

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	坪 井 貴 嗣
主 論 文 題 名				
Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE data (統合失調症患者における高プロラクチン血症と脳内D2受容体占拠率の関係について： CATIE試験の再解析)				
(内容の要旨)				
<p>統合失調症の治療において、再発を予防するために年余にわたる抗精神病薬の服用が必須である。Positron Emission Tomographyなどを用いた脳画像研究によれば、抗精神病薬による脳内ドパミンD2受容体の占拠率は治療効果や副作用に強く関連しているとされている。抗精神病薬による高プロラクチン血症は代表的な副作用の一つであるが、それにより乳汁分泌や無月経、女性化乳房や性機能障害などが引き起こされる可能性がある。抗精神病薬による高プロラクチン血症とD2受容体占拠率との関係を調べた先行研究はいくつか存在するものの、サンプル数が少ないため見解の一致をみていない。そこで私は統合失調症に関する大規模臨床試験であるアメリカ国立精神衛生研究所が主導で行ったClinical Antipsychotic Trials of Interventional Effectiveness (CATIE) のデータを用いて、血清プロラクチン値に焦点を絞った再解析を行った。CATIEの第I相試験に参加したリスペリドンもしくはオランザピンもしくはジプラシドンを服用中の481名の対象者が本研究に組み入れられた。年齢や性別、人種、喫煙の有無、身長、体重、併用薬などの基礎情報に加えて、第I相試験3ヶ月時点における血清プロラクチン値と任意の2時点における抗精神病薬の血中濃度をデータ収集した。またCATIEではD2受容体占拠率を測定していないため、先行研究で開発した抗精神病薬の血中濃度からD2受容体占拠率を予測するモデルを用いた。統計学的解析に際しては、血清プロラクチン値やD2受容体占拠率の予測値を含めた対象者の臨床的特性の解析に一般線形モデルを用いた。また高プロラクチン血症の有無により対象者を2群に分類し、D2受容体占拠率による感度・特異度・正確度を計算し、D2受容体占拠率が高プロラクチン血症を引き起こしうる閾値を求めた。結果は、D2受容体占拠率と血清プロラクチン値は正の相関関係を認めた。また高プロラクチン血症を引き起こしうるD2受容体占拠率の閾値は73%であり、薬剤別にみるとリスペリドンが68~70%、オランザピンが77%、ジプラシドンは55%となった。本研究の限界としては、抗精神病薬が3剤に限られていること、D2受容体占拠率を実際に測定していないこと、薬剤別による閾値の結果に差異が認められたこと、高プロラクチン血症はD2受容体の占拠以外の機序でも引き起こされうること、血清プロラクチン値の変動を考慮にいていないこと、などが挙げられる。統合失調症に対する抗精神病薬による急性期治療において脳内ドパミンD2受容体占拠率に基づく治療の窓が65~80%とされているが、高プロラクチン血症の副作用の観点から考えると治療の窓は少し狭まる可能性がある。統合失調症に対する抗精神病薬治療では、治療効果が損なわれない限りにおいて副作用を最小化することが重要である。抗精神病薬の血中濃度測定という簡便な手法でD2受容体占拠率を予測し、本研究の結果をもとに高プロラクチン血症の副作用発現を抑えられる可能性があり、臨床的に意義深いと考える。</p>				