

201419020A-B

厚生労働科学研究費補助金
(障害者政策総合研究事業 (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 26 年度 総括研究報告書

平成24～26年度 総合研究報告書

研究代表者 清水 栄司

平成 27 年 (2015) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
(障害者政策総合研究事業 (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 26 年度 総括研究報告書

平成24～26年度 総合研究報告書

研究代表者 清水 栄司

平成 27 年 (2015) 年 3 月

目 次

1. 平成 26 年度 総括研究報告	1
2. 平成 24 年～26 年度 総合研究報告	17
3. 平成 24 年～26 年度 研究成果の刊行に関する一覧表	45
4. 研究成果の刊行物・別刷	51

厚生労働科学研究費補助金
(障害者政策総合研究事業 (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24～26年度 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）

（総合）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

研究要旨

統合失調症患者が長期に渡る治療によっても、社会復帰が達成できるまでの十分な回復が果たせず、再発・再燃を繰り返す背景としてドパミン過感受性精神病（DSP）が大きく関与していることが示唆される。この現象はそれまでの抗精神病薬治療によって形成・拍車される概念である。本課題では DSP の実態を把握し、それを評価・モニタリングする手法を開発することが最大の目的である。

①疫学研究によって、統合失調症患者の長期経過中に体験される DSP エピソードの頻度を明らかにした。そこでは治療抵抗性（TRS）患者において非 TRS 患者よりも高率に DSP エピソードを体験していることが明らかとなった。②ドパミン部分作動薬（アリピプラゾール）の切替え前後での経過を詳細に追跡したところ、12.1%（=32名/264名）の患者が同薬導入後に速やかな症状再燃をしており、特に DSP エピソードを有する患者に高頻度で再発を認めた。このことは後シナプスのドパミン D2 受容体（DRD2）の過感受性状態が症状悪化への強い関与を示す現象と考えられた。③シミュレーション的検討において、抗精神病薬による脳内 DRD2 占拠率は、その状態における DRD2 密度に依存することを明らかとした。同時に DRD2 が増大した DSP 状態では、長半減期型薬剤が有利に作用することが見出された。④リスペリドン持効性注射剤（RLAI）による 12 か月間追跡の臨床試験によって、DSP 群は非 DSP 群よりも有意な症状改善が観察された。

これらの結果は統合失調症患者において DSP がごく頻繁に観察される状態であることを示し、再燃などの症状悪化時に特に強く関与していることも示唆された。長半減期型抗精神病薬の使用が、同状態の安定化に大きく貢献する可能性も示唆され、これらの視点に立った治療戦略が患者の症状安定化・再発予防・機能向上に貢献する可能性が示唆された。

研究分担者

1. 伊豫 雅臣
千葉大学大学院医学研究院精神医学教授
2. 金原 信久
千葉大学社会精神保健教育研究センター治療・社会復帰支援研究部門 講師

研究協力者

1. 木村 大
千葉大学大学院医学研究院精神医学助教（当時）
2. 山中 浩嗣
千葉県精神科医療センター 医長
3. 高瀬 正幸
千葉大学大学院医学研究院精神医学大学院生
4. 鈴木 智崇
千葉大学大学院医学研究院精神医学大学院生（当時）

A. 研究目的

統合失調症は思春期後半から前青年期に発病する代表的な精神病性障害である。一般人口における発病率は約1%とされ、我が国において精神科病院に長期入院している患者の中でも多くを占める疾患である。その治療は現在のところ抗精神病薬による薬物療法が主流である。疾患の特性として不十分な病識あるいは服薬習慣による再発の高さが大きな特徴である。再発率は報告によって様々であるが、治療導入から2年で50%、5年で80%ともされている。これらのことから長期に渡る服薬の維持が治療上重要な視点であり、治療方針・疾病教育の

みならず病棟運営も服薬遵守が優先度の高い目標となっている。このような治療によって、望ましい経過を辿る患者はそれほど多くない。初発精神病エピソードでは、症状寛解に達する患者は全体の20%程度とされる。初発エピソードで残存した症状はその後にも残遺する傾向が高いことから、大部分の患者では継続的な治療にも関わらず、長期に渡って生活への支障が及ぶ。また患者が服薬をしなくなる最大の理由として、抗精神病薬服薬による不快な有害事象の存在が挙げられている。これらの知見は、現在の薬物療法の限界を示す共に、錐体外路症状に代表される有害事象が、疾患経過に大きな影響を与え得ることも示す。よって抗精神病薬の効果を最大限発揮させ、患者の長期経過を望ましい方向に導くためには、抗精神病薬の薬理学的特性の理解と継続的な服薬遵守のみならず、抗精神病薬の作用が疾患経過に与える影響に精通している必要がある。さらにこのことを日常臨床で評価可能な方法を開発する必要がある。

ドパミン過感受性精神病（Dopamine supersensitivity psychosis: DSP）は、継続的な抗精神病薬の影響によって出現する臨床的概念で、1970年代から提唱されている。遅発性ジスキネジア（Tardive dyskinesia: TD）や怠薬・減薬時に速やかに再燃する精神病エピソード（リバウンド精神病）、さらには薬効への耐性・抵抗現象を示す（図1）。これらの現象は日常臨床でも実によく経験するものであり、一般的には高力価・高用量の抗精神病薬による治療に際して、出現し易いと考えられている。また一度このようなDSPエピソードが出現すると、その病

状コントロールは困難となることが多く、必然的に投薬用量がさらに増加傾向となることから、治療抵抗化に繋がる可能性も高い。DSP は抗精神病薬治療の“副産物”とも考えられ、症状がよくコントロールされ安定した経過の患者においても潜在的にドパミン過感受性 (DS) 状態が形成されていることも推測される (図 2)。

これまでの DSP に関する臨床研究は定型抗精神病薬が中心であった、古い時代のものが多く、また小規模の症例報告などに限られていた。また潜在的な DSP 予備軍である、DS 状態に関する臨床研究は皆無であった。現在、継続的な薬物療法が治療上の大きな目標となっている一方で、この治療によってもたらされる病状や経過への影響は重要なテーマであるにも関わらず、このような視点に立つ臨床研究は稀である。我々は本課題において、(I) DSP エピソード (DS 状態も含む) に関する実態を明らかとし、(II) 具体的な抗精神病薬と DSP エピソード発生の関連につき検証する。これらのデータも踏まえ、(III) 形成された DSP を制御・改善させるための理論を構築し、(IV) その考えに基づいた臨床試験を実施した。これらのデータ・知見等から (V) DSP の予防・改善を目指す処方マニュアルを作成する。

B. 研究方法

本課題では以下の観点から複数の研究を実施・展開した。

(I) 治療抵抗性統合失調症 (Treatment-resistant schizophrenia: TRS) 患者における DSP 頻度の疫学調査 (H25 年度分担報告書)

1. 目的

TRS 患者群における DSP 発生の頻度に関する実態把握と疫学的検証。

2. 試験デザイン

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) にて、2012 年 4 月から 2013 年 9 月の期間内に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 (611 名) が調査対象となった。診療録レビューから、202 名が TRS 候補患者を同定した。これらの候補被験者に同意のもと面接を実施し、実際に TRS の診断、また DSP の既往を含む様々な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。

3. 評価項目・評価尺度

a) TRS

the Broad Eligibility Criteria (Juarez-Reyes ら、1996) あるいは Clozaril Patients Monitoring Service (CPMS) を用いた。以下ア)、イ)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。

ア) 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。

イ) 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。

ア) イ) によって直近の 1 年間の平均全般的機能評価 (GAF) 評点が 60 点以下と評価されること。

b) DSP

Chouinard により提唱された診断基準 (1991) を若干修正し用いた (表 1)。

c) その他の評価項目

簡易精神病評価尺度 (BPRS: Overall と Gorham, 1962)、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 (JCDS: 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) を組み合わせて評価を行い、総合的に診断を下した。

(II) ドパミン部分作動薬への切り替え失敗と DSP 発生の関連の検討

1. 目的

ドパミン部分作動薬 (アリピプラゾール: ARI) への切り替え時の精神病症状悪化は臨床上大きな問題となっていることから、同現象の発生への DSP (DS 状態) の関与を検証する。

2. 被験者

本調査は千葉大学医学部附属病院で行われた。2006 年 9 月から 2012 年 12 月の期間に、千葉大学医学部附属病院において、DSM-IV-TR の診断基準で統合失調症もし

くは統合失調感情障害と診断された患者のうち、他の抗精神病薬から切り替えて ARI を処方された患者を対象とした。

3. 試験デザイン

当該期間の全て患者の診療録から、ARI 切り替え症例を抽出し、症例毎に過去の DSP エピソードの有無を評価し、DSP(+)患者と DSP(-)患者に分類した。さらに、切り替え後の転帰によって、「ARI 継続 (CON)」「陽性症状の悪化による中断 (D-POS)」「その他の理由による中断 (D-OTH)」の 3 群に分類した。

さらに各群について、切り替え直前の服薬量 (chlorpromazine : CP 換算)、D-POS 群での切り替えから悪化までの期間、前薬の減量率等について検討した。

本研究は千葉大学医学部倫理審査部会の承認を受け、実施した。統計処理に関しては、連続変数データの 2 群検定には student の t 検定及び 3 群以上の検定には ANOVA、カテゴリカルデータの検定には χ^2 乗検定を使用した。

4. 症状評価

a) ドパミン過感受性精神病の評価

DSP の評価は Chouinard による診断基準 (1991) をもとに下記項目で評価した。

「ア) 離脱精神病: 切り替え前 5 年以内に、精神病症状の再燃・悪化を、経口抗精神病薬の減量や中断から 6 週間以内に、持効性注射剤では 3 ヶ月以内に認めた事がある。

イ) 抗精神病薬に対する耐性: 切り替え前 5 年以内に、精神病症状が再燃・増悪した際、抗精神病薬を 20%以上増量しても病状をコントロールできなかった事がある。又

は、再燃・増悪した際、新たな統合失調症の症状、或いは著しく重い症状になった事がある。」

ア)もしくはイ)の基準を満たす症例を DSP(+)患者、満たさない症例を DSP(-)患者と判定した。DSP は医原性・二次性の病態であり、「初発の急性精神病エピソード」「抗精神病薬による継続的な治療によっても重大な精神病症状が持続しており、3 か月以上安定していた期間がない」症例は除外した。また、明らかに無アドヒアランスの患者、治療・服薬を拒否する患者、物質乱用の既往がある患者も除外している。

b) 切り替え後の転帰

D-POS 群は安定状態から ARI を開始・増量する途中で、陽性症状が悪化したと判定される場合と定義した。カルテ上に「陽性症状の増悪」「幻覚妄想の増悪」といった記述のある症例を抽出し、評価尺度として、CGI スコアで少なくとも 1 以上、かつ GAF で 5 以上の悪化を目安とした。尚、この評価は担当医と議論し、合意を得ることを条件とした。

(III) DSP の病態と予防・制御の理論仮説の構築

理想的な DRD2 占拠率 (O_c) はミカエリス・メンテンの質量保存則に基づき、 $O_c = P / (P + ED_{50})$ (P 抗精神病薬の血漿中濃度; ED_{50} DRD2 を 50% 占拠する抗精神病薬の血漿中濃度) と定義される。この式において DRD2 の密度は前提にないが、実際 DSP 状態においては、それまでの抗精神病薬治療によって DRD2 の密度は上昇していることが分かっている。上記の DRD2 占拠率は、密度上昇状態でどのように影響を

受けるのかを数学的に検証する。

(IV) DSP 改善のための臨床試験 1 (H25 年度総括報告書)

1. 目的

長半減期を有する非定型抗精神病薬 (リスペリドン) 持効性注射剤 (Risperidone long-acting injectable: RLAI) が DSP を有する TRS 患者に有効かどうかの検証。

2. 試験デザイン

本研究は多施設共同、非盲検試験である。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。

3. 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。

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 GAF 評点が 60 点以下。

b) TD が確認される。

4. 症状評価

a) 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。

“以下ア)、イ)、ウ)、エ)のうち、いずれかを満たすこと”

ア) 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、持効性注射剤では 3 か月以内に認めたことがある。

イ) 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。

ウ) 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。

エ) TD の存在。

b) 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、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。

(V) DSP 改善のための臨床試験 2

1. 目的

安定した薬物動態を有するプロナンセリン (BNS: P 糖タンパクの基質でない・血中消失半減期が長い) の DSP を有する患者への効果の検討。

2. 試験デザイン

松伯会藤田病院で加療中の統合失調症患者で、DSP の基準を満たし BNS による治療を受けている者 8 名を同定し、後方視的に経過を調査した。

C. 研究結果

(I) 治療抵抗性統合失調症 (Treatment-resistant schizophrenia: TRS) 患者における DSP 頻度の疫学調査

最終解析に組み込まれた被験者は全体で 147 名であった。図 3 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 耐容性不良)、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。

(II) ドパミン部分作動薬への切り替え失敗と DSP 発生の関連の検討

1. DSP の評価

最終解析の対象となった 264 名中 71 名 (26.5%) に DSP エピソードが確認された (図 4)。

2. 切り替え後の転帰

DSP(+)患者 (n=71) での CON、D-OTH、D-POS の割合はそれぞれ 20%、57%、23% であったのに対し、DSP(-)患者 (n=194) では 52%、40%、8%であった。DSP(+)患者では DSP(-)患者に対し ARI の中断率と切り替え後の症状増悪率が有意に高率であった (p<0.01) (図 5)。

3. 切り替え前の抗精神病薬の用量

切り替え直前の服薬量は、DSP(+)患者で 762.4 ± 376.0 mg と、DSP(-)患者 (473.5 ± 373.3 mg) に比して有意に高用量であった (p<0.01)。転帰別では、DSP(+)患者で、CON、D-POS、D-OTH の 3 群間の用量に有意差を認めなかったのに対し、DSP(-)患者では、D-POS 群の前薬の用量が、CON 群に対して有意に高用量であった (p=0.048) (図 6)。

4. ARI 追加、前薬の減量と症状増悪との関連

D-POS 群において、DSP(+)患者と DSP(-)患者の間で、前薬の用量、切り替えから症状増悪までの期間、前薬の減量率、増悪時の ARI の用量などに有意な差は認めなかった。

(III) DSP の病態と予防・制御の理論仮説の構築

1. DSP 状態における“治療の窓”の偏移
DRD2 が増加している DSP 状態における

“至適な”占拠率と薬物血中濃度の関係は以下のように導かれる。

まず前提として

$$O_c = P / (P + ED_{50}) \quad \text{Eq.1}$$

よって至適な占拠率と濃度の関係は

$$OO_c = OP / (OP + ED_{50}) \quad \text{Eq.2}$$

[OO_c 至適占拠率; OP (対応する) 至適濃度]

ここで“標準的な状態での (全受容体における) 空き受容体の比率”を ROA(s) とすると

$$OO_c(s) = 1 - ROA(s) \quad \text{Eq.3}$$

となるので、

$$ROA(s) = 1 - OO_c(s) \quad \text{Eq.4}$$

また標準状態の受容体密度を Rt(s) とすると

$$OA = ROA(s) \times Rt(s) \quad \text{Eq.5}$$

[OA “空き受容体”数]

ある状態 (DSP 状態など) における至適占拠率は、その状態における空き受容体率との関係から

$$OO_c = 1 - OA / Rt \quad \text{Eq.6}$$

となる。すると Eq.5 と Eq.6 から

$$OO_c = 1 - ROA(s) \times Rt(s) / Rt \quad \text{Eq.7}$$

続いて Eq.1 から

$$OP = ED_{50} / (1 / OO_c - 1) \quad \text{Eq.8}$$

なので Eq.6 と Eq.8 から

$$OP = ED_{50} \times (Rt / OA - 1) \quad \text{Eq.9}$$

となる。この式が示すのは、ある脳の状態での“至適”な“空き受容体”数は自動的に決まっているはずなので、すなわち至適な血中濃度 OP は受容体密度 Rt に拠る、ということである。Rt が大きい DSP 状態では、OP は大きい (つまり高用量) となるし、「治療の窓 (therapeutic window)」も対応する占拠率が高く、かつ狭小化することと

なる (図 7)。

2. 薬物動態からみた DSP 状態に対する治療

1. で求められた DSP 状態における狭小化した「治療の窓」に対応する抗精神病薬の必要濃度は、標準状態のそれよりも高い。1 消失半減期間内に消失する抗精神病薬の量も必然的に大量となり、低濃度に対応する時間帯では、「治療の窓」から外れる可能性も高くなる (図 8)。このことは精神症状の不安定化と関係する可能性がある。

このような状態に対して安定した抗精神病薬の効果を維持するためには、ピーク-トラフの変動幅がより小さい動態の薬剤が望ましいとも言える。このことから持効性注射剤の使用が有望な候補となる。

(IV) DSP 改善のための臨床試験 1

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 (表 2)。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 9)。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。

5. 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。

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 (χ^2 検定) で有意差を認めた。

(V) DSP 改善のための臨床試験 2

12 か月の追跡で BPRS は BNS 開始時の平均 77.2 から 12 か月後 59.4 に低下 ($p < .01$)、抗精神病平均用量 (chlorpromazine 換算) は開始時の平均 1199.6 mg から 12 か月後 821.9 mg に低下 ($p < .01$) であった。抗精神病薬の種類数は開始時平均 3.9 剤から 12 か月後 2.0 剤 (BNS を含) まで減少した (図 10)。

(VI) DSP の診断基準と処方ガイドラインの作成

本課題中に実施した上記各研究の結果、及びその他先行研究の知見も踏まえて、新たに DSP の診断基準と処方ガイドラインを作成している。これは G. Chouinard と共同で進めている。

D. 考察

本課題において統合失調症患者の治療に際して、服用する抗精神病薬によって惹起され得る DSP に着目し、その診断及び適切な対処が、症状の安定化・機能向上に貢献するとの仮説で幾つかの研究を展開した。この仮説を証明するために、我々は DSP の実態を把握する目的の疫学研究を実施した。また実際に DSP 状態がドパミン部分作動薬などの薬剤への切替えによる病状悪化に関係するか詳細に検討する目的で、切替え観察研究を実施した。それと同時に DSP 状態における抗精神病薬治療の理論・戦略を構築するために、薬物動態的な観点から数学的に考察し、そこから導き出された視点から、実際に臨床試験を実施した。

疫学研究では、TRS 患者において DSP を経験した患者は 72% と非常に高率で確認された。さらに H26 年度総括報告書の通り、この結果を一般の統合失調症患者と比較検証する目的の大規模疫学調査も実施したが、一般の統合失調症患者では DSP エピソードは 21% の経験に止まっていた。これらの結果から DSP エピソードは TRS 患者に取り分け特徴的な症候であることが強く示唆された。このことは TRS 患者に通常用いられる高用量の抗精神病薬が、疾患の病状や経過に大きな影響を与え得ることを示しており、アドヒアランスの問題 (つまり患者が治療薬を飲んだり飲まなかったり、あるいはそれら服薬状況が把握出来ないこと) なども複雑に絡みつつ、病状の不安定化に関与していることを示唆するものと言える。

ARI への切替え失敗の後方視調査では、ARI 導入後の精神病症状悪化を呈する患者

はそれ以前に DSP エピソードを経験した者であることが判明した。このことはドパミン部分アゴニストの作用によって、ポストシナプス D2 受容体の刺激を経由した病状悪化と考えられ、DSP モデルを極めてよく説明する現象と捉えることが可能である。我々は動物実験モデルで、DS 状態を呈したラットが、ARI によって改善することを示している。この知見から、DSP を有する患者において、ARI の切替えを成功させればその後は病状安定化がもたらされる可能性があり、今後の重要な検証課題を思われる。

続いてこの DSP 状態の背景にある DRD2 の増加とその際に症状制御に必要な抗精神病薬投薬量との関係を数学的に考察した。従来線条体 DRD2 を 65-78% の範囲での占拠率が抗精神病作用を発揮するために必要な薬剤量とされ、それに対応する血中濃度（“治療の窓”）に到達する服薬用量が適切な投薬量と考えられてきた。このモデルでは DRD2 が標準的な状態であることが前提となっている。DSP 状態にある患者では継続的な薬物治療によって、DRD2 が増大していることになるので、上記仮定される“治療の窓”が必ずしも妥当な範囲ではなくなっている。一連の数式的操作によって、ある状態における抗精神病薬の至適血中濃度は DRD2 密度に依存することが示された。すなわち DRD2 が増大した状態では、より高用量の抗精神病薬の血中濃度が必要であり、すなわち服薬量も高用量必要となる。また同時にそのような高用量服薬時の抗精神病薬の体内動態は、血中濃度のピーク-トラフ間変動が必然的に大きくなることから、症状の不安定化や錐体外路症状発現に関わる可能性がある。よ

ってこれを回避するためには安定化した（ピーク-トラフ間変動の小さい）動態の抗精神病薬が有利に作用する可能性がある。実際にリスペリドンの内服薬と持効性注射剤において、DRD2 占拠率が同等である用量の血中濃度ピーク-トラフ変動を比較すると、後者は 32-42%程度前者より小さいとの報告がなされている（Eerdenkens ら、2004）。DSP 状態にある患者の症状を改善するためには、形成された DSP の緩和・解除が重要であるから、そのためには動態の異なる抗精神病薬が有効である可能性もある。

そこで我々はこのことを検証するために実際に DSP 状態にある患者に対して臨床試験を行った。RLAI を用いた臨床試験においては、DSP エピソードを有する DSP 群は、有さない Non-DSP 群よりも 12 か月間の追跡で、BPRS 改善率が有意に改善を認めた（H25 年度統括報告書ではさらに追跡期間を延長し計 24 か月間の追跡試験の結果を報告した。現在詳細に解析中である）。副次的評価項目である GAF や ESRS などでもおしなべて同群では改善が観察された。興味深いことにベースラインにおける抗精神病薬内服剤の用量と、RLAI 導入後 12 か月時点での RLAI+内服剤の総用量は有意な変化はなかった。この結果は症状改善が単なる減薬による一時的な効果ではなく、薬剤の動態の安定化が症状の安定化と関係していることを示唆するものと考えられる。さらに脳内移行後長時間作用するプロフィールを持つ BNS による症例観察でも同様の効果が期待される可能性が示唆された。これらの結果は長時間作用を有するより安定化した血中動態の抗精神病薬が、DSP の

安定化、あるいは DSP 形成の予防につながる可能性を示しており、DSP 徴候を有する患者においてはこの視点に立つ治療が一考に値することを示している。

E. 結論

本課題では DSP エピソードが統合失調症患者の治療抵抗化・難治化に大きく関与していることが示された。また DS 状態の形成はドパミン部分作動薬の切替えにおける症状再燃に関係していることが示された。治療の観点からは持効性注射剤など長半減期型抗精神病薬による治療が有効であることを数学的に導き出し、実際の臨床試験でこのことを証明した。DS 状態・DSP エピソードを形成しない治療が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takase M, Kanahara N, Oda Y, Kimura H, Watanabe H, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist: A retrospective survey of failure of switching to aripiprazole in schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* In press.

Kimura H, Kanahara N, Komatsu N, et al. A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr. Research* 2014; 155: 52-58.

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: 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.

金原信久, 木村大, 山中浩嗣, 渡邊博幸, 伊豫雅臣. ドパミン D2 受容体過感受性からみた治療抵抗性統合失調症の理解と治療戦略. *臨床精神薬理*. 2014. 17 (12): 1617-1623.

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, 17: 635-641.

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.

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, Shiraishi 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 α : 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, Kashimoto K. Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33: 398-404.

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; 145: 130-131.

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—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—. *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—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—. *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

小田靖典、金原信久、橋本謙二、伊豫雅臣. DSP モデルラットにおける GRK6/ARRB2 システム. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会. 名古屋.

高瀬正幸、金原信久、小田靖典、伊豫雅臣. ドパミン D2 受容体遺伝子多型とドパミン過感受性精神病の形成. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会. 名古屋.

木村大、金原信久、小松尚也、石毛稔、宗岡克政、吉村政之、山中浩嗣、鈴木智崇、小松英樹、佐々木剛、橋本佐、長谷川直、椎名明大、石川雅智、関根吉統、白石哲也、渡邊博幸、清水栄司、橋本謙二、伊豫雅臣. ドパミン過感受性精神病を有する治療抵抗性統合失調症患者に対するリスペリドン持効性注射剤を用いた前向き研究. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会. 名古屋.

高瀬正幸、金原信久、木村大、小田靖典、伊豫雅臣. 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. 第 19 回千葉県総合病院精神科研究会. 千葉.

高瀬正幸、金原信久、木村大、小田靖典、伊豫雅臣. 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. 第 10 回 DPA 研究会. 東京.

Kimura H, Kanahara N, Komatsu N, Ishige M, Muneoka K, Yamanaka H, Suzuki T, Komatsu H, Sekine Y, Watanabe H, Iyo M.: Association between dopamine supersensitivity psychosis and antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia. 22nd European Psychiatric Association Congress. Poster Presentation. Munich German.

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-resistant schizophrenia. 2013; 166th 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; 166th 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ーパミン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. 統合失調症ドー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ーパミン過感受性状態とドー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ーパミン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ーパミン過感受性精神病とドー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ー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.

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 risperidone 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。

図1

ドーパミン過感受性精神病

遅発性ジスキネジアの存在

抗精神病薬に対する耐性

精神症状の急激な再燃増悪

些細なストレスに対する脆弱性

継続した
抗精神病薬
の内服

Kirkpatrickら, 1992; Moncrieff, 2006; Fallonら, 2012; Iyoら, 2013