

主論文の要旨

**Effect of Adjunctive Aripiprazole on
Sexual Dysfunction in Schizophrenia:
A Preliminary Open-Label Study**

統合失調症患者における性機能障害に対する
Aripiprazole 追加投与療法の効果

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 精神医学分野

(指導：尾崎 紀夫 教授)

藤生 純子

[緒言]

統合失調症患者の性機能障害は頻度が高く、欧米では男性で約 50%、女性で約 30% に及ぶと報告されるが、日常臨床ではその多くが見過ごされており、治療アドヒアランスや Quality of Life (QOL) の低下に影響を与えている。ことにアジア圏では、これまで社会文化的な背景から、性機能障害に関する調査が少なかった。そこで我々は、表現が直裁的でなく、アジア圏の患者でも答えやすいように新規性機能質問紙 (Nagoya Sexual Function Questionnaire : NSFQ) を作成し、日本人の統合失調症患者の男性で約 70%、女性で約 80%と高頻度に性機能障害が認められることを示した。

統合失調症患者の性機能障害の原因として、抗精神病薬によって惹起される高プロラクチン (PRL) 血症は、有病率も高く、最も注目されてきた原因の一つである。抗精神病薬に惹起された性機能障害を有する統合失調症患者への治療戦略としては、抗精神病薬の減量や、PRL-sparing drugs への切り替え、ドパミン阻害薬の追加投与が提唱されているが、これらは精神症状悪化や再発の原因となりうる。そこで、精神症状を悪化させることなく性機能障害を改善させ得る、より安全で効果的な補助療法として、ドパミン部分作動薬である Aripiprazole (ARP) の追加投与が選択肢の一つとして期待されるが、未だ十分な証左はない。

幾つかの先行研究において、高 PRL 血症を呈する統合失調症患者を対象に、ARP の追加投与が検討されている。しかし先行研究では、高 PRL 血症の改善は示すものの、性機能障害については評価が不十分であったり、評価尺度が適切でないなど、ARP の追加投与の性機能障害に対する有効性ははっきりしていない。更に、精神症状も有意に改善している先行研究では、性機能障害改善が PRL 低下によるものかは明らかにできないという問題点がある。

そこで、本研究では、高 PRL 血症を呈し、性機能障害を有する統合失調症患者を対象に、NSFQ を用いて性機能障害を評価し、ARP の追加投与療法の有用性について検討した。

[対象及び方法]

高 PRL 血症 (男性 > 20 ng/ml、女性 > 25 ng/ml) を呈し、性機能障害を有する (NSFQ の何れかの項目が 3 点以上) 抗精神病薬内服中の統合失調症患者 (DSM-IV-TR) で、8 週間以上安定している日本人の男性 65 歳以下、女性 55 歳以下を対象とした。閉経、妊娠、授乳は除外し、併用薬は据え置きとした。本研究は Open-label、naturalistic study であり、ARP の投与量は、各主治医の判断により臨床的に必要な用量とした。名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認事項に則り、本人より書面による同意を得て実施した。観察期間は 24 週とし、ARP 追加前と追加後 4、8、12、24 週で、PRL と NSFQ、Clinical Global Impression Scales-Severity (CGI-S) の値を測定した。Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) は 0 週のみ測定した。PRL、NSFQ、CGI-S の各値を、追加前と各 4、8、12、24 週で比較し解析した。PRL 値の比較には Wilcoxon Signed-Rank

test、NSFQ 及び CGI-S には Paired t test を用いた。また、NSFQ 下位項目を、追加前と追加後 24 週で比較し解析した。

[結果]

22 名（男性 9 名、女性 13 名：41.3±8.0 歳）が参加し、3 名は主剤変更のため解析から除外された（Table 1）。ARP 追加投与により、PRL 値は 4 週以降で有意に低下した（Table 2）。NSFQ 総得点は、8 週以降で有意に低下した。NSFQ 下位項目は 24 週で、女性の月経不順及び乳汁分泌、男性の勃起不全が有意に低下した。CGI-S に著変はなかった。

[考察]

本研究は、ARP 追加投与により、抗精神病薬内服中の統合失調症患者の PRL 濃度が低下し、高 PRL 血症による性機能障害が改善することを示した初めての報告である。介入により精神症状には著変なく、ARP 追加投与による重大な副作用も認めなかった。高 PRL 血症に対する ARP 追加投与の結果は、先行研究と概ね一致した。

本研究の強調点は、性機能障害の評価において、先行研究と異なる知見を提供したことにある。先行研究では、ARP 追加投与により一部月経不順や無月経の改善を報告はするものの、性機能障害の改善は明確に報告されてこなかった。しかし、本研究では、NSFQ で評価された性機能障害（下位項目では男性の勃起不全、女性の月経不順及び乳汁分泌）の改善を示すことができた。この結果は、NSFQ により、適切に性機能障害を評価できたことによる可能性がある。

また、統合失調症患者では、精神症状と性機能障害との関連の可能性も指摘されている。先行研究では、精神症状も同時に改善しており、性機能障害の改善が何に起因するものかわかりづらかったが、本研究では、研究期間中で CGI-S で評価された重症度に著変なく性機能障害が改善し、ARP 追加投与が性機能障害を直接改善することをより明確に示すことができた。

今回、ARP 追加投与により勃起不全が改善したが、勃起や性的活動には、中枢での PRL を介さないドパミン神経伝達の関与が明らかとなってきた。ARP のドパミン部分作動薬としての作用に基づくこれらの効果も、PRL 低下による機序以外に、本研究での勃起不全の改善に寄与した可能性があり、これは ARP でより勃起不全が少なかったとする既報とも一致する。一方、女性で認められた月経不順や乳汁分泌は、高 PRL 血症が強く関与し、これは抗精神病薬が PRL 調節に関わる脳下垂体の D2 受容体を遮断することに起因する。本研究での改善は、ARP が脳下垂体へドパミン部分作動薬として働き、PRL 値を是正できたことによるものと考えられ、先行研究とも一致する。

ARP への切り替えの先行研究では、性的興奮や勃起の改善、月経不順、乳汁分泌の改善を報告しており、本研究での性機能障害の改善項目(勃起不全、月経不順、乳汁分泌)は、切り替えの先行研究とほぼ一致した。しかし、改善までの期間は、先行

研究が 4-6 週であるのに対し、本研究は 8 週を要しており、追加投与の効果発現には十分な観察期間を設けるべきであろう。0 以上より、統合失調症の高 PRL 血症を伴う性機能障害への治療戦略として、臨床上切り換えが困難な症例では、追加投与も十分検討される選択肢であることが示唆される。

本研究の主な限界としては、症例数が少ないこと等が挙げられるが、先行研究が少ないアジア圏の統合失調症患者における抗精神病薬の性機能障害への影響を検索したという点において、本研究は一定の価値を有するものと考えられる。今後、性機能障害を潜在的に高頻度に合併する統合失調症患者の治療戦略として、ARP追加投与療法の更なる検証が必要である。

[結語]

ARP追加投与療法は、高PRL血症を有する統合失調症患者の性機能障害を改善させ得ることが示唆された。ARPの追加投与は精神症状を悪化させることなく、有害事象も認められなかった。よって、ARP追加投与療法は、切り替えが難しい症例における、高PRL血症を伴う性機能障害に対して、臨床上有益であることが期待できる。