思われる症例患者は，シンバイオティクスを行ったことで，腸の機能が改善し，自然に排便できるようになったと考える．

【結語】長期下剤服用による慢性便秘の統合失調症患者に対して，シンバイオティクスによる便秘改善が有効かもしれない．

7 Clozapineの最適治療用量と維持治療用量の選定
琉球病院からさいがた医療センターへ

村上　優[1)]・木田　直也[2)]・大鶴　卓[2)]
高江洲　慶[2)]・久保　彩子[2)]・石橋　孝勇[2)]
中原　辰夫[3)]・橋本喜次郎[3)]

国立病院機構さいがた医療センター[1)]
国立病院機構琉球病院[2)]
国立病院機構肥前精神医療センター[3)]

【はじめに】Clozapine（CLZ）は2009年より2018年まで登録患者6,553人とされている．国内の医療機関で統合失調症患者は77万人，そのうち治療抵抗性患者は30％（23万人）と推計される．しかしCLZ治療を受けている患者は，統合失調症患者全体の0.85％であり，2017年10月現在で新潟では人口10万人当たり2.6名（全国4.7人，最大の宮崎県26.9人）となっている．クロザピン使用が伸びないのは，副作用発現に併せて最適治療量や維持治療用量など，明確な指針がないことも挙げられる．琉球病院ではクロザピン専門病棟と沖縄県内の地域連携体制により，治療継続率を向上させ転帰を調査してきた．

【方法】2010年2月～2017年12月に222例投与して治療継続と改善率を評価した．また2017年7月～12月の間にCLZを導入した41症例について，1から4回採血した81検体についてCLZ血中濃度を測定した．血中濃度は肥前精神医療センターに乾燥血液スポットを送付し，代謝産物を抽出し高速ガスクロマトグラフィで測定した．

【結果】CLZ222例のうち，治療継続は172例（80.8%），通院に移行115例，治療中止41例（18%，有害事象30例）であった．治療継続172例のうち中等度以上改善は76％であった．治療中止41例のうち有害事象で中止30例の理由は無顆粒球9例，白血球減少・顆粒球減少10例で最も多く，反復肺炎，てんかんの悪化などが各1例ずつであった．同意撤回で中止する例は投与1か月以内で多く治療効果が得られないまま中止となった．

CLZ維持治療用量は最小75 mg，最大600 mgで，400～499 mg47例，ついで300～399 mg40例で最も多く，平均は386 mg／日であった．

血中濃度を測定した41例81検体では，100 mg投与で平均血中濃度266ng/ml，200 mg投与で278 ng/ml，300 mg投与で499ng/ml，400 mg投与で589ng/ml，500 mg投与で732ng/ml，600投与で737ng/mlと用量に相関して血中濃度が上がる一方で，ばらつきも大きい．

【考察】3か月以上治療をした172症例のCLZ維持量平均386 mg，先行報告373 mg（榎本），450 mg（Tayler, UK）と類似している．臨床症状を密に観察し，定期的な臨床データを患者･家族･治療チームの視点で多角的に検討し総合評価し最適化を図るべきである．

CLZ血中濃度を指標とする反応閾値200ng/ml（VanderZwaag），再燃防止200ng/ml以上（Xiang），治療域の上限　600～800ng/ml（Cetano）とされており，CLZ血中濃度の治療域は200～600または800ng/mlを目安で，それ以上は減量をすべきとされる．今回はCLZ内服400 mg/日以下では全ての血中濃度1000ng/ml以下で，500 mgを超えると1000ng/mlを超えるケースが出現する．500 mgを超えるときには慎重にCLZを増量する血中濃度は個体差が大きく，性別，年齢，喫煙などを考慮し，服薬回数や併用薬の影響を加味して検討する．