

添付文書のプロトコルより緩徐なクロザピンの増量は、クロザピンによる炎症性有害事象の減少と関連する
Slower clozapine titration than the official Japanese protocol led to fewer inflammatory adverse effects:
A retrospective chart review of seven hospitals

菊地 佑樹^{1,2}、小松 浩³、大塚 祐司⁴、伊藤 文晃⁵、金原 信久⁶、谷藤 弘淳²、富田 博秋^{1,3}

1 東北大学大学院医学研究科精神神経学分野

2 こだまホスピタル

3 東北大学病院精神科

4 総合病院旭中央病院神経精神科

5 国立病院機構花巻病院

6 千葉大学社会精神保健教育研究センター

[Schizophrenia Research S0920-9964(23)00220-7.]

【背景】日本人ではクロザピン導入初期の炎症性副作用(発熱、好酸球増多、心筋炎、肺炎、腎炎、DRESS 症候群など)が高頻度で報告されている。クロザピン血中濃度を元に考案された de Leon らの国際ガイドライン(2022)では、日本人を含む東アジア人では、代謝能力が最も低いので、他民族と比べて最も緩徐な増量が推奨されている。私達は、ガイドラインが推奨する増量速度より緩徐な増量と、炎症性副作用の発現頻度の減少が関連するか調査した。

【方法】本研究は東北大学倫理審査委員会の承認を得て行った。開示すべき利益相反はない。2009 年から 2023 年の間に 7 つの病院で初めてクロザピンを投与された全 272 例のカルテを後方視的に調査した。そのうち 241 人が解析の対象となった。クロザピン増量速度は、添付文書による増量速度を基準の 1 として、炎症性副作用発症までの累積クロザピン投与量を元に計算した。炎症性有害事象は、1) 38°C以上の発熱、または 2)37°C以上 38°C未満の発熱があり、かつクロザピンの減量あるいは中止を要する副作用を認めた場合、と定義した。ガイドラインでアジア人に推奨される増量速度(クロザピン増量速度 0.75)より速いか遅いかで 2 群に分け、クロザピンによる炎症性有害事象の発現率を群間で比較した。

【結果】炎症性有害事象の発現頻度は増量速度が速い群で 34%(37/110 例)、遅い群で 13%(17/131 例)であり、Fisher 正確検定により有意差が認められた(オッズ比 3.38;95%信頼区間 1.71-6.91;p<0.001)。心筋炎・肺炎などの臓器障害を伴う重篤な副作用、5 日以上の発熱、及びクロザピンの投与中止は、増量速度が速い群で有意に頻度が高かった。ロジスティック回帰分析では、年齢、性別、body mass index、バルプロ酸の併用、喫煙を交絡因子として調整しても、増量速度が速い群で炎症性有害事象が有意に多かった(調整オッズ比 4.01;95%信頼区間 2.02-7.87;p<0.001)。

【結論】日本人では、添付文書で推奨されているプロトコルよりも漸増速度を緩やかにした方が、クロザピンに起因する炎症性有害事象の発現頻度が減少することが示唆された。