

令和 6 年 5 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K15478

研究課題名（和文）統合失調症の抗精神病薬多剤大量投与例における減薬と脳機能変化に関する検討

研究課題名（英文）Investigation into the reduction of medication for patients with schizophrenia undergoing polypharmacy with antipsychotics and changes in brain function

研究代表者

岡田 直大（Okada, Naohiro）

東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・特任准教授

研究者番号：40797122

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症患者における抗精神病薬の多剤大量投与は、患者の身体・精神機能の低下をきたすのみならず、医療経済学的な負担も大きい。近年精神科臨床の場において、脳機能の改善を図り減薬が取り組まれているが、その科学的根拠は乏しい。本研究では、統合失調症患者における、減薬による患者の脳機能の変化と臨床症状改善との関連を探索することを目的とした。全脳の機能的結合と抗精神病薬服薬量との相関を調査した結果、左内側眼窩前頭皮質と小脳左葉との機能的結合が、抗精神病薬服薬量と負の相関を示した。なお、機能的結合の縦断的变化と抗精神病薬服薬量の縦断的变化と関連を調べたが、有意な相関は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症患者において、全脳の機能的結合と抗精神病薬服薬量との相関を調査した結果、左内側眼窩前頭皮質と小脳左葉との機能的結合が、抗精神病薬服薬量と負の相関を示した。本研究結果から、抗精神病薬の大量投与が脳機能的接続の低下を生じることが示され、精神機能や社会機能にも悪影響を及ぼす可能性が示唆された。本研究結果は、精神科臨床現場において、統合失調症患者に対する抗精神病薬の不要な多剤大量投与の見直しを促す効果が期待され、ひいては患者の身体機能および精神機能の改善や、医療経済学的な負担の軽減に寄与する可能性があるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The polypharmacy of antipsychotics in patients with schizophrenia not only leads to a decline in the patients' physical and mental functions but also imposes a significant burden on healthcare economics. In recent years, efforts to reduce medication have been made in psychiatric clinical settings to improve brain function, although scientific evidence supporting this approach is scarce. The aim of this study was to explore the changes in brain function in patients with schizophrenia undergoing medication reduction. We investigated the correlation between whole-brain functional connectivity and antipsychotic drug dosage and found that the functional connectivity between the left medial orbitofrontal cortex and the left cerebellar lobe was negatively correlated with antipsychotics dosage. Additionally, we examined longitudinal changes in functional connectivity and antipsychotics dosage, but no significant correlation was observed.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 抗精神病薬 多剤大量投与 機能的結合

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は慢性的に経過する精神疾患であり、幻覚・被害妄想などの陽性症状、無為自閉・感情平板化などの陰性症状、認知機能障害が認められる。統合失調症の治療では、抗精神病薬を主とする薬物療法のほか、心理社会的療法が有用である。陽性症状に対する治療は、陰性症状や認知機能障害に対する治療に比べて、特に抗精神病薬の効果に期待するところが多い。しかしながら、実際の精神科臨床現場では、コントロール不良な陽性症状を有する統合失調症患者は多く、結果として抗精神病薬が多剤大量投与となっているケースも少なくない。薬剤の多剤大量投与は、患者の身体機能および精神機能の低下をきたすのみならず、医療経済学的損失も大きい。近年、精神科臨床現場において、多剤大量投与の弊害に対する認識が高まり、減薬への取り組みがなされている。また、統合失調症治療ガイドラインにおいては、原則として抗精神病薬の単剤投与が推奨されている。しかし、多剤大量投与に対する減薬の取り組みが、患者の臨床症状や認知機能の改善、特に脳機能の改善をもたらすことに関して、知りうる限り研究報告はなく、その神経科学的根拠は未だに乏しい。

磁気共鳴画像法(MRI)は医療現場で広く用いられている機器であり、脳の情報を測定できる他の検査と比べて、その空間解像度が高い。安静時機能的MRI画像は、安静時における血行動態のゆらぎを計測し、その脳部位間の時間的一致度から、機能的接続を抽出・計算できる手法である。被験者に対して特定の課題を課さないため汎用性が高く、症状が強い場合あるいは疾患の影響で意欲が低下している場合にも検査可能であるという長所がある。

## 2. 研究の目的

本研究の目的はまず初めに、統合失調症患者を対象として安静時機能的MRI画像を取得した上で、抗精神病薬服薬量と全脳の機能的結合との関連を調査することとした。次に、2時点において縦断的に安静時機能的MRI画像を取得し、減薬による患者の脳機能的接続の変化、すなわち、抗精神病薬服薬量の変化と脳機能的接続の変化との関連を探索することとした。

## 3. 研究の方法

本研究では、統合失調症患者を対象とした。統合失調症患者より安静時機能的MRI画像を取得した。統合失調症患者の診断においては、精神科診断面接マニュアル Structured Clinical Interview for DSM- (SCID)を用いた。MRI撮像については、2種類の撮像プロトコルで撮像した。1種類目(プロトコルA)は、東京大学医学部附属病院に設置されたGE Discovery MR750w(磁場強度3.0T)を用いて施行した。安静時機能的MRI画像の撮像パラメータは、繰り返し時間(repetition time, TR): 2500 ms、エコー時間(echo time, TE): 30 ms、フリップ角: 80度、収集マトリックス: 64 x 64 x 40、ボクセルサイズ 3.3 mm x 3.3 mm x 4.0 mm、スライス厚 3.2 mm(スライスギャップ 0.8 mm)、スライス数: 40とし、全部で240回のスキャン(及び4回のダミースキャン)が施行された。2種類目(プロトコルB)は、東京大学ニューロインテリジェンス国際研究機構に設置されたSiemens MAGNETOM Prisma(磁場強度3.0T)を用いて施行した。安静時機能的MRI画像の撮像パラメータは、TR: 800 ms、TE: 37 ms、フリップ角: 52度、収集マトリックス: 104 x 104 x 72、ボクセルサイズ 2 mm x 2 mm x 2 mm、スライス厚 2 mm、スライス数: 72とし、全部で420回のスキャンが施行された。研究参加者は安静時機能的MRI画像の撮像中、眠らないようにして、出来る限り何も考えずに、スクリーン中心の固視点を見続けるよう要請された。各被験者の安静時機能的MRI画像データから、安静時機能的MRI画像の汎用ソフトウェアであるData Processing Assistant for Resting-State fMRI(DPARSF)を用いて、脳機能的接続の全脳マトリックスデータを抽出した。統計解析としては、Network-Based Statistic(NBS)を用いて、まずは横断例について統合失調症患者29名(プロトコルA)のデータを対象として、全脳の機能的結合と抗精神病薬服薬量との関連を調査した。また縦断例について、2つの撮像プロトコルにより得られた統合失調症患者5名(プロトコルA)4名のデータ(プロトコルB)をそれぞれ対象として、全脳の機能的結合の変化と抗精神病薬服薬量の変化との関連を調査した。

## 4. 研究成果

横断例である統合失調症患者29名(プロトコルA)のデータ解析により、左内側眼窩前頭皮質と小脳左葉との機能的結合が、抗精神病薬服薬量と負の相関を示した。また縦断例である統合失調症患者5名(プロトコルA)と4名のデータ(プロトコルB)のデータ解析により、機能的結合の縦断的变化と抗精神病薬服薬量の縦断的变化との関連を調べたが、有意な相関は認められなかった。

本研究では、縦断例での減薬効果は見出せなかったものの、抗精神病薬の大量投与が脳機能的

接続の低下を生じることが示され、精神機能や社会機能にも悪影響を及ぼす可能性が示唆された。本研究結果は、精神科臨床現場において、統合失調症患者に対する抗精神病薬の不要な多剤大量投与の見直しを促す効果が期待され、ひいては患者の身体機能および精神機能の改善や、医療経済学的な負担の軽減に寄与する可能性があるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okada N, Fukunaga M, Miura K, Nemoto K, Matsumoto J, Hashimoto N et al.	4. 巻 28
2. 論文標題 Subcortical volumetric alterations in four major psychiatric disorders: a mega-analysis study of 5604 subjects and a volumetric data-driven approach for classification	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry	6. 最初と最後の頁 5206-5216
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41380-023-02141-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岡田直大
2. 発表標題 脳画像所見からわかる精神疾患の病態
3. 学会等名 NPBPPP2020合同年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡田 直大
2. 発表標題 統合失調症における皮質下体積とその側性の変化
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naohiro Okada
2. 発表標題 Circuits/Physiology biomarkers based on RDoC.
3. 学会等名 WFSBP 2018 KOBE（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 庄司瑛武、岡田直大、頓所詩文、フェーパー・オミレケ、森俊輔、清田正紘、森田健太郎、石田卓也、中村優子、岡本泰昌、岡田剛、加藤進昌、橋本龍一郎、高橋英彦、齋藤洋一、田中沙織、山下歩、川人光男、小池進介、笠井清登
2. 発表標題 国内多施設共同データベースを用いた疾患横断的な淡蒼球亜領域の機能結合解析
3. 学会等名 第26 回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------