【要約】

Dopamine supersensitivity psychosis and treatment responsiveness in patients with schizophrenia: A retrospective survey and a genetic association study

（統合失調症におけるドパミン過感受性精神病と治療反応性：後方視的調査と遺伝子研究）

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

（主任：伊豫雅臣教授）

髙瀬　正幸

【目的】
ドパミン過感受性精神病（Dopamine supersensitivity psychosis:DSP）は長期間の抗精神病薬治療によってドパミン D2 受容体(DRD2)が代償性に増加することで惹起され、治療抵抗性統合失調症の要因となる重要な病態であると考えられている。統合失調症の多様な治療反応性および長期予後の背景に、DSP や遺伝子多型が複雑に関与していると考えられる。今回我々は、DSP に注目した臨床的な後方視的調査と遺伝子研究を行った。

1.後方視的調査
Aripiprazole（ARI）は現在臨床で使用されている抗精神病薬の内、唯一ドパミン部分アゴニスト作用を有している。その薬理学的な特性から、DRD2 の過剰遮断を来さず、DSP を惹起しにくいため、結果として高い忍容性や再発予防効果につながると考えられる。ラットを用いた先行研究でも上記を示唆する報告がある。その一方で、実際の臨床において、他の抗精神病薬から ARI への切り替え時に精神病症状の増悪を来したとする報告が複数存在する。この原因として、他の抗精神病薬によってドパミン過感受性が形成されている患者に ARI を使用することで、相対的にドパミン部分アゴニスト作用が過剰となることが考えられる。
そこで我々は実臨床における ARI 切り替え後の経過と DSP との関係を検証するための後方視調査を行った。

2.遺伝子研究
現在使用されている抗精神病薬はおしなべて後シナプスの DRD2 を遮断することで抗精神病作用を発揮する。統合失調症の遺伝子研究において、*DRD2* 遺伝子および近接する *ANKK1* 遺伝子の 1 塩基多型（-141C Ins/Del、Taq Ⅰ A）は、その多型と抗精神病薬への反応性、DRD2 密度との相関を検討した先行研究が多数存在するが、確立された知見は乏しい。さらに、これまでの先行研究は多くが短期的な治療反応性を検討したものであり、長期間の治療反応性や長期予後について検討した研究はほとんど存在しない。
そこで我々は上記の遺伝子多型と、継続的な抗精神病薬治療によって惹起される DSP との関連を検証する遺伝子相関研究を行った。

【方法】

1.後方視的調査
他の抗精神病薬から ARI への切り替えを行われた統合失調症患者 264 名について、カルテ調査により DSP(+)群(N=70)と DSP(-)群(N=194)とに分類し、切り替え前後の経過と DSP の有無との関連を後方視的に調査した。
DSP の分類については以下の基準に則って行った。
1) 離脱精神病の存在：内服薬の中断または減薬後 6 週間以内に、精神症状の急激な増悪を来したことがある。
2) 抗精神病薬に対する耐性の獲得

2.遺伝子研究
ドパミン D2 受容体（DRD2）に関連し、先行研究で治療反応性との関連が示唆される *DRD2・ANKK1* 遺伝子の一塩基多型（-141C Ins/Del・TaqⅠA）について、DSP との相関を検討した。

【結果】
1.後方視的調査
後方視的調査では、DSP(+)群で、DSP(-)群と比較して ARI 切り替え後の症状増悪(23% vs. 8%, $P < 0.01$)および切り替え後の ARI 中断率が高率であった。DSP(-)群においても、症状増悪を来した群で切り替え前の抗精神病薬が高用量(クロルプロマジン：CP 換算≥600mg/日)であった。

2.遺伝子研究
DSP(+) (N=131) 対 DSP(-) (N=231)では-141C Ins/Del、TaqⅠA ともにアレル頻度、ジェノタイプに関して有意な差は認めなかった。その一方で、高用量の抗精神病薬（CP 換算≥600mg/日）を処方されていた群(N=160)を対象とした層別解析では、-141C Ins/Del の Del アレルキャリアにおける DSP(+)の割合が高率となっていた。

【考察】
1.後方視的調査
後方視的調査では、DSP(+)群で、切り替え後の ARI 中断率および精神病症状の増悪率が高率であり、背景に ARI のドパミン部分アゴニスト作用の影響が示唆される。DSP(-)群においても、症状増悪を来した群で切り替え前の抗精神病薬が高用量（CP 換算≥600mg/

日）であり、潜在的な DSP が形成されていた可能性が示唆される。

2.遺伝子研究
遺伝子研究では、高用量の抗精神病薬（CP 換算≥600mg/日）を処方されていた患者群で、-141C Ins/Del の Del アレルキャリアにおける DSP 患者の割合が、ノンキャリアと比較して高率であった。高用量の抗精神病薬に暴露された場合、-141C Ins/Del の Del アレルが DSP 形成のリスクアレルとなりうる可能性が示唆された。

【結論】
ARI への切り替え失敗に DSP が関与し、DSP の形成に-141C Ins/Del 多型が関与している可能性が示唆された。

（副論文）

Journal of Psychopharmacology vol.29No4

平成 27 年 3 月 3 日公表済