

34%に改善し、入院率が1.5から0.2と低下し、医療経済の視点からもクロザピンの有用性が報告されている (Wheeler A, et al. 2009)。

後方視的コホート研究では、同一症例でクロザピン治療の導入前2年とクロザピン導入後2年での比較研究 (mirror-image study) がなされ、入院率が、1.77から0.5に低下し、在院日数は、100日から36日に低下したと報告されている (Hayhurst KP, et al. 2002,)

わが国では、クロザピンは2009年に認可されたばかりで、長期入院が多い精神科医療の現状を反映し、クロザピンの導入での入院加療の状況も多岐にわたり、定量的な評価は困難な現状にあるが、医療経済の視点からの検証の重要性は非常に大きいと考えられる。

今回の報告では、mirror-image studyの研究デザインを応用し、クロザピンの入院治療がなされ、退院後1年を追跡し得た症例を対象に、クロザピン治療の導入前の1年間と、退院後1年間の入院率、入院日数を中心に検証する。

## B. 研究方法

対象：

国府台病院で、平成25年3月の時点でクロザピン治療を行った61例のうち、退院し1年を経過した33例である。

方法：

(1) 平成25年3月末時点での61例の治療の概況について、その転帰の概要を中心に報告する。

(2) 退院1年を経過した33例について、後方視的に診療記録から、年齢、性別、発病年齢、罹病期間、クロザピン治療前

の入院回数、クロザピン導入時の入院の在院日数を調べた。また、クロザピン治療前1年と退院後1年の入院回数、入院日数とを比較検討 (t検定) した。

## C. 研究結果

(1) 国府台病院でのクロザピン治療の転帰の概略：

クロザピン治療を導入した61例のうち、11例が中止している。中止の理由は、以下に示した。

効果不十分	1例
副作用	7例
白血球減少	2例
好中球減少	2例
左心室収縮能低下	1例
薬疹	1例
強い空腹感	1例
退院後の同意撤回	3例
採血が苦痛	2例
通院が困難	1例

副作用で中止した7例はクロザピンの中止で副作用は比較的速やかに回復した。

中止した11例のうち4例は他院で長期入院となった。1例は他院に転医した。他の6例は当科に通院している。

他の50例が治療を継続している。5例は導入の入院を継続しており、そのうち1例は導入後1年を経過したが、修正電気けいれん療法 (mECT) を併用し入院継続している。他の45例はクロザピンの導入の入院後に退院し外来治療に移行した。

・ mECT の併用：

クロザピンの導入での入院で、mECTを施行した症例は7例であった。また他の薬物療法では精神症状の改善を得られずに、長年にわたり維持 mECT を行っていたが、クロザピン治療で退院後1年は、mECT が不要となった一例があった。

・糖尿病を合併する患者への適応：

クロザピンは、糖尿病または糖尿病の既往がある患者へは原則禁忌とされる。当院では、risk / benefit の十分な説明の後に糖尿病内科医との緊密な連携をしながら、4 例の糖尿病を合併する患者にクロザピンを使用している。そのうち 2 例ではインシュリン治療が行われていたが、精神症状の改善とともに、血糖値も安定して経口血糖降下薬で治療可能となっている。

(2)退院後 1 年を経過した症例の分析：

・33 例の基礎データは以下に示した。

性別：男性 13，女性 20

発病年齢：24.1±8.8 歳

罹病期間：17.9±8.8 年

CZP 入院前の入院回数：9.1±16.9

CZP 開始時年齢：42.4±12.2 (23-72)

CZP 導入での入院期間：404 (31-7548)

CZP の維持量：377.3±162.1 (75-600)

33 例の全員が、退院後 1 年の CZP 治療を継続していた。クロザピン治療の導入は、再発の急性期症例、通院加療するが慢性的に病状不安な症例、20 年に及ぶ長期入院の症例など導入の理由も多様であった。したがって、「クロザピンを導入した入院の期間」は、現状を反映するように、あえて導入開始時点で区切らずに、通常精神保健福祉法での一連の入院期間を記載した。そのために、31 日と短期例から、7548 日の長期に及ぶ例があった。長期例では、入院 18 年目にクロザピン治療を導入し、その効果とともに生活支援の体制の用意にも年余を要していた。

また、退院後のクロザピンの維持量にも 75-600mg の幅があり、平均では、377mg

を必要としたが、比較的少量で維持できた症例があった。

・入院回数の検討

CZP 開始前 1 年の入院回数：0.8±1.9

CZP 退院後 1 年の入院回数：0.2±0.5

$p=0.02$

クロザピンの治療後に 1 年以内に再入院した症例は 5 例であった。しかし、治療前の 1 年では、14 例が入院していた。入院回数は、クロザピンの導入で、減少したことが示された。

・入院日数の比較

CZP 開始前 1 年の入院日数：65.9±115.1

CZP 退院後 1 年の入院日数：14.4±45.1

$p=0.02$

開始前 1 年は、14 例が入院し、その入院日数は、30 日から 365 日までであった。退院後 1 年の再入院 5 例は、入院日数は、21 日から 195 日までであった。33 例の平均の入院日数は、65.9 日から、14.4 日に減少した。

#### D. 考察

今回の研究では、退院後 1 年のクロザピン治療を継続した症例では、クロザピン治療の導入前と比較して、有意に入院回数および入院日数が減少したことを報告した。しかしながら、まさに一番、苦慮するクロザピン導入時の入院加療の評価はしていない。導入時の入院こそ、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、クロザピンの増量速度など切実な臨床上的問題がある。さらに、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。その費用の評価は避けられない問題である。

統合失調症に対する抗精神病薬の費用効果の研究は、臨床症状の改善、忍容性、副作用、個人の QOL、社会的な状況など、現実には非常に複雑な要因を含むものである。多くの抗精神病薬の費用効果が、研究方法や評価の方法から不明瞭とされるが、治療抵抗性統合失調症、特に入院加療の high users への 1 年以上のクロザピン治療の費用効果は確かなものとされている (Ohlsen RI, et al. 2008)。

今後は、わが国でも多数例でのより長期間の解析が必要とされると考えられる。

## E. 結論

クロザピンを導入した入院の前後 1 年間の入院回数、入院日数の比較検討から、医療経済の面からも、その有用性が示唆された。

## F. 健康危険情報：なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表、単行本

・樽谷精一郎、伊藤寿彦、三澤史斉、稲垣中、吉住昭、大島紀人、村杉謙次、坂本宏、岩永英之、藤井康男、塚田和美

(2011) 統合失調症重症急性期治療後の外来維持治療に関する研究. 臨床精神薬理 14:1679-1685.

・榎本哲郎 (2011) クロザピン.

最新精神医学. 16:467-473.

・稲垣中、伊藤寿彦、榎本哲郎 (2012) 新規抗精神病薬の薬理、臨床応用: クロザ

ピン. 中村純編集、抗精神病薬完全マスター 医学書院 pp.52-73.

・安井玲子、榎本哲郎、塚田和美ほか (2012) 統合失調症における ECT 導入の条件・タイミング. 臨床精神薬理 15:197-204

・榎本哲郎、伊藤寿彦、塚田和美ほか (2013) 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.

### 2. 学会発表

第 18 回日本精神科救急学会 (2010.10.)

・鶴重順康、水田康彦、塚田和美ら：精神科救急医療における器質性精神疾患についての検討。

第 23 回日本総合病院精神医学会総会 (2010.11.)

・佐竹直子、伊藤寿彦、塚田和美ほか：救急・急性期医療治療を主体とした総合病院精神科におけるデイケアのあり方について。

・貫井裕子、中島恒夫、伊藤寿彦ら：自己免疫性脳炎と関連する各種抗体が陽性であった橋本脳症再燃の一例。

・榎本哲郎、伊藤寿彦、安井玲子ら：国府台病院でのクロザピン使用経験 25 例の検討。

第 107 回 日本精神神経学会学術総会 (2011.10.26-27.)

・榎本哲郎、伊藤寿彦、安井玲子、塚田和美ら：国府台病院における治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン使用経験。

・安井玲子、榎本哲郎、伊藤寿彦、塚田和美：クロザピン投与により mECT (修

正電気けいれん療法)の維持療法が不要となった難治性統合失調症の一例。

第24回日本総合病院精神医学会総会  
(2011.11.27-28.)

・榎本哲郎、伊藤寿彦、安井玲子、塚田和美ら：クロザピンが効果不十分だと判断する時期について。

・関根慶輔、安井玲子、榎本哲郎、塚田和美ら：クロザピンの継続に難渋した統合失調症に対するクロザピン使用経験の一例。

第15回 有床総合病院精神科フォーラム  
(2012.7.7.)

治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン治療

座長：榎本哲郎、

安井玲子：クロザピンと糖尿病・耐糖能異常について。

第108回日本精神神経学会学術総会  
(2012.5.24.-26.)

・久岡哲也、榎本哲郎、塚田和美ほか：昏迷と興奮を反復し、クロザピン 600mgでは効果が不十分な治療抵抗性統合失調症の一例。

・安川明香、伊藤寿彦、榎本哲郎ほか：クロザピンで脱毛を来たした3例。

・榎本哲郎、伊藤寿彦、塚田和美ほか：国府台病院でのクロザピン使用経験治療抵抗性統合失調症の45症例についての報告

・関根慶輔、榎本哲郎、塚田和美ほか：中毒症状を疑うクロザピン慢性投与の2例。

第25回日本総合病院精神医学会総会  
(2012.11.30.-12.1.)

・榎本哲郎、伊藤寿彦、安井玲子ほか：国府台病院での治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン使用経験。

・関根慶輔、安井玲子、榎本哲郎ほか：クロザピンで多飲水の改善した統合失調の4例。

・中野千恵子、岡本誠子、榎本哲郎ほか：精神科救急病棟入院患者における甲状腺疾患についての検討。

・吉見太郎、中野千恵子、榎本哲郎ほか：統合失調症にバセドウ病を併発した一症例。

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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〕クロザピン臨床データ WEB 登録システムの構築

分担研究者 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）

研究要旨

本研究は、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を目的として、我が国におけるクロザピン投与患者の臨床データを WEB 上のシステム（DB-STReSS）に登録してデータベース化する多施設間共同研究として実施される。本研究では、初年度にデータベース登録システムを設計・製作し、改訂を経て、2011年8月より症例登録が可能になった。同時期より2013年3月末までに登録された新規のクロザピン投与患者は138名（男60名、女78名）、継続投与の患者は32名（男16名、女16名）であった。うち、新規投与患者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。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。本研究は、我が国における治療抵抗性統合失調症に対する適切、かつ安全な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考えられる。

4. 研究目的

治療抵抗性統合失調症に対する有効性が唯一証明されている抗精神病薬クロザ

ピンがわが国にも2009年導入されたが、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。

本研究では、以上の目的のために、我が国におけるクロザピン投与患者の臨床データをデータベース化するとともに、治療反応性関連遺伝子の解析を多施設間共同研究として実施する。

本研究では、まず初年度にクロザピン投与患者の臨床データを WEB 上のデータベースに登録するためのシステムの設計および製作を行った。その結果、2011 年 8 月よりデータベース (DB-STReSS [Database for Strategic Treatment of Resistant Schizophrenia Study]) に登録が可能になった。次年度、および最終年度の研究では、データベースへのデータ入力が可能になった同時期より 2013 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についてデータの解析を行った。

## B. 研究方法

### 1. データベース登録システムの構築

本研究の概要は次の通りである。

クロザピンによる治療を開始する、あるいは継続して同薬の投与を受けている治療抵抗性統合失調症患者を対象に、投与前、服薬開始後 4 週、12 週、26 週、および 52 週に各々臨床症状(PANSS)、全般的機能(GAF)、臨床的全般改善度(CGI-C)、認知機能(BACS-J)、副作用(UKU 副作用評価尺度)等の評価を行い、かつ静脈血を採血する (投与前、4 週後、26 週後、および 52 週後に通常の方法で採取する、また継続投与の患者は初回のみ採血)。連結可

能匿名化した臨床データは国立肥前精神医療センター臨床研究部が管理運営する WEB サイトに入力してデータベース化するとともに、遺伝子解析用の血液試料は国立精神・神経医学研究センターにおいて集中解析し、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を多施設共同研究で推進する。

上記の研究方法に一致したデータベースの設計を行い、(株) MOM テクノロジー九州支社ヘルスケアシステム部 (福岡市中央区赤坂 1-16-10 電通福岡ビル) に製作を依頼した。

WEB 上でのデータ入力の方法は、各分担研究者に割り当てられた ID とパスワードにて WEB データベース画面にログインして、患者データを登録する方式とした。WEB 上では、患者の個人情報是最小限の一次情報 (性別、生年月日等) を除いて連結可能匿名化される。データベース管理者より登録確定を通知後、各患者の臨床評価データを入力することとした。

以上の方法を採用した臨床データ WEB 登録システムは、2011 年 1 月までに最初のバージョンが完成し、数回の改訂を経て、2011 年 8 月より WEB 上にてデータ入力が可能となった。システムの略称は DB-STReSS (Database for Strategic Treatment of Resistant Schizophrenia Study) とした。

なお、本研究の実施について、2010 年 10 月 28 日に開催された肥前精神医療センター臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。

### 2. DB-STReSS 登録患者の解析

DB-STReSS へのデータ入力が可能になった 2011 年 8 月上旬より 2013 年 3 月末

日までの20ヶ月間に登録されたクロザピン投与患者に関する臨床データをDB-STReSSの管理者用画面より抽出し、新規投与患者について、下記の解析を行った。なお、データの抽出にあたっては、最小限の一次情報（性別、生年月日、登録施設等）以外には患者の個人情報が含まれず、匿名化がなされていることを確認した。

新規にクロザピンによる治療を開始された治療抵抗性統合失調症患者を対象に、投与前、投与開始後4週、12週、および26週後の各々臨床症状(PANSS)、臨床的全般改善度(CGI-C)、全般的機能評定(GAF)、および副作用(UKU 副作用評価尺度)等のデータを集計し、投与後の経時変化を検討した。

次に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%以上低下した症例を「クロザピン反応例」と操作的に定義した。クロザピン反応例と相關する患者背景（性別、年齢、罹病期間等）を検討した。

統計解析には、ANOVA、ないし $\chi^2$ 二乗検定を用い、 $p=0.05$ 以下を有意水準とした。

## C. 研究結果

### 1. 患者背景

2011年8月上旬より2013年3月末日までの20ヶ月間に、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138名であった。また、継続投与患者は32名であった。新規投与患者のうち、26週まで投与が完了した患者は70名であった。また、11例(8.0%)が投与を中止されていた。

性別は、男性60名、女性78名であった。平均年齢は、 $36.3\pm 1.1$ 歳(17~76歳)であり、30代の患者が最も多かった。

病型は、大部分が妄想型(107名)であり、その他は解体型16名、緊張型5名、鑑別不能型7名であった。発症以来の罹病期間は、1年以内の症例から40年以上に及ぶものまでかなり幅があり、平均して $14.2\pm 0.8$ 年であった。クロザピンを投与した理由は、ほとんどが反応性不良によるものであり(118名)、耐容性不良によるものは17名であった。無効であった前投薬の平均CPZ換算力価は、 $840\pm 17$ mg/dayであった。前投薬は、リスペリドンが最も多く、次いでオランザピンであった。

その他の患者背景について、平均就学年数は、 $12.6\pm 0.2$ 年(大卒40名、高卒76名、中卒16名、不明6名)。職歴は現在就労している者は1例のみであり、過去に就労していた者が61名。婚姻歴がある者は11名のみで、うち3名は離婚していた。

投与開始時の平均GAF得点は $24.6\pm 0.7$ であり、投与前の機能水準は極めて低かった。

### 2. 精神症状の経時変化

表1にクロザピン投与後のPANSSの各下位項目群別の経時変化を占めす。

投与前値と比較して、投与4週後よりPANSS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おいて有意の得点低下がみられた。この変化は、陽性症状に顕著であり、投与前値より最大-23%の得点低下があった(陰性症状、総合精神病理症状、および総得点は、それぞれ-15.5%、-18%、-19%の低下)。

### 3. クロザピン反応例

クロザピン投与開始 26 週後の PANSS 総得点が 25%以上低下した症例を「クロザピン反応例」と操作的に定義した。26 週までクロザピンを新規に投与した患者 70 名のうち、26 名 (37.7%) がクロザピン反応例に該当した。うち、26 週後の CGI-C による評価が中等度以上改善した症例は 19 名であり、一方、7 名は軽度改善という評価を受けていた。12 週と 26 週、および 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。

クロザピン反応群 26 名と非反応群 43 名について、性別分布、年齢、罹病期間等の患者背景因子を比較したところ、反応群は女性の割合が多かったが、それ以外の因子に両者間で有意の相違は見出せなかった (表 2)。

また、クロザピン投与開始後の体重変化を検討したが、両群とも有意の変化はなく、また Body Mass Index (BMI)にも両群間に相違を認めなかった。

### 4. 中止例

138 名のうち、11 名 (8.0%) がクロザピンの投与を中止されていた。うち、4 週以内に 5 名が中止されており、その内訳は心筋症 1 名、白血球減少症 1 名、肝障害 1 名、悪化 1 名であった。12 週までの中止例は 1 例で、イレウスの併発症例であった。また、26 週までに中止に至った症例は 5 名で、いずれも効果不十分によるものであった。

### D. 考察

本研究では、データベース DB-STReSS への登録が可能になった 2011 年 8 月以降、

20 ヶ月間に登録されたクロザピンの新規投与患者 138 名について検討を行った。その結果は、従来、海外より報告されてきたクロザピン治療の知見と概ね一致している。

まず、クロザピンの適応となる統合失調症患者は、妄想型が最も多く、罹病期間は最短 1 年以内から最長 40 年以上と開きがあるが、平均すると 14 年余も罹患した慢性期症例であった。

クロザピンの投与の理由は、前治療薬の反応性が不良であるものがほとんどであった。その薬物は、リスペリドンやオランザピンのような第 2 世代抗精神病薬に対する反応性不良が治療抵抗性の判断基準になっている。前投与薬の平均 CPZ 換算力価は、840mg/day であることから、我が国における後期臨床開発試験 (オープン試験) の際の比較的緩やかな治療抵抗性統合失調症の基準 (CPZ 換算力価 750 mg/day 以上) が踏襲されている。

次に、クロザピンの効果を経時的にみてもみると、PANSS による臨床症状の評価では、投与開始 4 週後より精神病症状の改善がみられ、12 週後までに最大の改善幅がみられた。しかし、12 週後と 26 週後の PANSS 得点にはほとんど変化がなかった。PANSS 評価による精神症状に関しては、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。

本研究では、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



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。以上の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。この結果は、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、この点は更に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、継続投与患者群(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ため、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。クロザピン投与初期の体重増加は治療反応性と相関するとする報告もあるが、本研究の対象患者では、体重、および BMI にも反応群、非反応群ともに有意の変化はなく、両群間の相違はなかった。

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、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) クロザピン投与患者の臨床データをデータベース化するための WEB 登録システム (DB-STReSS) を設計・製作した。

- 2) 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。
- 3) PANSSによる臨床症状の評価では、投与開始4週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週後以降の改善はほとんどみられなかった。
- 4) 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。体重、およびBMIの変化にも相違はなかった。
- 5) 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。
- 6) 本研究は、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】

**Kuroki T, Nakahara T (2010)**

Pharmacological basis for the neurocognitive effect of atypical antipsychotic drugs.

*Clinical Psychopharmacology and*

*Neuroscience* 8(1): 10-20

**Deng X, Takaki H, Wang L, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, et al. (2011)**

Positive association of phencyclidine-responsive genes, PD  $\epsilon$  4A and PLAT, with schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics, Neuropsychiatric Genetics* 156 (7): 850-858

**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】

岩永英之, 橋本喜次郎, 佐藤康博, 中川伸明, 館 雅之, 武藤岳夫, 吉森智香子, 佐伯祐一, 黒木俊秀 (2010) Clozapine 投与にて水中毒にともなう行動制限をなくすことができた慢性期解体型統合失調症の1例. *臨床精神薬理* 13(3): 646-648

中川伸明, 佐伯祐一, 橋本喜次郎, 黒木

俊秀 (2010) Clozapine により発症後初めて家庭での生活が長期維持できた 1 例. 臨床精神薬理 13(3): 649-653

佐伯祐一, 館 雅之, 中川伸明, 岩永英之, 橋本喜次郎, 黒木俊秀 (2010) 気分の易変性と衝動行為に clozapine が著功した統合失調症の 1 例. 臨床精神薬理 13(3): 666-671

石郷岡 純, Meltzer HY, 村崎光邦, 中込和幸, 黒木俊秀 (2010) 座談会—Clozapine の実像に迫る—Meltzer 先生を囲んで. 臨床精神薬理 13(9): 1799-1812

児島正樹, 黒木俊秀 (2011) 治療抵抗性統合失調症に対する治療戦略—非定型抗精神病薬の役割—. 石郷岡 純, 岡崎祐士, 樋口輝彦(eds): 統合失調症治療の新たなストラテジー—非定型抗精神病薬によるアプローチ—. pp190-197, 先端医学社, 東京

黒木俊秀 (2011) わが国の精神科医療のもうひとつの試金石: 治療抵抗性統合失調症に対する薬物治療戦略のために. 精神医学 53 (4): 314-315

黒木俊秀 (2011) [精神]不眠, 不安, 抑うつ, 認知症状. JIM 21 (5): 348-350

黒木俊秀 (2011) 思春期症例における診断と見立て, および治療的関わり. 児童青年精神医学とその近接領域 52 (4): 493-498

黒木俊秀 (2011) 脳内アミン (モノアミ

ン). 加藤敏ほか編: 現代精神医学事典, 弘文堂, 東京, pp.814-815

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

櫻井 修, 黒木俊秀 (2013) クロザピン. 吉村玲児編: 抗精神病薬プラクティカルガイド, 中外医学社, 印刷中

## 2. 学会発表

第 6 回日本統合失調症学会 (2011.7.18, 札幌市)

ランチョンセミナー「治療抵抗性統合失調症に対する薬物治療戦略—クロザピンは私たちの精神科医療をどう変えるのか, 私たちはどう変わらなければならないのか—」にて講演.

## 3. その他

黒木俊秀 (2010) 書評—川上宏人, 松浦好徳著「多飲症・水中毒 ケアと治療の新機軸」. 精神医学 52: 829

第 52 回日本児童青年精神医学会  
(2011. 11. 10, 徳島市)

シンポジウム 1「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」の座長を務めた.

第 7 回日本統合失調症学会 (2012. 3. 24,

名古屋市)

シンポジウム 4「統合失調症の早期診断と関連病態」の座長を務めた.

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。

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

クロザピンは治療抵抗性の統合失調症に対する有効性が二重盲検試験で証明された唯一の抗精神病薬であるが、治療に反応しない者や重篤な副作用を生じる者が存在する。本研究の目的は、クロザピンによる治療患者のデータベースを構築し、治療反応性(効果、副作用)と関連する遺伝子、遺伝子発現マーカーを同定することを目的とする。それによって、効率的で薬害の少ないオーダーメイド医療が必現することが期待される。

倫理審査委員会への申請が承認され、昨年度からゲノム DNA 収集、mRNA、血漿の収集を行い、これまでに共同研究機関 20 施設、137 症例からの試料を収集した。P 糖タンパクをコードする *ABCB1* 遺伝子との関連解析を行ったところ、難治性統合失調症の発症リスクとの関連、治療効果を予測する要因であることを示唆する結果を得た。

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

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。2009年、我が国に

導入されたクロザピンは治療抵抗性の統合失調症に対する有効性が二重盲検試験で証明された唯一の抗精神病薬である。

しかし、クロザピンの有効性は治療抵抗性症例の約半数程度に止まり、また重篤な副作用が出現することもある。そこで、ゲノム DNA や末梢血 mRNA、血漿中のタンパクや代謝産物による比較的容易に入手できる客観的指標 (コンパニオン診

断)によって、クロザピンへの治療反応性や副作用の予測ができるようになれば、クロザピン療法の治療ガイドラインの作成に寄与し、その意義は大きい。事実、クロザピンの治療反応性を規定する遺伝子として、同薬剤が作用する受容体の遺伝子多型について多くの研究報告がなされており、P 糖タンパク質(ABCB1)、ドーパミン D3 受容体、セロトニン受容体(5-HT2A や 5-HT2C)、ヒスタミン系受容体(H2 受容体)との関連が示唆されている。臨床データベースを作成することにより、クロザピン療法非反応群という「真の」治療抵抗性統合失調症の治療戦略の基礎資料を得ることができる。

本研究の目的は、多施設研究によってクロザピンによる治療患者のデータベースを構築し、治療反応性(効果、副作用)と関連する遺伝子、遺伝子発現マーカーを同定することを目的とする。それによって、効率的で薬害の少ないオーダーメイド医療が実現することが期待される。

## B. 研究方法

本研究班の分担研究者が所属する施設ないし、研究協力施設においてクロザピンによって治療されている患者からゲノム DNA、mRNA、血漿を収集している。主治医が治療上不適切であると判断される患者は、対

象から除外している。

臨床的評価：症状評価として 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、副作用の指標として UKU 副作用評価尺度を用い評価を行う。評価の時期はクロザピン開始前、開始後 4 週を基本とし、副作用が生じた場合、症状に大きな変化を認めた場合等にも行う。

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は、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 (TMC) にて DNA, RNA、血漿を抽出し、管理・保存を行っている。神経研究所疾病研究第三部で遺伝子の解析を行う予定である。

血液採取は、別紙のプロトコールに従って行った。初回に15ml、それ以降(4 週間後、副作用・症状変化時)は10ml程度採取する。副作用、合併症、症状悪化、その他の理由により研究継続が困難になった場合には、速やかに研究を中断する。

また最終年度である24年度は ABCB1 遺伝子多型 (C3435T、C1236T、T-129C、A-41G) との関連解析を行った。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。尚、本研究を実施するにあたり、各倫理委員会の承認を得た。SNP の遺伝子型は TaqMan 法により同定した。各 SNP の対立遺伝子頻度、遺伝子型頻度の関連解析は  $\chi^2$  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)

本研究の主要部分は、精神疾患患者、健常対照群を対象とした遺伝子解析研究や臨床研究である。遺伝子解析研究では、試料提供者およびその血縁者の遺伝的素因を研究するため、その取り扱いによっては、さまざまな倫理的、社会的問題を招く可能性がある。したがって、文部科

学省、厚生労働省、経済産業省による「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、倫理審査委員会において承認を受けた上で研究を行っている。試料提供者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報 の 厳 重 な 管 理 ( 匿 名 化 ) な ど を 徹 底 する。

#### C. 研究結果

昨年度に提出した倫理申請は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会において承認された。その後、各施設での倫理審査も通過し、血液検体の収集が開始された。24年度までに、20施設、137症例からの試料を収集した(表1)。

24年度の遺伝子解析では、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解析したところ、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 ( $p = 0.034$ ) (表2)。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) (図1)。他の SNP(C1236T、T-129C、A-41G)についても同様の解析を行なったが、有意差は見られなかった。

表1: 検体収集状況

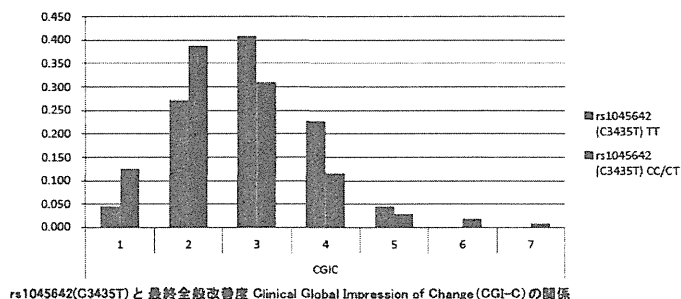
施設名	症例数 (名)	血漿 (数)	RNA (数)
秋田大学	22	65	68
大分大学	5	5	11
金沢大学付属病院	4	4	4
久留米大学	4	14	14
群馬県立精神医療センター	12	34	34
群馬大学	4	14	14
国府台病院	14	20	21
千葉大学	13	25	27
東京医科歯科大学	5	5	20
東北大学	2	4	4
徳島大学	5	11	11
奈良医大	3	3	3
肥前精神医療センター	6	9	10
北海道大学病院	15	20	20
国立精神・神経医療研究センター	3	3	3
大阪医科大学	4	4	4
筑波大学	1	1	0
弘前大学	4	8	4
浜松大学	8	9	9

新潟大学	3	3	3
合計	137	261	284

表2 ABCB1 と治療抵抗性統合失調症との関連解析

	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

が統合失調症の発症と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ことを期待する。またさらに、クロザピンの結合するドーパミン D3 受容体、セロトニン 5HT2 受容体、ムスカリン作動性レセプター、 $\alpha$ 1-アドレナリンレセプター、ヒスタミン-H2 レセプターなどのほか、代謝する酵素遺伝子に関する多型、及び遺伝子チップを用いたゲノムワイド解析などに研究対象を広げることで、より新たな研究の幅が出てくるものと期待する。

#### E. 結論

3年間で20施設、137症例からの試料を収集した。遺伝子関連解析を行なった ABCB1 の機能多型 C3435T においては難治性統合失調症の発症およびクロザピンによる治療効果に有意な関連もしくはその傾向が観察された。以上から、今後さらに検体収集を行い、オーダーメイド医療をめざした遺伝子解析などを行っていく価値がある。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

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

Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Iijima Y, Tatsumi M, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Possible association between Interleukin-1beta

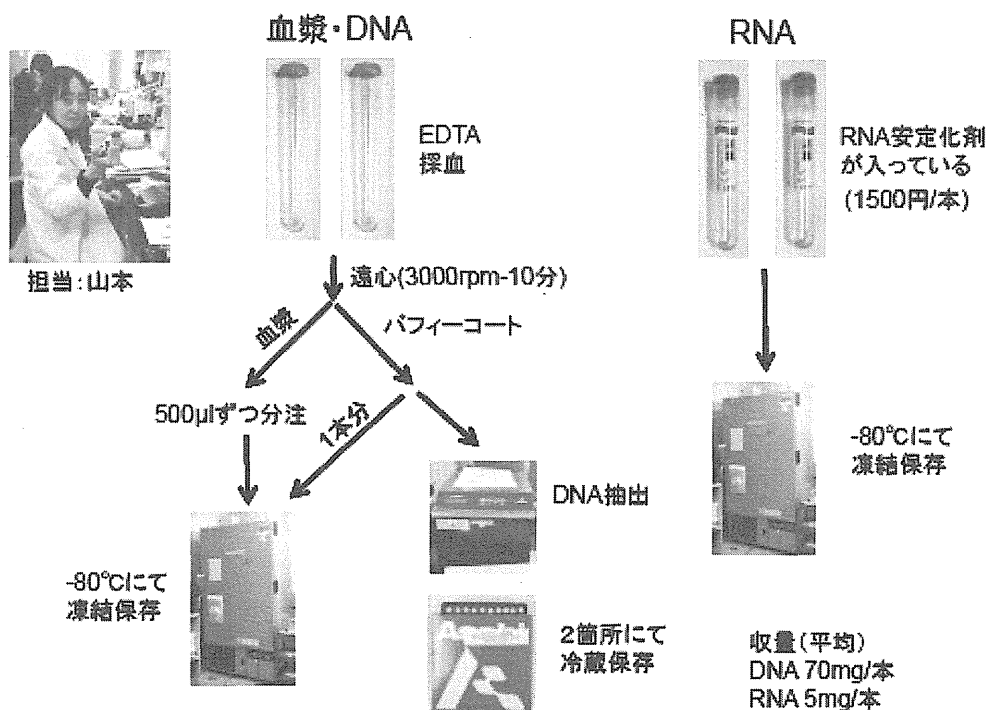
gene and schizophrenia in a Japanese population. Behav Brain Funct. 2011 Aug 16;7:35.

Ota M, Fujii T, Nemoto K, Tatsumi M, Moriguchi Y, Hashimoto R, Sato N, Iwata N, Kunugi H. A polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 Dec 1;35(8):1877-83.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

# 検体の処理

2012/5/2



## お願いしたい点

### EDTA採血管(DNA, 血漿)

- ・初回だけでなく、2回目以降も採ってほしい(血漿を得るため)。
- ・できるだけ低温(冷蔵庫・氷)で扱ってほしい。
- ・凍結させないで欲しい(融解時に赤血球が破壊され、血漿分離が困難になる)。
- ・2日間以上保存する場合、可能であれば、血漿・パフィーコートを分離し、凍結保存して欲しい。

### RNA採血管

- ・採血時、安定化剤が血管に入らないよう注意してほしい。
- ・血液はいっぱいになるまで(2.5ml)入れてほしい(少ないと収量が著しく低下)。

備考: PaxgeneRNA採血管中のRNAは室温で3日間、4°Cで5日間、-20°Cで6カ月間安定

できるだけ多施設と共同で解析を進めたいと思いますので、検体はいつでも御請求ください。