

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 (letter). *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.

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.

(邦文雑誌・単行本)

福井直樹, 小野信, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸 (2010) 血中濃度 抗精神病薬・リチウム・その他. 臨床精神医学 39 (増): 826-32.

鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 須貝拓朗, 常山暢人, 染矢俊幸 (2010) 薬力学・薬物動態学に関する遺伝情報を用いた統合失調症治療について. 日本神経精神薬理学雑誌 30(2): 77-81.

渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸 (2010) 統合失調症とメタボリックシンドローム. Schizophrenia Frontier 11(1): 7-12.

常山暢人, 福井直樹, 染矢俊幸 (2010) 非定型抗精神病薬の TDM. 日本臨床 68(増 1): 416-9.

北村秀明, 渡部雄一郎, 染矢俊幸 (2011) 統合失調症研究の最近の進歩. 統合失調症治療の新たなストラテジー(石郷岡純, 岡崎祐土, 樋口輝彦編). pp2-9. 先端医

学社, 東京.

渡邊純蔵, 染矢俊幸 (2011) 第二世代抗精神病薬(副作用). 精神医学キーワード事典(松下正明総編集). pp625-628. 中山書店, 東京.

染矢俊幸 (2011) オーダーメイド医療, DSM, 薬理遺伝学. 現代精神医学事典(加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 鹿島晴雄, 狩野力八郎, 市川宏伸編). 弘文堂, 東京.

鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸 (2011) 統合失調症治療における非定型抗精神病薬の副作用予測に関する研究. 臨床薬理 42(3): 197-198.

常山暢人, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 染矢俊幸 (2011) 精神疾患の薬物反応性に関する遺伝学的研究. 精神科 18(5): 522-527.

常山暢人, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸 (2011) 抗精神病薬の副作用の予測因子. 精神科治療学 26(12): 1487-1492.

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, 齋藤摩美, 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 35 回日本精神科看護学会にて 1 題 (東京, 2010. 5. 30.)

・染矢俊幸: 統合失調症の治療における健康管理と看護師に期待される役割.

27th CINP Congress にて 2 題 (Hong Kong, 2010. 6. 7.)

・Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Ono S, Tsuneyama N, Ozdemir V, Someya T: Hypoglycemia associated with second generation antipsychotic agents.

・Fukui N, Suzuki Y, Ono S, Watanabe J, Sugai T, Tsuneyama N, Someya T: Catechol-O-methyltransferase gene is associated with prolactin levels in male

subjects treated with olanzapine.

第 16 回日本精神神経科診療所協会総会にて 1 題 (横浜, 2010. 6. 20.)

・染矢俊幸: 知っておきたい第二世代抗精神病薬のリスク.

第 20 回日本臨床精神神経薬理学会にて 7 題 (仙台, 2010. 9. 15-17.)

・鈴木雄太郎: 抗精神病薬の選択基準 - 副作用で困った症例の検討- (スタディグループ).

・小野信, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 染矢俊幸: Olanzapine による糖代謝異常と GIPR 遺伝子多型との関連について.

・須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸: 非定型抗精神病薬が糖脂質代謝関連因子に与える影響.

・鈴木雄太郎, 澤村一司, 小野信, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 井上義政, 染矢俊幸: Perospirone の薬物動態が血中 prolactin 濃度に与える影響.

・安部弘子, 鈴木雄太郎, 國塚拓郎, 島田勝次, 武藤由香, 佐藤充, 齋藤栄美子, 染矢俊幸: 精神科病棟における急性期統合失調症患者に対する心理教育の効果の検討.

・渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 小野信, 福井直樹, 須貝拓朗, 常山暢人, 染矢俊幸: Olanzapine から aripiprazole への薬剤置換における心電図 QT 間隔の比較.

・福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸: 健常者のプロラクチン濃度を利用したドパミン D2 受容体遺伝子機能多型の探索.

第 32 回日本生物学的精神医学会にて 7 題
(北九州, 2010. 10. 8-9.)

・鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸: 統合失調症治療における第 2 世代抗精神病薬の副作用予測に関する研究 (シンポジウム) .

・小野信, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 染矢俊幸: 統合失調症患者における糖代謝異常と GIPR 遺伝子多型との関連について.

・遠藤太郎, 江川純, 田村立, 増澤菜生, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 北村秀明, 染矢俊幸: 自閉症スペクトラム障害の表現型に影響を与えるセロトニン関連遺伝子の探索.

・北村秀明, 田村立, 遠藤太郎, 長谷川直哉, 染矢俊幸: 自閉症スペクトラム障害における小脳虫部の大きさと脳代謝物濃度.

・橘輝, 北村秀明, 遠藤太郎, 田村立, 長谷川直哉, 染矢俊幸: 自閉症スペクトラム障害における内側前頭前野皮質の構造解析.

・横山裕一, 北村秀明, 阿部亮, 橘輝, 新藤雅延, 染矢俊幸: 起立試験に伴う心臓交感神経負荷と前頭葉ヘモグロビン濃度変化の関連.

・田村立, 北村秀明, 遠藤太郎, 阿部亮, 染矢俊幸: 自閉症スペクトラム障害における模倣中の前頭前野賦活の側性変化.

第 31 回日本臨床薬理学会にて 1 題 (京都, 2010. 12. 3.)

・鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 染矢俊幸:

統合失調症治療における非定型抗精神病薬の副作用予測に関する研究 (シンポジウム) .

第 21 回日本臨床精神神経薬理学会にて 7 題 (東京, 2011. 10. 27.)

・福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 臨床表現型や薬物動態をコントロールすることの重要性について (シンポジウム) .

・鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 抗精神病薬治療の最適化 - 副作用の視点から - (シンポジウム) .

・小野信, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: Olanzapine 内服による BMI 変化量と glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor 遺伝子多型との関連.

・渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 抗精神病薬服用患者における QT 間隔と QT 延長関連遺伝子との関係.

・鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 小野信, 澤村一司, 福井直樹, 渡邊純蔵, 常山暢人, 染矢俊幸: Olanzapine から aripiprazole への置換前後における糖脂質代謝関連因子及び心電図 QT 間隔の比較.

・須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 第 2 世代抗精神病薬と LDL/HDL 比との関連.

・常山暢人, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 小野信, 齋藤摩美, 井上義政, 染矢俊幸: CYP2D6 遺伝子多型と

risperidone 代謝との関連.

第 32 回日本臨床薬理学会にて 3 題 (浜松, 2011. 12. 1.)

・小野信, 福井直樹, 鈴木雄太郎, 須貝拓朗, 渡邊純蔵, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 統合失調症患者における糖負荷後のインスリン値と GIPR 遺伝子多型との関連.

・渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 小野信, 須貝拓朗, 常山暢人, 染矢俊幸: 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 -24 時間ホルター心電図記録を用いた研究から-.

・須貝拓朗, 鈴木雄太郎, 福井直樹, 渡邊純蔵, 小野信, 常山暢人, 齋藤摩美, 染矢俊幸: 新規抗精神病薬の身体リスクとその対応 (シンポジウム).

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, 齋藤摩美, 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, 齋藤摩美, 染矢俊幸: Olanzapine の治療効果と DRD3 receptor Ser9Gly 遺伝子多型の関係.

・齋藤摩美, 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, 齋藤摩美, 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, 齋藤摩美, 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, 齋藤摩美, 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, 齋藤摩美, 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, 齋藤摩美, 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 (CLOZ) 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，CLOZ 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横断で 8 例，縦断で 5 例，事象関連電位について横断で 8 例，縦断で 4 例においてデータが得られた．神経認知機能および社会認知機能（社会知覚）に関して，横断，縦断データとも CLOZ による改善は認められなかった．事象関連電位 (P300) については，横断では CLOZ 以外の薬物で加療中の患者群と比較して有意な振幅の増大を認めたが，縦断データでは有意差を得るには至らなかった．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 CLOZ 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 抑制傾向を示すとする複数の多数例での検討がある (Adler et al, 2004; Becker et al, 2004)。しかし P300 については、Chlorpromazine 内服群と比較し、CLOZ 内服群で有意な振幅の改善がみられたとの少数例での報告 (Niznikiewics et al. 2005) があるのみである。

社会認知機能に関しては、薬物反応性についての報告は少ない。情動処理、心の理論、社会知識の 3 つの領域については、障害は発病前から存在し、発症の前後では悪化し、加療によって改善を認めないとする報告がある。(Green, 2011) CLOZ に関しては横断比較において CLOZ 内服患者が olanzapine 内服患者と情動処理課題の成績で差がなかったことが報告されているのみである。社会認知機能に

対する CLOZ の効果についての検討は非常に少なく、我々の検索した限り、縦断的な経過についての報告や、社会知覚に対する CLOZ の効果に関する報告はまだない。

このように、CLOZ の臨床効果を検討する研究に比べ、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。事象関連電位が陽性症状の神経基盤を反映している可能性、また社会認知機能が統合失調症の実社会での機能の一部を規定しているという先行研究の結果を考えると、CLOZ 内服前後でこれらの指標の変化を検討することは、意義があると思われる。そこで我々は CLOZ 内服によるこれらの指標の変化について検討することを目的に、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

平成 22 年度は予備的検討として、社会認知機能の一つである社会知覚機能について、統合失調症患者と健常者の間で、行動課題の成績を比較した。

対象は通院又は入院加療中の統合失調症患者と、年齢・性別を一致させた健常者である。BM 知覚課題においては、ランダムドットの背景の中で、BM 画像と scramble motion (SM) 画像を偽ランダムに提示し、背景ドット数を変えながら BM 刺激か SM 刺激かを判定してもらうことで、知覚の障害の有無を確認した。またコントロール課題として大細胞系視知覚の課題である Coherent motion (CM) 知覚課題を用いた。CM 課題においては、ランダムドットの背景のなかで、一定の割合のドットが右又は左に進む刺激を見て、進行が右か左かを判定することによって知覚の域値を測定した。

健常者 21 名（男性 10 名、女性 11 名）、統合失調症患者 11 名（男性 9 名、女性 2 名）のデータでの検討において、両群で CM 知覚課題の成績に有意差はないが（Wilcoxon 検定、 $p=0.20$ ）、BM 知覚課題は統合失調症群で有意に低下していた（Wilcoxon 検定、 $p=0.004$ ）。

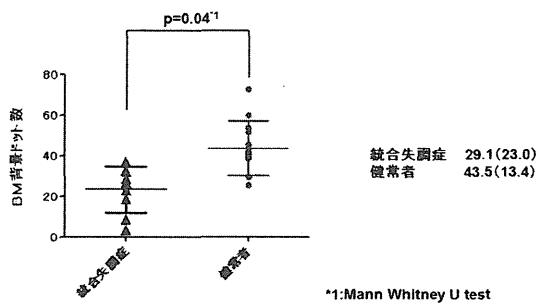


図 1 健常者と統合失調症患者の BM 弁別閾値

この研究によって、当科で用いる BM 課題によって統合失調症患者の BM 知覚の障害が検出可能であることが確認された。

平成 23 年度からは神経認知機能課題として BACS, 社会知覚課題として BM 課題, 事象関連電位課題として P300 について, CLOZ 内服患者でのデータ収集に着手した。平成 23 年度は横断研究を行い, 平成 24 年度からは CLOZ 内服前後での縦断研究を開始した。本報告では平成 24 年 3 月末までの結果として横断研究, 縦断研究双方の結果を提示する。

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, BACS について一度でも CLOZ 内服中のデータが得られたものは 12 例であり, CLOZ 開始前後のデータを得る

ことができたのは 8 例であった。ただし BACS については検査開始前データが得られなかった 4 例については, 前後データが得られた 8 例と条件が異なるため (前後データが得られた群では CLOZ 内服中の検査は 2 回目の BACS 検査であり学習効果が加味されている) 解析から除外した。

社会認知機能検査について一度でも CLOZ 内服中のデータが得られたものは 8 例であり, 内服前後のデータが得られたものは 5 例であった。我々が用いた BM 課題については学習効果を認めたとする報告はないため, 横断検討においては 8 例の結果を, 当科の CLOZ 以外の薬剤で加療中の統合失調症患者群および, 健常者群のデータと比較し, 縦断検討においては 5 例について CLOZ 内服前後での比較を行った。事象関連電位については一度でも CLOZ 内服中のデータが得られたものは 8 例であり, 縦断データがえられたものは 4 例であった。事象関連電位についても, 横断検討においては 8 例の結果を, 当科の CLOZ 以外の薬剤で加療中の統合失調症患者群および, 健常者群のデータと比較し, 縦断検討においては 4 例について前後での比較を行った。

(1) 神経認知機能の結果

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。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(f:m)	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

*1:Wilcoxon signed-rank test

★T1とT2の間隔 [平均 (標準偏差) 週] : 27.4(25.4)

表 2 BACS 成績の前後推移

	CLOZ群 (T1)	CLOZ群 (T2)	p値*1
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

*1:Wilcoxon signed-rank test

★T1とT2の間隔 [平均 (標準偏差) 週] : 27.4(25.4)

対象となった 8 症例において、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

横断面での社会認知機能検査の検討を行った 8 例、および当科で計測を行った CLOZ 以外の抗精神病薬を内服中の統合失調症患者 12 例と健常者 14 例の横断比較の結果を表 3 に示す。

表 3 社会認知機能検査の横断比較

	CLOZ群	Sz群	健常者群	p値
N(f:m)	8 (6:2)	12(4:8)	14 (8:6)	0.16*1
年齢(歳)	31.4 (10.0)	33.7(8.6)	31.4(11.2)	0.82*2
罹病期間(年)	9.0 (6.9)	7.1 (5.1)	-	0.56*3
CLOZ投与量(mg)	318.8(170.5)	-	-	-
CLOZ投与期間(週)	27.5(25.6)	-	-	-
PANSS				
陽性症状尺度	22.8 (5.2)	17.3 (4.5)	-	0.06*3
陰性症状尺度	23.4 (6.1)	20.0 (4.3)	-	0.18*3
総合病理尺度	45.8 (9.4)	40.7 (10.2)	-	0.39*3
GAF	40.9 (6.4)	49.3 (10.9)	-	0.10*3
Coherent motion閾値	18.3 (2.1)	15.8 (3.7)	17.1 (2.4)	0.17*2
Biological motion閾値	24.7 (19.5)	25.6 (10.9)	42.9 (16.5)	0.01*2

*1:カイ二乗検定 *2:一元配置分散分析 *3:Wilcoxon検定

予備検討と同様に CLOZ 以外の薬物で加療されている統合失調症患者群 (Sz 群) は、健常者と比較して BM 弁別閾値が有意に低下していた。BM 弁別閾値の低下は CLOZ 群でも同様に認められ、CLOZ 群と Sz 群の間に有意差は認めなかった。(一元配置分散分析, $F(2, 33)=5.27$, $p=0.01$, 下位検定 (Tukey) CLOZ 群 vs 健常群; $p=0.03$, Sz 群 vs 健常群; $p=0.02$, CLOZ 群 vs Sz 群; $p=0.94$)

次いで縦断的に経過を追うことができた 5 症例の結果を表 4 に示す。CLOZ 内服前後の縦断比較においても、BM 弁別閾値の有意な改善は認められなかった。以上のことから、今回の研究では CLOZ は BM 知覚能力を改善しなかった。

表 4 社会認知機能検査の前後比較

	CLOZ群 (T1)	CLOZ群 (T2)	p値 ^{*1}
N(f:m)	5 (3:2)	-	-
年齢(歳)	30.4 (11.2)	-	-
教育年数	14.0 (2.4)	-	-
罹病期間(年)	10.5 (5.2)	-	-
CLOZ投与量	-	320.0(182.3)	-
PANSS			
陽性症状尺度	27.2 (8.5)	23.2 (5.9)	0.10
陰性症状尺度	18.0 (6.4)	23.0 (7.6)	0.29
総合病相尺度	48.2 (4.3)	47.0 (7.3)	0.42
GAF	34.2 (5.9)	39.8 (3.4)	0.13
Coherent motion閾値	16.4 (2.2)	17.4 (2.0)	0.58
Biological motion閾値	39.6 (26.8)	26.3 (25.0)	0.23

* 1: Wilcoxon signed-rank test

★T1とT2の間隔 [平均 (標準偏差) 週] : 17.6(14.6)

(3) 事象関連電位 (P300)

横断面での P300 の検討を行った 8 例、および当科で計測を行った CLOZ 以外の抗精神病薬を内服中の統合失調症患者 12 例 (Sz 群) と健常者 14 例の横断比較の結果を表 3 に示す。事象関連電位は Cz のデータを示した。

表 5 事象関連電位の横断比較

	CLOZ群	Sz群	健常者群	p値
N(f:m)	8 (4:4)	15(9:6)	15 (6:9)	0.55 ^{*1}
年齢(歳)	35.0 (8.0)	31.9(6.7)	27.1(4.5)	0.02 ^{*2}
罹病期間(年)	9.0 (6.9)	7.1 (5.1)	-	0.56 ^{*3}
CLOZ投与量(mg)	318.8(170.5)	-	-	-
CLOZ投与期間(週)	27.5(25.6)	-	-	-
P3b (標的, 290-320ms)(μV)	9.1(4.0)	2.3 (5.6)	6.4 (3.2)	0.003 ^{*2}
P3a (新奇, 308416ms)(μV)	16.3 (8.1)	5.5 (5.4)	11.3 (8.8)	0.008 ^{*2}

*1カイ二乗検定 *2: 一元配置分散分析 *3: Wilcoxon検定

標的的刺激に対する反応である P3b の振幅は健常群と比較して Sz 群で低下していたが CLOZ 群と健常者群で有意な差を認めなかった。(F(2, 35)=6.69, p=0.003, 下位検定(Tukey) CLOZ 群 vs 健常群;p=0.38, Sz 群 vs 健常群;p=0.04, CLOZ 群 vs Sz 群;p<0.01)新奇刺激に対する反応であ

る P3a についても同様の結果であったが、CLOZ 群と Sz 群の比較では有意差を認めるには至らなかった。(F(2, 35)=5.95, p=0.006, 下位検定(Tukey) CLOZ 群 vs 健常群;p=0.28, Sz 群 vs 健常群;p=0.005, CLOZ 群 vs Sz 群;p=0.10))

P300 の縦断比較の結果を表 6 に示す。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 6 事象関連電位の縦断比較

	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)

今回の検討では P3a, P3b とも CLOZ 内服前後で振幅の平均値は増加しているが統計学的に差異を認めるには至らなかった。また標的的刺激に対して 50-86 ミリ秒後に出現する陽性成分 (P1) について、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-2.0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、統合失調症患者群で健常者と比較してBM弁別閾値が低下することが確認されたが、CLOZ内服群とCLOZ以外の抗精神病薬を内服している群の比較では有意差を認めなかった。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(Kim et al. 2005)が、冒頭に述べた通り薬物療法による回復の可能性を検討した報告は我々の知る限り存在しない。臨床家としてCLOZを使用する際にしばしば、陽性症状の改善度合いと比較して、社会的機能、なかでも疎通性の改善が際立って高いと

感じることがある。社会知覚は社会機能相関するとの報告(Sergi et al. 2006)から我々は、CLOZにより社会知覚が改善している可能性を考えたが、本研究の結果からは否定的であった。社会知覚機能を含めた社会認知機能と社会機能の相関は多くの研究によって示されており、クロザピンを含めた、多くの定型、非定型薬を用いた薬物療法や、非薬物療法による社会知覚の回復可能性の検討は今後の重要な課題の一つと考えられる。

事象関連電位課題(P300)については、横断研究でCLOZ内服群では、CLOZ以外の抗精神病薬を内服している統合失調症患者群と比較して有意に振幅が大きく、健常者と差がないことが示された。ただし、縦断研究においては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。この点についてはさらに症例数を増やして検討することで有意差が得られる可能性があると考えている。P300の振幅にはグルタミン酸系, GABA系, アセチルコリン系が複雑に関与するが、統合失調症患者におけるP300の振幅減少は主にグルタミン酸系の機能不全の表れと考えられている。(Frodl-Bauch et al. 1999) CLOZはグルタミン酸の放出を高めることが知られており(Takahashi et al. 2012), P300の改善はCLOZによるグルタミン酸系の機能回復の指標となるかもしれない。

また今回の縦断検討では、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 使用者と CLOZ 以外の抗精神病薬で治療中の統合失調症患者、および健常者の横断比較を行い、さらに 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。これまでのところ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 (P300) については、横断比較では CLOZ 以外の抗精神病薬で治療中の統合失調症患者と比較して有意に振幅が大きく健常者と有意差のないレベルであることを示したが、縦断比較では改善傾向を示すには至らなかった。

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。CLOZ の使用によるこれらの指標の変化を知ることは、CLOZ の効果を解明するうえで極めて重要と考えられ、今後も研究を継続していきたい。

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

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/日にてても改善せず。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。

主な前治療薬はブロナンセリン 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、販売の仕事を転々とした。夫の暴力やギャンブルが原因というのが不詳で、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、ブロナンセリン24mg/日やクエチアピンである。ブ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ふ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

な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9Hz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、忍容性不良)と診断されX+1年7月30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6の治療経過

クロザピンの増量に伴い幻聴と妄想は改善し、200mg/日まで増量すると希死念慮は消退した。錐体外路症状などの副作用もみられなかった。実家の生活に不安があったため外泊を繰り返し、デイケアへ通所する方針で投与22週後退院した。脳波はクロザピン投与前20~25Hzの速波が目立つものの、てんかん性の異常波を認めなかった。投与8週後クロザピン200mg/日、脳波は9Hzの α 波で徐波、棘徐波複合を認めた。臨床症状は認めないため、経過をみた。クロザピン投与後1年300mg/日、脳波は10~11Hzの α 波で、 θ 波を低頻度に認める。

症例7：17歳、男性。罹病期間は6ヶ月で、16歳時に発病した。(妄想型)家族歴：母が統合失調症、既往歴：特記事項無し。生活歴：同胞2名中の第2子。父が単身赴任で母、兄、祖母と同居している。高校2年生である。

現病歴：X年4月より気分の変動が頻回で活動性の亢進と低下を繰り返し、次第に言動にまとまりを欠き、遁走したため双極性障害の疑いで当科へ入院し治療を受けた。入院後、幻聴と誇大的な妄想、被害関係妄想が明らかとなり統合失調症と診断された。主な前治療薬はアリピプラゾール24mg/日、クエチアピン750mg/日、ブロナンセリン24mg/日で、陽性症状が軽快せず、過鎮静あるいは筋固縮などの副作用が出現した。m-ECTを施行されたが精神症状の改善は乏しく、滅裂な言動が続

いた。難治性統合失調症(反応性不良、忍容性不良)と診断されX年10月9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7の治療経過

滅裂で落ち着きなく、放歌、ドアを叩く、物品を投げつけるなどの行為が続くため入院時から隔離を継続していたが、クロザピンの増量に伴い幻聴と妄想が軽減し、100mg/日まで増量すると気分は安定し滅裂な言動を認めなくなった。錐体外路症状などの副作用もみられなかった。クロザピン投与4週100mg/日で隔離を解除し、外泊を繰り返し症状再燃を認めず、投与18週後自宅へ退院した。午前中の眠気があるものの、20週より通学を再開している。脳波はm-ECT施行前9Hz α 波主体で異常波なく、m-ECT後9Hz、 θ 波と δ 波を認めた。その3週後クロザピン投与前は9Hzの α 波で、低頻度に θ 波を認めた。クロザピン投与8週後クロザピン100mg/日、脳波は10Hzの α 波で、多くの θ 波の混入を認めた。臨床症状は認めないため、クロザピンを継続し定期的に脳波検査を施行しながら経過をみた。投与後1年300mg/日、脳波は殆ど不変で8~10Hzの α 波であり、棘徐波が散在している。

症例8：24歳、女性。罹病期間は5年で、17歳時に急に意欲低下がみられ部活をやめた。授業に集中できず、鎮痛薬を大量服薬して自殺企図を図り、神経症として精神科病院で治療を開始された。19歳から本人の悪口をいう幻聴と注察妄想が出現し、統合失調症と診断された(妄想型)。幻覚妄想が増悪した際に飛び降りや大量