

精神症状に関しては、昨年度は陰性症状には有意の変化はないと報告したが、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改善がみられた。ただ、その変化はやはり陽性症状において最も顕著であり、陰性症状の改善は比較的軽度であった。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。

本年度は、クロザピン投与開始26週後のPANSS総得点の25%以上低下を「クロザピン反応例」の操作的定義としたところ、37%の症例が該当した。昨年度は、開始後12週、ないし26週のPANSS総得点の変化を「反応例」としたが、35%が該当した。また、操作的定義によるクロザピン反応群には、大部分がCGI-Cの「中等度改善」以上に含まれた。以上の結果は、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。海外では6ヶ月間以降も改善のみられる症例もあり、早期の改善がみられる症例を併せると、改善率は60%に達するという指摘もあるが、本研究の12週と26週、および登録症例数は少ないが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。したがって、クロザピンに対する治療反応性を評価する時期は投与開始後3~6ヶ月が妥当であると考えられるが、この点はなお検討をする余地があろう。

次に、クロザピン反応群と非反応群について、性別、年齢、罹病期間等の患者背景因子を比較したところ、反応群には女性の割合が多かった(男女比=1:3)。し

かし、本研究のデータベースに登録された継続投与患者32名(すなわち、クロザピンに良好な反応を示している患者群)では、男女比に差はなかったので、恐らくサンプリング上のバイアスを考えられる。他の背景因子に関しては、反応群と非反応群間に有意の差はなかった。

本研究で登録された症例のうち、8%がクロザピン投与を中止されていたが、うち、重篤な副作用による中止は投与開始後4週以内が多かった。26週までの中止例は、効果不十分によるものが多かった。

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、昨年度の報告と同様に、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ヶ月以内において明らかになる。評価項目上は陽性、陰性症状ともに改善がみられるが、陽性症状の改善が顕著である。しかしながら、重篤な副作用、および治療反応性の不良により1割弱の症例がクロザピンの投与を断念せざるをえない。また、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ず、特定の生物学的マーカーとの関連も明らかになっていない。

本研究は、我が国におけるクロザピン治療のガイドラインを策定する上で有用な知見を提供している。すなわち、クロザピン投与開始後、1ヶ月以内に重篤な副作用が出現するリスクが最も高く、治療反応性に関しては3~6ヶ月の期間に判断することが妥当であることが示唆された。さらに治療抵抗性統合失調症に対する安

全、かつ適切な治療戦略を展開する上で、本研究で行った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) 2011年8月より2013年3月末までにデータベース上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。
- 2) 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が、陽性症状の改善が最も顕著であった。12 週間以降の改善はほとんどみられなかった。
- 3) 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、38%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。
- 4) 効果不十分、あるいは重篤な副作用等により投与中止に至った症例は、全体で 8.0%であった。
- 5) 今回の研究は、我が国における治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略を展開するためのガイドライン策定に有用な知見を提供するとともに、本研究で実施した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】

Kanba S, Kawasaki H, Ishigooka J, Sakamoto K, Kinoshita T, Kuroki T (2012) A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of acute manic or mixed episodes in Asian patients with bipolar I disorder (the AMAZE study). *World Journal of Biological Psychiatry*, 電子版 [PMID: 22540407]

【邦文雑誌・単行本】

黒木俊秀, 田中徹平 (2012) 薬物療法からみた精神科診断分類学. *臨床精神医学* 41 (5): 507-513

黒木俊秀 (2012) <シンポジウム I> 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—. *児童青年精神医学とその近接領域* 53 (4): 422-429

黒木俊秀 (2012) 子どもの神経・精神疾患に対する薬の基礎知識. *教育と医学* 60 (10): 820-828

黒木俊秀 (2013) 毎日の服薬—いつまで続ける必要があるのだろうか. *統合失調症のひろば* 1: 66-71

2. 学会発表 なし

3. その他 なし

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	25.5±0.6	21.9±0.7***	19.6±0.7***	19.6±0.9**
陰性症状	27.5±0.7	25.4±0.7*	23.5±0.8**	23.2±1.0*
総合精神病理症状	52.2±1.3	48.2±1.3**	43.8±1.3***	42.8±1.7**
総得点	105.2±2.5	95.5±2.6**	86.8±2.7***	85.6±3.3**

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. クロザピン反応群と非反応群の患者背景

	反応群	非反応群
患者数(%)	26 (37.1%)	44 (62.9%)
CGI-C 中等度以上	19	43
性差(男:女)	6:20	21:23
平均年齢(歳)	38.4±1.9	35.1±2.5
平均就学年数	12.5±0.4	13.0±0.4
平均罹病期間(年)	14.9±1.4	13.8±2.0
CPZ 換算力価 (mg/day)	838±24	830±42

平均±標準誤差を示す。性差以外は両群間の患者背景に有意の差はない。

[分担研究課題] 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

P-糖タンパク質(ABCB1)は血液脳関門、小腸上皮細胞に発現しており、薬物が消化管から吸収されて中枢神経系で分布されるにあたり重要な役割が示唆される分子である。本年度は、クロザピンを投与されている難治性統合失調症患者を対象として、*ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)と疾患との関連解析を行った。その結果、*ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)と難治性統合失調症との有意な関連が認められた($p < 0.05$)。また、クロザピン治療反応性との間の関係も調べたところ、関連が認められる傾向にあった($p < 0.1$)。

今回の結論として、*ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)と難治性統合失調症、クロザピン治療反応性との間には関連が認められる傾向にあった。これは、P-糖タンパク質の遺伝的機能異常が統合失調症の治療抵抗性やクロザピンへの治療反応性を規定している可能性を示唆する。

分担研究機関における共同研究者：

藤井崇、服部功太郎、山本宣子

役割が示唆される分子である。

本研究では、難治性統合失調症患者を対象として *ABCB1* 遺伝子多型(C3435T、C1236T、T-129C、A-41G)との関連解析を行った。そしてさらに、これらの多型がクロザピン治療反応性に与える影響について検討した。

A. 研究目的

統合失調症の治療において抗精神病薬の効果の個人差を知ることは重要である。ABC トランスポーターの一種である P 糖タンパク質(ABCB1)は血液脳関門、小腸上皮細胞に発現しており、薬物が消化管から吸収されて中枢神経系で分布されるにあたり重要な

B. 研究方法

1. 対象

難治性統合失調症患者 125 名を対象とした。診断は DSM-IV に基づいて行い、すべての対象者からは十分な説明の後、文書による同意を得た。健常者は、国立精神・神経医療研究センターでリクルートされた 1100 名を対象とした。

2. 遺伝子型解析

SNP の遺伝子型は TaqMan 法により同定した。

3. 統計学的解析

各 SNP の対立遺伝子頻度、遺伝子型頻度の関連解析は χ^2 検定を用いた。また、各 SNP のハーディ-ワインベルグ平衡からの逸脱の評価も合わせて行なっている。クロザピン治療反応性と、多型との間の相関関係の解析には、SPSS を用いて解析した。すべての統計解析における有意水準を $p < 0.05$ 、 $p < 0.1$ で傾向ありとした。

(倫理面への配慮)

本研究は、文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示第 1 号の「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、研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を行った。

C. 研究結果

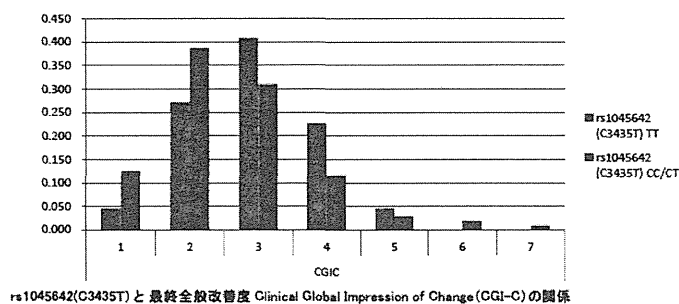
難治性統合失調症群において *ABCB1* 遺伝子多型 (C3435T) の対立遺伝子頻度について健常者と比較したところ、患者群において T アリルが高頻度で見られ

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た (下表) ($p = 0.034$)。さらに統合失調症患者を対象として *ABCB1* 遺伝子多型 (C3435T) が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という傾向が見られた ($p < 0.1$: マンホイットニー-U 検定)。他の SNP (C1236T、T-129C、A-41G) についても同様の解析を行なったが、こちらでは有意差は見られなかった。

表

	ABCB1 遺伝子型	
	CC	CC/TT
治療抵抗性統合失調症	32 (26%)	93 (74%)
健常者	386 (35%)	714 (65%)

図 1 rs1045642 (C3435T) と最終全般改善度 (CGI-C) の関係



D. 考察

本研究では、*ABCB1* 遺伝子多型 (C3435T) と統合失調症患者との関連解析において有意な関連が見られ、さらにクロザピン治療反応性との間に、遺伝子型によ

って差が見られる傾向が得られた。今回はサンプル数が限られていることもあり、今後サンプルが増えていくと、*ABCB1* 遺伝子が統合失調症の難治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という問いに対して、より正確な答えが出せると考えられる。

E. 結論

ABCB1 遺伝子多型(C3435T)と統合失調症およびクロザピンによる治療効果との間に有意な関連、もしくは関連傾向が認められた。しかし、*ABCB1* 遺伝子多型(C3435T)は synonymous 変異であるが *ABCB1* が正しい基質特異性を持つ上で重要な SNP であるとの報告があり、今回の発見の意義は大きい。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Fujii T, Ota M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Yamamoto N, Hashikura M, Tatsumi M, Higuchi T, Kunugi H.: Association between the functional polymorphism (C3435T) of the gene encoding P-glycoprotein (*ABCB1*) and major depressive disorder in the Japanese population. *J Psychiatr Res.* 46(4):555-9. 2012

Hori H, Yamamoto N, Fujii T, Teraishi T, Sasayama D, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Ota M, Hattori K, Tatsumi M, Arima K, Kunugi H.: Effects of the *CACNA1C* risk allele on neurocognition in patients with schizophrenia and healthy individuals. *Sci Rep.* 2:634. 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鬼塚俊明	ガンマ・オンレーションと精神疾患.	三國雅彦、福田正人、功刀浩編	精神疾患診断のための脳形態・機能検査法.	新興医学出版社	東京	2012	175-186
渡邊純蔵, 染矢俊幸	不整脈/トルサード・ド・ポアント		副作用軽減化新薬開発	技術情報協会	東京	2012	345-349
須貝拓朗, 染矢俊幸	肥満, 糖・脂質代謝異常		副作用軽減化新薬開発	技術情報協会	東京	2012	350-356

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maekawa T, Hirano S, Onitsuka T	Auditory and visual mismatch negativity in psychiatric disorders: a review.	Current Psychiatry Reviews.	8	97-105	2012
Tsunoda T, Kanba S, Ueno T, Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, Onitsuka T	Altered face inversion effect and association between face N170 reduction and social dysfunction in patients with schizophrenia.	Clin Neurophysiol	123	1762-1768	2012
Kirihara K, Kasai K, Tada M, Nagai T, Kawakubo Y, Yamasaki S, Onitsuka T, Araki T	Emotional face processing impairments and their association with personality traits in schizophrenia: an event-related potential study.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	37	270-275	2012
角田智哉、鬼塚俊明	脳波で何がわかるかー統合失調症	精神科	20	56-62	2012
土本利架子、鬼塚俊明、神庭重信	内因性精神疾患におけるneural oscillationとGABA	Clinical Neuroscience	30	1422-1424	2012
鬼塚俊明	精神疾患の脳画像研究	臨床神経学	52	1376-1378	2012
Shinjo Toyooka, Takeshi Terao, Nobuyoshi Ishii, Yoshihiro Tanaka, Katsuhiko Morinaga, Nobuhiko Hoaki, Yotshinobu Ishitobi, Haruka Higuma	Clozapine responders may have fewer extrapyramidal symptoms than non-responders: a preliminary report	Clinical neuropsychopharmacology and Therapeutics	4	6-12	2013
Wenyu Ye, Shinji Fujikoshi, Naohiro Nakahara, Michihiro Takahashi, Haya Ascher-Svanum, Tetsuro Ohmori.	One-year outcomes in schizophrenia after switching from typical antipsychotics to olanzapine in Japan: an observational study	Pragmatic and Observational Research	3	41- 49	2012

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ye W, Fujikoshi S, Nakahara N, Takahashi M, Ascher-Svanum H, Ohmori T.	Improved outcomes following a switch to olanzapine treatment from risperidone treatment in a 1-year naturalistic study of schizophrenia patients in Japan.	Psychiatry Clin Neurosci.	66(4)	313-21	2012
Watanabe SY, Iga J, Numata S, Nakataki M, Tanahashi T, Itakura M, Ohmori T.	Association Study of Fat-mass and Obesity-associated Gene and Body Mass Index in Japanese Patients with Schizophrenia and Healthy Subjects.	Clin Psychopharmacol Neurosci	10(3)	185-9	2012
Tanaka T, Tomotake M, Ueoka Y, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, Numata S, Tayoshi S, Yamauchi K, Sumitani S, Ohmori T, Ueno S, Ohmori T.	Clinical correlates associated with cognitive dysfunction in people with schizophrenia.	Psychiatry Clin Neurosci.	66(6)	491-8	2012
Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Ono S, Imamura A, Iga JI, Watanabe S, Kikuchi K, Kubo H, Nakataki M, Sumitani S, Imoto I, Okazaki Y, Ohmori T.	DNA Methylation Signatures of Peripheral Leukocytes in Schizophrenia.	Neuromolecular Med			2012
Numata S	A commentary on the gender-specific association of TSNAX/DISC1 locus for schizophrenia and bipolar affective disorder in South Indian population.	J Hum Genet			2012
Ikeda M, Aleksic B, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Matsuo K, Numata S, Watanabe Y, Ohnuma T, Kaneko T, Fukuyama Y, Okochi T, Toyota T, Hattori E, Shimodera S, Itakura M, Nunokawa A, Shibata N, Tanaka H, Yoneda H, Arai H, Someya T, Ohmori T, Yoshikawa T, Ozaki N, Iwata N.	Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population.	Mol Psychiatry			2012

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ohnuma T, Iwata N, Ueno S, Ozaki N, Ohmori T, Arai H, Takeda M.	Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: Evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	159B(4)	405-13	2012
Numata S, Ye T, Hyde TM, Guitart-Navarro X, Tao R, Wininger M, Colantuoni C, Weinberger DR, Kleinman JE, Lipska BK	DNA methylation signatures in development and aging of the human prefrontal cortex.	Am J Hum Genet	90(2)	260-72	2012
伊藤千裕、佐藤博俊	精神疾患におけるヒスタミンH1受容体のPETイメージング	精神科	21	590-594	2012
Niitsu T, Iyo M, Hashimoto K.	Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. Curr.	Pharm.	18(7)	875-883	Des. 2012
Sasaki T, Hashimoto T, Niitsu T, Kanahara N, Iyo M.	Treatment of refractory catatonic schizophrenia with low dose aripiprazole.	An n. Gen. Psychiatry	11(1)	12	2012
Niitsu T, Fujisaki M, Shiina A, Yoshida T, Hasegawa T, Kanahara N, Hashimoto T, Shiraiishi T, Fukami G, Nakazato M, Shirayama Y, Hashimoto K, Iyo M.	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study.	J. Clin. Psychopharmacol.	32(5)	593-601	2012
Ishima T, Iyo M, Hashimoto K.	Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein Hsp90 α : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole	Transl Psychiatry	2	e170	2012

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iyo M, Tadokoro S, Kanahara N, Hashimoto T, Niitsu T, Watanabe H, Kashimoto K	Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis.	J. Clin. Psychopharmacol.			2013 <i>In press</i>
Kanahara N, Sekine Y, Haraguchi T, Uchida Y, Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M.	Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia.	Schizophrenia Research	143 (2-3)	246-252	2013
Kimura H, Kanahara N, Watanabe H, Iyo M.	Potential treatment strategy of risperidone in long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis.	Schizophrenia Research			2013 <i>In press</i>
宮澤惇宏, 榎原雅代, 金原信久, 藤崎美久, 伊豫雅臣	Clozapine によって頻回の解離症状・自傷行為が消失した治療抵抗性統合失調症の1例.	臨床精神薬理	15(9)	1551-1557	2012
渡邊博幸	多職種チームで取り組む地域精神医療の再構築—組織行動学的視点から組織変革をこころみる—	文化看護学会誌	4	66-76	2012
渡邊博幸	「抱える」医療から「つなぐ」医療へ—総合病院精神科のダウンサイジングと地域精神医療の取り組み—	日本社会精神医学会雑誌	21	116-123	2012
渡邊博幸, 吉野智, 高野則之, 色川大輔, 長谷川信也, 青木勉	千葉県東部における精神保健の取り組み—精神科多職種アウトリーチと中核地域生活支援センターとの連携	精神科臨床サービス	12	216-220	2012
渡邊博幸	地域における効果のみられたチーム医療	統合失調症	3	90-100	2012
渡邊博幸	統合失調症における抑うつ症状の薬物治療	精神科治療学	28	19-22	2012
鈴木智崇	強迫症状と伴う統合失調症	精神科治療学	28	23-27	2012

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
金原信久, 渡邊博幸, 伊豫雅臣	疫学的知見からみた急性精神病へのアプローチ	精神科治療学	28	29-34	2012
Akeo Kurumaji, Toru Nishikawa	An angiogenic drug, FG 7142, induced an increase in mRNA of Btg2 and Adamts1 in the hippocampus of adult mice	Behavioral and Brain Functions,	8	43	2012
武田充弘 川俣光太郎 石橋哲 西川徹 車地暁生	パーキンソン病の幻覚・妄想状態に aripiprazole が著効した一症例	精神科	20	343-349	2012
車地暁生	ここから始まる! 新薬情報うつ病編	週刊日本医事新報	4580	75-79	2012
車地暁生	ICD-11 気分障害の動向- 双極性障害とうつ病性障害	精神神経学雑誌	115	60-68	2013
鈴木雄太郎, ほか	Effect of the CYP2D6*10 allele on risperidone metabolism in Japanese psychiatric patients.	Hum Psychopharmacol Clin Exp	27(1)	43-46	2012
須貝拓朗, ほか	Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia.	J Clin Psychopharmacol	32(3)	390-393	2012
田村立, ほか	Decreased leftward bias of prefrontal activity in autism spectrum disorder revealed by functional near-infrared spectroscopy.	Psychiatry Res Neuroimaging	203(2-3)	237-240	2012
渡邊純蔵, ほか	The lipid profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotic agents.	Gen Hosp Psychiatry	34(5)	525-528	2012
須貝拓朗, ほか	Excessive insulin secretion in Japanese schizophrenic patients treated with antipsychotics despite normal fasting glucose levels.	J Clin Psychopharmacol	32(6)	750-755	2012

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小野信, ほか	Association between the GIPR gene and the insulin level after glucose loading in schizophrenia patients treated with olanzapine.	Pharmacogenomics J	12(6)	507-512	2012
鈴木雄太郎, ほか	Improvement in QTc prolongation induced by zotepine following a switch to piperospirone.	Psychiatry Clin Neurosci	66(3)	244	2012
小野信, ほか	Improvement of tardive dyskinesia and dystonia associated with aripiprazole following a switch to quetiapine: Case report and review of the literature.	J Clin Pharm Ther	37(3)	370-372	2012
鈴木雄太郎, ほか	Improvement in quetiapine-induced hypoglycemia following a switch to blonanserin.	Psychiatry Clin Neurosci	66(4)	370-371	2012
鈴木雄太郎, ほか	Quetiapine-induced insulin resistance after switching from blonanserin despite a loss in both body weight and waist circumference.	Psychiatry Clin Neurosci	66(6)	534-535	2012
鈴木雄太郎, ほか	Changes in QT interval after switching to quetiapine in Japanese patients with schizophrenia.	Hum Psychopharmacol Clin Exp	28(1)	94-96	2013
鈴木雄太郎, ほか	Differences in plasma prolactin levels in patients with schizophrenia treated on monotherapy with five second-generation antipsychotics.	Schizophr Res	145(1-3)	116-119	2013
鈴木雄太郎, ほか	Low prevalence of metabolic syndrome and its prediction in Japanese inpatients with schizophrenia.	Hum Psychopharmacol Clin Exp	28(2)	188-191	2013
渡邊純蔵, ほか	Lipid effects of psychiatric medications.	Curr Atheroscler Rep	15(1)	292	2013

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鈴木雄太郎, ほか	Impact of the ABCB1 gene polymorphism on plasma 9-hydroxy risperidone and active moiety levels in Japanese patients with schizophrenia.	J Clin Psychopharmacol			印刷中
小野信, ほか	The Prevalence of glucose intolerance in Japanese schizophrenic patients with a normal fasting glucose level.	J Clin Psychopharmacol			印刷中
久住一郎	Clozapine非反応例または不耐性例に対する薬物療法	臨床精神薬理	16	513-518	2013
Thanseem I, Anitha A, Nakamura K, Suda S, Iwata K, Matsuzaki H, Ohtsubo M, Ueki T, Katsuyama T, Iwata Y, Suzuki K, Minoshima S, Mori N.	Elevated transcription factor specificity protein 1 in autistic brains alters the expression of autism candidate genes.	Biol Psychiatry	71(5)	410-8	2012
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.	16(5)	947-55	2012
Iwata K, Izumo N, Matsuzaki H, Manabe T, Ishibashi Y, Ichitani Y, Yamada K, Thanseem I, Anitha A, Vasu M, Shimmura C, Wakuda T, Kamenoyama Y, Takahashi T, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Mori N.	Vldlr overexpression causes hyperactivity in rats.	Mol Autism.	3(1)	11	2012

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	3(1)	12	2012
Tsuchiya KJ, Tsutsumi H, Matsumoto K, Takei N, Narumiya M, Honda M, Thanseem I, Anita 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	7(12)	e52057	2012
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	70(1)	49-58.	2013
Shimmura C, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Ohno K, Matsuzaki H, Iwata K, Kamenoy T, 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.	4(1)	6	2013
服部麻子、上田昇太郎、鳥塚通弘、井上眞、紙野晃人、岸本年史	症例から考えるclozapineによる好中球減少—致命的か否か—	精神科治療学	Vol. 27 No. 12	1611-1617	2012
榎本哲郎、伊藤寿彦、塚田和美	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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
橋本亮太、山森英長、安田由華、福本素由己、大井一高、井上頌子、竹上学、武田雅俊	統合失調症入院プログラムにおける治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の有用性	臨床精神薬理	15	1841-1855	2012
Ohi K, Hashimoto R, Nakazawa T, Okada T, Yasuda Y, Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui H, Yamamoto T, Kano M, Takeda M.	The p250GAP Gene is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Traits.	PLoS One	7(4)	e35696	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Clozapine 非反応例または不耐性例に対する薬物療法

久住 一郎*

抄録：Clozapine に部分反応または非反応の症例においては、十分量、十分期間用いられたことを確認した上で、向精神薬追加による増強療法が実臨床ではしばしば試みられている。抗精神病薬では risperidone, aripiprazole, sulpiride, 抗てんかん薬では lamotrigine, topiramate がこれまで比較的多く検討されてきている。有効性を示す報告が複数みられる薬剤は、lamotrigine と aripiprazole であるが、いずれの薬剤についてもエビデンスとしては必ずしも確立されていない。また、clozapine 不耐性例に対して向精神薬を追加することで、副作用を軽減する試みも行われており、aripiprazole 追加による体重増加や脂質代謝障害の軽減が報告されている。臨床精神薬理 16 : 513-518, 2013

Key words : augmentation, clozapine, intolerant, pharmacotherapy, resistant

はじめに

わが国において、様々な使用の制限はあるものの、clozapine が導入されたことにより、治療抵抗性統合失調症に対する治療選択肢はようやく国際的なレベルに到達したと言える。しかしながら、clozapine に対しても十分反応しない症例は確かに存在する。Clozapine に対する非反応性例の場合においても、他の向精神薬と同様に、十分な用量が十分な期間用いられているか、服薬アドヒアランスがきちんと保たれているかについては、あらかじめ検討されなければならない。2009年の統合失調症 Patient Outcomes Research Team (PORT) ガイドラインでは、clozapine 300~800 mg/日を少なくとも8週間試みることで、clozapine 治療に反

応しない患者では350ng/ml以上の血中濃度になるまで増量することが推奨されている⁸⁾。Texas Medication Algorithm Project (TMAP) ガイドライン⁹⁾では、clozapine の部分反応例に対する増強療法（第一世代抗精神病薬または第二世代抗精神病薬の追加、電気けいれん療法の併用）が提唱されている。Clozapine 治療中に増強療法を考慮する場合は、clozapine 自体の効果が後から遅れて現れてくることを考慮して、少なくともclozapine 開始3~6ヵ月以内の開始は避けるべきである¹⁷⁾。

さらに、clozapine では無顆粒球症や心膜炎・心筋炎などの重篤な副作用だけではなく、過鎮静、流涎、便秘、麻痺性イレウス、起立性低血圧、体重増加、糖脂質代謝障害など、他の抗精神病薬にも増して多くの副作用がしばしば発現し、不耐性を示す症例も少なくない。Clozapine の不耐性例に対して、用量調節だけでは副作用の問題が解決できない場合には他の向精神薬を併用することも選択肢の1つになる。エビデンスには乏しいものの、臨床的経験から推奨されている方法として、他の抗精神病薬を追加することでclozapine の用

Pharmacotherapy for clozapine-resistant or -intolerant schizophrenia patients

*北海道大学大学院医学研究科精神医学分野

〔〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目〕

Ichiro Kusumi : Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine, North 15 West 7, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido, 060-8638, Japan.