

olanzapine のカテコールアミン動態、BDNF、サイトカインに対する影響

Effects of olanzapine on plasma levels of catecholamine metabolites, cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in schizophrenic patients

堀 輝^{1,2}、吉村 玲児¹、山田 恭久^{1,3}、杉田 篤子¹、三苫 正恵¹、井田 能成⁴、中村 純¹

1. 産業医科大学 精神医学教室
2. (株)東芝セミコンダクター社 北九州工場健康支援センター
3. セイコーエプソン富士見事業所健康管理室
4. 小倉蒲生病院

International Clinical Psychopharmacology 2007, 22(1), 21-27

【緒言】

我々は *in vitro* の研究で olanzapine(OLZ)が noradrenaline transporter(NAT)を阻害することを報告した(Yoshimura et al, 2005)。この OLZ の NAT に対する阻害作用は OLZ がカテコールアミン動態へ影響を及ぼす可能性も考えられる。最近、統合失調症患者では神経栄養因子やサイトカインの異常が認められるといった報告、さらにはカテコールアミン、神経栄養因子、サイトカインが相互に影響しているとの知見もある。今回我々は、OLZ の統合失調症患者におけるカテコールアミン、神経栄養因子、サイトカインの血中動態に及ぼす影響について検討を行なった。

【対象と方法】

対象は産業医科大学病院神経精神科および小倉蒲生病院の入院および外来患者 32 例(M/F: 18/14, age: 35 ± 18 yr)で DSM-IV の統合失調症の診断基準を満たし、OLZ 単剤による治療が行われた患者である。精神症状の評価は PANSS を用いた。OLZ 投与前と投与 8 週間後の午前 7-9 時に採血を行い、血中 MHPG, HVA 濃度を HPLC-ECD 法、血中 BDNF, IL-2, IL-6, TNF- α 濃度を sandwich ELISA 法を用いて測定した。測定は duplicate で行い、その平均値を測定値とした。また、CV 値はいずれも 5%以下であった。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)OLZ 投与量は 5-20 (17.0 ± 6.0)mg/day であった。(2)OLZ 投与により PANSS 陽性症状得点 (PANSS-P)が 25.5 ± 5.0 から 14.8 ± 6.1 、PANSS 陰性症状得点(PANSS-N)が 25.4 ± 5.1 から 18.5 ± 4.2 へと低下した。(3)OLZ 投与により血中 HVA 濃度は低下し、それは PANSS-P の変化と相関傾向を示した($p = 0.075, r = -0.322$)。(4)OLZ 投与により血中 MHPG 濃度は増加し、それらは PANSS-N の変化と相関していた($p=0.048, r=0.313$)。(5)8 週間の OLZ 投与では血中 BDNF、IL-6、TNF- α 濃度に影響はなかった。(6)統合失調症群において血中 IL-2 濃度が上昇しており OLZ 投与後に低下した。(7)血中 HVA 濃度と血中 IL-2 濃度に相関が認められた($p=0.033, r=0.383$)

【考察】

OLZ の NAT 阻害作用が MHPG の増加と関連し、陰性症状の改善と結び付いている可能性が考えられる。しかし、この OLZ の NAT を介したノルアドレナリン神経への作用は BDNF に影響を与えない可能性が示唆される。また、統合失調症患者では血中 IL-2 濃度と血中 HVA 濃度の増加があり両者に正の相関があり、OLZ 治療で低下していたが、この結果は IL-2 がドーパミン神経活動を制御しているという Kim らの報告(2002)と一致していた。OLZ のカテコールアミン、神経栄養因子、サイトカインなどに対する影響が臨床効果や神経保護作用と関連する可能性も想定される