

平成28年度 学 位 論 文

論 文 題 目

〈邦 文〉

治療抵抗性統合失調症患者のリハビリーを
目指したクロザピンの使用における副作用対策
に関する研究

〈欧 文〉

Research for countermeasures to side
effects in the use of clozapine on patients
with refractory schizophrenia aiming to
recover

名城大学大学院 薬学研究科 薬学専攻 博士課程

氏 名

竹内 一平

本論文は、次の報告内容を総括したものである。

1. Ippei Takeuchi, Tatsuyo Suzuki, Taro Kishi, Daisuke Kanamori, Manako Hanya, Junji Uno, Kiyoshi Fujita, Hiroyuki Kamei
Effect of Scopolamine Butylbromide on Clozapine-induced Hypersalivation in Schizophrenic Patients: A Case Series
Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 13, 109-112 (2015)
2. Ippei Takeuchi, Taro Kishi, Manako Hanya, Junji Uno, Kiyoshi Fujita, Hiroyuki Kamei
Effect of Adenine on Clozapine-induced Neutropenia in Patients with Schizophrenia: A Preliminary Study
Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 13, 157-162 (2015)
3. Ippei Takeuchi, Manako Hanya, Junji Uno, Yuhei Amano, Keiko Fukai, Kiyoshi Fujita, Hiroyuki Kamei
A Questionnaire-based Study of the Views of Schizophrenia Patients and Psychiatric Healthcare Professionals in Japan about the Side Effects of Clozapine
Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 14, 286-294 (2016)
4. Ippei Takeuchi, Manako Hanya, Junji Uno, Kiyoshi Fujita, Hiroyuki Kamei
Effectiveness of the Repeated Administration of Scopolamine Ointment on Clozapine-induced Hypersalivation in Patients with Treatment-resistant Schizophrenia: A Preliminary Study
Asia-Pacific Psychiatry, in press (2017)

目次

序論	1 頁
第 1 章	
クロザピン服用患者への服薬支援のための意識調査	3 頁～16 頁
緒言	3 頁
方法	3 頁
結果	8 頁
考察	15 頁
小括	16 頁
第 2 章	
クロザピン誘発性顆粒球減少症に対する白血球減少症治療薬アデニンの有効性の検討	17 頁～25 頁
緒言	17 頁
方法	18 頁
結果	19 頁
考察	24 頁
小括	25 頁
第 3 章	
クロザピン誘発性唾液分泌亢進に対するブチルスコポラミンの有効性と安全性の評価	26 頁～31 頁
緒言	26 頁
方法	27 頁
結果	28 頁
考察	30 頁
小括	31 頁
第 4 章	
クロザピンによる唾液分泌亢進に対するスコポラミン軟膏の効果	32 頁～41 頁
緒言	32 頁
方法	32 頁
結果	35 頁
考察	40 頁
小括	41 頁
総括	42 頁
謝辞	44 頁

引用文献・	45 頁
参考資料・	51 頁

序 論

精神疾患患者は、2011 年には 320 万人を超え、4 大疾病（がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病）のそれぞれの患者数を上回った。これにより、精神疾患の重点的な対策が不可欠となり、2013 年度より 4 大疾病に新たに精神疾患を加えて、「5 大疾病」とする方針が決定された。一方、我が国は「精神衛生法」（1950 年制定）により精神科の病床数を大幅に増床し、精神疾患患者を精神科病院に隔離する政策を続けてきた。その結果、2005 年には精神科病床数は、世界で最も多い 35.4 万床となった。精神疾患の中でも特に統合失調症は、1 年以上の長期入院患者の半数以上を占めている。この統合失調症患者が長期入院に至るのは、統合失調症の治療の困難さに加え、これまでの我が国の政策が「社会的入院」を生み出してきたことが原因と考えられている。厚生労働省は、この状況を変えるべく 2004 年に「精神保健福祉改革ビジョン」を提示し、「入院療法中心から地域生活中心へ」の基本方針により、精神科病床数の削減に取り組んできたが、わずかな削減に留まっているのが現状である。

統合失調症患者の多くは症状が緩徐かつ段階的に現れ、その代表的な症状として、1) 幻覚、妄想、支離滅裂等の陽性症状、2) 感情の平板化、会話の貧困、意欲欠如等の陰性症状、及び 3) 注意、記憶及び問題解決能力の障害となる認知機能障害が挙げられる¹⁾。主に 10 代後半～30 代半ばの間に発症し、生涯有病率は約 0.3～0.7%と推定される¹⁾。疾患の経過は、焦りや不安感、気力の減退、不眠などの症状が出現する前兆期、症状が活発で幻覚妄想が出現する急性期、治療により急性期の症状が改善していく一方で、将来に対する不安や焦りを感じやすい安定化期、安定を取り戻し、長期的な治療が行われる安定期に分類される。

統合失調症治療の長期目標は、再発の防止や生活の質（quality of life ; QOL）の向上、さらにはその先にあるリカバリーを目指すことにある。リカバリーとは、精神疾患の破滅的影響を乗り越えて成長しながら、自身の人生における新たな意味と目的を見出すことである^{2,3)}。リカバリーを目指すためには、精神症状の改善や再発を防止することが重要であり、これには抗精神病薬を中心とした薬物療法が不可欠である。1950 年代に、クロルプロマジン（chlorpromazine ; CP）やハロペリドールなどのいわゆる第一世代抗精神病薬が出現し、その後、1990 年代以降リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾールなどの第二世代抗精神病薬が次々と導入されてきた。さらに、これら第二世代抗精神病薬は錠剤に加え、口腔内崩壊錠、持続性注射剤など剤形の治療選択肢が増え、現在では長期治療を見据えた患者の精神症状と服薬アドヒアランスの維持・向上を考慮した治療が可能となった。しかしながら、十分な第二世代抗精神病薬の使用にも関わらず 20～30%の患者は治療効果が得られないとの報告⁴⁾があり、特に、1) 2 種類以上の十分量の抗精神病薬を 4 週以上投与しても反応がみられない者、2) 錐体外路症状などの出現により治療に十分な用量まで増量ができず、十分な治療効果を得られない者は、治療抵抗性統合失調症と診断を受ける。この治療抵抗性統合失調症の治療薬として、唯一クロザピン（clozapine ; CLZ）が存在する。治療抵抗性統合失調症の治療薬である CLZ は、1958 年に合成され、1969 年にオーストリア

で承認されて以降、世界各国に広がったが、1975年にフィンランドにおいて、CLZ投与患者16例に無顆粒球症が発現し8例が死亡したこと^{5,6)}から、多くの国で販売停止または開発中止の措置がとられた。その後、1988年に米国のKane⁷⁾らが実施したCLZの治療抵抗性統合失調症に対する臨床試験の結果から、CLZによる治療のベネフィットがリスクを上回ると判断された。これに伴い血液検査を厳格に行うという条件下でCLZは世界的に普及し、本邦でも2009年に上市され、現在では治療抵抗性統合失調症の世界的な標準療法となった。しかしながら、我が国では市販後7年経過した現在でもCLZの使用患者数は4,427例(2016年5月末時点)と少数に留まっている。治療抵抗性統合失調症の患者数が2~5万人と推定されていることから、CLZの使用は十分でないことが指摘されている。この理由の一つに、CLZは治療効果に優れているにもかかわらず、無顆粒球症という重篤な副作用が存在するため、その使用が躊躇されていることが挙げられる⁸⁾。安西ら⁹⁾は「重症慢性入院患者に関する調査」を行い、CLZ適応基準に合致しているがCLZ治療を行っていない理由の約40%が無顆粒球症の副作用のリスクであることを報告しているが、多くの問題点を抱える我が国の精神科治療においてCLZ治療の普及が強く望まれている。一方で、CLZ治療で認識されている問題点は、医療従事者の意見によるものであり、CLZ服用患者自身の意見によるものではない⁸⁾。CLZ服用患者と医療従事者双方のCLZ治療における問題点に対する認識に相違あれば、CLZ治療の障害になるものと思われる。

本研究はCLZの副作用の実際の問題点を把握し、その副作用対策について検討を行うことにより、治療抵抗性統合失調症患者のリカバリーを目指した治療支援の構築を目的とした。

第1章では、CLZ治療の問題点を患者と医療従事者双方の立場から明らかにするために、CLZ服用患者と医療従事者に対してCLZ治療における問題点の意識調査を行い、CLZ服用患者では唾液分泌亢進が、医療従事者では無顆粒球症がそれぞれCLZ治療の重要な問題点であることを明らかにした。

第2章では、CLZによる顆粒球減少に対するアデニンの有効性と安全性を明らかにした。

第3章では、CLZによる唾液分泌亢進に対するブチルスコポラミン臭化物の経口投与による有効性と安全性の検討を行い、その有効性が確認されたが、安全性に関する問題が明らかになった。

第4章では、第3章で明らかになったブチルスコポラミン臭化物の問題点を改善するため、CLZによる唾液分泌亢進に対するスコポラミン軟膏の局所塗布による検討を行った。

以上の知見から、CLZ治療では無顆粒球症と唾液分泌亢進が問題となることが明らかとなり、アデニンの併用使用や唾液分泌亢進に対する対策の普及の必要性を示唆した。医療従事者がCLZ治療の特徴的な副作用の実態を認識し、適切に対処することは、治療抵抗性統合失調症患者のCLZ治療に対する主観的満足度を向上させ、これがリカバリーにつながり、ひいては我が国の精神科治療の発展に大いに貢献できるものとする。

第1章 クロザピン服用患者への服薬支援のための意識調査

【緒言】

クロザピン (clozapine ; CLZ) は、治療抵抗性統合失調症患者に唯一適応の薬剤であり、その有効性が期待されている。しかしながら、我が国で市販後 7 年経過した現在でもその使用患者数は 4,727 例 (2016 年 5 月末時点) と少なく、治療抵抗性統合失調症の患者数が 2~5 万人と推定されていることから CLZ の普及は十分ではない。この理由の一つとして、CLZ が重篤な副作用である無顆粒球症を誘発することが挙げられる⁸⁾。本邦においても安西ら⁹⁾は「重症慢性入院患者に関する調査」を行い、CLZ 適応基準に合致しているにも関わらず、CLZ 治療が行われていない理由の約 40%が無顆粒球症などの副作用のリスクであることを報告している。

Nielsen ら⁸⁾は、患者を対象とせず、医師を対象とした CLZ の副作用アンケート調査を報告している。この結果によると、医師は、CLZ 服用患者が不満を訴えると思われる副作用と医師自身が問題視すると考える副作用との間で、認識の相違が生じていることを指摘している。すなわち、医師は、CLZ 服用患者の立場であれば、唾液分泌亢進など主観的な症状を問題視すると考えるのに対し、医師の立場であれば、無顆粒球症といった客観的な症状を重視するという認識を示した。また、Hodge ら¹⁰⁾は CLZ の使用患者と医師を対象に CLZ の副作用に関するアンケート調査を行い、両者の最も問題となる副作用は、唾液分泌亢進であることを報告した。しかし、この調査において使用された評価尺度は本来パーキンソン病患者に用いる評価スケールである the Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (LUNSERS) であったことから、錐体外路障害の出現が少ないと言われている CLZ の副作用^{11, 12)}を評価する上で適切ではない。

そこで、本章では CLZ 服用患者と医療従事者 (医師及び薬剤師) の両者を調査対象として CLZ の副作用に関する意識調査を行い、CLZ 治療の問題点を明らかにするとともに、その有効性、安全性、満足度及び必要性についての調査を行った。

【方法】

1. 対象者

本調査では、106 名の CLZ 服用患者及び 120 名の医療従事者を対象とし、文書による同意が得られた CLZ 服用患者 100 名及び医療従事者 104 名 (CLZ 治療経験者 57 名、CLZ 非治療経験者 47 名) にアンケート調査を実施した。対象患者は、2014 年 2 月から 2015 年 8 月までの間に桶狭間病院 藤田こころケアセンター、各務ヶ原病院、沼津中央病院で治療中の外来及び入院患者で、少なくとも 1 ヶ月以上 CLZ 治療を継続している者とした。医療従事者は、全国の精神科の病院に勤務する医師及び薬剤師を対象とした。なお、本研究は桶狭間病院 藤田こころケアセンターの倫理委員会の承認を得ており、対象者には十分なインフォームド・コンセントを行い、プライバシーに関する守秘義務を遵守し、匿名性の保持に十分に配慮した。

2. 方法

2-1. アンケート

薬剤師が、CLZ 服用患者に患者用アンケート（図 1）及び Drug Attitude Inventory short form (DAI-10)¹³⁾（参考資料 1）、Schedule for Assessment of Insight の日本語版（SAI-J）¹⁴⁾（参考資料 2）の評価を実施した。その際、認知機能障害により自記式での情報収集では真意とは別の回答が行われる可能性を考慮し、薬剤師が聞き取り形式で行った。医療従事者に対しては、医療従事者用アンケート用紙（図 2）を配布して自記式で回答を得た上で、回収した。

アンケートの項目は、Nielsen ら⁸⁾の調査項目を参考に作成し、CLZ 服用患者と医療従事者の両者において CLZ に対する認識の程度を明らかにすることを目的として「有効性」、「安全性」、「満足度」、「問題点」、「必要性」の 5 項目からなる設問を設定した。

本章では、便宜上患者アンケートの項目は、問 1 を Patients Question (PQ) 1、問 2 を PQ2、問 3 を PQ3、問 4 を PQ4、問 5 を PQ5 及び問 6 を PQ6 とした。また、医療従事者用アンケートの項目は、問 1 を Healthcare Professionals Question (HP Q) 1、問 2 を HPQ2、問 3 を HPQ3、問 4 を HPQ4、問 5 を HPQ5 及び問 6 を HPQ6 とした。

アンケートは、PQ1 と PHQ1 を「有効性」、PQ2 と PHQ2 を「安全性」、PQ3 と PHQ3 を「満足度」、PQ4、PQ5、PHQ4、PHQ5 を「問題点」、PQ6 と PHQ6 を「必要性」の 5 項目に分類した。

また、患者用アンケートにおける問題点の項目と医療従事者用アンケートの問題点の項目は、患者が医療用語を理解できない可能性を考慮して、それぞれの理解度に合わせた表現でアンケートを作成した。このため、本章ではアンケート項目の表現は医療従事者用アンケートで用いた表現を用いた。以下に、患者用アンケート表記と医療従事者用アンケート表記の対応を示す。患者用アンケート表記の「白血球数の減少、好中球数の減少」は医療従事者用アンケート表記の「無顆粒球症」、「心筋症(心臓の病気)」は「心筋症」、「定期的な採血」は「血液モニタリング」、「糖尿病(血糖値の上昇)」は「糖尿病」、「眠気」は「過鎮静」、「唾液分泌亢進(よだれ)」は「唾液分泌亢進」、「吐き気」は「悪心・嘔吐」とした。なお、「体重増加」及び「精神症状の悪化」、「めまい」、「便秘」、「その他」は患者用アンケートと医療従事者用アンケートで同一の表現を用いた。

「治療抵抗性統合失調症治療薬クロザピンの副作用に対する印象の実態調査」

現在、服用されている抗精神病薬のクロザピンについての質問です。

クロザピンの説明

- 治療抵抗性の統合失調症について
- 治療抵抗性の統合失調症の患者様に用いることができる薬剤であることについて
- 血液モニタリングがあることについて
- 副作用の発現のリスクについて

問 1. クロザピンによる治療は、どの程度効果があると思いますか。 問 5. クロザピンによる治療で、心配なことは何ですか。

を 1 つ チ ェ ッ ク	あ て は ま る 項 目
	☐ 大変効果がある ☐ 大体効果がある ☐ どちらとも言えない ☐ あまり効果がない ☐ まったく効果がない

す べ て を チ ェ ッ ク	あ て は ま る 項 目
	☐ 白血球数の減少、好中球数の減少 ☐ 心筋症(心臓の病気) ☐ 定期的な採血 ☐ 糖尿病(血糖値の上昇) ☐ 体重増加 ☐ 眠気 ☐ 唾液分泌亢進(よだれ) ☐ 精神症状の悪化 ☐ めまい ☐ 吐き気 ☐ 便秘 ☐ その他()

問 2. クロザピンによる治療は、どの程度安全であると思いますか。

を 1 つ チ ェ ッ ク	あ て は ま る 項 目
	☐ 大変安全である ☐ 大体安全である ☐ どちらとも言えない ☐ あまり安全でない ☐ まったく安全でない

問 3. クロザピンによる治療は、どの程度満足していますか。

を 1 つ チ ェ ッ ク	あ て は ま る 項 目
	☐ 大変満足している ☐ 大体満足している ☐ どちらとも言えない ☐ あまり満足していない ☐ まったく満足していない

問 6. クロザピンによる治療を今後継続していきたいと思いますか。

を 1 つ チ ェ ッ ク	あ て は ま る 項 目
	☐ 是非継続したい ☐ 継続してもいい ☐ どちらとも言えない ☐ できれば中断したい ☐ すぐに中断したい

問 4. クロザピンによる治療で、困っていることは何ですか。

す べ て を チ ェ ッ ク	あ て は ま る 項 目
	☐ 白血球数の減少、好中球数の減少 ☐ 心筋症(心臓の病気) ☐ 定期的な採血 ☐ 糖尿病(血糖値の上昇) ☐ 体重増加 ☐ 眠気 ☐ 唾液分泌亢進(よだれ) ☐ 精神症状の悪化 ☐ めまい ☐ 吐き気 ☐ 便秘 ☐ その他()

図 1. クロザピン治療に関わる患者用アンケート

**「医療従事者を対象とした治療抵抗性統合失調症治療薬クロザピンの
副作用に対する印象の実態調査」**

医師の方

- 精神科歴_____年 クロザピン使用患者数_____人

薬剤師の方

- 精神科担当歴_____年 クロザピン使用患者服薬指導経験数_____人

このアンケートは、治療抵抗性抗精神病薬クロザピンについての質問です。

問 1. クロザピンによる治療は、どの程度有効であると考えていますか。

- | | |
|--------------------|---|
| あてはまる項目
を一つチェック | ☐ 大変有効である
☐ 大体有効である
☐ どちらとも言えない
☐ あまり有効でない
☐ まったく有効でない |
|--------------------|---|

問 2. クロザピンによる治療は、どの程度安全であると考えていますか。

- | | |
|--------------------|---|
| あてはまる項目
を一つチェック | ☐ 大変安全である
☐ 大体安全である
☐ どちらとも言えない
☐ あまり安全でない
☐ まったく安全でない |
|--------------------|---|

問 3. 患者はクロザピンによる治療に、どの程度満足していると感じていますか。

- | | |
|--------------------|---|
| あてはまる項目
を一つチェック | ☐ 大変満足している
☐ 大体満足している
☐ どちらとも言えない
☐ あまり満足していない
☐ まったく満足していない |
|--------------------|---|

問 4. クロザピンによる治療では、何が重要な問題になると思いますか。

- | | |
|---------------------|---|
| あてはまる項目
すべてをチェック | ☐ 無顆粒球症
☐ 心筋症
☐ 血液モニタリング
☐ 糖尿病
☐ 体重増加
☐ 過鎮静
☐ 唾液分泌亢進
☐ 精神症状の悪化
☐ めまい
☐ 悪心・嘔吐
☐ 便秘
☐ その他() |
|---------------------|---|

問 5. 患者はクロザピンによる治療で、何が重要な問題と感じている又は感じると思いますか。

- | | |
|---------------------|---|
| あてはまる項目
すべてをチェック | ☐ 無顆粒球症
☐ 心筋症
☐ 血液モニタリング
☐ 糖尿病
☐ 体重増加
☐ 過鎮静
☐ 唾液分泌亢進
☐ 精神症状の悪化
☐ めまい
☐ 悪心・嘔吐
☐ 便秘
☐ その他() |
|---------------------|---|

問 6. クロザピンによる治療は、どの程度必要であると思いますか。

- | | |
|--------------------|---|
| あてはまる項目
を一つチェック | ☐ 大変必要である。
☐ 大体必要である。
☐ どちらとも言えない
☐ あまり必要でない。
☐ まったく必要でない。 |
|--------------------|---|

図 2. クロザピン治療に関わる医療従事者用アンケート

2-2. アドヒアランスの評価

患者の薬剤に対する服薬態度の評価は、DAI-10 を用いた。

2-3. 病識の評価

患者の疾患に対する認識への評価は、SAI-J を用いた。

2-4. 統計解析

医療従事者の背景は、Student's t 検定を用いた。また、カテゴリー変数は χ^2 検定を用いた。アンケートの項目 (PQ1-3、PQ6、HPQ1-3、HPQ6) は Mann-Whitney's U 検定を用いた。患者の DAI-10 と SAI-J 及び各アンケート項目のスコアとの相関については、Pearson の相関係数を用いた。相関係数を求める上で、PQ1 の回答選択肢においては、「大変効果がある」を 5 点、「大体効果がある」を 4 点、「どちらとも言えない」を 3 点、「あまり効果がない」を 2 点、「まったく効果がない」を 1 点、PQ2 では、「大変安全である」を 5 点、「大体安全である」を 4 点、「どちらとも言えない」を 3 点、「あまり安全でない」を 2 点、「まったく安全でない」を 1 点、PQ3 では、「大変満足している」を 5 点、「大体満足している」を 4 点、「どちらとも言えない」を 3 点、「あまり満足していない」を 2 点、「まったく満足していない」を 1 点、PQ6 では「是非継続したい」を 5 点、「継続してもいい」を 4 点、「どちらとも言えない」を 3 点、「できれば中断したい」を 2 点、「すぐに中断したい」を 1 点と、それぞれスコア化した。さらに、PQ4、PQ5 においては回答の合計数を点数とした。なお、有意水準を $p < 0.05$ とした。解析には SPSS (version 22; IBM Co., Armonk, NY, USA)を用いた。

【結果】

1. 背景

1-1. 患者背景 (表 1)

本研究に参加した 100 名の CLZ 服用患者の平均年齢は 44.9 ± 12.3 年、男性が 53 名 (53.0 %)、女性が 47 名 (47.0 %)、CLZ 服用患者の内、入院患者が 68 名 (68.0 %)、CLZ の平均投与量は 381.8 ± 148.7 mg、CLZ の平均投与期間は 16.1 ± 12.1 カ月であった。また、DAI-10 の平均スコアは 2.6 ± 4.9 点、SAI-J の平均スコアは 10.4 ± 3.7 点であった。

表 1. 患者背景

患者 (n=100)			
年齢 (年)	44.9 ± 12.3	CLZ 投与期間 (月)	16.1 ± 12.1
性別		入院	68 (68.0)
男性	53 (53.0)	外来	32 (32.0)
女性	47 (47.0)	DAI-10	2.6 ± 4.9
CLZ 投与量 (mg)	381.8 ± 148.7	SAI-J	10.4 ± 3.7

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差を示し、() 内の数値は%を示す。

1-2. 医療従事者背景 (表 2)

医療従事者 104 名 (医師 54 名、薬剤師 50 名) が本研究に参加した。104 名の医療従事者の精神科勤務年数は平均 9.8 ± 7.8 年 (医師: 9.2 ± 7.4 年、薬剤師: 10.4 ± 7.6 年; $p=0.293$) であった。その内 57 名 (54.8 %) は CLZ による治療経験を有しており (医師: 35 名 (61.4 %)、薬剤師: 22 名 (38.6 %); $p=0.048$)、治療患者数は平均で 7.5 ± 17.0 名 (医師: 5.9 ± 13.9 名、薬剤師: 9.3 ± 19.8 名; $p=0.331$) であった。医療従事者は、CLZ の治療経験のある者を CLZ 治療経験者、CLZ の治療経験のない者を CLZ 非治療経験者とし、CLZ 治療経験者 (54.8 %) と CLZ 非治療経験者 (45.2 %) との間に精神科勤務年数に有意な差は認められなかった (CLZ 治療経験者: 9.9 ± 6.9 年、CLZ 非治療経験者: 13.7 ± 21.3 年; $p=0.666$)。

表 2. 医療従事者背景

医療従事者 (n=104)	全体 (n=104)	医師 (n=54)	薬剤師 (n=50)	p-value
精神科歴 (年)	9.8 ± 7.8	9.2 ± 7.4	10.4 ± 7.6	0.293 ^a
CLZ 治療経験				
治療経験者	57 (54.8)	35 (61.4)	22 (38.6)	0.048 ^b
非治療経験者	47 (45.2)	19 (40.4)	28 (59.0)	
CLZ 治療経験人数	7.5 ± 17.0	5.9 ± 13.9	9.3 ± 19.8	0.331 ^a

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差を示し、() 内の数値は%を示す。

^a: Student's t 検定

^b: χ^2 検定

2. アンケート結果—CLZ 服用患者と医療従事者の比較—

2-1. 有効性 (PQ1、HPQ1) (表 3)

「クロザピンの治療は、どの程度効果があると思いますか。」の問いに対して、66 名 (66.0 %) の CLZ 服用患者は、「大変効果がある」または「大体効果がある」と回答した。一方、77 名 (74.0 %) の医療従事者が「大変効果がある」または「大体効果がある」と回答した。12 名 (12.0 %) の CLZ 服用患者と 2 名 (1.9 %) の医療従事者が「全く効果がない」または「あまり効果がない」と回答した (CLZ 服用患者 vs. 医療従事者、 $p=0.736$)。CLZ 治療経験者は、44 名 (77.2 %) が「大変効果がある」または「大体効果がある」と回答した (CLZ 服用患者 vs. CLZ 治療経験者； $p=0.483$)。一方、CLZ 非治療経験者は、33 名 (70.2 %) が「大変効果がある」または「大体効果がある」と回答した (CLZ 服用患者 vs. CLZ 非治療経験者； $p=0.833$)。

2-2. 安全性 (PQ2、HPQ2) (表 3)

「クロザピンの治療は、どの程度安全であると思いますか。」の問いに対して、68 名 (68.0 %) の CLZ 服用患者は、「大変安全である」または「大体安全である」と回答し、32 名 (30.7 %) の医療従事者が「大変安全である」または「大体安全である」と回答した (CLZ 服用患者 vs 医療従事者； $p<0.001$)。CLZ 治療経験者では、22 名 (38.6 %) が「大変安全である」または「大体安全である」と回答した (CLZ 服用患者 vs. CLZ 治療経験者； $p<0.001$)。CLZ 非治療経験者では、10 名 (21.3 %) が「大変安全である」または「大体安全である」と回答した (CLZ 服用患者 vs. CLZ 非治療経験者； $p<0.001$)。

2-3. 満足度 (PQ3、HPQ3) (表 3)

「クロザピンによる治療は、どの程度満足していますか。」の問いに対して、27 名 (27.0 %) の CLZ 服用患者が「大変満足している」、31 名 (31.0 %) の CLZ 服用患者が「大体満足している」と回答した。医療従事者は「患者はクロザピンによる治療に、どの程度満足していると感じていますか。」の問いに対して、「大変満足している」が 3 名 (2.9 %)、「大体満足している」が 31 名 (29.8 %) と回答した (CLZ 服用患者 vs. 医療従事者； $p=0.002$)。CLZ 治療経験者は、25 名 (43.9 %) が「大変満足している」または「大体満足している」と回答した (CLZ 服用患者 vs. CLZ 治療経験者； $p=0.097$)。CLZ 非治療経験者は、9 名 (19.1 %) が「大変満足している」または「大体満足している」と回答した (CLZ 服用患者 vs. CLZ 非治療経験者； $p=0.001$)。

2-4. 問題点 (PQ4、PQ5、HPQ4、PHQ5) (表 4)

CLZ 服用患者は、「クロザピンによる治療で、困っていることは何ですか。」(PQ4) の問いに対して、回答の多い順 (複数回答) に唾液分泌亢進は 76 名 (76.0 %)、眠気が 51 名 (51.0 %)、便秘が 40 名 (40.0 %) であった。さらに、「クロザピンによる治療で、心配なことは何ですか。」(PQ5) という問いに対して、回答の多い順 (複数回答) に唾液分泌亢進は 63 名 (63.0 %)、眠気が 51 名 (51.0 %)、精神症状の再燃が 47 名 (47.0 %) であった。医療従事者は、「クロザピンによる治療では、何が重要な問題になると思いますか。」

(PHQ4) の問いに対して、回答の多い順（複数回答）に無顆粒球症が 98 名（94.2 %）、血液検査が 65 名（62.5 %）、心筋症及び糖尿病が 49 名（47.1 %）であった。「患者はクロザピンによる治療で、何が重要な問題と感じていますか。」(PHQ5) の問いに対して、回答の多い順（複数回答）に唾液分泌亢進が 54 名（51.9 %）、眠気が 43 名（41.3 %）、血液モニタリングが 42 名（40.4 %）であった。さらに、CLZ 治療経験者では「クロザピンの治療では何が重要な問題になると思いますか。」(PHQ4) の問いに対して、回答の多い順（複数回答）に無顆粒球症が 56 名（98.2 %）、血液モニタリングが 39 名（68.4 %）、唾液分泌亢進が 31 名（54.4 %）であり、CLZ 非治療経験者では「クロザピンの治療では何が重要な問題になると思いますか。」の問いに対して、回答の多い順（複数回答）に CLZ の非治療経験者は無顆粒球症が 42 名（89.4 %）、血液モニタリングが 26 名（55.3 %）、糖尿病が 23 名（48.9 %）であった。「患者はクロザピン治療で何が重要な問題と感じていますか。」(PHQ5) の問いに対して、CLZ 治療経験者は、回答の多い順（複数回答）に唾液分泌亢進が 38 名（66.7 %）、血液モニタリング及び過鎮静が 28 名（49.1 %）、体重増加が 22 名（38.6 %）であり、CLZ 非治療経験者では、回答の多い順（複数回答）に無顆粒球症が 23 名（48.9 %）、体重増加が 18 名（38.3 %）、唾液分泌亢進が 16 名（34.0 %）であった。

2-5. 必要性 (PQ6、HPQ6) (表 3)

「クロザピン治療を今後継続していきたいと思いますか。」の問いに対して、CLZ 服用患者は「ぜひ継続したい」と「継続してもいい」が合わせて 61 名（61.0 %）であったのに対して、医療従事者では、「クロザピンによる治療は、どの程度必要であると思いますか。」の問いに対して、82 名（78.9 %）が「大変必要だと思う」と「大体必要だと思う」と回答した（CLZ 服用患者 vs. 医療従事者； $p=0.010$ ）。CLZ 治療経験者では、47 名（82.4 %）が「大変必要だと思う」と「大体必要だと思う」と回答した（CLZ 服用患者 vs. CLZ 治療経験者； $p=0.020$ ）。CLZ 非治療経験者では、35 名（74.4 %）が「大変必要だと思う」と「大体必要だと思う」と回答した（CLZ 服用患者 vs. CLZ 非治療経験者； $p=0.293$ ）。

表 3. 有効性、安全性、満足度、必要性についてのアンケート結果

項目	患者 (n=100)	医療従事者 (n=104)	p 値*	治療経験者 (n=57)	p 値*	非治療経験者 (n=47)	p 値*
有効性 (PQ1, HPQ1)							
大変効果がある	28 (28.0)	20 (19.2)		13 (22.8)		7 (14.9)	
大体効果がある	38 (38.0)	57 (54.8)		31 (54.4)		26 (55.3)	
どちらともいえない	22 (22.0)	25 (1.9)	0.736 ^a	11 (19.3)	0.483 ^b	14 (29.8)	0.833 ^c
あまり効果はない	7 (7.0)	2 (1.9)		2 (3.5)		0 (0.0)	
まったく効果がない	5 (5.0)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
安全性 (PQ2, HPQ2)							
大変安全である	24 (24.0)	2 (1.9)		2 (3.5)		0 (0.0)	
大体安全である	44 (44.0)	30 (28.8)		20 (35.1)		10 (21.3)	
どちらともいえない	23 (23.0)	46 (44.2)	0.001 ^a	24 (42.1)	0.001 ^b	22 (46.8)	0.001 ^c
あまり安全でない	6 (6.0)	23 (22.1)		9 (15.8)		14 (29.8)	
まったく安全でない	3 (3.0)	3 (2.9)		2 (3.5)		1 (2.1)	
満足度 (PQ3, HPQ3)							
大変満足している	27 (27.0)	3 (2.9)		3 (5.3)		0 (0.0)	
大体満足している	31 (31.0)	31 (29.8)		22 (38.6)		9 (19.1)	
どちらともいえない	26 (26.0)	65 (62.5)	0.002 ^a	30 (52.6)	0.097 ^b	35 (74.5)	0.001 ^c
あまり満足していない	10 (10.0)	5 (4.8)		2 (3.5)		3 (6.4)	
まったく満足していない	6 (6.0)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
必要性 (PQ6, HPQ6)							
患者：ぜひ継続したい							
医療従事者：大変必要である	32 (32.0)	40 (38.5)		28 (49.1)		12 (25.5)	
患者：継続してもいい							
医療従事者：大体必要である	29 (29.0)	42 (40.4)		19 (33.3)		23 (48.9)	
どちらともいえない	19 (19.0)	21 (20.2)	0.010 ^a	9 (15.8)	0.020 ^b	12 (25.5)	0.293 ^c
患者：できれば中止したい							
医療従事者：あまり必要でない	7 (7.0)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.4)	
患者：すぐに中止したい							
医療従事者：まったく必要でない	13 (13.0)	1 (1.0)		1 (1.8)		0 (0.0)	

() 内は%を示している。

*: Mann-Whitney's U 検定

^a: 患者 vs. 医療従事者 ^b: 患者 vs. 治療経験者 ^c: 患者 vs. 非治療経験者

表 4. CLZ 治療の問題点についてのアンケート結果

項目	患者 PQ4 (n=100)	医療従事者 HPQ4 (n=104)	患者 PQ5 (n=100)	医療従事者 HPQ5 (n=104)
患者 vs. 医療従事者				
無顆粒球症	7 (7.0)	98 (94.2)	35 (35.0)	40 (38.5)
心筋症	13 (13.0)	49 (47.1)	36 (36.0)	17 (16.3)
血液モニタリング	31 (31.0)	65 (62.5)	35 (35.0)	42 (40.4)
糖尿病	5 (5.0)	49 (47.1)	36 (36.0)	18 (17.3)
体重増加	24 (24.0)	23 (22.1)	38 (38.0)	40 (38.5)
過鎮静	51 (51.0)	31 (29.8)	51 (51.0)	43 (41.3)
唾液分泌亢進	76 (76.0)	41 (39.4)	63 (63.0)	54 (51.9)
精神症状の悪化	17 (17.0)	17 (16.3)	47 (47.0)	16 (15.4)
めまい	28 (28.0)	4 (3.8)	36 (36.0)	11 (10.6)
悪心・嘔吐	26 (26.0)	17 (16.3)	29 (29.0)	22 (21.2)
便秘	41 (41.0)	20 (19.2)	44 (44.0)	29 (27.9)
その他	28 (28.0)	9 (8.7)	20 (20.0)	5 (4.8)
項目	治療経験者 HPQ4 (n=57)	非治療経験者 HPQ4 (n=47)	治療経験者 HPQ5 (n=57)	非治療経験者 HPQ5 (n=47)
治療経験者 vs. 非治療経験者				
無顆粒球症	56 (98.2)	42 (89.4)	17 (29.8)	23 (48.9)
心筋症	27 (47.7)	22 (46.8)	6 (10.5)	11 (23.4)
血液モニタリング	39 (68.4)	26 (55.3)	28 (49.1)	14 (29.8)
糖尿病	26 (45.6)	23 (48.9)	10 (17.5)	8 (17.0)
体重増加	13 (22.8)	10 (21.3)	22 (38.6)	18 (38.3)
過鎮静	21 (36.8)	10 (21.3)	28 (49.1)	15 (31.9)
唾液分泌亢進	31 (54.4)	10 (21.3)	38 (66.7)	16 (34.0)
精神症状の悪化	10 (17.5)	7 (14.9)	5 (8.8)	11 (23.4)
めまい	2 (3.5)	2 (4.3)	4 (7.0)	7 (14.9)
悪心・嘔吐	12 (21.1)	5 (10.6)	13 (22.8)	9 (19.1)
便秘	17 (29.8)	3 (6.4)	18 (31.6)	11 (23.4)
その他	5 (8.8)	4 (8.5)	2 (3.5)	3 (6.4)

() 内は%を示している。

3. 相関関係 (表 5)

便宜上、「クロザピンによる治療で、困っていることは何ですか。」(PQ4)を「問題点 1」と「クロザピンによる治療で、心配なことは何ですか。」(PQ5)を「問題点 2」と表記した。DAI-10 との間の各項目の相関係数は SAI-J ($R=0.312$)、有効性 (PQ1) ($R=0.594$)、安全性 (PQ2) ($R=0.522$)、満足度 (PQ3) ($R=0.696$)、問題点 1 (PQ4) ($R=-0.390$)、問題点 2 (PQ5) ($R=-0.399$)、必要性 (PQ6) ($R=0.642$) であった。SAI-J との間の各項目の相関係数は有効性 (PQ1) ($R=0.319$)、安全性 (PQ2) ($R=0.192$)、満足度 (PQ3) ($R=0.420$)、問題点 1 (PQ4) ($R=0.023$)、問題点 2 (PQ5) ($R=0.141$)、必要性 (PQ6) ($R=0.435$) であった。有効性 (PQ1) との間の各項目の相関係数は、安全性 (PQ2) ($R=0.460$)、満足度 (PQ3) ($R=0.706$)、問題点 1 (PQ4) ($R=-0.129$)、問題点 2 (PQ5) ($R=-0.199$)、必要性 (PQ6) ($R=0.500$) であった。安全性 (PQ2) との間の各項目の相関係数は、満足度 (PQ3) ($R=0.550$)、問題点 1 (PQ4) ($R=-0.166$)、問題点 2 (PQ5) ($R=-0.199$)、必要性 (PQ6) ($R=0.507$) であった。満足度 (PQ3) との間の各項目の相関係数は、問題点 1 (PQ4) ($R=-0.258$)、問題点 2 (PQ5) ($R=-0.237$)、必要性 (PQ6) ($R=0.627$) であった。問題点 1 (PQ4) との間の各項目の相関係数は、問題点 2 (PQ5) ($R=0.657$)、必要性 (PQ6) ($R=-0.282$) であった。問題点 2 (PQ5) との間の各項目の相関係数は、必要性 (PQ6) ($R=-0.248$) であった。

表 5. 各項目の相関関係

項目		相関係数 (R)
DAI-10 (服薬アドヒアランス)	SAI-J (病識)	0.312
	有効性 (PQ1)	0.594
	安全性 (PQ2)	0.522
	満足度 (PQ3)	0.696
	問題点 1 (PQ4)	-0.390
	問題点 2 (PQ5)	-0.399
	必要性 (PQ6)	0.642
SAI-J (病識)	有効性 (PQ1)	0.319
	安全性 (PQ2)	0.192
	満足度 (PQ3)	0.420
	問題点 1 (PQ4)	0.023
	問題点 2 (PQ5)	0.141
	必要性 (PQ6)	0.435
有効性 (PQ1)	安全性 (PQ2)	0.460
	満足度 (PQ3)	0.706
	問題点 1 (PQ4)	-0.129
	問題点 2 (PQ5)	-0.199
	必要性 (PQ6)	0.500
安全性 (PQ2)	満足度 (PQ3)	0.550
	問題点 1 (PQ4)	-0.166
	問題点 2 (PQ5)	-0.199
	必要性 (PQ6)	0.507
満足度 (PQ3)	問題点 1 (PQ4)	-0.258
	問題点 2 (PQ5)	-0.237
	必要性 (PQ6)	0.627
問題点 1 (PQ4)	問題点 2 (PQ5)	0.657
	必要性 (PQ6)	-0.282
問題点 2 (PQ5)	必要性 (PQ6)	-0.248
相関の強弱の程度		相関係数
高い相関がある		$1.0 \geq R \geq 0.7$
中程度の相関がある		$0.7 \geq R \geq 0.4$
弱い相関がある		$0.4 \geq R \geq 0.2$
ほとんど相関がない		$0.2 \geq R \geq 0.0$

【考察】

CLZ 治療において、医師が CLZ 治療を行わない理由の約 40%が無顆粒球症の副作用のリスクであること⁹⁾の報告や血液検査を厳密に行うことなどから、医療従事者に負の印象を与えていることが考えられ、これが CLZ 治療普及の障害になっている可能性がある。本研究は、CLZ 服用患者と医療従事者に意識調査を行い、それぞれの CLZ 治療に対する認識の相違を明らかにするために実施した。有効性に関する問いでは、CLZ 服用患者と医療従事者の回答に有意な差は認められなかった。また、CLZ 非治療経験者も CLZ の有効性を理解していることが明らかとなった。安全性に関しては、CLZ 服用患者と医療従事者との間に明らかな相違が認められた。CLZ は、CLZ 服用患者にとって無顆粒球症や心筋症が発現しなければ従来の抗精神病薬と同様に安全に使用することができる薬剤であることから、医療従事者の正しい CLZ に対する認識が必要である。満足度に対する認識では、CLZ 服用患者と CLZ 非治療経験者との間において、治療満足度の認識の差があることが示されたことから、CLZ 治療普及には CLZ 服用患者の治療満足度の高さに関する情報提供を行う必要があると考える。

CLZ 治療において患者が最も困っていると回答した CLZ の問題点は、回答が多かった順に唾液分泌亢進、眠気、便秘であった。また、患者が今後の CLZ 治療における不安な問題について唾液分泌亢進、眠気、精神症状の再燃を順に挙げた。このように、唾液分泌亢進を患者が CLZ 治療において重視していることが明らかになった。唾液分泌亢進は、CLZ の治療早期から発現することや、CLZ で治療している患者の 31.0-97.4%に認められることが報告されている^{15,16)}。この唾液分泌亢進に対する対策として、スコポラミン¹⁷⁾などの抗コリン薬が推奨されている。しかし、本邦におけるエビデンスは存在せず、この点は検討する必要がある。また、CLZ 服用患者の 47.0%が不安に感じる問題点として精神症状の再燃を挙げた。これらの CLZ 服用患者は CLZ 治療を選択するまでの過程で過去に種々の薬剤で有効性が得られないという経験をしてきており、そのような患者が唯一 CLZ には高い有効性と治療満足度を示しており、この CLZ 治療により得られた恩恵を失うことに対する不安感が「精神症状の再燃」という項目で示されたものと考えられる。一方、医療従事者では無顆粒球症、心筋症、糖尿病といった項目を問題視していることが明らかとなり、上述の医療従事者が CLZ 服用患者と比較してより安全性を問題視していたこともこの結果が影響しているものと考えられる。しかしながら、CLZ 治療経験者では、「患者はクロザピン治療で何が重要な問題と感じていると思いますか。」の問いに対して、最も多く回答された項目が唾液分泌亢進であったのに対して、CLZ 非治療経験者においては、無顆粒球症であった。この結果より、唾液分泌亢進が CLZ 治療の問題点であることを今後、新規に CLZ 治療を導入する医療従事者に注意喚起を行っていく必要がある。CLZ の必要性の項目では、CLZ 治療経験者が CLZ 服用患者と比較して必要性が高いと考えている一方で、CLZ 服用患者は CLZ 非治療経験者と比較して、CLZ 治療の必要性が高いと考えていた。CLZ 非治療経験者は CLZ 治療の有効性を理解していても、安全性の観点から CLZ 治療の満足度及び必要性の評価を低下させているものと考えられ、CLZ 非治療経験者が CLZ 治療を開始するためには有効性及び安全性に関する報告の集積と情報提供が必要になると思われる。

患者の調査項目の相関関係では、いくつかの項目で相関がそれぞれ認められた。DAI-10

(服薬アドヒアランス)は、「有効性」と「安全性」、「満足度」、「必要性」に正の相関が、「問題点」との間に負の相関がそれぞれ認められた。服薬アドヒアランスに影響を与える因子の一つに、副作用が出現することという報告¹⁸⁾があり、本結果も同様に、CLZ 治療に多くの問題点を抱えている患者ほど、服薬アドヒアランスが低いことが示唆された。

本研究の限界点として、CLZ 治療における代表的な問題点のみを抽出しているため頻度の少ない副作用が含まれていないこと、また CLZ 患者の投与量、投与期間にばらつきがあることが挙げられる。本研究から、CLZ 治療を経験している医療従事者と経験していない医療従事者との間に CLZ 治療における問題点に認識の相違があり、この相違を改善するのは非治療経験者が CLZ 治療を実臨床に導入して経験を重ねることであると考えられるが、CLZ 治療を開始するための情報が不足していることが示唆された。また、CLZ 治療における問題点は、服薬アドヒアランスに負の影響を与えていることから、本結果で明らかになった唾液分泌亢進をはじめとする CLZ の問題点は、CLZ 治療の継続の障害になると思われる。また、医療従事者にとっての問題点は無顆粒球症であり、この無顆粒球症の発現には、リスク遺伝子との関係が指摘されている¹⁹⁾が実臨床で未だ応用はされていない。CLZ 治療における問題点の対策が今後の CLZ 治療普及に必要なものであると考える。本結果から、現在では CLZ 服用患者に対して問題となった項目のモニタリングを徹底し、医療従事者に対しては、学会発表や研究会の場にて、注意喚起を行い情報提供している。

【小括】

患者 100 名と医療従事者 104 名に同様のアンケートを行い、それぞれの CLZ 治療に対する認識を明らかにすることを目的として実施し、以下のことが明らかとなった。

1. CLZ の有効性については、患者、医療従事者双方の認識は一致していたが、安全性に関しては CLZ を使用したことのない医療従事者の認識は低かった。
2. CLZ 治療において患者が最も問題と挙げたのは唾液分泌亢進で、医療従事者では無顆粒球症であった。
3. CLZ 治療中に多くの問題点を抱えることは、服薬アドヒアランスを低下させることが明らかとなった。
4. CLZ 治療経験者と CLZ 非治療経験者との間に、CLZ 治療に対する認識の差が明らかとなった。

本研究より、CLZ 患者と医療従事者の間における CLZ 治療に対する認識と CLZ 治療における問題点の認識の相違が明らかになった。CLZ 服用患者では患者自身が主観的に経験する問題点を重視し、一方、医療従事者では客観的な問題点を重視していた。また、患者が抱える CLZ 治療の問題点が多いほど服薬アドヒアランスに負の影響を与えることから、CLZ 治療の問題点が治療継続に大きな影響を与えていることが明らかになった。

第2章 クロザピン誘発性顆粒球減少症に対する白血球減少症治療薬アデニンの有効性の検討

【緒言】

CLZ 治療の重大な問題点として、第1章のアンケート結果においても医療従事者が無顆粒球症を最も重視していることを明らかにした。CLZ を使用する諸外国では、本邦を含めて CPMS (Clozaril Patient Monitoring Service) と呼ばれる、患者の安全性を確保するための制度を導入している。これには2つの目的がある。第一の目的は、過去に CLZ を服用して、無顆粒球症／顆粒球減少症が発現した患者への CLZ の再投与の防止である。このため、CLZ を服用する全ての患者は CPMS に登録され、過去の無顆粒球症／顆粒球減少症の既往の有無が患者情報をもとにすべて照合される。もう一つの目的は、白血球数及び好中球数の適正なモニタリングの実施である。無顆粒球症とは、血液中の好中球数が 500 個/mm^3 未満となり、感染症に対する抵抗力が低下する重篤な病態を指し、顆粒球減少症とは血液中の好中球数が $500 \text{ 個/mm}^3 \sim 1,500 \text{ 個/mm}^3$ の低値を示す状態と定義されている。さらに、CPMS における CLZ を継続使用するための基準は、白血球数が $4,000 \text{ 個/mm}^3$ 以上かつ好中球数が $2,000 \text{ 個/mm}^3$ 以上であり、治療開始26週間は1週間に1度、患者の採血結果を CPMS に報告しなければならない(26週間基準値を満たせば2週間に1度の採血頻度に変更される)。また、白血球数が $3,000 \text{ 個/mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500 \text{ 個/mm}^3$ 未満となった場合は、CLZ を再投与できなくなる。このような厳格な管理体制が適正に機能しているため、本邦では CLZ が上市されてから7年経過した現在でも無顆粒球症が原因で死亡した患者は報告されておらず、管理システムが有効に機能していることが伺える。

CLZ の厳格な管理体制が患者の安全性を保障している一方で、顆粒球減少症が発現した患者への再投与が問題となる。単に白血球数が $3,000 \text{ 個/mm}^3$ 未満又は好中球数が $1,500 \text{ 個/mm}^3$ 未満となった患者であったとしても、その後の経過により無顆粒球症の基準を満たす患者と無顆粒球症の基準は満たさない顆粒球減少症の患者に分類ができる。CPMS は無顆粒球症を未然に防ぐことを目的としているため、一時的な顆粒球減少症で CLZ 治療を中止しなければならなかった患者への再投与が望まれているが、安全性を重視し基準値を下回った患者は再投与できないという基準は現在まで変更されていない。また、白血球数の値は個人差が大きく²⁰⁾、もともとその値が低い患者が存在する場合、無顆粒球症が発現していなくても、CLZ を投与する対象にはならない。さらに、CLZ 治療中に白血球数 $3,000 \text{ 個/mm}^3$ 以上 $4,000 \text{ 個/mm}^3$ 未満、好中球数 $1,500 \text{ 個/mm}^3$ 以上 $2,000 \text{ 個/mm}^3$ 未満となった場合、安全面から1週間に2度の採血が義務付けられており、患者と医療従事者双方に多大な負担となる。

近年、この無顆粒球症のリスク遺伝子 HLA-B*59:01 が同定され¹⁹⁾、CLZ に治療効果を示しても一時的な顆粒球減少症のために CLZ 治療が中止となった患者であってもリスク遺伝子の有無を確認することで、治療継続できるよう CPMS の基準が緩和されることが期待されるが、実臨床での応用にはまだ時間を要する。実際の医療現場では、白血球数の低値を示す患者に対して、炭酸リチウムの併用投与の有効性が報告されている²¹⁻²⁸⁾。しかしながら、CLZ と炭酸リチウムの併用によって失調性歩行、振戦、ミオクローヌス、顔面

けいれん、深部腱反射亢進などの神経毒性や悪性症候群が発現したとの報告がある²⁹⁻³¹⁾。一方、アデニンは、顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) 製剤が上市される以前にがん化学療法などによる白血球減少症に対して使用されていた薬剤である^{32,33)}。しかしながら、がん化学療法中の白血球減少症に対する有効性が報告されているが、CLZ 誘発性顆粒球減少症に対する有効性の報告は、症例報告³⁴⁾のみで多くの患者群で解析された研究結果は国内外とも存在しない。桶狭間病院藤田こころケアセンターでは、2011 年 6 月より多くの治療抵抗性統合失調症患者に CLZ 治療を提供するために上述の報告を受けてアデニンを院内採用することになった。

そこで、本章ではアデニンの CLZ 誘発性顆粒球減少症に対する有効性と安全性について後ろ向きの調査を行った。

【方法】

1. 方法

本研究は、2010 年 7 月から 2013 年 6 月までに桶狭間病院 藤田こころケアセンターにて CLZ 治療を行った患者 71 名を対象に実施した。電子カルテより、対象患者の患者情報（性別、年齢、白血球数、好中球数、CLZ の投与量、CLZ 治療期間、アデニンの投与量、アデニンの投与期間、クレアチニン、BUN、尿酸値）を抽出した。投与初期に CLZ の休薬期間などがあり、薬剤による影響を正しく判定できない患者 3 名は調査から除外した。また、アデニンは、医師の判断で投与量及び開始時期は決められていた。なお、アデニンの CLZ との併用投与は桶狭間病院 藤田こころケアセンターでは、2011 年 6 月から開始された。本研究は、桶狭間病院 藤田こころケアセンターの倫理委員会からの承認を得て行われた。

2. 統計解析

患者背景と CLZ 治療の中断率については χ^2 検定と Student's t 検定を用いた。アデニンの有効性及び安全性の評価には、two-way factorial ANOVA 検定と Mann-Whitney U 検定を用いた。なお、有意水準を $p < 0.05$ とした。解析には SPSS (version 22; IBM Co., Armonk, NY, USA)を用いた。

【結果】

1. 患者背景

2010 年 7 月から 2013 年 6 月の間に CLZ 治療を行った 68 名の患者が解析対象となった。男性が 37 名 (54.4%)、女性が 31 名 (45.6%)、平均年齢は 47.5 ± 1.7 歳、平均 CLZ 投与量は 425.7 ± 18.3 mg、平均 CLZ 投与期間は 607.4 ± 45.1 日であった (表 6)。

表 6. 患者背景

患者 (n=68)	
性別	
男性	37(54.4%)
女性	31 (45.6%)
年齢 (歳)	47.5 ± 1.7
人種	
日本人	68 (100%)
CLZ 投与量 (mg)	425.7 ± 18.3
CLZ 投与期間 (日)	607.4 ± 45.1

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差を示し、() 内の数値は%を示す。

2. 顆粒球減少症による CLZ 治療の中断率

当院におけるアデニンの採用前後の時期によって、CLZ 服用患者を 2 群に分類した。2010 年 7 月から 2011 年 5 月までの間に CLZ を開始した患者 21 名をアデニン採用前群、2011 年 6 月から 2013 年 6 月までに CLZ を開始した患者 47 名をアデニン採用後群とした (図 3)。アデニン採用前群は、男性が 13 名 (61.9%)、女性が 8 名 (38.1%)、平均年齢 52.9 ± 3.4 歳、平均 CLZ 投与量は 423.8 ± 38.2 mg、平均 CLZ 投与期間は 777.9 ± 108.4 日であった。アデニン採用後群は男性が 24 名 (51.1 %)、女性が 23 名 (48.9%)、平均年齢 45.1 ± 1.9 歳、平均 CLZ 投与量は 426.2 ± 20.5 mg、平均 CLZ 投与期間は 531.2 ± 39.8 日であった。両群における顆粒球減少症による CLZ 投与の中断率を比較すると、アデニン採用後群の中断率は 4.3 %であり、アデニン採用前群 (19.0 %) と比較して、有意に低かった ($p=0.047$) (表 7)。

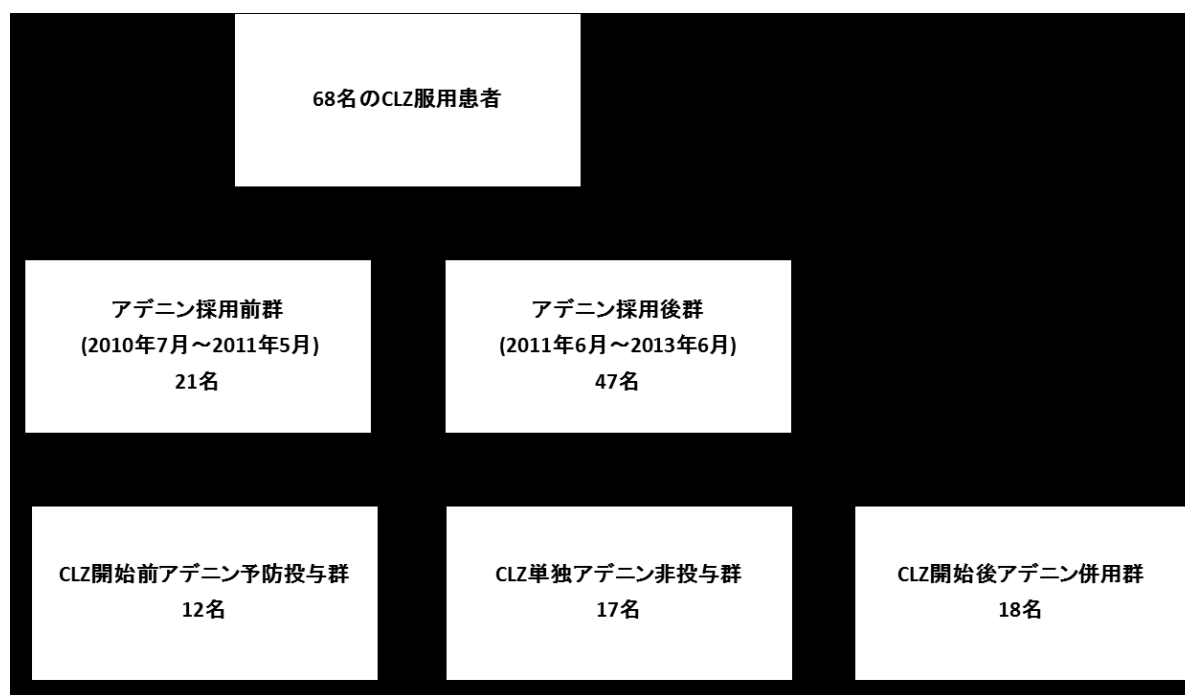


図 3. 患者背景

表 7. CLZ 治療の中断率におけるアデニンの採用前後の比較 (n=68)

	アデニン採用前群 (n=21)	アデニン採用後群 (n=47)	p 値
性別			0.415 ^b
男性	13 (61.9 %)	24 (51.1 %)	
女性	8 (38.1 %)	23 (48.9 %)	
年齢 (歳)	52.9 ± 3.4	45.1 ± 1.9*	0.033 ^a
CLZ 投与量 (mg)	423.8 ± 38.2	426.2 ± 20.5	0.944 ^a
CLZ 投与期間 (日)	777.9 ± 108.4	531.2 ± 39.8	0.042 ^a
顆粒球減少による中断	4 (19 %)	2 (4.3 %)	0.047 ^a
無顆粒球症	1 (4.8 %)	0 (0.0 %)	
好中球減少症	3 (14.3 %)	2 (4.3 %)	

数値は平均値±標準偏差を示し、() 内の数値は%を示す。

^a: χ^2 検定

^b: Student's t 検定

3. アデニンの有効性

68名の患者のうち、47名がアデニン採用後の2011年7月から2013年6月の期間にCLZを開始していた。この47名のうち、12名はCLZ治療開始前より予防的にアデニンを併用投与しており、17名はCLZ治療前後でアデニンは併用していなかった（図3）。さらに、18名はCLZ治療開始後より顆粒球の減少に伴いアデニンの併用投与を行っていた。これらの群をそれぞれ、CLZ開始前アデニン予防投与群、CLZ単独アデニン非投与群、CLZ開始後アデニン併用群の3群に分類した。各群の患者背景を表8に示した。

表8. アデニン採用後の3群の患者背景 (n=47)

	CLZ 開始前アデニン 予防投与群 (n=12)	CLZ 単独アデニン 非投与群 (n=17)	CLZ 開始後アデニン 併用群 (n=18)
性別			
男性	5 (41.7 %)	11 (64.7 %)	8 (44.4 %)
女性	7 (58.3 %)	6 (35.3 %)	10 (55.6 %)
年齢 (歳)	50.3 ± 3.9	41.8 ± 3.5	44.8 ± 2.4
CLZ 投与量 (mg)	423.8 ± 29.4	417.6 ± 39.7	404.2 ± 32.7
CLZ 投与期間 (日)	777.9 ± 59.9	517.2 ± 65.8	432.3 ± 64.2
アデニン投与量 (mg)	36.7 ± 3.3		48.3 ± 3.6
顆粒球減少による中断	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	2 (0.11 %)
無顆粒球症	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.00 %)
好中球減少症	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	2 (0.11 %)

数値は平均値±標準偏差を示し、() 内の数値は%を示す。

CLZ 開始前アデニン併用群と CLZ 単独群において、それぞれの CLZ 投与開始前から開始後 24 週間までの白血球数と好中球数の値に有意な差は認められなかった（白血球数； $p=0.052$ 、好中球数； $p=0.278$ ）。しかしながら、CLZ 開始前アデニン併用群及び CLZ 単独群における CLZ 開始前の白血球数及び好中球数を比較すると、CLZ 開始前アデニン併用群の白血球数及び好中球数が有意に低いことが認められた（白血球数； $p<0.001$ 、好中球数； $p<0.001$ ）（図 4、5）。さらに、CLZ 開始後の各評価時点では有意な差は認められなかった（白血球数：CLZ 開始 1 週間後； $p=0.128$ 、CLZ 開始 2 週間後； $p=0.140$ 、CLZ 開始 3 週間後； $p=0.404$ 、CLZ 開始 4 週間後； $p=0.122$ 、CLZ 開始 24 週間後； $p=0.139$ 、好中球数：CLZ 開始 1 週間後； $p=0.117$ 、CLZ 開始 2 週間後； $p=0.180$ 、CLZ 開始 3 週間後； $p=0.890$ 、CLZ 開始 4 週間後； $p=0.430$ 、CLZ 開始 24 週間後； $p=0.867$ ）（図 4、5）。

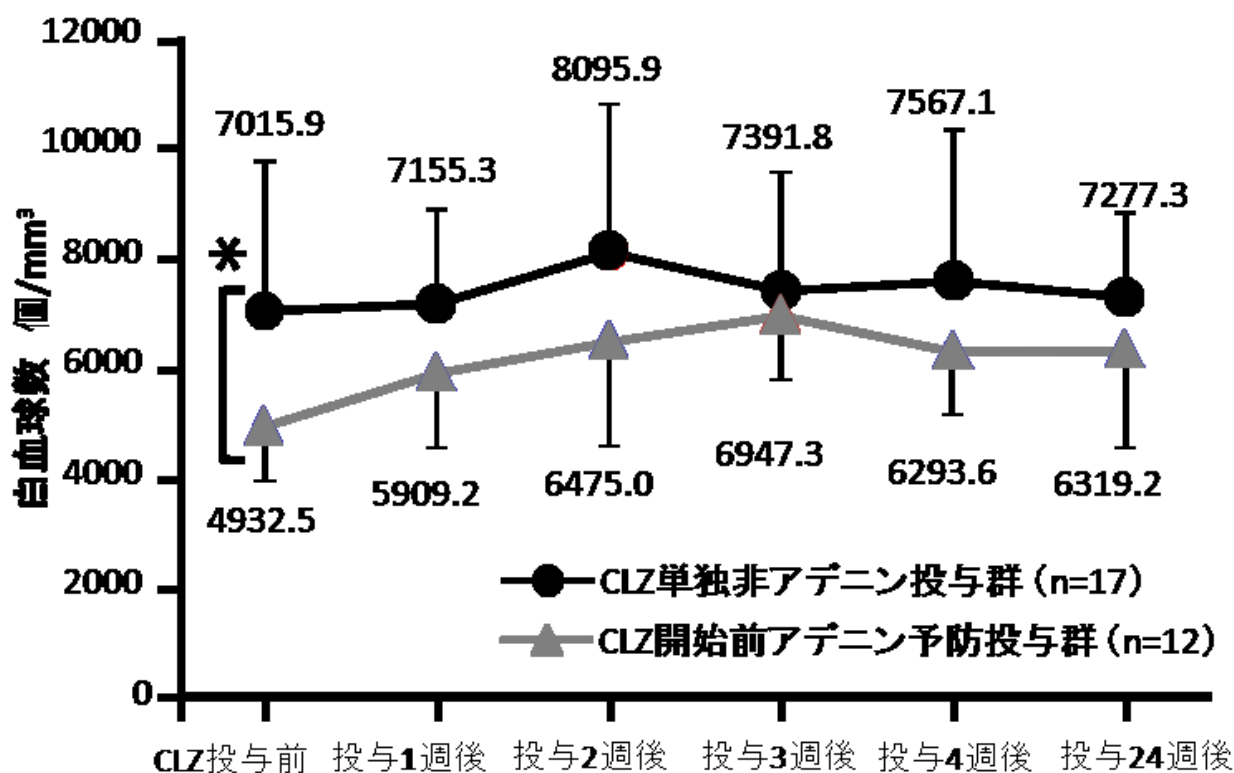


図 4. CLZ 開始前アデニン併用群と CLZ 単独群における白血球数の推移

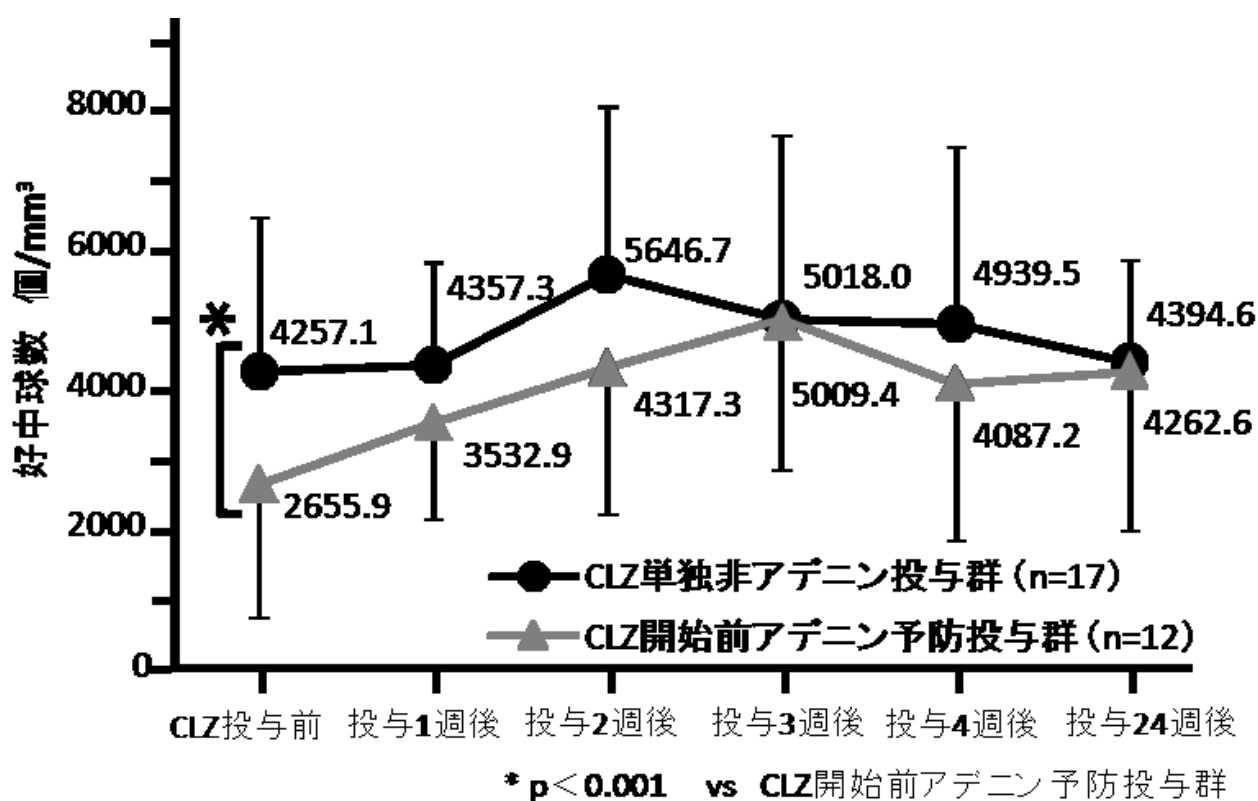


図 5. CLZ 開始前アデニン併用群と CLZ 単独群における好中球数の推移

4. アデニンの安全性

2011 年 6 月から 2013 年 6 月の間に 35 名の患者にアデニンが投与されていた（図 6）。1 名の患者が CLZ 開始 24 週間後の尿酸値が CLZ 開始前と比較して上昇が認められた。しかしながら、12 名のクレアチニン値や BUN、尿酸値は、CLZ 開始前と CLZ 開始 24 週後を比較すると有意な差は認められず（クレアチニン値；CLZ 開始前 vs. CLZ 開始 24 週後； $p=0.949$ 、BUN；CLZ 開始前 vs. CLZ 開始 24 週後； $p=0.854$ 、尿酸値；CLZ 開始前 vs. CLZ 開始 24 週後； $p=0.368$ ）、副作用の発現はなかった。

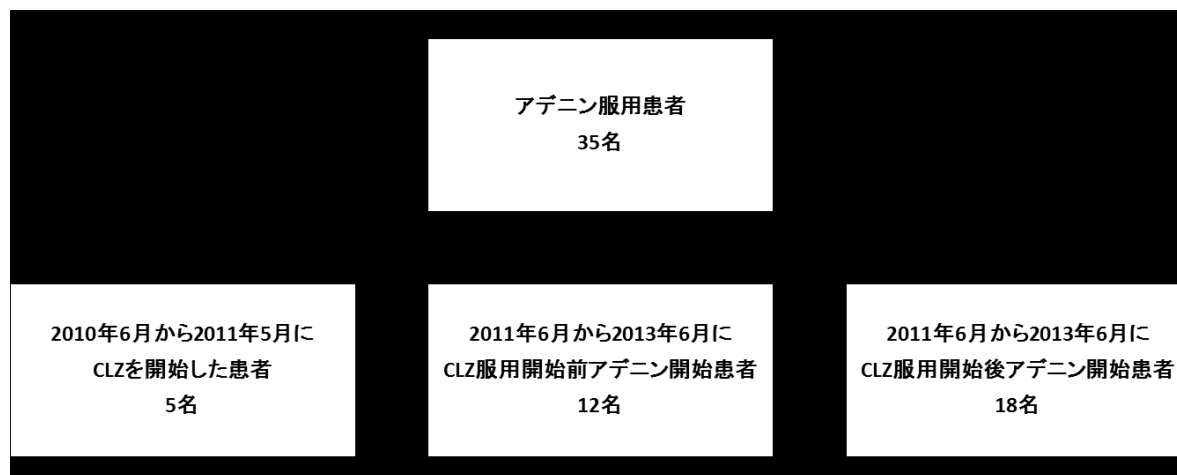


図 6. アデニン服用患者の背景

【考察】

アデニンの顆粒球減少に対する有効性は、アデニンが骨髄細胞の DNA と RNA に取り込まれ、核酸合成に利用されることに起因している³⁵⁾。このため、本邦ではアデニンは G-CSF 製剤が上市される以前にがん化学療法中の顆粒球減少に対する薬剤として用いられてきた。しかしながら、CLZ に対するアデニンの有効性を示すエビデンスは国内外に存在しないことから、本章では、CLZ 服用患者に対するアデニンの有効性と安全性を明らかにするためにレトロスペクティブに研究を行った。

本研究では、アデニンの有効性は、顆粒球減少による CLZ 治療の中断率と CLZ 服用患者の白血球数及び好中球数の推移により評価を行った。CLZ 治療の中断率を用いて評価するために、当院におけるアデニンの採用前後の時期によって、CLZ 服用患者を 2 群に分類した結果、アデニン採用後はアデニン採用前と比較して CLZ 治療の中断率が有意に低下していた。しかしながら、CLZ による無顆粒球症は、高齢であることや女性であることが発症率に関与していることが報告^{36, 37)}されており、本研究ではアデニン採用前群はアデニン採用後群と比較して、有意に年齢が高かったことが影響している可能性がある。

CLZ投与開始前アデニン併用群の白血球数と好中球数は、CLZ単独群のそれらと比較して有意に低かったが、アデニンの併用により両群の白血球数及び好中球数の推移に有意な差は認められなかった。CLZ開始前アデニン併用群とCLZ単独群では、顆粒球減少は発現しなかったが、CLZ開始後アデニン併用群では2名に顆粒球減少が発現した。さらに、無顆粒球症はいずれの群でも発現しなかった。

安全性に関しては、アデニンの投与によって尿酸値の上昇が1名の患者に認められた。アデニンは、体内においてプリン代謝経路を介して尿酸になる。このため、アデニンの痛風患者への投与は「禁忌」となっており、高尿酸血症患者への投与は「慎重投与」、「重大な副作用」の項目で高尿酸血症、痛風の発現の危険性が明記されている。このことから1名の患者の尿酸値の上昇はアデニンの影響である可能性は高いと考えられる。しかしながら、アデニン投与患者の投与開始24週時点の尿酸値は投与開始前と比較して、有意な上昇は認められなかった。また、アデニンは腎機能障害のリスクが明記されているが、本研究ではクレアチニン値やBUNに有意な上昇は認められなかった。尿酸値の上昇が認められた患者は、高尿酸血症治療剤のフェブキソスタットの投与により尿酸値は安定し、顆粒球数が減少することなくCLZの治療を継続している。

本研究の解析結果より、アデニンのCLZによる無顆粒球症を予防する効果については、今回対象となった患者数が少ないこと、また今回無顆粒球症を呈した患者のリスク遺伝子を解析していない¹⁹⁾ことから不明である。さらに、顆粒球増加目的で炭酸リチウムの併用に際し、CLZによる骨髄抑制を不顕在化する可能性が指摘されている²⁵⁾が、アデニンも炭酸リチウムと同様な危険性があり、投与の際には十分に注意する必要がある。

顆粒球数には個人差があること²⁰⁾や、一時的な顆粒球数の減少は問題ないことが報告されている³⁸⁾。しかしながら、CPMSによる顆粒球数の基準は安全性の観点から厳格に定められており、もともと顆粒球数の低い患者や一時的に顆粒球数が低値を示すと、モニタリングのための採血の頻度が1週間に1度から2度に増え、低下した値によってはCLZ治療を継続できない場合がある。さらに、第1章の結果からも顆粒球数が低いことは、患者及

び医療従事者にCLZ治療に対する不安感を与えている場合も少なくない。アデニンは、このような患者の顆粒球数を上昇させ、患者及び医療従事者の精神的負担を軽減させること、また、もともと顆粒球数が低くCLZの治療選択をできなかった患者に、CLZの治療選択肢を与えることが可能になるものと考えられる。

本試験の限界点は、無顆粒球症や顆粒球減少症の発現頻度から考えると症例数が少ないこと、レトロスペクティブの試験であることから、CLZ及びアデニンの投与量にばらつきが存在すること、対象患者がCLZとアデニンを併用した患者であるため、CLZ服用前にアデニンを服用しても顆粒球数が上昇せずにCLZ治療を断念した患者が除外されている可能性があげられる。

現在、本試験を受けアデニンの有効性を示す他の報告³⁸⁾もあることから、CLZ治療の有益な補助療法として認知されはじめているものと思われる。

【小括】

CLZ治療におけるアデニンの併用療法の有効性と安全性の効果を検討し、以下のことが明らかになった。

1. アデニン採用前群とアデニン採用後群の顆粒球減少によるCLZの中断率の比較を行ったところ、アデニン採用後群ではCLZの中断率が有意に低い結果となった。
2. CLZ治療開始前のアデニンの併用により、顆粒球数の増加が確認され、CLZ治療開始後の顆粒球数はアデニンを併用していないCLZの単独投与患者のそれと比較して同等であった。

本研究により、顆粒球が低値のCLZ投与患者に対するアデニンの併用投与によりCLZの継続投与が可能となった。これまで、顆粒球数が低値のためCLZ治療を断念していた患者であってもアデニンの併用投与によりCLZ治療の選択が可能になることが示唆された。

第3章 クロザピン誘発性唾液分泌亢進に対するブチルスコポラミンの有効性と安全性の評価

【緒言】

第1章のCLZ治療に関するアンケート結果より、CLZ服用患者では唾液分泌亢進、眠気、便秘などの副作用が問題となっている。これらの副作用は、CLZのドパミンD₂、ドパミンD₄、セロトニン5-HT_{2A}、アドレナリンα₁、アドレナリンα₂、ヒスタミンH₁、ムスカリンM₁、ムスカリンM₂、ムスカリンM₃、ムスカリンM₄、ムスカリンM₅などの種々の受容体に対する親和性が関与している可能性がある⁴⁰⁻⁴³⁾。特にCLZ服用患者が問題視している唾液分泌亢進の薬理的機序は未だ明確ではないが、CLZが有しているムスカリンM₁受容体に対する部分アゴニスト作用⁴⁴⁾、唾液腺の分泌を促進させるムスカリンM₄受容体刺激作用⁴⁵⁾、CLZの代謝物であるN-脱メチル体のムスカリンM₄受容体刺激作用の関与が示唆されている⁴⁴⁾。

このCLZによる唾液分泌亢進に対してはスコポラミン¹⁷⁾などのムスカリン受容体アンタゴニストである抗コリン薬が推奨されている。また、抗コリン薬であるイプラトロピウム⁴⁶⁾、トリヘキシフェニジル^{47, 48)}、オキシブチニン⁴⁹⁾などのCLZによる唾液分泌亢進に対する有効性が報告されている。ムスカリン受容体アンタゴニストは、平滑筋、心筋及び腺細胞の神経効果器、末梢の神経節、さらに中枢神経系におけるムスカリン受容体を遮断する。このムスカリン受容体アンタゴニストの用途は多岐にわたり、鎮痙薬、過活動膀胱治療薬、さらにはドパミン受容体の過度の遮断作用により引き起こされる錐体外路症状（Extrapyramidal Symptom ; EPS）に対して用いられる。しかしながら、ムスカリン受容体アンタゴニストの副作用として、便秘や口渇をはじめ、最近では特に脳への移行性の高いトリヘキシフェニジルなどは認知機能の低下が指摘され問題となっている⁵⁰⁾。

本邦で古くから用いられている薬剤でスコポラミンと構造式が類似しているブチルスコポラミン臭化物（Scopolamine Butylbromide ; SBB）がある（図7）。本剤は、スコポラミンと同様にムスカリン受容体アンタゴニスト作用を有しているが、その構造は四級アンモニウム構造であるため、三級アミン構造であるスコポラミンと比べ水溶性が高く血液－脳関門を通過しにくいことからその作用は末梢に特異的に働くと考えられている。このため、本剤は、他の中枢移行性の高いムスカリン受容体アンタゴニスト作用を持つ薬剤で問題となる認知機能障害の発現頻度が低いことも期待される。CLZ服用患者の多くが唾液分泌亢進の訴えを抱いており、CLZ治療による問題点が多いほど患者の服薬アドヒアランスが低いことも明らかになっており、これらの対策が必要となる。

そこで本章では、統合失調症患者のCLZ服薬継続の支援を目的とした補助療法を確立するために、唾液分泌亢進に不満を訴えているCLZ服用患者（5症例）に対してSBBを投与し、その有効性と安全性について検討した。

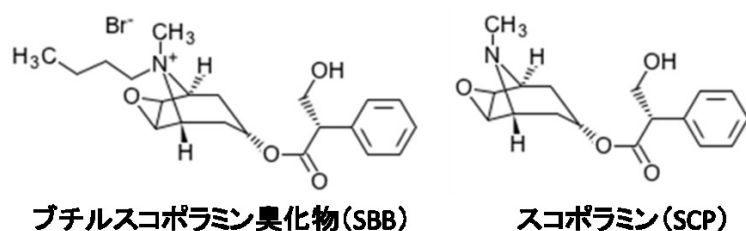


図 7. SBB とスコポラミンの構造式

【方法】

1. 患者

対象患者は 2012 年 4 月～2013 年 5 月の期間に桶狭間病院藤田こころケアセンターにおいて、外来治療または入院治療を受けている 5 名の患者で行った。選択基準は、1) 米国精神医学会の診断基準 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision: DSM-IV-TR) を満たす統合失調症または統合失調感情障害を有している、2) 年齢は 20 歳～65 歳である、3) 統合失調症の治療薬として、CLZ 治療を少なくとも 8 週間継続している、4) 唾液分泌亢進の自覚症状があることとした。なお、本研究は桶狭間病院藤田こころケアセンターの倫理委員会の承認を得ており、主治医が十分な IC を行い、プライバシーに関する守秘義務を遵守し、匿名性の保持に十分な配慮をした。

2. 方法

薬剤師との面談において唾液分泌亢進を訴えた CLZ 服用患者に対して、SBB 30 mg/day (医師の判断で 60 mg/day まで増量可能とした。) を 4 週間投与した。

SBB の投与前、4 週後にそれぞれ、患者の自覚症状として視覚的評価スケール (Visual Analog Scale: VAS) 及び表情評価スケール (Face Rating Scale)、治療者側からの他覚評価として唾液分泌亢進に対する涎の重症度評価 (Drooling Severity Scale: DSS)、涎の頻度評価 (Drooling Frequency Scale: DFS) 及び錐体外路症状の評価 (Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale: : DIEPSS) を行った。また、SBB の投与前、4 週後にそれぞれの精神症状の評価 (Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS)、認知機能の評価 (Wisconsin Card Sorting Test: WCST)、服薬アドヒアランスの評価 (Drug Attitude Inventory-10 Questionnaire: DAI-10) 及びイレウスなどの評価として腹部 CT 検査を行った (表 9)。VAS 及び FRS は、患者自身の自覚的な唾液分泌亢進の症状を評価する目的で行った。他覚的に唾液分泌亢進の症状を評価するために DSS 及び DFS の 2 つの評価尺度を用いた。精神症状を評価する PANSS は、陽性症状、陰性症状、全般症状から構成され全 30 項目を 1～7 点の 7 段階で評価する評価尺度であり、錐体外路症状を評価する DIEPSS は、歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジア、概括重症度の 9 項目を 0～4 点の 5 段階で評価する評価尺度である。WCST は、認知機能検査として、前頭葉機能を反映させた遂行機能を指標として用いた。第 1 章で用いた DAI-10 は、服薬アドヒアランスを評価するために用いた。

表 9. 試験スケジュール

評価項目	評価尺度	SBB 投与前	SBB 投与 4 週後
自覚的な唾液分泌亢進の 症状の評価	VAS (視覚的評価スケール) FRS (表情評価スケール)	○ ○	○ ○
他覚的な唾液分泌亢進の 症状の評価	DSS (流涎の重要度評価尺度) DFS (流涎の頻度評価尺度)	○ ○	○ ○
SBB の安全性	PANSS (陽性・陰性症状評価尺度)	○	○
	DIEPSS (薬原性錐体外路症状評価尺度)	○	○
	WCST (ウィスコンシンカード分類テスト)	○	○
	腹部 CT 検査	○	○
アドヒアランス	DAI-10 (服薬アドヒアランス評価)	○	○

2. 統計解析

SBB の開始前と開始 4 週後の比較には、paired t 検定を用いた。有意水準を $p < 0.05$ とした。解析には SPSS (version 22; IBM Co., Armonk, NY, USA)を用いた。

【結果】

1. 患者背景

患者 5 例が本研究に登録された (表 10)。平均年齢は 53.6 ± 3.6 歳 (44~65 歳)、性別は男性 1 名及び女性 4 名、罹病期間は 26.2 ± 3.5 年 (13~33 年)、CLZ 投与量は 495 ± 40.6 mg/日 (350~600 mg/日)、CLZ 投与期間は 17.6 ± 9.3 カ月であった。また、症例 1、2、5 は入院治療、症例 3、4 は外来治療の患者であった。

表10. 患者背景

症例	性別	年齢 (歳)	罹病期間 (年)	CLZ 投与量 (mg/day)	CLZ 投与期間 (月)	治療
1	女	58	30	500	20	入院
2	女	44	13	500	8	入院
3	女	52	30	350	8	外来
4	女	49	25	600	26	外来
5	男	65	33	525	26	入院
平均		53.6 ± 3.6	26.2 ± 3.5	495 ± 40.6	17.6 ± 9.1	入院 3 名 外来 2 名

数値は平均値±標準偏差を示す。

2. SBB の有効性について

患者 5 例において、自覚的な唾液分泌亢進の症状の評価を行った。その結果、VAS 及び FRS の各平均値はそれぞれ SBB 投与前が 6.6 ± 0.7 及び 3.4 ± 0.5 、SBB 投与 4 週後が 5.7 ± 1.1 及び 3.2 ± 0.6 であり、両群における VAS 及び FRS に有意な改善は認められなかった (SBB 投与前 vs. SBB 投与 4 週後、VAS ; $p=0.277$ 、FRS ; $p=0.407$)。他覚的な唾液分泌亢進の症状の評価を行った。その結果、DSS 及び DFS の各平均値はそれぞれ SBB 投与前が 4.0 ± 0.0 及び 3.8 ± 0.2 、SBB 投与 4 週後が 2.6 ± 0.2 及び 2.4 ± 0.2 であり、両群における DSS 及び FRS に有意な差が認められた (SBB 投与前 vs. SBB 投与 4 週後、DSS ; $p=0.002$ 、DFS ; $p=0.012$)。DIEPSS の総合点及び流涎の項目の各平均値はそれぞれ SBB 投与前が 6.8 ± 1.3 及び 2.4 ± 0.4 、SBB 投与 4 週後が 5.0 ± 1.3 及び 1.6 ± 0.4 であり、両群における DIEPSS の総合点に有意な差が認められた (SBB 投与前 vs. SBB 投与 4 週後、DIEPSS の総合点 ; $p=0.027$) (表 11)。

表11. 各評価項目の推移

	SBB投与前	SBB投与4週後	SBB投与前との差	p値
VAS (視覚的評価スケール)	6.6 ± 0.7	5.7 ± 1.1	-0.8 ± 2.9	0.277
FRS (表情評価スケール)	3.4 ± 0.5	3.2 ± 0.6	-0.2 ± 1.8	0.407
DSS (流涎の重要度評価尺度)	4.0 ± 0.0	2.6 ± 0.2	-1.4 ± 0.5	0.002
DFS (流涎の頻度評価尺度)	3.8 ± 0.2	2.4 ± 0.2	-1.4 ± 0.9	0.012
DIEPSS (薬原性錐体外路症状評価尺度)	6.8 ± 1.3	5.0 ± 1.3	-1.8 ± 1.5	0.027
DIEPSS : 流涎	2.4 ± 0.4	1.6 ± 0.4	-0.8 ± 0.8	0.050
PANSS (陽性・陰性症状評価尺度)	91.6 ± 6.6	83.4 ± 8.1	-8.2 ± 5.1	0.011
DAI-10 (服薬アドヒアランス評価)	1.2 ± 1.6	6.4 ± 1.5	5.2 ± 4.6	0.968

数値は平均値±標準偏差を示す。

3. SBB の精神症状・服薬アドヒアランスに対する影響について

精神症状を評価した PANSS の平均値は SBB 投与前が 91.6 ± 6.6 、SBB 投与 4 週後が 83.4 ± 8.1 で有意な差が認められた (SBB 投与前 vs. SBB 投与 4 週後、 $p=0.011$)。DAI-10 の平均値は、SBB 投与前が 1.2 ± 1.6 、SBB 投与 4 週後が 6.4 ± 1.5 で有意な差は認めなかった (SBB 投与前 vs. SBB 投与 4 週後、 $p=0.968$) (表 11)。

4. SBB の安全性について

症例 4 (1 名) において SBB 投与 4 週後の腹部 CT 検査でニボー像が確認された。また、認知機能を評価した WCST は、5 症例中 3 症例で評価可能であった。各症例で SBB の投与前後において変化はなかった。

【考察】

本章では、CLZ 治療患者における唾液分泌亢進に対する SBB の有効性と安全性について評価を行った。本研究では、CLZ 服用中の患者で唾液分泌亢進を訴えた患者に対して SBB を投与した。VAS 及び FRS の両指標を用いて患者自身による自覚症状を評価した結果、いずれも有意な差は認められなかった。一方、唾液分泌亢進の症状を他覚的に評価した DSS 及び DFS においては、SBB 投与 4 週後に有意な改善が認められた。自覚的な評価と他覚的な評価で差が生じたのは、本試験の対象患者における WCST の結果から、認知機能が低下していたため、SBB 投与によって唾液分泌亢進が改善しても投与前の症状の程度を覚えておらず、改善したことを認識できていない可能性がある。また、患者の SBB 投与に対する過剰な期待があったことも考えられる。Spivak ら⁴⁷⁾ は CLZ 治療中に唾液分泌亢進の症状を訴えた患者 14 名にトリヘキシフェニジルの投与を行った。その結果、NHRs: 5 - point Nocturnal Hypersalivation Rating Scale (Spivak らのオリジナルスコア症状の重症度は 0 から 4 までの 5 段階評価) の評価において、投与開始時の平均スコア 2.5 ± 1.2 が投与 15 日後で 1.4 ± 0.8 に改善した。Jonathan ら⁴⁹⁾ は、オキシブチニンの効果を評価し、投与開始時の DSS スコア 5 が、退院時にはスコア 2 に改善がされた。これらの結果と本研究の他覚的な評価の結果とを考え合せると、ムスカリン受容体アンタゴニストは、唾液分泌亢進を改善することが示唆されるが、本試験の評価方法では、唾液量を測定していないことから、今後の検討が必要である。

また、精神症状を評価した PANSS 総スコアは SBB 投与 4 週後では SBB 投与開始前と比較して有意な改善が認められた。さらに、PANSS の陰性尺度及び総合精神病理尺度のスコアが有意に改善しており、項目別では「心気症」、「不安」などで改善が認められた。唾液分泌亢進は、患者の QOL を低下させるだけでなく不安などを助長し精神症状に悪い影響を与えている可能性も示唆された。服薬アドヒアランスを評価した DAI-10 のスコアは有意な差は認められなかったが、第 1 章の結果のように、唾液分泌亢進の存在が服薬アドヒアランスに影響を与えていることが考えられ、VAS や FRS などの自覚的な評価の改善がないことが本結果に影響を与えていると考えられる。

安全性の面では、SBB 投与 4 週後の腹部 CT 検査において、SBB を 60 mg 投与していた 1 例の患者にニボー像が確認され、イレウスが疑われた。SBB は、最大投与量 100 mg であるが、本試験では安全性を考慮して 1 日 30~60 mg と制限した。30 mg で治療を行った患者にはニボー像が確認されなかったことから、CLZ 治療を行っている患者に対して SBB を投与する際には 60 mg の投与量はイレウスを引き起こすリスクが高まることから、30 mg の用量がより安全であることが示唆された。

【小括】

CLZ 治療患者における唾液分泌亢進に対する SBB の有効性と安全性において評価を行い、以下のことが明らかとなった。

1. 客観的な評価スケールである DSS、DFS により SBB の有効性が示された。
2. SBB 投与 4 週後に 1 名の患者において、ニボー像が確認され、安全性についての問題点が明らかとなった。

本研究より、CLZ 治療による唾液分泌亢進に対する SBB 投与の有効性が確認された。しかしながら、安全性においては検証を続ける必要があると考えられる。また、唾液分泌の評価法を見直し、唾液量などの客観的な評価基準を設けて試験を行う必要がある。

第4章 クロザピンによる唾液分泌亢進に対するスコポラミン軟膏の効果

【緒言】

第3章では、ブチルスコポラミンの経口投与において副作用発現が確認されたことで安全性に問題があったことから、局所的な作用を期待してスコポラミン (Scopolamine ; SCP) 軟膏の CLZ 誘発性唾液分泌亢進に対する有効性と安全性の検討を行った。

SCP は、ブチルスコポラミンと同様にムスカリン受容体アンタゴニストであるが、経皮吸収される⁵¹⁾ という特徴から、貼付剤として上市されている。海外で SCP の貼付剤は神経変性疾患や CLZ 治療による唾液分泌亢進に対して用いられている。本邦では、SCP の貼付剤が上市されておらず、神経変性疾患の唾液分泌亢進には、代用的に SCP 軟膏が用いられ、その有効性が報告されている⁵²⁻⁵⁵⁾。しかしながら、SCP 軟膏の CLZ の唾液分泌亢進に対する使用は国内外において報告されていない。

本章では、CLZ による唾液分泌亢進の程度を明らかにするために CLZ の服用開始時から10 週目までの基礎唾液量を測定し、唾液分泌亢進を訴える CLZ 服用中の患者に対して全身性の副作用が発現しにくい SCP 軟膏剤塗布による有効性と安全性を検討した。

【方法】

本章は、2 つの研究から構成されている。試験 1 は、CLZ による唾液分泌亢進の影響について評価した。試験 2 は、CLZ による唾液分泌亢進に対する SCP 軟膏の単回、連続塗布の有効性について評価を行った。両研究は、桶狭間病院藤田こころケアセンターの倫理審査委員会から承認を得ており、文書による十分な説明を行い同意を得て実施した。

1. 対象患者

試験 1 は、2014 年 4 月～2015 年 7 月の期間に桶狭間病院藤田こころケアセンターにおいて実施した。入院治療を受け、新規に CLZ 服用を開始する患者 10 名を対象とした。患者は 20 歳から 65 歳までとして、DSM-IV-TR によって統合失調症または統合失調感情障害と診断を受けた患者を対象とした。

試験 2 は、桶狭間病院藤田こころケアセンターにおいて、入院にて CLZ 治療を受けており、唾液分泌亢進に不満を訴える 20 歳から 65 歳までで、DSM-IV-TR によって統合失調症または統合失調感情障害と診断を受けた患者 10 名とした。また、対照群として健常成人 10 名も本研究に参加した。除外基準については、現在別の臨床試験に参加している場合、過去 3 ヶ月以内に臨床試験に参加していた場合、SCP 及び類似薬でアレルギー反応又は薬物過敏症の既往を有する場合、他の抗コリン作用のある薬剤を服用している場合、唾液腺疾患の治療中または既往症のある場合、皮膚疾患を有する場合とした。

2. 試験方法

試験 1 では、新規に CLZ の服用を開始する患者 10 名を対象に CLZ の服用開始日から 10 週目までの基礎唾液量を 1 週間に 1 度測定した（図 8）。測定は朝 9：00 に開始した。



図8. 試験1の試験スケジュール

試験 2 は、封筒法により無作為に A 群と B 群に割り付けを行い、二重盲検無作為クロスオーバー試験で行った。SCP 軟膏の塗布は、医師の立会いの下、1 日 1 回 0.5g を耳下腺部皮膚にカットバンを用いて行った。第 1 期と第 2 期にわけて試験を実施し、10 名の CLZ 服用中患者は、第 1 期に実薬（SCP 軟膏）またはプラセボを 7 日間連続塗布した後に、7 日間の休薬期間を経て、第 2 期では第 1 期で塗布した薬剤とは異なる薬剤を 7 日間連続塗布した（図 9）。健常成人も同様に二重盲検無作為クロスオーバー試験で行ったが、CLZ 服用患者と異なり、1 日の単回塗布とした。唾液量の測定は、第 1 期、第 2 期ともに 1 日目は、9：30 に基礎唾液量を測定、軟膏の塗布を 10：00 に行い、11：00（塗布 1 時間後）、12：00（塗布 2 時間後）、14：00（塗布 4 時間後）、16：00（塗布 6 時間後）に唾液量測定を行った。2 日目から 6 日目は、9：30 にそれぞれ測定を行った後、軟膏の塗布を 10：00 に行った。7 日目は 1 日目と同様、9：30 に基礎唾液量を測定、軟膏の塗布を 10：00 に行い、11：00（塗布 1 時間後）、12：00（塗布 2 時間後）、14：00（塗布 4 時間後）、16：00（塗布 6 時間後）に唾液量測定を行い、さらに翌日の 9：30（塗布 24 時間後）に唾液量の測定を行った。また、唾液量の測定時に VAS（Visual Analog Scale）の測定を同時に実施した（図 9、10）。

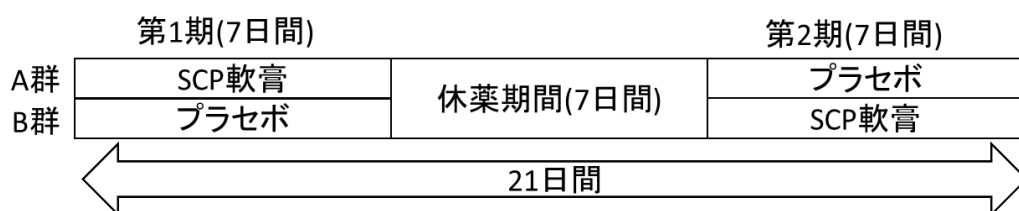


図 9. 試験 2 の試験スケジュール (1)



図 10. 試験 2 の試験スケジュール (2)

3. 唾液量測定

唾液量の測定は、コットンロール（ローラーコットン^(R)；ニチエイ(株)、大阪府）の 30×10 mm を用いて以下の手順で行った。①コットンロールの重さを予め計測する。②コットンロール 5 個を舌下に 2 本、下の歯茎に前左右に 1 本ずつ詰め、5 分間口腔内に留める。③口腔内より評価者が取り出し、専用のチェック袋に密閉する。④電子天秤で重量を測定する。

なお、2 回の測定の間隔は 5 分あけ、その平均を算出した。

4. SCP 軟膏の調整

SCP1 g に親水軟膏 19 g を加え、なんこう練太郎^(R)（株式会社 シンキー、東京都）で均等混和し、5 %SCP 軟膏とした。

5. 統計解析

試験 1 は、CLZ の服用開始前と各週の比較には、paired t 検定を用いた。試験 2 は、SCP 軟膏とプラセボの比較には、two-way factorial ANOVA 検定を用いた。解析は、有意水準を $p < 0.05$ とした。解析には SPSS (version 22; IBM Co., Armonk, NY, USA)を用いた。

【結果】

1. 背景 (表 10 及び 11)

試験 1 及び試験 2 の患者背景をそれぞれ表 10 及び表 11 に示した。試験 1 の患者は、男性 5 名及び女性 5 名、平均年齢は 44.4 ± 17.1 歳、平均罹病期間は 18.8 ± 12.0 年であった。

試験 2 の健常成人は、男性 10 名であり、平均年齢は 24.5 ± 1.8 歳であった。試験 2 の患者は、男性 6 名及び女性 4 名、平均年齢は 52.6 ± 10.6 歳、平均罹病期間は 27.7 ± 10.3 年、CLZ 平均服用量は 425.0 ± 155.0 mg/日、CLZ 平均服用期間は 147.0 ± 73.6 週であった。

表 10. 試験 1 の患者背景

患者背景 (n=10)	
年齢 (年)	44.4 ± 17.1
性別	
男性	5 (50.0)
女性	5 (50.0)
罹病期間 (年)	18.8 ± 12.0

数値は平均値±標準偏差を示し、() 内の数値は%を示す。

表 11. 試験 2 の対象者背景

試験 2. 健常成人背景 (n=10)	
年齢(年)	24.5 ± 1.78
性別	
男性	10 (100.0)
試験 2. 患者背景 (n=10)	
年齢(年)	52.6 ± 10.6
性別	
男性	6 (60.0)
女性	4 (40.0)
罹病期間 (年)	27.7 ± 10.3
CLZ 投与量 (mg / 日)	425.0 ± 155.0
CLZ 投与期間 (週)	147.0 ± 73.6

数値は平均値±標準偏差を示し、() 内の数値は%を示す。

2. 唾液量の変化について

1-1. 試験 1 の唾液量の変化について

試験 1 の CLZ 治療開始前から治療 10 週目までの唾液量の変化を、図 11 に示した。CLZ 投与 5 週目及び 7 週目の唾液量は、CLZ 開始前と比べて、有意な増加が認められた (CLZ 開始前 vs. 5 週目: $p=0.037$, vs. 7 週目: $p=0.049$)。

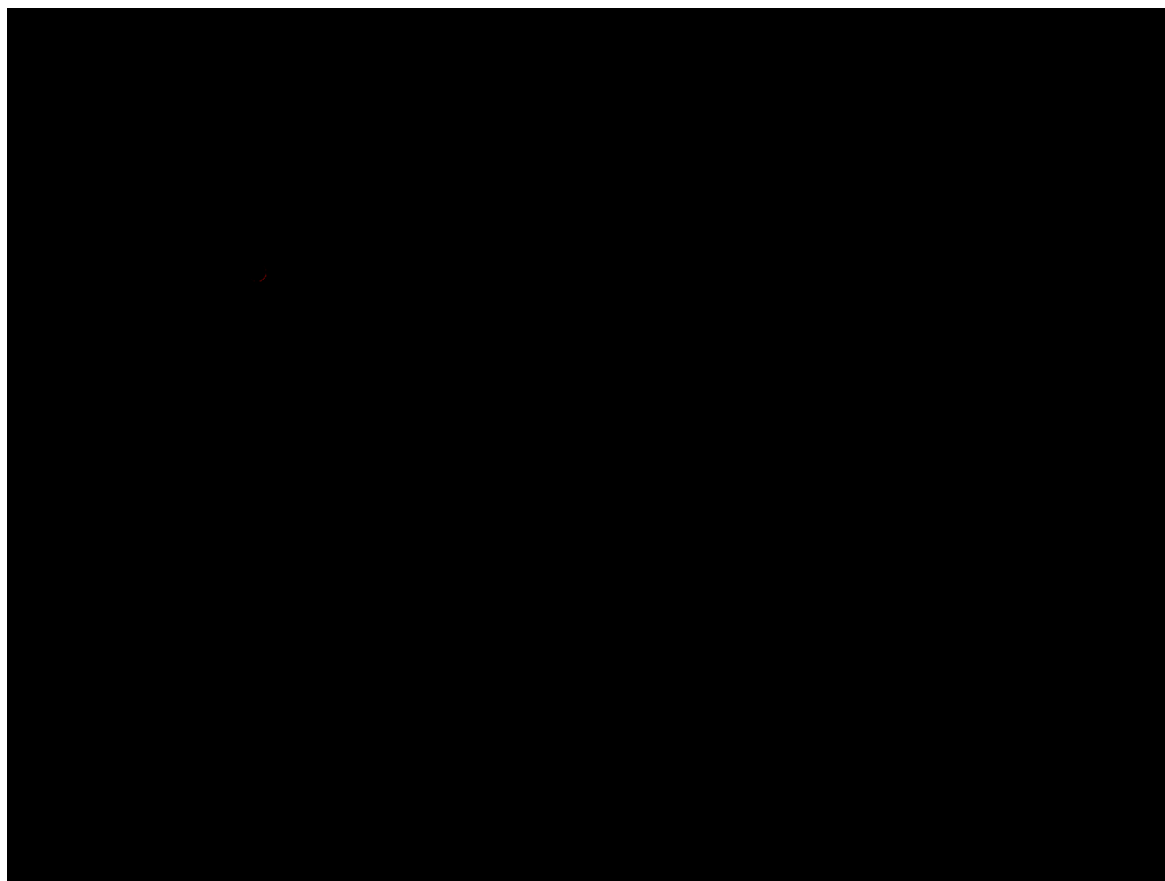


図 11. 試験 1 の新規 CLZ 開始患者の唾液量の推移

1-2. 試験 2 の唾液量の変化について

試験 2 の結果を図 12 から図 16 に示した。図 12 に示すように、健常成人において SCP 軟膏の塗布による唾液量は、プラセボのそれと比較して有意に低下した ($p < 0.001$)。一方、CLZ 服用患者において、SCP 軟膏の 7 日間連続塗布による唾液量はプラセボ群のそれと比較して有意な差は認められなかった (図 13)。また、塗布 1 日目と 7 日目の塗布 6 時間後までの唾液量においても変化は認められなかった (図 14)。さらに、CLZ 服用患者に対する SCP 軟膏の 7 日間連続塗布による VAS の変化も認められなかった (図 15、16)。

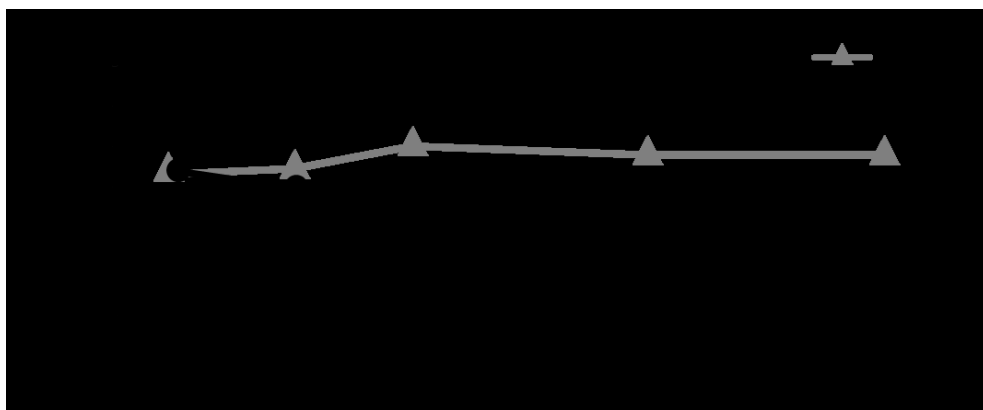


図 12. 健常成人の SCP 軟膏塗布による唾液の分泌量の継時的変化

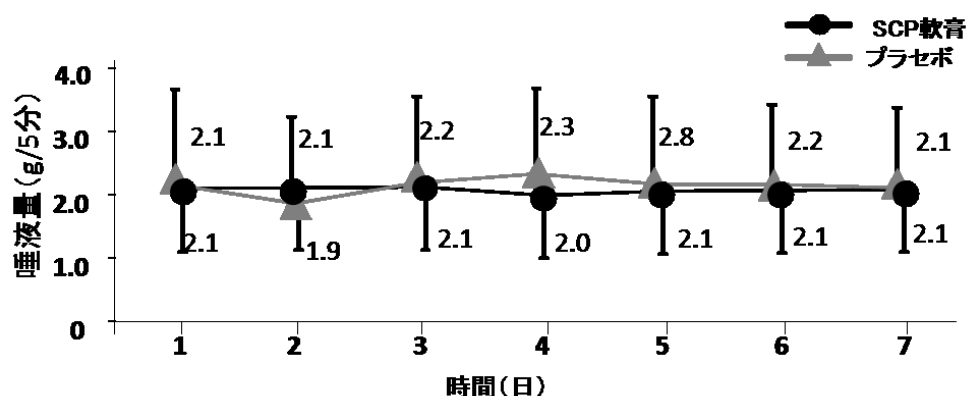


図 13. CLZ 服用患者に対する SCP 軟膏の 7 日間連続塗布による唾液量の経日的変化

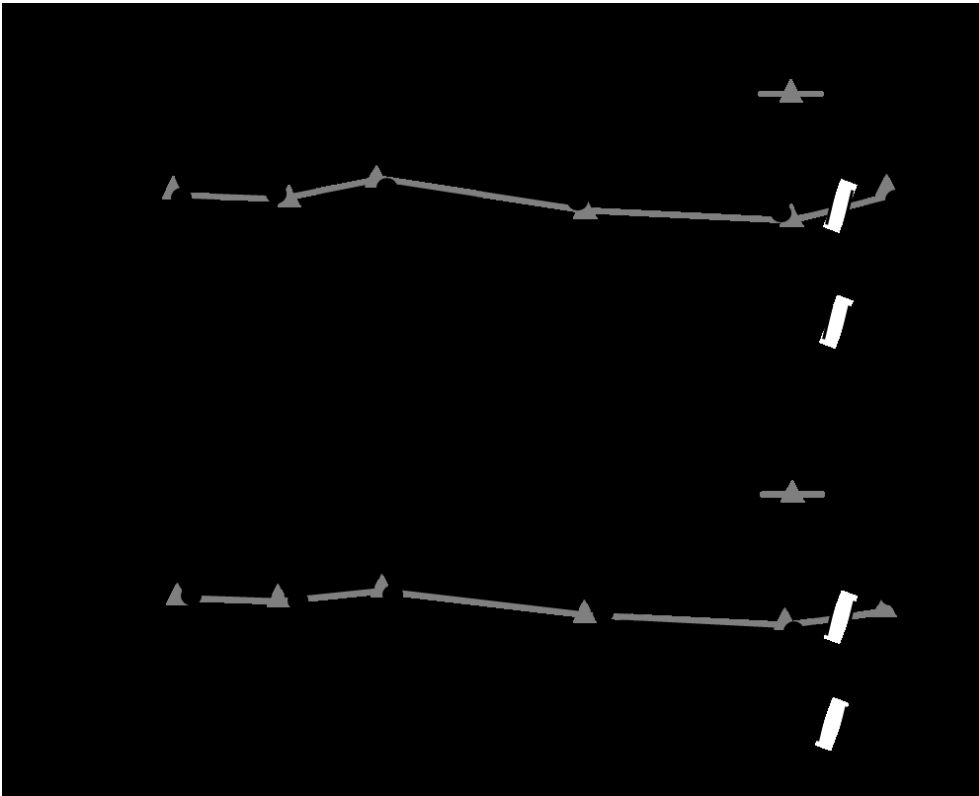


図 14. CLZ 服用患者に対する SCP 軟膏の塗布 1 日目と 7 日目における唾液量の経時的変化

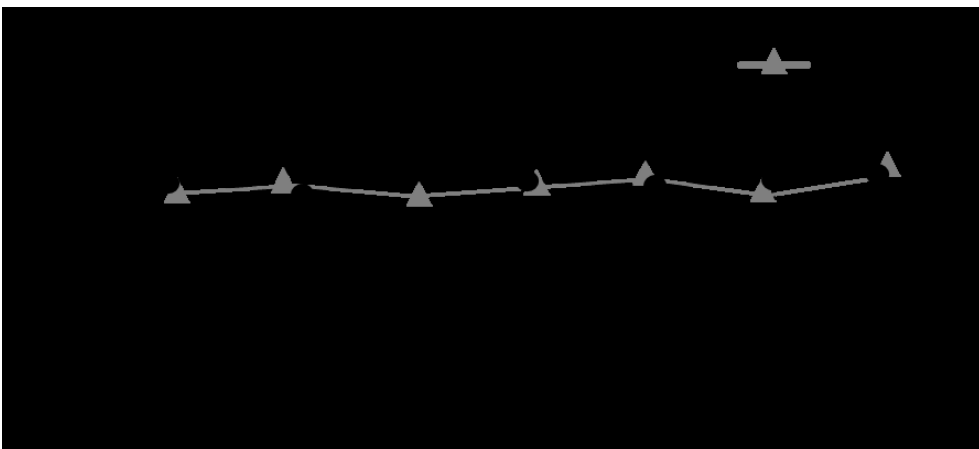


図 15. CLZ 服用患者に対する SCP 軟膏の 7 日間連続塗布による VAS の経日的変化

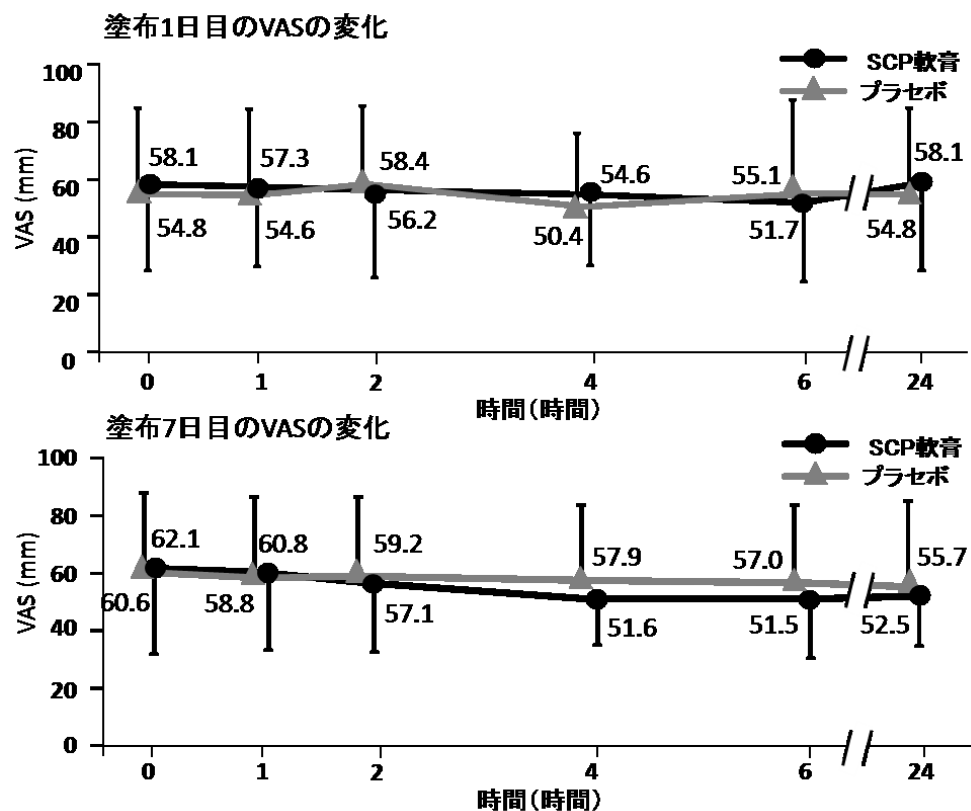


図 16. CLZ 服用患者に対する SCP 軟膏の塗布 1 日目と 7 日目における VAS (Visual Analog Scale) の経時的変化

【考察】

CLZ 服用中の患者の唾液量を測定した海外の研究では、CLZ 服用群と健常人の唾液量に大きな差はなく、CLZ 服用により唾液量は増加しないことが報告されている^{56, 57)}。一方、CLZ 服用開始時からの唾液量を経時的に測定した研究では、CLZ 服用により唾液量が増加することが報告されている⁵⁸⁾。これらの先行研究は、年齢、症例数などに不明瞭な点があり、CLZ と唾液量の関係性については結論に至っていない。

今回の唾液量の研究では、CLZ 投与開始から唾液量は経時的に増加しており、CLZ 投与 5 週目では投与開始時の唾液量と比較して有意に増加した。このことから、CLZ 治療は患者の唾液量に影響を与えていることが明らかになった。しかしながら、5 週目以降の唾液量は増加しなかったこと、また、5 週目の CLZ 投与量は 130 mg でその後の投与量増加により唾液量は増加しなかったことから、唾液分泌亢進は投与開始 5 週目及び投与量は 130 mg で最大に達したことが示唆された。CLZ の投与量に焦点を当てると、一般的に、CLZ の治療域は 200 mg から 600 mg であるため、CLZ 治療患者のほとんどが唾液分泌亢進を呈しているものと考えられる。第 1 章のアンケートの対象患者の 76 % の患者が唾液分泌亢進を訴えていたことは、CLZ の平均投与量が 381.8 ± 148.7 mg であることに関係しているものと考えられる。

CLZ 服用患者における唾液分泌亢進への対処には以前より抗コリン薬が用いられてきており^{38, 40, 42)}、第 3 章においても抗コリン薬である SBB の経口投与により有効性が認められた。一方、本章の抗コリン薬である SCP 軟膏を用いた研究では、健常成人においては、SCP 軟膏の塗布により唾液量は減少したが、CLZ 服用患者ではその効果は認められなかった。第 3 章での研究結果と本章の結果に差が生じたのは、薬剤の投与期間や投与量の差異に関係しているものと考えられる。

これらの研究の結果から、健常成人の基礎唾液量と比較して CLZ 服用患者の投与開始前の基礎唾液量と CLZ 開始 10 週目の唾液量はいずれも低値であった。本結果は、CLZ 服用患者は唾液分泌が亢進していることと矛盾するものであった。CLZ 投与開始 10 週目の唾液量が健常成人の基礎唾液量よりも低値であったことは、CLZ 服用中の患者では CLZ が有するムスカリン $M_{1,3,5}$ アンタゴニスト作用により、唾液分泌がすでに抑制されていることから、SCP 軟膏の塗布による唾液量の変化が認められなかったものと考えられる。

さらに、CLZ 開始により唾液量が増加するのは、CLZ が有するムスカリン M_4 アゴニスト⁴⁵⁾ 作用によるものと考えられる。CLZ 開始前の唾液量に影響を与えているのは、CLZ 開始前の抗精神病薬や副作用対策として使用される抗コリン薬であることが考えられ、このことから統合失調症の治療を行っている患者では、唾液分泌量が健常成人と比較して低下していることが推測される。CLZ は、治療抵抗性統合失調症に対する唯一の薬剤であると同時に、統合失調症の治療の過程で投与された抗精神病薬や抗コリン薬によって低下した唾液分泌量を改善させる可能性のある薬剤であることが示唆される。医療従事者は、患者の唾液分泌亢進の訴えにより、唾液分泌亢進に負のイメージを抱き、唾液分泌抑制に焦点を当てた対策を施してきたが、CLZ による唾液分泌の増加はもともと唾液量が低下している患者にとっては必要な作用であることも考えられる。口腔内で唾液は、免疫グロブリンやリゾチーム、ラクトフェリンを含むため虫歯や歯周病の予防や、ムチンを含むため粘膜

保護作用を有し、アミラーゼやリパーゼなど消化酵素を含むため消化を補助する⁵⁹⁾など様々な生理的に重要な役割を持っている。このため、唾液を抗コリン薬で低下させることは、患者にとって口渇など不利益が大きくなると考えられる。

本結果では、実際の CLZ 服用患者は唾液分泌亢進を訴え、唾液量の測定ではその唾液量は健常成人より低下しているという矛盾が生じていた。これに関しては、CLZ が有するドパミン D₄ 受容体遮断作用により嚥下機能が低下していることと関係している可能性がある⁶⁰⁾。この報告と本章の結果を考え合わせると、CLZ により患者の嚥下機能が低下し、患者は口腔内に溜まる唾液を飲み込むことができず、患者の自覚による唾液分泌亢進を誘発していることが示唆された。

本章の研究の限界点としては、CLZ 服用患者の治療期間や CLZ 投与量が異なること、SCP 軟膏の用量変更を行っていない点があげられる。本章の結果を踏まえて、現在は学会発表や研究会の場にて、唾液分泌亢進の実態と抗コリン薬の効果について注意喚起を行い情報提供している。全国的な普及には至っていないが、桶狭間病院藤田こころケアセンターでは唾液分泌亢進に対する抗コリン薬は使用されることがなくなっている。

【小括】

CLZ 服用患者の唾液分泌亢進に対する評価方法としてコットンロールによる唾液量の測定を行い、CLZ 投与開始患者の経時的な唾液量の測定と抗コリン薬である SCP 軟膏を用いて唾液分泌亢進の抑制効果を検討し、以下のことが明らかとなった。

1. CLZ 投与開始に伴い患者の口腔内の唾液量は経時的に増加し、投与開始 5 週目で有意に唾液量が増加した。
2. 健常成人に対する SCP 軟膏の塗布では、プラセボと比較して有意に唾液量が減少したが、CLZ 服用患者では有意な減少は認められなかった。

本研究より、CLZ による唾液量の増加と嚥下機能低下が唾液分泌亢進に関与していることが示唆された。これまで医療従事者は、患者の CLZ 服用による唾液分泌亢進の訴えから、唾液分泌抑制に焦点を当てた対策を検討してきた。CLZ の服用による唾液量の増加は確認されたが、その唾液量は健常成人よりも少ないことから、抗コリン薬を用いて、唾液分泌量を低下させることは患者にとって口渇などの不利益が大きくなるものと考えられる。今後は CLZ 服用患者の嚥下機能について検討を行っていく必要がある。

総 括

治療抵抗性統合失調症の世界的な標準療法治療薬である CLZ は、本邦では市販後 7 年経過した現在でも、十分に普及しているとは言い難い状況にある。この理由の一つに、CLZ に無顆粒球症をはじめとして種々の重篤な副作用が発現すること、さらにこれら副作用対策が十分でないことが挙げられる。本研究は CLZ の副作用に対する認識の把握とその副作用対策について検討を行うことにより、治療抵抗性統合失調症患者のリカバリーを目指した治療支援の構築を目的とした。

第 1 章では、CLZ 服用患者と医療従事者の間における CLZ 治療に対する認識や注目する副作用の相違が明らかになった。CLZ 治療において CLZ 服用患者が問題視していたのは患者自身が主観的に認識する唾液分泌亢進であるのに対し、医療従事者では患者自身が自覚することのない無顆粒球症であった。さらに、CLZ 治療に多くの問題点を抱えることは、服薬アドヒアランスの低下をもたらすことが明らかとなった。このことから CLZ 治療を安定して継続するためには患者自身による主観的な副作用に対する医療従事者の理解とその対策を講じることが重要である。

第 2 章では、第 1 章の意識調査で、医療従事者が最も重視する副作用であった CLZ による無顆粒球症の対策を検討した。白血球減少治療薬アデニンの CLZ 治療における顆粒球減少症に対する有効性が明らかとなったことで、これまで顆粒球数が低く CLZ での治療選択ができなかった患者で CLZ 治療ができることを示した。

第 3 章では、第 1 章の意識調査で、CLZ 服用患者の最も重視する副作用であった CLZ による唾液分泌亢進の対策を検討した。CLZ 治療による唾液分泌亢進に対する SBB 投与の有効性を明らかにした。一方、SBB の副作用においてニボー像が確認され、SBB は CLZ による唾液分泌亢進の対策に適切ではない可能性が示された。

第 4 章では、第 3 章で課題となった問題点と唾液分泌の評価法を見直し、SCP 軟膏を用いた局所投与による CLZ の唾液分泌亢進の抑制効果を検討した。CLZ により唾液量の増加は認められず、むしろ、その唾液量は健常成人よりも少ないことが明らかになった。このことから、抗コリン薬を用いて、唾液量を低下させることは口渴などを誘発し、元来唾液がもつ生理的な機能が十分に働かず、患者にとって不利益が大きくなる可能性がある。さらに、患者の自覚効果である CLZ による口腔内唾液量増加には、嚥下機能の低下が関与している可能性が考えられることから、今後は CLZ 服用患者の嚥下機能についても検討を行っていく必要がある。

過去の統合失調症治療では単に幻覚妄想の改善や鎮静のみを治療目標とし、患者は治療期間のほとんどを社会から隔離された精神科病院に滞在することを余儀なくされてきた。しかしながら、現在の治療目標は、幻覚妄想といった精神症状の改善だけではなく、社会機

能の改善から患者の主観的満足度を重視したりリカバリーへと転換している。CLZ 治療は他の抗精神病薬では治療効果を示さなかった患者が適応となる薬剤であり、大いにその有効性が期待されているが、CLZ による種々の副作用が問題となり、これがリカバリーを目指した治療の障害となっている。本研究では、CLZ 治療で特に問題視される副作用は無顆粒球症と唾液分泌亢進であることを明らかにし、アデニンの併用使用の有効性や唾液分泌亢進に対する対策の普及の必要性を示唆した。医療従事者が CLZ 治療の特徴的な副作用の実態を認識し、適切に対処することは、治療抵抗性統合失調症患者の CLZ 治療に対する主観的満足度を向上させ、これがリカバリーにつながり、ひいては我が国の精神科治療の発展に大いに貢献できるものと考ええる。

謝 辞

本研究及び本論文作成にあたり、終始懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました亀井 浩行 名城大学大学院薬学研究科 病院薬学研究室 教授に心より御礼申し上げます。また、本論文をご精読頂き有用なご助言を賜りました永松 正 本学大学院薬学研究科 薬効解析学研究室 教授、野田 幸裕 本学大学院薬学研究科 病態解析学Ⅰ 教授、半谷眞七子 本学大学院薬学研究科 病院薬学研究室 准教授に深謝致します。さらに、本研究の実施にあたり貴重な御意見、御指導を賜りました藤田潔 医療法人静心会 桶狭間病院 藤田こころケアセンター理事長、宇野準二 医療法人静心会 桶狭間病院 藤田こころケアセンター薬局長、天野雄平 医療法人杏野会 各務原病院理事、深井敬子 公益財団法人復康会 沼津中央病院 薬剤課長に御礼申し上げます。最後に、研究上数々の貴重な御意見と御協力を頂きました病院薬学研究室、及び医療法人静心会 桶狭間病院 藤田こころケアセンターの皆様には感謝致します。

引用文献

- 1) 高橋三郎, 大野裕 : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル,
日本精神神経学会, pp99-105, 医学書院, 東京 (2014)
- 2) **Anthony William A** : Recovery from mental illness: The guiding vision of the mental health service system in the 1990s.
Psycosocial Rehabilitation Journal, **16**, 11-23 (1993)
- 3) **Robert Paul Liberman, Alex Kopelowicz** : Recovery from schizophrenia: a concept in search of research.
Psychiatric Services, **56**, 735-742 (2005)
- 4) **John Nimatoudis** : Treatment-resistant patients with schizophrenia.
Psychiatriki, **25**, 241-244 (2014)
- 5) **Juhana Idänpään-Heikkilä, Eeva Alhava, Martti Olkinuora, Ilmari Palva** : Letter: Clozapine and agranulocytosis.
Lancet, **2**, 611 (1975)
- 6) **Juhana Idänpään-Heikkilä, Eeva Alhava, Martti Olkinuora, Ilmari Palva** : Agranulocytosis during treatment with chlozapine.
European Journal of Clinical Pharmacology, **11**, 193-198 (1977)
- 7) **John Kane, Gilbert Honigfeld, Jack Singer, Herbert Meltzer** : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine.
Archives of General Psychiatry, **45**, 789-796 (1988)
- 8) **J Nielsen, M Dahm, H Lublin, D Taylor** : Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment.
Journal of Psychopharmacology, **24**, 965-971 (2010)
- 9) 安西信雄 : 新しい精神科地域医療体制とその評価のあり方に関する研究 : 平成 24 年度追加報告書 : 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業 (精神障害分野) .
安西信雄 (2013)
- 10) **Kay Hodge, Sean Jespersen** : Side-effects and treatment with clozapine: a comparison between the views of consumers and their clinicians.
International Journal of Mental Health Nursing, **17**, 2-8 (2008)
- 11) **Claghorn James, Honigfeld Gilbert, Abuzzahab Faruk S Sr, Wang Richard, Steinbook Richard, Tuason Vicente, Klerman Gerald** : The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine.
Journal of Clinical Psychopharmacology, **7**, 377-384 (1987)

- 12) 黒木俊秀, 中原辰雄 : Clozapine の薬理—主たる作用部位はどこか?
臨床精神薬理, **6**, 11-19 (2003)
- 13) **Thomas P Hogan, AG Awad, Robin Eastwood** : A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity.
Psychological Medicine, **13**, 177-183 (1983)
- 14) **Anthony S David** : Insight and psychosis.
The British Journal of Psychiatry, **156**, 798-808 (1990)
- 15) **Xiang Ping Zeng, Fei Le, Elliott Richelson** : Muscarinic m4 receptor activation by some atypical antipsychotic drugs.
European Journal of Pharmacology, **321**, 349-354 (1997)
- 16) **Taro Kishi, Kiyoshi Fujita, Osamu Furukawa, Tatsuyo Suzuki, Masatsugu Moriwaki, Mari Nitta, Miho Hattori, Tomoko Tsunoka, Raja Chekuri, John M Kane, Christoph U Correll, Nakao Iwata** : Efficacy and tolerability of clozapine in Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia: results from a 12-week, flexible dose study using raters masked to antipsychotic choice.
Asian Journal of Psychiatry, **6**, 200-207 (2013)
- 17) **JP McKane, Charlotte Hall, Gazala Akram** : Hyoscine patches in clozapine-induced hypersalivation.
Psychiatric Bulletin, **25**, 277 (2001)
- 18) **Marco Dibonaventura, Susan Gabriel, Leon Dupclay, Shaloo Gupta, Edward Kim** : A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia.
BMC Psychiatry, **20**, 12-20 (2012)
- 19) **Takeo Saito, Masashi Ikeda, Taisei Mushiroda, Takeshi Ozeki, Kenji Kondo, Ayu Shimasaki, Kohei Kawase, Shuji Hashimoto, Hidenaga Yamamori, Yuka Yasuda, Michiko Fujimoto, Kazutaka Ohi, Masatoshi Takeda, Yoichiro Kamatani, Shusuke Numata, Tetsuro Ohmori, Shu-ichi Ueno, Manabu Makinodan, Yosuke Nishihata, Masaharu Kubota, Takemi Kimura, Nobuhisa Kanahara, Naoki Hashimoto, Kiyoshi Fujita, Kiyotaka Nemoto, Taku Fukao, Taro Suwa, Tetsuro Noda, Yuji Yada, Manabu Takaki, Naoya Kida, Taku Otsuru, Masaru Murakami, Atsushi Takahashi, Michiaki Kubo, Ryota Hashimoto, Nakao Iwata** : Pharmacogenomic study of clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia in a japanese population.
Biological Psychiatry, **80**, 636-642 (2016)
- 20) **Yukinori Okada, Tomomitsu Hirota, Yoichiro Kamatani, Atsushi Takahashi, Hiroko Ohmiya, Natsuhiko Kumasaka, Koichiro Higasa, Yumi Yamaguchi-Kabata, Naoya Hosono, Michael A Nalls, Ming Huei Chen, Frank JA van Rooij, Albert V Smith, Toshiko Tanaka, David J Couper, Neil A Zakai, Luigi Ferrucci, Dan L Longo, Dena G Hernandez, Jacqueline CM Witteman, Tamara B Harris, Christopher J O'Donnell, Santhi K Ganesh, Koichi Matsuda, Tatsuhiko Tsunoda, Toshihiro Tanaka, Michiaki Kubo, Yusuke Nakamura, Mayumi Tamari, Kazuhiko Yamamoto, Naoyuki Kamatani** : Identification of nine novel loci associated with white

blood cell subtypes in a Japanese population.

PLOS Genetics, **7**, e1002067 (2011)

21) **Jacqueline Carmen, Kingsley Okafor, Ethel Ike** : The effects of lithium therapy on leukocytes: a 1-year follow-up study.

Journal of the National Medical Association, **85**, 301-303 (1993)

22) **Erich D Hager, Heinz Dziambor, Peter Winkler, Dirk Höhmann, Karin Macholdt** : Effects of lithium carbonate on hematopoietic cells in patients with persistent neutropenia following chemotherapy or radiotherapy.

Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, **16**, 91-97 (2002)

23) **Richard A Kanaan, Robert W Kerwin** : Lithium and clozapine rechallenge: a retrospective case analysis.

Journal of Clinical Psychopharmacology, **67**, 756-760 (2006)

24) **Glen L Xiong, Adrian Palominao, Oladipo Kukoyi** : Leukocytosis after lithium and clozapine combination therapy.

Annals of Clinical Psychiatry, **22**, 205-206 (2010)

25) **Miroslav Herceg, Lana Mužinić, Vlado Jukić** : Can we prevent blood dyscrasia (leucopenia, thrombocytopenia) and epileptic seizures induced by clozapine.

Psychiatria Danubina, **22**, 85-89 (2010)

26) **G Lapierre, RB Stewart** : Lithium carbonate and leukocytosis.

American Journal of Hospital Pharmacy, **37**, 1525-1528 (1980)

27) **Pinninti Narsimha R, Houdart Michael P, Strouse Eileen McNeill** : Case report of long-term lithium for treatment and prevention of clozapine-induced neutropenia in an African American male.

Journal of Clinical Psychopharmacology, **30**, 219-221 (2010)

28) **Small Joyce G, Klapper, Marietta H, Malloy Frederick W, Steadman Timothy M** : Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder.

Journal of Clinical Psychopharmacology, **23**, 223-228 (2003)

29) **Stefan Bender, Thomas Linka, Jörg Wolstein, Susanne Gehendges, Hermann-Josef Paulus, Ulrich Schall, Markus Gastpar** : Safety and efficacy of combined clozapine-lithium pharmacotherapy.

International Journal of Neuropsychopharmacology, **7**, 59-63 (2004)

30) **Lee SH, Yang YY** : Reversible neurotoxicity induced by a combination of clozapine and lithium: a case report.

Chinese Medical Journal, **62**, 184-187 (1999)

31) **Pope Harrison Jr, Cole Jonathan O, Choras Peter T, Fulwiler Carl E** : Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and lithium.

The Journal of Nervous and Mental Disease, **174**, 493-495 (1986)

32) **Paul Reznikoff** : The treatment of agranulocytosis with adenine sulphate.

The Journal of Clinical Investigation, **12**, 45-53 (1933)

- 33) **Owan Tomotada** : The effects of adenine on the leukopenia after x-irradiation. I.
Nihon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi. Nippon acta radiologica, **21**, 1170-1178 (1962)
- 34) 新井薫, 朝比奈次郎, 大森まゆ, 永田貴子, 津野良子, 高木希奈, 平林直次 : Clozapine 投与中に一過性の好中球減少傾向を認めた症例
臨床精神薬理, **13**, 601-605 (2010)
- 35) **L G Lajtha, R Oliver, F Ellis** : Incorporation of ^{32}P and adenine ^{14}C into DNA by human bone marrow cells in vitro.
British Journal of Cancer, **8**, 367-379 (1954)
- 36) **Jose Ma J Alvir, Jeffrey A Lieberman, Allan Z Safferman, Jeffrey L Schwimmer, John A Schaaf** : Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States.
The New England Journal of Medicine, **329**, 162-167 (1993)
- 37) **J Munro, D O'Sullivan, C Andrews, A Arana, A Mortimer, R Kerwin** : Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance.
The British Journal of Psychiatry, **175**, 576-580 (1999)
- 38) **Takashi Tomita, Hidekazu Goto, Kenji Sumiya, Tadashi Yoshida, Katsuya Tanaka, Yukinao Kohda** : Efficacy of adenine in the treatment of leukopenia and neutropenia associated with an overdose of antipsychotics or discontinuation of lithium carbonate administration: Three case studies.
Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, **14**, 391-395 (2016)
- 39) **M Hummer, M Kurz, C Barnas, A Saria, W W Fleischhacker** : Clozapine-induced transient white blood count disorders.
Journal of Clinical Psychiatry, **55**, 429-432 (1994)
- 40) **Diana O Perkins, Jeffrey A Lieberman** : Medical complications and selectivity of therapeutic response to atypical antipsychotic drugs.
The American Journal of Psychiatry, **155**, 272-276 (1998)
- 41) **Suparna Sanyal, Hubert HM Van Tol** : Review the role of dopamine D4 receptors in schizophrenia and antipsychotic action.
Journal of Psychiatric Research, **31**, 219-232 (1997)
- 42) **Albert HC Wong, Hubert HM Van Tol** : The dopamine D4 receptors and mechanisms of antipsychotic atypicality.
Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, **27**, 1091-1099 (2003)
- 43) **Herbert Y Meltzer, Bijan Bastani, Luis Ramirez, Shigehiro Matsubara** : Clozapine: new research on efficacy and mechanism of action.
European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences, **238**, 332-339 (1989)
- 44) **Cyrille Sur, Pierre J Mallorga, Marion Wittmann, Marlene A Jacobson, Danette Pascarella, Jacinta B Williams, Philip E Brandish, Douglas J Pettibone, Edward M Scolnick, P Jeffrey Conn** : N-desmethylozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-d-aspartate receptor activity.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, **100**,

45) **Stevin H Zorn, Shawn B Jones, Karen M Ward, Dane R Liston** : Clozapine is a potent and selective muscarinic M4 receptor agonist.

European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology, **269**, R1-2 (1994)

46) **Calderon Jose, Rubin Eugene, Sobota Walter L** : Potential use of ipatropium bromide for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: a preliminary report.

International Clinical Psychopharmacology, **15**, 49-52 (2000)

47) **B Spivak, S Adlersberg, L Rosen, N Gonen, R Mester, A Weizman** : Trihexyphenidyl treatment of clozapine-induced hypersalivation.

International Clinical Psychopharmacology, **12**, 213-215 (1997)

48) **Samir Kumar Praharaj, Sujit Sarkhel, Roshan Vitthalrao Khanande, Vinod Kumar Sinha** : Complete resolution of clozapine-induced sialorrhea with low dose trihexyphenidyl.

Psychopharmacology bulletin, **43**, 73-75 (2010)

49) **Jonathan G Leung, Neil V Puri, Michael J Jacobson** : Immediate-release oxybutynin for the treatment of clozapine-induced sialorrhea.

The Annals of pharmacotherapy, **45**, e45 (2011)

50) **Jeremia Heinik** : Effects of trihexyphenidyl on MMSE and CAMCOG scores of medicated elderly patients with schizophrenia.

International Psychogeriatrics, **10**, 103-108 (1998)

51) **Stephen P Clissold, RC Heel** : Transdermal hyoscine (Scopolamine) . A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy.

Drugs, **29**, 189-207 (1985)

52) 横山里佳, 河原仁志, 石井尚吾 : スコポラミン混合軟膏による重症心身障害児・者の流涎のコントロール.

脳と発達, **26**, 357-358 (1994)

53) 荻野美恵子 : スコポラミン軟膏の有用性の研究. 難治性疾患克服研究事業「特定疾患患者の生活の質 (Quality of Life, QOL) の向上に関する研究

平成 21 年度総括・分担研究報告書, 49-50 (2010)

54) 日本病院薬剤師会編 : 病院薬局製剤 第 6 版.

薬事日報社, p168, 東京 (2008)

55) 下田賢一郎, 星野輝彦, 杉山留美子, 森崎崇文 : 神経変性疾患患者における院内製剤 5%スコポラミン軟膏の流涎抑制効果および副作用の検討.

日本病院薬剤師会雑誌, **47**, 1157-1160 (2011)

56) **Terry Rabinowitz, Frances R Frankenburg, Franca Centorrino, Judith Kando** : The effect of clozapine on saliva flow rate : A pilot study.

Biological Psychiatry, **40**, 1132-1134 (1996)

57) **H Ben-Aryeh, T Jungerman, R Szargel, E Klein, D Laufer** : Salivary flow-rate and composition in schizophrenic patients on clozapine: Subjective reports and laboratory data.

Biological Psychiatry, **39**, 946-949 (1996)

58) **Praharaj Samir Kumar, Jana Amlan Kusum, Goswami Kausik, Das Poonam R, Goyal Nishant, Sinha Vinod Kumar** : Salivary Flow Rate in Patients With Schizophrenia on Clozapine.

Clinical Neuropharmacology, **33**, 176-178 (2010)

59) **Laurence Mioche, Pierre Bourdiol, Sandra Monier** : Chewing behaviour and bolus formation during mastication of meat with different textures.

Archives of Oral Biology, **48**, 193–200 (2003)

60) **Rajagopal, Veeramanikandan, Sundaresan Lakshmikirupa, Rajkumar Anto P, Chittybabu Chithra, Kuruvilla Anju, Srivastava Alok, Balasubramanian Poonkuzhali, Jacob Kuruthukulangara S, Jacob Molly** : Genetic association between the DRD4 promoter polymorphism and clozapine-induced sialorrhea.

Psychiatric Genetics, **24**, 273-276 (2014)

【参考資料 1】

薬剤に対する服薬態度に関するアンケート

Drug Attitude Inventory-10 Questionnaire (DAI-10)

以下の質問に「そう思う」または「そう思わない」でお答えください。正しい答えや間違った答えはありません。あなた自身のお考えを正直にお聞かせください。

I. 私の薬は、良いところが多くて、悪いところが少ない。	そう思う そう思わない
II. 薬を続けていると、動きがにぶくなって調子が悪い。	そう思う そう思わない
III. 薬を飲むことは、私が自分で決めたことだ。	そう思う そう思わない
IV. 薬を飲むと、気持ちがほぐれる。	そう思う そう思わない
V. 薬を飲むと、疲れてやる気がなくなる。	そう思う そう思わない
VI. 私は、具合が悪い時だけ薬を飲む。	そう思う そう思わない
VII. 薬を続けていると、本来の自分でいられる。	そう思う そう思わない
VIII. 薬が私のこころや体を支配するなんておかしい。	そう思う そう思わない
IX. 薬を続けていると、考えが混乱しないですむ。	そう思う そう思わない
X. 薬を続けていれば、病気の予防になる。	そう思う そう思わない

【参考資料 2】

病識に関するアンケート

Schedule for Assessment of Insight (SAI-J)

以下の質問にお答えください。正しい答えや間違った答えはありません。あなた自身のお考えをお聞かせください。

1-1. 最近 1 週間は精神科の薬を指示通りに服用できましたか？

1. はい 2. いいえ

「1. はい」と答えた場合、精神科の薬を飲むことに抵抗や不満はありますか？（回答があれば、その内容を書く。）

--

「2. いいえ」と答えた場合、週に何回服用しませんでしたか？また、服用しなかった理由はなぜですか？

週に 回服用しなかった。

理由：

1-2. 「今後の服薬を続けるかどうかはあなたに任せます。」と言われたらどうしますか？

1. 医師に確認する。または服薬を続ける。
2. 医師に相談せずに、自分で部分的（例えば、3剤中1剤を中止する。）に中断する、または減量する。
3. すべて中止する。

1-3. （入院患者）あなたが現在入院している理由は何ですか？

（外来患者）あなたが入院していた理由は何ですか？（一番最近の入院について）

--

2-1. 「自分は病気だ」と思いますか？または「自分の調子がどこかおかしい」と思いますか？

1. しばしば思う(ほぼ毎日のように) 2. ときどき思う 3. 決して思わない

＜2-1の回答が1. か2. の場合＞

2-2. 自分は精神の病気であると思いますか？

1. しばしば思う(ほぼ毎日のように) 2. ときどき思う 3. 決して思わない

＜2-2の回答が1. か2. の場合＞

2-3. どうしてそういう病気になったのだと思いますか？

3-1. (現在もしくは以前の精神症状(妄想内容など))という考えは正しくない。または本当に起こったことではない。と思いますか？

1. 明らかに正しくない 2. おそらく正しくない 3. 正しい

＜3-1の回答が1. か2. の場合＞

3-2. 次のようなことはなぜ起こるのだと思いますか？

例えば、「自分の考えていることが周りの人々にすべて伝わる」、「リスや蟻などの小さな動物が自分の周りでうごめいている」、「複数の他人が自分について批評し合う声が聞こえる」

1. 病気の一部である
2. 疲れやストレスなどの外的な出来事への反応である
3. 外からの不合理な力のせいである

4. 周りの人々があなたの考え、あなたに見えるもの、あなたに聞こえる声などについての話を信じてくれないとき、どのような気持ちになりますか？

1. みんな嘘をついている
2. 誰が何といおうと自分の言うことは正しい
3. どう考えたらよいのかわからない。わけがわからない。
4. 自分が間違っているのかもしれないという気がする
5. そういう時は自分が病気なのだと思う