

%, 21.3%と大きな差を認めた ($P<.001$)。この結果は、ドパミン過感受性状態にある患者に対して長半減期型の非定型抗精神病薬を使用することが、同状態の改善に大きく貢献すること（特に精神病症状の安定化）を支持しているものと考えている。さらに本研究は治療抵抗性統合失調症の病状評価に際して、その横断像だけでなく、縦断像から過去のドパミン過感受性エピソードの存在の確認が重要であることも意味している。このような評価法に踏まえて、治療薬の剤型の工夫が治療抵抗性症状に対して有効であることを意味しており、新たな治療戦略として一考に値する方法である。

V. 錐体外路症状と治療抵抗性

一般的に錐体外路症状の出現とそれに対する治療は、統合失調症患者の経過に大きく関わる⁵⁶⁾。遅発性ジスキネジアは典型的なドパミン過感受性状態を示唆する神経徴候であると同時に、耐受性不良の観点から治療抵抗性統合失調症に該当する可能性もある。定型抗精神病薬が治療の主体であった時代の報告では、様々な薬剤における遅発性ジスキネジアの出現率は0.5~62%と見積もられ^{15,27)}、平均で約30%とされていた^{8,11,33,41)}。非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬よりも年間出現率で確実に低い^{9,12,20)}ものの、治療期間が長期に及ぶ場合の累積出現率は短期の臨床試験で得られるデータよりも高いことが推測される。一方、患者全体あるいは治療抵抗性患者内での「耐受性不良」に該当する患者がどの程度いるのか、まとまった報告はない。よって遅発性ジスキネジアのある患者における耐受性不良群の比率は推定が困難である。しかし遅発性ジストニアと遅発性ジスキネジアはしばしば併発すること^{16,30,59)}、また遅発性ジスキネジアは他の錐体外路症状よりも長期に持続しやすいことも知られている³⁸⁾。これらのことから遅発性ジスキネジアの存在は一般的には重症化しやすいことが示唆される。これらの結果は、抗コリン性抗パーキンソン薬の併用が遅発性ジスキネジアの出現リスクになり得ることとも関係しているかもしれない^{17,31)}。結果的にこれら複数のタイプ

の錐体外路症状を有する患者が「耐受性不良」に該当する可能性が高くなるであろう。

またドパミン過感受性状態が遅発性ジスキネジアとして顕在化している患者は、同状態がまた別の徴候、すなわち離脱精神病などで出現する危険性があり得る。すなわち遅発性ジスキネジアを有する患者の再発エピソードの危険性は絶えず有り、その程度は重篤なものとなり得ることに注意すべきである。これらの患者において、場合によっては「耐受性不良」と「反応性不良」の定義を共に満たすこともあり得ることになる。このことからIyoらは初期治療における錐体外路症状の出現を、その後のDSPの危険リスクと考えている²⁶⁾。実際に古くから初期治療の錐体外路症状は、その後の遅発性ジスキネジアの出現と関係することが報告されている^{2,4,18,19,44)}。

錐体外路症状の疾患経過に対する、一般的に認識される負の影響は、不快体験や抑うつなど気分の障害への関与^{21,58)}、2次性の陰性症状⁵⁾や認知機能障害³²⁾などである。近年の研究の知見集積によって遅発性ジスキネジアを含む錐体外路症状は、DRD2の過剰遮断のみならず、ドパミン神経終末の脱落⁵⁴⁾やsuperoxideの消去機構の関与²³⁾といった機序も推定されている。すなわち錐体外路症状を惹起する抗精神病薬は、症候学的にもあるいはその作用機序においても多様で広汎な影響を脳機能に及ぼしている可能性が示唆される。以上のことから、錐体外路症状は将来的に遅発性ジスキネジアを初めとするドパミン過感受性状態の準備状態あるいは形成そのものを示唆すると同時に、耐受性不良群としての治療抵抗性統合失調症へのリスクを高めることとなる。臨床薬理研究や疫学研究によって、錐体外路症状や遅発性ジスキネジアが、陽性症状への反応不良に関係する可能性も明らかにされる必要がある。

VI. ま と め

ドパミン過感受性状態は、統合失調症の病態としての側面と、抗精神病薬の治療による影響も強く受ける概念である。後者の影響の程度を客観的に評価する方法は現在のところ確立されていない

が、縦断的な症候学的観察によって十分に推定できる症例も多い。治療抵抗性統合失調症患者の中に同状態を示唆する経過が認められる場合は、長半減期型の非定型抗精神病薬の導入など治療方針の見直しによって、病状安定化をはかって行くことが可能かもしれない。このように難治性の患者の中に、過去の薬物治療の影響を受ける場合があることが推定され、clozapineの導入に際して、ドパミン過感受性の有無は評価すべき視点と思われる。

利益相反

本稿において利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Ayhan, Y., Sawa, A., Ross, C.A. et al. : Animal models of gene-environment interactions in schizophrenia. *Behav. Brain. Res.*, 204 : 274-281, 2009.
- 2) Barnes, T.R., Braude, W.M. : Akathisia variants and tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 42 : 874-878, 1985.
- 3) Bayer, T.A., Falkai, P., Maier, W. : Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia : the basis of the "two hit hypothesis". *J. Psychiatr. Res.*, 33 : 543-548, 1999.
- 4) Burke, R.E., Kang, U.J., Jankovic, J. et al. : Tardive akathisia : an analysis of clinical features and response to open therapeutic trials. *Mov. Disord.*, 4 : 157-175, 1989.
- 5) Carpenter, W.T., Heinrichs, D.W., Alphas, L.D. : Treatment of negative symptoms. *Schizophr. Bull.*, 11 : 440-452, 1985.
- 6) Castellano, O., Arji, M., Sancho, C. et al. : Chronic administration of risperidone in a rat model of schizophrenia : a behavioural, morphological and molecular study. *Behav. Brain Res.*, 242 : 178-190, 2013.
- 7) Chouinard, G., Jones, B.D., Annable, L. : Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am. J. Psychiatry*, 135 : 1409-1410, 1978.
- 8) Chouinard, G., Annable, L., Ross-Chouinard, A. et al. : Factors related to tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*, 136 : 79-82, 1979.
- 9) Chouinard, G., Annable, L., Ross-Chouinard, A. et al. : A 5-year prospective longitudinal study of tardive dyskinesia : factors predicting appearance of new cases. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 8 (4 Suppl) : 21S-26S, 1988.
- 10) Chouinard, G. : Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophr. Res.*, 5 : 21-33, 1991.
- 11) Chouinard, G. : New nomenclature for drug-induced movement disorders including tardive dyskinesia. *J. Clin. Psychiatry*, 65 (Suppl. 9) : 9-15, 2004.
- 12) Correll, C.U., Leucht, S., Kane, J.M. : Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics : a systematic review of 1-year studies. *Am. J. Psychiatry*, 161 : 414-425, 2004.
- 13) Daskalakis, Z.J., George, T.P. : Clozapine, GABA_B, and the treatment of resistant schizophrenia. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 86 : 442-446, 2009.
- 14) De Lean, A., Stadel, J.M., Lefkowitz, R.J. : A ternary complex model explains the agonist-specific binding properties of the adenylate cyclase-coupled beta-adrenergic receptor. *J. Biol. Chem.*, 255 : 7108-7117, 1980.
- 15) Egan, M.F., Apud, J., Wyatt, R.J. : Treatment of tardive dyskinesia. *Schizophr. Bull.*, 23 : 583-609, 1997.
- 16) Friedman, J.H., Kucharski, L.T., Wagner, R.L. : Tardive dystonia in a psychiatric hospital. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 50 : 801-803, 1987.
- 17) Gardos, G., Cole, J.O. : The prognosis of tardive dyskinesia. *J. Clin. Psychiatry*, 44 : 177-179, 1983.
- 18) Glazer, W.M. : Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry*, 61 (Suppl. 4) : 21-26, 2000a.
- 19) Glazer, W.M. : Review of incidence studies of tardive dyskinesia associated with typical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry*, 61 (Suppl. 4) : 15-20, 2000b.
- 20) Haddad, P.M., Das, A., Keyhani, S. et al. : Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis : a systematic review of head-head comparisons. *J. Psychopharmacol.*, 26 (5 Suppl) : 15-26, 2012.
- 21) Harrow, M., Yonan, C.A., Sands, J.R. et al. : Depression in schizophrenia : are neuroleptics, aki-

- nesia, or anhedonia involved? *Schizophr. Bull.*, 20 : 327-338, 1994.
- 22) Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T. et al. : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1 : update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J. Biol. Psychiatry*, 13 : 318-378, 2012.
- 23) Hori, H., Ohmori, O., Shinkai, T. et al. : Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia : relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology*, 23 : 170-177, 2000.
- 24) Huang, N., Ase, A.R., Hébert, C. et al. : Effects of chronic neuroleptic treatments on dopamine D1 and D2 receptors : homogenate binding and autoradiographic studies. *Neurochem. Int.*, 30 : 277-290, 1997.
- 25) Inoue, A., Miki, S., Seto, M. et al. : Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum. *Eur. J. Pharmacol.*, 321 : 105-111, 1997.
- 26) Iyo, M., Tadokoro, S., Kanahara, N. et al. : Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 33 : 398-404, 2013.
- 27) Kane, J.M., Woerner, M., Lieberman, J. : Tardive dyskinesia : prevalence, incidence, and risk factors. *Psychopharmacology Suppl.*, 2 : 72-78, 1985.
- 28) Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C. et al. : Relationship between dopamine D (2) occupancy, clinical response, and side effects : a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 157 : 514-520, 2000.
- 29) 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. Res.*, 155 : 52-58, 2014.
- 30) Kiriakakis, V., Bhatia, K.P., Quinn, N.P. et al. : The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. *Brain*, 121 : 2053-2066, 1998.
- 31) Klawans, H.L., Rubovits, R. : Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 37 : 941-947, 1974.
- 32) Krausz, M., Moritz, S.H., Naber, D. et al. : Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms are accompanied by cognitive dysfunction in schizophrenia. *Eur. Psychiatry*, 14 : 84-88, 1999.
- 33) Llorca, P.M., Chereau, I., Bayle, F.J. et al. : Tardive dyskinesias and antipsychotics : a review. *Eur. Psychiatry*, 17 : 129-138, 2002.
- 34) Lodge, D.J., Grace, A.A. : Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. *Trends Pharmacol. Sci.*, 32 : 507-513, 2011.
- 35) Masand, P.S., Roca, M., Turner, M.S. et al. : Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia : A review. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 11 : 147-154, 2009.
- 36) Meltzer, H.Y., Li, Z., Kaneda, Y. et al. : Serotonin receptors : their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27 : 1159-1172, 2003.
- 37) Miyake, N., Thompson, J., Skinbjerg, M. et al. : Presynaptic dopamine in schizophrenia. *CNS Neurosci. Ther.*, 17 : 104-109, 2011.
- 38) Modestin, J., Wehrli, M.V., Stephan, P.L. et al. : Evolution of neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes under long-term neuroleptic treatment. *Schizophr. Res.*, 100 : 97-107, 2008.
- 39) Molteni, R., Calabrese, F., Racagni, G. et al. : Antipsychotic drug actions on gene modulation and signaling mechanisms. *Pharmacol. Ther.*, 124 : 74-85, 2009.
- 40) Moncrieff, J. : Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr. Scand.*, 114 : 3-13, 2006.
- 41) Morgenstern, H., Glazer, W.M. : Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medications. Results of the Yale Tardive Dyskinesia Study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50 : 723-733, 1993.
- 42) Ortega-Alvaro, A., Aracil-Fernández, A., García-Gutiérrez, M.S. et al. : Deletion of CB2 cannabinoid receptor induces schizophrenia-related behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology*,

- 36 : 1489–1504, 2011.
- 43) Ratajczak, P., Kus, K., Jarmuszkiewicz, Z. et al. : Influence of aripiprazole and olanzapine on behavioral dysfunctions of adolescent rats exposed to stress in perinatal period. *Pharmacol. Rep.*, 65 : 30–43, 2013.
 - 44) Saltz, B.L., Woerner, M.G., Kane, J.M. et al. : Prospective study of tardive dyskinesia incidence in the elderly. *JAMA*, 266 : 2402–2406, 1991.
 - 45) Samaha, A.N., Seeman, P., Stewart, J. et al. : “Breakthrough” dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J. Neurosci.*, 27 : 2979–2986, 2007.
 - 46) Sayers, A.C., Bürki, H.R., Ruch, W. et al. : Neuroleptic-induced hypersensitivity of striatal dopamine receptors in the rat as a model of tardive dyskinesias. Effects of clozapine, haloperidol, loxapine and chlorpromazine. *Psychopharmacologia*, 41 : 97–104, 1975.
 - 47) Schröder, U., Schröder, H., Augustin, W. et al. : Haloperidol-induced behavioral supersensitivity is increased by monosialoganglioside treatment in rats without affecting spiroperidol-binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 271 : 1193–1196, 1994.
 - 48) Seeger, T.F., Thal, L., Gardner, E.L. : Behavioral and biochemical aspects of neuroleptic-induced dopaminergic supersensitivity : studies with chronic clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)*, 76 : 182–187, 1982.
 - 49) Seeman, P. : Atypical antipsychotics : mechanism of action. *Can. J. Psychiatry*, 47 : 27–38, 2002.
 - 50) Seeman, P., Weinshenker, D., Quirion, R. et al. : Dopamine supersensitivity correlates with D2High states, implying many paths to psychosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102 : 3513–3518, 2005.
 - 51) Seeman, P., Schwarz, J., Chen, J.F. et al. : Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse*, 60 : 319–346, 2006.
 - 52) Seeman, P. : Schizophrenia model of elevated D2 (High) receptors : haloperidol reverses the amphetamine-induced elevation in dopamine D2 (High). *Schizophr. Res.*, 109 : 191–192, 2009.
 - 53) Seeman, P. : All roads to schizophrenia lead to dopamine supersensitivity and elevated dopamine D2 (high) receptors. *CNS Neurosci. Ther.*, 17 : 118–132, 2011.
 - 54) Seeman, P., Tinazzi, M. : Loss of dopamine neuron terminals in antipsychotic-treated schizophrenia; relation to tardive dyskinesia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 44 : 178–183, 2013.
 - 55) Tadokoro, S., Okamura, N., Sekine, Y. et al. : Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis. *Schizophr. Bull.*, 38 : 1012–1020, 2012.
 - 56) Tandon, R., Jibson, M.D. : Extrapyramidal side effects of antipsychotic treatment : scope of problem and impact on outcome. *Ann. Clin. Psychiatry*, 14 : 123–129, 2002.
 - 57) Vasconcelos, S.M., Nascimento, V.S., Nogueira, C.R. et al. : Effects of haloperidol on rat behavior and density of dopaminergic D2-like receptors. *Behav. Processes*, 63 : 45–52, 2003.
 - 58) Voruganti, L., Awad, A.G. : Neuroleptic dysphoria : towards a new synthesis. *Psychopharmacology*, 171 : 121–132, 2004.
 - 59) Wojcik, J.D., Falk, W.E., Fink, J.S. et al. : A review of 32 cases of tardive dystonia. *Am. J. Psychiatry*, 148 : 1055–1059, 1991.
 - 60) Wong, A.H., Van Tol, H.H. : The dopamine D4 receptors and mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27 : 1091–1099, 2003.
 - 61) Yamanaka, H., Kanahara, N., Suzuki, T. et al. : Dopamine supersensitivity psychosis and deficit syndrome as putative subtype in patients with treatment-resistant schizophrenia. 166th Annual meeting of American Psychiatric Association, San Francisco, 2013.
 - 62) Young, K.A., Zavodny, R., Hicks, P.B. : Subchronic buspirone, mesulergine, and ICS 205–930 lack effects on D1 and D2 dopamine binding in the rat striatum during chronic haloperidol treatment. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.*, 86 : 223–228, 1991.

長期予後を見据えた統合失調症の薬物療法： 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——

高瀬正幸* 金原信久** 伊豫雅臣***

抄録：統合失調症患者の再発率は極めて高く、初発精神病エピソードに対する治療導入後、数年で80%以上の患者において再発が経験されるとの報告がある。その背景として、患者の大多数が部分アドヒアランス状態にあることが挙げられる。一方で、抗精神病薬の多剤大量療法に代表されるドパミン D2 受容体の過剰遮断は、錐体外路症状、二次性の陰性症状や認知機能障害など様々な有害事象と関係し、社会機能の回復を妨げる。同時に同受容体の過剰遮断は、代償性にドパミンに対する過感受性を惹起し、ドパミン過感受性状態を形成させる。この現象は再発準備性を高め、治療中断時の再発エピソードに繋がる。すなわちアドヒアランスの維持とドパミン D2 受容体の過剰遮断の予防との両立が重要である。本稿では、その解決策として、非定型抗精神病薬持効性注射剤による治療が、両者の問題を考慮したアプローチであり、長期予後を改善する可能性を考察する。

臨床精神薬理 17 : 635-641, 2014

Key words : *adherence, long-acting injection (LAI), dopamine supersensitivity, relapse, antipsychotic*

I. はじめに

統合失調症患者の長期予後を見据えた治療を行うに際し、生物-心理-社会的な領域に渡る、多くの要素を念頭に置く必要がある。中でも服薬アドヒアランスの維持は、再発予防において、最も重要な要素と位置付けられている。しかし様々な工夫や取り組みにもかかわらず、大多数の患者にお

いて服薬中断を契機に再発エピソードを経験することが分かっている。再発・再燃を繰り返すことにより、慢性的な機能低下が進行し、長期予後の改善が難しくなる患者もしばしば観察される。すなわち統合失調症患者の長期予後を改善するには、再発・再燃を予防することが極めて重要であり、その主要な原因である服薬中断の回避が課題となる。

その一方で抗精神病薬による継続的な薬物療法は、錐体外路症状、高プロラクチン血症、代謝異常などの多様な有害事象を引き起こし得る。また過剰な用量の薬物療法は、二次性の陰性症状や認知機能障害に繋がることも知られており、患者の社会機能の回復を妨げる可能性が指摘されている。つまり、少量の抗精神病薬治療で寛解を達成できると一部を除けば、大多数の患者は、一方で服薬中断による再発のリスク、他方で

Long-acting injectable antipsychotics and dopamine supersensitivity psychosis.

*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]

Masayuki Takase, Masaomi Iyo : Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine. 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba City, 260-8670, Japan.

**千葉大学社会精神保健教育研究センター

Nobuhisa Kanahara : Chiba University Center for Forensic Mental Health.

抗精神病薬による有害事象のリスクに常に曝されていると言える。実際に、Andreasenらは、再発により精神病症状を呈した期間と、高用量の抗精神病薬の双方が、統合失調症患者の脳容積の減少に関連していると報告し、抗精神病薬の継続による再発・再燃の予防と、抗精神病薬を最小限に抑える努力とのバランスが、統合失調症患者の長期予後の改善に重要であると述べている¹⁾。

また高力価・高用量の抗精神病薬による治療は、ドパミンD2受容体の過剰遮断を来し、代償性にドパミンに対する過感受性を惹起する。その結果として、ドパミン過感受性精神病(Dopamine Supersensitivity Psychosis: DSP)が形成されると考えられている²⁾。DSPは1970年代から報告され、当初は遅発性ジスキネジアや、怠薬後の速やかな再発エピソードとして考えられていた⁵⁾¹⁰⁾。しかしながら、近年の動物モデルでの薬理的検証から、抗精神病薬の作用効果の減弱あるいは耐性の形成と関係すること、また臨床的にもストレスへの脆弱性や再発準備性を高めることと関係していると考えられるようになってきた。すなわちDSPの形成は、再発・再燃を惹起し、抗精神病薬の増量や、効果の耐性など症状の難治化・治療抵抗化に大きく関与している可能性がある。また再発という形で顕在化したDSP状態への治療として、抗精神病薬の増量による対症は、さらに強いDSP状態を引き起こすことに繋がり得る。

このように、抗精神病薬が疾患経過そのものを与え得る負の影響について、現在のところ十分な知見は得られておらず、今後研究の集積が待たれるところである。様々なタイプの抗精神病薬の登場は、統合失調症治療に大きな利点が期待される一方で、DSPの形成はドパミンD2受容体遮断作用のある抗精神病薬に共通した問題である可能性がある。その意味で疾患経過や重症化を検討するに際して、DSPは重要な概念であり、統合失調症患者の薬物治療の困難さに関して、重要な視点を提供するものでもあろう。本稿ではDSPの病態に関して現在の知見を述べ、そこから導き出される理論から、非定型抗精神病薬の持効性注射剤による長期治療の有望性について触れ、DSPを作り出さない、あるいは既に形成されたDSPを改善する

という視点が長期予後に大きな意味を持つことを考察する。

II. 服薬中断と再発

非定型抗精神病薬が登場し、薬物療法の中心となるに伴い、初発精神病エピソードの多くが、一旦は寛解に至るとされている¹⁵⁾。そして様々な薬剤による治療法や心理社会的な介入により、寛解の維持や機能的な回復が期待できるようになってきている⁶⁾。その一方で服薬中断による再発・再燃は、統合失調症の薬物療法における依然として大きな問題であり、長期予後に負の影響をもたらす主要な原因となっている。実際に数多くの報告において、継続的な薬物療法の必要性が示されている。例えば、Robinsonらは、初発精神病エピソードが寛解に至った104名の患者を対象とした研究で、82%の患者が5年以内に再発を来したと報告している。同時に抗精神病薬を中断した場合、再発のリスクは服薬を継続した場合の実に5倍にも増加すると報告した²⁰⁾。その後再発に関する報告が集積され、近年ではいくつかのメタ解析においても同様の傾向が示されている。このうちLeuchtらによる抗精神病薬とプラセボを比較した65の無作為割付試験、合計6493名の患者を対象とするメタ解析では、抗精神病薬内服群の1年後の再発率が27%であったのに対し、プラセボ群では64%と、抗精神病薬の中断による再発率の増加を認めた¹⁴⁾。さらにZipurskyらによる6つの研究、合計209名の患者を対象としたシステマティックレビューでは、初発精神病エピソードの寛解後に、服薬を継続した場合、1年以内の再発率が3%であったのに対し、抗精神病薬を中断した場合は77%と非常に高率であった。さらに中断後2年以内では、90%以上の患者が再発に至ったとしている²⁴⁾。

実臨床における抗精神病薬の中断率は26~44%に上るとされ、服薬を継続している症例についても、実に3分の2が部分アドヒアランスである可能性が報告されており、再発・再燃による再入院の主要な原因となっているものと推定される^{17,18)}。再発した場合、治療への反応性は低下し、再び寛

表1 ドパミン過感受性精神病の定義（日本語）（Chouinard, 1991²⁾を一部改編）

-
- (A) 必須条件：3ヵ月以上の抗精神病薬治療歴
- (B) 大基準
- (1) 過去5年間に薬剤減薬・怠薬の際に精神病症状が再燃—内服薬では6週以内・デポ剤では3ヵ月以内
 - (2) 継続治療にもかかわらず頻回の再発
 - (3) 薬剤への耐性（過去5年間に20%以上の増量）
 - (4) 著しい耐性：増量でもコントロールできない
 - (5) 再発時精神病症状が新しい統合失調症症状あるいは著しく重篤
 - (6) 減薬が突然の場合にのみ再発
 - (7) 過去に耐性の証拠があり，現在大量処方継続
- (C) 小基準
- (1) 遅発性ジスキネジア
 - (2) 再発時に薬剤増量で速やかな改善
 - (3) ストレスで容易に悪化
 - (4) デポ剤注射前の悪化
 - (5) 高プロラクチン血症
- (D) 除外項目
- (1) 初発急性期の状態
 - (2) 抗精神病薬に無反応で持続する重篤な精神病状態
-

解に至るまでの期間が長期化する可能性が示唆され⁹⁾，同時に慢性的な機能低下（陰性症状，認知機能障害）が進行し，長期予後の改善そのものが困難になるとも言われている¹⁰⁾。いずれの研究も，服薬アドヒアランスの維持が，統合失調症患者の再発予防および長期予後の改善に重要であることを強く支持していることになる。同時にアルゴリズムやガイドラインに沿った薬物療法を行ったとしても，その維持が至難の業であることを示唆しており，一般的な疾病教育や服薬指導の限界についても考えなければならない。

Ⅲ. 抗精神病薬の長期治療における ドパミン過感受性精神病

薬物アドヒアランスの維持を前提とする統合失調症治療において，抗精神病薬そのものが疾患経過に与え得る影響を考慮することも重要な視点である。薬物アドヒアランスが破綻し再発を来した症例において，抗精神病薬への反応性が治療初期と比べると低下し，それに伴って薬剤の用量が増加していくことをしばしば経験する。DSPはこのような現象に深く関与しているものと推測されて

いる。この概念は1970年代に Chouinard らによって提唱され²⁾，統合失調症の病態としてのドパミン D2 受容体の過感受性²¹⁾と，抗精神病薬のドパミン D2 受容体遮断の結果として形成された，さらなる過感受性⁸⁾の両面に深く関係していると認識されている。DSP は Chouinard らの診断基準において，抗精神病薬の中断や減薬後の速やかな症状再燃（離脱精神病），抗精神病薬への耐性，遅発性ジスキネジアなどの症状によって定義されている（表1）²⁾。

動物実験やヒトを対象とした PET 研究などにおいて，抗精神病薬によるドパミン D2 受容体密度の増加が示されており，DSP は抗精神病薬の服薬そのものと密接な関係にあるものと考えられる^{7,22,23)}。

DSP は当初離脱精神病に関し，抗精神病薬の切り替えや中断直後の一過性の陽性症状の再燃エピソードとして，様々な抗精神病薬において生じる現象として報告されていた^{5,19)}。一方で Chouinard らは様々な抗精神病薬の臨床試験のデータから，遅発性ジスキネジアが治療抵抗性統合失調症患者における極めて代表的な DSP 症状と考察し，これらの患者の50%において薬原性の病態が

関与している可能性を推定している³⁾。このように不安定な陽性症状の再燃や遅発性ジスキネジアに抗精神病薬治療が関与していることは強く示唆されるものの、治療抵抗化や難治化に、このDSPや抗精神病薬治療そのものが関係するかということは未だ明らかとはなっていない。

そこで我々は2012年から2年間に、国内の3つの精神科施設において、治療抵抗性統合失調症の基準を満たす134人の患者に面接と後方視調査を行い、臨床的なDSPエピソードの有無を調査した。その結果実に67%の患者において、少なくとも1回のDSPエピソードが確認された。この調査では、1) 離脱精神病、2) 抗精神病薬の薬効への耐性、3) 遅発性ジスキネジアに着目し、過去か現在にいずれかが存在したことによってDSPを定義したものである。3つのサブエピソードはほぼ同じ程度で確認され、多くの患者において様々なDSPエピソードが広く体験されていることが示唆される。このことは繰り返す再発エピソードの背景にDSPが関与している可能性や、再発後の長期入院に抗精神病薬の耐性現象が関与している可能性を示唆し、DSPが患者の難治化や長期入院の直接的な原因になっている可能性も推測させる。また継続的な薬物治療を受け再発を経験しない患者においては、潜在的なDSP状態を呈している可能性もあることから、実際のDSP状態にある患者はこの調査結果以上に存在するものと考えられる。

上記のように治療抵抗性統合失調症の背景には、DSPが大きく関与していると考えられ、新たなDSPの形成を予防すること、形成されてしまったDSPを増悪させないことが、長期予後の改善に重要となる。

IV. 再発予防とDSP回避のための持効性注射剤による治療の可能性

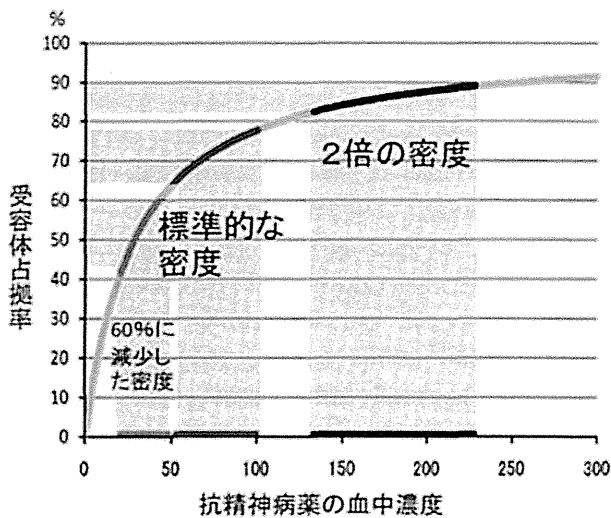
これまでに述べた通り、抗精神病薬の服薬中断は高率に精神病症状の再発・再燃につながり、長期予後の増悪に至る主要な原因となる。一方高力価・高用量の抗精神病薬による治療は、DSPを惹起し再発・再燃を繰り返す要因となる。これらの

問題は継続治療中に潜在的にDSPが形成され、服薬の中断を契機に離脱精神病や抗精神病薬の耐性現象が顕在化したり、錐体外路症状として遅発性ジスキネジアが出現するなど、表裏一体の関係にあるとも言える。そこで我々はアドヒアランスの維持と、DSPの予防・改善の両方を達成する方法として、持効性注射剤に注目している。

持効性注射剤は伝統的に服薬アドヒアランスに難のある患者への有効な治療手段として認知されている。実際に持効性注射剤は、特に服薬アドヒアランスが不良な患者に対し、中断率、再発率、再入院率を有意に改善し、社会機能の回復やQOLの向上に大きく貢献することが示されてきた¹⁰⁾。その一方で治療者と患者双方における持効性注射剤に対する負のイメージによって、使用頻度は低いとも報告されており、本来見直されるべき治療アプローチとも言える。

持効性注射剤を用いるもう1つの利点として、体内動態の安定性が挙げられる。前述したように、ドパミンD2受容体の過剰遮断により代償性にドパミンD2受容体が増加し^{7,22,23)}、その結果としてDSPが形成されるとされる。一般的な経口抗精神病薬のような短半減期・高力価の抗精神病薬では、血中濃度のピーク-トラフ間の変動が大きいため、ピーク時にドパミンD2受容体の過剰遮断を来しやすく、その結果ドパミンD2受容体のup-regulationを惹起し、臨床的にはDSPを引き起こす。それに対し持効性注射剤は、ピーク-トラフ間の変動が比較的小さいため、過剰遮断を来さず、新たなDSPを形成しにくいと考えられる。Risperidoneの場合、脳内ドパミンD2受容体の占拠率がほぼ同等の用量である持効性注射剤(RLAI)と内服risperidoneを比較すると、前者は後者よりも血中ピーク-トラフ間の変動が32~42%小さいと見積もられている⁴⁾。

PET研究が示すところでは、標準状態における抗精神病薬による至適なドパミンD2受容体占拠率は約65~80%とされる¹¹⁾が、Iyoらは同受容体がup-regulateした状態では、症状コントロールに必要な受容体占拠率はより高くなることを理論的に示した⁸⁾。そうであれば、その占拠率を与える薬物血中濃度域も上昇するため、症状コント



Iyoら, 2013⁸⁾

図1 D2受容体密度の変化と抗精神病薬によるD2受容体占拠率の治療域

ロールにはより高用量の抗精神病薬が必要となる。また薬物代謝の面において、高用量の抗精神病薬使用下では、標準状態よりも一定期間における体内からの薬剤排出量が多くなり、血中濃度の変動が大きくなる。すなわち半減期が短く、ピークトラフ間の変動が大きい薬剤では、DSPで狭小化した至適受容体占拠率に対し、血中濃度のピーク時には過剰遮断となり、錐体外路症状や、さらなる過感受性形成のリスクを生じ、トラフ時には必要な受容体占拠率を下回り、不安定な精神病症状の原因となると考えられる(図1)⁸⁾。

このことから、持効性注射剤は標準状態よりもtherapeutic windowが上方にシフトしたドパミン過感受性状態において、有利に作用する可能性がある。実際にKimuraらは、RLAIを内服抗精神病薬に上乘せし、内服抗精神病薬を漸減する治療によって、DSPを有する治療抵抗性統合失調症患者の精神症状が有意に改善することを報告している¹²⁾。この結果は、体内の血中濃度の変化が小さい剤型が、DSP状態にある患者に対して有効であるとする仮説を裏付けるものである。

これらの疾患モデルでの仮説やシミュレーションが実臨床に当て嵌まるかどうか、今後患者を対象とする臨床試験や脳画像研究などの知見の集積が待たれるところである。しかし過去の再発エピソードの出現状況や遅発性ジスキネジアの確認、

また薬歴(種類や用量)・服薬アドヒアランスの確認などの臨床的観察によって、DSP状態にあるかどうかはある程度推定可能と考えられる。DSPエピソードへの有効な治療法が確立されていない現状において、持効性注射剤のような長半減期型の非定型抗精神病薬を中心に据えた治療法は、少なくともDSP状態のさらなる形成を回避し得るという点においては有用であると言える。またアドヒアランスの維持も考慮したバランスの取れた治療手段であるとも言える。

V. おわりに

以上のように、服薬中断は再発・再燃の原因となるが、その一方で抗精神病薬による過剰な受容体遮断は、ドパミン過感受性の形成を促進させ、再発準備性を高める可能性もある。すなわち再発・再燃を予防し、長期予後を改善するためには、少なくとも抗精神病薬の過剰な用量による治療を避け、ドパミン過感受性の形成を予防することが求められる。本稿では、アドヒアランスの維持と、DSPの予防・改善の2つの視点から、非定型抗精神病薬持効性注射剤の有用性について考察した。

従来持効性注射剤は、アドヒアランスが不良な症例や内服薬のみで症状がコントロールできない症例などに対する、「最後の手段」としての使用が主流であった。しかし我々は発症後比較的早期の段階から、持効性注射剤を使用することがアドヒアランスの破綻による再発・再燃や、その結果としての多剤大量療法・DSPの形成を予防し、統合失調症の長期予後の改善につながると考えている。

非定型抗精神病薬の持効性注射剤であるrisperidone持効性注射剤では、2週に1回という注射間隔も、臨床使用における障壁となっていた。今後投与間隔が長い新たな薬剤が使用可能となり、持効性注射剤の使用へのハードルが下がることが期待される。非定型抗精神病薬の持効性注射剤の選択肢が広がることで、統合失調症の薬物治療における、持効性注射剤の使用頻度や存在意義はさらに増していくと考えられる。

最後に、本文中でも述べたように、DSPに関

する知見は未だ発展途上であり、今後さらなる臨床試験や脳画像研究を含めた基礎研究による検証が必要であることを改めて補足しておく。

文 献

- 1) Andreasen, N.C., Liu, D., Ziebell, S. et al. : Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia : a prospective longitudinal MRI study. *Am. J. Psychiatry*, 170 : 609-615, 2013.
- 2) Chouinard, G. : Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophr. Res.*, 5 : 21-33, 1991.
- 3) Chouinard, G., Chouinard, V.A. : Atypical antipsychotics. CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother. Psychosom.*, 77 : 69-77, 2008.
- 4) Eerdekens, M., Van Hove, I., Remmerie, B. et al. : Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 70 : 91-100, 2004.
- 5) Fallon, P., Dursun, S.M. : A naturalistic controlled study of relapsing schizophrenic patients with tardive dyskinesia and supersensitivity psychosis. *J. Psychopharmacol.*, 25 : 755-762, 2011.
- 6) Girgis, R.R., Phillips, M.R., Li, X. et al. : Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naive, first-episode schizophrenia : 9-year outcomes of a randomised clinical trial. *Br. J. Psychiatry*, 199 : 281-288, 2011.
- 7) Inoue, A., Miki, S., Seto, M. et al. : Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum. *Eur. J. Pharmacol.*, 321 : 105-111, 1997.
- 8) Iyo, M., Tadokoro, S., Kanahara, N. et al. : Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 33 : 398-404, 2013.
- 9) Kane, J.M. : Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission. *J. Clin. Psychiatry*, 68 : 27-30, 2007.
- 10) Kaplan, G., Casoy, J., Zummo, J. : Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Prefer. Adherence*, 7 : 1171-1180, 2013.
- 11) Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C. et al. : Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects : a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 157 : 514-520, 2000.
- 12) Kimura, H., Kanahara, N., Watanabe, H. et al. : Potential treatment strategy of risperidone long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr. Res.*, 145 : 130-131, 2013.
- 13) Kishimoto, T., Nitta, M., Borenstein, M. et al. : Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J. Clin. Psychiatry*, 74 : 957-965, 2013.
- 14) Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K. et al. : Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379 : 2063-2071, 2012.
- 15) Lieberman, J., Jody, D., Geisler, S. et al. : Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50 : 369-376, 1993.
- 16) Lieberman, J.A., Perkins, D., Belger, A. et al. : The early stages of schizophrenia : speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol. Psychiatry*, 50 : 884-897, 2001.
- 17) Llorca, P.M. : Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res.*, 161 : 235-247, 2008.
- 18) Masand, P.S., Roca, M., Turner, M.S. et al. : Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia : a review. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 11 : 147-154, 2009.
- 19) Moncrieff, J. : Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatr. Scand.*, 114 : 3-13, 2006.
- 20) Robinson, D., Woerner, M.G., Alvir, J.M. et al. :

- Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56 : 241-247, 1999.
- 21) Seeman, P., Weinshenker, D., Quirion, R. et al. : Dopamine supersensitivity correlates with D2High states, implying many paths to psychosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102 : 3513-3518, 2005.
- 22) Silvestri, S., Seeman, M.V., Negrete, J.C. et al. : Increased dopamine D2 receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans : a clinical PET study. *Psychopharmacology (Berl)*, 152 : 174-180, 2000.
- 23) Tadokoro, S., Okamura, N., Sekine, Y. et al. : Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis. *Schizophr. Bull.*, 38 : 1012-1020, 2012.
- 24) Zipursky, R.B., Menezes, N.M., Streiner, D.L. : Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis : A systematic review. *Schizophr. Res.*, 152 : 408-414, 2014.

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

金原 信久* 鈴木 智崇** 伊豫 雅臣* **

抄録：Clozapine が「治療抵抗性統合失調症」患者への有効な治療法として本邦でも認知され、その臨床経験は確実に増えてきている。血液モニタリングを駆使し重篤な副作用に注意すれば、各患者の治療全体へのメリットは大きい。しかし実臨床で患者が呈する臨床像は、非常に多彩であり、経過と共に病像も変化する。また患者や家族が持つ clozapine 治療へのイメージも様々である。そのため clozapine の導入に際し、多面的な評価や患者・家族側への説明にも十分な配慮が必要である。一方で肝心の「治療抵抗性統合失調症」の診断基準は操作的で、ある側面への偏重も指摘される。非常に複雑かつ変化の大きい統合失調症症状全体を丁寧に観察し、最も大きな治療効果を引き出すには、現在の診断基準の問題点と効果が期待される症状ドメインに精通しておくことが極めて重要である。

臨床精神薬理 17 : 261-275, 2014

Key words : *clozapine, deficit syndrome, dopamine supersensitivity psychosis, schizophrenia, treatment-resistant*

はじめに

2009年に上市された clozapine は本邦でも既に1000症例以上の患者の治療薬として使われている。Clozaril Patient Monitoring Service (CPMS) によって厳格に検査モニタリングされる同薬は、その治療において無顆粒球症を始めとする副作用

への対応・対策が大きな問題である。一方でその治療効果においても、前薬に比べて非常に大きな効果改善を示した症例もあれば、患者・家族あるいは治療者が当初期待したほどには改善をみせない症例もあるようである。「治療抵抗性統合失調症」の診断基準を機械的に当て嵌めるような診断ではなく、clozapine 導入により適した症例あるいは最適な切り替え時期などを模索するアプローチも重要であると思われ、本稿では現在までに様々な角度で報告されてきた症候学的な観点からの総まとめを報告する。前半で「治療抵抗性統合失調症」の診断基準に関する検討、後半で実臨床での使用を前提として症状ドメイン別の評価ポイントについて考察をしたい。なお、提示した自験例は病態や治療内容に支障のない範囲で一部改編を行っている。また、これらの症例提示に関しては全例で患者本人とご家族に同意を得ている。

2013年8月2日受理

Assessment of good indication for treatment with clozapine : a descriptive review of clozapine and treatment-resistant schizophrenia.

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

**千葉大学大学院医学研究院精神医学

Tomotaka Suzuki, Masaomi Iyo : Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine.

利益相反：なし

表1 Kaneらによるclozapineとchlorpromazineの比較試験における治療抵抗性統合失調症患者の定義²³⁾

①これまでの薬物治療歴：
過去5年間に少なくとも3種類の抗精神病薬による適切な治療によっても、良好な反応を示した時期がなかった。これらの抗精神病薬は2つ以上の異なる化学クラスから選ばれたもので、各6週間以上にわたって、chlorpromazine換算で1000mg/日以上投与されたものでなければならない。

②機能評価：
過去5年間に良好な機能の時期が存在していない。

③現在の重症度：
・BPRS (1～7点) 総得点で45点以上、CGI評点で4点(中等度)以上である。
・BPRSの陽性症状4項目(概念の統合障害・猜疑心・幻覚による行動・不自然な思考内容)のうち2項目が4点以上

④「治療反応」の基準(haloperidol 60mg/日、6週間の薬物治療において)：
・BPRS総得点が20%以上改善した。
・BPRS総得点が35点以下、CGI評点が3点(軽度)以下に到達した。

I. 「治療抵抗性統合失調症」診断基準の問題点と実臨床での注意点

1. Kaneらによる「治療抵抗性」概念の登場

1988年にKaneら²³⁾によって「治療抵抗性統合失調症患者においてchlorpromazine群よりもclozapine群で有意に効果が高い」と報告されるまでは、「治療抵抗性」という概念は明確に定義されずに臨床的に使用されていた。先行研究においてchlorpromazineに対するclozapineの優位性は既にいくつか示唆されていたが^{10,15)}、デザイン上の問題もあり、clozapineの真の効果を見極めることができない側面があった²³⁾。Kaneらはこの試験において「治療抵抗性」症例の定義として、①過去5年間に少なくとも3つの期間に、2種類以上の異なるクラスの抗精神病薬をそれぞれ6週間以上、かつchlorpromazine換算で1000mg以上の治療を行ったにもかかわらず、症状の改善が得られないこと、②過去5年間に良好な機能の時期が存在していないこと、③Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS: 1～7点評価の18項目版)で少なくとも45点以上、かつClinical Global Impression (CGI)で4点(中等度)以上の重症度であること、さらにBPRSの陽性症状4項目(概念の統合障害・猜疑心・幻覚に基づいた行動・不自然な思考内容)

のうち2項目で4点以上満たすこと、④①の薬歴の「改善」基準は、BPRSでベースラインから20%以上減少し、かつCGIが3点(軽度)以下あるいはBPRSで35点以下に到達すること、という主に4つの条件を定義した(表1)。

しばしばこの定義は「最も厳しい基準」と呼ばれることがあるが、それは「1000mg以上」という極めて高用量で設定されているという意味合いが大きい。当時はいわゆる「therapeutic window」という概念がなく、「高用量=高い効果」という考え方が普及していたこと、また症状評価においても現在ほど「陽性症状」「陰性症状」といった症状ドメイン別の様々な評価法が十分浸透していなかったこと、また重篤な錐体外路症状の回避の重要性が十分に認識されていなかったことなど²⁴⁾が、この定義の背景に存在することが想像される。しかしこの定義によってhaloperidolで平均61mgの前治療で改善の得られなかった患者群において、clozapine最大600mgへの置換によって大きな改善が観察され、chlorpromazineへの優位性のみでなく、難治性患者に対しての効果が確実なものだと判断された。

2. 様々な「治療抵抗性」基準と議論

その後抗精神病薬に関する薬理学的知見の著しい進展、また臨床症状に関して、陽性症状のみな

らず陰性症状や認知機能障害も重要な症状ドメインとして認識されたこと、さらにはこれらの因子が社会機能・生活機能など Quality of Life (QOL) にも関係していることなどの理解が進んだ。このような進歩によって、抗精神病薬による治療の目的や標的状態にも変化が生じ、「治療抵抗性」基準に該当する患者の治療で、乗り越えていかなければならない問題や障害が極めて多様であることが改めて明らかになったと言える。また同時に「治療抵抗性」基準の定義に関する議論も深まり、その診断にかかわる重要な問題がいくつか整理されてきている。

そのうちの1つが、「治療抵抗性統合失調症」の基準を陽性症状に特化することは、その他の重要な症状（陰性症状や認知機能障害）の過小評価に繋がる可能性があるというものである⁴⁴⁾。この点からすると、Kaneらの基準²³⁾を始めとする古典的な診断基準において Global Assessment of Functioning (GAF) に代表される機能面の評価が極めて重要な位置を占めるはずである。しかし、様々な診断基準の多くが GAF を40~60点の範囲で設定しているが、これは該当患者の機能面における障害の程度が用いる基準によって異なることを意味しており、「治療抵抗性統合失調症」を評価尺度によって定義することの困難さを象徴しているものと思われる。実際に Broad Defensible Criteria を提示し該当患者の比率を検討した Juarez-Reyesらの報告²²⁾や八木らの報告⁵⁸⁾においても、GAFの得点設定法により該当患者の割合が大きく変化することが示唆されている。

次に「治療抵抗性」症例の基準が、過去の抗精神病薬治療への反応性の「有り」「無し」という二分法的思考に基づいていることに注意を喚起する諸家も多い。Kaneらの基準²³⁾でも「治療反応性」の定義は BPRS の得点閾値と CGI によって厳密に設定されている（表1）ものの、実臨床上使用し勝手の良いものとは言い難い。ある抗精神病薬に全く反応しない者よりも、部分反応を示す者が実際には圧倒的に多い事実を踏まえ、反応性の有無を二分法的定義ではなく、「無反応」～「寛解」という連続スペクトラムで評価することを主張する考え方も増えてきているようである³⁾。同時に治

療同盟の確立努力・社会福祉的介入・疾患教育が治療効果を上げる重要な役割を担うことから^{3,44)}、薬物療法に「無反応」と判定される患者においても、これまでの治療の在り方やその効果の実際について、多角的な視点から検証することが大切である。

さらに「治療抵抗性」症例と判定するには、どの程度の期間の治療が必要であるのかも大きな問題であろう。Kaneらの基準²³⁾においては、少なくとも5年間遡って評価することが条件となっていた。一方各ガイドラインで提示されている「最低4~6週間」の治療を極めて単純に当て嵌めれば、治療導入からわずか2~3ヵ月間で「治療抵抗性統合失調症」の基準を満たすことも理論的には有り得ることになる。Brennerらは、診断の妥当性の確認は勿論、episodicな症状寛解を挟み得る慢性症状との判別のため、2年間の治療期間を提示している³⁾。この期間に治療抵抗性の背景にある因子（薬物依存や他の併発精神疾患）の特定や、薬物アドヒアランスの評価を十分に行うことも重要であり、また治療関係や家族への疾病教育などの治療介入も十分に手を尽くす必要がある^{25,46)}。しかしながら一方でおよそ20%の初発患者が、1年間の薬物治療で効果が得られないとの報告³⁵⁾もあり、early stage から治療抵抗性状態の患者の存在を意識しなければならない。

以上のような古典的な「治療抵抗性統合失調症」の診断基準への批判的検証あるいは発展的議論がなされているが、近年の各国の治療ガイドラインにおいて、実際にはKaneらによる古典的な診断基準が、若干緩めの基準に改変されたバージョンが一般的に普及している。

3. CPMSにおける治療抵抗性の基準

こうした中で、本邦におけるCPMSにより定められた「治療抵抗性統合失調症」の基準は次のようなものである。

1) 反応性不良に対する選択基準（表2）

過去の治療歴に関する定義（2種類以上、chlorpromazine換算600mg以上、4週以上）に関しては、上記で述べたガイドラインや先行研究における治療歴の定義に沿った内容で設定されている。

表2 本邦における clozapine 適正使用ガイドンスにおける治療抵抗性統合失調症患者の定義 (反応性不良)

- 忍容性に問題がない限り、2種類以上の十分量の抗精神病薬 (chlorpromazine 換算 600mg/日以上で、1種類以上の非定型抗精神病薬) を十分な期間 (4週間以上) 投与しても反応がみられなかった患者。なお、服薬コンプライアンスは十分確認すること。
- a) 非定型抗精神病薬が併用されている場合は、chlorpromazine 換算で最も投与量が多い薬剤を対象とする。
 - b) 定型抗精神病薬については、1年以上の治療歴があること。
 - c) 治療に反応がみられない：GAF 評点が41点以上に相当する状態になったことがないこと。

「クロザピン (クロザリル[®]) 適正使用ガイドンス」日本臨床精神神経薬理学会クロザピン検討委員会 編集

ここで特に注意すべき項目は、1) 多剤併用療法による薬物療法が伝統的に普及してしまっていた本邦の特殊事情を踏まえ、2剤以上の併用治療の場合には chlorpromazine 換算上より大きい用量の薬剤を「1つの治療時期」としてカウントできるとされていること、また、2) 定型抗精神病薬の場合には1年以上の治療期間が必要とされていることである。

次に機能面の評価については、GAF で41点以上になったことがないというラインで設定されている。これは精神症状が生活機能・社会機能に直結して重大な障害を与えるというレベルである。同時に本邦における clozapine 導入に際しての疾患としての重症度は、この「GAF ≤ 40点」という項目においてのみで決定されていることを十分に認識する必要がある。

この2つの主要項目のみによって定義された本邦の「治療抵抗性」基準は、Kane らの定義などと比べればより広汎な対象患者が該当する可能性があるが、一方で厳密さが曖昧となってしまう側面も否めない。例えば、上記の治療歴や GAF 評価の時期について、「直近5年以内で」などの決まりが存在していない。そのため最近2ヵ月間の病状悪化でもこの基準をクリアし得る症例もある。また昔の治療においては確実にクリアしているが、近年は精神病症状が比較的落ち着いている症例でも満たすかもしれない。前節で既に述べたが、本邦の CPMS の基準は、episodic な精神病症状や慢性化した精神病症状を有する患者においても、広く包含する概念となっていることに注意を

払う必要があるだろう。このように異種性の高い様々な症例に対して、clozapine が使用可能な規則となっているものの、「治療抵抗性」症例のイメージが担当医によって異なっていた場合に、導入の可否が担当医によって異なる実態も推測される。

2) 耐容性不良に対する選択基準 (表3)

この基準では定型抗精神病薬ではなく、2種類以上の非定型抗精神病薬による治療を行っていることが前提となっていることにまず注意する必要がある。アカシジア、急性ジストニア、パーキンソン症状、遅発性ジストニア、遅発性ジスキネジアに関し、Drug Induced Extrapyrimal Symptoms Scale (DIEPSS) による評価でおおよそ中等度以上の症状があるものが、「耐容性不良」の定義を満たすことになっている。その際に遅発性錐体外路症状を除いたコントロール不良の錐体外路症状については、抗パーキンソン病薬の併用治療の実施が必須となっていることも条件として組み込まれている。

臨床的に clozapine 導入を検討する症例の大半が「反応性不良」を理由とするものと予想されるが、非定型抗精神病薬による治療においても錐体外路症状の出現率はそれなりに高いので、「耐容性不良」の基準を満たす症例は実際には非常に多い可能性がある。本邦で定められた規定では、抗パーキンソン病薬の併用が、その重症度判定に必須となっており、臨床現場の状況に沿った条件となっている。しかしその分だけ抗精神病薬による錐体外路症状の比率が低く見積もられてしまうので

表3 本邦における clozapine 適正使用ガイドンスにおける治療抵抗性統合失調症患者の定義 (耐容性不良)

非定型抗精神病薬のうち、2種類以上による単剤治療を試みたが、以下のいずれかの理由により十分に増量できず、十分な治療効果が得られなかった患者。

- ・中等度以上の遅発性ジスキネジア^{a)}、遅発性ジストニア^{b)}、あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現、または悪化。
- ・コントロール不良のパーキンソン症状^{c)}、アカシジア^{d)}、あるいは急性ジストニア^{e)}の出現。

- a) DIEPSS の「ジスキネジア」の評点が3点以上。
- b) DIEPSS の「ジストニア」の評点が3点以上。
- c) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与にもかかわらず DIEPSS の「歩行」「動作緩慢」「筋強剛」「振戦」の4項目のうち、3点以上が1項目、あるいは2点以上が2項目以上存在する。
- d) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療にもかかわらず、DIEPSS の「アカシジア」の評点が3点以上存在する。
- e) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療にもかかわらず、DIEPSS の「ジストニア」の評点が3点以上に相当する急性ジストニアが頻発し、患者自身の苦痛が大きい。

「クロザピン (クロザリル[®]) 適正使用ガイドンス」日本臨床精神神経薬理学会クロザピン検討委員会 編集

あろう。抗パーキンソン病薬の併用による抗コリン性副作用の弊害を考慮に入れていない状況は今後検討の余地がありそうである。

4. アドヒアランスの評価

「治療抵抗性症例」と診断するに際して、薬物治療へのアドヒアランスの評価は重要である。多くの場合に過去の抗精神病薬に対する有効性の確認は後方視的な方法になることが多いであろう。前医での治療における改善度の見極めは必ずしも容易でない症例もあるかもしれない。ノンアドヒアランスの患者の場合その事実を担当医が気づくのは一般的にそれほど難しくはない。しかし部分アドヒアランスの患者の場合、その可能性を確認するのは、意外に難しいであろう。実際に報告によって「部分アドヒアランス」の定義は様々であるが、そのような患者は30~90%³⁸⁾と想像以上に多いことが示唆されている。アドヒアランス不良の程度と再発の強固な関係は繰り返し報告されている。また大変興味深いことに、Valensteinら³⁶⁾は地域の薬剤処方データベースを用いた調査によって、必要以上に薬剤処方を受けている患者においても再発率が高いことを報告した。これらの報告は、不規則な通院を含む、処方日数よりも通

院間隔の長い患者、また頻回に薬剤処方を希望して受診する患者などにおいて、部分アドヒアランス状態にあることを示唆している。よって外来治療環境の患者で、「治療抵抗性統合失調症」の診断を下す際にはとりわけ注意をしなければならない。

またアドヒアランスに問題があると推測される患者のその理由をよく検討する必要もある。特に錐体外路症状を中心とする不快な副作用や病識の欠如が背景にあることはよく知られているが、物質依存や家族の疾病の受容なども関係していることが知られており^{36, 38)}、それぞれの原因に対する適切な対策が、症状改善に寄与することも考えられる。

II. 症状ドメイン別の clozapine の奏効性に関する検討

1. Clozapine の奏効が確立されている病型

これまで述べてきたように、ある患者に clozapine を導入する時の基本的な判断材料として「治療抵抗性統合失調症」に該当することが必須の条件となる。一方で clozapine が良く奏効する症状を知っておくことも、導入の判断に大きく役立

つ。これまでの知見から、clozapine は「自殺関連行動」と「攻撃性」に対しては、他の抗精神病薬よりも確実に大きな効果が期待されている。

1) 自殺関連行動への効果

統合失調症患者では生涯リスクとして18~55%に自殺企図がみられ、9~13%が既遂に至ることが知られている。Clozapine が他の抗精神病薬よりも有意に統合失調症患者の自殺率を低下させることが、Meltzer と Okayli によって初めて報告された⁴⁰⁾。この報告は、183人の治療抵抗性統合失調症患者のうち、2年以上服薬が可能であった88人において、clozapine 服薬前に報告された22件の自殺企図が、clozapine 導入後の2年間でわずか3件に減少したというものであった。その後、clozapine と対照コントロール群 (olanzapine) が無作為に割り付けられた InterSePT study では、自殺リスクのある490人同士に2群に割り付け、2年間追跡した⁴¹⁾。ここで clozapine 群では olanzapine 群に比し、自殺企図・自殺回避のための入院・抗うつ薬による増強療法が有意に低かった。しかし自殺による死亡例は olanzapine 群の3例に比較して、clozapine 群で5例認めたとする (P=.73)。

このような知見の集積を経て、Hennen と Baldessarini のメタ解析¹⁸⁾では、clozapine が他の治療薬よりも、risk-ratio (RR) で自殺関連行動と自殺完遂をそれぞれ3.3倍、2.9倍軽減させることが報告された。さらに Tiihonen らによるフィンランドの大規模後方視的研究⁵⁵⁾でも、clozapine は有意に自殺率を低下させることが報告され、clozapine の自殺抑制効果はほぼ確立された薬効と言える。

ここで興味深いことは、統合失調症患者の抑うつ症状そのものへの clozapine の効果は、自殺関連行動への効果ほど大きくないことである。これは対象患者に精神病症状を伴う気分障害患者が含まれてしまっているというデザイン上の問題が影響しているのかもしれない²⁷⁾。またいくつかの naturalistic study^{19, 39)}で clozapine の抑うつ症状への効果がネガティブな結果と報告されていることも関係しているかもしれない。しかしながらこれらの試験では対照群において、olanzapine・risperidone を含む非定型抗精神病薬による治療群が設定されていることも多く、clozapine の抑うつ改

善へのエフェクトサイズは慎重に結論を示すべき問題かもしれない。Clozapine の抑うつ効果は、統合失調症以外の統合失調感情障害や精神病症状を伴う気分障害の抑うつエピソードにも大きな効果が示唆されており¹²⁾、今後の知見集積が待たれるところである。逆に言うと上記自殺行動への clozapine の効果は際立っており、抑うつ症状への作用に留まらず、陽性症状や衝動性への大きな作用も介する形で、自殺関連行動の抑制効果が得られている可能性が示唆される。

【症例1】希死念慮・自傷行為が頻回な若年女性患者に clozapine が著効した症例 (本症例は本誌第15巻9号、2012年で症例報告を行った)

18歳、女性。高校1年時に情緒不安定となり、リストカットが頻繁に出現するようになった。X-1年当科受診し「カメラで監視される」などの被注察妄想や幻聴が確認され統合失調症と診断された。入院治療で blonanserin が奏効したが、退院後すぐに悪化し再入院となった。Aripiprazole にて眼球ジストニアと口唇ジスキネジアが出現し、olanzapine に変更を要した。薬剤調整中意識消失発作を呈する解離症状を頻繁に認め、そのような時にリストカットが繰り返された。X年1月に外出時に購入したナイフで手首を激しく自傷。その後昏迷状態に陥り、修正型電気けいれん療法 (mECT) を2クール実施したが、効果は限定的で隔離・拘束処遇から抜け出せなかった。

反応性不良と耐容性不良の基準を満たしており、同年7月より clozapine 12.5mg を開始した。50mg まで増量の時点で頸部ジストニアが消失、さらに 200mg まで増量の時点で幻聴が消失し、突発的な希死念慮がなくなった。275mg に増量し、流涎症状が出てきたものの、笑顔もみられ大部屋で過ごせるようになった。同年12月に退院し、X+3年に通信制高校に復学し、経過している。

本症例で繰り返された自傷行為は抑うつ症状と関連のない解離症状下で生じていたもので、患者本人が圧倒されていた妄想気分へのアプローチが不可欠だった症例であり、clozapine はその部分で大きく効果を上げた。結果的に表面上問題となっ

ていた自傷行為や解離症状も消褪し、大幅な改善をみせた。

2) 攻撃性への効果

強い攻撃性や敵意の存在は、治療環境か否かにかかわらず、他者への暴言・暴力に繋がる。また治療的接近を阻み、望ましい治療的介入の大きな障害となる。結果として長期の隔離・拘束の大きな要因と成り得る。統合失調症患者の攻撃性への clozapine の有効性は、clozapine 群で敵意・攻撃性の有意な改善を認めた Singer らのプラセボ対照試験の報告⁵⁰⁾に始まり、clozapine 群と chlorpromazine 群との割付け試験¹²⁾においても clozapine の優位性が示された。その後多くの報告で、clozapine の攻撃性・敵意症状への効果は検証されており、一般の統合失調症患者における効果に止まらず、治療抵抗性統合失調症患者への効果⁵¹⁾を含む、暴力行為への効果が繰り返し示されている¹⁶⁾。

近年では他の非定型抗精神病薬との比較試験の報告が増えてきている。Krakowski ら³¹⁾は110人の患者を12週の試験期間（前半6週で用量調整、後半6週は固定用量）のデザインで clozapine 群 (200~800mg)、olanzapine 群 (10~35mg)、haloperidol 群 (10~30mg) に割付けて、厳密な観察方法にて追跡を行った。その結果、身体的暴力・器物破損・暴言、いずれの行為も clozapine 群で他の群よりも有意な改善効果が観察された。また olanzapine 群では haloperidol 群よりも有意な改善が得られた。そしてこの攻撃性への効果は、他の報告においても陽性症状の改善度や認知機能障害の変化では説明がつかず^{9, 31, 32)}、特異的な作用であることが示唆されている。

しかしながら、一方で精神医療において暴力行為の背景は様々であることも知られている。統合失調症患者における攻撃性・暴力行為は、とりわけ物質乱用の併存とアドヒアランス不良の2つの因子と強く関連している⁵⁷⁾。このことは clozapine 導入の前に、攻撃性の背景をよく見極める必要性を意味しており、治療アプローチを使い分けることで効果がより向上する可能性を示唆している。

2. 十分なエビデンスはないが、導入前の評価に重要な症状ドメイン

先に述べたように、本邦においては CPMS で定められた比較的緩やかな基準であることから様々な病型の患者が対象となると考えられる。以下において、ある患者に clozapine 導入を検討するに当たり、その病態や病型に関する考察として有益と思われる概念を説明する。

1) 耐容性不良症状の評価

錐体外路症状の出現が、治療の中で大きな問題となる症例は、疾患の様々なステージにおいてよく経験する。しかしながら「耐容性不良」の具体的な基準に関する議論は、極めて稀である。結果的に錐体外路症状への対策や治療姿勢は、施設や担当医によって大きく違っている可能性もある。

まず「耐容性不良」症例への clozapine の適応を考える前に、錐体外路症状の内容（パーキンソニズム・アカシジア・ジストニア・ジスキネジア）や推定される原因薬剤を特定する必要がある。また clozapine を除く一般の非定型抗精神病薬間で錐体外路症状の程度に違いがあるかどうか、抗パーキンソン病薬の併用によって症状改善が得られるかなどの治療反応性をよく見極める必要があるであろう。一般に服用中の抗精神病薬の減薬で症状が緩和されることから、より低用量にすることが可能かどうかを検討することが非常に重要と思われる¹⁴⁾。

上記のような様々な工夫によって、錐体外路症状が緩和される症例の場合、clozapine への切り替えもよりメリットが期待できるかもしれない。これまでの研究報告において、clozapine が他の非定型抗精神病薬よりも錐体外路症状の発現率が低いということはよく知られているからである。先行研究の多くは前治療薬で惹起された錐体外路症状が、何割か軽減することを示している⁴³⁾。特に遅発性ジスキネジアに対しては、5年間の継続治療で徐々に緩和していく可能性が報告されている³⁷⁾。また一方で clozapine によって遅発性ジスキネジアが出現することはあり得るため³⁴⁾、導入後も錐体外路症状の評価は依然重要であろう。

次に精神症状はほぼ完全に消褪しているが、重篤な遅発性ジストニアのある症例に対して、clo-

zapine が奏効するかどうか極めて大きな問題となる。このような症例に対する clozapine の効果は今のところ症例報告に止まっており^{2, 17, 33, 45)}、明らかに知見が不足している。今後同症状に対する clozapine の効果検証は急務と思われる。

【症例2】重篤な遅発性ジストニア・ジスキネジアを呈する女性患者に clozapine が奏効した症例

27歳、女性。X-5年に被害的な内容の幻聴や妄想が出現し、統合失調症と診断され、risperidone 4mgにて症状は安定して経過していた。X-3年下肢を中心に筋緊張と不随意運動が出現してきた。遅発性ジストニアの診断で biperiden の投薬がなされたが効果は認められず、次第に両上肢と肩関節を律動的に屈曲させるような不随意運動と、右腸腰筋から大腿部に及ぶ強い筋緊張で持続的な屈曲位となり、ベッド上での臥床生活となってしまった (DIEPSS #7 ジストニア4点; #8 ジスキネジア3点)。Quetiapine や aripiprazole への置換による錐体外路症状への改善作用はなく、ボツリヌス毒素の筋注もごく軽度に筋緊張緩和が得られる程度であった。深部脳刺激療法 (DBS) を検討し説明した後から精神症状悪化し、その後は aripiprazole 30mg を継続しながら、mECT を行うも入退院を繰り返した。錐体外路症状の状態は横ばいで X-1年 DBS を施行、その後もごく軽度の改善に止まり、自力歩行は困難な生活が続いていた。X年10月連合弛緩強く6回目の医療保護入院となり、paliperidone の無効を経て、2月より clozapine を導入した。X+1年3月に75mgに到達した頃から思路障害は改善し、会話が自然となってきた。5月に275mgまで増量したところ幻聴もほぼ消失したが、それまで一進一退であった下肢ジストニアの悪化傾向が観察されたため、200mgまで減薬することとした。すると次第にジストニア・ジスキネジアともに緩和傾向がはっきりと表れ、強い屈曲性の不随意運動がなくなり、自力歩行が可能となったため、8月に退院となった。X+2年6月 DIEPSS ジストニア2点、ジスキネジア0点となり、現在は自宅にて療養生活を送っている。

【症例3】難渋する遅発性ジストニアに対して clozapine が奏効しない症例

39歳、男性。会社員として働き始めた24歳時に混乱状態で他院に救急受診にて入院し、統合失調症と診断された。以降 risperidone にて、時に抑うつ的となることもあったが、安定して生活していた。X-2年に突然頸部が左方捻転し、眼輪筋緊張で閉眼する症状が出現、次第に上肢も素早く後方に捻じれるような不随意運動を伴うようになった。Risperidone を中止し、tiapride, quetiapine, aripiprazole に置換するもジストニア症状は改善せずに経過。Aripiprazole で時に妄想状態になってしまう時期もあった。Risperidone 持効性注射剤、paliperidone にて精神症状は完全に消褪するもジストニア症状は不変であった (DIEPSS #7 ジストニア4点)。耐容性不良の基準を満たし、X年8月に任意入院の上 clozapine を導入した。10月200mgまで増量するも、ジストニア症状の改善なく、流涎が強いため175mgまで減薬し、X+1年3月に退院。6月現在外来にてジストニアは若干悪化傾向で推移している。

以上のように、「耐容性不良」症例に対しての clozapine の効果は他剤と比べるとメリットが多いと考えられるが、錐体外路症状の種類によってはエビデンスにばらつきがあることに注意して、臨床判断を行う必要がある。

2) ドパミン過感受性精神病の評価

ドパミン過感受性精神病は1970年代から指摘されている概念であり⁷⁾、統合失調症の病態としてのドパミン D2 受容体の過感受性⁴⁹⁾と、抗精神病薬によるドパミン D2 受容体遮断によるさらなる過感受性²¹⁾の両面に深く関係していると認識されている。臨床的には遅発性ジスキネジアの存在や、抗精神病薬中断・怠薬後の速やかな症状再燃、抗精神病薬への耐性などに特徴づけられる (表4)。Chouinard, G. と Chouinard, V.A. によって、治療抵抗性統合失調症の50%は、同精神病が関与していると推定されている⁸⁾。これは遅発性ジスキネジアの出現頻度が、これまでの報告により22~43%^{6, 48)}とされていることからの仮説である

表4 ドパミン過感受性精神病の診断基準 (Chouinard, 1990⁷⁾を一部改編)

-
- (A) 必須条件：3ヵ月以上の抗精神病薬治療歴
- (B) 大基準
- (1) 過去5年間に薬剤減薬・怠薬の際に精神病症状が再燃—内服薬では6週以内・デポ剤では3ヵ月以内
 - (2) 継続治療にもかかわらず頻回の再発
 - (3) 薬剤への耐性（過去5年間に20%以上の増量）
 - (4) 著しい耐性：増量でもコントロールできない
 - (5) 再発時精神病症状が新しい統合失調症症状あるいは著しく重篤
 - (6) 減薬が突然の場合にのみ再発
 - (7) 過去に耐性の証拠があり、現在大量処方継続
- (C) 小基準
- (1) 遅発性ジスキネジア
 - (2) 再発時に薬剤増量で速やかな改善
 - (3) ストレスで容易に悪化
 - (4) デポ剤注射前の悪化
 - (5) 高プロラクチン血症
- (D) 除外項目
- (1) 初発急性期の状態
 - (2) 抗精神病薬に無反応で持続する重篤な精神病状態
-

が、これまでリバウンド精神病の出現頻度が調査されてこなかったことから、同症候群全体の正確な出現頻度は不明である。実臨床においては、難治性症例において頻回の再発エピソードや、ある時点からの急激な精神病症状の悪化はしばしば経験することから、統合失調症患者において、かなりの頻度でドパミン過感受性精神病が経過や病態に関与しているという Chouinard らの主張は説得力のあるものであろう。また近年ドパミン過感受性精神病を経過の中で認める患者において、治療抵抗性統合失調症と位置づけられる症例があることも認識されつつある。

ドパミン過感受性精神病はとりわけ高力価の抗精神病薬による多剤併用大量療法で惹起されやすいことがよく知られており、実際に動物モデルにおいては、haloperidol によってドパミン受容体密度が大きく増加することが示されている^{20,53)}。Iyo らは、短半減期・高力価・高用量の抗精神病薬治療がドパミン D2 受容体の up-regulation を惹起し、臨床的にドパミン過感受性精神病状態を引き起こしやすいことから、長半減期薬によるピーク—トラフ間の変動が小さい体内動態の抗精神病薬による治療が、D2 受容体が up-regulate し、結果と

して標準状態よりも therapeutic window が上方にシフトした状態において、内服薬よりも有利に作用する可能性を主張している²¹⁾。実際に Kimura らは risperidone 持続性注射剤による、ドパミン過感受性精神病状態にある治療抵抗性統合失調症患者に対しての極めて高い有効性を報告している²⁸⁾。このように clozapine 導入の前に、ドパミン過感受性精神病の有無を確認する作業は非常に重要であり、導入前の治療ステップとして、このような長半減期型薬剤による治療を試みることも一考に値する。

Chouinard によって提唱されたオリジナルのドパミン過感受性精神病の診断基準⁷⁾は、その後20年間にわたり臨床研究で活用された形跡はなく、この概念の重要性は近年増している一方で、各基準の妥当性や評価法の詳細は今後検証が必要かもしれない。しかし表4に示したようにリバウンド精神病・抗精神病薬への耐性・遅発性ジスキネジアが中核概念であり、これらをもとに評価することが基本となる。