

図1 Fluvoxamineの用量と臨床効果との関係

でも無意味である」とする意見もある。しかし、fluvoxamine市販後の使用実態下での調査結果⁴⁾からは、1698例中53.0%の症例で最終投与量が50 mg/日以下という低用量であることが判明している。我々は以前、うつ病患者58名をfluvoxamineで12週間治療し、寛解した症例についてその時点での用量を分析した(図1)。その結果、fluvoxamine 1日用量50 mgでは、寛解する人のうち約50%の人しか寛解に達しないし、100 mgでも同様に80%程度である。従って、抗うつ薬を十分量用いないために、うつ病が治らない患者が存在していると考えられる。うつ病患者が精神科以外で治療されている場合が多いという実態を考慮すると、「抗うつ薬は十分量を十分な期間投与する」ことを教えるのは非常に大切である。

3. 併用薬による治療

うつ病にともなう不眠、不安・焦燥に対して、抗うつ薬に加えてベンゾジアゼピン系薬剤(BZD)を主体とした薬剤を併用することは日常よく行われている。抗うつ薬の効果が出現するまでに約2週間必要なため、それまでの間、BZDを用いて患者の訴える症状を和らげることは重要である。しかし、同時に不眠、不安はうつ病の部分症状であり、BZDによる対症療法だけでは十分改善しない可能性もある。漫然としたBZDの処方では常用量依存を招くため、BZDはあくまで抗うつ薬の効果が出現するまでの一時的使用にとどめるべきである。

不安障害の薬物療法

これまで不安障害の治療は主にBZD主体であったが、上述したようにBZDの長期使用によって常用量依存・耐性、または中断時の離脱などの問題が生じることが明らかになっている。このためBZDの使用は長くても数カ月にとどめるべきで、本邦における不安障害治療の主役は次第にSSRIなどに変わりつつある。欧米では90年代にすでに不安障害の第一選択はSSRIとなっている。国内ではfluvoxamineが強迫性障害、paroxetineがパニック障害に保険適応がある。SSRIはこの他、全般性不安障害や社会恐怖などにも効果があるといわれている。実際の治療においては、うつ病と同じく十分な用量を用いることが大切である。国内では多くのBZDが発売されているが、基本的には作用時間及び力価によって薬物を選択する。半減期の短いBZD程、離脱症状が重篤となりやすいので注意が必要である。

BZD投与が長期にならざるを得ないなど、治療に難渋した場合は精神科専門医への紹介が望まれる。

睡眠障害

不安障害の項で説明したように、BZDの選択は半減期と力価によってなされるべきである。参考として睡眠薬の選択基準を示した(図2)。睡眠障害がうつ病や不安障害などの部分症状であることも少なくないため、それらを見逃さず適切な薬物療法を行うよう指導すべきである。

せん妄・痴呆の問題行動の治療

現時点でせん妄、痴呆に対しての向精神薬を用いた治療は、例えば興奮を抑えるための対症療法にすぎない。せん妄については原因となる身体疾患の治療が優先され、痴呆ではtreatable dementiaを見逃さず対処することである。せん

超短時間作用型	短時間作用型	中間作用型	長時間作用型
トリアゾラム (ハルシオン®)	プロチゾラム (レンドルミン®)	ニトラゼパム (ベンザリン®)	フルラゼパム (ダルメート®)
ゾピクロン (アモバン®)	リルマザホン (リスミー®)	エスタゾラム (ユーロジン®)	ハロキサゾラム (ソメリン®)
ゾルピテム (マイスリー®)	ロルメタゼパム (ロラメット®)	ニメタゼパム (エリミン®)	クアゼパム (ドラル®)
		フルニトラゼパム (ロヒプノール®)	

図2 睡眠薬の選択基準²⁾

妄や痴呆は高齢者にみられることが多いため、薬物療法では注意が必要である。高齢者では肝臓の代謝、腎排泄が低下し、更に血漿アルブミンが減少して薬物のタンパク質への結合率が低くなる。この結果、薬物血中濃度が高くなりやすいので、薬物投与量はより少量からなされるべきであるし、高齢者では薬剤が体内に蓄積しやすいことを考えて投与回数も検討すべきである。具体的にはせん妄や痴呆にともなう幻覚妄想や興奮状態に対しては、内服であれば risperidone や quetiapine などの非定型抗精神病薬を第一選択とする（非定型抗精神病薬については統合失調症の項で補足する）。内服できない患者に対しては従来型の haloperidol の注射薬を用いることが多い。またアルツハイマー型痴呆の幻覚妄想については塩酸 donepezil も有効である。

統合失調症の治療

抗精神病薬は基本的にドーパミン D₂ 受容体遮断作用を介して効果発現を考えると考えられている。抗精神病薬は定型（従来型）抗精神病薬と非定型（新規）抗精神病薬に分けられている。後者は前者に比べて最近発売された薬剤であり、副作用、特に錐体外路症状が少ないという利点をもっている。個々の薬剤の抗精神病効果に違いがあるといわれているが議論のあるところであり、日常臨床

では明確な使い分けを行えていないのが現状である。薬剤の選択基準はむしろ副作用を中心に行われており、現在の第一選択は非定型抗精神病薬である。糖尿病合併の患者に olanzapine, quetiapine は禁忌となっている。副作用として高頻度なものは錐体外路症状であるが、悪性症候群、QT 延長などの心電図異常については、頻度は低いものの非常に危険であり、特に注意が必要である。

薬物相互作用

向精神薬の多くが主として肝臓に分布する cytochrome P 450 (CYP) という酵素群で代謝されており、薬物動態に大きな影響を及ぼしているが、これら CYP を介した薬物相互作用が多数報告されている。例えば抗うつ薬 fluvoxamine の代謝には CYP 2D6, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C19 などの関与が示唆されているが、同時に fluvoxamine はこれら酵素の阻害薬でもある。このため、同様に CYP で代謝される薬剤を併用した場合には、一方の血中濃度を上昇させてしまう。抗精神病薬 thioridazine に fluvoxamine や paroxetine を併用することによって thioridazine の血中濃度が上昇し、QT 延長や心室性不整脈 (torsades de pointes) が出現する可能性があるため、これらの併用は禁忌となってい

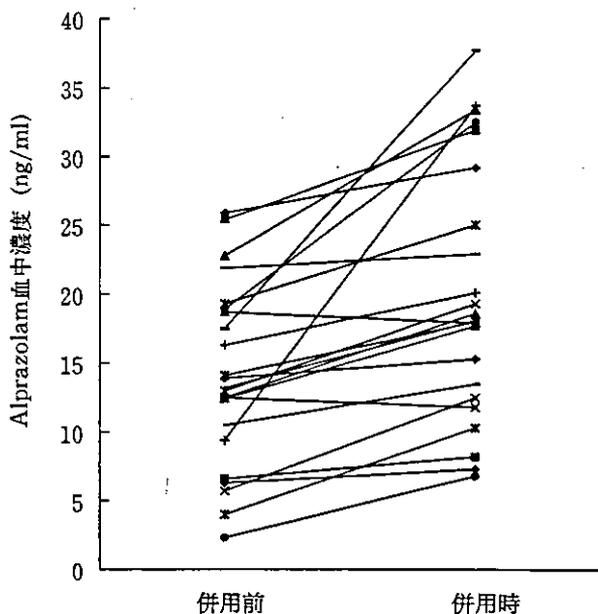


図3 Fluvoxamineの併用がalprazolam血中濃度を与える影響

る。薬剤を2つ以上同時に使用する場合には、その程度に違いはあるものの、何らかの相互作用が生じていると考えるべきである。その中でも、血中濃度が上昇した場合に重篤な副作用が出現するような薬剤を併用する際には、特に注意すべきであり、併用禁忌薬を含めて危険な相互作用について理解しておくことが重要である。更に、薬物相互作用には大きな個体差があるため、平均的には比較的相互作用が小さいとされる薬剤同士を併用した場合においても、思わぬ副作用が出現した場合には、その原因として相互作用が生じた可能性も除外できない。図3は抗うつ薬と併用されることも多い、BZDのひとつであるalprazolamにfluvoxamineを併用した場合の血中濃度の変化を示している。Fluvoxamine 50 mg併用によりalprazolam血中濃度は平均1.6倍程度上昇するが、中には約3倍にもなる個体が存在する。Alprazolamの代謝にはCYP3A4が関与すると考えられ、一方fluvoxamineのCYP3A4阻害作用はそれほど強くないため、大きな相互作用は起きないと予測されるが、実際の薬物相互作用予測はそれほど単純ではないようである。

結 語

本稿では将来精神科を目指す医師ではなく、主として他科へ進む研修医を対象に精神科薬物療法をどの程度まで教えるかについて検討した。このため、うつ病や不安障害を主体に記述することとなり、ややバランスを欠く内容となったかもしれないし、精神科医を志す研修医には物足りない内容かもしれない。卒後臨床研修において精神科が必修となったということは、それだけ他科においてもニーズがあるということであり、精神科臨床研修に対する期待も大きいと思われる。著者らは、総合病院の精神科に勤務する立場から、短期間でそうしたニーズに十分こたえるには、最低限他科で必要となる精神科の知識や技術を知らなければいけないと考えた。今後、卒後臨床研修を契機に精神科新人教育について活発な議論が行われることが望まれる。

文 献

- 1) フルボキサミン市販後副作用報告(中間解析成績). 明治製薬株式会社社内資料, 2002.
- 2) 樋口輝彦ら編: 臨床精神薬理ハンドブック. 医学書院, 東京, p.216, 2003.
- 3) 野村総一郎: 精神科薬物療法の新しい展開 その光と影. 臨床精神薬理, 6(5); 543-549, 2003.
- 4) 尾崎紀夫: 向精神薬療法の限界. こころの科学, 116; 21-27, 2004.

治療薬開発の現状と見通し

渡部雄一郎

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

染矢俊幸

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

はじめに

一九五二年にフランスのドレー (Delay, J.) らにより最初の抗精神病薬であるクロルプロマジン (chlorpromazine) の臨床効果が確認され、日本では一九五四年から用いられるようになった。その後、一九五八年にはベルギーのヤンセン (Janssen, P.) によりハロペリドール (haloperidol) が合成されるなど、種々の抗精神病薬が開発された。これら従来型 (定型) 抗精神病薬により陽性症状 (幻覚、妄想、解体など) に対する治療効果は比較的よく得られるようになったが、陰性症状 (意欲の減退、感情の平板化など) や認知機能 (注意、記憶、学習、実行機能など) 障害に対する治療効果は不十分であった。また、錐体外路症状をはじめとする副作用が起りやすいためにコンプライアンス

(服薬遵守) が悪くなる結果、再発をくり返してしまうという問題点も存在した。陰性症状や認知機能障害、副作用は患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) と強く関連するため、従来型抗精神病薬よりも治療効果が大きく、副作用が少ない薬の開発が望まれていた。

一九六二年に開発されたクロザピン (clozapine) は、陽性症状に加えて陰性症状にも効果を有し、錐体外路症状などの副作用が少ないといった特徴をもち、こうした特徴をもつ薬物すなわち非定型抗精神病薬の開発がすすめられた。一九八四年にはヤンセン (Janssen, P.) によりリスペリドン (risperidone) が合成され、その後、クエチアピン (quetiapine)、ペロスピロン (perospirone)、オランザピン (olanzapine) などが現在までに使用可能とな

った。しかし、治療抵抗性の統合失調症に対する薬物療法はまだまだ十分とは言えず、糖尿病や体重増加など重大な副作用も解決すべき問題として残されている⁽¹⁾⁽²⁾。

抗精神病薬の非定型化への流れ

一九六三年にカールソン (Carlsson, A.: ドパミンが神経伝達物質であることを発見し、二〇〇〇年にノーベル賞を受賞) とリンドクビスト (Lindqvist, M.) は、クロルプロマジンとハロペリドールがともにモノアミン酸化酵素阻害薬によるモノアミン代謝産物の蓄積を増強することから、モノアミン受容体阻害作用が抗精神病薬の作用機序であることを示唆した。一九七六年にはシーマン (Seeman, P.) らが、抗精神

病薬のドパミン受容体への親和性と臨床用量が
相関することを示した。その後、ドパミン受容
体のサブタイプに関する研究が進み、D₂受容体
遮断作用が抗精神病作用の中心を成すと考えら
れた。つまり、D₂受容体への選択性が高く、親
和性も高い拮抗薬が望ましいとされ、ハロペリ
ドールはその典型といえる。しかし、非定型抗
精神病薬の原型であるクロザピンは、D₂受容体
遮断作用はむしろ弱く、他の多くの受容体に対
する親和性を示すことから、D₂受容体への「高
選択性」や「高親和性」を超えたところに抗精
神病薬の改良を求める流れが生まれた。

リスペリドン、ペロスピロン、ジプラシドン
(ziprasidone)などはセロトニン・ドパミン拮
抗薬 (serotonin dopamine antagonist: SDA)
に分類され、D₂受容体に加えセロトニン 5-H
T_{2A}受容体に高い親和性を有し、5-HT_{2A}受容体
とD₂受容体に対する親和性の比 (S/D比) が
高いという特徴をもつ。5-HT_{2A}受容体遮断作
用により、セロトニン神経のドパミン神経に対
する抑制が解除されるため、錐体外路症状が起
こりにくいとされている。また、前頭皮質での
低ドパミン状態と陰性症状との関連が示唆され
ているが、中脳皮質系ドパミン経路ではセロト
ニン神経がドパミン神経よりも相対的に多く存
在し、やはり5-HT_{2A}受容体遮断作用により、
セロトニン神経のドパミン神経に対する抑制が

解除され、陰性症状に効果があるという。オラ
ンザピンとクロザピンは、D₂や5-HT_{2A}受容体
のみならず多くの受容体に対する親和性を有し
ていることから、MARTTA (multi-acting
receptor-targeted antipsychotics) と呼ばれるこ
とがあるものの、多くの受容体への親和性がど
のように薬物の効果に寄与しているかは明らか
でない。SDAとMARTTAはともに、D₂受容
体への「高選択性」にとらわれず、他の受容体
への作用、特に5-HT_{2A}受容体遮断作用を付加
することで、非定型化を獲得しようとした薬物
とみなせる。

クエチアピンも比較的多くの受容体に対する
親和性を有しているが、大きな特徴はクロザピ
ンと同様にD₂受容体への親和性が低いことであ
り、PET (positron emission tomography) を
用いた研究ではD₂受容体から急速に解離するこ
とが示されている。このD₂受容体から急速に解
離するという性質が抗精神病薬の非定型性を決
定するという仮説¹⁾ 急速解離仮説 (fast dissoci-
ation hypothesis) が提唱されている (Kapur,
S.& Seeman, P., 2001)。この仮説については、
5-HT_{2A}受容体遮断作用のほうがD₂受容体遮断
作用よりも強い、つまりS/D比の高いことが
非定型性を決定するという仮説 (5-HT_{2A}/D₂
hypothesis) を重視するメルツァー (Meltzer,
H.) との間で論争となり、決着をみていない。

急速解離仮説はD₂受容体への「高親和性」にと
らわれずに、D₂受容体遮断作用の適正化を求め
る流れへとつながるのかもしれない²⁾。

アリピプラゾール

大塚製薬は、一九七〇年代からドパミンの合
成、放出を抑制的に調節するシナプス前部のド
パミン自己受容体を刺激することにより陰性症
状を改善すると考えられるドパミン自己受容体
作動薬の研究を開始した。ドパミン自己受容体
作動薬OPC-27683は、錐体外路症状が少なく陰
性症状に効果を有したが、陽性症状を増悪させ
たために開発が中止された。その後、陰性症状
に有効と考えられるドパミン自己受容体作動作
用、および陽性症状に有効と考えられるD₂受容
体遮断作用を併せ持つ薬物の研究が進められ、
D₂受容体部分作動薬であるアリピプラゾール
(aripiprazole) が合成された。臨床効果に関す
る研究は米国が先行し、二〇〇二年一月に米
国で認可された。日本でも臨床試験は終了して
おり、現在申請中である。

D₂受容体部分作動薬は、D₂受容体に対して親
和性をもつが、その固有活性 (intrinsic activ-
ity) は内在性の完全作動薬であるドパミンよ
りも低い物質と定義される。アリピプラゾール
は、ドパミン神経伝達が亢進しているときには

拮抗薬としてその固有活性のレベルまで抑制し、低下しているときには作動薬としてその固有活性のレベルまで回復させるというように、神経伝達調整作用をもつことから dopamine system stabilizer と呼ばれることもある。

海外ではいくつかの臨床試験が行われ、アリピプラゾールの有効性と忍容性が示されている。短期の二重盲検比較試験では、プラセボよりも優れた急性効果を示し、副作用発現はプラセボとの間で有意な差を認めなかった。急性再発患者に対するハロペリドールとの長期比較試験では、陽性症状に対しては同等の有効性を、陰性症状と抑うつ症状に対しては有意に優れた効果を示した。慢性患者に対する試験では、プラセボよりも有意に再発が少なかった。半減期は七五時間で、一日一〇一三〇mgの投与量が推奨されている。米国精神医学会治療ガイドライン第二版(二〇〇四)では、体重増加、高血糖、高脂血症が出現しやすい患者に対して、アリピプラゾールは後述するジプラシドン(Prasidone)とともに推奨されている。

クロザピン

クロザピン(clozapine)は一九六二年に合成され、錐体外路症状が少なく、陽性症状に加え陰性症状に対する治療効果も有することが明

らかとなり、欧州で認可された。日本でも一九七〇代前半に二つの二重盲検比較試験が行われた。八九例の統合失調症患者を対象とした一〇週間の試験では、全般改善度がチオリダジン(thioridazine)より有意に優れていたものの、副作用の発現も有意に多く、特に発熱と流涎はクロザピンに特異なものだとしている(谷向ら、一九七二)。九一例の統合失調症患者を対象とした三ヶ月間の試験では、ハロペリドールと同等の全般改善度を示したが、錐体外路症状の発現も同等であった(八木ら、一九七四)。

ただし、抗パーキンソン薬の併用はクロザピンで有意に少なかったことから、錐体外路症状の重症度はクロザピンのほうが軽いことが示唆された。一九七五年にフィンランドで無顆粒球症による死亡例が報告されたため、日本での開発も中止された。一九八八年にはケイン(Kane, 1988)らが厳密に定義された治療抵抗性統合失調症に対する有効性を実証し、クロザピンが再評価されることになった。一九九〇年には米国でも認可され、日本でも治療抵抗性統合失調症を対象とし、厳密なモニタリング・システムを採用した第Ⅲ相試験が終了し、現在申請中である。クロザピンの最も大きな特徴はD₂受容体への親和性が低いことであり、急速解離仮説が唱えられていることは先に述べた。D₂や5-HT_{2A}のみならず、D₄、アドレナリン(α)、ヒスタミ

ン(H₁)、ムスカリン(M₁)など多くの受容体に親和性を有することからMARTAと呼ばれることがある。海外での報告によれば、統合失調症に対する有効性と忍容性は、従来型抗精神病薬よりも優れ、リスペリドンやオランザピンとは少なくとも同等である。

近年、クロザピンの自殺予防効果に関する注目すべき報告がなされた(Meltzer, H. et al., 2003)。統合失調症と失調感情障害患者九八〇例を対象とした二年間の無作為化オープン試験において、自殺による死亡はオランザピンとの間で有意な差を認めなかったものの、自殺企図、自殺予防のための入院や危機介入などはオランザピンよりも有意に少なく、クロザピンは自殺行動を減少させることが示された。副作用では、錐体外路症状、特に遅発性ジスキネジアの発現が少ないことが特長である。無顆粒球症は1%、けいれん発作も3%という高い頻度で認められるが、定期的な血液モニタリングやクロザピン血中濃度測定によってこれらの副作用の危険性を減少させることができる。心血管系の副作用としては、起立性低血圧と頻脈がよく知られているほか、頻度はまれであるが心筋炎や心筋症では死亡例も報告されている。日本では糖尿病の患者および糖尿病の既往歴のある患者に対するクエチアピンとオランザピンの投与は禁忌とされたが、クロザピンも体重増加、耐

糖能異常、脂質代謝異常を惹起する可能性が高いとされている。

世界各国において、治療抵抗性あるいは治療不耐性の統合失調症が適応とされ、血液モニタリングの施行およびその結果への対応もこまかく規定されている。半減期は一二時間で、一日四〇〇―五〇〇mgの投与量が推奨されている。米国精神医学会治療ガイドライン第二版(二〇〇四)では、自殺念慮や行動が持続している患者、敵意や攻撃的な行動が持続している患者、遅発性ジスキネジアを有する患者に対する投与が推奨されている⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾。

プロナンセリン

プロナンセリン(Donanaserin)は大日本製薬が開発したSDAであり、日本での開発段階は第Ⅲ相試験で、二〇〇四年度下期に申請予定だ

という。ハロペリドールとほぼ同等のD₂受容体遮断作用とそれを上回る強力な5-HT_{2A}受容体遮断作用を有する。日本におけるハロペリドールを対照薬とした八週間の無作為化二重盲検比較試験では、有効性は同等であり、錐体外路症の発現は有意に少なかった。半減期は約四・五時間で、至適投与量は一日八―二四mgとされている⁽¹⁾。

ジプラシドン

ジプラシドン(ziprasidone)はS/D比が一・四と非常に高いSDAであり、日本では第Ⅲ相試験の準備段階にある。D₂および5-HT_{2A}受容体に加えて、5-HT_{1A}や5-HT_{2C}受容体にも高い親和性を示し、セロトニンとノルアドレナリンの再取り込み阻害作用も有している。海外で行われたいくつかの短期および長期の臨床試

験によれば、有効性はハロペリドール(Hirs, et al., 2002)やオランザピン(Simpson, et al., 2004)と同等であった。副作用の発現はプラセボとの間に有意な差を認めず(Krakauer, et al., 1998)、錐体外路症状の発現はハロペリドールよりも有意に少なく、体重増加や脂質異常の発現はオランザピンよりも有意に少なかった。

このようにジプラシドンは忍容性に優れているが、よく知られている副作用である心電図のQTc延長はオランザピンよりも有意に多く、注意が必要とされる。半減期は七時間で、一日二〇―二〇〇mgの投与量が推奨されている。米国精神医学会治療ガイドライン第二版(二〇〇四)では、体重増加、高血糖、高脂血症が出現しやすい患者に対して、ジプラシドンはアリピプラゾールとともに推奨されている。なお、ジプラシドンには注射製剤も開発され

ていることから、経口投与ができない患者に対して有用性が期待される。

SM-13496

SM-13496 (lurasidone) は住友製薬が開発したSDAであり、日本では二〇〇五年二月から後期第II相試験が開始される予定である。D₂および5-HT_{2A}受容体が高い親和性を有するが、S/D比は〇・八三と一を下回る。5-HT_{1A}、5-HT₇、 α_2 受容体にも高い親和性を有する一方、 α_1 、H₁、5-HT_{2C}受容体への親和性は低い。米国で行われた六週間の無作為化二重盲検比較試験において、一日四〇mgおよび二二〇mgのSM-13496は、プラセボよりも有意に優れた効果を示し、副作用(錐体外路症状、体重増加)はプラセボとの間で有意な差を認めなかった。

リスペリドン持効製剤

急性期治療における抗精神病薬への反応性は良好であっても、コンプライアンスが悪いために再発を繰り返すことは少なくない。このような症例では持効製剤(デポ剤)の有用性が高く、特に非定型抗精神病薬デポ剤の早い導入が望まれる。リスペリドン・デポ剤は海外の三〇カ国以上ですでに承認されており、日本での開

発段階は第III相試験である。

リスペリドン・デポ剤は、マイクロスフェア一グラムあたりリスペリドン三七八mgを包むことにより徐放化されている。マイクロスフェアは乳酸・グリコール酸共重合体であり、筋肉注射後に加水分解され排泄される。単回注射では、活性物質(リスペリドン+9-ヒドロキシリスペリドン [9-hydroxy-risperidone])の血中濃度は三週後から徐々に増加し、四―五週後にピークとなる。二週ごとの注射では四回目に降で定常状態に至り、経口投与と同等の生物学的利用能を示すが、血中濃度の動揺が少なく、定常状態の最高血中濃度も有意に低いという利点を有する。

統合失調症患者四〇〇例を対象とした二週間の無作為化二重盲検比較試験において、二週ごと二五mg、五〇mg、七五mgのリスペリドン・デポ剤はプラセボよりも優れた有効性を示し(Kane, J. M. et al., 2003)。二週ごと二五―七五mgのリスペリドン・デポ剤注射の効果はリスペリドン経口二―六mg/日と同等であった。症状の安定している統合失調症患者六一五例を対象とした一年間のオープン試験では、二週ごと二五mg、五〇mg、七五mgのリスペリドン・デポ剤は、陽性症状や陰性症状を改善した(Fleischacker, W. W. et al., 2003)。副作用としては錐体外路症状二五%、不安二四%、不眠二二%な

どが認められたものの、疼痛など注射部位反応はほとんどなかった。

グルタミン酸系薬物

グルタミン酸受容体のNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体の非競合的拮抗薬であるフェンサイクリジン (phencyclidine) がヒトで統合失調症様の症状を惹起することから、統合失調症のグルタミン酸仮説が提唱されている。この仮説に基づいてNMDA受容体機能を増強する薬物の開発がすすめられた。NMDA受容体のグルタミン酸結合部位をグルタミン酸やNMDAで直接刺激することは、けいれん発作や神経毒性を誘発する可能性が高いという問題がある。

NMDA受容体にはグリシン結合部位があり、受容体機能を調節している。グリシン結合部位の作動薬は、重篤な副作用をもたらすことなくNMDA受容体機能を増強することができる。グリシン結合部位作動薬のグリシン (glycine)、Dセリン (D-serine)、部分作動薬のDサイクロセリン (D-cycloserine) について複数の二重盲検比較試験が行われており、抗精神病薬に追加することで陰性症状や認知機能障害を改善する可能性が高いことが示されている。

また、グリシン・トランススポーター・タイプ1の阻害薬であるサルコシン (sarcosine) を抗精神病薬に追加することで、陰性症状や認知機能障害に加えて陽性症状も改善したとする二重盲検比較試験の結果が最近報告された。

これらの薬物はいずれも単独では抗精神病効果を有さず、抗精神病薬との併用による効果の増強が期待される。

神経ペプチド

神経細胞内で合成されるペプチド (peptide) である神経ペプチド (neuropeptide) は、ドパミンなどの神経伝達物質に類似した機能を有することや、統合失調症患者における変化が認められていることから、統合失調症の病態に関与している可能性が指摘されてきた。

コレシストキニン (cholecystokinin: CCK) や CCK デカペプチド (decapeptide) 類似体であるセルレチド (ceruletide) は、オープン試験ではその有効性が期待されたものの、二重盲検比較試験では効果が証明されなかった。オピオイド (opioid) 受容体遮断薬であるナロキソン (naloxone) やオピオイド受容体作動薬であるエンケファリン (enkephalin) では、有効とする報告と無効とする報告がなされていたが、近年ではその効果は否定的とされている⁽¹⁰⁾。

おわりに

最初の抗精神病薬であるクロルプロマジンが臨床の場で用いられるようになってから半世紀以上が経った。その間により治療効果が大きく、より副作用が少ない薬物の開発が進められ、多くの患者に大きな利益をもたらしてきた。しかし、現在でも治療抵抗性や副作用のために十分な利益を受けられない患者が存在する。

これまで述べてきたように、SDA、MARR TA、D₂受容体部分作動薬などのより洗練された D₂受容体遮断薬に加えて、グルタミン酸系薬物や神経ペプチドなど「ドパミン仮説」を越えた薬物も開発されつつあり、今後さらなる有用な薬物の開発に期待したい。それと同時に、われわれ治療者も抗精神病薬の種類や用量などについて、より合理的な薬物療法の実践が必要とされる⁽¹⁾⁽²⁾。

〔文献〕

- (1) 染矢俊幸、渡部雄一郎「統合失調症の薬物療法」(樋口輝彦、小山司、神庭重信編)『臨床精神薬理ハンドブック』一〇七―一二三頁、医学書院、二〇〇三年
- (2) 渡部雄一郎、染矢俊幸「薬物による治療アプローチ」(染矢俊幸編)『統合失調症』五三一―六五頁、新興医学出版社、二〇〇四年
- (3) 石郷岡純「新規抗精神病薬の開発の歴史と今

後の動向」『脳の科学』二五巻、四二五―四三六頁、二〇〇三年

(4) 宮本聖也「アリピプラゾール」『最新精神医学』九巻、二五七―二六一頁、二〇〇四年

(5) 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』七巻、一七二―一七三頁、二〇〇四年

(6) 澤村一司、染矢俊幸「Clozapine の副作用と薬物相互作用」『臨床精神薬理』六巻、三二―三七頁、二〇〇三年

(7) 久住一郎、小山司「抗精神病薬の開発動向と問題点」『臨床精神医学』三三巻、二六三―二六七頁、二〇〇四年

(8) 高橋明比古、石郷岡純「Risperidone のデポ剤」『臨床精神薬理』五巻、四〇―四〇八頁、二〇〇二年

(9) 宮本聖也「グルタミン酸系への作用薬の可能性」『臨床精神薬理』七巻、一七四―一七五頁、二〇〇四年

(10) 高橋明比古「神経ペプチドの可能性を探る」『臨床精神薬理』七巻、一七五―一七六頁、二〇〇四年

(わたなべ・ゆういちろう／精神医学)
(そめや・としゆき／精神医学)

VIII. 治療評価 6. 血中濃度 3) 抗精神病薬・抗うつ薬

福井 直樹、 鈴木 雄太郎、 染矢 俊幸

*新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

〒951-8510 新潟市旭町通一番町757

757 Asahimachidori-ichibancho, Niigata 951-8510, Japan

英文タイトル： Antipsychotics, antidepressants

Key words : antipsychotics, antidepressants, blood concentration,
therapeutic drug monitoring,

はじめに

精神科薬物治療では、向精神薬による精神症状の改善や副作用を臨床的に評価することによって、薬物の用量の調整を行い、またその薬物を継続するか他剤に変更するかなどの判断を行っている。しかし、本稿でも示すように、同じ薬剤で同じ投与量であっても血中濃度は個人間で非常に大きなばらつきがあるために、投与量のみによって適切な治療計画をたてることは困難であり、客観的な指標である薬物血中モニタリング (TDM) を利用して治療計画を立てることが望まれる。

三環系抗うつ薬 (TCA) やハロペリドールやブロムペリドールなどの定型抗精神病薬は、TDM に関する研究が蓄積されその有用性が確立されている。一方で、最近抗うつ薬における第一選択薬は選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、統合失調症における第一選択薬は非定型抗精神病薬となっているが、SSRI や非定型抗精神病薬における TDM の意義は確立しておらず臨床レベルで利用されるには至っていない。

SSRI や非定型抗精神病薬の TDM の実用化に向けて多くの研究がなされているので、本稿ではそれらの研究を概説する。

1. 抗うつ薬

1 - (1) 薬物血中濃度の個人間におけるばらつき、および相互作用

抗うつ薬の血中濃度を調べた多くの研究で、同じ投与量であっても血中濃度は個人間で

大きなばらつきがあることが報告されている。SSRI に関しては、われわれはフルボキサミンを対象に検討を行ったが、図1のようにフルボキサミン同一用量においても血中濃度は大きくばらついていることが分かった。また、三環系抗うつ薬 (TCA) に関しては、クロミプラミンとその代謝物のデスメチルクロミプラミン血中濃度と投与量との関係について日本人を対象に調べた研究があるが、投与量 150mg ではクロミプラミンとその代謝物の血中濃度には 10 倍近い個人差があることが示されている (33)。

図 1

これらの個人差を生む最も大きな要因として、薬剤の代謝を担う CYP の遺伝子多型がある。われわれの行った CYP2D6 遺伝子多型とパロキセチンの血中濃度との関係を検討した研究では、変異アレルである *10 を持つ群 (10mg 内服) で、変異アレルを持たない群よりも有意に血中濃度が高いという結果を得た (図2) (32)。また、クロミプラミンを対象とした研究では、CYP2C19 の変異アレルをホモで有する群で、野生型アレルをホモで有する群よりも、75%クロミプラミンの血中濃度が高いという報告している (46)。デシプラミンと CYP2D6 (34)、アミトリプチリンと CYP2C19 (35) を対象とした研究でも、変異アレルをホモで有する群で有意に血中濃度が高いと報告している。

図 2

さらに血中濃度の個体差を生む要因には、薬物間の相互作用の存在がある。例えば、実際の臨床現場では抗うつ効果を 2 剤以上併用することがあるが、フルボキサミンは CYP1A2、CYP2C19 を阻害することが知られており、フルボキサミンにイミプラミンやクロミプラミンの併用を行うと、イミプラミンやクロミプラミンの血中濃度が 7 倍まで上昇するという報告もある (29)。また、パロキセチンは CYP2D6 を阻害するために、パロキセチンにデシプラミンの併用を行うと、デシプラミンの代謝が約 5 分の 1 に低下するとい

う報告もある 29)。

1 - (2) 血中濃度と臨床効果、副作用の関係

SSRI における TDM の意義は確立しておらず、服薬コンプライアンスの確認、十分量投与しても治療に反応しない群の見極め、高齢者などの特別な集団に対してなど、限られて場合に TDM の適応があると言われてきた 29)。現在、SSRI の TDM は実用化されていないが、研究レベルでは多くの報告があるので、それを概説する。

フルオキセチン； SSRI の中では最も血中濃度と臨床効果についての研究が行われている薬剤である。表 1 に代表的な研究を示したが、その多くの研究で血中濃度と臨床効果との間の関係を否定している 1,2,16,17,24)。しかし、Montgomery ら 22)は、フルオキセチンの代謝産物であるノルフルオキセチンの血中濃度が、反応群で有意に低値であったと報告し、その研究で設定した 60mg より低い量が、より適切な治療用量ではないかと指摘している。他にもノルフルオキセチンが 499ng/ml を超えると反応者が存在しないという報告 29)もあり、これらの報告はフルオキセチンに有効濃度域 (therapeutic window) が存在するかもしれないことを示唆している。

シタロプラム； 表 1 に示した 2 つの研究 4,7)では、血中濃度と臨床効果との間の関係を否定している。症例報告レベルでは、重症のうつ病患者が 40mg では改善しなかったが、20mg で改善したという報告があり、血中濃度が高すぎて治療効果が現れない症例が存在する可能性を示している 3)。

表 1

セルトラリン； 血中濃度と臨床効果の間の関係を調べた研究はほとんどないが、Fabreら 8)は、一日用量 50mg の群で 100mg、200mg 群と同程度の効果があったと報告しており、セルトラリンは 50mg の低用量で十分な効果があることが示唆されている。

フルボキサミン； 表 1 に示したように、血中濃度と臨床効果の間に相関を認めたもの、認めないものが存在し見解が一致していない 9,11,15,23)。その中でも、Gerstenberg ら 9)が行った日本人うつ病患者を対象とした最近の研究では、最終の HAMD スコア値と濃度の間には負の相関を認め、responder で有意に血中濃度が高かったと報告している。また、Hortter ら 11)は、ROC 解析から反応群には 85ng/ml 以上が存在しないと、それより低い血中濃度が治療域であると報告している。われわれが行ったフルボキサミン血中濃度と臨床効果の関係を調べた研究では、寛解者の 95%が反応する血中濃度は 86.5ng/ml という結果を得た (図 3) 41)。われわれの検討では症状の改善の程度に応じて投与量を調整していく方法で、Hortter らの用量を 100mg に固定した検討とは研究方法に相違はあるが、同じ現象をみていると考えられる。つまり、85ng/ml 前後以上にフルボキサミン血中濃度を上げて臨床効果を認めない群を、真の非反応群とみなすことができると考えられる。



パロキセチン； 表 1 に示した 3 つの研究 6,19,20)では、血中濃度と臨床効果の間の関係を否定している。現在われわれもパロキセチンの血中濃度と臨床効果のデータを収集中である。

三環系抗うつ薬； 三環系抗うつ薬は、抗うつ効果を示す血中濃度のたった 5 倍の濃度上昇で心毒性や中枢神経毒性が引き起こされると言われており、治療域の比較的狭い薬剤である。そのため、TCA に関しては TDM の研究は以前より盛んに行われ、その有用性が

報告されてきた。例えば、ノルトリプチリンは $50\sim 150\mu\text{g/L}$ 、デシプラミンは $100\sim 160\mu\text{g/L}$ 、アミトリプチリンは $75\sim 175\mu\text{g/L}$ にそれぞれ therapeutic window が存在するとされている (10,27)。イミプラミンは抗うつ効果から最適と血中濃度の閾値が $265\mu\text{g/L}$ とされ、その濃度より低いと臨床効果が減弱するとされている (10,27)。

2. 抗精神病薬

2 - (1) 血中濃度の個体間におけるばらつき、および相互作用

抗精神病薬の血中濃度を調べた多くの研究で、同じ投与量であっても血中濃度は個体間で大きなばらつきがあることが報告されている。例えば、図4はプロムペリドールの各投与量における血中濃度をプロットしたものだが、非常に大きなばらつきがあることが分かる (13)。

図4

抗精神病薬の代謝においても CYP 遺伝子多型が大きく影響することが知られている。例えば、リスペリドン血中濃度と CYP2D6 多型の関係を検討した研究では、変異アレルをホモで持つ群で最も血中濃度が高く、次に変異アレルをヘテロで持つ群が高く、野生型をホモで持つ群が最も低く、3群間でそれぞれ有意差を認めたと報告している (45)。また、ハロペリドールの血中濃度と CYP 多型の関係を検討した研究では、CYP2D6 の変異アレルである *5 を持つ群で有意に血中濃度が高かったと報告している (38)。

薬物相互作用も血中濃度に影響を与える大きな要因となり、抗精神病薬の薬物相互作用

に関する研究も多く存在する。例えば、カルバマゼピンは CYP1A2 を誘導するために、CYP1A2 が代謝に関与するクロザピンやオランザピンは、カルバマゼピン併用により血中濃度が低下することも知られている 5)。また、ハロペリドールの代謝には CYP3A4 が関与するが、その CYP3A4 を誘導するカルバマゼピンやフェノバルビタールを併用すると、ハロペリドールの血中濃度が低下することが知られている 14)。プロムペリドールの代謝にも CYP3A4 が関与するため 31)、プロムペリドールとカルバマゼピンの併用では、プロムペリドールの血中濃度が低下する。

2 - (2) 血中濃度と臨床効果、副作用

抗精神病薬については、1990 年にハロペリドールの TDM が保険適応を受け、さらに 1994 年プロムペリドールの TDM も保険診療で行えるようになり、日常臨床で一般的に行われるようになった。しかし、現在は非定型抗精神病薬が統合失調症治療の第一選択となっているが、非定型抗精神病薬においては実際の臨床で TDM が応用されるには至っていない。研究レベルでは非定型抗精神病薬の血中濃度と臨床効果を検討した多くの報告があるので、それらを概説する。

クロザピン； 1990 年代には、クロザピンの血中濃度と臨床効果との間の相関を示唆する報告が多くなされ、表 2 に示すように 350 ng/ml 前後が良好な治療反応が得られるカットオフ値として受け入れられるようになった 12,18,26,39,44)。副作用に関しては、Spina ら 39) は臨床効果から 350 ng/ml をカットオフ値とした一方で、350 ng/ml 以下では副作

表 2

用（過鎮静、唾液過多、体重増加、頻脈、めまいなど）を17%に認めたのに対して、350 ng/ml 以上ではそれが38%になると報告している。

オランザピン； 表2に示すように2つの代表的な研究 (25,28)があるが、その2つの研究におけるカットオフ値の相違は、血中濃度測定のための採血時間の相違など研究のデザインの違いに基づくとしている。

リスペリドン； 内服量と臨床効果との関係を調べた多くの研究があるが、2 mg の比較的低用量から臨床効果を認め、8mg 以上の高用量では新たな臨床効果は得にくいという報告が多い。一方で、副作用の錐体外路症状は、用量依存性にも現れるとも言われている。表2に示した2つの研究 (30,40)も、これらの見解を支持する結果と考えられる。

クエチアピン； Small らが低用量群と高用量群に分けて検討を行っているが、血中濃度と臨床効果の間に相関を認めなかったと報告している。(36)

定型抗精神病薬； ハロペリドール、ブロムペリドールに関する血中濃度と臨床効果を検討した研究から、therapeutic window が存在し、ハロペリドールの場合は3～17ng/ml (21,43)、ブロムペリドールでは4～20 ng/ml (42) とされ、これが基準値となっている。実際の臨床でその基準値を考慮して診療にあたる場合に誤解してはいけないことがある。それは「基準値の中に入っていれば良い」と考えて、増量によってさらなる臨床効果が期待できる症例においても、過少投与のままになってしまうことである。またこの基準値とは別に、ハロペリドールとブロムペリドールの血中濃度には、それ以上増加させてもさらなる臨床効果が期待できない濃度が存在し、治療的飽和の現象が存在するという事も確認されている。例えばブロムペリドールでは、血中濃度が12ng/ml に達したらそれ以上濃度

を上げても、ブロムペリドールに対する反応者の数は増えないという報告があり 37)、その濃度以下で効果が不十分な場合には、副作用をモニターしつつ増量することが考慮されるべきである。

おわりに

用量による投与計画では、用量は十分であっても予想外に血中濃度が低いために用量から非反応例と判断される危険、または、用量は少量であっても薬剤間相互作用や酵素活性を低下させる CYP 遺伝子多型などの影響で予想外に血中濃度が上昇し副作用が生じる危険が常に存在すると考えられる。前者の場合はさらなる薬剤変更のために治療期間が長くなり、後者の場合はその後の薬物コンプライアンスへの悪影響や生命的な危険も考えられる。したがって、効果と副作用を臨床的に客観的に評価すると同時に TDM も利用することによって、より適切な向精神薬による治療が可能になると考えられる。

表 1 SSRI と TDM 研究

薬剤	研究	対象疾患	n	投与量	血中濃度と臨床効果	血中濃度と副作用
Fluoxetine	Kelly MW et al. ¹⁶⁾	MDD	13	20-60 mg/day	相関なし	-
	Beasley CM et al. ²⁾	MDD	?	20 or 60 mg/day	相関なし	相関なし
	Montgomery SA et al. ²²⁾	(1990) depression	20	60 mg/day	反応群<非反応群 (norfluoxetine 濃度)	-
	Norman TR et al. ²⁴⁾	MDD	23	20 mg/day	相関なし	相関なし
Citalopram	Amsterdam JD et al. ¹⁾	(1996) major affective disorder	615	20 mg/day	相関なし	-
	Koran LM et al. ¹⁷⁾	(1996) OCD	200	20,40,60 mg/day	相関なし	-
	Bjerkenstedt J et al. ⁴⁾	(1985) depression	13	5,25,50 mg/day	相関なし	-
Fluvoxamine	Dufour H et al. ⁷⁾	(1987) depression	21	20-60 mg/day	相関なし	-
	Nathan RS et al. ²³⁾	(1990) MDD	17	200 mg/day	正の相関あり	-
	Kasper S et al. ¹⁵⁾	(1993) MDD	18	100-300 mg/day	相関なし	相関あり
	Hörter S et al. ¹¹⁾	(1998) MDD	20	100 mg/day	ROC 解析から 85 ng/ml 以上で反応者なし	相関なし
	Gerstenberg G et al. ⁹⁾	(2003) MDD	49	200 mg/day	正の相関あり	-
	鈴木ら ⁴⁰⁾	(2003) MDD	58	25-200 mg/day	寛解者の 95%が 87ng/ml までで反応	-
Paroxetine	Laursen AL et al. ²⁰⁾	(1985) depression	16	20-60 mg/day	相関なし	-
	DUAG ⁶⁾	(1990) MDD	56	30 mg/day	相関なし	-
	Kuhs H et al. ¹⁹⁾	(1992) MDD	20	30 mg/day	相関なし	-

表2 非定型抗精神病薬と TDM 研究

薬剤	研究	n	投与量	血中濃度と臨床効果	血中濃度と副作用
Clozapine	Perry PJ et al. ²⁶⁾	29 (1991)	400 mg/day	>350 ng/ml が治療濃度、反応率 64%	—
	Hasegawa M et al. ¹²⁾	59 (1993)	平均 400 mg/day	>370 ng/ml が治療濃度、反応率 52%	—
	Kronig MH et al. ¹⁸⁾	45 (1995)	500 mg/day	>350 ng/ml が治療濃度、反応率 55%	—
	VanderZwaag C et al. ⁴⁴⁾	56 (1996)	濃度を低, 中, 高の 3 群に分ける	>200-300 ng/ml が治療濃度、反応率 60%	—
Spina E et al. ³⁹⁾	45 (2000)	平均 300 mg/day	>350 ng/ml が治療濃度、反応率 62%	350 ng/ml 以上で、それ以下 よりも頻度は約 2 倍に	
Olanzapine	Perry PJ et al. ²⁸⁾	79 (1997)	1 or 10 mg/day	>9.3 ng/ml が治療濃度、反応率 62% (内服から 24 時間後)	—
	Perry PJ et al. ²⁵⁾	84 (1999)	2.5-17.5 mg/day	>23.2 ng/ml が治療濃度、反応率 52% (内服から平均 11.7 時間後)	—
Risperidone	Spina E et al. ⁴⁰⁾	42 (2001)	4-9 mg/day	相関なし	パーキンソンニズムを認めた群で 有意に血中濃度が高い
	Riedel M et al. ³⁰⁾	82 (2004)	2-8 mg/day	反応群 < 非反応群 (risperidone + 9OH-risperidone 濃度)	2 週の時点の血中濃度が高いと EPS の出現が有意に多い
Quetiapine	Small JG et al. ³⁶⁾	286 (1997)	~250 mg/day(低用量群) ~750 mg/day(高用量群)	相関なし	—