

2. 非定型抗精神病薬の特徴

ブロナンセリン

はじめに

わが国で上市されている第二世代抗精神病薬のなかでは薬理学的プロフィールが最もシンプルな薬剤であるが、なぜ「非定型性」を示すのかが明確にされていない。欧州で上市されている amisulpride は第二世代抗精神病薬のなかでも総合的評価の高い薬剤の一つであるが¹⁾、ブロナンセリンとの薬理学的プロファイルの類似性が注目される。ブロナンセリンの出現は、アリピプラゾールなどとともに鎮静作用をもたない薬剤の一つとして、今後の統合失調症急性期治療のあり方に一石を投ずる可能性がある。

薬理学的特性

強力なドパミン(D)₂ならびに D₃受容体遮断作用とセロトニン(5-HT)_{2A}受容体遮断作用を示す以外、他の受容体に対する親和性は低い²⁾。5-HT_{2A}受容体遮断作用の強さが D₂受容体遮断作用を上回るという第二世代抗精神病薬に共通してみられる特性がブロナンセリンでは認められない²⁾。したがって、「非定型性」の作用機序として D₃受容体遮断作用の可能性が考えられる。動物実験では、ハロペリドールによって誘発されたカタレプシーを選択的 D₃受容体遮断薬により改善することが示唆されている³⁾。また、D₃受容体遮断作用は、前頭皮質のアセチルコリン伝達を高め、認知機能改善作用に関連している可能性がある⁴⁾⁵⁾。代謝は主に CYP3A4 で行われる⁶⁾。健康成人で 8 mg 単回投与した際の T_{max}は 1.5 時間、血中半減期は 12 時間である⁶⁾。空腹時は食後に比べて、T_{max}や C_{max}が 1/3~1/2 に短縮する⁶⁾。

臨床的特徴

1) 適応

強力な D₂受容体遮断作用を有することから、急性期の幻覚妄想状態に対して最も効果が期待できる。アドレナリン(α)₁受容体遮断作用ならびにヒスタミン(H)₁受容体遮断作用による鎮静作用をもたないことも特徴である。維持期では、過鎮静がなく、認知機能改善が期待できる⁷⁾。また、H₁ならびに 5-HT_{2C}受容体遮断による食欲増進作用もないことから、体重増加や糖脂質代謝障害が問題となる症例にも適応が可能である。

2) 用法・用量

急性期では、とりあえず 16 mg/日が目標用量となる。維持期では、急性期よりもやや低用量ですむことが報告されている⁸⁾。通常、一日 2 回食後投与される。

3) 副作用

錐体外路症状 (extrapyramidal symptom : EPS) は、第二世代抗精神病薬のなかでは比較的出現しやすいと考えた方がよい。リスペリドンによる EPS は用量依存的に出現する傾向があるのに対して、ブロナンセリンは低用量からでも出現しうる一方、高用量になっても出現しない場合もあり、予測が難しい。一方、血中プロラクチン値上昇は、リスペリドンよりも少ない。

おわりに

ブロナンセリンの有する D₃受容体遮断作用が本剤の特徴を規定する鍵になる可能性がある。選択的 D₂/D₃受容体遮断薬である amisulpride は非定型抗精神病薬として欧州では評価の高い薬剤の一つであり、D₃受容体遮断作用が EPS の少なさに関与している可能性を示唆している。また、鎮静作用の強い抗精神病薬を用いて統合失調症の急性期治療を行うことが慣習であったわが国において、本剤のような鎮静作用の少ない薬剤を用いた治療戦略を再構築していく必要がある。

(久住一郎/小山 司)

文 献

- 1) Leucht S, Corves C, Arbter D *et al* : Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia : a meta-analysis. *Lancet* **373** : 31-41, 2009
- 2) 久住一郎, 小山司 : 第 2 世代抗精神病薬の作用機序. *最新精神医学* **13** : 541-547, 2008
- 3) Gyertyán I, Sággy K : The selective dopamine D₃ receptor antagonists, SB277011-A and S33084 block haloperidol-induced catalepsy in rats. *Eur J Pharmacol* **572** : 171-174, 2007
- 4) Millan MJ, Di Cara B, Dekeyne A *et al* : Selective blockade of dopamine D₃ versus D₂ receptors enhances frontocortical cholinergic transmission and social memory in rats : a parallel neurochemical and behavioural analysis. *J Neurochem* **100** : 1047-1061, 2007
- 5) Roussos P, Giakoumaki SG, Bitsios P : The dopamine D₃ receptor Ser9Gly polymorphism modulates prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *Biol Psychiatry* **64** : 235-240, 2008
- 6) 大日本住友製薬株式会社 : ロナセン添付文書
- 7) 三宅誕実, 宮本聖也, 竹内愛ほか : 統合失調症患者の認知機能障害に対する新規抗精神病薬 blonanserin の効果—Risperidone との無作為化二重盲検比較—. *臨床精神薬理* **11** : 315-326, 2008
- 8) 長田賢一, 宮本聖也, 丸田智子ほか : 統合失調症に対する blonanserin の長期投与試験—被験者の要請による長期投与試験の継続—. *臨床精神薬理* **12** : 2337-2351, 2009

2. 非定型抗精神病薬の特徴

オランザピン

はじめに

第二世代抗精神病薬間で有用性を比較検討した複数の国際的な大規模研究において、最も治療中断率が低いと評価されている薬剤である¹⁾²⁾。一方で、クロザピンとならんで、体重増加をきたしやすく、糖脂質代謝障害を誘発する可能性が問題となっている³⁾。錐体外路症状 (extrapyramidal symptom: EPS) の軽減というメリットを手に入れた第二世代抗精神病薬がそれと引き替えにメタボリックシンドロームの問題を抱え込んだという点は皮肉ではあるが、統合失調症の治療ゴールに寛解や回復という高い目標が設定されるようになった所以でもあると考えられる。

薬理学的特性

中等度のドパミン(D)₂受容体遮断作用と強力なセロトニン(5-HT)_{2A}受容体遮断作用のほか、強力な5-HT_{2C}受容体遮断作用やヒスタミン(H)₁受容体遮断作用、中等度のアドレナリン(α)₁受容体遮断作用やムスカリン受容体遮断作用を有するなど多くの受容体に作用する⁴⁾。代謝は主にCYP1A2とCYP2D6で行われる⁵⁾。男性健康成人でオランザピン錠剤5mg単回投与した際のT_{max}は4.8時間、血中半減期は28.5時間である⁵⁾。口腔内崩壊錠も錠剤とほぼ同様な薬物動態を示す⁶⁾。女性におけるオランザピンのクリアランスは男性よりも約30%低く、また喫煙者におけるオランザピンのクリアランスは非喫煙者よりも約40%高い⁵⁾。

臨床的特徴

1) 適応

幻覚・妄想などの陽性症状から、いわゆる陰性症状、感情症状に至るまで、幅広い適応範囲を示す。したがって、急性期から維持期まで病期にかかわらず適応になりうる。急性期では適度な静穏化作用、維持期では感情症状や認知機能の改善を期待して使用されることが多い。最近のメタ解析によれば、リスペリドン、クロザピン、amisulprideとならんで、陽性症状、陰性症状、うつ症状、全般的な精神症状のすべてにおいて、第一世代抗精神病薬と比較して有意に効果がまさっていることが示されている⁷⁾。認知機能障害に対する効果では、学習、処理速度、視空間処理、遅延再生の領域においてすぐれていることがメタ解析研究で明らかにされている⁸⁾。

2) 用法・用量

目標用量は 20 mg/日で、適宜増減する。部分反応を示す場合には、さらに増量することで効果があることもあり、重症例などでは 40 mg/日程度までの増量を推奨するガイドラインもある⁹⁾。一日 1 回（夕食後または寝前）投与が基本である。

3) 副作用

クロザピンとならんで、食欲亢進、体重増加、糖脂質代謝障害の発現が最大の副作用である³⁾。糖脂質代謝障害の家族歴や肥満がある例にはできるだけ使用を避けるか、注意して使用する必要がある。すでに糖尿病を合併していれば使用禁忌である。EPS の出現は比較的少ないが、ときにアカシジアが出現する。眠気やだるさなどの過鎮静、便秘が出現することもある。

おわりに

有用性を指標とした大規模研究でオランザピンが最も評価が高いということは、急性期や維持期を問わず、平均的な統合失調症患者に適応した場合に最もあたり外れが少ないということを示唆しているといえる。その理由として、すべての抗精神病薬のなかでオランザピンの D₂受容体に対する結合親和性が内在性ドパミンのそれと一番近いため、作用が最も自然で侵襲性が少ない可能性が考えられる。D₂受容体遮断作用の強さは、クロザピンやクエチアピンよりはやや強めで、リスペリドン、プロナンセリンよりはずっとマイルドなため、統合失調症患者の平均的な病像に合う確率が高いといいかえることができるかもしれない。有用性では高い評価を得ているオランザピンであっても、長期使用による糖脂質代謝障害の予防には十分な注意が必要であり、最近提唱されている第二世代抗精神病薬使用中の血糖モニタリング¹⁰⁾の遂行が不可欠であろう。

(久住一郎/小山 司)

文 献

- 1) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP *et al*: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353 : 1209-1223, 2005
- 2) Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H *et al*: Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder : an open randomised clinical trial. *Lancet* 371 : 1085-1097, 2008
- 3) 久住一郎, 村下眞理, 小山司: 第二世代抗精神病薬の導入による新たな副作用の視点. 臨床精神薬理 12 : 2325-2334, 2009
- 4) 久住一郎, 小山司: 第 2 世代抗精神病薬の作用機序. 最新精神医学 13 : 541-547, 2008
- 5) 日本イーライリリー株式会社: ジプレキサ添付文書
- 6) 佐々木幸哉, Anne B, 晶通明: Olanzapine 錠 5 mg と olanzapine 口腔内崩壊錠 5 mg の生物学的同等性の検討. 臨床精神薬理 9 : 2039-2044, 2006
- 7) Leucht S, Corves C, Arbter D *et al*: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia : a meta-analysis. *Lancet* 373 : 31-41, 2009
- 8) Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY *et al*: A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8 : 457-472, 2005
- 9) Kane JM, Leucht S, Carpenter D *et al*: The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 64 (suppl 12) : S5-S19, 2003
- 10) 村崎光邦, 小山司, 渥美義仁ほか: 第二世代 (非定型) 抗精神病薬を投与する際の血糖モニタリングガイドラインの提案. 臨床精神薬理 11 : 1139-1148, 2008

2. 非定型抗精神病薬の特徴

クエチアピン

はじめに

強力で持続的なドパミン(D)₂受容体遮断薬を長らく使い慣れていると、クエチアピンは抗精神病薬としては少々物足りないと感じられる薬剤である。わが国では、統合失調症患者の急性期治療よりも、気分障害やせん妄、認知症に伴う周辺症状などの他の領域で積極的に適応が試みられている薬剤の一つといえる。

薬理学的特性

クエチアピンは、すべての抗精神病薬の中で最もD₂受容体親和性が低く、fast dissociation 仮説でも説明されるように、一度D₂受容体に結合しても速やかに解離するという、抗精神病薬としてはユニークな作用機序を有する薬剤である¹⁾。したがって、クロザピンとならんで、錐体外路症状(extrapyramidal symptom: EPS)の出現がきわめて少なく、血中プロラクチン値も上昇しづらいという特徴をもつ。また、アドレナリン(α)₁受容体ならびにヒスタミン(H)₁受容体の遮断作用が強いため、鎮静ならびに催眠効果が強い。日本人成人で25 mg 単回投与した際のT_{max}は0.72時間、血中半減期は2.9時間である²⁾。代謝は主にCYP3A4で行われ、主たる活性代謝物は存在しないが、N-desalkylquetiapine がクエチアピンより強力なノルアドレナリン再取り込み作用やセロトニン(5-HT)_{1A}受容体部分作動作用を有していることが注目されている³⁾。

臨床的特徴

1) 適応

クエチアピンは、抗不安・抗うつ効果を有するほか、適度な静穏作用をもつため、急性期の激越症状(敵意や攻撃性)に有用である。また、ベンゾジアゼピン系睡眠薬に反応しない睡眠障害にも有効である。第一世代抗精神病薬や強力なD₂受容体遮断薬で無効、あるいはEPSを発現しやすい症例に、一度は試みる価値がある⁴⁾。特に、緊張型統合失調症には有効であり⁵⁾、薬剤としては第一選択と考えられる。認知機能障害に対する効果では、覚醒度(ビジランス)・選択的注意や言語流暢性の領域においてすぐれていることがメタ解析研究で明らかにされている⁶⁾。

2) 用法・用量

わが国で使われるクエチアピンの用量は、海外における報告にくらべて著しく少ない⁴⁾。海外では標

準的な増量法として、初日 50 mg, 2 日目 100 mg, 3 日目 200 mg, 4 日目 300 mg, 5 日目 400 mg, 6~14 日目までに 400~800 mg の用量に調節する方法が行われる⁵⁾。さらに急速増量法として、初日 200 mg, 2 日目 400 mg, 3 日目 600 mg, 4 日目 800 mg, 5~14 日目までに 400~800 mg に調節する方法が最近推奨されており⁷⁾、標準法と比較して、忍容性に差がなく、かつ効果発現（特に、興奮症状に対して）が速いと報告されている⁴⁾。

クエチアピンは適用量の幅が広く（150~750 mg/日）、D₂受容体に結合した後の解離もきわめて速いため、これまでの抗精神病薬（持続的 D₂受容体遮断薬）とは異なる使用法を構築していく必要がある⁴⁾。再発予防効果には、薬剤の D₂受容体占有率が一時的であれ 60~70%を超えることが必要であると仮定すると、維持量の分割回数をなるべく少なくし、1 回投与（夕食後または寝前）で十分量使用することが必要になる⁴⁾。一方、急性期の不安や激越症状に対する効果を期待する場合は、半減期が短いことを勘案して、分割投与する方が適切であろう⁴⁾。前薬からの切り替えに際しては、目標用量まで上乗せ後、前薬を漸減する方法が推奨される。

3) 副作用

クエチアピンの最大の特徴は、第二世代抗精神病薬のなかでも、EPS がきわめて少ないことにある。また、遅発性ジスキネジアや遅発性ジストニアに対して、クロザピンと同様に、治療効果のある可能性が指摘されている⁸⁾。一方で、 α_1 受容体遮断作用が強いため、過鎮静や起立性低血圧発現の可能性があると同時に、第二世代抗精神病薬に共通の問題点として、体重増加、糖脂質代謝異常の誘発に注意が必要である。わが国では糖尿病を合併した患者には本剤は禁忌である。

おわりに

統合失調症の薬物療法はきわめて長期にわたるため、副作用が少なく、服薬アドヒアランスの高い薬物を使用していくことが再発予防、社会的予後の改善につながると考えられる。そのためには、初発時あるいは急性期から維持期を意識して薬物療法を開始することがきわめて重要である。その意味では、クエチアピンは第二世代抗精神病薬のなかでも安全性が高く、積極的に試みられるべき薬剤の一つと考えられる。

(久住一郎/小山 司)

文 献

- 1) 久住一郎, 小山司: ドパミン D₂受容体の fast dissociation 仮説をめぐって. 臨床精神医学 34: 453-458, 2005
- 2) アステラス製薬株式会社: クエチアピン添付文書
- 3) 竹内崇, 西川徹: 新規抗精神病薬 quetiapine の薬理作用メカニズムについて—D₂以外の受容体に対する作用を中心に—. 臨床精神薬理 11: 921-928, 2008
- 4) 久住一郎, 小山司: 統合失調症治療における quetiapine の位置づけと今後の課題. 臨床精神薬理 10: 1671-1677, 2007
- 5) 吉村文太, 石津すぐる: 緊張型統合失調症 24 例に対する quetiapine の使用経験—統合失調症における緊張病性昏迷に対する薬物療法の有効性について考える—. 臨床精神薬理 11: 2265-2276, 2008
- 6) Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY *et al*: A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8: 457-472, 2005
- 7) Pae CU, Kim JJ, Lee CU *et al*: Rapid versus conventional initiation of quetiapine in the treatment of schizophrenia: a randomized, parallel-group trial. *J Clin Psychiatry* 68: 399-405, 2007
- 8) Sasaki Y, Kusumi I, Koyama T: A case of tardive dystonia successfully managed with quetiapine. *J Clin Psychiatry* 65: 583-584, 2004

2. 非定型抗精神病薬の特徴

アリピプラゾール

はじめに

ドパミン(D)₂受容体遮断薬が抗精神病薬として長らく使用されてきたが、従来とはまったく作用機序の異なる D₂受容体部分作動薬が実用化されて臨床に導入されたことは画期的であるといえる。一方で、この新しい作用機序をもつ薬剤をいかに使いこなすかという点については、まだまだコンセンサスが十分得られていないというのが現状である。これまでの D₂受容体遮断薬では限界のあった効能・効果に期待しうる反面、従来の考え方から脱した用法を新たに構築していく必要にも迫られている。

薬理学的特性

D₂受容体に対して部分作動作用をもつ、はじめての抗精神病薬である。ドパミン完全作動薬にくらべて約 30%の内活性を示す。ドパミンの存在下では、約 70%までの部分的な D₂受容体遮断薬として働くことになる。そのほかに、強力な D₃受容体ならびにセロトニン(5-HT)_{2A}受容体遮断作用と 5-HT_{1A}受容体部分作動作用を有する¹⁾。アドレナリン(α)₁受容体遮断作用やヒスタミン(H)₁受容体遮断作用は弱く、ムスカリン受容体遮断作用はまったくない¹⁾。代謝は主に CYP3A4 と CYP2D6 で行われる²⁾。健康成人でアリピプラゾール錠剤 3 mg 単回投与した際の T_{max}は 3.5 時間、血中半減期は 62 時間である²⁾。内用液 3 mg の単回投与では、T_{max}は 2.6 時間で、錠剤より約 1 時間短縮するが、血中半減期は 59 時間でほとんど変わらない²⁾。

臨床的特徴

1) 適応

いわゆる陰性症状や感情症状が前面に出ている例で著効することがある。認知機能の改善は第二世代抗精神病薬のなかでもかなり期待できる。急性期では、静穏化作用に乏しいため、興奮を呈する例ではベンゾジアゼピン系薬剤や気分安定化薬などの補助薬を要することが多い。幻覚妄想に対する効果は個人差が大きく、通常の D₂受容体遮断薬よりは効果を予測しづらい。強迫症状を有する症例で有効な場合がある³⁾。体重増加や糖脂質代謝障害を誘発するリスクが第二世代抗精神病薬のなかでは最も低い⁴⁾ため、肥満、糖脂質代謝障害やそのリスクが高い例には適応されやすい。

2) 用法・用量

目標用量は16～24 mg/日と考えられるが、個人差が大きい。他の抗精神病薬からの切り替えはこれまでの第二世代抗精神病薬のなかでは最も難しい。少量のアリピプラゾールの上乗せによって、不眠、焦燥感（アカシジア様症状）、いらいら感、不機嫌などが出現する例もあり、むしろ12～18 mg/日の開始用量の方がこれらの副作用の出現が少ない印象である。切り替えに際しては、前薬へ十分量のアリピプラゾールを上乗せ後、前薬をできるだけゆっくと減量することで失敗を減らすことができると思われる。一日1回投与が基本で、不眠が出現しやすいので、朝食後の投与が推奨される。

3) 副作用

頭痛、吐き気、不眠は比較的頻度が高い。いらいら感やアカシジア様症状に対しては、クロナゼパムなどの高力価なベンゾジアゼピン系薬剤が有効である。錐体外路症状（extrapyramidal symptom：EPS）が一般には出現しづらいが、高齢者や脳器質性障害を有する例では出現することもまれではない。血中プロラクチン値はむしろ減少させる。

おわりに

アリピプラゾールは、D₂受容体の部分的な遮断薬であるため、通常の完全な遮断薬を使い慣れている臨床医にとっては、幻覚妄想に対する効果を物足りなく感じることもあろう。一方で、D₂受容体の部分作動薬である特性を活かして、陰性症状や感情症状、認知機能障害に対する効果のこれまでにない手応えを期待できる。このユニークな特性をもつ抗精神病薬を十分使いこなせるようになったとき、統合失調症の薬物療法は一段階飛躍するのではないかという予感を抱かせる。

（久住一郎/小山 司）

文 献

- 1) 久住一郎，小山司：第2世代抗精神病薬の作用機序．最新精神医学 13：541-547，2008
- 2) 大塚製薬株式会社：エビリファイ添付文書
- 3) 中安信夫：加害性を内容とする自我親和的・妄想様反復観念（略称：加害性反復観念）—統合失調症と強迫神経症の境界領域をめぐって—．最新精神医学 14：231-243，2009
- 4) American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists *et al* : Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27 : 596-601, 2004

2. 非定型抗精神病薬の特徴

クロザピン

はじめに

長らくドラッグ・ラグの象徴とされてきたクロザピンは、欧米から約 20 年遅れて 2009 年ようやく、わが国で上市された。厳格な使用施設基準と厳密なモニタリング施行義務が課されているため、全国に普及してその恩恵に浴しているという状況にはまだほど遠いが、これを機に、わが国独自の統合失調症薬物療法ガイドラインを確立していく必要がある。

薬理学的特性

クロザピンは抗精神病作用をもちながら、錐体外路症状 (extrapyramidal symptom : EPS) がほとんど出現しない「非定型」抗精神病薬のプロトタイプである。その薬理作用は、通常の抗精神病薬に治療抵抗性である症例にも有効であるがゆえにさらに注目され、数多くの研究がなされてきた。ドパミン(D)₂受容体遮断作用は弱く、セロトニン(5-HT)_{2A}受容体遮断作用が相対的に強い¹⁾。また、アドレナリン(α)₁受容体ならびにヒスタミン(H)₁受容体の遮断作用が強いため¹⁾、鎮静作用が強い。日本人統合失調症患者で 25 mg 単回投与した際の T_{max}は 3.1 時間、血中半減期は 16 時間である¹⁾。代謝は主に CYP1A2 および 3A4 で行われ²⁾、活性代謝物 N-desmethylclozapine がムスカリン(M)₁受容体部分作動作用を有していることが注目されている³⁾。

臨床的特徴

1) 適応

治療抵抗性統合失調症が適応であり、他の抗精神病薬への反応性不良と耐容性不良が含まれる。前者は、2 種類以上の十分量の抗精神病薬 (クロルプロマジン換算 600 mg/日以上、1 種類以上の非定型抗精神病薬を含む) を十分期間 (4 週間以上) 投与しても反応しない場合であり、後者は、2 種類以上の非定型抗精神病薬による単剤治療でも中等度以上の遅発性ジスキネジアなどの遅発性 EPS、またはコントロール不良の急性 EPS のため十分増量できず、十分な効果が得られない場合を指す²⁾。

2) 用法・用量

投与開始初期に低血圧などの循環器系副作用が出現しやすいため、標準的には、初日に 12.5 mg、2 日目に 25 mg を 1 回投与し、3 日目以降は症状に応じて一日 25 mg ずつ増量して、原則 3 週間かけて一日

200 mg まで増量する。特に、初期には眠気が出現しやすいので、寝前投与される。一日量が 50 mg を超えたら、2～3 回に分割投与する。維持量は 200～400 mg/日、最高量は 600 mg/日までとされている。前薬の中止後にクロザピンを開始するのが原則であるが、困難な場合はクロスタイトレーション法を使用する⁴⁾。

3.) 副作用

最も重大な副作用は無顆粒球症や好中球減少症である。無顆粒球症は、海外での報告では 0.3～0.9%、わが国の臨床試験では 77 例中 2 例に出現している⁵⁾。したがって、クロザリル患者モニタリングサービス (Clozaril Patient Monitoring Service : CPMS) 規定にもとづいて、毎週の採血 (26 週以降は 2 週に 1 回) が必須であり、白血球数 3,000/mm³または好中球 1,500/mm³未満となった場合は速やかにクロザピンを中止し、血液内科医に連絡を取る必要がある⁵⁾。

体重増加、脂質代謝障害、糖尿病については、第二世代抗精神病薬のなかで最もリスクの高い薬剤といえる。そのため、CPMS に準拠して、定期的に血糖値を測定し、「正常型」「境界型」「糖尿病・糖尿病を強く疑う型」の区分に応じてモニタリングを行う必要がある⁶⁾。心筋炎や心筋症も他の抗精神病薬にくらべて頻度が高いことが報告されているので、注意を要する⁶⁾。その他、頻度の高い副作用として、鎮静・傾眠、流涎、起立性低血圧、頻脈、便秘などがあげられる。

おわりに

長い年月にわたる紆余曲折を経て、ようやくわが国でも上市されたクロザピンではあるが、現在のところ、ごく限られた医療機関でしか使用されていない。したがって、わが国における治療抵抗性統合失調症患者に対するクロザピンの評価が本当の意味で確立されるには、もう少し時間の経過が必要であろう。わが国では最も長い服用歴 (14 年間) をもつ 2 例の使用経験からは、クロザピンは決して難治の幻覚妄想を消失させる「魔法の薬」ではなく、消失しないながらも幻覚妄想へのこだわりを減らし、社会的予後を着実に向上させる薬剤という印象を受ける⁷⁾⁸⁾。

(久住一郎/小山 司)

文 献

- 1) 久住一郎, 小山司: 第 2 世代抗精神病薬の作用機序. 最新精神医学 13 : 541-547, 2008
- 2) ノバルティスファーマ株式会社: クロザリル総合製品情報概要
- 3) 黒木俊秀, 田中徹平, 中原辰雄: Clozapine の薬理—非定型とはなにか—. 臨床精神薬理 12 : 1363-1374, 2009
- 4) 大下隆司: わが国における clozapine の適応, 使用方法. 臨床精神薬理 12 : 1375-1384, 2009
- 5) 猪口孝一: 無顆粒球症について—clozapine の副作用とその対処—. 臨床精神薬理 12 : 1385-1393, 2009
- 6) 久住一郎, 小山司: Clozapine の副作用とその対処—糖尿病, 心筋炎・心筋症を中心に—. 臨床精神薬理 12 : 1395-1401, 2009
- 7) 久住一郎, 高橋義人, 小山司: Clozapine 治療により単身生活が可能になった治療抵抗性統合失調症の 1 例. 臨床精神薬理 8 : 2100-2103, 2005
- 8) 久住一郎, 高橋義人, 高田秀樹ほか: 持続的な幻聴, 体系的な妄想に左右されて二度の腹部刺傷を行った後, clozapine 導入により就労可能となった妄想型統合失調症の 1 例. 臨床精神薬理 8 : 2104-2107, 2005



統合失調症の予後改善に向けての新たな戦略

抗精神病薬治療による予後改善*

クロザピンを中心に

久住一郎** 小山 司

Key words

Antipsychotics, Clozapine, Outcome, Schizophrenia, Suicide

はじめに

長らく日本におけるドラッグ・ラグの象徴とされてきたクロザピンが、欧米から約20年遅れでわが国でも2009年に上市された。このことは治療抵抗性統合失調症に対する治療の選択肢が大きく広がったばかりではなく、社会機能に対する治療効果が期待できる薬剤が登場したという意味においても大きな意義があると考えられる。我々が14年間クロザピンを用いて治療してきた治療抵抗性統合失調症患者2症例の経験^{13,14)}では、クロザピンによって難治な幻覚・妄想が著しく改善されるというより、それらの病的体験は持続しながらも徐々にこだわりが減り、それとともに社会機能がゆっくりと回復してくるという印象を強く持つからである。統合失調症患者の予後に対する薬物療法の効果については、何を指標として、どう評価するかという点で議論が多く、方法論もいまだ確立されていない。その中で、クロザピンを用

いて治療された患者における予後の評価を検討した研究が比較的多く散見される。本稿では、就業、全般的社会機能などの社会的予後や身体的予後の他、自殺予防、quality of life (QOL)などの観点も併せて、統合失調症患者における予後に対する抗精神病薬の効果についてまとめてみたい。

就業に対する効果

Wheelerら²⁶⁾は、1.5年間隔で4回、計4.5年間にわたるカルテ調査の結果から、ニュージーランドの統合失調症外来患者における就労や住居・治療状況に対するクロザピンの効果を検討している。クロザピンを研究期間中継続された群は、他の抗精神病薬に切り替えられた群に比較して、いずれも有意に常勤職の就労率が高く(37% vs. 14%)、強制治療が少なく(25% vs. 46%)、入院回数が少なかった(0.6回 vs. 3.1回)。さらに、クロザピン治療期間を10か月間以下、2~3年間、3年以上の3群に分けて解析すると、期間が長いほど単身生活の割合が高く(18% vs. 29% vs. 34%)、常勤職に就労している傾向があり(26% vs. 33% vs. 38%)、いずれも有意に強制治療が少なく(44% vs. 37% vs. 29%)、直近18か月間の入院回数が少なかった(1.5回 vs. 0.5回 vs. 0.2回)。

Kanedaら¹¹⁾は、59例の治療抵抗性統合失調症ならびに統合失調感情障害患者に対して12か月

* Influence of Antipsychotic Drugs Including Clozapine on Outcome in Schizophrenia Patients

** 北海道大学大学院医学研究科精神医学分野(〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目), KUSUMI Ichiro, KOYAMA Tsukasa: Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

間のクロザピン治療を行い、就労状況と認知機能の関連を検討した。12か月間で、49%の患者が新たな職を得るか通学を開始したが、認知機能は臨床症状〔brief psychiatric rating scale (BPRS) スコア〕よりもそのよい予測因子であった。特に、言語記憶の改善が他の認知機能に比べて、就労と有意な関連が認められた。

全般的社会的機能に対する効果

Atkinson ら¹⁾は、クロザピンの社会的予後に対する影響を検討する目的で、1年以上クロザピン治療を継続した後に治療中止された患者のカルテ調査を行っている。クロザピン中止1年後には、中止1年前に比較して、global assessment of function (GAF) で15点の低下、平均入院日数で46日の増加が認められ、クロザピンの中止が予後に著明な悪影響を及ぼしていることが明らかになった。

欧州10か国における大規模共同研究である schizophrenia outpatient health outcome (SOHO) study では、寛解と再燃について検討されている。Haro ら⁷⁾は、clinical global impression (CGI) の全般重症度、陽性症状、陰性症状、認知症状スコアのいずれにおいても3点以下でかつ6か月以上持続した場合を寛解と定義し、CGI 全般重症度スコアが2点以上増加するか、入院加療を要した場合を再燃と定義した。3年間のフォローアップ期間中に65%の患者が寛解に達したが、女性であること、開始時に社会機能が良好であること、罹病期間が短いことが寛解しやすさと有意に関連していた。本研究は、製薬会社主導であり、その参加者の半数がオランザピンに割り付けられ、かつ無作為割り付けではないオープン観察研究であることなどを念頭に置く必要はあるものの、他の抗精神病薬に比べて、オランザピンはより高い寛解率を示していたという。一方、寛解に達した患者の約25%が再燃を来し、罹病期間の短いこと、敵意のある行動が認められること、物質依存のあることが再燃のしやすさと関連し、社会機能が良好であることとクロザピン

かオランザピンを服薬していることが再燃のしにくさに関連していた。SOHO study では、抗精神病薬単剤で治療を開始した患者を対象に、3年間の研究期間内における中断率を検討しているが、クエチアピン、リスペリドン、アミスルピリド、定型抗精神病薬に比較して、クロザピンとオランザピンが有意に中断のリスクが低い結果であった⁸⁾。また、長期に治療が継続されるほど社会的な活動性が高い一方、症状の重症度が高く、気分安定化薬を併用して物質依存を併発し、敵意のある行動が見られるほど治療維持率は低かった⁸⁾。

Novick ら²⁰⁾は、症候的寛解を、CGI の全般重症度、陽性症状、陰性症状、認知症状スコアのいずれにおいても3点以下で、かつ入院治療がないこととし、社会機能的寛解をなんらかの雇用形態で、または学生・主婦として活動していること、かつ独立して生活していること、かつなんらかの社会的接触が過去4週間に保たれていることとし、適切なQOLをEQ-5D VAS スコアで70以上であることとそれぞれ定義して、これらが少なくとも2年間持続することを長期持続の条件とした。SOHO study で検討した6,642例の統合失調症外来患者のうち、長期に持続する症候的寛解、社会機能的寛解、適切なQOLに該当する患者はそれぞれ33%、13%、27%であり、これらの3条件をすべて満たす回復に該当する患者はわずか4%に過ぎなかった²⁰⁾。回復と有意に関連する因子は、有職であること、独立した生活を営んでいること、社会的接触が保たれていることなどの社会機能が研究開始時に高いことや、薬物治療アドヒアランスが良好であることであった。一方、陰性症状の重症度が高いこと、開始時のbody mass index (BMI)が高いこと、開始時の薬剤変更の理由として有用性を欠いていることが回復を妨げやすい要因として挙げられている。

自殺予防効果

自殺の既遂は、統合失調症患者の予後で最悪の結果ともいえる。統合失調症患者の4~13%が自殺を既遂し、25~50%がその生涯に少なくとも1

度の自殺企図を起こすことが知られている¹⁶⁾。その自殺率は、初発エピソードの若い時期に特に高く、発病10年以内に自殺が起こりやすいことが統合失調症患者の若年死亡の最大の原因になっている。自殺の危険が高いことや自殺企図行動が入院治療や精神科救急システムの利用につながる大きな要因にもなる。

クロザピンの服用によって自殺の危険が減る可能性を最初に示唆したのは、Meltzer と Okayli¹⁸⁾による88例の統合失調症患者を対象とした研究であった。クロザピン治療前の2年間で22例の自殺企図が観察されたのに対し、クロザピン治療中の2年間は3例しか観察されず、85%の自殺企図減少が認められた。このクロザピン服用による自殺予防効果は、その服薬中断によって服薬前の水準まで減弱することが後方視的なカルテ調査研究で確認されている¹⁹⁾。クロザピン治療を継続して受けていた統合失調症患者94例をクロザピン開始前、治療中、中止後(17例のみ)の等期間について自殺企図の割合を比較検討したところ、それぞれ28%、3%、18%であり、重篤な自殺企図に限ると、それぞれ12%、1%、12%であった。

クロザピンによる自殺予防効果を他の抗精神病薬と比較した研究も散見される。クロザピンは、その使用に伴う血液モニタリングのため頻回に診察が行われる効果が自殺予防に影響している可能性を指摘されているため、全く同じ条件での比較検討が必要になる。そこで、自殺の危険が高い統合失調症あるいは統合失調感情障害患者990例を対象とした大規模なクロザピンとオランザピンの無作為割付比較試験が行われた¹⁷⁾。その結果、クロザピン群ではオランザピン群に比べて25%も自殺企図の危険が少なく、両群間に有意差が認められた。Hennen と Baldessarini⁹⁾は、精神病症状を有する患者における自殺ならびに自殺企図の割合をクロザピンとその他の抗精神病薬で比較した6研究のメタ解析を報告した。クロザピンは他の薬剤に比して、自殺企図行動で3.3倍、自殺既遂で2.9倍リスクを低下させることが示唆さ

れている。

QOL に対する効果

統合失調症は、社会的ならびに職業的な機能低下を伴う、生涯にわたる重篤な障害であるがゆえに、近年、そのQOLに対する関心が高まりつつある。統合失調症患者のQOLについては、一般人口や身体疾患患者に比べて不良なこと、罹病期間が長く、陰性症状や抑うつ症状が強いと不良なこと、若年、女性、既婚、低教育であるほど良好なこと、副作用が少なく、薬物療法と精神療法を組み合わせるほど良好なこと、社会支援プログラムの利用者は施設使用者よりも良好なことがこれまで報告されてきた²⁾。第二世代抗精神病薬の登場に伴い、統合失調症患者のQOLを評価する研究が増えており、その約半数では第二世代抗精神病薬は第一世代抗精神病薬に比べてQOLを有意に改善すると報告されているものの、結果は必ずしも一致していない³⁾。その要因として、使用されているQOL評価尺度自体の問題や薬物療法以外のさまざまな要素がQOLに影響しやすいことが挙げられている。最近行われた比較的大規模な研究をいくつか以下に紹介する。

上述したSOHO studyでもEuroQoL-5 Dimensionsを用いてQOLを評価している。6か月の治療期間で、オランザピン使用群は、リスベリドン、クエチアピン、アミスルピリド、第一世代抗精神病薬デポ剤、第二世代抗精神病薬デポ剤の使用群に比較して、有意に高いQOLを示したが、その差はごくわずかであったという⁶⁾。Kilianら¹²⁾は、2.5年間にわたる前向き観察研究において、quality of life interview (QoLI)を用いて6か月ごとにQOLを評価したが、第一世代抗精神病薬と第二世代抗精神病薬との間に効果の差は認められなかった。また、Jonesら¹⁰⁾も、第一世代抗精神病薬群とクロザピンを除く第二世代抗精神病薬群を無作為に割り付けして、1年後のQOLをquality of life scale (QLS)を用いて検討したが、そのスコアには2群間で有意差を認めなかった。

A	死亡数	総患者数 × 年数	死亡率*	死亡率比 (95% 信頼区間)	修正ハザード比 (95% 信頼区間)
クロザピン	182	32,000	5.69	0.53 (0.43~0.65)	0.74 (0.60~0.91)
ペルフェナジン	193	17,930	10.77	1.00	1.00
多剤投与	1,481	132,320	11.19	1.04 (0.89~1.21)	1.08 (0.92~1.26)
オランザピン	264	25,130	10.50	0.98 (0.81~1.17)	1.13 (0.93~1.36)
チオリダジン	227	18,420	12.32	1.14 (0.94~1.39)	1.14 (0.93~1.38)
リスペリドン	295	19,410	15.20	1.41 (1.18~1.69)	1.34 (1.12~1.62)
ハロペリドール	135	7,040	19.19	1.78 (1.43~2.22)	1.37 (1.10~1.72)
クエチアピン	89	5,360	16.60	1.54 (1.20~1.98)	1.41 (1.09~1.82)
他	1,234	70,520	17.50	1.63 (1.40~1.89)	1.45 (1.24~1.69)
B					
クロザピン	27	32,000	0.84	0.46 (0.28~0.76)	0.34 (0.20~0.57)
ハロペリドール	7	7,040	1.00	0.54 (0.24~1.22)	0.61 (0.27~1.37)
多剤投与	226	132,320	1.71	0.93 (0.64~1.34)	0.86 (0.59~1.24)
チオリダジン	27	18,420	1.47	0.80 (0.48~1.32)	0.93 (0.56~1.55)
オランザピン	57	25,130	2.27	1.23 (0.80~1.89)	0.94 (1.61~1.45)
ペルフェナジン	33	17,930	1.84	1.00	1.00
リスペリドン	47	19,410	2.42	1.32 (1.84~2.05)	1.12 (0.72~1.76)
他	194	70,520	2.75	1.49 (1.03~2.16)	1.55 (1.07~2.25)
クエチアピン	19	5,360	3.54	1.93 (1.09~3.39)	1.58 (0.89~2.79)
C					
クロザピン	42	32,000	1.31	0.25 (0.17~0.35)	0.78 (0.54~1.12)
クエチアピン	21	5,360	3.92	0.73 (0.46~1.17)	0.83 (0.52~1.34)
オランザピン	65	25,130	2.59	0.48 (0.35~0.66)	0.88 (0.63~1.21)
チオリダジン	104	18,420	5.65	1.05 (0.80~1.39)	0.97 (0.73~1.29)
多剤投与	522	132,320	3.94	0.74 (0.59~0.92)	0.97 (0.77~1.21)
ペルフェナジン	96	17,930	5.35	1.00	1.00
リスペリドン	119	19,410	6.13	1.15 (0.88~1.50)	1.17 (0.89~1.54)
他	520	70,520	7.37	1.38 (1.11~1.71)	1.21 (0.97~1.51)
ハロペリドール	72	7,400	10.23	1.91 (1.41~2.59)	1.24 (0.91~1.69)

図 抗精神病薬単剤服用患者における死亡リスクの比較

(A) あらゆる原因による死亡リスク

(B) 自殺による死亡リスク

(C) 虚血性心疾患による死亡リスク

*年間・患者1,000例対

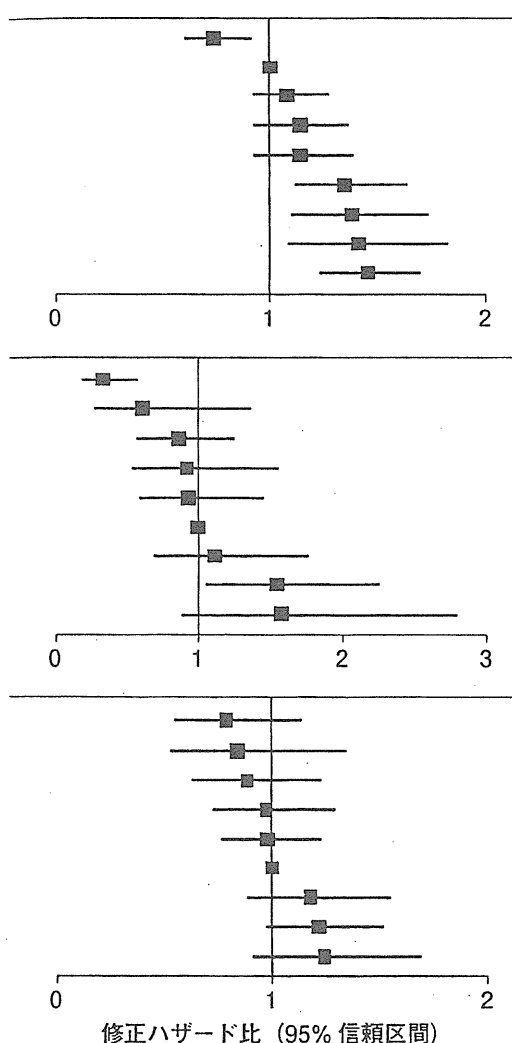
(Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al: 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: A Lancet 374: 620-627, 2009, 図1より引用転載)

特にクロザピンに関する研究に着目してみると、治療抵抗性統合失調症患者を対象にした1年間のオープン試験においてQLSスコアの有意な改善が報告されている¹⁵⁾。治療抵抗性統合失調症入院患者に対するハロペリドールとの二重盲検無作為比較研究でも、1年後のQLS評価においてクロザピンは有意にQOLを改善していた²²⁾。一方、クロザピンと第一世代抗精神病薬を比較した2年間のオープン無作為割り付け比較試験では、ともにQoLIスコアを同程度に改善し、両群

間に有意差は認められなかったと報告されている⁵⁾。

身体的予後に対する効果

統合失調症の予後を考えるうえで、社会的予後だけではなく、身体的(生命)予後についても十分に注意を払うべきであることはいままでもない。重篤な精神疾患を有する患者は一般人口に比べて、寿命が25年短いといわれている⁴⁾。その40%が自殺やその他の不慮の原因によるもので



population-based cohort study (FIN11 study).

あり、残り60%は心血管系や肺疾患などの身体疾患によると考えられている。統合失調症患者においては、心血管系疾患による死亡率が1970年代から1990年代にかけて増加しており²¹⁾、メタ解析によると、一般人口との死亡率の差も広がっていることが明らかにされている²³⁾。この動向に第二世代抗精神病薬の普及が関連しているかどうかを明らかにする目的で、Tiihonenら²⁴⁾はフィンランドの国民登録データを用いて、1996～2006年の間における統合失調症外来患者と全人

口との死亡率の比較を行い、抗精神病薬の影響について検討した。この間の第二世代抗精神病薬の使用割合は抗精神病薬全体の13%から64%に増加していたが、統合失調症患者と一般人口との平均余命の差は広がっていなかった。第一世代抗精神病薬のペルフェナジンを基準にすると、現在単剤で使用されている抗精神病薬のうち、すべての理由を含む死亡率のリスクが最も高い薬剤はケチアピン(修正ハザード比1.41倍)であり、最も低い薬剤はクロザピン(0.74倍)であった(図)。自殺既遂のリスクではクロザピンのみがペルフェナジンよりも有意に低かったが(0.34倍)、虚血性心疾患のリスクについては、クロザピンが最も低かったものの(0.78倍)、どの抗精神病薬もペルフェナジンと有意差は認められなかった。長期に抗精神病薬を使用している患者群のほうが、その間全く使用していない患者群より死亡率は有意に低い結果であり、第二世代抗精神病薬の使用と死亡率の増加の関連性は否定された。また、無顆粒球症や心筋炎・心筋症などの致死的な副作用で知られるクロザピンを使用している患者で最も死亡率が低い結果が得られたことは、今後のクロザピン使用のあり方を考えるうえで多くの示唆を与えている。しかし、一方では、抗精神病薬の使用が心血管系疾患による死亡率の増加と関連することを示唆する報告も多く²⁵⁾、今後さらなる検討が必要と考えられる。

おわりに

統合失調症患者の予後改善を考えるうえで、抗精神病薬の役割はやはり大きいと言わざるを得ない。予後をどのような切り口で見るとしても、抗精神病薬の位置づけは当然変わってはくるであろうが、このような視点は逆に抗精神病薬の評価そのものにも大きな影響を及ぼしていると考えられる。あくまでも精神症状の抑制が薬物療法の主目的と考えられていた第一世代抗精神病薬主流の時代に比べて、錐体外路症状がより少ない第二世代抗精神病薬の時代になって、はるかに多岐にわたる観点から抗精神病薬の評価がなされる

ようになってきている。体重増加, 糖代謝障害, 高プロラクチン血症を含めた随伴症状の他, QOL, 自覚的服薬感, 薬剤の中断率などが評価対象となっているのはもちろんのこと, 寛解や回復を視野に入れた研究が散見されるようになってきたのはその好例であろう。わが国におけるクロザピン導入を契機にして, さらにこの領域の研究が蓄積され, 統合失調症患者の予後向上につながることを期待したい。

文献

- 1) Atkinson JM, Douglas-Hall P, Fischetti C, et al : Outcome following clozapine discontinuation : A retrospective analysis. *J Clin Psychiatry* 68 : 1027-1030, 2007
- 2) Bobes J, Garcia-Portilla MP : Quality of life in schizophrenia. Katschnig H, Freeman H, Sartorius N, eds. *Quality of Life in Mental Disorders*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, pp 153-168, 2005
- 3) Bobes J, Garcia-Portilla MP, Buscaran MT, et al : Quality of life in schizophrenia patients. *Dialogues Clin Neurosci* 9 : 215-226, 2007
- 4) Elias M : Mentally ill die 25 years earlier, on average. *USA Today*, May 3, 2007
- 5) Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, et al : Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals : Results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 32 : 683-697, 1996
- 6) Haro JM, Edgell ET, Novick D, et al : Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia : 6-month results of the PanEuropean Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Acta Psychiatr Scand* 111 : 220-231, 2005
- 7) Haro JM, Novick D, Suarez D, et al : Remission and relapse in the outpatient care of schizophrenia : Three-year results from the schizophrenia outpatient health outcomes study. *J Clin Psychopharmacol* 26 : 571-578, 2006
- 8) Haro JM, Suarez D, Novick D, et al : Three-year antipsychotic effectiveness in the outpatient care of schizophrenia : Observational versus randomized studies results. *Eur Neuropsychopharmacol* 17 : 235-244, 2007
- 9) Hennen J, Baldessarini RJ : Suicidal risk during treatment with clozapine : A meta-analysis. *Schizophr Res* 73 : 139-145, 2005
- 10) Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al : Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia : Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 63 : 1079-1087, 2006
- 11) Kaneda Y, Jayathilak K, Meltzer H : Determinants of work outcome in neuroleptic-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder : Cognitive impairment and clozapine treatment. *Psychiatry Res* 178 : 57-62, 2010
- 12) Kilian R, Dietrich S, Toumi M, et al : Quality of life in persons with schizophrenia in outpatient treatment with first- or second-generation antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand* 110 : 108-118, 2004
- 13) 久住一郎, 高橋義人, 小山司 : Clozapine 治療により単身生活が可能となった治療抵抗性統合失調症の 1 例. *臨精薬理* 8 : 2100-2103, 2005
- 14) 久住一郎, 高橋義人, 高田秀樹, 他 : 持続的な幻聴, 体系的な妄想に左右されて二度の腹部刺傷を行った後, clozapine 導入により就労可能となった妄想型統合失調症の 1 例. *臨精薬理* 8 : 2104-2107, 2005
- 15) Meltzer HY : Dimensions of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry* 160 (Suppl 17) : 46-53, 1992
- 16) Meltzer HY : Suicide in schizophrenia, clozapine, and adoption of evidence-based medicine. *J Clin Psychiatry* 66 : 530-533, 2005
- 17) Meltzer HY, Alphs L, Green AI, et al : Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia : International suicide prevention trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 60 : 82-91, 2003
- 18) Meltzer HY, Okayli G : Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia : Impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 152 : 183-190, 1995
- 19) Modestin J, Dal Pian D, Agarwalla P : Clozapine diminishes suicidal behavior : A retrospective evaluation of clinical records. *J Clin Psychiatry* 66 : 534-538, 2005
- 20) Novick D, Haro JM, Suarez D, et al : Recovery in the outpatient setting : 36-month results from the Schizophrenia Outpatients

- Health Outcomes (SOHO) study. Schizophr Res 108 : 223-230, 2009
- 21) Parks J, Svendsen D, Singer P, et al : Morbidity and mortality in people with serious mental illness. National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) Medical Directors Council, Alexandria, October 2006
- 22) Rosenheck R, Cramer J, Xu W, et al : A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. N Engl J Med 337 : 809-815, 1997
- 23) Saha S, Chant D, McGrath J : A systematic review of mortality in schizophrenia : Is the differential mortality gap worsening over time? Arch Gen Psychiatry 64 : 1123-1131, 2007
- 24) Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al : 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia : A population-based cohort study (FIN11 study). Lancet 374 : 620-627, 2009
- 25) Weinman S, Read J, Aderhold V : Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia : Systematic review. Schizophr Res 113 : 1-11, 2009
- 26) Wheeler A, Humber V, Robinson G : Outcomes for schizophrenia patients with clozapine treatment : How good does it get? J Psychopharmacol 23 : 957-965, 2009

学会告知板

第11回日本外来臨床精神医学会(JCOP)学術大会

メインテーマ 外来精神科治療レベルの質の向上と均質化

大会会長 澤 温(さわ病院理事長・院長)

日時 2011年2月19日(土) 16:30~18:10, 20日(日) 9:30~15:40

場所 三宮プラザビル(☎ 651-0086 神戸市中央区磯上通7-1-5)

プログラム

● 2月19日(土)

特別講演 「摂食障害の認知行動療法~FairburnCG 博士による~」

切池信夫(大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学教授)

● 2月20日(日)

会長講演 「精神科救急予防について~精神科救急の必要性を減らしサービス利用を減らす~」 澤 温(さわ病院理事長・院長)

ランチョンセミナー 「統合失調症再発予防の新しいかたちについて」

伊豫雅臣(千葉大学大学院医学研究院精神医学教授)

シンポジウム 「精神科救急の利用を予防する」

1. 早期再発徴候チェックによる再発・再入院予防

伊豫雅臣(千葉大学大学院医学研究院精神医学教授)

2. 初期救急システムは救急入院を予防できるのか~大阪市の精神科一次救急医療システムにおける検討~ 古塚大介(大阪市こころの健康センター所長)

3. 精神科救急の利用を予防する~診療所の外来機能の充実をめざして~ 三家英明(三家クリニック院長)

4. 「精神科救急の利用を予防する」 広田和子(精神医療サバイバー)

*精神科専門医のポイントを申請予定です。JCOPはC群です。

参加費 非会員医師 12,000円, パラメディカル 5,000円

懇親会会費 5,000円

申込・問合せ 日本外来臨床精神医学会事務局(☎ 263-0031 千葉市稲毛区稲毛東3-20-11-302) ☎ & Fax 043-301-0821 URL : <http://jcop.xsrv.jp/>

症例から考える clozapine による好中球減少

—致命的か否か—

服部 麻子^{1,3)} 上田昇太郎²⁾ 鳥塚 通弘²⁾
井上 眞¹⁾ 紙野 晃人¹⁾ 岸本 年史²⁾

抄録：治療抵抗性統合失調症に clozapine は高い有効性を示すが、重篤な副作用として無顆粒球症、好中球減少症がある。今回 clozapine の投与後に精神症状の改善を認めたと、好中球減少を呈した2症例を経験した。1例は経過観察のみで回復したが、もう1例は無顆粒球症に至り投与を中止した。これまでの研究から、clozapine 誘発性好中球減少症は一過性のものと無顆粒球症に進展する重篤なものの2群に分かれる可能性が示唆され、ベースラインの白血球数、薬剤誘発性好中球減少症の既往などが鑑別に有用とされる。症例を振り返ると、後者はquetiapine 使用時にも好中球減少を呈した既往があり、無顆粒球症に進展するリスクがあった。このような症例にはlithiumの併用も選択肢の一つであった。現状で治療抵抗性統合失調症に対して有効な抗精神病薬は他に存在しないため、無顆粒球症への進展を予防し投与を継続する方法の研究が望まれる。

精神科治療学 27(12); 1611-1617, 2012

Key words : clozapine, schizophrenia, neutropenia, agranulocytosis

I. はじめに

Clozapine は治療抵抗性統合失調症に対して高い有効性を示すが、無顆粒球症、好中球減少症といった血液学的副作用をはじめとして、心筋炎、心筋症、糖尿病性ケトアシドーシス等の多くの副作用をきたしうる薬剤である²⁾。なかでも無顆粒球症、好中球減少症は死亡例の報告もあり注意を要する²⁾。向精神薬の中では carbamazepine やフェ

ノチアジン系で発症が多いとされているが³⁾、特に clozapine は無顆粒球症を起こす頻度が高いことがわかっている¹⁾。

また、clozapine 誘発性の好中球減少症は、一過性のものと無顆粒球症に進展する重篤なものの2群に分かれる可能性が示唆されている⁹⁾。今回我々は clozapine 投与後に無顆粒球症、好中球減少症を呈した2例を経験したが、この点について考察を加えて報告する。

2012年1月31日受稿, 2012年8月20日受理

Two cases of neutropenia in clozapine treated patients: life-threatening or not.

¹⁾国立病院機構やまと精神医療センター

[〒639-1042 奈良県大和郡山市小泉町2815番地]

Asako Hattori, M.D., Makoto Inoue, M.D., Ph.D., Kojin Kamino, M.D., Ph.D.: National Hospital Organization Yamato Mental Medical Center, 2815, Koizumi-cho, Yamatokoriyama-shi, Nara, 639-1042 Japan.

²⁾奈良県立医科大学精神医学教室

Shotaro Ueda, M.D., Michihiro Toritsuka, M.D., Toshifumi Kishimoto, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Nara Medical University.

³⁾現・広島大学大学院医歯薬保健学研究科精神神経医学 Asako Hattori, M.D.: Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences.

表1 主な前治療薬一覧(症例1)

薬剤名	1日投与量 (mg)	chlorpromazine 換算量 (mg)	期間
aripiprazole	30	750	5週 (X-2年11月~X-1年1月)
olanzapine	30	1,200	7週 (X-1年1月~X-1年2月)
quetiapine	1,200	1,667	55週 (X-1年2月~X年4月)
sulpiride	900	450	47週 (X-1年4月~X年4月)

II. 症例提示

〔症例1〕22歳, 女性

罹病期間: 3年

病型: 妄想型

主な前治療薬: 表1に記す。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 同胞3名中第1子。幼少時より友人が少なく一人遊びが多かった。大学を卒業し, X-2年4月より営業職についた。X-2年10月頃より, 「霊能力がある」と言って奇妙な紋章を描いたり, 「刃物がたくさん見える」と独語したりと, 奇異な言動が認められるようになった。10月13日にBクリニックを受診し投薬を受けたが改善せず, 次第に幻聴が出現し, 行動を左右され家から飛び出そうとするような状態となったため, 10月28日に当科を受診した。検査や服薬に拒否感が強く外来治療が困難であったため, 11月11日に医療保護入院となった。

治療経過(図1): X-2年11月からX-1年1月まで aripiprazole (最大用量30mg/日), 同年1月から2月まで olanzapine (同30mg/日) を用いたが効果はなく, 「あの母親は本当の母親ではありません」といった替え玉妄想を訴えたり, 裸で廊下を歩くといった行動が持続した。同年2月から主剤を quetiapine (同1,200mg/日) に変更したが, 効果は部分的であった。また, 食思不振のため4月より sulpiride (同900mg/日) の併用を開始した。Quetiapine 内服中に好中球減少(白血球 $2,900/\text{mm}^3$, 好中球数 $1,500/\text{mm}^3$)を認めしたが, 感染兆候はきたさず, quetiapine を減量することなく白血球数は約1ヵ月で自然回復した。

X-1年5月から8月まで sulpiride と quetiapine に加えて blonanserin (同24mg/日) を併用したが無効であった。治療抵抗性と判断し, clozapine 導入の運びとなった。X年3月18日より前治療薬(quetiapine, sulpiride)を漸減, 4月12日に中止した。その間精神状態は悪化していた。Clozapine 開始直前の白血球数は $5,800/\text{mm}^3$, 好中球数は $3,200/\text{mm}^3$ であった。4月13日より clozapine を12.5mgより開始し, 500mgまで漸増した。治療中は clozapine 患者モニタリングシステム(CPMS)に基づき, 定期的に血液検査を行った。500mgに増量し数週間後には, 診察の拒否はなくなり, 会話ができるようになった。母が偽物であるという妄想も改善し, 裸で歩き回ることもなくなった。しかし, 7月16日(clozapine 開始84日)に白血球数 $3,600/\text{mm}^3$, 好中球数 $2,000/\text{mm}^3$ と減少したため, CPMSに基づき血液検査を週2回に増やした。38.7°Cの発熱を認め, cefcapene 300mgの投与を開始した。7月28日(clozapine 開始96日)には白血球数 $1,900/\text{mm}^3$, 好中球数 $800/\text{mm}^3$ と好中球減少症を認め, 中止基準(白血球 $3,000/\text{mm}^3$ 未満, または好中球 $1,500/\text{mm}^3$ 未満)に該当したため, clozapine の投与を中止した。血液内科医と相談の上, 経口抗菌薬 cefcapene 300mgの継続, 抗真菌薬 fluconazole 200mgの投与を開始した。7月31日(clozapine 開始99日)には白血球数 $1,600/\text{mm}^3$, 好中球数 $300/\text{mm}^3$ とさらに減少し, 無顆粒球症となったため filgrastim (G-CSF製剤) 75 μg の皮下注射を連日行い, 患者は個室隔離しクリーン対応とした。8月6日には白血球数 $3,000/\text{mm}^3$, 好中球数 $900/\text{mm}^3$ と回復し始め, 8月7日で filgrastim の投与を終了した。全身状態は安定しており, 8月17日で抗生剤, 抗真菌剤の投与を終了し

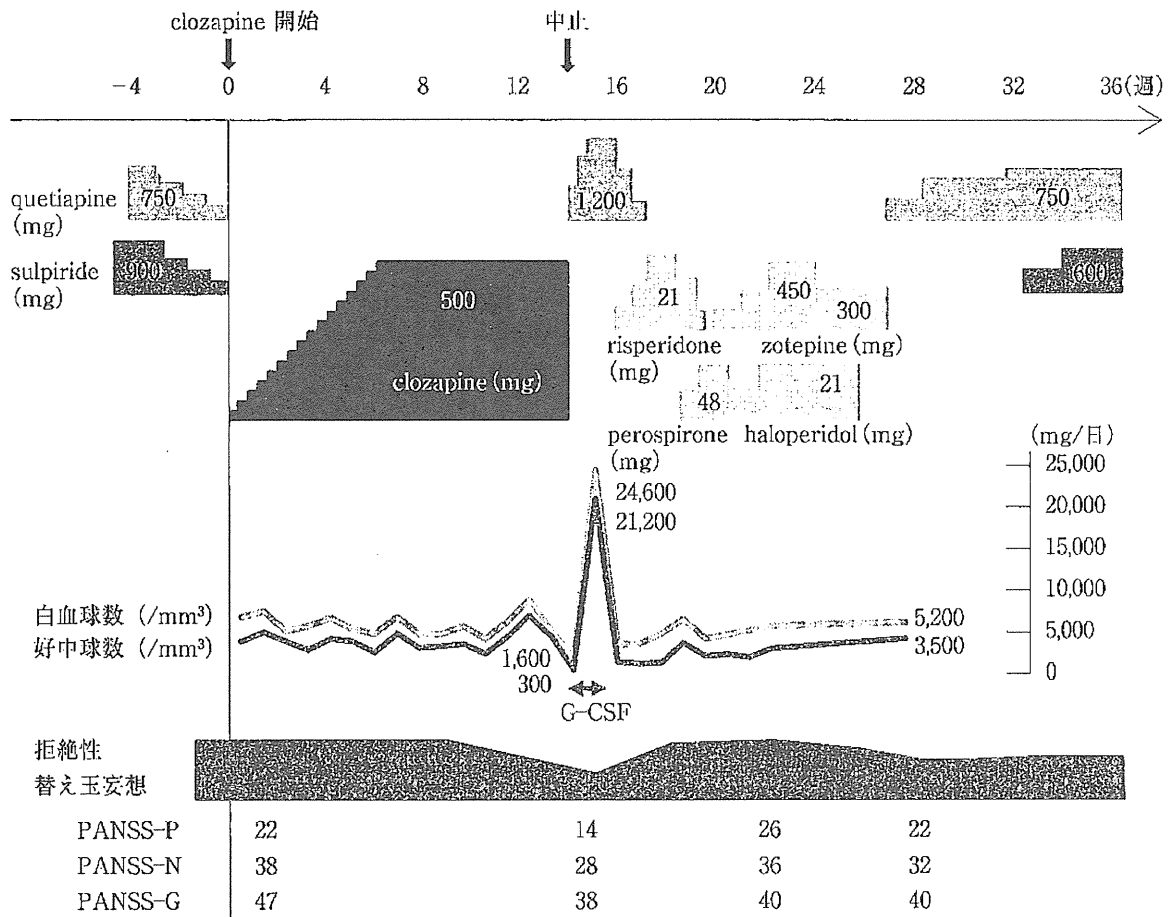


図1 治療経過 (症例1)

た。Clozapine 中止後、幻聴や被害妄想、解体した言動などの陽性症状は増悪し、拒絶性も増していたため、quetiapine 1,200mg を再開した。以降も、裸で部屋を歩き回り、トイレに物を詰め、「カッターナイフが5,000本あります」と訴えるなど病的体験は活発であった。前使用薬の中では比較的効果を認めた quetiapine と sulpiride を再投与したが、部分的な改善を認めるのみであった。なお、clozapine 投与前後で心電図異常や耐糖能異常は認めなかった。

〔症例2〕37歳、男性

罹病期間：15年

病型：妄想型

主な前治療薬：表2に記す。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：同胞2名中第1子。出生発達に異常なし。高校卒業後、検査関係の会社に就職するも長続きせず、アルバイトを転々としていた。X-15年10月頃からうつ状態となりA病院に通院し、X-8年にB病院、X-7年よりCクリニックに転医し薬物療法を受けていた。次第に「集団ストーカーに狙われている」「両親が自分を見張っている」と被害妄想を訴えるようになり、X-3年9月10日に父を殴打し、当院に措置入院となった。薬物療法にて症状は改善し、同年12月11日に退院後は外来通院していたが、徐々に被害妄想の訴えが増していった。Olanzapine (最大用量15mg/日)、risperidone (同15mg)、perospirone (同32mg)、aripiprazole (同18mg)、quetiapine (同100mg) と薬物調整を行ったが、次第に拒薬するようになり、悪化していった。X-1年10月頃より「集団