

**クロザピン投与中の治療抵抗性統合失調症患者における喫煙習慣とバルプロ酸併用が再発に及ぼす影響：
1年間の後ろ向きコホート研究**

Effect of smoking habits and concomitant valproic acid use on relapse in patients with treatment-resistant schizophrenia receiving clozapine: A 1-year retrospective cohort study

塚原 優¹、宋 龍平¹、吉村 優作²、山下 理英子²、矢田 勇慈¹、児玉 匡史¹、中島 振一郎³、
来住 由樹¹、武田 俊彦²、山田 了士¹、竹内 啓善³

1 地方独立行政法人 岡山県精神科医療センター

2 公益財団法人慈圭会 慈圭病院

3 慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室

[Acta Psychiatrica Scandinavica November 2023, Volume148, Issue5, Pages 437-446.]

【目的】クロザピンを投与されている治療抵抗性統合失調症 (TRS) を対象として、喫煙習慣とバルプロ酸 (VPA) 併用が退院後 1 年間の再発に及ぼす影響について検討することを目的とした。

【方法】本邦の 2 つの精神科病院において、入院中にクロザピン投与を開始し 2012 年 4 月から 2021 年 1 月までに退院した TRS 患者を対象に、後ろ向きコホート研究を実施した。再発の定義は、退院後 1 年間の精神症状増悪による再入院とした。多変量 Cox 比例ハザード回帰分析を行い、喫煙習慣と VPA 併用が再発に及ぼす影響を分析した。喫煙習慣と VPA 併用との間の潜在的な交互作用を検討するためにサブグループ解析も行った。

【結果】対象患者 192 例のうち、69 例 (35.9%) が再発の基準を満たした。喫煙習慣は単独で再発リスクを増加させたが (調整ハザード比 [aHR]: 2.27、95% 信頼区間 [CI]: 1.28-4.01、 $p < 0.01$)、喫煙習慣と VPA 併用との間に再発リスクに関する有意な交互作用が認められた (p -interaction = 0.015)。喫煙者のうち、VPA を併用した患者では (aHR: 5.32、95% CI: 1.68-16.9、 $p < 0.01$)、VPA を併用しなかった患者 (aHR: 1.41、95% CI: 0.73-2.70、 $p = 0.30$) と比較し、再発リスクが高かった。

【結論】クロザピンを投与されている TRS 患者では、VPA 併用により、喫煙習慣の再発に及ぼす影響が増強されることが示された。このことから、患者の喫煙行動に注意を払い、喫煙者への VPA 処方を避けることで、再発リスクが軽減する可能性がある。今後、クロザピン血中濃度低下など、これらの結果の根底にあるメカニズムを解明する研究が必要である。