

令和 7 年 6 月 13 日現在

機関番号：22701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2024

課題番号：20K22689

研究課題名（和文）アラキドン酸カスケードに着目した統合失調症患者の心血管性突然死の病態解明

研究課題名（英文）The Role of the Arachidonic Acid Cascade in Sudden Cardiac Death among Patients with Schizophrenia

研究代表者

服部 早紀（HATTORI, Saki）

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：30880124

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症患者において、抗精神病薬は自律神経活動に悪影響を及ぼすことがあるが、個々の非定型抗精神病薬ごとにその影響が異なるだけでなく、内服薬か、持効性注射剤かという剤型によっても影響が大きく異なることが明らかとなった。特に、アリピプラゾールにおいて、持効性注射剤が、内服薬と比較し、自律神経障害が軽度である可能性が示唆された。今回、アラキドン酸代謝産物の関連性については明らかにできなかったが、今後、抗精神病薬が自律神経活動へ及ぼす詳細な生物学的メカニズムを明らかにしていく必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症では、健常者と比較し10年以上生命予後が短いことが明らかとなっており、心血管障害による死亡が多いが、本研究により、その背景に、抗精神病薬の剤型や種類を介した、自律神経活動への悪影響があることが示唆された。本研究成果は、統合失調症患者の生命予後改善に寄与すると考えられる。今後は、さらにその生物学的メカニズムを明らかにすることで、自律神経活動障害を生じにくい薬物の創薬および、予防と治療的アプローチに繋げたい。

研究成果の概要（英文）：This study demonstrated that antipsychotic medications can adversely affect autonomic nervous system activity in patients with schizophrenia. The extent of this effect varies not only among different atypical antipsychotics, but also depending on the formulation-oral versus long-acting injectable. Notably, in the case of aripiprazole, the long-acting injectable formulation was suggested to cause less autonomic dysfunction compared to the oral formulation. Further research is needed to elucidate the detailed biological mechanisms by which antipsychotics affect autonomic nervous system activity.

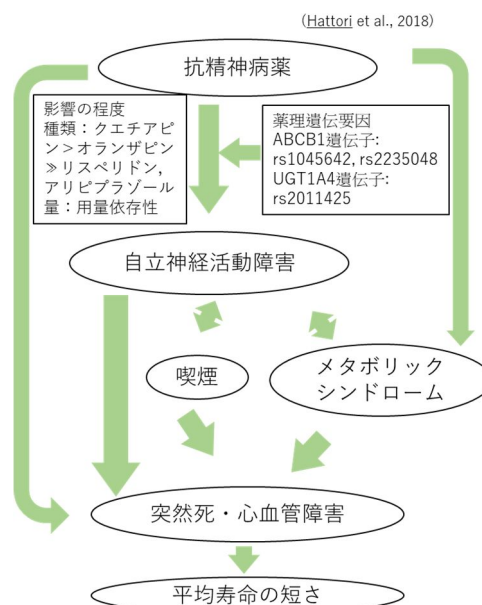
研究分野：臨床精神薬理学

キーワード：統合失調症 抗精神病薬 自律神経活動 副作用 持効性注射剤

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者では、平均寿命が15~20年短く、生命予後が健常人と比較し極めて不良である。その最大の要因に心血管障害による死亡率の高さがあげられる。実際、心血管障害による死亡率は一般人口の2~3倍高い。心血管系の突然死の原因として、メタボリックシンドロームや、喫煙率の高さなどが推測されているが、未解明のままであり、そのメカニズム解明は喫煙の課題である。申請者は、心拍変動パワースペクトル解析という、心臓の自律神経活動を定量化する方法を用いて、心血管系の突然死の原因に自律神経活動異常が関連することを見出してきた。さらに、統合失調症患者では、抗精神病薬の薬物療法や喫煙などの生活習慣が自律神経活動異常に関わることも発見し報告してきた (Hattori et al., Schizo Res, 2018)。しかし、抗精神病薬の自律神経活動への影響について、薬剤剤型の影響はまだ不明なままで、また、メカニズムも未解明である。先行研究では自律神経活動の反応がアラキドン酸代謝産物と関連するという報告 (Mustafa et al., 2017) があり、抗精神病薬による自律神経活動低下への影響に、アラキドン酸カスケードを含めた病態が関連するか明らかにしたいと考えた。



### 2. 研究の目的

統合失調症患者に見られる心血管系障害による突然死のメカニズムを明らかにするため、統合失調症患者で、抗精神病薬の自律神経活動への影響を調査する。その一つとして、抗精神病薬の剤型の影響を明らかにする。代表的な薬剤である、アリピプラゾールを単剤で投与されている患者を対象とし、内服薬群と持効性注射剤群で、自律神経活動を、心拍変動パワースペクトルを用いて比較する。さらに、自律神経活動低下に影響する、アラキドン酸カスケードを含めた病態の影響を調査する。

### 3. 研究の方法

本研究では、抗精神病薬単剤で治療中の統合失調症患者を対象に、研究参加のリクルートを行い、同意の得られた患者の採血を行い、キットを用いて遺伝子を抽出した。さらに、精神症状評価、臨床情報収集を行い、5分間の安静心電図検査を行い、心拍変動パワースペクトル解析を用いて自律神経活動を定量化し評価した。自律神経活動は、解析により、交感神経活動、副交感神経活動、総自律神経活動に分離して評価を行った。また、経過の中で自律神経活動と性機能障害の関連性も疑われたため、新たに、実験動物であるゼブラフィッシュを用いて、抗精神病薬の求愛活動への影響を評価した。

### 4. 研究成果

対象者は、表1に示したように、122名の統合失調症患者(入院10名,外来112名;男性51名,女性71名)で平均年齢は43.2±13.5歳であった。アリピプラゾール持効性注射剤(aripiprazole once-monthly; 以下AOM)もしくはアリピプラゾール経口剤(oral aripiprazole; 以下OA)いずれか単剤で治療中の患者で、抗精神病薬は、3か月間、同じ用量で投与された。

表1. 患者背景

	Oral aripiprazole (n = 72)	AOM (n = 50)	p value
年齢 (歳)	44.25 ± 13.56	41.72 ± 13.42	0.311
性別 (男性/女性)	30/42	21/29	0.971
入院/外来	8/64	4/46	0.570
罹病期間(年)	15.62 ± 10.58	12.50 ± 12.03	0.133
喫煙/非喫煙	15/57	7/43	0.334
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.81 ± 5.23	24.58 ± 5.63	0.814
CPZeq <sup>b</sup> (mg/day)	392.01 ± 203.57	342.00 ± 89.19	0.068
BPDeq <sup>c</sup> (mg/day)	0.82 ± 1.55	0.28 ± 1.47	0.054
DZPeq <sup>d</sup> (mg/day)	6.16 ± 9.37	3.19 ± 8.84	0.081
PANSS total score	69.14 ± 16.94	64.78 ± 17.99	0.176

年齢,罹病期間, BMI, CPZeq, BPDeq, DZPeq, PANSS total score はANOVAによって4群が比較された。男女比,入院外来比,喫煙非喫煙者比較は,カイ2乗検定によって4群が比較された。

<sup>a</sup>Significant difference (p < 0.05; ANOVA); <sup>b</sup>1日あたりの抗精神病薬のクロルプロマジン換算量;

<sup>c</sup>1日あたりの抗パーキンソン薬のピペリデン換算量; <sup>d</sup>1日あたりのベンゾジアゼピンのジアゼパム換算量;

表2 . OA群とAOM群での自律神経活動の比較の結果

	Oral aripiprazole (n = 72)	AOM (n = 50)	p value <sup>a</sup>
InLF (ms <sup>2</sup> )	4.70 ± 1.22	5.21 ± 1.37	0.033 <sup>a</sup>
InHF (ms <sup>2</sup> )	4.27 ± 1.51	4.39 ± 1.49	0.672
InTP (ms <sup>2</sup> )	5.32 ± 1.27	5.67 ± 1.33	0.152

AOM, aripiprazole once-monthly; In, natural log-transformed; HF, high-frequency; LF, low-frequency; TP, total power; LAI, long-acting injectable.

<sup>a</sup> Significant difference (p < 0.05; t検定).

表3 . 自律神経活動とその他の臨床的要因の関連性について

Independent variable	ANS activity								
	InLF			InHF			InTP		
	95%CI	p	95%CI	p	95%CI	p	95%CI	p	
年齢 (歳)	-0.364	-0.052 to -0.018	<0.001 <sup>a</sup>	-0.256	-0.050 to -0.008	0.007 <sup>a</sup>	-0.343	-0.050 to -0.016	<0.001 <sup>a</sup>
性別 (リファレンスカテゴリ:女性)	-0.038	-0.559 to 0.359	0.667	-0.005	-0.580 to 0.550	0.959	-0.023	-0.528 to 0.407	0.798
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.068	-0.059 to 0.026	0.444	-0.066	-0.071 to 0.033	0.477	-0.070	-0.060 to 0.026	0.435
CPZeq <sup>b</sup> (mg/day)	-0.049	-0.001 to 0.002	0.541	-0.074	-0.002 to 0.001	0.433	-0.004	-0.001 to 0.001	0.965
BPDeq <sup>c</sup> (mg/day)	0.071	-0.102 to 0.222	0.464	-0.064	-0.262 to 0.135	0.528	0.023	-0.145 to 0.184	0.816
DZPeq <sup>d</sup> (mg/day)	0.058	-0.019 to 0.035	0.551	-0.010	-0.035 to 0.032	0.924	0.034	-0.023 to 0.033	0.731
Aripiprazole剤型 (リファレンスカテゴリ:AOM)	-0.187	-0.952 to -0.034	0.036 <sup>a</sup>	0.010	-0.535 to 0.594	0.917	-0.106	-0.746 to 0.189	0.240

ANS, autonomic nervous system; AOM, aripiprazole once-monthly; BMI, body mass index; In, natural log-transformed; HF, high-frequency; LF, low-frequency; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; TP, total power; CI, confidence intervals.

<sup>a</sup>Significant difference (p < 0.05; ANOVA); <sup>b</sup>1日あたりの抗精神病薬のクロルプロマジン換算量;

<sup>c</sup>1日あたりの抗パーキンソン薬のピペリデン換算量;

<sup>d</sup>1日あたりのベンゾジアゼピンのジアゼパム換算量;

表2に示したように、AOM群は、OA群と比較して、交感神経障害が軽度であった。我々のプレリミナリーな先行研究 (Suda et al., 2018) でも、持効性注射剤の方が経口剤と比較して交感神経障害が軽度という結果で、一致していた。表3の重回帰分析の結果のように、他の臨床的要因を考慮しても、アリピプラゾールの剤型は、交感神経活動と関連するという結果であった。

AOMのバイオアベイラビリティは、OAより48%高い (Wang et al., 2022) という報告もあり、持効性注射剤はより良いバイオアベイラビリティをもたらす、投与量と血中濃度のより強い相関性を実現し、また、血中濃度の変動性が少なく安定性に優れていることから、自律神経障害を含めた副作用軽減に繋がった可能性があると考えられた。また、抗精神病薬の持効性注射剤群で

は、内服群よりあらゆる原因の死亡率が低かった (Taipale et al., 2018) という報告、心血管死亡率は、非定型抗精神病薬の持効性注射群で最も低かった (Tang et al., 2021) という報告があり、本研究成果からも、AOM が、自律神経障害を生じさせにくく、高い安全性に寄与している可能性がある。

今回、抗精神病薬による自律神経活動異常のメカニズムの病態に、アラキドン酸カスケードとの有意な関連性は見出せなかった。

経過の中で、自律神経活動障害が強い統合失調症患者の中で、性機能障害も目立つケースがあり、抗精神病薬の性機能障害の影響を、実験動物であるゼブラフィッシュを用いて調査した。リスペリドンが最も求愛行動の低下をもたらすという結果があり、現在、解析を終えて論文を投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hattori Saki, Suda Akira, Kishida Ikuko, Miyauchi Masatoshi, Shiraiishi Yohko, Noguchi Nobuhiko, Furuno Taku, Asami Takeshi, Fujibayashi Mami, Tsujita Natsuki, Ishii Chie, Ishii Norio, Saeki Takashi, Fukushima Tadashi, Moritani Toshio, Saigusa Yusuke, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 23
2. 論文標題 Differences in autonomic nervous system activity between long-acting injectable aripiprazole and oral aripiprazole in schizophrenia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Psychiatry	6. 最初と最後の頁 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12888-023-04617-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Noguchi Nobuhiko, Shirai Toshiyuki, Suda Akira, Hattori Saki, Miyauchi Masatoshi, Okazaki Satoshi, Fujita Junichi, Asami Takeshi, Otsuka Ikuo, Hishimoto Akitoyo	4. 巻 44
2. 論文標題 Biological aging analysis based on DNA methylation status for social anxiety disorder	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 774 ~ 783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12487	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 服部早紀, 須田顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 白石洋子, 野口信彦, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 菱本明豊
2. 発表標題 アリピラゾール持効性注射とパリペリドン持効性注射剤の自律神経活動へ与える影響の比較
3. 学会等名 第33回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 服部早紀, 須田顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 古野拓, 白石洋子, 野口信彦, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 菱本明豊
2. 発表標題 アリピラゾール経口剤とアリピラゾール持効性注射剤の自律神経活動へ与える影響の比較
3. 学会等名 第32回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部早紀, 須田顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 古野拓, 白石洋子, 野口信彦, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 菱本明豊
2. 発表標題 自律神経活動指標を用いた抗精神病薬の副作用およびリワークプログラムの効果の検証
3. 学会等名 第118回日本精神神経学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 服部早紀, 須田顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 古野拓, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 菱本明豊
2. 発表標題 オランザピンで治療中の統合失調症患者において、CYP1A2遺伝子、UGT1A4遺伝子、 ABCB1遺伝子の遺伝子多型が自律神経活動障害へ及ぼす影響
3. 学会等名 日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 服部早紀, 岸田郁子	4. 発行年 2025年
2. 出版社 星和書店	5. 総ページ数 8
3. 書名 抗精神病薬と自律神経機能異常 臨床精神薬理 第28巻02号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関