

201224084A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（精神障害分野）

向精神薬の処方や対策に関する実態調査と外部評価  
システム（臨床評価）に関する研究

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 清水 栄司

平成 25 年（2013）年 3 月

## 目 次

I. 総括研究報告	
向精神薬の処方や対策に関する実態調査と	
外部評価システム（臨床評価）に関する研究 .....	1
研究代表者： 清水 栄司 千葉大学大学院医学研究院 認知行動生理学	
分担研究者： 伊豫 雅臣 千葉大学大学院医学研究院 精神医学	
金原 信久 千葉大学社会精神保健教育研究センター	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	17
III. 研究成果の刊行物・別刷 .....	21
IV. 添付資料 .....	55

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）

総括研究報告書

向精神薬の処方や対策に関する実態調査と外部評価システム（臨床評価）に関する研究

研究代表者： 清水 栄司 千葉大学大学院医学研究院 認知行動生理学 教授

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

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

統合失調症治療における抗精神病薬の有効性は依然限られており、一方で本邦における多剤併用大量療法も以前より指摘されている大きな問題である。我々は治療抵抗性統合失調症の病態背景にドパミン過感受性精神病の強い関与を推定し、ドパミンD2受容体の過感受性の予防・改善は症状安定化に寄与すると仮説を立てている。そのために長半減期型の非定型抗精神病薬による治療法が有望な治療戦略に成り得ると考えられ、非定型抗精神病薬持効性注射剤による治療法の開発を目指している。本研究では治療抵抗性統合失調症の診断基準を満たす115人の患者を対象に、リスペリドン持効性注射剤による薬物治療を12か月間実施した。最終解析においてドパミン過感受性精神病のある患者群（62人）は、同精神病のない患者群（33人）よりも、症状評価・機能レベルにおいて有意な改善作用を認めた。この結果は、治療抵抗性統合失調症の病態に同精神病が大きく関与していることを示している。また同時に同状態にある患者への薬物療法として、長半減期型非定型抗精神病薬の有効性を強く示唆する結果となった。

## A. 研究目的

統合失調症患者の精神病症状の改善、またその再発予防において抗精神病薬は最も有効な治療手段であるが、それでも十分な治療効果が得られない治療抵抗性症例 (treatment-resistant schizophrenia: TRS) が20-30%存在すると指摘されている (Kaneら、1988)。

クロザピンはこのようなTRSに有効性が確立された唯一の薬剤であるが、それでも40-70%の症例に十分な効果が得られない (Kaneら、1988; Liebermanら、1994)。TRSの病態は非常に異種性に富むことが推定されており、遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia: TD) を代表とする錐体外路症状や、多剤併用療法を代表とする抗精神病薬治療も疾患の症候や経過に大きな影響を与え、TRSの病態に関与することが知られている。

TRSの一つの病態・病型としてドパミン過感受性 (dopamine supersensitivity: DS) あるいはドパミン過感受性精神病 (dopamine supersensitivity psychosis: DSP) の存在が1970年代から知られている (Chouinardら、1988)。

DSPは抗精神病薬の長期治療によって惹起されるTDや、抗精神病薬に対する耐性 (高用量の抗精神病薬でも病状コントロールが不能)、さらに抗精神病薬の減量や些細なストレスによって短期間で急性増悪することで特徴付けられる状態である (FallonとDursun、2011; Moncrieff、2006)。幾つかの報告によると、全患者の22-43%が同状態を呈すると推定されている (Chouinard、1988; SchoolerとKane、1982)。

近年我々はDSPを呈する患者の病態機序と治療戦略についての仮説を提唱している (Iyoら、2012)。それを簡単に述べると、抗精神病薬の長期間の治療により、ドパミンD2受容体 (D2R) は増加調節される。PET研究が示すところでは、標準状態における至適受容体占拠率は約65-80%とされるが、同受容体がア

ップレギュレートした状態下では、症状コントロールに必要な受容体占拠率はより高く偏移している。

それに相当する薬物血中濃度域も上昇するため、症状コントロールにはより高用量の抗精神病薬が必要となる (図1)。また薬物代謝の面において、高用量の抗精神病薬使用下のDS状態 (同受容体アップレギュレート状態) では、標準用量使用下の標準状態より一定期間における体内からの薬剤排出量が多くなり、その結果血中濃度の変動が大きくなること (図2)、同時に内因性ドパミンが増加調整されたD2Rと結合するため、これらの機序から精神病症状の不安定性が誘発され易い。

ところでリスペリドン持続性注射剤 (risperidone long-acting injection: RLAI) は、血中半減期が長い非定型抗精神病薬である。D2R占拠率がリスペリドン (RIS) の内服薬と同等の場合、ピーク・トランプ変動域が32-42%小さい (Eerdekensら、2004)。そこで我々は安定し

た血中動態を有する長半減期薬が、D2Rの過感受性を防止し改善させ、精神病症状の安定化や内服薬の減量につながると仮説をたてた。本研究では、DSPを有する治療抵抗性統合失調症患者にRLAIを導入し、経口抗精神病薬の減量により、症状改善を図れるかを検証した。

## B. 研究方法

### 1. 試験デザイン

本研究は多施設共同、非盲検試験であり、次に述べる臨床背景・治療状況の条件を満たす患者を対象に、RLAIによる薬物療法を導入し、12か月間追跡を行うものである。

### 2. 被験者

本研究に対し書面にて同意の得られた、治療抵抗性統合失調症患者115名を適正審査し、除外基準に該当しない95名が対象である。

米国精神医学会による精神疾患の分類と診断の手引き第IV版 (DSM-IV-TR) の「統合失調症」、「統合失調感情障害」の基準を満たし、TRSの基準として次の Broad Defensible Criteria (Juarez-Reyesら、1995) を用いた。

“以下a)、b)のうち、いずれかを満たすこと”

- a) 2種類以上の抗精神病薬による適切な薬物療法をそれぞれクロルプロマジン換算600mg/日以上かつ4週間以上の期間受けているが、1年間の平均Global Assessment of Functioning Scale (GAF) 評点が60点以下。
- b) TDが確認される。

### 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、また治療者の盲検化が行われた。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週以内に、持続性注射剤では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、新たな統合失調症症状、もしくは著しく重篤な症状を呈したことがある。
- d) TDの存在。

### 4. その他の評価項目

本試験の主要評価項目はBrief Psychiatric Rating Scale (BPRS : Overall版) の変化率を用いた。副

次評価項目としてGAF、Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)、Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS) (Chouinard と Margolese、2005) を用いて、RLAI導入時 (T0)、3か月 (T1)、6か月 (T2)、9か月 (T3)、12か月 (T4) での評価を治療者が行った。

なお、本研究は9つの医療機関の多施設共同研究であり、千葉大学大学院医学研究院倫理審査部会を初めとする各研究実施機関の承認を受けている。

## C. 研究結果

### 1. 被験者の臨床的背景

TRSの診断基準を満たす95名中、DSPの基準を満たす患者は62名 (DSP群)、満たさない患者は33名 (NonDSP群) であった。患者背景は極めて類似していた (図3、表1)。しかし陰性症状とESRSはDSP群で有意に高値であった。

試験の追跡完遂率は全体で78.9% (75人) であった。脱落症例はDSP群で16.1% (10人)、NonDSP群で30.3% (10人) で差を認めなかった。脱落理由は精神症状の悪化がそれぞれ8人と7人であり、また有害事象による脱落は、DSP群で2人 (ジストニア; アカシジア)、NonDSP群で3人 (高血糖; ジストニア; 便秘) であった。

### 2. RLAI及び内服抗精神病薬の治療内容

全体・DSP群・NonDSP群それぞれのT0の抗精神病薬のCP換算量 (平均 (標準偏差)) はそれぞれ1030 (657) mg、1067 (748) mg、960 (444) mg であった。

次にRLAIの用量について、全体ではT4で44.0 (9.0) mgであった。T4でDSP群の内訳は25mg : 13.5%、37.5mg : 19.2%、50mg : 67.3%であり、NonDSP群の内訳はそれぞれ 13.0%、21.7%、65.2%であった。経時的な用量変化はDSP群でT1: 42.3 (9.5)mg、T2: 44.6 (8.2) mg、T3: 43.9 (8.7) mg、T4: 44.2 (9.

1) mgであり、NonDSP群ではそれぞれ44.0 (9.1) mg、45.0 (8.8) mg、46.0 (7.1) mg、44.0 (9.1) mgであり、両群で差を認めなかった。

続いて内服抗精神病薬の用量について、全体ではT4で551 (670) mgであった。両群ではそれぞれ608 (791) mgと430 (421) mgであり、群間差を認めなかった。

RLAIと内服抗精神病薬の総量について、T4でそれぞれ1035 (823) mgと871 (467) mgであり、群間差を認めなかった。

最後に自己記入式評価法に基づく薬物アドヒアランスについて、T0、T2、T4の各時点における評価はそれぞれ89.4%、92.2%、90.4% (DSP群)、74.5%、86.8%、88.4% (NonDSP群) であり、両群で差を認めなかった。

### 3. 主要評価項目

12か月間の追跡の結果、被験者全体においてBPRS変化率で約30%の改善を認めた。混合モデルに基づく解析でBPRS変化率はDSP群においてNonDSP群よりも有意に改善を認めていた(図4)。次に陽性症状・陰性症状変化率はDSP群においてNonDSP群よりも有意な改善を認めた。

### 4. 副次的評価項目

12か月間の追跡の結果、被験者全体においてCGI、GAFで有意な改善を認めたが、これらはDSP群においてNonDSP群よりも有意な改善を示していた。またESRSではDSP群において追跡期間中に有意な改善を示す一方、NonDSP群では変化が観察されなかった。追跡期間中全体では両群間で差を認めなかった(表2)。

次にBPRS変化率において>20%の改善を認めた者を「反応群」と定義した場合、被験者全体で46人(48.4%)が「反応群」の定義を満たしたが、DSP群では38人(61.8%)、NonDSP群では8人(24.2%)

であり、統計上( $\chi^2$ 検定)で有意差を認めた(図5)。

### D. 考察

本研究は12か月間という比較的短期間の観察期間にとどまったものであるが、今回の結果は我々の仮説が支持されるものと考えている。本研究で治療抵抗性統合失調症患者においてDSPが存在する患者群と存在しない患者群に分けて、RLAIの効果を検証した。RLAI導入時における精神症状の重症度を含めた臨床的背景は両群ともに極めて類似していたが、12か月後にはBPRSで評価された精神症状やCGI、GAFにおいて、DSP群がNonDSP群より改善を認めた。

またRLAI導入から12か月後の抗精神病薬の総用量は両群共にRLAI導入時と比較して有意な差を認めなかった。これらの結果は、内服抗精神病薬の単なる減量の結果の精神病症状の改善ではなく、併用したRLAIがDSPの病態を背景に持つ治療抵抗性統合失調症患者の症状を改善させたことを強く示唆するものである。

これまでDSPは抗精神病薬の「離脱症状」(Moncrieff, 2006)のように捉えられてきた側面もあったが、今回の研究を通じて、治療抵抗性症例の中にDSPの状態にある患者、またその既往を有する患者が極めて高率に存在する可能性も示唆された。実際に近年DSPが疾患の病態に強く関与する可能性が多角的に示されつつあり(Seeman, 2010; Tadokoroら, 2012)、TDや頻回の再発などの実臨床上の大きな問題も、同状態と密接な病態と推定される。

DSP群における改善は、抗精神病薬総用量とは関係がなく、逆を言えば、同状態にある患者の精神症状の改善には、ある程度の高用量の薬物治療が必要であることを示している。それにも関わらず約30%もの精神症状の改善が得られたことは、治療薬の一部が、体内動態の異なるRLAIに置き換わったことが大きく関与していると思われる。

これらの結果は一旦形成された DSP 状態が、12 か月の期間中に RLAI 併用療法により、それ以上悪化せず、持続的に同状態が解消される可能性を示唆するものである。本研究は追跡期間が 12 か月と短期間であるが、さらに長期間の追跡を継続することで、より大きな改善が達成される症例もあるかもしれない。

また一方で本研究では、NonDSP 群においてもベースラインと比べて、有意な改善を示した。これはアドヒアランスの要素を除いた複数の要因が関与している可能性が推測される。同群においては内服抗精神病薬の推移が、DSP 群に比して、有意ではないものより大きく減薬が達成されており、精神症状の改善は、薬剤による 2 次性症状の改善を示すものかもしれない。また治療抵抗性症例のある一部を占めると推定される Deficit 症候群の存在も関係しているかもしれない。さらに薬理的には、今回導入した RLAI の追加投与では、DSP 状態の改善には用量不足であり、治療によって悪化ないしは改善の得られなかったという症例もあったかもしれない。これらの複数の要因が絡んで、NonDSP 群では若干の改善を見せるものの、DSP 群よりも大幅に小さい改善率に止まってしまったものと推測される。

## E. 結語

持効性注射薬は、伝統的に治療アドヒアランスに問題のある患者に特化した治療手法であった。しかし今回我々は DSP の病態に基づいて、その安定した薬物動態に着目し、DSP 状態にある治療抵抗性患者に大きな効果をもたらす結果を見出した。このことから持効性注射剤による持続的な薬物供給による再発防止という側面だけでなく、ドパミン過感受性状態を有する一部の治療抵抗性患者への病態に即した改善の可能性を示唆している。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Niitsu T, Iyo M, Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2012; 18(7): 875-883.

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.

Niitsu T, Fujisaki M, Shiina A, Yoshida T, Hasegawa T, Kanahara N, Hashimoto T, Shiraiishi 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.

Ishima T, Iyo M, Hashimoto K. Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein Hsp90 $\alpha$ : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. *Transl Psychiatry* 2012; 2:e170.

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*

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.

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*

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.

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.



渡邊博幸. 「抱える」医療から「つなぐ」医療へー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ー. 日本社会精神医学会雑誌 2012; 21: 116-123.

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ー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ー. 精神科臨床サービス 2012; 12: 216-220.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Kimura H, et al. Effectiveness of long-acting ri

soeridone for patients with treatment refractory schizophrenia. 2012; 28th World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm.

Iyo M, et al. Optimal D2 receptor occupancy rate of antipsychotics for the treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. 2012; 28th World Congress of Neuropsychopharmacology. Stockholm.

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。

表1: 被験者の臨床背景

	Overall (N=95)	DSP (N=62)	Non-DSP (N=33)	P値
年齢(年)	45.3 (13.6)	43.5 (14.5)	48.7 (11.1)	<i>N.P.</i>
性別(男性/女性)	47 / 48	30 / 32	17 / 16	<i>N.P.</i>
罹病期間	20.7 (12.3)	20.4 (12.5)	21.5 (11.9)	<i>N.P.</i>
入院/外来	46 / 49	32 / 30	14 / 19	<i>N.P.</i>
診断:統合失調症	88	59	29	
妄想型	56	39	17	
緊張型	5	5	0	
解体型	16	10	6	
鑑別不能型	5	2	3	
残遺型	5	2	3	
統合失調感情障害	7	3	4	
経口抗精神病薬 CP換算(mg)	1029.4 (656.9)	1066.9 (748.1)	960.1 (444.1)	<i>N.P.</i>
BPRS: 総点	61.1 (17.7)	62.6 (17.2)	58.5 (15.7)	<i>N.P.</i>
陽性症状	16.8 (5.6)	16.9 (5.7)	16.7 (5.6)	<i>N.P.</i>
陰性症状	12.2 (3.7)	13.0 (3.8)	10.8 (3.1)	<0.01
CGI-S	5.4 (1.0)	5.5 (1.1)	5.3 (1.0)	<i>N.P.</i>
GAF	31.9 (12.8)	31.4 (13.7)	32.7 (11.4)	<i>N.P.</i>
ESRS	29.4 (30.2)	35.5 (33.7)	17.8 (17.5)	<0.01

表2: 追跡期間の各群における各評価尺度の推移

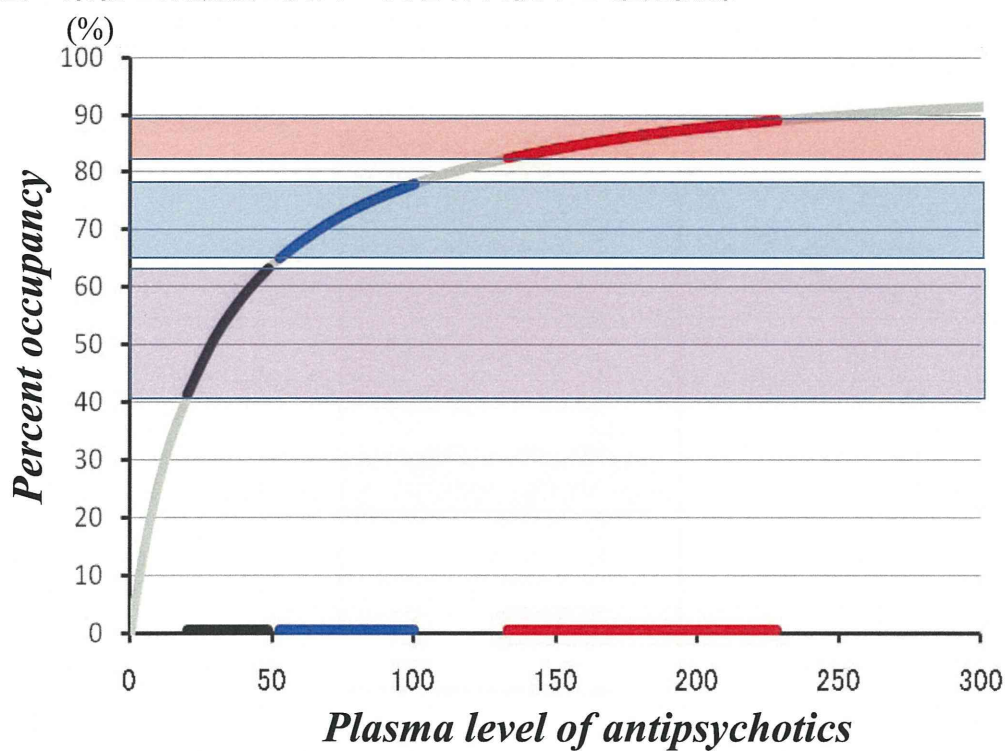
	時間	DSP 群			NonDSP 群		
		N	Mean	SD	N	Mean	SD
BPRS <sup>a</sup>	T0	62	62.6	18.7	33	58.5	15.7
	T1	60	51.4**	18.4	31	53.6	20.3
	T2	56	45.4**	17.4	25	47.3*	17.7
	T3	54	42.6**	17.4	24	44.3**	16.1
	T4	52	42.0**	18.0	23	44.3**	16.5
CGI-S <sup>a</sup>	T0	62	5.5	1.1	33	5.3	1.0
	T1	60	4.6**	1.2	31	5.0**	1.1
	T2	56	4.2**	1.2	25	4.5**	1.0
	T3	54	4.0**	1.3	24	4.4**	1.0
	T4	52	3.8**	1.4	23	4.3**	1.3
GAF <sup>a</sup>	T0	62	31.4	13.7	33	32.7	11.4
	T1	60	41.0**	14.8	31	35.7	13.7
	T2	56	47.2**	15.2	25	41.6**	12.7
	T3	54	48.3**	15.8	24	42.5**	13.9
	T4	52	49.2**	16.9	23	42.5*	14.9
ESRS	T0	62	35.5	33.7	33	17.8	17.5
	T1	60	28.6**	32.6	31	16.0	14.6
	T2	56	23.3**	34.4	25	18.6	14.5
	T3	54	19.0**	24.5	24	18.5	16.7
	T4	52	19.2**	23.6	23	18.1	16.7

<sup>a</sup>両群の変化率を混合効果モデルを用いて比較し、有意差を認めた ( $P < 0.05$ )

\* 各群のRLAI導入時の点数を混合効果モデルを用いて比較し、有意差を認めた ( $P < 0.05$ )

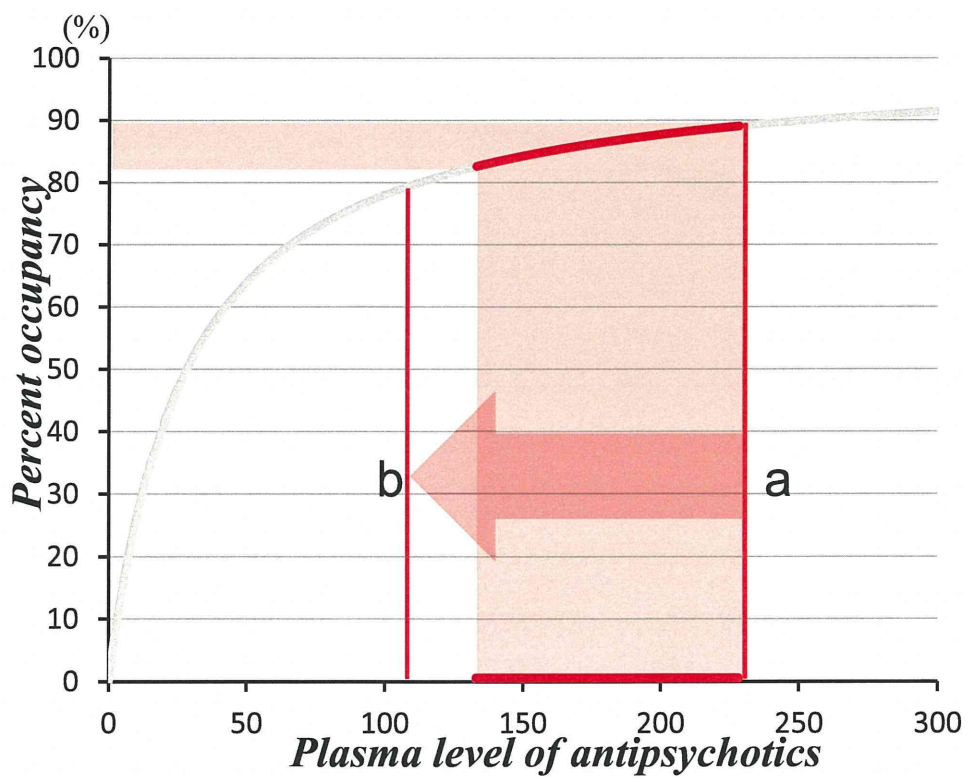
\*\* 各群のRLAI導入時の点数を混合効果モデルを用いて比較し、有意差を認めた ( $P < 0.01$ )

図1: 薬物血漿濃度と脳内D2受容体占拠率の推定関係



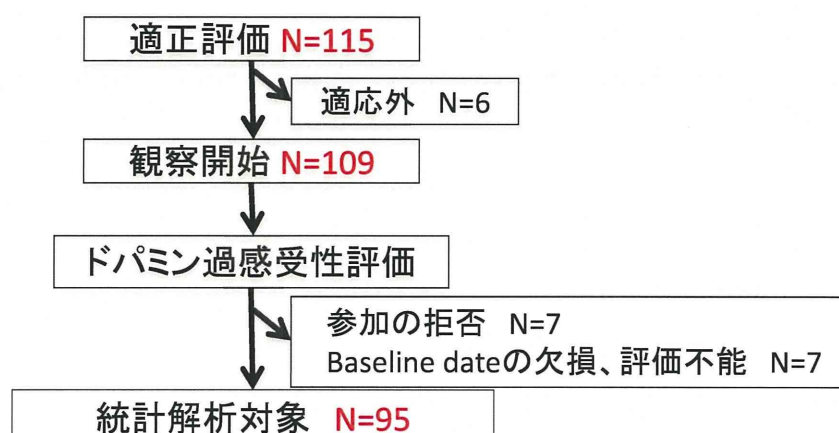
青いゾーンは標準状態における至適占拠率を示す。赤いゾーンは受容体密度が2倍の状態(DSP状態)の至適占拠率とそれに相当する必要薬物血漿濃度を示す。紫のゾーンは、逆に受容体密度が40%に減少した状態の至適占拠率とそれに相当する必要薬物血漿濃度を示す。

図2: 薬物半減期における薬物血漿濃度と受容体占拠率の推移の関係



DSP1により受容体密度が2倍の状態における場合。この場合至適受容体占拠率は標準状態よりも上昇している。1半減期で消失する薬物は大量になり、濃度低下もより大きくなる(a⇒b)。

図3: 本試験の流れと組込み症例



**DSP群 N=62**

- 12ヶ月継続 52/62 (83.9%)
- RLAIの平均用量 44.2(9.1)mg
- 経口抗精神病薬CP換算 1066.9(748.1)mg
- 脱落 10/62 (16.1%)
- 効果不十分 N=8
- 副作用 N=2(ジストニア)

**Non-DSP group N=33**

- 12ヶ月継続 23/33 (69.7%)
- RLAIの平均用量 44.0(9.1)mg
- 経口抗精神病薬CP換算 量960.1(444.1)mg
- 脱落 10/33 (30.3%)
- 効果不十分 N=7
- 副作用 N=3(高血糖、消化器症状、ジストニア)

図4: 両群のBPRS変化率の推移

DSP group	62	60	56	54	52
Non-DSP group	33	31	25	24	23

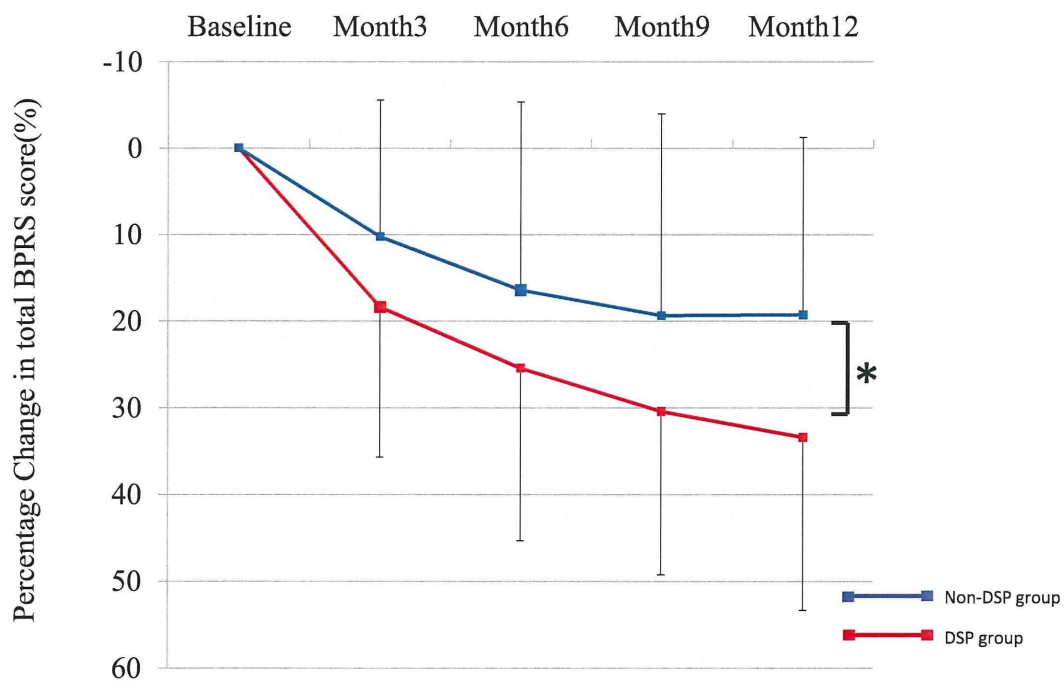
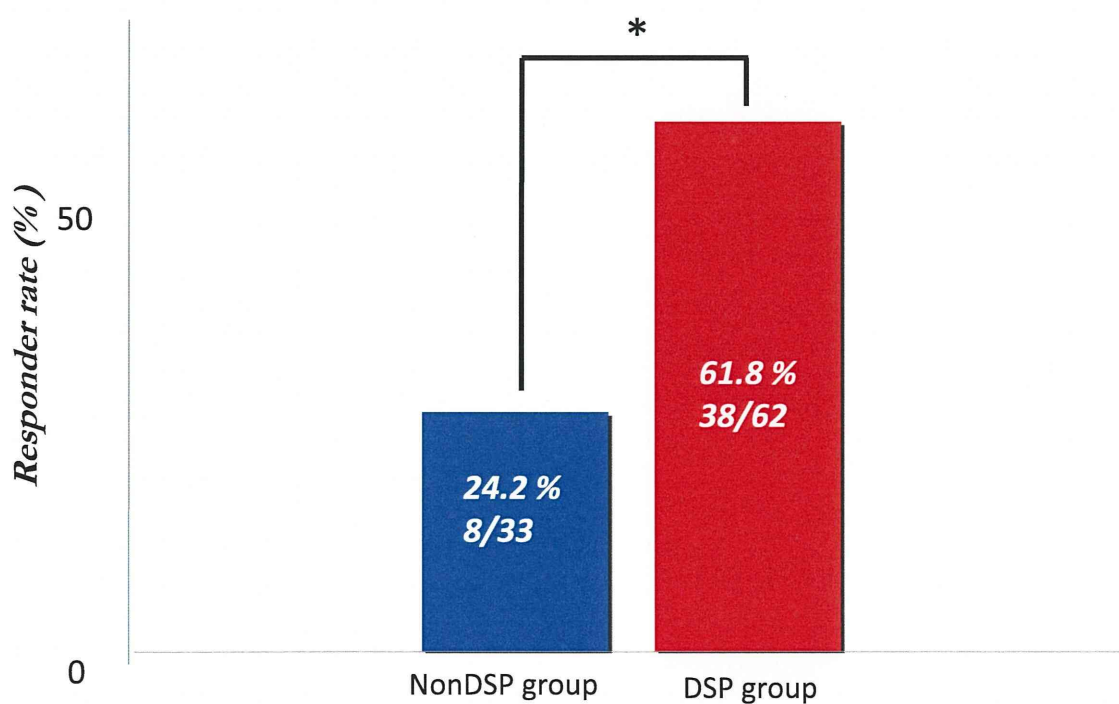


図5:両群の「反応群」の割合



Responders were defined as the patients showing a reduction of  $>20\%$  from baseline in BPRS score.

\*The proportion of responders was significantly greater in DSP group than in NonDSP group ( $p<0.05$ ).



## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 : なし

雑誌 :

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasaki T, Hashimoto T, Niitsu T, Kawahara N, Iyo M.	Treatment of refractory catatonic schizophrenia with low dose aripiprazole.	Ann. Gen. Psychiatry	11(1)	12	2012
Iyo M, Tadokoro S, Kawahara 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 <i>In press</i>
Kawahara N, Sekine Y, Haraguchi T, Uchida Y, Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M.	Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia.	Schizophrenia Research	143 (2-3)	246-252.	2013
Kimura H, Kawahara N, Watanabe H, Iyo M.	Potential treatment strategy of risperidone in long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis.	Schizophrenia Research			2013 <i>In press</i>

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres



Letter to the Editor

Potential treatment strategy of risperidone in long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis

Dear Editors

Development of tolerance to antipsychotics in the treatment of schizophrenia sometimes leads to increases in their doses and in the risk of dopamine supersensitivity, i.e., neurologically tardive dyskinesia and psychiatrically dopamine supersensitivity psychosis (DSP) (Chouinard, 1990). DSP may occur at a high rate among patients with schizophrenia (Kane et al., 1988), and the features are described as acute exacerbation after discontinuing antipsychotics and after only minor stress (Fallon and Dursun, 2011). DSP may be closely related to the up-regulation of dopamine D2 receptor (D2R) density in the brain which is induced by chronic treatment with antipsychotics (Chouinard, 1990). Severe cases with DSP meet the criteria for treatment-resistant schizophrenia and the effective pharmacological treatment for DSP has not been established except the use of clozapine (Kane et al., 1988). We recently hypothesized that the continuous optimal percentage in D2R occupancy, which is increased with up-regulated D2R, by antipsychotics is effective for the treatment of DSP (Tadokoro et al., 2012; Iyo et al., 2012). We report here two cases with severe DSP who were successfully treated using long-acting injectable forms (LAI) of antipsychotics under this hypothesis.

Mr. A, a 43-year-old Japanese-male with schizophrenia, had worked full-time under a recovery state for 11 years under treatment with risperidone (RIS) 5 mg/day after his first episode. At age 43, following self-discontinuation of the medication, auditory hallucination and

persecutory delusions acutely developed again with psychomotor agitation. Under admission, the administration of either RIS 12 mg, aripiprazole 30 mg or olanzapine (OLZ) 20 mg for several weeks did not improve his symptoms sufficiently to allow him to be discharged from a protection room. Therefore, we initiated RLAI 25 mg/2 weeks and increased it to 50 mg/2 weeks as OLZ tapered off. His symptoms were gradually but clearly improved over the next 8 weeks. He was discharged from our hospital with an ongoing treatment of RLAI 50 mg/2 weeks and RIS 2 mg.

Mr. B, a 42-year-old Japanese male with schizophrenia has been in clinical remission for 15 years under treatment with haloperidol (HPD) 12 mg and clocapramine 75 mg, following admission for his first psychotic episode at age 22. At age 40, triggered by minor troubles with his family, he discontinued medication and four weeks later, his persecutory delusion intensely relapsed, and he required admission. OLZ 20 mg and HPD 9 mg, and further RIS 11 mg induced only slight improvement in his symptoms, but could not prevent his symptoms from fluctuating due to subtle stresses over the next 6 months. Then we initiated RLAI 25 mg/2 weeks up to 50 mg/2 weeks along with a reduction of oral antipsychotics. His symptoms gradually improved over the next year. Eventually, his daily functioning level returned to that before this episode.

The present two cases showed good responses to antipsychotics in the early stages of their diseases and maintained remission states for long periods of time (Table 1). In the case of Mr. A, however, oral administration of antipsychotics in sufficient doses could not reduce his acute exacerbated psychotic symptoms following the discontinuation of antipsychotics. Mr. B's psychosis was extremely exacerbated one month later following medication discontinuation, and it was not controlled by quite high dosages of neuroleptics. According to the original criteria proposed by Chouinard (1990), the episodes of both

**Table 1**  
Clinical change during one year with RLAI treatment in two cases with DSP.

DSP symptom	Mr. A					Mr. B				
	Rebound psychosis					Rebound psychosis, developed tolerance				
	Phase (Months)	Before relapse	Before RLAI introduction	RLAI treatment			Before relapse	Before RLAI introduction	RLAI treatment	
			0	6	12			0	6	12
BPRS	27	60	60	32	30	30	61	61	28	22
GAF	60	20	20	50	55	60	31	31	61	81
ESRS	18	16	16	9	13	5	5	0	0	0
Main oral AP (mg)	RIS 5 (11 years)	RIS 12 (4 weeks) ⇒APZ 30 (3 weeks) ⇒OLZ 20 (8 weeks)	OLZ 20	RIS 2	RIS 2	HPD 12 CLP 75 (15 years)	OLZ 20 HPD 9 (21 weeks) ⇒RIS11,OLZ5, HPD 3, LVM 25 (14 months)	RIS 11, OLZ 5, HPD 3, LVM 25	RIS 3, LVM 25	LVM10
CP-dose (mg)	500		800	200	200	787.5		1475	325	10
RLAI (mg/2 weeks)			25	50	50			25	50	50

Abbreviations: AP: antipsychotics, APZ: aripiprazole, BPRS: brief psychiatric rating scale (Overall and Gorham, 1962), CLP: clocapramine, CP: chlorpromazine, ESRS: extrapyramidal symptom rating scale (Chouinard and Margolese, 2005), GAF: global assessment of functioning, HPD: haloperidol, LVM: levomepromazine, OLZ: olanzapine, RIS: risperidone, RLAI: risperidone long-acting injectable form.

0920-9964/\$ - see front matter © 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.  
http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.008

Please cite this article as: Kimura, H., et al., Potential treatment strategy of risperidone in long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis, Schizophr. Res. (2013), http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.008