



Effect of switching to brexpiprazole on plasma homovanillic acid levels and antipsychotic related side effects in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-12-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 一瀬, 瑞絵 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000362

論文内容要旨

しめい 氏名	いちのせ みづえ 一瀬 瑞絵
学位論文題名	Effect of switching to brexpiprazole on plasma homovanillic acid levels and antipsychotic-related side effects in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder (和訳：統合失調症・統合失調感情障害患者における brexpiprazole への切り替えが血漿ホモバニリン酸濃度と抗精神病薬関連副作用に及ぼす影響)
<p>【はじめに】 D2 部分アゴニストである brexpiprazole は、D2 受容体への固有活性が小さく抑えられた薬理作用を持ち、好ましい副作用プロファイルを有する抗精神病薬である。抗精神病薬のドパミン D2 受容体遮断作用に関連した副作用は維持療法中の内服継続や社会生活維持における障壁となるため、統合失調症の治療では抗精神病薬の切り換えがしばしば行われる。D2 部分アゴニストである薬剤への切り換えではドパミン動態が不安定となり精神症状が悪化するリスクが想定されるが、実臨床において brexpiprazole への切り換えが脳内のドパミン動態に与える影響、それに伴う副作用や精神症状の推移についてはまだ報告が少ない。ドパミン代謝産物であるホモバニリン酸;Homovanillic acid (HVA) の血漿中濃度は一部脳内ドパミン動態を反映すると想定され、抗精神病薬への治療反応性の指標と考えられている。今回我々は維持療法中の統合失調症又は統合失調感情障害患者で他抗精神病薬から同薬への切り換え例を集積し、同薬への切り換えが血漿 HVA 濃度と既存の抗精神病薬に起因する副作用に及ぼす影響について検証した。【方法・対象】対象は brexpiprazole 以外の抗精神病薬で治療中、副作用軽減のために brexpiprazole へ切り替えを開始した統合失調症または統合失調感情障害の患者 37 名とした。Brexpiprazole への切り替えによる副作用の軽減を主目的とし、その他精神症状や血漿 HVA、糖代謝パラメータの推移を評価した。評価項目は切り換え開始前と完了後 8 週時で Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS), Clinical Global Impression(CGI), Drug-Induced Extrapyrmidal Symptoms Scale (DIEPSS)による評価を行い、更に body-mass index (BMI)測定、採血にて糖脂質代謝、prolactin 値、血漿 HVA 濃度を評価した。なお本研究は本学倫理委員会の承認を受けており、対象は研究について説明を受け書面で同意を得た者とした。【結果】37 名中 27 名が brexpiprazole 単剤への切り替えを完了し 10 名は単剤化できず脱落となった。切り換えにより、全体で DIEPSS total score($p=0.008$), prolactin 値($p<0.001$), 体重 ($p=0.046$), BMI ($p=0.034$)は有意な低下を示した。一方、HDL cholesterol($p=0.008$)は有意な増加を示した。HVA 濃度や PANSS total score は有意な変化は認めなかった。HVA 濃度は完了群では有意な変化を認めなかったが、脱落群では上昇の傾向を認めた($p=0.099$)。【考察】本研究は、統合失調症または統合失調感情障害患者における薬剤性錐体外路症状、血漿 HVA、prolactin および代謝パラメータに対する、他抗精神病薬から brexpiprazole への切り替えの影響を同時に評価した初めての研究である。本研究における錐体外路症状の改善と prolactin 値の低下は、brexpiprazole のドパミン D2 部分アゴニストとしての薬理作用が反映された結果であると思われる。一方、血漿 HVA 濃度は完了群では有意な変化はなく脱落群では上昇傾向を認めており、抗精神病薬の切り替え時に有用なマーカーとなる可能性が示唆された。Brexpiprazole へ切り替えはその方法や期間等については慎重さを要するが、全患者では PANSS total score や血漿 HVA 濃度は有意な変化は認めず、脳内ドパミン動態の安定を維持しつつ副作用を軽減することが示され、統合失調症維持療法における有用な選択肢となりうると思われた。</p>	

学位論文審査結果報告書

令和3年7月21日

大学院医学研究科長様：

下記の通り、学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名： 一瀬 瑞絵

学位論文名： **Effect of switching to brexpiprazole on plasma homovanillic acid levels and antipsychotic-related side effects in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder**

本研究は、統合失調症または統合失調感情障害患者における薬剤性錐体外路症状、血漿 HVA、prolactin および代謝パラメータに対する、他抗精神病薬から brexpiprazole への切り替えの影響を同時に評価した研究である。対象としては brexpiprazole 以外の抗精神病薬で治療中、副作用軽減のために brexpiprazole への切り替えを開始した統合失調症または統合失調感情障害の患者 37 名を選択した。この研究結果によれば、37 名中 27 名が brexpiprazole 単剤への切り替えを完了し、全体として DIEPSS で評価した薬剤性錐体外路症状のスコアは有意に改善し ($p=0.008$)、その他にもプロラクチン値、体重、BMI は有意に改善 (低下) し、また HDL コレステロール値は有意な改善 (上昇) を認めた。一方ドパミン代謝産物である血漿 HVA 濃度は変化せず、また PANSS で評価した精神症状 (陽性/陰性症状) のスコアに変化は認められなかった。血漿 HVA は切り替えに成功した群では有意な変化が認められなかったが、切り替えに失敗した群では上昇の傾向を認めた。本研究における薬剤性錐体外路症状の改善とプロラクチン値の低下は brexpiprazole のドパミン D2 部分アゴニストとしての薬理作用が反映された結果であると考えられた。一方血漿 HVA 値は切り替えを完遂できた群では変化が認められなかったが失敗した群では上昇傾向を認めており、抗精神病薬の切り替え時に有用なマーカーとなる可能性が示唆された。また全体として brexpiprazole への切り替えによって PANSS で評価した精神症状 (陽性/陰性症状) のスコアや血漿 HVA 値に有意な変化が認められなかったことは、brexpiprazole への切り替えが脳内ドパミン代謝の安定を損なわず精神症状にも大きな影響を与えないことを示唆するものと考えられた。当研究では非常に類似した薬理作用をもつアリピプラゾールからの切り替え患者も少数含まれており、これらの患者群でのプロラクチン値や薬剤性錐体外路症状のスコア変化は薬理的に非常に重要な情報をもたらす可能性があり、今後症例を増やして検討を続けることが望まれる。また薬剤性錐体外路症状の改善とプロラクチン値の低下は brexpiprazole のドパミン D2 部分アゴニストとしての薬理作用で説明しているが、他のドパミン受容体 (特に D3 受容体など) への作用が関与している可能性があり、今後のさらなる検討が望まれる。また脳内ドパミン代謝のマーカーとして血漿 HVA を用いているが、血漿 HVA 値が真に脳内ド

パミン代謝を直接反映しているかは議論の余地のあるところであり、例えばドパミンの他の代謝産物（例：ドパミンの MAOB による代謝産物である DOPAC など）も含めて今後検討することが望まれる。HDL コレステロール値の変化も、brexpiprazole の食欲中枢などへの作用で説明されているが、brexpiprazole が脂質代謝やインスリン分泌を含む糖質代謝により直接的な作用を持つ可能性もあり、今後検討を深めることが望まれる。

本研究は、他抗精神病薬から brexpiprazole への切り替えの影響を臨床評価スケールだけでなく生化学的代謝マーカーも含めて複数同時に検討した初めての研究である。全体として brexpiprazole への切り替えによって PANSS で評価した精神症状（陽性/陰性症状）のスコアや血漿 HVA 値に有意な変化が認められなかったことは、brexpiprazole への切り替えが脳内ドパミン代謝の安定を損なわず精神症状にも大きな影響を与えないことを示唆するもので、こうした変化なしに薬剤性錐体外路症状や体重増加やホルモン異常・脂質異常などの代謝性合併症の症状を軽減できる可能性を示すものと考えられた。このことは頻度の高い精神疾患である統合失調症の慢性期の維持療法における有用な選択肢を示したもので、医療への貢献が大きいと考えられる。したがって論文審査委員の総意として、本研究論文は学位論文に値すると判断した。

論文審査委員	主査	金井 数明
	副査	岩楯 兼尚
	副査	堀田 彰一郎