

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：13401  
研究種目：若手研究(B)  
研究期間：2011～2012  
課題番号：23791318  
研究課題名（和文） 薬剤性高プロラクチン血症の新規治療法に関する臨床研究  
研究課題名（英文） Clinical study of novel treatment for drug-induced hyperprolactinemia  
研究代表者  
石飛 信（MAKOTO ISHITOBI）  
福井大学・医学部・助教  
研究者番号：50464053

研究成果の概要（和文）：約40名の男性統合失調症患者に、血液検査、詳細な精神症状評価・頭部MRIなどを行い、薬剤性高PRL血症の評価を行った。うち、少数例に対し、順次pramipexole少量追加投与を行い、投与前および投与期間中の詳細な臨床症状評価、血液検査を施行し、高PRL血症に対する治療効果を検証中であり、一部の症例でその有効性、安全性を確認できた。

研究成果の概要（英文）：This pilot study aimed to evaluate the efficacy and tolerability of a low dose of pramipexole, a preferential dopamine D3 receptor agonist, in the treatment of antipsychotics -induced hyperprolactinemia. Forty male patients with schizophrenia who were showing hyperprolactinemia were selected. A few subjects are under treatment with adjunctive low-dosage pramipexole. We reported one of the cases who showed risperidone-induced hyperprolactinemia and ED, each of which was improved successfully without any adverse effect such as worsening psychosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、薬剤性高プロラクチン血症、pramipexole

## 1. 研究開始当初の背景

多くの抗精神病薬は、ドパミン D2 受容体遮断作用により薬剤性高 PRL 血症を生じ、性能障害を始めとする様々な弊害をもたらし、統合失調症患者の服薬コンプライアンス低下の最大の要因となる。

従来、高 PRL 血症に対する治療として、主に D2 受容体アゴニスト追加投与がなされ、一定の効果をあげてきたものの (*Cavallaro R, J Clin Psychiatry. 2004*)、一方で精神症状の増悪を招くなど問題点も多い (*Chang SC, Gen Hosp Psychiatry. 2008*)。

しかし、これまで D2 受容体アゴニスト以外の治療法は確立されておらず、精神症状の増悪を来さない理想的な新規治療法の確立が急務とされてきた。

ドパミン D3 受容体選択的アゴニストである pramipexole は、健常人での PRL 低下作用が証明されている新規抗パーキンソン病薬であり、統合失調症の陰性症状の改善報告例もあるなど、従来の抗パーキンソン病薬と比較して、精神症状を惹起しにくい特性も注目されおり、精神科臨床でも幅広く使用されている薬剤である。

上記の薬理的・臨床的特性を考慮し、申請者は pramipexole は D2 受容体アゴニスト作用を介さないため、統合失調症患者の精神症状の増悪を起こさずに、高 PRL 血症をより安全に改善し得るとの着想に至った。

## 2. 研究の目的

抗精神病薬による薬剤性高 PRL 血症に対する

ドパミン D3 受容体選択的アゴニスト (pramipexole) の効果を検証する。

## 3. 研究の方法

### (1) 薬剤性高 PRL 血症を呈する統合失調症患者の抽出

当施設に定期的に通院継続している DSM-IV-TR の統合失調症の診断基準を満たし、かつ以下の条件を満たす男性患者を約 40 名以上抽出する。(今回、男性患者のみを対象とした理由は、女性では PRL 値が月経周期により大きく変動し、評価が困難となることが予想されたためである。)

- ・調査時点で 6 か月以上、主剤 (抗精神病薬) の変更なく安定した状態にある。
- ・定期的に PRL 値を含む血液検査を受けており、症候性高 PRL 血症を示す。(PRL > 18 ng/ml)
- ・これまでの病歴から、現在服用中の抗精神病薬の減量または変更が困難。

(2) 高 PRL 血症をもたらす器質因の除外 (平成 23 年 9 月 1 日から平成 24 年 3 月 31 日) 上記方法で抽出された統合失調症患者で、血液検査・MRI 撮影 (トルコ鞍拡大撮影も行う) ・問診を施行し、ガイドライン (産婦人科ベッドサイドマニュアル、2006) に基づき、器質因の除外を行い、「抗精神病薬による症候性の薬剤性高プロラクチン血症」であることを確定する。

### 【症候性高 PRL 血症の基準】

以下の①または②のいずれかを満たすも

のとする。

① Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) Side Effect Rating Scale (*Acta Psychiatr Scand Suppl. 1987*) の内分泌代謝系副作用のうち、少なくとも1項目で異常がある。

② 高 PRL 血症による以下の症状のうち、1つ以上満たす(乳汁漏出症、女性化乳房、性欲減退、勃起障害) (*Cavallaro R, J Clin Psychiatry 2004*)

\*尚、PRL 値測定に関しては、厳密な測定を行うため、エクルーシス試薬プロラクチン III (外注血液検査) を使用する。

(3) Pramipexole 投与前後の精神症状評価・高 PRL 血症に起因した臨床症状の把握・血液検査

\*Pramipexole の投与方法

投与期間は8週間。初期用量は0.25 mg/日。2週間毎にPRL値または臨床症状に応じて、0.25mg ずつ漸増。最大用量は1mg/日とする。Pramipexole 投与前と投与期間中2週間毎に、下記①～③の評価を行う。(尚投与方法に関しては、日本ベーリンガーインゲルハイム社の添付文書を参考にして行うが、*J Clin Psychiatry 2004* に推奨されているように、パーキンソン病治療における標準用量1.5mg-4.5mg に比して、低用量設定とする。)

① 精神症状評価

精神科診断構造化面接 (SCID) および PANSS

② 高 PRL 血症に起因した副作用の評価

1) 性機能障害の評価: Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) (*J Sex Marital Ther. 2000*)

2) 高 PRL 血症による副作用の全体的評価: Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) Side Effect Rating Scale

③ 血液検査 (Cabergoline の高 PRL 血症及び乳汁漏出症患者に対する長期投与試験: *産科と婦人科 2003* に基づき行う)

#### 4. 研究成果

抽出した対象患者は、高用量の高力値抗精神病薬を服用している患者が多く、ほぼ全例で高 PRL 血症を認めた。リスペリドン服用中の男性統合失調症患者で、pramipexole 内服の同意を得られた患者において、pramipexole 少量投与により精神症状の増悪をみることなく高 PRL 血症の改善が得られたことを確認し、報告した。(*Journal of Clinical Psychopharmacology* 掲載) 症例数が少ないため、今後も data を蓄積していく予定である。また、関連研究として、自閉症患者における薬剤性高 PRL 血症に関し、リスペリドンからアリピプラゾールへの置換の有効性についても報告をおこなっている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

1. Ishitobi M, Hiratani M, Kosaka H, Takahashi T, Mizuno T, Asano M, Murata T, Tomoda A, Wada Y. Switching to aripiprazole in subjects with Pervasive Developmental Disorders showing tolerability issues with risperidone. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 査読有2012; 37(1):128-31.
2. Ishitobi M, Kosaka H, Shukunami K, Murata T, Wada Y. Adjunctive Treatment With Low-Dosage Pramipexole for Risperidone-Associated Hyperprolactinemia and Sexual Dysfunction in a Male Patient With Schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology. 査読有 2011;31(2):243-5.
3. Ishitobi M, Kosaka H, Shukunami K, Murata T, Wada Y. Comment on "Dose-Dependent Effects of Adjunctive Treatment With Aripiprazole on Hyperprolactinemia Induced by Risperidone in Female Patients With Schizophrenia". Journal of Clinical Psychopharmacology. 査読有 2011;31(3):400-1.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

石飛 信 (MAKOTO ISHITOBI)

福井大学・医学部・助教

研究者番号：50464053