

表2 主な前治療薬一覧(症例2)

薬剤名	1日投与量 (mg)	chlorpromazine 換算量 (mg)	期間
olanzapine	15	600	4週 (X-1年1月~2月)
aripiprazole	18	450	4週 (X-1年3月~4月)
quetiapine	100	152	4週 (X-1年5月~6月)
perospirone	32	400	4週 (X-1年6月~7月)
risperidone	15	1,500	20週 (X-1年11月~X年3月)

ストーカーに狙われ、監視されている」と被害妄想・注察妄想が再燃し、不眠傾向で言動は滅裂となったため、同年10月2日に当院に医療保護入院となった。

治療経過(図2):入院後、risperidoneを12mgまで漸増し、精神状態は安定傾向であったが、X年1月頃より再び「集団ストーカーに狙われている」「公安と結びついて何かされている、天皇が動いている」と被害妄想を興奮して訴えるようになった。Risperidoneを15mgに増量し、chlorpromazine 300mg, fluphenazine 3mg追加と薬剤調整を行った。しかし、表情は硬く「病院にいるから調子が悪い、もう治っているから家に帰る」と帰宅要求を興奮して訴え、拒薬を繰り返していた。治療抵抗性統合失調症と判断し、clozapine導入の運びとなった。Clozapine開始直前の白血球数は $4,110/\text{mm}^3$ 、好中球数は $2,182/\text{mm}^3$ であった。Risperidoneを漸減中止しながらclozapineを12.5mgより開始し、600mgまで漸増した。治療中はCPMSに基づき、定期的に血液検査を行った。興奮、被害妄想は軽減し、「自分でもだいぶ良くなってきたと思う」「以前は焦っており、待つことができなかった、それも病気のせいかな」など病感を認めるようになった。Clozapine開始第56日に白血球数 $4,120/\text{mm}^3$ 、好中球数 $1,627/\text{mm}^3$ と好中球減少を認めたが、臨床症状はなく全身状態は良好であり、血液検査を週2回として経過観察を行った。Clozapine開始第77日には白血球数 $4,510/\text{mm}^3$ 、好中球数 $2,038/\text{mm}^3$ と自然回復し、以後減少することはなかった。時折、車のナンバーと自分を結び付けてしまうという関係念慮が出現することはあるが、左右されることなく生活することができ、外泊を行い家庭適応良好であったためX年8月

19日に退院となった。以降は外来通院にてclozapineを継続し、再燃なくすごしている。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。

III. 考 察

Clozapineは治療抵抗性統合失調症に対して唯一有効な抗精神病薬であるが、重篤な副作用として無顆粒球症、好中球減少症をきたす。その原因は、免疫学的機序や直接的な細胞増殖阻害の可能性が示唆されているが、未だ明らかとはなっていない^{9,15)}。頻度は0.8~1%で治療開始後6~18週以内に多く、加齢に伴いリスクが上昇すること、男性より女性のリスクが高く、アジア人は白人よりリスクが高い(2.4倍)こと、clozapineの血中濃度との間に相関はみられないこと²³⁾等が知られている。不明な点が多いが、これまでの研究で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2群に分かれる可能性が示唆されている。その機序として、前者では主に末梢の好中球が障害されるのみだが^{9,23)}、後者ではそれに加えて好中球の前駆体である骨髓間質細胞が障害される^{5,9,18)}ことが報告されている。また、clozapine誘発性好中球減少症の既往のある患者にclozapineを再投与すると、より早く重篤な好中球減少をきたすことから、免疫学的機序が関与している可能性がある^{17,19)}。これについては、無顆粒球症はHLAタイプが関連している²⁰⁾という報告からも裏付けられている。その他、疫学的には、clozapine誘発性好中球減少症は加齢に伴いリスクが低下するが無顆粒球症は加齢に伴いリスクが増加する、また前者ではベースライ

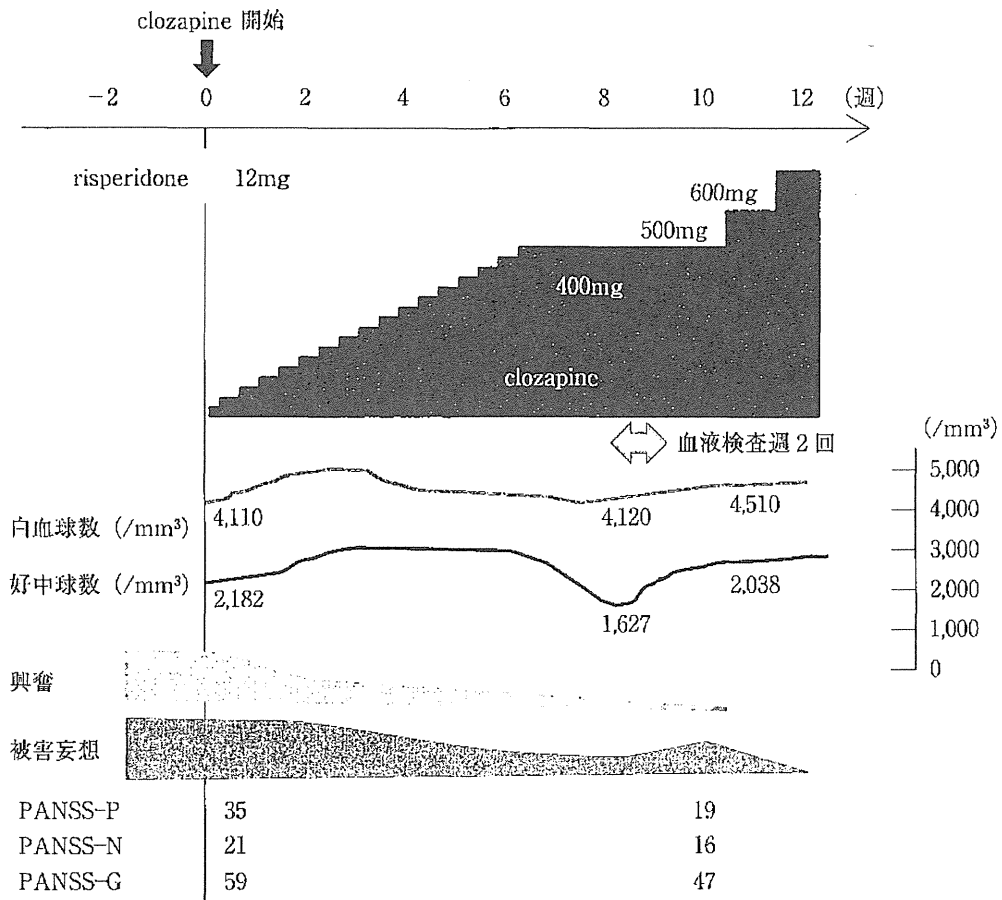


図2 治療経過 (症例2)

ンの白血球数が低いとリスクが高いが後者では無関係であったり¹⁰⁾、前者は黒色人種が多く、後者はアジア人で白人の2倍以上リスクが高い²²⁾、一方で後者では併存する身体疾患や血液系の異常でリスクが上がる^{1,13)}、といった報告がある。

これらを踏まえ、今回我々が経験した2症例について考察する。まず症例2では、一過性の好中球減少に留まり、治療を必要としなかった。症例2は30代と若年の男性であり、ベースラインの白血球数は4,000/mm³台と正常下限に近く、薬剤誘発性白血球減少症の既往はなかった。これらから、人種を除けば無顆粒球症に至るリスク因子はなく、好中球減少症に留まるという予測ができたかもしれない。Clozapineが有効であった場合のメリットを考えると、本症例のようにリスクの少ない患者では好中球減少をきたしてもすぐに変薬

を考えず、注意深く経過を観察しながら投与を続けることが必要であろう。

一方で症例1では重篤な無顆粒球症に至り、発熱を認めたため clozapine の中止に加えて抗生剤、抗真菌剤による治療が必要であった。症例1は20代の若年女性であり、併存する身体疾患はなく、無顆粒球症に進展するリスクが特別高かったとは言い難い。しかし、病歴を振り返ると quetiapine の使用時にも好中球減少をきたしていた。Flanagan らの報告によると、高用量の quetiapine, olanzapine でも好中球減少症を呈することがわかっており、*in vitro* のデータからも明らかとされている^{7,20)}。Quetiapine, olanzapine は元々 clozapine をひな形として開発されており、化学構造的に類似しているため、好中球減少症に至るメカニズムも共通しているのではないかと推測されている⁹⁾。

このため、振り返って考えると、症例1が無顆粒球症に至るリスクはあったと言える。我々は好中球減少を認めた時点で頻回に身体観察を行ったため、発熱にすぐに対応することができた点は幸いであった。

では、症例1のように重篤で他の抗精神病薬では効果が期待できない統合失調症症例に対し、clozapineを継続して投与する方法がないか考察する。一つの方法として、lithiumの併用が挙げられる。これまでに、clozapine誘発性好中球減少症にlithiumの併用が有効であった、という報告は数多くなされている^{3,5,7,19,20}。Lithiumは骨髄と辺縁プールに貯蔵されている顆粒球を再分配するだけでなく、G-CSF産生を亢進させ、白血球増多をもたらす²⁰。癌に対する化学療法中に白血球数を増加させる効果が示されており、精神科領域のみならず、白血病領域でも注目されている^{12,16}。しかし、すべての患者に有効というわけではなく、無顆粒球症への進展が避けられなかったという報告もある²¹。この報告では、G-CSFを用いても好中球数は回復せず、IL-3の投与が必要となった。また、催奇形性や、てんかんのリスクが高まるといった問題も知られている⁴が、現状で可能性のある唯一の方法であることを鑑みると、症例1での併用は試みるべきであったかもしれない。もう一つの方法として、予防的なG-CSFの併用が考えられ、既報もあるが結論は出ていない。Clozapine誘発性の重篤な好中球減少症/無顆粒球症の既往がある患者に対して、clozapine再投与時に予防的にG-CSFを併用しても重篤な好中球減少症/無顆粒球症の再発を避けられなかった症例や¹¹、長期的なG-CSF投与でclozapine続行が可能となった症例もあり¹⁰、手段の一つではあるが患者毎にリスクベネフィットを熟考すべき²⁰、などと評価が一定しておらず、症例の蓄積が必要である。稀ではあるが副作用で致命的な血栓症が起こりうる⁶といった問題も知られており、安易な併用は避けるべきである。

今後は無顆粒球症への進展を予防するための手立てについて、さらなる研究が望まれる。

IV. おわりに

今回、clozapineの投与により精神症状は改善したものの、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好中球数は回復したが、もう1例では無顆粒球症に至ったためclozapineを中止した。現行のシステムでは本邦で白血球減少のため一度clozapineを中止すると、再開は困難であり、以降の治療に難渋することが問題である。Clozapineは副作用は多いが、治療抵抗性統合失調症に有効な唯一の薬剤であり、一人でも多くの患者がその恩恵を受けることが望まれる。そのためには無顆粒球症への進展を防ぐことが重要であり、リスクの高い患者にはlithiumの併用を行うのも選択肢の一つである。しかし不必要な多剤併用は患者の不利益となるため、どのような症例で併用すべきか、さらなる研究の蓄積を望む。

文 献

- 1) Alvir, J.M., Lieberman, J.A., Safferman, A.Z. et al.: Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 329; 162-167, 1993.
- 2) Amsler, H.A., Teerenhovi, L., Barth, E. et al.: Agranulocytosis in patients treated with clozapine. A study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr. Scand.*, 56; 241-248, 1977.
- 3) Andre, R.B., Luiz, R.K., Jose, G.N. et al.: Lithium as a treatment of clozapine-induced neutropenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32; 2006-2007, 2008.
- 4) Anonymous: Clozaril prescribing information. *Physician's desk reference*, 57th ed., 2003.
- 5) David, E., Rouillon, F. and Limosin, F.: Continuing clozapine treatment despite neutropenia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 60; 759-764, 2005.
- 6) Dihingia, S., Deka, K., Bhuyan, D. et al.: Life-threatening thrombocytosis following G-CSF treatment in a case of clozapine-induced agranulocytosis. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 34; 320.e1-320.e2, 2012.
- 7) Duggal, H.S. and Singh, I.: Psychotropic drug-induced neutropenia. *Drugs Today (Barc.)*, 41; 517

- 526, 2005.
- 8) Fitzsimons, J., Berk, M., Lambert, T. et al. : A review of clozapine safety. *Expert Opin. Drug Saf.*, 4 ; 731-744, 2005.
 - 9) Flanagan, R.J. and Dunk, L. : Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum. Psychopharmacol.*, 23 (Suppl.1) ; 27-41, 2008.
 - 10) Gillman, K. : Paradoxical pattern of haematological risk with clozapine. *Br. J. Psychiatry*, 177 ; 88, 2000.
 - 11) Grigori, J. : Add-on filgrastim during clozapine rechallenge in patients with a history of clozapine-related granulocytopenia/agranulocytosis. *Am. J. Psychiatry*, 166 ; 236, 2009.
 - 12) Hägg, S., Rosenius, S. and Spigset, O. : Long-term combination treatment with clozapine and filgrastim in patients with clozapine-induced agranulocytosis. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 18 ; 173-174, 2003.
 - 13) Hall, R.L., Smith, A.G. and Edwards, J.G. : Haematological safety of antipsychotic drugs. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2 ; 395-399, 2003.
 - 14) 猪口孝一 : 顆粒球減少症 / 無顆粒球症. *臨床精神医学*, 36 (増刊号) ; 137-141, 2007.
 - 15) Iverson, S., Kautiainen, A., Ip, J. et al. : Effect of clozapine on neutrophil kinetics in rabbits. *Chem. Res. Toxicol.*, 23 ; 1184-1191, 2010.
 - 16) Johnke, R.M. and Abernathy, R.S. : Accelerated marrow recovery following total-body irradiation after treatment with vincristine, lithium or combined vincristine-lithium. *Int. J. Cell Cloning*, 9 ; 78-88, 1991.
 - 17) Kutscher, E.C., Robbins, G.P., Kennedy, W.K. et al. : Clozapine-induced leukopenia successfully treated with lithium. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 64 ; 2027-2031, 2007.
 - 18) Lahdelma, L., Oja, S., Korhonen, M. et al. : Clozapine is cytotoxic to primary cultures of human bone marrow mesenchymal stromal cells. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 30 ; 461-463, 2010.
 - 19) Louisa, R.D., Linda, J.A. and Chrustipher, D.A. : Rechallenge with clozapine following leukopenia or neutropenia during previous therapy. *Br. J. Psychiatry*, 188 ; 255-263, 2006.
 - 20) Meged, S., Stein, D., Sitrota, P. et al. : Human leucocyte antigen typing, response to neuroleptics, and clozapine-induced agranulocytosis in jewish Israeli schizophrenic patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 14 ; 305-312, 1999.
 - 21) Miroslav, H., Lana, M. and Vlado, J. : Can we prevent blood dyscrasia (leucopenia, thrombocytopenia) and epileptic seizures induced by clozapine. *Psychiatr. Danub.*, No.1 ; 85-89, 2010.
 - 22) Munro, J., O'Sullivan, D., Andrews, C. et al. : Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br. J. Psychiatry*, 175 ; 576-580, 1999.
 - 23) Pereira, A. and Dean, B. : Clozapine bioactivation induces dosedependent, drug-specific toxicity of human bone marrow stromal cells : a potential in vitro system for the study of agranulocytosis. *Biochem. Pharmacol.*, 72 ; 783-793, 2006.
 - 24) Pessina, A., Turlizzi, E., Bonomi, A. et al. : In vitro toxicity of clozapine, olanzapine, and quetiapine on granulocyte-macrophage progenitors (GM-CFU). *Pharmacopsychiatry*, 39 ; 20-22, 2006.
 - 25) 澤村一司, 染矢俊幸 : Clozapine の副作用と薬物相互作用. *臨床精神薬理*, 6 ; 31-37, 2003.
 - 26) Valevski, A., Modai, I., Lahav, M. et al. : Clozapine-lithium combined treatment and agranulocytosis. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 8 ; 63-65, 1993.

