

- 11) International-Early-Psychosis-Association-Writing-Group: International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 48: s120-124, 2005
- 12) Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, et al: Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry* 68: 546-557, 2007
- 13) Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, et al: Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 67: 146-154, 2010
- 14) Addington J, Marshall C, French P: Cognitive behavioral therapy in prodromal psychosis. *Curr Pharm Des* 18: 558-565, 2012
- 15) French P, Morrison AP: Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis - a treatment approach. John Wiley & Sons, Ltd, 2004[松本和紀, 宮腰哲生(訳): 統合失調症の早期発見と認知療法—発症リスクの高い状態への治療的アプローチ. 星和書店, 2006]
- 16) Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, et al: Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *Br J Psychiatry* 200: 22-29, 2012
- 17) Yung AR, Phillips LJ, Nelson B, et al: Randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk for psychosis: 6-month analysis. *J Clin Psychiatry* 72: 430-440, 2011
- 18) McGlashan TH, Addington J, Cannon T, et al: Recruitment and treatment practices for help-seeking "prodromal" patients. *Schizophr Bull* 33: 715-726, 2007
- 19) 松本和紀: 前駆期における非生物学的治療. 水野雅文(編): 専門医のための精神科臨床リュミエール5. 統合失調症の早期診断と早期介入. pp72-79, 中山書店, 2009

(松本 和紀)

## 名取 EI プロジェクト——宮城県立精神医療センターを中心とした 早期介入プロジェクトについて——

大野 高志<sup>1)</sup>, 船越 俊一<sup>1)</sup>, 角藤 芳久<sup>1)</sup>, 谷口 宏<sup>1)</sup>, 高松 杏子<sup>1)</sup>, 野村 綾<sup>1)</sup>,  
横川 信弘<sup>1)</sup>, 齋藤 和子<sup>1)</sup>, 香山 明美<sup>1)</sup>, 石黒 奈々子<sup>1)</sup>, 大室 則幸<sup>2)</sup>,  
桂 雅宏<sup>2)</sup>, 濱家 由美子<sup>4)</sup>, 小高 晃<sup>1)</sup>, 松本 和紀<sup>3)</sup>, 松岡 洋夫<sup>2)</sup>

精神疾患に対する早期介入 (EI) の試みは世界的な拡がりをみせている。わが国においてもいくつかの試みは始まっているが、この動きはまだ限定的であり、地域に即した早期介入サービスの具体的な発展が求められている。宮城県立精神医療センターでは、若年者のメンタルヘルスの向上を目的とする早期介入のための試行事業を名取 EI プロジェクトと称して実施している。プロジェクトでは、高校での普及啓発活動、若年者に特化した外来診療、初回サイコースへの心理社会的介入の3つの活動を具体的に試みている。こうした早期介入を実現するための体制作りは、従来型の医療システムの枠組みでは多くの困難があることも事実である。行政や教育機関との連携、早期介入の理念の共有、医療経済的な問題とマンパワーの確保、スタッフの研修体制などについての問題点を1つずつ整理していく必要がある。

<索引用語：早期介入，普及啓発活動，初回サイコース>

### はじめに

統合失調症をはじめとする精神疾患に対する早期介入 (early intervention: EI) の試みはオーストラリアや英国を中心に世界的な拡がりをみせている。その形態は様々であるが、現在およそ200のサービスが施行されている。わが国においてもその試みは始まっているが、精神医療の文化やシステムの違い、早期介入への懐疑論などによりいまだ一部にとどまっているのが現状である。

早期介入サービスは様々な点において可塑性のある若者に焦点をあてたサービスであることが重要な特徴であり、慢性・進行性に経過し予後不良であるという従来の疾病観の影響下にあるサービスでは対応が不十分とならざるを得ない。精神病

未治療期間 (duration of untreated psychosis: DUP) を短縮し、病相特異的 (phase-specific)、集中的 (intensive)、包括的 (comprehensive)、個別的 (individualized) なサービスを提供する戦略を持つ必要がある。その主要な構成要素としては、①エンゲイジメントや家族支援の重視を含めた心理社会的介入や担当制によるケースマネジメント、低用量・単剤の薬物療法などによる臨界期 (病初期3~5年) での包括的支援、②DUPを短縮するための地域での普及啓発活動や学校との連携、アクセスの改善などによる早期発見・介入への取り組みが挙げられ<sup>4)</sup>、従来サービスの中でその試みを可能にする体制作りは容易ではない。

宮城県立精神医療センター (以下、当センター)

著者所属：1) 宮城県立精神医療センター

2) 東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野

3) 東北大学大学院予防精神医学寄付講座

4) 東北大学病院精神科

では、若年者のメンタルヘルスの向上を目的とする早期介入のための試行事業を、宮城県からの委託事業として平成23年度より実施している。この取り組みは東北大学精神科との共同で行っており、当センターの所在地である名取市にちなんで名取EIプロジェクトと称している。当院でのサービス構築の中で浮かび上がった問題点やその際行った工夫などについて考察し、早期介入サービスの裾野を拓げる一助としたい。

### I. 名取EIプロジェクトの背景

当院は昭和32年開設の公立単科精神科病院で宮城県中央南部の太平洋岸に位置する名取市（人口約7万人）にあり、主な通院圏は、隣接する仙台市や県南部で、都市部、農村部の両方が含まれる。県の基幹病院として救急・急性期医療、地域移行、地域精神保健活動などに取り組み、宮城県唯一の精神科救急入院料病棟（54床）を有し、精神科救急の拠点となっている。

DUPはその施設やその施設が所在する地域の早期介入サービスを反映する重要な指標であり、その調査はシステム構築に有用な情報を与えてくれる。当院のDUP調査結果（平成20年10月1日～平成21年6月30日）によれば、平均が10.5月、中央値が3.0月であり、従来の報告<sup>3)</sup>と比べると比較的短期間であった。初回サイコーシスの受診経路は警察経由が多く、また入院率は69.7%と高値であった。当院の24時間精神科救急体制などのアクセスの容易さや急性発症、興奮患者などの対象患者層の影響が窺われた。DUPは比較的短期間であったが、個別の事例を詳細に調査すると、長期の引きこもりなど、何らかの精神症状がありながらも顕在発症に至らず援助を受けられなかった例が多数でいわゆる長期DUI〔前駆期を含めた未治療期間（duration of untreated illness）〕列の存在やその後の治療中断への要因ともなりえる警察経由や強制治療により精神科医療が始まる列が多数といった問題も認められた。

こうしたDUP調査結果から、DUPだけでなくDUIについても着目し、顕在発症前の早期介入、

地域社会での教育・啓発やプライマリケアの従事者への教育といった早期介入のためのシステム構築の必要性が浮かび上がった。

### II. 名取EIプロジェクト開発過程

当院は各医師が周辺市町村の精神保健指導医を兼務し、積極的な訪問看護、地域の保健師などの支援者を含めたカンファレンスを定期的に行い、入院早期から社会復帰を目指す医療、地域との密接な連携、治療指針に基づくチーム医療を実践してきた歴史がある。こうした背景の中で前述のDUP調査の結果を踏まえ、平成21年4月に院内に早期精神病についてのワーキンググループを設置し、早期精神病に対する包括的な入院治療プログラムの作成を開始した<sup>5)</sup>。その後、平成21年10月に宮城県の精神保健福祉審議会に若年者対策検討部会が設置され、医療・保健分野のみならず、教育や福祉関係者も参加し、早期介入サービスについて県として取り組む体制について検討が進められた。この部会での検討結果を踏まえ平成23年7月に県の試行事業として名取EIプロジェクトが開始された。

### III. 名取EIプロジェクトの内容と開始後の経過

名取EIプロジェクトの目的は精神病性障害の顕在発症から早期（～5年）の臨界期<sup>1)</sup>に焦点をあて、若年患者とその家族のニーズに合わせた包括的な診療・支援体制を地域を基盤として構築することである。まず当院周辺の名取地区において、支援体制の構築に必要な事業をモデル的に実施し、その効果を検証する作業を開始した。本プロジェクトの中身は、①早期発見・早期介入の手段として高校での普及啓発活動、②アクセスの改善を目指したユース専門外来の立ち上げ、③臨界期支援の強化として初回サイコーシスへの心理社会的介入プログラムの導入の3つである。

#### 1. 高校での普及啓発活動

この活動は、現在、市内の3つの高校をモデル校として行っている。具体的には医師、精神保健

福祉士の2名が各学校に出向き、既存の「ユース連携委員会」(養護教諭, スクールカウンセラー, 管理職, 学年主任, 担任が参加し問題行動がある学生について検討する会)に助言者として各校隔月1回2時間程度参加し、精神疾患全般に関する知識提供の講演と個別ケースの相談を行っている。講演に関しては正確な知識提供は当然であるが、わかりやすさと楽観的な視点を重視し、精神疾患の特異的な部分の強調ではなく、一般的な要素や健康的な部分の説明も行うことを基本としている。早期治療の有効性の理解だけでなく、精神疾患のスティグマの軽減も大切な目的である。個別ケースのコンサルテーションにおける1回の相談数は0~15事例で、主な相談内容は不登校, 対人関係に悩む生徒への対応, 非行, 抑うつ, 保護者への対応の仕方, 震災関係の相談などであった。一方で、精神病圏の問題が相談に上ることはほとんどなく、教員を介した学校現場への介入では問題が表面化しにくい印象がある。

高校との連携での問題点は、①学校組織特有の情報共有の困難さ、②教員は内面ではなく表面に出た問題行動に注目しがち、③精神保健に関する知識・理解の不十分さ、④医療への不信感などが挙げられる。

当初は生徒への直接の啓発を考えていたが了解が得られなかった。教員の精神保健への関心は高いが、日常業務で多忙なため、積極的な関与を求めることは容易ではなかった。学校との連携を開始するためには、医療と教育領域における制度や文化的な違いを含めた様々な障壁があった。このため、まず上位組織である県の教育課に事業の説明を行い支援を得ることで教員が参加しやすい構造を作ることとした。組織同士の連携においても関係作りが重要であり、まずは学校側のニーズを中心に対応するように工夫した。

連携を模索する中で感じられたのが、教育関係者の精神医療へのある種の不信感である。この不信感を払拭するためには精神医療側から知識や理解を深めてもらうための働きかけが必要であった。また、教育機関には進路を決めていくという

役割があり、客観的な行動が重視されるため、問題行動・非行という側面に注目が集まる傾向が強かった。生徒の内面的な変化に関しても注意が向くようにするためにも、こちらからの働きかけが必要であった。連携を促し、コミュニケーションを円滑に進めるためには、お互いの専門性や目標設定の違いに配慮しながらも、協働的に問題解決を図ることを意識したケースカンファレンスが有用であると感じられた。

我々の方針としては、問題のある事例についても、できるかぎり学校現場での対応を目指した。しかし、それだけでは困難な事例もあり、精神保健福祉士による柔軟な相談体制や専門外来へのアクセスを確保するようにした。連携にはタイムリーな情報交換とトリアージ、調整が重要であり、コーディネーターの役割が不可欠である。今回は精神保健福祉士がその役を担ったが、こうしたコーディネーターの育成は今後の課題である。

本プロジェクトにより教員の精神疾患への知識向上や相談、受診件数の増加を含め一定の成果はあったが、学校においては精神保健活動を進めるための環境が必ずしも十分ではないという現状も浮き彫りになった。オーストラリアで行われている学校精神保健増進プロジェクト Mind Matters<sup>6)</sup>のように、教員研修の質を高めた上での精神保健啓発授業の実施やスクールカウンセラー、スクールソーシャルワーカーの活用を含めさらなる検討が必要である。

## 2. ユース専門外来の立ち上げ

当院のユース専門外来は地域との連携を重視して活動することとし、under19 外来と名付けた。目的はユース世代の診療・相談システムの強化であり、対象年齢は15~19歳である。受診への紹介元は教育機関、市町村、保健所、相談機関などに制限し、多職種による調整会議で受け入れを判定することとした。外来体制は担当医師1名、精神保健福祉士2名で、新患は月曜日午前2枠で再来は火曜日午後とした。精神病圏の事例は初回サイコース治療プログラムを導入する体制にした。

平成 23 年度の実績は、新患数が約 3 名/月、再来患者数は約 20 名/月であり、再来患者数は増加傾向にある。

ユース専門外来開始にあたって最初に検討したことは、当院は伝統的な公立単科精神科病院であり、地域の若者が受診するにはスティグマに伴う障壁を少なくする必要があった点である。この点を考慮し、専門外来の名称を工夫し、設備に関しても若者にできるだけ受け入れられやすいように専用の待合、診察室を準備するなど配慮を行った。開始後の問題点として予測されたのは、医療モデルには収まらない多様なニーズに応えるためのマンパワー不足である。その対応策として本プロジェクトにおいては相談記録に基づいた多職種によるトリアージを行い、また受診経路を制限した。紹介元の教育機関の職員や保健師などを治療参加させ、専門外来がケア会議の場でもあるようにし、相談機関・地域・病院・家族・本人がチームを作る形での支援と診療を進めることを目標としている。今後も学校・地域において、関係者との事例を共有していく中で、精神保健活動を進めるための基盤作りを継続的に進めることが必要と考えている。

### 3. 初回サイコーシスへの心理社会的治療プログラム導入

今回のプロジェクトにおいては英国 IRIS (Initiative to Reduce the Impact of Schizophrenia) の治療指針<sup>2)</sup>を参考に初回サイコーシスへの治療プログラム (表 1) を作成した。サービスの基本理念は病相特異的 (phase-specific)、集中的 (intensive)、包括的 (comprehensive)、個別的 (individualized) な治療サービスの提供である。構造としては多職種チームによるサービスであり、対象者には専属キーワーカー 1 名が割り当てられ、ケースマネジメントが行われる。キーワーカーの主な業務は、多職種チームの中心となり包括的なアセスメントを行い、それに基づいてケアプランを作成し、家族支援、心理教育・認知行動療法的アプローチ、復学・復職支援などを施行す

表 1 初回サイコーシスへの治療プログラム：  
病相特異的、集中的、包括的、個別的な  
治療サービスを提供

- ・若年者に焦点をあて、治療関係の成立・維持を重要視
- ・低用量の薬物療法と、最大限に配慮された制限の少ない治療環境
- ・介入直後から通院後まで一貫して関わるキーワーカーを個別に配置
- ・包括的なアセスメント・カンファレンスによる個別のケアプランを展開
- ・より侵襲の少ない急性期心理教育の実施 (診断の不確かさを容認)
- ・再発予防プログラムの作成
- ・早期作業療法・認知行動療法的介入
- ・家族指向的アプローチ
- ・就学・就労支援

英国 IRIS (Initiative to Reduce the Impact of Schizophrenia) の治療指針を参考

ることである。キーワーカーは職種を固定せず、精神保健福祉士、心理士、看護師、作業療法士などが担当している。キーワーカーが施行する標準的な心理プログラムは計 10 回、1 回 30 分程度である。受診後の過程を図 1 に示した。

このようにこのプログラムの中心はキーワーカーである。そのキーワーカーからは表 2 に示すような課題が挙げられた。広い意味で技術的な面での課題が挙げられているが、特に当院においては強制入院などから治療が始まる場合も多く、関係作りに難渋している。また、地域の資源、ネットワークの問題も挙げられた。いまだ地域において若者向けサービスは不十分であり、院内で対応せざるを得ない部分が多いのが現状である。また、精神医療におけるキーワーカーの役割や位置づけなどの問題も挙げられた。海外ではキーワーカーは専任で、ケースロードを決めていくのに対し、本プロジェクトにおいては兼任で一般業務に付加的な形で行っていることも課題である。

このような課題に加え、早期介入サービス導入においては従来の古典的な枠組みからのパラダイム転換が必要である (図 2)。これらは早期介入サービスのみならず一般精神科医療においても取り組むべき課題であり、今回の取り組みにおいてすぐに実践することは容易ではない。再発を繰り返

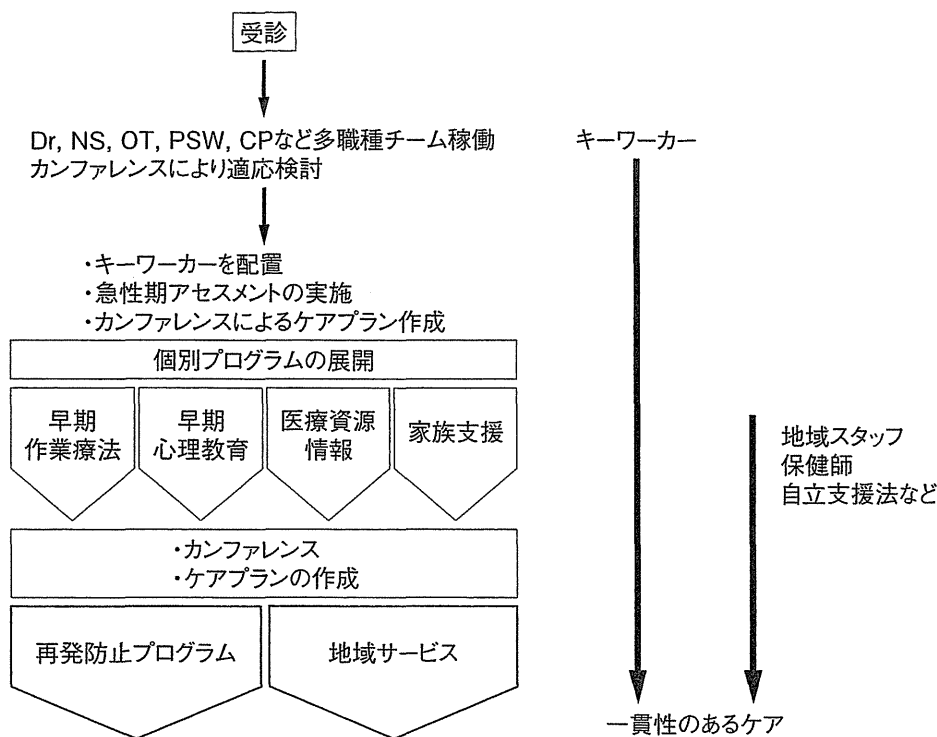


図 1

表 2 キーワーカーから挙げられた課題

<ul style="list-style-type: none"> <li>・初発特有の心理（喪失感，恥辱感など）をどのように取り上げ，向きあっていくか</li> <li>・初発・若年者は支援者に頼らず自分で何とか対処しようとする人が多い；否認，抵抗，自立心</li> <li>・治療中断時の対応指針が不明確</li> <li>・初回の病名告知，若年者への情報提供型心理教育の困難さ</li> <li>・強制入院・行動制限から治療開始した場合の治療関係構築の困難さ</li> <li>・若年者の就学・就労支援体制</li> <li>・若年者，初発例における地域との連携，概念の共有</li> <li>・一般業務と並行した役割は，業務量が過重</li> <li>・キーワーカーの役割：従来の精神科医療では概念の共有が難しく，本人・家族だけでなく病院スタッフにさえも浸透しなかった</li> <li>・再発の経験がない患者に，「再発を予防する」という関わりにどれぐらいリアリティを持たせることができるかが課題</li> </ul>
--

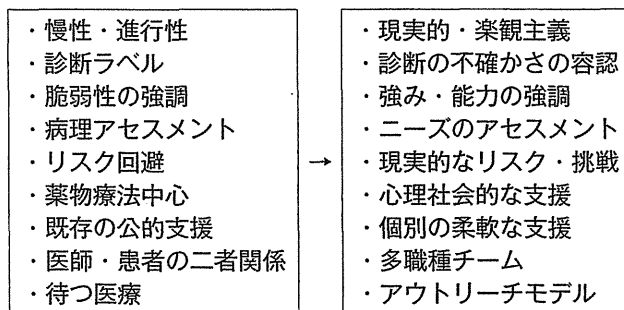


図 2 EI サービスへのパラダイム転換

返している患者と初回サイコーシスの若者が同じ病棟に混在する中では，若年患者が過ごしやすい環境を整えたり，スタッフの中に楽観主義を醸成していくことは容易ではない。患者の問題点や脆弱性に注目してしまい，ストレンクスを見つけて

いく作業はおろそかになりがちである。就学や就労を進めていく際に，現実的な課題やリスクを抱えながらも挑戦的に支援を進めていくための多職種チームやアウトリーチによる体制は不十分である。チーム内のメンバー構成や役割，この活動に費やす時間の確保，薬物療法や心理社会的介入のスキルの習得などについての問題を1つずつ整理していく必要もある。

こうした様々な課題に取り組むために試行錯誤を事例ごとに繰り返しているのが現状であるが，少しずつ人材育成，研修体制を整備している。本

プロジェクトでは東北大学精神科の早期精神病グループの協力を得て、隔週での事例検討会、月1回のスーパーヴァイズ、年3回の研修会やワークショップを実施している。また、先駆的な取り組みを行っている三重県立こころの医療センターや東京都立松沢病院などの国内施設への見学・視察研修を実施した。キーワーカーの院内資格制度の設立についても現在、検討中である。今後は、早期介入に取り組んでいる他の施設との連携が可能となるように国内の環境が整っていくことを期待したい。

通常精神医療に早期介入サービスを付加的に実施する困難さはあるが、本プロジェクトが当院の一般診療に与えたポジティブな影響や今後の方向性と結びついたメリットも大きい。たとえば、初発あるいは早期段階といった1人1人の患者の経過に応じた治療を行っていくことの大切さを再認識し、このための診療体制を強化したり、ケースマネジメントに基づくチーム医療体制の強化や多職種訪問機能などのアウトリーチサービスの強化、デイケアの機能分化、就学・就労支援体制の強化を早期介入サービスに取り組む中で具体的に検討し前に進めていくための努力が始まりつつある。

### おわりに

我々が実施している早期介入サービスは発展途上の段階にある。また、現時点では期間限定の試行的なプロジェクトであり、継続性は担保されていない。今後は、早期介入サービスに関する研修

体制を強化し人材育成とマンパワーの確保を図るとともに、医療・保健・福祉の連携をさらに推進し、地域における若者への包括的な支援体制を構築することが必要である。診療報酬による医療経済的な裏づけは継続性の確保には不可欠である。早期介入サービスの質を高めていくためには、若年患者とその家族のニーズをくみ取り、サービスの有効性を評価し、より効果的な支援体制の開発を行うための調査や研究が必要であり、地域に即したガイドラインの作成が必要と思われる。

### 文 献

- 1) Birchwood, M., Todd, P., Jackson, C.: Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*, 172 ; 53-59, 1998
- 2) Initiative to Reduce the Impact of Schizophrenia (IRIS) : <http://www.iris-initiative.org.uk/>
- 3) Jackson, H., McGorry, P., eds.: *The Recognition and Management of Early Psychosis : A Preventive Approach*, 2nd ed. Cambridge University Press, New York, 2009 (水野雅文, 鈴木道雄, 岩田仲生監訳: 早期精神療法の診断と治療. 医学書院, 東京, 2010)
- 4) Marshall, M., Lockwood, A., Lewis, S., et al.: Essential elements of an early intervention service for psychosis : the opinions of expert clinicians. *BMC Psychiatry*, 4 ; 17, 2004
- 5) 松本和紀, 宮腰哲夫, 伊藤文晃ほか: 統合失調症に対する早期介入. *精神医学*, 50 ; 227-235, 2008
- 6) 白井由美, 川上俊亮, 河上 緒ほか: マインドマターズ-オーストラリアの学校保健プロジェクト, 「こころの疾病を理解する」, *こころの科学*, 144 ; 135-143, 2009

**Natori EI Project : The Early Intervention Project for Psychiatric Disorders  
by the Miyagi Psychiatric Center**

Takashi ONO<sup>1)</sup>, Syunichi FUNAKOSHI<sup>1)</sup>, Yoshihisa KAKUTO<sup>1)</sup>, Hiroshi TANIGUCHI<sup>1)</sup>,  
Kyoko TAKAMATSU<sup>1)</sup>, Ryo NOMURA<sup>1)</sup>, Nobuhiro YOKOKAWA<sup>1)</sup>, Kazuko SAITOU<sup>1)</sup>,  
Akemi KAYAMA<sup>1)</sup>, Nanako ISHIGURO<sup>1)</sup>, Noriyuki OMURO<sup>2)</sup>, Masahiro KATSURA<sup>2)</sup>,  
Yumiko HAMAIE<sup>4)</sup>, Akira KODAKA<sup>1)</sup>, Kazunori MATSUMOTO<sup>3)</sup>, Hiroo MATSUOKA<sup>2)</sup>

1) *Miyagi Psychiatric Center*

2) *Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine*

3) *Department of Preventive Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine*

4) *Department of Psychiatry, Tohoku University Hospital*

Attempts to promote early intervention (EI) for psychiatric disorders are becoming accepted worldwide. Although several attempts at EI have begun in Japan, this movement is still limited, and the development of concrete EI services suited to individual regions is required. At the Miyagi Psychiatric Center, the “Natori EI project” is being carried out with the aim of improving the mental health of young people. This project involves three activities: consultation and mental health promotion in high schools, specialized outpatient clinics for young people, and psychosocial intervention for first-episode psychosis. There are many difficulties in building a system to support this kind of EI within the framework of the conventional medical care system; it is necessary to sort out issues such as collaboration with government and educational institutions, sharing the basic principle of EI, medical economic problems, ensuring manpower, and staff training system.

<Authors' abstract>

<**Key words** : early intervention, mental health promotion, first-episode psychosis>

---



## コピー数変異と統合失調症

小野 慎治\* 黒滝 直弘\* 木下 裕久\*  
小澤 寛樹\* 今村 明\*

抄録：ヒトの多様性にはさまざまな遺伝的要素が関与しており，コピー数変異 copy number variation (CNV) もその大きな要因の1つとして知られている。現在，ゲノム解析技術が飛躍的な進歩を遂げ，コピー数の解析もゲノムワイドに行われるようになっており，疾患に関与するコピー数異常も少なからず存在することがわかってきた。統合失調症においても，その例外ではなく，複数の大規模なコピー数研究によって1q21.1, 2p16.3, 3q29, 7q36.3, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.1, 22q11.2といった領域が候補領域として挙げられている。今後さらなるゲノム解析技術の進歩によって，将来的には，患者個人ごとの治療標的を明らかにしたテーラーメイドに近い治療が行われる可能性も考えられる。

精神科治療学 26(11) ; 1387-1393, 2011

Key words : schizophrenia, copy number, DNA microarray, microduplication/microdeletion

## I. はじめに

ヒトの多様性にはさまざまな要素が関与しているが，コピー数変異 copy number variation (CNV) もその大きな要因の1つとして知られている。コピー数変異とは，ゲノム上のある領域に着目した場合に，通常両親から1つずつもらって2つの同領域（2コピー）をもっているところ，重複や欠失などで3コピー以上や1コピー以下になっている場合をいうが，かなり多

くの頻度で存在することが，ここ数年で飛躍的に進歩したマイクロアレイ研究の結果，わかってきた。トリソミーや一塩基の挿入，欠失を広義のコピー数変化として捉えたとすると，コピー数の変化の中でGバンド法などの染色体検査で可視的となり，わかりやすいものとしてダウン症候群に代表されるトリソミーが挙げられるが，基本的に染色体単位で重複することは頻度的にそう多くはなく，1kb以下の短いコピー数変異が主である。基本的にコピー数変異をきたす領域の長さとは頻度は反比例の関係にあるとされていて（図1），兩個人間で一塩基多型（SNP）とコピー数多型の頻度を比べた場合，一塩基多型よりもかなり多くコピー数多型が見つかることになる<sup>3)</sup>。裏を返せば，点変異で説明できない遺伝性疾患を解明しうる可能性があることに繋がり，今後さらなるコピー数の研究が進んでいくものと思われる。

Copy number variants and schizophrenia.

\*長崎大学病院精神神経科

〔〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1〕

Shinji Ono, M.D., Ph.D., Naohiro Kurotaki, M.D., Ph.D., Hirohisa Kinoshita, M.D., Ph.D., Hiroki Ozawa, M.D., Ph.D., Akira Imamura, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Nagasaki University Hospital. 1-7-1, Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki, 852-8501 Japan.

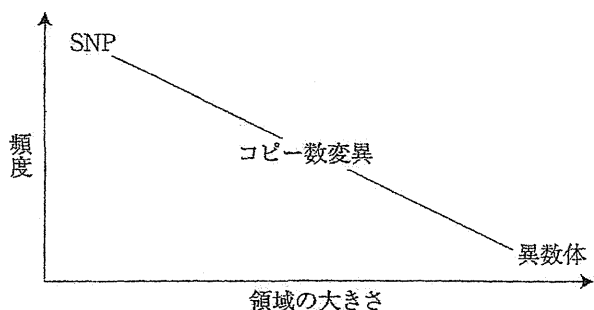


図1 コピー数変異の大きさと頻度の関係 (文献3より引用)

## II. コピー数と疾患

コピー数の変化の多くは先述の通り、多様性に関与することがほとんどで、疾患因となるものは少ない。ただ、なかには疾患因となりうるものがあることが近年わかってきた。コピー数の変化が疾患をきたす例として遺伝性圧脆弱性ニューロパチー (HNPP) とシャルコー-マリー-トウス病1型 (Charcot-Marie-Tooth disease type I : CMT Type I) の関係が挙げられるが、この2疾患はともに脱随型の遺伝性運動ニューロパチーというカテゴリーに分類され、共通した症候をもちながら、微細な症状が異なる疾患である。遺伝研究の結果、前者は *PMP22* 遺伝子の欠失、後者は *PMP22* 遺伝子の重複が原因であることがわかった<sup>19)</sup>。この *PMP22* 遺伝子のように遺伝子コピー数依存的に表現型が異なる2つの疾患を呈することもあることがわかり、この事実を単純に解釈すれば、遺伝子量依存的に疾患を呈する場合があると理解できる。精神疾患の多くは、このように単一遺伝子のコピー数異常で説明できるものは少ない。このことは、精神疾患の複雑さ、多様さを物語っている一部分でもあると思われる。ここ数年、自閉症スペクトラム障害の成因におけるコピー数異常の関与についての報告は多い。なかでも15番染色体15q11-13領域 (プラダー-ウィリー症候群とアンジェルマン症候群の責任領域としても知られる) では、多くの自閉症との関連を示した論文があり、また広島大学の内匠らは、この領域を重複させることによって、自閉症モデルマウス

作成に成功した<sup>14)</sup>。

## III. CNV と統合失調症

コピー数異常と精神疾患との関連が知られることになったのはデイ・ジョージ症候群の原因として知られていた22番染色体長腕の一部の欠失、つまり22q11.2欠失症候群によってである<sup>9)</sup>。この領域の欠失は、かなり高い頻度で多彩な精神症状を呈することが知られているが、統合失調症様の症状をきたす症例もあって、統合失調症とコピー数異常の関係が深いのではないかと思われてきた。その後、ゲノムワイドにコピー数を探索可能にしたマイクロアレイの登場により、2008年からコピー数と統合失調症に関する報告が増えてきた。

Walsh らは2008年に、18歳以上発症の患者群76名、18歳以下発症の患者群150名、そして対照群268名に分け、それらの群を対象に複数プラットフォームのマイクロアレイを用いて、コピー数変化を検出した。そのコピー数変異のある領域からCNVによって断絶される遺伝子に着目、つまりそれぞれのブレイクポイントに遺伝子を含んでいるもののみを抽出し、その差を検討した。結果として若年発症群は20%、成人発症群は15%、対照群は5%と、有意に患者群に多く、しかも若年発症群に限るとさらに多いという結果を示した<sup>21)</sup>。また、これらブレイクポイント上に存在する遺伝子はすべて脳の発達に重要なネットワーク上にあることを示しており、複数の染色体にわたり多くの領域で統合失調症に関係しているコピー数変異領域を見出した。さらにこの論文では、ある患者で *ERBB4* 遺伝子と *SLC1A3* 遺伝子の欠失、特に後者では fusion 遺伝子が存在することをシーケンシングで確認している。続いて、Xu らは、統合失調症孤発例152名の患者群と正常対照群159名を Affymetrix 社 SNP array を用いてコピー数解析を行い、孤発例は *de novo* の CNV が対照群に比べて約8倍も多く存在することを示した<sup>22)</sup>。またこの論文で、*RAPGEF4* 遺伝子の欠失と *CIT* 遺伝子の重複が統合失調症の発症に関与することも明らかにした。McCarthy らは、2009年に大規模なコホート研究を発表し、そのなかで自閉症の責

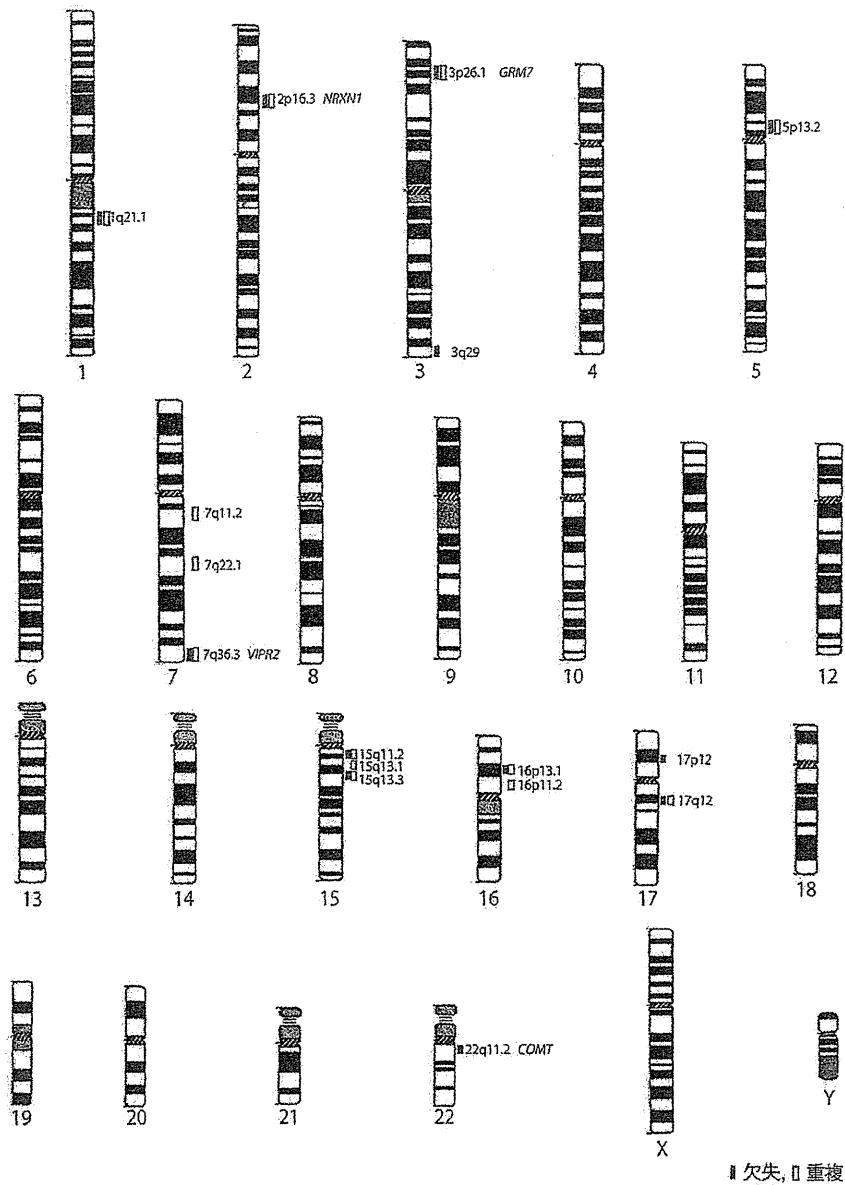


図2 統合失調症に関連した主なコピー数変異 (文献3, 18より改変)

任領域として知られていた16p11.2内の微細領域の重複が統合失調症患者で健常者に比して14.5倍の発症リスクがあると示している<sup>19)</sup>。我々は統合失調症の一卵性双生児不一致例においてペア解析を行ったが、双生児間でコピー数の違いは認められなかった<sup>19)</sup>。その後もさらにさまざまなコピー数と統合失調症に関する研究が行われ、複数の研究で異なる複数の領域が、共通して見出されている。以下にそれらホットな領域を挙げる (図2, 図3)。

1. 1q21.1

2008年, Walsh らの報告によって関与が示された<sup>21)</sup>。続いて同年の Nature 誌に掲載された The International Schizophrenia Consortium による3,391名の統合失調症患者と3,181名の健常者群を用いた大規模研究でも同領域が再びスポットライトを浴びている<sup>7)</sup>。また, 520名の統合失調症患者を用いた2009年の Kirov らの Affymetrix 社 500K マイクロアレイを用いた研究でも大きな欠失が, また数千名の患者を用い2段階の確認を行った Stefansson らの報告でも微細な欠失が同領



域内に確認され、再現性を示している<sup>10,19)</sup>。

## 2. 2p16.3

Walshらの報告によって示され、その後もKirovらの報告や日本人を対象とした池田らのAffymetrix社 SNP array 5.0を用いた報告でも同領域が示された<sup>5,10,21)</sup>。またこの領域にNRXNI遺伝子が含まれていることは興味深い。NRXNI遺伝子はKimらによって自閉症との関連が示されたが、2009年にRujescuらは、NRXNI遺伝子に焦点を当て、健常者に比べて統合失調症患者に有意にNRXNI遺伝子内の欠失や重複が多いことを示している<sup>9,17)</sup>。

## 3. 3q29

Walshらの報告によって示され、続いてLevinsonらの3,945名の統合失調症患者を用いた研究によって、この領域の1.6Mb欠失が確認された<sup>12,21)</sup>。

## 4. 7q36.3

Kirovらの報告によって大きな欠失と統合失調症との関連が示されたが、その後Levinsonらの報告でこの領域内にあるVIPR2遺伝子のコピー数異常が疾患原因遺伝子ではないかと示唆された<sup>10,12)</sup>。続いてVacicらは、この領域の微小重複が統合失調症患者8,290名中29名に存在し、一方健常者では7,431名中2名と、患者群で有意に多いことを示した<sup>20)</sup>。さらに、患者群の微小領域の重複すべてが、すでにLevinsonらによって示唆されていたこの領域内に存在するVIPR2遺伝子の近傍にあることに着目し、重複が認められた患者のリンパ芽球でVIPR2 mRNAが有意に増加していて、細胞内cAMPが増加していることを示した。Vacicらは、このVPAC2受容体が新たな統合失調症治療薬の標的になる可能性がある結論づけている。

## 5. 15q13.3

この領域は先にも述べたが、アンジェルマン症候群とプラダー-ウィリー症候群の疾患因となることで知られ、重複によって自閉症のモデルマウスが作成された領域であるが、コピー数異常から

てんかんや精神遅滞、顔面形成異常など、さまざまな臨床症状を呈することも知られている。統合失調症においても、2008年のNature誌に掲載された2つの大規模研究(The International Schizophrenia Consortium, Stefanssonら)によってこの領域の欠失と疾患の関与が示され、この領域内にあるニコチン性アセチルコリン受容体に関わるCHRNA7遺伝子が候補遺伝子として挙げられている<sup>7,19)</sup>。

## 6. 16p11.2

Walshらの報告、続いてThe International Schizophrenia Consortiumの報告によって、この領域の重複との関与が示され、その後もVacicやGlessnerらの報告でも再現性が示された<sup>4,7,20,21)</sup>。前述にもあるが、McCarthyらの報告でさらに領域が600kbp(28遺伝子を含む)まで狭められ、この微小領域の重複が14.5倍の統合失調症発症リスクをもつことが示された<sup>13)</sup>。

## 7. 16p13.1

自閉症の候補領域として知られていたこの領域はKirovらの報告によって、欠失と統合失調症との関連があることが2009年に示された<sup>10)</sup>。池田らの日本人での解析でも同領域の欠失との関与が示されている<sup>9)</sup>。Fullstonら、Ingasonらによっても同領域と統合失調症との関与が指摘されている<sup>2,6)</sup>。

## 8. 22q11.2

この領域の欠失は前述の通り、デイ・ジョージ症候群、軟口蓋心臓顔貌症候群の疾患因となることが知られているが、精神遅滞や自閉症、なかには統合失調症のような症状など多彩な精神症状を呈することで、コピー数という概念がまだ浸透していない1990年代から、統合失調症との関与が示唆されてきた領域である<sup>9)</sup>。この領域の欠失と統合失調症との関連を示した報告は枚挙にいとまがないため、ここでは割愛させていただく。

## IV. CNV の解析

DNA マイクロアレイは近年のゲノム研究において重要な役割を担っており、コピー数解析にも多く利用されてきた。従来の FISH 法などの解析方法は意図する限られた一部分しか検査できないが、マイクロアレイはゲノム DNA を一度に調べられ、かつ精度も高い。搭載しているプローブの数によっては数 kb 単位での欠失、重複が検出可能な、つまるところゲノムワイドに俯瞰、検出可能なツールである。断片化したゲノム DNA を増幅して、ゲノム全体をカバーするたくさんのプローブ (~100万個) を搭載したスライドガラス上で競合ハイブリダイゼーションさせ、得られた結果を専用のスキャナーで解析、そして数値化することで、その比較を描出し、欠失や重複領域を検出するものである。マイクロアレイには複数の製品があるが、それぞれ特性が異なる。SNP array はコピー数解析用のプローブとともにジェノタイプを特定できる SNP プローブを搭載していて、SNP プローブから割り出されるジェノタイプをもとに LOH (loss of heterozygosity) を検出することも可能であり、コピー数解析の結果と合わせて UPD (uniparental disomy) の検出も容易に行うことができる。解析に用いる対照群の選択も非常に重要な要素であり、HapMap project のウェブサイトから民族ごとの正常対照群を入手することができる。一方、アレイ CGH (comparative genomic hybridization) はコピー数解析に特化したマイクロアレイで2つのサンプルを異なる蛍光で競合ハイブリダイズする手法である<sup>1)</sup>。ただし、この手法ではジェノタイプの解析はできないため LOH や UPD の解析は不可能である。

現在は、マイクロアレイがコピー数解析の主流であるが、近年、次世代シーケンサーが複数社から開発されており、断片化したリードの深さによってコピー数を測定することが可能である。これまでのマイクロアレイよりさらに微細な一塩基レベルでのブレイクポイントの検出が可能になると思われる。

## V. CNV の形成機序

ヒトの DNA は2本鎖であるが、放射線などの有害物質により、その2本が同時に損傷を受けてしまったときに修復機構が働くことになる。その修復機構のうち、広く知られているのが、相同組換え (homologous recombination: HR) と非同末端再結合 (non-homologous end joining: NHEJ) である。相同組換え (HR) は切断部の修復に鋳型としてまったく同一か、もしくはよく似た配列を利用する。しかしながらヒトゲノムには、LCR (low copy repeats) のようによく似た配列を持つ領域が多く、組換えの際に重複、欠失、逆位等が起こりうる<sup>11,18)</sup>。実際、ヒトゲノム上にはある遺伝子と同じような配列の関連遺伝子や偽遺伝子が数多く存在しているが、これらは重複の痕跡であるのかもしれない。組換えのホットスポットに多くの関連遺伝子や偽遺伝子が存在することもこの推察を支持している。HR の多くは無害であるが、時に疾患に結び付く重複や欠失を起こしうる<sup>11,18)</sup>。一方、非同末端再結合 (NHEJ) は切断された断端をつなぐものであり、シンプルであるがゆえに変異や欠失を生じやすい。ヒトゲノム上の多くを占めるのはコーディングされない領域であるので、その多くは問題とならないとされている。このような機序で CNV は生じていると考えられる。

## VI. おわりに

統合失調症と CNV について概説した。近年のゲノム研究から、統合失調症の候補遺伝子や病態が明らかになりつつあり、神経成長などを司る遺伝子の CNV が原因として多く挙げられている。これまでの報告を振り返ってみると統合失調症と自閉症はオーバーラップする原因遺伝子が複数あることから、表現型、発症年齢に違いこそあれ、似たような発症機序をもつのではないかと思われる。しかしながら、この点についてはまだ不明な点が多く、今後の研究が待たれるところである。ゲノム研究によって統合失調症の病態が少しずつ

解明されれば、そこから治療標的が明らかとなつて、より治療の選択肢が増えることにもつながり、究極的にはテーラーメイドに近い治療が行われることが期待できる。

#### 文 献

- 1) Barrett, M.T., Scheffer, A., Ben-Dor, A. et al.: Comparative genomic hybridization using oligonucleotide microarray and total genomic DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101;17765-17770, 2004.
- 2) Fullston, T., Gabb, B., Callen, D. et al.: Inherited balanced translocation t (9;17) (q33.2;q25.3) concomitant with a 16p13.1 duplication in a patient with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 156; 204-214, 2011.
- 3) Girirajan, S., Campbell, C.D. and Eichler, E.E.: Human copy number variation and complex genetic disease. *Annu. Rev. Genet.*, 45; 203-226, 2011.
- 4) Glessner, J.T., Reilly, M.P., Kim, C.E. et al.: Strong synaptic transmission impact by copy number variations in schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107; 10584-10589, 2010.
- 5) Ikeda, M., Aleksic, B., Kinoshita, Y. et al.: Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol. Psychiatry*, 69; 472-478, 2011.
- 6) Ingason, A., Rujescu, D., Cichon, S. et al.: Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 16; 17-25, 2011.
- 7) The International Schizophrenia Consortium: Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, 455; 237-241, 2008.
- 8) Karayiorgou, M., Morris, M.A., Morrow, B. et al.: Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92; 7612-7616, 1995.
- 9) Kim, H.G., Kishikawa, S., Higgins, A.W. et al.: Disruption of neurexin 1 associated with autism spectrum disorder. *Am. J. Hum. Genet.*, 82; 199-207, 2008.
- 10) Kirov, G., Grozeva, D., Norton, N. et al.: Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.*, 18; 1497-1503, 2009.
- 11) Lee, J.A. and Lupski, J.R.: Genomic rearrangements and gene copy-number alterations as a cause of nervous system disorders. *Neuron*, 52; 103-121, 2006.
- 12) Levinson, D.F., Duan, J., Oh, S. et al.: Copy number variants in schizophrenia: confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and VIPR2 duplications. *Am. J. Psychiatry*, 168; 302-316, 2011.
- 13) McCarthy, S.E., Makarov, V., Kirov, G. et al.: Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat. Genet.*, 41; 1223-1227, 2009.
- 14) Nakatani, J., Tamada, K., Hatanaka, F. et al.: Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. *Cell*, 137; 1235-1246, 2009.
- 15) Ono, S., Imamura, A., Tasaki, S. et al.: Failure to confirm CNVs as of aetiological significance in twin pairs discordant for schizophrenia. *Twin Res. Hum. Genet.*, 13; 455-460, 2010.
- 16) Rosen, S.A., Wang, H., Cornblath, D.R. et al.: Compression syndromes due to hypertrophic nerve roots in hereditary motor sensory neuropathy type I. *Neurology*, 39; 1173-1177, 1989.
- 17) Rujescu, D., Ingason, A., Cichon, S. et al.: Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.*, 18; 988-996, 2009.
- 18) Stankiewicz, P. and Lupski, J.R.: Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu. Rev. Med.*, 61; 437-455, 2010.
- 19) Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S. et al.: Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455; 232-236, 2008.
- 20) Vacic, V., McCarthy, S., Malhotra, D. et al.: Duplications of the neuropeptide receptor gene VIPR2 confer significant risk for schizophrenia. *Nature*, 471; 499-503, 2011.
- 21) Walsh, T., McClellan, J.M., McCarthy, S.E. et al.: Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320; 539-543, 2008.
- 22) Xu, B., Roos, J.L., Levy, S. et al.: Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat. Genet.*, 40; 880-885, 2008.

## &lt;症例報告&gt;

## 初発統合失調症患者に対するクエチアピン単剤の有用性

— 至適用量を考慮して —

木 下 裕 久<sup>1</sup>・野 畑 宏 之<sup>2</sup>  
 野 中 俊 輔<sup>1</sup>・赤 澤 彩 織<sup>1</sup>  
 久 保 達 哉<sup>1</sup>・磨 井 章 智<sup>1</sup>  
 黒 滝 直 弘<sup>1</sup>・小 澤 寛 樹<sup>1</sup>  
 中 根 秀 之<sup>3</sup>

## はじめに

第二世代抗精神病薬の1つであるクエチアピンは、陽性症状のみならず陰性症状にも有効であり、錐体外路症状などの副作用が少ない薬剤である<sup>1)</sup>。しかし、クエチアピンは、1日用量(50~750mg)の幅が広く、患者の症状に応じた至適用量の設定が必ずしも容易ではない。これまで、統合失調症急性期の患者に対するクエチアピンの高用量への急速増量法を用いた治療効果や副作用についての報告<sup>2)~5)</sup>が国内外でなされている。ただ、すべての患者に対して高用量への急速増量による治療が適しているわけではなく、患者の状態によつて、薬剤の開始用量、目標用量、増量の方法

を考慮することが重要であると思われる。

今回、初発統合失調症患者に対して、クエチアピンの高用量(600mg/日以上)への急速増量、あるいは低用量(200mg/日)による治療が奏効した4症例を経験したので報告する。また、これまで国内で報告されているいくつかの症例報告を含めて、陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale, 以下PANSS)の陽性尺度とクエチアピンの増量方法や至適用量との関係について、若干の考察を加えた。

## I 症例提示

【症例1】25歳、女性  
 診断：妄想型統合失調症

1：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻 展開医療科学講座 精神神経科学

2：国立病院機構長崎医療センター精神科

3：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
 リハビリテーション科学講座 精神障害リハビリテーション学分野



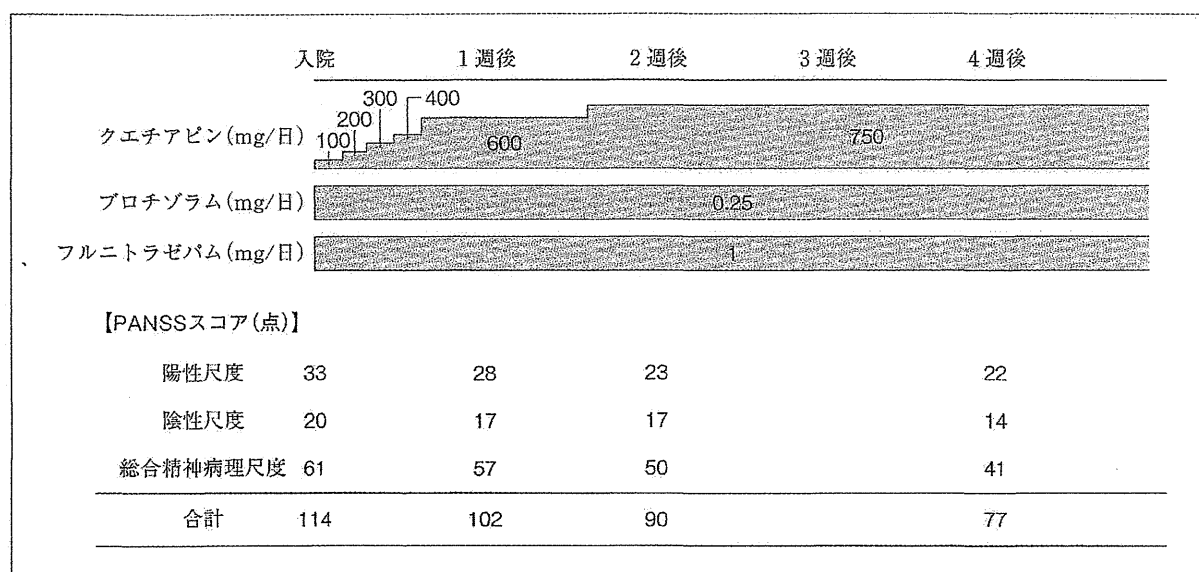


図1 〔症例1〕の入院後経過

**生活歴：**4名同胞中第2子次女として出生。成長発達に問題なし。専門学校を卒業後、地元で就労。

**現病歴：**X年3月中旬より、急に、不眠、言動にまとまりを欠くようになり、同月下旬、近くの山に逃げ込む奇異な行動が出現した。同月30日、不穏、興奮が激しく、幻覚、妄想状態にて、当科を受診し、同日に医療保護入院となった。

**入院後経過（図1）：**入院直後（PANSS陽性尺度スコア33点）より、クエチアピン（100mg/日）、プロチゾラム（0.25mg/日）、フルニトラゼパム（1mg/日）の投与を開始し、入院4日後にはクエチアピンを600mg/日まで増量した。次第に、幻覚、妄想状態は改善していったが、多弁傾向や同室者への被害妄想などが持続していたため、入院11日後に、クエチアピンを750mg/日に増量した。その後、多弁傾向が消失し、被害妄想も軽減し、入院2週後から院内外出が許可された。入院3週後から試験外泊を行い、入院約1カ月後に退院となり、外来通院となった。PANSS陽性尺度スコアは入院1週後28点、4週後22点と改善した。

**【症例2】**31歳、男性

**診断：**妄想型統合失調症

**生活歴：**3名同胞中第2子長男として出生。成長発達に問題なし。県外の大学を中途退学後、派遣社員として、国内を転々とする。

**現病歴：**X-2年（28歳時）、注察感を自覚するようになった。「部屋に誰かが侵入した」と警察に何度も被害届を出した。仕事も長く続かず、X年1月、被害届を出した警察署より、「言動がおかしい」と両親に連絡が入り、退職して帰郷した。同年2月21日、当科を初診し、入院となった。

**入院後経過（図2）：**不安、焦燥感が強く、両親や病院職員への妄想的な不信感が持続し、易怒的であった。入院直後（PANSS陽性尺度スコア32点）より、クエチアピン（100mg/日）、プロチゾラム（0.25mg/日）、フルニトラゼパム（1mg/日）の投与を開始し、入院5日後にはクエチアピンを600mg/日まで増量した。入院1週後には精神症状の改善がみられ、約1カ月後には、焦燥感、不信感が軽減していった。入院3カ月後に退院し、外来通院となった。PANSS陽性尺度スコアは入院1週後25点、4週後18点と改善した。

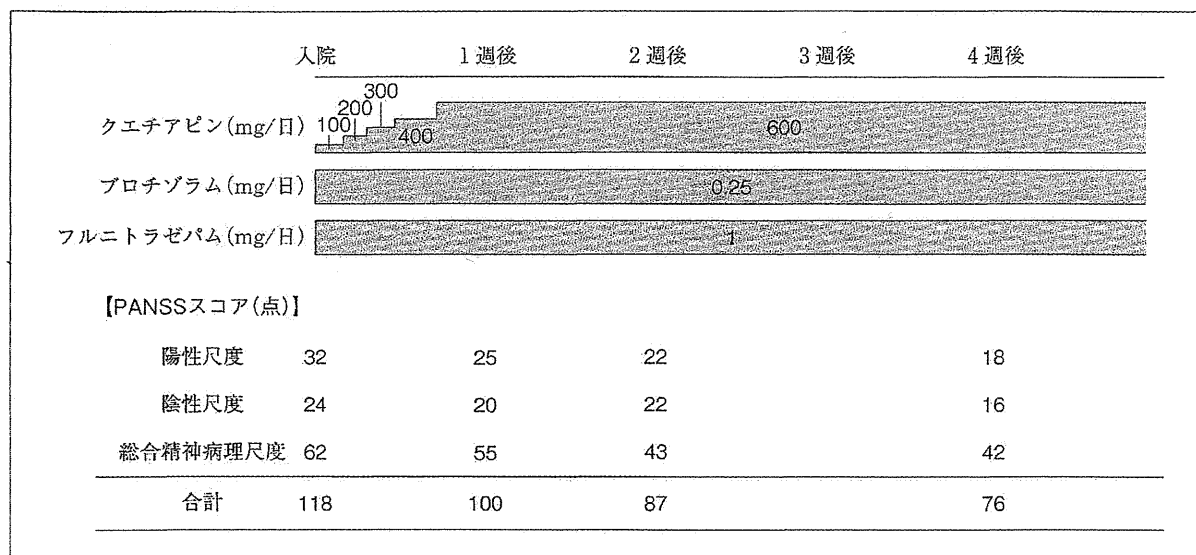


図2 〔症例2〕の入院後経過

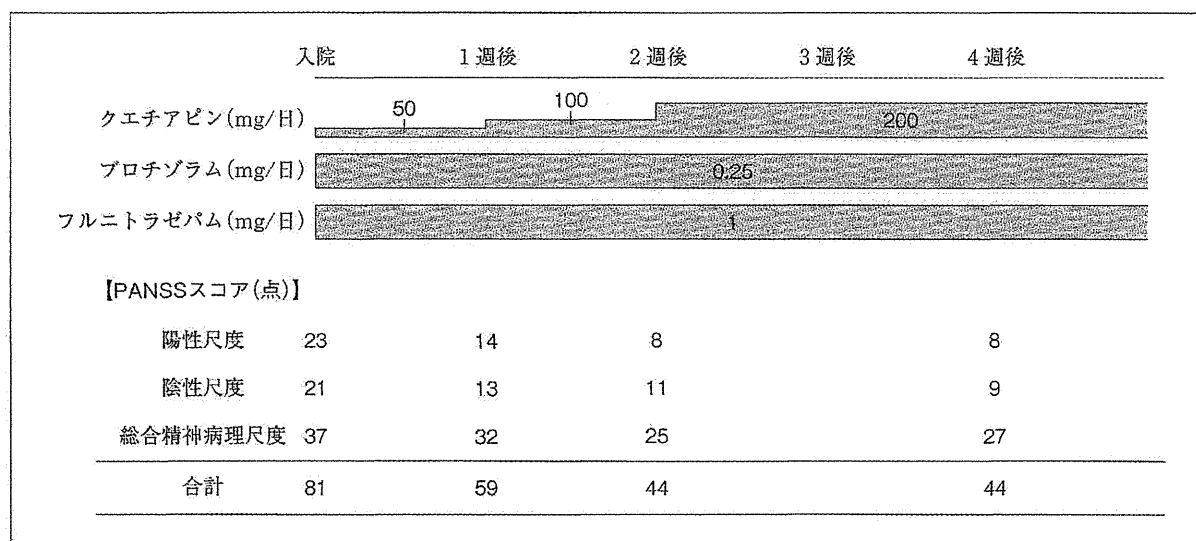


図3 〔症例3〕の入院後経過

## 【症例3】32歳, 男性

診断: 妄想型統合失調症

生活歴: 2名同胞中第2子長男として出生。成長発達に問題なし。大学卒業後, 上京して建設会社に勤務。

現病歴: X-1年(31歳時)に会社の業務が多忙となり, 不眠が出現した。近医にて睡眠薬を処方されたが症状は改善せず, 同年6月頃より, 注察感, 被害妄想が出現したため, 退

職して帰郷となった。帰郷後は症状が治まり, 自宅で過ごしていたが, X年2月より, 家族に対する被害妄想, 不眠, 不穏が出現し, 同月18日, 当科を外来初診し, 任意入院となった。

入院後経過(図3): 入院直後(PANSS陽性尺度スコア23点)より, クエチアピン(50mg/日), プロチゾラム(0.25mg/日), フルニトラゼパム(1mg/日)の投与を開始した。入院1週後, 「以前にあった嫌なことを思い出

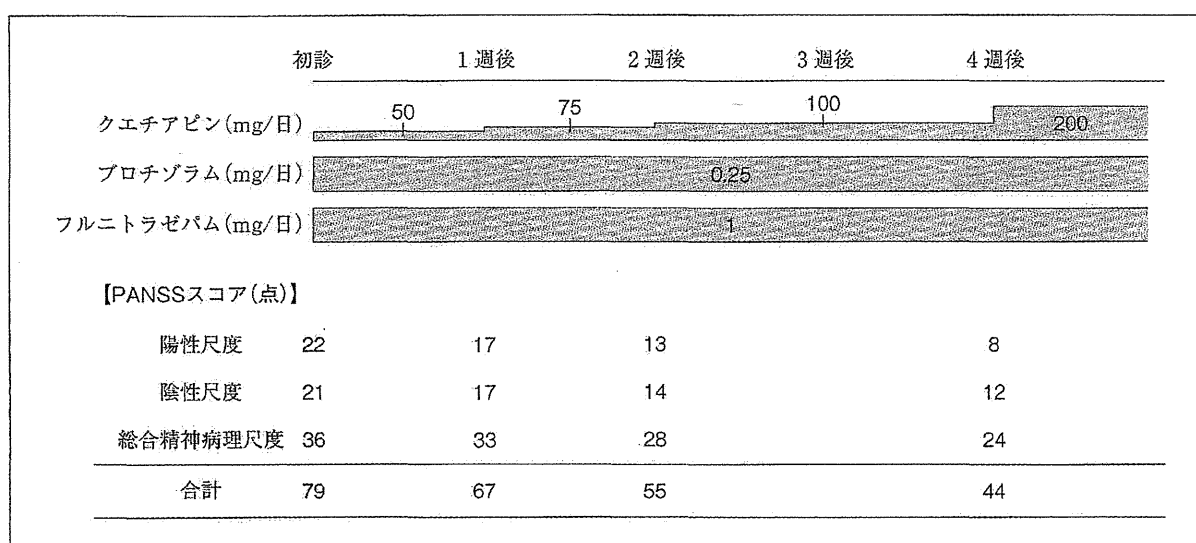


図4 【症例4】の治療経過

した」と訴え、不安および緊張感の増強がみられたため、クエチアピンを100mg/日へ増量した。詳しい内容は語らないが、本人の言う過去の嫌なことへのとらわれが持続していたため、入院2週後にクエチアピンを200mg/日へ増量した。その後、次第に不安および緊張感が軽減し、過去の嫌なことへの言及がなくなり、不眠も改善した。家族への被害妄想も軽減し、明確な幻覚、妄想は認めなかった。入院生活に問題がないため、入院約1カ月後には退院し、外来通院となった。PANSS陽性尺度スコアは入院1週後14点、4週後8点と改善した。

【症例4】28歳、女性

診断：妄想型統合失調症

生活歴：2名同胞中第2子次女として出生。成長発達に問題なし。短期大学を卒業後、地元で就労。

現病歴：X-1年11月より、夜間に人の気配を感じて不眠が出現した。X年2月に、職場で独語、空笑を指摘され、上司から職場のカウンセラーに紹介され、受診を勧められた。しかし、すぐには受診せず、同年5月に当科を受診した。

治療経過（図4）：自宅において、夜間の注察感、不眠を認め、外来でも、疎通性の低下、易怒性を認め、質問に的外れな言動が多く、思考障害を認めた。本人および家族の希望により、外来において、クエチアピン（50mg/日）、プロチゾラム（0.25mg/日）、フルニトラゼパム（1mg/日）による薬物療法を開始した（PANSS陽性尺度スコア22点）。治療開始1週後、状態はあまり変わらないが、錐体外路症状などの副作用はないため、クエチアピンを75mg/日に増量した。治療開始2週後に、本人は「もう安定しました」と言い、疎通性が若干改善したが、注察感や不眠が持続していたため、クエチアピンを100mg/日に増量した。治療開始4週後、夜の怖い感じは減り、睡眠もとれるようになったが、まだ人の気配がして、眠りが浅いと訴えが続いたため、クエチアピンを200mg/日に増量した。その後、次第に注察感が消失し、日常生活は、元の状態に戻った。現在、外来通院中である。PANSS陽性尺度スコアは治療開始1週後17点、4週後8点と改善した。

## II 考 察

今回、初発統合失調症に対して、クエチアピンの急速増量法（1週間以内に600mg/日以上へ増量）を用いて治療した2症例と低用量（200mg/日）で治療した2症例について報告した。いずれの症例も、クエチアピンの単剤投与により、投与1週間後から経時的に精神症状の改善を認め、PANSSにおける陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理尺度のすべてにおいて改善がみられた。なお、今回の4症例については、採血結果などの臨床検査や理学所見においては、軽度の便秘と若干の日中の眠気以外には、重篤な副作用は認められなかった。

今回の〔症例1〕および〔症例2〕は、初診時のPANSSの陽性尺度スコアは、それぞれ33点および32点と、陽性症状が顕著な患者であり、クエチアピンの600mg/日への急速増量法が奏効した。このような顕著な陽性症状を示す統合失調症患者に対するクエチアピンの急速増量法については、その有用性を示した国内外の報告<sup>2)~5)</sup>がある。一方、〔症例3〕および〔症例4〕は、初診時のPANSSの陽性尺度スコアは、それぞれ23点および22点と、陽性症状がそれほど目立たない患者であり、クエチアピンの200mg/日の投与で効果を示している。

このように、クエチアピンの効果を最大限に引き出し、副作用を最小限に抑えるためにも、患者の状態、特に陽性症状の程度によって、クエチアピンの目標用量および増量法を考慮することが重要であると思われる。松原ら<sup>6)</sup>は、統合失調症患者（初発、未治療、服薬中止による再発）において、陽性症状が目立たない症例においては、比較的 low 用量（250mg/日以下）のクエチアピンの投与で奏効し、陽性症状の顕著な症例では、短期間で十分量（600mg/日以上）まで増量する方法が有用であったと報告している。

クエチアピン投与前後におけるPANSSスコ

アが記載されているいくつかの国内症例報告<sup>4)~6)</sup>から、クエチアピン単剤が奏効した症例を抜粋し、今回の4症例を加えた計15例を表1に示した。内訳は、治療中の最高用量として、高用量（600~750mg/日）を用いた8例（高用量群）と低用量（100~250mg/日）を用いた7例（低用量群）であった。クエチアピン投与前のPANSSの陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理尺度のそれぞれのスコアについて、高用量群と低用量群で比較してみると、陽性尺度スコアが両群間で明らかに異なっている。そこで、精神症状の重症度とクエチアピンの投与量との相関関係を検討する目的で、クエチアピン投与前のPANSSスコアと必要とされた最高用量との関係を最少二乗法にて直線近似してみると、陽性尺度スコアと最高用量との間には $R^2=0.7730$ と高い相関関係がみられた（図5）。

クエチアピンの国内開発時のハロペリドールあるいはモサプラミンとの二重盲検比較試験<sup>7)8)</sup>において、クエチアピンの1日平均投与量は、それぞれ225mg（n=97）および215mg（n=84）であり、クエチアピン投与前のPANSSの陽性尺度平均スコアは、それぞれ14.9点および17.5点であった。いずれの二重盲検比較試験も、陽性症状がそれほど目立たない患者に対して、クエチアピンの低用量で有効であることが示された。

今回報告した4症例およびこれまでの国内症例報告から考えて、陽性症状が目立たないケースでは、クエチアピンの比較的 low 用量（200mg/日前後）でも奏効する可能性がある一方、陽性症状の顕著なケースにおいては、クエチアピンの十分量（600mg/日以上）への急速増量法を用いることが好ましいことが示唆された。今後さらに症例数を増やして、患者の精神症状を考慮したクエチアピンの用法・用量について検討していきたい。