

り、地域精神保健福祉連絡協議会の下部常設機関として、地域の精神科医療施設に所属するスタッフ（主に精神保健福祉士）を中心とした、ワーキンググループを発足させ、地域内で発生した救急事例や、退院後の地域支援連携の具体策を検討し、連携方法の共有をはかることとなった。この動きも、組織の垣根を越えた協働を、いっそう強化する狙いがある。

2) 効果的なリーダーシップ

ここでいうリーダーシップは、スケジュールの設定や、意思決定の方法を明確に定めることで、必ずしも医師が、それに当たらなければならないということはない。むしろ、多くの異なる職種のスケジュールを把握し、タイムキープをするのは、精神保健福祉士などの相談職の得意とする領域という印象がある。特に総合病院精神科などでは、数年で勤務医が異動になることもあり、医師以外で経験豊かなスタッフにリーダーシップを任せることも、理にかなう。

3) 信頼関係のある環境

これが、チーム医療では最初の難関かもしれない。職種間の待遇の格差は歴然とあり、ほとんどすべての医療行為は、医師の指示で決定がなされる。このような不平等が、制度として規定されている医療職場で、責任や意思決定の平等を旨とするチーム制度は、矛盾する点が多くある。

これについては様々な議論があり、看護職や薬剤師への職務委譲が検討されているが、精神科地域支援チームについていえば、だからこそ、ユーザーや家族を交えたチームをつくるべき、という主張につながる。サービスを誰が受

けたいのか、あるいは、受ける必要性があるのかと考えた場合、それは当然、ユーザーである。使う人、使うことで、人生が大きく左右される人を尊重するという一点を共有できれば、現行制度化でも、この矛盾を乗り越えられる。

ユーザーの切実なニーズを実現するという大きな目標の前では、立場や経営母体の違いは、ほとんど気にならないというのが、筆者の実感である。

4) 業績評価と報酬システム

これも会社組織と異なり、現行報酬制度下では、ほとんど期待できない点である。しかし、個人的なインセンティブは、チームの成長にとっては、むしろ妨げであり、集団に対しての評価を強化することが重要視される点から考えると、ほかのチーム加算のように、診療報酬上の配慮が、組織全体になされるべきであろう。金銭的な評価のほかに、地域や母体の組織から必要とされ、尊重されているという無形の評価も大切であろう。

おわりに

自分と異なる技術や職業文化をもつ人たちと、率直で温かい協働チームをつくり、困難な問題を解決する経験を通して、職業人としての自己効力感と成長を、実感できるのではないだろうか？

多職種チームは、ユーザー支援のためばかりでなく、専門職である私たちの作業環境としても、有効な職業上のセーフティネットであることを、最後に強調したい。

文献

- 1) Glassop LI: The Organizational Benefits of Teams. Human Relations 55 : 225-249, 2002.
- 2) 精神保健福祉対策本部精神保健医療福祉の改革

ビジョン (概要)

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2004/09/dl/tp0902-1a.pdf>. 2004.

- 3) 厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/service/chiiki.html>
- 4) 渡邊博幸：アウトリーチーアウトリーチの概念と多職種チームで行うアウトリーチの実践一。臨床精神医学 40：667-674, 2011.
- 5) 渡邊博幸：旭中央病院精神科多職種アウトリーチシステムによる危機状況への対応。精神障害とリハビリテーション 15：21-27, 2011.
- 6) 渡邊博幸：「抱える」医療から「つなぐ」医療へー総合病院精神科のダウンサイジングと地域精神医療の取り組み一。日本社会精神医学会雑誌 21：116-123, 2012.
- 7) 矢島雅子（総合病院国保旭中央病院），櫻井孝二，高田幸子ほか：精神科の長期在院患者に対する退院支援 多職種チームによる退院促進プログラム「ENT プログラム」の実践。旭中央病院医報 30：39-44, 2008.
- 8) 伊藤順一郎：ACT は病床削減に貢献できるのか？（特集 Assertive Community Treatment (ACT) は日本の地域精神医療の柱になれるか？）。精神医学 50：1177-1185, 2008.
- 9) Robbins SP（高木晴夫訳）：組織行動のマネジメント。ダイヤモンド社，東京，2009，p207-217.

統合失調症における抑うつ症状の薬物治療

渡邊 博幸*

抄録：統合失調症における抑うつ状態は、精神病後抑うつのみならず、すべての病期に認められ、自殺リスクや社会的困難を増加させる。メタ解析やランダム化比較試験では、①第2世代抗精神病薬は第1世代薬よりも有効性が高い可能性があるが、神経学的副作用の出現頻度の違いが影響しているかもしれない。また②抗うつ薬の併用は結果が一貫せず、第2世代薬との併用についての知見は乏しい。 精神科治療学 28(1) ; 19-22, 2013

Key words : *schizophrenia, post-psychotic depression, secondary depression, Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)*

I. 統合失調症の抑うつ症状

1. 統合失調症の抑うつ症状の頻度

統合失調症の抑うつ症状は、一過性の反応ではなく、前駆期、初発エピソード、急性期、回復期の精神病後抑うつ、慢性期、再燃の予兆などとして、あらゆる病期に認めうる独立した症候である¹⁰⁾。その成因も非常に複雑であり、不機嫌症・無動症・アカシジアなど抗精神病薬の副作用によるものや、大麻・コカイン・睡眠薬・アルコール等の薬物の乱用や離脱、高等感情鈍麻や原発性陰性症状など疾患自体による場合¹⁰⁾や、否認や喪失・絶望・社会的困難の結果としての心理的な反応、さらには、長期入院などによる施設病的側面など、多彩な要因を念頭に置く必要がある。

統合失調症の抑うつ症状の有病率は、6～75%と報告により大きな開きがあり、最頻値は25%と

述べられている⁷⁾。不一致の理由として、調査対象の偏り、うつ状態の定義や評価方法、観察期間の不統一などが考えられる¹⁴⁾。

Addington ら¹¹⁾は、陰性症状や錐体外路症状の影響を受ける意欲・行動面の項目を省き、抑うつ気分の評価を中心としたカルガリー抑うつ評価尺度 (Calgary Depression Scale for Schizophrenia : CDSS) を作成した。Schennach-Wolff らは、この尺度を用いて249名の入院患者を検討し、入院時に36%、退院時も23%に抑うつ症状 (CDSS ≥ 6点として定義) が残存することを示した¹⁴⁾。

2. 統合失調症の抑うつ症状の重要性

統合失調症に抑うつ症状が併存すると、社会生活上の困難や自殺リスクが増大し、社会への再統合や回復が困難化することが、最近の研究で改めて示されている。Conley らは、2,228名の統合失調症患者を、モンゴメリー-アスバーグ抑うつ評価尺度 (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale : MARDs) で、16点以上の症状あり群877名と、16点未満のなし群に分けて、3年間前方視的に観察した⁸⁾。あり群は、再入院率、救急精神科受診などを要する再燃、暴力・逮捕・犯罪被害、自殺念慮・自殺企図などの安全に関わる問

Drug treatment of depressive symptoms in schizophrenia.

*千葉大学大学院医学研究院精神医学

〔〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1〕

Hiroyuki Watanabe, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine. 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba, 260-8670 Japan.

題、物質関連の問題が高く、生活満足度・生活の質、心理的機能、家族関係、服薬アドヒアランスが低かった。

Riedelらは、274名の初発エピソード患者のうち、ハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton Rating Scale for Depression : HRSD）21項目総得点16点以上のうつあり群124名は自殺傾向がより高く、疾病への洞察を欠き、社会機能が悪化し、寛解に到達する頻度が低いことを示した¹³⁾。

II. 統合失調症の抑うつ症状に対しての薬物治療

メタ解析／システマティックレビュー／ランダム化比較試験の知見をもとに、薬物治療の現況と限界について整理する。

1. 抗精神病薬

Leuchtらは、2006年10月までに登録された臨床研究報告のうち150の二重盲検臨床試験（21,553例）をメタ解析し、第2世代抗精神病薬（second generation antipsychotics : SGA）と第1世代抗精神病薬（first generation antipsychotics : FGA）の有用性を比較した¹²⁾。SGAは、amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, sertindole, ziprasidone, zotepineの9種類、FGAはhaloperidol, chlorpromazine, perphenazine, fluphenazine, flupenthixol, perazine, thioridazine, levomepromazineなどであり、多くはhaloperidolが対照薬として用いられていた。有効性についての評価指標は、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) と Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) であり、総スコアとそれぞれの症状クラスター（陽性症状、陰性症状、抑うつ症状）を評価した。その結果、抑うつ症状に対して、SGAのamisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapineが、FGAよりも優れた有効性を示した。

この結果の解釈にあたって、PANSS, BPRSの数個の項目からなる症状クラスターで『うつ症状』を評価している点や、試験のうち81%は12週以下の短期追跡であり、急性期陽性症状への治療

効果が結果に影響する可能性など、様々なバイアスを考慮すべきである。

Addingtonらは、米国57施設で、2001年1月から2004年12月まで行われた、大規模なランダム化比較試験（randomised controlled trial : RCT）である the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) 試験のデータをもとに、CDSSを指標として、各抗精神病薬の抗うつ効果を比較した²⁾。ベースラインでうつ症状を有するCDSSスコア6点以上（大うつ病の診断として感度92%、特異度77%に合致）の被験者448人（30.69%）に対して、すべての抗精神病薬がCDSS総得点を改善し、SGAとFGAで抗うつ効果の差はなかった。

この結果は、前述のLeuchtらのメタ解析と矛盾するが、その理由として、①FGAとして、錐体外路系副作用が出やすいhaloperidolではなく、中力価薬のperphenazineを用いたこと、②前者が主に急性期の症例を対象に、汎用的なPANSSスコアで評価したのに対して、本試験では慢性期を対象とし、統合失調症の抑うつ症状に特化したCDSSを用いて評価したこと、などが挙げられ、対象や評価方法の違いが結果に反映した可能性がある。

FGAとSGAで抗うつ効果に差がないという知見は、初発エピソード患者でも追認されている。Riedelらによる、HRSD-21総スコア16点以上のうつあり群（124名）に対する、risperidoneとhaloperidolのRCTでは、両群でうつ状態の治療効果に差はなかった¹³⁾。

2. 抗うつ薬

抗うつ薬併用が統合失調症の陰性症状に有効であるというメタ解析が示された¹⁵⁾一方で、抑うつ症状への有効性は一貫しない。Whiteheadらのメタ解析、システマティックレビューによれば、条件を満たす11のRCTはすべて、試験薬群と対照群のサンプル数30未満の小規模試験で、試験薬は、imipramine, bupropion, desipramine, amitriptyline, mianserin, moclobemide, nortriptyline, viloxazine, trazodone, sertralineであり、観察期間は、4週間が4試験、6週が2試験と半数以上は短期

追跡であった²¹⁾。HRSDで有効性を評価した6試験(N=267)の試験終了時点の標準化平均差は、-0.27(95%CI -0.7 to 0.2)であり、プラセボ群と比べて差はなかった。抗うつ薬による精神症状の悪化や副作用の増加も認めなかったが、これらの結果の解釈では、サンプル数の少なさ、試験エントリ基準や評価の不一致などの問題点が指摘される。

新規抗うつ薬併用についてのRCTは少なく、同じ薬剤でも試験により結果の不一致がみられる。

Mirtazapine 30mg/日は、Berkの6週間の小規模RCTでは、プラセボ群と効果に差がなかったが^{4,5)}、Terevnikovらが、FGA服用中の慢性期症例41名に対して行った6週間の試験では、CDSSスコアの改善率が、プラセボ群19.6%に対して、実薬群52%と有意の差を示した²⁰⁾。

Fluoxetine 20mg/日については3つのRCTが報告されているが、Spinaら¹⁷⁾は30名の入院症例でHRSDの改善あり、Goffら⁹⁾はデボ薬維持治療中の41例では、BPRSの抑うつクラスターの改善に差なし、Buchananら⁶⁾はclozapine維持用量を処方されている慢性外来患者33例に対し、陰性症状評価尺度(Scale for the Assessment of Negative Symptoms: SANS)の気分症状スコアの改善の差はなしと、一貫しない。

Citalopram 40mg/日に関しては、Taiminenらが、75例に対してRCTを行い、HDRS尺度の改善を示している¹⁸⁾。またZisookらは、閾値下うつ症状を有する中高年の統合失調症と統合失調感情障害患者198名に対し、12週間のRCTでcitalopram群での自殺念慮の減少を報告した²²⁾。

それ以外の新規抗うつ薬の治療効果については知見が乏しい。臨床実地では、第2世代抗精神病薬+SSRI併用が頻用されるであろうが、その根拠は意外にも弱く、むしろSSRI併用による、CYP系薬物代謝酵素の活性阻害、その結果としての抗精神病薬の副作用増強に注意する必要がある。

3. Lithium

Lernerらは、36名の統合失調症患者を、BPRSの抑うつスコア中央値を基準に、うつあり群となし群に分け、うつあり群では8週間のlithium併

用により効果があるとした¹¹⁾。Teraoらは21名の統合失調症入院患者について、8週間の併用あり群では、BPRSの不安-抑うつスコアのみが改善することを示した¹⁹⁾。

Ⅲ. 各種治療ガイドラインでの位置づけ

『アメリカ精神医学会のPractice Guidelines第2版2004』¹⁰⁾では、「SGAがFGAよりも効果があると示唆されるが、これは、神経学的副作用の差に起因するかもしれない。抗精神病薬起因性の不快気分が生じた場合は、減量または錐体外路系副作用の少ない薬剤に置換する。抗うつ薬は、大うつ病性障害の診断基準に合致するような抑うつ症状があり、希死念慮などの重症症状や生活機能障害が生じる場合は併用する。SSRIを含む抗うつ薬は有用であるが、SGAとの併用の効果については知見が乏しく、有用性を評価することが難しい」と述べている。また、『英国精神薬理学会 British Association for Psychopharmacologyの統合失調症薬物治療ガイドライン2011』³⁾では、「抗うつ薬はうつ症状を呈する統合失調症に有効と考えられるが、その根拠となる知見は、サンプルサイズがいずれも小さく、出版バイアスの可能性もある」と指摘している。

Ⅳ. まとめ

このように、現在のところ、統合失調症の抑うつ症状に対するSGAの優位性や抗うつ薬併用の効果については、強い根拠は得られていない。容易に抗うつ薬等を追加する前に、抑うつ状態の細かな把握と鑑別、多要因的な背景状況への理解がまず必要であり、心理社会的な困難を軽減するための介入を同時に行うことの普遍的な重要性を改めて強調する。

文 献

- 1) Addington, D., Addington, J. and Schissel, B.: A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr. Res.*, 3; 247-251, 1990.
- 2) Addington, D.E., Mohamed, S., Rosenheck, R.A. et

- al. : Impact of second-generation antipsychotics and perphenazine on depressive symptoms in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 72 ; 75-80, 2011.
- 3) Barnes, T.R. : Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology : Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia : recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.*, 25 ; 567-620, 2011.
 - 4) Berk, M., Ichim, C. and Brook, S. : Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia : a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 16 ; 87-92, 2001.
 - 5) Berk, M., Gama, C.S., Sundram, S. et al. : Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics : a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Hum. Psychopharmacol.*, 24 ; 233-238, 2009.
 - 6) Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., Bryant, N. et al. : Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 153 ; 1625-1627, 1996.
 - 7) Buckley, P.F., Miller, B.J., Lehrer, D.S. et al. : Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 35 ; 383-402, 2008.
 - 8) Conley, R.R., Ascher-Svanum, H., Zhu, B. et al. : The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 90 ; 186-197, 2007.
 - 9) Goff, D.C., Midha, K.K., Sarid-Segal, O. et al. : A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)*, 117 ; 417-423, 1995.
 - 10) Lehman, A.F., Lieberman, J.A., Dixon, L.B. et al. : Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. *Am. J. Psychiatry*, 161 (2 Suppl.) ; 1-56, 2004.
 - 11) Lerner, Y., Mintzer, Y. and Schestatzky, M. : Lithium combined with haloperidol in schizophrenic patients. *Br. J. Psychiatry*, 153 ; 359-362, 1988.
 - 12) Leucht, S., Corves, C., Arbter, D. et al. : Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia : a meta-analysis. *Lancet*, 373 ; 31-41, 2009.
 - 13) Riedel, M., Mayr, A. and Seemüller, F. : Depressive symptoms and their association with acute treatment outcome in first-episode schizophrenia patients : comparing treatment with risperidone and haloperidol. *World J. Biol. Psychiatry*, 13 ; 30-38, 2012.
 - 14) Schennach-Wolff, R., Obermeier, M., Seemüller, F. et al. : Evaluating depressive symptoms and their impact on outcome in schizophrenia applying the Calgary Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.*, 123 ; 228-238, 2011.
 - 15) Singh, S.P., Singh, V., Kar, N. et al. : Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia : meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*, 197 ; 174-179, 2010.
 - 16) Siris, S.G., Addington, D., Azorin, J.M. et al. : Depression in schizophrenia : recognition and management in the USA. *Schizophr. Res.*, 47 ; 185-197, 2001.
 - 17) Spina, E., De Domenico, P., Ruello, C. et al. : Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 9 ; 281-285, 1994.
 - 18) Taiminen, T.J., Syvälahti, E., Saarijärvi, S. et al. : Citalopram as an adjuvant in schizophrenia : further evidence for a serotonergic dimension in schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 12 ; 31-35, 1997.
 - 19) Terao, T., Oga, T., Nozaki, S. et al. : Lithium addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia : a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Acta Psychiatr. Scand.*, 92 ; 220-224, 1995.
 - 20) Terevnikov, V., Stenberg, J.H., Tiihonen, J. et al. : Add-on mirtazapine improves depressive symptoms in schizophrenia : a double-blind randomized placebo-controlled study with an open-label extension phase. *Hum. Psychopharmacol.*, 26 ; 188-193, 2011.
 - 21) Whitehead, C., Moss, S., Cardno, A. et al. : Antidepressants for the treatment of depression in people with schizophrenia : a systematic review. *Psychol. Med.*, 33 ; 589-599, 2003.
 - 22) Zisook, S., Kasckow, J.W., Lanouette, N.M. et al. : Augmentation with citalopram for suicidal ideation in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder who have subthreshold depressive symptoms : a randomized controlled trial. *J. Clin. Psychiatry*, 71 ; 915-922, 2010.

強迫症状を伴う統合失調症

鈴木 智崇^{*,**}

抄録：強迫症状を伴う統合失調症の治療はエビデンスが乏しく、症候学的な位置づけの明確化を含めて今後明らかにすべきことが多い。現時点での薬物療法としては抗精神病薬に加えて fluvoxamine などの選択的セロトニン再取り込み阻害薬を投与することが多い。その背景として、強迫症状を併存する統合失調症は非併存の統合失調症に比べて認知機能障害が強いことが考えられ、fluvoxamine の薬理作用としての σ -1 receptor agonist の作用から認知機能を改善する可能性がある。精神科治療学 28(1) : 23-27, 2013

Key words : *obsessive compulsive disorder, obsessive compulsive symptom, schizophrenia, cognitive impairment, pharmacotherapy*

I. 病 態

強迫症状を伴う統合失調症の病態とその治療に関しては長い間さまざまな見解が論じられてきたが、いまだに確立したエビデンスは乏しい。まず、統合失調症と強迫性障害の併存率に関してだが非常にばらつきが大きく、数%から50%弱という報告がある。また、その病態においては一概に統合失調症+強迫性障害ということが言えないということは国内外の複数の研究報告などから明らかである^{2,8)}。その一つの大きな問題として、強迫観念と妄想の鑑別において、ここからが強迫観念でここからが妄想といったような明確な境界線が引けないのが現実問題としてある。中安⁹⁾はこの

原因は「自我親和的、妄想様反復観念はその反復的再現、観念の打ち消しを求めて周囲への確認などによって容易に強迫観念と誤認されやすいからだ」とも述べている。ICD-10 (International Classification of Diseases) の診断ガイドラインでは F42 の強迫性障害の項目の中の鑑別診断に「統合失調症において発展する強迫症状は、それらの病態の一部とみなすべきである」と述べられている。Bottas²⁾も「反復する自我親和的な侵入思考が妄想の一部であれば強迫観念とするべきではない。また、妄想に基づいた確認を繰り返す確認行動は強迫行為ではない」と述べている。

II. 治 療

病態においても複雑であり強迫性障害との鑑別も困難であることから、その治療について考えていくということはさらに困難を伴う。さてその治療であるが、薬物療法に関して言えば抗精神病薬と選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) の併用療法が試みられることが多いが、十分なエビデンスは得られていない。尾鷲⁹⁾が5例以上を対象とした

Schizophrenia with obsessive compulsive symptom.

*公徳会佐藤病院/**千葉大学大学院医学研究院精神医学

[*〒999-2221 山形県南陽市柗塚948-1/**〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1]

Tomotaka Suzuki, M.D. : *Sato Hospital, 948-1, Kunugizuka, Nanyo-shi, Yamagata, 999-2221 Japan. /**Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba, 260-8670 Japan.

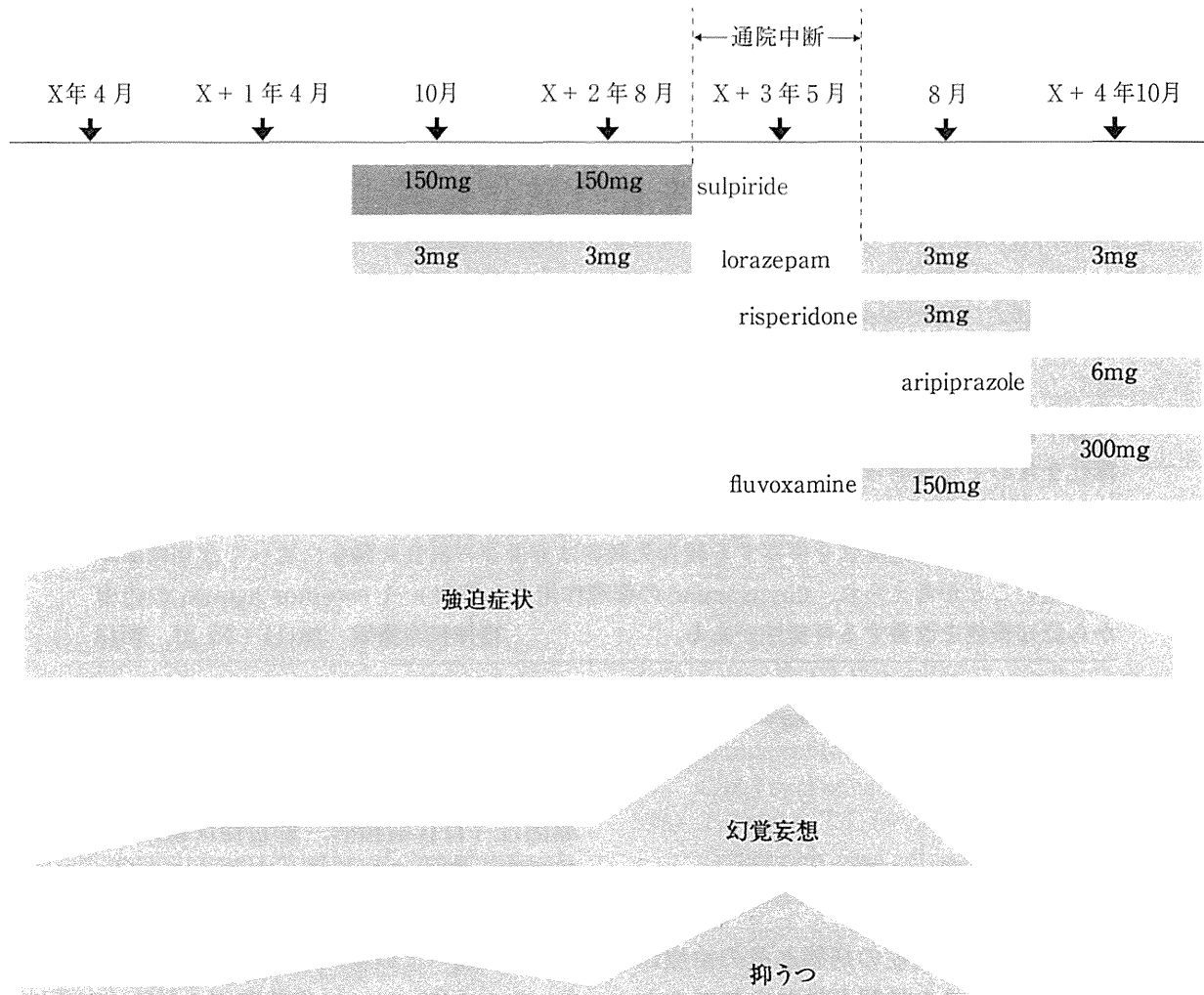


図1 症例1

治療報告をまとめているが、いずれも少数の報告例である。内容としてはSRI (serotonin reuptake inhibitor) を抗精神病薬に併用することによりYBOCS (Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale) が30%ほど、有意に減少したというものである。

また、強迫症状を併存する統合失調症は非併存の統合失調症に比べて認知機能障害が強い傾向がある^{1,5)}。このため、強迫症状の非併存型統合失調症に比べると社会機能レベルが低く、予後が不良であるとされている³⁾。

一方で、認知機能障害に対する治療として、 σ -1 receptor agonistである fluvoxamine が有効であるとされ⁴⁾、これは伊豫⁶⁾が認知機能障害を有する統合失調症患者に paroxetine などのSSRIは無

効であったが fluvoxamine が有効であった一例の考察にも述べられている。

さらに最近の報告では、中安⁸⁾が強迫症状が併存した統合失調症患者に対し、様々な抗精神病薬や抗不安薬、SRIなどを試したが改善がみられなかった患者2例に対し aripiprazole が有効であった事例を報告している。強迫症状が併存する統合失調症に対し、aripiprazole が有効であった事例は多数研究によるエビデンスに基づいたものは少ないものの、少数例としてその他にも報告されている⁷⁾。

原田³⁾は強迫症状から統合失調症が発症し、薬物療法のみでは十分な改善が得られなかった症例に対し、認知行動療法を含む治療を行ったところ軽快に至った2例を紹介している。しかしなが

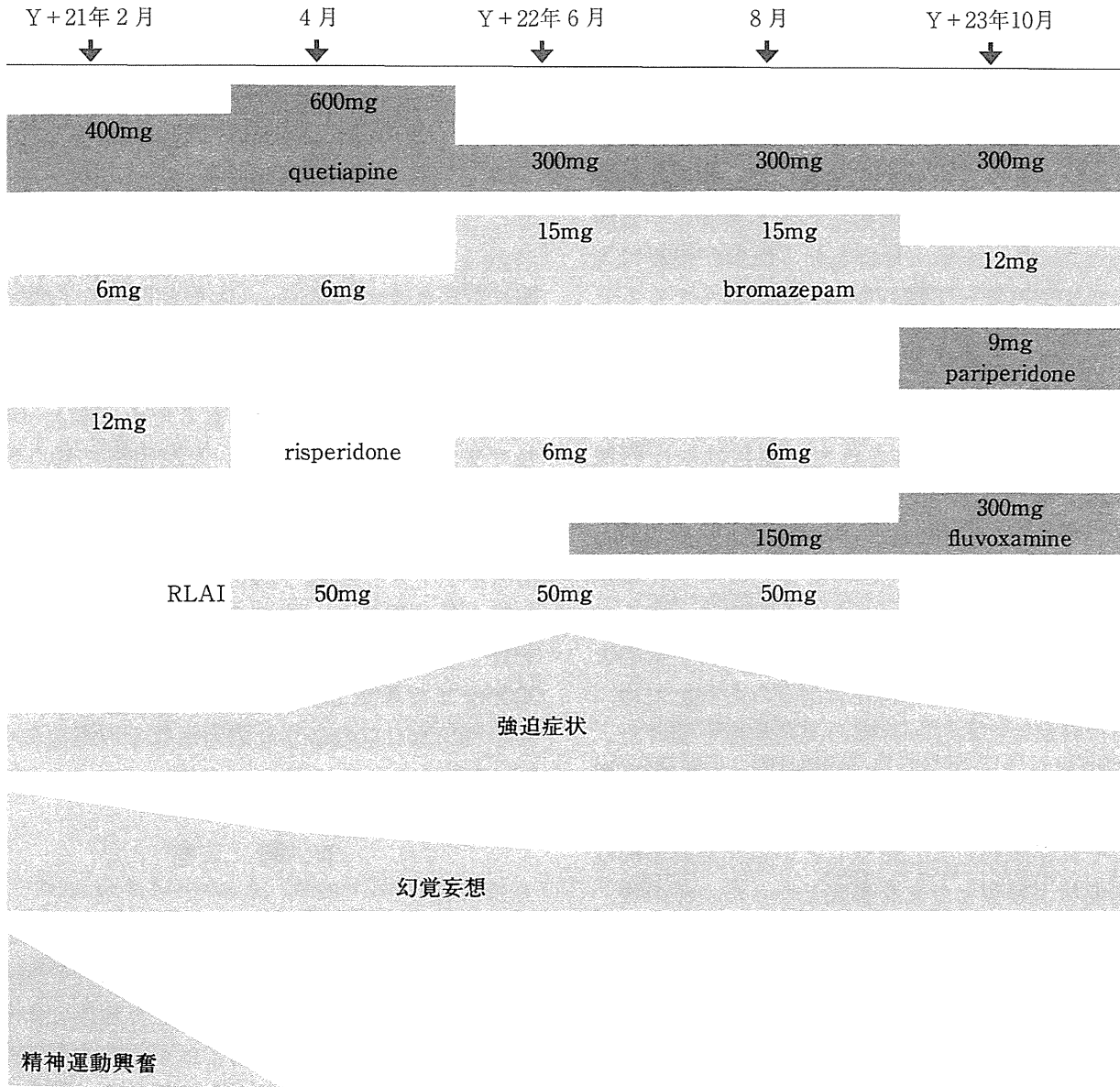


図2 症例2

ら、本邦では統合失調症への認知行動療法は、一般的に普及しているとは言いがたい。実は筆者も千葉大学病院精神神経科の強迫性障害認知行動療法専門外来グループに所属していたことがあるが、当時専門外来が立ち上がったばかりの頃であり、併存疾患は問わず強迫症状を有する患者が数多く集まってきており、強迫性障害というよりは統合失調症や発達障害であったケースに対しても認知行動療法を試みたことが少なからずあった。強迫性障害のみである患者群に比べると統合失調症や発達障害に併存した強迫症状への認知行動療

法の治療効果は不十分な印象を受けた。これらの経験を踏まえ、現在の本大学の強迫性障害専門外来では統合失調症や発達障害併存ケースは適用除外されている。

次節では強迫症状が併存した統合失調症に対して薬物療法が有効であった自験例を2例、紹介する。

Ⅲ. 症例提示

〔症例1〕30代、男性（経過は図1を参照）

現病歴：20代の前半は専門学校を卒業し、その

後は職を転々としていた。X年(本人27歳)の時に集中力の低下とともに「映像が視界に入ってくるのが気になって、頭から離れない」。その他、鍵をかけたかどうかの確認行為などが頻回となりメンタルクリニックを受診した。強迫性障害と診断され薬物療法が開始されるも通院は不定期であった。X+1年4月になり「風景が視界に入ってきて気になって離れない。山が襲ってくる」ようになり、仕事ができなくなった。X+1年10月には気分が落ち込むといった主訴でB精神科病院を受診し、うつ病と診断され *sulpiride* 150mg, *lorazepam* 3mg が処方された。症状はやや軽減し、再び通院を中断した。X+3年5月に「周りから自分の悪口を言われるのが聞こえてくる」と幻覚妄想状態となり、「このままでは一生仕事ができない、皆に迷惑をかける」と悲観的、抑うつ的となり石油を頭からかぶって自らの首を絞めようとするなどの激しい自殺企図がみられたため、B精神科病院に約3ヵ月間の入院加療を受けた。*Risperidone* を中心とした薬物療法にて幻覚妄想状態からは脱出したが、「眼の中に風景が入ってきてそれを確認してしまう」といった非典型的な強迫症状が残存したまま退院となった。その後、外来治療の中で、主剤を *risperidone* 3mg から *aripiprazole* 6mg に置換し、さらに *fluvoxamine* を徐々に漸増したところ、150mg のところで「風景の視覚的侵入は少し気にならなくなったような気がする」といった強迫症状の軽減がみられ、さらに *fluvoxamine* を300mg まで増量したところ、ほとんど強迫症状は消失し、現在はデイケアに通いながら職業支援プログラムを行っている。

〔症例2〕50代、男性(経過は図2を参照)

現病歴：元来、几帳面で内向的な性格である。専門学校を卒業後、美容室の見習いとして数年働いていた。Y年(本人26歳時)「隣人が自分の悪口を言っている」と言い幻覚妄想状態による精神運動興奮を呈し、C精神科病院にY+1年~Y+20年の間、断続的に入院を繰り返していた。しかし自分を批判するような幻聴は絶えず持続し、薬物治療による反応は乏しく、二重見当識のまま外来通院となっていた。Y+21年の時にB精神科病

表1 強迫症状を伴う統合失調症の治療(鈴木試案)

1. *Aripiprazole* 単剤での治療
2. その他の非定型抗精神病薬を単剤で投与
3. 1または2に加えて *fluvoxamine* (150mg~300mg) を投与

院に転医したところから、「大便が肛門から漏れているような気がして何度もトイレで確認してしまう」といった強迫症状が出現した。トイレへ1日に数十回も入り、長時間こもるため、本人が疲弊して生活が破綻したため、入院治療に切り替えた。当初は *quetiapine* 600mg を主剤とした治療がされていたが、幻覚妄想などの陽性症状に対する治療が不十分と考え、これを *pariperidone* 9mg に一部上乘せ置換し、強迫症状に対し *fluvoxamine* を投与開始したところ、強迫症状が軽減したため300mg まで増量したところで著明な改善を示した。現在までこのような強迫症状の再燃はみられていない。

IV. 考 察

症例1では強迫症状が統合失調症の前駆期に出現した症例であり、症例2に関しては慢性統合失調症の経過中に強迫症状が出現した症例である。2症例ともに強迫症状としてはやや非典型的な症状であり、自我違和感とともに乏しく、背景として統合失調症による認知機能障害があるとも考えられた。このため、強迫症状、認知機能障害に対する治療として、*fluvoxamine* が最適であると考え、処方したところ150mg 超の用量で効果が表れ、300mg まで増量し軽快に至った。

V. ま と め

このように強迫症状に伴う統合失調症の治療について国内外の知見や自験例を少ないながら提示した。まとめとして、本邦で適用できる治療法の組み合わせを表1に提案した。治療の第一選択を *aripiprazole* の単剤投与としたが、その根拠は「治療」の項目で述べたとおり、国内での複数の

治療者が aripiprazole の適応症の一つに「強迫症状を有する統合失調症」を挙げているためである。また, aripiprazole が無効, 不耐性の場合, その他の非定型抗精神病薬の単剤投与によっても幻覚や妄想などの統合失調症の中核症状に加え, 陰性症状にも有効性が示されていることから, 第二選択となるであろう。それでも強迫症状が残存する場合においては fluvoxamine の高用量 (150mg ~ 300mg) による併用が考えられる。しかし, 本邦ではベースとなる抗精神病薬の多剤大量投与が是正されておらず, 高用量の SSRI の併用追加については十分副作用と相互作用を考慮すべきである。特に fluvoxamine は薬物代謝酵素の CYP1A2 等の阻害作用のため, 薬物相互作用に注意を払わなければならない抗うつ薬である。

現時点では強迫症状を伴う統合失調症に対する治療のエビデンスは乏しく, 症候学的な位置づけの明確化や病態の解明を含めて, 明らかにすべきことが多い。今後のさらなる基礎的, 臨床的知見を蓄積することが期待される。

文 献

- 1) Berman, I., Merson, A., Viegner, B. et al. : Obsessive and compulsions as a distinct cluster of symptoms in schizophrenia : A neuropsychological study. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 186 ; 150-156, 1998.
- 2) Bottas, A., Cooke, R.G. and Richter, M.A. : Comor-

bidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia : is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia? *J. Psychiatry Neurosci.*, 30 ; 187-193, 2005.

- 3) 原田誠一 : 強迫性障害と統合失調症. *臨床精神医学*, 41 ; 29-36, 2012.
- 4) Hashimoto, K., Fujita, Y. and Iyo, M. : Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of fluvoxamine : role of sigma-1 receptors. *Neuropsychopharmacology*, 32 ; 514-521, 2007.
- 5) Hwang, M.Y., Morgan, J.E. and Losconzcy, M.F. : Clinical and neuropsychological profiles of obsessive-compulsive schizophrenia : a pilot study. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 12 ; 91-94, 2000.
- 6) Iyo, M., Shirayama, Y., Watanabe, H. et al. : Fluvoxamine as a sigma-1 receptor agonist improved cognitive impairments in a patient with schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32 ; 1072-1073, 2008.
- 7) 久住一郎 : 定型から非定型へこれからの薬物治療 (統合失調症における薬物治療—その新たな可能性を探る No. 1). *日精協誌*, 27 (11) ; DS08-01-04, 2008.
- 8) 中安信夫 : 加害性を内容とする自我親和的・妄想様反復観念 (略称 : 加害性反復観念) —統合失調症と強迫神経症の境界領域をめぐって—. *最新精神医学*, 14 ; 231-243, 2009.
- 9) 尾鷲登志美 : 統合失調症の強迫症状. *精神科治療学*, 22 ; 539-545, 2007.

疫学的知見からみた急性精神病へのアプローチ

金原 信久* 渡邊 博幸** 伊豫 雅臣**

抄録：急性精神病的診断には、器質因による疾患の除外はもちろん、統合失調症や双極性障害の鑑別を行う必要がある。そのためには現在まで報告されている疫学研究成果による知見への精通は非常に大きな意味がある。また治療に関して経過観察の方法が大きな問題になるが、その部分でも急性精神病的縦断研究から得られた知見が重要な役割を持つと考えられる。とりわけ急性精神病患者のうちある一定の比率で、統合失調症や双極性障害へ移行する症例があることを念頭に置いた観察が重要である。

精神科治療学 28(1) ; 29-34, 2013

Key words : acute psychosis, at risk mental state, schizophrenia

はじめに

急性精神病状態は精神科の日常診療において必ず遭遇する状態であるが、その明確なる診断病名の一方で、その概念はきわめて曖昧である。そのため精神科救急の現場や急性期病棟での初期治療で暫定的な診断として使用されることが多いものと推測される。その病態に関する研究は現在のところきわめて乏しく、そのためICD-10 (1992)における診断基準でも不十分な根拠により下位分

類されており、それに関する問題点は、多くの諸家から指摘されている。急性精神病と判断される患者を前にした時に、科学的な診療を最大限実践するためには、急性精神病という診断の抱える問題点と、これまでの疫学的知見から浮かび上がる実態に精通していることが重要である。そこで本稿では急性精神病的ICD-10での分類を整理するとともに、特に急性一過性精神病的障害 (acute and transient psychotic disorder : ATPD) の疫学的研究の整理、最後に近年注目されるアトリスク精神病 (ARMS) における一過性精神病との関連について述べたい。

I. 急性精神病的診断に必要な条件

1. 器質性疾患の除外

各国の伝統的な精神医学における急性精神病的特徴として、最大公約数的に共通したものは1) 急性発症 (2週間以内)、2) 情動面の混乱を伴う幻覚妄想などの精神病的症状、3) その症状の著しい変動性、が挙げられる。そのため器質性精神病的障害、症状精神病的除外は必須である。アルツハ

Treatment for acute psychosis from the viewpoint of epidemiology.

*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

〔〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1〕

Nobuhisa Kanahara, M.D., Ph.D. : Division of Medical Treatment and Rehabilitation, Center for Forensic Mental Health, Chiba University, 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba, 260-8670 Japan.

**千葉大学大学院医学研究院精神医学

Hiroyuki Watanabe, M.D., Ph.D., Masaomi Iyo, M.D., Ph.D. : Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Chiba University.

表1 ICD-10における急性一過性精神病性障害の分類と診断の概念

下位分類	急性発症 (2週以内)	多形性(症状 変動・情動症状)	統合失調 症の症状	備考
F23.0 統合失調症症状を伴わない 急性多形性精神病性障害	○	○	×	>3ヵ月持続の場合は持続性妄想性 障害 or 他の器質性精神病性障害
F23.1 統合失調症症状を伴う 急性多形性精神病性障害	○	○	○	統合失調症症状は<1ヵ月, >1ヵ 月の場合は統合失調症
F23.2 急性統合失調様精神病性 障害	○	×	○	統合失調症症状は<1ヵ月, >1ヵ 月の場合は統合失調症
F23.3 妄想を主とする 他の急性精神病性障害	○	×	×	>3ヵ月持続の場合は持続性妄想性 障害 or 他の器質性精神病性障害
F23.8 他の急性一過性精神病性 障害				
F23.9 急性一過性精神病性障害, 特定不能のもの				

イマー型認知症, レビー小体型認知症などの神経変性疾患, ヘルペス脳炎や神経梅毒などの中枢感染症, 電解質異常や橋本脳症を含む甲状腺疾患などの代謝性・内分泌性疾患, 全身性エリテマトーゼスやベーチェット病などの自己免疫疾患など多くの疾患で精神症状が初期症状として発現し得る。さらに近年報告例が集積されつつある抗NMDA受容体脳炎, 何らかの疾患に対する治療薬(ニューキノロン系抗生剤や抗がん剤)や精神刺激物質による中毒などの鑑別も必要である。精神科救急の現場では初診時で, これら詳細な検討は困難であるが, 極力早期のタイミングでの血液検査・尿検査・脳波・頭部画像検査等の身体検査は必須である。また患者の呈するバイタルサインや症状変化に柔軟に応じて, 各科の医師にコンサルトを求める姿勢が不可欠である。

2. 初期概念と操作的診断

急性精神病は19世紀にフランスにおいて急性錯乱 bouffée délirante として提唱された概念として成立したとされる。ドイツの Kleist (1928) と Leonhard (1957) による類循環精神病 cycloid psychosis, スカンジナビア地域における反応性精神病 reactive psychosis, 日本の満田 (1965) によって提唱された非定型精神病 atypical psychosis らは互いにオーバーラップした疾患概念である。

これらは ICD-10において, ATPD (F23) の項の中で集約化され, 実際その中で急性錯乱と類循環精神病の包含が明記されている。ATPD と診断するには, 精神病症状の出現から完成まで2週間を超えないことが必要であり (F23のG1), うつ病・躁うつ病エピソードの除外 (同G3) と同時に精神作用物質 (同G4) と器質因の除外 (同G5), が求められている。さらに下位分類として急性多形性精神病性障害を中心とする6つのサブタイプが挙げられている (表1)。その代表格である急性多形性精神病性障害は多彩な幻覚・妄想症状の出現, 強い情動混乱と変動を特徴とし, 統合失調症と気分障害の診断基準を満たさず, 全期間が3ヵ月を超えないことが定義となる。これらにおいて, もし統合失調症症状が1ヵ月以上持続した場合は統合失調症 (F20) に診断変更, また統合失調症の基準を満たさないが, 多形性病像の全期間が3ヵ月以上持続した場合は他の器質性精神病性障害 (F28) に, 同じく妄想が3ヵ月以上持続した場合は持続性妄想性障害 (F22) へ診断変更を考慮することになっており, 注意が必要である。しかし「1ヵ月」「3ヵ月」の症状持続期間はきわめて恣意的である一方, 厳密に規定されてもおり, 実臨床上の実用性の観点からは使用しづらく, 結果「急性精神病」の診断・概念が曖昧なまま利用されている傾向が否めない。

一方でDSM-IV-TRにおいても診断基準上の問題が指摘されている。ICD-10のATPDに相当する分類として、短期精神病性障害 brief psychotic disorder (298.8) ではエピソード持続期間が1日以上1ヵ月未満と定義され、またそれ以上（しかし全体で6ヵ月未満の場合）の期間では統合失調症型障害 schizophreniform disorder (295.40) が考慮されることになる。短期精神病性障害においてエピソード持続期間がATPDよりも短期間に限られていることに特に根拠はなく、実臨床での診断や、この領域の比較研究において、きわめて紛らわしい状況に繋がりがかねない^{6, 19, 23)}。

II. ATPDの臨床的特徴と縦断経過

1. ATPDの臨床的特徴

Iで述べたような操作的診断を行う際に、ATPDを呈する患者群の臨床的特徴の把握は重要である。頻度は10万人当たり3.9~7.9人^{5, 24)}とされ、内因性精神病全体の4.1~10.3%^{15, 18)}と報告により対象疾患の範囲が異なることによるばらつきは若干あるものの、比較的稀であることは共通している。発病年齢は、これまでの大半の研究で30代を中心とする発病を報告しているが、F23.1とF23.2に限ると28~31歳⁹⁾とやや低年齢化している傾向が窺われる。また性差においては一般に女性が男性に比して高率(3.7倍)¹⁶⁾であるが、ここでもF23.1に限ると男性の比率が逆転されるとの報告がある⁵⁾。

病前において、本疾患が急性発症の特徴に沿う形で、統合失調症患者の機能低下ほど明瞭でなく^{24, 25)}、パーソナリティ上の検討もなされているが、際立った特徴は認められていない²¹⁾。また発症前の強いストレスの有無は、その存在が確認される症例は全体の32.5~74%^{9, 17)}であり、特に外的な誘因なく発病する症例も多いことが明らかとなっている。

2. ATPDの経過

3ヵ月程度の比較的短期間で、病前の機能レベルまで回復するATPD患者が、長期的にはどのような経過を辿るかという問題はきわめて興味深

く、またフォローする上でもその知見は欠かせないものであろう。実際に縦断追跡をした多くの研究で、同様のエピソードを繰り返す症例が高率に存在することが報告されている。どの報告もサンプルサイズが小さいという限界はあるものの、42~83%^{5, 10, 15)}とおおよそ半数の症例は再発を繰り返す。このような知見はATPDの診断の安定性や独立性の問題にも関わることになる。数年間の追跡症例の73~87%で診断名の変更はない^{12, 22)}と、その診断の安定性を支持する報告もあり、中でも類循環精神病を対象とした研究ではその高い診断安定性を示している^{20, 26)}。しかしながら一方で多くの報告が、統合失調症や双極性障害に診断名を変更する症例がある比率で存在することを示している。Abeら³⁾は16人を平均20年追跡したところ5人(31.3%)で統合失調症に診断変更がなされたという。Marnerosら¹⁶⁾の39人を平均4.6年追跡した報告では、7人(17.9%)が統合失調症あるいは統合失調感情障害に診断変更がなされている。さらに近年報告された比較的大規模(153人)な報告¹⁾においても、2年間の追跡で55人(35.9%)がATPDからの診断変更を要しその大半が統合失調症と統合失調感情障害であったことが示されている。これらの報告は、ATPDが統合失調症の前駆期としてのエピソードであることが比較的良好であること²⁾を強く示唆しているものである。

III. 治療と観察の指針

1. 過去の臨床試験

これまでのところ、特定の薬物を対象とした、二重盲検化されたデザインによる臨床試験は報告がないようである。そのためATPDないしは急性精神病の治療ガイドラインは作成されていないが、その必要性は訴えられている¹¹⁾。それ以外の試験(オープン試験など)の報告は散見される。例えばインドにおけるATPD患者を対象にhaloperidolを低用量(5mg)と高用量(20mg)に割り付け、6週間追跡した結果、どちらも良好な改善を示した報告¹¹⁾や、haloperidol 15mgとrisperidone 4mgに割り付け、4週間追跡した結果、どちらも良好な改善を示したが、risperidoneが一

部の症状に対しては若干早い時期にその効果が認められたとするものである⁷⁾。また近年では olanzapine の6週間オープン試験で10代の若年 ATPD 患者に有効であるとの報告がある⁴⁾。これらの試験は、ATPD の特徴を踏まえ、より低用量での有効性を検証しようとの意図もあり、また得られた結果も統合失調症患者を対象とした数多くの報告を踏まえれば、きわめて妥当なものと思われる。これらの報告に拠らずとも、報告が多く存在していない事実は、少なくとも発病直後の精神病症状に対しては、統合失調症の初発エピソードや再燃エピソードに沿った抗精神病薬による薬物療法で改善が見込めることを物語っていると思われる。

2. 統合失調症への移行の観察

しかしながらIIで述べたように、急性精神病が「一過性の予後良好な疾患」というイメージに反して、中長期的には少なくとも約半数の症例で再発を繰り返し、さらには統合失調症や双極性障害への移行が見られることが明らかとなった。現在までの ATPD 患者を縦断的に追跡した研究の中で、統合失調症に移行した症例と ATPD に留まる症例を比較した場合、臨床像や経過に際立った特徴は示されていない。そのため抗精神病薬による薬物療法が比較的短期間で奏効し、残遺症状を残さずに回復した症例などは、継続的な薬物療法の必要性は低いかもしれないが、観察し続けることは必要と考えられる。

ところで近年統合失調症発病前の段階 (ARMS あるいは ultra-high-risk) に関して研究が盛んとなっている。統合失調症発病モデルにおいて、ARMS は発病の直前の段階 (後期前駆期) に位置づけられ、Yung らの「Personal Assessment and Crisis Evaluation (PACE) Clinic」(1998) で3つのタイプの基準が定義されている²⁷⁾。その中で、「素因と状態のリスク群 (脆弱群)」、また「閾値化精神病症状 (attenuated psychotic symptom) 群」とともに、「短期間欠性精神病状態 (brief limited intermittent psychotic symptoms : BLIPS) 群」が含まれている。この BLIPS の正確な基準は「最近3ヵ月以内の期間に、明らかな精神病症状を呈するエピソードを認めたが、1週間以内に

自然に消褪した」とされる。この状態は操作的診断法においては、ATPD に該当する可能性が高い状態でもある。ARMS の縦断研究は現在その知見が増加し、将来的な精神病発病率は15~30%程度と報告するものが比較的多い。しかしその追跡期間が1~2年の短期間に止まっていることや、サンプルサイズが小さいという限界を抱えている。そのため BLIPS に該当する症例の長期予後に関して、信頼できる報告はなされていない。発病前のどのような症候学的特徴や経過が、その後の発病の予測因子と成り得るのか、今後研究成果が待たれるところである。一方で先に述べたように急性精神病の研究では ATPD が統合失調症の「前段階」と位置づけられる症例も相当数存在することが知られていることから、統合失調症の発病に至る経路としても、急性精神病を認識していくことが重要と思われる。

長期的な薬物療法に関して、急性精神病状態が、元々短期的には良好な経過を辿る群であるため、実臨床においては薬物療法の終了をどの時点で置くかということが大きな問題と推測される。この部分の判断においても ARMS の状態に対する薬物療法が参考になるかもしれない。ARMS の基準を満たしながら、精神病発病の基準に到達しない症例に対する薬物療法の是非をめぐる議論は、近年非常に活発であり、誤診やいわゆる“偽陽性”症例など診断上の問題、また倫理的観点も含めて、その有用性についてのエビデンスが確立されているとは言い難い^{8,13)}。そこでは患者・家族に対し、予想される経過のいくつかのパターンを示しながら、病状や経過など患者の疾患の因子と、生活環境やライフイベントに拠るストレスなど外的因子とのバランスを鑑みながらの経過観察を、症例個別に判断していく必要があることを意味している。急性精神病が寛解し、病前の機能レベルまで回復した後の観察においても、単独のエピソードで終了するのか、あるいは統合失調症に発展していくか、その見極めが現在は困難である以上、ARMS で提唱されている原則を参考に、フォローすることは理に適っているものと思われる。

IV. ま と め

急性精神病は臨床でしばしば遭遇する状態であるが、ICD-10とDSM-IV-TRによる操作的診断は双方で対応可能な分類になっておらず、注意が必要である。現在のところATPDに関する知見は、経過と予後に関する疫学的研究の報告にほぼ限られており、各症例の個別の病像を考慮に入れながら、柔軟な経過観察が必要な疾患と言える。

文 献

- 1) Aadamsoo, K., Saluveer, E., Küünarpuu, H. et al.: Diagnostic stability over 2 years in patients with acute and transient psychotic disorders. *Nord. J. Psychiatry*, 65; 381-388, 2011.
- 2) 阿部隆明: 急性精神病の諸経過. *精神科治療学*, 25; 1145-1152, 2010.
- 3) Abe, T., Otsuka, K. and Kato S.: Long-term clinical course of patients with acute polymorphic psychotic disorder without symptoms of schizophrenia. *Psychiatr. Clin. Neurosci.*, 60; 452-457, 2006.
- 4) Agarwal, V. and Sitholey, P.: A preliminary open trial of olanzapine in paediatric acute and transient psychotic disorders. *Indian J. Psychiatry*, 48; 43-46, 2006.
- 5) Castagnini, A., Bertelsen, A. and Berrios, G.E.: Incidence and diagnostic stability of ICD-10 acute and transient psychotic disorders. *Compr. Psychiatry*, 49; 255-261, 2008.
- 6) Castagnini, A. and Berrios, G.E.: Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): a review from a European perspective. *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.*, 259; 433-443, 2009.
- 7) Chaudhuri, B.P., Bhagbati, B. and Medhi, D.: Risperidone versus haloperidol in acute and transient psychotic disorder. *Indian J. Psychiatry*, 42; 280-290, 2000.
- 8) Cornblatt, B.A., Lencz, T. and Kane, J.M.: Treatment of the schizophrenia prodromal: is it presently ethical? *Schizophr. Res.*, 51; 31-38, 2001.
- 9) Das, S.K., Malhotra, S., Basu, D. et al.: Testing the stress-vulnerability hypothesis in ICD-10-diagnosed acute and transient psychotic disorders. *Acta Psychiatr. Scand.*, 104; 56-58, 2001.
- 10) Jäger, M., Hintermayr, M., Bottlender, R. et al.: Course and outcome of first-admitted patients with acute and transient psychotic disorders (ICD-10: F23). *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.*, 253; 209-215, 2003.
- 11) Jäger, M., Frasch, K., Weinmann, S. et al.: Treatment guidelines for non-schizophrenic psychotic disorders? *Psychiatr. Prax.*, 34; 370-376, 2007. (Article in German)
- 12) Jørgensen, P.: Comparative outcome of first admission patients with delusional beliefs. *Eur. Psychiatry*, 10; 276-281, 1995.
- 13) Kaur, T. and Codenhead, K.S.: Treatment implications of the schizophrenia prodromal. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 4; 97-121, 2010.
- 14) Khaana, A., Lal, A., Dalal, P.K. et al.: Treatment of acute and transient psychotic disorders with low and high doses of oral haloperidol. *Indian J. Psychiatry*, 39; 136-142, 1997.
- 15) Marneros, A., Pillmann, F., Haring, A. et al.: The relation of "acute and transient psychotic disorder" (ICD-10 F23) to bipolar schizoaffective disorder. *J. Psychiatr. Res.*, 36; 165-171, 2002.
- 16) Marneros, A., Pillmann, F., Haring, A. et al.: Features of acute and transient psychotic disorders. *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.*, 253; 167-174, 2003.
- 17) Okasha, A., el Dawla, A.S., Khalil, A.H. et al.: Presentation of acute psychosis in an Egyptian sample: a transcultural comparison. *Compr. Psychiatry*, 34; 4-9, 1993.
- 18) Peralta, V. and Cuesta, M.: Cycloid psychosis: a clinical and nosological study. *Psychol. Med.*, 33; 443-453, 2003.
- 19) Peralta, V. and Cuesta, M.: Cycloid psychosis. *Int. Rev. Psychiatry*, 17; 53-62, 2005.
- 20) Petho, B., Tolna, J., Tusnády, G. et al.: The predictive validity of the Leonhardean classification of endogenous psychoses. A 21-33-year follow-up of a prospective study ("BUDAPEST 2000"). *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.*, 258; 324-334, 2008.
- 21) Pillmann, F., Bloink, R., Balzuweit, S. et al.: Personality and social interactions in patients with acute brief psychoses. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 191; 503-508, 2003.
- 22) Sajith, S.G., Chandraasekaran, R., Sadanandan Unni, K.E. et al.: Acute polymorphic psychotic disorder: diagnostic stability over 3 years. *Acta Psychiatr. Scand.*, 105; 104-109, 2002.

- 23) 坂元薫 : 急性精神病の操作的診断基準をめぐる諸問題. 精神科治療学, 25 ; 1139-1143, 2010.
- 24) Singh, S.P., Burns, T., Amin, S. et al. : Acute and transient psychotic disorders : precursors, epidemiology, course and outcome. Br. J. Psychiatry, 185 ; 452-459, 2004.
- 25) Suda, K., Hayashi, N. and Hiraga, M. : Predicting features of later development of schizophrenia among patients with acute and transient psychotic disorder. Psychiatry Clin. Neurosci., 59 ; 146-150, 2005.
- 26) Trostorf, S. and Leonhard, K. : Catamnesis of endogenous psychoses according to the differential diagnostic method of Karl Leonhard. Psychopathology, 23 ; 259-262, 1990.
- 27) Yung, A., Phillips, L.J., McGorry, P.D. et al. : A step towards indicated prevention of schizophrenia. Br. J. Psychiatry, 172 (Suppl.33) ; 14-20, 1998.

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

金原 信久¹⁾ 木村 大²⁾ 山中 浩嗣^{2,3)}
渡邊 博幸¹⁾ 伊豫 雅臣^{1,2)}

抄録：治療抵抗性統合失調症の基準を満たす患者において、いくつかの経過や病型があると推定され、ドパミン過感受性精神病（DSP）はその中でも代表的なタイプあるいは症候と考えられる。その背景には疾患の病態として推定されるドパミン D2 受容体の過感受性現象に重畳する、抗精神病薬治療による同受容体のアップレギュレーションが関与している。離脱精神病による病状の不安定化や遅発性ジスキネジアによる錐体外路症状の難治化は、実臨床において症状制御に難渋することが多い。現在のところ clozapine による治療以外でこれらの状態にアプローチする方法として、1) 病期全体を通しての錐体外路症状の回避、2) 非定型抗精神病薬持続性注射剤の使用などが挙げられる。薬剤性 DSP 形成の予防は治療の初期段階から極めて重要な観点であり、また治療抵抗性統合失調症患者において過去の経過から、DSP の有無を再検討する必要もある。このような取り組みによって患者の長期予後に大きな影響を与え得る。 臨床精神薬理 17 : 1617-1623, 2014

Key words : *clozapine, dopamine supersensitivity, schizophrenia, tardive dyskinesia, treatment-resistant*

I. はじめに

治療抵抗性統合失調症は抗精神病薬治療への反応性によって定義される概念であり、陽性症状の改善度はその診断に際し大きな比重を占める。治

療抵抗性統合失調症に有効性が確立されている clozapine が、ドパミン D2 受容体 (DRD2) への親和性において、他の抗精神病薬よりも低いこと⁴⁹⁾から、その作用機序として同受容体以外の関与も指摘されている^{13,36,60)}。しかしながら陽性症状の治療コントロールにおいて DRD2 を介した機序を想定することは、依然として不可欠な視点である。

本稿では統合失調症患者が辿る一般的な長期経過から、治療抵抗性統合失調症の側面を切り出し、それらの現象の少なくとも一部は、抗精神病薬治療によって形成され得るドパミン過感受性状態によって理解されることを示す。中でも特に不安定な陽性症状および遅発性ジスキネジアに焦点を当て考察してみたい。

Concept and treatment strategy of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia.

1) 千葉大学社会精神保健教育研究センター

〔〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1〕

Nobuhisa Kanahara, Hiroyuki Watanabe, Masaomi Iyo : Chiba University Center for Forensic Mental Health, 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba City, Chiba, 260-8670, Japan.

2) 千葉大学大学院医学研究院 精神医学

Hiroshi Kimura, Hiroshi Yamanaka, Masaomi Iyo : Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine.

3) 千葉県精神科医療センター

Hiroshi Yamanaka: Chiba Psychiatric Medical Center.

II. 統合失調症における ドパミン過感受性状態

統合失調症は、遺伝的・環境的な複数の因子が発症に関与する多因子精神疾患であると推定されている^{1,3)}が、これまで提唱された様々な疾患モデルにおいてDRD2の過感受性状態の関与も示唆されている^{51,53)}。治療薬である抗精神病薬は、過感受性状態にある同受容体を遮断することで臨床的な有効性が発揮されると一般的に理解される。実際にDRD2の感受性亢進現象を示す様々な疾患モデルに対して、抗精神病薬が一定の改善効果を示すことが示されている^{6,42,43,52)}。

一方でSeemanらは、DRD2を発現させた培養細胞を用いた基礎研究で、放射線標識リガンド(³H]domperidone等)とドパミンとの競合結合アッセイにより、機能的なDRD2(DRD2^{high}:内因性リガンドと結合し、さらにGタンパクと共役状態にあると推定される¹⁴⁾)は、haloperidolなどの抗精神病薬の存在下で増大することを繰り返し報告している^{45,50)}。また動物を用いた行動実験でもhaloperidolをはじめとする抗精神病薬投与によって、amphetamineやapomorphineへの行動学的な反応の増大が観察される^{46,47,48,62)}。このことは実際に放射線標識リガンドとの競合結合アッセイによる線条体のDRD2の密度の増大によっても支持されている^{24,25,47,48,55,57)}。すなわち抗精神病薬によって惹起されるDRD2の質的あるいは量的な変化も、同受容体の過感受性形成に大きく関与していることが示唆されている。

これら基礎研究の報告は、臨床的に極めて複雑な問題を提起していることとなる。例えば、抗精神病薬による薬物療法で、どの程度の期間あるいはどの程度の用量によってドパミン過感受性状態が形成されるのかといった抗精神病薬によるドパミン過感受性形成プロセスについて、また薬剤性のドパミン過感受性状態を形成した患者はどのような臨床的徴候を示し、さらにどのような経過を辿っているのかという長期経過についてなどの疑問が解決されるべき課題として挙げられる。現状においてこれらの疑問に対して直接的に解答を与

える臨床データは極めて乏しい。また統合失調症におけるドパミンシグナル伝達の異常に関して、シナプス後DRD2だけでなく、シナプス前DRD2の変化、あるいはドパミン生成・放出機序の変化などを示唆する報告もある^{34,37)}。これらの部位に対する抗精神病薬の影響も報告されている³⁹⁾ことから、抗精神病薬の影響は複数の部位で生じている可能性もある。

我々は、多くの統合失調症患者で治療初期においては比較的良好な抗精神病薬への反応を示すにもかかわらず、再発・再燃エピソードと共に次第に難治化(治療抵抗化)の経過を辿る症例が、比較的一般的な難治性プロセスである可能性に着目している。すなわち初発エピソードに対する治療は、標準的な抗精神病薬の種類・用量で良好な改善を示すことが多く、その改善は中脳辺縁系に投射するドパミン作動性神経の後シナプスDRD2の遮断という、一般的に理解される抗精神病薬の作用機序で説明される。しかしながら、初期治療後における治療継続中の悪化や怠薬・中断における悪化は、それぞれ同受容体への抗精神病薬の持続的(あるいは過剰)な遮断や遮断解除が、病態に大きな影響を与えることを意味しており、治療後に生じる後シナプスDRD2の変化が推定される。このような観点から過感受性状態にあるDRD2に対して抗精神病薬は症状増悪を誘発し得る、促進因子の代表的なものであるとも考えられる。

III. 臨床的な疾患経過と治療抵抗化

統合失調症患者において、その多くが部分アドヒアランス状態であることが複数の調査から指摘されている³⁵⁾。この事実は、その後の精神症状の高い再燃率に繋がることが指摘されている。また再発エピソードにおいて、その症状改善のために必要とされる抗精神病薬の用量は、初発精神病エピソードよりも高用量となることが示唆されている²⁹⁾。この現象は臨床的には実に頻繁に経験される場所であるが、再発エピソードと共に、症状制御に必要な抗精神病薬の用量が高用量となってくることの機序は、ドパミン過感受性の獲得で説明できると考えられる。すなわち抗精神病

薬の影響を受けた DRD2 は、代償的に増加しており、必然的に症状制御に必要な同受容体の占拠率への到達、およびその維持に要する用量は標準状態よりも多量となるはずである。

さらに、形成されたドパミン過感受性は、部分アドヒアランスなどの患者側の側面、あるいは薬剤切り替えや減薬作業などの治療側の影響を受け、離脱精神病（ドパミン過感受性精神病：DSP）を惹起する可能性がある。この現象はしばしば極めて重篤であり、しかもこれまでの経過では見られなかった新たな症状の出現とも関係することもある⁴⁰⁾。患者の服薬状況の正確な評価が困難であることも多く、一般的な再発現象と離脱精神病との厳密な判別は困難なことも多いかもしれない。しかし先にも述べたように、アドヒアランスの問題に派生する再発エピソードとその後の抗精神病薬の増量が臨床的に一般的な経過であることを考えると、この離脱精神病による病状悪化は、日常的な再発エピソードに埋もれてしまっているものの、疾患の経過に極めて深刻な影響を与えている可能性がある。著しい精神病症状の再燃は、さらなる抗精神病薬の増量を招き、自動的に治療抵抗性統合失調症の診断基準を満たす可能性も高まる。

これらの現象は、Chouinard らによって1978年に指摘され⁷⁾、1991年に離脱精神病を含んだ薬剤誘発性の DSP として提唱された¹⁰⁾。実際に我々が2013年に行った治療抵抗性統合失調症の基準を満たす147名の患者の中で、過去に離脱精神病を体験したと思われる患者は、全体の42%に認め、また遅発性ジスキネジアも含む DSP エピソードを経験している患者は72%に認めた⁶¹⁾。この結果は治療抵抗性統合失調症の基準を満たす患者において、Chouinard によって定義された DSP エピソードが一般的な現象として関与している可能性を示すものである。さらに体験されているドパミン過感受性エピソードは患者により様々であり、その表現型や経過は多様である可能性を示唆している。

IV. 薬原性ドパミン過感受性精神病の治療

このように長期にわたる抗精神病薬による治療は、疾患の経過そのものに大きな影響を与える可能性がある。多剤大量療法の将来にわたる継続は、ドパミン過感受性状態の形成に拍車をかける可能性がある。現在まで DRD2 の過感受性をそれ以上促進させず、予防・改善を狙った効果的な治療法は確立されていない。しかし最近 Iyo らは、ドパミン過感受性状態、特に抗精神病薬治療によって惹起される薬原性 DSP に対して、非定型抗精神病薬の長半減期型薬剤での治療を強く推奨している²⁶⁾。その理論的背景は以下の通りである。ドパミン過感受性状態を呈する患者の脳においては、治療効果が期待でき、また同時に錐体外路症状出現の危険性が小さい、“治療の窓 (therapeutic window)” のレンジが標準状態（線条体 DRD2 占拠率が65~80%²⁸⁾）よりも上昇し、かつ狭小化している。これに対応する血中濃度を維持するにはより多くの投薬量が必要となるが、その場合において一消失半減期間の薬剤体内消失量も大きくなり、同時に血中濃度の peak-trough 間変動は増大する。この現象は精神症状の悪化や錐体外路症状の出現に関係する可能性がある。そのためもはや標準状態にない治療の窓に対して、その血中濃度と DRD2 の占拠の安定・維持を目指すことが、形成されたドパミン過感受性状態のさらなる悪化や、離脱精神病の顕在化を予防すると考えられる。そこで血中濃度の変動が少ない非定型抗精神病薬の持効性注射剤 (LAI) を用いた治療が、このような状態にある患者に対して有効である可能性がある。実際に我々は94名の治療抵抗性統合失調症患者において、ドパミン過感受性状態にある患者61名 (DSP 群) と、同状態に無い患者33名 (Non-DSP 群) に対して、内服抗精神病薬に risperidone 持効性注射剤 (RLAI) を上乘せし、12ヵ月間追跡する臨床試験を実施した²⁹⁾。その結果、最終解析の対象となった DSP 群・Non-DSP 群それぞれの BPRS (平均) 改善率で 33.0% vs. 19.0% と群間差を認め ($P < .05$)、特に同治療への反応者 (BPRS で 20%以上の改善を指標) はそれぞれ 62.3