

氏名（本籍）	天 野 雄 平	（愛知県）
学位の種類	博 士（医学）	
学位授与番号	乙第 1513 号	
学位授与日付	令和 5 年 3 月 15 日	
学位授与要件	学位規則第 4 条第 2 項該当	
学位論文題目	Efficacy of sofipronium bromide gel on clozapine-induced hypersalivation in patients with treatment-resistant schizophrenia: a double-blind, controlled crossover study	
審査委員	（主査）教授	道上 知美
	（副査）教授	永田 知里 教授 土井 潔

論文内容の要旨

【対象と方法】

現在、治療抵抗性統合失調症の治療手段としてクロザピンの使用は確立されており、本邦でも広く処方されつつあるが、流涎をはじめとする副作用が多く、誤嚥性肺炎の原因になるなど、患者の生活の質を落としている。本研究では原発性腋窩多汗症に保険適応を取得している抗コリン薬の外用剤であるソフピロニウム臭化物ゲル sofpironium bromide gel : SBG, エクロック®ゲル 5%) を耳下腺、顎下腺相当部の皮膚に塗布することで流涎過多の改善が得られるか検証した。

方法としては、クロザピン投与中の治療抵抗性統合失調症患者で流涎過多を呈している 16 名に対して、ソフピロニウム臭化物ゲルと偽薬を用い、二重盲検クロスオーバー試験を行った。患者は A 群（8 名）、B 群（8 名）に無作為割り付けされ、A 群は最初の 6 週間、実薬を用いた後、2 週間の休薬期間を経て 6 週間偽薬を用い、その後さらに 2 週間の観察期間を置いた。一方、B 群は逆に 6 週間偽薬を用いた後、2 週間の休薬期間を経て 6 週間実薬を用い、さらに 2 週間の観察期間を置いた。なお、実薬、偽薬とも 1 日 1 回、耳下腺、顎下腺相当部の皮膚に外用剤を塗布し、研究期間中、2 週毎に行われた評価項目には、1 分間の唾液量、客観的流涎評価スケール [Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS), Nocturnal Hypersalivation Rating Scale (NHRS)], 及び主観的流涎評価スケール [Visual Analogue Scale (VAS)] が含まれている。本研究は名古屋市立大学臨床研究審査委員会 (CRB4200003) の審査を受け、Japan Registry of Clinical Trials (jRCT1041210028) に登録した上で実施された。

【結果】

最終的に、16 例全例で試験は完遂され、1 分間唾液量で、A 群、B 群とも実薬投与 2 週目から 3 割程度の有意な 1 分間の唾液量の減少 ($p < 0.001$) を、さらに実薬投与 4 週目および 6 週目においては両群とも 4 割以上の有意な減少 ($p < 0.001$) を認めた。実薬投与休止後は徐々に効果は減少し、2 週以上は有意な効果が持続していたものの、最終的には投与前と同様の水準に戻った。客観的流涎評価スケール、主観的流涎評価スケールのいずれについても、A、B 両群で実薬投与時に唾液量の減少と並行して症状の有意な改善を認め (DSFS: $p < 0.05$, NHRS: $p < 0.05$, VAS: $p < 0.05$)、その効果は大きかった。副作用としては、3 名に軽度のかゆみが認められたのみであり、全身性の副作用を訴えた者はいなかった。また、16 名中 14 名 (87.5%) が試験終了後もソフピロニウム臭化物ゲルの治療を希望した。

【考察】

ソフピロニウム臭化物ゲルのクロザピン誘発性流涎過多に対する効果は投与 2 週目には現れ、4 週目、6 週目と流涎の減少が継続することが確認され、原発性腋窩多汗症を対象とした以前の研究と同様の結果であり、ソフピロニウム臭化物ゲルが局所抗コリン作用を介して同じ時間軸で流涎過多と多汗症に作用を示すことが示唆された。忍容性についても、16 例全員に全身性の副作用は認めず、副作用は全て軽度のかゆみなど局所的なものに限られ、これも原発性腋窩多汗症を対象とした以前の研究と同様であり、ソフピロニウム臭化物ゲルが抗コリン薬の経口投与に比べ忍容性が高い可能性を示唆している。本研究の限界としては、第一に倫理面を考慮して有意差が予測される最少人数の登録としたため、サンプルサイズが比較的小さかったこと、第二に、研究期間が 16 週と短く、長期的な効果について不明であること、第三に、今回は安静、覚醒時の唾液量を主として評価したが、唾液量は一日の中でも変動し、睡眠、食事、精神的ストレスなど様々な条件によって影響を受けるため、ソフピロニウム臭化物ゲルが一日を通して唾液量に与える影響については十分に分からない点があげられ、更なる知見の積み重ねが必要と思われた。

【結論】

本試験から、ソフピロニウム臭化物ゲルは、クロザピン内服中の治療抵抗性統合失調症患者の流涎過多に対して有効であると結論づけられた。この新しい治療は、患者の生活の質の改善に寄与し、審美的な効果のみでなく、流涎の誤嚥による肺炎の予防など、生命予後にも良い影響を与えるものと期待される。また、小さいサンプルサイズではあるが全身性の副作用も認めておらず、外用剤による局所効果という作用機序からも、従来、行われていた抗コリン薬の経口内服に比べて、便秘、認知機能低下、羞明といった全身性の副作用の軽減が見込まれることも大きな利点と考える。

論文審査の結果の要旨

申請者 天野 雄平は、治療抵抗性統合失調症の治療薬クロザピンの副作用である流涎に対して、抗コリン薬の外用剤であるソフピロニウム臭化物ゲルを耳下腺、顎下腺相当部の皮膚に塗布することで流涎過多の改善が得られるかについて検証した。その結果、ソフピロニウム臭化物ゲルは、クロザピン内服中の治療抵抗性統合失調症患者の流涎過多に対して有効であったと結論付けられた。この研究結果は、今後の精神神経医学の発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Amano Y, Mazda J, Amano K, Ohi K, Shioiri T. Efficacy of sofpironium bromide gel on clozapine-induced hypersalivation in patients with treatment-resistant schizophrenia: double-blind, controlled crossover study.

BJPsych Open 9(1), e14 (2023).