

Risk factors for early-phase clozapine discontinuation: A nested case-control study

築地 茉莉子¹、佐々木 剛^{2,3}、仲田 祐介²、太田 貴代光²、青木 勉⁴、原 広一郎⁵、儘田 孝⁵、中根 潤⁶、小暮 正信^{2,7}、関 亮太^{2,7}、井手本 啓太^{2,8}、橋本 佐^{2,9}、小石川 比良来¹⁰、森山 稔弘¹¹、鈴木 貴明¹、金原 信久^{2,12}、石井 伊都子¹、伊豫 雅臣^{2,12}、新津 富央²

- 1 千葉大学医学部附属病院薬剤部
- 2 千葉大学大学院医学研究院精神医学
- 3 千葉大学医学部附属病院こどものこころ診療部
- 4 旭中央病院神経精神科
- 5 浅井病院精神科
- 6 国立病院機構下総精神医療センター
- 7 千葉病院
- 8 木更津病院
- 9 袖ヶ浦さつき台病院精神科
- 10 亀田総合病院心療内科・精神科
- 11 磯ヶ谷病院
- 12 千葉大学社会精神保健教育研究センター

[Asian Journal of Psychiatry 2021・Volume 62・102745]

【目的】クロザピンは、治療抵抗性統合失調症(TRS)患者に対する唯一の治療薬である。TRS 患者のクロザピン治療において、前治療薬から有効かつ安全に切り替えられる方法が必要とされている。本研究では、クロザピン開始初期 12 週間における投与中止のリスク因子について検討した。

【方法】千葉県内のクロザピン治療地域連携システム(千葉クロザピン・サターンプロジェクト)に参加する 12 病院において、2009 年 6 月から 2017 年 3 月までにクロザピンが開始された患者のうち 228 例を対象とした。患者基本情報ならびに前治療薬からクロザピンへの切り替え方法(中断-スイッチ、漸減-スイッチ、クロスオーバー)、クロザピン開始前 5 年間における最大抗精神病薬用量[クロルプロマジン(CP)換算]、クロザピン開始前後 12 週間の薬物療法と臨床検査値、クロザピン開始前後の臨床症状評価尺度に基づく有効性などのデータを収集し、統計解析した。本研究は千葉大学大学院医学研究院(承認番号:2807)と、各施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

【結果】全 228 例中 213 例(93.4%)が開始 12 週後までクロザピンを継続できた一方、中止に至ったのは 15 例(6.6%)だった。クロザピン継続群では GAF や CGI-S 等の評価による精神症状が有意に改善し、軽症以下(CGI-S \leq 3)にまで改善が認められたのは全患者のうち 34 例(14.9%)だった。気分安定薬を除く向精神薬(抗精神病薬、ベンゾジアゼピン、抗パーキンソン薬)は、継続群・中止群いずれもクロザピン開始後に有意に減量されていた。クロザピン開始 12 週以内の中止のリスク因子は、喫煙歴(OR=3.32, 95%CI: 1.11, 9.93)とクロザピン開始前 5 年間における最大抗精神病薬用量の CP 換算 1200 mg 未満(OR=3.93, 95%CI: 1.24, 12.50)だった。一方で、前治療薬からの切り替え方法は中止リスクに関連しなかった。中止理由としては好酸球増多(n=3, 20%)が最多だった。好酸球増多は、クロザピン開始 4 週時点のバルプロ酸の併用と関連していた(β =0.134, p=0.041)。

【結語】クロザピンは有効性が高く、併用薬を減量できた。喫煙歴はクロザピン投与開始初期の中止のリスク因子である一方、前治療薬からクロザピンへの切り替え方法は中止リスクに関連しなかった。前治療の抗精神病薬が高用量(CP 換算 1200mg 以上)であった患者は、クロザピン治療開始初期の忍容性も高い可能性が示された。クロザピン開始初期のバルプロ酸併用は、好酸球増多を生じるリスクから注意が必要である。本研究成果により、TRS 患者への安全なクロザピン導入の推進が期待できる。