

# 難治性統合失調症患者におけるドーパミン過感受性精神病の意義の解明と治療法の確立



伊豫 雅臣 Iyo Masaomi

千葉大学大学院医学研究院教授

専門分野：精神医学

千葉大学医学部卒業。2000年に千葉大学に着任、2005年より千葉大学社会精神保健教育センター長兼任。医学博士、精神保健指定医。専門は精神疾患の病因・診断・治療に関する生物学的研究、薬物依存、臨床精神薬理、認知行動療法、司法精神保健学。「統合失調症、特に治療抵抗性統合失調症に関する病態解明や治療法確立に関する研究を展開している。本研究の「ドーパミン過感受性精神病」も治療抵抗性統合失調症に関与する病態と仮説を立てており、薬剤による脳内ドーパミン受容体の占拠率の観点から明らかとした。」

## — どのような研究内容か？

多くの統合失調症を有する患者様の経過を初診からレビューし、そこから「ドーパミン過感受性精神病」の既往の有無を臨床的に判定することで、様々な経過の患者様達を「ドーパミン過感受性」という観点から分類可能であることを検証することが、研究の目的です。また、同時に同状態の存在によって難治化している患者様達に対する有力な治療法を見出すことも目的としています。

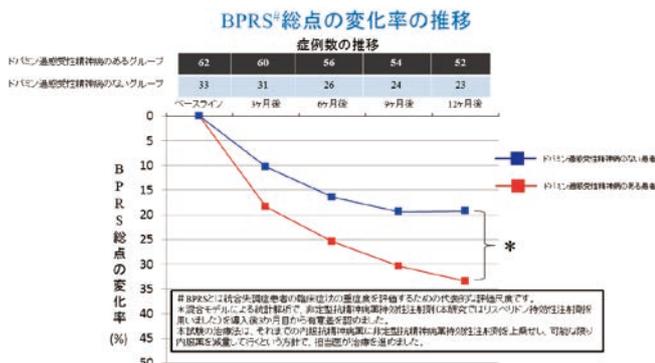
研究の方法として、A) 約400名の患者様と同意をいただいた上で面接させていただき、「ドーパミン過感受性精神病」の有無による臨床像の特徴を検証しました。B) 「ドーパミン過感受性精神病」の生物学的個別性を見出す為にドーパミンD2受容体の遺伝子多型の分布を調べました。C) 「ドーパミン過感受性精神病」に対する治療法として「非定型抗精神病薬持続性注射剤」（この臨床試験ではリスペリドン持続性注射剤を用いた）の有効性を検証するため約100名の患者様達にご参加いただく臨床試験を実施しました。尚、A) - C) の研究は、私たち千葉大学医学部附属病院精神神経科と主に千葉県内の医療機関の共同研究で実施をいたしました。

研究の結果として、A) 難治性の患者様の約70%の方に「ドーパミン過感受性精神病」の既往があることを見出し、またこの状態が難治化の大きな要因となり得ることを統計学的に示

しました。B) ドーパミンD2受容体の（プロモーター領域上の）一塩基多型“-141C Ins/Del”のDelアレル保有者で、高用量（1日の服薬量がクロルプロマジン換算量で600mg以上）の抗精神病薬治療下の患者様が有意に高い頻度で「ドーパミン過感受性精神病」の発生に繋がりを得ることを見出しました。このことは同状態が生物学的要因と高用量治療という治療要因の相互作用によって発生する病状であることを示してとえています。C) 「非定型抗精神病薬持続性注射剤」を組み合わせた治療によって、難治性かつ「ドーパミン過感受性精神病」の既往を有する患者様はその既往の無い患者様よりも大きく症状改善（安定化）が得られることを見出しました。

## — 何の役に立つ研究なのか？

統合失調症は、青年期に発病する精神病性障害であり、その治療は一般的に生涯に渡る薬物療法が必要となります。しかし、その長期の経過において高い再発率や抗精神病薬による錐体外路症状の出現など様々な課題が指摘されてきており、一人ひとりの患者様が健全な家庭生活・社会生活を送るためにはそれらの多様な課題の全てが解決される必要があります。私たちは、このような多くの障壁は、抗精神病薬治療そのものによって形成され得る「ドーパミン過感受性精神病」が大きく関係すると仮説を立てています。この状態は古典的には急激な再発現象や遅発性ジスキネジア（難治性の神経学的副作用）を意味してきました。私たちは、この状態の形成を通じて最終的には疾患の難治化（治療抵抗化）に至る可能性があると考えています。今回の一連の研究結果は、統合失調症という病気の難治化に「ドーパミン過感受性精神病」或いは「ドーパミン過感受性状態」が大きく関与することを示したと考えています。このことは多くの患者様の長期に及ぶ治療の方針や方向性を決める上で、我々精神科医の臨床判断に大きく貢献するものと考えています。



—— 今後の計画は？

今後は、一旦確立された「ドパミン過感受性精神病」をより本質的に改善させる、或いはそれを予防するための治療方法を確立するために、より基礎的な研究を進めていく予定です。

—— 関連ウェブサイトへのリンク URL

▶ [千葉大学大学院医学研究院精神医学教室](#)