



本邦でクロザピンが治療抵抗性統合失調症に対しての適応を得てから10年という年月が経った。これまで本誌はクロザピンに関する話題を頻回に取り上げ、クロザピンの適正使用と普及に寄与してきた。

治療抵抗性の定義は大きく2種類に分けられる。反応性不良と忍容性不良である。反応性不良とは忍容性に問題がない限り、2種類以上の十分量の抗精神病薬（クロロプロマジン換算600mg/日以上で、1種類以上の非定型抗精神病薬）を十分な期間（4週間以上）投与しても反応がみられなかった場合である。忍容性不良とは非定型抗精神病薬のうち、2種類以上による単剤治療を試みたが、以下のいずれかの理由により十分に増量できず、十分な治療効果が得られなかった場合である。また、本邦では世界的にみて遅れての導入であった。この理由として日本人に顆粒球減少症が多いという思い込みや、万が一無顆粒球症を起こした場合の対処が精神科医にとれるのかという不安からであったと思われる。そういう不安を取り除くため世界各国で行っているクロザリル患者モニタリングサービス（Clozaril Patient Monitoring Service : CPMS）というシステムが導入された。採血するたびに検査結果を登録し、基準をクリアしないと処方できないというルールになっている。その他、施設基準やクロザピン登録医の要件など何重ものハードルがあり、クロザピンは簡単には処方できないという精神的障壁が精神科医のなかで作り上げられた。また製薬メーカーが積極的にプロモーションしなかったという側面もあるかもしれない。最近になり厚生労働省もクロザピンを普及させるための研究班を作り、活動している。どういう障壁があり、どのように解決していくのかが議論されている。そこで千葉県と栃木県で医療施設にアンケート調査を行ったところ、クロザピンを病院で導入しない一番の理由は血液内科との連携の難しさにあった。実は血液内科との連携がとりやすいように徐々にレギュレーションが緩められているのだが、情報をアップデートしていないと昔の厳しいレギュレーションのままだと思い込み、あきらめている施設も多いのではと推測される。本邦に治療抵抗性統合失調症患者は20~30万人いると想定されている

が、現在CPMSに登録されているのは15,000人くらいで、まだまだ登録者が少ない。

繰り返すが、導入時に白血球の少ない患者にはクロザピンは使用できない。本邦では白血球数4,000/ μ L以上あることが求められる。米国では遺伝的に白血球の少ない人種がいるので、その人たちには多少白血球が少なくてもクロザピンが使えるようになっている。リチウムには白血球増多の副作用があり、日本ではクロザピンを使用したとき白血球減少を予防するためリチウムが併用されることが多い。意外にも海外ではそのような傾向はないようだ。さらには採血直前に運動してもらい、一過性に白血球数を上げるという姑息なことをしている医療機関もあるようだが、これはどうしてもクロザピンを継続して使用したいという主治医の思いからであろう。

クロザピンを使用するときは原則的に他の抗精神病薬との併用を禁じている。前薬は1ヵ月以内に漸減中止する。しかも、採血して検査結果を確認しながら漸増する。薬物治療の教科書のような処方の方を追求しているようにみえるが、これが諸外国では当たり前であり、多剤併用が当たり前の時代に医師になった私には挑戦的であり、理想形でもある。抗精神病薬との多剤併用は禁じられているが、抗精神病薬以外の薬剤に対しては制限がかかっていない。そのため、情動安定薬や抗うつ薬、抗不安薬や睡眠薬の併用がどのようにになっているのか気になるところである。海外のコホート調査によるとクロザピンとアリピプラゾールの併用患者で再入院率が少ないというデータもあるが、薬物相互作用の観点からはできるだけ薬剤は単純化するほうが安全で、薬効も評価しやすい。

最後に、海外では薬物治療を始めて2剤目で効果がない場合、3剤目にはクロザピンを使用する傾向がある。そのほうが長期予後が良いらしい。本邦でも初発の患者に対して3剤目あるいは4剤目にはクロザピンを進める薬物治療アルゴリズムが作成されている。さまざまな副作用に留意する必要はあるが、このような流れに乗り、もっと積極的にクロザピンを活用してほしい。

古郡規雄