

難治性統合失調症患者にクロザピンは有効であった。今後これらの症例の治療反応性と、副作用発現について継続的に追跡してゆく。

E. 結論

クロザピンは治療抵抗性統合失調症に有効である。

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

伊藤珠野、大城将也、望月洋介、岩田泰秀、中村和彦、森則夫. 難治性統合失調症に対するクロザピンの使用経験. 第169回東海精神神経学会 (2011,2,20,名古屋)

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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

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、日本人の統合失調症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 Extrapramidal Symptoms Scale) を行う。

C. 研究結果

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例のうち、3例は著効、4例は有効であった。昨年報告したとおり、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。遺伝子解析研究については、当大学倫理委員会にてようやく先日認可され、1例について遺伝子検査のため血液サンプルを採取したところである。今後さらにサンプル数を増やしていく予定である。

E. 結論

これまでにクロザピンを8例に使用し、

症状評価、認知機能検査及び末梢白血球スクリーニングを継続している。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

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〕 Clozapine 治療の費用効果の検証

分担研究者 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）

研究協力者 塚田 和美（国立国際医療研究センター国府台病院・副院長）

研究要旨

治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の効果を医療経済の側面から検証した。我が国では、承認から日が浅く、また、clozapine 導入時の入院加療は、急性増悪の入院症例から年余に及ぶ長期入院の症例など多岐にわたり、現状では、定量化は困難である。そこで、今回の報告では、clozapine を導入した入院の前後1年の入院回数、入院日数を比較検討した。

対象は、国府台病院で、clozapine の導入の入院加療を行い、退院後1年を経過した21症例である。全例が clozapine を継続していた。1年後の維持量は、 $428.6 \text{ mg} \pm 144.1$ (175-600)であった。開始前1年の入院回数は 0.9 ± 2.1 、退院後1年の入院回数は 0.2 ± 0.5 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 ± 119.6 、退院後1年の入院日数は 13.3 ± 38.8 と減少した ($p=0.019$)。

以上の結果は、clozapine 加療の一側面を評価した限定的なものであるが、導入時の入院加療から退院後も clozapine 加療を継続した例では、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。

A. 研究目的

治療抵抗性統合失調症に対する clozapine(CZP)の効果は、本研究班の主目的である臨床症状、神経心理、遺伝子解析を含め詳細な研究がなされている。一方、近年の海外の報告では、生活状況、就労の状況など、実生活 (real world) での効果が評価されている。そして、各国で医療経済 (cost-effectiveness) の視点から、再入院

率、入院日数を主な指標として検討がなされてきている。その多くは数年にわたる追跡の結果が報告されている。

CZP 治療の4年の追跡研究では、自立した生活を送れる割合が18%から34%に改善し、入院率が1.5から0.2と低下し、医療経済の視点からも CZP の有用性が報告されている (Wheeler A, et al. 2009)。

後方視的コホート研究では、同一症例で

クロザピン治療の導入前 2 年とクロザピン導入後 2 年での比較研究 (mirror-image study) がなされ、入院率が、1.77 から 0.5 に低下し、在院日数は、100 日から 36 日に低下したと報告されている (Hayhurst KP, et al. 2002.)

わが国では、CZP は 2009 年に認可されたばかりで、長期入院が多い精神科医療の現状を反映し、CZP の導入での入院加療の状況も多岐にわたり、定量的な評価は困難な現状にあるが、医療経済の視点からの検証の重要性は非常に大きいと考えられる。

今回の報告では、mirror-image study の研究デザインを応用し、CZP の入院治療がなされ、退院後 1 年を追跡し得た症例を対象に、CZP 治療の導入前の 1 年間と、退院後 1 年間の入院率、入院日数を中心に検証する。

B. 研究方法

対象：

国府台病院で、現時点で CZP 治療を行った 48 例のうち、退院し 1 年を経過した 21 例である。

方法：

後方視的に診療記録から、年齢、性別、発病年齢、罹病期間、CZP 治療前の入院回数、CZP 導入時の入院の在院日数を調べた。また、CZP 治療前 1 年と退院後 1 年の入院回数、入院日数とを比較検討 (t 検定) した。

C. 研究結果

・ 21 例の基礎データは以下に示した。

性別：男性 8, 女性 13
発病年齢：21.3±6.3 歳
罹病期間：19.0±9.3 年

CZP 入院前の入院回数：10±21.1

CZP 開始時年齢：40.9±10.1 (23-72)

CZP 導入での入院期間：572.9 (53-7548)

CZP の維持量：428.6±144.1 (175-600)

21 例の全員が、退院後 1 年の CZP 治療を継続していた。クロザピン治療の導入は、再発の急性期症例、通院加療するが慢性的に病状不安な症例、20 年に及ぶ長期入院の症例など導入の理由も多様であった。したがって、「クロザピンを導入した入院の期間」は、現状を反映するように、あえて導入開始時点で区切らずに、通常精神保健福祉法での一連の入院期間を記載した。そのために、53 日と短期例から、7548 日の長期に及ぶ例があった。長期例では、入院 18 年目に CZP 治療に導入し、その効果とともに生活支援の体制の用意にも年余を要していた。

また、退院後の CZP の維持量にも 175-600mg の幅があり、平均では、428mg を必要とするが、比較的少量で維持できた症例があった。

・ 入院回数の検討

CZP 開始前 1 年の入院回数：0.9±2.1

CZP 退院後 1 年の入院回数：0.2±0.5

$p=0.052$

CZP の治療後に 1 年以内に再入院した症例は 4 例であった。しかし、治療前の 1 年では、8 例が入院していた。入院回数は、CZP の導入で、減少傾向が示された。

・ 入院日数の比較

CZP 開始前 1 年の入院日数：70.1±119.6

CZP 退院後 1 年の入院日数：13.3±38.8

$p=0.019$

開始前1年は、8例が入院したが、その入院日数は、30日から365日までであった。退院後1年の再入院4例は、入院日数は、21日から169日までであった。21例の平均の入院日数は、70日から、13日に減少した。

D. 考察

今回の研究では、退院後1年のCZP治療を継続した症例では、CZP治療の導入前と比較して、有意に入院日数が減少していたことを報告した。しかしながら、まさに一番、苦慮するCZP導入時の入院加療の評価はしていない。導入時の入院こそ、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、CZPの増量の速度など切実な臨床上的問題がある。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。その費用の評価は避けられない問題である。

統合失調症に対する抗精神病薬の費用効果の研究は、臨床症状の改善、忍容性、副作用、個人のQOL、社会的な状況など、現実には非常に複雑な要因を含むものである。多くの抗精神病薬の費用効果が、研究方法や評価の方法から不明瞭とされるが、治療抵抗性統合失調症、特に入院加療のhigh usersへの1年以上のCZP治療の費用効果は確かなものとされている(Ohlsen RI, et al. 2008)。

今後は、わが国の精神科医療の現状を考慮した、より詳細な研究デザインが必要とされると考えられる。

E. 結論

Clozapine治療の前後1年間の入院回数、入院日数の比較検討から、医療経済の面からも、その有用性が示唆された。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表、単行本

・樽谷精一郎、伊藤寿彦、三澤史斉、稲垣中、吉住昭、大島紀人、村杉謙次、坂本宏、岩永英之、藤井康男、塚田和美
(2011) 統合失調症重症急性期治療後の外来維持治療に関する研究. 臨床精神薬理 14:1679-1685.

・榎本哲郎 (2011) クロザピン. 最新精神医学. 16:467-473.

・稲垣中、伊藤寿彦、榎本哲郎 (2012) 新規抗精神病薬の薬理、臨床応用: クロザピン. 中村純編集、抗精神病薬完全マスター 医学書院 pp.52-73.

2. 学会発表

第107回 日本精神神経学会学術総会
(2011.10.26-27.)

・榎本哲郎、伊藤寿彦、安井玲子、塚田和美ら：国府台病院における治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン使用経験.
・安井玲子、榎本哲郎、伊藤寿彦、塚田和美：クロザピン投与によりmECT（修正電気けいれん療法）の維持療法が不要となった難治性統合失調症の一例.

第24回日本総合病院精神医学会総会
(2011.11.27-28.)

・榎本哲郎、伊藤寿彦、安井玲子、塚田和美ら：クロザピンが効果不十分だと判

断する時期について.

・ 関根慶輔、安井玲子、榎本哲郎、塚田和美ら：クロザピンの継続に難渋した統合失調症に対するクロザピン使用経験の一例.

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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 WEB 上のシステム（DB-STReSS）に登録してデータベース化する多施設間共同研究として実施される。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 2011 年 8 月より 2012 年 3 月末までに登録された新規にクロザピンを投与された治療抵抗性統合失調症患者 51 名（男 17 名、女 34 名）についてデータの解析を行った。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。PANSS による臨床症状の評価では、投与開始 4 週間後より改善がみられた。改善は陽性症状に顕著であり、陰性症状には有意の変化を認めなかった。12 週間、ないし 26 週後の PANSS 総得点が 25%以上低下した症例を「クロザピン反応例」と定義すると、18 名（35.3%）が該当し、CGI-C による中等度改善以上の症例と一致していた。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。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。副作用による投与中止例はなかった。

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する必要がある。

本研究では、以上の目的のために、我が国におけるクロザピン投与患者の臨床

データを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。

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。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 2011 年 8 月より 2012 年 3 月末までに登録された新規にクロザピンを投与された治療抵抗性統合失調症患者についてデータの解析を行った。

B. 研究方法

データベースへのデータ入力が可能になった 2011 年 8 月上旬より 2012 年 3 月末日までの 9 ヶ月間に登録された新規のクロザピン投与患者に関する臨床データを DB-STReSS の管理者用画面より抽出し、下記の解析を行った。なお、データの抽出にあたっては、最小限の一次情報 (性別、生年月日、登録施設等) 以外には患者の個人情報が含まれず、匿名化がなされていることを確認した。

新規にクロザピンによる治療を開始された治療抵抗性統合失調症患者を対象に、投与前、投与開始後 4 週、12 週、および 26 週後の各々臨床症状(PANSS)、臨床的全般改善度(CGI-C)、全般的機能評定 (GAF)、および副作用(UKU 副作用評価尺度) 等のデータを集計し、投与後の経時的变化を検討した。

次に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%以上低下した症例を「クロザピン反応例」と操作的に定義した。クロザピン反応例と相

関する患者背景 (性別、年齢、罹病期間等) を検討した。

統計解析には、ANOVA、ないし χ^2 乗検定を用い、 $p=0.05$ 以下を有意水準とした。

C. 研究結果

1. 患者背景

2011 年 8 月上旬より 2012 年 3 月末日までの 9 ヶ月間に、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 名であった。うち、26 週まで投与が完了した患者は 15 名であった。3 月末日の時点で投与を中止した例はなく、全例継続投与中である。

性別は、男性 17 名、女性 34 名であり、女性患者が 2/3 を占めていた。平均年齢は、 35.6 ± 1.5 歳 (19~64 歳) であり、30 代の患者が最も多かった。

病型は、大部分が妄想型 (40 名) であり、その他は解体型 5 名、緊張型 3 名、鑑別不能型 3 名であった。発症以来の罹病期間は、1 年以内の症例から 40 年に及ぶものまでかなり幅があり、平均して 13.4 ± 1.2 年であった。クロザピンを投与した理由は、ほとんどが反応性不良によるものであり (45 名)、耐容性不良によるものは 6 名のみであった。無効であった前投薬の平均 CPZ 換算力価は、 789 ± 21 mg/day であった。前投薬は、オランザピンが最も多く、次いでリスペリドンであった。

その他の患者背景について、平均就学年数は、 12.8 ± 0.3 年 (大卒 14 名、高卒 30 名、中卒 2 名、不明 5 名)。職歴は全例が現在無職であり、過去に就労していた者が 21 名。婚姻歴がある者は 5 名のみで、

うち2名は離婚していた。

投与開始時の平均 GAF 得点は 22.7 ± 0.8 であり、投与前の機能水準は極めて低かった。

2. 精神症状の経時変化

表 1 にクロザピン投与後の PANSS の各下位項目群別の経時変化を占めす。

投与前値と比較して、投与 4 週後より PANSS 陽性症状、総合精神病理症状、および総得点に有意の得点低下がみられた。この変化は、陽性症状に顕著であり、投与前値より最大-28%の得点低下があった。一方、PANSS 陰性症状の得点には有意の変化を認めなかった。

3. クロザピン反応例

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%以上低下した症例を「クロザピン反応例」と操作的に定義した。新規投与患者のうち、18 名 (35.3%) がクロザピン反応例に該当した。これらの症例は、12 週後、ないし 26 週後の CGI-C による評価が中等度以上改善した症例 18 名と一致していた。

クロザピン反応例 18 名と非反応例 33 名について、性別分布、年齢、病型、罹病期間等の患者背景因子を比較したが、両者間に有意の相違は見出せなかった (表 2)。

4. 副作用

UKU 副作用評価尺度により報告された重篤な副作用として、無月経が 2 名、ジストニアが 1 名あった。また、特異な副作用として強迫症状が誘発された者が 2 例 (重症度は軽症、および中等度) あった。顆粒球減少症等の重篤な副作用により投与中止に至った症例はなかった。

D. 考察

本研究では、データベース DB-STReSS への登録が可能になった 2011 年 8 月以降、9 ヶ月間に登録されたクロザピンの新規投与患者 51 名について予備的な検討を行った。その結果、以下のことが明らかになった。

まず、クロザピンの適応となる統合失調症患者は、妄想型が最も多く、罹病期間は最短 1 年以内から最長 40 年までと開きがあるが、平均すると 10 年以上も罹患した慢性期症例であった。

クロザピンの投与の理由は、前治療薬の反応性が不良であるものがほとんどであった。その薬物の種類は、オランザピンが最も多く、次いでリスペリドンであり、第 2 世代抗精神病薬に対する反応性不良が治療抵抗性の判断基準になっている。前投与薬の平均 CPZ 換算力価は、789 mg/day であることから、我が国における後期臨床開発試験 (オープン試験) の際の比較的緩やかな治療抵抗性統合失調症の基準 (CPZ 換算力価 750 mg/day 以上) が踏襲されていると考えられる。

次に、クロザピンの効果を経時的にみてみると、PANSS による臨床症状の評価では、投与開始 4 週後より精神病症状の改善がみられ、12 週後までに最大の改善幅がみられた。例数は少ないが、12 週後と 26 週後の PANSS 得点にはほとんど変化がなかった。また、精神病症状の改善は陽性症状に顕著であり、陰性症状には有意の変化を認めなかった。以上のように、クロザピンの改善効果は投与 3 ヶ月以内に明らかになったが、陽性症状の改善が主体であり、陰性症状には効果が乏しい。

12 週後、ないし 26 週後の PANSS 総得点の 25%以上低下を「クロザピン反応例」の操作的定義に用いると、約 1/3 の症例が該当し、CGI-C による中等度改善以上の症例と一致していた。この結果は、海外の報告や我が国における臨床開発試験の結果とも一致しており、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の見解が確認された。ただ 6 ヶ月間以内の改善率が 60%に達するという報告もあり、なお症例数を蓄積して検討してみる余地を残している。また、今回の研究では、クロザピン反応例と非反応例について、性別、年齢、罹病期間等の患者背景因子を比較したが、有意の相違は見出せなかった。

データベース上に報告された重篤な副作用として、無月経とジストニアがあった。また、特異な副作用として強迫症状があった。クロザピンにより誘発されるジストニアは珍しいが、報告症例の詳細は不明である。今回登録された症例のうち、顆粒球減少症等の重篤な副作用により投与中止に至った症例はなく、全例が継続投与されていた。

以上のように、本研究に登録されたクロザピンの新規投与患者の臨床データは同薬の有効性に関する従来の見解と一致していた。すなわち、第 2 世代抗精神病薬も奏功しない治療抵抗性統合失調症の約 1/3 の症例がなおクロザピンに反応し、その改善効果は投与 3 ヶ月以内に主として陽性症状において明らかになる。したがって、クロザピンの有効性にも限界があることは確かである。現在までのところ、クロザピン反応例に共通する患者背景因子は見出せていない。今後、症例を

集積して遺伝子型との関連を是非とも検討すべきである。

今回の研究はデータベースを用いた多施設間共同研究の予備的検討であるが、従来の結果と一致する解析結果が得られたことから、治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略を検討する上で我々が展開しているような登録制データベースの活用は有意義であると考えられた。

E. 結論

- 1) データベースへの登録が可能になった 2011 年 8 月より 2012 年 3 月末までに新規にクロザピンを投与された治療抵抗性統合失調症患者 51 名についてデータの解析を行った。
- 2) PANSS による評価では、投与開始 12 週後までに精神病症状の改善が明らかになった。その改善は陽性症状に顕著であり、陰性症状には効果が乏しかった。PANSS 得点変化率に基づくクロザピン反応例は対象患者の 35%が該当し、CGI-C による中等度改善以上の症例と一致していた。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。副作用による投与中止例はなかった。
- 3) 今回の研究はデータベースを用いた多施設間共同研究の予備的検討であるが、クロザピンの有効性に関する従来の見解と一致する結果が得られたことから、治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略を検討する上で我々が展開しているような登録制データベースの活用は有意義であると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

Deng X, Takaki H, Wang L, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, et al. (2011) Positive association of phencyclidine-responsive genes, PD ϵ 4A and PLAT, with schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics, Neuropsychiatric Genetics* 156 (7): 850-858

【邦文雑誌・単行本】

黒木俊秀 (2011) わが国の精神科医療のもうひとつの試金石：治療抵抗性統合失調症に対する薬物治療戦略のために. *精神医学* 53 (4): 314-315

黒木俊秀 (2011) [精神]不眠，不安，抑うつ，認知症状. *JIM* 21 (5): 348-350

黒木俊秀 (2011) 思春期症例における診断と見立て，および治療的関わり. *児童青年精神医学とその近接領域* 52 (4): 493-498

黒木俊秀 (2011) 脳内アミン (モノアミン). 加藤敏ほか編『現代精神医学事典』, 弘文堂, 東京, pp.814-815

2. 学会発表

第6回日本統合失調症学会 (2011.7.18, 札幌市)
ランチョンセミナー「治療抵抗性統合失調症に対する薬物治療戦略—クロザピンは私たちの精神科医療をどう変えるのか, 私たちはどう変わらなければならないのか—」にて講演.

3. その他

第52回日本児童青年精神医学会 (2011.11.10, 徳島市)
シンポジウム1「発達過程から見た統合失調症—顕在発症に至るまでの精神病理と病態」の座長を務めた.

第7回日本統合失調症学会 (2012.3.24, 名古屋市)
シンポジウム4「統合失調症の早期診断と関連病態」の座長を務めた.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表1. クロザピン投与患者の PANSS 下位項目群の経時変化

PANSS	投与前	4 週	12 週	26 週
陽性症状	26.1±1.2	22.4±1.3*	18.7±1.2***	18.9±1.6**
陰性症状	28.5±1.4	25.9±1.4	22.0±1.1	22.7±1.4
総合精神病理症状	53.7±2.5	48.6±2.6*	40.3±2.0*	41.1±2.5*
総得点	108.3±3.5	96.9±3.5*	80.2±2.9*	82.8±3.5*

平均得点±標準誤差を示す。投与前値との比較：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

表2. クロザピン反応例と非反応例の患者背景

	反応例	非反応例
例数(%)	18 (35.3%)	33 (64.7%)
CGI-C 中等度以上	18	0
性差(男:女)	6:13	11:21
平均年齢(歳)	36.3±2.6	38.1±2.8
平均就学年数	12.5±0.2	13.8±0.2
職歴あり	7	14
病型 妄想型	15	25
解体型	2	4
緊張型	1	2
鑑別不能型	1	1
平均罹病期間(年)	15.8±1.8	14.2±2.1
CPZ 換算力価 (mg/day)	773±52	839±42

平均±標準誤差を示す。両群間の患者背景に有意の差はない。

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。

本年度は倫理審査委員会への申請が承認され、ゲノム DNA 収集、mRNA、血漿の収集を開始した。これまでに、12 施設、52 症例からの試料を収集した。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る。

分担研究機関における共同研究者：
服部功太郎、山本宣子

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、血漿中のタンパクや代謝産物による比較的容易に入手できる客観的指標（コンパニオン診断）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の作成に寄与し、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ている。臨床データベースを作成することにより、クロザピン療法非反応群という「真の」治療抵抗性統合失調症の治療戦略の基礎資料を得ることができる。

本研究の目的は、多施設研究によって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実現することが期待される。

B. 研究方法

本研究班の分担研究者が所属する施設ないし、研究協力施設においてクロザピンによって治療されている患者からゲノム DNA、mRNA、血漿を収集している。主治医が治療上不適切であると判断される患者は、対象から除外している。

臨床的評価：症状評価として Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS)、神経認知の指標として、Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)日本語版、Quality of life の指標として、Global Assessment

of Function (GAF) 及び Quality of Life Scale (QLS)日本語版、副作用の指標として UKU 副作用評価尺度を用い評価を行う。評価の時期はクロザピン開始前、開始後 4 週を基本とし、副作用が生じた場合、症状に大きな変化を認めた場合等にも行う。

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は、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・保存を行っている。神経研究所疾病研究第三部で遺伝子の解析を行う予定である。

血液採取は、別紙のプロトコールに従って行った。初回に15ml、それ以降(4週間後、副作用・症状変化時)は10ml程度採取する。副作用、合併症、症状悪化、その他の理由により研究継続が困難になった場合には、速やかに研究を中断する。

(倫理面への配慮)

本研究の主要部分は、精神疾患患者、健康対照群を対象とした遺伝子解析研究や臨床研究である。遺伝子解析研究では、試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を

招く可能性がある。したがって、文部科学省、厚生労働省、経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、倫理審査委員会において承認を受けた上で研究を行っている。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報情報の厳重な管理（匿名化）などを徹底する。

C. D. 研究結果、考察

昨年度に提出した倫理申請は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会において承認された。その後、各施設での倫理審査も通過し、血液検体の収集が開始された。23年度までに、12施設、52症例からの試料を収集した（右表）。

24年度以降の遺伝子解析は、さらにサンプル収集を行った後に行う。解析する遺伝子はクロザピンの結合するドーパミン D3 受容体、セロトニン 5HT2 受容体、ムスカリン作動性レセプター、 $\alpha 1$ -アドレナリンレセプター、ヒスタミン-H2 レセプターなどのほか、代謝する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る。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。

表：検体収集状況

施設名	症例	血漿	RNA
秋田大	10	21	21
大分大	8	3	9
金沢大	2	2	2
久留米大	2	5	5
群馬大	3	6	6
国府台病院	7	8	9
千葉大	5	5	7
東京医歯大	3	3	8
東北大	1	1	1
徳島大	2	4	4
肥前医療セ	1	1	1
北海道大	8	8	12
合計	52	67	85

E. 結論

今年度は、倫理審査委員会への申請が承認され、ゲノム DNA 収集、mRNA、血漿サンプルの収集が開始された。これまでに 12 施設、52 症例からの試料を収集した。24 年度には遺伝子解析やトランスクリプトーム、タンパク解析が可能になるサンプル数が集まることが見込まれる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Iijima Y, Tatsumi M, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Possible

association between Interleukin-1beta gene and schizophrenia in a Japanese population. Behav Brain Funct. 2011 Aug 16;7:35.

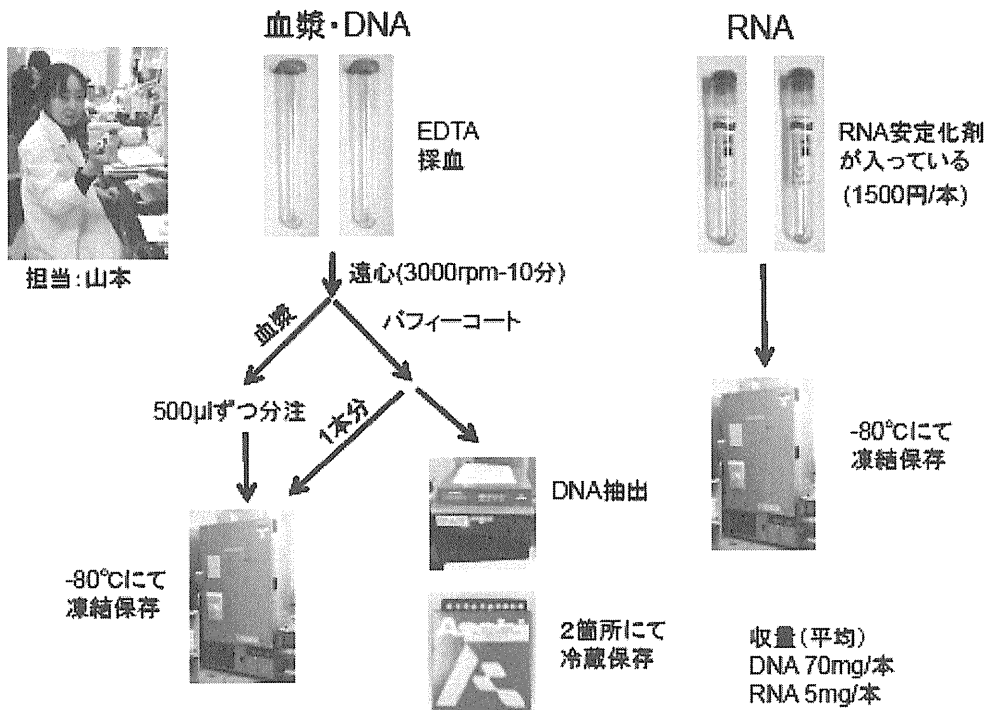
Ota M, Fujii T, Nemoto K, Tatsumi M, Moriguchi Y, Hashimoto R, Sato N, Iwata N, Kunugi H. A polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 Dec 1;35(8):1877-83.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

検体の処理

2012/5/2



お願いしたい点

EDTA採血管 (DNA, 血漿)

- ・初回だけでなく、2回目以降も採ってほしい(血漿を得るため)。
- ・できるだけ低温(冷蔵庫・氷)で扱ってほしい。
- ・凍結させないで欲しい(融解時に赤血球が破壊され、血漿分離が困難になる)。
- ・2日間以上保存する場合、可能であれば、血漿・ Buffy コートを分離し、凍結保存して欲しい。

RNA採血管

- ・採血時、安定化剤が血管に入らないよう注意してほしい。
- ・血液はいっぱいになるまで(2.5ml)入れてほしい(少ないと収量が著しく低下)。

備考: Paxgene RNA採血管中のRNAは室温で3日間、4°Cで5日間、-20°Cで6カ月間安定

できるだけ多施設と共同で解析を進めたいと思いますので、検体はいつでも御請求ください。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表