

# The predictors of clozapine side effect in Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-06-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 廣瀬, 仁樹 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002733">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002733</a>

## 論文内容の要約

順天堂大学	博士(医学)	氏名	廣瀬 仁樹
論文題名	The predictors of clozapine side effect in Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia		
	日本人における治療抵抗性統合失調症患者でのクロザピン投与中の副作用の予測因子の検討		

## 論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】2種類以上の抗精神病薬を十分量かつ十分期間使用しても反応を示さない一群は治療抵抗性統合失調症(TRS)と定義され、これらのTRSに対してはクロザピン(CLZ)の使用が適応となる。CLZのTRSに対する有効性はメタ解析の結果等で指摘されている一方で、汎血球減少や心筋炎、高血糖などの重篤な副作用を呈する危険がある。また重篤な副作用に並び、CLZ導入中に好酸球数が上昇する群が一定数認められるとされる。これらの副作用発現を予測するバイオマーカーは見つかっておらず、海外においてはクロザピンの血中濃度が一部の副作用との相関が見られるとの報告も見られる。しかしながら日本人においてクロザピンの血中濃度と副作用との関連については我々が知る限りでは検討された報告が少なく、今回我々は日本人におけるクロザピン内服中の患者における副作用が出現した群と出現しなかった群の背景や血中濃度の比較検討をおこなった。

【方法】対象はCLZが導入された治療抵抗性統合失調症43名(男性19名、女性24名)で、副作用の頻度として一定数を認める好酸球増多に着目しCLZ開始後12週間の末梢血における好酸球を観察し、 $500/\mu\text{L}$ 以上となった対象を増多群として非増多群との比較検討を行った。2群間の比較をMann-Whitney U testもしくはchi-square test、CLZ開始2週後の好酸球数との相関ではSpearmanの順位相関係数を用い、CLZ開始2週後の好酸球数を従属変数とした重回帰分析を行った。有意水準は $p<0.05$ とした。血中濃度については現在新規クロザピンを開始した検体を収集し、超高性能液体クロマトグラフィーにて測定した。

【結果】対象患者43例(男性19名、女性24名)中10例(発現率23%、男性4例、女性6例)で好酸球増多症が出現し、クロザピン投与開始後2~4週に(平均3.3週)以内に好酸球増多症が出現した。好酸球数の最高値は $561\sim 4431/\mu\text{L}$ (平均 $1532/\mu\text{L}$ )で投与開始から3~10週(平均4.9週)後に認めた。好酸球増多群は非増多群に比べて投与開始直前の好酸球数が有意( $p=0.001$ )に高値であった。CLZ開始2週後の好酸球数との相関でも、投与開始の好酸球数が高いほど好酸球数が有意( $p=0.000$ )に高値であるとの結果が得られた。クロザピン投与開始2週後の好酸球数を従属変数とした重回帰分析では導入年齢が低い程、好酸球数増多へ影響を与えているとの結果が得られた( $p=0.032$ )。血中濃度については現在測定を実施し解析中である。

【考察】クロザピン投与中における好酸球増多は今回の検討では20%以上で見られており、これまでの報告よりやや多い印象であった。統計学的検討ではクロザピンの導入年齢が低い程好酸球数が増加しており、今回は有意差が出なかった発症年齢についても今後症例数を蓄積した上で検討する必要があると考えられた。重篤な副作用として有名な心筋炎は頻度は稀であるものの、末梢血中での好酸球数増多並びに心筋への好酸球数浸潤が指摘されており、血中濃度等の副作用の予測因子となりうるものを引き続き検討していく必要と考えられる。