



図1 Clozapine 単剤治療と抗精神病薬による増強療法を比較した RCT のメタ解析
文献22) より引用

量を減らして副作用を軽減する試みがある。例えば、clozapine 1 mg に対して quetiapine 2 mg を置換して clozapine を減量することで体重減少に成功したことが報告されている¹⁸⁾。

本稿では、clozapine の非反応例ならびに不耐性例に対する対策を薬物療法に絞ってまとめた。

I. 抗精神病薬による増強療法

Clozapine 治療は単剤使用が原則であるので、抗精神病薬による増強療法は治療抵抗性統合失調症に対する最終手段であるが、海外の実臨床では少なからず行われている。しかし、良いデザインで適切なサンプルサイズをもつ無作為割り付け比較試験 (RCT) は極めて少ない。この増強療法には、服薬アドヒアランスの低下、副作用の増加、薬物相互作用の増加、高用量の抗精神病薬への曝

露などの問題点がある。

最近、Taylor ら²²⁾ は、抗精神病薬による clozapine 治療の増強効果に関するメタ解析を行っている。14 の RCT (734 例) による検討の結果、プラセボ群 (clozapine 単剤) に比較して増強療法群でわずかに効果が上回る結果であった (effect size : 0.24, P = 0.028) (図 1)。増強療法の期間についての検討では、10 週間未満では両群に効果の有意差はみられなかったが (effect size : 0.10, P = 0.47)、10 週間以上になると効果に差が認められている (effect size : 0.22, P = 0.099)。しかし、10 週間未満と 10 週間以上の間に effect size による有意差はみられず (P = 0.42)、多変量回帰分析でも治療期間と症状の改善に関連は認められなかった (P = 0.25)。Barbui ら⁹⁾ も 21 の研究を用いて同様のメタ解析を行い、14 の無作為オープン試験では、増強療法が clozapine 単剤よりも有意に優る結果となったが、6 つの RCT ではその傾向は認められて

いない。

以下に、比較的報告の多い薬剤について、その検討結果を紹介する。

1. Risperidone

Sommerら²⁰⁾のメタ解析では5つのRCT(226例)が検討されているが、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) や Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) 総スコアの変化を指標にして、clozapine 単剤群と risperidone 増強群で有意差は認められていない (Hedges's g : 0.18, $P=0.37$)。

2. Aripiprazole

前述の Sommerら²⁰⁾のメタ解析で2つのRCT(268例)が検討されているが、clozapine 単剤群と比べて有意な有効性は認められていない (Hedges's g : 0.12, $P=0.32$)。このメタ解析に含まれていない最近の研究では、1年間以上 clozapine 治療を継続して、BPRS スコアが25点以上の統合失調症患者40例を対象に、aripiprazole (15mg/日以下) とプラセボを24週間付加したRCTが報告されている¹⁶⁾。Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) の総スコアは aripiprazole 群で有意な改善がみられたが、Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) と BPRS 総スコアや Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) スコアには両群間で有意差は認められなかった。本研究では認知機能に対する影響も検討しているが、stroop test や Wisconsin Card Sorting Test (WCST) などの実行機能について aripiprazole 付加による改善はみられなかった。その他に、400mg/日以上 clozapine 治療を6ヵ月間以上継続している統合失調症患者106例を対象に、aripiprazole と haloperidol を3ヵ月間付加投与したRCTでは、BPRS 総スコアの改善には両群で有意差はみられず、副作用 (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale 総スコア) の改善は aripiprazole 群で有意に優る結果であった⁴⁾。

Clozapine による体重増加や脂質代謝障害の軽減に関して、aripiprazole 追加の有効性を示唆する報告がみられる。Fleischhackerら¹¹⁾は、clozapine を3ヵ月間以上服用し、2.5kg以上の体重増加が

みられた外来患者207例を対象に、プラセボと aripiprazole を追加する16週間のRCTを施行し、aripiprazole 群において体重、Body Mass Index (BMI)、腹囲と脂質代謝指標 (総ならびに LDL-コレステロール値) の有意な減少を認めている。PANSS 総スコアの変化は両群間で有意差はみられなかったが、Clinical Global Impression Improvement (CGI-I) では aripiprazole 群がプラセボ群に優っていた。少なくとも、低用量の clozapine に aripiprazole を付加投与することで、clozapine 単剤による副作用を軽減する一手段となりうると言える²¹⁾。

3. Sulpiride と amisulpride

Clozapine に部分反応を示した28例の統合失調症患者を対象に、sulpiride 600mg/日またはプラセボの追加投与を比較した10週間にわたるRCTが行われているが、陽性症状 (SAPS スコア)、陰性症状 (SANS スコア) とともに sulpiride 群で有意な改善が認められている¹⁹⁾。Clozapine 300mg/日に部分反応または非反応の慢性期統合失調症患者16例を対象に、amisulpride 400mg/日、600mg/日またはプラセボを追加した6週間のRCTでは、CGI スコアで amisulpride 600mg 群が有意に改善した。症例数が少ないため、BPRS や GAF スコア、抑うつ症状 (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale スコア) については有意差が認められなかった³⁾。Clozapine の副作用として高頻度に見られる唾液分泌亢進が amisulpride 400mg/日の併用で有意に減少することを示したRCTも報告されており¹²⁾、臨床症状では PANSS の陰性症状スコアが amisulpride 群で有意な改善を示していた。

II. 抗てんかん薬による増強療法

抗てんかん薬では、lamotrigine と topiramate のRCTが複数報告されている。

1. Lamotrigine

Lamotrigine は Na チャネルを阻害し、GABA を増加させることで、脳内の過剰なグルタミン酸放出を抑制する⁹⁾。Tiihonenら²³⁾は、投与期間が

10～24週間である5つのRCT (161例) をメタ解析し、精神病症状の軽減に関して lamotrigine 追加群が clozapine 単剤群に優ると報告している (Standardized Mean Difference : SMD 0.57, Confidence Intervals : CI 0.25-0.89)。陽性症状 (SMD 0.34, CI 0.02-0.65) や陰性症状 (SMD 0.43, CI 0.11-0.75) の軽減についても lamotrigine 追加群が優っていた。重篤な副作用の発現率や中止率は両群間で差がみられなかった。このような lamotrigine による増強効果は、clozapine 以外の抗精神病薬では観察されないことを筆者らが強調していることも興味深い。Sommer ら²⁰⁾のメタ解析でも5つのRCTを検討して、lamotrigine 追加が clozapine 単剤よりも優るとしているが (Hedges's g : 0.53, $P=0.04$)、結果が他のRCTと大きく異なる1つのRCTを除いて解析すると、両群の有意差は消失するという。

2. Topiramate

Topiramate は抑制性の GABA 伝達を促進し、AMPA/カイニン酸受容体においてカイニン酸の活動を抑制すると考えられている²⁾。Sommer ら²⁰⁾のメタ解析では3つのRCT (89例) が検討され、PANSS 総スコアの改善に関して topiramate 追加は clozapine 単剤よりも優る傾向があると報告されているが (Hedges's g : 0.75, $P=0.07$)、結果が topiramate 追加群で非常に良かった Afshar ら¹⁾の報告を除くと、topiramate 追加の有意性はなくなると結論されている。特に、陽性症状の改善についてその傾向があり、陰性症状の改善については3つのRCTを併せても増強群と単剤群で有意差はみられなかった。Afshar ら¹⁾の報告では研究期間が8週間と短かったが、topiramate 追加群で唾液亢進、精神運動抑制、異常感覚、体重減少などの随伴症状が clozapine 単剤群に比べて有意に多かった。

上記のメタ解析に含まれていないRCTが最近、報告されている。Behdani ら⁶⁾は、300mg/日以下の clozapine 服用中の慢性期統合失調症入院患者80例を対象に、17週間の topiramate (200～300mg/日) またはプラセボ追加のRCTを施行したが、PANSS の陽性症状、陰性症状、総合精神病理症

状のいずれにおいても、両群でその改善に有意差は認められなかった。

Ⅲ. その他の薬剤による増強療法

抗うつ薬では citalopram, fluoxetine, mirtazapine, duloxetine について clozapine への追加効果を検討するRCTが報告されている。Citalopram については1編のみの報告ではあるが、プラセボよりも有意な増強効果が得られている²⁰⁾。最近報告された duloxetine に関する報告では、450～650 mg/日の clozapine を1年間以上服用した統合失調症患者を対象に16週間のRCTを施行している。PANSS の陰性症状ならびに総合精神病理症状スコアや CDSS スコアは duloxetine 群で有意な改善を認めたが、実行機能の改善はみられなかった¹⁴⁾。

NMDA 受容体機能を強化する薬剤として、グリシン結合部位の作動薬である glycine, D-serine, D-alanine や部分作動薬の D-cycloserine, グリシン・トランスポーター-1 阻害薬の sarcosine などがある。これらの薬剤の抗精神病薬への追加を検討したメタ解析では、様々な精神症状について有意な増強効果が認められている。しかし、clozapine への追加では、これらの薬剤による増強効果は認められていない²⁵⁾。

1. Mirtazapine

2つのRCTが報告されているが、mirtazapine 30mg/日の追加によって陰性症状 (SANS スコア) に対する有効性を示すもの²⁴⁾と精神症状 (PANSS スコア) に対する効果を否定するもの⁷⁾で結果は分かれている。ただし、後者は clozapine 以外の第二世代抗精神病薬が含まれた研究である。

2. Memantine

Memantine は、中等度から重度のアルツハイマー型認知症に適応のある、非選択的な、弱い NMDA 受容体拮抗薬である。De Lucena ら¹⁰⁾は、10年以上 clozapine 治療を継続している治療抵抗性統合失調症患者21例を対象に、memantine 20 mg/日の増強効果を12週間にわたるRCTで検討

している。BPRS 総スコア, PANSS の陽性症状ならびに陰性症状スコアや Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアについて, memantine 追加群で改善が有意に優る結果であった。動物実験の結果から, memantine は brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 発現が増加することで認知機能を改善することが想定されているが⁵¹³⁾, 本研究では, memantine 治療と血漿中 BDNF 増加との間には関連はみられなかった。

おわりに

Clozapine 非反応例に対する増強療法や clozapine 不耐性例に対する向精神薬追加による副作用軽減は, 現在までのところ, 必ずしもエビデンスとして確立されていない。それにもかかわらず, 実臨床で clozapine への向精神薬追加が試みられるのは, それに替わりうる対策が十分に確立されていないからに他ならない。薬物療法による増強療法には限界があることを認識しながらも, まずは RCT で有効性を認める報告が複数ある, aripiprazole や lamotrigine の追加を試みる価値はあるかもしれない。

文 献

- 1) Afshar, H., Roohafza, H., Mousavi, G. et al. : Topiramate add-on treatment in schizophrenia : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Psychopharmacol.*, 23 : 157-162, 2009.
- 2) Arnone, D. : Review of the use of topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Ann. Gen. Psychiatry*, 4 : 5, 2005.
- 3) Assion, H.-J., Reinbold, H., Lemanski, S. et al. : Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*, 41 : 24-28, 2008.
- 4) Barbui, C., Accordini, S., Nosè, M. et al. : Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia in routine clinical care : a randomized, controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 31 : 266-273, 2011.

- 5) Barbui, C., Signoretti, A., Mulè, S. et al. : Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr. Bull.*, 35 : 458-468, 2009.
- 6) Behdani, F., Hebrani, P., Rezaei Ardani, A. et al. : Effect of topiramate augmentation in chronic schizophrenia : a placebo-controlled trial. *Arch. Iran. Med.*, 14 : 270-275, 2011.
- 7) Berk, M., Gama, C.S., Sundram, S. et al. : Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia atypical antipsychotics : a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Hum. Psychopharmacol.*, 24 : 233-238, 2009.
- 8) Buchanan, R.W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D.L. et al. : The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr. Bull.*, 36 : 71-93, 2010.
- 9) Cunningham, M.O., Jones, R.S. : The anticonvulsant, lamotrigine decreases spontaneous glutamate release but increases spontaneous GABA release in the rat entorhinal cortex in vitro. *Neuropharmacology*, 39 : 2139-2146, 2000.
- 10) De Lucena, D., Fernandes, B.S., Berk, M. et al. : Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J. Clin. Psychiatry*, 70 : 1416-1423, 2009.
- 11) Fleischhacker, W.W., Heikkinen, M.E., Olié, J.-P. et al. : Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 13 : 1115-1125, 2010.
- 12) Kreinin, A., Novitski, D., Weizman, A. : Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients : a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 21 : 99-103, 2006.
- 13) Meisner, F., Scheller, C., Kneitz, S. et al. : Memantine upregulates BDNF and prevents dopamine deficits in SIV-infected macaques : a novel pharmacological action of memantine. *Neuropsychopharmacology*, 33 : 2228-2236, 2008.
- 14) Micò, U., Bruno, A., Pandolfo, G. et al. : Dulox-

- etine as adjunctive treatment to clozapine in patients with schizophrenia : a randomized, placebo-controlled trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 26 : 303-310, 2011.
- 15) Moore, T.A., Buchanan, R.W., Buckley, P.F. et al. : The Texas Medication Algorithm Project anti-psychotic algorithm for schizophrenia : 2006 update. *J. Clin. Psychiatry*, 68 : 1751-1762, 2007.
- 16) Muscatello, M.R., Bruno, A., Pandolfo, G. et al. : Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia : a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr. Res.*, 127 : 93-99, 2011.
- 17) Nielsen, J., Damkier, P., Lublin, H. et al. : Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr. Scand.*, 123 : 411-422, 2011.
- 18) Reinstein, M.J., Sirotovskaya, L.A., Jones, L.E. et al. : Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control—Preliminary findings. *Clin. Drug Investig.*, 18 : 99-104, 1999.
- 19) Shiloh, R., Zemishlany, Z., Aizenberg, D. et al. : Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Psychiatry*, 171 : 569-573, 1997.
- 20) Sommer, I.E., Begemann, M.J.H., Temmerman, A. et al. : Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine : a quantitative literature review. *Schizophr. Bull.*, 38 : 1003-1011, 2012.
- 21) Stoner, S.C., Dahmen, M.M., Berges, A. et al. : Augmentation of aripiprazole with low-dose clozapine. *Pharmacotherapy*, 27 : 1599-1602, 2007.
- 22) Taylor, D.M., Smith, L., Gee, S.H. et al. : Augmentation of clozapine with a second antipsychotic—a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.*, 125 : 15-24, 2012.
- 23) Tiihonen, J., Wahlbeck, K., Kiviniemi, V. : The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.*, 109 : 10-14, 2009.
- 24) Tsai, G.E., Lin, P.Y. : Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr. Pharm. Des.*, 16 : 522-537, 2010.
- 25) Zoccali, R., Muscatello, M.R., Cedro, C. et al. : The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia : a double-blind, placebo-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 19 : 71-76, 2004.

