

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Effects of paroxetine on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite,
dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia

(日本人統合失調症患者において、パロキセチンがアリピプラゾールとその活性代謝産物
デハイドロアリピプラゾールの血漿濃度に与える影響について)

氏 名 根 本 健 二



(内	5	名	は	24	mg/	日	、	5	名	は	12	mg/	日	、	4	名	は
6	mg/	日)	を	投	与	し	た	。	Paroxetine	10	mg	を	初	め	の	一	
週	間	併	用	し	、	次	の	1	週	間	で	は	Paroxetine	20	mg	を	併	
用	し	た	。	採	血	は	、	Paroxetine	併	用	前	、	10	mg	併	用		
後	、	20	mg	併	用	後	の	3	回	施	行	し	た	。	採	血	と	同
日	に	、	CGI	、	DIEPSS	を	用	い	て	、	臨	床	症	状	と	錐	体	
外	路	症	状	を	評	価	し	た	。	ARI	と	DARI	の	血	漿	濃	度	
は	MC-MS/MS	に	て	計	測	し	た	。	統	計	学	的	解	析	に	は		
Friedman	test	、	Wilcoxon	signed	rank	test	を	用	い	、	p=<0.05							
を	有	意	と	し	た													
【	結	果	】															
ARI	、	そ	し	て	ARI	と	DARI	の	合	計	は	、	Paroxetine	併				
用	前	に	比	べ	て	、	Paroxetine	10	mg	併	用	後	、	Paroxetine	20	mg		
併	用	後	で	そ	れ	ぞ	れ	有	意	(P<0.05)	に	上	昇	(ARI	
が	1.5	倍	と	1.7	倍	、	ARI	と	DARI	の	合	計	が	1.4	倍	と	1.5	
倍)	し	た	。	ARI	、	そ	し	て	ARI	と	DARI	の	合	計	は	、	
Paroxetine	10	mg	併	用	後	に	比	べ	て	、	Paroxetine	20	mg	併	用	後		
で	、	そ	れ	ぞ	れ	有	意	に	(P<0.05)	に	上	昇	(1.1	倍	
と	1.1	倍)	し	た	。	DARI	の	血	漿	濃	度	に	変	化	は	見	
ら	れ	な	か	っ	た	。	CGI	は	Paroxetine	併	用	前	に	比	べ	て	、	

Paroxetine 10 mg	で	有	意	に	($P<0.05$)	に	上	昇	し	て	い	た					
が	、	DIEPSS	の	ス	コ	ア	に	変	化	は	な	か	っ	た					
【	考	察	】																
Paroxetine	併	用	に	よ	り	、	ARI	の	血	漿	濃	度	は	上	昇				
し	た	。	こ	れ	は	Paroxetine	が	有	す	る	強	力	な	CYP2D6	阻				
害	作	用	に	よ	る	も	の	と	考	え	ら	れ	た	。	Paroxetine	は			
投	与	量	依	存	的	に	ARI	の	血	漿	濃	度	を	上	昇	さ	せ	た	。
臨	床	に	お	い	て	は	、	CGI	で	症	状	の	改	善	が	あ	り	な	
が	ら	も	、	DIEPSS	で	副	作	用	の	増	悪	を	認	め	な	か	っ		
た	。	こ	の	理	由	と	し	て	、	第	1	に	ARI	が	錐	体	外	路	
症	状	を	誘	発	す	る	ほ	ど	上	昇	し	な	か	っ	た	こ	と	、	
第	2	に	Paroxetine	の	抗	コ	リ	ン	作	用	が	働	い	た	こ	と	、		
第	3	に	数	症	例	に	使	用	さ	れ	て	い	た	Biperiden	の	効	果		
が	あ	っ	た	こ	と	が	上	げ	ら	れ	る	。							
【	結	論	】																
こ	の	研	究	で	は	、	ARI	と	Paroxetine	の	併	用	が	、	ARI				
の	血	漿	濃	度	、	そ	し	て	ARI	と	DARI	の	血	漿	濃	度	の		
合	計	を	上	昇	さ	せ	る	こ	と	が	示	唆	さ	れ	た	。	ま	た	
副	作	用	の	増	悪	な	く	臨	床	症	状	を	改	善	す	る	こ	と	
が	示	唆	さ	れ	た	。													

平成 25 年 1 月 23 日

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏 名	根本健二
論文審査委員	審 査 日	平成 25 年 1 月 23 日	
	主 査 教 授	高山 千 利 (印)	
	副 査 教 授	榎田 真一 (印)	
	副 査 教 授	石内 勝吾 (印)	
(論 文 題 目)			
Effects of paroxetine on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia (日本人統合失調症患者において、パロキセチンがアリピプラゾールとその活性代謝産物デハイドロアリピプラゾールの血漿濃度に与える影響について)			
(論文審査結果の要旨)			
上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、及び研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。			
研究に至る背景と目的			
抗精神病薬 Aripiprazole(ARI)の一部は CYP2D6 により dehydrogenation を受け、活性代謝産物 dehydroaripiprazole (DARI)が生成される。DARI は ARI と同等の薬理活性を有し、ARI と DARI の血漿濃度の合計が抗精神病作用に寄与すると考えられている。Paroxetine (PAX) と抗精神病薬の強化療法が統合失調症の陰性症状に効果があるという報告があり、ARI との併用療法も行われる機会も多い。PAX の強力な CYP2D6 阻害作用が ARI と DARI の血漿濃度に与える影響を検討した。			
研究内容			
方法)			
14 人の統合失調症患者に 2 週間以上 ARI を投与した。更に PAX 10 mg を一週間併用し、次の 1 週間では PAX 20 mg を併用した。採血は PAX 併用前、10 mg 併用後、20 mg 併用後の 3 回施行した。採血と同日に Clinical Global Impressions(CGI)、Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale(DIEPSS)を用いて、臨床症状と錐体外路症状を評価した。PCR にて CYP2D6 変異遺伝子である *4、*5、*10、*14 を同定し、それ以外を <i>wild type</i> (<i>wt</i>)とした。ARI と DARI の血漿濃度は LC-MS/MS にて計測した。統計学的解析は Friedman test、Wilcoxon rank-sum test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。本研究は琉球大学医学部倫理委員会で承認を受け、あらかじめ十分に説明され口頭および書面で同意を得られた症例を対象とした。			
結果)			
ARI 血漿濃度、そして ARI と DARI の血漿濃度の合計は、PAX 併用前に比べて、PAX 10 mg 併用後、PAX 20 mg 併用後でそれぞれ有意 ($P < 0.05$) に上昇 (ARI が 1.5 倍と 1.7 倍、ARI と DARI の合計が 1.4 倍と 1.5 倍) した。DARI 血漿濃度に変化は見られなかった。CGI は PAX 併用前に比べて、PAX 10 mg で有意に ($P < 0.05$) に上昇していたが、DIEPSS のスコアで変化はなかった。症例の CYP2D6 遺伝型は、 <i>wt</i> のホモが 4 例、*10 と <i>wt</i> のヘテロが 9			

例、*5と *wt* のヘテロが 1 例であった。*wt* のホモと変異型のヘテロと 2 つの群に分け、ARI の代謝について比較した結果、*wt* のホモでは 10 mg 併用後の ARI 血漿濃度上昇が有意に高値だった。

考察)

PAX 併用により、ARI 血漿濃度および、ARI と DARI の血漿濃度の合計は上昇した。これは PAX が有する強力な CYP2D6 阻害作用によるものと考えられた。PAX10 mg 投与後の ARI 血漿濃度上昇のみが、変異遺伝子のヘテロに比較し、*wt* のホモで有意に高値であった。この所見は ARI 血漿濃度上昇に CYP2D6 は限られた影響しか持たないことを示唆している。副作用の悪化を認めなかった理由として、第 1 に ARI が錐体外路症状を誘発するほど上昇しなかったこと、第 2 に PAX の抗コリン作用が拮抗したこと、第 3 に数症例に使用されていた biperiden が症状をマスクした可能性が上げられる。

研究成果の意義と学術的水準

この研究では、ARI と PAX (10-20 mg) の併用が、ARI 血漿濃度、そして ARI と DARI の血漿濃度の合計を上昇させることが示唆された。この知見は、治療反応性や副作用の予測、治療方針の決定など一層の充実が求められる今後の医療に有用な情報となり得る。

これまで、PAX の併用が ARI 血漿濃度を上昇させるというレトロスペクティブな群間比較を行った研究は存在した。しかし、本研究では ARI に PAX を併用し、その投与量毎に ARI、DARI の血漿濃度を測定し、更に臨床評価を行ったプロスペクティブな研究であり、国際的に認められる水準にあると判断された。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A 4 とし縦にして左横書きとすること。
 - 2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。