

【平成 23 年度アンケート調査内容】

- 1) 平成 23 年 12 月の時点で登録を開始できる症例数
- 2) 各症例について
  - ・クロザピン開始時の年齢
  - ・男女
  - ・統合失調症の病型
  - ・初発年齢と初発時期から精神科での抗精神病薬治療開始までの期間
  - ・治療を中断した期間の有無
  - ・入院回数
  - ・治療開始後、一番よかった時期の推定される GAF 得点とその持続期間、社会適応状況、家族との関係
  - ・治療抵抗性となって、GAF 得点が 40 以下となっていた期間
  - ・クロザピン療法の開始年齢
  - ・現在までのクロザピン投与期間は何か月（何年）か
- 3) 中止症例数
- 4) 症例ごとの中止事由（中止例がなければこの a)、b) の項目はパス)
  - a) 治療開始後、中止事由が発生するまでの期間  
その中止事由が発生する前のリスクに関連した臨床所見やイベントの有無、あれば、その内容
  - b) そのリスクを予測するために現状では行っていない検査などの必要性について、例えば、もっと頻回に EKG を測定すべきなどの意見の記載依頼。
- 5) 中止後の経過、とくに中止事由の改善の有無、中止中の精神病症状の悪化の有無とその対処法、中止後に抗精神病薬を再開するにあたって最初に選択した抗精神病薬名、その後の経過についての略述依頼。

- 6) 有効症例数（臨床的全般改善度 (CGI-C)での評価および簡易精神症状評価尺度 (BPRS) による 20%以上の改善)

【平成 24 年度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

【平成 23 年度アンケート結果】

- 1) クロザピン治療反応性  
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。この母集団にはまだ効果判定に至っていない症例が 26%含まれているので、これを除くと、中等度以上改善の症例は 61%である。
- 2) 効果は不十分であるが、中止してはいないと判断されている症例が 8%である。
- 3) 中止した症例が 36 症例 (21%)
  - a) 無効での中止はそのうちの 18%である。
  - b) 副作用での中止は 23 症例で、中止症例のうちの 61%である。
- 4) 副作用別：
  - a) 白血球減少症のために 9 症例（全体での 5%、副作用中止例の 39%）が中止となっている。その後、全例、白血球減少症は改善している。
  - b) 循環器系のために 4 症例（全体での 2%、副作用中止例の 17%）が中止となり、その内訳は心肺停止 1 例、心

筋症 1 例、QT 延長など 2 例である。

c) けいれん・脳波異常のために 4 症例  
(全体での 2%、副作用中止例の 17%)  
が中止となっている。

d) 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。

#### 平成 24 年度アンケート結果

##### 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な 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

平成 23 年 12 月の時点での約 200 症例のクロザピン投与中及び中止症例でみると、まだ投与開始間もないケースも含めて、CGI 評価や BPRS での中等度以上改善が 46%、半年間継続中の症例では 60%に改善が認められ、わが国で実施されている 200 症例を超える統合失調症の治療成績が初めて明らかにした。しかし、中止例も約 20%を占め、そのうち 60%が副作用による中止であることがはっきりした。一方、データベースを管理している黒木の分担研究報告でみると、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 51 名 (女性患者が 2/3 を占めていたが、78%が妄想型、平均年齢 35.6 歳、平均罹病期間 13.4 年) であり、26 週まで投与が完了した患者は 15 名であった。平成 24 年 3 月末日の時点で投与を中止した例はなく、顆粒球減少症等の副作用の出現した症例もなかった。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%以上低下した症例は新規投与患者のうちの 35.3% (18 名) であり、PANSS 陽性症状の改善が統計学的に有意であった。このように治験以来の継続症例も含めたアンケート調査結果と最近の新規症例のみを解析したデータをみると、対象症例には性差の有無で差があるものの、ほとんど同程度の治療抵抗性統合失調症のクロザピン療法の成績が明らかになった。調査対象の 40%でクロザピンが中等度以上の改善を示すことが共通しており、「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」という従来からの見解が確

認められたことになる。これらの知見は多くの関係者の努力によってクロザピンがわが国に導入された意義を明確にしており、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と言える。

一方、黒木の報告のように最近の症例では副作用による中断がなくなってきたことが明らかとなっており、たとえば、白血球減少に備えて、運動療法やリチウム療法を併用しているなどの工夫、心筋炎の発生に備えて、発熱などの感冒様症状でも心電図検査を実施したり、けいれんのリスクを考慮して脳波検査をクロザピン 400 mg投与開始時に実施したりするなどの注意深い診療の実践が班会議では話題となっている。これら両群の治療実態を再度調査し直すことによって、各施設で始めている副作用による中止を防止する工夫を明らかにできる可能性がある。

また、より安全にクロザピン療法を推進する上で配慮すべき点として、循環器系や神経系副作用に対するモニタリングが挙げられ、今後、ガイドラインの見直しを図っていくことが望ましいと考え、以下のように推奨することとした。

- 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、データベース化した日本人の 138 症例についてのクロザピンの有効性が平成 24 年度に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。この平成 24 年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%にも登るという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 23 年度アンケート調査の結論：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。治療抵抗性統合失調症の 40～60%にクロザピンが有効となること、重篤な副作用が高率に発生しているが、モニタリングにより安全に治療が遂行されている実態が明らかにされた。しかし、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を検討する必要がある。

次に、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。

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

第 6 回専門医制度生涯教育研修会

(2011.2.19)

三國雅彦：わが国における治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン療法の確立が精神科医療改革の柱の一つである

#### 3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
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

分担研究者 神庭重信（九州大学医学研究院精神病態医学分野 教授）

研究要旨

治療抵抗性統合失調症に対して有効性が高いことが分かっているクロザピンをより安全に有効に使用するために、多施設共同でクロザピンを使用している統合失調症患者の臨床データおよび遺伝子情報をデータベースに集約し、解析を行うことを目的としている。

当研究施設では、九州大学病院精神科で、クロザピンを使用している統合失調症患者の上記臨床データを収集し、提供することで、本研究に参加している。

A. 研究目的

統合失調症に対する抗精神病薬療法の著しい進歩にも関わらず、治療抵抗性統合失調症が30%程度存在し、社会復帰阻害因子となっている。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クロザピンが、2009年にわが国にもようやく導入されたが、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ため、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が求められている。本研究は、クロザピンを投与されている統合失調症患者の臨床データ、および神経心理検査データ、さらには、遺伝子多型や白血球中の遺伝子発現などの遺伝データをデータベース化し、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ようとするものである。

B. 研究方法

九州大学病院精神科で、クロザリルをすでに投与されている、もしくは今後クロザリルを投与する統合失調症患者を対象として、PANSS、GAF、CGI-C、BACS-J等の臨床検査を行い、Webデータベースに登録するとともに、遺伝子解析用の採血を行い、国立精神神経センターに送付する。当分担研究施設では、いわゆる臨床サンプルを提供することにより、多施設共同研究に参加することとする。

また、本研究中に、統合失調症者に関して、全頭型脳磁図を使用して神経生理学的検査（聴性定常反応、聴覚ミスマッチネガティビティ）を行った。更に脳波

による視覚誘発反応の計測を施行した。

### C. 研究結果

群馬大学で承認された倫理委員会申請書類を参考として作成した研究計画書について、九州大学臨床倫理委員会で審査・承認を得た。

また、研究遂行に必要な検査備品はすでに入手しているが、当院での新規クロザリル投与患者が少なく、データベース登録には至っていない。

神経生理学的検査では、予備的にクロザリル以外の抗精神病薬を内服している統合失調症患者の聴性定常反応を調べ、研究成果を *Schizophrenia Research* 誌に報告した。40 Hz のクリック音刺激に対する聴性定常反応は、健常対照者に比較して、神経活動のパワー、同期性ともに低下していた。クロザリルを内服している患者の聴性定常反応を記録したところ、同様に神経活動のパワー、同期性ともに低下していた。

聴覚ミスマッチネガティビティに関して、クロザリル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た。クロザリルを内服している患者でも同様に振幅低下を認めた。

また、クロザリル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、研究成果を *Clinical Neurophysiology* 誌に報告した。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

顕著であった。

### D. 考察

神経生理学的所見では聴性定常反応、聴覚ミスマッチネガティビティの障害が統合失調症者で認められた。現時点では、クロザリル・クロザリル以外を内服している者で有意な差はないようである。

脳波研究では、統合失調症者の社会機能障害と顔に対する N170 振幅減衰に関連があった。N170 が統合失調症の予後を判定する指標となる可能性が示唆された。

### E. 結論

本研究の結果を踏まえながら、今後も神経生理学的検査を進めることで、クロザリルが神経生理学的検査結果に与える影響を調べていく。

### F. 健康危険情報：なし

### G. 研究発表

1) Tsuchimoto R, Hirano S, Oribe N, Ueno T, Hirano Y, Nakamura I, Oda Y, Onitsuka T, Kanba S: Reduced high frequency gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. HBM 2011, 2011.6.29, Quebec, Canada

2) Maekawa T: Visual mismatch negativity in psychiatric disorders. The 16th World Congress of Psychophysiology of the International Organization of Psychophysiology (Symposium). 2012. 9. 18.

Pisa, Italy.

- 3) Nakamura I, Hirano Y, Hirano S, Ueno T, Ohara N, Katsuki S, Oda Y, Tsuchimoto R, Kanba S, Onitsuka T: Abnormal audio-visual integration in schizophrenia: an MEG study: Neuroscience meeting 2012, 2012. 10. 15. New Orleans, USA
- 4) Ohara N, Oda Y, Hirano S, Nakamura I, Oribe N, Tsuchimoto R, Ueno T, Maekawa T, Hirano Y, Katsuki S, Kanba S & Onitsuka T: Visual high gamma frequency neural oscillatory abnormalities to subject's family name in patients with schizophrenia. Neurosciense 2012, 2012. 10. 17. New Orleans, LA, USA
- 5) Onitsuka T, Oda Y, Tsuchimoto R, Kanba S: Neural dynamics in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences and similarities. The 2nd Meeting of East Asian Bipolar Forum (Symposium), 2012. 9.7. Fukuoka, Japan.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Maekawa T, Hirano S, Onitsuka T: Auditory and visual mismatch negativity in psychiatric disorders: a review. Current Psychiatry Reviews. 8: 97-105, 2012.

## 1. 論文発表

- 1) Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, Oribe N, Ueno T, Hirano Y, Nakamura I, Oda Y, Miura T, Onitsuka T: Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. Schizophr Res. 133: 99-105, 2011.
- 2) Onitsuka T: Neuroanatomical and neurophysiological abnormalities in the neural correlates of face processing in schizophrenia. Current Psychiatry Reviews. 7: 322-328, 2011.

治療抵抗性統合失調症に対する治療についての研究

〔分担研究課題〕 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

分担研究者 寺尾岳（大分大学医学部精神神経医学講座・教授）

研究要旨

当院で clozapine を投与している治療抵抗性統合失調症 10 例に対して、clozapine の効果と投与中の錐体外路症状の出現との関連について検討した。その結果、改善群 6 例は非改善群 4 例と比較して、clozapine 治療に切り替えた時から投与後 12 週までの間、改善群は非改善群よりも錐体外路症状が有意に少ない結果となった。また、clozapine 治療への切り替えから 12 週後にかけて改善群は非改善群より抗パーキンソン薬が有意に少ない傾向を認めた。

よって clozapine 反応者は錐体外路症状がより少ない傾向であることが示唆された。



## A. 研究目的

clozapine は他の抗精神病薬と比較して錐体外路症状が少ないことは知られているが実際には重度の錐体外路症状も出現しうる。これまで clozapine 反応者における錐体外路症状の出現の傾向を調査した報告はごく少数である。

我々は、clozapine を投与している治療抵抗性統合失調症 10 例に対して、clozapine 投与時の錐体外路症状の出現と効果の関連について検討した。

## B. 研究方法

2010年6月～2011年10月の期間に当院精神科に入院し、clozapine を投与開始した10例（男性3例、女性7例）を対象とした。10例の平均年齢は28.7歳（±7.1歳）であった。10例はDSM-IV-TRによ

## C. 研究結果

	改善群	非改善群	P
性別	女：3 男：3	女：4 男：0	0.20
年齢	26.50±6.25	32.00±7.87	0.26
病型	妄想型：4 解体型：2	妄想型：4	0.47
Clozapine 最大量 (mg/日)	500.00±83.67	506.25±129.70	0.93
Clozapine 治療 12 週後の抗パーキンソン 薬(ヒパリデン換算)	0.50±1.23	1.00±1.16	0.54

り7例は妄想型、3例は解体型と診断された。10例は入院前には4～16種類の抗精神病薬が投与され、入院直前の抗精神病薬平均投与量はクロルプロマジン換算で1199.73(±292.27)mgであった。入院後、clozapine は12.5 mg/日から開始して段階的に増加し、他の抗精神病薬は1か月以内に漸減中止した。clozapine 最大投与量の平均は502.5mg(±97.5mg)であった。

効果の判定は Clinical Global Impression –improvement (CGI-C)を使用した。10例はクロザピン治療12週後のCGI-I スコアにより CGI-I スコアが1～3の改善群6例と CGI-I スコアが4～7の非改善群4例に分けられた。錐体外路症状については clozapine 治療への切り替え直前と clozapine 治療12週後に Drug-induced Extrapyrarnidal Symptoms Scale (DIEPSS) を用いて評価した。統計は t 検定、Fisher の直接確率検定、分散分析を用いた。

mg/日)

表 1 : Clozapine 治療 12 週後における改善群と非改善群の患者背景

表 1 に示すように、改善群と非改善群の間では性別、年齢、病型、Clozapine 最大量、Clozapine 12 週後の抗パーキンソン薬の量において有意差は認めなかった。

	改善群	非改善群	p
歩行	1.00±1.10	0.50±1.00	0.49
動作緩慢	0.83±0.98	0.75±0.96	0.90
流涎	0.67±0.82	0.50±1.00	0.78
筋強剛	0.17±0.41	0.00±0.00	0.45
振戦	0.17±0.41	0.25±0.50	0.78
アカシジア	0.00±0.00	0.25±0.50	0.25
ジストニア	0.00±0.00	0.00±0.00	
ジスキネジア	0.00±0.00	0.00±0.00	
概括重症度	1.00±0.89	0.50±1.00	0.44

表 2 : Clozapine 治療直前における改善群と非改善群の DIEPSS スコア

	改善群	非改善群	p
歩行	0.17±0.41	1.00±0.82	0.062

動作緩慢	0.33±0.52	2.00±0.82	0.0039
流涎	0.50±0.84	2.00±0.82	0.024
筋強剛	0.00±0.00	0.75±0.96	0.083
振戦	0.00±0.00	2.00±0.82	0.0003
アカシジア	0.00±0.00	1.00±1.16	0.06
ジストニア	0.00±0.00	0.00±0.00	
ジスキネジア	0.00±0.00	0.00±0.00	
概括重症度	0.67±0.82	2.25±0.50	0.0089

表 3 : Clozapine 治療 12 週後における改善群と非改善群の DIEPSS スコア

改善群と非改善群の DIEPSS スコアについて Clozapine 治療直前を表 2 に、治療 12 週後を表 3 に示す。治療直前は改善群と非改善群の間で DIEPSS スコアのどの項目についても有意差は認めなかったが、Clozapine 治療 12 週後の DIEPSS スコアでは動作緩慢、流涎、振戦、概括重症度の 4 項目において改善群と非改善群の間で有意差を認めた。

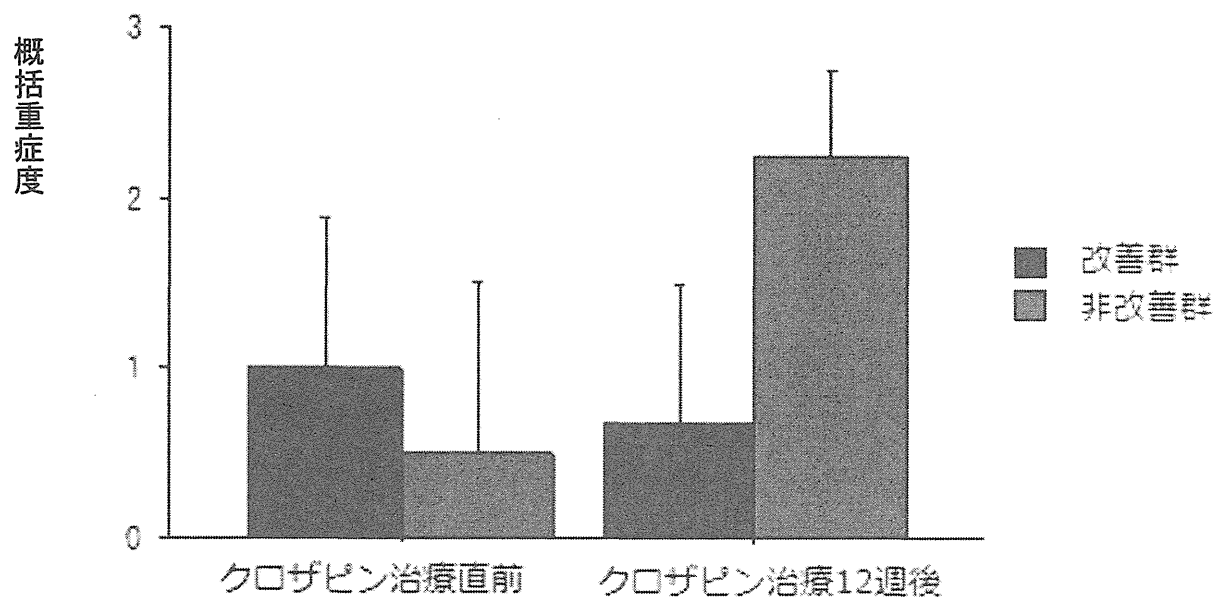


図 1 : Clozapine 治療直前と 12 週後における改善群と非改善群の DIEPSS 概括重症度

図1はClozapine治療直前と12週後週後のDIEPSS 概括重症度を改善群と非改善群に分けて示したものである。改善群、非改善群はDIEPSS 概括重症度と時間経過において有意な交互作用を認めた( $F=8.26, p=0.021$ )。

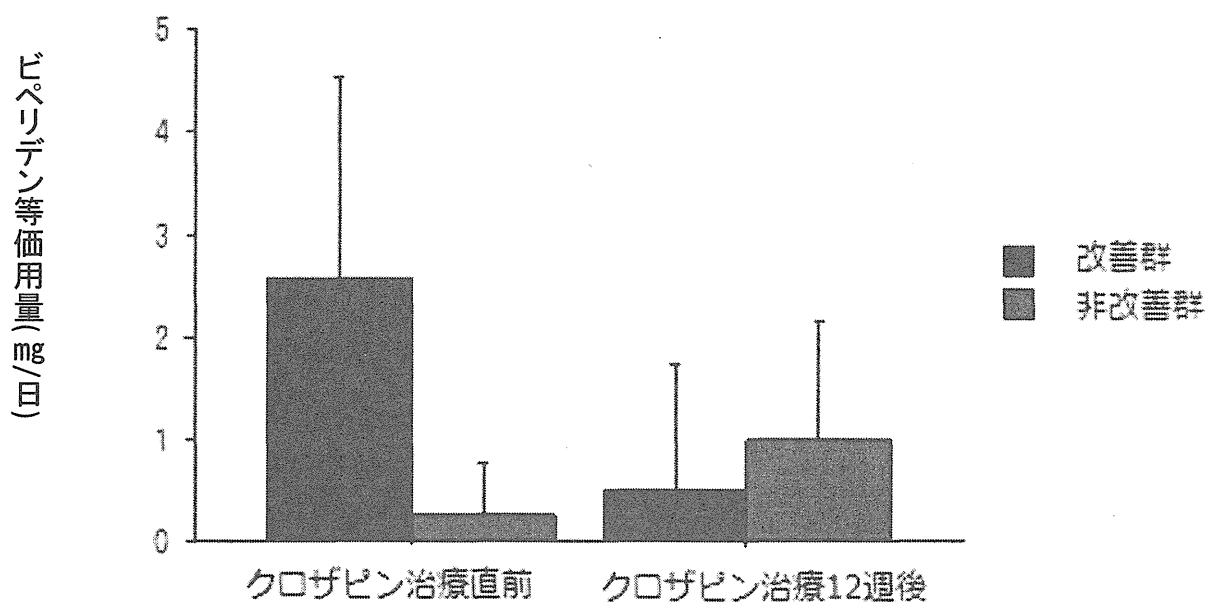


図2：Clozapine治療直前と12週後における改善群と非改善群のビペリデン等価用量

Clozapine治療直前と12週後のビペリデン等価用量を改善群と非改善群に分けて図2に示した。改善群、非改善群はビペリデン等価用量と時間経過において交互作用の傾向を認めた。

#### D. 考察

治療抵抗性統合失調症患者に対するclozapine治療の臨床効果と錐体外路症状の関連について検討した。本研究においてclozapine治療に切り替えた時から12週までを比較し、clozapine改善群はclozapine非改善群よりも錐体外路症状が有意に少ない結果となった。また、clozapine治療への切り替えから12週後にかけてclozapine改善群はclozapine非改善群より抗パーキンソン薬が有意に少ない

傾向を認めた。

これらの所見はclozapine改善群の錐体外路症状がより少ないことを示唆している。

#### E. 結論

今回の所見によりclozapine反応者は錐体外路症状がより少ない傾向であることが示唆される。しかし、症例数が少ないため今後更に検討を重ねることが必要である。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：第 64 回九州精神神経学会にて 2 題（福岡，2011.10.15-16.）

・丸山義博、石井啓義、森永克彦、荒木康夫、兼久雅之、河野健太郎、寺尾 岳：

電気けいれん療法が無効な難治性統合失調症に Clozapine が奏功した 3 例.

・荒木康夫, 石井啓義, 丸山義博, 寺尾岳：Clozapine が奏功したものの脳波異常を呈した難治性統合失調症の 1 症例.

大分県クロザリル講演会にて 1 例（大分，2012.8.18.）

・豊岡真乗：Clozapine 投与時のパーキンソン症状の出現と効果の関連について.

第 65 回九州精神神経学会にて 1 題（大分，2012.10.25.）

・豊岡真乗, 石井啓義, 森永克彦, 田中悦弘, 石飛佳宣, 帆秋伸彦, 日隈晴香, 寺尾岳：クロザピン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.

1. 論文発表：Shinjo Toyooka, Takeshi Terao, Nobuyoshi Ishii, Yoshihiro Tanaka, Katsuhiko Morinaga, Nobuhiko Hoaki, Yoshinobu Ishitobi, Haruka Higuma(2013)  
Clozapine responders may have fewer extrapyramidal symptoms than non-responders: a preliminary report.  
*Clinical neuropsychopharmacology and Therapeutics* 4:6-12

治療抵抗性統合失調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〕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

分担研究者 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）

### 研究要旨

我々が従来行ってきた末梢白血球遺伝子発現を指標としたバイオマーカーの解析を利用して、クロザピンの重篤な副作用である好中球減少症および無顆粒球症の病態解明および発症予測を試みる。またクロザピンは認知機能の回復を促す特徴が示唆されており、Brief Assessment of Cognition in *Schizophrenia* (BACS) 日本語版などの認知機能の評価する。並行して陽性症状、陰性症状、認知症状、気分症状、攻撃性、自殺傾向などの面について臨床精神病理学的評価を実施する。遺伝子発現および認知機能検査の結果を臨床評価と照合し、治療反応性や副作用発現との関連を明らかにする。本研究から分かったことは、①これまで11例にクロザピンを投与し、治療抵抗性患者の60%に有効というこれまでの報告と一致した有効性が徳島大学でも確認できた。②一般に治療反応性が不良である破瓜型の症例にも有効であった。③遅発性ジストニア、ジスキネジアの改善が見られた症例もあり、効果が期待できる。④クロザピンにも治療抵抗性の患者も存在する。⑤投与開始1～2ヶ月は様々な副作用に注意が必要である。⑥BACSを用いた認知機能検査は、安定した外来統合失調症患者と比較すると治療抵抗性統合失調症患者では認知機能が低い傾向にあったが、クロザピンによる有意な改善を確認するには至らなかった。⑦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 などの統合失調症との関連が示唆されている pathway が挙げられた。認知機能検査と末梢白血球遺伝子発現を利用したクロザピンの反応性および副作用の予測は症例数を増やして確認する必要がある。

#### A. 研究目的

治療抵抗性統合失調症に対する新規薬としてのクロザピンがようやくわが国にも導入されたが、重篤な副作用も高頻度  
に出現するので、臨床精神病理学的評価、  
脳病態機能や認知機能評価、遺伝子など

のバイオマーカーによって、クロザピン  
への治療反応性の高い症例や副作用の予  
測ができるようになれば、その意義は大  
きい。

我々はこれまで末梢白血球遺伝子発現  
を指標としたバイオマーカーの解析を実

施してきた。クロザピンの重篤な副作用である好中球減少症および無顆粒球症の発症を末梢白血球の遺伝子発現から事前に予測できれば、クロザピンを使用する際の重要な検査となり得る。またクロザピンは対人関係や就労などの社会的認知機能の回復を促す特徴があるといわれるので、神経心理学的評価や脳機能の評価が治療反応性の予測に有用である可能性がある。我々が従来行ってきた BACS やいくつかの神経心理検査を利用して認知機能を評価し、陽性症状、陰性症状、認知症状、気分症状、攻撃性、自殺傾向などとの関連を検討する。これらを総合して治療反応性や副作用発現との関連を明らかにする。

## B. 研究方法

評価尺度として、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、神経認知の指標として、Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) 日本語版、Quality of life の指標として、Global Assessment of Function (GAF) 及び Quality of Life Scale (QLS) 日本語版を、クロザピン開始前、開始後 4 週、12 週、26 週、52 週の各時期に測定する。また同時点で末梢白血球サンプルも採取し、遺伝子発現を解析する。

## C. 研究結果

これまで現在までに 11 例にクロザピンを使用しており下記の結果となっている。

- 男性 2 名、女性 9 名
- 破瓜型 2 名、妄想型 9 名
- 平均年齢 39 歳 (25 歳～56 歳)
- 平均発症年齢 28.5 歳 (17 歳～

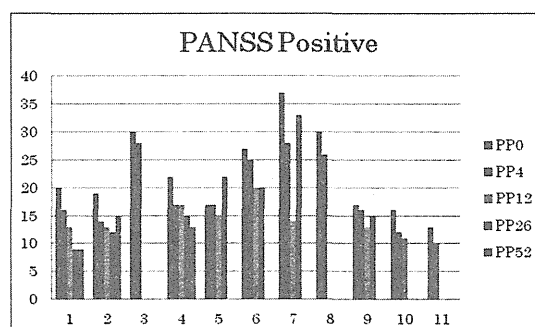
46 歳)

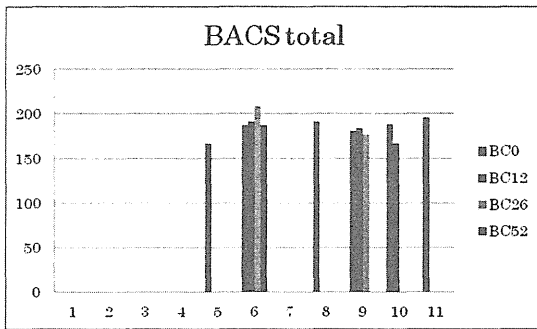
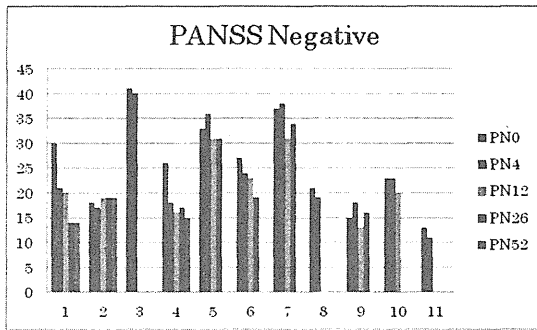
- 有効で継続中 11 例中 6 例 (54%)
- 副作用などで中止は 2 例 (重篤な肝機能障害 1 例、好中球減少症 1 例)
- 有効とも言えないが継続中は 1 例
- 無効で中止が 2 例

PANSS の陽性尺度と陰性尺度の経時変化 (下図) から、クロザピンによって陽性症状のみならず陰性症状にも改善が見られていることが確認できる。

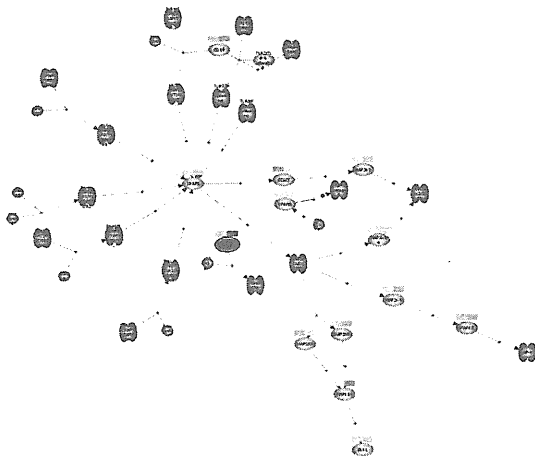
BACS を用いた認知機能検査は、重症で検査そのものが施行できなかった症例や協力が得られなかった症例があり、十分なデータは得られていない。治療前、12 週、26 週、52 週にそれぞれ測定できた症例数が 6 例、3 例、2 例、1 例であった。

(下図)。治療前の BACS の平均得点は  $185.2 \pm 10.2$  であり、我々が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 220.7 点 (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。治療前の BACS の得点と PANSS や GAF による臨床症状評価に相関はなかった。クロザピン投与による PANSS や GAF の改善に比べると BACS はあまり改善していないが、今後症例数を増やして検討する必要がある。





4名分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 (下図)などの統合失調症との関連が示唆されている pathway がいくつか挙げられた。



#### D. 考察

治療抵抗性患者の60%に有効というこれまでの報告と一致した有効性が徳島大学でも確認できている。一般に治療反応性が不良である破瓜型の症例にも有効かも知れない。遅発性ジストニア、ジスキネジアの改善が見られた症例もあり、

効果が期待できる。一方でクロザピンにも治療抵抗性の患者も存在する。投与開始1～2ヶ月は様々な副作用に注意が必要と思われる。

BACS を用いた認知機能検査は、症例数が少なく、有意な改善を確認するには至らなかった。

末梢白血球遺伝子発現を利用したクロザピンの反応性および副作用の予測は期待できる方法であるが、今後症例数を増やして解析する必要がある。

#### E. 結論

これまでにクロザピンを11例に使用し、症状評価及び末梢白血球サンプル採取を行った。これから白血球遺伝子発現やメチル化解析を行う予定にしている。引き続き治療導入例を増やす必要がある。

F. 健康危険情報：肝機能障害（1例）好中球減少症（1例）

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

【英文雑誌】

Wenyu Ye, Shinji Fujikoshi, Naohiro Nakahara, Michihiro Takahashi, Haya Ascher-Svanum, Tetsuro Ohmori. (2012) One-year outcomes in schizophrenia after switching from typical antipsychotics to olanzapine in Japan: an observational study. Pragmatic and Observational Research:3. 41-49

Ye W, Fujikoshi S, Nakahara N, Takahashi M, Ascher-Svanum H, Ohmori T. (2012) 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.* Jun;66(4):313-21.
- Watanabe SY, Iga J, Numata S, Nakataki M, Tanahashi T, Itakura M, Ohmori T. (2012) Association Study of Fat-mass and Obesity-associated Gene and Body Mass Index in Japanese Patients with Schizophrenia and Healthy Subjects. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* Dec;10(3):185-9.
- 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. (2012) Clinical correlates associated with cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* Oct;66(6):491-8.
- 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. (2012) DNA Methylation Signatures of Peripheral Leukocytes in Schizophrenia. *Neuromolecular Med.* Sep 9. [Epub ahead of print]
- Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Itakura M, Takeda M, Ohmori T. (2012) Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res.* Aug 15. [Epub ahead of print]
- Numata S. (2012) A commentary on the gender-specific association of TSNA<sup>X</sup>/DISC1 locus for schizophrenia and bipolar affective disorder in South Indian population. *J Hum Genet.* Jul 5. doi: 10.1038/jhg.2012.82. [Epub ahead of print]
- Ikeda M, Aleksic B, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Matsuo K, Numata S, Watanabe Y, Ohnuma T, Kaneko T, Fukuo 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. (2012) Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population. *Mol Psychiatry.* May 29. doi: 10.1038/mp.2012.74. [Epub ahead of print]
- 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. (2012) Functional genetic variation at the NRGN gene and schizophrenia: Evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* Jun;159B(4):405-13.
- Numata S, Ye T, Hyde TM, Guitart-Navarro X, Tao R, Winger M, Colantuoni C, Weinberger DR, Kleinman JE, Lipska BK. (2012) DNA methylation signatures in development and aging of the human prefrontal cortex. *Am J Hum Genet.* Feb 10;90(2):260-72.
- Kikuchi K, Iga JI, Tayoshi S, Nakataki M, Watanabe S, Numata S, Ohmori T. (2012) Lithium decreases VEGF mRNA expression in leukocytes of healthy subjects and patients with

- bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*. Jul 1. doi: 10.1002/hup.1215. [Epub ahead of print]
- Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M. (2011) No association between the PCMI gene and schizophrenia: a multi-center case-control study and a meta-analysis. *Schizophr Res*. Jun;129(1):80-4.
- Nakadoi Y, Sumitani S, Watanabe Y, Akiyama M, Yamashita N, Ohmori T. (2012) Multi-channel near-infrared spectroscopy shows reduced activation in the prefrontal cortex during facial expression processing in pervasive developmental disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 66:26-33.
- Taniguchi K, Sumitani S, Watanabe Y, Akiyama M, Ohmori T. (2012) Multi-channel near-infrared spectroscopy reveals reduced prefrontal activation in schizophrenia patients during performance of the kana Stroop task. *J Med Invest* 59:45-52.
- Kaneda Y, Ueoka Y, Sumiyoshi T, Yasui-Furukori N, Ito T, Higuchi Y, Suzuki M, Ohmori T. (2011) [Schizophrenia Cognition Rating Scale Japanese version (SCoRS-J) as a co-primary measure assessing cognitive function in schizophrenia]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 31:259-262.
- Nakataki M, Iga J, Numata S, Yoshimoto E, Kodera K, Watanabe SY, Song H, Ueno S, Ohmori T (2011) Gene expression and association analysis of the epithelial membrane protein 1 gene in major depressive disorder in the Japanese population. *Neurosci Lett* 489:126-130
- Ueoka Y, Tomotake M, Tanaka T, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, Numata S, Tayoshi S, Yamauchi K, Sumitani S, Ohmori T, Ueno S, Ohmori T (2011) Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:53-59
- 【邦文雑誌・単行本】
- 大森哲郎、兼行浩史、高坂要一郎、武田俊彦 (2012) これからの統合失調症治療 — 社会復帰を目指して — (座談会記録) *Pharma Medica* 30 : 97 - 105
- 大森哲郎 (2012) 統合失調症の薬理学的理解と臨床への活用. *臨床精神薬理* 15 : 1297 - 1304
- 大森哲郎、久住一郎 (2012) 統合失調症治療における認知機能と QOL の重要性 (対談記録). *臨床精神薬理* 15 : 111-122
- 大森哲郎 (2012) 認知機能と QOL を視野に入れた統合失調症の治療. *室医会報 学術特集号* 15 巻 99-102
- 兼田康宏, 住吉太幹, 中込和幸, 池澤聰, 大森哲郎, 他 (2013) 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J)標準化の試み. *精神医学* 55(2):167-175
- 沼田周助、大森哲郎 (分担) (2013) *ガイドライン外来診療 2013、統合失調症* p546-552, 日経メディカル開発
- 大森哲郎 (2011) 抗精神病薬の基本的な使用法. *抗精神病薬のリスク・ベネフィット* pp48-55 樋口・石郷岡編 中山書店
- 大森哲郎, 久住一郎 (2012) 統合失調症治療における認知機能と QOL の重要性. *臨床精神薬理* 15:111-122

大森哲郎 (2012) 抗精神病薬. 今日の精神疾患治療指針 pp713-717 樋口輝彦他編 医学書院

大森哲郎 (2012) 定型抗精神病薬の過去、現在、未来. 抗精神病薬完全マスター pp30-45 中村純編 医学書院

中瀧理仁, 久保弘子, 住谷さつき, 大森哲郎 (2011) MRS を用いた統合失調症研究. 精神科治療学 26(11):1427-1433

大森哲郎 (2010) 認知機能と QOL を視野に入れた統合失調症の薬物療法. 日本精神神経学会学術総会特集 Medicament News 2022:6-7 ライフサイエンス社, 東京.

大森哲郎 (2010) 統合失調症を考える. 精神科主任教授アンケート p226 「統合失調症とのつきあいかた」 ころの科学, 日本評論社

大森哲郎 (2011) 認知機能と QOL を視野に入れた統合失調症の薬物療法. 精神神経学雑誌 113(1): 111-116

兼田康宏、上岡義典、住吉太幹、古郡規雄、伊東徹、樋口悠子、川村一郎、鈴木道雄、

大森哲郎 (2010) 統合失調症認知評価尺度日本語版 (ScoRS-J). 精神医学 52(10):1027-1030

沼田周助 (2011) BDNF と統合失調症. 精神科 18(1):76-77

沼田周助 (2011) 死後脳を用いた DNA メチル化修飾解析. 分子精神医学 11(1):76-77

友竹正人, 大森哲郎 (2011) 統合失調症の予後改善に向けての新たな戦略. 精神医学 53(2):177-183

## 2. 学会発表

日本精神神経学会 (札幌、2013.5.25)

大森哲郎：新規抗精神病薬は本当に優れているのか 教育講演

The 3<sup>rd</sup> Asian Congress on Schizophrenia Research. (Bali Indonesia Feb 16, 2013)

Tetsuro Ohmori: Cognitive dysfunction associates with some clinical symptoms. On improving functioning in schizophrenia

The 3<sup>rd</sup> Asian Congress on Schizophrenia Research. (Bali Indonesia Feb 16, 2013)

Tetsuro Ohmori: An experience of clozapine in Japan. Expert meeting

28<sup>th</sup> CINP Congress (Stockholm, Sweden 2012.6.3-7)

Kinoshita M et al: Genome-wide DNA methylation analysis using peripheral blood samples derived from unmedicated patients with schizophrenia.

Neuroscience (New Orleans, USA 2012.10.13-17)

Shusuke Numata et al: Blood-based DNA methylation biomarkers for schizophrenia.

第34回日本生物学的精神医学会 (神戸 9.28-30, 2012)

沼田周助ら：メタアナリシス解析を用いた DISC1 機能多型と統合失調症の遺伝子関連研究

10<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (Prague, Czech Republic 2011.5.29-6.2)

Nakataki M et al: Amino acid neurotransmission in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication: A proton magnetic resonance spectroscopy study

Watanabe S et al: Association study of fat-mass and obesity-associated (FTO) gene and body mass index in a Japanese schizophrenia and healthy Japanese population

2<sup>nd</sup> Congress of Asian College of

- Neuropsychopharmacology (Seoul, Korea 2011.9.23-24)
- Tominaga et al: Seven year-acute and maintenance modified electroconvulsive therapy for an elderly patient with catatonia. Korean Society of Biological Psychiatry (Seoul, Korea 2011.11.4)
- Numata S: Epigenetic modifications in development and aging of the human prefrontal cortex. Neuroscience ( Washington DC, USA. 2011.11.14)
- Numata et al: Epigenetic modifications in the human prefrontal cortex of patients with schizophrenia
- 第 33 回日本生物学的精神医学会 (東京 2011. 5. 22)
- 沼田周助ら：死後脳を用いた DNA メチル化修飾解析
- 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会 (東京 2011. 10. 27-29)
- 中瀧理仁ら：統合失調症患者におけるアミノ酸神経伝達が抗精神病薬から受ける影響 1H-MRS (proton magnetic resonance spectroscopy) を用いた検討
- 渡部真也ら：統合失調症患者と健常対象者における FTO 遺伝子と body mass index との関連研究
- 第 7 回日本統合失調症学会 (名古屋 2012. 3. 16-17 名古屋)
- 大森哲郎：市民公開講座 薬物療法について 当事者・家族が望む研究とは
- 沼田周助ら：死後脳を用いた統合失調症の網羅的 DNA メチル化修飾解析研究
- 友竹正人ら：家族から見た統合失調症患者の日常生活技能と認知機能障害との関連
- XXVII CINP CONGRESS 2010 WORLD CONGRESS ( Hong Kong, China 2010.6.6-10)
- Watanabe S et al: Association study of cannabinoid receptor 1 gene and schizophrenia and body mass index in a Japanese population. Neuroscience ( San Diego USA 2010.11.13-17)
- Numata S et al: Genome-wide DNA methylation analysis of human cortical samples across the lifespan.
- Numata S et al: Lifespan DNA methylation changes in schizophrenia susceptibility genes in the human dorsolateral prefrontal cortex
- The ACNP 49<sup>th</sup> Annual Meeting (Florida 2010.12.5-9)
- Numata S et al: DNA Methylation Signatures of Human Cortical Samples Across The Lifespan
- Numata S et al: DNA Methylation Analysis of Putative Schizophrenia Susceptibility Genes in the Human Dorsolateral Prefrontal Cortex Across the Lifespan
- 第 106 回日本精神神経学会 (広島 2010. 5. 22)
- 大森哲郎：教育講演 認知機能と QOL を視野に入れた統合失調症の薬物療法
- 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会 (仙台 2010. 9. 15-17)
- 中瀧理仁ら：初発、再発の統合失調症患者におけるアリピプラゾールの有用性の検討 多施設共同臨床研究
- 第 32 回日本生物学的精神医学会 (小倉 2010. 10. 7-9)
- 中瀧理仁ら：統合失調症研究における MRS
- 中瀧理仁ら：画像研究は統合失調症の病態