

治療抵抗性統合失調症 55 例に対する clozapine 使用経験

榎本 哲郎, 伊藤 寿彦, 関根 慶輔, 安井 玲子, 芦澤 裕子,
鶴重 順康, 早川 達郎, 塚田 和美

Tetsuro Enomoto, Toshihiko Ito, Keisuke Sekine, Reiko Yasui, Yuko Ashizawa,
Yoriyasu Uju, Tatsuro Hayakawa, Kazumi Tsukada : Clinical Experience
with Clozapine in 55 Cases of Treatment-resistant Schizophrenia

2012 年 10 月末までに、国府台病院では治療抵抗性統合失調症 55 例に対して clozapine を導入した。全症例に導入前日で前治療薬（抗精神病薬）を中止し、clozapine を単剤で投与した。この 55 例のうち、現在 45 例（82%）が clozapine を継続中であり、そのうち 40 例（73%）が外来通院中である。この 40 例の clozapine 平均投与量±標準偏差は 373.1 ± 160.5 mg/日である。Clozapine を 1 ヶ月以上継続したのは 51 例（93%）である。そのうちの 18 例（35%）は、clozapine 開始 1 ヶ月後に BPRS 総点が 20% 以上改善した。改善例の平均投与量は 176 mg/日であった。Clozapine 開始時と比較し、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後に BPRS 総点の平均値は有意に減少していた。Clozapine を 12 ヶ月以上継続した 33 例のうち、BPRS 総点が 20% 以上改善した症例は 27 例（82%）である。BPRS 総点が初めて 20% 以上改善したのは、clozapine 開始 1 ヶ月後が 12 例（44%）、3 ヶ月後が 8 例（30%）、6 ヶ月後が 5 例（19%）、12 ヶ月後が 2 例（7%）であった。Clozapine の治療効果の有無を決めるには、少なくとも 6 ヶ月間、できれば 12 ヶ月間は clozapine を投与継続してみる必要があると考えられた。Clozapine 導入に成功し外来通院へ移行できた 43 例の GAF 評点は、入院時の平均値 20.6 点が退院時の平均値 42.0 点へと有意に改善していた。Clozapine を中止せざるを得なかった副作用は、白血球減少 2 例、好中球減少 2 例、心嚢液貯留による左心室収縮能低下 1 例、薬疹 1 例、空腹感 1 例である。治療抵抗性統合失調症に clozapine を導入するにあたり、clozapine は単剤で投与し、緩徐な増量で副作用の軽減をはかり、必要最低限の用量で治療効果を得ることが肝要である。

<索引用語：治療抵抗性、統合失調症、抗精神病薬、クロザピン、副作用>

はじめに

Clozapine は 1958 年に合成され、その国際誕生は 1969 年 10 月である。日本では 1968 年に臨床試験が開始され、1973 年に承認申請された。1975 年にフィンランドで 8 例の死亡例を含む 16 例の無顆粒球症の報告があり、主要国で開発・販売は中断

され、日本では申請取り下げとなった。当時の国府台病院での臨床試験⁴⁾では、clozapine を 12 例に投与し 8 例（66.7%）に見るべき効果を得た。Clozapine の復活には、1988 年の Kane, J. らの報告¹¹⁾が貢献した。これにより 1990 年にアメリカ、イギリスで承認された。2008 年には 97 カ国で承

著者所属：独立行政法人国立国際医療研究センター国府台病院, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine

受 理 日：2013 年 6 月 1 日

認されていた。日本では1995年に再開発が開始され、2009年7月に販売開始となった。ようやく手にした clozapine は治療抵抗性統合失調症の治療に欠かせない切り札である。しかし無顆粒球症、心筋炎、心筋症、高血糖など様々な重篤な副作用があり、その使用にあたっては多数の制約がある。以下に clozapine の使用法について、その添付文書¹⁹⁾から、概要を記す。

Clozapine の効能または効果は治療抵抗性統合失調症⁷⁾であり、反応性不良と耐容性不良の基準が定められている。Clozapine の用法および用量は次のとおりである。通常、成人には clozapine として初日は 12.5 mg、2 日目は 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。3 日目以降は症状に応じて 1 日 25 mg ずつ増量し、原則 3 週間かけて 1 日 200 mg まで増量するが、1 日量が 50 mg を超える場合には 2~3 回に分けて経口投与する。維持量は 1 日 200~400 mg を 2~3 回に分けて経口投与することとし、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 回の増量は 4 日以上の間隔をあけ、増量幅としては 1 日 100 mg を超えないこととし、最高用量は 1 日 600 mg までとする。

Clozapine は原則として単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこと、他の抗精神病薬を投与されている患者では、原則として他の抗精神病薬を漸減し、投与を中止した後に本剤の投与を行うことと規定されている。なお、他の抗精神病薬を漸減中に本剤を投与する場合は、4 週間以内に他の抗精神病薬の投与を中止するよう規定されている。

Clozapine の導入は、日本では入院で開始することになっている。原則として投与開始後 18 週間は入院管理下で投与を行うが、本剤の有効性および安全性が十分に確認され、以下の基準をすべて満たした場合には必要に応じて外来での治療に移行することができる。

- ①投与後 3 週間を経過し、かつ至適用量設定後 1 週間以上経過した場合。
- ②患者と同居して患者の症状を確認し、規定量の服薬および CPMS (Clozaril® Patient Monitor-

ing Service) の規定どおりの通院を支援できる者がいる場合。

糖尿病または糖尿病の既往歴のある患者への使用は、olanzapine と quetiapine fumarate は禁忌だが、clozapine では原則禁忌の扱いになっており、投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与することができる。

国府台病院では 2012 年 10 月末までに治療抵抗性統合失調症 55 例に clozapine を導入した。全症例に上記の原則から外れることなく clozapine を導入した。ただし「他の抗精神病薬を漸減中に本剤を投与する場合」は皆無であり、前治療薬 (抗精神病薬) の投与を中止した後に clozapine を開始している。また、患者または代諾者に本剤の有効性および危険性を文書によって説明し、文書で同意を得てから投与を開始することという規定に従っている。この 55 例の治療成績と副作用について報告する。

I. 対象と方法

1. 対 象

対象は DSM-IV-TR で統合失調症と診断され、治療抵抗性統合失調症の基準⁷⁾を満たす連続 55 例である。男女比は男性 23 例 (42%)、女性 32 例 (58%) である。全例当院に入院し clozapine を導入した。現在 45 例 (82%) が clozapine を継続中であり、そのうち男性は 19 例である。当院の外来に 40 例 (73%) が通院中である。55 例の内訳はノバルティスファーマ社により実施された 2001 年開始の後期第 II 相臨床試験に参加した 7 例、2005 年開始の第 III 相臨床試験で 7 例、2009 年上市後の 41 例である。病型分類では、妄想型が 40 例 (73%)、緊張型が 6 例 (11%)、鑑別不能型が 6 例 (11%)、解体型 3 例 (5%) である。平均年齢±標準偏差は 41.3±11.5 歳、最低 23 歳~最高 71 歳、平均罹病期間±標準偏差は 18.8±9.8 年、最小 2 年~最大 51 年である。他の抗精神病薬治療に対する抵抗性は、反応性不良が 50 例 (91%)、耐容性不良が 5 例 (9%) である。Clozapine を導入した入院時の GAF (Global Assessment of Function-

ing)²¹⁾ 評点の平均値±標準偏差は 20.4 ± 7.7 点、最小 5 点～最大 36 点である。10 点以下が 8 例、20 点以下が 12 例、30 点以下が 29 例、40 点以下が 6 例、41 点以上は 0 例である。導入時の BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)¹⁶⁾ 総点の平均値±標準偏差は 65.2 ± 12.2 点である。糖尿病を合併し、その治療中の症例が 3 例ある。一部の症例は clozapine 導入時に本人からの同意が得られず、代諾者 (家族) の同意で clozapine を開始している。後日改めて説明し、本人の同意も得られるように努めている。

2. 方 法

後期第Ⅱ相臨床試験と第Ⅲ相臨床試験の資料、診療録およびクロザリル[®]錠 25 mg・100 mg 特定使用成績調査の調査票を用い、2012 年 10 月末までの期間で後方視的に調査した。

当院では、clozapine の導入にあたり、全例で前治療薬 (抗精神病薬) の投与を中止した後 clozapine を開始している。前治療薬 (抗精神病薬) から clozapine に切り替える際、導入時から抗精神病薬としては単剤で使用し、その後も他の抗精神病薬とは併用していない。Clozapine 導入前から使用している気分安定薬、抗パーキンソン薬、抗不安薬、睡眠薬は用量を変更せず継続している。Clozapine 治療が軌道に乗るにつれてこれらは減量、中止されることが多い。Clozapine の増量は、規定された用法「原則 3 週間かけて 1 日 200 mg まで増量する」よりもかなり緩徐に増量している症例が多数を占める。

3. Clozapine の治療成績

Clozapine の治療成績は、BPRS 総点と GAF 評点を用いて評価した。Clozapine 開始時の BPRS 総点と clozapine 開始後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の BPRS 総点の改善率について調べた。BPRS 総点の改善率は、{(開始時の BPRS 総点－開始後 n ヶ月の BPRS 総点)/開始時の BPRS 総点}×100 (%)、n=1, 3, 6, 12 として算出した。Kane, J. の報告¹¹⁾や Meltzer, H. Y. の報告¹⁴⁾にな

らい、Clozapine 開始後の BPRS 総点が開始時の BPRS 総点より 20%以上改善した症例を改善例と定義した。また BPRS 総点の改善が 0%以上 20%未満を不変例、0%未満を悪化例とし、不変例と悪化例を合わせて未改善例と定義した。

今回、clozapine の効果判定を下すためには、どれほどの期間 clozapine を継続してから判定すべきなのか明らかにする目的で、clozapine を 12 ヶ月以上継続した 33 例に特に注目した。

GAF 評点は、clozapine の導入に成功して退院できた症例について、clozapine を導入した入院の入院時の評点と退院時の評点とを比較検討した。

統計学的検定には、重複測定一元配置分散分析法 (one-factor repeated measure ANOVA)、多重比較検定 (Tukey-Kramer 法)、フィッシャーの直接確率計算法 (Fisher's exact probability test)、ウィルコクソン符号順位和検定 (Wilcoxon signed-ranks test) を使用した。Clozapine を 1 ヶ月以上継続できなかった 4 例は検定対象から除外した。Intention-to-treat 原理に基づき、残る 51 例を Full analysis Set として LOCF (last observation carried forward) を行った上で統計学的検定を行った。具体的には、3 ヶ月後の BPRS 総点は得られたが、投与期間が満たない、または投与中止となったために 6 ヶ月後以後のデータが得られていない場合、3 ヶ月後のデータを、6 ヶ月後、12 ヶ月後のデータとみなして検定した。

今回の調査は倫理的原則に則り、個人が特定されないよう配慮した。

Ⅱ. 結 果

1. Clozapine を導入した 55 例について

2012 年 10 月末までに当院で clozapine を導入した治療抵抗性統合失調症は 55 例であり、clozapine 開始時の BPRS 総点平均±標準偏差は 65.2 ± 12.2 点である。このうち clozapine を 1 ヶ月以上継続したのは 51 例 (93%) である。その 18 例 (35%) は改善例であり、clozapine 開始 1 ヶ月後に BPRS 総点が 20%以上改善している。そのうち 9 例 (18%) は 30%以上の改善である。未改善例

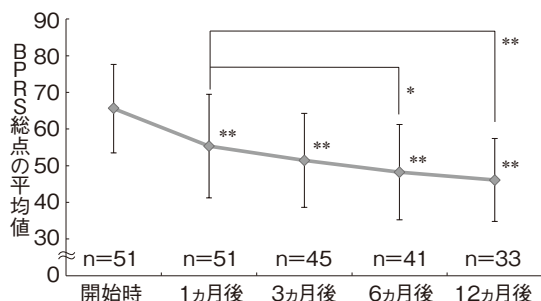


図1 Clozapine を1ヵ月以上継続できた症例のBPRS総点の平均値の推移 (n=51)

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, ANOVA, Tukey-Kramer 法
Clozapine を導入し1ヵ月以上継続できた51例をIntention-to-treat 原理に基づき, LOCF (last observation carried forward)を行った上で統計学的検定を行った。投与期間が満たないまたは投与中止となったために6ヵ月後以後のデータが得られていない場合, 3ヵ月後のデータを, 6ヵ月後, 12ヵ月後のデータとみなして検定した。Clozapine 開始時と比較し, 1ヵ月後, 3ヵ月後, 6ヵ月後, 12ヵ月後にBPRS総点の平均値は有意に減少している ($p<0.01$)。また1ヵ月後と比較して6ヵ月後 ($p<0.05$), 12ヵ月後 ($p<0.01$) もBPRS総点の平均値は有意に減少している。

は33例 (65%) であり, その内訳は4例 (8%) が悪化例で, 残る29例 (57%) は不変例である。改善例は男性5例, 女性13例である。これはclozapine を1ヵ月以上継続した男性症例の26%, 女性症例の50%である。女性が男性より早期にクロザピンに反応している傾向はあるが, 有意差は認めない (Fisher's exact probability test: $p=0.089$)。改善例と未改善例との間に年齢, 罹病期間, 入院時GAF評点には有意な差は認めなかった。Clozapine 開始1ヵ月後のclozapine用量は最小50 mg/日, 最大300 mg/日, 平均178 mg/日である。改善例の平均は176 mg/日, 未改善例の平均は179 mg/日である。未改善例のうち不変例での平均は181 mg/日, 悪化例での平均は163 mg/日である。改善例と未改善例との間でclozapine用量に有意な差は認めない。

2012年10月末までにclozapine導入後3ヵ月以上継続しているのは45例 (82%), 6ヵ月以上継続しているのは41例 (74%), 12ヵ月以上継続しているのは33例 (60%) である。BPRS総点が20%以上改善した症例数は, 3ヵ月後23例/45例

(51%), 6ヵ月後29例/41例 (71%), 12ヵ月後25例/33例 (76%) である。

Clozapine を1ヵ月以上継続できた51例についてBPRS総点の平均値の推移を図1に示す。BPRS総点平均値±標準偏差は, clozapine 開始時65.5±12.0点, 1ヵ月後55.3±14.1点, 3ヵ月後51.5±12.8点, 6ヵ月後48.3±13.0点, 12ヵ月後46.1±11.3点である。Clozapine 開始時と比較し, 1ヵ月後, 3ヵ月後, 6ヵ月後, 12ヵ月後にBPRS総点の平均値は有意に減少している ($p<0.01$)。また1ヵ月後と比較して6ヵ月後 ($p<0.05$), 12ヵ月後 ($p<0.01$) で有意に減少している。統計学的検定には, 欠損値があるためLOCFを行った上でone-factor repeated measure ANOVA, Tukey-Kramer 法を用いた。

2. Clozapine を12ヵ月以上継続している33例について

今回, clozapine の効果判定を下すためには, どれほどの期間継続してから判定すべきなのかを明らかにする目的で, clozapine を12ヵ月以上継続している33例に注目する。BPRS総点が20%以上改善した症例数を投与期間別にみると (図2), clozapine 開始1ヵ月後に12例 (36%), 3ヵ月後に18例 (54%), 6ヵ月後に24例 (73%), 12ヵ月後に25例 (76%) と投与期間が長くなるほど増加している。Clozapine 開始1ヵ月後には悪化例が2例 (6%), 不変例が19例 (58%) いたが, 12ヵ月後には悪化例0例 (0%), 不変例8例 (24%) となっている。特に12ヵ月後にはBPRS総点が40%以上改善した症例が14例 (42%) 存在する。

Clozapine を12ヵ月継続した33例のBPRS総点平均値の推移を図3に示す。この33例のclozapine 開始時のBPRS総点平均値±標準偏差は66.2±12.9点である。BPRS総点平均値は, clozapine 開始時と比較して1ヵ月後56.4±16.3点 ($p<0.05$), 3ヵ月後50.8±13.2点, 6ヵ月後46.3±12.7点, 12ヵ月後42.9±9.0点と有意 ($p<0.01$) に低下している。Clozapine 開始1ヵ月後と比較して

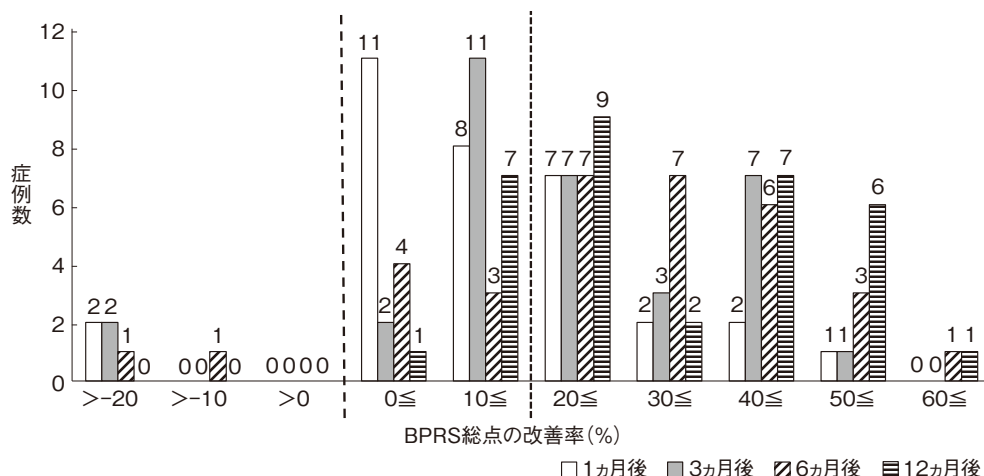


図2 Clozapine 開始後の BPRS 総点の改善率別症例数 (n=33)

Clozapine を 1 ヶ月以上継続したのは 51 例 (93%) である。その 18 例 (35%) は改善例であり、clozapine 開始 1 ヶ月後に BPRS 総点が 20% 以上改善している。未改善例は 33 例 (65%) であり、その内訳は 4 例 (8%) が悪化例で、残る 29 例 (57%) は不変例である。3 ヶ月後に 18 例 (54%) が、BPRS 総点の 20% 以上改善を得た。3 ヶ月後では不変例が 13 例 (39%)、悪化例が 2 例 (6%) である。6 ヶ月後に 24 例 (73%) が、BPRS 総点の 20% 以上改善を得た。6 ヶ月後では不変例が 7 例 (21%)、悪化例が 2 例 (6%) である。12 ヶ月後に 25 例 (76%) が、BPRS 総点の 20% 以上改善を得た。12 ヶ月後では不変例が 8 例 (24%)、悪化例が 0 例 (0%) である。特に 12 ヶ月後では BPRS 総点が 40% 以上改善した症例が 14 例 (42%) 存在する。

6 ヶ月後 ($p<0.05$)、12 ヶ月後 ($p<0.01$) に有意に低下している。これは上記の 51 例 (LOCF) の結果と同等のものである。統計学的検定に one-factor repeated measure ANOVA, Tukey-Kramer 法を用いた。

さて、clozapine を 12 ヶ月以上継続した 33 例のうち、いずれかの評価時点で BPRS 総点が 20% 以上改善したことがある症例は 27 例 (82%) である。BPRS 総点が初めて 20% 以上改善した時期がいつなのか、この 27 例について調べると表 1 が得られた。Clozapine 開始 1 ヶ月後が 12 例 (44%)、3 ヶ月後が 8 例 (30%)、6 ヶ月後が 5 例 (19%)、12 ヶ月後が 2 例 (7%) である。

3. 電気けいれん療法の併用について

当院では、clozapine 導入前に昏迷などの症状を電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) で治療した症例が 3 例ある。その他に導入後 12 ヶ月以内に、clozapine の効果が不十分なため ECT を併用した症例が 3 例ある。症例 A は導

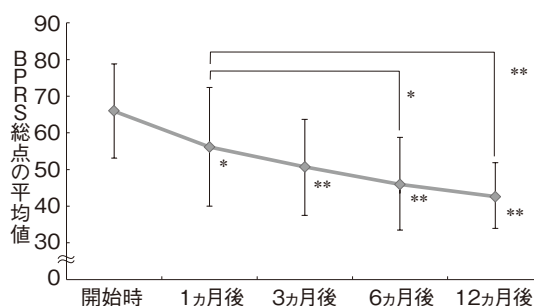


図3 Clozapine を 12 ヶ月継続した症例の BPRS 総点の平均値の推移 (n=33)

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

Clozapine を 12 ヶ月継続した 33 例の BPRS 総点平均値の推移。BPRS 総点平均値は、clozapine 開始時と比較して、1 ヶ月後 ($p<0.05$)、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後 ($p<0.01$) で有意に低下している。1 ヶ月後と比較して、6 ヶ月後 ($p<0.05$)、12 ヶ月後 ($p<0.01$) で有意に低下している。

入後の入院が 1 年を超えている²³⁾。白血球数、好中球数が低値のために clozapine を増量できずにいたため病状が不安定で昏迷や興奮を繰り返し、導入後 12 週から ECT を併用している。症例 B

表1 Clozapine を12ヵ月継続し、BPRS 総点が初めて20%以上改善した時期の比較
(Time of first response to clozapine by 20% decrease in BPRS)

Meltzer, H. Y. の報告 (n=44)				国府台病院 (n=27)			
Time of first response : months	n	%	Cumulative percentage	Time of first response : months	n	%	Cumulative percentage
1.5	20	45.5	45.5	1	12	44	44
3	11	25.0	70.5	3	8	30	74
6	3	6.8	77.3	6	5	19	93
9	6	13.6	90.9	12	2	7	100
12	4	9.1	100				

(文献14より改変)

Meltzer, H. Y. の報告によると対象85症例のうち12ヵ月clozapineを継続できたのは54例(64%)だった。そのうちの44例(81.5%)はBPRSが20%以上改善した。この44例のうちclozapine継続6週でBPRSが20%以上改善したのは半数に満たなかった。10例(22.7%)は、clozapine継続9~12ヵ月でようやくBPRSが20%以上改善した。国府台病院でclozapineを12ヵ月以上継続した33症例のうち、いずれかの評価時点でBPRS総点が20%以上改善したことがある症例は27例(82%)である。BPRS総点が初めて20%以上改善した時期がいつなのか、この27例について調べるとclozapine開始1ヵ月後が12例(44%)、3ヵ月後が8例(30%)、6ヵ月後が5例(19%)、12ヵ月後が2例(7%)である。

は、clozapine開始時のBPRS総点89点から1ヵ月後に111点と増悪し、精神運動興奮が著しいために1ヵ月後評価の後に2週間で計6回のECTを施行した。症例Cはしばしば昏迷状態に陥るため、clozapine開始後1ヵ月以内にECTを3回施行した。逆に、長年にわたりECTを施行してきた症例でclozapine導入後にECTが不要となった症例がある。導入後、全般にECT施行回数は大幅に減少している。その他、副作用のためclozapineが中止となった後にECTを行った症例が3例ある。

4. Clozapine を中止した症例について

Clozapineを導入した55例のうち、clozapineを中止した症例は臨床試験時に5例、上市後に5例の計10例である。Clozapine開始から1ヵ月経たずに4例(7%)が中止になった。中止の理由は、白血球減少、好中球減少、薬疹、空腹感であった。1ヵ月後から3ヵ月後までに2例(4%)が、同意の撤回、効果不十分で中止になった。3ヵ月後から6ヵ月後までに3例(5%)が、白血球減少、左心室収縮能低下、好中球減少で中止になった。

6ヵ月後から12ヵ月後までに1例(2%)が、同意の撤回で中止になった。この10例のうち、clozapine導入の入院中に中止したのは8例である。まだ退院に至っていないのは4例である。

5. 外来通院へ移行できた43例について

Clozapine導入に成功し外来通院へ移行できた43例について、clozapineを導入した入院の入院時のGAF評点が退院時にはどのように変化したのか図4に示す。入院時は全例GAF評点40点以下である。退院時には25例(58%)がGAF評点41点以上に改善している。入院時のGAF評点平均値±標準偏差は20.6±7.4点であり、退院時のGAF評点平均値±標準偏差は42.0±7.8点である。ウィルコクソン符号順位検定で有意差を認めた($p<0.01$)。

この43例について、clozapine導入から退院までの期間について調べた(図5)。入院18週以上5ヵ月未満が8例と最多である。原則とされる入院期間より短い18週間未満で退院した症例が19例(44%)ある。一方12ヵ月以上の入院後に退院した症例が5例(12%)ある。

外来通院へ移行できた43例のうち2例は退院後に採血を嫌い、同意撤回での中止となった。残る41例中これまでに7例が再入院した（現在再入院中1例）。再入院の理由は、病状の再燃3例（自殺企図例1例を含む）、自殺企図1例、婦人科疾患の手術目的1例、介護者の健康状態悪化のため単身では自宅での生活が困難になった2例である。一度も再入院していないのは34例である。

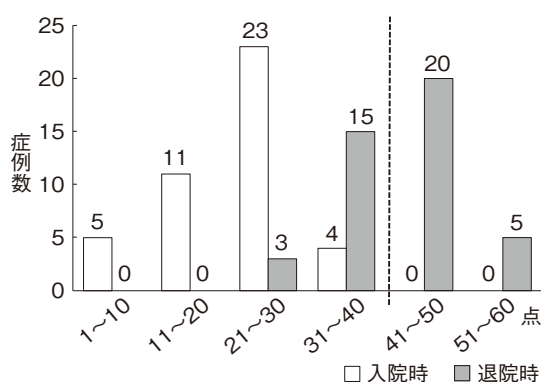


図4 Clozapine 導入で外来通院へ移行できた43例のGAF 評点の変化

Clozapine 導入に成功し外来通院へ移行できた43例について、全例GAF 評点40点以下であり、退院時には25例（58%）が41点以上に改善している。

6. 外来通院中40例のclozapine投与量と併用薬について

2012年11月現在40例が外来通院中である。この40例の2012年11月現在のclozapine投与量の平均±標準偏差は 373.1 ± 160.5 mg/日、最小75 mg/日～最大600 mg/日である。この40例についてclozapine投与量別の症例数を図6に示す。200 mg/日未満で治療を継続している症例が4例あり、2例は75 mg/日であり、もう2例が125 mg/日である。

投与期間別のclozapine投与量について調べた。投与期間が1ヵ月以上6ヵ月未満の症例の平均投与量±標準偏差は 212.5 ± 123.7 mg/日、6ヵ月以上12ヵ月未満の症例の平均投与量±標準偏差は 346.4 ± 91.8 mg/日である。12ヵ月以上継続している31例の平均投与量±標準偏差が 389.5 ± 170.6 mg/日である。

次に外来通院中の40例の2012年11月現在の併用薬について述べる。Clozapineの増強療法としてsodium valproateが5例に200～800 mg/日で使用されている。他にlithium carbonateが3例に200～600 mg/日、lamotrigineが1例に100～150 mg/日、propranololが1例に30 mg/日、clonazepamが3例に1.0～2.0 mg/日、それぞれ併用され

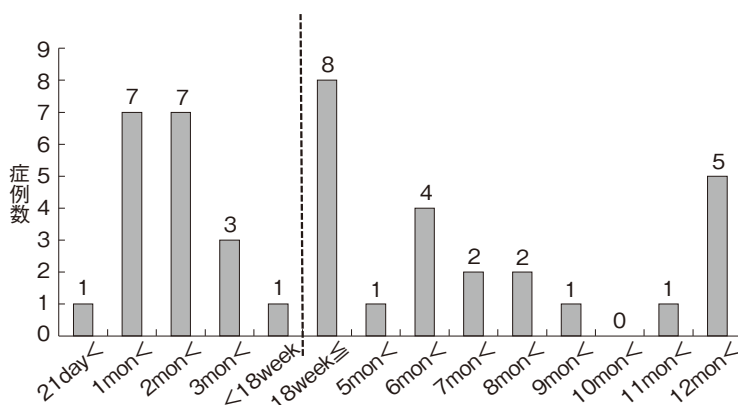


図5 Clozapine 導入から退院までの期間 (n=43)

Clozapine 導入に成功し退院できた43例について、clozapine 導入から退院までの期間について調べた。18週間未満で退院した症例が19例（44%）ある。一方12ヵ月以上の入院後に退院した症例が5例（12%）ある。

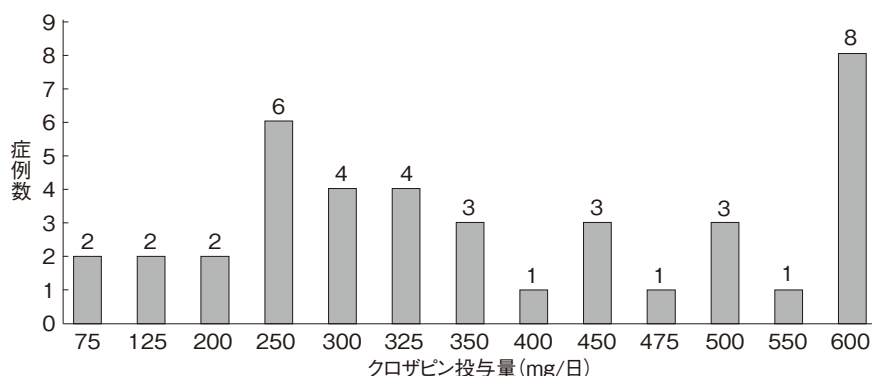


図6 外来通院中40例のclozapine投与量別症例数

2012年11月現在, 外来通院中の40例のclozapine投与量の平均±標準偏差は 373.1 ± 160.5 mg/日, 最小75 mg/日~最大600 mg/日である。200 mg/日未満で治療を継続している症例が4例あり, 2例が75 mg/日であり, もう2例が125 mg/日である。

ている。Clozapine導入1ヵ月後以降にけいれん発作, ミオクロームス発作が発現した症例Dは発作抑制のためにsodium valproate 800 mg/日, lamotrigine 100 mg/日, clonazepam 1.0 mg/日が併用され, 症例Cも同様にけいれん発作抑制のためにsodium valproate 500 mg/日, lamotrigine 100 mg/日を併用中である。上記の気分安定薬, 抗てんかん薬, β 遮断薬を併用せず, クロザピン単剤で外来治療を維持しているのは25例である。抗パーキンソン薬はbiperidenが6例に1~3 mg/日使用されている。抑うつ症状の改善を目的にsertralineが2例に50~100 mg/日で使用中である。Clozapine導入以前から続いている強迫症状の軽減を目的にclomipramineが1例に100 mg/日投与されている。その他に睡眠薬, 胃腸薬などが併用されており, 糖尿病の3症例には血糖降下剤が使用されている。

7. Clozapineの副作用について

Clozapine導入後の副作用について調べた。3例以上に認められた副作用は, 流涎過多21例, 頻脈14例, 眠気12例, 好酸球減少10例, 白血球減少10例, 好酸球増加9例, 好中球減少8例, 白血球増加8例, 体重増加8例, 体重減少6例, リンパ球減少5例, 血糖値上昇5例, 便秘5例, 嘔気5例, 肝機能障害4例, 倦怠感4例, 好中球増加3

例, 血小板増加3例, ヘモグロビン減少3例, 脱毛3例, 高血圧3例, 低血圧3例, 振戦3例, けいれん発作3例, 嘔吐3例である。重篤な副作用としては, けいれん発作3例, 自殺企図2例, 肺炎2例, 左心室収縮能低下1例, 薬疹1例, 悪性症候群1例が認められた。いずれも回復している。これまでに報告のない副作用として脱毛3例があり, いずれも女性である。糖尿病合併例3例にclozapineを導入したが, 糖尿病が悪化した例はない。新たに糖尿病を発症した例もない。臨床試験時と比べ上市後に重篤な副作用が少ない。

Ⅲ. 考 察

今回我々は, 国府台病院に入院してclozapineを導入した治療抵抗性統合失調症連続55例に対して治療成績と副作用を調査した。我々の治療成績と副作用は妥当な結果といえるのであろうか。これまでの報告と比較してみる。

1. 海外からの報告との比較

Kane, J. ら¹¹⁾は, まずhaloperidolを6週間, 平均±標準偏差 61 ± 14 mg/日投与した。haloperidolに反応しなかった症例268例をclozapine投与群126例とchlorpromazine+benztropine投与群142例の2群に分けて検討した。BPRS総点が20%以上改善という基準以外の基準も設定されている

が、clozapine 開始後 6 週時点でそれらの基準を満たす改善例が 30% あった。彼らは clozapine 開始後 2 週間で、耐容性良好ならば 500 mg/日まで増量し、その後の 4 週間は 900 mg/日まで増量可能とした。実際の clozapine の 1 日平均投与量は 1 週後に 300 mg/日、3 週後から 6 週後まで 500 mg/日から 600 mg/日であった。Clozapine を 6 週間継続できたのは 88% だった。我々の症例で clozapine を 1 ヶ月以上継続したのは 51 例 (93%) である。このうち clozapine 開始後 1 ヶ月での改善例は 18 例 (35%) である。この改善例のその時点での clozapine 用量は平均 176 mg/日と Kane, J. らの報告と比べかなり低用量である。国内臨床試験⁹⁾での clozapine 開始 4 週後での改善例は、後期第 II 相臨床試験では 41.4%、第 III 相臨床試験では 20.9% であった。我々の改善例が 18 例 (35%) であるのは、clozapine 開始 1 ヶ月後の成績として妥当なものであろう。

Azarin, J. M. ら¹⁾は、重症慢性統合失調症 93 例に clozapine を、110 例に risperidone を 12 週間投与し有効性を検討した。BPRS 総点は、投与開始時 (64.0 ± 9.9 点) であり、12 週後の BPRS の変化が -25.0 ± 12.1 点と有意に改善が認められた。Clozapine 開始 12 週後で BPRS 総点が 20% 以上改善した症例は 86.0% であり、clozapine の平均投与量 $\pm$ 標準偏差は 642 ± 212 mg/日であった。我々の症例で 2012 年 10 月末までに clozapine 導入後 3 ヶ月以上継続しているのは 45 例 (82%) である。この 45 例の clozapine 開始時の BPRS 総点平均値 $\pm$ 標準偏差は 66.1 ± 12.4 点であり、clozapine 開始 3 ヶ月後の BPRS 総点平均値 $\pm$ 標準偏差は 50.8 ± 13.1 点であり有意に改善している ($p < 0.01$) (図 1)。BPRS 総点が 20% 以上改善した症例数は、3 ヶ月後に 23 例 (51%) である。Azarin, J. M. らの症例と比較して 20% 以上改善した症例の割合が少ないのは、彼らの clozapine の平均投与量が 642 mg/日であるのに対し、我々の症例では平均投与量が 400 mg/日未満であることが影響している可能性がある。

Meltzer, H. Y. ら¹⁴⁾は、治療抵抗性統合失調症

85 例に clozapine を 12 ヶ月間投与し、1 ヶ月半、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、12 ヶ月で有効性を検討した。12 ヶ月間未満で脱落したのは 31 例であり、その内訳は 8 例が副作用で、7 例が効果不十分で、16 例は服薬遵守できずに脱落した。12 ヶ月間投与を満了できたのは 54 例 (64%) だった。この 54 例を評価対象として、BPRS 総点に 20% 以上の改善がみられた症例を反応例と定義した。反応例は 44 例 (81.5%) あった。彼らの症例は、clozapine 開始時の BPRS 総点平均値 $\pm$ 標準偏差は 50.1 ± 11.8 点である。我々の症例で clozapine を 12 ヶ月以上継続したのは 33 例である。この 33 例の BPRS 総点平均値 $\pm$ 標準偏差は 66.2 ± 12.9 点であり、Meltzer, H. Y. らの症例より重症例が多い。そのうち BPRS 総点が 20% 以上改善した症例数を投与期間別にみている (図 2)。Clozapine 開始後 1 ヶ月で 12 例 (36%)、3 ヶ月で 18 例 (54%)、6 ヶ月で 24 例 (73%)、12 ヶ月で 25 例 (76%) が改善例であり、投与期間が長くなるほど改善例の割合が増加している。Meltzer, H. Y. らの報告と同様の傾向である。

2. Clozapine の効果判定に必要な投与期間について

Meltzer, H. Y. らの反応例 44 例について、clozapine 投与開始後いつの時点で初めて BPRS 総点に 20% 以上の改善がみられたのか検討された (表 1)。その結果、投与開始後 1 ヶ月半で 20 例 (45.5%)、3 ヶ月で 11 例 (25.0%)、6 ヶ月で 3 例 (6.8%)、9 ヶ月で 6 例 (13.6%)、12 ヶ月で 4 例 (9.1%) であった。投与開始後 9 ヶ月と 12 ヶ月で 10 例 (22.7%) が初めて BPRS 総点に 20% 以上の改善がみられたことから、彼らは、効果不十分と決める前に長期間 clozapine の投与を試みる必要があると述べている。この報告には clozapine の用量についての記載がない。

我々の症例で clozapine を 12 ヶ月以上継続した 33 例のうち、いずれかの評価時点で BPRS 総点が 20% 以上改善したことがある症例は 27 例 (82%) である。BPRS 総点が初めて 20% 以上改善した時

期がいつなのか、この 27 例について調べると、clozapine 開始 1 ヶ月後が 12 例 (44%)、3 ヶ月後が 8 例 (30%)、6 ヶ月後が 5 例 (19%)、12 ヶ月後が 2 例 (7%) であった (表 1)。我々の症例からも、clozapine への反応が得られるか否かを定めるには、少なくとも 6 ヶ月間でできれば 12 ヶ月間は clozapine を投与継続してみる必要があると考えられる。

同様の報告として Breier, A. ら²⁾の報告がある。彼らは、重症度が中程度 (BPRS 総点平均±標準偏差: 36.5±10 点) で外来通院中の統合失調症 30 例に clozapine を 1 年間投与し、反応例と非反応例を識別するために必要な clozapine の投与期間について検討した。18 例 (60%) が反応例であり、そのうち 17 例 (94%) が投与 4 ヶ月で改善の基準を満たしていた。重症度が中程度で外来通院中の統合失調症患者が clozapine に反応するか否かを定めるのには、4 ヶ月投与で十分であると報告している。また BPRS 総点については、投与開始時 (36.5±10 点) と 6 ヶ月後 (32.1±7 点) とで有意差が認められたが、6 ヶ月後と 12 ヶ月後 (32.5±7 点) との比較で有意差を認めなかったと述べている。Clozapine の投与量は、6 ヶ月後には 435.3±121 mg、12 ヶ月後には 439.4±119 mg だった。我々の 33 例の clozapine 開始時の BPRS 総点平均±標準偏差が 66.2±12.9 点であるのと比較して、かなり軽症の症例を対象としているので、比較の対象とはならない。

我々の 33 例では、図 3 に示すように BPRS 総点平均値は、投与開始時と比較して 1 ヶ月後 ($p<0.05$)、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後 ($p<0.01$) に有意な改善が認められた。1 ヶ月後と比較して 6 ヶ月後 ($p<0.05$)、12 ヶ月後 ($p<0.01$) にもそれぞれ有意な改善が認められた。重症例であれば clozapine に反応するか否かを定めるのには、6~12 ヶ月の十分な投与期間が必要なのではないだろうか。

3. 国内からの報告との比較

日本への clozapine 導入後、国内からは渡邊

ら²⁴⁾が 23 例、木田ら¹²⁾が 31 例、橋本ら⁵⁾が 20 例の clozapine 使用経験を報告している。木田ら¹²⁾は、clozapine を 6~12 ヶ月投与して初めて効果が認められる症例を経験し、効果判定は 6~12 ヶ月投与を継続した後にすることが望ましいと述べている。ところで、いずれの報告も clozapine へ切り替える際に最長で 4 週間、他の抗精神病薬 (前治療薬) と clozapine を併用している医療機関からのものである。そのため開始 1 ヶ月後の評価が行われていないか^{12,24)}、行われていても⁵⁾、それは多剤併用の結果なのである。開始 1 ヶ月後の評価は、国内臨床試験⁹⁾以外では我々の報告が国内初である。国内では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^{10,13,15)}が行われており、当院も参加しているが、全体の症例集積が遅れているため、大規模な症例数の臨床報告がなされるまでには時間が必要な状況である。

4. 外来通院へ移行できた 43 例について

Clozapine 導入に成功し外来通院へ移行できた 43 例の GAF 評点の変化 (図 4) について述べる。入院時の GAF 評点平均値±標準偏差は 20.6±7.4 点であり、退院時の GAF 評点平均値±標準偏差は 42.0±7.8 点と有意に改善している。GAF で二段階の改善である。43 例中 25 例 (58%) は GAF 評点が 41 点以上に改善して外来通院へ移行できている。どの症例も全般的な機能レベルの改善が得られている。

この 43 例を入院期間別にみると、入院 18 週以上 5 ヶ月未満で外来通院に移行した症例が 8 例 (19%) と最多である。原則とされる入院期間より短い 18 週間未満で退院した症例が 19 例 (44%) ある。一方 12 ヶ月以上の入院後に退院した症例が 5 例 (12%) あり (図 5)、これは改善までに十分な日数が必要な症例である。

Clozapine を継続服用し、外来通院へ移行できた 43 例のうち 2 例は退院後に採血を嫌い、同意撤回での中止となった。残る 41 例中これまでに 7 例が再入院したが 6 例は clozapine を継続しながら

再び外来通院に移行している。2012 年 11 月現在再入院中なのは 1 例であり、40 例が外来通院中である。伊藤らは¹⁰⁾、clozapine 導入に成功し退院後 1 年を経過した 21 例について、導入前後の入院回数と入院日数を導入前後の 1 年間で比較した。その結果、導入後の入院回数は減少傾向 ($p=0.052$) にあり、導入後の入院日数は有意に減少 ($p=0.019$) したと報告している。導入後に再入院する症例があるが、入院回数と入院日数ともに減少し、医療経済の側面からも clozapine は有用であると考えられた。

5. Clozapine の投与量と併用治療について

治療抵抗性という理由で clozapine をいったん 600 mg まで増量してから、効果と副作用の兼ね合いをみながら減量し、最適な用量を探るという投与方法をしている医療機関がある⁵⁾。当院では 600 mg まで増量することなく外来通院に移行する症例が多い (図 6)。外来通院中の 40 例のうち 200 mg/日未満なのは 4 例である。2 例は、75 mg/日という低用量で病状の改善安定が得られており、残り 2 例は 125 mg/日で外来通院を続けている。外来通院中 40 例の clozapine の平均投与量±標準偏差は 373.1 ± 160.5 mg/日 (最小 75 mg/日～最大 600 mg/日) である。投与期間別では、この 40 例中 12 ヶ月以上 clozapine を継続している 31 例の平均投与量±標準偏差は 389.5 ± 170.6 mg/日である。Clozapine の導入に成功し外来通院に移行してからも緩徐に増量していくことが少なくない。低用量で早期に改善する症例にとって、さらなる改善を目指して 600 mg/日まで増量するのは副作用発現の危険性から避けたいものである。短期間で無理に 600 mg/日まで増量し病的体験を撲滅 (eradication) しようとするあまり、何らかの副作用で clozapine が中止になることを我々は最も怖れている。Mizrahi, M. の報告¹⁷⁾のように、幻覚や妄想などの症状が残存しても、それを疎遠化 (detachment) することが、まず治療目標となるのではないだろうか。最終的に全症例が寛解することを願ってはいるが、

Nielsen, J.¹⁸⁾ は、clozapine に反応しないと決定するためには、少なくとも 12 週間は clozapine の血中濃度が 350～420 ng/mL に達していることが必要だと述べている。また治療効果が不十分の場合には、耐受性を考慮しながら、clozapine を緩徐に増量すべきであるという。増強療法として ECT, lamotrigine, 他の抗精神病薬併用を挙げているが、エビデンスは乏しいとしている。原則として clozapine を単剤で使用するものとされている日本では、ECT や lamotrigine を併用することになる。今回の 55 例の中にも、ECT を併用して部分的な改善が得られ、clozapine を継続することで病状がさらに好転し外来通院に移行した 2 例 (症例 B, C) がある。一方、lamotrigine 併用例はどの程度効果があつたのか今のところ判然としない。

稲垣⁸⁾によると、日本では新規薬が単剤で使用される率は 24.4～27.2% 程度で、従来型抗精神病薬と併用される頻度が極めて高く、その結果、継続的に抗パーキンソン薬が併用される率は 69.1～71.8% と海外より著しく高いとのことである。我々の症例では、抗パーキンソン薬として biperiden が 6 例 (14%) に 1～3 mg/日使用されている。これは clozapine 導入前から使用していたものを継続している症例が多い。導入後に抗パーキンソン薬をやめられる症例が大多数である。これも clozapine の良さである。

6. Clozapine の副作用について

Clozapine は幅広い受容体親和性を持っており、複数の薬理作用を同時に現す薬剤である^{7,22)}。そのため副作用也多岐にわたり²⁰⁾、無顆粒球症、心筋炎、高血糖、けいれん発作、流涎過多、腸閉塞、起立性低血圧、頻脈、傾眠など様々である。国府台病院で clozapine を中止せざるを得なかった副作用は、白血球減少 2 例、好中球減少 2 例、心嚢液貯留による左心室収縮能低下 1 例、薬疹 1 例、(強烈な) 空腹感 1 例である。Azorin, J. M. ら¹⁾ は、risperidone に比べ clozapine ではけいれん発作、めまい、流涎過多、頻脈、眠気が有意に高頻

度であったと報告している。けいれん発作は clozapine を投与した 136 例中 12 例 (8.8%) に発現した。このうち 10 例は 600 mg/日を超える clozapine が投与されていた。橋本ら⁵⁾は 20 例中 5 例 (25%) にてんかん発作があったと報告している。我々の症例でけいれん発作を生じたのは 3 例 (5%) である。Raja, M.²⁰⁾は、clozapine 関連けいれんを予防するために、低用量で治療を開始してゆっくりと増量し、治療効果のある必要最低限の用量で維持することを推奨している。また、複雑な多剤併用を避け、薬剤を一度に大量に投与することによる血中濃度の急峻な上昇を避けることも推奨している。Nielsen, J.¹⁸⁾らの報告も、緩徐に増量していくことを推奨している。ゆっくりと増量すれば副作用を軽減することができて、必要最低限の clozapine 用量で治療効果が得られると述べている。我々の症例にも当てはまる。臨床試験時と比べ上市後に重篤な副作用が少ないのは、clozapine の使用経験を積んできた結果ともいえる。

各副作用への対策は、成書に詳しい^{7,22)}。副作用対策には、看護師の積極的な関与が必要である⁶⁾。当院では精神科の看護師全員が講習会を受講し、CPMS コーディネート業務担当者として CPMS に登録しており、副作用の対処などの知識を共有している。併せてクロザリル管理薬剤師が服薬指導を行っている。副作用の早期発見のために医師・看護師・薬剤師間で連絡を密に行うことが必要である。心電図検査を入院中は毎月 1 回実施している。心電図異常などがあつたら、循環器専門医へ診察を依頼している。外来では 3~6 ヶ月ごとに実施している。これは QTc 延長が懸念される他の薬剤と同じ頻度である。脳波は clozapine 開始時と 300 mg 程度に増量した際に検査しておく。血糖値測定は CPMS の規定に従って実施する⁷⁾。Clozapine 導入後しばらくの間は、白血球数・好中球数に問題があれば、精神症状を観察しながらプロトコールよりかなり緩徐に増量していく。ゆっくり増量すれば、悪心、起立性低血圧、頻脈、肝機能異常、脳波異常なども起きにくい。増量せずに投与量一定で維持すべきときもある。いった

ん減量すべきときもある。とにかく緩徐に増量していくのが肝要である。

7. Clozapine の普及について

Clozapine への反応が部分的であっても、clozapine を継続する症例は少なくない。Clozapine は他の抗精神病薬と比べ錐体外路症状が少ないので、精神症状の改善が部分的であっても ADL や QOL の向上に役に立っているようである。また、clozapine には自殺予防の効果や多飲水、水中毒の改善に有効な場合³⁾がある。こうした症例に積極的に導入していきたい。

Clozapine の普及には、渡邊ら²⁴⁾が主張するように CPMS 規定の緩和が望まれる。Clozapine 導入後 1 年もしくは 2 年の間、白血球数と好中球数に問題がなければ、4 週 1 回の血液モニタリングで可となることを期待している。

秋田大学、千葉大学、藤田保健衛生大学、大阪大学⁵⁾、東京女子医科大学などの大学病院が中核となり単科精神科病院との医療連携で clozapine を使用している。こうした医療連携が全国各地にできあがれば、clozapine は使いやすくなるであろう。しかし残念なことに年々精神科病床を有する総合病院から精神科病床がなくなっていく。Clozapine の普及のためには総合病院精神科の存続が必要である。

医療観察法病棟での clozapine 使用経験¹²⁾が報告されており、良好な治療成績である。通院処遇後に clozapine を継続していくためには、医療観察法の指定通院医療機関がもれなく CPMS 登録されることが望ましいであろう。遠方の病院へ頻繁に通うのは、長続きしないことが多いからである。

医療観察法では治療反応性が問題になるが、成年後見制度や障害年金の審査でも障害の判定に clozapine 使用歴が問われる時代が来るのかもしれない。

おわりに

国府台病院に入院して clozapine を導入した治

療抵抗性統合失調症連続 55 例について、clozapine 導入から 12 ヶ月後までの期間に注目して、clozapine の治療成績と副作用について述べた。Clozapine の 12 ヶ月を超える長期効果や clozapine の自殺予防効果、水中毒への治療効果などについては、今後改めて報告する予定である。我々は、clozapine はゆっくり増やして、長く使ってみて真価が現れる薬だと考えている。

この報告の一部は、第 108 回日本精神神経学会学術総会（札幌）の一般演題で発表したものである。

この報告に関して、ノバルティスファーマ株式会社との間に利益相反はない。

謝 辞 各症例の担当医となるなど、診療データの収集に協力していただいた国府台病院精神科の佐竹直子、水田康彦、草西俊、吉田衣美、佐藤護、安川明香、三浦正史、吉見太朗、久岡哲也、岡元誠子、石井千博、中野知恵子、中島常夫の各先生方に心より感謝申し上げる。

文 献

- 1) Azorin, J. M., Spiegel, R., Remington, G., et al.: A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158 ; 1305-1313, 2001
- 2) Breier, A., Buchanan, R. W., Irish, D., et al.: Clozapine treatment of outpatients with schizophrenia : Outcome and long-term response patterns. *Hosp Community Psychiatry*, 44 ; 1145-1149, 1993
- 3) 榎本哲郎, 安井玲子, 伊藤寿彦ほか: Clozapine が水中毒に有効だった 1 例. *臨床精神薬理*, 8 ; 2080-2083, 2005
- 4) 福井 進, 高室昌一郎: W-801 (Clozapine) の臨床的検討. *新薬と臨床*, 22 ; 49-64, 1973
- 5) 橋本亮太, 山森英長, 安田由華ほか: 統合失調症入院プログラムにおける治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の有用性. *臨床精神薬理*, 15 ; 1841-1855, 2012
- 6) 畑 由美子: 安全な服薬管理のために看護師は何をしているか. *精神看護*, 15 ; 8-24, 2012
- 7) 稲垣 中, 伊藤寿彦, 榎本哲郎: 第 4 章 新規抗精神病薬の薬理, 臨床応用, A クロザピン. 抗精神病薬完全マスター (中村 純編). 医学書院, 東京, p.52-73, 2012
- 8) 稲垣 中: 抗精神病薬多剤大量投与の是正と QOL. *精神経誌*, 114 ; 702-707, 2012
- 9) 石郷岡 純: Clozapine の国内臨床試験の総括. *臨床精神薬理*, 12 ; 1319-1347, 2009
- 10) 伊藤寿彦, 榎本哲郎, 塚田和美: Clozapine 治療の費用効果の検証. 厚生労働科学研究費補助金 (障害者対策総合研究事業) 22-精神一般-010 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, 総括・分担研究報告書. p.99-102, 2012
- 11) Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., et al.: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry*, 45 ; 789-796, 1988
- 12) 木田直也, 大鶴 卓, 福田貴博ほか: クロザピンの有効性とその臨床的意義. *精神医学*, 54 ; 1145-1150, 2012
- 13) 黒木俊秀: クロザピン臨床データ WEB 登録システムの構築: 厚生労働科学研究費補助金 (障害者対策総合研究事業) 22-精神一般-010 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, 総括・分担研究報告書. p.103-108, 2012
- 14) Meltzer, H. Y.: Dimensions of outcome with clozapine. *Br J Psychiatry Suppl* (17) ; 46-53, 1992
- 15) 三國雅彦: クロザピン臨床データの調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 (障害者対策総合研究事業) 22-精神一般-010 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, 総括・分担研究報告書. p.9-14, 2012
- 16) 宮田量治, 藤井康男, 稲垣 中ほか: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) 日本語版の信頼性の検討. *臨床評価*, 23 ; 357-367, 1995
- 17) Mizrahi, M., Bagby, R. M., Zipursky, R. B., et al.: How antipsychotics work : The patients' perspective. *Prog Neuro-Psycho & Bio Psychiatry*, 29 ; 859-864, 2005
- 18) Nielsen, J., Damkier, P., Lubin, H., et al.: Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 123 ; 411-422, 2011
- 19) ノバルティスファーマ: 治療抵抗性統合失調症薬 クロザリル®錠 25 mg・クロザリル®錠 100 mg 添付文書, 2010 (http://www.novartis.co.jp/product/clo/pi/pi_clo.pdf)
- 20) Raja, M.: Clozapine safety. 35 years later. *Current Drug Safety*, 6 ; 164-184, 2011
- 21) 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸訳: DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版. 医学書院, 東京, 2007
- 22) Taylor, D., Paton, C., Kapur, S.: The Maudsley

Prescribing Guidelines 10th ed. Informa Healthcare, London, p.9-122, 2009

23) 安井玲子, 関根慶輔, 安川明香ほか: 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, 2012

24) 渡邊治夫, 澤 温, 谷水知美ほか: 治療抵抗性統合失調症に対する clozapine 使用の現状と問題点. 臨床精神薬理, 14 ; 1615-1624, 2011

Clinical Experience with Clozapine in 55 Cases of Treatment-resistant Schizophrenia

Tetsuro ENOMOTO, Toshihiko ITO, Keisuke SEKINE, Reiko YASUI, Yuko ASHIZAWA,
Yoriyasu UJU, Tatsuro HAYAKAWA, Kazumi TSUKADA

Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine

Up until October 2012, Kohnodai Hospital had introduced clozapine treatment for 55 cases of treatment-resistant schizophrenia. In all cases, previous antipsychotic medication was discontinued the day before clozapine administration began. Of the 55 cases, 45 (85%) are continuing clozapine administration, and 40 cases (73%) are receiving outpatient treatment. The average dose of clozapine was 373.1 mg/day (SD : 160.5). Clozapine was administered for a month or more in 51 cases (93%). BPRS scores improved 20% or more in a month's administration of clozapine in 18 of the cases (35%). The average clozapine dose in the improvement cases was 176 mg/day. The average BPRS score had significantly decreased from the baseline at months 1, 3, 6, and 12 after the start of clozapine administration. Of the 33 cases receiving clozapine treatment for 12 months or more, BPRS improved 20% or more in 27 (82%). BPRS improved 20% or more for the first time after clozapine administration within a month in 12 cases (44%), 3 months in 8 cases (30%), 6 months in 5 cases (19%), and 12 months in 2 cases (7%). These results suggest that clozapine should be administered continuously for over 6 months at the least and 12 months if possible to evaluate the efficacy of clozapine treatment. Of the 43 cases receiving outpatient clozapine therapy, the average GAF score improved significantly from the time of ward admission to discharge (20.6 and 42.0, respectively). Clozapine had to be discontinued in 2 cases of leukopenia, 2 cases of neutropenia, 1 case of reduced left ventricular ejection due to pericardial effusion, 1 case of drug eruption, and 1 case of marked hunger. When introducing clozapine for treatment-resistant schizophrenia, it is important to administer it as a monotherapy, slowly increase the dosage to reduce side effects, and achieve a treatment effect at the minimum required dosage.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : treatment-resistant, schizophrenia, antipsychotic, clozapine, side effects>
