

risperidone の bipolar disorder に対する効果

中野雄一郎、吉村玲児、新開浩二、後藤牧子、上田展久、中村 純

産業医科大学精神医学教室

< 緒言 > bipolar disorder に対する薬物療法の first line は lithium, valproic acid, carbamazepine の気分安定薬であるが、近年、olanzapine, quetiapine, risperidone, perospirone などの非定型抗精神病薬の有効性が報告されている。また、非定型抗精神病薬の bipolar disorder, 躁病相に関する報告は散見されるが、うつ病相への有効性を検討した研究は非常に少ない。我々は先行研究で、妄想性うつ病に対して risperidone による治療が有効であることを報告している(投稿中)。そこで今回我々は、bipolar disorder に対する risperidone の有効性を躁病相のみならずうつ病相に対しても検討した。今回の研究では、risperidone による臨床症状の推移のみならず、血中カテコールアミン代謝産物濃度および血中 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)濃度の変化も同時に検討した。

< 方法 > DSM-IV の bipolar I disorder の診断基準を満たす 12 例を対象とした(M/F: 5/7 age: 40 ± 25 yr, 7 例が most recent episode manic, 5 例が most recent episode depressed)。躁状態の評価は Young 躁病評価尺度(YMRS)、うつ状態の評価尺度は Hamilton うつ病評価尺度(Ham-D)を用いて行った。また、risperidone 投与前および投与 4 週間後に採血を行い血中 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), homovanillic acid (HVA)濃度、risperidone 濃度をそれぞれ Minegishi と Ishizaki の方法(1984)、Yeung の方法(1996)、Olesen と Linnet の方法(1997)により HPLC を用いて測定した。血中 BDNF 濃度は分析キットを用いて sandwich ELISA 法にて測定した。本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、患者からは書面にて同意を得た。

< 結果 > (1)躁病相の患者では全例気分安定薬が併用されていた (lithium 4 例, valproic acid 3 例)。(2)risperidone の投与量は躁病相に対しては平均 3.3 ± 0.6 mg/day, うつ病相に

対しては平均 $1.1 \pm 0.8\text{mg/day}$ であった。(3)躁病相の患者 7 例の YMRS 得点の平均は risperidone 投与前、投与 1, 2, 3, 4 週後でそれぞれ 22, 18, 12, 8, 5 点であった。(4)うつ病相の患者では 3 例が risperidone 単剤投与 2 例で lithium が併用されていた。(5)うつ病相の患者 5 例の Ham-D 得点の平均は risperidone 投与前、投与 1, 2, 3, 4 週後でそれぞれ 24, 25, 21, 21, 19 点であった。(6)躁病相の患者では risperidone 投与 4 週間後に血中 MHPG および HVA 濃度が有意に低下していた。(7)うつ病相患者では血中 MHPG および HVA 濃度の有意な変化は認められなかった。(8)active moiety (risperidone+9-hydroxyrisperidone)と臨床効果との間には有意な相関が認められなかった。(9)うつ病相患者では躁病相患者や健常者と比較して有意に血中 BDNF 濃度が低下していた。(10)躁病相患者およびうつ病相患者ともに risperidone 投与による血中 BDNF 濃度の有意な変化は認められなかったが、risperidone (内用液) 0.5mg 投与で Ham-D が 50%以上改善していたうつ病相症例では血中 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)の上昇が認められた。

< 結論 > bipolar disorder の躁病相に対して risperidone 投与が有効であった。一方うつ病相に対する risperidone の効果は明らかではなかった。また、risperidone の薬理学的作用機序として、risperidone はドパミンおよびノルアドレナリン神経へ影響を与えることにより躁病相を改善する可能性が示唆される。今回 risperidone の bipolar disorder 患者の血中 BDNF に対する影響は明らかではなかったが、抑うつ状態改善症例では risperidone 投与により血中 BDNF 濃度が上昇する可能性も示唆された。