

## 【14】

|         |  |
|---------|--|
| 氏 名     | 田 <sup>た</sup> 崎 <sup>さき</sup> みなみ   |
| 学位の種類   | 博士（医学）   |
| 学位記番号   | 甲第845号   |
| 学位授与の日付 | 令和5年3月3日   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項<br>(精神神経科学)   |
| 学位論文題目  | Relationship of prolactin concentrations to steady-state plasma concentrations of aripiprazole in patients with schizophrenia<br>(統合失調症患者におけるプロラクチン濃度と定常状態におけるアリピプラゾールの血漿濃度との関係) |
| 論文審査委員  | (主査) 教授 麻 生 好 正<br>(副査) 教授 藤 田 朋 恵<br>教授 井 原 裕   |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

Aripiprazole (ARI) は抗精神病薬の第一選択薬とみなされている。ARIは、強力な（高親和性の）ドパミンD2部分アゴニスト、セロトニン5-HT1Aアゴニスト、5-HT2Aアンタゴニストであり、ドパミン神経過敏状態においてはD2受容体のアンタゴニストとして作用するが、ドパミン神経低下状態においてはアゴニストとしての特性を示す。ARIの長期投与は低プロラクチン血症を引き起こすことがあり、これはドパミンアゴニストとしての活性に起因すると考えられている。しかし、定常状態のARI濃度とプロラクチン値の関係に関する情報はほとんどない。

#### 【目 的】

日本人統合失調症患者を対象に、ARI単剤投与時の定常濃度がプロラクチン濃度に及ぼす影響について検討した。また、親薬と代謝物の合計がプロラクチン濃度に及ぼす影響についても検討した。

#### 【対象と方法】

対象は、統合失調症と診断され、ARIによる単剤治療を受けている男性66例、女性177例であった。ARIの平均投与量（±標準偏差）は、男性で11.9±8.6 mg/日、女性で12.6±8.4 mg/日であった。血漿中ARIおよびdehydroaripiprazole (DH-ARI) 濃度を構想液体クロマトグラフィーで、プロラクチン血漿中濃度を酵素免疫測定法でそれぞれ測定した。ARIおよびDH-ARIの検出下限は1.0 ng/mLであった。また、日間および日内測定間変動係数 (CV) はARIで7.5%、7.1%未満、DH-ARIで9.2%、4.5%未満であった。プロラクチン濃度検出限界は0.4 ng/mLであり、CVはプロラクチン濃度8.4 ng/mL、

24.9 ng/mL, 56.4 ng/mL においてそれぞれ1.1%, 1.0%, 1.3%であった。プロラクチン濃度が5 ng/mL未満を低プロラクチン血症、20 ng/mL以上を高プロラクチン血症と定義した。なお、本研究は臨床研究審査委員会の承認を得て、対象からは書面での同意を得ている。

### 【結 果】

男性66例中52例（79%）、女性177例中58例（33%）に低プロラクチン血症が認められた。高プロラクチン血症は男性患者には1例もなく、女性患者177例中14例（8%）であった。平均プロラクチン値は、男性（ $3.7 \pm 3.2$  ng/mL）と女性（ $12.2 \pm 14.9$  ng/mL）で有意差があった（ $p < 0.001$ ）。男性では血漿中プロラクチン濃度とARI（ $rs = -0.447, p < 0.001$ ）およびactive moiety（ARI+DH-ARI）（ $rs = -0.429, p < 0.001$ ）濃度との間に有意な逆相関がみられた。また、女性でも、血漿中プロラクチン濃度とARI（ $rs = -0.273, p < 0.01$ ）およびDH-ARI血漿中濃度（ $rs = -0.275, p < 0.01$ ）の間に有意な逆相関がみられた。

### 【考 察】

本研究の結果、男女ともにプロラクチンとARI濃度の間に逆相関があることが世界で初めて示された。しかし女性における効果量（相関）は小さかった。また、男女ともに低プロラクチン血症の頻度が高いことが確認された。現時点では低プロラクチン血症の臨床的意義についてはほとんど情報がない。ARI投与後に乳汁分泌が不十分となった症例複数報告されており、授乳中の母親にとって問題となる可能性がある。さらに一般住民の調査で低プロラクチン血症とメタボリック症候群との関連が示唆されている。したがって、ARIによる低プロラクチン血症は、健康リスクを有する可能性があると考えられる。

### 【結 論】

ARIを投与された統合失調症患者の男女において、プロラクチン値の低下は、高い血漿中薬物濃度と関連していることが示唆された。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

Aripiprazole (ARI) は抗精神病薬の第一選択薬のひとつとみなされている。ARIは、強力な（高親和性の）ドパミンD2部分アゴニスト、セロトニン5-HT1Aアゴニスト、5-HT2Aアンタゴニストであり、ドパミン神経過敏状態においてはD2受容体のアンタゴニストとして作用するが、ドパミン神経低下状態においてはアゴニストとしての特性を示す。ARIの長期投与は低プロラクチン（prolactin: PRL）血症を引き起こすことがあり、これはドパミンアゴニストとしての活性に起因すると考えられている。申請論文ではARIで治療を受けた統合失調症患者243名を対象とし、ARIおよびdehydroaripiprazole (DH-ARI) の血漿中濃度を高速液体クロマトグラフィーで、PRL値を酵素免疫測定法でそれぞれ測定した。年齢、ARI投与量、ARIおよびDH-ARI血漿中濃度、active moiety (ARI + DH-ARI) 血漿中濃度、PRL値の男女間の比較は、Mann-Whitney U検定およびカイ二乗検定を用いて行った。ARI、active moiety濃度、PRL値および低PRL血症の割合の比較は、カイ二乗検定で行っ

た。薬物血漿中濃度とPRL値の相関は、Spearman rank testを用いて解析した。さらに双曲線フィッティング分析も行った。解析の結果、男性ではPRL値とARI ( $r_s = -0.447, p < 0.001$ ) およびactive moiety ( $r_s = -0.429, p < 0.001$ ) 濃度との間に有意な逆相関がみられた。また、女性でも、PRL値とARI ( $r_s = -0.273, p < 0.01$ ) およびDH-ARI血漿中濃度 ( $r_s = -0.275, p < 0.01$ ) の間に有意な逆相関がみられた。本研究の結果、男女ともにPRL値とARI濃度の間に逆相関があることが示された。女性における効果量（相関）は小さく、また、男女ともに低PRL血症の頻度が高いことが確認された。しかし、低PRL血症の臨床的意義はまだ明らかでなく、今後、更なる研究が必要であるとしている。

#### 【研究方法の妥当性】

申請論文では、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - fifth edition (DSM-5) を用いて精神医学的診断を行い、適切な対象者からサンプルおよびデータを収集している。ARIを1週間以上投与された患者を対象とし、ARIおよび代謝物の血漿中濃度の定常状態を得た上で、ARI、DH-ARI血漿中濃度は十分な測定精度で測定している。統計解析は、Mann-Whitney U検定およびカイ二乗検定、Spearman rank test、双曲線フィッティング分析を用いて行っており、適切な統計解析法を行っている。

#### 【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文はARIの薬物動態とPRL値の低下との関連性について日本人精神疾患患者を対象として、実臨床の場で検討した初めての研究であり、新奇性・独創性に優れたものと評価できる。

#### 【結論の妥当性】

申請論文では、DSM-5を用いて精神医学的診断を行い、適切に対象者の選定がなされている。また、適切な方法で血漿中濃度の測定や統計解析が行われている。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、かつ先行研究の結果と照らし合わせても、矛盾するものではない。

#### 【当該分野における位置付け】

申請論文では、ARIと低PRL血症との関連性を検討し、結果としてARIを投与された統合失調症患者の男女において、PRL値の低下は、高い血漿中薬物濃度と関連していることが示唆され、PRL値とARI濃度の間に逆相関があることが世界で初めて示された。このことは臨床上でARIを投与する上で低PRL血症に留意する必要性があることを示唆しており、ARIの安全で効果的な薬物療法の実践につながるため、臨床的に非常に示唆に富むものであり、大変意義深い研究と評価できる。

#### 【申請者の研究能力】

申請者は、臨床精神医学、臨床精神薬理学について多くの研鑽を積み、特に申請論文に関連する研究としてはリスペリドンないしはパリペリドン投与中の男性患者のPRL値がテストステロン値と有意な逆相関が認められたという結果を国際誌Neuropsychopharmacology Reportsに報告している。申請論文の内容は、国際誌Therapeutic Drug Monitoringに掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

**【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

**（主論文公表誌）**

Therapeutic Drug Monitoring

(43 : 589-592, 2021)