

201317054A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清水 栄司

平成 26 年 (2014) 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	
II. 分担研究報告	
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 .....	13
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	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	23
IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	27

# 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

研究責任者	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)
研究協力者	鈴木 智崇	(千葉大学大学院医学研究院精神医学・公徳会佐藤病院精神科)
	山中 浩嗣	(千葉県精神科医療センター精神科・千葉大学大学院医学研究院精神医学)
	高瀬 正幸	(千葉大学大学院医学研究院精神医学)

研究要旨

向精神薬は過量投与や多剤投与されやすく、適切な処方が望まれる一方で、多剤大量投与でも病状が安定しない患者がいる。向精神薬の適切な処方を進めるためには、向精神薬が大量投与となる生物学的な背景を明らかとするとともに、大量投与となった場合の適切な治療法を確立することが重要と考えている。そこで我々は統合失調症治療における多剤大量投与と関係が深いと考えられるドパミン過感受性精神病 (DSP) の病態解明と予防法、治療法の確立が向精神薬の適切な処方に貢献すると考え、研究を進めている。DSPは統合失調症患者に対する薬物療法により誘発される状態であり、遅発性ジスキネジアやリバウンド精神病など様々な症状として顕在化する。この現象は患者の予後や治療抵抗性と深く関係している。このように疾患経過に大きな影響を与えるため、適切な薬物療法を行うに際して、極めて重要な概念である。

本研究において我々は、DSPを有する治療抵抗性統合失調症患者を対象に、非定型持効性注射剤 (リスペリドン持効性注射剤) を上乘せして精神症状や錐体外路症状を最小化するように内服薬を減量していく、という治療法の有効性を検証する臨床試験を実施している。昨年度の本報告書において、この臨床試験の中間報告 (12か月間の追跡結果) をした。ここではDSP症状を有する群 (DSP群) は同症状の無いNonDSP群よりも有意に改善が観察された。今回は、さらに12か月の追跡期間の延長を行い、計24か月の観察を実施するとともに、治療抵抗性統合失調症患者におけるDSP患者の割合についての調査を行った。その結果12か月の時点で認めたDSP群における症状改善は、24か月時点でも同じレベルを維持していることが明らかとなった。また、治療抵抗性統合失調症患者の67%がDSPであることが明らかとなった。

この結果は、我が国では統合失調症治療において多剤大量投与が行われていると指摘されているが、その長期的な有害作用としてDSPが形成されて治療抵抗性に至っていることを示唆している。さらに、DSP症状を有する治療抵抗性統合失調症の治療法として、長半減期型の非定型抗精神病薬による方法が有効であると同時に、長期間に渡って症状安定につながることを強く示すものである。これまで治療抵抗性統合失調症の治療にはクロザピンが唯一有効な薬剤として確立されてきたが、DSPの評価を行いそのような患者を正確に見極めることで、非定型抗精神病薬の持効性注射剤も有効な治療法であることが示された。

## A. 研究目的

向精神薬は過量投与や多剤投与されやすく、適切な処方望まれる一方で、多剤大量投与でも病状が安定しない患者がいる。向精神薬の適切な処方を進めるためには、向精神薬が大量投与となる生物学的な背景を明らかとするとともに、大量投与となった場合の適切な治療法を確立することが重要と考えている。そこで我々は統合失調症治療における多剤大量投与と関係が深いと考えられるドパミン過感受性精神病の病態解明と予防法、治療法の確立が向精神薬の適切な処方に貢献すると考え、研究を進めている。このドパミン過感受性精神病 (dopamine super sensitivity psychosis : DSP) はChouinardら (1978) によって報告された抗精神病薬治療に関連して出現する病態である。臨床的には

遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia: TD) が代表的症候であり、他にも薬物治療の中断・減薬に伴い速やかに出現する再発エピソード、また安定期から極めて重篤な精神病症状を呈し、同時に薬物の増量によって症状制御が困難となる抗精神病薬への耐性現象、さらに些細なストレスによっても容易に病状不安定に陥るなどの現象によって観察される (Chouinard, 1991; Iyoら, 2013)。これらの現象は、実臨床において、統合失調症患者の治療中にしばしば経験されるものである。実際に我々は疫学調査から、治療抵抗性統合失調症 (treatment-resistant schizophrenia: TRS) 患者において約70%の患者が、過去に臨床的に何等かのDSPエピソードを経験していることを見出した (Yamanakaら, 2013)。このことはDSPが統合失調症の治療抵抗化に大きく関与していることを強く示唆している。

ところで、TRSはKaneら (1988) によって提唱された診断基準をはじめとして、極めて操作的に定義された基準 (すなはち使用された抗精神病薬の用量とその使用期間に基づき、陽性症状の重症度とその改善の程度から定義される) が一般的なものとして

汎用されてきた。またこれらの診断基準はクロザピンの適応患者を同定する目的として登場し (Kaneら, 1988)、その後も同薬の導入を判断する際の基準として用いられている。統合失調症は極めて異種性の高い疾患であり、TRS患者においても同様と推定されるが、これらTRSの診断基準において、その病態の多様性は考慮されていない。クロザピンの治療に際しては、重篤な副作用の可能性と、それに基づく長期に渡る血液モニタリングの必要性など、幾つかの障壁がある。よって全てのTRS患者に対してクロザピンを導入するのは現実的な治療とは言えず、本来はTRSの各病態に沿った治療戦略の確立が必要である。

上記で述べたように、DSPはその臨床的特徴から疾患経過に極めて大きな影響を与える病態として考えられ、TRS患者におけるある一群を占める可能性が高い。基礎研究やヒトを対象とした脳画像研究などの集積によって、このDSPは抗精神病薬によって惹起されたドパミンD2受容体 (DRD2) のアップレギュレートが深く関与していると考えられている。近年我々はDSP状態にある患者に対する有効な治療戦略を理論的に構築した (Iyoら, 2013)。そこでは抗精神病薬によって増加し過感受性を獲得したDRD2を有するDSP患者において、症状制御に必要となる同受容体の至適占拠率は、標準状態における占拠率よりも高くなる。DRD2占拠率-用量曲線から高い受容体占拠率を得るには高用量が必要となる。そして同じ薬剤では一定時間における薬剤の血中からの消失率はほぼ同じと考えられることから、高用量であると一定時間に血中から消失する薬剤量は大量となる。そのため高用量による治療では至適占拠率または至適血中濃度の上限及び下限を逸脱し易くなる。このことはDSP状態において錐体外路症状の出現しやすく、精神病症状が再発しやすいことに繋がることを説明するものである。

このようなDSP患者における病態仮説を踏まえ、

同状態に対する有効な治療を行うには、血中消失半減期に極力抛らない薬剤を用いる治療が候補として挙げられる。長半減期型の抗精神病薬は血中の動態においてピーク・トラフ間変動が、同一薬剤の内服治療のそれよりも小さくなり、安定したDRD2の占拠率を維持する。これによって過感受性を獲得したDRD2と血中動態の不安定な薬剤によって引き起こされるDSPエピソード及び錐体外路症状の改善をもたらすことが可能と考えられる。

我々はTRS患者でDSPが有るDSP群と無いNonDSP群に対して、リスペリドン持効性注射剤 (risperidone long-acting injectable form: RLAI) の上乘せ療法を行い、DSPの改善を介して精神病症状が改善するかどうか、前向き試験を行った。平成25年度の報告書において、1年間追跡の結果を報告したが、今回2年間追跡の結果を示すこととする。1年間追跡の結果RLAIを導入したadd-on療法によって、TRS患者でDSPを有するDSP群 (61名) は、NonDSP群 (33名) よりも、簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale : BPRS) の変化率で有意な改善を示した (Kimuraら, 2014)。また錐体外路症状の改善もみられた。そこで我々は当初の1年間の追跡期間で設定していた試験をさらにもう1年追跡期間を延長し、新たな症例も組み込むこと (13名) で追跡・評価を行っている。本報告書では新規追加症例を除いた94名のデータの提示にとどまる。

## B. 研究方法

### 1. 試験デザイン

本試験は多施設共同 (9施設)、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、24か月間追跡を行うものである。

本試験への組込基準は試験参加時にRLAIによる薬物療法を受けていないことである。添付文書に沿ってRLAI25mg筋肉注射にて導入し、2週毎に同薬の

筋肉注射を継続して行く。用量の調整は各担当医の裁量である。同薬開始から少なくとも3週間は内服抗精神病薬を併用し、その後臨床症状を観察しながら可能な限り減薬を行う。感情安定剤、ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬、抗パーキンソン薬の併用についても各担当医の裁量であり、試験期間中の用量調整に制限はない。しかし「可能な限り症状改善を最大、副作用を最小に」の原則を設定し、2年間の診療を行うこととした。

また試験期間を通じて不定期に各施設の研究担当医師とミーティングを実施し、症状評価トレーニングや上記の薬物調整の原則の確認など、施設間バイアスが出現しないように努めた。

### 2. 倫理審査手続き

本試験は2010年5月から2011年9月までをエントリー期間と設定し、追跡期間1年ということで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施設の倫理審査部会にて承認を得、また被験者全員に文書及び口頭で同意を取得し実施された (Kimuraら, 2014)。

その後計画変更を行い、追跡期間を2年間と設定した。この変更は全ての参加施設の倫理審査部会にて修正の承認を得て、さらに1年間経過時点で試験に参加中の被験者には改めて文書及び口頭で同意を取得することで、追跡期間の延長を行うプロセスを経ている。

### 3. 被験者

本研究に対し書面にて同意の得られた、TRS患者128名を適正審査し、除外基準に該当しない107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 the Broad Eligibility Criteria (Juarez-Re

yesら、1996) を用いた。

“以下a)、b)のうち、いずれかを満たすこと”

a) 反応性不良：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ロプロマジン換算600 mg/日以上かつ4週間以上の期間受けている。

b) 耐容性不良：TDが確認され、それによる患者の苦痛が著しいこと。

a) b)によって直近の1年間の平均Global Assessment of Functioning Scale (GAF) 評点が60点以下と評価されること。

#### 4. 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(1991)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週間以内に、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、新たな統合失調症による症状、もしくは著しく重たい症状になったことがある。

d) TDの存在。

#### 5. その他の評価項目

本試験の主要評価項目はBPRS (OverallとGorham, 1962) 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)、18か月 (T5)、24か月 (T6) で評価を治療者が行った。

#### 6. 統計方法

追跡期間延長は12か月追跡の結果が得られるのと同時に決定されたものである。このことは12か月以降の本治療の継続の有無に大きな影響を与える可能性がある。そのため本試験からの脱落群のデータの扱いは解釈を要する。よって本報告においては混合モデルではなくLOCF法を用いる。

#### C. 研究結果

本研究のデータは現在追跡を全て終えておらず、昨年報告した症例(94名)を対象に、24か月追跡を完了した結果を以下に示す。

##### 1. 被験者の臨床的背景

TRSの診断基準を満たす94名中、DSPの基準を満たす患者は61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(表1)。しかし陰性症状とESRSはDSP群で有意に高値であった。

24か月追跡完遂率は全体で57.4% (54名)であった。脱落症例はDSP群で40.1% (25名)、NonDSP群で45.5% (15名)で差を認めなかった。脱落理由は精神症状の改善が認められないことによるものがそれぞれ15名と9名であり、また有害事象による脱落は、DSP群で3名 (ジストニア;アカシジア;高血糖)、NonDSP群で3名 (高血糖;ジストニア;便秘)であった。また通院中断や転院などもそれぞれ7名と2名であった。

##### 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1

030 (657) mg、1034 (823) mg、871 (467) mgであった。

次にRLAIの用量について、T6でDSP群は平均44.4mg、NonDSP群は平均43.0mg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、T6でDSP群は平均492mg、NonDSP群は平均418mgで差を認めなかった。これらからRLAIと内服抗精神病薬の総量を算出すると、T6でDSP群、NonDSP群はそれぞれ平均936mg、848mgであり、群間差を認めなかった。

### 3. 主要評価項目

24か月追跡の結果、BPRS変化率はDSP群においてNonDSP群よりも有意な改善を認めた(DSP群で29%、NonDSP群で16%)。すなわち12か月追跡終了時において既にDSP群で認めていたより大きな症状改善は、さらに12か月間追跡を延長しても、DSP群での症状改善は同じレベルで維持されていた(図2)。

### 4. 副次的評価項目

24か月追跡の結果、陽性症状・陰性症状の各得点は両群においてベースラインから有意な改善を認めた。陽性症状に関して24か月後の得点はDSP群がNonDSP群よりも有意に低値であり、ベースラインからの改善率もDSP群において大きな改善が観察された。

GAFについては24か月の時点でDSP群の方がNonDSP群よりも有意に高値であった。CGI-Sについても、24か月の時点でDSP群の方がNonDSP群よりも低値であった。

ESRSに関しては、NonDSP群は試験期間を通じて若干の改善を認めたが、統計上の有意差はなかった。DSP群では12か月後以降若干の増悪傾向であったが、ベースラインと比して有意な改善を認めた。

## D. 考察

昨年度の報告書において、我々は本試験の12か月

間追跡を行った試験結果を報告した。そこでは115名の治療抵抗性統合失調症患者がエントリーをし、12か月時点で評価対象者となった94名(DSP群:61名、NonDSP群:33名)の解析においてDSP群がNonDSP群よりもBPRSの改善率が有意に大きい結果であった。すなわち内服抗精神病薬による治療を受けていたDSP状態にある患者では、RLAIによる上乘せ療法による明らかに症状改善が観察された。ここではESRSで評価された錐体外路症状もNonDSP群では変化が無かったが、DSP群ではベースライン(平均35.5点)からの大きな改善(12か月後平均24.7点)が観察されている。一方で抗精神病薬治療の内容の推移では、ベースラインはクロールクロマジン等価換算量で平均1084.6mg(DSP群)、同960.1mg(NonDSP群)であり、12か月经過時点での内服用量はそれぞれ平均593.0mgと430.0mg、RLAIはそれぞれ平均44.2mgと44.0mgであり、抗精神病薬の総用量は両群ともにベースラインの用量と有意な変化はなかった。これらのデータから特にDSP群で観察された精神症状の改善と錐体外路症状の改善は減薬による一時的な現象ではなく、RLAIという長半減期型の非定型抗精神病薬持効性注射剤を組み合わせることによって体内の抗精神病薬濃度の変動幅が小さくなったことによることを示している。

今回我々は12か月の観察で得られた上記結果がより確かなものとして継続的な効果であるかどうかを確認するために、追跡期間をさらに1年間延長することとした。加えて新規組込み症例を若干数増加させ新たな被験者も含め、2年間の観察研究を行っている。本報告書において示したのは、当初組み込まれた94名の被験者の2年間の追跡結果である。ここでは表2に示されるように12か月(T4)から24か月(T6)にかけて本治療法を継続したDSP群ではほぼ症状の改善は維持されていた。またNonDSP群もベースラインから比して12か月の時



点で改善を認めていたが、その後の経過観察中にさらなる改善を見せることはなく、結果 24 か月の時点で両群の有意差は維持される結果となった。薬剤治療の推移に関する結果でも述べたように、DSP 群において RLAI を導入した後も総用量に明らかな減量はなされておらず試験期間を通じてほぼ一定の高用量治療が維持された。このことは今回の治療が更なる DSP を形成することなく、さらに 1 年以上に渡って、精神症状の改善が安定して維持されたことを意味する。同時にこの改善は薬物用量や種類による結果ではなく、内服薬と薬物動態の異なる持効性注射剤導入によって得られたものである。NonDSP 群でも若干の症状改善は観察されているが、DSP 群での改善の方が顕著であるため、本治療法が DSP の病態に有効であり、我々の仮説を強く支持するものである。

脱落した被験者に関して、12 か月完遂後に脱落したものは DSP 群 16 名、NonDSP 群で 5 名と DSP 群で多い傾向にあった。このうち有害事象で脱落したものは DSP 群 1 名（理由は高血糖）である。各症例の転機を確認すると病状の明らかな悪化によって脱落したものはいない。12 か月の時点まで本治療に改善し「反応群」であった被験者が、その後「横ばい」で推移し、さらなる改善が見られなかったため、他の治療法に移行した（クロザピン導入など）症例が多かった。

また DSP 群では ESRS で評価された錐体外路症状もベースラインに比して大きく改善した。NonDSP 群では試験期間を通じて錐体外路症状に変化はなかったため、DSP 群の錐体外路症状に対しては、本治療法が極めて有効であることを示している。薬剤総用量に変化がないものの、薬物動態の異なる持効性注射剤での治療は、錐体外路症状の出現も改善させることは、先行研究でも報告されており、これらに一致する結果である。同時に錐体外路症状の TD は DSP 徴候でもあるため、今後錐体外路症状の

各症状別の推移についても検討を重ねることが必要である。

これらの各症状ドメインの改善の結果、DSP 群における GAF の向上や CGI の軽減が達成されたものと考えられる。このことは DSP が患者の生活機能や疾患の重症度に影響を与える重要な因子であることを示しており、DSP の評価やその治療が極めて有用であることを示すものでもある。

## E. 結語

DSP 状態にある TRS 患者において、非定型抗精神病薬持効性注射剤による上乘せして抗精神病薬の内服量を漸減する治療法は、精神症状の改善、錐体外路症状の改善をもたらすことが示された。この効果が 2 年間という比較的長期間に渡って有効性が継続することが本試験において、観察された。すなわち短期間で精神病症状が不安定になるという正に DSP 状態が改善した事実を示すことになり、2 年間の追跡の結果は、DSP 状態が少なくとも部分的には改善することを示す結果と考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kimura H, Kanahara N, Komatsu N, et al. A prospective comparative study of risperidone and long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr. Research* 2014, *In press*.

Komatsu H, Sekine Y, Okamura N et al. Effectiveness of information technology aided relapse prevention programme in schizophrenia excluding the effect of user adherence: a randomized controlled trial. *Schizophr. Research* 2013, 150(1): 240-244.

Kanahara N, Yoshida T, Oda Y et al. Onset p

attern and long-term prognosis in schizophrenia: 10-year longitudinal follow-up study. PLoS One 2013, 8(6): e67273.

高瀬正幸, 金原信久, 伊豫雅臣. 非定型抗精神病薬持効性注射剤の可能性: アドヒアランス維持とドパミン過感受性精神病の予防・改善. 臨床精神薬理 2014, *In press*.

金原信久, 鈴木智崇, 伊豫雅臣. Clozapineのより具体的な適応症例: 治療抵抗性統合失調症の評価に際して. 臨床精神薬理 2014, 17(2): 261-275.

金原信久, 宗岡克政, 木村大, 伊豫雅臣. 非定型持効性注射剤による統合失調症難治例への取り組み. 精神科治療学 2014, 29(1): 37-44.

## 2. 著書

伊豫雅臣, 中込和幸: 過感受性精神病 治療抵抗性統合失調症の治療、予防法の追及: 星和書店 2013 東京

## 3. 学会発表

Kimura H, et al. A prospective comparative study of risperidone long-acting injections for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. 2013; 21th European Psychiatric Association Congress. Nice.

Kimura H, et al. A prospective comparative study of risperidone long-acting injection for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. 2013; 11th World Congress of Biological Psychiatry. Kyoto.

Kimura H, et al. Risperidone in long-acting injectable form and treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. 2013; European College of Neuropsychopharmacology. Barcelona.

Kimura H, et al. Association between dopamine supersensitivity psychosis and antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia. 2014; European Psychiatric Association Congress. Munich.

Yamanaka H, et al. Dopamine supersensitivity psychosis and deficit syndrome as putative subtype in patients with treatment-resi-

stant schizophrenia. 2013; 166<sup>th</sup> Annual meeting of American Psychiatric Association. San Francisco.

Kanahara N, et al. Onset pattern and prognosis in severe positive symptoms in psychosis: 10-year follow-up DUP study. 2013; 166<sup>th</sup> Annual meeting of American Psychiatric Association. San Francisco.

山中浩嗣, 他. 治療抵抗性統合失調症患者におけるドパミンD2受容体過感受性精神病とdeficit症候群の疫学調査. 2013; 第23回日本臨床精神薬理学会. 沖縄.

小田靖典, 他. 統合失調症ドパミン過感受性精神病におけるGRK6/ARRBシステム. 2013; 第23回日本臨床精神薬理学会. 沖縄.

高瀬正幸, 他. 統合失調症患者のドパミン過感受性状態とドパミン部分アゴニスト: アリピプラゾールの新たな切り替え法を探る後方視調査. 2013; 第23回日本臨床精神薬理学会. 沖縄.

鈴木智崇, 他. 治療抵抗性統合失調症患者におけるドパミンD2受容体過感受性精神病とdeficit症候群の疫学調査. 2013; 第21回日本精神科救急学会. 東京.

高瀬正幸, 他. 統合失調症患者のドパミン過感受性精神病とドパミン部分アゴニスト: アリピプラゾールへの切り替え失敗にドパミン過感受性状態が関係しているか. 2014; 第10回DPA研究会. 東京.

古関麻衣子, 他. 電気痙攣療法による健忘に関する考察: 重症うつ病患者の治療を通じて. 2014; 第11回首都圏ECTネットワーク. 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: ベースライン患者プロフィール

\* 群間差あり

	DSP群 N=61	NonDSP群 N=33	全体 N=94
年齢(年)	43.6 (14.7)	48.5 (11.1)	45.4 (13.7)
性(男性/女性)	30 / 31	17 / 16	47 / 47
罹病期間(年)	20.4 (12.5)	21.2 (11.9)	20.7 (12.3)
入院 / 外来(N)	32 / 29	14 / 19	46 / 48
診断: 統合失調症(N)	58	29	87
: 統合失調感情障害(N)	3	4	7
DSP 型: リバウンド精神病(N)	41	-	41
: 抗精神病薬に対する耐性(N)	35	-	35
: 重度の精神病症状の出現 (N)	27	-	27
: 遅発性ジスキネジア(N)	24	-	24
経口抗精神病薬 (CP換算 : mg)	1084.6 (741.4)	960.1 (444.1)	1040.4 (651.7)
BPRS: 総点	63.0 (18.6)	58.5 (15.7)	61.4 (17.7)
: 陽性症状	17.0 (5.5)	16.7 (5.6)	16.9 (5.5)
: 陰性症状*	13.0 (3.8)	10.8 (3.1)	12.2 (3.7)
CGI-S	5.5 (1.1)	5.3 (1.0)	5.4 (1.0)
GAF	30.9 (13.1)	32.7 (11.4)	31.5 (12.5)
ESRS*	34.2 (32.4)	17.8 (17.5)	28.5 (29.1)
アドヒアランス(%)	89.2	80.6	86.3

図1: 研究経過

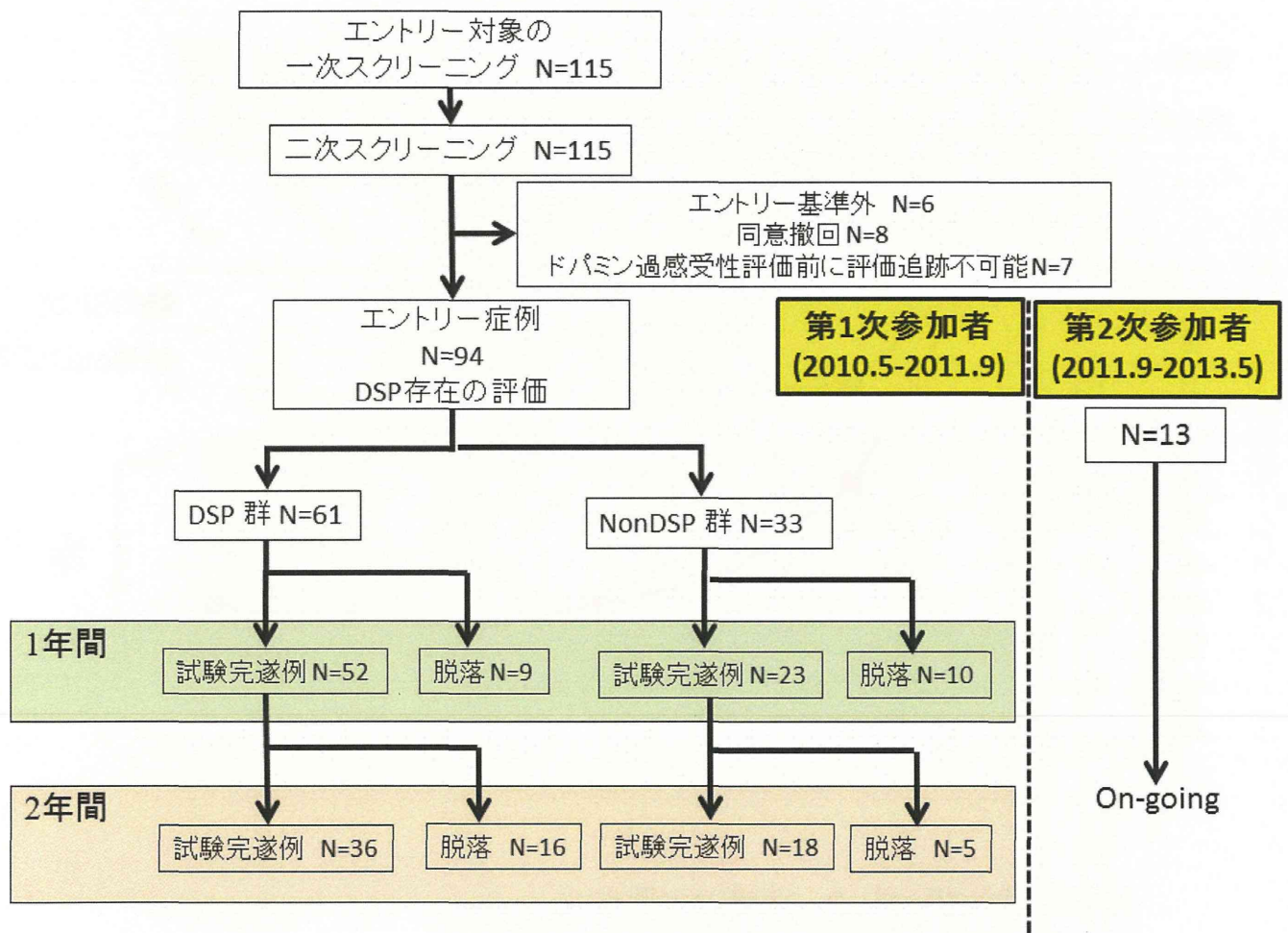
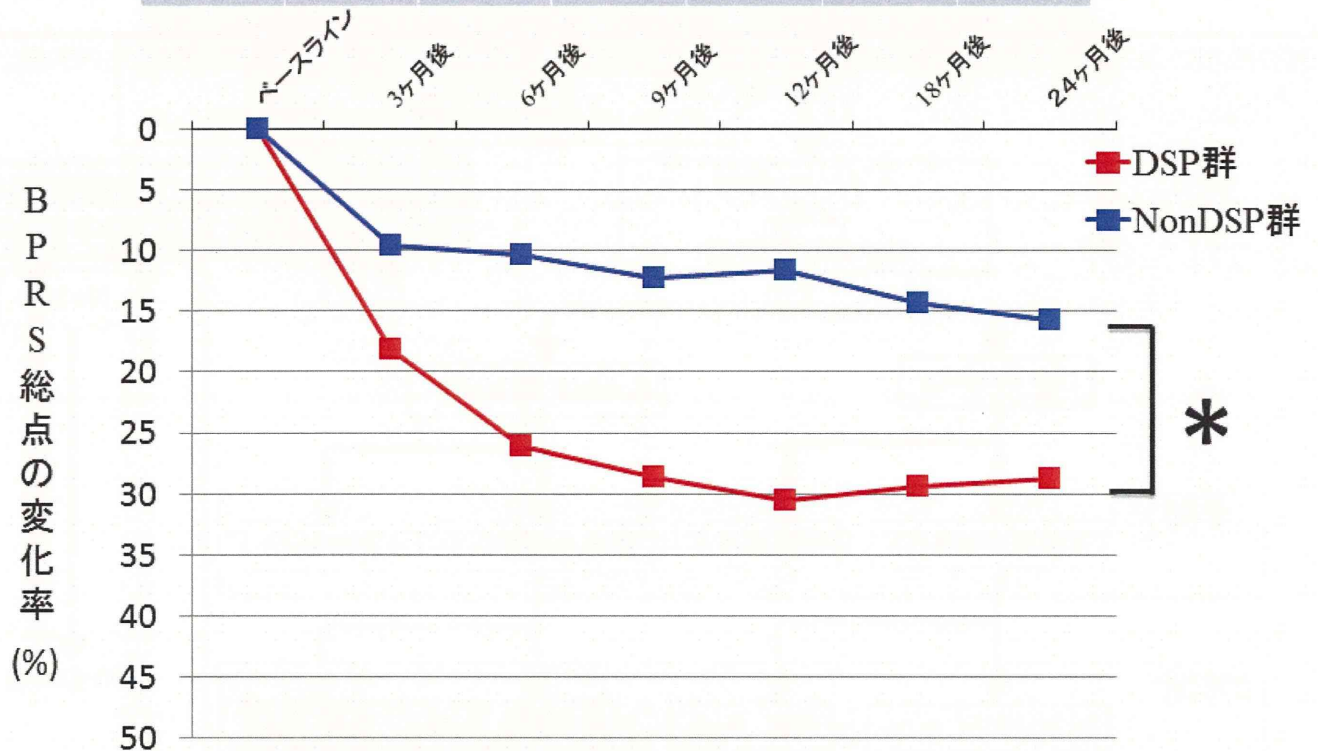


図2:2年間のBPRS総点の変化率の推移

症例数の推移

DSP 群	62	60	56	53	52	41	36
NonDSP 群	33	30	25	24	23	19	18



統計解析は分散分析を用いた。欠損値LOCF値を用いた。

<sup>a</sup>DSP群はNonDSP群と比較し24ヶ月間において有意差を認めた。

<sup>b</sup>p<0.05, <sup>c</sup>p<0.01. 各群のBPRSの変化率におけるベースラインからの有意な改善

## Ⅱ. 分担研究報告

## 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

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)
研究協力者	鈴木 智崇 (千葉大学大学院医学研究院精神医学・公徳会佐藤病院精神科)
	山中 浩嗣 (千葉県精神科医療センター精神科・千葉大学大学院医学研究院精神医学)
	高瀬 正幸 (千葉大学大学院医学研究院精神医学)

### 研究要旨

統合失調症患者への抗精神病薬治療は、疾患経過に大きな影響を与え得る。服薬状況が良好でない無あるいは部分アドヒアランスにある患者が再発を繰り返す一方で、過剰な薬物療法を受ける者も、ドパミン過感受性精神病 (DSP) を呈し、再発準備性が高まることが指摘されている。すなわち治療抵抗性状態にある患者においてはアドヒアランスの評価のみならず、適切な用量による継続的治療をモニタリングすることは極めて重要と考えられる。しかしこのDSP状態が実際にどの程度統合失調症の治療抵抗化に関与しているか、それを示した報告は存在しない。

今回我々は国内の3施設で加療中の全611名の統合失調症患者の中から、治療抵抗性統合失調症の診断に該当する者202名を対象に、面接と診療録レビューによって、DSPエピソードの有無を評価した。その結果最終解析の対象となった147名中106名 (72%) にDSPエピソードが確認された。患者の背景や臨床症状スコアにおいて、DSPを有する群 (DSP群: 106名) と無い群 (41 NonDSP群: 41名) で差は認めなかった。DSP群ではNonDSP群よりも錐体外路症状が強く、一方でNonDSP群においてはDSP群よりもDeficit症候群に該当する者が多かった。

以上の結果は、治療抵抗性統合失調症患者において少なくとも異なる2つの病態を有する群が存在することを示唆している。特に抗精神病薬により誘発されるDSPを有する者は極めて多く存在しており、DSPエピソードが難治化に関与していることを示している。

### A. 研究目的

統合失調症の治療は抗精神病薬によるものが中心であり、特に陽性症状に対して効果が大きいとされる。一方で多くの患者において、継続的な治療が困難であり、服薬中断によって再発率は極めて高くなることも知られる。そのため初発精神病エピソード

を過ぎた患者において、その後の長期に渡る治療は継続的な薬物療法を行い、再発エピソードを予防して行くことに重点が置かれる。

一方で抗精神病薬による治療には幾つかの重大な有害事象が存在する。特に錐体外路症状の出現は抗精神病薬に共通した現象であり、第2世代抗精神病薬

が主流となった2000年以降においても、定型抗精神病薬ほどではないものの、錐体外路症状は出現し得る。一部の薬剤を除けば、治療薬が高用量になるほど錐体外路症状の危険性は高まる。これら有害事象の出現は患者の継続的な服薬の大きな妨げとなる要因として挙げられており、長期的な治療において極めて重大な問題となり得る。

抗精神病薬によるドパミンD2受容体遮断は、錐体外路症状の他に、症状そのものに大きな影響を与え得ることが多くの先行研究から明らかとなってきた。動物実験やヒトを対象としたPET研究などによって、抗精神病薬は後シナプスドパミンD2受容体のアップレギュレーションを惹起させ、同受容体がドパミンに対して過感受性を獲得することが明らかとなっている。この現象は結果的に、遅発性ジスキネジア (TD) をはじめ、治療薬の減薬・中断後の速やかな精神病症状の再発・再燃 (リバウンド精神病) や、安定期からの再発エピソードにおいて、著しい悪化を示し、かつ抗精神病薬の増量によっても症状制御が困難 (抗精神病薬への耐性) となるなどの臨床症状として観察され、ドパミン過感受性精神病 (DSP: Chouinard, 1978; 1991) として知られている。すなわちこれらの現象は端的に病状の悪化を示しており、同時に治療によって再発準備性が高まる可能性を示している。

実際にこのような現象は統合失調症患者の経過中にきわめてよく観察される現象である。また再発を繰り返す度に症状消失や寛解状態への回復が困難となることも知られている。これらの知見から、治療抵抗化ないしは難治化の過程において、DSPが大きく関与している可能性を示すものである。

これまで統合失調症患者において、どの程度の頻度でこのDSPエピソードが出現するかを示した報告は存在しない。ChouinardとChouinard (2008) は様々な抗精神病薬によって出現するTDの頻度から、治療抵抗性統合失調症 (TRS) 患者において約50%

程度、DSPによる難治化を示す患者がいることを予測している。しかしながらTDの他のエピソードである、リバウンド精神病や抗精神病薬への耐性現象がこれらの患者においてどの程度生じているかの報告は存在しない。

そこで我々はこの問題を明らかにするために、TRS患者において過去にどの程度の頻度でDSPエピソードを経験しているかを、後方視調査を行った。この研究において、TRS患者に高率にDSPエピソードが観察されれば、薬物治療によって生じ得るドパミン過感受性状態が、治療抵抗化の病態過程に何等かの関与をしている可能性が高いことになる。

## B. 研究方法

### 1. 試験デザイン

本調査は多施設共同 (3施設; 千葉大学医学部附属病院、千葉県精神科医療センター、公徳会佐藤病院) で行われた疫学研究である。

2012年4月から2013年9月の期間内に当該施設にて治療を受けた統合失調症あるいは統合失調感情障害患者全員 (611名) が調査対象となった (図1)。まずこれらの患者の診療録レビューから、下記に示すTRSの基準に該当しない者 (384名)、また合併症のある者 (25名) を除外した。それ以外の202名はTRS候補患者とし、被験者に直接の面接を実施し、実際にTRSの診断、またその他臨床症状評価を実施した。

尚、本試験は3研究施設の倫理審査部会にて承認を得、被験者あるいは代諾者に十分な説明の上、口頭及び文書で同意を得て、面接が実施された。その面接で症状評価を行い、また過去の診療記録から必要情報を抽出する流れである。

### 2. 被験者

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」の基準を満たす患者が対象である。さらにTRSの基準として次の the Broad Eligibility Criteria (Juarez-Reyesら、1996) あるいはClozaryl Patients Monitoring Service (CPMS) を用いた。面接での評価と診療録の情報に基づいて、以下a)、b)のうち、いずれかを満たしていることが確認された場合をTRS患者であると定義した。

- a) 反応性不良：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。
  - b) 耐容性不良：中等度以上の錐体外路症状を認めており、抗パーキンソン薬などによる治療によっても改善が得られず、患者の苦痛が著しいこと。
- a) b)によって直近の1年間の平均Global Assessment of Functioning Scale (GAF) 評点が60点以下と評価されること。

また除外基準として脳器質性疾患、精神遅滞、アルコールやその他の薬物乱用・依存の既往のある患者については、可能な限り入手できる臨床情報から除外することとした。

### 3. 症状評価

#### 3.1. 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(1991)を若干修正し用いた。具体的には面接と診療録から以下a)、b)、c)の項目に関し評価を行い、いずれかでも1項目該当するエピソードが同定された場合に「DSPが有る」と判定することとした(図2)。

- a) 過去のいずれかの治療期間に、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週間以内に、持効性注射剤では3か月以内に認められたことがある。
- b) 過去にいずれかの治療期間に、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、あるいはその際に新たな症状が出現したことがある。

- c) TDの存在。

#### 3.2. その他の評価項目

その他に一般的な症状評価として簡易精神病評価尺度(BPRS: OverallとGorham, 1962)、全般的機能評価(GAF)、臨床全般印象評価尺度・疾患重症度(CGI-S)を用いた。

Deficit症候群(Carpenterら, 1988)の有無を評価するために、Schedule for the Deficit Syndrome (SDS: Kirkpatrickら, 1989)を用いて、陰性症状評価尺度(SANS: Andreasen, 1989)、カルガリー統合失調症抑うつ評価尺度(JCDSS: Kanedaら, 2000)、不安・抑うつ評価尺度(HADS: ZigmondとSnaith, 1983)、薬原性錐体外路症状評価尺度(DIEPSS: Inada, 1996)を組み合わせ評価を行い、総合的に診断を下した。

### C. 研究結果

最終解析に組み込まれた被験者は全体で147名であった。表1に示すように、このうち何等かのDSPエピソードを認めたDSP群は106名、同エピソードを認めないNonDSP群は41名であった。

患者背景に関して面接時の年齢、性別、家族歴、診断名、TRSの診断基準(反応性不良or耐用性不良)、発病年齢、入院回数に両群で差を認めなかった。またBPRSの総合得点、陽性症状得点、陰性症状得点、GAF、CGI-Sにも両群で差を認めなかった。

DIEPSSの総合点とTD得点においてDSP群はNonDSP群よりも有意に高値であった。またdeficit症候群と判定された者は、NonDSP群(23名/41=56.0%)においてDSP群(32名/106=30.2%)よりも有意に多く認められた。

DSPエピソードの各項目に頻度については、リバ

ウンド精神病エピソードを認めた者は44名(41.5%)、抗精神病薬への耐性エピソードを認めた者は59名(55.7%)、TDを認めた者は47名(44.3%)であった。

#### D. 考察

本研究において調査対象となったTRS患者の中で過去あるいは現在DSP状態にある者は約70%に認められた。すなわちTD、リバウンド精神病、抗精神病薬への耐性現象が40~55%程度に認められ、DSP症状はTRS患者においては広く認められることが明らかとなった。特に後者の2つの症候は経過中に著しい陽性症状の出現を意味するから、TRS患者におけるDSP症状の出現は、治療抵抗化あるいは難治化と深く関係していることが示唆される。

何等かのDSPエピソードを認めるDSP群は、表1に示されるように、入退院を繰り返しており、経過中に再発・再燃を経験していることを示していた。このことから多くの患者において、初発精神病エピソードへの治療において、少なくともある程度の改善は得られているが、その後の治療経過の中で、症状が不安定となり、再発やそれによる入院を繰り返すパターンが多くみられることを示している。実際に今回調査対象とした各DSPエピソード(3項目)はいずれかに偏ることなく、同群において均等に観察されていた。このことは同じドパミン過感受性状態にあっても、症状の出現には患者によって幾つかのパターンに分かれることを示唆している。抗精神病薬の種類など治療的な側面と、服薬アドヒアランスなど治療環境的な側面も、観察されるDSPエピソードに大きく関わる可能性もあり、今後さらに詳細な検討が必要であろう。

また興味深いことに、DSP群とNonDSP群は、表1で示すように患者背景情報や現在の臨床症状において両群ともにほぼ同じような状況であった。DSPエピソードが観察されるということは、経過において

は特徴的な現象であるにも関わらず、この現象は患者背景や横断的な評価では浮かび上がってはこないということでもある。DSPに着目した評価がきわめて重要であることを意味している。

一方でNonDSP群は全体の3分の1の患者に認められた。この群はDSP群と似た症候を呈するもののDSPエピソードを認めない群である。調査項目の中で唯一、この群はDSP群よりもdeficit症候群を高率に認めた。Deficit症候群は発病早期から陰性症状が持続してみられることが知られており、一方で陽性症状は一般の統合失調症患者の中でそれほど強くないことが示唆される群である。このことからNonDSP群がTRS群に含まれていたことは、重篤かつ持続的な陰性症状が、社会機能の低下につながり難治化している可能性もあるかもしれない。Deficit症候群のTRSにおける位置づけも今後検討が必要と思われる。

#### E. 結語

TRS患者においてDSPエピソードがどの程度観察されるか、後方視調査を行った。その結果約70%の患者に何等かのDSPエピソードが確認され、TRS群でのDSPはきわめて一般的に高率に生じている可能性が示唆された。同時にDSPエピソードを認めない群も約3分の1に認められ、この群はdeficit症候群に該当するものが多かった。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kimura H, Kanahara N, Komatsu N, et al. A prospective comparative study of risperidone and long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr. Research* 2014, *in press*.

Komatsu H, Sekine Y, Okamura N et al. Effectiveness of information technology aided relapse prevention programme in schizophrenia excluding the effect of user adherence: a randomized controlled trial. *Schizophr. Research* 2013, 150(1): 240-244.

Kanahara N, Yoshida T, Oda Y et al. Onset pattern and long-term prognosis in schizophrenia: 10-year longitudinal follow-up study. *PLoS One* 2013, 8(6): e67273.

高瀬正幸, 金原信久, 伊豫雅臣. 非定型抗精神病薬持効性注射剤の可能性: アドヒアランス維持とドパミン過感受性精神病の予防・改善. *臨床精神薬理* 2014, *in press*.

金原信久, 鈴木智崇, 伊豫雅臣. Clozapineのより具体的な適応症例: 治療抵抗性統合失調症の評価に際して. *臨床精神薬理* 2014, 17(2): 261-275.

金原信久, 宗岡克政, 木村大, 伊豫雅臣. 非定型持効性注射剤による統合失調症難治例への取り組み. *精神科治療学* 2014, 29(1): 37-44.

## 2. 著書

伊豫雅臣, 中込和幸: 過感受性精神病 治療抵抗性統合失調症の治療、予防法の追及: 星和書店 2013 東京

## 3. 学会発表

Yamanaka H, et al. Dopamine supersensitivity psychosis and deficit syndrome as putative subtype in patients with treatment-resistant schizophrenia. 2013; 166<sup>th</sup> Annual meeting of American Psychiatric Association. San Francisco.

Kanahara N, et al. Onset pattern and prognosis in severe positive symptoms in psychosis: 10-year follow-up DUP study. 2013; 166<sup>th</sup> Annual meeting of American Psychiatric Association. San Francisco.

山中浩嗣, 他. 治療抵抗性統合失調症患者におけるドパミンD2受容体過感受性精神病とdeficit症候群の疫学調査. 2013; 第23回日本臨床精神薬理学会. 沖縄.

小田靖典, 他. 統合失調症ドパミン過感受性精神病におけるGRK6/ARRBシステム. 2013; 第23回日本臨床精神薬理学会. 沖縄.

高瀬正幸, 他. 統合失調症患者のドパミン過感受性状態とドパミン部分アゴニスト: アリピプラ

ールの新たな切り替え法を探る後方視調査. 2013; 第23回日本臨床精神薬理学会. 沖縄.

鈴木智崇, 他. 治療抵抗性統合失調症患者におけるドパミンD2受容体過感受性精神病とdeficit症候群の疫学調査. 2013; 第21回日本精神科救急学会. 東京.

高瀬正幸, 他. 統合失調症患者のドパミン過感受性精神病とドパミン部分アゴニスト: アリピプラゾールへの切り替え失敗にドパミン過感受性状態が関係しているか. 2014; 第10回DPA研究会. 東京.

古閑麻衣子, 他. 電気痙攣療法による健忘に関する考察: 重症うつ病患者の治療を通じて. 2014; 第11回首都圏ECTネットワーク. 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。

図1:本研究のスクリーニングと評価の過程

