

【症例4】繰り返されるドーパミン過感受性精神病エピソードに clozapine が奏効した症例

50歳、女性。高校生の時から「声が聞こえてきます」との症状があり、時々亜昏迷状態を呈していた。X-35年に初回入院歴あり。次第に本人を操作する持続的な幻聴となり、統合失調症と診断された。しばらくは haloperidol 少量で安定して経過していたが、30歳を超えてから、入退院のたびに多剤大量療法となっていた。しかし効果は乏しく持続的な幻聴に悩まされるようになった。X年まで計45回の入院を繰り返し、それぞれ1日～3ヵ月程度の短い入院期間であったが、退院すると些細なストレスで容易に幻覚妄想の悪化を来し行動がまとまらなくなり、再入院に至るということを毎月のように繰り返していた。X-2年 risperidone 持効性注射剤を導入、効果を認めエピソードごとの重症度はやや軽減したが、入院のペースに変化はなかった。X年8月に clozapine を導入した。125mg まで増量したところで幻聴が消失し、200mg まで増量すると情緒面が大幅に安定するようになった。同年11月に 225mg で退院。その後も幻聴の再燃はなく、半年経過したところであるが穏やかに家庭生活を送れるようになっている。

本症例は初期の頃は比較的安定した経過をみせていたが、再発のたびに抗精神病薬用量が増大していき、また精神病症状も持続するようになったことから、ドーパミン過感受性精神病を呈していたと考えられる。些細なストレスで容易に悪化してしまうということも非常に特徴的と言えた。このような状態に対して、非定型抗精神病薬の持効性注射剤は部分的には効果を上げたが、再発エピソードを食い止めるまでの効果は得られなかった。本症例に対して clozapine は比較的少量で幻聴症状を消褪させ、また情緒面でも安定化させることで、ドーパミン過感受性エピソードも次第に軽減していった。

本症例のように clozapine による病状の安定化が単なる幻覚妄想症状の改善という見方に止まらず、ドーパミン過感受性精神病の改善、すなわち episodic な病状悪化やストレス脆弱性への奏効、

との見立てが成立する症例がある。これまでの治療内容を検討する際に、治療薬の種類・用量・期間を機械的に抽出するのではなく、それらの薬物療法が疾患経過にどのような影響を与えているのかという観点にも注意を払う必要がある。同時にドーパミン過感受性精神病に対する治療は、理論的には長半減期型抗精神病薬が有効である可能性がある一方で、clozapine も極めて有効である可能性があり、今後検討が必要であろう。

3) Deficit 症候群の評価

Deficit 症候群は、疾患による1次性陰性症状が少なくとも1年間持続して認められるという、陰性症状を主体とした症候群である⁵⁾。Kirkpatrick らによる the Schedule for the Deficit Syndrome (SDS) で提唱された診断基準²⁹⁾(表5)によれば、その持続期間は「1年」であるが、これまでの疫学的検証で、同症候群を呈する患者の陰性症状は5年⁵⁴⁾、あるいは20年持続する可能性⁵²⁾が示されている。Deficit 症候群は、強い陰性症状の存在の一方で、陽性症状に関しては、nondeficit 症候群、つまり一般的な統合失調症患者と比較して同等あるいはやや軽度であることが知られており¹¹⁾、そのため deficit 症候群を呈する患者が「治療抵抗性統合失調症」に該当するかという問題がある。しかしながら同症候群が、1) 疾患全体の15～25%を占めていること³⁰⁾、2) 根深い陰性症状は、重篤な認知機能障害と機能低下に関係していること、3) 一般に抗精神病薬の陰性症状への効果が陽性症状ほどには効果が得にくいことから、治療抵抗性統合失調症の一部に deficit 症候群の存在を認識しておくことは非常に重要と思われる。

Deficit 症候群と診断するに際して、陰性症状の程度だけでなく、その由来を正確に見極めることが重要である。具体的には SDS にも示されているように、患者が有する陰性症状は錐体外路症状や抑うつ症状、また陽性症状に引きずられた形の引きこもり症状など、いわゆる2次性陰性症状の大きな関与も推定されるからである。この評価は BPRS・Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) など症状評価全体の評価にも大きく影

表 5 Deficit 症候群の診断基準 (SDS : Kirkpatrick ら, 1989²⁹⁾ を一部改編)

1. 以下の 6 項目の陰性症状のうち、少なくとも 2 項目存在している。
 - A. 感情の引きこもり
 - B. 感情の平板化
 - C. 会話の貧困
 - D. 興味の抑制
 - E. 目的意識の減弱
 - F. 社会的引きこもり
2. これらの陰性症状は直近 12 ヶ月の間、病状安定期間には絶えず認めるものである。一過性に精神病症状が悪化した際には、これらの陰性症状は消失するかもしれないし、認めるかもしれない。
3. これらの陰性症状は 1 次性のものである。以下の要因による 2 次性のものではない。
 - A. 不安
 - B. 薬剤 (錐体外路症状)
 - C. 猜疑心 (陽性症状)
 - D. 精神発達遅滞
 - E. 抑うつ

響すると共に、より適切な薬物調整によって、若干の改善を目論むことも可能であり、可能な限り正確に見極めていく姿勢が必要である。

そしてその評価は、clozapine が deficit 症候群に効果があるかどうかは依然としてはっきりしないことから非常に重要でもある。これまでの deficit 症候群に対する clozapine の評価はそのほとんどが否定的なものである^{4,13,26,47)}。これらの試験は小サンプルサイズで、追跡期間も比較的短期にとどまるため、解釈には注意が必要である。しかし現状のデータからは deficit 症候群の患者が clozapine 治療によって、nondeficit 状態に変わるほどの大きな変化は期待できない可能性が指摘されている¹⁾。

【症例 5】幻聴症状に clozapine は奏効したが、deficit 症候群への効果は部分的である症例
38 歳、男性。大学卒業前の X-16 年 22 歳時に被害的な内容の幻聴が出現し、病院受診で、統合失調症と診断された。当初は haloperidol 6mg にて幻聴はほぼ消失し、X-7 年まで長らく risperidone 1mg で安定していた。しかし生活は自閉的であり自宅中心の生活が続いていた。X-5 年より幻覚妄想が自然に悪化した。持続的な幻聴で「役所」を始めとする様々な単語が繰り返し聞こえるようになり、本人は幻聴内容をメモ書きする

ことに没頭するようになった。X-1 年入院し aripiprazole 30 mg と olanzapine 7.5mg に調整、一旦退院したものの、自宅で幻聴に影響され、家電の線をハサミで切るなど奇行が目立った。X 年 5 月に再入院し、clozapine 導入となった。8 月までに 600mg まで増量したが、過鎮静とサブイレウス状態になってしまったため、9 月に 400mg まで減量。幻聴は完全には消失しないが、会話量はだいぶ増え、幻聴への没頭が軽減したことから退院となり、X+1 年 6 月まで自宅で生活を送っている。元々自閉的な状態で長期に経過していた症例であるが、退院後は家族と外出するようになり、興味関心の改善は認められる。しかしながら会話・思考内容の貧困さや感情の平板化症状は中等度に認めており、錐体外路症状や薬剤過鎮静では説明も困難であることから、元来の deficit 症候群が、clozapine によって軽減は認めるも、大幅な改善を示していないと考えられる。

おわりに

本稿では、「治療抵抗性統合失調症」を診断するに際して、診断基準そのものが抱えている問題を取り上げた。実臨床で、ある患者が「治療抵抗性統合失調症」であるか診断を下すことは、すなわち clozapine 導入の検討と直結したテーマである。そのため「治療抵抗性統合失調症」の診断基

表6 Clozapine 導入に際して、「治療抵抗性統合失調症」診断基準以外に検討すべき重要項目

- これまでの治療内容
 - 部分アドヒアランスの可能性：非定型持効性注射剤が検討の余地あり。
 - 患者・家族の疾病・治療の受け入れ状況，および治療関係
 - 社会福祉的介入の余地
- Clozapine が特に期待できる症状
 - 自殺関連行動
 - 攻撃性・暴力性・敵意症状
 - (抑うつ)
- 「耐容性不良」も満たす可能性
 - 原因薬特定と錐体外路症状の正確な診断
 - (遅発性ジストニアへの効果は今後データ集積急務)
- 病型に関する考察
 - ドパミン過感受性精神病：非定型持効性注射剤が有効な可能性大
 - Deficit 症候群：診断が難しいことも多い。Non-deficit に到達する改善は期待できない。今後データ集積急務。

準のみならず，clozapine の得意とする症状スペクトラムや病型の理解，またその限界を理解した上で，臨床判断がなされなければならないであろう(表6)。部分アドヒアランスの状態にある患者，またドパミン過感受性精神病にある患者は，治療者の想像以上に多いことが近年明らかとなってきた。これらの患者に対しては，clozapine 以外のアプローチがより病態に沿った薬物療法になる可能性もある。導入に際して，症例の多角的な検証と考察が求められる。

文 献

- 1) Arango, C., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B. et al. : The deficit syndrome in schizophrenia : implications for the treatment of negative symptoms. *Eur. Psychiatry*, 19 : 21-26, 2004.
- 2) Aukst-Margetić, B., Margetić, B. : Treatment of generalized tardive dystonia with clozapine. *Psychiatr. Danub.*, 20 : 329-331, 2008.
- 3) Brenner, H.D., Dencker, S.J., Goldstein, M.J. et al. : Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 16 : 551- 561, 1990.
- 4) Buchanan, R.W., Breier, A., Kirkpatrick, B. et al. : Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 155 : 751-760, 1998.
- 5) Carpenter, W.T., Heinrichs, D.W., Wagman, A.M. : Deficit and nondeficit forms of schizophrenia : the concept. *Am. J. Psychiatry*, 145 : 578-583, 1988.
- 6) 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 (Suppl. 4) : 21S-26S, 1988.
- 7) Chouinard, G. : Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophr. Res.*, 5 : 21-33, 1990.
- 8) Chouinard, G., Chouinard, V.A. : Atypical anti-psychotics. 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.
- 9) Citrome, L., Volavka, J., Czobor, P. et al. : Effects of clozapine, olanzapine, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.*, 52 : 1510-1514, 2001.
- 10) Claghorn, J., Honigfeld, G., Abuzzahab, F.S. Sr. et al. : The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 7 : 377-384, 1987.
- 11) Cohen, A.S., Brown, L.A., Minor, K.S. : The psychiatric symptomatology of deficit schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr. Res.*, 118 : 122-

- 127, 2010.
- 12) Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations : Atypical antipsychotics for treatment of depression in schizophrenia and affective disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 59 (Suppl. 12) : 41-45, 1998.
 - 13) Conley, R., Richardson, C., Kent, D. et al. : Clozapine response varies in deficit vs. non-deficit schizophrenic subjects. *Biol. Psychiatry*, 35 : 746, 1994.
 - 14) Dayalu, P., Chou, K.L. : Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management. *Expert Opin. Pharmacother.*, 9 : 1451-1462, 2008.
 - 15) Fischer-Cornelissen, K.A., Ferner, U.J. : An example of European multicenter trials : multispectral analysis of clozapine. *Psychopharmacol. Bull.*, 12 : 34-39, 1976.
 - 16) Frogrey, C., Taylor, D., Dickens, G. et al. : A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 15 : 1351-1371, 2012.
 - 17) García-Lado, I., García-Caballero, A., Recimil, M.J. et al. : Reappearance of tardive dystonia with olanzapine treated with clozapine. *Schizophr. Res.*, 76 : 357-358, 2005.
 - 18) Hennen, J., Baldessarini, R.J. : Suicidal risk during treatment with clozapine : a meta-analysis. *Schizophr. Res.*, 73 : 139-145, 2005.
 - 19) Innamorati, M., Baratta, S., Di Vittorio, C. et al. : Atypical antipsychotics in the treatment of depressive and psychotic symptoms in patients with chronic schizophrenia : a naturalistic study. *Schizophr. Res. Treatment*, 2013 : 423205, 2013.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) Juárez-Reyes, M.G., Shumway, M., Battle, C. et al. : Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatr. Serv.*, 46 : 801-807, 1995.
 - 23) Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. et al. : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45 : 789-796, 1988.
 - 24) Kane, J.M., Marder, S.R. : Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 19 : 287-302, 1993.
 - 25) Kane, J.M. : Factors which can make patients difficult to treat. *Br. J. Psychiatry*, 169 (Suppl. 31) : 10-14, 1996.
 - 26) Kane, J.M., Marder, S.R., Schooler, N.R. et al. : Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia : a six-month randomized and double-blind comparison. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 : 965-972, 2001.
 - 27) Keck, P.E. Jr., Strakowski, S.M., McElroy, S.L. : The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 61 (Suppl. 3) : 4-9, 2000.
 - 28) 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.
 - 29) Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., McKenney, P.D. et al. : The schedule for the deficit syndrome : an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatr. Res.*, 30 : 119-123, 1989.
 - 30) Kirkpatrick, B., Fenton, W.S., Carpenter, W.T. Jr. et al. : The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr. Bull.*, 32 : 214-219, 2006.
 - 31) Krakowski, M.I., Czobor, P., Citrome, L. et al. : Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63 : 622-629, 2006.
 - 32) Krakowski, M.I., Czobor, P., Nolan, K.A. : Atypical antipsychotics, neurocognitive deficits, and aggression in schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 28 : 485-493, 2008.
 - 33) Kwan, Y., Sim, K. : Resolution of tardive dystonia in a patient with bipolar disorder treated with clozapine : a case report. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 34 : 238-239, 2010.
 - 34) Li, C.R., Chung, Y.C., Park, T.W. et al. : Clozap-

- ine-induced tardive dyskinesia in schizophrenic patients taking clozapine as a first-line antipsychotic drug. *World J. Biol. Psychiatry*, 10 : 919-924, 2009.
- 35) 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.
 - 36) Llorca, P.M. : Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatr. Res.*, 161 : 235-247, 2008.
 - 37) Louzā, M.R., Bassitt, D.P. : Maintenance treatment of severe tardive dyskinesia with clozapine. 5 years' follow-up. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 25 : 180-182, 2005.
 - 38) 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.
 - 39) Mauri, M.C., Moliterno, D., Rossattini, M. et al. : Depression in schizophrenia : comparison of first- and second-generation antipsychotics drugs. *Schizophr. Res.*, 99 : 7-12, 2008.
 - 40) Meltzer, H.Y., Okayli, G. : Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia : impact on risk-benefit assessment. *Am. J. Psychiatry*, 152 : 183-190, 1995.
 - 41) Meltzer, H.Y., Alphas, L., Green, A.I. et al. : Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. *International Suicide Prevention Trial (InterSePT)*. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60 : 82-91, 2003.
 - 42) Niskanen, P., Achte, K., Jaskari, M. et al. : Result of a comparative double blind study with clozapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenic patients. *Psychiatr. Fennica*, 11 : 307-314, 1974.
 - 43) Peacock, L., Solgaard, T., Lublin, H. et al. : Clozapine versus typical antipsychotic : a retro and prospective study of extrapyramidal side effects. *Psychopharmacology (Berl)*, 124 : 188-196, 1996.
 - 44) Peuskens, J. : The evolving definition of treatment resistance. *J. Clin. Psychiatry*, 60 (Suppl. 12) : 4-8, 1999.
 - 45) Pinninti, N.R., Desantis, M.J., Adityanjee, A. : Effectiveness of clozapine in treating severe tardive dystonia and associated psychosis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 24 : E5-E6, 2012.
 - 46) Quintero, J., Barbudo del Cura, E., López-Ibor, M.I. et al. : The evolving concept of treatment-resistant schizophrenia. *Actas Esp. Psiquiatr.*, 39 : 236-250, 2011.
 - 47) Rosenheck, R., Dunn, L., Peszke, M. et al. : Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. *Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. Am. J. Psychiatry*, 156 : 88-93, 1999.
 - 48) Schooler, N.R., Kane, J.M. : Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 39 : 486-487, 1982.
 - 49) 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.
 - 50) Singer, K., Lam, C.M. : Evaluation of leponex (clozapine) in schizophrenia with acute symptomatology. *J. Int. Med. Research*, 1 : 627-629, 1973.
 - 51) Spivak, B., Shabash, E., Sheitman, B. et al. : The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients : an open, non-randomized, 6-month study. *J. Clin. Psychiatry*, 64 : 755-760, 2003.
 - 52) Strauss, G.P., Harrow, M., Grossman, L.S. et al. : Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia : a 20-year multi-follow-up longitudinal study. *Schizophr. Bull.*, 36 : 788-799, 2010.
 - 53) 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.
 - 54) Tek, C., Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W. : A five-year followup study of deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 49 : 253-260, 2001.
 - 55) Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K. et al. : 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia : a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374 : 620-627, 2009.
 - 56) Valenstein, M., Copeland, L.A., Blow, F.C. et al. : Pharmacy data identify poorly adherent patients

- with schizophrenia at increased risk for admission. *Med. Care*, 40 : 630-639, 2002.
- 57) Volavka, J., Citrome, L. : Pathways to aggression in schizophrenia affect results of treatment. *Schizophr. Bull.*, 37 : 921-929, 2011.
- 58) 八木剛平, 稲垣 中, 山田和男 他 : 治療抵抗

性精神分裂病の実態と至適薬物療法に関する研究. 「厚生省精神・神経疾患研究委託費 精神分裂病の病態, 治療・リハビリテーションに関する研究」総括研究報告書, pp. 97-104, 1998.

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

金原 信久¹⁾ 宗岡 克政²⁾ 木村 大³⁾ 伊豫 雅臣³⁾

抄録：入院統合失調症患者の退院に際して、服薬アドヒアランスの維持は大きな問題となり得る。また再発・再入院を繰り返す患者においては過剰な抗精神病薬治療になりがちであり、結果的にドーパミン過感受性状態を形成し、再発準備性を高めてしまう可能性もある。非定型持効性注射剤は、このアドヒアランスの問題とドーパミン過感受性状態の両者にとってメリットのある戦略であり、退院促進において一考に値する治療である。

精神科治療学 29(1) ; 37-43, 2014

Key words : *adherence, dopamine supersensitivity, long-acting injectable form, schizophrenia, relapse*

はじめに

統合失調症患者へのデポ剤の導入は、従来は服薬アドヒアランス不良状態の患者に対して検討される手段であった。しかし多くの調査・報告により、部分アドヒアランスの状態にある患者の割合は、医療スタッフの想像を大きく越えているものと示唆されている。入院患者の退院の判断に際

し、服薬アドヒアランス維持の可否は、長期入院患者・難治性患者においてより一層大きな問題となる。

一方入院患者のある一定の比率を占める治療抵抗性統合失調症患者 (treatment-resistant schizophrenia : TRS) はその治療経過において、ドーパミン過感受性精神病 (dopamine supersensitivity psychosis : DSP) を呈していることが指摘されている。すなわち再発・再燃を繰り返す過程において抗精神病薬の用量が増大していき、その結果不安定な病状を呈す疾患経過である。これは高用量の抗精神病薬治療が再発準備性を高めるという一見逆説的な状況でもある。

非定型持効性注射剤は、過剰な内服抗精神病薬による治療よりも、その半減期の長さを利点に、ドーパミン過感受性状態の防止に寄与する可能性がある。部分アドヒアランスの問題の解決に止まらず、難治性統合失調症の病態の、ある部分に即した治療手段であるとも言え、長期入院患者に対して検討すべき有力な手段と言える。本稿では服薬部分アドヒアランスの問題と DSP の視点の両者から非定型持効性注射剤の導入の考え方を考察してみたい。

A treatment approach with atypical antipsychotics of long-acting injectable form for treatment refractory patients with schizophrenia.

¹⁾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, Chuou-ku, Chiba-shi, Chiba, 260-8670 Japan.

²⁾学会会木村病院

Katsumasa Muneoka, M.D., Ph.D. : Gakuji-kai Kimura Hospital.

³⁾千葉大学大学院医学研究院精神医学

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

I. 服薬アドヒアランスの実態

統合失調症の入院患者の退院に際し、服薬アドヒアランスの問題をクリアできるかどうかは、最も重要な問題の一つであろう。入院中に形成された規則正しい服薬習慣が、退院後には不規則となり、その結果病状不安定となる症例はしばしば経験される。服薬アドヒアランス不良の原因として、疾患への認識欠如のみならず、服薬に関連した不快な副作用、認知機能障害に基づく不注意による飲み忘れなどが、数々の報告で指摘されてきた^{12,16)}。またこの問題の解決困難な側面として、外来診療でアドヒアランスの実態について判断がつかないという問題もある。

実際に多くの調査によって、部分アドヒアランスの患者の割合がきわめて高いことが報告されている。その定義は報告により若干の相違はあるものの、多くの報告で40~90%と高率に見積もられている^{8,18,23)}。また患者の自己申告と処方医の服薬予想が大きく異なることも示されており²¹⁾、処方医は服薬アドヒアランスを楽観的に捉えがちである。一方で部分アドヒアランスは糖尿病や高血圧などの慢性身体疾患にも共通する問題でもあることも知られている。すなわち精神症状や病識、向精神薬特有の副作用など精神疾患に特異的な問題とは限らない。このことからアドヒアランス向上のためには、一般的に推奨される服薬指導の限界についても認識する必要があるかもしれない。

しかし統合失調症患者の治療において服薬アドヒアランスの問題がきわめて重要である理由は、再発頻度の高さのみならず、それが疾患の経過に大きな影響を与えるからである。6万人以上の外来患者を対象とした大規模調査において、担当医の薬剤処方日数と患者の通院間隔日数の比から算出される medication possession ratio (MPR) が0.8以上の群とそれ未満の群を比較すると、1年間の観察期間で、後者は再入院率が2.4倍高く、また入院期間も長期化するとされる²⁰⁾。また米国内の病院調査で、不規則な通院の統合失調症患者は定期的に通院する患者よりも再入院率で約2倍、入院日数で約4倍に増大することが示されて

いる¹⁷⁾。このような結果から、従来、定型薬のデポ剤は、部分アドヒアランス患者により適応として使用され、実際に多くの試験で再発予防の効果が示されてきた⁹⁾。

II. 治療抵抗性症例と ドパミン過感受性精神病

服薬アドヒアランスの問題が再入院・長期入院のリスクとなる一方で、幻覚妄想などの陽性症状が通常の抗精神病薬治療に十分な反応を示さず、病状が安定しないため、退院できない患者も相当数いるものと推測される。この中でも異なるクラスの抗精神病薬を2種類（少なくともそのうちの1種類は非定型抗精神病薬であること）、chlorpromazine 換算量でそれぞれ600mg/日以上、4週間使用しても、十分な改善が見られず、結果としてGAF（機能の全体的評定）が41点以上まで到達しない治療状況にある患者を、本邦においてはTRSの反応不良群と定義される。

このようなTRSの基準は、1988年にKaneらによって初めて定義された¹¹⁾。そしてclozapineの対象患者を選別するという視点と切り離すことのできない概念ともなった。本邦における同薬の導入は2009年であり、実臨床におけるTRS患者の評価・診断はごく最近の概念である。それまで難治性症例に対しては、一般の抗精神病薬による多剤併用療法・多剤大量療法がやむを得ず、あるいは漫然と継続されてきた側面も否めない。実際に久しく本邦における大量療法の実態は国内・国外から報告がなされ³⁾、有効な手立てがないまま、長期間継続されてきたことが窺われる。

1970年代よりこのような抗精神病薬治療中の患者に、治療中断直後に速やかに精神病症状の再燃を認める現象が報告されていた⁴⁾。また tardive dyskinesia (TD) は抗精神病薬服用中に生じてくる難治性の副作用と捉えられるようになってきた²⁾。これらの現象はDSPという概念として提唱され(表1)⁶⁾、その背景に抗精神病薬によるドパミンD2受容体(DRD2)のアップレギュレーションの関与が推定されるようになった¹⁰⁾。それとともに同受容体のドパミンに対する感受性は亢進

表1 ドパミン過感受性精神病の診断基準 (Chouinard, 1991⁶⁾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

すると考えられ、臨床的には治療中断や減薬時における、速やかな再発・再燃現象やその症状の重篤性の獲得と関係する。また再燃エピソードとともに、薬効が認めにくくなる耐性現象に繋がる可能性が指摘されている。結果的に頻回の入退院エピソードや長期入院に至る重要な背景因子となる可能性が高いと思われる¹⁰⁾。

定型抗精神病薬が治療の中心であった時代に、TDの出現頻度は20~40%と報告されており^{5,25)}、ChouinardらはこのDSPは、患者全体の約50%において認められる現象と推定し、抗精神病薬が疾患の経過に与える大きな影響を論じている⁷⁾。実際に我々が国内の精神科医療機関において予備的に調査したところ、134人のTRS患者群において、面接および診療録の記録から、このDSPエピソードの有無については、実に67%の患者にこのようなエピソードが確認された²⁷⁾。すなわち重症患者においてドパミン過感受性状態が高率に生じている可能性が示唆される。

現在のところ、TRS患者に対して確立された治療法はclozapineによる薬物療法が唯一の方法である。しかし長期入院あるいは入退院を繰り返す難治化する患者の一部に見られるDSP現象に対するアプローチは、clozapine導入の他にも、

その機序を推定することで確立できるかもしれない。

Ⅲ. 非定型持効性注射剤による治療アプローチ

前節で述べたDSPのさらなる悪化を防ぐためには、DRD2の過剰遮断を防ぐことがきわめて重要である。この考え方は、例えば多くの治療ガイドラインに示されているように、維持期の治療において初発エピソードの治療よりも、やや低用量での治療が推奨されていることにも通じている。しかしながら長期経過の中でこのコンセプトに基づく薬物療法を維持させることは実際には至難の業であることも日常的に経験するところである。実際に多くの患者で観察される、繰り返される再発エピソードは、(程度の差はあれ)部分アドヒアランスに基づく薬効の消失、一方で相対的な高用量投与に関係するDRD2の過剰遮断による潜在的なドパミン過感受性状態の形成が関係している。これらの複合的な機序を、再発エピソードの背景として認識しておく必要がある。

このような観点から、服薬アドヒアランスに難のあるドパミン過感受性状態にある患者へのアプローチとして、持効性注射剤は有効となる可能性がある。動物モデルにおいてhaloperidolにてアップレギュレートしたDRD2を、aripiprazoleによってダウンレギュレートすることが示されている²⁴⁾。これらの知見から定型注射剤よりも非定型持効性注射剤が病態に即した治療と言える。

現在(2013年10月)のところ本邦で使用できる非定型持効性注射剤はrisperidone持効性注射剤(risperidone long-acting injection: RLAI)に限られているが、同薬に対しての臨床効果の報告は豊富に集積している。RLAIの導入によって、症状の改善、また再発率の低下、再入院率の抑制などが示されている²⁰⁾。しかもrisperidoneの経口薬と比較しても同注射薬に切り替えた場合、有意な改善を示す報告もなされている¹⁹⁾。しかしながらいくつかの報告では優位性が認められないとするものもある^{15,22)}。異なる結果を示す臨床試験の背景として、試験デザインや患者背景の違いが指

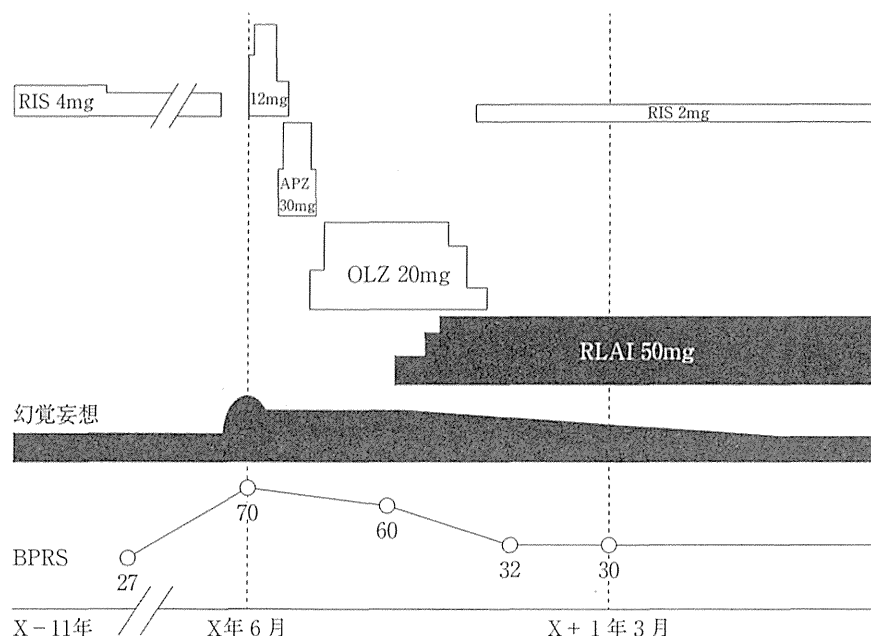


図1 症例1の治療経過

RIS : risperidone, APZ : aripiprazole, OLZ : olanzapine, RLAI : risperidone long acting injection, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

摘されている¹⁴⁾。すなわち服薬アドヒアランスの程度が異なる患者の組み込みやその評価法の違いが試験結果に影響を与えている可能性である。試験に組み込まれた患者群の重症度や治療環境(入院か外来か)によって、服薬アドヒアランスとドパミン過感受性状態の程度に影響を与えているかもしれない。同薬を検証した臨床試験のほとんどが、これらの因子に関する評価に触れていない。そのため同薬の臨床的効果が支持されているものの、その効果を引き出す因子に患者毎に違いがある可能性を考慮する必要がある。

IV. 実際の症例

我々が2010年度から実施している臨床試験においては、ドパミン過感受性状態にある患者へ同薬の効果を認めている¹³⁾。この試験は服薬アドヒアランスが比較的良好と確認された患者を対象として、RLAIを内服抗精神病薬に上乘せ投与して1年間観察したものである。その結果DSPエピソードを認める患者群においては、それがない患者群よりも、RLAI上乘せ治療の効果が大きく観察

されている。我々は服薬アドヒアランスの単なる改善ではなく、ドパミン過感受性状態に対する長半減期薬剤の効果であると推測している。ここでDSPを呈し入院治療を要し、RLAIを導入したことにより、退院可能となった2症例を提示する。

〔症例1〕(図1)

43歳男性。内気だが勤勉な性格。専門学校卒業後に5年ほど会社勤めをしていた。再就職活動がうまくいかずに、思い悩み次第に自閉的となっていった。X-11年(32歳)に減裂思考が出現し統合失調症と診断され、治療が開始された。当初はrisperidone 8mgにて治療が行われ、改善は良好であった。以降risperidone 4mgから3mgに減量され11年間にわたり病状は安定していた。しかし父の入院を契機に怠薬し、そこから3週間ほど経過したところから電話線を切るなどの奇異な行動が出現した。X年5月(43歳)退院した父を健康器具で殴打し逮捕され、6月に入院治療となった。「クロテツの番組が何兆円も損を出して、坊さんが出てきた」などと述べ、減裂思考を呈していた。Risperidoneを12mgまで増量したが、

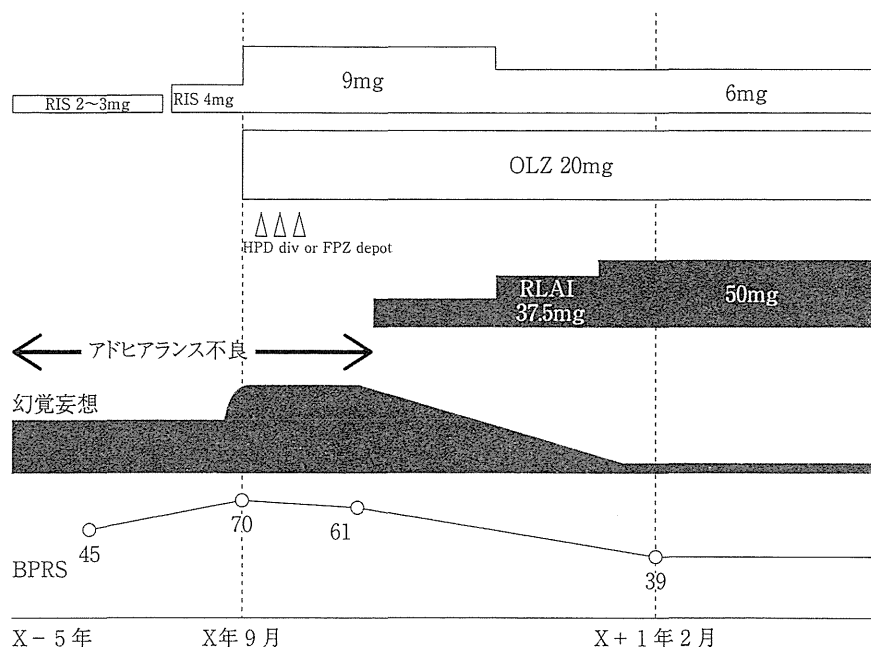


図2 症例2の治療経過

RIS : risperidone, OLZ : olanzapine, HPD : haloperidol, FPZ : fluphenazine, RLAI : risperidone long acting injection, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

病状は改善せず, aripiprazole に置換し30mg まで増量した。病状は軽度改善したものの, 激しい幻覚妄想は残存し, 他の患者の部屋に侵入するなど病棟内でも適応できない状態であった。さらに olanzapine に置換し, 20mg まで増量したが症状は改善せず, 10月 RLAI を導入することとなった。25mg で幻聴から距離をとれるようになり, 2ヵ月で50mg まで増量していくと, 疎通も改善を見せ, 日常会話に感じられるようになった。X+1年1月隔離処遇解除され, 内服抗精神病薬も risperidone 2mg のみとなった。3月グループホームへ退院となった。現在退院して2年以上経過するが安定した経過を辿っており, 単身生活を続けている。

〔症例2〕(図2)

24歳男性。中学までは運動部に所属し, 社交的な性格であった。高校生になると「考えがまとまらず, 集中できない」と訴え退学した。X-5年(19歳)に近医クリニックを受診し, 統合失調症と診断され, risperidone 2~3mg で加療されて

いた。その後A病院に転通院した。自宅では怯えた様子で自室にひきこもる生活が続いていたが, 自ら幻聴体験を語ることはなかった。服薬を嫌がることが多く, risperidone 4mg に増量され, その都度家族が服薬させるよう努めていた。X-2年7月(22歳)B病院に転通院。服薬状況は部分アドヒアランスの状況で経過し, 「人と会いたくない」「怖い」と物音に敏感となり, 自閉傾向もより強まっていった。X年9月大声で叫び, 壁を叩いたり, 裸になるという興奮を呈し, 医療保護入院となった。隔離室で olanzapine 20mg と risperidone 内用液9mg で加療したが, 拒薬傾向が続いた。そのため拘束処遇で haloperidol 点滴静注や fluphenazine 筋肉注射を要した。11月より RLAI 25mg を導入, 次第に穏やかとなり, 今まで語らなかった幻聴に関し, 「命令されていた」と内省を得られるようになった。12月に37.5mg に増量, 内服は olanzapine 20mg と risperidone 内用液6mg を併用していた。素直に会話に感じられるようになり隔離・拘束を解除。X+1年1月に RLAI 50mg まで増量し, 2月には

自宅退院した。その後1年半経過する間自宅生活を送っているが、幻覚妄想症状よりも陰性症状がやや目立つ経過となってきた。

症例1は risperidone の少量内服治療にて、長期間にわたり安定状態を維持していた。服薬アドヒアランスは問題のない症例だったと思われる。家庭内の環境変化が怠薬の引き金となったようである。それから3週間以内に著しい再発を呈しており、このエピソードはDSPの離脱精神病に相当すると思われる。継続的な服薬による長期の安定状態の存在は、このような離脱精神病の初回エピソードとして比較的典型例と言えるかもしれない。しかも本再発はこれまでの経過中で最も重篤なエピソードであった。Risperidone・aripiprazole・olanzapineを十分量・十分期間用いたにもかかわらず、改善は極々一部に限られ、TRSの基準も満たしている。RLAIの効果は、ドパミン過感受性状態の改善に寄与した可能性が高いものと思われる。

一方症例2は、もともとアドヒアランスに難があり、初期治療で十分な改善をきたすことなく、比較的長期間経過していた症例である。家族の薬剤管理によって、risperidoneはある一定の比率は服薬されていたようである。そのため入院に至った興奮症状が、アドヒアランスの悪化によって顕在化したDSPなのか、若年者であり原疾患の進行性の悪化と捉えるべきか難しい経過であろう。入院して最初の2ヵ月間は内服薬と注射剤を組み合わせ薬物療法を行ったが、拒薬が強いため、RLAIを導入したところ、今までの経過の中でも最も大きな改善を見せ、症状レベルの寛解状態にまで回復を見せることに成功した。

V. まとめ

—退院という目標に向けた非定型持効性注射剤—

このように服薬アドヒアランスとDSPは密接な関係にある。すなわち高用量・長期間の抗精神病薬服用がドパミン過感受性状態の形成の重要な因子であると同時に、一方で怠薬が形成されたドパミン過感受性状態をDSPとして顕在化させる。

服薬アドヒアランスが不良な患者において、より高用量の投薬になりやすいという、服薬に関する推測的判断も関係しているかもしれない。RLAIは、服薬アドヒアランスの問題とドパミン過感受性状態予防・改善の両側面に効果が期待できる治療と言える。

RLAIを導入することは単にアドヒアランスの問題をある程度クリアするだけでなく、治療抵抗性統合失調症の病態の一部であるドパミン過感受性状態に対しての効果も期待できる。この問題の改善は患者の長期の経過に大きな影響を与え得るものであるため、退院促進の観点からも大きな意義のある治療手段である。

文 献

- 1) Adams, C.E., Fenton, M.K., Quraishi, S. et al.: Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 179; 290-299, 2001.
- 2) Carruthers, S.G.: Persistent tardive dyskinesia. *Br. Med. J.*, 3; 572, 1971.
- 3) Chong, M.Y., Tan, C.H., Fujii, S. et al.: Antipsychotic drug prescription for schizophrenia in East Asia: rationale for change. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 58; 61-67, 2004.
- 4) Chouinard, G., Jones, B.D. and Annable, L.: Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. *Am. J. Psychiatry*, 135; 1409-1410, 1978.
- 5) 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 (Suppl.4); 21S-26S, 1988.
- 6) Chouinard, G.: Severe cases of neuroleptic-induced supersensitivity psychosis. Diagnostic criteria for the disorder and its treatment. *Schizophr. Res.*, 5; 21-33, 1991.
- 7) Chouinard, G. and 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.
- 8) Corrigan, P.W., Liberman, R.P. and Engel, J.D.: From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp. Community Psychiatry*, 41; 1203-1211, 1990.
- 9) Geriach, J.: Depot neuroleptics in relapse prevention: advantages and disadvantages. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 9 (Suppl.5); 17-20, 1995.
- 10) Iyo, M., Tadokoro, S., Kanahara, N. et al.: Optimal ex-

- tent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 33 ; 398-404, 2013.
- 11) Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. et al. : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45 ; 789-796, 1988.
 - 12) Keith, S.J. and Kane, J.M. : Partial compliance and patient consequences in schizophrenia : our patients can do better. *J. Clin. Psychiatry*, 64 ; 1308-1315, 2003.
 - 13) 木村大, 金原信久, 小松尚也ほか : 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効果 (中間報告). *日本神経精神薬理学雑誌*, 33 ; 85-87, 2013.
 - 14) Kirson, N.Y., Weiden, P.J., Yermakov, S. et al. : Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia : synthesizing results across different research designs. *J. Clin. Psychiatry*, 74 ; 568-575, 2013.
 - 15) Macfadden, W., Yi-Wen, M.A., Haskins, T. et al. : A prospective study comparing the long-acting effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy and oral aripiprazole in patients with schizophrenia. *Psychiatry*, 7 ; 23-31, 2010.
 - 16) 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 Comp. J. Clin. Psychiatry*, 11 ; 147-154, 2009.
 - 17) McCombs, J.S., Nicho, M.B., Stimmel, G.L. et al. : Use patterns for antipsychotic medications in Medicaid patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 60 (Suppl.19) ; 5-11, 1999.
 - 18) Oehl, M., Hummer, M. and Fleichhacker, W.W. : Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr. Scand.*, 407 (Suppl.) ; 83-86, 2000.
 - 19) Olivares, J.M., Rodriguez-Morales, A., Diels, J. et al. : Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain : Results from the electronic schizophrenia treatment adherence registry (e-STAR). *Eur. Psychiatry*, 24 ; 287-296, 2009.
 - 20) Rainer, M.K. : Risperidone long-acting injection : a review of its long term safety and efficacy. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 4 ; 919-927, 2008.
 - 21) Remington, G., Kwon, J., Collins, A. et al. : The use of electronic monitoring (MEMS[®]) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 90 ; 229-237, 2007.
 - 22) Rosenheck, R.A., Krystal, J.H., Lew, R. et al. : Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, 364 ; 842-851, 2011.
 - 23) Svarstad, B.L., Shireman, T.I. and Sweeney, J.K. : Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr. Serv.*, 52 ; 805-811, 2001.
 - 24) 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.
 - 25) The task force on late neurological effects of antipsychotic drugs : Tardive dyskinesia : summary of a task force report of the American Psychiatric Association. *Am. J. Psychiatry*, 137 ; 1163-1172, 1980.
 - 26) Valenstein, M., Copeland, L.A., Blow, F.C. et al. : Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med. Care*, 40 ; 630-639, 2002.
 - 27) 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, p.228, 2013.

