

血清 NMR（核磁気共鳴）データを用いた難治性精神疾患に対する薬物治療の効果・副作用予測

諏訪太朗

京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学教室(精神医学)

【研究の背景】

精神疾患の薬物療法においては、薬物治療の効果が認められない「不応性」あるいは副作用のために十分量の薬剤の使用ができない「不耐性」の問題がしばしば出現し、臨床を行う上での大きな問題となる。

それらは治療抵抗性の病態と呼ばれ、例えば不応性について言えば、統合失調症の 25%程度は薬物療法に十分に反応しないことが知られている。また、不耐性の例として、治療抵抗性統合失調症に対し用いられる抗精神病薬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。

このように、薬物治療への不応性や副作用による薬物治療の中断リスクの高さは精神疾患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、治療抵抗性精神疾患の患者にとっての大きな利益に繋がる。

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、薬剤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。

【目 的】

以下の 3 つの疑問の解明を目指す。

1. 薬剤導入前・導入初期の血清から治療反応性を予測できるか
2. 薬剤導入前・導入初期の血清から特定の副作用の発生を予測できるか
3. 我々の開発した NMR 信号の解析手法(モード解析)は薬剤の副作用予測に有用か

【方 法】

難治性精神疾患に対する特定の薬物療法導入予定患者の血清に上記手法を用いて

研究 1: 導入前、導入後 1 週以内、2 週目、5 週目の血清データ推移を観察する。

研究 2: 血清データ推移と治療反応性との関連を調べる。

研究 3: 導入前の血清データと終了時の治療反応性、副作用との関連を調べる。

① 対象・検体採取

特定の薬物療法導入予定患者のうち、16 歳以上 80 歳未満で本人また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、導入前、導入後 1 週以内・2 週目・5 週目の計 4 回行う。

② 治療の有用性評価

統合失調症症例には簡易精神症状評価尺度、双極性感情障害症例には双極性うつ病評価尺度などを用いる。4 回の検体採取日および約 7 ヶ月目の計 5 回行う。

ミニメンタルステート検査、血球数、肝機能など生化学所見、治療中断の有無から副作用評価を行う。

③ 検体の前処理・NMR 計測

血清は遠心分離後 -80°C で保存する。

7 テスラ FT-NMR 装置を用いて NMR 測定。FID データに、フーリエ変換、位相補正、ベースライン補正等、通常の NMR

スペクトルデータ処理を行う。

観測周波数範囲の信号強度分布として数値化する。

④ パターン認識による NMR データ解析

スペクトルデータ解析に Unscrambler などのプログラムを使用する。

主成分分析によるデータの可視化後、PLS-DA、SIMCA などの解析アルゴリズムを用いる。

各解析結果の有意性評価、クロスバリデーションを行う。

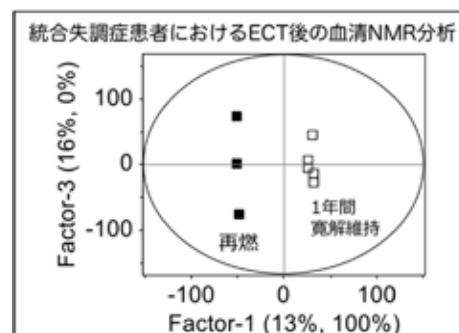
⑤ 臨床情報との関連、データマイニング

研究 1-研究 3 について調べる。

薬物療法群の検体が 20 例程度集まった時点で、全ての臨床情報を加味したデータマイニングを実施、研究結果を総括する。

【結 果】

特定の薬剤についてまだ解析可能な充分数の検体が収集できておらず、薬物療法の作用、副作用予測については検証できていない。治療抵抗性統合失調症はその経過中に電気けいれん療法 (ECT) の対象となることが多かったため、治療抵抗性統合失調症患者の治療前の血清 NMR を測定し、ECT の治療効果予測を行ったところ、治療後 1 年以内の再燃群と寛解維持群の識別が可能であった。(図)



【考 察】

予備的研究の結果から、当研究で用いる NMR の解析法「モード解析」が治療抵抗性統合失調症患者に対する治療効果、改善後の再燃予測に有用である可能性が示された。今後は更なる検体数、コホートを対象にして、得られた解析パラメータの妥当性を評価する必要がある。また、当研究の本来の目的である薬物療法の効果、副作用についても症例のリクルート、検体採取を継続中であり、ある程度の検体が集まった段階で解析を行う。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

ECT の治療効果、および治療後の再燃を予測する精度の高い指標はこれまで報告されておらず、今回の結果について妥当性が確認されれば、当解析技術は ECT 導入の可否を判断する上での大きな助けとなる。また、今回の結果によって難治性の精神疾患患者を対象とする別の治療選択、例えばクロザピン、ラミクタールといった重篤な副作用をきたしうる薬剤の治療反応、副作用の出現を予測する手段としても我々の解析方法が有用である可能性が開かれた。今回使用した NMR 信号解析技術は原理的には医療用 MRI に搭載可能であり、これから様々な病態での有用性が確認されれば、将来的には一般臨床で使用される技術となる可能性がある。