

Figure 1. Paternal-age associated DNA Methylation differences across differentially methylated regions (DMRs) associated with brain-expressed imprinted genes analysed using Sequenom EpiTyper. Offspring of young fathers $n = 18$, offspring of old fathers $n = 23$, $*P < 0.05$, $^{+}P < 0.1$, bars denote \pm s.e.m. (a) Average DNA methylation across all DMRs analysed. Consistent paternal –age-associated DNA methylation differences were observed in CpG sites in DMRs associated with the regulation of (b) *Nesp*, (c) *Kcnq1ot1* and (d) *Mcts2*.

RG Smith¹, A Reichenberg^{1,2}, RL Kember¹,
JD Buxbaum², LC Schalkwyk¹, C Fernandes¹ and J Mill¹
¹Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK and
²Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine,
New York, NY, USA
E-mail: jonathan.mill@kcl.ac.uk

REFERENCES

- Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. *Mol Psychiatry* 2011; **16**: 1203–1212.
- Smith RG, Kember RL, Mill J, Fernandes C, Schalkwyk LC, Buxbaum JD *et al. PLoS One* 2009; **4**: e8456.
- Foldi CJ, Eyles DW, Flatscher-Bader T, McGrath JJ, Burne TH. *Front Behav Neurosci* 2011; **5**: 32.
- Perrin MC, Brown AS, Malaspina D. *Schizophr Bull* 2007; **33**: 1270–1273.
- Hernandez DG, Nalls MA, Gibbs JR, Arepalli S, van der Brug M, Chong S *et al. Hum Mol Genet* 2011; **20**: 1164–1172.
- Flanagan JM, Popendikyte V, Pozdniakovaite N, Sobolev M, Assadzadeh A, Schumacher A *et al. Am J Hum Genet* 2006; **79**: 67–84.
- Daxinger L, Whitelaw E. *Nat Rev Genet* 2012; **13**: 153–162.
- Adkins RM, Thomas F, Tylavsky FA, Krushkal J. *BMC Med Genet* 2011; **12**: 47.
- Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward EH, Echelard D, Artru AA *et al. Neurology* 2002; **59**: 184–192.
- Wilkinson LS, Davies W, Isles AR. *Nat Rev Neurosci* 2007; **8**: 832–843.

Supplementary Information accompanies the paper on the Molecular Psychiatry website (<http://www.nature.com/mp>)

Genetic evidence for association between *NOTCH4* and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population

Molecular Psychiatry (2013) **18**, 636–638; doi:10.1038/mp.2012.74; published online 29 May 2012

Using stringent criteria, we followed-up a genome-wide association study (GWAS) finding¹ to examine the involvement of the developmental regulatory gene *NOTCH4* in schizophrenia. This is the first study in a Japanese population that satisfies genome-wide significance between a particular single-nucleotide polymorphism (SNP) and schizophrenia.

The past 5 years have seen significant genetic discoveries made through GWAS. Although in schizophrenia the effect sizes have been relatively small (odds ratio (OR) of < 1.2), these studies

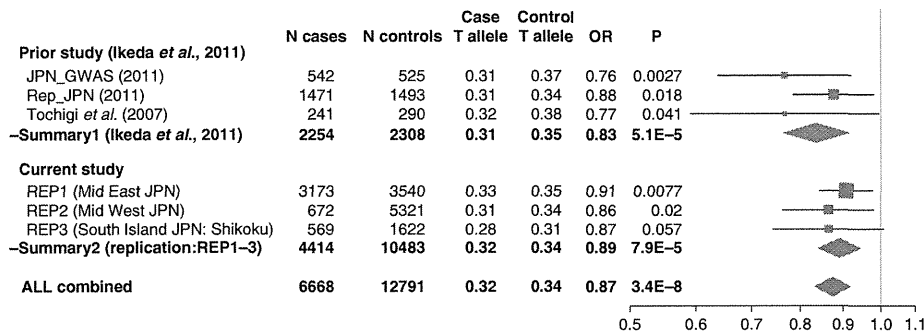


Figure 1. Association of rs2071287 with schizophrenia.

collectively provide strong evidence for association of a number of susceptibility genes. The major loci identified for schizophrenia risk are located in the major histocompatibility complex region in 6p21.3–p22.1. The Psychiatric GWAS Consortium, a sample consisting mainly of Caucasian subjects, reported 136 SNPs with genome-wide significance (5×10^{-8}), and among them 129 SNPs were located from 25 to 33 Mb at chromosome 6.² In addition, a recent Asian GWAS from a Chinese population showed a stringent level of significance at *ZKSCAN4* (chr6: 28.32 Mb),³ even though another larger Chinese population GWAS⁴ and our prior Japanese population-based GWAS (total sample size: 1108)¹ did not detect any genome-wide significance in this region. In our previous study,¹ however, only one signal within these loci maximized at a SNP (rs2071287: chr6: 32 170 433 bp on hg19) in *NOTCH4* (chr6: 32.16 to 32.19 Mb). To provide a more complete analysis, in the current study, we expanded the sample size to verify whether this SNP (rs2071287: C > T) in *NOTCH4* shows strong support for genetic association.

Six case–control data sets from Japanese population, including our screening GWAS (JPN_GWAS), replication set (Rep_JPN) and the sample of Tochigi *et al.*,¹ were evaluated. The other three new data sets consist of REP1, REP2 and REP3, the sample sets being divided by the collection regions in Japan: REP1 (Mid-east Japan: case = 3173, control = 3540), REP2 (Mid-west Japan: case = 672, control = 5321), and REP3 (South island of Japan (Shikoku): case = 569, control = 1622) (Supplementary Method). The TaqMan assay (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) was used to determine the genotypic distribution of rs2071287. A meta-analysis was performed with a fixed model by 'rmeta', an R package, as we did not apply a principal component analysis, which is the most common approach to adjust the population structure. Instead, we conducted a stratified analysis according to the sample collection site in order to rule out possible population stratification. A test for heterogeneity did not show significant deviation for combined replication data sets (REP1–REP3, $\chi^2 = 0.63$, $df = 2$, $P = 0.73$) and all data sets, including samples from our prior study ($\chi^2 = 4.2$, $df = 5$, $P = 0.52$).

Previously, we reported an association based upon three data sets with P_{meta} at 5.1×10^{-5} and OR of 0.83 (reference: T allele: minor allele, 95% confidence intervals: CIs: 0.77–0.91: 'Summary1' in Figure 1).¹ In the current study, in two out of three replication sets, we detected statistical evidence ($P < 0.05$, two-tailed) for a consistent association that was similar in magnitude and direction (T allele in control is more frequent than in case: Figure 1). Further meta-analysis of the combined samples for the new data sets (REP1–REP3: case = 4414, control = 10 483) suggests strong support for the association of this SNP ($P = 7.9 \times 10^{-5}$: OR = 0.89, 95% CI = 0.84–0.94, 'Summary2' in Figure 1). Finally, genome-wide significance was detected in the meta-analysis combining all of the data sets (6668 case and 12 791 controls) in the Japanese population ($P = 3.4 \times 10^{-8}$: OR = 0.87, 95% CI = 0.83–0.92, 'ALL combined' in Figure 1).

Our results provide stringent support for previous genetic findings reporting the association of an intronic SNP (rs3131296, chr6: 32 172 993 bp on hg19) in *NOTCH4* in a European cohort.⁵ However, the pattern of linkage disequilibrium (LD) between the current (rs2071287) and previous (rs3131296) SNPs, in addition to the minor allele frequencies (MAFs) of these SNPs vary across populations (Supplementary Figures 1 and 2): (1) a greater level of LD is observed in the Caucasian (HapMap CEU, release28, $D' = 1$, $r^2 = 0.13$) compared with the Japanese population (HapMap JPT, release28, $D' = 0.49$, $r^2 = 0$); and (2) rs3131296, the SGENE-plus study⁵ reported significant association, shows substantially higher MAF in Caucasian (8.5% in HapMap CEU, 13% in SGENE-plus) than in Japanese (1.9% in HapMap JPT). Considering that the major histocompatibility complex region consists of large blocks with a very high LD,⁶ it would be difficult to ascribe the difference to particular SNP(s). Nevertheless, given the evidence for the association of *NOTCH4* with schizophrenia based upon current and previous genetic and biological support,⁷ we suggest that *NOTCH4* remains one of the strongest candidate susceptibility genes for schizophrenia, and we propose this SNP is a key to the identification of causal variant(s).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by research grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan; Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan; Academic Frontier Project for Private Universities, Comparative Cognitive Science Institutes; Core Research for Evolutional Science and Technology; Uehara Memorial Foundation; SENSHIN Medical Research Foundation; Takeda Science Foundation; Novartis Foundation, Japan; Strategic Research Program for Brain Sciences of the MEXT of Japan.

M Ikeda^{1,2}, B Aleksic^{2,3}, K Yamada⁴, Y Iwayama-Shigeno⁴, K Matsuo⁵, S Numata⁶, Y Watanabe⁷, T Ohnuma⁸, T Kaneko⁹, Y Fukuo^{1,2}, T Okochi^{1,2}, T Toyota⁴, E Hattori⁴, S Shimodera¹⁰, M Itakura¹¹, A Nunokawa⁷, N Shibata⁸, H Tanaka⁵, H Yoneda⁹, H Arai⁸, T Someya⁷, T Ohmori⁶, T Yoshikawa⁴, N Ozaki^{2,3} and N Iwata^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan;

²Japan Science and Technology Agency, The Core Research for Evolutional Science and Technology, Kawaguchi, Japan;

³Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan;

⁴Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute, Saitama, Japan;

⁵Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Japan;

⁶Department of Psychiatry, Course of Integrated Brain Sciences, Medical Informatics, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan;

⁷Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan;

⁸Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan;

⁹Department of Neuropsychiatry, Osaka Medical College, Osaka, Japan;

¹⁰Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School, Kochi, Japan and

¹¹Division of Genetic Information, Institute for Genome Research, The University of Tokushima Graduate School of Medicine, Tokushima, Japan

E-mail: nakao@fujita-hu.ac.jp

REFERENCES

- Ikeda M, Aleksic B, Kinoshita Y, Okochi T, Kawashima K, Kushima I *et al.* *Biol Psychiatry* 2011; **69**: 472–478.
- Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, Levinson DF, Sklar P, Holmans PA *et al.* *Nat Genet* 2011; **43**: 969–976.
- Yue WH, Wang HF, Sun LD, Tang FL, Liu ZH, Zhang HX *et al.* *Nat Genet* 2011; **43**: 1228–1231.
- Shi Y, Li Z, Xu Q, Wang T, Li T, Shen J *et al.* *Nat Genet* 2011; **43**: 1224–1227.
- Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D *et al.* *Nature* 2009; **460**: 744–747.
- Jeffreys AJ, Kauppi L, Neumann R. *Nat Genet* 2001; **29**: 217–222.
- Imayoshi I, Kageyama R. *Mol Neurobiol* 2011; **44**: 7–12.

Supplementary Information accompanies the paper on the Molecular Psychiatry website (<http://www.nature.com/mp>)

Evaluating risk loci for schizophrenia distilled from genome-wide association studies in Han Chinese from central China

Molecular Psychiatry (2013) **18**, 638–639; doi:10.1038/mp.2012.63; published online 15 May 2012

Schizophrenia is a complex psychiatric disorder with a high heritability. The exact mechanism and risk factors for this disease have not been sufficiently resolved despite decades of extensive study.¹ Recently, two genome-wide association studies (GWAS) in Han Chinese identified a total of nine single-nucleotide polymorphisms (SNPs) that reached genome-wide significance level,^{2,3} but none of these risk loci was overlapped in the two studies. We genotyped these SNPs in Han Chinese from Hunan Province, China, and identified no association of any claimed SNP with schizophrenia.

A total of 976 unrelated schizophrenia patients and 1,043 matched healthy controls, all of Han Chinese, were recruited from Hunan Province in Central China. Patients with schizophrenia were

diagnosed independently by two psychiatrists according to DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) criteria. The controls were clinically diagnosed as having no psychiatric disorders or other diseases. All participants or supervisors of patients signed informed consent and this study was approved by the institutional review boards of the Kunming Institute of Zoology and the Second Xiangya Hospital.

The nine SNPs were genotyped by using SNaPshot (Supplementary Table S1 and Supplementary Figure S1). No deviation from Hardy–Weinberg equilibrium was observed for each SNP in either cases or controls (Table 1). The SNaPshot results were fully validated in 1% of genotyped individuals who were randomly selected for sequencing. There was no significant difference for allele frequency of the nine SNPs in case–control samples (Table 1).

Genotype and haplotype associations were conducted by using PLINK.⁴ None of the nine SNPs showed a positive association with schizophrenia ($P > 0.05$; Table 1 and Supplementary Table S2). Note that rs835784 was marginally significant in the dominant model test ($P = 0.047$; Supplementary Table S2), but the significance did not exist after correcting for multiple tests. Haplotype comparison revealed no significant difference between schizophrenia patients and controls (Supplementary Table S3). Linkage disequilibrium (LD) analysis showed similar LD pattern in three blocks for the case and control populations, but the overall LD pattern or SNP allele frequency of Chinese populations differed from those of the HapMap data of Africans and Europeans (Supplementary Figure S2 and Supplementary Table S4), suggesting remarkable ethnic differences.

The lack of validation for any risk SNPs identified in the two GWAS of Han Chinese with schizophrenia^{2,3} in our samples was not unexpected, considering the fact that none of the susceptible loci was overlapped in both studies. There are several explanations that would account for the failure to validate the GWAS results.^{2,3} First, our sample was not as large as the ones used in both GWAS studies.^{2,3} However, the G^* power analysis showed that our sample had sufficient power to detect the potential association between SNPs and schizophrenia (Supplementary Materials and methods). Second, confounding factors such as population stratification might have caused an undetected bias and led to a false result. Moreover, single studies (even if based on large sample size) might have limited power to detect small gene effects in complex diseases such as schizophrenia.⁵ We found no apparent population stratification between our case and control populations based on the principal component analysis of the matrilineal genetic component of our sample and reported Han Chinese populations across China (authors' unpublished data). Comparison of minor allele frequencies of the nine SNPs between our sample and the GWAS cohorts^{2,3} further demonstrated regional difference: significant differences were observed for rs1233710 between our controls and the controls in Yue *et al.*'s study³ and for rs2142731 between our case or control samples and the controls in Yue *et al.*'s study³ (Supplementary Table S5). It can be tentatively said that regional differences accounted for the failure of independent validation. Our results supported the notion of high genetic heterogeneity of schizophrenia.¹ Excessive number of variants with smaller effect, structural variations, somatic mutations, gene–gene interactions and the effect of environmental factors may also have a crucial role in schizophrenia and account for the missing heritability.⁶

There are several limitations in the present study. First, we lacked detailed clinical information for each participant among our patients and reported GWAS cohorts, which prevented us from performing further association analysis between specific psychiatric phenotypes and SNP. Aggregating all patients with different subtypes together as a schizophrenia population may camouflage a real association of SNP with subtype. Second, we did not perform a fine-grained analysis for those regions that contained reported susceptible SNPs with a higher density of

III. 統合失調症の臨床 統合失調症の薬物療法

各病期における治療目標と薬物療法

古橋 功一 岩田 仲生

Therapeutic goal and pharmacotherapy according to clinical stages of schizophrenia

Koichi Furuhashi, Nakao Iwata

Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine

Abstract

Schizophrenia is chronically progressed disease with a functional decline and adequate treatment is needed for respective clinical stages. Duration of psychosis before treatment is called DUP (duration of untreated psychosis) and may be an important predictor of outcome. Furthermore, the early phase of schizophrenia including DUP is considered a critical period, in which long-term outcome is predictable. Therefore, that shows the importance of early detection and intervention for schizophrenia and relapse prevention during a critical period.

The atypical antipsychotics now play the leading role in pharmacotherapy of schizophrenia. They clearly decrease adverse effects, and may prevent the relapse and improve long-term outcome. However, better pharmacotherapy needs the viewpoint of adherence and we do not have to remember the importance of psychosocial therapy.

Key words: clinical stages of schizophrenia, pharmacotherapy, critical period, duration of untreated psychosis (DUP), adherence

1. 統合失調症の経過

統合失調症は慢性的疾患であり、発症好発年齢である思春期・青年期より以前の乳幼児期から、高発症リスク群においては軽微な変化が観察され、その後も年余にわたり段階的に進行し生涯の経過をたどるといわれている。その経過はLiebermanら¹⁾が示すとおり、病前期、前駆期、進行期、残遺期と分類されている(図1)。

1) 病前期

機能としては正常であるが、この時期に将来の発症リスクがある群には、軽微な認知機能、

運動機能、社会機能の障害や、微小な身体形成異常が観察されたという報告もある¹⁾。また、この時期に体験した出来事(母体の妊娠合併症、幼少期から思春期の養育環境、トラウマ、大麻などの薬物使用など)が、後の発症リスクを高める可能性が示唆されている。

2) 前駆期

顕在発症前の、不眠、不安、抑うつなどの非特異的の症状が出現する時期である。この間にも機能低下や脳体積の減少などの神経生物学的変化が進行し、微弱な陽性症状を示すことがあり、一定の診断基準を満たし、将来の統合失調症の

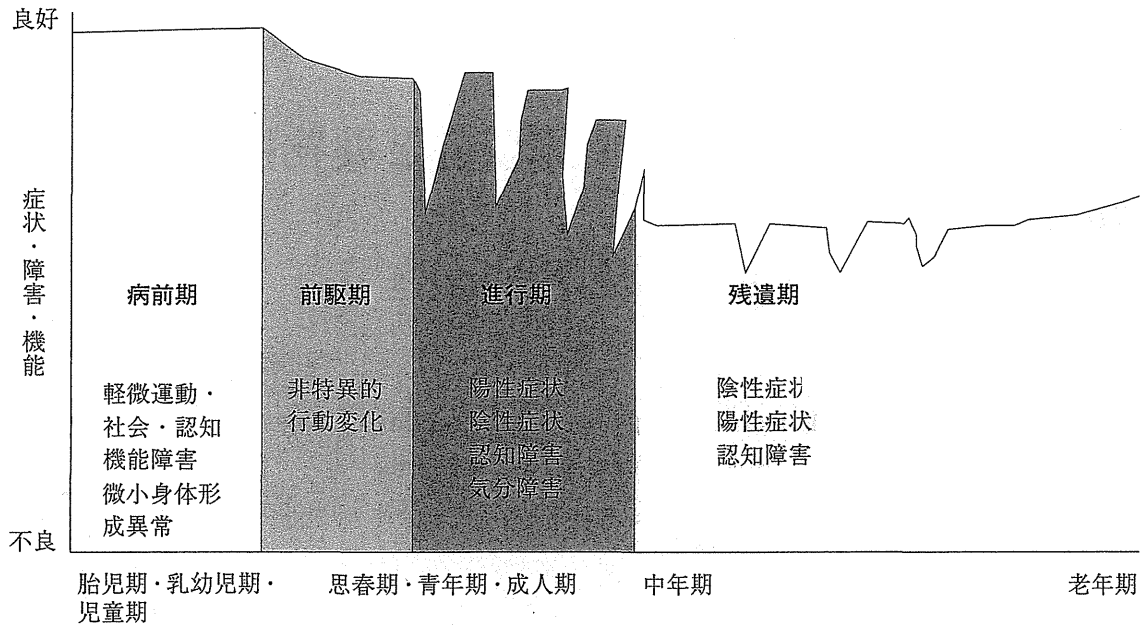


図1 統合失調症の臨床経過に関する模式図(文献¹⁾より改変)

発症リスクを前方視的に評価し at risk mental state (ARMS) と呼び、この時期をターゲットとした早期診断・早期介入に関する研究が国内外で進んでいる。ARMSは、顕在発症前という定義から当然に発症には至らない偽陽性例が存在することや、若年例が多いことなどから、特に薬物療法の導入については、倫理的な観点から議論すべき課題は多い。国際早期精神病協会のガイドライン²⁾によれば、抗精神病薬の使用が容認される場合として、急速に症状が悪化した場合、自殺の危険性が迫っているとき、攻撃性が強く他害の危険性があるときなどにかぎり、限定的に使用するとされているが、今後の研究により適切な薬物療法について明らかにされることが望まれる。日本において統合失調症の早期介入を実践している施設でも、非薬物療法として、心理教育や認知行動療法、ケースマネージメントなどが試みられている。

3) 進行期

明らかな精神病症状が顕在化し、機能低下が進む時期である。活発な陽性症状をはじめ、陰性症状、認知障害、気分障害など多様な症状が出現する。最初の精神病症状が出現し、医療機関につながり、診断および治療が開始されるまでの時期を精神病未治療期間 (duration of

untreated psychosis: DUP) と呼び、DUPが短ければ短いほど、長期予後が良いという知見が得られている(後述)。この間には数年単位のプロセスの中で、再燃と寛解を繰り返しながら、時間とともに機能低下が進行するといわれているが、この機能低下に至るプロセスは、ケースによって様々である。Birchwoodら³⁾が提唱したcritical period仮説によれば、統合失調症のプロセスにおいて、予後を決定する重要な時期があり、どのように臨床的な介入を行うかにより、長期予後がある程度決まってくるという。critical periodは発症前後の数年間にあたるため、この時期の治療目標としては、いかにして早期に発見し、適切な介入を行うか(つまりDUPを短縮するか)はもちろん、治療開始後も、早期に症状を安定(寛解)させること、そしてcritical periodにあたる数年間における再燃・再発予防がとりわけ重要な課題となる。

薬物療法についていえば、活発な病的体験を速やかに収束させること、そして収束したのちも抗精神病薬の服用を継続することで、こうした症状の再発を予防するという重要な役割がある。そのためには、服薬アドヒアランスをいかに維持・向上させるかという課題や(後述)、副作用や鎮静作用により社会復帰を妨げる可能

性、服薬すること自体が患者のスティグマを刺激する可能性にも留意しなくてはならず、薬物療法の安定した継続のためにも、また社会復帰や再発予防のためにも、心理教育や、social skill training(SST)や作業療法などの社会機能強化訓練、認知行動療法などの心理社会的アプローチの併用は欠かせない。

4) 残遺期

進行期を経て、更なる機能低下がみられなくなる時期であるが、長期的な機能低下を示す場合もあるともいわれている⁴⁾。残遺症状としての陰性症状や、認知機能障害が慢性的に維持されることもある。

2. 精神病未治療期間 DUP (duration of untreated psychosis)

DUPは明らかな精神病症状が出現してから、治療が開始されるまでの期間を指し、その概念がLoebelら⁵⁾によって報告されて以来、各国・地域で調査・報告されてきているが、それらのDUPの平均はおおむね1-2年程度であり、DUPの長さが再発や認知機能、QOLなどの長期予後を悪化させるとされ、DUPの短縮する早期診断・早期介入の重要性が注目されることとなった。日本では、Yamazawaら⁶⁾が、DUPの平均は13.7月と報告したが、その後最近になって、水野ら⁷⁾による厚生労働省の研究班の報告によると、初発統合失調症圏の症例に前向きにDUPを測定したところ、平均17.6月であった。またその後の追跡研究では、DUPが長い例ほど、1年後の認知機能低下が認められた。

DUPを短縮するためには、医療機関受診を決断するまでのプロセスに対する様々な介入が必要となる。例えば地域、特に統合失調症の好発年齢である思春期・青年期に多くの時間を過ごす学校や、家庭におけるメンタルヘルスリテラシーの向上や、スティグマの軽減の取り組み、また困難を抱える若者が援助希求する際のゲートキーパーになりうる、担任・養護教諭などの学校関係者や、小児科・内科などのかかりつけ医に対する精神疾患に関する知識の提供などが挙げられるだろう。こうした取り組みは欧米諸

国で先進的に取り組まれてきているが、日本でも近年、幾つかの地域で若者に特化した取り組みが始まっている。

3. 急性期治療

統合失調症の前記の病期分類において、前駆期段階での早期発見、早期介入に関する研究や実践が進んでいるが、本項では、統合失調症の発症、つまり精神病症状が顕在化した進行期段階における治療について、急性期、回復期、安定期と分けて説明する。

1) 急性期の治療目標

統合失調症の急性期には、幻覚妄想状態、精神運動興奮状態、緊張病状態など活発な陽性症状が出現するとともに、抑うつ状態、躁状態などの気分症状など、多彩な症状が重なって出現することも珍しくない。そのため、患者の社会的機能が著しく低下し、時に自傷・他害の可能性が切迫することもあり、急性期においては、これらの症状を速やかに取り除き、機能回復を図ること、自傷・他害予防のための必要な措置をとることなどが必要とされる。薬物療法は急性期治療の中心的な役割を果たし、できるだけ早急に導入する必要があるが、患者のその時々理解力に応じて、薬物療法の目的、意義を十分に説明するように努めなければならない。しかしながら、薬物療法を直ちに導入しなければならないほど、重篤な症状にあり、危険が切迫しているにもかかわらず、薬物療法を拒み続けている場合は、患者が不同意であっても、薬物投与を開始しなければならないこともある。いずれの場合も家族などの関係者への十分なインフォームドコンセントを得ることは、治療者-患者・家族との関係のみならず、患者-家族との関係を良好なものにし、その後の治療継続や社会復帰に向けて大切なことである。

2) 急性期治療における薬剤の選択

米国精神医学会(American Psychiatric Association: APA)などの主要な統合失調症の治療ガイドライン⁸⁾はおおむね第1選択として非定型抗精神病薬の使用を推奨している。初回エピソードでは、禁忌に該当する場合や身体合併症の

有無に留意しつつ、いずれかの非定型抗精神病薬を経口で開始する。目標とする用量まで副作用の発現をモニタリングしつつ増量をはかっていくが、治療効果の判定には2-4週間は要するとされる。再発エピソードにおいては、過去の薬物使用歴とその効果・副作用についての情報や、患者の服薬に関する志向なども踏まえて、原則非定型抗精神病薬を選択することになるが、過去の治療において有効性を認め、副作用がなく、患者も服薬を希望する場合は、定型抗精神病薬を選択してもよい。いずれの場合にも一定期間(4週~)の観察の後、反応性が乏しいと判断される場合は、用法・用量に従い更に増量するか、別の抗精神病薬への変更を行う。

非定型抗精神病薬は、定型抗精神病薬と同等の有効性をもちながら、錐体外路症状をはじめとする副作用が少ないことが第1選択とする理由とされ、非定型抗精神病薬間でのいずれかが優位であるという明らかなエビデンスは得られていない。しかし、これらの薬剤間では、ドーパミンD2受容体の親和性にも幅広い差があるが、それ以外の、セロトニン、ノルアドレナリン、ヒスタミン、アセチルコリンなどの受容体への親和性の相違からも、副作用プロファイルは多様であり、こうした特徴を踏まえることが個々の患者の状態に応じた薬剤選択のポイントになりうるだろう。また剤形と服薬アドヒアランスの関係も指摘される場所であり、液剤、口腔内崩壊錠、持効性注射剤などの特徴ある剤形も揃ってきているため、患者の特性や好みも尊重しつつ選択することが望まれる。また併存症状に合わせて、抑うつには抗うつ薬、不安、不眠にはベンゾジアゼピン系薬剤、敵意や攻撃性には気分安定薬、βブロッカーなどの使用を考慮するが、薬物代謝酵素関連の相互作用などには注意を要する。

4. 回復期の治療目標と薬物療法

回復期は、急性の精神病状態から回復しつつある時期である。急性期に引き続き、精神病症状の軽減および消退を目指しつつ、同時に再燃の予防や状態の安定化を図り、社会復帰への準備

をしていくことが目標となる。再発・再燃リスクを下げるには、急性期で効果を認めた抗精神病薬を、症状の推移や副作用の出現に注意しながら、同用量で引き続き6カ月は継続することが勧められる。慌てて減薬や休薬を進めることは、再発・再燃リスクを高める。また、この時期には精神病後うつ状態と呼ばれる、抑うつ、不安、焦燥感、希死念慮などが出現することもあり、こうした症状に対して、陰性症状や合併症、薬剤の副作用などとの鑑別や、回復を目指す心理社会的援助、時に抗うつ薬などの併用などの対処が求められる。

また、社会・職業的機能の回復を目指した社会復帰を考える際、認知機能の障害の程度が関与していると考えられており、認知機能の適切な評価や、機能回復のためのリハビリテーションが重要である。これらの治療目標を達成するには、患者・家族との関係強化や、疾患や治療計画、予後や再発予防などに関する心理教育、環境調整や社会資源の検討を行い、患者の治療意欲を高め、治療アドヒアランス向上を目指す必要がある。

5. 安定期における治療目標と薬物療法

回復期に続いて安定期になると、寛解・軽快した状態の維持、再発・再燃の予防、社会的機能の維持・改善が治療目標となる。状態維持のための抗精神病薬の継続は必要であり、安定期における再発リスクを低下させるといわれているが、長期投与による副作用、特に体重増加や代謝への影響には注意を払い、定期的な体重測定や血液検査を行う。薬物療法の効果を確認なものにするには、服薬アドヒアランスの視点を常に念頭に置きながら、患者・家族と接することが必要である。また、薬物療法だけでなく、生活環境におけるストレスの把握、再発・再燃の兆候への気づきや対応に関する心理教育、生活・就労支援、各種リハビリテーションなどを、患者の状況に応じて継続することも再発予防には欠かせない。

薬物療法をいつまで続ける必要があるのかという問題については、まず患者と、再発のリス

クや薬物の長期的な影響について十分に話し合うことが必要である。永続的に薬物療法を行うか、寛解後一定の年数以上維持したのち漸減中止とするのか、については、初発か、再発か、複数回の再発かによっても異なるが、中止した場合でも、定期的なフォローアップは欠かせない。また、アドヒアランス不良による再発を繰り返す場合は、持続性注射剤が有効な選択肢となる場合もある。

6. 治療抵抗性

日本においてもクロザピンが上市され、治療抵抗性を示す患者への世界的標準薬の選択肢ができたことは歓迎すべきことである。各種治療ガイドラインではおおむね、2種類以上の抗精神病薬を継続使用しても症状改善が得られない場合、治療抵抗性と定義される。ただし、服薬アドヒアランスの不良や、他の薬物との相互作用などによる有効血中濃度の低下などに起因する治療抵抗性に留意し、もしそれらの可能性がある場合は、真の治療抵抗性を見極めるために、原因を探り対処すべきである。クロザピンは反応性不良だけでなく、耐用性不良も治療抵抗性としての適応となるが、無顆粒球症や心筋炎、糖尿病などの重大な副作用のリスクもあるため、医療機関や医師・薬剤師などの医療従事者も要件を満たした登録性を採用し、厳密なモニタリング体制下(Clozaril Patient Monitoring Service: CPMS)での治療が必須となっている。

7. アドヒアランス

アドヒアランスは様々な要因を含む概念であるが、統合失調症の治療においては、薬物療法が不可欠なものであることから、本稿においてアドヒアランスは、治療の、そしてその中心である服薬アドヒアランスを指すものとして定義する。統合失調症の治療においてアドヒアランスの重要性が認識されることとなった理由は、その予後との関連性が示唆されているからである⁹⁾。統合失調症は、その高い再燃率と再入院率、重度の社会的・職業的障害の持続、1割近

くの自殺率など¹⁰⁾、解決すべき課題は多く、また再燃については、新規に発症した統合失調症の約50%は1年以内に再燃、4年では80%が再燃し、70%は2回以上の再燃を経験している¹¹⁾。様々な危険因子や予後予測因子について検討がなされているが、一貫して予後良好予測因子となるのはアドヒアランスであり、長期予後や社会復帰を目指した治療においてまず念頭に置かなければならない。

しかし、統合失調症患者のアドヒアランスは不良であることが指摘されている¹²⁾。アドヒアランスには幅があり、部分的に服薬をしているなど、程度の差があるといわれている¹³⁾。また、アドヒアランスには患者側と治療者側での認識に大きな違いがあり、一般に治療者は患者の服用を過大評価する傾向にあり、患者自身の自己評価でも実際の服用より過大評価しがちであることに留意する必要がある¹⁴⁾。例えば統合失調症の患者の約50%は医師の指示どおりに服薬していないことが報告されており¹⁵⁾、その理由として、治療効果がない、精神症状が悪化する、副作用が発現するなどが挙げられている¹⁶⁾。アドヒアランスに影響する要因には、①疾患関連要因として、被毒妄想や誇大妄想、陰性症状や認知機能障害、アルコールなどの薬物依存、②患者関連要因として、病識の欠如や服薬への否定的態度、医師-患者関係、③社会環境要因として、スティグマや社会的サポート不足、などが挙げられている。アドヒアランスを日常診療で正確にモニタリングすることは困難であるが、患者-治療者間の信頼関係、治療同盟の強固さがアドヒアランスに影響するということは明確である¹⁷⁾。また、近年では、shared decision making (SDM) という概念も提唱されている。従来のような医師から患者への一方の情報提供ではなく、医師と患者が双方向に情報交換し議論していく中で、治療方針を両者の合意によって決定するというものであり、アドヒアランス向上に結びつく可能性も示唆されている¹⁸⁾。こうした観点に留意しながら、臨床家は日々の診療にあたる必要があるだろう。

■ 文 献

- 1) Lieberman JA, et al: The early stage of schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* **50**: 884-897, 2001.
- 2) International Early Psychosis Association Writing Group: International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* **48**: s120-124, 2005.
- 3) Birchwood M, et al: Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl* **172**: 53-59, 1998.
- 4) Harvey PD, et al: Cognitive decline in late life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biol Psychiatry* **45**: 32-40, 1999.
- 5) Loebel AD, et al: Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* **149**: 1183-1188, 1992.
- 6) Yamazawa R, et al: Duration of untreated psychosis and pathways to psychiatric services in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* **58**: 76-81, 2004.
- 7) 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業「統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究」平成 20-22 年度 総合研究報告書(研究代表者 水野雅文), 2011.
- 8) American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. APA, Washington DC, 2004.
- 9) Ascher-Svanum H, et al: A prospective study of risk factors for nonadherence with antipsychotic medication in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* **67**: 1114-1123, 2006.
- 10) Mechanic D, et al: Employing persons with serious mental illness. *Health Aff(Millwood)* **21**: 242-253, 2002.
- 11) Robinson D, et al: Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* **56**: 241-247, 1999.
- 12) Valenstein M, et al: Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* **40**: 630-639, 2002.
- 13) Kane JM: Problems of compliance in the outpatient treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* **44**: 3-6, 1983.
- 14) Byerly M, et al: A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* **133**: 129-133, 2005.
- 15) Lacro JP, et al: Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* **63**: 892-909, 2002.
- 16) Lieberman JA, et al: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* **353**: 1209-1223, 2005.
- 17) Aquila R, et al: Compliance and rehabilitation alliance. *J Clin Psychiatry* **60**(Suppl 19): 23-27, 1999.
- 18) Hamann J, et al: Shared decision making and long-term outcome in schizophrenia treatment. *J Clin Psychiatry* **68**: 992-997, 2007.

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））

精神疾患に対する早期介入とその普及啓発に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

発行日 平成 26 年 3 月

発行者 研究代表者 水 野 雅 文

発行所 東邦大学 医学部 精神神経医学講座

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

TEL 03-3762-4151 FAX 03-5471-5774

