



PPST ニュースレター 第 22 号

Jan 2021

発行: 一般社団法人 社会復帰・社会参加のための薬物・心理社会的治療 (PPST) 研究会
事務局: (株) コンベンションリンケージ内 PPST 研究会事務局 ppst@c-lincage.co.jp Fax 03-3263-8687

< 今回の記事の内容 >

I. PPST 研究会 ニュースレター ごあいさつ

名誉会長 西園昌久 会長 丹羽真一

II. PPST 研究会セミナー「統合失調症患者に対する様々なリカバリー支援」 (2020年10月31日 オンライン会議) から、2つの講演のポイントとキースライドのご紹介

講演1 中込和幸 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 病院長)

「内発的動機付けから考える統合失調症患者のリカバリー支援」

講演2 伊豫雅臣 (千葉大学大学院医学研究院 精神医学 教授)

「長期予後を見据えた統合失調症薬物療法」

III. あとがき/賛助会員のご案内

I. PPST 研究会 ニュースレター ごあいさつ

名誉会長 西園昌久

会長 丹羽真一 (福島県立医科大学会津医療センター)

COVID-19 の最中に新年を迎えましたが、本年も PPST 研究会の事業にご理解とご協力をお願いいたします。ニュースレター第 22 号をお送りするにあたりまして、ご挨拶を申し上げます。

2020 年の PPST 研究会の事業である各ブロックのセミナーは COVID-19 のために中止とせざるを得ないものが多くありました。そうではあります、その中でも東北ブロックの PPST 研究会セミナーがオンライン形式で 11 月 14 日に開催されましたし、その前 10 月 31 日には全国セミナーがオンラインで開催されました。

2021 年も COVID-19 は程度の違いはあるとしても継続すると予想され、「新しい生活様式」が求め続けられるものと予想されます。従いまして 2021 年は、PPST 研究会の事業、各ブロックセミナーなどをオンラインで開催するようにして、多くの皆様に参加いただけるようしてまいりたいと考えております。オンラインであれば、各ブロックセミナーに全国から参加できるメリットもあります。ですので各ブロックのセミナーであっても、全国にご案内するようしてまいりたいと思います。

精神科医療福祉施設の方々には、団体賛助会員になっていただきますと、その施設の職員の方 5 人まで

は無料で参加いただくことができます。賛助会員（法人）会費は一口 年 2 万円、賛助会員（個人）会費は年 1 万円です。詳しくは本稿末尾の「Ⅲ. あとがき／賛助会員のご案内」をご参照願います。

さて、本ニューズレターでは 2020 年 10 月 31 日に開催されました全国セミナーでのご講演の概略をご報告いたします。この全国セミナーは PPST 研究会（社会復帰・社会参加のための薬物・心理社会的治療研究会）と大塚製薬株式会社の共催により開催され、次のようなご講演がありました。

日 時：2020 年（令和 2 年）10 月 31 日（土） 19：00～21：00

会 場：オンライン会議室

テーマ「統合失調症患者に対する様々なリハビリ支援」

座長：安西信雄先生（帝京平成大学）、池淵恵美先生（帝京平成大学）

講演 1：内発的動機付けから考える統合失調症患者のリハビリ支援

演者：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院
病院長 中込和幸先生

講演 2：長期予後を見据えた統合失調症薬物療法

演者：千葉大学大学院医学研究院 精神医学
教授 伊豫雅臣先生

そこで、本ニューズレターではお二人の先生のご講演の抄録とキーとなるスライドをご承諾のうえで掲載いたします。ご講演の詳しい内容は PPST 研究会の賛助会員の施設または個人へお届けします PPST Bulletin 第 3 号（2021 年 9 月発行予定）に掲載いたします。ぜひ賛助会員となっただき、詳しい内容を入手していただきますようにご案内いたします。

2021 年も PPST 研究会は次の理念を具体化する事業を行ってまいります。

2021 年も PPST 研究会の事業にご理解とご協力をお願いいたします。

PPST 研究会 活動の理念

当事者ならびに家族の希望に添い、さらには国の新しい精神障害者施策と協調して

- 1) 適切な薬物療法の使用とともに、世界的にも開発推奨されているもののみならず、適切と思われる心理社会的治療の発展をはかる
- 2) 当今、必要かつ効果があるといわれる当事者との治療上の合意（共同意志決定 SDM）にもとづく診療の普及につとめる
- 3) これまでのわが国の精神科医療で必ずしも円滑であったとは云えない、必要かつ不可欠な多職種チーム医療のあり方の学習とその実現をはかる

II. PPST 研究会セミナー「統合失調症患者に対する様々なリハビリ支援」（2020年10月31日 オンライン会議）から、2つの講演のポイントとキースライドのご紹介

講演 1

内発的動機付けから考える統合失調症患者のリハビリ支援

中込 和幸

（国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 病院長）



統合失調症の治療におけるゴールは、どこに置かれているだろうか。治療者の視点からみた“クリニカルリハビリ”は、症状の改善を主眼とし、患者の視点からみた“パーソナルリハビリ”は、社会機能や主観的満足感の改善に軸足を置く。両者の間に乖離がみられ、治療がぎくしゃくすることがある。多剤大量療法は、なかなか改善しない幻覚妄想を消滅させんとして、生じることが少なくない。ようやく近年になって、患者視点を取り入れた、患者の社会機能の向上や、主観的満足感を高めるための治療が実施されるようになってきていると感じる。

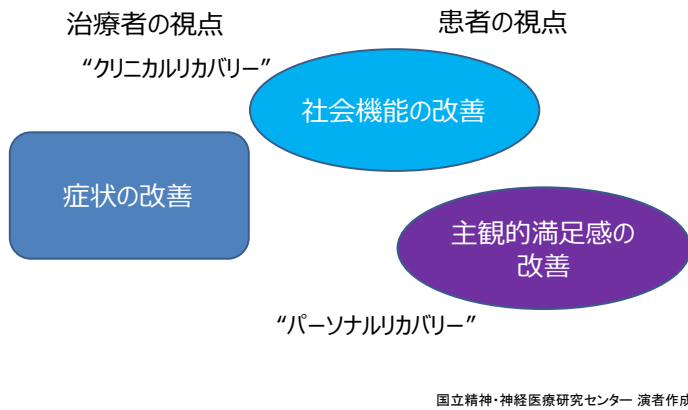
社会機能の低下を引き起こす要因として、認知機能障害が注目されている。近年は、認知機能障害を治療するための薬物の開発やリハビリテーションを用いた臨床研究が盛んに行われ、認知機能の改善を通じて、社会機能の改善を図る努力がなされている。現時点では、統合失調症の認知機能障害改善薬として承認された薬物はなく、試行錯誤が続けられている一方で、リハビリテーション領域では、認知機能リハビリテーションが開発され、メタ解析によれば、認知機能に対する効果サイズは約0.45、社会機能に対しても約0.37と、いずれも有意な改善効果を示すことが明らかにされている。ただ、統合失調症の認知機能障害の程度が1.0-2.0標準偏差であることを考慮すると、十分な効果とは言い難い。

一方、主観的満足感についてはどうか。社会機能が改善し、生活が楽になれば主観的満足感も向上する、果たしてそうだろうか。主観的満足感、QOLは、多分に相対的評価に基づき、生活環境の変化による影響を受けやすい。例えば、認知機能の高い患者は、リハビリテーション等によって心理社会的機能は向上するが、自己評価の基となる基準も高くなるため、必ずしも主観的満足感は向上しない、と報告されている。主観的満足感を支える相対的評価の際の自己評価の基準がポイントとなる。

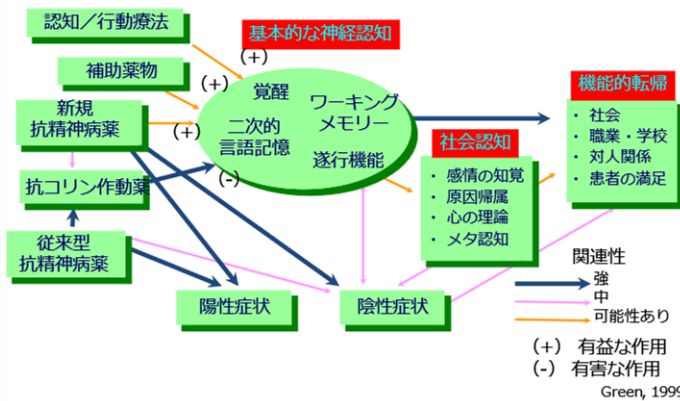
それでは、社会機能と主観的満足感を改善するためにはどうすればいいのか。その鍵概念が“内発的動機づけ”である。“内発的”とは、報酬や罰といった外的要因による動機づけに対して、その行為自身によって生じる動機づけ、である。内発的動機づけを増強する因子として、自己決定感 (autonomy)、自己効力感 (self-efficacy)、関係性 (relatedness) が挙げられる。認知機能リハビリテーションでは内発的動機づけの向上を意識してプログラムが作られている。内発的動機づけが高まればリハビリテーション効果は上がり、社会機能の改善につながり、敗北者的信念

(Defeatist Belief) や経験的陰性症状 (Experiential Negative Symptoms) の改善はとりもなおさず、主観的満足感の向上につながる。今後、薬物においても、内発的動機づけをターゲットとする薬物が開発されることが望まれる。

統合失調症の治療ゴール



神経認知および機能的転帰：介在因子



認知矯正療法の効果

-メタアナリシスの結果-

(Wykes et al, 2011)

TABLE 3. Results of Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

| Outcome Domain | Effect Size |
|----------------------------|-------------|
| Global cognition | 0.448 |
| Attention/vigilance | 0.41 |
| Speed of processing | 0.48 |
| Verbal working memory | 0.52 |
| Verbal learning and memory | 0.39 |
| Visual learning and memory | 0.09 |
| Reasoning/problem solving | 0.47 |
| Social cognition | 0.651 |
| Symptoms | 0.28 |
| Functioning | 0.372 |

^a After consideration of the consistency of effect and theoretical significance of these moderator

*p<0.05. ** p<0.01. ***p<0.001.

(McGurk et al, 2007)

主観的QOL

- ✓ 患者さんが自らの生活満足度を評価。
 - 妥当性、信頼性の確認
- ✓ 主観的QOLは非定型抗精神病薬によって改善。
- ✓ 主観的QOLは生活環境の変化によって、継続的に変化。
 - 慢性長期入院 > 急性期入院
- ✓ 主観的QOLは、多分に相対的評価。

主観的QOLと心理社会機能

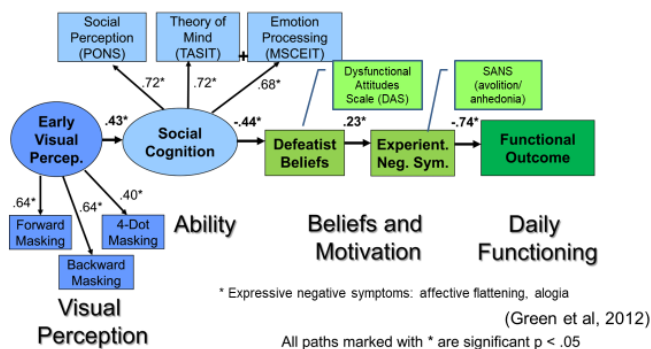
- 主観的QOLと心理社会機能との乖離
 - Brekke et al. (2001) 「認知機能の介在」
 - 遂行機能レベルが高い群：心理社会機能と主観的QOLが負の相関
 - 遂行機能レベルが低い群：心理社会機能と主観的QOLが正の相関

認知機能が保たれている患者は、環境の把握、自己分析、複雑な刺激処理が可能 → ある一定基準を設定して相対的に自己評価

高い認知機能は、心理社会機能の向上に寄与、その一方で、自己効力感などの主観的満足度が低下する危険性
→ 患者の自己評価における基準の変化 (response shift) に注意

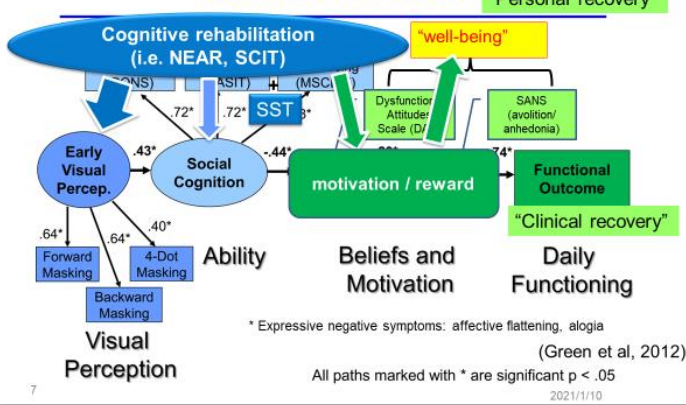
統合失調症の包括的治療ストラテジー

Model 3: Final Model



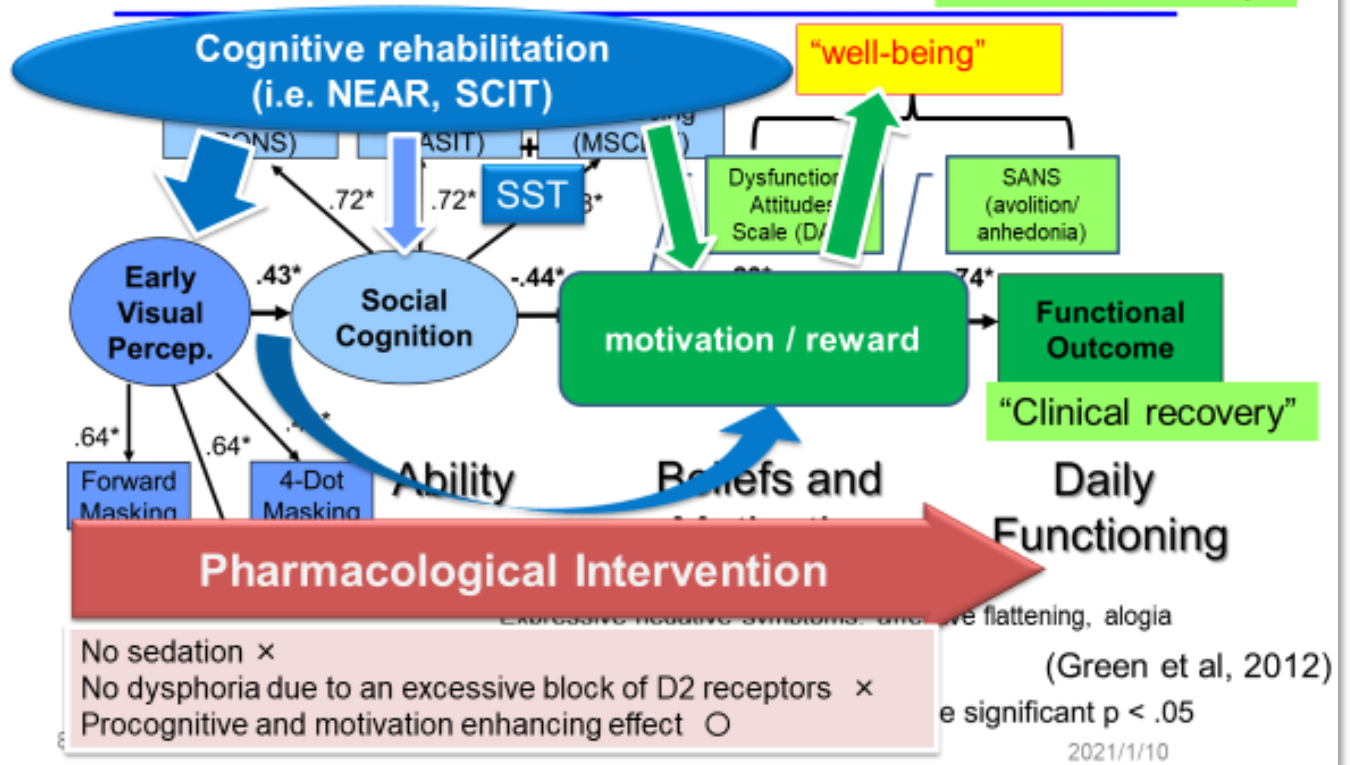
統合失調症の包括的治療戦略

Model 3: Final Model



統合失調症の包括的治療戦略

Model 3: Final Model



講演 2

「長期予後を見据えた統合失調症薬物療法」

伊豫 雅臣

(千葉大学大学院医学研究院 精神医学 教授)



近年の統合失調症治療の目標は寛解と回復と言われている。再発がその目標の達成の阻害因子とされるが、もし薬物療法が継続的に行われれば再発の機会は減少して機能的な回復を得ることができると言われている。その一方で、抗精神病薬長期投与による身体的健康への影響や脳構造への影響、長期使用における有効性、抗精神病薬によるドパミン受容体の過感受性、治療抵抗性統合失調症への有効性という視点から、長期の抗精神病薬に使用へ注意喚起も出されている。

ドパミン過感受性 (DS) 精神病は抗精神病薬による過剰なドパミン D2 受容体遮断によって生じると考えられ、ドパミン過感受性が形成されると極めて高い確率で治療抵抗性に至る。動物実験からドパミン部分アゴニスト (DPA) は DS を形成しないことが報告されており、統合失調症患者の良好な長期予後に寄与する可能性がある。一方で既に DS が形成されていると陽性症状の悪化や継続率の低下も懸念される。

Two distinct patterns of treatment resistance : clinical predictors of treatment resistance in first - episode schizophrenia spectrum psychoses.

Psychol Med. 2016 Sep 8:1-10

Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Kolliakou A, Mondelli V, Reis Marques T, Pariante C, Dazzan P, Shergil SS, Howes OD, David AS, MacCabe JH, Gaughran F, Murray RM.

初発から前向きに5年間観察したところ、33.7%が治療抵抗性統合失調症であり、そのうちの約30%は当初は抗精神病薬治療に反応していたが後に治療抵抗性に至る群があった。これらの症例ではドパミン受容体の過感受性が出現したために抗精神病薬への反応性が消失した可能性がある。このドパミン過感受性はドパミン受容体の上向き調節と神経の適合によって生じるとされている (Chouinard, 1991, Iyo et al., 2013)。
このドパミン過感受性は治療抵抗性統合失調症の50%に出現すると報告されている (Chouinard and Chouinard, 2008)。

抗精神病薬の長期転帰への影響(オランダ)

1. Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. **研究1**

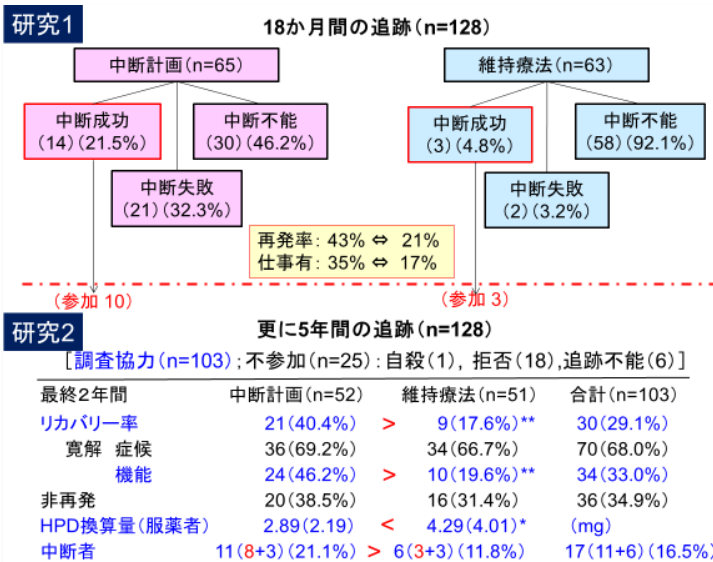
Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S, Slooff CJ, Knegtering R, Wiersma D. J Clin Psychiatry. 2007 May;68(5):654-61

初発精神病が改善してから6か月寛解したものを、服薬中断計画群と維持療法群に無作為化割り付けし、前向きに18か月観察する(合計2年間の観察)。

2. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. **研究2**

Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. JAMA Psychiatry. 2013 Sep;70(9):913-20.

上記の患者の5年時点での状態を、2年前から遡って評価する。



治療抵抗性統合失調症患者におけるDSPの疫学調査

治療抵抗性統合失調症 (TRS) の割合 20-30% Kane et al., 1988.
TRSにおけるDSPの割合 約50% Chouinard et al., 2008.

本邦における調査 3施設で治療中の治療抵抗性統合失調症患者 147人
男性85例、女性62例、平均年齢 46歳、平均治療期間 23年

我が国では治療抵抗性統合失調症 (TRS) 患者の
約72%がDSP! ⇒ TRS患者の割合は欧米の1.7倍!

Suzuki et al., Psychiatry Res. 2015.

統合失調症患者の長期予後に影響する因子

| Variable | B (S.E.) | P-value | Odds ratio (95% CI) |
|------------------|----------------|---------|---------------------|
| Age at onset | -0.041 (0.021) | 0.057 | 1.0 (0.921-1.001) |
| CP-dose at FEP | -0.001 (0.000) | 0.054 | 1.0 (0.998-1.000) |
| DSP | 2.700 (0.411) | 0.000 | 14.9 (6.654-33.281) |
| Deficit syndrome | 2.980 (0.538) | 0.000 | 19.7 (6.847-56.561) |

Yamanaka et al., Schizophr Res. 2016.

アジアの統合失調症患者における 抗精神病薬治療の傾向と精神医療へのアクセス

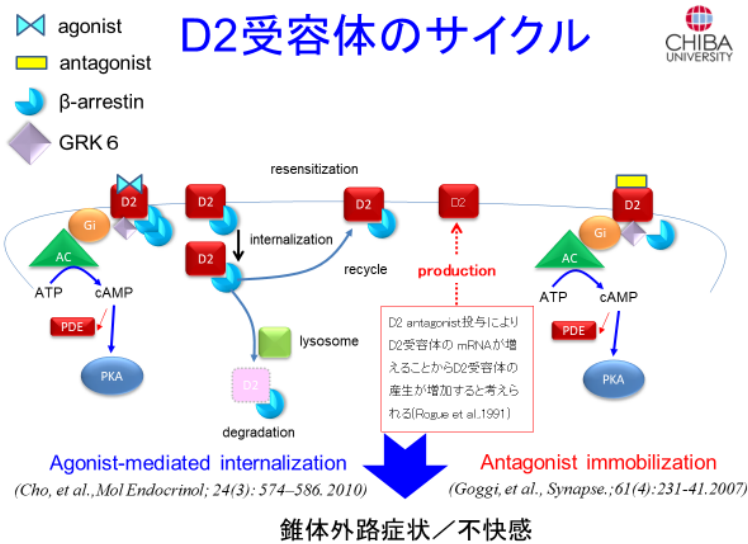
Xian et al., EPS, 2016

| Survey time | Japan | | | Korea | | | Singapore | | | Total | | |
|---------------|--------------|------|------|-------|------|------|-----------|------|------|-------|------|------|
| | 01 | 04 | 09 | 01 | 04 | 09 | 01 | 04 | 09 | 01 | 04 | 09 |
| <300* | 16.9 | 23.8 | 24.7 | 21.0 | 22.1 | 13.7 | 33.7 | 40.7 | 51.0 | 27.0 | 28.7 | 27.5 |
| 300-999* | 51.2 | 57.1 | 56.8 | 54.8 | 58.7 | 60.9 | 49.0 | 46.2 | 42.0 | 54.1 | 57.7 | 58.8 |
| ≥ 1000 (高用量)* | 31.9 1.7倍 | 19.0 | 18.5 | 24.2 | 19.2 | 25.4 | 17.3 | 13.2 | 7.0 | 18.9 | 13.6 | 13.6 |
| FGA(%) | 87.4 | 66.6 | 52.9 | 72.9 | 66.3 | 46.1 | 84.3 | 81.3 | 49.0 | 67.8 | 51.9 | 41.7 |
| SGA(%) | 50.4 | 75.6 | 85.0 | 37.1 | 45.9 | 75.0 | 6.7 | 16.5 | 50.0 | 45.5 | 64.7 | 73.7 |
| APP(%) (多剤) | 78.6 | 67.1 | 60.9 | 35.5 | 37.6 | 44.4 | 70.3 | 75.8 | 74.0 | 46.8 | 38.3 | 43.4 |

*クロルプロマジン (CP) 等価換算量(mg/d,%); 600mg以上で治療抵抗性の可能性有

•調査対象国: 日本、中国、香港、韓国、シンガポール、台湾、インド、マレーシア(2009年)

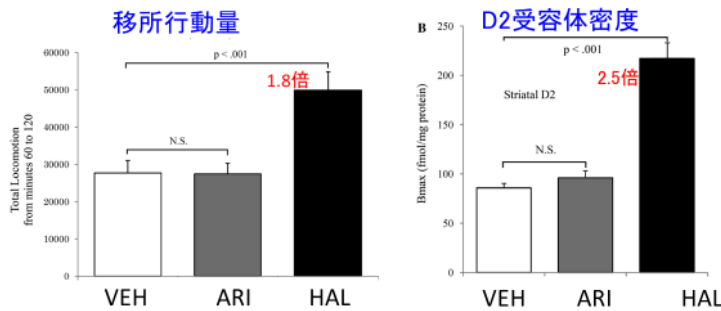
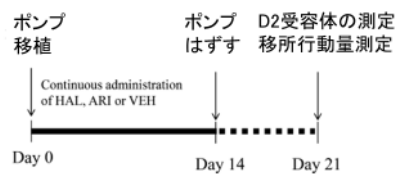
•アジアにおいて日本の高用量患者の比率は第01年で1位、09年で第2位



ドパミン過感受性(ラット)

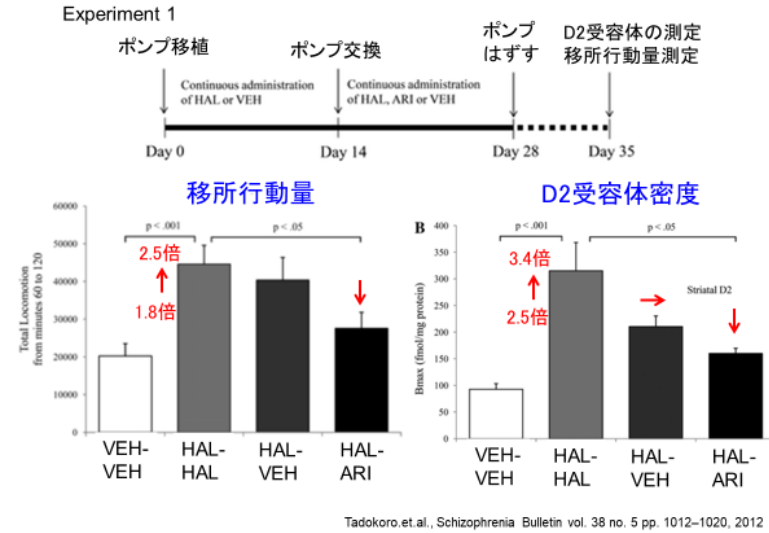
ラットにハロペリドール慢性投与
メタンフェタミン誘発性の移所行動量
が増加する(行動学的な過感受性)。
そのとき、脳内ドパミンD2受容体密度
は増加している。

Experiment 1



Tadokoro et al., 2012

HALで形成された過感受性は溶媒、HAL, ARI連続投与でどうなるか?



アリピプラゾールによる精神症状増悪とDSPの関係に関する研究

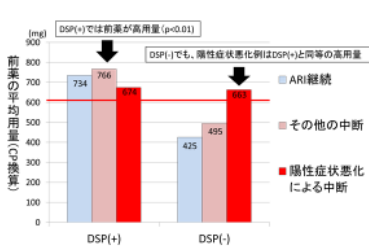
対象: 2006年9月から2012年12月の間に、他の抗精神病薬からアリピプラゾールへの切り替えた統合失調症患者264名

調査内容

- DSPの有無
- 継続率
- 陽性症状悪化率
- 切り替え前用量 (CP換算量)

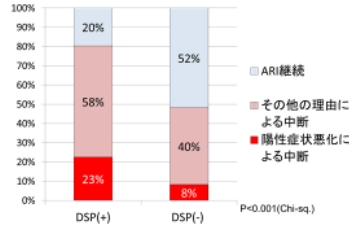
Takase M, et al., J. Psychopharmacol 2015

結果: 前治療薬の平均用量 (CP換算)

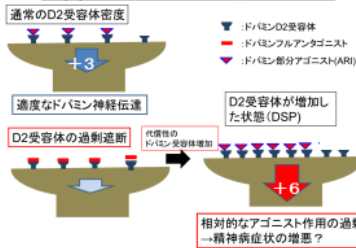


結果

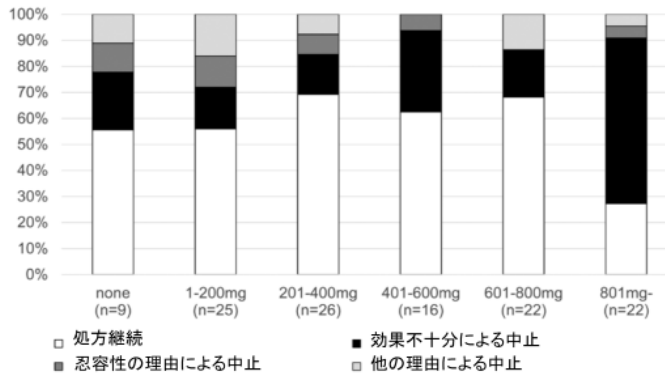
DSP(+)(-)患者のARI切り替え後の経過



AripiprazoleのD2受容体を介した作用



他剤からブレクスピプラゾールへの変薬後の継続率 前治療薬CP換算量による比較



本試験の結果から、切り替え時の一時的な上乗せ時期から悪化するリスクは、ブレクスピプラゾールはアリピプラゾールよりも少ない可能性を示唆

著者の中に大塚製薬株式会社より講演料等を受領している者が含まれる。
Yoshimura Y, et al., International Clinical Psychopharmacology, November 15, 2019

Ⅲ. あとがき／賛助会員のご案内

PPST研究会ニューズレター第22号をお届けします。今回は2010年10月31日にオンラインで開催されたPPST全国セミナーの2つの講演をコンパクトにまとめてご紹介しました。

精神科入院治療において、いわゆるold long stayの患者さんの退院支援をどのように行うのかということは重要な課題ですが、一方で新しいlong stayを作らないことも大切なことですし、そのためのリカバリー支援や薬物療法のあり方が求められています。今回の講演では、そのような臨床を支える理論をわかりやすく説明していただいております、ニューズレター読者の日々の実践のご参考になるものと考えます。

なお、今回お届けする内容の詳細版を、PPST研究会賛助会員にPPST Bulletinとしてお届けします。これは原則講演内容をテープ起こしし、全スライドとともに掲載したものです。当日参加できなかった方にも内容が伝わるようにしています。賛助会員（法人）には、このPPST Bulletinの無料配布のほか、PPST研究会が開催するセミナーに5人まで参加費免除でご参加いただけるという特典もございます。下記の賛助会員制度のご紹介をご参照ください。次のページに賛助会員の申し込み用紙がございます。

PPST研究会ホームページ (<http://www.secretariat.ne.jp/ppst/>)
(PPST編集委員会 加瀬昭彦 安西信雄 丹羽真一)

PPST研究会 賛助会員制度のご紹介

1. 目的

PPST研究会活動の理念に賛同する全国の精神科病院・クリニック・大学等の先生方にご加入いただき、ご一緒にPPST研究会の活動を進めること、そして当協会のブロック幹事になっていただき地域でのセミナーの企画・実施にご協力いただくことが目的です。

2. 賛助会員にお願いする役割と特典

ブロック幹事として地域のセミナーの企画・実施にご協力いただく
ホームページやニューズレター等に病院紹介などの記事をご紹介いただく
PPSTニューズレター（各地のセミナー内容、新情報、病院訪問など）を受取る
貴施設に所属される職員は5人までPPST研究会セミナーへの参加費免除と致します

3. 賛助会員会費

賛助会員（法人） 一口 年2万円
賛助会員（個人） 年1万円

☆お申込は別紙の「賛助会員（法人）」または「賛助会員（個人）」の申込書にご記入の上、
(株) コンベンションリンクージ内 PPST研究会事務局代行 Tel. 03-3263-8697,
e-mail: PPST@c-linkage.co.jp にお送りください。
申込書が届き次第、振込先等を事務局代行からご連絡させていただきます。

PPST研究会 賛助会員申込書

☆下記の「法人」または「個人」の該当する方にご記入ください。

賛助会員(法人)申込書

入会申込日_____年_____月_____日

※貴施設名：_____

※代表者お名前：_____

※ご担当者お名前：_____フリガナ：_____

※ご担当者お役職：_____

※貴施設ご住所：(〒_____ - _____)_____

※TEL：_____ ※FAX：_____

※ご担当者E-mail：_____

年会費 **賛助会員(法人)** 一口 20,000円 申込み口数【 _____ 口】

※当研究会ホームページの賛助会員名簿への貴法人名の掲載【希望する 希望しない】

賛助会員(個人)申込書

入会申込日_____年_____月_____日

※お名前：_____

※フリガナ：_____

※ご所属施設：_____

※お役職：_____

※貴施設ご住所：(〒_____ - _____)_____

※TEL：_____ ※FAX：_____

※E-mail：_____

年会費 **賛助会員(個人)** 10,000円

※当研究会ホームページ内の賛助会員名簿へのお名前の掲載【希望する 希望しない】

申込書
送付先

〒102-0075 東京都千代田区三番町2 三番町KSビル
株式会社コンベンションリンクージ内 PPST研究会事務局 行
E-mail : ppst@c-linkage.co.jp
Fax : 03-3263-8687