（徐波化）と認知機能障害（MMSEなどの低下）がみられ、起立性低血圧、アカシジアと多尿/多飲が、それぞれ、1症例ずつみられた。

図1に、4症例における、PANSSで評価した臨床症状の推移を示している。症例1は、合計点数は、投与前の77から52週の35に低下しており、50%以上の改善がみられ、症例2においても、52週では、投与前の121から72に低下し、約40%の改善がみられている。PANSS評価における内訳では、症例1においては、陽性（25から8）、陰性（16から8）および総合精神病理（36から19）尺度のいずれにおいても、顕著な改善があり、症例2では、陰性（38から20）と総合精神病理尺度（54から29）での改善が目立っていた。図1には示していないが、症例5は、4週の評価ではあるが、陽性尺度において、25から15への改善があり、すでに25%近い改善がみられている。

表1 クロザピン投与症例

| 症例 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------|-------|------|----------------------------------|---------------------------------|-------|
| 性別 | 男 | 女 | 女 | 女 | 女 |
| 年齢 | 27 | 26 | 64 | 43 | 44 |
| 発症年齢 | 18 | 23 | 44 | 33 | 15 |
| 臨床評価時点 | 52週 | 52週 | 26週 | 26週 | 4週 |
| クロザピン投与量(mg/day) | 300 | 250 | 275 | 325 | 200 |
| 症状改善度(CGI-C) | 中等度改善 | 軽度改善 | 軽度改善 | 軽度改善 | 著明改善 |
| 副作用 | 流涎 | 流涎 | 流涎、 脳波異常、 認知機能低下 起立性低血圧 | 流涎、 脳波異常、 認知機能低下 アカシジア | 多尿／多飲 |

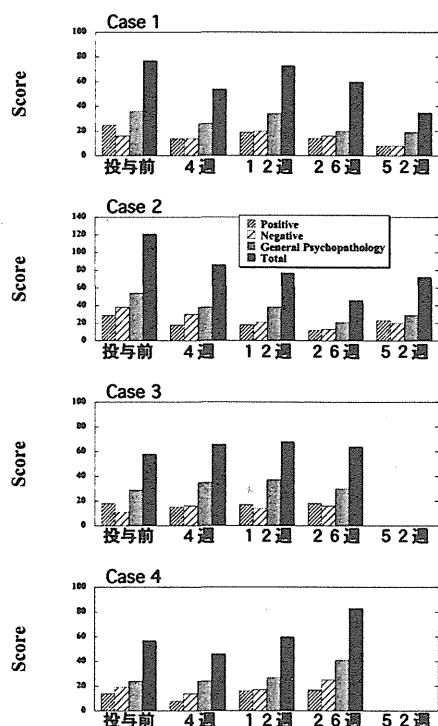


図1 PANSS 評価点の推移

一方、症例3と4は、PANSS に評価によるクロザピン投与による改善は、明らかではなく、症例4では、総合点では、26週におい

て83であり、投与前の57からの悪化が認められた。

D. 考察

本研究の5症例では、白血球減少、無顆粒球症、糖尿病症状の誘発や悪化、心筋障害など、重篤な副作用はなく、比較的安全に服薬を投与し、継続することができた。ただし、ふたつの症例においては、300mg/dayを超える投与量では、認知機能障害と脳波異常が顕著となり、クロザピンを適切に減量し、かつラモトリギンを追加投与することによって、これらの副作用に対処した。1症例でみられたアカシジアは、抗コリン作動薬では、全く効果なく、ベンゾジアゼピン系薬物であるクロナゼパムが奏効した。しかしながら、4症例で発現した流涎は、睡眠を妨げ、アドヒアランスを低下させる一因にもなったが、睡眠中の補助シートによる対処、クロザピン投与量の減量などによって、服薬中止にまではい

たらなかった。
クロザピンの臨床効果であるが、症例1は、PANSS および CGI-C において、顕著な改善が

認められ、症例5も、4週の評価ではあるが、PANSSでの約25%の改善、CGI-Cにおける著明改善が認められた。年齢および性別は、それぞれ異なっているが、2症例とも共通して、思春期発症の妄想型の統合失調症であった。

一方、発症年齢が比較的高い症例3と4では、CGI-Cでは軽度改善と評価されたが、PANSSによる評価では、これを十分支持する結果ではなかった。しかしながら、患者本人の服薬感を含めた自己評価が高く、PANSSでは適切に評価されにくい、生活技能の改善も認められ、クロザピン服薬による十分なメリットがあることを総合評価として、継続投与している。

多施設共同研究で得られ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。これによって、クロザピン投与による臨床効果の反応性や副作用発現との関連について、あたらしい知見が得られる可能性がある。

E. 結論

本研究では、研究期間内に、5症例のクロザピン投与を開始し、2症例において、52週の観察研究を終了し、3症例においてもその服薬を継続している。

クロザピンによる治療反応性は、発症年齢に関連している可能性が考えられたが、この点、さらに多数例の研究結果によって、慎重に評価される必要がある。

また、副作用においては、脳波の徐波化とそれに関連した認知機能障害が2症例において認められており、クロザピン投与においては、適切に脳波検査を行い、認知機能障害についても慎重に評価していく必要があると思われる。

なお、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て継続する。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. A. Shioiri, A. Kurumaji, T. Takeuchi, H. Matsuda, H. Arai, T. Nishikawa.

White matter abnormalities as a risk factor for postoperative delirium revealed by diffusion tensor imaging.

Am J Geriatr Psychiatry 2010 18: 743-753.

2. Akeo Kurumaji, Masakazu Umino, Toru Nishikawa.

Effects of novelty stress on hippocampus gene expression, corticosterone and motor activity in mice.

Neuroscience Research 2011 171: 161-167.

3. Uezato A, Yamamoto N, Kurumaji A, Torihara A, Umezaki Y, Toyofuku A, Nishikawa T. Improvement of asymmetrical temporal blood flow in refractory oral somatic delusion after successful electroconvulsive therapy. J ECT. 2012 28:50-1

4 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

治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータベース構築に関する研究

〔分担研究課題〕 クロザピン非反応性の臨床及び生物学的指標の探索

分担研究者 野中俊宏（東京都立松沢病院・医長）

研究要旨

東京都立松沢病院では、平成21年10月にクロザリル患者モニタリングサービスへ施設登録を行い、平成22年2月よりクロザピンの使用が開始された。使用開始より、約3年が経過し、その間、17名の患者にクロザピンが使用された。

これらの17名の患者に関して、それぞれの症例から東京都立松沢病院でのクロザピン使用の実態が解明できる特徴を選び出し、東京都立松沢病院でのクロザピン使用について研究を行った。わずか3年ではあるが、この間、クロザピン使用の対象となった患者には変遷が見られ、副作用などで使用が中止になった症例もある。研究の結果から、東京都立松沢病院でのクロザピン使用の実態を明らかにした上で、クロザピン使用に関連する問題点について指摘を行う。

東京都立松沢病院でのクロザピン使用における問題点が、単に一か所の医療機関の問題点に止まらず、広く日本でのクロザピン使用の問題点と共通していることを指摘し、その問題点とそれに対する対応に関しても考察を行った。

A. 研究目的

分担研究者が所属する東京都立松沢病院（以下、当院とする）では、平成21年10月のクロザリル患者モニタリングサービス（以下、CPMS）への施設登録以降、17名の患者にクロザピンが使用された。

一方、本邦での平成21年7月29日のクロザピン発売以来、CPMS施設登録数は、全都道府県に及ぶ205施設^{*1}となり、登録症例数は1337例（内、中止症例数は193例）^{*2}まで増加している。このことは、クロザピンの使用を必要とする、治療抵抗性統合失調症患者が全国に多数存在することを示している。

本研究では、最初に、当院でクロザピンを使用した17名の患者について分析を行い、その特徴を明らかにする。これらの分析か

ら、より適切に治療抵抗性統合失調症患者にクロザピン使用が出来るようにするためには、どのようなことが必要となるかについて考察を進めてみた。

*1 平成25年3月末

*2 平成25年2月末

B. 研究方法

当院がCPMS施設登録を行った平成21年10月から平成25年3月14日までの間に、当院でCPMSへ患者登録を行い、クロザピンを使用した症例を対象とした。対象となった症例のカルテについて後方視的に調査を行い、それぞれの症例について特定の項目に関して抽出した。得られた数値、属性について統計的に処理を行い当院でのクロザピン使用の実態が把握できるように

した。

C. 研究結果

当院では、平成 25 年 3 月 14 日現在、投与中止になった症例を含めて、17 例にクロザピンが使用が使用された。

(1) 17 例のデータについて

a. 性別

男性 13 (76.5%)、女性 4 (23.5%)

b. 平均年齢

42.2 歳 (標準偏差 (σ) ± 9.6)

最小値 18 歳

最大値 59 歳

男性 42.1 歳 ($\sigma \pm 8.9$)

女性 38.3 歳 ($\sigma \pm 12.1$)

c. 治療状況

クロザピン継続中

13 例 (外来 5 例、当院入院中 8 例)

男性 10 例、女性 3 例

クロザピン中止

4 例 (当院入院中 3 例、他院へ転院 1 例)

男性 3 例、女性 1 例

d. 平均発症年齢

19.4 歳 ($\sigma \pm 5.8$)

男性 21.2 歳

女性 15.5 歳

e. 平均入院回数

6.6 回

f. 平均入院期間 (クロザピンが導入された入院の入院期間。現在入院中の症例については平成 25 年 3 月 14 日までの入院期間で算出)

1196.3 日

最大値 2655 日

最小値 24 日

g. クロザピン投与開始時期 (外来転院症例については、当院での開始)

平成 21 年度 (平成 21 年 4 月から平成 22 年 3 月) 2 例

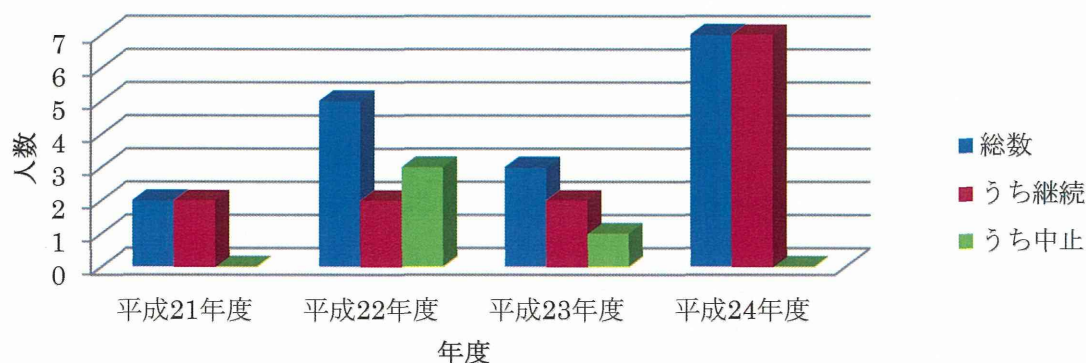
平成 22 年度 (平成 22 年 4 月から平成 23 年 3 月) 5 例

平成 23 年度 (平成 23 年 4 月から平成 24 年 3 月) 3 例

平成 24 年度 (平成 24 年 4 月から平成 25 年 3 月) 7 例

表 1. クロザピン投与開始時期とクロザピン継続状況 参照

表 1. クロザピン投与開始時期とクロザピンの継続状況



h. クロザピン投与期間

401 日

継続中の症例 453日(14日から1134日)
中止になった症例 234日(14日から527日)

i. 平均入院期間(クロザピンが導入された入院での)
1196.3日

j. 入院からクロザピン開始までの期間
792.1日

平成21年度 638.5日(最大値 1106日、最小値 171日)

平成22年度 1300.6日(最大値 1807日、最小値 223日)

平成23年度 439.3日(最大値 946日、最小値 140日)

平成24年度 624.0日(最大値 2225日、最小値 9日)

k. 平均クロザピン投与量

325.7mg/日

継続中の症例 314.4mg/日

中止になった症例 362.5mg/日

l. 電気けいれん療法による治療歴の有無
電気けいれん療法による治療歴あり 13例

電気けいれん療法による治療歴なし 4例

m. クロザピンが開始された、松沢病院の病棟、または松沢病院以外の他院

表2. クロザピンが開始された、松沢病院の病棟、または松沢病院以外の他院 参照

表2. クロザピンが開始された、松沢病院の病棟、または松沢病院以外の他院

| クロザピンが開始された、松沢病院の病棟、または松沢病院以外の他院 | 平成21年度 | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 |
|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| 救急・急性期病棟*1 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| 急性期病棟*2 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 精神療養病棟*3 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 医療観察法病棟 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| 他院 | 0 | 0 | 0 | 1 |

*1 松沢病院では、行動制限が必要な緊急の入院を受け入れる病棟。平均在院日数は40日から50日以下。

*2 松沢病院では、行動制限の必要のない入院を受け入れる病棟。平均在院日数は100日から150日程度。

*3 松沢病院では、長期入院になった患者、身体疾患の合併や日常機能の低下が見られる患者を受け入れる病棟。平均在院日数は1000日以上。

n. クロザピン開始の経緯

当院入院後に使用を開始 12例

他院からの依頼により使用を開始 4例(平成23年度1例、平成24年度3例)

転院により外来で使用を継続した症例 1

例(平成24年度1例)

(2). クロザピンが中止になった症例について

17例中、4例でクロザピンが中止になっている

各症例での中止の理由を以下に記す。

・白血球減少症（好中球減少症を含む）2例

・けいれん発作1例

・効果不十分1例

クロザピンが中止になった時期については以下のようにまとめられる。

平成22年度 3例

平成23年度 1例

表1. クロザピン投与開始時期とクロザピンの継続状況 参照

(3). 外来症例について

当院で入院中にクロザピン投与を行った16例中4例（以下、①と示す）と、他院でクロザピン導入となり、転院により当院でクロザピンを継続した1例の、合計5例（以下、②と示す）が外来でクロザピンを使用している。

外来でクロザピンを使用している5例について以下のデータを示す。

平均年齢② 33.4歳（平均年齢① 37.3歳）

参考：入院症例の平均年齢 44.4歳

平均クロザピン投与量② 355mg/日（平均クロザピン投与量① 331mg/日）

(4). クロザピンの治療効果について

クロザピンの治療効果について、以下の4段階で精神症状の改善の評価を行った。

・全般的な効果 機能の全般的な向上。機能の全体的評価（GAF）尺度で、51以上に改善

・一部効果あり 機能の一部の向上。GAF尺度で50点以下で、10点程度の改善

・効果なし GAF尺度で変化なし

・悪化 GAF尺度で低下

さらに、何らかの理由で効果の判定が出来

ない症例については、効果判定できずとコメントを行えるようにした。

クロザピンの治療効果について表にまとめる。

表3. クロザピンの治療効果について 参照

| 効果の判定 | 症例数 |
|---------|-----------|
| 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 |
| 効果判定できず | 0 |

D. 考察

a. 松沢病院でクロザピン使用の対象になった症例について

松沢病院では、平成22年2月から平成25年3月まで17例にクロザピンが使用された。平成21年度2例の使用で開始され、平成22年度には5例に増加したが、平成23年度には3例に減少した。しかし、平成24年度には再び増加し、年度別では最高の7例に使用されている。この使用数の増減は、当院でクロザピン使用の対象になった症例の属性が3年間で変化したことと関連がある。

初年度の平成21年度には、入院が長期化していたばかりではなく、暴力、衝動行為、水中毒など行動上の問題により行動制限も長期化している症例に対して、クロザピンの使用が開始された。この使用傾向は平成22年度も続いたが、この対象者は一巡して、平成23年度には使用症例数の減少の一因となった。

当院に、平成 22 年 3 月 1 日に医療観察法病棟が開設されたが、平成 22 年度から、クロザピンの使用が開始されて、以降、コンスタントに 1 年に数件クロザピンの新規使用が行われている。

当院で入院治療を行い、クロザピンを導入してほしいとの依頼は以前よりあったが、導入のために長期の入院が必要なこと、長期の行動制限が必要となるリスクがあることなどから積極的な受け入れを行ってこなかった。しかし、平成 23 年度に、他院からのクロザピン導入の依頼があった症例を受け入れ始めた。平成 24 年 5 月に当院本館診療棟が完成し、診療体制に変化が生じた。入院依頼をより積極的に受け入れる体制が整い、クロザピン使用例の増加の一因になったと考えられた。

以上を、3 期間に区分を行うと以下のように区分される。

第 1 期間 当院で長期入院中の症例に使用された期間

第 2 期間 医療観察法病棟で使用が始まった期間

第 3 期間 他院からのクロザピン導入依頼を受け始めた期間

現在では、第 2 期間の医療観察法での導入に加えて、第 3 期間の症例と併せてクロザピン使用数の増加が見られている。

b. 入院後クロザピン開始までに必要な期間について

当院入院後、クロザピン開始までかかった時間は、平均 792.1 日であった。年度別に見ると、第 1 期間に相当する平成 22 年度が最も長く、平均 1300.6 日となっている。第 3 期間に相当する平成 24 年度は、平均 624.0 日となり、まだ入院後クロザピン導入となるまで長期間必要であることが確認される

が、但し、他院からクロザピン導入依頼を受けた症例では、入院後 9 日後に使用が開始されている。

c. クロザピンが中止された症例について
クロザピンが使用された 17 症例中、4 症例でクロザピンの使用が中止された。割合にすると、使用症例の 23.5%で中止されたことになる。全国の平成 25 年 2 月のクロザピン登録者では、14.4%（登録者数 1337 例、中止例 193 例）の症例で中止されており、単純に比較すると、当院での中止の割合が高いことが判明する。

第 1 期間に相当する、平成 22 年度に 3 例で中止となっており、第 1 期間にクロザピン使用の対象となった、入院が長期化していたばかりではなく、暴力、衝動行為、水中毒など行動上の問題により行動制限も長期化している症例の中で、副作用、効果不十分により使用が中止された症例が見られた。

d. クロザピンが使用された症例の性差について

17 例中、男性が 13 例、女性が 4 例となり、クロザピン使用状況について明確な性差が見られる。

e. クロザピンの効果について

クロザピンを使用した 8 割以上の症例で何らかの効果が見られた。治療抵抗性統合失調症に限定された使用にも関わらず、この割合は高いと評価が出来る一方で、効果が見られた症例の半数は、効果が部分的であった。クロザピン使用により退院に結びついた症例が見られた一方で、病院内の適応はいくらか改善が見られたが、退院には結び付かず入院治療を継続せざる得ない症例もある。

考察まとめ

当院でのクロザピン使用症例数は、クロザピン導入後の長期入院中の症例に使用され始め、この対象への使用が一巡したところで一時使用症例数の減少が見られた。しかし、他院からクロザピン導入依頼を受けた症例に対して使用を開始して再び増加の傾向が見られている。

他院からクロザピン導入依頼を受けた症例では短期間でクロザピンを導入できた症例もあるが、大部分の症例ではクロザピン導入まで長期間を必要としている。さらに、クロザピン導入となった入院までに、何度も入院を繰り返し、電気けいれん療法などの治療が繰り返し行われていることが確認された。

当院では第1期間に相当する、長期入院後の症例にクロザピンの使用を行ったところ、副作用、また十分な効果が見られずクロザピンの使用が中止となる症例が複数例見られた。

これらのことより考察を進めると、治療抵抗性統合失調症に他の抗精神病薬を上回る効果が認められるクロザピンを使用しても、入退院を繰り返し入院が長期化している症例に対しては、予想よりも効果が低く、さらに副作用に対してリスクが高くなる可能性を指摘できる。

以上より、クロザピンも他の抗精神病薬と同様に出来る限り早期に、適応となる症例に使用することが必要であると考えられる。本邦では、世界各国よりクロザピン導入が遅れた経緯があり、統合失調症の入院治療の中心的な役割を果たしている精神科病院ではクロザピン導入が出来ないところを考えると次の問題点が指摘できる。

1. 治療抵抗性統合失調症でクロザピン使用の適応があると考えられる症例について、

早期にクロザピン使用が出来るようなシステムの構築が必要である。具体的には、治療抵抗性統合失調症が多く存在する精神科病院から、クロザピンが使用できる精神科医療施設への紹介システムを構築するなどの対応が考えられる。

2. クロザピンの使用開始となる入院中から、退院、さらには、外来維持を通した、クロザピン使用に対する治療料金の設定を含めた医療報酬システムと、クロザピン使用者に対する公的な経済面、コンプライアンスの維持などを含めた公的なサポートシステムの構築が必要である。本研究で示されたように、クロザピン導入まで時間が必要であり、さらに、導入自体の入院期間、その後のフォローを順調に行い、上の1.で指摘したような紹介システムを維持するためには、クロザピン使用に適応した医療報酬と公的なサポートシステムが必要である。

E. 結論

東京都立松沢病院でクロザピンを使用した17例について研究を行い本論文とした。当院のみの症例を提示しているにも関わらず、入院でのクロザピン導入について今後改善が必要な点が明確に示すことが出来た。クロザピンにおいても、他の抗精神病薬と同様に、適応が確認できれば早い時点からの導入が望ましい。そのためには、クロザピンが使用できる精神科医療施設への紹介システムの構築、クロザピン使用に適応した医療報酬の導入と公的なサポートシステムの構築が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

3. その他（マスメディアでの報道など）

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）

今井 淳（東京都立松沢病院）

黒田 治（東京都立松沢病院）

岡崎 祐士（東京都立松沢病院

名誉院長、道ノ尾病院特別顧問）

齋藤 正彦（東京都立松沢病院長）

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〕 統合失調症の再発予防と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

H23年度は、統合失調症の再発予防について報告した。

H24-H25年度は、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。

まず、情報ネットワークを用いた再発予防の可能性を示した。

次に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

統合失調症の再発予防と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

まず統合失調症の総合的な再発再入院予防プロジェクトを Community based intervention program of early stage relapse prevention of schizophrenia (CIPERS) と名付け、統合失調症の再発予防の確立に関する研究を行った。携帯電話のメール機能を用い、チェックリストを使って週1回患者本人の状態を、コンピューター上で確認し、再発兆候がでたら、内服薬の追加の指示や訪問看護を行うものである。

次に症例を通して鑑別診断について考察した。

C. 研究結果

まず CIPERS において、通常診療群と比較し、入院者数と入院日数が減少することが示された。

次に、気分障害、解離性障害、自閉症性スペクトラム障害に伴う精神病症状もしくはこれらの疾患の併存が考えられた症例について報告した。

D. 考察

まず、情報ネットワークを用いた再発予防についての可能性が示された。

次に症状や薬物反応性からは治療抵抗性統合失調症と考えられる症例であっても、解離症状の可能性や、自閉症性スペクトラム障害に精神病状態を伴ったものである可能性を十分に配慮する必要があると考えられた。

(参考文献)

岡野健一郎編集：専門医のための精神科臨床リュミエール 20 解離性障害
東京：中山書店；2009

柴山雅俊：解離性障害と統合失調症の鑑別診断. 精神経誌 113 (9) ; 906–911, 2011

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 精神経誌、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

(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

E. 結論

統合失調症の再発予防について情報ネットワークを用いる有用性が示された。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

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 により同定された糖代謝異常や心伝導異常の脆弱性遺伝子を対象として薬理ゲノム研究を進めている。また、糖負荷試験や 24 時間ホルター心電図によって得られたデータを薬理ゲノム研究に利用している。

【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、拡散テンソル画像（diffusion tensor imaging; DTI）を用いて検討した。クロザピン内服患者が少数であったので、非定型と定型抗精神病薬内服患者で比較したところ、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なかった。クロザピンを含む非定型抗精神病薬の軸索回路網に対する神経保護作用・神経栄養作用については、より多数例・長期追跡での検討が必要である。

【薬理ゲノム研究】

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、治療反応性及び副作用脆弱性に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。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。

当施設の薬理ゲノム研究に関しては、新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を受け、文書を用いた同意書を対象者全員から得ている。

1. オランザピンによる糖代謝異常と GIPR 遺伝子多型との関連についての研究 (Ono S et al. Pharmacogenomics J 12(6): 507-512, 2012)

B. 方法および結果

対象は、オランザピン内服中の統合失調症 60 名 (OLZ 群) と健常コントロール 103 名 (CNT 群) である。対象者は 12 時間絶食後の早朝に 75gOGTT を行った。TaqMan 法にて *GIPR* の rs10423928 遺伝子型 (T/A) を同定した。Rs10423928 遺伝子型は TT 群と AA+AT 群の 2 群に分け、OLZ_TT 群、OLZ_AA+AT 群、CNT_TT 群、CNT_AA+AT 群の 4 群間で HOMA-IR および OGTT の各血糖値、インスリン値、インスリン分泌指数を比較した。

結果は、インスリン 30 分値は、OLZ_TT 群 : 73.7 ± 49.2 μ IU/ml、OLZ_AA+AT 群 :

118.6 ± 92.4 μ IU/ml、CNT_TT 群 : 59.2 ± 37.8 μ IU/ml、CNT_AA+AT 群 : 64.4 ± 50.4 μ IU/ml であり、4 群間で有意差を認めた (P = 0.001)。

インスリン 60 分値は、OLZ_TT 群 : 78.3 ± 49.3 μ IU/ml、OLZ_AA+AT 群 : 112.1 ± 119.3 μ IU/ml、CNT_TT 群 : 51.6 ± 28.2 μ IU/ml、CNT_AA+AT 群 : 49.8 ± 36.9 μ IU/ml であり、4 群間で有意差を認めた (P = 0.011)。

一方で、インスリン 90 分と 120 分値および HOMA-IR は 4 群間で有意差は認めなかった。

C. 考察

GIPR rs10423928 の A アリルを有する個体はそうでない個体に比べ、オランザピン内服により糖負荷後の高インスリン血症を来し易いことが示唆された。高インスリン血症すなわちインスリン抵抗性は糖尿病の前段階とされており、同アリルを有する個体ではオランザピン開始後の糖尿病発症に注意する必要があるかもしれない。

インクレチンである glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) の受容体が *GIPR* である。食物刺激や糖負荷によって消化管から分泌された GIP は膵β細胞上の *GIPR* に作用しインスリン分泌を促進する。ラットにクロザピンを慢性投与した研究で、小腸における GIP mRNA レベルおよび血漿中の GIP タンパクレベルが著明に上昇したと報告されている (Pharmacogenomics J 6(2): 131-40, 2006)。したがって、オランザピンやクロザピンが惹起する糖代謝異常に、GIP-GIPR 系が関与している可能性が考えられる。

2. 夜間における抗精神病薬に関連した QT 間隔延長リスクの増大についての研究

(Watanabe J et al. J Clin Psychopharmacol 32(1): 18-22, 2012)

B. 方法および結果

対象は、リスペリドンまたはオランザピンを服用中の統合失調症入院患者と健常対照者である。対象年齢は 18 歳以上、65 歳以下とした。重篤な心疾患の合併または既往を有する者、直近 2 週間以内に薬剤変更が行われた者は除外した。

ホルター心電図の QT 間隔は、15 秒間の平均を記録し、この値を 15 秒間の平均 RR 間隔を用いて Fridericia の公式により補正した (QTcF)。30 分毎の平均 QTcF を求めて、日中 (9 時-17 時: 16 データ)、夜間 (22 時-6 時: 16 データ)、24 時間 (48 データ) の平均値を、一元配置分散分析法を用いて各群間で比較し、Bonferroni 法により事後検定を行った。

結果は、リスペリドン群 (n = 25) の 24 時間平均 QTcF : 404.6 ± 24.9 ms、夜間平均 QTcF : 411.6 ± 29.0 ms、日中平均 QTcF : 397.7 ± 23.4 ms であった。オランザピン群 (n = 41) の 24 時間平均 QTcF : 394.4 ± 18.8 ms、夜間平均 QTcF : 395.9 ± 21.2 ms、日中平均 QTcF : 392.4 ± 18.9 ms であった。健常対照群 (n = 40) の 24 時間平均 QTcF : 385.7 ± 18.1 ms、夜間平均 QTcF : 387.8 ± 19.0 ms、日中平均 QTcF : 382.6 ± 17.3 ms であった。

統計解析の結果、夜間平均 QTcF は、リスペリドン群がオランザピン群および健常対照群に比べて有意に延長していた。一方、

日中平均 QTcF は、3 群間で有意な差を認めなかった。

C. 考察

24 時間ホルター心電図を用いることによって、特に夜間にリスペリドンが QT 間隔を延長させることが分かった。日中の短時間の心電図記録は、QT 間隔に与える薬剤の影響を評価するには不十分であると考えられた。

In vitro の研究で、リスペリドンは、遅延整流電流の電流密度を低下させ、濃度依存的に活動電位持続時間を延長させるという報告がある (Eur J Pharmacol 444: 123-132. 2002)。また、リスペリドンは、他の新規抗精神病薬に比較して I_{kr} チャネルに対する親和性が高く、 I_{kr} チャネルの抑性が活動電位持続時間を延長させ、QT 間隔を延長させると考えられている (Eur J Pharmacol 450: 37-41. 2002)。これらのメカニズムが、本研究結果に関連している可能性がある。

今後は、本研究方法と同様の手法によりクロザピン内服群の 24 時間ホルター心電図検査データを蓄積して、QT 延長関連遺伝子を対象とした薬理遺伝研究を行い、クロザピン誘発性 QT 延長に関連する遺伝子マーカーの同定を目指す。

3. 抗精神病薬内服中症例の糖代謝異常スクリーニングにおける糖負荷試験の有用性についての研究 (Ono S et al. J Clin Psychopharmacol, in press)

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。

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 \geq 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ることが示唆された。

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。白質容積については、voxel-based morphometry (VBM) でも評価可能であるが、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。はじめに撮影条件の理論的検討を行い、最適な撮影パラメータと解析方法を決定して基礎データを解析した。

B. 結果および考察

1. 撮影条件と解析方法の検討

シーメンス社の 3 テスラ MRI システムを使用した。静磁場強度が 1.5 から 3.0 に上昇すると、理論上、信号・ノイズ比 (S/N) は約 4 倍となるが、S/N を低下させる種々の要因が影響し、結局は 2 倍程度にとどまると言われる。DTI の元画像である拡散強調画像 (Diffusion Weighted Image; DWI) の S/N は相対的に低いので、3 テスラの利用は信頼性の高いデータ取得につながる。b 値は 1000 sec/mm^2 に設定した。厳密に言えば、本法で測定されるのは、ブラウン運動による水分子の自己拡散と灌流に伴う水分子の並進運動の混成運動 (intra-voxel incoherent motion; IVIM) である。傾斜磁場性能が低いシステムでは、 400 sec/mm^2 程度までの比較的小さな b 値とならざるを得ないが、この場合は信号変化に対する灌流の寄与が比較的多く、自己拡散を正確に反映しなくなってしまう。 1000 sec/mm^2 程度まで b 値を高くすると、灌流の寄与がほとんど無視できる程度になり、自己拡散の程度を真に反映した画像を取得できる。拡散強調傾斜磁場の印可数については、各ボクセルに一つのテンソルを想定する現在主流の方法を採用した場合、理論上は 1 スライスについて、拡散検出傾斜磁場 (motion probing gradient; MPG) を印可せずに (b 値 = 0 sec/mm^2) 撮影した画像を 1 つ、MPG (b 値 = 1000 sec/mm^2) の方向を各々変えて撮影した画像を 6 つ用意すれば、そのスライスの DTI を得ることができる。測定誤差を最小化するために、この MPG 印可に冗長性を持たせる場合が多いが、印可軸数が増せば撮影時間が延長し、撮影時間中の被

験者の静止を確保できにくくなる。本研究では MPG 印可を 15 軸とした。

取得した DWI のセットを用いて、2006 年に Smith, SM ら発表した Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) (Neuroimage 31: 1487-1505, 2006) を中心として解析した。これは全脳を群間比較するのに有用な画像統計手法であり、はじめに粗い nonlinear registration を行い、次に固定した白質路の skeleton の上に個々の FA を投影する。個々のデータの FA map を標準脳に正確に合わせる必要がなく、空間的平滑化が不要な点が特徴である。①共通の位置合わせ部位を検出し、解析に用いる個人の FA 画像を nonlinear registration で位置合わせする。②位置合わせした FA 画像の平均画像を作成し、それを菲薄化し、平均 FA 画像の skeleton (白質の“骨格”あるいは“芯”) を作成する。③個人毎の FA 値を、作成した skeleton 上に反映させる。④ skeleton 上の FA 値に対して voxel-wise statistics を行う。TBSS を実現するソフトウェア FSL による具体的な解析手順は次のとおり。1) MRICron (C. Roden) の dcm2nii を用いて、MRI 装置から出力された DICOM 形式ファイルを nii ファイルに変換、2) FSL の eddy_correct を用いて、渦電流 (eddy current) による幾何学的な歪みの補正前処置を実行、3) FSL の fslsplit を用いて、b 値を 0 にして撮影した画像ファイルと、b 値を 1000 s/mm^2 にして撮影した画像ファイルを分離、4) FSL の bet を用いて、マスクング (masking) のためのマスク画像を作成、5) FSL の dtifit を用いて、ここまでの段階で生成された 4 種類の画像 (bval/bvec/data/mask) を元にして FA 像を作成、5) FA 像をそれぞれ非線形変換し、

FSL が用意する標準 FA 空間に合わせ込む (空間的レジストレーション)、6) 各症例の FA 像から、各症例の mean FA 像とその skeleton を作成。

2. データ取得と解釈

上記の撮影条件と解析方法を用いて、はじめに健常人データを検討したところ、頭部動揺によるアーチファクトの影響を認めたが、概ね期待とおりのデータを得ることができた。クロザピン内服群に対して、第1対照群として非定型抗精神病薬内服群、第2対照群として定型抗精神病薬内服群を設定したが、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たい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 研究は我々の知る限りない。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、クロザピンを含む非定型抗精神病薬の軸索回路網に対する神経保護作用・神経栄養作用を支持する証拠は今のところない。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】

Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, Inoue Y, Someya T (2010) Gender difference in the relationship between the risperidone metabolism and the plasma prolactin levels in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34(7): 1266-8.

Suzuki Y, Watanabe J, Ono S, Fukui N, Sugai T, Tsuneyama N, Someya T (2010) Increase in the risk of chlorpromazine-induced QT prolongation during nighttime: Is a short-period ECG during daytime sufficient? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34(6): 1122-3.

Endo T, Kitamura H, Tamura R, Egawa J, Sugai T, Fukui N, Suzuki Y, Someya T (2010) 5-HTTLPR polymorphism influences prefrontal neuralchemical metabolites in autism spectrum disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 183(2): 170-3.

Tamura R, Kitamura H, Endo T, Hasegawa N, Someya T (2010) Reduced thalamic volume observed across different subgroups of autism spectrum disorders. *Psychiatry Res Neuroimaging* 184(3): 186-8.

- Egawa J, Watanabe Y, Kitamura H, Endo T, Tamura R, Hasegawa N, Someya T** (2011) Reduced thalamus volume in non-right-handed male patients with autism spectrum disorders (letter). *Psychiatry Clin Neurosci* 65(4): 395.
- Suzuki Y, Sugai T, Ono S, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T** (2011) Changes in the metabolic parameters and QTc interval after switching from olanzapine to aripiprazole in Japanese patients with stable schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 31(4): 526-528.
- Suzuki Y, Ono S, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T** (2011) Dose-dependent increase in the QTc interval in aripiprazole treatment after risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35(2): 643-644.
- Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, Someya T** (2012) Increased risk of antipsychotic-related QT prolongation during nighttime: A 24-hour Holter electrocardiogram recording study. *J Clin Psychopharmacol* 32(1): 18-22.
- Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, Saito M, Inoue Y, Someya T** (2012) QT prolongation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite paliperidone. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 27(1): 39-42.
- 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 (letter). *Psychiatry Clin Neurosci* 66(3): 244.
- 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.
- Tamura R, Kitamura H, Endo T, Abe R, Someya T** (2012) Decreased leftward bias of prefrontal activity in autism spectrum disorder revealed by functional near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res Neuroimaging* 203(2-3): 237-240.
- 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,**