

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15514

研究課題名（和文）核磁気共鳴計測を用いた治療抵抗性統合失調症におけるクロザピン忍容性指標の探索

研究課題名（英文）Exploration of Clozapine Tolerability Index in Treatment-Resistant Schizophrenia Using Nuclear Magnetic Resonance Measurements

研究代表者

諏訪 太郎（Suwa, Taro）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10518153

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：当研究では個別の物質や遺伝子に着目する方法をとらず、血清全体の構造を捉えるNMR信号解析の新しい手法を用い、クロザピン導入前の血清から副作用出現のリスクを評価できる高精度の指標の開発を目的としている。治療抵抗性統合失調症患者24例のクロザピン導入前の血清から得られたNMR信号のパターンを用いて、部分的最小二乗判別分析(PLS-DA)をもちいたプロットによりclozapine導入後1年以内に生じる発熱ならびに肝障害の出現を識別することが可能であった。今後当研究で得られたNMR信号の識別アルゴリズムの妥当性・有用性について更に検証を進める予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

いわゆる治療抵抗性統合失調症に対し、抗精神病薬クロザピンの有効性は広く知られている。しかしクロザピンの投与初期には顆粒球減少、流涎、発熱などの副作用が出現しやすく、副作用によるクロザピン治療の中断リスクの高さは臨床上的極めて大きな障害となっている。事前にこの出現リスクを評価することができればクロザピン初回導入時や中止後の再投与の安全性は大幅に向上し、治療抵抗性統合失調症患者にとっての大きな利益に繋がる。

当研究により、clozapine投与前に採取した血清のNMR信号の解析を通して、症例ごとのclozapine投与後の発熱および肝障害出現リスクの評価が行える可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to develop a highly accurate index to evaluate the risk of adverse drug reactions from serum samples before clozapine introduction, using a new method of NMR signal analysis that captures the structure of the entire serum, instead of focusing on individual substances or genes. Using NMR signal patterns obtained from the serum of 24 patients with treatment-resistant schizophrenia prior to clozapine induction, we were able to identify the occurrence of fever and elevated liver enzymes within one year after clozapine induction using partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) plots. We plan to further validate the validity and usefulness of the NMR signal discrimination algorithm obtained in this study.

研究分野：精神薬理学

キーワード：NMR信号 治療抵抗性統合失調症 クロザピン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者のうち 25%程度を占めると考えられている、いわゆる治療抵抗性統合失調症に対し、抗精神病薬クロザピンの有効性は広く知られている。しかしクロザピンの投与初期には顆粒球減少、流涎、発熱などの副作用が出現しやすく、副作用を理由として導入 1 年以内にクロザピンの投与中止を余儀なくされる例は導入例全体の 12%程度に上る。(飯塚ら, 2016, 精神神経薬理)

副作用によるクロザピン治療の中断リスクの高さは治療抵抗性統合失調症の臨床を行う上で極めて大きな障害となっている。事前にこの出現リスクを評価することができればクロザピン初回導入時や中止後の再投与の安全性は大幅に向上し、治療抵抗性統合失調症患者にとっての大きな利益に繋がる。

クロザピンの副作用出現リスクを評価できる因子として現在までに報告されているものにはリスク遺伝子や、炎症系サイトカインなどが挙げられるが、その精度は臨床で使用できる水準には達していない。

### 2. 研究の目的

当研究では、個別の物質や遺伝子に着目する方法をとらず、血清全体の構造を捉える NMR 信号解析の新しい手法を用い、クロザピン導入前や導入初期の血清から副作用出現のリスクを評価できる高精度の指標の開発を目指す。

### 3. 研究の方法

クロザピン治療の対象となった治療抵抗性統合失調症患者のクロザピン導入前および導入初期の血清を採取し、血清の NMR 計測によって得られたデータを独自の手法により解析する。

後の臨床データに基づいて症例を、副作用によりクロザピンの投与を中止した患者群 (中断群)、投与を継続した患者群 (継続群) の 2 群に振り分け、次の検討を行う。また、4 例以上同一の副作用が出現した場合はその副作用についても A 特定の副作用あり群、と B 特定の副作用なし群に振り分け、同様の検討を行う。

#### 対象・検体の収集、検体の保存

統合失調症群：京大病院ならびに協力医療機関に入院した治療抵抗性統合失調症患者のうち、20 歳以上 65 歳未満で本人もしくは代諾者の書面による同意が得られた症例を対象とする。

血清採取は、1) クロザピン導入前 1 週以内の採血時、2) クロザピン導入後の定期採血時(1、2、5 週後)の計 4 回行う。血清は採取後すみやかに遠心分離により細胞成分等の不溶成分を除去し、-80 に保存され、NMR 計測時に解凍して使用する。

#### 臨床情報の収集

クロザピン導入から 1 年後まで、評価尺度、副作用、併用薬剤、中断の有無とその理由、について情報を収集する。

#### NMR 計測およびデータのフォーマット変換

- NMR 装置は 7.05 Tesla(300MHz)FT-NMR 装置(JEOL)にて行う。
- プロトン(<sup>1</sup>H)を観測対象として、一次元測定、CPMG 測定等を行う。軽水シグナル抑制のパルス系列を適宜使用する。

- バイナリ形式 (JDF (JEOL Delta format)) で保存された NMR 信号 (FID) データは、テキスト形式 (ASCII、アスキー形式) に変換・保存する。

#### データ解析

##### (1) NMR データの時間周波数解析

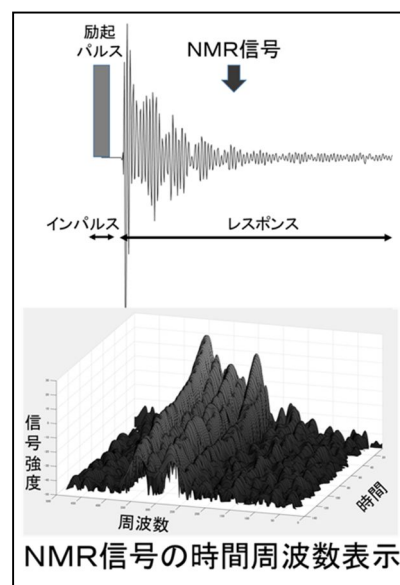
解析プログラムは、LabVIEW™ (日本ナショナルインスツルメンツ (株)) を用いて作成する。従来法 (化学分析) と結果を比較するため、スペクトルデータも同時に作成する。

##### (2) データセットの作成

個々のサンプルの二次元データを一行に並び替えた後、すべてのサンプルのデータをひとつにまとめて行列データを作成し、それぞれのサンプルの属性や臨床情報等を加えてデータセットとする。

##### (3) 多変量解析

作成したデータセットについて、主成分分析 (PCA) を用いてデータを可視化する。(右図) 解析アルゴリズムは、PLS-DA 法を中心に、ニューラルネットワーク等を採用する。解析用プログラムは、Unscrambler® ver10.4 (CAMO)、matlab® (The MathWorks, Inc.) を使用する。



##### (4) 診断モデルの作成および検証

各解析で得られた結果については、それぞれのアルゴリズムで適用されている有意性の評価法に従って検証する。ほか、クロスバリデーション、テストセットによる検証・評価を行う。

#### 4. 研究成果

京都大学医の倫理委員会、ならびに協力機関の倫理委員会で承認を得た上で、書面による研究参加同意の得られた統合失調症の 24 症例について、clozapine 投与前・投与 1/2/5 週後の時点で血清検体ならびに clozapine 投与後 1 年間の有害事象を含む臨床情報を取得した。

対象となった症例の概要は表 1 の通りである。

	平均年齢(標準偏差)	平均発症年齢(標準偏差)
全体(24 例)	41.3(12.7)	23.3(7.6)
男性(11 例)	43.4(11.3)	25.5(8.2)
女性(13 例)	39.5(14.0)	21.5(6.9)

表 1 対象の性別、年齢、発症年齢

1 年の観察機関中に 8 例が投与を中断した。中断の理由は 37.5 度以上の発熱が 3 例、顆粒球減少、難治性のけいれん発作、肝機能障害、QTc 延長、効果不十分が各 1 例ずつであった。うち発熱を呈した 2 例と QTc 延長を呈した 1 例の計 3 例は中断の後投与再開、継続が可能となっている。投与中止に至らなかった例も含めた有害事象の発生をみると、6 例に発熱、4 例に肝障害が発生した。

各イベントが発生した症例の概要は図 3 の通りである。

	投与中断	発熱	肝機能障害
全体(平均年齢)	8 例(45.1)	6 例(44.1)	4 例(42.8)
男性	5 例	4 例	2 例
女性	2 例	2 例	2 例

表 2 投与中断、有害事象を来した症例の性別、年齢

統合失調症患者の clozapine 導入前の血清から得られた NMR 信号のパターンを用いて、部分的最小二乗判別分析(PLS-DA)をもちいたプロットにより clozapine 導入後 1 年以内に生じる発熱(図 1)ならびに肝障害(図 2)の出現を識別することが可能であった。

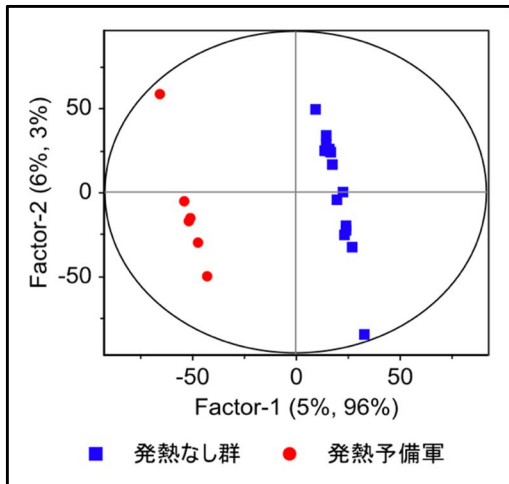


図 1 clozapine 導入前の血清 NMR 信号を用いた導入後の発熱症例の識別

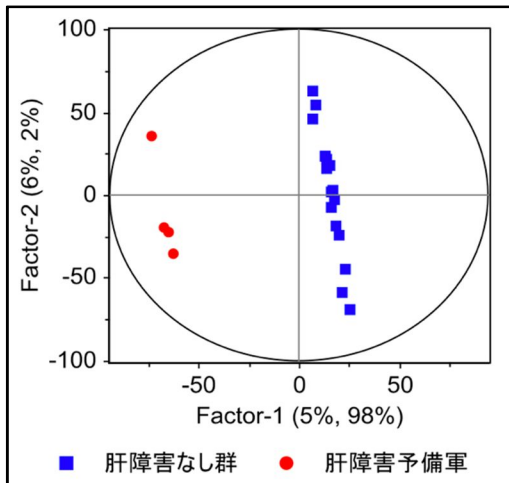


図 2 clozapine 導入前の血清 NMR 信号を用いた導入後の肝障害症例の識別

当研究により、clozapine 投与前に採取した血清の NMR 信号の解析を通して、症例ごとの clozapine 投与後の発熱および肝障害出現リスクの評価が行える可能性が示された。一方で当報告は限られた症例数に基づく検討であることから、さまざまな交絡因子が関係する投与中断の予測を行うには至らなかった。また発熱と肝障害の出現予測についても妥当性の検証は今後の課題である。

今後、新たに検体を収集しテストデータとすることで、当研究で得られた NMR 信号の識別アルゴリズムの妥当性・有用性について検証を行うことが可能となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------