

| | |
|---------|---|
| 氏 名 | 豊田 勝孝 |
| (ふりがな) | (とよだ かつのり) |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与番号 | 甲 第1167号 |
| 学位審査年月日 | 令和3年1月20日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 学位論文題名 | Clozapine is better tolerated in younger patients: Risk factors for discontinuation from a nationwide database in Japan (クロザピン治療は若年層で忍容性を増す:日本の全国的レジストリデータを用いた治療抵抗性統合失調症患者におけるクロザピン治療中止リスク因子に関する研究) |
| 論文審査委員 | (主) 教授 荒若 繁樹 教授 朝日 通雄 教授 玉置 淳子 |

学位論文内容の要旨

《緒言》

統合失調症は、精神医学の中心的な疾患である。その中で治療抵抗性統合失調症は、十分な薬物治療を行っても反応性に乏しい反応性不良群と、錐体外路症状などの副作用のために忍容性が維持できなくなった忍容性不良群があることが知られている。治療抵抗性統合失調症に対する最も有効な治療法は、クロザピンと呼ばれる薬物の継続的な投与である。厚生労働省からも治療抵抗性統合失調症に対する有効な治療戦略として、クロザピンの投与が推奨されている。しかし、日本国内においてクロザピンの使用が少ないことが問題となっている。

《目的》

治療抵抗性統合失調症に対して、クロザピンは他の薬剤より有効である。一方でクロザピンは様々な副作用が存在するため、投与の中止を余儀なくされる患者が多い。クロザピンの投薬を継続させるために、クロザピン中止のリスク因子を明らかにすることが有益と考えられる。しかし、これまで中止リスクを詳細に検討した報告は少ない。本研究では、クロザピンによる治療脱落例を少なくさせることを目指して、日本の全症例のレジストリデータベースを用いて、導入後のクロザピンが中止されるリスク因子について解析した。

《対象および方法》

2009年7月から2020年1月までの全てのCPMS(Clozaril Patient Monitoring Service)データの中から、クロザピンを処方された患者8263例を解析した。Kaplan-Meier曲線によりクロザピン継続率を求め、ログランク検定により各グループ間の差を解析した。Cox回帰分析によりクロザピン中止の独立したリスク因子を同定した。多重共線性はVariance inflation factor (VIF)により検討した。各群間の比例ハザード性はKaplan-Meier曲線により確認した。クロザピン中止率の年齢グループによるトレンド分析のために、各年齢グループ内での年齢中央値を説明変数として割り当てたCox回帰分析を行うことにより、年齢とクロザピン中止リスクの間の傾向を調べた。Cochran-Armitage検定により、年齢と顆粒球減少症または無顆粒球症発現割合の間の傾向を調べた。全てのP値は両側検定によるもので、有意水準は5%とした。

《結 果》

Cox回帰分析の結果から、40歳以上、前投薬されたオランザピンに忍容性不良群、クロザピンの再投与群、白血球数 $6000/\text{mm}^3$ 未満がクロザピン中止の独立したリスク因子であった。この中で、40歳以上が最も中止リスクが高かった(Hazard比, 1.66; 95%信頼区間, 1.53-1.79)。トレンド分析の結果から、クロザピン継続率は年齢とともに有意に低下し、10年継続率は最も高い21-30歳の群で65.8%であったが、51-60歳の群では35.1%、61-70歳の群では13.7%に低下していた。Cochran-Armitage検定の結果から、年齢とともに顆

粒球減少症または無顆粒球症が発現する割合が有意に増加する傾向を認めた。

《考 察》

40 歳以上では年齢の増加に伴い、無顆粒球症が発現する割合が有意に増加していたことより、無顆粒球症の出現によってクロザピンの投与が中止された可能性が示唆された。この結果は、英国で行われた先行研究に一致していた。

今回見出されたリスク因子のうち最も強い影響を持つものは 40 歳以上の年齢であった。また、導入年齢が遅れるとクロザピンの中止率が高くなっていた。海外ではクロザピン導入の平均年齢は 36 歳となっており、日本よりも若年であることが、クロザピンの継続率を高く維持することに繋がっていると考えられる。今後、日本でも若年層において導入することがクロザピンの継続率を高く維持するために必要であると考えられた。

また、本研究ではクロザピンの再投与群が中止のハイリスク群であることを見出した。無顆粒球症や心筋炎を発症した症例に再投与は困難であるが、治療抵抗性統合失調症に対するクロザピンの薬理効果の優位性は明らかである。他の第二世代抗精神病薬に比べても、クロザピンの継続率は有意に高いことが最近のメタ解析から判明している。今回の研究結果から、適正な患者背景や時期を選別することによって、クロザピンをより継続的に使用できる可能性が考えられた。

《結 論》

クロザピン中止の独立したリスク因子として、40 歳以上、前投薬のオランザピンに忍容性不良群、クロザピンの再投与群、白血球数が $6000/\text{mm}^3$ 未満であることが同定された。これらの因子を有する患者では中止リスクが高いため、慎重にクロザピンを投与することが必要である。年齢の詳細な検討により、若年層で導入する方がクロザピンの継続率が高いことが示された。

論文審査結果の要旨

治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン投与の有効性が示されているものの、我が国では処方率が低いことが課題となっている。クロザピンが様々な副作用を呈することが一因と考えられるが、クロザピン投与中止に関するリスク因子を検討した報告は少ない。そこで申請者は、我が国のクロザピン投与に関するレジストリデータベースを用いて、クロザピン投与後の処方中止に関連するリスク因子について検討した。方法として、2009年7月から2020年1月までのクロザピン投与全レジストリデータを用いた。解析対象は、現行プロトコル用量を満たし、処方状況の観察が追跡可能であった8263例とした。レジストリデータから収集可能な年齢等の因子を群分けし、クロザピン継続率についてKaplan-Meier法のログランク検定を行った。ログランク検定で有意差を認めた変数をCox回帰モデルに投入しクロザピン中止に関連する因子の検討を行った。8263例の追跡開始時、年齢の中央値は40歳、クロザピン投与期間の中央値は542週であった。Cox回帰分析の結果、他の因子と独立してクロザピン中止のリスク因子として有意であったのは、40歳以上、前投薬オランザピンに対する忍容性不良、クロザピンの再投与、白血球数 $6000/\text{mm}^3$ 未満であった。また、40歳以上の群で無顆粒球症が発現する割合を見ると、加齢に従い有意に増加していた。海外では我が国に比べてクロザピン導入の平均年齢が若く、クロザピン継続率も我が国より高い。以上より、我が国においても治療抵抗性統合失調症に対するクロザピン投与の開始を40歳未満とすることがクロザピン継続率を高くする可能性が示唆されると考えられた。

申請者は、我が国のクロザピン投与に関する全レジストリデータを用いてクロザピン投与中止に関連する患者属性や治療歴等を明らかにし、この成果はクロザピンの継続的な投与を検討する上で有用と考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第11条第1項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Psychiatry Investigation In press