

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月15日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591485

研究課題名（和文） アカシジアの病態解明に関する「覚醒時」ミオクローヌスの電気生理学的研究

研究課題名（英文） Electrophysiological studies of myoclonus “during wakefulness” for understanding the pathophysiology of akathisia.

研究代表者

堀口 淳 (Horiguchi Jun)

島根大学・医学部・教授

研究者番号：90136317

研究成果の概要（和文）：研究期間の入院患者総数は132人のうちDSM-IVに基づく診断基準で統合失調症と診断された27人、うち入院加療中にアカシジアが発現した患者は4人である。研究期間の統合失調症患者総数55人（平均年齢37歳）のうちアカシジアの発現した患者総数は11人でアカシジアの発現率は20.0%である。アカシジアが改善しなかった患者3人に抑肝散（7.5g/日、分3食前）を投与したが、3例ともアカシジアは改善しなかった。終夜睡眠ポリグラフ検査実施例は24例（13歳～75歳、平均年齢36.7歳±11.7歳）であり、うちビデオカメラ撮影可能であったのは3例である。従って抽出できた「覚醒時」ミオクローヌス患者は3例のみである。当初の計画及び目的に対する達成度は遅れてしまった理由として、研究期間前に全ての対象患者が多種類の抗精神病薬で既に治療開始されていた症例であったためアカシジアの発現率と「覚醒時ミオクローヌス」の有症率とを単純には比較できなかったことによる。

研究成果の概要（英文）：The total number of patients who were admitted to the hospital during this study was 132 people. 27 people of the 132 hospitalized patients had been diagnosed with schizophrenia based on the DSM-IV diagnostic criteria. Four out of the 27 patients expressed akathisia during the hospitalization. The total number of patients with schizophrenia during this study period was 55 people with an average age of 37 years. The akathisia patients totaled 11 people of the 55 people with schizophrenia. The incidence of akathisia was 20.0% overall. Yi-gan san (7.5g/day, 3times/day before meals) was administered to three patients whose akathisia did not improve when using akathisia treatment guidelines. In addition, akathisia did not improve even after the administration of Yi-gan san to the three mentioned patients. Examples of polysomnography were 24 cases. In three of these cases it was possible to shoot using a video camera.

Therefore, the patient was able to extract myoclonus “during wakefulness” this being the case in only three cases. The level of achievement against the original plan and purpose was delayed. All eligible patients had already started taking many types of antipsychotic drugs before the study period, and therefore the incidence of akathisia could not be due to a simple comparison of the prevalence of “myoclonus during wakefulness”.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神薬理学・アカシジア

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究の学術的背景本研究に関連する国内外の研究動向及び位置づけ

抗精神病薬誘発性アカシジアの病態は未だ明らかでない。応募者らが作成したアカシジアの治療ガイドライン（堀口淳：「統合失調症治療ガイドライン：アカシジア」：日本精神神経学会編発刊予定）¹⁾ に準じた治療を行っても、難治性で遷延化する症例もあり、さらなる治療方法の開発が望まれる。アカシジアは第一世代の抗精神病薬投与中の患者の約 10～30%、第二世代の抗精神病薬でも 5～20% と高頻度に発現する抗精神病薬誘発性錐体外路症状である。これまでに応募者らは、アカシジアの病態解明を目的に終夜睡眠ポリグラフ検査を実施し、「睡眠時」ミオクロームスの消長がアカシジア治療薬の臨床効果の客観的な指標となることを指摘し報告した。しかし現在までのところ、終夜睡眠ポリグラフ検査を実施せずとも、通常の一般診療でアカシジアの有無を視察的な観察だけで確認できる方法はない。精神運動興奮の強い急性期の精神病患者においては、その精神運動興奮が精神病による症状であるのか、投与中の抗精神病薬によるアカシジアが加重しての興奮であるのかの鑑別が困難である場合がある。

(2) 応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯：さて応募者らは、アカシジアやアカシジアと類似するレストレス・レッグズ症候群の患者では、血清鉄値や脳脊髄液中のフェリチン値が低値であること、鉄剤投与の有効例が存在すること、及び終夜睡眠ポリグラフ検査を用いた「睡眠時」ミオクロームスの消長が臨床効果の客観的な指標とな

ることなどを明らかにし、報告してきた。かような臨床研究活動の過程で、応募者は対象であったアカシジアの終夜睡眠ポリグラフ検査のための電極装着中に、患者が「覚醒中」にもかかわらず、下肢にミオクロームスが見られることを偶然見出し、「覚醒時」ミオクロームスとして報告した。

一方、ごく最近認知症患者の精神運動興奮や焦燥、徘徊などの不穏・運動亢進症状に対する抑肝散の有効性が報告され、急速に臨床応用されるようになった。応募者らは、抑肝散の臨床効果は「衝動性の亢進による不穏・運動亢進症状である」と考え、アカシジアと合併しやすい抗精神病薬誘発性の遅発性ジスキネジアなど、「不穏・運動亢進症状」を呈する様々な神経精神疾患に有効であることを明らかにして報告してきた。

2. 研究の目的

(1) これまでの研究成果を発展させての研究

応募者らは、上述した種々の神経精神疾患に対する応募者らの研究報告から、抑肝散の有効性は、様々な病態に基づく「衝動性の亢進による不穏・運動亢進症状」への臨床効果であると考えている。抗精神病薬誘発性アカシジア患者の呈する不穏・運動亢進症状に対しても、抑肝散が有効であるというのが、応募者らの仮説である。すなわち抑肝散の臨床効果は、「衝動性の亢進による不穏・運動亢進症状」であり、不穏・運動亢進症状を呈する様々な神経精神疾患に臨床応用できるのではないかと、というのが応募者らの仮説である。

これまでの基礎研究から、抑肝散はセロトニン 1A 受容体の刺激あるいは 2A 受容体の遮断作用を有することが知られている。実験動

物の攻撃性はセロトニン 1A 受容体の活性化で低下し、セロトニン 2A 受容体の遮断で改善するとされている。すなわちセロトニンを低下させたモデル動物は攻撃性が亢進し、社会行動が逸脱するが、抑肝散の予防的な投与でこの攻撃性が出現しないことが明らかとなっている。認知症患者でも、その攻撃性や衝動性の亢進とセロトニン 1A 受容体や 2A 受容体の減少との関連が知られている。

さらに近年、アカシジアの病態とセロトニン神経系の活性低下や不均衡が指摘されるようになった。

(2) 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか：以上から、応募者らは研究期間内に、抗精神病薬誘発性アカシジアの発現した統合失調症患者を対象に、以下の4点について明らかにしたい。

- ① 「覚醒時」ミオクローヌスの合併率
- ② 「覚醒時」ミオクローヌスと「睡眠時」ミオクローヌスの定性的および定量的な関連性
- ③ 「覚醒時」ミオクローヌスも「睡眠時」ミオクローヌスと同様にアカシジア治療薬の臨床効果の客観的な指標となるかどうか
- ④ 抑肝散は抗精神病薬誘発性アカシジアに有効であるかどうか

3. 研究の方法

本研究は島根大学医学部倫理委員会で承認された後に、研究の趣旨を説明し、書面で同意が得られた患者で、抗精神病薬誘発性アカシジアが認められるものを対象に行う。

なお、研究期間3年間に15例の患者の集積を目標として研究を実施する。

(A) 対象症例は、DSM-IVの診断基準で診断された統合失調症患者のうち、応募者らの所属する島根大学医学部附属病院精神科・神経科病棟に入院中の患者とする。

(B) 対象症例の統合失調症の症状評価は、PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) 及びBPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) を用いて評価する。アカシジアの症状評価には、BARS (Barnes Akathisia Rating Scale) を用いる。また、錐体外路症状の一般的評価には、DIEPSS (Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale) を用いる。

(C) 「覚醒時」ミオクローヌスの検出は両側の前脛骨筋と長母趾伸筋に電極を装着して表面筋電図を測定し、同時にビデオカメラを用いた撮影も実施する。終夜睡眠ポリグラフ検査は Rechtschaffen & Kales のマニュアルに従って記録し、「睡眠時」ミオクローヌスの測定も「覚醒時」ミオクローヌスと同様に実施する。

(D) アカシジアの治療は応募者らが作成したアカシジアの治療ガイドライン (堀口淳：「統合失調症治療ガイドライン：アカシジア」：日本精神神経学会発刊予定) に従って治療を開始する。この治療ガイドラインに従った治療を行ってもアカシジアが改善しない症例に対して、抑肝散 (7.5 g/日、分3食前) を投与する。なお、抑肝散の投与開始後は、服用中の向精神薬の処方内容は原則として変更しないものとする。抑肝散の治療効果の観察期間は、2週間以内とする。

(E) 以上の方法で、アカシジアの認められる抑肝散投与開始時と、アカシジアの消失した時期の2つの時点で、統合失調症とアカシジア、錐体外路症状および「覚醒時」ミオクローヌスと「睡眠時」ミオクローヌスの測定を含む終夜睡眠ポリグラフ検査を実施する。

I. 平成21年度計画

(1) 研究対象：応募者らの作成した治療ガイドラインに従った治療を行ってもアカシジアが改善せず、現に抗精神病薬誘発性アカシジアの出現している統合失調症患者を対象

とする。

(2) 方法 ① 協力の要請とインフォームド
コンセント：応募者らの所属機関の倫理委員
会で承認された内容に基づいて研究の趣旨
を十分に説明し同意を得る。② 対象患者の
症状評価：PANSS と BPRS、及び、BARS と
DIEPSS を用いて、精神症状とアカシジアおよ
び錐体外路症状を評価する。③ 「覚醒時」
ミオクロヌスの測定と終夜睡眠ポリグラ
フ検査：②の評価日と同日に、「覚醒時」ミ
オクロヌスの有無の観察と測定とを行い、
同夜に終夜睡眠ポリグラフ検査を実施する。
④ 抑肝散の投与を開始：投与開始後のアカ
シジアの変化と治療効果とを観察・評価する。
なお、この観察期間中には、「覚醒時」ミオ
クロヌスの視察的およびビデオカメラを
用いた撮影を随時実施する。⑤ アカシジア
の消失した症例を対象に上述した方法の②
と③とを同様に実施する。

(3) データ解析と評価

以上の検討から得られたデータを分析し、
アカシジア改善例の抑肝散による治療前後
の2回のデータを比較検討し、①アカシジア
患者の「覚醒時」ミオクロヌスの合併率、
②「覚醒時」ミオクロヌスと「睡眠時」ミ
オクロヌスの定性的および定量的な関連
性を評価し、③「覚醒時」ミオクロヌスも
「睡眠時」ミオクロヌスと同様にアカシジ
ア治療薬の臨床効果の客観的な指標となる
かどうかを検討する。

II. 平成 22 年度計画

(1) 研究対象及び方法：21 年度の研究成果を
総括して、抗精神病薬誘発性アカシジアを有
する新たな統合失調症患者を対象とした検
討を 21 年度と同様の研究方法で実施する。
(2) データ解析と評価：21 年度及び 22 年度
の 2 年間で集積した対象例のデータを合わせ
て解析し、21 年度計画の(5)と同様の評価を

行う。

III. 平成 23 年度計画

(1) 研究対象及び方法：21 及び 22 年度の研
究成果を総括して、抗精神病薬誘発性アカシ
ジアを有する新たな統合失調症患者を対象
とした検討を 21 及び 22 年度と同様の研究方
法で実施する。

(2) データ解析と評価：21 及び 22 年度との
2 年間で集積した対象例のデータを合わせ解
析し、21 年度計画と同様の評価を行う。

(3) 総括：最終年度である 23 年度は、以下
の 4 点について、総合的に分析評価し総括す
る。① 「覚醒時」ミオクロヌスの合併率
② 「覚醒時」ミオクロヌスと「睡眠時」
ミオクロヌスの定性的および定量的な関
連性③ 「覚醒時」ミオクロヌスも「睡眠
時」ミオクロヌスと同様にアカシジア治療
薬の臨床効果の客観的な指標なるかどうか
④ 抑肝散は抗精神病薬誘発性アカシジアに
有効であるかどうか

4. 研究成果

(1) 対象（患者数）

平成 23 年 4 月 1 日から平成 24 年 3 月 27
日の研究期間に島根大学医学部附属病院精
神科・神経科に入院した患者総数は 132 人
であった。そのうち 27 人が DSM-IV に基づく診
断基準で統合失調症と診断された。この 27
人のうち、入院加療中にアカシジアが発現し
た患者は 4 人であった。これを平成 21 年度
から 22 年度の過去 2 年間の成績と合計する
と、統合失調症患者は合計 55 人(男性 35 人、
女性 20 人：平均年齢 37 歳)であり、アカシ
ジアの発現した患者総数は 11 人(男性 4 人、
女性 7 人)であった。

(2) アカシジアの発現率と抑肝散の投与

上記から、アカシジアの発現率は全体では
20.0%であった。これら 11 人の抗精神病薬

誘発性アカシジアに対する薬物治療は、当初の予定通り、応募者らが作成したアカシジアの治療ガイドラインに従って治療した。しかし、この治療ガイドラインに従って治療を行ってもアカシジアが改善しなかった患者が3人（男性1人、女性2人）認められた。この患者3人に対して、抑肝散（7.5g/日、分3食前）を投与した。しかしいずれの3例も、抑肝散の投与でもアカシジアは改善しなかった。

(3) 終夜睡眠ポリグラフ検査と「覚醒時」ミオクロヌスの有無の結果

終夜睡眠ポリグラフ検査実施例は、24例（男性14例、女性10例：13歳～75歳、平均年齢36.7歳±11.7歳）であった。このうちビデオカメラ撮影が可能であった対象は3例であった。したがって、抽出できた「覚醒時」ミオクロヌス患者は、22年度までと同様に3例のみであった。

(4) 抑肝散の投与成績

抑肝散の投与成績が集積・分析できたのは21年度のみであった。

①対象患者の集積状況：21年度の1年間に、申請者らが抑肝散を投与した患者数は総計280人（男性127人、女性153人：平均年齢66.8±7.4歳）であった。②抑肝散の投与：治療形態は入院64人（男性31人、女性33人）外来246人（男性96人、女性150人）で、1日の服薬回数は3回が193人、2回が67人、1回が82人、頓服などその他が26人（重複有）で、頓服以外の抑肝散の平均投与量は5.95±2.08g/日であった。

(5) 現在までの達成度

当初の研究計画及び研究目的に対する達成度は現時点ではかなり遅れている。理由として、研究期間前に総ての対象患者が多種類の抗精神病薬で既に治療開始されていた症例であったため、アカシジアの発現率と「覚

醒時ミオクロヌス」の有症率とを単純には比較できなかったことによる。

(6) 今後の研究の推進方策

初回エピソードで未治療の統合失調症患者を集積し、可能な限り同一の抗精神病薬の投与を実施し、アカシジアの発現率と「覚醒時ミオクロヌス」の有症率とを検討したい。また、ミオクロヌス、いわゆる周期性四肢運動の運動形態別の検討を実施し、アカシジアの病態を解明したい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計9件)

①Akifumi Kishi, Hideaki Yasuda, Takahisa Matsumoto, Yasushi Inami, Jun Horuguchi, Masako Takami, Zbigniew R. Struzik, Yoshiharu Yamamoto, NREM Sleep Stage Transitions Control Ultradian REM Sleep Rhythm, Sleep, 査読有, Vol.34, 2011, 1423-1432, DOI : 10.5665/SLEEP.1292

②Hideto Shinno, Ichiro Ishikawa, Mami Yamanaka, Ai Usui, Sonoko Danjo, Yasushi Inami, Jun Horiguchi, Yu Nakamura, Effect of levothyroxine on prolonged nocturnal sleep time and excessive daytime somnolence in patients with idiopathic hypersomnia, Sleep Medicine, 査読有, 2011, Vol.12, 578-583, DOI : 10.1016/j.sleep.2011.02.004

③山下智子, 辻誠一, 河野公範, 宮岡剛, 稲垣卓司, 堀口淳, 周期性四肢運動障害と睡眠関連下肢こむらがえり, および睡眠時無呼吸症候群を併発した不眠症の1例, 精神科治療学, 査読有, 26巻, 2011, 885-889

④H Shinno, M Kamei, T Maegawa, Y Inami, J Horiguchi, et al, Three Patients With Cancer Who Developed Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior, Journal of Pain and Symptom Management, 査読有, 40巻, 2010, 449-452

⑤A Kishi, H Yasuda, T Matsumoto, Y Inami, J Horiguchi, et al, Sleep Stage Transitions in Healthy Humans Altered by Central Monoaminergic Antagonist, Methods of

Information in Medicine, 査読有, 49 巻, 2010, 458-461

⑥堀口淳, アカシジアの症候学, 精神神経学雑誌, 査読有, 112 巻, 2010, 677-699

⑦Hideto Shinno, Mami Yamanaka, Ichiro Ishikawa, Sonoko Danjo, Yasushi Inami, Jun Horiguchi, Yu Nakamura, Successful treatment of restless legs syndrome with the herbal prescription Yokukansan, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 査読, 34 巻(1), 2010, 252-253

⑧Jun HORIGUCHI, Tsuyoshi MIYAOKA and Hideto SHINNO, Pathogenesis and symptomatology of hallucinations (delusions) of organic brain disorder and schizophrenia, Psychogeriatrics, 査読有, 9 巻(2), 2009, 73-76

⑨Maiko Hayashida, Tsuyoshi Miyaoka, Jun Horiguchi, Is there really a link between hyperbilirubinemia and schizophrenia?. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 査読有, 33 巻, 2009, 915-916

[学会発表] (計 4 件)

①堀口淳, 抑肝散の臨床応用～統合失調症, パーソナリティ障害, ジスキネジアなど～ (教育講演), 2011 年 10 月 26 日ホテル日航東京 (東京)

②堀口淳, 治療抵抗性統合失調症に対する抑肝散の有用性と安全性に関する多施設共同二重盲検ランダム化比較試験, 平成 22 年度厚生労働科学研究費合同研究成果発表会, 2011 年 2 月 24 日, シェーンバツハ・サポー (東京)

③古屋智英, 宮岡剛, 堀口淳 他, 抑肝散の統合失調症に対する増強療法について, 第 58 回山陰精神神経学会, 2010 年 7 月 10 日, ビッグハート出雲 (出雲市)

④堀口淳, 多いし “不思議な睡眠病” レストレス・レッグス (むずむず脚) 症候群は「むずむず」だけではない!, 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 (ランチョンセミナー: 招待講演), 2010 年 5 月 29 日, ラヴィール岡山 (岡山市)

[図 書] (計 4 件)

①堀口淳, 稲見康司, 竹内賢, 内藤宏, (財) 日本医薬情報センター(JAPIC), アカシジア, 2010, 192-210 (共著・分担執筆) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 4 集

②堀口淳, 朝倉書店, 高体温 9 薬物による高体温 2010, 117-119 (分担執筆) からだの温度の事典 彼末一之監修

③水野創一, 堀口淳, 中山書店, 専門医のための精神科臨床リユミエール 8 精神疾患における睡眠障害の対応と治療 1. 精神科でみられる睡眠障害の臨床 11. むずむず脚症候群, 2009, 119-123

④水野創一, 堀口淳, 中山書店, 専門医のための精神科臨床リユミエール 8 精神疾患における睡眠障害の対応と治療 1. 精神科でみられる睡眠障害の臨床 10. 周期性四肢運動障害 2009, 114-118

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀口 淳 (HORIGUCHI JUN)
島根大学・医学部・教授
研究者番号: 90136317

(2) 研究分担者

宮岡 剛 (MIYAOKA TSUYOSHI)
島根大学・医学部・准教授
研究者番号: 50284047
岡崎 四方 (OKAZAKI SHIHOH)
島根大学・医学部・助教
研究者番号: 20379671
安田 英彰 (YASUDA HIDEAKI)
島根大学・医学部・助教
研究者番号: 30379680
和氣 玲 (WAKE REI)
島根大学・医学部・講師
研究者番号: 60609262
新野 秀人 (SHINNO HIDETO)
香川大学・医学部・准教授
研究者番号: 10393430
宇谷 悦子 (UTANI ETSUKO)
島根大学・医学部・助教
研究者番号: 50437539
(2009～2010)