

201122078A

厚生労働科学研究費補助金  
障害者対策総合研究事業(精神障害分野)

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  
(課題番号 H22-精神-一般-010)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三國 雅彦  
(群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

平成24(2012)年 3月

厚生労働科学研究費補助金  
障害者対策総合研究事業(精神障害分野)

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  
(課題番号 H22-精神-一般-010)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三國 雅彦  
(群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

平成24(2012)年 3月

# 目 次

## I. 総括研究報告

研究代表者 三國雅彦	1
------------	---

## II. 分担研究報告

1. クロザピン臨床データの調査研究 三國 雅彦	9
2. クロザピンによる統合失調症の認知改善効果の神経生理学的研究 神庭 重信	15
3. Clozapine投与時のパーキンソン症状の出現と効果の関連について 寺尾 岳	18
4. 末梢白血球遺伝子発現と認知機能検査を利用したクロザピンの反応性 および副作用の予測 大森 哲郎	20
5. 治療抵抗性統合失調症に対する臨床薬理学的研究 伊藤 千裕	23
6. 治療抵抗性統合失調症の画像研究 伊豫 雅臣	27
7. 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 武田 雅俊	37
8. クロザピンの薬物濃度と喫煙の関係について：文献的考察 兼子 直	46
9. 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 米田 博	51
10. クロザピン内服中の統合失調症患者に対する心理教育の効果検討 石郷岡 純	55
11. 臨床評価、神経心理、MRI (DTI)、遺伝子マーカー 車地 暁生	58
12. クロザピン非反応性の臨床及び生物学的指標の探索 岡崎 祐士	65
13. 治療抵抗性統合失調症の鑑別診断について 三邊 義雄	70

1 4.	臨床評価、神経心理、MRI (DTI)、遺伝子マーカー	7 3
	染矢 俊幸	
1 5.	統合失調症の社会認知障害、事象関連電位異常に対するクロザピンの効果についての研究	8 0
	小山 司	
1 6.	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	8 6
	清水 徹男	
1 7.	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	9 3
	岩田 泰秀	
1 8.	クロザピンの効果・副作用に関する研究	9 6
	岸本 年史	
1 9.	Clozapine治療の費用効果の検証	9 9
	伊藤 寿彦	
2 0.	クロザピン臨床データWEB登録システムの構築	1 0 3
	黒木 俊秀	
2 1.	クロザピン治療反応性に関する薬理遺伝学的研究	1 0 9
	功刀 浩	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	1 1 5
IV.	研究成果の刊行物・別刷	1 2 5

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）

平成 23 年度統括研究報告書

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

主任研究者 三國 雅彦（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野教授）

分担研究者

神庭 重信（九州大学医学研究院精神病態医学分野・教授）

寺尾 岳（大分大学医学部 精神神経医学講座・教授）

大森 哲郎（徳島大学徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野教授）

伊藤 千裕（東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野・准教授）

伊豫 雅臣（千葉大学大学院医学研究院精神医学・教授）

武田 雅俊（大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・教授）

兼子 直（弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座・教授）

米田 博（大阪医科大学総合医学講座神経精神医学教室・教授）

石郷岡 純（東京女子医科大学 精神医学教室・主任教授）

車地 暁生（東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野・准教授）

岡崎 祐士（東京都立松沢病院・院長）

三邊 義雄（金沢大学医薬保健研究域医学系脳情報病態学・教授）

染矢 俊幸（新潟大学教育研究院医歯学系・教授）

小山 司（北海道大学大学院医学研究科精神医学分野・教授）

清水 徹男（秋田大学大学院医学系研究科精神医学講座・教授）

岩田 泰秀（浜松医科大学医学部附属病院精神科神経科・講師）

岸本 年史（奈良県立医科大学精神医学教室・教授）

伊藤 寿彦（国立国際医療研究センター国府台病院・医長）

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）

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）

## 研究協力者

中島 豊爾（地方独立行政法人岡山精神科医療センター）

村上 優（独立行政法人国立病院機構琉球病院）

内村 直尚（久留米大学病院精神神経科）

兼本 浩祐（愛知医科大学精神科講座）

渡邊 義文（山口大学医学部付属病院精神科）

藤井 康男（山梨県立北病院）

岩田 仲生（藤田保健衛生大学医学部精神科）

朝田 隆（筑波大学大学院人間総合科学研究科精神病態医学分野）

住吉 太幹（富山大学医学部神経精神医学）

鬼塚 俊明（九州大学病院精神科神経科）

本村 啓介（九州大学病院精神科神経科）

三浦 智史（九州大学医学研究院精神病態医学分野）

藤崎 美久（千葉大学大学院医学研究院精神医学）

新津 富央（千葉大学大学院医学研究院子どものこころの発達研究センター）

松澤 大輔（千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学）

白山 幸彦（帝京大学ちば総合医療センターメンタルヘルス科）

榎本 哲郎（国立国際医療研究センター国府台病院）

野中俊宏（東京都立松沢病院）

奥山 発（東京都立松沢病院）

林 直樹（東京都立松沢病院）

## A.研究の概要

非定型抗精神病薬のリスペリドン、オランザピンなどの導入により、錐体外路性副作用の少ない統合失調症の薬物療法が確立し、しかも多職種チームの心理社会的療法とこれらの薬物療法との包括的療法が導入されるようになって、統合失調症治療は大きく進歩している。しかし、抗精神病薬療法に抵抗性の統合失調症は約10～30%程度存在しており、精神科医療・福祉を推進するうえで、大きな障壁となっている。この治療抵抗性統合失調症に対する有効性が二重盲験試験で証明されている唯一の抗精神病薬であるクロザピンは重篤な副作用（無顆粒球症、心筋炎、糖尿病など）のためにわが国での導入が遅れていた

が、血液モニタリングシステムを確立すること、認定治療施設で治療することなどを条件に、平成21年7月に上市された。しかし、クロザピンの有効性は治療抵抗性症例の30～60%に止まると言われているので、クロザピン治療に反応する症例、副作用のリスクの低い症例を選択できるようにすることが求められているが、世界的にみてもクロザピン療法への反応性や副作用発現に関するバイオマーカーの探索研究は確定的な知見に乏しい現状にある。

そこで、本研究は各研究機関の臨床研究倫理委員会の承認を得て、書面で同意の得られた症例について、クロザピンを使用する前と治療経過中に臨床精神病理学的評価や神経心理学的評価を実施し、これらの臨床データを各施設から基幹研究センターに移してデータベース化し、相互に利用できるシステムの構築を図って来た。一部ではあるが、ようやくその解析結果を報告でき、とくに、その有効性の解析結果は本邦初である。また、薬物代謝や病態に関連する遺伝子の解析や非侵襲的脳画像解析を実施して、これらの成績と治療反応性や副作用発現との関連の解明を図っており、遺伝子サンプルを基幹研究センターに集積して解析する計画である。しかし、まだ、遺伝子サンプルの集積が少数例のため、分担研究施設からの個別の報告に留まっている。欧米では既に20年前から推進されている研究ではあるが、民族差が知られており、わが国が独自に研究を進める意義は大きい。本研究はこのデータベースを基にして、治療反応性や副作用発現と遺伝子多型との関連や脳機能画像、末梢臨床指標との関連を明らかにしようとするものであり、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ための基礎資料を提供するものであり、重症精神障害者の保健・医療の向上に寄与することを目指している。

## B.研究成果

### (a) クロザピン療法の有効性や副作用発現などの診療実態に関する調査研究

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構築は国立肥前精神医療センター臨床研究部長の黒木が主に担当し、連結可能匿名化した臨床データを WEB 登録するシステムは、平成 23 年 8 月からデータ入力が可能となった。今年度はこの時点から年度末までの新規クロザピン導入患者を黒木が解析して報告している。一方、治験からの継続症例や平成 21 年 7 月の上市後の症例の臨床データの WEB 登録が遅れているため、平成 23 年 11 月にこれらの症例を含めたアンケート調査を実施し、約 200 症例の解析結果を三國が報告している。両者の異同を比較すると、アンケート調査では 10%以上の副作用による中止症例が存在しているが、WEB 登録データでは副作用による中止症例はないなど、上市以来 2 年間の経験の積み重ねを伺い知ることができるとともに、両報告はともに、それぞれの全対象の 30～40%がクロザピンで中等度以上の改善を示すことを明らかにしている。黒木の報告を要約すると、1) 患者背景は、大部分が妄想型統合失調症（平均罹病期間 13.4 年）であり、前投与薬（平均 CPZ 換算力価 789 mg/day）に対する反応性不良がクロザピンの投与理由であった、2) PANSS による臨床症状の評価では、投与開始



4 週後より改善がみられ、改善は陽性症状に顕著で統計学的にも有意差があり、陰性症状には有意の変化を認めなかった、3) 12 週後、ないし 26 週後の PANSS 総得点が 25%以上低下した、クロザピン反応例には 18 名 (35.3%) が該当し、CGI-C による中等度改善以上の症例の割合と一致していた、4) クロザピン反応例と非反応例において、罹病期間等の患者背景の相違はみられなかった、5) 比較的重篤な副作用として、無月経が 2 例、ジストニアが 1 例あったが、副作用による投与中止例はなかった。一方、三國の報告を要約すると、1) クロザピン治療反応性に関しては、CGI での有効評価および BPRS のベースラインから 20%以上改善の症例は 46%であったが、この母集団にはまだ効果判定に至っていない症例が 26%含まれているので、これを除くと、中等度以上改善の症例は 61%である、2) 中止した症例が 21%であり、そのうち、副作用での中止が 61%を占めている、3) 副作用別では白血球減少症が約 40%を占め、循環器系と神経系副作用で約 35%を占めており、4) モニタリングにより安全に治療が遂行されているが、循環器系とけいれん・脳波異常に関する治療ガイドラインの見直しの必要性が示唆された。

また、同一施設で 20 名にクロザピン療法を実施している武田の報告でも、中等度以上改善が 50%であり、不変(10%)、軽度悪化(20%)、副作用による中止(20%)であったといい、三國の報告と一致している。武田はこれらの患者の治療前後において、認知機能、神経生理機能、脳画像による評価を行っているが、クロザピン導入時の患者の半数は保護室入室時から開始しており、検査ができない患者も多く、まだデータの集積が十分ではないという現実的な困難さを訴えている。9 症例にクロザピン療法を実施している岡崎の報告では 9 例中 6 例に効果が認められ、有効でないと判定された症例は 1 例のみであり、暴力、衝動行為、自殺企図、水中毒などの行動上の問題や周期的な緊張病症状の消失に効果が見られ、入院生活の適応の向上が認められたといい、長期化した行動制限の中止が可能となった症例も多いという。しかし、陰性症状への効果は乏しく、また退院した症例は 2 症例にとどまり、うち 1 症例は再入院となり現在、入院中である。したがって、改善は部分的であり、退院して社会生活を営む状態までには軽快が見られなかった症例が大半であるとしている。今後、投与を継続して経過をみることによって、いずれ安定化してよくなるのか、否かを明らかにすることが重要な課題となっている。

車地は、倫理委員会、臨床試験委員会での承認取得に時間を要したが、ようやく 2 症例のクロザピン療法を新規に開始することができ、いずれの症例も、重篤な副作用がなく、かつ、臨床症状の改善が得られたことを報告している。ただし、症例 1 では、クロザピンの増量過程でハロペリドールの併用を一時期要したこと、症例 2 では、38~39 度の発熱が 10 日ほどあり、心筋炎などの副作用を懸念して、循環器内科的な精査を行ったが、特に循環器系の問題はなく、その後、2 症例とも軽快退院できている。開眼時眼球運動検査、光トポグラフィー検査および脳画像検査についても実施できており、今後の症例の集積によって、治療抵抗性統合失調症の生物学的基盤とクロザピンの効果についての知見に結びつくものと期待される。

## (b) クロザピン療法前後での臨床マーカーの探索並びに治療反応性や副作用発現予測に関する研究

全国約 30 か所の研究分担、協力施設で採取され、各施設で連結可能匿名化された血液検体を基幹センターに集めて、クロザピンが結合するドーパミン D3 受容体、セロトニン 5HT2A 受容体、ムスカリン作動性受容体、 $\alpha 1$ -アドレナリン受容体、ヒスタミン-H2 受容体などのほか、代謝酵素遺伝子に関する多型、及び遺伝子チップを用いたゲノムワイド解析も行う予定であり、mRNA については、副作用が出現した症例を中心にマイクロアレイ解析を行う予定である。この研究計画は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会において承認された。この倫理指針に基づいて、功刀が国立精神・神経医療研究センターのトランスレーショナル・メディカル・センター (TMC) にて DNA, RNA、血漿を抽出し、管理・保存を行っており、各施設での倫理審査委員会による承認も得られて、ゲノム DNA 収集、mRNA、血漿の収集を開始している。これまでに、12 施設、52 症例からの試料を収集しているが、24 年度には遺伝子解析が可能になるサンプル数が集まることが見込まれており、その成果が期待される。

大森は 8 症例のクロザピン開始前と投与 8 週目の末梢白血球の遺伝子発現をマイクロアレイで解析し、1.5 倍以上変化した遺伝子による pathway 解析を行ったところ、toll-like receptor pathway などの統合失調症との関連がこれまでも示唆されている pathway がいくつか挙がってきたといい、今後は症例数を増やして確認するという。大森は PANSS の評価で陽性症状のみならず、陰性症状も軽快するとしており、この陽性、陰性症状の治療反応性に関わる因子がミクログリアの活性化と細胞障害性に関与する toll-like receptor pathway の分子と関連しているのか、その成果が期待されている。

一方、寺尾はクロザピンを投与した 9 例を対象として、Drug-induced Extrapyrarnidal Symptoms Scale (DIEPSS) で評価した、パーキンソン症状の出現と臨床効果との関連について検討している。非パーキンソン群の CGI-C は平均 2.0 点であり、パーキンソン群の平均 4.3 点と比較して、非パーキンソン群の方が有意に改善した。しかし、パーキンソン群と非パーキンソン群の間には、年齢、性、亜型、クロザピンの投与量に有意差はなく、これらの患者背景が効果に影響を及ぼした可能性は否定的である。むしろ、クロザピン投与中にパーキンソン症状がない、もしくは軽度であることがクロザピンの効果を予測させる可能性を示唆するといいい、大変興味深い。岸本はこれまで 8 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モニタリングを継続している。8 例中、7 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 7 例については全例中等度以上の改善を認めたが、治療不耐性の 1 例は白血球減少のため 14 週で中止となったという。寺尾の指摘と同様に、治療不耐性の症例における治療効果の解析と対処法の開発が今後の課題となっている。

### (c) クロザピン療法の有効性の客観的評価やクロザピン以外の非定型抗精神病薬の効果との比較に関する脳機能画像学的研究

神庭はクロザピンおよびクロザピン以外の抗精神病薬を内服している統合失調症患者の 40 Hz のクリック音刺激に対する聴性定常反応を脳磁図で解析し、健常対照者に比較して、神経活動のパワー、同期性ともに低下していることを報告している。聴覚ミスマッチネガティビティに関しても、クロザピンおよびクロザピン以外の抗精神病薬を内服している統合失調症患者は健常対照者に比べて、振幅低下が認められることも報告している。なお、この脳磁図を用いた聴覚性の神経回路機能の異常が素因的な変化であるのか、精神症状に依存的な変化であるのかは今後の解明が待たれるところである。

小山はこれまで 14 症例のクロザピン療法の経験を有しているが、素因的な変化と考えられ、薬物療法では変化しにくいとされている社会認知機能異常や事象関連電位異常について社会認知機能検査 (Biological motion 知覚、Coherent motion 知覚) および、事象関連電位検査 (P50、P300、MMN) を、クロザピン治療開始前ないし服用早期と治療経過中とで比較する研究に従事しているが、治療経過中の検査はまだ始まったばかりである。社会認知機能検査を施行できた症例は 6 例であり、健常コントロールと比較して、統合失調症患者で BM 弁別の閾値は有意に低下していることが示された。また、事象関連電位の測定が可能であったのは 4 例であった。現在収集中の健常者データと比較して、4 例の横断的成績は P50、P3a、P3b、MMN の各指標のうち多くの指標において異常をみとめたが、4 つの指標すべてにおいて異常を認めたものは 1 例のみであり、反応良好な指標も見られていた。1 例ではクロザピン開始前と比較して、クロザピン開始 3 ヶ月後において、P50 で示される第 2 音に対する反応の抑制が認められており、素因的であるといわれる P50 の異常が臨床症状の改善に伴って正常化する可能性が示唆されており、興味深い。

伊豫は 1 次的な陰性症状が一定期間持続する、治療抵抗性統合失調症に多く認められる Deficit 症候群に着目し、SPECT を用いて安静時脳血流を測定することで deficit 症候群に特徴的な脳血流パターンを抽出する試みを行った。その結果 deficit・non-deficit 症候群両群で健常群と比較すると、統合失調症に特徴的とされる安静時前頭葉機能低下所見 (hypofrontality) を認めた。さらに deficit 症候群では non-deficit 症候群よりも右前頭眼窩野で有意な血流低下領域が抽出された。同部位は報酬及び学習等の刺激に絡む感情表出の機能に関与する領域として知られている。今回の結果は deficit 症候群における顕著な陰性症状と密接に関連した領域を示している可能性が考えられるという。これまでの MRI 研究では non-deficit 症候群と比較して同症候群に特徴的な脳体積の減少領域は抽出されておらず、むしろ両群で差がないとの報告が多いので、この知見は今後のクロザピンの効果の評価にあたって有用である可能性が示唆されている。

### (d) クロザピン療法の確立に向けた副作用出現時の早期発見法や対処法に関する報告

清水は 8 症例にクロザピンを使用しているが、3 症例に脳波異常が出現したことを報告

している。クロザピンを 400~600 mg/日まで増量したところ、四肢の不随意運動が出現し、脳波検査で 3~6Hz の slow wave や spike and wave complex を認めたが、この時点では臨床的けいれん発作は認めず、クロザピンの減量ないし同量を維持しながらラモトリギンを併用した。その後、脳波異常の出現頻度が減り、脱力や不随意運動を認めなくなるとともに、精神症状の改善に繋がったという。なお、伊藤はクロザピン 600mg の時点でけいれん発作の見られた症例を経験している。クロザピンによるけいれん発作の副作用は用量依存性と言われている (Taylor D ら、2011)。これらの結果並びに三國の報告を合わせて考えると、今後は、クロザピン投与前の脳波検査はもちろんのこと、クロザピン 400mg 以上投与の場合は脳波検査が推奨される。

米田は 4 例のクロザピン症例を報告しており、1 例は心嚢液貯留で中止しているが、2 症例には軽度の顆粒球減少が出現し、クロザピン減量で対処し、それでも減少する場合には好中球増加目的で炭酸リチウム 200mg を追加することで、クロザピンを継続投与でき、退院後も安定しているケースを報告している。

岩田は 5 症例にクロザピンを使用し、うち 1 例はカルバマゼピンで顆粒球減少症の既往のある症例であったが、クロザピン 600 mg まで増量でき、顆粒球減少症の出現はなく、精神症状が軽快して退院し、デイケアに参加しているケースの治療経過について詳細に報告している。

染矢はホルター心電図の QT 間隔の測定を非定型抗精神病薬のリスペリドンまたはオランザピンを服用中の統合失調症入院患者と健常対照者に実施し、まだクロザピン症例の検討には入っていないが、ホルター心電図の QT 間隔の測定の重要性を指摘している。ホルター心電図の QT 間隔について 15 秒間の平均を記録した結果、夜間平均 QTcF は、リスペリドン群がオランザピン群および健常対照群に比べて有意に延長していることを明らかにしており、クロザピン症例での検討が待たれる。兼子は喫煙とクロザピン血中濃度との関連を文献的に検討し、喫煙によって血中レベルが低下して有効血中レベルを維持できず、一方、禁煙によって血中レベルが上昇し、副作用を発現することがあるので、注意喚起をしている。喫煙に含まれる多環芳香族炭化水素は代謝誘導剤であり、その機序として、CYP1A2 を誘導するという知見も紹介しており、今後の実証的な研究の成果が待たれる。

#### (e) クロザピン療法の有効性を向上させるために今後検討すべき課題に関する考察

伊藤は隔離室から数か月以上出られない最重度の慢性期の治療抵抗性統合失調症患者にクロザピン最高量 600 mg まで投与し、その内 3 例中 2 例は中等度以上の改善が確認された。しかし、クロザピン 600mg で無効な症例ではクロザピンを中止したが、他の抗精神病薬による効果も認められなかった。クロザピンの増強療法は現在のところ実証されていないが (Porcelli S ら、2011)、今後はクロザピン抵抗性統合失調症への増強療法の検討のほか、場合によってはフルボキサミンとの併用療法によるクロザピン血中濃度増加やクロザピン 600 mg 以上投与の妥当性を、クロザピン血中濃度測定と合わせて検討することを提案して

いる。三邊は統合失調症の診断にて非定型抗精神病薬療法を受け、その後も昏迷状態や興奮状態にて入退院を繰り返し、多剤大量の非定型及び定型の薬物療法や ECT による加療を受けていた症例に気分安定薬を追加後、抗精神病薬を漸減するも、症状改善し家庭適応している症例を報告し、クロザピン適応の治療抵抗性の基準について、双極性や解離性の鑑別の必要を指摘している。精神科診断や治療抵抗性の判断を厳密にしていくことはもとより当然であり、示唆に富む考察であるが、症例によってはクロザピン使用の前に気分安定薬を投与しても反応がなかったものの、クロザピン療法中に気分安定薬を併用して著効する例もあり、今後の課題を含んでいる。

石郷岡はレジリアンスモデルに基づく包括的心理教育プログラムを作成している。プログラムは患者本人に対しては情報提供による教育的アプローチと生活における対処技能訓練である生活技能訓練 (SST) を行い、家族に対しては家族教室を行うよう構成され、多職種が関与している。1) 認知機能 (WAIS-III、BACS)、2) 服薬アドヒアランス (DAI-10)、3) QOL (SQLS)、4) 精神症状 (PANSS)、5) 社会的機能 (GAF)、6) 精神保健サービスに対する満足度尺度 (CSQ-8J) について、プログラム導入前、3 ヶ月後、退院後 6 ヶ月、12 ヶ月に測定することを予定している。現在までに、30 例ほどの患者がエントリーしているが、その解析結果が待たれる。

#### (f) クロザピン療法を発展させるために今後検討されるべき医療経済的な課題

伊藤は 48 症例にクロザピン療法を導入した。うち、退院後 1 年以上経過している 21 症例について、導入前の 1 年間と退院後の 1 年間の入院率、入院日数を中心に比較検討した。開始前 1 年の入院回数は 0.9 回、退院後 1 年の入院回数は 0.2 回と減少傾向にあった ( $p = 0.052$ )。また、開始前 1 年の入院日数は 70.1 日、退院後 1 年の入院日数は 13.3 日に減少した ( $p = 0.019$ )。以上の結果から、再入院の日数が減少し医療経済的にもその有効性が示唆された。加えて、導入時の入院期間こそ、一人一人の効果の差異を評価しながら、前薬からの切り替え方法、クロザピンの増量の速度など切実な臨床上の問題がある。さらに、無顆粒球症、高血糖および心筋炎などの副作用に十分に配慮しながら必要な臨床検査を行い、身体科の医師との連携が必要な場合もある。平成 24 年度診療報酬改定によりクロザピン加算が認められたが、このクロザピン導入時の技術に対する評価がなされていないという問題が残っている。

以上のように、「治療抵抗性統合失調症の少なくとも 30%がなおクロザピンに反応する」という従来からの見解がわが国でも確認されたことになり、治療抵抗性統合失調症の当事者、家族に福音となっている。また、副作用防止の取り組みも進歩しており、クロザピン療法の確立が精神科医療改革の柱のひとつであることが明らかにされつつある。本研究の今後の一層の発展が期待される所以である。

## II. 分担研究報告

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の調査研究

分担研究者 三國 雅彦（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野教授）

研究要旨

本研究は、わが国におけるクロザピン投与患者の臨床データを WEB 上のシステム（DB-STReSS）に登録してデータベース化して、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推進されている。本年度の研究では、データベースへのデータ入力が可能になった平成 23 年 8 月以降の登録が、その時点以降の新規症例に限られている傾向にあり、治験期間以来の継続投与群についてはほとんど登録できていない状況にあることがわかり、平成 23 年 11 月にアンケート調査を緊急に実施し、クロザピンを投与されている治療抵抗性統合失調症患者 202 名（男性 98 名、女性 104 名）についてデータの解析を行った。患者背景としては、平均年齢 36.7 歳、平均罹病期間 13.3 年、73%が妄想型、52%が 10 歳代初発であり、クロザピン投与期間は 1 ヶ月未満：17%、1 ヶ月以上 6 ヶ月未満：24%、6 か月以上 1 年未満：24%、1 年以上 2 年未満：25%、2 年以上 10 年未満：8%、10 年以上：1%であった。

1) クロザピン治療反応性

CGI での有効評価および BPRS のベースラインから 20%以上改善の症例は 46%であった。この母集団にはまだ効果判定に至っていない症例が 26%含まれているので、これを除くと、中等度以上改善の症例は 61%である。

2) 中止した症例が 21%であり、そのうち、副作用での中止が 61%を占めていた。

3) 副作用別では白血球減少症のために 9 症例（副作用中止例の 39%を占める）が中止となったが、いずれも軽快している。循環器系のために 4 症例（副作用中止例の 17%）、けいれん・脳波異常のために 4 症例（副作用中止例の 17%）が中止となり、その他、肝炎 2 症例、好酸球増多症 2 症例で中止となっている。

以上のように、日本人の治療抵抗性統合失調症のクロザピン療法の治療成績が初めて明らかとなり、半年以上投与できた症例の 60%に中等度改善が認められたこと、中止例は 20%で、その内 60%が副作用で中止しており、予想された通り、重篤な副作用が高率に発生していること、それでもモニタリングにより安全に治療が遂行されていること、循環器系とけいれん・脳波異常に関する治療ガイドラインの見直しが必要であることが明らかとなった。

A. 研究目的

半が経った平成 23 年 11 月現在、第三者  
わが国でクロザピンが発売されて 2 年 委員会であるクロザピン適正委員会の承

認を得た治療施設が 150 施設を超え、各都道府県に最低一か所は治療施設が存在しており、クロザピン使用症例も 500 例を超え、治療抵抗性統合失調症治療の均霑化が実現しつつある。しかし、実際の程度治療抵抗性統合失調症に有効であるのかという疑問に答えてくれる報告はまだなされていない。一方、中止症例が 90 症例を超えており、その内、顆粒球減少症での中止例も 30 症例を超えているなどの副作用の報告はきちんとされている。

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する必要がある、厚生労働省科学研究事業として初年度は、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 (DB-STReSS [Database for Strategic Treatment of Resistant Schizophrenia Study]) の設計および製作を行った。このデータベース登録を推進するため、メールで案内を開始するとともに、平成 23 年 7 月 30 日に東京でクロザピン班会議を開催して周知を図ったが、データ登録は登録が可能となった 8 月以降の新規クロザピン導入症例に限られている傾向にあり、治験期間以来の継続投与群についてはほとんど実施できておらず、平成 21 年 7 月発売後より平成 23 年 7 月までの新規症例についてもほとんど実施できていない状況にあることがわかった。そこで、この分担研究課題としてアンケート調査を平成 23 年 11 月 30 日に実施し、クロザ

ピンを投与されている治療抵抗性統合失調症患者 202 名 (男性 98 名、女性 104 名) についてデータの解析を行った。

## B. 研究方法

分担研究施設と研究協力施設の 20 施設の分担研究者や実務担当者から回答を得た (回答率 67%)。

アンケート調査内容：

- 1) 平成 23 年 12 月の時点で登録を開始できる症例数
- 2) 各症例について
  - ・クロザピン開始時の年齢
  - ・男女
  - ・統合失調症の病型
  - ・初発年齢と初発時期から精神科での抗精神病薬治療開始までの期間
  - ・治療を中断した期間の有無
  - ・入院回数
  - ・治療開始後、一番よかった時期の推定される GAF 得点とその持続期間、社会適応状況、家族との関係
  - ・治療抵抗性となって、GAF 得点が 40 以下となっていた期間
  - ・クロザピン療法の開始年齢
  - ・現在までのクロザピン投与期間は何か月 (何年) か
- 3) 中止症例数
- 4) 症例ごとの中止事由 (中止例がなければこの a)、b) の項目はパス)
  - a) 治療開始後、中止事由が発生するまでの期間  
その中止事由が発生する前のリスクに関連した臨床所見やイベントの有無、あれば、その内容
  - b) そのリスクを予測するために現状では行っていない検査などの必要性につ



いて、例えば、もっと頻回に EKG を測定すべきなどの意見の記載依頼。

5) 中止後の経過、とくに中止事由の改善の有無、中止中の精神病症状の悪化の有無とその対処法、中止後に抗精神病薬を再開するにあたって最初に選択した抗精神病薬名、その後の経過についての略述依頼。

6) 有効症例数（臨床的全般改善度 (CGI-C)での評価および簡易精神症状評価尺度 (BPRS) による 20%以上の改善)

7) 有効症例ごとについて、

a) クロザピンが有効であることがわかった時点は治療開始後、どれ位経過してからであったか、

その時、病的体験に対する構えの変化とか接触性の変化など、どのような症状や症候の変化で有効性を感じられたか、それは PANNS や認知機能検査で反映されていましたか？

b) 現在の治療状況、外来か入院か現在の社会適応状況

c) 本人、および家族はクロザピン療法についてどのように評価しているか

8) 有効とも言えないが、中止するほどの副作用もなく、継続している症例数

9) 有効とも言えないが、継続している症例ごとについて

a) クロザピン療法開始後、一時的に軽快した時期の有無、その軽快した症候や症状、頓挫した状況やイベントの有無

b) 現在の治療状況、外来か入院か現在の社会適応状況

c) 本人、および家族はクロザピン療法についてどのように評価しているか

10) クロザピンを開始したばかりで、まだ、有効とも無効とも言えない症例数

20 施設から回答された、データベース登録に登録済みならびに登録予定のクロザピン投与中および中止した患者の概要は以下のとおりである。

202 名の内訳：男性 98 名 (49%)、女性 104 名 (51%)

年齢 (平均±S.E.M.): 36.7 歳 (最高齢 63 歳、最年少 16 歳)

罹病期間 (平均±S.E.M.): 13.3 年 (最長 40 年、最短 1 年)

統合失調症病型：妄想型 73%、解体型 16%、(破瓜型 5%)、緊張型 3%、鑑別不能型 3%

初発年齢：10 代 52%、20 代 33%、30 代 8%、40 代 5%

初発時期から精神科での抗精神病薬療法開始までの無治療期間は 1 年未満：63%、1 年以上 2 年未満：20%、2 年以上 5 年未満：10%、5 年以上 10 年未満：6%、10 年以上：1%

クロザピン投与期間：1 ヶ月未満：17%、1 ヶ月以上 6 ヶ月未満：24%、6 か月以上 1 年未満：24%、1 年以上 2 年未満：25%、2 年以上 10 年未満：8%、10 年以上：1%

## C. 研究結果

1) クロザピン治療反応性

CGI での有効評価および BPRS のベースラインから 20%以上改善の症例

は 46%であった。この母集団にはまだ効果判定に至っていない症例が 26%含まれているので、これを除くと、中等度以上改善の症例は 61%である。

2) 効果は不十分であるが、中止してはいないと判断されている症例が 8%である。

3) 中止した症例が 36 症例 (21%)

a) 無効での中止はそのうちの 18%である。

b) 副作用での中止は 23 症例で、中止症例のうちの 61%である。

4) 副作用別：

a) 白血球減少症のために 9 症例 (全体での 5%、副作用中止例の 39%) が中止となっている。その後、全例、白血球減少症は改善している。

b) 循環器系のために 4 症例 (全体での 2%、副作用中止例の 17%) が中止となり、その内訳は心肺停止 1 例、心筋症 1 例、QT 延長など 2 例である。

c) けいれん・脳波異常のために 4 症例 (全体での 2%、副作用中止例の 17%) が中止となっている。

d) その他、肝炎 2 症例、好酸球増多症 2 症例で中止となっている。

#### D. 考察

本研究は回収率 67%のアンケート調査という限界があるが、わが国で実施されている統合失調症の治療成績が初めて明らかにした。すなわち、平成 23 年 12 月の時点での約 200 症例のクロザピン投与中及び中止症例でみると、まだ投与開始間もないケースも含めて、CGI 評価や BPRS での中等度以上改善が 46%、半年間継続中の症例では 60%に改善が認めら

れた。しかし、中止例も約 20%を占め、そのうち 60%が副作用による中止であることがはっきりした。一方、データベースを管理している黒木の分担研究報告でみると、DB-STReSS に登録された新規のクロザピン投与患者は、12 施設の 51 名 (女性患者が 2/3 を占めていたが、78%が妄想型、平均年齢 35.6 歳、平均罹病期間 13.4 年) であり、26 週まで投与が完了した患者は 15 名であった。平成 24 年 3 月末日の時点で投与を中止した例はなく、顆粒球減少症等の副作用の出現した症例もなかった。クロザピン投与開始 12 週後、ないし 26 週後の PANSS 総得点が 25%以上低下した症例は新規投与患者のうちの 35.3% (18 名) であり、PANSS 陽性症状の改善が統計学的に有意であったという。このように治験以来の継続症例も含めたアンケート調査結果と最近の新規症例のみを解析したデータをみると、対象症例には性差の有無で差があるものの、ほとんど同程度の治療抵抗性統合失調症のクロザピン療法の成績が明らかになった。調査対象の 40%でクロザピンが中等度以上の改善を示すことが共通しており、「治療抵抗性統合失調症の少なくとも 30%がなおクロザピンに反応する」という従来からの見解が確認されたことになる。また、6 ヶ月間継続投与での改善率が 60%に達するという報告もあり、本研究でのアンケート調査はこの点を確認できているので、データベースでの新規症例の今後の経過を明らかにすることによって、6 ヶ月間継続投与での改善率が明らかにされることになる。これらの知見は多くの関係者の努力によってクロザピンがわが国に導入された意義を明確にしており、

治療抵抗性統合失調症の当事者、家族に福音となっていると言える。

一方、黒木の報告のように最近の症例では副作用による中断がなくなってきたことが明らかとなっており、たとえば、白血球減少に備えて、運動療法やリチウム療法を併用しているなどの工夫、心筋炎の発生に備えて、発熱などの感冒様症状でも心電図検査を実施したり、けいれんのリスクを考慮して脳波検査をクロザピン 400 mg投与開始時に実施したりするなどの注意深い診療の実践が班会議では話題となっている。これら両群の治療実態を再度調査し直すことによって、各施設で始めている副作用による中止を防止する工夫を明らかにできる可能性がある。

また、より安全にクロザピン療法を推進する上で配慮すべき点として、循環器系や神経系副作用に対するモニタリングが挙げられ、今後、ガイドラインの見直しを図っていくことが望ましいと考え、以下のように提案するとともに、今後、関連学会とも連携を深めて、協議したい。

- 1) 循環器系対応：投与 2 日目、7 日目、14 日目くらいに心電図をとって、QT 延長の有無などを検索し、必要に応じて循環器内科医に相談し、心エコー検査を実施する。
- 2) 投与直後から開始 1 か月は発熱、感冒様症状に常に注意し、発熱、感冒様症状が出た時は心電図を必ずとり、循内と相談し、心エコー、トロポニン T や BNP などの解析を行う。好酸球増多も重要な所見であり、注意する。(参考文献：Kilian et al, Lancet 354 (9193):1841-5, 1999)

3) けいれん・脳波異常対応：脳波検査をクロザピン導入前に必ず行い、クロザピンが 400mg を越えた時点で、再度、脳波検査をする。

4) 肝炎対応：まれに劇症肝炎が海外では報告されているので、モニタリングを徹底する。

## E. 結論

平成 23 年 11 月にアンケート調査を緊急に実施し、クロザピンを投与されている治療抵抗性統合失調症患者 202 名（男性 98 名、女性 104 名）についてデータの解析を行った。

### 1) クロザピン治療反応性

中等度以上改善の症例は 46%であった。この母集団にはまだ効果判定に至っていない継続症例が 26%含まれているので、これを除くと、中等度改善以上の症例は 61%である。

2) 中止した症例が 21%であり、そのうち、副作用での中止が 61%を占めていた。

3) 副作用別では白血球減少症が 39%を占めたが、いずれも軽快している。循環器系のために 4 症例、けいれん・脳波異常のために 4 症例が中止となり、肝炎が 2 症例、好酸球増多症が 2 症例で中止となっている。

以上のように、治療抵抗性統合失調症の 40~60%にクロザピンが有効となること、重篤な副作用が高率に発生しているが、モニタリングにより安全に治療が遂行されている実態が明らかにされた。しかし、循環器系とけいれん・脳波異常に関する治療ガイドラインの見直しを検討する必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

第6回専門医制度生涯教育研修会

(2011.2.19)

三國雅彦：わが国における治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン療法の確立が精神科医療改革の柱の一つである

3. その他 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし