

不良)と診断されX+1年7月30日、本人・両親の同意のもとクロザピンを12.5mg/日から開始した。

症例6の治療経過

クロザピンの増量に伴い幻聴と妄想は改善し、200mg/日まで増量すると希死念慮は消退した。錐体外路症状などの副作用もみられなかった。実家の生活に不安があったため外泊を繰り返し、デイケアへ通所する方針で投与22週後退院した。脳波はクロザピン投与前20~25Hzの速波が目立つものの、てんかん性の異常波を認めなかった。投与8週後クロザピン200mg/日、脳波は9Hzの α 波で徐波、棘徐波複合を認めた。臨床症状は認めないため、経過をみた。クロザピン投与後1年300mg/日、脳波は10~11Hzの α 波で、 θ 波を低頻度に認める。

症例7：17歳、男性。罹病期間は6ヶ月で、16歳時に発病した。(妄想型)家族歴：母が統合失調症、既往歴：特記事項無し。生活歴：同胞2名中の第2子。父が単身赴任で母、兄、祖母と同居している。高校2年生である。

現病歴：X年4月より気分の変動が頻回で活動性の亢進と低下を繰り返し、次第に言動にまとまりを欠き、遁走したため双極性障害の疑いで当科へ入院し治療を受けた。入院後、幻聴と誇大的な妄想、被害関係妄想が明らかとなり統合失調症と診断された。主な前治療薬はアリピプラゾール24mg/日、クエチアピン750mg/日、ブロナンセリン24mg/日で、陽性症状が軽快せず、過鎮静あるいは筋固縮などの副作用が出現した。m-ECTを施行されたが精

神症状の改善は乏しく、滅裂な言動が続いた。難治性統合失調症(反応性不良、忍容性不良)と診断されX年10月9日、本人・両親の同意のもとクロザピンを12.5mg/日から開始した。

症例7の治療経過

滅裂で落ち着きなく、放歌、ドアを叩く、物品を投げつけるなどの行為が続くため入院時から隔離を継続していたが、クロザピンの増量に伴い幻聴と妄想が軽減し、100mg/日まで増量すると気分は安定し滅裂な言動を認めなくなった。錐体外路症状などの副作用もみられなかった。クロザピン投与4週100mg/日で隔離を解除し、外泊を繰り返し症状再燃を認めず、投与18週後自宅へ退院した。午前中の眠気があるものの、20週より通学を再開している。脳波はm-ECT施行前9Hz α 波主体で異常波なく、m-ECT後9Hz、 θ 波と δ 波を認めた。その3週後クロザピン投与前は9Hzの α 波で、低頻度に θ 波を認めた。クロザピン投与8週後クロザピン100mg/日、脳波は10Hzの α 波で、多くの θ 波の混入を認めた。臨床症状は認めないため、クロザピンを継続し定期的に脳波検査を施行しながら経過をみた。投与後1年300mg/日、脳波は殆ど不変で8~10Hzの α 波であり、棘徐波が散在している。

症例8：24歳、女性。罹病期間は5年で、17歳時に急に意欲低下がみられ部活をやめた。授業に集中できず、鎮痛薬を大量服薬して自殺企図を図り、神経症として精神科病院で治療を開始された。19歳から本人の悪口をいう幻聴と注察妄想が出現し、統合失調症と診断された(妄想型)。

幻覚妄想が増悪した際に飛び降りや大量服薬など自殺企図を繰り返した。家族歴・既往歴：特記事項無し。生活歴：両親は離婚しており、父、姉、祖母と同居中である。

主な前治療薬はリスペリドン 14mg/日、ブロナンセリン 24mg/日、オランザピン 30mg/日、ハロペリドール等である。

現病歴：X-1年11月幻聴と被害妄想が悪化し、希死念慮、自殺企図（リストカット、窓から飛び降りようとする）を認め、医療保護入院して非定型抗精神病薬複数にハロペリドール、ゾテピンなど定型抗精神病薬を追加投与されたが、状態は改善しなかった。難治性統合失調症と診断された（抗精神病薬に対する反応性不良）。X+1年2月4日、本人・父の同意のもとクロザピン12.5mg/日を開始した。

症例8の治療経過

クロザピンの増量に伴い速やかに幻覚妄想は軽減した。300mg/日まで増量すると情動が安定し、患者、病棟スタッフなど他者との自然な関わりもみられるまでに改善した。脳波はクロザピン投与前、基礎波12Hzで異常波を認めなかったが、定期的検査を行ったところ、投与4週200mg/日投与時に θ 波の混入を認めた。臨床的発作、不随意運動の訴えを認めないため、注意して観察し、クロザピン300mg/日投与を継続している。その後の脳波は悪化していない。

D. 考察

クロザピンによる脳波異常の発生頻度は16-75%と幅があるが、一般的な副作用の1つである（Devinsky, 1991; Naber,

1989; Koukkou, 1979）。クロザピンの血漿濃度と脳波異常の発生は線形相関の関係にある（Freudenreich, 1997; Haring, 1994）。クロザピンの急激な増量、脳外傷の既往により痙攣発作のリスクが高くなり（Devinsky 1994, Gunther 1993）、痙攣発作の発生頻度は4%との報告がある（Chung, 2002）。

当院ではクロザピンを使用した20例中8例（40%）で脳波異常を認めた。症例1はクロザピン500mg/日、症例2はクロザピン600mg/日で持続する不随意運動の出現を認めた。クロザピン増量により精神症状は大きく改善し、その後、不随意運動軽減をはかるためラモトリギン（200mg/日）を併用した。症例1では内服開始後2年以上を経過してから、臨床的ないれん発作が認められラモトリギン300mgに増量して、経過を観察中である。

症例3は400mg/日で不随意運動を認めたが、一時のみのため経過観察あるいは薬剤の減量を行った。

症例4-8は脳波異常を認めたが、クロザピルの内服を継続するうちに脳波所見は徐々に改善しているため、抗てんかん薬の処方はいかえて経過を診ている症例である。

全体としては8例中、臨床的に発作を認めた症例が1例で、抗てんかん薬の処方が3例、処方はな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考えている。

Maudsley の処方ガイドライン（第 10 版）では、けいれんはいつでも起こりうる副作用であり、用量/用量増加に依存的であると記載されている。治療的にはバルプロ酸が推奨されていたが、当科での症例では若年の女性が多かったために、3 例ともにラモトリギンを処方して、後に 1 例でけいれん発作を認めた後にはバルプロ酸に置換している。

今回経過を報告した 8 例のうち 7 例が女性であるが、継続的な投与を行った全 20 例のうち 4 例のみが男性であり、特に女性で脳波異常が多かった訳ではなかった。

臨床的な手応えではあるが、比較的若年の女性がクロザピンへの認容性が高く、導入した症例数 20 例のうちで女性が 16 例で女性が多くなったことによると考えられた。

経時的な脳波変化を記載した 8 例中の 3 例では電気治療後にクロザピルの導入となっているが、全体では 20 例うちで 9 例にて維持電気を含む電気治療を先行して行い、その後にクロザピルの導入をし

ている。電気治療にて脳波が軽度悪化したものの、その後のクロザピル導入後により一層の悪化を認めていない症例は 8 例には含めていない。

最後ではあるが、てんかんを精神科で診る機会が乏しくなっている現状では、クロザピルによる脳波所見の悪化と、抗てんかん薬の内服等による脳波所見の改善の過程は、大学の若手医師にとって非常に貴重な経験を得る機会となっていることを付け加えておきたい。

E. 結論

脳波異常の発生頻度は高く、クロザピン導入後は定期的な脳波のモニタリングが必要と思われる。不随意運動や痙攣発作の出現に十分な注意が必要である。以上をふまえて治療を行うことで、クロザピンは難治性統合失調症患者を安全に治療しうる有用な薬剤であると考えられた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

論文発表

H24年度

H24年度

Risk factors for drug nonadherence in antidepressant-treated patients and implications of pharmacist adherence instructions for adherence improvement. Murata A, Kanbayashi T, Shimizu T, Miura M. Patient Prefer Adherence. 2012;6:863-9. doi: 10.2147/PPA.S36295.

Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Boku S, Ito W, Tokunaga J, Mori A, Hishikawa Y, Shimizu T, Nishino S. BMC Psychiatry. 2012 May 8;12:37. doi: 10.1186/1471-244X-12-37.

Clinical investigation of CSF orexine-A measurements in, CNS disorders and narcolepsy. Kanbayashi T, Ito W, Sato M, Nishino S and Shimizu T. Hiroasaki Med. J. 63 (Suppl.) : S17-S24, 2012.

Prevalence of psychological distress, as measured by the Kessler 6 (K6), and related factors in Japanese employees. Fushimi M, Saito S, Shimizu T,

Kudo Y, Seki M, Murata K. Community Ment Health J. 2012 Jun;48(3):328-35. doi: 10.1007/s10597-011-9416-7.

Prevalence of depressive symptoms and related factors in Japanese employees as measured by the center for epidemiologic studies depression scale (CES-D). Fushimi M, Saito S, Shimizu T. Community Ment Health J. 2012 Sep 30. [Epub ahead of print]

Total sleep deprivation followed by sleep phase advance and bright light therapy in drug-resistant mood disorders. Echizenya M, Suda H, Takeshima M, Inomata Y, Shimizu T., J Affect Disord. 2013 Jan 10;144(1-2):28-33. doi: 10.1016/j.jad.2012.06.022.

抗CV2/CRMP5抗体が陽性であった統合失調症の1例：筒井 幸，松本 康宏，八重樫 香名子，黒沢 諒，佐藤 和裕，戸澤 琢磨，神林 崇，飯島 壽佐美，田中 恵子，清水 徹男：精神科 20巻6 Page679-682.

学会発表

H24年度

Associated Professional Sleep Society Meeting, 2012, Boston, USA,

Iron metabolites are dysregulated in the brain among the patients with hypocretin/orexin deficient narcolepsy.

Kikuchi Y, Kanbayashi T, Narita E, Takeshima M, Ito W, Sato M, Takahashi Y, Shimizu KM, Nishino S, Shimizu T.

SLEEP, Volume 35, Abstract Supplement, 2012, A274

Evaluation of CSF histamine in the patients with various atypical parkinsonian disorders.

Kanbayashi T, Yasui K, Kodama T, Nomura T, Inomata Y, Yagisawa K, Yaegashi K, Kosaka M, Nakashima K, Shimizu T.

SLEEP, Volume 35, Abstract Supplement, 2012, A282-83

Secondary narcolepsy due to neuromyelitis optica, seven case series.

Kanbayashi T, Sagawa Y, Kikuchi Y, Tokunaga J, Ito W, Sato M, Hayashi Y, Takemura T, Aizawa R, Shimizu T.

SLEEP, Volume 35, Abstract Supplement, 2012, A288

European Sleep Research Society Meeting, 2012, Sep, Paris

Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features.

Kanbayashi T, Tsutsui K, Tanaka K, Boku S, Ito W, Imanishi A, Suda H, Takahashi J, Inomata Y, Takeshima M, Kosaka M, Yaegashi K, Yuasa W, Mori A, Nishino S, Shimizu T.

JSR 21 (Suppl.1) 313-4.

Anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody induce secondary narcolepsy or hypersomnia

Kanbayashi T, Sagawa Y, Kikuchi Y, Tokunaga J, Ito W, Sato M, Yagisawa K, Narumi A, Tsukamoto K, Hayashi Y, Kubota H, Naita E, Kurata S, Aizawa R, Shimizu T.

JSR 21 (Suppl.1) 316.

7th Asian Sleep Research Society Congress, Nov 2012, Taipei.

Symposium [3] Etiology of Hypersomnia and Diagnosis of Sleep Quality

Symptomatic narcolepsy and hypersomnia, hypocretin/orexin Involvements.

Kanbayashi T, Sagawa Y, Tokunaga J, Ito W, Sato M, Yagisawa K, Sato S, Imanishi A, Nishino S, Shimizu T.

Asian Narcolepsy Forum 2012, Oct 2012, Hong Kong.

CSF biomarkers of narcolepsy, from hypocretin to histamine

Kanbayashi T, Sagawa Y, Tokunaga J, Ito W, Sato M, Yagisawa K, Sato S, Imanishi A, Nishino S, Shimizu T.

第108回日本精神神経学会（札幌、2012. 5. 24-26）菊池 結花 竹島 正浩 森 朱音 須田 秀可 筒井 幸 神林 崇 清水 徹男：治療抵抗性統合失調症患者に対するクロザピン投与後の治療経過

第108回日本精神神経学会（札幌、2012. 5. 24-26）菊池 結花 竹島 正浩 森 朱音 須田 秀可 筒井 幸 神林 崇 清水 徹男：クロザピン投与中に脳波異常を認めた治療抵抗性統合失調症の2症例

第22回日本臨床精神神経薬理学会・大42回日本精神神経薬理学会合同年会（宇都宮、2012. 10. 18-20）菊池結花 安宅慶一郎 八重樫香名子 八木澤究 筒井幸 神林崇 清水徹男：クロザピン導入後に心筋症を発症し、急性心不全に至った統合失調症の一例

第22回日本臨床精神神経薬理学会・大42回日本精神神経薬理学会合同年会（宇都宮、2012. 10. 18-20）菊池結花、安宅慶一郎、竹島正浩、八重樫香名子、八木澤究、筒井幸、神林崇、清水徹男：遅発性ジスキネジア、II型糖尿病など合併症を有する治療抵抗性統合失調症に対してクロザピンが著効した2例

H. 知的財産権の出願・登録状況：本研究に関連する知的財産権の出願・登録はまだない。

研究協力者

菊池結花、安宅慶一郎、大森佑貴、八重樫香名子、八木澤究、竹島正浩、細川理絵、森朱音、須田秀可、筒井幸、神林崇

	投与前脳波0	→	脳波増悪期	→	脳波改善期	→	→	→	再増悪期	脳波改善期
	X年2月		X年7月	X+1年8月		X+2年2月	X+2年4月	X+2年7月	X+2年9月	X+2年9月
症例1	CLZ投与前		CLZ投与23週後600mg/日、	CLZ投与後12ヶ月600mg/日、	CLZ投与後17ヶ月600mg/日、LTG200mg/日併用、	CLZ投与後2年600mg/日、LTG200mg/日併用、		CLZ投与後2年600mg/日、LTG200mg/日併用、	CLZ 550mg、LTG 200mg	CLZ 550mg、LTG 300mg
23歳女性	臨床的な異常はなく、EEGは基礎律動8~10Hz、徐波の混入やspikeなどは認めない。		毎日数回、一回数分持続する両上肢の不随意運動を認めた。基礎波6Hz、3~4Hzのθ波や棘徐波複合の混入を認めた。けいれん発作や不随意運動の訴えを認めないため経過をみた。	両上肢の不随意運動は稀で、基礎波8~10Hz、5~6Hzのθ波、2~3Hzのδ波、単発性の棘波が混入するが頻度は減少。過呼吸によりθburstが誘発される。EEGは全体に軽度改善あるいは不変。ラモトリジン併用を開始。	両上肢の不随意運動は稀でEEGは棘波を単発性に認めるが徐波の混入は目立たず、全体に改善傾向。	臨床的な異常はなく、EEG基礎波12Hzのα波。過呼吸で2~3Hzの高振幅徐波の出現を認めるが出現頻度は顕著ではない。	12 Hz、2~3Hzの高振幅徐波の出現を認めるが出現頻度は顕著ではない。	12 Hz、θ波少量	前日に強直性痙攣発作。8Hzのα波、θ波少量、	9 Hz、異常波なし

	投与前脳波0-0	投与前脳波0-1	脳波増悪期	→	脳波改善期	→	→	→
	X年3月	X年6月			X+1年2月	X+1年6月	X+1年7月	X+2年7月
症例2	mECT施行前	CLZ投与前	CLZ投与18週後350mg/日、	CLZ投与24週500mgに増量後、	CLZ投与36週500mg/日、LTGを開始、200mg/day	CLZ投与1年後、CLZ500mg/日、LTG200mg/日	CLZ 550mg、LTG 150mg	CLZ 550mg、LTG 200mg
19歳女性	EEGは基礎律動10Hzのα波に加え18Hzのβ波が混在。軽度左右差あり	mECTを週1回施行。臨床的な異常なし。EEGは基礎律動10Hzのα波に加え18Hzのβ波が混在。軽度左右差あり。H・P・Sで広範性に5Hzのθ波が誘発される。	意識保持下に両上肢の不随意運動が数分間持続。EEG基礎波は9~11Hzのα波で左右差は認めない。賦活の有無に関わらず5~6Hzの棘徐波複合あり。θ波の混入あり。	4~6Hzの全般的のθ波や棘徐波複合を認めたが、臨床的発作は認めず、500mgを維持。	所見1日1回の頻度で両上肢の不随意運動あることが後日判明したためLTGを開始。200mg/day併用し発作頻度が減少。EEGでは基礎波10Hz、2~4Hzの棘徐波複合を認めるが単発性に減少している印象。	LTG200mg/日を併用しつつ維持しているが、臨床的発作の出現も、脳波異常の悪化も認めない。EEG10Hzで光刺激により徐波の出現を認めるが低頻度。	10 Hzのα波、棘徐波複合、θ波群発	10 Hzのα波、棘徐波複合、θ波群発

	投与前脳波0	→	脳波増悪期	→	脳波改善期	→	→
	X+1年11月				X+2年2月	X+2年3月	X+2年7月
症例3	CLZ投与前		CLZ投与9週後400mg/日、		CLZ投与12週後350mg/日、	CLZ投与26週後300mg/日、	CLZ300mg/日
48歳女性	臨床的な異常はなく、EEGは左右差のない9~11Hzの基礎波。異常波の混入は認めない。		1日1回程度両下肢の脱力と両上肢が上にひっぱられるような不随意運動を認める。基礎波は前回同様で4Hzの徐波や棘徐波複合が中心部から後頭部に認められる。		数日に1回両上肢の不随意運動を認める。基礎波は同様で、4~5Hzの徐波が散在する。出現頻度は減少している。	臨床的な異常はなく、EEGは前回同様の徐波が混在しているが、振幅と出現頻度はさらに減少している。	臨床的な異常はなく、EEGは前回同様の徐波がわずかに混在している。

	投与前脳波0-0	投与前脳波0-1	脳波増悪期	→	脳波改善期
	X+2年4月	X+2年5月	X+2年7月		X+2年7月
症例4	mECT施行前	mECT施行後、CLZ投与前	CLZ 200mg/日		CLZ 200mg/日
22歳女性	10 Hzのα波、異常波の混入を認めなかった	12 Hzのα波、異常波の混入を認めなかった	11Hzのα波、棘徐波複合を認める。		10~11Hzのα波、25mv、θ波は低頻度になっている。

	投与前脳波0	→	脳波増悪期	→
	X+1年5月		X+2年5月	X+3年4月
症例5	CLZ投与前		CLZ投与1年後325mg/日	CLZ投与2年後325mg/日
37歳女性	10~11 Hzのα波、異常波の混入を認めなかった		臨床症状なし。9 Hzのα波、θ波群発、棘徐波複合を認める。	臨床症状なし。θ波、δ波と棘徐波複合を認める

	投与前脳波0	→	脳波増悪期	→
	X+2年7月		X+2年9月	X+3年4月
症例6	CLZ投与前		CLZ投与8週後200mg/日	CLZ投与8ヶ月後300mg/日
22歳女性	20~25 β波を多く認める。		9Hzのα波、β波、棘徐波複合を認める。	8~10Hzのα波、25-50mv、棘徐波が散在。

	投与前脳波0-0	投与前脳波0-1	脳波増悪期	→
	X+2年6月	X+2年9月	X+2年9月	X+2年11月
症例7	mECT施行前	mECT施行後、CLZ投与前	mECT施行後3週、CLZ投与前直前	CLZ投与8週後125mg/日
17歳男性	9 Hz、α波、異常波の混入を認めなかった	9 Hzのα波、θ波とδ波が混入している。	9 Hzのα波、θ波を低頻度に認める。	10 Hzのα波、θ波を多く認める。

	投与前脳波0	→	脳波増悪期
	X+3年2月		X+3年3月
症例8	CLZ投与前		CLZ投与4週後200mg/日
24歳女性	12 Hzのα波、異常波の混入を認めなかった		12 Hzのα波、θ波を認める。

表1 クロザリル投与前後の脳波変化

CLZ: クロザリル、LTG: ラモトリジン、mECT: 修正型電気治療

〔分担研究課題〕 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 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）

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を有するため、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

本研究の倫理委員会での承認を取得し、対象者のリクルートを行った。現在、8名の難治性統合失調症患者がクロザピンによる治療に導入され、それぞれ著明な改善が認められている。以下に本年度に導入された4症例の経過を示した。

【症例1】31歳 男性

【家族歴】兄が自殺

【既往歴】特記事項なし

【現病歴】X-13年(17歳)、専門学校に在籍中、「学校へ来るな」「帰れ」という幻聴が始まった。総合病院精神科で統合失調症と診断され、薬物治療を受けたが十分な改善が得られなかった。X-3年2月(27歳)、当科へ入院し、ECTにより幻聴は軽減し、活動性が上がり、表情も良くなった。その後、幻聴を聞き流すことができ、炊事の手伝いもできるようになった。同年10月、幻聴、注察妄想、被害妄想が増悪し、易怒的になり、物にあたるようになった。X-2年3月(28歳)、入院してECTを受けた。陽性症状は速やかに改善したが、すぐに再燃した。オランザピン、ブロナンセリンは効果なく、リマスが再燃防止にある程度有効であった。退院後は同メンタルクリニックに通院した。幻聴、被害妄想は続いたが、日常生活に支障なかった。X年9月(31歳)、「カメラで裸を撮られている」「テレビに自分のブログが紹介された」など被害妄想、関係妄想が再燃した。X年11月クロザピン治療のため当科入院となった。

【入院時の主な処方】リスペリドン12mg、ブロナンセリン24mg、クロルプロマジン150mg、ピペリデン3mg

【入院後経過】「おまえが悪い」「謝れ」「おまえの噂を広めてやる」といった幻聴が認められていた。まずECTを行い、幻聴、被注察感は軽快し、レクリエーションへ参加し、他患者と談笑できるようになった。クロザピンを開始するために、12月よりブロナンセリンを中止、リスパダールを減量した。それに伴い幻聴がやや悪化した。X+1年1月よりクロザピンを開始し、リスパダールを中止した。2月、

クロザピンを400mgにした頃には「幻聴はあるが、気にならない。」と話すまでに改善した。しかし、外泊や人混みの中に入ると再び症状が悪化した。5月、クロザピンを600mgまで増量し、さらに6回のECTを施行した。さらに症状は改善し、幻聴は時々聞こえる程度となった。外泊、レクリエーションへの参加でも症状が再燃することなく、退院後はデイケアへ通所することになった。X+1年7月当科退院とした。

【症例2】31歳 女性

【家族歴】父親、父方叔母がうつ病

【既往歴】小3時 1ヶ月間不登校

【現病歴】X-12年(19歳)、大学に入学して单身生活を始めた頃から、階下の住人の出す音が気になり、階下住人の来客が自分の後をつけてくると考えるようになった。次第に、「家の外に人の気配がする」、「コンビニに行くと帽子をかぶった人がついてくる」、「家の前を通る車が自分に何か言って行く」と訴えるようになった。同年末にメンタルクリニックを受診、統合失調症の治療が開始された。治療を続けても症状の改善は乏しく、一日中寝て過ごすしかなかった。X-7年6月(24歳)、当科へ転院し、3回の入院で薬物調整、ECTを行ったがいずれも十分な改善につながらなかった。X年7月(31歳)、クロザピン治療のため当科入院となった。

【入院時の主な処方】ペロスピロン96mg

【入院後経過】表情乏しく発語は少ない。「幻聴です」、「操られたりもします」と、幻聴、作為体験が見られた(PANSS: P 30、N 35、G 46; BPRS 64)。治療の説明後から「クロザピンで白血球の減少があるか

らやめろと言われる」と、クロザピンへの不安が幻聴として訴えられた。説得によりなんとか同意を得て、前薬のペロスピロン 96mg を漸減中止した。8月にクロザピンを開始し、250mg まで増量したところで、「幻聴が聞こえない時もあります」と自覚的な改善がみられた。家族からも「表情が良くなった」、「自分のことをよく話すようになった」と良好な評価が得られた。(PANSS : P 12、N 25、G 25 ; BPRS 36)。X年10月退院とした。

【症例3】 34歳 男性

【家族歴】 聴取されず

【既往歴】 幼児期 股関節炎

【現病歴】 高卒後1年間米国に語学留学した際に何度かマリファナを使用した。X-15年3月(19歳)、帰国直前に不安感、動悸、胸部苦悶感が出現し、現地の病院を受診したが、検査で異常はみとめられなかった。帰国後も同様の症状が続き、同年11月に当科を受診したが、一度で中断した。X-14年2月(20歳)、アルバイトを始めた頃に被害妄想、空笑が見られ、当科を受診した。思考途絶、思考奪取が認められ、統合失調症の薬物治療が開始された。しかし通院が不規則で、軽快と増悪を繰り返した。X-7年(27歳)、さらに易怒性、両親への暴力もみられ、精神科病院を受診した。しかし処方薬が増えると不安になり半年で中断した。X-5年5月(29歳)、幻覚、妄想が増悪し、精神科病院に1回、県立精神科病院に2回入院した。薬物調整の他、ECTが行われたが十分な効果が得られなかった。X-2年9月(32歳)、幻聴、被害妄想が増悪し、さらに易刺激性、興奮が強くなり精神科病院

へ入院した。これまで薬物治療で有効だったものが無く、X年2月(34歳)クロザピン治療のため当科入院となった。

【入院時の主な処方】 リスペリドン 12 mg、ゾテピン 300 mg、バルプロ酸 1200 mg

【入院後経過】 マリファナを吸ったことを古い友人が責めてくるような幻聴、電波で操られているような感覚を訴えた(PANSS : P21、N 18、G 41、BPRS : 44)。2月よりゾテピンを漸減中止すると、減量にともない不眠、不安、イライラが増加した。3月からクロザピンを開始、漸増し、リスペリドンを漸減中止したところ、次第に幻聴は改善した。しかし、日中臥床していることが多く、陰性症状の改善は得られなかった。レクリエーションへの参加を促したが、「何を話してよいかわからない」と対人交流の苦手さを理由に参加しなかった。幻覚、妄想、易怒性、興奮は見られなかったため(PANSS : P 15、N 19、G 30、BPRS : 36)、5月より外泊を繰り返し、家族から良好な評価が得られたため、X年6月退院とした。

【症例4】 75歳 男性

【家族歴】 弟がうつ病

【既往歴】 40歳時B型肝炎、45歳時十二指腸潰瘍

【現病歴】 大学卒業後、公務員となった。結婚し、28歳時に父親経営の会社に転職、43歳時に独立した。X-17年秋(58歳)、「監視カメラで見られている」、「後をつけられている」と訴え始め、精神科病院を初診。統合失調症の治療が開始され、症状は軽快した。X-12年(63歳)、「腹の中でぐるぐる回っている」という訴えが始まり、同年3月に公立精神科病院で入

院治療を受けて軽快した。X年1月(74歳)、「妻が誰かに狙われている」と言い始めた。被害妄想の再燃、服薬拒否、妻への粗暴行為が見られた。公立精神科病院に入院となり、薬物調整、ECTが行われたが妄想は改善しなかった。家族の強い要望から、X年8月、クロザピン治療のため当科入院となった。

【入院時の主な処方】ブロナンセリン 16mg、スルピリド 400mg、ミアンセリン 30mg、ビペリデン 3mg

【入院後経過】「大学の同級生の声がする。命が奪われる。」と訴えたが、感情、表情、発語が乏しいため疎通性は不良、終日臥床して過ごしていた(PANSS:P 29、N 25、G 46)。9月にクロザピンを上乗せで開始し、150mgまで増量したところ、会話中に視線があうようになった。一方で、流涎、振戦が出現したため、他の抗精神病薬を早急に減量中止し、ビペリデン6mgを追加した。しかし、誤嚥性肺炎を発症し抗生剤による治療を要した。流涎過多はビペリデン9mgでコントロールされたが、緑内障が明らかとなり、ビペリデン減量が必要となった。しかし減量すると流涎過多となり誤嚥性肺炎の再発リスクが高まるため、緑内障悪化による失明のリスクを説明した上でビペリデンを併用することとなった。クロザピン200mgまで増量したところで、幻聴は残っていたが妄想に影響されることは減り、家族からの評価も良くなった(PANSS:P 27、N 23、G 41)。それ以上の増量は困難であったため、X年12月退院となった。

D. 考察

難治性統合失調症患者4例のクロザピンによる治療経過を提示した。症例4では高齢であるために生じやすい副作用による制限があったものの、いずれの症例も一定の有効性が示された。しかし、いずれも陰性症状を含めて十分に社会復帰できる水準とは言えない。今後は長期使用による改善の程度や、クロザピルで十分に改善しない症例への対応も検討していく必要があると思われる。

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が、陰性症状の改善は十分とは言えない。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：

1) Takahashi S, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suzuki K, Mori N, Takei N; HBC Study Team. Psychosocial determinants of mistimed and unwanted pregnancy: the Hamamatsu Birth Cohort (HBC) study. *Matern Child Health J.* 2012 Jul;16(5):947-55.

2) Iwata K, Izumo N, Matsuzaki H, Manabe T, Ishibashi Y, Ichitani Y, Yamada K, Thanseem I, Anitha A, Vasu MM, Shimmura C, Wakuda T, Kamenno Y, Takahashi T, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Mori N. Vldlr overexpression causes hyperactivity in rats. *Mol Autism.* 2012 Oct 30;3(1):11.

3) Anitha A, Nakamura K, Thanseem I, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Matsuzaki H, Miyachi T, Yamada S, Tsujii M, Tsuchiya KJ,

Matsumoto K, Iwata Y, Suzuki K, Ichikawa H, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. Brain region-specific altered expression and association of mitochondria-related genes in autism. *Mol Autism*. 2012 Nov 1;3(1):12.

4) Tsuchiya KJ, Tsutsumi H, Matsumoto K, Takei N, Narumiya M, Honda M, Thanseem I, Anitha A, Suzuki K, Matsuzaki H, Iwata Y, Nakamura K, Mori N; H. B. C. Study Team. Seasonal variations of neuromotor development by 14 months of age: Hamamatsu Birth Cohort for mothers and children (HBC Study). *PLoS One*. 2012;7(12):e52057.

5) Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jan;70(1):49-58.

6) Shimmura C, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Ohno K, Matsuzaki H, Iwata K, Kamenno Y, Takahashi T, Wakuda T, Nakamura K, Hashimoto K, Mori N. Enzymes in the glutamate-glutamine cycle in the anterior cingulate cortex in postmortem brain of subjects with autism. *Mol Autism*. 2013 Mar 26;4(1):6.

2. 学会発表

1) 第 34 回日本生物学的精神医学会、2012 年 9 月、神戸、シンポジウム：未治療統合失調症の脳における活性化ミクログリア PET 研究、岩田泰秀

2) 第 171 回東海精神神経学会、2013 年 2 月、岐阜、注意欠陥多動性障害 (ADHD) との鑑別に苦慮した器質性精神障害の一例、

青山美紗子、大隅香苗、栗田大輔、和久田智靖、岩田泰秀、森則夫

3) 第 171 回東海精神神経学会、2013 年 2 月、岐阜、嚙下リハビリテーションが有効であった小児期発症神経性無食欲症の一例、鹿子恵美、望月裕季、横倉正道、岩田泰秀、森則夫

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

今年度は1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。その1例は治療抵抗性であった。薬剤の治療効果としては著効であった。血液サンプルの採取はできなかった。

E. 結論

今年度にクロザピンを1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。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

なし

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〕 クロザピン治療の医療経済の視点からの検証

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クロザピンの効果を医療経済の側面から検証した。クロザピン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、定量化は困難である。今回の報告では、クロザピン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、クロザピンの導入の入院加療を行い、退院後1年を経過した33症例である。1年後の維持量は、 $377.3 \text{ mg} \pm 162.1$ (75-600)であった。入院回数は、導入前1年では 0.8 ± 1.9 、退院後1年は 0.2 ± 0.5 と減少した ($p=0.02$)。また、入院日数は、導入前1年では 65.9 ± 115.1 、退院後1年は 14.4 ± 45.1 と減少した ($p=0.02$)。

以上の結果は、クロザピン加療の一側面を評価した限定的なものであるが、退院後1年間クロザピン加療を継続した例では、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クロザピンの効果は、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。

わが国では、クロザピンは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、クロザピン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。

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,)

今回の報告では、mirror-image study の研究デザインを応用し、クロザピン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、クロザピン治療の導入前の 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、平成 25 年 3 月末の時点でクロザピン治療を行った 61 例のうち、退院し 1 年を経過した 33 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、クロザピン治療前の入院回数、クロザピン導入時の入院の在院日数を調べた。また、クロザピン治療前 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

・ 33 例の基礎データは以下に示した。

性別：男性 13, 女性 20

発病年齢：24.1±8.8 歳

罹病期間：17.9±8.8 年

CZP 入院前の入院回数：9.1±16.9

CZP 開始時年齢：42.4±12.2 (23-72)

CZP 導入での入院期間：404 (31-7548)

CZP の維持量：377.3±162.1 (75-600)

33 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、31 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 年目にクロザピン治療に導入し、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、退院後のクロザピンの維持量にも 75-600mg の幅があり、平均では、377mg を必要としたが、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：0.8±1.9

CZP 退院後 1 年の入院回数：0.2±0.5

p=0.02

クロザピンの治療後に 1 年以内に再入院した症例は 5 例であった。しかし、治療前の 1 年以内には、14 例が入院していた。入院回数は、クロザピンの導入で、減少したことが示された。

・ 入院日数の比較

CZP 開始前 1 年の入院日数：65.9±115.1

CZP 退院後 1 年の入院日数：14.4±45.1

p=0.02

開始前 1 年は、14 例が入院し、その入院日数は、30 日から 365 日までであった。退院後 1 年以内に再入院した 5 例は、入院日数は、21 日から 195 日までであった。33 例の平均の入院日数は、65.9 日から、14.4 日に減少した。

D. 考察

今回の研究では、退院後 1 年のクロザピン治療を継続した症例では、クロザピン治療の導入前と比較して、有意に入院回数および入院日数が減少していたことを報告した。

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 年以上のクロザピン治療の費用効果は確かなものとされている。

今後は、わが国でもクロザピンの使用症例が 1000 例を超えた現状を踏まえ、より多数例、長期間での検証が必要とされると考えられる。

E. 結論

治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンによる治療は、医療経済的にも寄与し得ることが示唆された。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文

・榎本哲郎、伊藤寿彦、塚田和美ほか：Clozapine 使用の最適化—副作用対策も含めて。臨床精神薬理 16:487-494, 2013.

2. 学会発表

第 108 回日本精神神経学会学術総会
(2012 年 5 月 24 日—26 日)

・久岡哲也、榎本哲郎、塚田和美ほか：昏迷と興奮を反復し、クロザピン 600mg では効果が不十分な治療抵抗性統合失調症の一例。

・安川明香、伊藤寿彦、榎本哲郎ほか：クロザピンで脱毛を来した 3 例。

・榎本哲郎、伊藤寿彦、塚田和美ほか：国府台病院でのクロザピン使用経験治療抵抗性統合失調症の 45 症例についての報告。

・関根慶輔、榎本哲郎、塚田和美ほか：中毒症状を疑うクロザピン慢性投与の 2 例。

第 15 回有床総合病院精神科フォーラム
(2012 年 7 月 7 日、慶応日吉キャンパス)
治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン治療：座長：榎本哲郎。

・安井玲子：クロザピンと糖尿病・耐糖能異常について。

第 25 回日本総合病院精神医学会総会
(2012 年 11 月 30 日—12 月 1 日)

・榎本哲郎、伊藤寿彦、安井玲子ほか：国府台病院での治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン使用経験。

・関根慶輔、安井玲子、榎本哲郎ほか：クロザピンで多飲水の改善した統合失調症の 4 例。

・中野千恵子、岡本誠子、榎本哲郎ほか：精神科救急病棟入院患者における甲状腺疾患についての検討。

・吉見太郎、中野千恵子、榎本哲郎ほか：統合失調症にバセドウ病を併発した一例。

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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 2013 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。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。

4. 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。

本研究では、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]) を開設した。最終年度の研究では、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 2013 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 2013 年 3 月末日までの 20 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、投与後の経時的変化を検討した。

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 二乗検定を用い、 $p=0.05$ 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 2013 年 3 月末日までの 20 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 138 名であった。うち、26 週まで投与が完了した患者は 70 名であった。また、11 例 (8.0%) が投与を注しされていた。

性別は、男性 60 名、女性 78 名であった。平均年齢は、 36.3 ± 1.1 歳 (17~76 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 (107 名) であり、その他は解体型 16 名、緊張型 5 名、鑑別不能型 7 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 年以上に及ぶものまでかなり幅があり、平均して 14.2 ± 0.8 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 (118 名)、耐容性不良によるものは 17 名であった。無効であった前投薬の平均 CPZ 換算力価は、 840 ± 17 mg/day であった。前投薬は、リスペリドンが最も多く、次いでオランザピンであった。

その他の患者背景について、平均就学年数は、 12.6 ± 0.2 年 (大卒 40 名、高卒 76 名、中卒 16 名、不明 6 名)。職歴は現在就労している者は 1 例のみであり、過去に就労していた者が 61 名。婚姻歴がある者は 11 名のみで、うち 3 名は離婚していた。

投与開始時の平均 GAF 得点は 24.6 ± 0.7 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、陰性症状、総合精神病理症状、および総得点のすべてにおいて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-23%の得点低下があった（陰性症状、総合精神病理症状、および総得点は、それぞれ-15.5%、-18%、-19%の低下）。

3. クロザピン反応例

クロザピン投与開始 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。26 週までクロザピンを新規に投与した患者 70 名のうち、26 名 (37.7%) がクロザピン反応例に該当した。うち、26 週後の CGI-C による評価が中等度以上改善した症例は 19 名であり、一方、7 名は軽度改善という評価を受けていた。12 週と 26 週、および 52 週におけるクロザピン反応例の割合をみると、ほとんど変化していなかった。

クロザピン反応群 26 名と非反応群 43 名について、性別分布、年齢、罹病期間等の患者背景因子を比較したところ、反応群は女性の割合が多かったが、それ以外の因子に両者間で有意の相違は見出せなかった（表 2）。

4. 中止例

138 名のうち、11 名 (8.0%) がクロザピンの投与を中止されていた。うち、4 週以内に 5 名が中止されており、その内訳は心筋症 1 名、白血球減少症 1 名、肝障害 1 名、悪化 1 名であった。12 週まで

の中止例は 1 例で、イレウスの併発症例であった。また、26 週までに中止に至った症例は 5 名で、いずれも効果不十分によるものであった。

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、20 ヶ月間に登録されたクロザピンの新規投与患者 138 名について検討を行った。その結果は、昨年度の本研究において報告した 9 ヶ月間の登録患者 51 名について予備的な検討を行った所見と概ね一致している。

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 年以上と開きがあるが、平均すると 14 年余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。その薬物は、リスペリドンやオランザピンのような第 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、840mg/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。

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。昨年度も報告したように、12 週後と 26 週後の PANSS 得点にはほとんど変化がなかった。PANSS 評価による