



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	クロザピン誘発性流涎症のリスク因子の解明と治療法の探索 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	石川, 修平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第13774号
Issue Date	2019-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/75822
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shuhei_ISHIKAWA_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士(臨床薬学) 氏 名 石 川 修 平

学 位 論 文 題 名

クロザピン誘発性流涎症のリスク因子の解明と治療法の探索

【背景】

統合失調症は、人口の約1%が罹患する精神疾患であり、思春期から青年期に好発し、再発率が高いことから、その疾病負担は非常に大きいことが知られている。統合失調症の治療は、薬物療法と非薬物療法が包括的に行われるが、薬物療法の中でも、ドパミン D_2 受容体遮断作用を有する抗精神病薬による治療は、有効性の高い治療法であり、主症状である陽性症状の改善に有用である。しかしながら、複数の抗精神病薬を十分量、十分期間投薬しても治療反応性を示さない治療抵抗性統合失調症が30%程度存在することが報告されており、临床上、大きな問題となっている。

クロザピン (CLZ) は治療抵抗性統合失調症に対して、適応を有する唯一の薬剤であり、他の抗精神病薬と比較して、高い治療効果を示すこと、錐体外路障害の発現率が低いことが報告されている。一方で、CLZは無顆粒球症、糖代謝異常、流涎、便秘、起立性低血圧、過鎮静、けいれん発作などの多種多様な副作用を呈することが知られている。中でも、CLZ誘発性流涎症 (Clozapine-induced sialorrhea; CIS) はCLZ服用患者に高頻度で認められ、Quality of life やアドヒアランスの低下に加え、誤嚥性肺炎を二次的に誘発することから、CLZ中止理由の上位に位置する重症度の高い副作用である。しかしながら、CISのリスク因子や発現機序は明らかとなっておらず、治療法も確立されていないことから、その治療は困難を極める。

【目的】

CLZは強力なムスカリン受容体遮断 (抗コリン) 作用を有する薬剤であり、便秘などの抗コリン性の副作用を示す。しかしながら、流涎症はコリン作動性の副作用として知られており、その発現はCLZの薬理特性と大きく矛盾する。CLZは肝臓の薬物代謝酵素の一つであるシトクロム P450 によって代謝を受け、活性代謝物である N-デスメチルクロザピン (NDMC)、クロザピン N-オキシド (CNO) が生成される。これら活性代謝物はCLZとは異なる薬理・動態特性を有することが報告されていることから、CISの発現にはCLZに加え、その活性代謝物の関与が示唆される。しかしながら、基礎・臨床研究において、CLZならびに活性代謝物と流涎症の関連性を検証した報告は乏しく、先述の通り、有効性の高い治療法も確立されていない。そこで本研究では、臨床・基礎の両研究からCIS原因物質および発現のリスク因子の解明とその治療法の確立に繋がる新規知見を得ることを目的とした。

【方法】

臨床研究は、流涎症重症度の自記式評価尺度であるDSFSと中程度以上の相関性を示す原因因子を探索するため、検出される因子の相関係数の効果量を0.5と仮定し、 α エラーを0.05、 β エラーを0.2として、必要症例数を算出し、研究計画を設計した。本研究は、先の臨床研究計画に基づき、2017年4月から2019年3月の間に、北海道大学病院においてCLZ服用中の統合失調症患者25名を対象とし、実施した。DSFSを主評価項目とし、CLZ、活性代謝物 (NDMCおよびCNO) の血液中および唾液中濃度、薬原性錐体外路症状評価尺度 (DIEPSS)、反復唾液嚥下テスト (RSST)、背景因子との相関性を検証することで、CISのリスク因子を抽出した。なお、血

液および唾液中濃度に関しては、臨床研究で得られた血液および唾液検体を前処理した後、LC/MS/MS を用いて測定を行った。

In vivo の基礎研究では、雄性 Wistar ラットに対して、25、50、100 mg/kg の CLZ を単回および反復（7 日間）経口投与した。単回投与は 6 時間毎、反復投与は 24 時間毎に口腔内の唾液を 30 秒間綿球に吸収させ、前後の重量変化の差を計測することで唾液分泌量を算出した。CLZ および活性代謝物の血液・唾液腺・脳中濃度は 100mg/kg の CLZ を単回あるいは 7 日間反復経口投与した 24 時間後に測定した。

In vitro の基礎研究では、唾液分泌の介在反応である唾液腺細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇（ Ca^{2+} 応答）に着目し、ヒト唾液腺由来細胞（HSY 細胞）を用いて、CLZ・代謝物処理前後の細胞内 Ca^{2+} 濃度を測定することで、各薬物の唾液分泌作用を評価した。さらに、抗コリン薬であるアトロピンを用いて、各種薬物の唾液分泌作用に対するムスカリン受容体の関与を検証した。

【結果】

臨床研究では、DIEPSS、RSST、CLZ の服用量、CLZ および CNO の血液・唾液中濃度と DSFS との間に有意な相関関係は認められなかった。一方で、NDMC の血液・唾液中濃度は DSFS と有意な正の相関を示した。

In vivo の基礎研究では、25、50、100 mg/kg の CLZ を単回投与した群は対照群と比較して、唾液分泌量の有意な増加を示さなかったが、CLZ 投与 24 時間後に唾液分泌量が最大となった。また、100 mg/kg の CLZ を単回投与した 24 時間後の CLZ および活性代謝物の血液中、顎下腺、脳内濃度はいずれも低値であった。一方、100 mg/kg の CLZ を反復投与した群においては、投与 3 日目から対照群と比較して、有意な唾液分泌量の増加が認められ、その反応は測定期間中（7 日目まで）持続した。100 mg/kg を 7 日間反復投与した群では、他の投与群（0、25、50 mg/kg の CLZ を 7 日間反復投与した群）と比較して、有意な唾液分泌量の増加を認めた。また、100 mg/kg の CLZ を 7 日間反復投与した 24 時間後の CLZ および NDMC の血液中、顎下腺、脳内濃度は、100 mg/kg の CLZ を単回投与した 24 時間後と比較して、有意に高値であった。さらに、100 mg/kg の CLZ を 7 日間反復投与した群内で比較したところ、血液中、顎下腺内では NDMC の濃度は CLZ および CNO の濃度に比して、有意に高値であった。さらに、脳内においては、CLZ および NDMC の濃度は CNO の濃度と比較して、有意に高値であった。

In vitro の基礎研究では、CLZ および CNO 処理群では HSY 細胞内の Ca^{2+} 濃度の有意な上昇は認められなかったが、NDMC 処理群においては、細胞内の Ca^{2+} 濃度の有意な上昇が認められた。また、NDMC による細胞内の Ca^{2+} 濃度の上昇は、抗コリン薬であるアトロピンの前処理によって有意に抑制された。

【結論】

臨床・基礎両研究の結果から、CIS の発現には CLZ の活性代謝物である NDMC が関与している可能性が示された。さらに、NDMC のムスカリン受容体を介した唾液分泌の増加作用が CIS 発現の一機序である可能性が示された。NDMC は CLZ とは相反するムスカリン受容体の作動作用を示し、その半減期はクロザピンに比して長いことが報告されている。この NDMC の薬理・動態特性が流涎症の一因となっている可能性が考えられる。NDMC による細胞内 Ca^{2+} 応答が抗コリン薬によって抑制され、唾液腺に N-デスメチルクロザピンの高い集積性が認められたことから、唾液腺移行性の高い抗コリン薬が CIS の治療候補薬となる可能性が示された。