

治療抵抗性統合失調症薬の安全性の検証による望ましい普及と体制構築に向けた研究
(20GC1017)
研究分担報告書

クロザピンに関するデータの収集および解析

研究分担者 上野雄文 国立病院機構肥前精神医療センター臨床研究部長
金沢徹文 大阪医科歯科大学精神科神経精神医学教室教授
稲田健 東京女子医大医学部神経精神医学講座准教授
古川壽亮 京都大学大学院医学研究科教授

研究要旨 本邦の統合失調症症例の約20%は治療抵抗性と考えられている。唯一治療抵抗性統合失調症に適応のあるクロザピンの臨床現場での普及は諸外国と比べて普及しているとはいえず、その障害となっている因子を検討し普及を促すことは重要な課題である。今回の研究では日本におけるクロザピンの処方の際に使用されるクロザピンモニタリングシステムのデータを用いてその処方を解析することで重大な副作用と考えられる白血球減少症や無顆粒球症および糖尿病などがどの程度発生しそのために発生する検査の煩雑さや患者への負担がどの程度のものかを検討した。クロザピンの処方の全体から白血球減少症や無顆粒球症は投与開始後52週までに大方起こることが示されたが、52週以後も発生しており注意が必要である。中断のリスクは40歳以上、オランザピンに耐用性不良群、再投与群、白血球数 6000/mm³未満であり、このような症例は注意深い観察が必要と考えられる。今後は危険性を科学的に認識しつつより使用しやすい環境を構築することが重要である。

A. 研究目的

我が国における統合失調症のうち治療抵抗性症例は、約20%と考えられており、現在でも15万人とも言われる統合失調症患者が入院しており相当な数の治療抵抗性患者が存在しその治療は重要な課題である。治療抵抗性統合失調症に唯一適応のある抗精神病薬であるクロザピンの本邦での臨床現場での普及は諸学国と比較して低く、不十分である。その理由として無顆粒球症という致命的な副作用や糖尿病が起こりうるため、安全性に配慮した施設基準やクロザピル患者モニタリングサービス(CPMS)の負担の大きさや基準の厳しさがあげられる。

本研究では、処方の実態、副作用の発現の実態を調査することを目的とし、CPMSにおいて蓄積されたデータを用い検討を行った。

B. 研究方法

現在国内でクロザピンを処方する際に登録を行っているCPMSデータを解析した。データセンタ

ーから2009年～2016年(担当稲田)、2009年～2020年春(担当金沢)、2009年～2020年秋(担当上野)の3つの期についてのデータを受け取り、解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究においては、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の「人を対象とする医学系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委員会において承認を受け行う。研究対象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)などを徹底させる。CPMSデータについてはすでに匿名化されているが取り扱いには慎重を期し、ファイルにはパスワードを付けるなどの対策を講じる。研究の説明を行う過程や情報等提供の過程で、強制的な態度や同意の強要をしない。同意はいつでも文書によって撤回することができ、その場合、情報等は廃棄される。個人情報の管理については、解析の前に、どの研究対象者の試料・情報である

かが直ちに判別できないようにするために、新しく符号又は番号をつけて匿名化しこの符号(番号)を結びつける対応表を作成する。研究終了後は、研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで保管する。

C. 研究結果

2009年—16年までのデータを解析したところ、3746例が対象となった。無顆粒球症患者を38例(1.0%)、白血球減少症/好中球減少症患者を182例(4.9%)に認めた。2009年—20年春までのデータは8263例からなる。後期の方がクロザピンを導入された患者が多く(増加率568.6 cases/year vs 1141.8 cases/year)、クロザピンを実際に投与した施設数は417で、増加数は前期と後期の差はなかった(40.0 hospitals/year vs 39.3 hospitals/year)。全体の年齢の中央値は40歳で、男性4470人、女性は3793人であった。クロザピン使用量の中央値は280.4mgで、前期と後期で分けると後期の使用量はより少なかった(309.1mg vs 247.9mg)。白血球減少(イエロー)は352例(52週以前)と106例(52週以降)で認め、無顆粒球症(レッド)は52週以前の発生は79例で、52週以降の発生も5例に認めた。さらに、中断のリスクについて調査したところ、40歳以上、オランザピンに耐容性不良群、クロザピンの再投与群、白血球数6000/mm³未満が独立したリスク因子であることが判明し、この中でも年齢による影響が最も中止リスクが高く、他のリスク因子は同程度であった。さらに、年齢が40歳以上では高年齢になるにしたがって、無顆粒球症の発現割合が統計的有意に増加することが判明した。20年秋までのデータの全人数は8975名であった(白血球減少499例、無顆粒球症94名。コロナによる検査期間延長例ではともに0名。)

D. 考察

クロザピンの処方の全体から白血球減少症や無顆粒球症は投与開始後52週までに大方起こるこ

とが示されたが、52週以後も発生しており注意が必要である。中断のリスクは40歳以上、オランザピンに耐容性不良群、再投与群、白血球数6000/mm³未満であり、このような症例は注意深い観察が必要である。一方でコロナウィルス感染症による特例措置で行われた長期処方では無顆粒球症は発生しておらず、長期処方が可能な症例があるということを示していると思われる。主治医が注意深く観察し長期処方が可能な症例のみに処方しているといったことも考えられた。今後期待されるのは若年期での導入に加えて中断を余儀なくされる無顆粒球症などの発生を予防することの重要性であることが分かった。

E. 結論

頻度の高い検査に対する抵抗や副作用に関するリスクのために処方の普及が出来ておらずこれらの問題が存在することが明らかになった。今後は危険性を科学的に認識しつつより使用しやすい環境を構築することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Psychiatry Research, 297: 113764, A descriptive study of 10-year clozapine use from the nationwide database in Japan, 2020 Mar, Elsevier, Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T.
Psychiatry Investigation, 18(2):101-109, Clozapine Is Better Tolerated in Younger Patients: Risk Factors for Discontinuation from a Nationwide Database in Japan, 2021 Feb, Korean Neuropsychiatric Association, Toyoda K, Hata T, Yamauchi S, Kinoshita S, Nishihara M, Uchiyama K, Inada K, Kanazawa T.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし