

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	田尻 美寿々
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 871 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Effects of olanzapine on resting heart rate in Japanese patients with schizophrenia (日本人統合失調症患者の安静時心拍数にオランザピンが与える影響)
論文審査委員	主査 教授 日比野 浩 副査 教授 外山 聡 副査 教授 染矢 俊幸

博士論文の要旨

【背景と目的】

統合失調症患者の寿命は一般人口に比して短い。これまでその原因の一部として抗精神病薬の投薬に伴う循環器系への影響、特に心電図上の QT 間隔の延長に注目が集まってきた。他方、安静時心拍数の増加が一般人口の死亡率を増加させることは以前から報告されている。抗精神病薬は、ムスカリン性アセチルコリン (mACh) 受容体やアドレナリン α 1 受容体への遮断作用によって頻脈を引き起こすことで知られているが、その薬剤間差や用量依存性について詳細は不明である。新規抗精神病薬として広く用いられているオランザピンとアリピプラゾールは、mACh 受容体や α 1 受容体への結合能が大きく異なる。特にオランザピンは強い mACh 受容体遮断作用を持っており、その影響が安静時心拍数に現れる可能性がある。よって申請者らは、これら 2 剤の薬剤間差やオランザピン用量が統合失調症患者の安静時心拍数に与える影響を明らかにすることを本研究の目的とした。

【方法】

新潟大学医歯学総合病院に通院中の 18 歳から 60 歳までの統合失調症患者で、オランザピン単剤による治療を受けているが、過去 3 か月以上臨床症状に変化が認められない者を対象とした。対象者は心拍数に影響を与えうる疾患を有さず、抗パーキンソン病薬やベンゾジアゼピン系薬剤の内服をしていなかった。研究期間中に運動量、喫煙本数及び食事習慣は変化しなかった。ベースラインで精神症状を Brief Psychiatric Rating Scale によって評価し、少なくとも 8 時間以上の夜間絶食後、午前 9 時から 10 時までの間に心電図を計測し、血液検査を行った。

Study1 : 3 か月以上同用量で治療継続中の 19 名を対象とした。すべて担当医の判断で臨床症状に合わせてオランザピンを 6 週以上かけて漸減・中止しつつ、アリピプラゾールへの置換を初期用量 6 mg/日から開始し、最終用量を決定した。担当医が 3 週間以上臨床症状に変化が認められないと判断した時点 (エンドポイント) でベースラインと同様の評価を行った。

Study2 : 2 か月以上同用量で治療継続中の 29 名を対象とした。担当医の判断でさらな精神症状の改善のためオランザピンを漸増し、臨床症状に応じて最終用量を決定した。3 週間以上臨床症状

の増悪が認められないと担当医が判断した時点（エンドポイント）でベースラインと同様の評価を行った。

統計解析としてオランザピンからアリピプラゾールへの置換前後（Study1）とオランザピン増量前後（Study2）における精神症状、血液検査及び心電図を含む検査値を paired t-test によって比較した。

【結果】

Study1 : オランザピン用量 $14.6 \pm 9.2\text{mg}$ （平均 \pm 標準偏差）からアリピプラゾール用量 $20.8 \pm 8.1\text{mg}$ に置換された。アリピプラゾールへの置換後に有意な安静時心拍数の減少を認めた（ 73.7 ± 9.7 vs 65.8 ± 10.9 回/分, $p = 0.008$ ）。置換前後で血圧に有意な差は認められなかった。

Study2 : ベースラインのオランザピン用量は $7.2 \pm 3.2\text{mg}$ 、増量後の用量は $18.3 \pm 7.4\text{mg}$ であった。増量後の安静時心拍数に有意な増加を認めた（ 69.7 ± 14.0 vs 75.6 ± 14.3 回/分, $p = 0.004$ ）。増量前後で置換後に有意な血圧の差は認められなかった。

【考察・結論】

申請者らは、本研究によりオランザピンがアリピプラゾールに比して安静時心拍数をより増加させることや、その影響が用量依存性であることを世界で初めて明らかにした。

オランザピンとアリピプラゾールの受容体結合能（阻害定数 K_i 値）は、 $\alpha 1$ 受容体においては 19 と 57 nM、mACh 受容体においては 1.9 と >10000 nM と、特に mACh 受容体におけるオランザピンの阻害作用は顕著に高い。 $\alpha 1$ 受容体阻害作用によっても血圧が低下し反射性頻脈を生じることがあるが、本研究では Study1、2 共に試験前後で血圧の差は認められず、これによる可能性は低いと考えられる。故に、オランザピンが mACh 受容体を強く阻害することにより、安静時心拍数が増加した可能性がある。

これまで統合失調症患者の自律神経機能の指標として心拍変動パワースペクトル解析を用いた多くの研究が行われてきた。統合失調症患者では自律神経機能が低下しているという報告だけでなく、抗コリン作用の強いクロザピンを代表する抗精神病薬や高用量の抗精神病薬の投薬によってより顕著に副交感神経活動が低下したという報告もあり、本研究の結果はこれらの知見を支持した。

本研究の限界としてサンプルサイズが小さいことが挙げられる。安静時心拍数の増加が統合失調症患者の死亡率を増加させる可能性があり、今後さらに症例数を増やし、特に抗コリン作用の強い薬剤や用量依存性について検討を重ねる必要がある。

審査結果の要旨

抗精神病薬は、ムスカリン性アセチルコリン（mACh）受容体やアドレナリン $\alpha 1$ 受容体への遮断作用によって、死亡率を増加させる頻脈を引き起こすが、その薬剤間差や用量依存性について詳細は不明である。統合失調症の治療に用いられるオランザピンとアリピプラゾールは、mACh 受容体や $\alpha 1$ 受容体へ結合する。特に前者は強い mACh 受容体遮断作用を示す。本研究では、これら 2 剤の薬剤間差やオランザピン用量が統合失調症患者の安静時心拍数に与える影響を明らかにすることを目的

とした。

新潟大学医歯学総合病院に通院中の18歳から60歳までの統合失調症患者で、オランザピン単剤による治療を受けているが、過去3か月以上臨床症状に変化が認められない者を対象として、心電図を計測した。第一に、オランザピンからアリピプラゾールへ置換した患者群を、第二に、オランザピンを漸増した患者群を検討した。第一群では薬物の置換後に安静時心拍数は減少し、第二群ではオランザピンの増量後に心拍数は増加した。以上より、オランザピンが安静時心拍数を増加したと結論づけた。

本研究は、治療薬として広く使われているオランザピンの心臓への影響を詳細に示した点が意義深い。従って、学位論文としての価値があると判定した。