

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09812

研究課題名(和文) 抗精神病薬の効果を最大化する投与タイミング：時間薬理学の導入

研究課題名(英文) Timing of optimal antipsychotic dosing: chronopharmacology

研究代表者

内田 裕之(Uchida, Hiroyuki)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：40327630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の維持期の治療において、抗精神病薬が脳内のドパミンD2受容体を持続的に遮断するために、薬の濃度を出来るだけ一定に保つ処方設計や薬剤の開発が行われてきた。しかし統合失調症患者の幻聴症状の出現と消褪は1日単位で見た場合、必ずしも抗精神病薬による脳内のドパミンD2受容体の遮断の程度とは関連はなく、むしろ概日リズムの存在が示唆され、夜間により多くの幻聴症状を認めた。つまり、統合失調症の急性期治療の後に精神病症状が残存している場合、急性期同様のドパミン受容体の持続的な遮断が必要ではなく、概日リズムに注目した治療が有効である可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In the maintenance treatment of schizophrenia, prescription regimens and new drugs are designed to keep drug concentrations as constant as possible in order for antipsychotics to block the dopamine D2 receptor in the brain. However, our results have revealed that the appearance and disappearance of hallucinations within a day in patients with schizophrenia is not always related to the degree of blockade of dopamine D2 receptors by antipsychotics, but rather the presence of circadian rhythms. Moreover, hallucinations more frequently occurred at night. Thus, if psychotic symptoms remain after the acute phase treatment of schizophrenia, it does not seem necessary to sustain blockade of dopamine receptors as in the acute phase; rather, the treatment focusing on circadian rhythm of symptoms may be effective.

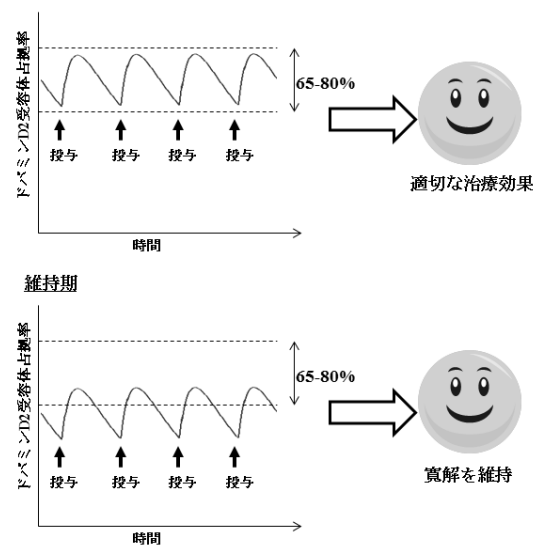
研究分野：精神薬理学

キーワード：統合失調症 ドパミン 抗精神病薬 時間薬理学

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症の急性期治療において、精神症状を軽減するために65-80%の持続的な脳内ドパミン D2 受容体の持続的な遮断が必要であるという脳画像研究の知見が確立されていた。そして、血中半減期に基づき投与回数を決定し、一定かつ持続した血中薬物濃度の供給が行われる処方設計・薬剤開発が行われていた(図1)。

図1. 脳内ドパミンD2受容体占拠率と臨床効果



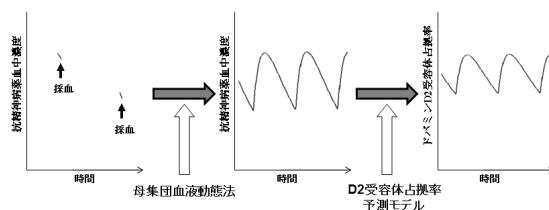
(2) 一方で、激しい幻覚妄想などの急性期症状が改善した後の維持期治療において、抗精神病薬の使用の最小化は、より安全な治療を進めるうえで極めて重要であった。なぜなら抗精神病薬は、脳内ドパミン D2 受容体を持続的に遮断することにより、遅発性ジスキネジア・ジストニアなどの不可逆性運動系副作用のリスクを上げるだけでなく (Turrone et al. 2005)、後シナプスのドパミン受容体密度をアップレギュレートすることにより、抗精神病効果が減弱し、再発の可能性が高まるためである (Samaha et al. 2008)。このため、我々は、一連の研究により維持期治療において、抗精神病薬は再発予防には不可欠ながらも、持続的なドパミン D2 受容体の遮断が必要でない可能性を示してきた(図1)。つまり、再発予防のためには、半減期に基づいた複数回の投与は不要で、1日1回投与で十分なのである。しかし、1日のうちでいつ投与すれば効果を最大化できるか(投与のタイミング)については、これまで検討されていなかった。

(3) この投薬タイミングを検討する重要な鍵が、「時間薬理学 “chronopharmacology”」である。投薬タイミングにより薬効が異なることに注目し、生体機能や疾患症状の日内リズムをふまえて投薬タイミングを検討する学問である。時間薬理学は統合失調症において特に重要である。維持期治療において、急

性期の活発な症状は改善したものの、幻聴・不安などが散発的に出現し消長するといった症状の日内変動を認める統合失調症患者が多く存在する。もし、この症状の日内変動に注目すれば、抗精神病薬の血中濃度を単に一定濃度以上に維持するのではなく、その日内変動を考慮したより効率的な投与方法が開発できる。また、不必要な時間帯への抗精神病薬の投与を避けることにより、投与回数や投与量の削減が可能になるであろう。また、徐放技術を用いて半減期を出来るだけ長くする徐放剤や持効性注射剤などの現在の薬剤開発の方向性を見直しを迫ることになる。しかし、統合失調症患者において精神症状の日内変動と抗精神病薬の脳内ドパミン D2 受容体遮断の関連を調査した研究は存在しなかった。

(4) 抗精神病薬の脳内ドパミン D2 受容体占拠率は、Positron Emission Tomography (PET) などの脳画像検査が必要であるが、申請者は、抗精神病薬の血中濃度と脳内ドパミン D2 受容体占拠率の間の強い相関を見出し、抗精神病薬(リスペリドン、オランザピンなど)の血中濃度から脳内 D2 受容体占拠率を予測できるモデルを開発した(図2) (Uchida et al. 2011)。さらに、母集団血液動態法 population pharmacokinetic model (PPK)を用いて、任意の2時点の抗精神病薬の血中濃度を測定することにより、個体差を十分に考慮に入れた上で、血中濃度の24時間の変化を高精度で予測できることを明らかにした(図2)(Uchida et al. 2009)。そして、これらを組み合わせることで、抗精神病薬の脳内ドパミンD2受容体占拠率24時間の経時変化を明らかにすることに成功した(図2)(Uchida et al. 2013)。

図2. 抗精神病薬の脳内D2受容体占拠率の24時間変化予測モデル



2. 研究の目的

本横断研究では、統合失調症患者を対象に、幻聴体験の時刻、持続時間を各時間帯(3時間毎)で調査し、症状の変動と抗精神病薬による脳内ドパミン D2 受容体遮断の程度との関連を明らかにし、この知見に基づき「時間薬理学」の観点から、投与薬剤の生物学的半減期によらない処方設計手法を確立することを目的とした。

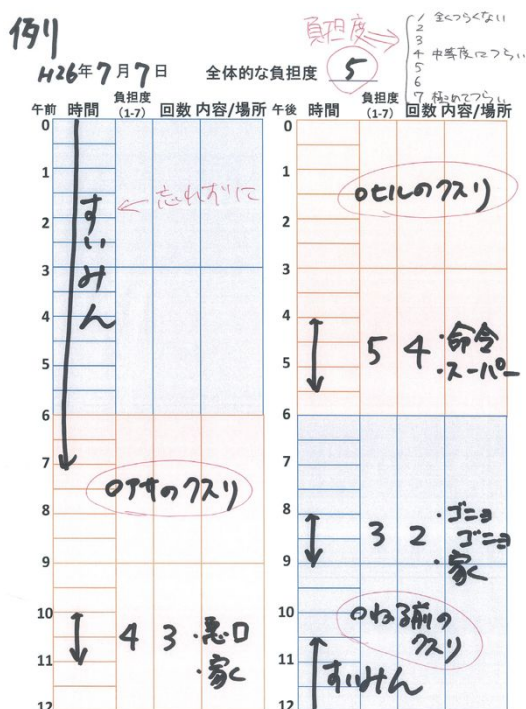
3. 研究の方法

(1) 慶應義塾大学病院、大泉病院、南飯能病院、下総医療センター、井之頭病院において、

統合失調症（国際疾病分類第 10 版）の入院患者もしくは外来患者で、幻聴体験を有し、リスペリドン、オランザピン、パリペリドン、ハロペリドールのいずれかの抗精神病薬単剤による治療を一定の用量で 2 週間受けている 18 歳以上で本人に同意能力があるものを対象とした。

(2) 経口の抗精神病薬を投薬されている参加者に、3 日間にわたり幻聴体験の時刻、持続時間、3 時間毎に分けた各時間帯の重症度を記録するように依頼した。参加者には、これらの情報を簡単に書き込めるように作成された記録用紙を渡し、服薬時刻や就寝時刻の記入も依頼した（図 3）。

図 3 記載の例



(3) 主治医によって次の評価を行った：陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS）、機能の全体的評定（Global Assessment Functioning: GAF）、Simpson Angus 評価尺度（Simpson Angus Scale: SAS）、Barnes アカシジア尺度（Barnes Akathisia Rating Scale: BAS）、異常不随意運動評価尺度（Abnormal Involuntary Movement Scale: AIMS）、主観的ウェルビーイング尺度（Subjective Well-being on Neuroleptic drug treatment Short form: SWNS）。

(4) 抗精神病薬の血中濃度は任意の 2 時点で計測し、採血前 24 時間の服薬時刻・用量を記録した。これらの血中濃度に加え、年齢、性別、身長、体重、喫煙の有無を母集団薬物動態モデルに組み入れ、ピークとトラフの時

刻および血中濃度を含む 24 時間変化を計算した(Uchida et al., Ther Drug Monit 2012)。

(5) また、この血中薬物濃度から、脳内ドパミン D2 受容体占拠率推定モデル(Uchida et al., J Clin Psychopharm 2011)を使用し、抗精神病薬による脳内ドパミン D2 受容体占拠率の 24 時間の経時的変化を計算した。

(6) 本研究はすべての参加施設の倫理委員会によって承認を受け、すべての被験者に研究の詳細な説明を行った後に、被験者本人から書面による同意を得た。

#### 4. 研究成果

(1) 平成 30 年 3 月末日、本試験には現在 49 名が参加した。

参加者の特徴は次のとおりである：年齢  $50.5 \pm 14.8$  歳；性別 男性 37 名 (74.0%)；罹病期間  $23.7 \pm 15.7$  年；陽性症状陰性症状評価尺度総点  $85.4 \pm 20.4$ （陽性症状  $21.8 \pm 5.4$ 、陰性症状  $22.4 \pm 7.0$ 、総合精神病理  $41.2 \pm 11.4$ ）；服用薬剤 リスペリドン 12 名 ( $4.7 \pm 3.2$ mg/日)、オランザピン 34 名 ( $14.9 \pm 5.7$ mg/日)、パリペリドン 3 名 ( $9.0 \pm 3.0$ mg/日)。

(2) 1 名は研究参加中に幻聴を経験しなかった。幻聴の持続時間、頻度を、抗精神病薬血中濃度の推定ピーク値またはトラフ値を含む時間帯（3 時間）の間で、t 検定を用いて比較したところ、いずれも、ドパミン D2 受容体遮断ピーク時間帯とトラフ時間帯で統計学的に有意な差はなかった（持続時間、ピーク  $21.8 \pm 30.3$  分 vs. トラフ  $27.3 \pm 31.3$  分；頻度、ピーク  $0.36 \pm 0.50$  回 vs. トラフ  $0.45 \pm 0.52$  回）。

(3) 各時間帯に幻聴を経験した患者の割合をカイ 2 乗検定で比較したところ、18-21 時の時間帯で有意に好発していた（75.5%,  $P < 0.05$ ）。

(4) 解析の結果は、仮説を支持するものであり、統合失調症において、幻聴の出現と消滅は 1 日単位で見た場合は、必ずしも抗精神病薬による脳内ドパミン D2 受容体遮断と関連はなく、むしろ概日リズムの存在が示唆された。つまり内因性ドパミンの日内変動も考慮する必要があるものの、統合失調症の急性期治療の後に精神病症状が残存している場合、急性期同様の持続的な D2 受容体遮断が必要ではなく、概日リズムに注目した治療が有効である可能性を明らかにした。（投稿中）

#### 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 1 件)

Kirino S, Suzuki T, Takeuchi H, Mimura M,

Uchida H. Representativeness of clinical PET study participants with schizophrenia: a systematic review. J Psychiatr Res (査読有り) 5: 72-9; 2017  
doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.12.023.

〔学会発表〕(計2件)

(1) Koizumi T, Suzuki T, Takeuchi H, Bies RR, Pollock BG, Mimura M, Uchida H. Fluctuations in hallucination within a day in relation to dopamine D2 receptor blockade with antipsychotics in schizophrenia. 5th Congress of Asian Collage of Neuropsychopharmacology, 2017

(2) 小泉輝樹, 鈴木健文, 萬木浩, 三村將, 内田裕之. 統合失調症患者における幻聴体験と抗精神病薬によるドパミン D2 受容体遮断の関連. 第 26 回日本臨床精神神経薬理学会年会, 2016 年

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

内田 裕之 (UCHIDA, hiroyuki)

慶應義塾大学・医学部 (信濃町)・講師

研究者番号: 40327630