

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書

治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータベース構築に関する研究

分担研究者 須田 史朗（浜松医科大学子どもこころの発達研究センター・助教）

研究要旨

治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンの治療反応性と副作用発現の予測因子の解明を目的に、共同研究施設から得られた臨床データ、遺伝子解析用データをデータベース化して集中解析し、多施設共同研究として推進する。

A. 研究目的

クロザピンは治療抵抗性統合失調症に対する有効性が証明されている唯一の薬剤であるが、有効性は個人差があり無顆粒球症や心筋炎などの重篤な副作用発現の予測因子を解明し、安全なクロザピン療法を確立していくことが求められている。

B. 研究方法

本研究は、連結可能匿名化した臨床データを、国立肥前精神医療センターにデータベース化し、遺伝子解析用の血液サンプルを国立精神・神経医学研究センターで集中解析し、クロザピンの治療反応性と副作用発現の予測因子の解明研究を多施設共同研究として推進する。そして、これらのエビデンスに基づいた治療抵抗性統合失調症に対する適切、かつ効率的な日本人の治療ガイドラインを作成する。（倫理面への配慮）本研究は研究統括機関である群馬大学医学部倫理委員会で承認を取得しており、浜松

医科大学で倫理委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

研究初年度として、本研究の倫理委員会での承認を取得し、対象者のリクリートを行った。

D. 考察

本研究は研究に着手したばかりであるため、現時点ではまだ成果は得られていない。

E. 結論

本研究は研究に着手したばかりであるため、現時点ではまだ成果は得られていない。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：なし

1. 論文発表

【英文雑誌】

Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suda S, et al.
Searching for very early precursors of aut-

ism spectrum disorders: the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC). J DOHaD 1:158-73, 2010

Suda S, Takei N. Disturbed growth in early life and later neurocognitive development associated with psychiatric disorders. Handbook of Behavior, Food and Nutrition, Springer, 2011, chapter 100

2. 学会発表

Shimmura C, Suda S, et al. Dysregulation of glutamatergic biosynthetic pathway in subjects with autism. Neuroscience 2010, SanDiego, CA, USA, November 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

分担研究報告書

治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のためのデータベース構築に関する研究

[分担研究課題]

クロザピンの効果・副作用に関する研究

分担研究者 岸本 年史 (奈良県立医科大学精神医学教室・教授)

研究要旨

本研究は、治療抵抗性統合失調症にクロザピンを投与して経過を観察する一年間の追跡研究であり、連結可能匿名化した臨床および神経心理検査と遺伝子解析によって、その治療反応性と副作用発現の予測因子の解明を多施設共同研究するものである。また、本研究は以下のような特色がある。すなわち、本研究は、クロザピンの製造販売承認の要件に基づき、クロザピン適正使用委員会が定める運用手順を遵守し、Clozaril Patient Monitoring Service (CPMS)に登録された患者に対して、本研究の主旨を説明して、研究参加の同意を得てから行うものである。そして、製造販売企業とは全く独立した多施設からなる研究組織において、研究参加患者の登録や背景情報を入力して、データベースを構築し、多施設から得られた情報をもとに、統計学的解析を行い、その治療反応性と副作用発現についての予測因子を独自に解明するものである。なお、このデータベースには、臨床および神経心理検査と遺伝子解析によって得られる情報が、どちらも必須である。

A. 研究目的

本研究は、多施設間共同研究により、治療抵抗性統合失調症患者に対する非定型抗精神病薬クロザピン治療における臨床精神病理学的、および神経心理学的評価をデータベース化して基幹研究センターに集積して、研究者間で相互に利用できるようなシステムを構築するとともに、クロザピンの治療反応性や副作用

に関連する遺伝子を基幹研究センターに集積して解析することにより、日本人の統合失調者に対するクロザピン治療を安全、かつ有効に実施するための臨床的、生物学的マーカーを明らかにすることを目的としている。また、これらのエビデンスに基づいた治療抵抗性統合失調症に対する適切、かつ効率的な日本人の治療ガイドラインを作成し、わが国の重症精神障害者の保健・医療・福祉の向上に寄与する

ことを最終的な目標とする。

分担研究においては、治療抵抗性の統合失調症患者を対象とすることに加えて、急性期の患者へのクロザピン投与の効果を調査することとする。

B. 研究方法

クロザピンの製造販売承認要件に基づき、クロザピン適正使用委員会が定める運用手順にしたがって、登録された医師(精神科医、血液内科医、糖尿病内科医)・薬剤師のいる登録医療機関(ならびにこの登録医療機関と連携し、登録された精神科単科の医療機関)・薬局において、CPMSに登録された患者に対して、血液検査等の検査を実施しながらクロザピン療法を実施する対象者の同意を得て、本試験に参加して頂くので、本試験も CPMS 運用手順にしたがい、かつまた臨床試験委員会で承認された手順にしたがって本試験を実施する。

本研究は、多施設共同研究であり、前向き観察研究である。本研究は、通常の診療の範囲内で行う。

(患者選択基準)

下記の適格基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

(適格基準)

- 1) 15歳～80歳のクロザピン投与開始予定の治療抵抗性統合失調症患者でありCPMSに登録されている患者である。患者の選択基準はCPMS運用手順に従う。2009年7月から承認日までにクロザピン投与中の患者も対象とする。
- 2) 入院中、または入院予定の患者である。
- 3) 本試験の参加に関して同意が文書で得られる患者。

同意の能力を欠く等の患者、20歳未満患者

を対象とする場合には、代諾者が文書で同意が得られる患者。

(除外基準)

- 1) 統合失調症以外の精神疾患の合併のある患者
- 2) その他、医師の診断により対象として不適当と判断された患者

臨床評価

米国精神医学会の精神科診断面接マニュアル SCID-I に従って構造化診断面接を行う。次に臨床症状や副作用を評価するため PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale ; 陽性・陰性症状評価尺度), GAF (Global Assessment of Functioning Scale ; 機能の全体的評定尺度), 薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS (Drug-Induced Extrapyrarnidal Symptoms Scale) を行う。

C. 研究結果

これまで3例にクロザピンを投与し、症状評価と認知機能検査及び末梢白血球サンプル採取ができています。3例中、2例は治療抵抗性であり、1例は治療不耐性であった。治療抵抗性の1例のうち、1例は著効、1例は有効であった。治療不耐性の1例は白血球減少のため14週で中止となった。

中止となった1例の経過報告；

Clozapine を 12.5mg より開始し、経過をみながら漸増し投与開始後9週目に

Clozapine を 500mg へ増量。500mg へ増量後3週目で白血球数が $3600 / \text{mm}^3$ 、好中球

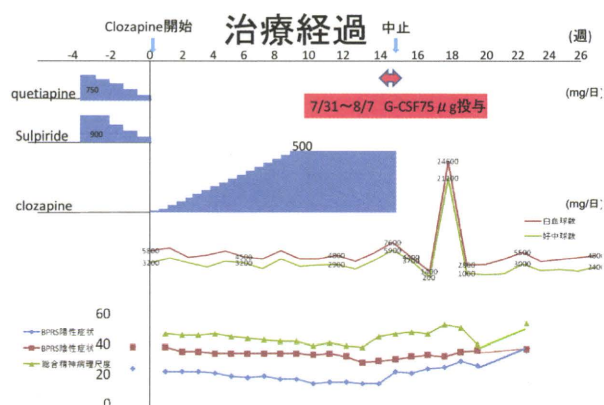
数 2000/mm³と顆粒球減少し、血液検査を週 2 回に増やした。500mg へ増量後 5 週目には白血球数が 1900 /mm³、好中球数 800 /mm³と好中球減少症を認め、中止基準(白血球 3,000 /mm³未満 又は 好中球 1,500 /mm³未満)に該当したため、Clozapine の投与を中止した。血液内科医と相談の上、経口抗菌薬 cefcapene300mg の継続、抗真菌薬 fluconazole200mg の投与を開始した。その後も白血球数が 1600 /mm³、好中球数 300/mm³とさらに減少し、無顆粒球症となったため filgrastim(G-CSF 製剤)75μg 皮下注射を連日行い、患者は個室隔離しクリーン対応とした。

内科医共観のもと厳重な全身管理をおこない、Clozapine の投与を中止後 2 週目には白血球数が 3000 /mm³、好中球数 900/mm³と回復し始めたため filgrastim を終了した。

Clozapine の投与を中止後 3 週目には全身状態が安定したため抗生剤、抗真菌剤の投与を終了した。

精神症状としては Clozapine を 500mg へ増量後、疎通性の著明な改善と病識の獲得が得られたものの Clozapine 中止後、幻聴や被害妄想、言動の解体などの陽性症状は増悪し、拒絶性も増した。Quetiapine1200mg を投与したが、裸で部屋を歩き回ったり、トイレに物を詰める、「カッターナイフが 5000 本あります」と訴えるなど病的体験は活発であった。その後 Risperidone 15mg、Perospirone24mg、Zotepine300mg、Haloperidol20mg を追加投与したが、精神状態の改善は認めなかった。

<経過図>



考察

- 本症例においては Clozapine 開始後、攻撃性の減少、疎通の改善を認めたが、開始 14 週後に好中球減少を呈し、投与中止となった。
- 血液内科医との速やかな連携のもと、治療を行い、重篤な感染症は防げたが、Clozapine の中止は余儀なくされた。
- Clozapine 中止後、攻撃性の増悪、解体した行動の再燃を認め、様々な抗精神病薬を最大量投与したが、著大な改善は認めなかった。
- 今後は ECT 治療が選択肢として挙げられる。
- 改めて治療抵抗性統合失調症に対する Clozapine の効果を実感した。

E. 結論

これまでにクロザピンを 3 例に使用し、症状評価、認知機能検査及び末梢白血球サンプル採取を行った。引き続き治療導入例を増やし、得られたデータの解析を行う。

F. 健康危険情報：無顆粒球症（1例）

G. 研究発表

近畿精神神経学会 2011.2.19

Clozapineにて著名な改善を認めたが、無顆粒球症を呈し中止を余儀なくされた1例
服部 麻子、釜田 善和、木村 豪、後藤
晴栄、鳥塚 通弘、岸本 年史

分担研究報告書

治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略のための
データベース構築に関する研究

〔分担研究課題〕クロザピン導入の手順とその経済効果に関する研究

分担研究者 塚田和美 (国立国際医療研究センター国府台病院・副院長)

研究協力者 榎本哲郎 (国立国際医療研究センター国府台病院・医長)

伊藤寿彦 (国立国際医療研究センター国府台病院・医長)

研究要旨

国府台病院は平成13年にクロザピンの後期Ⅱ相試験を開始し、全国で77例の登録症例中、14例を受け持ったが、うち5例が白血球減少症などにより脱落した。クロザピンが平成21年7月に市販されるに伴い、同院では同年6月から7月にかけて、精神科医師8名、薬剤師12名及び看護師9名が「クロザリル講習会」を受講し、Clozaril Patient Monitoring Service(CPMS)への登録を行い、さらに19例の市販後症例を登録した。平成23年3月23日現在、そのうち7例が入院中、9例が外来通院中であり、3例が副作用にて投与を中止された。

クロザピンの利点の1つに修正電気けんれん療法(mECT)が不要になることがあり、年間のmECT実施件数は平成20年(562件:100%)に比し、21年(357件:64%)、22年(349件:62%)と、大幅な減少を示した。

全国へのクロザピンの導入により、さらに在院期間の延長や外来診療時間の増加が予測され、医療費削減の効果は著しいものの、病院の負担は増加するであろう。入院・外来とも、「クロザピン管理料」などの保険点数の新設が望まれる。

A. 研究目的

国府台病院におけるクロザピン導入による治療効果及び医療経済に関する影響について明らかにする。この報告が今後、本邦の精神科医療機関におけるクロザピ

ンの導入と普及の一助となるものと考え

B. 研究方法

クロザピンは1970年代に、すでに本邦

においても開発中であったが、フィンランドでの無顆粒球症例の報告を受けて中止となった。その後、海外では CPMS の管理下において、治療抵抗性統合失調症を対象として使用されるに至った経緯が考慮され、1995 年に国内で再開発が開始された。当院は 2001 年の後期第Ⅱ相試験から参加し、全国の 77 症例中、14 症例を担当した。また市販後臨床試験においては現在、19 例を登録している。

それゆえ本研究は、当院における治験及び市販後臨床試験に関する豊富な資料などを用いて記述的に報告する。

C. 研究結果

(1) 治験

当院における後期第Ⅱ相試験の継続例 9 例は全員、現在外来で維持されており、全般改善度(CGI-I)にて著明改善 4 例、中等度改善 4 例、軽度改善 1 例であった(表 1)。5 例が治験中に中止となったが、2 例が白血球減少症、1 例が左心室収縮能低下、1 例が効果不十分(罹病期間 22 年の慢性欠陥状態で、充分量のクロザピンを投与したにも関わらず、病状は不変であった)、また 1 例が同意を撤回した(服薬は希望したが頻繁な採血を拒否した)(表 2)。

頭書の 9 例は長期継続試験に移行し、2009 年 7 月にクロザピンが販売開始となった後に、CPMS に登録された。

同年 6 月から 7 月にかけて、当院の精神科医師 8 名、薬剤師 12 名及び看護師 9 名が「クロザリル講習会」を受講し、web 上で試験を受け、合格した後に CPMS への登録を行った。また当院には血液内科の常勤医が居らず、白血球減少症の際の治療協力施設を、同じセンター内の国立国

際医療研究センター病院に依頼し、双方の病院長どうしで覚書を取り交わした。

(2) 市販後臨床試験

市販後臨床試験には平成 23 年 3 月 23 日現在、19 例が新たに登録された。そのうち 7 例が入院中、9 例が外来通院中であり、3 例が投与を中止された(表 3、4、5)。外来の 9 例中、CGI-I にて著明改善は 3 例、中等度改善は 5 例、軽度改善は 1 例であった。入院の 7 例は、投与開始間もないことを意味するが、そのうちの 2 例は、すでに中等度改善を示しており、また 4 例は軽度改善を示している。1 例は投与開始後 0 カ月で、まだ不変である。中止の 3 例は、男性 2 例が好中球減少症によるものであり、女性 1 例は薬疹によるものである。

(3) 精神医療への影響

クロザピンの導入により、医療内容に変化が認められた。

2008 年 3 月から 2011 年 3 月までの当院の mECT 実施件数は平成 20 年(562 件:100%)に比し、21 年(357 件:64%)、22 年(349 件:62%)と減少した(表 6)。

また、「クロザピン適正使用ガイドランス」によれば「原則として投与開始 18 週まで入院とし、条件によっては投与後 4 週目以降で退院できる」とされており、在院期間の延長が危惧されたが、精神科病棟全体としての平均在院日数は 80 日前後であったのが、直近 3 カ月(2010 年 12 月 - 2011 年 2 月)では 70.4 日で、むしろ短縮傾向にあった。

外来に要する診療時間は血液モニタリングの実施などにより、担当医の実感としては通常の患者の 4 倍程度とのことである。

D. 考察

(1) 白血球減少症

当院で経験した 33 症例中 4 例 (12%) が白血球減少症などにより中止を余儀なくされた。国内臨床試験 77 例中、10 例 (13%) に白血球減少症など (好中球減少症と無顆粒球症を含む) が発現したと報告されているので、当院における発現率は特に高いとは思われない。ただし国際比較ではアメリカ 99,502 例中 3,313 例 (3.3%)、イタリア 2,404 例中 38 例 (2%)、オーストラリア 4,061 例中 97 例 (2.3%)、韓国 2,151 例中 138 例 (6%) となっており、日本と韓国に症例が多いことから、一見、人種間による差異があるように思われる。ただし日本の症例数が極端に少ないための偏り、あるいは日本ではまだ、クロザピンの使用に習熟していないなどの反論があり得る。

現在、国府台病院の登録医は白血球の減少傾向のある患者に対し、クロザピンの投与量を極めて緩徐に増加させる手法により、中止基準をクリアするという試みを実施している。

(2) 不変例

当院の不変例 1 例は、当時 35 歳の男性であり、早期に発症して 22 年の病歴を持ち、発病間もないころからすでに慢性欠陥状態の病像を呈しており、この状態は治験開始まで軽快せずに持続していた。このような症例は、さすがに不変例となるものと考えられる。

それゆえ、できるだけ早期にクロザピンの使用を開始することが肝要と思われる。

(3) 修正電気けいれん療法

mECT 実施件数の極端な減少は 2009 年

12 月から認められる。この時期からクロザピンの市販後症例に、少なくとも 5 例の mECT 頻繁利用者が組み込まれた。メンテナンス mECT を受けていたもの 2 例、頻繁に再発を繰り返し、その都度 mECT で改善したもの 3 例である。クロザピンの利点は従来語られていたように、錐体外路系副作用が出にくく、かつ鎮静効果が強いのみでなく、mECT を不要にするという医療経済効果にもあると言える。ただしこの効果は医療機関にとっては逆に、経営的負担となる。

(4) その他の負担

当科では病床全体の運用により、平均在院日数はむしろ短縮したが、通常は平均在院日数が延長することが予測される。

またクロザピクリニックを経済的に保証する保険点数は現在のところ、まだない。

したがって入院症例、外来症例とも、クロザピン管理料のような保健制度での保証がなければ、クロザピンの全国への普及は困難と思われる。今後は当院の収支の実態を調査することにより、保険点数新設を提言する必要があるだろう。

E. 結論

全国へのクロザピンの導入により、在院期間の延長や外来診療時間の増加が予測され、医療費削減の効果は著しいものの、病院の負担は増加するであろう。入院・外来とも、「クロザピン管理料」などの保険点数の新設が望まれる。

G. 参考文献

(1) 日本臨床精神神経薬理学会クロザピン検討委員会編：クロザピン適正使用

ガイドンス

(2) 内田裕之、渡邊衡一郎、八木剛平：
治療抵抗性概念を軸とした clozapine の
歴史的意義：臨床精神薬理 6:3-9, 2003

表1 症例一覽

症例	性別	年齢	DSM-IV 分類	罹病 期間	前治療薬	反応性不良 or 耐容性不良	CLZ 開始時 入院期間	CLZ 維持量 (mg)	効果	入退院
1	女	47	妄想型	10	リスペリドン オランザピン	反応性不良	3ヵ月	250	中等度	外来
2	男	49	妄想型	29	リスペリドン クエチアピン	反応性不良	22年 4ヵ月	450	中等度	外来
3	女	46	妄想型	24	リスペリドン オランザピン	反応性不良	2ヵ月	450	軽度	外来
4	女	40	妄想型	19	リスペリドン オランザピン	反応性不良	3ヵ月	350	著明	外来
5	女	44	妄想型	16	スルトピリド オランザピン	耐容性不良	3ヵ月	350	著明	外来
6	男	39	分類不能型	11	クエチアピン オランザピン	反応性不良	2ヵ月	450	中等度	外来
7	男	43	妄想型	25	クエチアピン オランザピン	反応性不良	5ヵ月	600	著明	外来
8	男	36	分類不能型	11	ハロペリドール インプロメシ	反応性不良	0ヵ月	325	著明	外来
9	女	57	分類不能型	27	ハロペリドール ペロスピロン	耐容性不良	0ヵ月	500	中等度	外来

表2 症例一覽

症例	性別	年齢	DSM-IV 分類	罹病期間	前治療薬	反応性不良 or 耐容性不良	CLZ 開始時 入院期間	中止理由	CLZ 中止日 (日目)	効果 (BPRS total)	入退 院
A	女	52	緊張型	7	オランザピン スルピリド レボメプロマジン	反応性不良	1ヵ月	白血球減少 (2800/mm ³)	16 (投与量50mg/ 日)	62→ 56	中止
B	男	35	妄想型	22	クエチアピン レボメプロマジン	反応性不良	3ヵ月	効果 不十分	84 (600mg/日 より漸減中止)	不変	中止
C	女	51	妄想型	27	オランザピン クエチアピン	耐容性不良	4年4ヵ月	白血球減少 (2800/mm ³) 悪性症候群	110 (投与量 100mg/日)	81→ 55	中止
D	男	27	解体型	7年 9ヵ月	リスペリドン オランザピン	反応性不良	1年8ヵ月	左心室 収縮能低下	134 (125mg/日より 漸減中止)	49→ 60	中止
E	女	29	妄想型	8年 1ヵ月	オランザピン クエチアピン	耐容性不良	0.2ヵ月	同意の撤回	224 (150mg/日)	54→ 30	中止

表3 症例一覽

市販後新規

症例	性別	年齢	DSM-IV 分類	罹病 期間 (年)	前治療薬	反応性不良or 耐容性不良	CLZ 開始時 入院期間	CLZ 維持量 (mg)	効果	入退院
10	男	24	妄想型	8	リスペリドン オランザピン	反応性不良	0カ月	500	著明	外来
11	女	30	妄想型	11	リスペリドン クエチアピン	反応性不良	0カ月	600	著明	外来
12	男	42	妄想型	23	リスペリドン オランザピン クエチアピン	反応性不良	0カ月	400	中等度	外来
13	女	56	妄想型	19	リスペリドン オランザピン アリピプラゾール	反応性不良	0カ月	250	中等度	外来
14	男	34	妄想型	17	アリピプラゾール オランザピン	反応性不良	4カ月	600	中等度	外来
15	女	45	緊張型	28	オランザピン ゾテピン	反応性不良	1カ月	500	著明	外来



表4 症例一覽

市販後新規

症例	性別	年齢	DSM-IV 分類	罹病 期間 (年)	前治療薬	反応性不良 or 耐容性不良	CLZ投与 開始時 入院期間	CLZ 維持量 (mg)	効果	入院
16	女	71	分類不能型	41	リスペリドン アリピプラゾール	反応性不良	0ヵ月	350	中等度	外来
17	男	34	妄想型	15	クエチアピン アリピプラゾール	反応性不良	0ヵ月	0	軽度	中止
18	女	43	妄想型	25	クエチアピン オランザピン	反応性不良	0ヵ月	600	中等度	外来
19	男	52	妄想型	32	スルトピリド ペロスピロン	反応性不良	2ヵ月	600	中等度	入院
20	男	32	妄想型	14	リスペリドン オランザピン	反応性不良	0ヵ月	0	不変	中止
21	女	41	分類不能型	23	リスペリドン オランザピン	反応性不良	0ヵ月	600	中等度	入院
22	女	35	妄想型	8	オランザピン リスペリドン	反応性不良	0ヵ月	0	軽度	中止
23	女	38	妄想型	23	アリピプラゾール スルピリド	反応性不良	0ヵ月	225	不変	入院

※症例26データは提示せず



独立行政法人国立国際医療研究センター国府台病院

表5 症例一覽

市販後新規

症例	性別	年齢	DSM-IV 分類	罹病 期間 (年)	前治療薬	反応性不良 or 耐容性不良	CLZ投与 開始時 入院期間	CLZ 維持量 (mg)	効果	入退院
24	女	43	分類不能型	19	ハロペリドール クエチアピン	反応性不良	0カ月	450	軽度	外来
25	男	52	解体型	30	オランザピン クエチアピン	反応性不良	0カ月	600	軽度	入院
26	女	29	妄想型	8	アリピプラゾール オランザピン	反応性不良	0か月	175	軽度	入院
27	女	69	緊張型	20	リスペリドン アリピプラゾール	耐容性不良	1か月	75	軽度	入院
28	男	45	妄想型	24	リスペリドン ペロスピロン	反応性不良	0か月	12.5	軽度	入院

※症例26データは提示せず



独立行政法人国立国際医療研究センター国府台病院

治療抵抗性統合失調症に対する
治療戦略のためのデータベース構築に関する研究

〔分担研究課題〕 クロザピン臨床データ WEB 登録システムの構築

分担研究者 黒木俊秀（国立病院機構肥前精神医療センター・臨床研究部長）

研究要旨

本研究は、日本人におけるクロザピンの治療反応性と副作用発現の予測因子を解明し、安全なクロザピン療法を確立していくことを目的として、我が国におけるクロザピン投与患者の臨床データを蓄積し、データベース化するとともに治療反応性関連遺伝子の解析を多施設間共同研究として実施される。初年度は、クロザピン投与患者の臨床データを WEB 上に登録するためのシステムの設計および製作を行った。本研究の実施について、2010 年 10 月に肥前精神医療センター臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。データベースを設計後、(株) MOM テクノロジーに製作を依頼した。臨床データ WEB 登録システムは、2011 年 1 月までに最初のバージョンが完成し、WEB 上にてデータ入力が可能となり、その略称を DB-STReSS (Database for Strategic Treatment of Resistant Schizophrenia Study) と呼称することとした。今後、各分担研究者の施設からのクロザピン投与患者の臨床データ登録が進むことが期待される。

A. 研究目的

治療抵抗性統合失調症に対する有効性が唯一証明されている抗精神病薬クロザピンがわが国にも 2009 年導入されたが、クロザピンの有効性は個人差、人種差があり、また、重篤な無顆粒球症や心筋炎などの副作用があることから、日本人におけるクロザピンの治療反応性と副作用発現の予測因子を解明し、安全なクロザピン療法を確立していくことを目的とし

て、我が国におけるクロザピン投与患者の臨床データを蓄積し、データベース化するとともに治療反応性関連遺伝子の解析を多施設間共同研究として実施する。

本研究は、これらのエビデンスに基づいた治療抵抗性統合失調症に対する適切かつ効率的な日本人の治療ガイドラインを作成し、わが国の重症精神障害者の保健・医療・福祉の向上に寄与することを最終的な目標とする。

初年度は、クロザピン投与患者の臨床データを WEB 上に登録するためのシステムの設計および製作を行った。

B. 研究方法

下記の研究方法に一致したデータベースの設計を行い、(株) MOM テクノロジー九州支社ヘルスケアシステム部 (〒810-0042 福岡市中央区赤坂 1-16-10 電通福岡ビル) に製作を依頼した。

(研究方法の概要)

クロザピンによる治療を開始する、あるいは継続して同薬の投与を受けている治療抵抗性統合失調症患者を対象に、投与前、服薬開始後 4 週、12 週、26 週、および 52 週に各々臨床症状(PANSS)、全般的機能(GAF)、臨床的全般改善度(CGI-C)、認知機能(BACS-J)、副作用(UKU 副作用評価尺度)等の評価を行い、かつ静脈血を採血する(投与前に末梢血 26ml、4 週後、26 週後、および 52 週後にも 5ml を通常の方法で採取する、また継続投与の患者は初回のみ採血)。連結可能匿名化した臨床データは国立肥前精神医療センター臨床研究部が管理運営する WEB サイトに入力してデータベース化するとともに、遺伝子解析用の血液試料は国立精神・神経医学研究センターにおいて集中解析し、クロザピンの治療反応性と副作用発現の予測因子の解明を多施設共同研究で推進する。

C. 研究結果

本研究の実施について、2010 年 10 月 28 日に開催された肥前精神医療センター臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。

WEB 上でのデータ入力の方法は、各分

担研究者に割り当てられた ID とパスワードにて WEB データベース画面にログインして、患者データを登録する方式とした。WEB 上では、患者の個人情報是最小限の一次情報(性別、生年月日等)を除いて連結可能匿名化される。データベース管理者より登録確定を通知後、各患者の臨床評価データを入力することとした。以上の方法を採用した臨床データ WEB 登録システムは、2011 年 1 月までに最初のバージョンが完成し、WEB 上にてデータ入力が可能となった。

登録システムの完成に伴い、その略称を DB-STReSS (Database for Strategic Treatment of Resistant Schizophrenia Study) と呼称することとした。

DB-STReSS のユーザー(分担研究者)用の運用手順マニュアルを資料として添付する。

D. 考察

本研究は、治療抵抗性統合失調症に関連する臨床症状、認知機能、治療反応性、生物学的マーカー等を明らかにし、その治療戦略に役立てようというのが目的である。こうした研究は欧米では既に 20 年近く前から行われているが、民族差が認められており、わが国が独自に研究を進める意義は大きい。

DB-STReSS の運用手順については、既に分担研究者に報告済みであるが、一部修正の必要性を指摘されており、今後、迅速な改訂を行う予定である。

また、認知機能評価検査である BACS-J についても、検査キットの購入および評価者研修を実施する必要があるだろう。

今後は、各施設の研究倫理審査会の承

認を得た分担研究者より WEB 上へのデータ入力が進むと期待されるが、まずは既にクロザピンを継続投与中の患者について臨床データの登録を促したい。

なお、既にクロザピン治療に導入しながら、効果不十分、あるいは重篤な副作用のために投与を中止された症例が全国で10~20例あると推定される。本研究の本来の目的を考えると、そのようなクロザピン治療抵抗性、ないし不耐性症例のデータも組み込むべきと考えられる。この点については、現在、後方視的研究の実施を検討中である。

E. 結論

我が国におけるクロザピン投与患者の臨床データを蓄積し、データベース化するとともに治療反応性関連遺伝子の解析を多施設間共同研究として実施するために、初年度は、クロザピン投与患者の臨床データを WEB 上に登録するためのシステムの設計および製作を行った。本研究の実施について、肥前精神医療センター臨床研究倫理審査委員会の承認を得た後、データベースを設計後、(株) MOM テクノロジーに製作を依頼した。その結果、臨床データ WEB 登録システムが、2011年1月までに最初のバージョンが完成し、DB-STReSS (Database for Strategic Treatment of Resistant Schizophrenia Study) と呼称する WEB 上にてデータ入力が可能となった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

Kuroki T, Nakahara T (2010)

Pharmacological basis for the neurocognitive effect of atypical antipsychotic drugs.

Clinical Psychopharmacology and

Neuroscience 8(1): 10-20

【邦文雑誌・単行本】

岩永英之, 橋本喜次郎, 佐藤康博, 中川伸明, 館 雅之, 武藤岳夫, 吉森智香子, 佐伯祐一, 黒木俊秀 (2010) Clozapine 投与にて水中毒にもなう行動制限をなくすことができた慢性期解体型統合失調症の1例. 臨床精神薬理 13(3): 646-648

中川伸明, 佐伯祐一, 橋本喜次郎, 黒木俊秀 (2010) Clozapine により発症後初めて家庭での生活が長期維持できた1例. 臨床精神薬理 13(3): 649-653

佐伯祐一, 館 雅之, 中川伸明, 岩永英之, 橋本喜次郎, 黒木俊秀 (2010) 気分の易変性と衝動行為に clozapine が著功した統合失調症の1例. 臨床精神薬理 13(3): 666-671

石郷岡 純, Meltzer HY, 村崎光邦, 中込和幸, 黒木俊秀 (2010) 座談会—Clozapine の実像に迫る—Meltzer 先生を囲んで. 臨床精神薬理 13(9): 1799-1812

児島正樹, 黒木俊秀 (2011) 治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略—非定型抗精神病薬の役割—. 石郷岡 純, 岡崎祐士, 樋口輝彦(eds): 統合失調症治療の新たな

ストラテジー—非定型抗精神病薬による
アプローチ. pp190-197, 先端医学社,
東京

2. 学会発表 なし

3. その他

黒木俊秀 (2010) 書評—川上宏人, 松浦
好徳著「多飲症・水中毒 ケアと治療の
新機軸」. 精神医学 52: 829

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

クロザピン治療反応性に関する薬理遺伝学的研究

分担研究者 功刀 浩

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第三部・部長

研究要旨

クロザピンは治療抵抗性の統合失調症に対する有効性が二重盲検試験で証明された唯一の抗精神病薬であるが、治療に反応しない者や重篤な副作用を生じる者が存在する。本研究の目的は、クロザピンによる治療患者のデータベースを構築し、治療反応性（効果、副作用）と関連する遺伝子、遺伝子発現マーカーを同定することを目的とする。それによって、効率的で薬害の少ないオーダーメイド医療が必現することが期待される。

本年度は2回の班会議に出席し、プロトコールについて話合うと共に、倫理審査委員会への申請を行った。23年度からゲノムDNA収集、mRNA収集が開始され、遺伝子解析が開始されることが見込まれる。

A. 研究目的

統合失調症に対する抗精神病薬療法の著しい進歩にも関わらず、治療抵抗性統合失調症が30%程度存在し、社会復帰阻害因子となっている。2009年、我が国に導入されたクロザピンは治療抵抗性の統合失調症に対する有効性が二重盲検試験で証明された唯一の抗精神病薬である。しかし、クロザピンの有効性は治療抵抗性症例の約半数程度に止まり、また重篤な副作用が出現することもある。そこで、

ゲノムDNAや末梢血mRNAによる比較的容易に入手できる客観的指標によって、クロザピンへの治療反応性や副作用の予測ができるようになれば、クロザピン療法の治療ガイドラインを作成することができ、その意義は大きい。事実、クロザピンの治療反応性を規定する遺伝子として、同薬剤が作用する受容体の遺伝子多型について多くの研究報告がなされており、ドーパミンD3受容体、セロトニン受容体(5-HT2Aや5-HT2C)、ヒスタミン系受容体(H2受容体)との関連が示唆され