

201224060B

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22年度～平成24年度 総合研究報告書

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22年度～平成24年度 総合研究報告書

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

14.	臨床評価、神経心理、MRI(DTI)、遺伝子マーカー-----	110
	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-----	123
	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-----	131
	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-----	146
	岩田 泰秀	
18.	クロザピンの効果・副作用に関する研究 -----	153
	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-----	156
	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-----	161
	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-----	170
	功刀 浩	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	177
IV.	研究成果の刊行物・別刷 -----	197

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 22 年度～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（前任者名は分担時の所属・職位）

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）

兼子 直（弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座・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 曉生（東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野・准教授）

岡崎 祐士（東京都立松沢病院・院長）

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）

小山 司（北海道大学大学院医学研究科精神医学分野・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）

須田 史朗（浜松医科大学子どものこころの発達研究センター）

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)
塚田 和美 (国立国際医療研究センター国府台病院・副院長)
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

平成14年12月に可決された医療観察法の附則に一般精神医療の質の向上を図ることが明記されて、平成16年に精神障害者グランドデザインが策定され、「入院医療中心から地域医療福祉中心へ」の転換の流れができ、平成24年3月の医療法に基づく医療計画を作成すべき疾患（がん、脳卒中、心筋梗塞、糖尿病）に、精神疾患を加えるという厚生労働大臣告示へと繋がり、各都道府県では精神疾患の医療計画を作成している。そこでは精神疾患の発症から診断、治療、地域生活・社会復帰までの流れ、医療機能に着目した診療の実施体制の構築を目指している。しかし、その一方で、長期間療養を要し、重症の統合失調症対策が求められている。

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。

しかも、平成25年2月末現在、わが国でクロザピンが発売されて3年半を経て、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例となっており、治療抵抗性統合失調症治療の均霑化が実現しつつあるが、市販後調査での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（14%）、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がなされるものの、クロザピンの有効性についての解析結果の報告は全くなく、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症例を超える学会報告もまだなされていない現状にある。

そこで、本研究「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」を推進することになり、群馬大学医学部附属病院臨床試験委員会、医学部遺伝子倫理委員会、医学部利益相反委員会に提出する本研究プロトコルを作成した。院内で臨床研究を進めること、院外にプライバシーの保護された臨床資料を提出してデータベースの作成に協力すること、遺伝子を収集し、院外の解析施設に提出することについての

審査を受けて、平成22年8月に承認を受けることができた。これらの承認書と本研究プロトコルを各分担研究者、研究協力者に送付し、各研究施設の臨床試験委員会、倫理委員会の承認を得るプロセスが進められた。また、データベースを作成するために、WEB管理委託先の(株)MOMテクノロジーとの契約を締結した。

これらのプロセスを経て、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。

平成25年3月末でのデータベースへの登録が170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、平成24年度に実施された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」がクロザピン療法で、少数例ながらも実現していることになる。一方、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、クロザピンは継続こそ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きた。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した ($p < 0.1$: マンホイットニーU検定)。

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された。

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、日本人の治療抵抗性統合失調症に対する安全、かつ適切な治療マニュアル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) 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、治験期間からの症例も含めた、平成 23 年 8 月以前からのクロザピン療法継続症例のデータベースへの登録は、施設によっては倫理委員会が承認しなかったところもあって、進まず、平成 25 年 3 月末でも 32 症例に留まっている。このため、平成 23 年 11 月に三國は治験からの継続症例も含めたクロザピン症例に関するアンケート調査を実施し、202 症例の CGI や BPRS での評価を解析した。その結果、データベースでの解析結果と同様に全対象の約 40%がクロザピンで中等度以上の改善を示すこと、半年以上の継続症例について

CGI で評価すると、60%の有効率となることを明らかにした。また、アンケート調査では12%以上の副作用による中止症例が存在しているが、WEB登録データでは副作用による中止症例は8%に減少しているなど、上市以来2年間の経験の積み重ねを伺い知ることができる。また、副作用の早期発見のためのモニタリングを推奨する提案を以下のように行った。

- 1) 循環器系対応：投与2日目、7日目、14日目くらいに心電図をとって、QT延長の有無などを検索し、必要に応じて循環器内科医に相談し、心エコー検査を実施する。
- 2) 投与直後から開始1か月は発熱、感冒様症状に常に注意し、発熱、感冒様症状が出た時は心電図を必ずとり、循内と相談し、心エコー、トロポニンTやBNPなどの解析を行う。好酸球増多も重要な所見であり、注意する。
- 3) けいれん・脳波異常対応：脳波検査をクロザピン導入前に必ず行い、クロザピンが400mgを越えた時点で、再度、脳波検査をする。
- 4) 肝炎対応：まれに劇症肝炎が海外では報告されているので、モニタリングを徹底する。

次に、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、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。

兼子・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。

小山・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 Extrapyrimal 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ひ、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、平成 24 年度 11 症例に増加し、採血できているものの、解析中であるといひ、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。

(c) 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ひ、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

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3~6Hzのslow waveやspike and wave complexなどの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。この内訳は、抗てんかん薬（ラモトリギン）の処方者が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」と記載していて、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400mg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きた。

塚田・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ないとは言い難く、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ない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うことが出来る。

(d) 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。聴覚ミスマッチネガティビティに関しても、クロザピンおよび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は健常対照者に比べて、振幅低下が認められることも報告している。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。さらに平成24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ピソード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。臨床では、ホルター心電図のQT間隔の測定を非定型抗精神病薬のリスペリドンまたはオランザピンを服用中の統合失調症入院患者と健常対照者に実施し、夜間平均QTcFは、リスペリドン群がオランザピン群および健常対照群に比べて有意に延長していることを明らかにしており、クロザピン症例での検討が待たれる。今後の研究の進展を期待したい。

(e) 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

岡崎・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、暴力、衝動行為、自殺企図、水中毒などの行動上の問題や周期的な緊張病症状の消失に効果が見られ、入院生活の適応の向上が認められ、行動制限の中止が可能となった症例も多いという一方、陰性症状への効果は乏しく、また退院した症例は2症例に留まり、改善は部分的であり、退院して社会生活を営む状態までには軽快が見られなかった症例が大半であるとしている。全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 14 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。

須田・岩田は、カルバマゼピンで顆粒球減少症の既往のある症例であったが、クロザピン 600 mg まで増量でき、顆粒球減少症の出現はなく、精神症状が軽快して退院し、デイケアに参加しているケースを含めて、これまで 8 症例にクロザピンを投与し、詳細な臨床所見と経過を報告している。退院していくものの、クロザリ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、三國の調査結果に一致する見解を述べている。

(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

米田は心嚢液貯留での中止例が 1 例あったが、2 症例には軽度の顆粒球減少が出現したものの、クロザピン減量で対処し、それでも減少する場合には好中球増加目的で炭酸リチウム 200mg を追加することで、クロザピンを継続投与でき、退院後も安定しているケースを報告している。平成 24 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。

伊藤はクロザピン 600mg の時点でけいれん発作の見られた症例を経験し、クロザピンによるけいれん発作とクロザピン用量依存性とに言及してきた。また、傾眠傾向や唾液分泌亢進のため、300 mg 以上の増量ができない症例を経験し、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、経験した5症例についての詳細な報告をしており、その内、2例は、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。また、38～39度の発熱が10日ほどあった症例では、心筋炎などの副作用を懸念して、循環器内科的な精査を行ったが、特に循環器系の問題はなく、その後、軽快退院できている。この他、15歳発症で陽性症状の著明な40歳台の症例は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、光トポグラフィ一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

伊豫は治療抵抗性統合失調症が、その臨床像や経過から示されているように異種性の高い群と位置付けた上で、クロザピンが様々な統合失調症症状に効果を発揮することが知られる一方で、その限界を理解しておくことも重要であることを指摘している。その意味で多様な病像からクロザピンの有効性を検討することは重要な研究テーマであり、1) ドパミン過感受性精神病 (DSP)、2) deficit 症候群、3) 耐用性不良の3つのサブタイプに注目し、クロザピンの有効性を検証している。対象は自院でクロザピンを導入した12症例であり、DSPに該当する症例は11症例もあった。平均約10か月間の治療により、1)～3)のいずれのタイプでも陽性症状・陰性症状とも明確な改善効果を認めている。しかし症例数の少なかったdeficit 症候群と耐用性不良群において、それぞれ陰性症状及び錐体外路症状の改善効果は十分な検討が出来なかったとしている。以上より様々な病型にクロザピンが有効であることが改めて示唆されると同時に、病型や症状別の真の改善度の検証も今後必要であることが示唆されたとしている。

この他、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。

三邊は当初より、統合失調症の総合的な再発再入院予防プロジェクトを行っており、携帯電話のメール機能を用い、チェックリストを使って週 1 回患者本人の状態を、コンピューター上で確認し、再発兆候がでたら、内服薬の追加の指示や訪問看護を行うものであり、示唆に富む活動であり、クロザピン療法中の外来での支援活動にも適応可能である。また、治療抵抗性統合失調症と考えられていたが、従来薬の調整にて改善した症例を経験したことを報告し、クロザピンの適応基準である治療抵抗性統合失調症の鑑別点の問題について提言している。特に、双極性や自閉症スペクトラムの鑑別の必要性を指摘しており、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。

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としている。

平成 22 年 4 月 1 日から平成 25 年 3 月 31 日までの 3 年間に、クロザピンが投薬された患者数は合計 32 人であった。この内、研究同意が得られ、心理教育プログラムを導入して 12 ヶ月が経過している患者は 9 人であった。この 9 症例のうち、2 症例は 12 ヶ月間の観察期間中に脱落した。このプログラムを満了出来た 7 症例、全例で症状改善が認められ、陽性症状よりも陰性症状に顕著であり、社会生活における活動量が増加した。しかし、対照の無い研究であったため、この結果がクロザピン治療そのものの影響か、あるいは心理教育を併用したことによる影響かを区別することは出来なかった点が惜しまれる。

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

平成 22 年度～平成 24 年度総合研究報告書

〔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

22 年度は治療抵抗性統合失調症へのクロザピン投与前後において、MRI での Diffusion tensor imaging を用いた Fiber tracking を行い、各皮質部位の白質 FA 値の変化について ANOVA を用いて検討する研究に着手するべく、25 例の健康対照群のデータを採取し、解析するとともに、クロザピンを開始した 1 症例についても予備的にはあるが、健康対照との比較検討を開始した。しかし、地域の精神科病院との連携で、クロザピン導入をしやすくするシステムを構築したが、機能せず、繰り返し呼び掛けたものの、4 症例しか紹介されることがなかったため、クロザピン治療前後での脳画像解析による影響の評価は断念せざるを得なかった。

次に、23 年年度は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 月以降の登録が、その時点以降の新規症例に限られている傾向にあり、治験期間以来の継続投与群についてはほとんど登録できていない状況にあった。そこで、平成 23 年 11 月にアンケート調査を実施し、クロザピンを投与されている治療抵抗性統合失調症患者 202 名（男性 98 名、女性 104 名）についてデータの解析を行った。その結果、1）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%であり、半年以上投与できた症例では 60%に達していた。2）中止した症例が 21%であり、そのうち、副作用での中止が 61%を占めていた。3）副作用別では白血球減少症のために 9 症例（副作用中止例の 39%を占める）が中止となったが、いずれも軽快している。循環器系のために 4 症例（副作用中止例の 17%）、けいれん・脳波異常のために 4 症例（副作用中止例の 17%）が中止となり、その他、肝炎 2 症例、好酸球増多症 2 症例で中止となっている。以上のように、半年以上投与できた症例の 60%に中等度改善が認められたこと、中止例は 20%で、その内 60%が副作用で中止しており、予想された通り、重篤な副作用が高率に発生していること、それでもモニタリングにより安全に治療が遂行されていること、循環器系とけいれん・脳波異常に関する治療ガイドラインの見直しが必要であることが明らかとなった。

また、24 年度には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黒木によって明らかにされたが、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。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。一方、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、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、ごく少数例ながらも実現していることが明確にされているといえる。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。

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いない。

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。

そこで、この分担研究課題としてアンケート調査を平成 23 年 11 月 30 日に実施し、クロザピンを投与されている治療抵抗性統合失調症患者 202 名(男性 98 名、女性 104 名)についてデータの解析を行った。

次に、平成 23 年 8 月以降の新規クロザピン投与症例群について、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 20 施設の分担研究者や実務担当者から回答を得た(回答率 67%)。