慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	知覚変容発作に関する研究 : 抗精神病薬の副作用とする立場から
Sub Title	
Author	内田, 裕之(Uchida, Hiroyuki) 野澤, 志朗
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.T23- T32
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060601-0023

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・83(2)：T23～T32，2006

学位論文

知覚変容発作に関する研究：抗精神病薬の副作用とする立場から

慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室
（指導：野澤志朗教授）
内田裕之

（平成17年10月26日受付）

Key Words：Paroxysmal Perceptual Alteration, dystonia, antipsychotics, oculogyric crisis, side-effect

脳内のドパミン神経系は，その分布により，中脳辺縁系，中脳皮質系，黒質線状体系，下垂体漏斗系に大別され，幻覚や妄想などの精神病症状は中脳辺縁系におけるドパミンの過剰が関与していると考えられ，抗精神病薬は，その中脳辺縁系のドパミンD2受容体を遮断することにより抗精神病効果を発揮する，と推測されている[1]．しかし，同時に他の経路も遮断するため，黒質線状体系を遮断することによる錐体外路症状等をはじめとする副作用を引き起こすことも多い[1]．ただし，そうした運動系に対する副作用は広く知られていたが，感覚，特に視覚に影響を与えることはこれまであまり報告されていなかった．山口ら（1985年）は，抗精神病薬を服用中の統合失調症患者が，主に視覚領域の感覚過敏を特徴とする発作を経験することを報告し，知覚変容発作（以下，本発作）と名づけ報告した[2]．彼らは本発作の特徴として，（1）急性発症，（2）数分から数時間の経過で徐々に軽快，（3）夕刻，疲労時に好発，（4）症候の内容は知覚過敏化，視覚・聴覚・身体感覚に関わる変容を主体とする，（5）非妄想型の症例に多い，という点を挙げた．彼らは，本発作を呈する患者がすべて統合失調症と診断されていたため，本発作を統合失調症の一症状と捉えた[2,3]．次いで，樋口らは，錐体外路症状を軽減させる抗パーキンソン病薬により本発作が消失した統合失調症患者2例を報告し，本発作が抗精神病薬の副作用である可能性を示唆した[4]．その後，本発作の病因および病態生理をめぐり，統合失調症の一症状とする立場と，抗精神病薬の副作用であるとする立場に大別されるようになったが，症例報告のみで系統だった研究はなく，いまだその結論を見ていない[5,6]．また，日本以外でこの症状の報告はなく，議論は深まっていないのが現状である．しかし，本発作は，発作自体が患者にとって極めて苦痛であるのみならず，「発作が再度起こるのではないか」という予期不安もしばしば引き起こし，生活の質も大いに低下させるため[3,7,8]，病因を含めた更なる調査が望まれている．なぜなら，本発作の病因を明らかにすることは，治療選択，さらにはその後の患者の生活の質に大きな影響を与えると考えられるからである．すなわち，本発作が抗精神病薬の副作用であるにもかかわらず，統合失調症の症状と考えて抗精神病薬を増量した場合，本発作は当然悪化するであろう．逆に，本発作が統合失調症の一症状であるにもかかわらず，抗精神病薬の副作用と考え減量した場合，統合失調症が悪化する可能性が高い．既述のとおり，本発作の病因はいまだ明らかではないが，錐体外路症状であるジストニアの一型である眼球上転発作が知覚変容発作に合併する症例の報告もあり，抗精神病薬との密接な関連が予想される[5,9]．そこで著

本論文は，Uchida H, Suzuki T, Tanaka KF, Watanabe K, Yagi G, Kashima H. Paroxysmal perceptual alteration in patients treated with antipsychotic agents. J Clin Psychopharmacol 23(10)：496-499, 2003の一部，Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H. Antipsychotics-induced paroxysmal perceptual alteration. American J Psychiatry 160(12)：2243-2244, 2003の一部，Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H. Antipsychotics-induced hypersensitivity of visual perception. European Psychiatry（in press）の一部，Uchida H, Suzuki T, Yamazawa R, Tomita M, Nemoto T, Kimura Y, Watanabe K, Imasaka Y, Kashima H. Reducing the dose of antipsychotic agents ameliorates visual hypersensitivity attack：an ideal treatment option in terms of the adverse effect. J Clin Psychopharmacol.（in press）の一部を含む．

者は，本発作の病因および治療アプローチを検討するために，まず罹患率等の基礎調査を行い，次に本発作を有する非統合失調症患者の症状を検討し，最後に本発作を有する患者に投与されている抗精神病薬を治療的アプローチとして減量し，その効果について検討した．

方　法

（1）罹患率および処方傾向に関する検討（横断研究）

統合失調症，気分障害，神経症性障害（ICD-10）[10]のいずれかの診断を満たし，抗精神病薬による治療を受けている，大泉病院（東京都），武蔵野病院（埼玉県）の外来または入院患者で，本研究の趣旨を理解し書面同意が得られた者に聞き取り調査を行い，本発作の罹患率および本発作を有する患者の処方の特徴を調査した．聞き取り調査は，非構造化面接で行われ，知覚変容発作の有無およびその発作の内容に関して調査された．知覚変容発作の診断基準は，（1）視覚領域の感覚過敏，（2）症状が自己違和的，（3）持続時間は数分から数時間，（4）直近のエピソードは調査時より3ヶ月以内，（5）抗精神病薬による治療開始後に症状が出現，とした[2]．また，重篤な身体疾患，精神遅滞，物質乱用の既往，脳波およびCTでの異常を有するものは除外した．患者からの情報は診療録により補足され，患者の現在の精神状態はアメリカ精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第4版のGlobal Assessment of Functioning（GAF）評点（1-100点）[11]によって評価した．発作を有する患者の評価は他の精神科医によって再評価され，さらに定期的コンセンサス会議でも検討された．1 mgがクロルプロマジン10 mg以上に相当する抗精神病薬は「高力価」と，その他の抗精神病薬は「中・低力価」と定義した．また，抗精神病薬，抗パーキンソン病薬，抗不安薬は，稲垣らの等価換算表[12]に基づき，各，クロルプロマジン，ビペリデン，ジアゼパム等価量に換算された．稲垣らの当価換算表は過去の臨床試験における臨床効果に基づき，換算値を決定している．2剤以上の抗精神病薬で治療されている場合，クロルプロマジンに換算して投与総量の半分以上を占めている薬剤を主剤とみなした．

発作を有する患者と有さない患者の背景情報は，χ^2検定またはMann-Whitney U検定を用いて比較し，両側$p<0.05$で有意とした．なお，本研究は各実施施設の倫理委員会の承認を得た．

（2）非統合失調症患者で知覚変容発作を有する患者の症状の検討

気分障害または神経症性障害（ICD-10）[10]のいずれかの診断を満たし，上記研究（1）の本発作の診断基準を満たす患者2名の症状を日常臨床の範囲内で調査し，治療による反応も同時に観察した．なお，両患者から治療経過の公表に関して書面同意を得た．

（3）抗精神病薬の減量が本発作に与える影響の検討（縦断研究）

本研究は36週にわたるランダム化比較対照オープン試験で，東京近郊の精神科3施設（大泉病院，武蔵野病院，あさか台メンタルクリニック）で行った．上記施設において抗精神病薬による治療中で，統合失調症，統合失調感情障害，妄想性障害，気分障害または神経症性障害（ICD-10）[10]と診断されている18歳以上75歳未満の外来または入院患者に聞き取り調査を行い，知覚変容発作を有する患者のうち，研究参加への書面同意が得られたものを対象とした．知覚変容発作の診断基準は上記研究（1）と同様の基準を用いた．重篤な身体疾患，精神遅滞，物質乱用の既往，脳波およびCTでの異常を有するものは除外した．なお，本研究は各実施施設の倫理委員会の承認を得た．

対象となる患者は，減量群か対象群に無作為に割り付けられた．減量群では，抗精神病薬を12週間かけて減量し，その後24週間は処方を変更せず経過観察した．減量の速度および用量は精神症状と過去の症状に基づき決定した．また，抗パーキンソン病薬や抗不安薬などの抗精神病薬以外の薬剤は変更しなかった．一方，対象群は，36週間にわたり，開始時の処方を維持した．症状の悪化に伴う向精神薬の増量の必要があった場合を再発と定義し，脱落とみなした．研究開始前に減量群の患者には，減量により発作が改善または悪化する二つの可能性を説明した．すなわち，減量により発作が改善するという我々の仮説に関する情報が患者に伝わらないように配慮した．

無作為化は，本研究に関係のない精神科医により作成された乱数表を用い，無作為化のあとは本質的にはオープン試験として実施された．

本発作の重症度は，アメリカ国立精神保健研究所（NIMH）のClinical Global Impression（CGI）のSeverity of Illness（SOI）とGlobal Impression（GI）[13]，頻度および持続時間を記載した自己報告を用いて評価した．SOIは「正常，全く病的でない」の1点から「極度に病的」の7点まで7段階評価であり，GIは

「著明改善」の1点から「著明悪化」の7点までの7段階評価で，「不変」は4点である．患者には，発作の頻度および持続時間，眼球上転発作のような付随症状を日記に記載するように要請した．統合失調症患者の精神症状は，陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS））[14]，他の診断を有する患者はCGIを用いて評価した．PANSSは，陽性尺度7項目，陰性尺度7項目，総合精神病理尺度16項目から構成され，各項目に0（正常）から7点が与えられ，症状が重篤なほど高得点となる．また，日常生活レベルはGAF，錐体外路症状は薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug-induced extrapyramidal symptoms scale（DIEPSS））[15]により評価した．DIEPSSは計8症状を評価する8項目から構成され，各項目に0（正常）から4点が与えられる．なお，全ての評価は，開始時および36週経過時に行った．抗精神病薬，抗パーキンソン病薬，抗不安薬の投与量は，稲垣らの等価換算表に基づき，各，クロルプロマジン，ビペリデン，ジアゼパム等価量に換算された．2剤以上の抗精神病薬で治療されている場合，クロルプロマジンに換算して投与総量の半分以上を占めている薬剤を主剤とみなした．

減量群と対照群の背景情報はMann-Whitney U検定，Student's t検定またはFisher検定を用いて比較し，両側$p<0.05$で有意とした．開始時と36週経過時の症状の比較は，SOIとDIEPSSに関してはWilcoxon signed-rank検定を用い，発作の頻度，持続時間，抗精神病薬の投与量，PANSSおよびGAFは正規分布を取っていたため，paired-t検定を用いた．また，両側$p<0.05$で有意とした．

第1表：患者の背景

	平均（範囲）
年齢	54.8 (18-88)
性別	
男性/女性	163/175
診断（ICD-10）	
統合失調症	291
気分障害	27
神経症性障害	20
GAF	38.4 (12-90)
罹病期間（年）	26.6 (0.4-61)
抗精神病薬（mg/日）（クロルプロマジン換算）	580.9 (2-3363)
抗パーキンソン病薬投与量（mg/日）（ビペリデン換算）	2.3 (0-8)
抗不安薬投与量（mg/日）（ジアゼパム換算）	1.0 (0-42)

ICD＝International Classification of Disease；
GAF＝Global Assessment of Functioning
(Uchida et al ：J Clin Psychopharmacol 23：469-499, 2003の第1表を許可を得て転載)

結　果

（1）罹患率および処方傾向に関する検討（横断研究）

344名に研究への参加を依頼したところ，6人が拒否し，338名が書面同意をした上で参加し，338名中11名（3.25%）が本発作を有した．患者の背景は第1表および付録に記載したとおりであり，11名の全ては統合失調症と診断されていた．発作の罹患率は，高力価抗精神病薬で治療されている場合3.91%（10/256名）名，

第2表：知覚変容発作の罹患率

	罹患率
全体の罹患率（N＝338）	3.25%（11名）
治療薬剤	
高力価抗精神病薬治療群（N＝256）	3.91%（10名）
中力価・低力価抗精神病薬治療群（N＝82）	1.22%（1名）

(Uchida et al ：J Clin Psychopharmacol 23：469-499, 2003の第2表を許可を得て転載)

第3表：知覚変容発作を有する群と有さない群の背景の比較

	発作群（n＝11）：平均（範囲）	非発作群（n＝327）：平均（範囲）
男性の比率 (%)	36.4%	48.3%
年齢	39.1 (23-57)**	55.2 (18-88)
GAF	62.3 (35-90)**	37.7 (12-90)
罹病期間 (年)	14.1 (0.4-29)*	27.0 (1-61)
抗精神病薬投与量 (mg/日)(クロルプロマジン換算)	783.9 (300-3363)	573.0 (2-4706)
抗パーキンソン病薬投与量 (mg/日)(ビペリデン換算)	2.55 (0-6)	2.31 (0-10)
抗不安薬投与量 (mg/日)(ジアゼパム換算)	0.45 (0-5)	1.05 (0-50)

**$p<0.001$ *$p<0.05$, Mann-Whitney's U testによる
GAF＝Global Assessment of Functioning.
(Uchida et al ：J Clin Psychopharmacol 23：469-499, 2003の第3表を許可を得て転載)

中・低力価の場合1.22%（1/82名）であった（第2表）．また，11名中4名（36.4%）が眼球上転発作を同時に経験した．なお，発作を有する患者は，有さない患者と比較し，第3表に示したとおり，有意に若く，GAFは高く，罹病期間は短かったが，抗精神病薬，抗パーキンソン病薬および抗不安薬の用量に有意な差はなかった．

（2）非統合失調症患者で知覚変容発作を有する患者の症状の検討

症例1

49歳女性．遺伝負因無し．初診時，全般性不安障害（ICD-10）に2年間罹患しており，不安，めまい，耳鳴を主訴としていた．なお，眼科，耳鼻科，神経内科的に器質的異常を認めず，視力にも異常はなかった．その後，数種類の抗うつ薬や抗不安薬を使用するも症状に改善は得られず，症状への執着も強くなったため，すでに処方されていたベンゾジアゼピン系抗不安薬のアルプラゾラム1.2 mgに加え，抗精神病薬のハロペリドール0.5 mgを追加投与したところ，投与開始2日後より，次のような症状が出現した．患者は，「壁や天井の細かい模様がいつもより鮮明に見えます．紙の輪郭やほこりのような細かいものも際立って見えます．毎晩突然起こって，1時間くらい続いてつらいです．」と語った．

この症状は，ハロペリドール中止2日後に消失した．その後再度，様々な抗うつ薬や抗不安薬を投与するも，当初から存在する原疾患の不安症状に改善は見られなかった．そこで抗精神病薬のレボメプロマジン10 mgを処方したところ，投与後2日目から前回と同様の視覚過敏症状が出現し，患者は「また同じ発作が出ました．光がギラギラ見えて，ちりやしみのような細かいものが，毎晩1-2時間際立って見えます．非常に気持ちが悪くつらいです．」と訴えた．この発作症状は，レボメプロマジン中止に伴い，翌日より消失した．

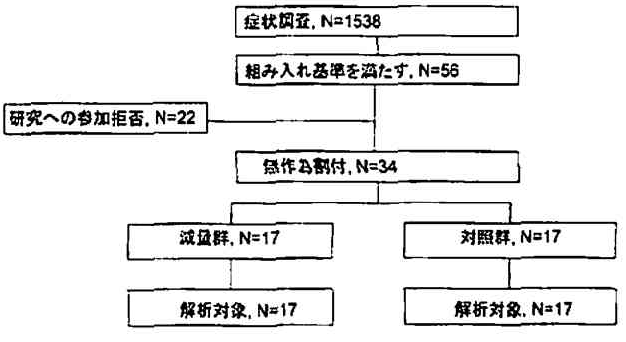
症例2

24歳女性．遺伝負因無し．初診時，全般性不安障害（ICD-10）に6年間罹患しており，不安と重度の不眠を訴え，2年間の治療歴があった．なお，眼科，耳鼻科，神経内科的に器質的異常を認めず，視力にも異常はなかった．数種類の抗うつ薬や抗不安薬を投与するも症状は改善しなかったため，抗精神病薬のプロペリシアジン45 mgを投与したところ，不安と不眠は大幅に改善した．しかし，投与開始2ヵ月後，反復性の不快な発作症状が出現し，同時に眼球上転発作も出現し，患者は，「細かいものが際立って見えて私に向かってくるような感じになります．発作中は光がギラギラ見えて，壁の細かい模様がやたら鮮明に見えます．週1回くらい，夜，突然始まって，30分くらい続いて恐いです．発作のときに，目が上がってしまいます．」と訴えた．

この症状は，抗パーキンソン病薬のビペリデン2 mgを筋注することにより一時的に改善し，その後プロペリシアジンの用量を5 mgに減量したところ，発作症状と眼球上転発作の両者が2日後より消失した．原疾患である全般性不安障害は，その後寛解状態を維持していたが，1年後再発した．そこで，プロペリシアジンを45 mgに増量し，ビペリデン3 mgを同時に投与した．原疾患の不安症状は再度改善したものの，処方変更2週間後から同様の発作症状が出現し，患者は次のように訴えた．「また同じ症状が起きました．週1回夜に30分くらい，光がギラギラして細かいものがやたらはっきりと見えます．色が圧倒されるくらい鮮やかに見えて恐いです．でも今回は目は上がりません．」また，患者が，この発作症状を改善させるためにプロペリシアジン5 mgを発作中に追加して服用したところ，症状は増悪した．そこで，ビペリデンの用量を3 mgから5 mgに増量したところ，約2週間でその発作症状は消失した．

（3）抗精神病薬の減量が本発作に与える影響の検討（縦断研究）

第1図に示したとおり34人が本研究に参加し，減量群（17名）と対照群（17名）に無作為に割り付けられた．全患者が脱落せず，再発はなかった．両群において，男女比，年齢，罹病期間，入院患者の割合，その他の背景に有意な差はなかった（第4表）．また，全ての患者が統合失調症と診断されていた．



第1図．減量研究のCONSORTダイヤグラム
（Uchida et al：J Clin Psychopharmacol 26 (in press), 2006の第1図を許可を得て転載，一部改変）

第4表：患者の背景*

	減量群 (N=17)	対照群 (N=17)
性別		
男性	9	5
女性	8	12
年齢：平均（標準偏差）	40.1 (15.4)	43.9 (12.3)
罹病期間：平均（標準偏差）	15.8 (13.3)	17.8 (9.4)
入院患者/外来患者数	2/15	2/15
診断		
統合失調症, N	17	17
抗精神病薬		
クロルプロマジン換算（/日）：平均(標準偏差)	703.0 (400.6)	669.4 (502.4)
知覚変容発作		
CGI；Severity of Illness：（/日）：平均（標準偏差）	4.06 (3-6)	3.88 (3-5)
持続時間（時間）（/日）：平均（標準偏差）	1.92 (1.56)	1.82 (1.37)
頻度（/週）：平均（標準偏差）	2.59 (2.34)	1.95 (1.79)
PANSS 評点		
総点：平均（標準偏差）	55.0 (18.0)	59.9 (22.1)
陽性尺度：平均（標準偏差）	12.9 (4.5)	13.0 (5.1)
陰性尺度：平均（標準偏差）	18.2 (7.0)	19.6 (8.0)
総合精神病理：平均（標準偏差）	23.9 (8.1)	26.6 (13.2)
GAF 評点：平均（標準偏差）	51.0 (16.2)	56.1 (20.5)
DIEPSS,総点：平均（標準偏差）	2.18 (3.47)	3.24 (2.86)

*すべての項目において有意差はなし

PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale, GAF=Global Assessment of Functioning, DIEPSS=Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale

(Uchida et al ：J Clin Psychopharmacol 26 (in press), 2006 の第1表を許可を得て転載，一部改変)

第5表：抗精神病薬および知覚変容発作の変化

	減量群（N=17） 開始時	36 週経過時	対照群（N=17） 開始時	36 週経過時
抗精神病薬投与量（/日)(クロルプロマジン換算)：平均（標準偏差）	703.0 (400.6)	412.5 (333.2)**	669.4 (502.4)	669.4 (502.4)
減量率（%）		41.3%		
知覚変容発作				
CGI；Severity of Illness：平均（範囲）	4.06 (3-6)	1.77 (1-4)**	3.88 (3-5)	3.88 (3-5)
Global Improvement		1.71 (1-4)		4 (3-5)
1-3 ：改善, N		16		1
4 ：不変, N		1		14
5-7 ：悪化, N		0		1
持続時間（時間）（/日）：平均（標準偏差）	1.92 (1.56)	0.66 (1.14)*	1.82 (1.37)	1.99 (1.54)
頻度（/週）：平均（標準偏差）	2.59 (2.34)	0.82 (1.81)*	1.95 (1.79)	1.93 (1.80)

**$p<0.001$ *$p<0.01$, Wilcoxon signed rank 検定または paired-t 検定による

CGI=Clinical Global Impression

(Uchida et al ：J Clin Psychopharmacol 26 (in press), 2006 の第1表を許可を得て転載，一部改変)

第6表：精神症状の変化

	減量群（N=17）開始時平均（標準偏差）	36週経過時平均（標準偏差）	対照群（N=17）開始時平均（標準偏差）	36週経過時平均（標準偏差）
PANSS				
総点	55.0 (18.0)	52.0 (17.65)	59.9 (22.1)	60.0 (22.3)
陽性尺度	12.9 (4.5)	12.4 (4.2)	13.0 (5.1)	12.5 (4.8)
陰性尺度	18.2 (7.0)	17.1 (7.1)	19.6 (8.0)	19.7 (7.7)
総合精神病理	23.9 (8.1)	22.6 (8.1)	26.6 (13.2)	27.2 (13.4)*
GAF	51.0 (16.2)	53.5 (16.7)	56.1 (20.5)	55.7 (20.2)

*$p<0.05$, paired-t 検定による
PANSS=Positive and Negative syndrome scale, GAF=Global Assessment of Functioning
(Uchida et al ：J Clin Psychopharmacol 26 (in press), 2006 の第1表を許可を得て転載，一部改変)

減量群では，16名（94.1%）において知覚変容発作が改善し，うち7人（41.1%）では完全に消失した．CGIでは，8名（47.1%）が著明改善，7名（41.2%）が中等度改善，1名（5.9%）が軽度改善を示した．発作の持続時間および頻度は，減量群で有意に減少したが，対照群で有意な変化はなかった（第5表）．

PANSS総点，PANSS陽性，陰性，総合精神病理尺度，GAFは，減量群において有意な変化はなく，対照群ではPANSS総合精神病理尺度で有意な増加を認め，その他の評点において有意な変化はなかった（第6表）．また，減量群でPANSSの30にわたる下位項目においても有意な変化を呈した項目はなかった．

DIEPSS総点は，減量群でのみ有意に改善し，下位項目ではジストニア評点のみが改善した（第7表）．全患者のうち13名（38.2%）（減量群6名，対照群7名）が，本発作と眼球上転発作を同時に経験した．減量群の6名の本発作と眼球上転発作は，減量により両方とも改善したが，対照群の7名では変化はなかった．

第7表：DIEPSSの変化

		減量群（N=17）開始時平均（標準偏差）	36週経過時平均（標準偏差）	対照群（N=17）開始時平均（標準偏差）	36週経過時平均（標準偏差）
総点		2.18 (3.47)	1.06 (1.75)*	3.24 (2.86)	3.06 (2.77)
下位項目					
	歩行	0.29 (0-3)	0.24 (0-1)	0.82 (0-3)	0.82 (0-3)
	動作緩慢	0.71 (0-3)	0.53 (0-2)	1.18 (0-3)	1.12 (0-3)
	流涎	0.06 (0-1)	0 (0)	0.24 (0-2)	0.24 (0-2)
	筋強剛	0.12 (0-1)	0.06 (0-1)	0.12 (0-2)	0.24 (0-1)
	振戦	0.29 (0-3)	0.12 (0-1)	0.29 (0-2)	0.18 (0-2)
	アカシジア	0 (0)	0 (0)	0.18 (0-2)	0.18 (0-2)
	ジストニア	0.82 (0-3)	0.24 (0-1)*	0.76 (0-3)	0.76 (0-3)
	ジスキネジア	0.06 (0-1)	0.06 (0-1)	0.18 (0-2)	0.18 (0-2)

*$p<0.05$, Wilcoxon signed rank 検定による
DIEPSS=Drug-Indiced Extrapyramidal Symptoms Scale
(Uchida et al ：J Clin Psychopharmacol 26 (in press), 2006 の第1表を許可を得て転載，一部改変)

考　察

（1）罹患率と処方との関連

本調査により，抗精神病薬投与中の患者における本発作の罹患率が3.25%であることが判明し，高力価抗精神病薬で治療中の場合の罹患率（3.91%）は，中・低力価抗精神病薬の場合（1.22%）よりも高いことが明らかになった．また，36.4%の患者で眼球上転発作を伴った．この結果は，本発作は抗精神病薬，特にドパミン受容体遮断作用の強い高力価抗精神病薬と関連があり，その一部はジストニアと関係があることを示唆している．また，我々の研究報告[7), 8), 16), 17)]を受けて，スペインで行われた本発作の罹患率調査[18)]によると，抗精神病薬による治療を受けているコーカサス人における本発作の罹患率は3.9%（4/103名）で，うち1名が眼球上転発作を有しており，我々の結果とほぼ同様であった．ゆえに，本発

作の罹患率，および本発作と眼球上転発作との関係は，人種差はないものと推測される．

本発作を有する患者はより社会機能が高く，罹病期間が短かった．この結果は，本発作の内容を詳細に説明するためには高い機能を要するために，実際には本発作を有していても機能が低いために説明できない患者がいた場合，我々がその存在を捕捉出来なかったため，見かけ上，本発作を有する患者の社会機能が高くなっている可能性も否定できない．本発作が社会機能の低い患者には起こらない可能性も否定はできないが，結論で記したように本発作は極めて多彩であり，そのような複雑な経験を機能の低い患者が言語化するのは困難なのかもしれない[9]．

本発作は抗精神病薬の副作用である可能性は高いが，発作群および非発作群の間で抗精神病薬の総投与量に有意な差を見出さなかった．しかし，副作用の頻度は投与量に必ずしも比例せず，むしろ各個体の脆弱性によることが多い．加えて，本発作を有さない患者は，既述のとおり機能が低いため，そのようなより重篤な患者はより多量の抗精神病薬で治療されている可能性も高い．ゆえに，発作を呈する患者は社会機能が高くもともと投与量が少ないために，罹患率と投与量の関係を分かりにくくしたのかもしれない．

（2）眼球上転発作との関連

本研究および過去の報告から，本発作と眼球上転発作の共通点をいくつか見出した．第一に，夕方から夜にかけて突然出現し，数分から数時間持続する，という特徴が挙げられる[2), 19), 20), 21)]．本研究で発作を呈した患者はすべて夕方から夜に症状を呈する一方，Mazurek[22]は急性ジストニアの80%以上が午後0時から午後11時の間に起こると報告した．第二に，両者に対する患者の対処行動，すなわち不快な感覚を軽減するために，臥床したり休養をとったりする行動が共通していた[2), 21), 23)]．第三に，両者の体験は，抗精神病薬の他の副作用と同様に，自我に受け入れがたく調和しない，すなわち自我違和的で不快である点が挙げられる[2), 6), 20), 23), 24)]．統合失調症による症状の場合は，比較的自我に調和する形で体験されるため，この点で異なる．よって，患者は本発作を原疾患による異常体験と明確に区別し，統合失調症に対する病識や病感のない患者でも，本発作の症状に関しては治療者に治療を求める場合が多い．第四に，両者共に，錐体外路症状を改善する抗パーキンソン病薬により軽減される[6), 20), 24)]．第五に，両者共に高力価抗精神病薬でより引き起こされる点が挙げられよう[20), 24)]．Swettら[25]によると，ジストニアの頻度は，高力価抗精神病薬であるハロペリドール，フルフェナジンで多く，低力価のクロルプロマジンで低かった．我々の結果では，本発作の罹患率は，高力価抗精神病薬治療群においてより高く，Swettらの報告に共通しているといえよう．

以上の多岐にわたる共通点から，本発作と眼球上転発作は何らかの共通の機序を有する可能性が示唆された．本発作を有する患者の36.4%が眼球上転発作を呈する結果は，この推測を支持しているといえよう．この両者において推測される共通する機序に関しては後述する．

（3）診断との関連

横断調査，縦断調査では発作を有する患者のすべてが統合失調症と診断されたが，結果の症例報告に示したように，非統合失調症患者2例で，抗精神病薬の投与期間中のみ本発作を呈した．両者とも，再投与により再度発作が出現しており，抗精神病薬との関連が強く疑われた．また，症例2では，1回目のエピソードでは本発作と眼球上転発作の両者を呈し，2回目は本発作のみが出現した．これらの結果から，本発作は抗精神病薬投与中であれば診断に関係なく起こり，また眼球上転発作とも強い関連があることが示唆された．

（4）薬物減量との関連

縦断研究において，抗精神病薬の減量により本発作は大幅に改善した．本発作は，統合失調症の症状の一つであるとみなされることがいまだ少なくないが，もしその仮説が正しければ，本発作の消退に伴い減量群では，PANSS評点，特に幻覚や妄想を評価する陽性尺度評点に改善が見られるはずである．しかし，減量群では，PANSS総点，およびその他の下位項目すべてにおいて有意な変化は認めなかった．減量群において，本発作が原疾患の変化無しに改善した事実は，発作が抗精神病薬の副作用である，という仮説を支持しているといえよう．また，抗精神病薬を平均41.3%減量したにもかかわらず，原疾患の悪化は一切見ず，再発することもなかった．これは本発作が抗精神病薬の過量投与の臨床上の指標になりうることを示している．対照群では，PANSS総合病理尺度において，26.6から27.2と微増したが，この程度の増加は臨床的には意味はなく，原疾患の自然経過における症状の動揺の範囲内といえるかもしれない．

また，DIEPSS総点は減量群で有意に改善し，下位項目ではジストニア評点のみが改善した．既述のとおり，本発作とジストニアの一型である眼球上転発作には共通点が多く，この結果はそれを補強したといえる．しかし，

ジストニアの中でなぜ眼球上転発作のみが本発作と関連しているは現時点では不明である．

（5）予測されるメカニズム

本発作は，抗精神病薬やジストニアとの関連が強いため，ドパミンがその病態生理において重要な役割を担っていることは明らかである．ドパミンが視覚処理の多くの段階で機能調整を行っている神経伝達物質であることは知られているが，ドパミンの欠乏はむしろコントラストの検出機能を障害する[26), 27)]．パーキンソン病患者のコントラスト検出機能の低下はL-dopaによって改善するが，抗精神病薬に代表されるドパミン受容体遮断薬の投与により再び低下することによっても明らかである．よって，本発作のメカニズムは，視覚処理レベルよりも，本発作と眼球上転発作の共通点に基づいて機序を推測したほうが妥当かもしれない．眼球上転発作を含めた抗精神病薬誘発性ジストニアの発生機序はいまだ明確ではないが，基底核がその病態生理において重要な役割を果たしていると考えられている[28)]．その部位におけるドパミン低下状態が大きく関与しているとされているものの，L-dopaが逆にジストニアを引き起こすことがあるように，単にドパミンの活動状態の高低のみで説明付けることは困難である[29)]．つまり，基底核におけるドパミン神経系の活動の高低のみに単純化することは出来ないが，その不均衡が抗精神病薬誘発性ジストニアに関与している，と考えられている．また，基底核は様々な機能を有し，運動機能のみならず，恐怖，嫌悪，不安，覚醒度などの感情にも影響することが報告されている[30-32)]．よって，ドパミンの不均衡により引き起こされた覚醒度の上昇が，視覚過敏および不快な感情を惹起しているかもしれない．ゆえに，抗精神病薬による基底核におけるドパミンの不均衡が，運動症状としての眼球上転発作を，感覚症状としての本発作を引き起こしている可能性が推測される．

（6）限界

第一に，減量研究が盲検ではないことがあげられる．ただし，我々は既述のように，我々の仮説が患者に伝わらないように配慮したため，患者は結果を予想できなかったと思われる．減量群の改善は劇的なものではあったが，今後更なる大規模なランダム化比較対照試験が望まれる．第二に，本発作を検出する妥当な手法が存在しないため，観察者バイアスを許した可能性がある．本発作のより洗練された診断基準が今後必要である．第三に，発作の頻度および持続時間が患者の自己報告によるため，正確さを欠いた可能性はある．しかし，一日中患者に付き添うことは実際無理であろう．第四に，減量研究において，減量の標的用量が標準化されていないことが挙げられる．抗精神病薬の副作用は必ずしも用量依存的ではなく，むしろ各個人に異なった閾値があるため，均一の減量手法を導入することができなかった．ゆえに，標的用量は現在及び過去の臨床症状に基づいて決定した．

（7）治療方法

抗精神病薬の減量により，現疾患の症状の悪化を見ること無しに，本発作は軽快または消失した．抗パーキンソン病薬によっても本発作は軽快するが，その薬剤によって消化器系副作用や認知障害といった新たな副作用を引き起こす可能性も否定できない．ゆえに，本発作の出現は，抗精神病薬の過量投与という臨床上の指標になりうる可能性があり，抗精神病薬の減量が治療上有用であると考えられる．

総　括

本発作が，統合失調症の症状ではなく，抗精神病薬の副作用であることを証明するために，まず，罹患率および他の付随症状に関して，聞き取り調査を行った．ついで，非統合失調症における本発作の症状経過を詳細に観察した．最後に，本発作を有する患者に処方されている抗精神病薬を減量し，それにともなう本発作の重症度の変化を調査，検討し，以下の結果を得た．

1．本発作の罹患率は，抗精神病薬が投与されている患者において，3.25%であり，高力価抗精神病薬治療中の場合，中・低力価に比較してより罹患率が高かった．また，本発作を有する患者の36.4%で眼球上転発作をともなった．

2．本発作は，抗精神病薬で治療を受けている場合，現疾患の診断に関わらず出現しうることが明らかになった．すなわち，非統合失調症患者においても本発作が出現することが認められた．

3．本発作を有する患者において，投与されている抗精神病薬を減量することによって，現疾患の悪化を見ることなしに本発作は，軽快または消失した．本発作は，抗精神病薬の過量投与の指標になりうる可能性が示唆された．

4．本発作は，症候学および抗精神病薬との関連において，眼球上転発作との数多くの共通点を有し，その責任病巣として基底核が関与している可能性が示唆された．

付録：罹患率調査における主剤の内訳

高力価抗精神病薬	N	中・低力価抗精神病薬	N
haloperidol	150	levomepromazine	23
risperidone	60	chlorpromazine	14
fluphenazine	18	perphenazine	10
bromperidol	17	sulpiride	8
pimozide	5	zotepine	6
spiperone	4	pipamperone	6
timiperone	2	mosapramine	4
		sultopride	3
		propericyazine	3
		thioridazine	2
		oxypertine	2
		moperone	1

謝　辞

本稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜りました慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室鹿島晭雄教授に深謝いたします．また，本研究を直接御指導頂いた翠星ヒーリングセンター総長八木剛平先生，慶應義塾大学医学部精神・神経科渡邊衡一郎講師に深く感謝いたします．さらに，終始御協力と御助言を頂いた大泉病院石井弘一院長をはじめ医局の先生方，井之頭病院鈴木健文先生に御礼申し上げます．

本研究の一部は，第11回日本臨床精神神経薬理学会（2001，広島），XXIII Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum（2002，Canada），第12回日本臨床精神神経薬理学会（2002，新潟）．第13回日本臨床精神神経薬理学会（2003，弘前）で発表した．

文　献

1) Stahl SM：Essential Psychopharmacology. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
2) 山口直彦,中井久夫：分裂病者における知覚混乱発作について．分裂病の精神病理14（内村幸雄編集）．東京大学出版会，東京，p. 295-314, 1985
3) 山口直彦：分裂病者の訴える知覚変容を主とする"発作"症状について．精神科治療学 1：117-125, 1986
4) 樋口久，清水徹男，菱川泰夫：知覚変容発作体験を伴った反復性「発作症状」を示した精神分裂病の2症例－「発作症状」の特徴と biperiden の効果．精神医学 30：1213-1219, 1988
5) 渡辺憲：抗精神病薬使用中にみられる発作性の知覚変容を中心とする症候群．精神科治療学 6：135-148, 1991
6) Higuchi H, Shimizu T, Hishikawa Y：Recurrent paroxysmal episodes characterized by perceptual alteration in three schizophrenic patients on neuroleptic medication. Psychiatry Clinical Neurosci 51：99-101, 1997
7) Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Yagi G, Kashima H：Antipsychotic-induced paroxysmal perceptual alteration. Am J Psychiatry 160：2243-2244, 2003
8) Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H：Antipsychotics-induced hypersensitivity of visual perception. Eur Psychiatry 2005
9) 渡辺憲：慢性期分裂病における眼球上転発作ならびに発作性知覚変容体験について．精神神経学雑誌 93：151-189, 1991
10) World Health Organization：The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research. WHO, Geneva, 1993
11) The American Psychiatric Association：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Ed. APA, Washington D.C., 1984
12) 稲垣中，稲田俊也，藤井康男，八木剛平，吉尾隆，中村博幸，山内惟光：向精神薬の等価換算．星和書店，東京，1999
13) Guy W：ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Department of Health, Education and Welfare, Washington DC, p. 217-222, 1976
14) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA：The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 13：261-276, 1987
15) 稲田俊也：薬原性錐体外路症状の評価と診断．星和書店，東京，1996
16) Uchida H, Suzuki T, Yamazawa R, Tomita M, Nemoto T, Kimura Y, Watanabe K, Imasaka Y, Kashima H：Reducing the dose of antipsychotic agents ameliorates Visual Hypersensitivity Attack：an ideal treatment option in terms of the adverse effect. J Clin Psychopharmacol 26：2006
17) Uchida H, Suzuki T, Tanaka KF, Watanabe K, Yagi G, Kashima H：Recurrent episodes of perceptual alteration in patients treated with antipsychotic agents. J Clin Psychopharmacol 23：496-499, 2003
18) Magarinos M, Carballo JJ, Garcia-Parajua P：Prevalence of paroxysmal perceptual alterations with antipsychotics. Presented at the 2005 annual meeting of American Psychiatric Association 2005
19) Bumpass ER, Knoll JM：Emotional Factors in Oculogyric Crisis. J Nerv Ment Dis 170：366-370, 1982
20) Raja M：Managing antipsychotic-induced acute and tardive dystonia. Drug Safety19：57-72, 1998
21) Ouvrier RA：Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation. Ann Neurol 4：412-417, 1978
22) Mazurek MF, Rosebush PI：Circadian pattern of acute,neuroleptic-induced dystonic reactions. Am J Psychiatry 153：708-710, 1996
23) Fahn S：Concept and Classification of Dystonia. Adv Neurol 50：1-8, 1988

24) van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS : Acute dystonia induced by drug treatment. BMJ 319 : 623-626, 1999
25) Swett C : Drug-induced dystonia. Am J Psychiatry 132 : 532-534, 1975
26) Masson G, Mestre D, Blin O : Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. Fundam Clin Pharmacol 7 : 449-463, 1993
27) Bodis-Wollner I : Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. Trends Neurosci 13 : 296-307,1990
28) Borison RL, Diamond BI : Neuropharmacology of the extrapyramidal system. J Clin Psychiatry 48 : 7-12, 1987
29) 寺尾安生，宇川義一：ジストニアの病態整理，脳と科学 24 : 821-827, 2002
30) Adolphs R : Neural systems for recognizing emotion. Curr Opin Neurobiol 12 : 169-177, 2002
31) Davis M, Shi C : The extended amygdala : are the central nucleus of the amygdala and the bed nucleus of the stria terminals differentially involved in fear versus anxiety? Ann N Y Acad Sci 29 : 281-291, 1999
32) Afifi AK : The basal ganglia : a neural network with more than motor function. Semin Pediatr Neurol 10 : 3-10, 2003