

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461715

研究課題名(和文)単純型統合失調症をプロトタイプとした青年期認知機能障害の病態解明と治療法の確立

研究課題名(英文)Cognitive dysfunction with onset in youth focused on simple schizophrenia as a prototype

研究代表者

鈴木 雄太郎 (Suzuki, Yutaro)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：60377158

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：単純型統合失調症は、重大な社会生活機能障害を来すため早期発見が重要であるが、潜行性に経過し陽性症状を認めないため診断は困難であり、治療法も明らかでない。本研究では、認知機能検査や脳機能画像検査といった客観的指標を用いて、単純型統合失調症をプロトタイプとした「青年期認知機能障害」を定義し、その病態を探るとともに薬物治療効果を検証した。その結果、「青年期認知機能障害」に対する薬物治療により、臨床症状と認知機能障害が改善する可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Simple schizophrenia causes significant dysfunction in social life. Early detection and early intervention are needed but difficult. In the present research, we focused on simple schizophrenia as a prototype and defined “cognitive dysfunction with onset in youth” using cognitive functioning tests and functional brain imaging test. The present research clarifies that “Cognitive dysfunction with onset in youth” can be improved with medication.

研究分野：臨床精神薬理

キーワード：認知機能障害 単純型統合失調症 青年期

1. 研究開始当初の背景

(1) 単純型統合失調症は、幻覚や妄想といった陽性症状を認めず潜行性に経過し、陰性症状が顕著となった時点では重大な社会生活機能障害が存在するため、早期発見・介入が重要である。しかし、本病態に関する病態・治療研究はほとんどなく、臨床場面でも診断は困難である。

(2) 認知機能障害は青年期が好発年齢である統合失調症の中核症状の一つであり (Green et al., Schizophr Res, 2004)、単純型統合失調症においても同様と考えられる。日本における青年期の「ひきこもり」は 0.6~1.8%と報告されている (内閣府調査, 2010) が、こうした状態の中には単純型統合失調症や青年期の認知機能障害が存在している可能性がある。

(3) MRI 研究においては、統合失調症患者では進行性の脳灰白質の体積減少が生じているとされ (Ellison-Wright et al., Am J psychiatry, 2008)、このような脳の構造的変化は、先に述べた認知機能障害と共に、統合失調症の前駆期から既に生じ始めている可能性が示唆されている (Pantelis et al., Lancet, 2003)。しかし、前駆期において構造的変化は軽微であり、先行研究の結果は一致していない。

(4) 精神病発症リスク状態は統合失調症への移行率が低く偽陽性が多いため (Yung et al., Schizophr Bull, 2007)、治療介入を問題視する意見があり、本研究でも同様の問題が生じる可能性があるが、アリピプラゾールは抗精神病薬の中でも最も副作用が少なく認知機能改善効果が報告されており (Schlagenhauf et al., Schizophr Res. 2010.)、またフルボキサミンはシグマ受容体を介して認知機能改善効果をもつ可能性がある (Hindmarch et al., Hum Psychopharmacol. 2010.) とされている。我々は予備的研究として、誘因なく認知機能障害と局所脳血流低下を呈し青年期認知機能障害と診断された 26 歳女性に対して、アリピプラゾールによる治療を行ったところ、認知機能障害の著明改善と脳血流 SPECT における局所脳血流異常の改善を認めた症例を報告し (林ら、臨床精神薬理、2011)、本研究が治療法の確立という点においても重要である可能性を示してきている。

2. 研究の目的

単純型統合失調症をプロトタイプとして、青年期に誘因なく発症する認知機能障害を、詳細な認知機能検査と脳機能画像所見・遺伝子多型などの生物学的マーカーを利用しながら定義し、早期発見・早期介入の効果を検証することで、

薬物治療の認知機能改善効果

認知機能障害治療効果と脳 SPECT 所見変化及び薬剤の標的分子遺伝子多型との関連を分析し、SPECT 所見や遺伝情報が

治療効果を予測する生物学的マーカーになるか

統合失調症へのコンバート率及び認知機能の推移から、青年期認知機能障害が統合失調症の前駆状態であるか

薬物治療の認知機能低下予防効果があるのか

薬物療法を安全に行うことができるのかについて検証する。

3. 研究の方法

(1) JART (Japanese Adult Reading Test) にて推定された病前 IQ と WAIS- (Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition) により算出された IQ との乖離や、GAF (Global Assessment of Functioning) 得点の低下から、認知機能低下を疑われる 16~29 歳の症例をエントリーする。

(2) 認知機能検査として JART、WAIS-、BACS-J (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, Japanese version) を施行、臨床症状検査として SOPS (Scale of Prodromal Symptoms) の陰性症状評価尺度部分を施行、脳血流検査として 99mTc-ECD SPECT を施行する。脳血流 SPECT の画像統計解析手法である easy Z score Imaging System (eZIS) を用いた解析を行い、脳の各部位における血流異常を判別する。

(3) アリピプラゾール群、フルボキサミン群、無投薬群の 3 群へ割付け、治療を開始する。4 週毎に用量調整、副作用評価を行い、用量は治療担当医による臨床判断とする。

(4) 24 週ごとに、(2) と同様の検査を施行し、最長 3 年間にわたり継続する。ただし、WAIS- は 48 週毎の施行とする。

(5) 48 週経過時点において、WAIS- の全検査 IQ、BACS-J の composite score、SOPS の陰性症状項目のいずれかが、治療開始時と比べ 20% 以上改善している場合は同治療を継続する。改善不十分または悪化の場合は使用していない方の薬剤 (フルボキサミンまたはアリピプラゾール) への置換を行う。明らかな精神病性症状が出現した場合は本研究を終了とし、終了時点においても可能な限り (2) と同様の各種検査を施行する。

(6) 薬剤ごとの治療効果を SOPS の評価点に基づき判定し、WAIS-、BACS-J、SPECT の各検査結果の経時的変化と併せ詳細な解析を行う。

(7) 血液サンプルから DNA を抽出し、アリピプラゾール及びフルボキサミンの作用部位である各種ドパミン受容体、セロトニン関連受容体、シグマ受容体などにおける遺伝子多型を解析する。

(8) 以上の方法で収集した臨床情報、認知機能変化、脳 SPECT 変化、副作用情報に薬物動態学的・薬力学的ゲノム情報を対応させたデータベースを作成し、包括的・多変量的に解析する。

4. 研究成果

青年期認知機能障害として 33 例をエントリーした。JART における推定病前 IQ と WAIS- により算出された IQ には約 20 点の乖離が認められ、病前と比較しての認知機能低下があると考えられた(表 1)。

(表 1)
ベースラインにおける認知機能と臨床症状

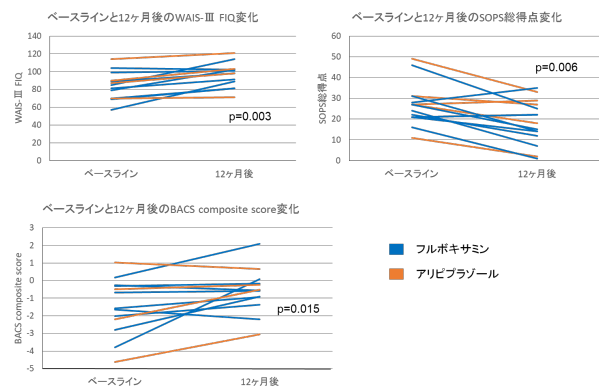
男性/女性 (人)	14 / 19
年齢* (歳)	23.3 ± 8.1
GAF*	35.9 ± 8.5
JART 推定病前IQ*	104.1 ± 11.2
WAIS III FIQ*	84.2 ± 15.7
言語理解*	93.9 ± 13.2
知覚統合*	83.8 ± 17.4
作動記憶*	89.1 ± 15.5
処理速度*	85.0 ± 16.1
BACS composite score*	-1.3 ± 1.5
言語性記憶と学習*	-0.9 ± 1.1
ワーキング・メモリ*	-0.6 ± 1.3
運動機能*	-0.7 ± 1.1
言語性流暢*	-1.1 ± 1.0
注意と情報処理速度*	-0.7 ± 1.1
遂行機能*	-0.3 ± 1.6
SOPS合計点*	27.0 ± 11.2
陽性症状*	4.3 ± 3.3
陰性症状*	14.0 ± 6.3
解体症状*	2.9 ± 1.9
一般症状*	5.8 ± 2.5
*平均値 ± 標準偏差	

上記の 33 例に対し、12 ヶ月間の薬物治療を行ったところ、WAIS- の全検査 IQ、BACS-J の composite score、SOPS 合計点のそれぞれにおいて、ベースラインと比較して有意な改善が認められた(表 2、図 1)。

(表 2)
12 ヶ月後の認知機能・臨床症状の変化

	ベースライン	12ヶ月後	paired t-test
WAIS III FIQ*	84.2 ± 15.7	97.0 ± 14.0	p=0.003
言語理解*	93.9 ± 13.2	99.3 ± 10.1	-
知覚統合*	83.8 ± 17.4	97.5 ± 19.1	-
作動記憶*	89.1 ± 15.5	96.5 ± 17.3	-
処理速度*	85.0 ± 16.1	92.2 ± 11.4	-
BACS composite score*	-1.3 ± 1.5	-0.3 ± 1.3	p=0.015
言語性記憶と学習*	-0.9 ± 1.1	0.2 ± 1.0	-
ワーキング・メモリ*	-0.6 ± 1.3	-0.2 ± 1.3	-
運動機能*	-0.7 ± 1.1	0.4 ± 0.9	-
言語性流暢*	-1.1 ± 1.0	-0.7 ± 0.8	-
注意と情報処理速度*	-0.7 ± 1.1	-0.6 ± 1.1	-
遂行機能*	-0.3 ± 1.6	0.0 ± 1.5	-
SOPS合計点*	27.0 ± 11.2	18.8 ± 10.8	p=0.006
陽性症状*	4.3 ± 3.3	1.8 ± 1.5	-
陰性症状*	14.0 ± 6.3	10.8 ± 6.8	-
解体症状*	2.9 ± 1.9	1.8 ± 1.3	-
一般症状*	5.8 ± 2.5	4.4 ± 3.3	-
*平均値 ± 標準偏差			

(図 1) 12ヶ月後の認知機能及び臨床症状変化



本研究では、青年期認知機能障害に対するフルボキサミンやアリピプラゾールによる薬物治療により、認知機能障害や臨床症状を改善させる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 16 件)

Suzuki Y, Tajiri M, Sugimoto A, Orime N, Hayashi T, Egawa J, Sugai T, Inoue Y, Someya T.: Sex Differences in the Effect of Atomoxetine on the QT Interval in Adult Patients With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. J Clin Psychopharmacol. 2017 Feb;37(1):27-31. doi: 10.1097/JCP.0000000000000630. 査読有。

Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, Matsuda H, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Minami Y, Okamoto K, Sagae T, Someya T.: High Prevalence of Obesity, Hypertension, Hyperlipidemia, and Diabetes Mellitus in Japanese Outpatients with Schizophrenia: A Nationwide Survey. PLoS One. 2016 Nov 17;11(11):e0166429. doi: 10.1371/journal.pone.0166429. eCollection 2016. 査読有。

Sugimoto A, Suzuki Y, Orime N, Hayashi T, Egawa J, Sugai T, Inoue Y, Someya T.: Non-Linear Pharmacokinetics of Atomoxetine in Adult Japanese Patients With ADHD. J Atten Disord. 2016 Jul 28. pii: 1087054716661235. [Epub ahead of print] 査読有。

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Sugai T, Matsuda H, Suzuki Y, Minami Y, Ozeki Y, Okamoto K, Sagae T, Someya T.:

Attitudes toward metabolic adverse events among patients with schizophrenia in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 Feb 24;12:427-36. doi: 10.2147/NDT.S98711. eCollection 2016. 査読有.

Tsuneyama N, Suzuki Y, Sawamura K, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Saito M, Someya T.: Effect of Serum Leptin on Weight Gain Induced by Olanzapine in Female Patients with Schizophrenia. *PLoS One.* 2016 Mar 1;11(3):e0149518. doi: 10.1371/journal.pone.0149518. eCollection 2016. 査読有.

Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, Matsuda H, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Minami Y, Okamoto K, Sagae T, Someya T.: Difference in prevalence of metabolic syndrome between Japanese outpatients and inpatients with schizophrenia: A nationwide survey. *Schizophr Res.* 2016 Mar;171(1-3):68-73. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.016. Epub 2016 Jan 22. 査読有.

Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, Matsuda H, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Minami Y, Okamoto K, Sagae T, Someya T.: High prevalence of underweight and undernutrition in Japanese inpatients with schizophrenia: a nationwide survey. *BMJ Open.* 2015 Dec 9;5(12):e008720. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008720. 査読有.

Sugimoto A, Suzuki Y, Endo T, Matsumoto K, Sugiyama T, Someya T.: Efficacy of atomoxetine for symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with a history of child abuse. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015 Apr;25(3):269-71. doi: 10.1089/cap.2014.0119. 査読有.

Watanabe A, Fukui N, Suzuki Y, Motegi T, Igeta H, Tsuneyama N, Someya T.: Improvement of dumping syndrome and oversecretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide following a switch from olanzapine to quetiapine in a patient with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015 Jul-Aug;37(4):372.e5-6. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2015.03.012. Epub 2015 Mar 24. 査読有.

Ono S, Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K, Sugai T, Watanabe J, Tsuneyama N, Someya T.: GIPR Gene Polymorphism and Weight Gain in Patients With Schizophrenia Treated With Olanzapine.

J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2015;27(2):162-4. doi: 10.1176/appi.neuropsych.13120389. 査読有.

Takehara H, Suzuki Y, Someya T.: QT prolongation associated with memantine in Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015 Apr;69(4):239-40. doi: 10.1111/pcn.12236. Epub 2014 Oct 9. 査読有.

Fukui N, Suzuki Y, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Tsuneyama N, Someya T.: Promoter variation in the catechol-O-methyltransferase gene is associated with remission of symptoms during fluvoxamine treatment for major depression. *Psychiatry Res.* 2014 Aug 30;218(3):353-5. doi: 10.1016/j.psychres.2014.04.030. Epub 2014 Apr 28. 査読有.

Igeta H, Suzuki Y, Tajiri M, Someya T.: Cardiovascular pharmacodynamics of donepezil hydrochloride on the PR and QT intervals in patients with dementia. *Hum Psychopharmacol.* 2014 May;29(3):292-4. doi: 10.1002/hup.2398. Epub 2014 Mar 11. 査読有.

Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, Ono S, Saito M, Inoue Y, Someya T.: Effect of risperidone metabolism and P-glycoprotein gene polymorphism on QT interval in patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics J.* 2014 Oct;14(5):452-6. doi: 10.1038/tpj.2014.6. Epub 2014 Mar 4. 査読有.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Sugai T, Suzuki Y, Someya T.: Psychiatrists' attitudes toward metabolic adverse events in patients with schizophrenia. *PLoS One.* 2014 Jan 23;9(1):e86826. doi: 10.1371/journal.pone.0086826. eCollection 2014. 査読有.

Suzuki Y, Sugai T, Ono S, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, Tsuneyama N, Saito M, Someya T.: Changes in PR and QTc intervals after switching from olanzapine to risperidone in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 May;68(5):353-6. doi: 10.1111/pcn.12136. Epub 2014 Jan 9. 査読有.

[学会発表] (下記3件を含め計35件)
[第26回日本臨床精神神経薬理学会 2016.11.17] 常山暢人、鈴木雄太郎、大竹裕美、染矢俊幸：単純型統合失調症をプロトタイプとした「青年期認知機能障害」に対する薬物療法の効果・安全性について-効果についての検討-

[第 26 回日本臨床精神神経薬理学会
2016.11.17] 大竹裕美、鈴木雄太郎、常
山暢人、染矢俊幸：単純型統合失調症を
プロトタイプとした「青年期認知機能障
害」に対する薬物療法の効果・安全性に
ついて-安全性についての検討-

[第 37 回日本臨床薬理学会
2016.12.2] 常山暢人、鈴木雄太郎、大竹
裕美、染矢俊幸：単純型統合失調症をプ
ロトタイプとした「青年期認知機能障害」
に対する薬物療法の効果についての検
討.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 雄太郎 (SUZUKI, Yutaro)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：60377158

(2)研究協力者

常山 暢人 (TSUNEYAMA, Nobuto)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：90750349