

Association between N-desmethyloclozapine and clozapine-induced sialorrhea: Involvement of increased nocturnal salivary secretion via muscarinic receptors by N-desmethyloclozapine

クロザピン誘発性流涎症の発現メカニズムの解明と新規治療法の探索

石川 修平<sup>1</sup>、小林 正紀<sup>2,3</sup>、橋本 直樹<sup>4</sup>、久住 一郎<sup>4</sup>

1 北海道大学病院・精神科神経科

2 北海道大学大学院・薬学研究院・臨床薬剤学研究室

3 北海道大学大学院・薬学研究院・臨床薬学教育研究センター

4 北海道大学大学院・医学研究院・神経病態学分野・精神医学教室

[Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2020・375・2・376-384]

【背景】クロザピン(CLZ)は治療抵抗性統合失調症に対して、適応を持つ唯一の薬剤であり、他の抗精神病薬と比較して、高い治療効果を示すことが報告されている。一方、CLZ は多種多様な副作用を有することが知られている。CLZ は強力な抗コリン作用を有する薬剤であるにも関わらず、コリン作動性の副作用である流涎、遺尿・尿失禁を高頻度で発現することが報告されており、これら副作用の発現は CLZ の薬理特性と大きく矛盾する。本研究では、CLZ のコリン作動性の副作用の中でも CLZ 服用患者のほぼ全例にみられる副作用であり、臨床上でも大きな問題となっている CLZ 誘発性流涎症(Clozapine-induced Sialorrhea; CIS)に着目し、その発現要因の解明と治療法の開発に繋がる新規知見を得ることを目的に、臨床・基礎研究を実施した。

【方法】臨床研究は、北海道大学病院において CLZ 服用中の患者 25 名を対象とし、流涎症自記式評価尺度(DSFS)と CLZ ならびに代謝物である *N*-デスメチル体(NDMC)、*N*-オキシド体(CNO)の血中濃度、薬原性錐体外路症状評価尺度(DIEPSS)、反復唾液嚥下テスト(RSST)の相関性を検証し、リスク因子を抽出した。基礎研究では、雄性 Wistar ラットに対して、CLZ の単回・複数回経口投与を実施し、単回投与は 6 時間毎、複数回投与は 24 時間毎に唾液分泌量を測定した。唾液分泌量を測定後、CLZ、代謝物の血液・唾液腺・脳内濃度を測定した。さらに、ヒト唾液腺由来細胞(HSY 細胞)を用いて、唾液分泌の介在反応である細胞内  $Ca^{2+}$  濃度上昇を測定し、CLZ・代謝物の影響を評価した。

【結果】臨床研究では、CLZ、CNO の血中濃度、DIEPSS、RSST は DSFS と相関を示さなかったが、NDMC の血中濃度は DSFS と有意な正の相関( $r_s=0.449$ ,  $p=0.024$ )を示した。また、日中と比較して夜間就寝時に流涎症の重症度が有意に高くなることが示された。基礎研究では、CLZ の 25-100 mg/kg の単回投与では対照群と比較して、有意な唾液分泌亢進が認められなかった。一方、100 mg/kg の 7 日間投与では、他の投与群に比して有意な唾液分泌亢進を認めた。100 mg/kg の 7 日間連続投与後、脳、顎下腺内および血中の薬物濃度を測定したところ、血中および顎下腺内における NDMC の濃度が CLZ、CNO の濃度と比較して有意に高値であった。また、HSY 細胞を用いた検討では、CLZ および CNO 処理では  $Ca^{2+}$  濃度の上昇が認められなかったが、NDMC 処理では有意な上昇が認められた。さらに、NDMC による  $Ca^{2+}$  濃度上昇は、抗コリン薬であるアトロピンの前処理によって抑制された。

【結論】臨床および基礎研究の結果から CIS は就寝中に好発し、その発現には CLZ の代謝物である NDMC が関与する可能性が示された。NDMC は CLZ に比して唾液腺の集積性が高く、CLZ とは相反するコリン作動作用を示すことから、NDMC の CLZ とは異なる薬理学的および薬物動態学的特性が流涎症の発現に寄与していると考えられる。これらの知見から唾液腺への移行性が高い抗コリン薬の就寝前投与が CIS の治療法の候補となる可能性が示された。