

Title 統合失調症治療における抗精神病薬の投与量を決定するアプリの開発

Sub Title Development of app to determine antipsychotic dose in the treatment of schizophrenia

Author 内田, 裕之(Uchida, Hiroyuki)

Publisher 慶應義塾大学

Publication year 2019

Jtitle 学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)

JaLC DOI

Abstract

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	300 (A) 千円
	氏名	内田 裕之	氏名（英語）	Hiroyuki Uchida		

研究課題（日本語）

統合失調症治療における抗精神病薬の投与量を決定するアプリの開発

研究課題（英訳）

Development of App to Determine Antipsychotic Dose in the Treatment of Schizophrenia

1. 研究成果実績の概要

(1) 抗精神病薬の用量変更後の脳内ドバミンD2受容体占拠率を予測するアプリの作成

目的：統合失調症治療において抗精神病薬が65–80%の脳内ドバミンD2受容体を占拠した時に適度な治療効果が得られるが、脳内ドバミン受容体占拠率の測定は高価で侵襲も伴う。そこで、申請者は65–80%の占拠を達成する経口用量を、末梢血内の抗精神病薬濃度から予測するモデルを一般の家庭用パソコンで使用可能なアプリを開発し、その精度を検証した。

方法：我々が以前実施した抗精神病薬の用量減量PET研究のデータ(Schizophr Bull 42: 212–9; 2016)を用いてモデルを構築した。リスペリドンまたはオランザピンを服用中の統合失調症患者から、2時点で採血し、血漿中の抗精神病薬濃度が取られた。用量変更後、D2受容体占有率を測定するために[11C] raclopride をもちいてPET撮像し、撮像時に血漿中抗精神病薬濃度を測定した。スキャン時の血漿中の抗精神病薬の濃度を予測し、その予測した濃度に基づいて我々の既に開発した脳内ドバミンD2受容体占拠率予測モデルを用いてD2占拠率を推定した。

結果：実際に観察されたD2受容体占拠率と予測値は高い相関を示した（オランザピン： $r=0.69, p=0.001$ ；リスペリドン： $r=0.65, p=0.02$ ）。

考察：抗精神病薬の用量を変更する前に、変更後のドバミンD2受容体占有率を予測するモデルを開発し、家庭用コンピュータで十分に機能することを明らかにした。

(2) Dried Blood Spot (DBS) 法による抗精神病薬濃度の測定

抗精神病薬の血中濃度測定は、遠心分離、冷凍保存・輸送など検体処理が煩雑である、という課題がある。本研究では、経済的・時間的に効率的なDBS法による抗精神病薬濃度測定を行うことを目的とした。

血中濃度と作用・副作用の関連が報告されているクロザピンを対象として実施準備を進めた。クロザピン服用中の統合失調症患者43名より血液検体を採取し、2019年度中に血中濃度を測定する予定である。

2. 研究成果実績の概要（英訳）

(1) Development of App

Objective: Desirable therapeutic effects are achieved when antipsychotic drugs block 65–80% of dopamine D2 receptors in the brain in the treatment of schizophrenia. However, measurement of dopamine receptor occupancy, using positron emission tomography (PET), is not feasible in daily clinical practice in light of its high cost and limited availability. Therefore, we developed a model to predict the oral dose which achieves 65–80% occupancy from antipsychotic drug concentrations in peripheral blood that can be used in general home computers.

Methods: Patients were dosed to steady-state on either risperidone or olanzapine and two plasma concentrations taken. After dose adjustment, a [11C]-raclopride PET scan was performed to measure D2 receptor occupancy and a third steady state concentration was taken at the time of scan. Only first two plasma concentrations were used in optimization of MAP Bayes estimates, and third concentration was used for external validation. The plasma concentration at the time of the scan was predicted, and D2 occupancy was then estimated by incorporating the predicted concentration.

Results: Observed and predicted D2 occupancy levels were highly correlated ($r=0.69, p<0.001$ for olanzapine; $r=0.65, p=0.02$ for risperidone).

Discussion: The ability to predict dopamine receptor occupancy prior to a dose adjustment is clinically valuable due to the relationship between receptor occupancy and treatment outcomes.

(2) Validation of blood antipsychotic concentration measurement, using dried blood spot (DBS) samples

Measurement of blood concentrations of antipsychotic drugs needs complicated procedures such as centrifugation, storage in a deep freezer, and refrigerated goods transport. In this study, we aimed to measure antipsychotic drug concentrations by using more convenient DBS method. Blood samples were collected from 43 subjects with schizophrenia taking clozapine, and blood concentrations will be measured by the end of 2019.

3. 本研究課題に関する発表

発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)