

分担研究報告書

「ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療の開発」

－ 抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究 －

分担研究者 近藤 毅 琉球大学医学部・高次機能医科学講座・精神病態医学分野 教授

研究要旨

「ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療の開発」の研究課題において、「抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的研究」を分担研究として担当したので、平成16年度における研究成果を報告する。Dopamine D₂ 受容体遺伝子多型と定型抗精神病薬に対する治療反応との関連については、*TaqI A* および-141C *Ins/Del* dopamine D₂ 受容体遺伝子多型の組み合わせによる検討を行い、*AI* 遺伝子(+)または *Del* 遺伝子(-)の条件を満たす群では良好な反応性が得られ、*AI* 遺伝子(-)かつ *Del* 遺伝子(+)群では治療抵抗性を示した。本法によりdopamine 受容体遮断薬に対する良好な治療反応を予測する感受性は90.6%であり、常用量使用時には予測の感受性、陽性および陰性反応適中度がさらに向上しており、日常臨床の際の定型抗精神病薬の治療予測指標として実用可能な水準にあると考えられた。Dopamine 受容体遺伝子多型と神経遮断薬悪性症候群との関連については、*TaqI A* 遺伝子多型の *AI* 遺伝子保有が神経遮断薬悪性症候群の発症と関連することが判明した。ただし、*AI* 遺伝子保有者は非発症群においても半数以上を占めており、本症候群の予測指標としては特異度が低く、他の受容体遺伝子多型との併用による応用可能性が展望された。

A. 研究目的

ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療の開発のため、抗精神病薬の反応性と副作用に関する分子薬理遺伝学的側面を分担研究として担当した。平成16年度は、特に、dopamine D₂ 受容体遺伝子多型と dopamine 受容体遮断薬を中心とした定型抗精神病薬の治療効果及び副作用などの臨床反応性との関連を検討することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

Dopamine D₂ 受容体遺伝子多型と定型抗精神病薬に対する治療反応との関連について検討するため、

平成16年度末までに、未治療または治療中断後1ヶ月以上を経て急性増悪をきたした統合失調症の患者を対象に、急性期治療を3週間行うとともに各週毎に Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)による治療効果について定量的評価を行った。これらの対象症例の内訳は、dopamine 受容体遮断薬である nemonapride による治療例19例および bromperidol 治療例30例の計49例となった。全症例について、dopamine 受容体の密度や機能を修飾すると報告されている *TaqI A* および-141C *Ins/Del* の2つの dopamine D₂ 受容体遺伝子多型をPCR法にて同定した。dopamine 受容体の密度や機能の低下に関連する *TaqI A* 遺伝子多型の *AI* 遺伝子保有者 (*AI/AI* および

AI/A2) と *-141C Ins/Del* 遺伝子多型の *Del* 遺伝子非保有者 (*Ins/Ins*) に着目しながら全症例の分類を試み、*TaqI A* および *-141C Ins/Del* の各遺伝子多型、および 2 つの遺伝子多型の組み合わせが dopamine 受容体遮断薬の治療効果に与える影響について統計学的な解析を行った。また、実際に、各 dopamine 遺伝子多型および両者の組み合わせが、どの程度 dopamine 受容体遮断薬の治療効果を予測するものであるかについても、それらの予測指標としての妥当性が客観的に検討された。

次に、dopamine 受容体遺伝子多型と神経遮断薬悪性症候群との関連について検討するため、平成 16 年度末までに 17 例の神経遮断薬悪性症候群の症例が蓄積すると同時に、比較対象として同時期まで 163 例の非発症例の対照群のサンプルを集積した。全症例について、dopamine D₂ 受容体機能に影響を及ぼす可能性のある *TaqI A* および *-141C Ins/Del* dopamine D₂ 受容体遺伝子多型に加えて、錐体外路性副作用との関連が指摘されている *Ser9Gly D₃* 受容体遺伝子多型の同定を PCR 法にて行い、神経遮断薬悪性症候群の発症への関与度を包括的に検討するための統計学的な解析を行った。

C. 研究結果

TaqI A 遺伝子多型の *AI* 遺伝子の保有者は 30 例で非保有者が 19 例であり、*-141C Ins/Del* 遺伝子多型の *Del* 遺伝子の保有者は 14 例で非保有者が 35 例であった。また、両者の組み合わせにより 4 つの異なる遺伝型群が形成されたが、これらは dopamine 受容体の密度や機能に関する過去の報告に基づき、*AI* 遺伝子保有または *Del* 遺伝子非保有のいずれかを満たす 40 例と、*AI* 遺伝子非保有かつ *Del* 遺伝子保有の 9 例の 2 群に統合して分類した。

これらの各遺伝子多型について dopamine 受容体遮断薬に対する治療効果との関連を解析したが、それぞれ単独で良好な治療反応を予測する感受性は、

TaqI A 遺伝子多型で 65.6%、*-141C Ins/Del* 遺伝子多型で 81.3%にとどまったため、2 つの dopamine D₂ 受容体遺伝子多型の組み合わせによる予測指標としての有用性を検討した。その結果、*AI* 遺伝子 (+) または *Del* 遺伝子 (-) の条件を満たす群では良好な反応性が得られ、*AI* 遺伝子 (-) かつ *Del* 遺伝子 (+) 群では治療抵抗性を示すことが明確なものとなり、良好な治療反応を予測する感受性は 90.6%に上昇した。なお、常用量で治療された 30 例においては、感受性は 94.7%にさらに向上し、陽性および陰性反応適中度はそれぞれ 78.3%、85.7%と高値を示した。

治療反応が不良であった *AI* 遺伝子 (-) かつ *Del* 遺伝子 (+) の群においては、統合失調症のクラスター別症状群の中でも際立って陽性症状および不安一抑うつ症状の改善率が低く、dopamine D₂ 受容体遺伝子多型はこれらの症状群に対する反応性を特異的に修飾することで、全体の治療反応性に影響を与えることが明らかとなった。

一方、Dopamine D₂ 受容体機能に影響を及ぼす可能性のある *TaqI A* および *-141C Ins/Del* dopamine D₂ 受容体遺伝子多型に加えて、錐体外路性副作用との関連が指摘されている *Ser9Gly D₃* 受容体遺伝子多型の同定を行い、神経遮断薬悪性症候群の発症への関与度を包括的に検討するための解析を行ったところ、*TaqI A* 遺伝子多型の *AI* 遺伝子保有のみが神経遮断薬悪性症候群の発症と関連することが判明した。すなわち、神経遮断薬悪性症候群発症者では *TaqI A* dopamine D₂ 受容体 *AI* 遺伝子保有者が 94%を占め、非発症者では *AI* 遺伝子保有者は 57%にとどまっており、*AI* 遺伝子保有者の分布率に有意差が認められた。

D. 考察

TaqI A および *-141C Ins/Del* dopamine 受容体遺伝子

多型は dopamine 受容体遮断薬を中心とする定型抗精神病薬の治療反応性に対して、特に陽性症状及び不安-抑うつ症状などの統合失調症の中核症状への改善効果を修飾することにより、明らかな影響を及ぼすものと考えられた。また、2つの dopamine D₂ 受容体遺伝子多型の組み合わせ同定を行うことは、少なくとも dopamine 受容体遮断作用を中心とする定型抗精神病薬が常用量で使用される急性期の治療反応性を予測する場合において、現時点でも十分実用的な水準を持った指標であることが判明した。さらに、これらの結果は dopamine 受容体を介した薬理作用を持つ全ての抗精神病薬の治療反応の予測にも一般化されるものと考えられ、今後は、統合失調症の第一選択薬として汎用性の高い新規非定型抗精神病薬の治療反応指標の研究にも活用されるべきであろう。

神経遮断薬悪性症候群は稀ながら時に致命的な経過を辿る重篤な副作用であり、その発生を予測する生物学的な客観指標が待望されてきた。今回の研究では、dopamine 受容体遺伝子多型の観点から本症候群の病態機序や予測可能性を検討することに主眼が置かれた。本研究から明らかとなった *TaqI* A dopamine D₂ 受容体 *AI* 遺伝子と神経遮断薬悪性症候群発症との有意な関連性は、本症候群の発症機序として遺伝的に規定された dopamine D₂ の機能変化(脆弱性)が存在することを強力に示唆するものであるが、本症候群非発症例においても *AI* 遺伝子保有者が相当数存在することが判明しており、予測指標としての特異度はまだ不十分なものであると言わざるを得ない。このため、将来的には本遺伝子多型と他の有力な神経伝達物質受容体遺伝子多型を組み合わせるリスクの予測精度の向上を図るべきであると考えられた。

E. 結論

Dopamine 受容体遮断薬の治療反応性に関して、

TaqI A および-141C *Ins/Del* dopamine D₂ 受容体遺伝子多型の同定を行い、*AI* 遺伝子 (+) または *Del* 遺伝子 (-) の条件を満たす群では良好な反応性が得られ、*AI* 遺伝子 (-) かつ *Del* 遺伝子 (+) 群では治療抵抗性を示した。本法により dopamine 受容体遮断薬に対する良好な治療反応性を予測する感受性は 90.6% であり、常用量使用時には予測の感受性、陽性および陰性反応適中度がさらに向上しており、日常臨床の際の定型抗精神病薬の治療予測指標として実用可能な水準にあると考えられる。

Dopamine 受容体遺伝子多型と神経遮断薬悪性症候群との関連については、*TaqI* A 遺伝子多型の *AI* 遺伝子保有が神経遮断薬悪性症候群の発症と関連することが判明し、本症候群の発症機序として遺伝的に規定された dopamine D₂ 受容体の脆弱性が存在することが示唆された。しかしながら、*AI* 遺伝子保有者は非発症群においても半数以上を占めており、*TaqI* A 遺伝子多型は本症候群の予測指標としては特異度が低く、他の受容体遺伝子多型との併用による応用可能性が展望された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yasui-Furukori N, Mihara K, Takahata T, Suzuki A, Nakagami T, De Vries R, Tateishi T, Kondo T, Kaneko S: Effects of various factors on steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: lack of impact of MDR-1 genotypes. *Br J Clin Pharmacol*, 57, 569-575, 2004.

Osanai T, Ohkubo T, Yasui N, Kondo T, Kaneko S: Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of brotizolam. *Br J Clin Pharmacol*, 58, 476-481, 2004.

Wang J, Miyazato H, Hokama H, Hiramatsu K, Kondo

T: Correlation between P50 suppression and psychometric schizotypy among non-clinical Japanese subjects. *Int J Psychophysiol*, 52, 147-157, 2004.

2. 学会発表

Nakagami T, Yasui-Furukori N, Saito M, Mihara K, **Kondo T**, Kaneko S. Thioridazine inhibits risperidone metabolism: a clinically relevant drug interaction. 24th Collegium International Neuro-Psychopharmacologicum Congress, Paris, France, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特記事項なし
2. 実用新案登録 特記事項なし
3. その他 特記事項なし

研究要旨

我々は、うつ病の治癒機転において重要な役割を果たしているヒト蛋白分子の機能を決定する手法により、うつ病および不安性障害患者の抗うつ薬療法反応性の背景にあるヒト遺伝子多型の系統的探索を試みることを計画した。つまり、「抗うつ薬療法反応性の差異にはうつ病が治癒するのに重要な機能分子システムの遺伝子多型が関与する」という作業仮説の検証を進めている。これまで我々は、抗うつ薬の奏効機転に関与する機能分子を未知蛋白質も含めてスクリーニングするため、differential cloning 法によりラット脳より複数の候補遺伝子・EST を同定してきた（antidepressant related gene : ADRG1-707）。今回我々がクローニングした新規 7 回膜貫通型受容体である ADRG #78 は、抗うつ薬長期投与によりラット脳内で発現変化することが明らかとなり、抗うつ薬の作用ターゲットの 1 つであると考えられた。一方、本研究では、VAMP2/synaptobrevin-2 (ADRG#14)、Frizzled-3 (ADRG#78)、kf-1 (ADRG#34) のヒトホモログ遺伝子についてヒトゲノム塩基配列データベースをもとにハプロタイプ解析を行い、SNP 解析のための予備的データを得ることができた。そのため、分担研究者が行った一連の研究は、既存の仮説にとらわれない薬剤反応性を規定する候補遺伝子の探索を通して主任研究者が行う「ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発」に寄与するものと考えられた。

A. 研究目的

これまで、機能性精神障害の生物学的研究はモノアミン神経系に注目した病態理論を検証することにより進められてきた。しかし、現在でもうつ病の発症機序と治癒機転の基盤となる神経化学的メカニズムは明らかとされていない。一方、精神障害の治療は薬物療法を中心に行われているが、十分な投与量と投与期間においても効果がみられない難治性・治療抵抗性患者が約 20% 存在し大きな問題となっている。そこで我々は、うつ病の治癒機転において重要な役割を果たしているヒト蛋白分子の機能を決定する手法により、うつ病および不安性障害患者の抗うつ薬療法反応性の背景にあるヒト遺伝子多型の系統的探索を試みることを計画した。つまり、「抗うつ薬療法反応性の差異にはうつ病が治癒するのに重要な機能分子システムの遺伝子多型が関

与する」という作業仮説の検証を進めている。

これまで我々は、抗うつ薬の奏効機転に関与する機能分子を未知蛋白質も含めてスクリーニングするため、differential cloning 法によりラット脳より約 707 種の候補遺伝子・EST を同定してきた（antidepressant related gene : ADRG1-707）。そこで、本研究では ADRG 遺伝子群のヒトホモログの翻訳領域および転写調節領域における遺伝子多型の探索を行うことを目的とする。加えて、治療反応良好群と治療抵抗性患者における ADRG 遺伝子多型の解析を進める計画である。そのため、本研究は精神科領域における個別化医療を目指した「抗うつ薬治療反応性の個人差の背景にあるヒト遺伝子多型の系統的探索」のための実践的研究として特に意義深いものである。本研究ではこの中の ADRG#14、ADRG#78、ADRG#34 について詳細な検討を行うこ

とを目的とした。

B. 研究方法

(1) ADRG 遺伝子の探索同定：実験には SD 系雄性ラットを用い、5 週齢のものを入荷し 2 週間環境に馴化させた後、7 週齢目より以下の処置を開始した。三環系抗うつ薬のイミプラミン及び選択的セロトニン再取り込み阻害薬のサートラリンをそれぞれ 10 mg/kg、1 日 1 回 3 週間腹腔内投与した。対照群には溶媒として用いた 1.5% Tween 80 含有生理食塩水を投与した。各処置を負荷したラットは、最終処置から 24 時間後に断頭し、脳を摘出後、前頭葉皮質、視床下部、線状体、海馬、中脳、視床に分け、液体窒素で素早く凍結後、-80℃冷蔵庫にて保存した。平成 16 年度はこれまでに開発を進めた ADRG microarray を利用した Differential Cloning 法を用いて解析を進め、発現変化が認められた ADRG 遺伝子については FASTA 法を用いてホモロジー検索を行った。

(2) 抗うつ薬投与による ADRG 遺伝子の発現変化の検討：抗うつ薬投与による ADRG の発現変化は、RTQ-PCR 法により検討した。平成 16 年度は、Frizzled-3 (ADRG#78) に注目して検討を行った。

(3) ADRG 遺伝子のハプロタイプ解析：平成 16 年度は、VAMP2/synaptobrevin-2 (ADRG#14)、Frizzled-3 (ADRG#78)、kf-1 (ADRG#34) のヒトホモログ遺伝子についてヒトゲノム塩基配列データベースをもとにハプロタイプ解析を行った。

C. 研究結果

(1) ADRG 遺伝子の同定：ADRG microarray を用いて 2 次スクリーニングを行った結果、抗うつ薬長期投与により多岐にわたる遺伝子の発現変化が認められた。次に、これらの ADRG 遺伝子について、塩基配列を決定し相同性検索を行い、既知遺伝子と相同性が高いものについて機能別分類を行った結

果、VAMP2 (ADRG#14) 等プレシナプスの小胞上に存在するタンパクの他に、Frizzled-3 (ADRG#78)、kf-1 (ADRG#34) などの候補遺伝子を得た。

(2) 抗うつ薬投与による ADRG 遺伝子の発現変化の検討：Frizzled-3 (ADRG#78) の抗うつ薬投与による発現変化を Real-time PCR 法により定量したところ、イミプラミン (三環系抗うつ薬)、サートラリン (SSRI)、フルオキセチン (SSRI)、ベンラファキシン (SNRI) の長期投与により共通して発現が減少することが明らかとなった。続いて ADRG#78 の全塩基配列を決定し予想アミノ酸配列について疎水性検索を行ったところ、7 回膜貫通型受容体であることが示唆された。さらに、Northern Blot 法より、脳、精巣、子宮といった成長にともなって発達する組織に特異的に分布していること、発生の段階では、E20.5~4 週目まで高レベルに脳に発現していること、脳内分布は、大脳皮質、視床下部、海馬といった神経シナプスが高密度に集積している部位に多く分布していることが明らかとなった。

(3) ADRG 遺伝子のハプロタイプ解析：VAMP2/synaptobrevin-2 (ADRG#14)、Frizzled-3 (ADRG#78)、kf-1 (ADRG#34) のヒトホモログ遺伝子についてヒトゲノム塩基配列データベースをもとにハプロタイプ解析を行い、SNP 解析のための予備的データを得ることができた。

D. 考察

これまでに、我々は Differential Display 法を用いて、対照群に抗うつ薬 3 週間投与において特異的に発現が増減する複数の cDNA 断片を同定してきた。これらの ADRG 遺伝子について、塩基配列を決定しと相同性検索を行い、既知遺伝子と相同性が高いものについて機能別分類を行った結果、VAMP2 (ADRG#14) 等プレシナプスの小胞上に存在するタンパクの他に、Frizzled-3 (ADRG#78)、kf-1 (ADRG#34) などの候補遺伝子を得た。

この中で、今回我々がクローニングした新規7回膜貫通型受容体である ADRG #78 は、イミプラミン（三環系抗うつ薬）、サートラリン（SSRI）、フルオキセチン（SSRI）、ベンラファキシン（SNRI）の長期投与によりラット脳内で発現変化することが明らかとなり、抗うつ薬の作用ターゲットの1つであると考えられた。また、本受容体のリガンドおよび下流の細胞内情報伝達系を明らかとすることにより、従来の仮説によらない先端的創薬研究のための基盤的知見を集積することが期待される。

一方、これまで「うつ病におけるモノアミン仮説」をもとにセロトニンやノルアドレナリン神経系などに着目した遺伝子多型研究はなされている。しかし、我々が遺伝子多型を探索するターゲット遺伝子は、これまでの仮説にとらわれずに differential cloning 法により同定してきた新規の抗うつ薬関連遺伝子であり、きわめて論理的で独創性が高い研究アプローチである。今回我々は、VAMP2/synaptobrevin-2（ADRG#14）、Frizzled-3（ADRG#78）、kf-1（ADRG#34）のハプロタイプ解析を行い、SNP解析のための予備的データを得ることができた。我々の一連の研究成果により、抗うつ薬治療反応性に関わる遺伝子多型の解明と新しい診断法、治療法の開発のための基盤的知識が集積されると考えている。

E. 結論

分担研究者が行った一連の研究は、既存の仮説にとらわれない薬剤反応性を規定する候補遺伝子の探索を通して主任研究者が行う「ゲノム医学を活用した統合失調症及び気分障害に対する個別化治療法の開発」に寄与するものと考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究成果発表

1. 論文発表

Takahashi K, Yamada M, Ohata H, Momose K, Higuchi T, Honda K and Yamada M: Expression of Ndrgr2 in the rat frontal cortex after antidepressant and electroconvulsive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8, 1-9, 2005

Kudo K, Yamada M, Takahashi K, Nishioka G, Tanaka S, Hashiguchi T, Fukuzako H, Takigawa M, Higuchi T, Momose K, Kamijima K, Yamada M: Repetitive transcranial magnetic stimulation induces kf-1 expression in the rat brain. *Life Sci*, in press, 2005

Yamada M, Higuchi T: Antidepressant-elicited changes in gene expression -Remodeling of neuronal circuits as a new hypothesis for drug efficacy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (in press).

Yamada M, Yasuhara H.: Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. In "Monoamine oxidases: molecular, pharmacological and neurotoxicological aspects" Eds. A. Nicotra, et al., Elsevier (Amsterdam), pp215-pp222, 2004

2. 学会発表

Yamada, M.: Pharmacogenomics and depression research, antidepressant elicited changes in gene expression. WFSBP Asia-Pacific Congress and 41st Meeting of KSBP, Seoul, 2004.7.9-11.

斎藤頭宜, 山田光彦, 山田美佐, 亀井淳三: 慢性投与モデルを評価系に用いたオピオイドδ受容体作動薬の抗うつ作用の解析. シンポジウム「分子からこころを探る」. 第34回日本神経精神薬理学会第26回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 2004.7.21-23

Yamada, M.: Functional genomics in search for novel therapeutic target for novel antidepressant. Showa University International Symposium for Life Sciences 1st Annual Meeting. *New Frontiers in Neuroscience Research*, Tokyo, 2004.8.31.

山田光彦: 個人至適化医療確立のための抗うつ薬関

連遺伝子多型の系統的探索.第25回日本臨床
薬理学会年会,東京,2004.9.16-18.

山田光彦,山田美佐,百瀬和享,上島国利,樋口輝
彦:抗うつ薬治療反応性の背景にあるヒト遺伝
子多型の系統的探索.第37回精神神経系薬物
治療研究報告会,大阪,2004.12.10.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特記事項なし
2. 実用新案登録 特記事項なし
3. その他 特記事項なし

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

4. 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
澤村一司, 染矢俊幸	不適切な薬物選択および副作用.	武田雅俊, 岡崎祐士	新世紀の精神科治療 第10巻 慢性化防止への治療的働きかけ	中山書店	東京	2004	76-87
渡部雄一郎, 染矢俊幸	薬物による治療アプローチ.	染矢俊幸	統合失調症	新興医学出版社	東京	2004	53-65
澤村一司, 染矢俊幸	薬物の効果と副作用に影響をおよぼす因子.	染矢俊幸	統合失調症	新興医学出版社	東京	2004	67-74

5. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki Y, Sawamura K, Someya T	The effects of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients.	Pharmacogenomics J	4(4)	283-286	2004
Kaneko N, Muratake T, Amagane H, Sakurai M, Tanaka T, Tsuji S, Someya T	Transmission disequilibrium test and haplotype analysis of the NOTCH4 gene in Japanese patients with schizophrenia.	Psychiatry Clin Neurosci	58(2)	199-205	2004
Ohtake H, Shimohata T, Terajima K, Kimura T, Jo R, Kaseda R, Iizuka O, Takano M, Akaiwa Y, Goto H, Kobayashi H, Sugai T, Muratake T, Hosoki T, Shioiri T, Okamoto K, Onodera O, Tanaka K, Someya T, Nakada T, Tsuji S	Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter with a missense mutation in EIF2B5.	Neurology	62(9)	1601-1603	2004
Yasui-Furukori N, Saito, M, Furukori H, Inoue Y, Someya T, Kaneko S, Tateishi, T	Establishment of new cloned enzyme donor immunoassays (CEDIA) for haloperidol and bromperidol.	Ther Drug Monit	26(3)	336-341	2004
Ide M, Muratake T, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Iwamoto K, Takao H, Toyota T, Kaneko N, Minabe Y, Nakamura K, Kato T, Mori N, Asada T, Someya T, Yoshikawa T	Genetic and expression analyses of FZD3 in schizophrenia.	Biol Psychiatry	56(6)	462-465	2004

Sawamura K, Suzuki Y, Someya T	Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine.	Eur J Clin Pharmacol	60(8)	553-557	2004
Suzuki Y, Kawashima Y, Shioiri T, Someya T	Effects of concomitant fluvoxamine on the plasma concentration of etizolam in Japanese psychiatric patients: wide interindividual variation in the drug interaction.	Ther Drug Monit	26(6)	638-642	2004
Yasui-Furukori N, Takahata T, Nakagami T, Yoshiya G, Inoue Y, Kaneko S, Tateishi T	Different inhibitory effect of fluvoxamine on omeprazole metabolism between CYP2C19 genotypes.	Br J Clin Pharmacol	57(4)	487-494	2004
Yasui-Furukori N, Mihara K, Takahata T, Suzuki A, Nakagami T, De Vries R, Tateishi T, Kondo T, Kaneko S	Effects of various factors on steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: lack of impact of MDR-1 genotypes.	Br J Clin Pharmacol	57(5)	569-575	2004
Yasui-Furukori N, Furukori H, Kaneda A, Kaneko S, Tateishi T	The effects of Ginkgo biloba extracts on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of donepezil.	J Clin Pharmacol	44(5)	538-542	2004
Kanai K, Hirose S, Oguni H, Fukuma G, Shirasaka Y, Miyajima T, Wada K, Iwasa H, Yasumoto S, Matsuo M, Ito M, Mitsudome A, Kaneko S	Effect of localization of missense mutations in SCN1A on epilepsy phenotype severity.	Ther Drug Monit	26(4)	361-365	2004
Yasui-Furukori N, Furukori H, Nakagami T, Saito M, Inoue Y, Kaneko S, Tateishi T	Steady-state pharmacokinetics of a new antipsychotic agent perospirone and its active metabolite, and its relationship with prolactin response.	Br J Clin Pharmacol	58(5)	476-481	2004
Osanai T, Ohkubo T, Yasui N, Kondo T, Kaneko S	Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of brotizolam.	Neurology	63(2)	329-334	2004
Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Inoue Y, Kamei Y, Kitajima T, Shibui K, Katoh M, Watanabe T, Hashimoto-dani Y, Ozeki Y, Hori T, Yamada N, Toyoshima R, Ozaki N, Okawa M, Nagai K, Takahashi K, Isojima Y, Yamauchi T, Ebisawa T	A Missense Variation in Human Casein Kinase I Epsilon Gene that Induces Functional Alteration and Shows an Inverse Association with Circadian Rhythm Sleep Disorders.	Neuropsychopharmacology	29	1901-1909	2004
Ozaki N	Pharmacogenetics of antipsychotics.	Nagoya J Med Sci	67	1-7	2004
Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H, Hashimoto R	Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia.	Hum Mol Genet	13	2699-2708	2004

Munakata K, Tanaka M, Mori K, Washizuka S, Yoneda M, Tajima O, Akiyama T, Nanko S, Kunugi H, Tadokoro K, Ozaki N, Inada T, Sakamoto K, Fukunaga T, Iijima Y, Iwata N, Tatsumi M, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T	Mitochondrial DNA 3644T->C mutation associated with bipolar disorder.	Genomics	84	1041-1050	2004
Kunugi H, Iijima Y, Tatsumi M, Yoshida M, Hashimoto R, Kato T, Sakamoto K, Fukunaga T, Inada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Yamada K, Yoshikawa T	No association between the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population: a multicenter study.	Biol Psychiatry	56	376-378	2004
Koizumi H, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Takei N, Iyo M	Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers.	Am J Med Genet	126B	43-45	2004
Iwata N, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N	No Association With the Neuregulin 1 Haplotype to Japanese Schizophrenia.	Mol Psychiatry	9	126-127	2004
Itoh K, Hashimoto K, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Iwata N, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Nakata K, Ujike H, Iyo M	Association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan.	Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet	132B	70-73	2004
Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Inada T, Ozaki N	Association of AKT1 with schizophrenia confirmed in a Japanese population.	Biol Psychiatry	56	698-700	2004
Hashimoto R, Yoshida M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H	Association analysis of the G308A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene in Japanese patients with schizophrenia.	Journal of Neural Transmission	111	217-221	2004
Deng X, Shibata H, Ninomiya H, Tashiro N, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y	Association study of polymorphisms in the excitatory amino acid transporter 2 gene (SLC1A2) with schizophrenia.	BMC Psychiatry	4	21	2004
Wang J, Miyazato H, Hokama H, Hiramatsu K, Kondo T	Correlation between P50 suppression and psychometric schizotypy among non-clinical Japanese subjects.	Int J Psychophysiol	52(2)	147-157	2004
Watanabe Y, Fukui N, Muratake T, Kaneko N, Someya T	No association of EGF polymorphism with schizophrenia in Japanese population.	Neuroreport	16(4)	403-405	2005
Saito S, Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Takahashi N, Inada T, Ozaki N	No association was found between a functional SNP in ZDHHC8 and schizophrenia in a Japanese case-control population.	Neurosci Lett	374	21-24	2005

Miura H, Qiao H, Kitagami T, Ohta T, Ozaki N	Fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, suppresses tetrahydrobiopterin levels and dopamine as well as serotonin turnover in the mesoprefrontal system of mice.	Psychopharmacology	177	307-314	2005
Hashimoto R, Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H	Association study of the frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders.	J Neural Transm	112	303-307	2005
Hashimoto R, Yoshida M, Kunugi H, Ozaki N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K.	A missense polymorphism (H204R) of a Rho GTPase-activating protein, the chimerin 2 gene, is associated with schizophrenia in men.	Schizophr Res	73 (2-3)	383-385	2005
Takahashi K, Yamada M, Ohata H, Momose K, Higuchi T, Honda K and Yamada M	Expression of Ndr2 in the rat frontal cortex after antidepressant and electroconvulsive treatment.	Int J Neuropsychopharmacol	8	1-9	2005
Kudo K, Yamada M, Takahashi K, Nishioka G, Tanaka S, Hashiguchi T, Fukuzako H, Takigawa M, Higuchi T, Momose K, Kamijima K, Yamada M	Repetitive transcranial magnetic stimulation induces kf-1 expression in the rat brain.	Life Sci Inpress	-	-	2005
Muratake T, Fukui N, Kaneko N, Amagane H, Someya T	Linkage disequilibrium in aquaporin 4 gene and association study with schizophrenia.	Psychiatry Clin Neurosci		(in press)	
鈴木雄太郎, 染矢俊幸	抗うつ薬の反応性に関する分子薬理遺伝学的研究.	Depression Frontier	2	71-81	2004
渋谷太志, 塩入俊樹, 染矢俊幸	精神病性障害における薬物療法の継続・減量・中止基準.	臨床精神薬理	7(5)	747-753	2004
澤村一司, 染矢俊幸	Olanzapine, quetiapine惹起性体重増加への対策: H2遮断薬.	臨床精神薬理	7(6)	959-964	2004
遠藤太郎, 染矢俊幸	注意欠陥/多動性障害に対する薬物治療の現状と今後への期待.	臨床精神薬理	7(8)	1295-1302	2004
染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 澤村一司	気分障害の治療と分子薬理遺伝学.	精神神経学雑誌	106(6)	801-805	2004
桑原秀樹, 村竹辰之, 染矢俊幸	それでもclozapineは必要か?	臨床精神薬理	7(11)	1727-1735	2004
丸山麻紀, 塩入俊樹, 染矢俊幸	妊娠・出産・授乳期における不安障害の治療ストラテジー	臨床精神薬理	7(12)	1895-1903	2004
桑原秀樹, 塩入俊樹, 染矢俊幸	身体表現性障害における薬物療法の位置づけと心理社会的アプローチ	臨床精神薬理	8(1)	55-62	2005
鈴木雄太郎, 福井直樹, 染矢俊幸	遺伝子多型と抗うつ薬の治療反応性および副作用.	カレントセラピー	23(1)	73-77	2005

鈴木雄太郎, 福井直樹, 染矢俊幸	卒後臨床研修で習得すべき精神科 薬物療法	精神科臨床サービス	5(1)	82-86	2005
渡部雄一郎, 染矢俊幸	治療薬開発の現状と見通し.	こころの科学	120	36-41	2005
福井直樹, 鈴木雄太郎, 染矢俊幸	血中濃度 抗精神病薬・抗うつ薬.	臨床精神医学	33(増)	(印刷中)	

IV.研究成果の刊行物・別刷

2 不適切な薬物選択および副作用

はじめに

わが国の抗精神病薬の歴史は1955年のchlorpromazineの発売に始まり、1964年のhaloperidolの市販以降本格的となった。chlorpromazine, haloperidolともに導入当初、国内外で低用量・単剤で使用されることが多かったが、欧米では1960年代に抗精神病薬の高用量・多剤併用療法の有効性が報告され、1970年代には主として急性期にhaloperidol大量療法が推奨された³⁵⁾。このような欧米での流れを受けて、わが国でも高用量・多剤併用療法が行われるようになったと思われる。しかし、欧米では1980年代半ばにhaloperidol大量投与の意義が否定され、適切な用量での薬物療法が試みられるようになった。また、Kaneら¹⁵⁾が難治性の統合失調症患者に有効であると報告したclozapineが1990年に導入され、臨床の場で用いられるようになった。clozapine以後に導入された他の非定型抗精神病薬も1990年代に使用されるようになったが、これらについてもその後の報告で、定型抗精神病薬と同等の効果があり、副作用発現の危険が少ないという利点が明らかとなった^{26,30)}。その結果欧米では、1990年代後半以降、非定型抗精神病薬が薬物療法の

中心となっている。一方、わが国では欧米での流れに反して、1980年代以降もhaloperidolを中心とした定型抗精神病薬による高用量・多剤併用療法が行われていた。1996年のrisperidoneの発売以来、わが国でもこの数年、非定型抗精神病薬が次々と発売され、欧米並みの薬物療法が可能となったが、図1, 2 (p.80)に示したように、2000年の時点での非定型抗精神病薬の処方率を比較した場合、アメリカで約8割であるのに対して、わが国では1割弱と著しく低い¹²⁾。これは他の欧米諸国と比較しても明らかに低いものであり、非定型抗精神病薬への切り替えは依然として遅れている。その結果、錐体外路症状、過鎮静などの副作用を生じ、統合失調症患者の長期入院・慢性化の原因となっていると考えられる。

抗うつ薬の歴史は1957年にアメリカで抗結核薬iproniazideの抗うつ効果が報告されたのが始まりである²²⁾。iproniazideはモノアミン酸化酵素monoamine oxidase (MAO) 阻害作用をもっていたことから、以後抗うつ薬としてさまざまなMAO阻害薬が開発された。しかし、その後の研究でMAO阻害薬は重篤な副作用の危険性が高いことが知られるようになり、MAO阻害薬はうつ病治療の第一選択として用いられ

なくなった。一方、1958年にKuhn²⁴⁾は imipramine の抗うつ効果について報告し、1964年には imipramine が強いノルアドレナリン再取り込み阻害作用をもつことが明らかになった⁹⁾。imipramine はその化学構造から三環系抗うつ薬と呼ばれ、MAO 阻害薬に代わりうつ病の薬物治療の中心として用いられるようになった。その後1980年代には mianserin や setipiline などの四環系抗うつ薬が導入され、1990年代後半には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) が開発された。SSRI、SNRI は従来の三環系、四環系抗うつ薬と同等の抗うつ効果をもち、抗コリン系副作用発現の危険が少ないといわれており^{8,21)}、安全性とコンプライアンスの両面で優れた薬剤であると報告されている。わが国でも2000年以降 SSRI (fluvoxamine, paroxetine)、SNRI (milnacipran) が導入され、臨床の場で用いられるようになったが、fluoxetine, sertraline, venlafaxine などは現在臨床試験が行われている段階で、抗うつ薬の導入は欧米よりかなり遅れているのが現状である。その結果、抗うつ薬の薬物療法においてわが国特有の問題が認められており、長期入院のうつ病患者においては副作用発現の危険が高い三環系抗うつ薬が高頻度に、しかも臨床効果を期待するのに十分ではない用量で用いられている⁴⁹⁾。さらに、数種類の抗うつ薬同士による多剤併用により副作用が発現した結果、抗うつ薬の十分な増量ができず、うつ病の慢性化をきたしている場合も少なくない。

また、抗コリン薬による認知障害や、抗精神病薬または抗うつ薬と他の薬剤の併用による副作用の増強などが、精神疾患の慢性化の原因となっていることも大きな問題である。

本稿では、こうしたわが国における精神科薬物療法の歴史的背景および現状を総括する。

1. 抗精神病薬

1) わが国における高用量・多剤併用療法の現状

現在もわが国で依然として高用量・多剤併用療法が頻繁に行われている現状について、高用量と多剤併用という二つの面から検討する。

(1) 高用量薬物療法の現状

統合失調症の薬物療法は、急性期と安定期に大きく二分されるが、急性期の薬物療法においては国内外を問わず、高用量での薬物療法が必要とされることが多い。米国精神医学会 American Psychiatric Association (APA) のガイドラインでは、急性期の抗精神病薬の用量は、「効果があり重篤な副作用が出ないレベルで設定する (haloperidol 換算で 5 ~ 20 mg, chlorpromazine 換算で 300 ~ 1,000 mg)」とされており³¹⁾、比較的高用量の抗精神病薬による治療が認められている。また急性期には最高血中濃度を上昇させる目的で、頻回の抗精神病薬投与が行われることもあり、結果として高用量の薬物療法となることがあると考えられる。その一方で、欧米では安定期以降、薬剤の減量が推奨されているのに対して、わが国では高用量のまま抗精神病薬治療が行われている。高岸らの抗精神病薬高用量使用患者の実態調査 (1999年)⁵⁰⁾によると、わが国では高率に chlorpromazine 換算で 1,000 mg 以上の高用量使用者群が存在する一方で、薬物反応が不十分な場合に、異なるクラスの主剤に切り替え、十分な期間治療を行った症例が少ないことが報告されている。また神定ら¹⁴⁾は、1980年代以降も抗精神病薬の

投与量は増加を認めており、高齢者の慢性期患者の平均1日服用量は chlorpromazine 換算で 137.7 mg (1979年) から 368.7 mg (1986年) と、約3倍に増加していると述べており、加藤ら¹⁸⁾も、長期入院患者における抗精神病薬の用量は 1960年から1995年までのあいだに年々増加し、1995年時には、 $1,085.0 \pm 384.2$ mg/日 (平均 \pm SD) であったと報告している。一方、APAガイドラインでは、急性期以後6か月間以内の早急な薬剤変更・減量・中断は、早期再発の原因となるが、その後は、副作用と再燃の危険を最小限に抑えることが目標とされている³¹⁾。Schooler⁴³⁾らは、維持療法としての抗精神病薬は可能な限り少ない有効量を用いるように提唱しており、陽性症状をもたない安定期の患者が薬物減量の候補になり、患者が安定している限り徐々に減量し、一般的に使用されている抗精神病薬用量の少なくとも1/5に減量するのが賢明であるとしている。また Kane¹⁹⁾によると、臨床研究における慢性期統合失調症患者の抗精神病薬の平均用量は、risperidone 4.8 mg/日、olanzapine 16.3 mg/日、quetiapine 253.9 mg/日で、chlorpromazine 換算ではそれぞれ 480 mg/日、407.5 mg/日、385 mg/日であったと報告している。わが国における安定期の薬物療法とかなり用量が異なることがうかがえる。欧米で適切な用量での薬物療法への取り組みが行われるようになった後も、わが国では依然として高用量の薬物療法が行われているといえよう。

(2) 多剤併用療法の現状

多剤併用療法は高用量薬物療法の原因の一つであると思われるが、多剤併用の点から欧米との比較を行った報告がある。安定期の統合失調症患者を主とした、抗精神病薬処方の実態調査結果¹²⁾によると、アメリカにおける抗精神病薬の単剤投与率は、1995年から1997年に行った

三つの調査で82~96.2%と最も高かった。他の欧米諸国でも1990年代以降の単剤処方率は少なくとも50%程度であったが、わが国における1993年と1995年の二つの報告結果では、それぞれ10.6%、22.6%であった。一方、1985年以前の調査結果では、アメリカでの単剤処方率は61.7%、わが国では20.0%であった。したがって、アメリカでは1990年以降、単剤処方率が増加し、単剤療法が一般的となっているのに対して、わが国においては依然として多剤併用療法が頻繁に行われているといえる。

2) わが国における高用量・多剤併用療法の原因

こうした高用量・多剤併用療法が行われる原因としては、わが国独特の歴史的背景が大きく関与していると考えられる。

(1) haloperidol 大量療法の遷延

統合失調症における薬物療法は、chlorpromazine の導入当初、国内外とも比較的低用量での単剤療法が一般的であった。1960年代中期に入ると、欧米では大量療法の有用性についての盲検での治験がなされるようになり、大量療法は難治性・慢性の統合失調症患者に対して有用な場合があると考えられるようになった。さらに1970年代には急性期に haloperidol を中心とした急速大量療法が積極的に行われた³⁵⁾。1976年に Baldessarini らと Anderson らのあいだで大量療法の是非に関する議論が活発に行われた^{1,3)}が、大量療法が否定されるまでには至らなかった。しかし1980年ころから haloperidol の用量と血中濃度、臨床効果を比較した報告^{4,53)}がなされるようになり、haloperidol 大量療法の有用性が否定された。一方、前述の神定ら、加藤らの報告で明らかのようにわが国においては1980年代以降も大量療法が行われてい

た。その理由としては、第一にわが国独特の、入院中心の治療方針という問題が挙げられる。つい最近までわが国の統合失調症患者に対する地域での受容は非常に悪く、偏見を恐れる患者の家族が早期の退院・自宅療養よりも、入院治療の継続を希望するという状況が存在していた。したがって、医師が抗精神病薬に求める効果も、抗精神病効果よりもむしろ鎮静効果であり、近年まで「鎮静すればそれでよし」という風潮が続いていたと考えられる。そのため、現在入院が長期化している患者に対しても QOL を改善すべく積極的な薬剤減量が行われることはなく、鎮静にて問題行動がみられなければ十分であるという認識が根強く残っていることが推測される。第二に、わが国では薬物療法中心の治療がなかなか普及しなかったことが問題であると思われる。古くからわが国ではドイツ流の精神分析が重視されるあまり、欧米流の薬物療法は比較的軽視される傾向にあったといえる。したがって、医師個人個人の薬物療法に関する知識が不十分である可能性は否定できない。

(2) 多剤併用療法へのこだわり

1950年代に複数の定型抗精神病薬が発売されてから、欧米では抗精神病薬の大量療法とともに、多剤併用療法が行われるようになった。風祭¹⁹⁾によると、わが国においても幻覚・妄想に効果的とされる haloperidol などの高力価の抗精神病薬、鎮静効果が期待できる levomepromazine など低力価の抗精神病薬、賦活作用をもつといわれる clozapamine などの賦活薬の3群を併用する手法が広く用いられ、多剤併用療法が積極的に行われていたという。一方、欧米では1960年代までは多剤併用療法の有効性が報告されていたが、1967年のFreemanの総説⁷⁾で、多剤併用が単剤投与と比較して効果的でないことが報告されて以降、多剤併用が減少する

傾向がみられた。しかし、わが国ではその後も多剤併用が頻繁に行われている。多剤併用療法は、少量の抗精神病薬同士の併用であることもあるが、個々の薬剤は適切な用量であっても、全体としての chlorpromazine 換算では大量である場合があり、高用量薬物療法の原因となっている。その背景としては、多剤併用が習慣化した医師にとっては、単剤療法は治療効果が得られるか不安であるために、多剤併用療法から抜け出すことが困難であるという、心理的な要因が考えられる。

(3) 非定型抗精神病薬の導入の遅れ

欧米では1990年の clozapine 導入を皮切りに、おおむね1994年から1995年にかけて他の非定型抗精神病薬が市販され、1998年以降は非定型抗精神病薬が薬物療法の中心となった²⁾。一方、わが国での非定型抗精神病薬の導入は1996年の risperidone が最初であり、2001年によく MARTA (multi-acting receptor targeted agent) と呼ばれる olanzapine, quetiapine, SDA (serotonin-dopamine antagonist) である perospirone が使用可能となった。しかしそれまでのあいだは、薬剤特性にあまり違いのみられない定型抗精神病薬のみで治療を行う以外に、薬物療法の有効な選択肢が存在しなかったといえる。したがって、有効性を疑問視されながらも、定型抗精神病薬同士の多剤併用が試みられたり、欧米ではすでに否定されていた haloperidol 大量療法が行われていたものと推測される。しかし、効果の期待できない同種薬剤の併用、少量の薬剤同士の併用が行われることもあったと思われ、医師個人の恣意的な処方安易な高用量・多剤併用療法の原因となる場合もあったと考えられる。

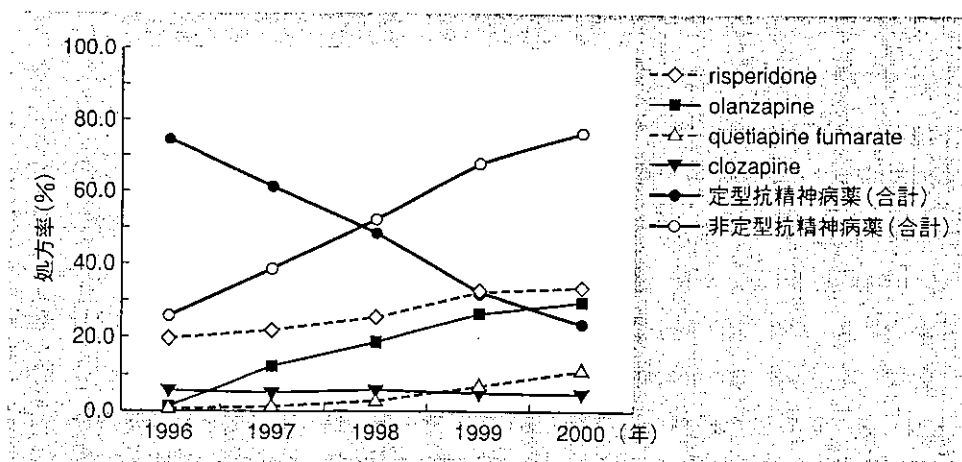


図1 アメリカにおける抗精神病薬の処方率 (諸川由美代:臨床精神薬理 4:1615-1624, 2001²⁸⁾より引用)

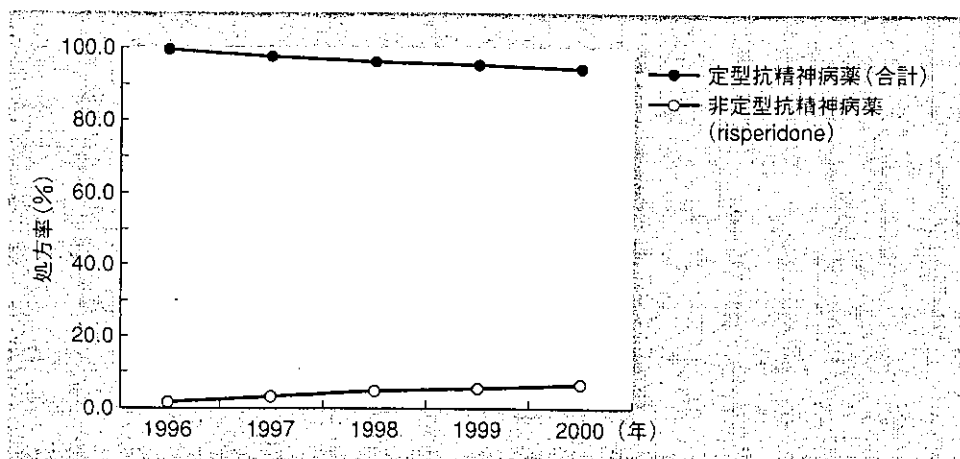


図2 日本における抗精神病薬の処方率 (諸川由美代:臨床精神薬理 4:1615-1624, 2001²⁸⁾より引用)

(4) 非定型抗精神病薬への切り替えの遅れ

わが国においては非定型抗精神病薬の導入後も切り替えが遅れており、定型抗精神病薬がいまだに治療の中心として用いられている。図1はアメリカでの抗精神病薬処方率である²⁸⁾が、1998年以降は定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の処方率が逆転し、2000年には従来型抗精神病薬の処方率は30%以下まで減少している。同時に、非定型抗精神病薬は2000年には80%近くの処方率となっている。一方、図2にわが国における抗精神病薬の処方率を示し

た²⁸⁾が、これによると、risperidoneは1996年に発売されて以降、次第に処方率の増加を認めるものの、依然として定型抗精神病薬が処方を中心である。2000年の時点でこれらの従来型抗精神病薬の処方率の合計は約90%であるのに対してrisperidoneは10%に満たない状況である。2001年にolanzapine, quetiapineが発売され、非定型抗精神病薬の売り上げでみると、発売から約1年間でolanzapineは約3倍、perospironeは約5倍、quetiapineは約8倍の売り上げの伸びがみられている。その一方で定

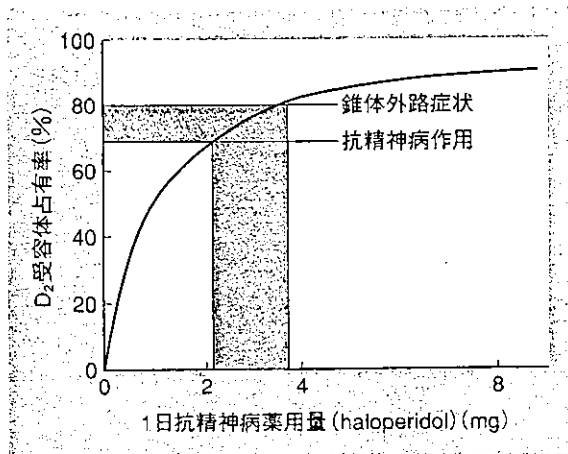


図3 受容体占有からみた治療閾値と副作用閾値
(大久保義明ほか:精神経誌103:329-340,
2001³⁶⁾より引用)

型抗精神病薬は緩やかな減少を認めているが、欧米に比してその処方頻度は依然として高いといえる。非定型抗精神病薬への切り替えが十分に行われない原因としては、これらの薬剤の特性について、依然として十分な理解が得られていないことが第一に考えられる。近年 positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT) を用いた画像解析にて、抗精神病薬の効果および副作用には、脳内受容体であるドーパミン受容体、セロトニン受容体などに対する親和性が関与していることが明らかとなった。図3に抗精神病薬の用量と線条体ドーパミン D₂ 受容体占有率との相関を示した³⁶⁾が、これによると用量の増加に伴い D₂ 受容体占有率が増加し、従来型抗精神病薬では 65~70% 以上の D₂ 受容体占有で抗精神病作用が認められ、80% 以上の占有では錐体外路症状が出現するため、70~80% が至適受容体占有率と考えられている。Kapur¹⁷⁾は、70~80% の D₂ 占有率となる risperidone の用量は 2~6 mg であるとし、それ以上の高用量では、錐体外路症状などの副作用発現の危険性が高く、非定型抗精神病薬本来の利点

が発揮されないと報告した。risperidone のわが国での導入当初は、haloperidol と同程度の用量や、多剤併用に上乘せる形での使用が多かったことが推測され、副作用発現の危険が少ないという非定型抗精神病薬の特性が過小評価された可能性が高い。そうした誤解が今もなお解消されずに残っていることが推測される。第二に、非定型抗精神病薬の注射薬が市販されていないことも問題である。急性期で必要とされることの多い注射薬は、haloperidol に代表される定型抗精神病薬に頼らざるをえないのが現状であり、これはわが国に限らず欧米でも同様であるが、わが国では維持療法においても haloperidol 内服にそのまま移行している場合があると考えられる。第三に、非定型抗精神病薬の薬価の高いことも問題である。chlorpromazine 100 mg 換算で比較した場合で、定型抗精神病薬の haloperidol (2 mg) が 16.60 円、bromperidol (2 mg) が 28.60 円であるのに対して、非定型抗精神病薬は risperidone (1.5 mg) が 73.80 円、olanzapine (2.5 mg) が 151.40 円、perospirone (8 mg) が 48.60 円、quetiapine (72 mg) は 137.09 円といずれも高額である。精神科通院患者の経済状態を考慮した場合、療養病棟での定額医療のみならず外来通院においてもコストの問題は避けられず、薬物療法を行ううえで制約を受けることがあると考えられる。

3) 今後の抗精神病薬薬物療法における問題

近年の非定型抗精神病薬の導入によって、わが国においても薬物療法の選択肢が増え、適切な薬物療法が可能な状況となりつつあるが、欧米と比較して改善すべき問題がいくつか存在している。また国内外を問わず共通した問題がある。アメリカでは APA ガイドラインなど、治療コンセンサスをまとめたガイドラインの作成