

201224060A

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24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25(2013)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24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25(2013)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	13
三國 雅彦	
2. 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	16
神庭 重信	
3. clozapine治療患者における臨床効果と錐体外路症状の関連について	19
寺尾 岳	
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	25
大森 哲郎	
5. 治療抵抗性統合失調症に対する臨床薬理学的研究	29
伊藤 千裕	
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	32
伊豫 雅臣	
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	41
武田 雅俊	
8. クロザピン血中濃度測定方法の確立と血中濃度に与える因子	50
古郡 規雄	
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	55
米田 博	
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	60
石郷岡 純	
11. 臨床評価、神経心理、MRI(DTI)、遺伝子マーカー	63
車地 暁生	
12. クロザピンの効果及び副作用に関する臨床的指標の探索	70
野中 俊宏	
13. 治療抵抗性統合失調症の鑑別診断について	76
三邊 義雄	

14. 臨床評価、神経心理、MRI (DTI)、遺伝子マーカー	79
染矢 俊幸	
15. 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	85
久住 一郎	
16. 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	91
清水 徹男	
17. 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	103
岩田 泰秀	
18. クロザピンの効果・副作用に関する研究	108
岸本 年史	
19. クロザピン治療の医療経済の視点からの検証	110
伊藤 寿彦	
20. クロザピン臨床データWEB登録システムの構築	113
黒木 俊秀	
21. クロザピン治療反応性に関する薬理遺伝学的研究	120
功刀 浩	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	122
IV. 研究成果の刊行物・別刷	133

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 24 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）

古郡 規雄（弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座・准教授）

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）

野中 俊宏（東京都立松沢病院精神科・医長）

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）

久住 一郎（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）

中込 和幸（国立精神・神経医療研究センター）

渡邊 義文（山口大学医学部附属病院精神科）

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）

塚田和美（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り、しかも、民族差が知られているので、わが国が独自に研究を進める意義は大きい。

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。今年度はデータベースへの登録がようやく約200症例となり、このうち、平成23年8月以降の新規クロザピン投与症例、138名（男性60名、女性78名）の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）による評価での25%以上の改善を示す、クロザピン有効率は38%であることが日本人の治療抵抗性統合失調症で明らかになった。しかも、陽性症状だけでなく、陰性症状も有意に改善が認められた。100例を超える対象者のクロザピン療法の有効性を明らかにした初めてのデータである。また、効果不十分、あるいは副作用等により投与中止に至った症例の割合は8.0%であった。

また、追加のアンケート調査では、その新規登録患者の60%がすでに外来に移行しており、国の精神疾患のランドデザインである「入院から地域へ」がクロザピン療法で、少数例ながらも実現していることになる。一方、臨床的全般改善度（CGI）の評価では必ずしも精神病症状は十分改善していないが、家庭生活ができている症例が外来症例の30%であることを勘案すると訪問看護や地域支援・就労支援が今後の重要な課題であるということが出来る。次に、新規登録のデータベースでの、効果不十分ないし副作用による中止の割合が8%、このアンケート調査での副作用のみでの中止が4%であるという結果は、全数調査している市販後調査での副作用のみによる中止率（14%）よりはるかに低く、クロザピンは継続することが有効性を生み出す命であると考えられる薬剤であることを勘案すると、本研究グループの臨床の実践、とくに、自施設で20症例以上を経験している施設での貴重な臨床経験を広く伝えていくことが重要となるということが出来る。

一方、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、それらの解析結果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を進めている。まだ、遺伝子サンプルの集積が少数例ではあるが、治療抵抗性統合失調症でのクロザピン治療群125名と健常成人1100名について、血液脳関門や小腸上皮細胞に発現し、薬物の消化管からの吸収、中枢神経系への作用に影響すると考えられる分子、P糖タンパク質(ABCB1)の遺伝子多型(C3435T)の対立遺伝子頻度について、まず、比較した。その結果、患者群においてTアリルが高頻度に見られる傾

向にあり($p = 0.059$)、遺伝子型頻度(CC vs CT/TT)について解析したところ、有意な関連が認められること($p = 0.034$)、さらに統合失調症患者を対象として*ABCB1*遺伝子多型(C3435T)とクロザピン治療反応性との関連の有無について検討し、Tアリルを持つ被験者群において治療効果が悪い傾向が見られることを明らかにした($p < 0.1$: マンホイットニーU検定)。一方、クロザピンの血中濃度測定は本邦では確立されていなかったが、この本研究によって、HPLCを用いたクロザピンおよびN-脱メチル体の血漿中濃度測定方法が開発され、十分な測定感度、測定範囲および再現性が確認できたことは大変喜ばしい。

以上のように本研究はクロザピン症例のデータベースを作成して有効性や副作用の発現の実態を明らかにするとともに、このデータベースに基づいて、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することを目指しており、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の第一版を作成するための基礎資料を提供する準備は整えられている。

B.研究成果

(a) 全体での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

黒木は連結可能匿名化した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])を開設し、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月より平成25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138名(男60名、女78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14.2年)であり、前投与薬(平均CPZ換算力価840mg/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週間後よりすべての症状群および総得点において有意の改善がみられた。26週までクロザピンを投与した70名について、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、26名(37.7%)が該当した。しかも、陽性症状だけでなく、陰性症状も有意に改善が認められた。クロザピン反応例と非反応例において、性差以外には患者背景の相違はみられなかった。効果不十分、あるいは副作用等により投与中止に至った症例は、全体で11名(8.0%)であった。なお、本データベースには中止後も経過がわかるように追跡調査する仕組みとしているので、クロザピン中止後の真の治療抵抗性統合失調症の治療についての基礎データを提供できるものと期待している。

一方、クロザピンの有効性に関して、PANSSでの評価に比して、CGIの評価の方が高いことがあり、この評価法による差の臨床的な実態を明らかにするため、データベース登録患者について、平成24年12月現在、入院中、外来、在宅の状況、デイケア・作業所への参加の状況、CGI評価に関するアンケート調査を実施し、約93症例の解析結果を三國が報告している。その結果、治療抵抗性統合失調症へのクロザピン投与症例の36%が現在入院

中であるが、64%は外来治療に移行しており、外来症例の CGI-C の分布をみると、1～2 点が 68%である一方、3～4 点が 32%も存在し、それでも在宅で過ごしている実態が明らかとなった。精神病症状はほとんど変化していなくても、言葉のやり取りで拒否的などころが無くなっていたり、周囲の人への気配りを見せてくれたりすると、随分改善したという印象を持つことになるが、クロザピン療法後の PANSS の評価以上に、治療抵抗性であった症例の多数例が外来に移行でき、その内には作業所通所か、就労できている方々もおり、また、CGI でさえ、まだ十分改善していないという評価にも拘らず、家庭で生活し、デイケアに通っている症例も少なからずいるという実態が明らかになっている。したがって、これらの外来移行症例に対する通院支援、訪問看護、就労支援などの社会的支援が再発・再入院防止のために必須であるといえることができる。

(b) クロザピン療法を同一施設内で 20 症例以上経験している施設から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

武田の報告では、以前から統合失調症専門外来・入院プログラムを開設し、地域の精神科医療施設より依頼を受け、研究に協力する意思のある統合失調症患者に対して、詳細な検査を行い、その検査結果を患者・家族・主治医にフィードバックするシステムを確立しており、見かけ上の治療抵抗性統合失調症患者と真の治療抵抗性統合失調症患者を分けるアルゴリズムを開発して、20 名の真の治療抵抗性統合失調症患者において、クロザピンを用いた治療を行う実績を積んでいる。その内、18 例が地域医療機関からの紹介患者であり、2 例が自院における症例であったといい、この地域との連携システムが機能していることを明確にしている。しかも、その 75%にクロザピンが有効であることを PANSS で評価しており、陽性尺度は 3 ヶ月目より有意に改善し (4.7 ポイント)、陰性尺度は 6 ヶ月目に有意に改善し (4.9 ポイント)、総合精神病理尺度は 3 ヶ月目から有意に改善した (6.9 ポイント) という。副作用のモニタリングとしては、心電図は入院中 2 週間に 1 回、脳波は 1 ヶ月に 1 回測定を行い、退院後はいずれも 3 ヶ月に 1 回を原則として行った。原則的に、6 ヶ月間の投与後に、評価を行い、クロザピン治療を継続するか否かを決定した。これらの経験に基づいて、その効果と副作用に対する対処法について論文化を行っている (臨床精神薬理 15:1841-1855, 2012.)。興味深い知見としては 20 症例中 5 例に多飲水が認められたが、クロザピンの治療によりすべての症例で改善したということであり、多飲水の認められた 5 症例のうち、低ナトリウム血症をきたした症例は 4 症例であった。一方、クロザピン無効での中止例に対しては、定型抗精神病薬を含めた多剤大量療法や mECT による治療を入院プログラムにて行なっており、その結果、クロザピン中止後、数ヶ月以内に退院し、外来通院が可能となっている。

清水も 20 例の患者に投与しており、そのうちの 8 例では脳波異常を認めたことを報告している。加療により脳波所見は改善して、クロザピン継続が可能となり、精神症状の改善に繋がった症例を報告している。抗てんかん薬 (ラモトリギン) の処方が 3 例、処方はない

く脳波検査を継続的に行っている症例が 5 例である。精神症状はどの症例も有意に改善しており、脳波異常の出現しなかった 12 例を含めて、クロザピンは非常に有効であると報告している。Maudsley の処方ガイドライン 10 版のクロザピン処方での一般的副作用の項目にある、けいれん・脳波異常の項をみると、「いつでも起こり得る副作用で、高用量の場合、予防的にバルプロ酸投与を検討し、けいれん後 1 日は投与を避け、減量して再開し、バルプロ酸投与を行う」と記載されていて、極めて軽く扱っている。本研究グループでは投与前の脳波検査の実施、投与量が 400 mg を超える時にも脳波を再検することを推奨するなど、慎重にモニタリングをしながら治療を行うこととしている。

伊藤の報告では自院でクロザピンの導入の入院加療を行い、退院後 1 年の経過を追跡できている症例は 33 例であり、1 年後の維持量は、クロザピンの投与量が $377.3 \text{ mg} \pm 162.1$ (75-600) と大きな幅があった。入院回数に関しては、導入前 1 年では 0.8 ± 1.9 、退院後 1 年は 0.2 ± 0.5 と有意に減少した ($p=0.02$)。また、入院日数に関しても、導入前 1 年では 65.9 ± 115.1 、退院後 1 年では 14.4 ± 45.1 と有意に減少していた ($p=0.02$)。以上の結果から、再入院の回数並びに入院日数が著明に減少しており、医療経済の面でも有効性が示唆された。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。しかし、クロザピン導入時の入院期間において、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的の問題があるとともに、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ので、このクロザピン導入時の技術に対する評価が十分なされているとは言い難く、診療報酬上の手当が必要である。また、前述のアンケート調査のように、CGI の評価では必ずしも精神病症状は十分改善していないものの、家庭生活ができていく症例が少なからずあることを勘案すると、訪問看護や地域支援・就労支援が必須であり、この社会支援に対する診療報酬上の手当も今後の重要な課題であるといえる。

(c) 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個別の調査研究

野中はクロザピン療法を受けた 17 名の患者に関する臨床データの収集を行っており、一般的に効果があった症例が 7 例、部分的な効果に留まった症例が 7 例、無効が 3 例であり、13 例が治療継続、中止は 4 症例であった。このデータを活用し、最適な形で統計学的な処理と分析を行い、クロザピンの効果と副作用を予測する臨床的なマーカーを探索していくことは、治療抵抗性統合失調症に対する効果的な治療を進める上で必要なことであると考えて、多変量解析を行い、治療効果と副作用について臨床データとの関連を考察している。残念ながら結論的なことを推定するには統計学的には問題があるが、クロザピン治療の効果があることと関連付けられるのは、年齢が低いこと、DUP が短いこと、クロザピン使用 1 カ月前の抗精神病薬 CP 換算量が少ないことの 3 点であることを示した。一方、クロザピン中止と関連付けられるのは、年齢が高いこと、発症年齢が若いこと、クロザピン使用 1

カ月前の抗精神病薬 CP 換算値が大きいこと、クロザピンの処方量が少ないことの 4 点であることを示した。しかし、クロザピン以外の抗精神病薬による治療の効果と共通する点が多く、クロザピンの治療反応性や副作用発現に関して特異性がないことになる。今後、より適当な臨床的な指標を選択し、クロザピン以外の抗精神病薬を使用している症例群とも比較を行って、さらに研究が進展して、クロザピンの効果と副作用を予測する臨床的なマーカーが見出されることを期待したい。

岸本はこれまで 9 例にクロザピンを投与し、その内、8 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 8 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 1 4 週で中止となったという。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。

岩田はこれまで 8 症例にクロザピンを投与し、今年度は 4 症例についての詳細な臨床所見と経過を報告し、退院していくものの、クロザピルでも十分に改善していない、特に陰性症状の改善が十分とは言えない症例への対応を、今後検討していく必要があることを指摘している。

(d) クロザピン療法の治療反応性や副作用発現予測に関する臨床マーカーの探索研究

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、遺伝子多型の解析と mRNA の発現解析を行う研究計画を立てて、群馬大学医学部遺伝子研究倫理委員会と国立精神・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、血漿の収集を行った。功刀の報告では、まず最初に、治療抵抗性統合失調症でのクロザピン治療群 125 名と健常成人 1100 名について、血液脳関門や小腸上皮細胞に発現し、薬物の消化管からの吸収、中枢神経系への作用に影響すると考えられる分子、P 糖タンパク質(ABCB1)の遺伝子多型(C3435T)の対立遺伝子頻度について比較した。その結果、患者群において T アリルが高頻度で見られる傾向にあり ($p = 0.059$)、遺伝子型頻度(CC vs CT/TT)について解析したところ、有意な関連が認められること ($p = 0.034$)、さらに統合失調症患者を対象として、ABCB1 遺伝子多型(C3435T)と抗精神病薬のクロザピン治療反応性について検討したところ、T アリルを持つ被験者群において治療効果が悪い傾向が見られることを明らかになった ($p < 0.1$: マンホイットニー U 検定)。今後サンプルが増えていくと、ABCB1 遺伝子が統合失調症の治療抵抗性を規定している可能性やクロザピンによる治療効果に関係があるのか、否かに対して、より明確な結果が得られると期待される。

古郡は本邦ではまだ確立されていなかったクロザピンおよび N-脱メチル体の血中濃度測定法、HPLC を用いて開発した。十分な測定感度、測定範囲および再現性が確認できた。実際にクロザピンを服用している患者 3 名の血漿濃度を測定したが、妨害ピークも認めら

れず、良好な測定が可能であった。これまでの諸外国からの報告では、至適血漿濃度として約 350-400ng/ml が推奨される一方、血中濃度が 1000 ng/mL を超えると中枢神経系への副作用（せん妄や全般けいれん発作など）が強まると言われており、適正使用の面からも、副作用モニタリングの観点からも、血中濃度測定法の確立はすばらしい進歩であり、共同研究などを通して臨床で活用されることを期待したい。

久住はこれまで 15 症例のクロザピン療法の経験を有しているが、PANSS で評価して陽性症状の有意な改善が認められるものの、陰性症状については不変であるという成績を得ている。この内、クロザピン内服前、内服開始 3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後の各点において神経認知機能検査(BACS-J)を実施できた症例が 8 例、社会認知機能検査 (Biological motion 知覚、Coherent motion 知覚) が 5 例、事象関連電位 (P300) が 4 例であった。縦断データの検討において、神経認知機能に関しては、実行機能において有意な改善を認めしたが、その他の項目で有意差はなく、社会認知機能 (社会知覚) に関しては健常者と患者群の比較、並びに患者群の縦断比較の双方においても有意差は認めなかった。しかし、事象関連電位では、標的刺激に対して 50-86 ミリ秒後に出現する陽性成分 (P1) については、改善傾向 ($p = 0.07$) を認め、改善傾向を示す指標が認められた。多数のクロザピン治療症例を経験している施設であっても、これらの機能評価を治療前後に実施できるのは半数以下に留まっているように、困難を伴う課題であるが、大変貴重な結果であり、今後の症例の集積が待たれる。

寺尾はクロザピンを投与した 10 例を対象として、Drug-induced Extrapyramidal 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。改善群 6 例は非改善群 4 例と比較して、クロザピン治療に切り替えた時から投与後 12 週までの間、錐体外路症状が有意に少なく、また、抗パーキンソン薬の併用が有意に少ない傾向であることを明らかにして、論文化した (*Clinical neuropsychopharmacology and Therapeutics* 4:6-12, 2013)。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、大変興味深い報告である。

大森は平成 23 年度に 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 がいくつか挙がってきていたが、今年度 11 症例に増加し、採血できているものの、解析中であるといいい、また、DNA メチル化についてもマイクロアレイで解析する予定という。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ことを明らかにしており、54% が有効で継続投与されているという。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か、否か、その成果が期待されている。BACS の

評価はデータの欠損が多いため、明確な認知機能への改善効果の確認には至っていないが、6 症例の治療前の BACS の平均得点は過去に行った病状の安定した統合失調症外来患者 61 名の平均値 (Ueoka Y et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011) と比べると認知機能は低下していた。

(e) クロザピンやクロザピン以外の抗精神病薬療法の有効性の客観的評価、神経心理検査や脳機能画像学的研究

神庭は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、クロザピン並びに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神経活動のパワー、同期性ともに低下していることを明らかにした。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。さらに今年度は予備的に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顔に対する事象関連電位 (N170 ; 顔呈示から約 170 ミリ秒後に出現する陰性電位) と社会機能障害との関連を調べ、統合失調症では、顔に対する N170 振幅が減少し、減少が強い者ほど社会機能障害が顕著であることを明らかにして *Clinical Neurophysiology* 誌に報告した。

染矢は治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンの有効性に関連するマクロな特徴として、脳の軸索回路網の微細構造への効果を仮定して、拡散テンソル画像 (DTI) の検討を進めている。撮影条件で得られた MRI データと FSL ソフトウェアを用いて、tract-based spatial statistics (TBSS) を実施し、少数の非定型と定型抗精神病薬内服患者で比較した。その結果、FA の絶対値で見た場合、いずれも内服前後で FA は若干低下する傾向があったが、2 群間で明らかな違いを認めた白質線維束はなかったという。染矢は、また、クロザピンの副作用に関連して、大規模 genome-wide association study により同定されたエビデンスレベルが高い糖代謝異常や心伝導異常の脆弱性遺伝子を中心として検討を進めている。今後の研究の進展を期待したい。

(f) 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

米田は今年度新たに 2 例のクロザピン症例を報告しており、2 例とも多飲水の既往があり、1 例は水中毒による低 Na 血症、意識障害、けいれんで救命救急センターに 2 度搬入され、他の 1 例も一日 10 リットルの飲水があったが、クロザピン導入後には軽快していることを報告している。1 例は顆粒球が 2100 台と減少傾向を認めたが、投与量の減量しながら、血算を繰り返し、経過を見て増量し、顆粒球減少には至らず、精神病症状や口渇も改善したことを報告している。このようにきめ細かく対処することによって、クロザピンを継続投与できているとともに、水中毒の既往のある症例にはクロザピンの適応を検討する価値があることを明確にしており、武田の報告とも一致している。

伊藤はクロザピンの副作用としてのけいれん発作についてこれまで言及してきた。今年

度は傾眠傾向や唾液分泌亢進のため、300 mg以上の増量ができず、クロザピンの血中濃度測定に必要性を訴えているが、古郡によって測定法が確立したので、共同研究での濃度測定を進めてほしい。

車地は、今年度新規登録した3症例のうち、1例が64歳と比較的高齢であったり、1例は多飲水の症状を有していた症例であったが、クロザピン350mg/dayまで投与したところで、ともに認知機能の低下と脳波検査での徐波化が明らかとなり、それぞれ、225mgと300mgに減量し、ラモトリギンを100mgと50mgを追加投与したところ、認知機能と脳波が改善し、18週間の投与期間が終了した段階で退院となり、現在も継続投与中であることを報告している。この高齢の症例に対しは、保健師などの訪問看護による地域サポートを実施している。他の1例は15歳発症で陽性症状の著明な40台の症例であったが、副作用がほとんどなく、200mgで陽性症状は著明に改善している。開眼時眼球運動検査、光トポグラフィ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。

(g) 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

伊豫は初診時に精神病症状が重篤と判断され、医療保護入院か措置入院となった重症統合失調症群、重症ではなく外来治療でスタートした非重症群について、10年後の予後調査の結果を報告している。外来治療スタート群の方が陽性症状・陰性症状・GAFにおいて重症群よりも悪化傾向を認め、GAFの改善率においても、外来治療スタート群の非急性発病の者は、他の群よりも小さな改善に止まっていた。これらの結果から、外来治療スタート群で非急性発病にて治療介入がなされる症例ではその後の改善が芳しくなく、長期的には予後不良の経過を辿ることが示唆された。したがって、これまで、治療抵抗性統合失調症へのクロザピン療法の導入の対象患者を単科精神病院に求めてきたが、外来治療スタート群における治療抵抗性の評価をきちんとし、クロザピン療法の導入の対象患者としていく方向での検討が必要であることを明確にしている。

三邊は統合失調症の診断にて、昏迷状態や興奮状態にて入院継続、多剤大量の非定型及び定型の薬物療法による加療を受けていた症例に長時間作用型の非定型抗精神病薬に置換したところ、精神病症状が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、双極性や自閉症スペクトラム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るが、示唆に富む考察がなされている。

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たが、クロザピン導入前に WAIS-III や BACS を実施することが症状の重篤さから困難であり、PANSS や GAF の評価の方が導入前後の変化を捉えるのに適しているとしている。追跡中の症例が多く、解析には至っていないが、その結果が待たれる。

以上のように、「治療抵抗性統合失調症の少なくとも 30% は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の症例でも確認されたこと、クロザピン導入後に 60% の症例で外来への移行がスムーズにできていることが本研究で明らかとなり、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となっている。本研究グループの今後の一層の研究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

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、新規にクロザピン療法を開始した 138 例の治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンの治療効果が継時的な PANSS を用いた厳密な臨床評価によって検討され、日本人症例でも約 38%が中等度以上の改善を示すことが明らかにされたが、PANSS の評価と CGI の評価はしばしば分かれるので、本研究ではそれらの症例について、平成 24 年 12 月現在、入院中、外来、在宅の状況、CGI 評価に関するアンケート調査を実施して、解析した。

その結果、治療抵抗性統合失調症へのクロザピン投与症例の 36%が現在入院中であるが、64%の症例が現在、外来治療に移行していた。入院症例の内、37%はまだ入院後 4 週以内の症例であり、26 週までの症例がその 63%を占めているが、52 週を超えている症例は 1 例のみであった。また、外来症例についての CGI-C の分布をみると、1~2 点が 68%である一方、3~4 点が 32%も存在し、それでも在宅で過ごしている実態が明らかとなった。軽快して外来治療に移行している症例の 20%は作業所に通っているか、就労できていることも明らかとなった。なお、中止は 14%に認められているが、効果不十分での中止が 70%であり、心筋症、白血球減少症、イレウス、肝障害などの副作用での中止が 30%であって、97 症例中 4.3%に過ぎなかった。

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明らかとなり、しかも、外来移行例が多く、作業所等に通所する例も認められていることは特筆に値する知見である。しかし、在宅となっている症例の CGI 評価は一律に改善しているわけではなく、明確な精神病症状を有しながらも家庭生活できている症例も少なからず認められ、訪問看護や地域支援活動を通じて、再発・再入院防止の活動が必須であることを示唆している。ごく少数例ながらも、わが国の精神疾患のグランドデザインである、「入院から地域へ」がクロザピン療法の導入によって実現していることが明確にされているといえる。

A. 研究目的

わが国でクロザピンが発売されて 3 年半が経った平成 25 年 2 月末現在、第三者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 200 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 1337 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。市販後調査は全例で実施され、重篤な副作用報告は随

時行われており、中止症例が 193 症例、その内、中止基準に依拠した顆粒球減少症での中止例が 84 症例、無顆粒球症に至った例が 13 症例であるなどの報告はきちんとなされている。一方、有効性についての解析結果の報告はなく、実際どの程度、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 100 症例を超える報告はまだなされておらず、昨年度の本研究での約 200 例の報告のみであり、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。本年度の黒木の報告で、平成 23 年 8 月以降の新規クロザピン投与症例 138 例のデータベースの解析の結果、PANSS での 25%以上の改善が 38%であった。したがって、PANSS での評価と CGI での評価では結果が分かれることになる。そこで、対象を揃えて、新規投与群について、平成 24 年 12 月現在、入院中、外来、在宅の状況、臨床的全般改善度 (CGI) 評価に関するアンケート調査を平成 24 年 12 月 1 日に実施した。回答のあった 87 症例(男性 40 名、女性 47 名)と、中止後転院し詳細不明の 6 症例(男性 1 名、女性 5 名)を含めた 93 症例についてデータ解析を行った。

B. 研究方法

分担研究施設と研究協力施設の 26 施設の分担研究者や実務担当者から回答を得た。

アンケート調査内容：

平成 24 年 12 月 1 日の時点での新規クロザピン投与症例の CGI 評価、入院外来の別、在宅の別と作業所などへの通所状況、継続投与、中止の別について

である。

C. 研究結果

1) クロザピン治療反応性

新規に治療抵抗性統合失調症へのクロザピン療法を実施し、経過の詳細が明らかでない 87 症例のうち、36%が現在入院中であるが、64%の症例は現在、外来治療に移行していた。CGI での 1、2 と有効評価をされている症例は 50%を超えており、そのうち外来例では 76%を占めていて、クロザピン療法が奏功している実態が明確となった。

2) 外来症例の在宅、作業所等の状況

CGI での評価が 3 以上と精神症状を有する外来症例は 32%を占めており、それでも家庭内適応している。一方、外来症例の 68%は CGI での評価が 1 か 2 と改善しており、作業所に通っているか、就労が確認できている症例が外来症例の 20%に及んでいる。

3) 中止した症例が 13 症例 (14%)

a) 無効での中止はその内の 70%を占めている。

b) 副作用での中止は 4 症例で、中止症例のうちの 30%であり、投与症例 93 例中では 4.3%に過ぎない。副作用が出現しても、投与量を調節したり、内科の専門医との連携で、中止に至らないケースが多い。副作用別では心筋症、白血球減少症/けいれん、イレウス、肝障害が各 1 例ずつであった。

D. 考察

クロザピン療法を開始した症例の登録とともに、その臨床的有効性を PANSS できちんと評価し、データベース化してお

り、日本人の 138 症例についてのクロザピンの有効性が黒木によって初めて明らかにされた。ところで、この陽性・陰性症状評価尺度で数値化された評価と臨床的全般改善度 (CGI) の評価とでは必ずしも一致しない。精神病症状はほとんど変化していなくても、言葉のやり取りで拒否的などころが無くなっていたり、周囲の人への気配りを見せてくれたりすると、すごく改善した印象を持つことになる。この度のアンケート調査で明らかになったことは、クロザピン療法後、治療抵抗性であった症例の 60% が外来に移行でき、その内の 20% が作業所通所か、就労できているという実態ととともに、CGI がまだ十分改善していないにも拘らず、家庭で生活し、デイケアに通っている症例がその外来症例の内の 32% にも登るとい実態が明らかになったことである。このように、在宅となっている症例の CGI 評価は一様に改善しているわけではなく、明確な精神病症状を有しながらも家庭生活できている症例も少なからず認められ、訪問看護や地域支援活動を通じて、再発・再入院防止の活動が必須であることを示唆している。

E. 結論

平成 24 年 12 月にアンケート調査を実施し、クロザピン投与後の適応状況について 93 名 (男性 41 名、女性 52 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: クロザピン投与症例の 36% が現在入院中であるが、64% の症例が現在、外来治療に移行しており、奏功している実態が初めて明らかになった。
- 2) 外来症例の適応状況: 外来症例につい

ての CGI-C の分布をみると、1~2 点が 68% である一方、3~4 点が 32% も存在し、それでも在宅で過ごせている実態が明らかとなった。しかも、外来治療に移行している症例の 20% は作業所に通っているか、就労できていることも明らかとなった。

3) 中止した症例、副作用別: 中止は 14% に認められているが、効果不十分での中止が 70% であり、心筋症、白血球減少症、イレウス、肝障害などの副作用での中止が 30% であって、97 症例中 4.3% に過ぎなかった。

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明らかとなり、しかも、外来移行例が多く、作業所等に通所する例も認められていることは特筆に値する知見である。ごく少数例ながらも、わが国の精神疾患のグランドデザインである、「入院から地域へ」がクロザピン療法の導入によって実現していることが明確にされているといえる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

【邦文雑誌・単行本】

2. 学会発表

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし