

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

H22 年

Prevalence of and risk factors for psychological distress among employees in Japan.

Fushimi M, Shimizu T, Saito S, Kudo Y, Seki M, Murata K. Public Health. 2010 Dec;124(12):713-5.

Narcolepsy: A clinical guide : Symptomatic narcolepsy or hypersomnia, with and without hypocretin (orexin) deficiency. chapter 14.

Kanbayashi T, Nakamura M, Shimizu T, and Nishino S, M Goswami et al. (eds.) (2010) Humana Press, p135-165.

Rapid increase to double breathing rate appears during REM sleep in synchrony with REM - a higher CNS control of breathing? - Sato S, Kanbayashi T, Kondo H, Matsubuchi N, Ono K, Shimizu T. Adv Exp Med Biol. 2010;669:249-52.

精神病様症状を呈した抗 NMDA 受容体脳炎の 1 例. 筒井幸, 大内東香, 手島和暁, 徳永純, 石黒英明, 西成民夫, 武村史, 森朱

音, 神林崇, 清水徹男, 精神医学 52 卷 11 号 Page1107-1109 (2010)

H23 年度

A case with hypocretin (orexin) deficient narcolepsy, Parkinson's disease and severe psychosis was successfully treated by modified electro-convulsive therapy. Takahashi Y, Kikuchi Y, Kanbayashi T, Hanazono A, Abe S, Iwaki S, Tsutsui K, Suda H, Maruyama F, Shimizu T. Akita J Med, 2011 Vol138 (2)

Efficacy, safety and dose-response of pramipexole in Japanese patients with primary restless legs syndrome: randomized trial. Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T. Neuropsychobiology. 2011;63(1):35-42.

Alcohol has a dose-related effect on parasympathetic nerve activity during sleep. Sagawa Y, Kondo H, Matsubuchi N, Takemura T, Kanayama H, Kaneko Y, Kanbayashi T, Hishikawa Y, Shimizu T. Alcohol Clin Exp Res. 2011 Nov;35(11):2093-100.

Effect of augmentation with olanzapine in outpatients with depression in partial remission with melancholic features: consecutive case series.

Nozawa K, Sekine A, Hozumi S, Shimizu T. Psychiatry Clin Neurosci. 2011 Mar;65(2):199-202.

Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects.

Hojō Y, Echizenya M, Ohkubo T, Shimizu T. J Clin Pharm Ther. 2011 Dec;36(6):711-5.

Anti-NMDA receptor antibody positive patients with various psychiatric and sleep symptoms. Kanbayashi T, Tsutsui K, Tanaka K, Ito W, Boku S, Sagawa Y, Tokunaga J, Masato S, Nishino S, Shimizu T. Sleep and Biological Rhythms 2011; 9: 341

Six cases suspected of having insufficient sleep syndrome in our clinic.

Kutsuzawa Y, Kanbayashi T, Szilagyι G, Takemura T, Kaneko Y, Shimizu T. Akita Med 38(2) Page71-73, 2011.

The effects of triazolam and rilmazafone on the physical

and cognitive functions in healthy elderly persons.

Inomata S, Ito S U., Wakasa M, Osawa Y, Shimizu K, Ito W, Kanbayashi T, Shimizu T. Akita Med 38(2), Page63-69, 2011.

CSF Hypocretin concentration in various neurological and sleep disorders.

Tsutsui K, Kanbayashi T, Sawaishi Y, Tokunaga J, Sato M, Shimizu T. Akita Med 38(1), Page27-29, 2011.

Core body temperature rhythms in circadian rhythm sleep disorder, irregular sleep-wake type. Narita E, Echizenya M, Takeshima M, Inomata Y, Shimizu T. Psychiatry Clin Neurosci. 2011 Dec;65(7):679-80. doi: 10.1111/j.1440-1819.2011.02279.x.

診断確定までに約8年を要した抗NMDA受容体脳炎の1症例 筒井幸, 菊池結花, 森朱音, 湯浅稚子, 三上学, 神林崇, 田中恵子, 清水徹男: 精神科 18 巻 6 号 Page683-686(2011.06)

統合失調症の診断で維持m-ECTを施行していた抗NMDA受容体抗体陽性の1例. 須田 秀可、筒井 幸、

森 朱音、細川 里恵、石川 博康、
越前屋 勝、神林 崇、清水徹男：
精神科治療学 26(10), 1327-31,
2011

抗NMDA受容体脳炎と診断された
男性例 筒井幸, 徳永純, 森朱音,
近藤類, 岩谷光貴, 伏見進, 大川
聡, 菅原純哉, 苗村育郎, 神林崇,
清水徹男：精神科治療学26巻2号
Page235-239 2011.2

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.
Hirosaki 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.

1. 学会発表

H22 年度

第20回日本臨床精神神経薬理学会(仙台、2010.9.15-17) 菊池結花、森朱音、須田秀可、清水徹男：クロザピン投与初期に肝機能障害を生じた症例。

秋田クロザリル研究会にて(秋田、2010.10.23) 菊池結花、森朱音、須田秀可、清水徹男：クロザピン投与初期に肝機能障害を生じた症例。

H23 年度

Progress report of Japanese patient with schizophrenia treated with Clozapine.

Kikuchi Y, Mori A, Hosokawa R, Suda H, Tsutsui K, Kanbayashi T, Shimizu T. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. Vol9. (Abstract Suppl1) Page174, 2011

NMDA receptor antibodies and psychiatric manifestations in

hypocretin deficient narcolepsy.

Kanbayashi T, Tsutsui K, Tanaka K, Boku S, Hosokawa K, Ito W, Takemura T, Takemura F, Shimizu T, Nishino S. SLEEP, Volume 34, Abstract Supplement, 2011 A213

Sleep facilitation by hot spring; EEG, core, proximal, and distal temperature evaluations.

Kanbayashi T, Uemura-Ito S, Ito W, Kikuchi Y, Nishino S, Shimizu T. Society for Neuroscience Meeting, 286.05, 2011

第21回日本臨床精神神経薬理学会・大41回日本精神神経薬理学会合同年会(東京、2011.10.27-29) 菊池結花、森朱音 須田秀可 竹島正浩 湯浅稚子、細川里絵 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107回日本精神神経学会(東京、2011.10.26-27) 菊池結花 森朱音 須田秀可 竹島正浩 湯浅稚子 細川里絵 筒井幸 神林崇 清水徹男：クロザピン投与中に肝機能障害を生じた症例

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3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 V・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の全般的な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で減少している印象。	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	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。

浜松医科大学医学部附属病院精神科神経科病棟にてクロザリルを導入された8症例について、その患者のプロフィール、薬剤使用歴、治療経過、改善度、有害事象、転帰について、その現状について考察した。

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。

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。

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

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。以下にこれまで当科で治療を行ってきた患者についてま

とめる。

治療へ導入された患者のプロフィールを図1にまとめた。ここでは、58歳発症の75歳で治療に導入された症例を除いて検討する。治療に導入された年齢は35歳であり、発症年齢は20歳前後であるため、約15年の治病期間の後にクロザピン治療へ導入されている。難治とされる早期発症例は導入されていない。また、8例中4例で遺伝負因があったが、いずれも気分障害であった。今回の導入例には女性い患者は1例だけであったが、必ずしも女性に難治例が少ないことを意味しているのではなく、家庭内適応していることで、さらなる治療が望まれないままである可能性もある。

(表1)患者プロフィール

No	年齢	性	発症年齢	未治療期間(年)	患病期間(年)	教育年数(最終学歴)	遺伝負因
1	38	男	18	0	20	12年:高校卒業	父(うつ病)
2	35	男	17	2	8	12年:高校卒業	無
3	54	男	23	1	31	12年:大学1年中退	無
4	25	男	19	4	6	13年:大学2年中退	無
5	31	男	17	0	14	12年:専門学校卒業	兄(自殺、精神科通院歴あり)
6	34	男	20	0	14	17年:専門学校卒業	無
7	31	女	19	0	12	16年:大学卒業	父(うつ病)、叔母(詳細不明)
8	75	男	58	1	17	16年:大学卒業	親族(うつ病)
	40.4 ±16.4		23.9 ±13.9	1 ±1.4	15.3 ±7.8	13.8年 ±2.2	

次に、治療導入例における、これまでに使用された薬剤の内訳を表2にまとめた。現在もっともよく使用されている、リスペリドン、オランザピンがほとんどの症例で使用されていた。また、高齢症例を除いた7例全てが耐用性不良の問題ではなく、反応性に問題があったためにクロザピンに導入となっていたことが分かる。同時に、入院時の標的症狀については、いずれも幻聴、妄想となっている。難治の陽性症状に対しての使用が主であり、陰性症状を標的としての導入はされ

ていない。

(表2)薬剤使用歴

No	反応性不良薬剤	耐用性不良薬剤	入院時の症状
1	リスペリドン、オランザピン、プロナンセリン	無	幻聴、妄想
2	リスペリドン、オランザピン、ハロペリドール	無	幻聴、妄想
3	リスペリドン、オランザピン、ペロスピロン、アリピプラゾール	無	幻聴、妄想
4	オランザピン、アリピプラゾール	無	幻聴
5	リスペリドン、オランザピン	無	幻聴、妄想
6	リスペリドン、クエチアピン	無	幻聴、妄想
7	リスペリドン、クエチアピン、ペロスピロン、アリピプラゾール	無	幻聴、妄想
8	プロナンセリン	リスペリドン、ハロペリドン	幻聴、妄想

入院後経過について表3にまとめた。クロザリル治療では、無顆粒球症の生じやすい時期を考慮して、投与開始後18週(126日)間は入院環境で投与することが原則とされている。症例7と8はこれに満たないが、すでに維持量が決定されたことから早めの外来治療へととなった。最大量の600mgまで増量する場合は全例で必要な期間の観察を行っている。

(表3)入院経過

No	入院期間	入院期間	クロザピン容量	治療内容
1	H22年2月~7月	150日	600mg	クロザピン導入
2	H22年4月~9月	176日	600mg	クロザピン導入
3	H22年7月~12月	156日	350mg	クロザピン導入
4	H22年6月~H23年1月	149日	600mg	クロザピン導入後、ECT
5	H23年11月~H24年7月	266日	600mg	ECT後、クロザピン導入
6	H24年2月~6月	138日	350mg	クロザピン導入
7	H24年7月~10月	90日	325mg	クロザピン導入
8	H24年8月~12月	106日	200mg	クロザピン導入
平均		153.9日 ±53.1	453.1mg ±163.9	

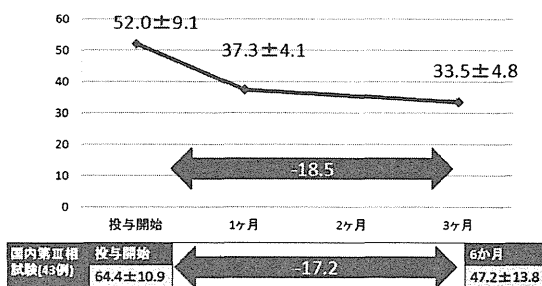
表4に症状評価尺度のBPRS、PANSSおよびGAFによる改善度を示した。BPRSのスコアを見ると(図1)、治療開始前が52.0±9.1点で、治療開始後1ヶ月で37.4±4.1点、3ヶ月後で33.5±4.8点と推移していた。3ヶ月で18.5点の改善で、これは国内第3相試験の6ヶ月で17.2点の改

善を示した結果と一致している。また、個別で見ても、初めの1ヶ月での改善が大きく、それ以降も改善はあるものの、それ以前の改善度に比べると緩やかであることが分かる。これによって、クロザリンへの反応性は投与初期の1ヶ月の改善度によりある程度推測可能と言えるかもしれない。PANSSは4症例分のデータしかないが(図3)、陽性尺度、陰性尺度総合精神病し尺度いずれも改善傾向が見られている。GAFの改善もこれらと一致するものである(図3)。

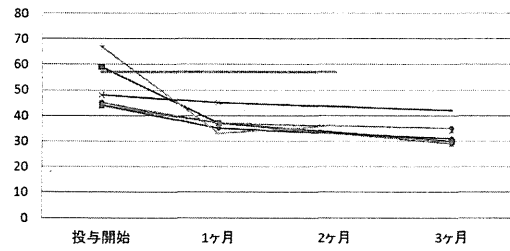
(表4) 症状評価

No.	BPRS				PANSS(陽性/陰性/総合精神病し尺度)		GAF	
	投与開始	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	入院時	退院時	入院時	退院時
1	44	35	—	31	—	—	30	60
2	59	37	—	30	—	—	30	40
3	44	37	—	29	—	—	30	50
4	48	45	—	42	12/37/49	10/21/23	25	40
5	—	—	—	34	—	15/15/30	30	60
6	45	37	—	35	21/18/41	15/19/30	25	50
7	67	33	36(退院)	—	30/35/46	12/25/25	30	50
8	57	—	57(転院)	—	29/25/46	27/23/41	20	30
	52.0 ±9.1	37.3 ±4.1	33.5 ±4.8		23±8.4/28.8 ±8.9/45.5±3.3	16±7.8/22 ±2.6/29.8±8.1	27.5 ±3.8	47.5 ±10.4

(図1) 症状評価(BPRS平均値)



(図2) 症状評価(BPRS個別の得点)



(図3) 症状評価(PANSS, GAF)

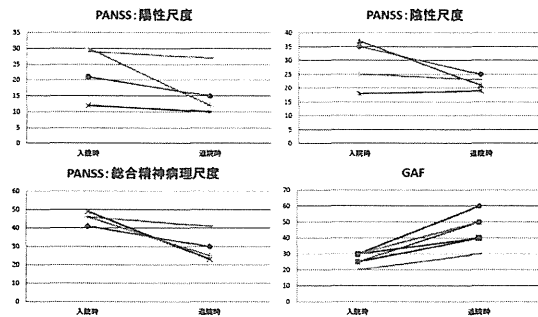


表5に有害事象をまとめた。4症例で弛薬による一時的な病状悪化をあげてあるが、これはクロザピンの有害事象ではない。通常、クロザピン導入前に全ての抗精神病薬を中止してから開始することが望ましいが、このような病状の悪化が生じるため、実際には漸減漸増による置換が用いられている症例が多かった。その他では、流涎過多、振戦、傾眠があったが、重篤な有害事象は見られなかった。今回高齢の症例については、錐体外路症状やそれに伴う誤嚥性肺炎や廃用性の筋力低下なども注意しなければならない。しかし、高齢の場合は、クロザピンによって得られる改善と、これらのリスクの大きさについてよく考えて導入したい。

(表5)有害事象

No	主な有害事象
1	減薬による一時的な病状悪化
2	減薬による一時的な病状悪化
3	一時的な血糖値上昇、傾眠
4	症状改善に乏しい
5	減薬による一時的な病状悪化
6	減薬による一時的な病状悪化、傾眠、流涎過多、高尿酸血症
7	傾眠、流涎過多、振戦
8	流涎過多、振戦、誤嚥性肺炎、(既往として)緑内障

最後に、クロザピン治療に導入された各症例の現時点での転帰を見てみると(表6)、多くはデイケアへの通所を続けることができしており、治療効果は維持されていると言える。しかし、退院時の状態からさらに大きく改善している症例は無い。今後はさらにもう一步の改善を得るために、どのような方法があるか、何が効果的かについての症例情報の蓄積が必要であると思われる。

(表6)転帰

No	退院日	クロザピン用量		転帰
		退院時	現在	
1	H22年7月	600mg	450mg	当科外来、作業所通所。安定。流涎のため減量。
2	H22年9月	600mg	600mg	当科外来、デイケア通所。安定。白血球減少したが、リーマス併用で改善。
3	H22年12月	350mg	375mg	当科外来、作業所通所。安定。週に1回悪露を感じる。
4	H23年1月	600mg	600mg	当科外来、作業所・デイケア通所。症状改善に乏しい(遠絶・独居)。
5	H24年7月	600mg	600mg	当科外来、デイケア通所。安定。
6	H24年6月	350mg	350mg	当科外来、デイケア通所。安定。高尿酸血症。
7	H24年10月	325mg	350mg	当科外来、家族と暮らす。流涎過多様く。症状軽く、以前の不穏さはない。
8	H24年12月	200mg	—	転院。
	平均	453.1mg (±163.9)	475mg (±121.6)	

D. 考察

難治性統合失調症患者 8 例にクロザピンは有効であった。しかし、改善はまだ不十分であり、今後さらなる改善のために可能な方法を探索する必要がある。

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。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：

Fujita-Shimizu A, Suzuki K, Nakamura K, Miyachi T, Matsuzaki H, Kajizuka M, Shinmura C, Iwata Y, Suda S, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Sugihara G, Iwata K, Yamamoto S, Tsujii M, Sugiyama T, Takei N, Mori N. Decreased serum levels of adiponectin in subjects with autism. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.2010 Apr 16;34(3):455-8.

Suzuki K, Iwata Y, Matsuzaki H, Anitha A, Suda S, Iwata K, Shinmura C, Kamenoy Y, Tsuchiya KJ, Nakamura K, Takei N, Mori N. Reduced expression of apolipoprotein E receptor type 2 in peripheral blood lymphocytes from patients with major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Aug 16;34(6):1007-10.

Iwata Y, Yamada K, Iwayama Y, Anitha A, Thanseem I, Toyota T, Hattori E, Ohnishi T, Maekawa M, Nakamura K, Suzuki K, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Suda S, Sugihara G, Takebayashi K, Yamamoto S, Iwata K, Mori N, Yoshikawa T. Failure to confirm genetic association of the FXVD6 gene with schizophrenia: the Japanese population and meta-analysis. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2010; 153B(6): 1221-7.

- Thanseem I, Nakamura K, Miyachi T, Toyota T, Yamada S, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Anitha A, Iwayama Y, Yamada K, Hattori E, Matsuzaki H, Matsumoto K, Iwata Y, Suzuki K, Suda S, Kawai M, Sugihara G, Takebayashi K, Takei N, Ichikawa H, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. Further evidence for the role of MET in autism susceptibility. *Neurosci Res.* 2010 Oct;68(2):137-41.
- Yokokura M, Mori N, Yagi S, Yoshikawa E, Kikuchi M, Yoshihara Y, Wakuda T, Sugihara G, Takebayashi K, Suda S, Iwata Y, Ueki T, Tsuchiya KJ, Suzuki K, Nakamura K, Ouchi Y. In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Feb;38(2):343-51.
- Iwata Y, Suzuki K, Takei N, Touloupoulou T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takagai S, Oshiro M, Nakamura K, Mori N. Jiko-shisen-kyofu (fear of one's own glance), but not taijin-kyofusho (fear of interpersonal relations), is an east Asian culture-related specific syndrome. *Aust N Z J Psychiatry.* 2011 Feb;45(2):148-52.
- Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Tsujii M, Futatsubashi M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takebayashi K, Wakuda T, Yoshihara Y, Suda S, Kikuchi M, Takei N, Sugiyama T, Irie T, Mori N. Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Mar;68(3):306-13.
- Nakamura K, Iwata Y, Anitha A, Miyachi T, Toyota T, Yamada S, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Iwayama Y, Yamada K, Hattori E, Matsuzaki H, Matsumoto K, Suzuki K, Suda S, Takebayashi K, Takei N, Ichikawa H, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. Replication study of Japanese cohorts supports the role of STX1A in autism susceptibility. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Mar 30;35(2):454-8.
- Suda S, Iwata K, Shimmura C, Kamenoy Y, Anitha A, Thanseem I, Nakamura K, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Iwata Y, Suzuki K, Koizumi K, Higashida H, Takei N, Mori N. Decreased expression of axon-guidance receptors in the anterior cingulate cortex in autism. *Mol Autism.* 2011 Aug 22;2(1):14.
- Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Itoh H, Kanayama N, Suda S, Matsuzaki H, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Mori N, Takei N; HBC Study Team. Age-specific 3-month cumulative incidence of postpartum depression: the Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study. *J Affect Disord.* 2011 Oct;133(3):607-10.
- Iwata K, Matsuzaki H, Miyachi T, Shimmura C, Suda S, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suzuki K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Sugiyama T, Sato K, Mori N. Investigation of the serum levels of anterior pituitary hormones in male children with autism. *Mol Autism.* 2011 Oct 19;2:16.
- Mori T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suzuki K, Mori N, Takei N; HBC Study Team. Psychosocial risk factors for postpartum depression and their relation to timing of onset: the Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study. *J Affect Disord.* 2011 Dec;135(1-3):341-6.
- Thanseem I, Nakamura K, Anitha A, Suda S, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Tsujii M, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Iwata K,

- Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. Association of transcription factor gene LMX1B with autism. *PLoS One*. 2011;6(8):e23738.
- Suzuki K, Matsuzaki H, Iwata K, Kamenno Y, Shimmura C, Kawai S, Yoshihara Y, Wakuda T, Takebayashi K, Takagai S, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Plasma cytokine profiles in subjects with high-functioning autism spectrum disorders. *PLoS One*. 2011;6(5):e20470.
- Thanseem I, Anitha A, Nakamura K, Suda S, Iwata K, Matsuzaki H, Ohtsubo M, Ueki T, Katayama 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*. 2012 Mar 1;71(5):410-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 岩田泰秀、森則夫. 強迫性障害の診断と臨床症状について、*脳* 21, 2011;14(3): 45-52.
- 岩田泰秀、鈴木勝昭、森則夫. 神経幹細胞の機能異常と統合失調症、*精神科治療学* 2011; 26(12):1565-1570.
- 岩田泰秀. 診断分類における幻覚妄想の位置づけや問題点, *脳とこころのプライマリケア 6 幻覚と妄想*、編集 堀口淳、537-540. シナジー (東京) 2011.
2. 学会発表
第37回日本脳科学会 2010年10月 天津.
Dyslipidemia in male patients with

high-functioning autism. Yasuhide Iwata, Hideo Matsuzaki, Keiko Iwata, Nori Takei, Norio Mori

第 38 回日本脳科学会 2011 年 8 月 沖縄.
自閉症死後脳における Sp1 転写因子の上昇と自閉症候補遺伝子の発現について. タンシームイスメール、アニータアヤパン、中村和彦、松崎秀夫、岩田圭子、岩田泰秀、鈴木勝昭、森則夫.

第 16 回グリア研究会 2011 年 10 月 名古屋.
未治療統合失調症のドーパミン神経における活性化型ミクログリアの関与：ダブルトレーサーPET 解析. 岩田泰秀、鈴木勝昭、中村和彦、尾内康臣、森則夫

第 29 回日本森田療法学会 2011 年 10 月 横浜.
発達障害例に対する入院森田療法の問題点とその対応. 望月洋介、井上淳、大隅香苗、飯田妙子、高貝就、岩田泰秀、後藤知子、星野良一、森則夫

第 29 回日本森田療法学会 2011 年 10 月 横浜.
発達障害から二次的に社交不安を呈した症例に対する森田療法適用の試み. 大隅香苗、望月洋介、井上淳、飯田妙子、高貝就、岩田泰秀、後藤知子、星野良一、森則夫

第 15 回日本精神保健・予防学会学術集会 2011 年 12 月 東京.
未治療統合失調症のドーパミン神経における活性化型ミクログリアの関与：活性化型ミクログリア PET による発症予防の可能性. 岩田泰秀、鈴木勝昭、中村和彦、竹林淳和、尾内康臣、森則夫

第 170 回東海精神神経学会 2012 年 2 月 静岡.
浜松医科大学精神神経科における神経性無食欲症の入院治療の現状. 加藤康彦、竹林淳和、高橋太郎、井上淳、岩田泰秀、中村和彦、森則夫

第 170 回東海精神神経学会 2012 年 2 月

静岡. 血液透析を行いながら行動制限療法を行った摂食障害の一症例. 望月裕季、大城由紀子、四戸敦子、岩田泰秀、中村和彦、森則夫

第 170 回東海精神神経学会 2012 年 2 月 静岡.
脳炎後遺症による二次性てんかんが疑われた抗グルタミン酸受容体抗体陽性の一例. 栗田大輔、大隅香苗、和久田智寿、高貝就、岩田泰秀、中村和彦、森則夫

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

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

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

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

3年間で9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。9例中、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例のうち、4例は著効、4例は有効であった。一昨年報告したとおり、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。遺伝子解析研究については、3例について遺伝子検査のため血液サンプルを採取した。

E. 結論

3年間でクロザピンを9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。精神症状の改善が大部分の患者で認められた。

F. 健康危険情報：無顆粒球症（1例）

G. 研究発表

近畿精神神経学会 2011.2.19

Clozapineにて著名な改善を認めたが、無
顆粒球症を呈し中止を余儀なくされた1例
服部 麻子、釜田 善和、木村 豪、後藤
晴栄、鳥塚 通弘、岸本 年史

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。平成 25 年 3 月末の時点で国府台病院では、61 例にクロザピン導入の入院加療を行い、11 例が中止となった（副作用による中止 7 例、効果不十分 1 例、退院後に同意撤回 3 例）。導入の入院中に 7 例に修正電気けいれん療法を行った。また、糖尿病を合併する 4 例にクロザピン治療を導入した。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。そこで、退院後 1 年を経過した 33 症例を対象に、クロザピンを導入した入院の前後 1 年間の入院回数、入院日数を比較検討した。

その結果、退院 1 年後のクロザピンの維持量は、 377.3 ± 162.1 (75-600)mg であった。入院回数は、導入前 1 年では 0.8 ± 1.9 回、退院後 1 年は 0.2 ± 0.5 回と減少した ($p=0.02$)。また、入院日数は、導入前 1 年では 65.9 ± 115.1 日、退院後 1 年は 14.4 ± 45.1 日と減少した ($p=0.02$)。

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

クロザピン治療の 4 年の追跡研究では、自立した生活を送れる割合が 18%から