

Papamichail, M.P., Stefanis, C.N., 2001. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 47, 13-25.

Tsai, S.-J., Hong, C.-J., Yu, Y. W.-Y., Lin, C.-H., Liu, L.-L., 2003. No association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms with schizophrenia or response to clozapine. *Schizophrenia Research* 65, 27-32.

Venters, H.D., Broussard, S.R., Zhou, J.-H., Bluthé, R.-M., Freund, G.G., Johnson, R.W., Dantzer, R., Kelley, K.W., 2001. Tumor necrosis factor α and insulin-like growth factor-I in the brain: is the whole greater than the sum of its parts? *Journal of Neuroimmunology* 119, 151-165.

Wilson, A.G., Symons, J.A., McDowell, T.L., McDevitt, H.O., Duff, G.W., 1997. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of*

America 94, 3195-3199.

Zhang, X.Y., Haile, C.N., Tan, Y.L., Zuo, L.J., Yang, B.Z., Cao, L.Y., Zhou, D.F., 2005.

Tumor necrosis factor α polymorphism (-1031T/C) is associated with age of onset of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 10, 897-899.

Table 1

Primers and probes used in genotyping

SNP	Primers	Probes
-G238A	5'-CAGTCAGTGGCCAGAAC-3'	5'-VIC-CTCGGAATCGGAGCAG-NFQ-3'
	5'-CCCTCACACTCCCCATCCT-3'	5'-FAM-CTCGGAATCAGAGCAG-NFQ-3'
-G308A	5'-CCAAAAGAAATGGAGGCAATAGGTT-3'	5'-VIC-CCCGTCCCATGCC-NFQ-3'
	5'-GGACCCTGGAGGCTGAAC-3'	5'-FAM-CCCGTCTCATGCC-NFQ-3'
-C857T	5'-GGGCTATGGAAGTCGAGTATGG-3'	5'-VIC-CCCTGTCTTCGTTAAGG-NFQ-3'
	5'-GTCCCTGGAGGCTCTTCACT-3'	5'-FAM-CCTGTCTTCATTAAGG-NFQ-3'
-T1031C	5'-GTGAGGCCGCCAGACT-3'	5'-VIC-CTTTTCCTTCGTCTTCTC-NFQ-3'
	5'-GCCCTCCAGACCCTGA-3'	5'-FAM-TTTTCCTTCATCTTCTC-NFQ-3'

Table 2Genotype and allele frequencies of the *TNF-α* gene promoter region polymorphisms in cases and controls

SNP	Genotype (%)			<i>P</i> *	Allele (%)		<i>P</i> *	
-G238A	G/G	G/A	A/A		G	A		
	Cases	259 (97.7)	6 (2.3)	0 (0.0)	1.00	524 (98.9)	6 (1.1)	0.64
	With family history	110 (99.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	0.58	221 (99.5)	1 (0.5)	0.32
	Without family history	149 (96.8)	5 (3.2)	0 (0.0)	0.83	303 (98.4)	5 (1.6)	1.00
Controls	412 (97.2)	11 (2.6)	1 (0.2)		835 (98.5)	13 (1.5)		
-G308A	G/G	G/A	A/A		G	A		
	Cases	258 (97.4)	7 (2.6)	0 (0.0)	0.66	523 (98.7)	7 (1.3)	0.66
	With family history	107 (96.4)	4 (3.6)	0 (0.0)	1.00	218 (98.2)	4 (1.8)	1.00
	Without family history	151 (98.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	0.42	305 (99.0)	3 (1.0)	0.43
Controls	409 (96.5)	15 (3.5)	0 (0.0)		833 (98.2)	15 (1.8)		
-C857T	C/C	C/T	T/T		C	T		
	Cases	184 (69.4)	73 (27.6)	8 (3.0)	0.20	441 (83.2)	89 (16.8)	0.08
	With family history	78 (70.3)	28 (25.2)	5 (4.5)	0.50	184 (82.9)	38 (17.1)	0.26
	Without family history	106 (68.8)	45 (29.2)	3 (2.0)	0.17	257 (83.4)	51 (16.6)	0.13
Controls	271 (63.9)	130 (30.7)	23 (5.4)		672 (79.2)	176 (20.8)		
-T1031C	T/T	T/C	C/C		T	C		
	Cases	188 (71.0)	74 (27.9)	3 (1.1)	0.43	450 (84.9)	80 (15.1)	1.00
	With family history	79 (71.2)	31 (27.9)	1 (0.9)	0.67	189 (85.1)	33 (14.9)	1.00
	Without family history	109 (70.8)	43 (27.9)	2 (2.3)	0.67	261 (84.7)	47 (15.3)	0.93
Controls	306 (72.2)	108 (25.5)	10 (2.3)		720 (84.9)	128 (15.1)		

* Compared with control group.

Table 3Pair-wise linkage disequilibrium (LD) coefficients of the *TNF-α* gene promoter region polymorphisms in controls

SNP	Absolute <i>D'</i> (<i>r</i> ²)			
	-G238A	-G308A	-C857T	-T1031C
-G238A				
-G308A	1.00 (0.00028)			
-C857T	0.99 (0.00408)	0.99 (0.00472)		
-T1031C	<u>1.00 (0.08757)</u>	0.99 (0.00320)	<u>0.99 (0.04656)</u>	

Pair-wise LD coefficients, *D'* and *r*², were calculated from haplotype frequencies using the expectation maximization algorithm.Underlines indicate significant LD (*P* < 0.05).

Table 4Estimated *TNF- α* gene promoter haplotypes in cases and controls

Haplotype	-G238A	-G308A	-C857T	-T1031C	Cases	Controls	Permutation <i>P</i>
1	G	G	C	T	0.668	0.624	0.101
2	G	G	T	T	0.168	0.208	0.066
3	G	G	C	C	0.140	0.136	0.817
4	G	A	C	T	0.013	0.018	0.520
5	A	G	C	C	0.011	0.015	0.492

Global permutation *P* value of haplotypes 1-5 is 0.485.**Table 5**TDT analysis for the *TNF- α* gene promoter region polymorphisms

Allele	-G238A		-G308A		-C857T		-T1031C	
	G	A	G	A	C	T	T	C
Transmitted	0	2	1	3	14	22	23	23
<i>P</i>	0.48		0.62		0.24		0.88	

Table 6Haplotype transmission analysis of the *TNF- α* gene promoter polymorphisms

Haplotype	-G238A	-G308A	-C857T	-T1031C	Observed [*]	Expected [*]	χ^2 (df=1)	<i>P</i>
1	G	G	C	T	114	111	0.49	0.49
2	G	G	C	C	25	26	0.09	0.77
3	G	G	T	T	21	25	1.78	0.18
4	G	A	C	T	3	2	1.00	0.32
5	A	G	C	C	3	2	2.00	0.16

^{*}Observed and expected transmission of a certain haplotype.Global test: $\chi^2 = 4.90$, df = 4, *P* = 0.30.

大塚 道人* 澤村 一司** 染矢 俊幸**

*新潟大学医歯学総合病院精神科

**新潟大学大学院医歯学総合研究科
精神医学分野

Q Risperidone の液剤はその錠剤と比較して鎮静効果が高いか？

A 近年、非定型抗精神病薬である risperidone (RIS) の新しい剤型として液剤が開発され、日常臨床の場において使用頻度が高まりつつある。

RIS 液は統合失調症をはじめとする精神疾患の急性期あるいは急性増悪期に鎮静効果を期待して用いられることが多いが、実際に RIS 液の鎮静効果に関する症例報告がいくつか認められている^{3,4,6,7)}。たとえば宮地らは、flunitrazepam の静脈注射で保護室に強制入院した症例41例のうち15例に対して、入院時に RIS 液剤の投与を試みたところ、12例中10例では、速やかに鎮静化を認め、抗精神病薬の服薬についての同意が得られた結果として、RIS 錠剤の服用が可能になったと報告している³⁾。しかし、これまでのところ、RIS 液剤の鎮静効果について錠剤と比較した研究は報告されていない。

RIS 液は錠剤と同等の力価をもつ透明な液体であり、推奨用量は通常1日2～6 mg とされている。液剤は最高血中濃度への到達時間が0.8時間であり、錠剤の1.13時間と比較してより速やかに有効血中濃度を得ることができる⁵⁾。そのため薬物動態学的には錠剤よりも速やかな効果発現を示す可能性が考えられる。

RIS 液剤と haloperidol (HAL) の注射薬の効果を比較した研究報告がある。Currier らは、激越、暴力行為の抑制目的で入院した患者60名を、RIS 液 2 mg と lorazepam (LOZ) 2 mg の経口投与治療群30名と HAL 5 mg と LOZ 2 mg の筋肉内投与群30名に分け、各症例についてそれぞれ

PANSS の興奮、敵意、厳格による行動、非協同性、衝動性の調整障害の5項目を治療開始前、30分後、60分後に、Clinical Global Impression (CGI) を治療開始前、15分後、30分後、60分後、120分後に評価し、2つの群の効果比較をおこなった。その結果、RIS 経口投与治療群は攻撃性の改善において HAL 筋肉内投与群と同等の効果を示し、かつ速効性においても同等であったと報告している¹⁾。

HAL に関して、これらの錠剤と注射薬の効果発現の違いについて報告したものはないが、この両者を比較した場合、最高血中濃度到達時間は錠剤で2～6時間であるのに対して、注射薬では約10分と大きな差がみられること²⁾から、HAL の注射薬ではその錠剤よりも速やかな効果発現が得られると考えられる。

結 論

以上のことから、RIS 液剤はその錠剤と比較して速やかな効果発現が期待できるといえるが、その効果発現の早さが必ずしも鎮静効果の高さを意味するものではなく、それに関する確かな根拠は得られていない。薬理的には液剤と錠剤を比較しても最高血中濃度までの到達時間を除き、両者のパラメーターに大きな違いはみられない⁵⁾。

しかし前述した HAL の注射薬と RIS の液剤の鎮静効果が同等であるという報告¹⁾をふまえると、精神病症状や興奮が著しく、RIS の錠剤の経口投与が困難である場合には、これまで用いられることが多かった HAL 注射薬の代わりに RIS 液を用いることを考慮すべきであろう。また、液剤は錠剤に比べて少量での投与が可能であることから、小児や高齢者など抗精神病薬による副作用の問題が懸念される場合には、RIS の液剤を活用することが有用と思われる。

文 献

- 1) Currier, G. W., Simpson, G. M. : Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. J. Clin. Psychiatry, 62 : 153-157, 2001.

- 2) Midha, K. K., Chakraborty, B. S., Schwede, R. et al.: Comparative bioavailability of a new commercial tablet formulation and two lots of a reference formulation of haloperidol. J. Pharm. Sci., 78: 443-447, 1989.
- 3) 宮地伸吾, 藤井康男: [特集: 新規抗精神病薬の臨床現場への浸透] Risperidone 液剤と精神病圏患者への急性期薬物治療. 臨床精神薬理, 6: 1567-1574, 2003.
- 4) 柴田 勲, 丹羽真一: Risperidone oral solution の投与により, 入院治療を回避できた短期精神病性障害の4例. 臨床精神薬理, 6: 1049-1053, 2003.
- 5) 高橋明比古, 田中朋子: [特集2: Risperidone 内用液の可能性] New drug 新薬紹介 Risperidone の液剤. 臨床精神薬理, 6: 771-777, 2003.
- 6) 和気洋介, 黒田重利: 統合失調症の再燃時における risperidone 内用液の頓用使用経験. 精神医学, 46: 97-99, 2004.
- 7) 渡部和成: Risperidone 液剤治療が功を奏した統合失調症の急性期拒薬例. 臨床精神薬理, 7: 75-79, 2004.

遺伝子多型と 抗うつ薬の治療反応性および副作用

鈴木雄太郎*¹・福井直樹*¹・染矢俊幸*²

abstract

抗うつ薬の治療反応性や副作用発現には個人差があるが、それらの予測因子は同定されておらず、薬剤の選択基準および投与量についての科学的根拠は十分に得られていないのが現状である。この問題に対処するために、ゲノム・レベルから薬物の治療反応性や副作用の発現を予測しようとする薬理遺伝学的研究が現在盛んに行われている。本稿では、抗うつ薬の作用部位であるセロトニントランスポーターや各種セロトニン受容体、また抗うつ薬の代謝に関与するチトクロームP450などを中心に、それらの遺伝子多型と抗うつ薬の治療反応性、副作用について現在得られている知見を概説する。

I はじめに

うつ病の治療は薬物療法が主体をなしているが、臨床現場での薬物選択や各薬剤の投与は医師個人の経験や勘を頼りに行われており、その科学的根拠は十分に得られていない。

現在、抗うつ薬の作用部位およびその代謝酵素の遺伝子多型から抗うつ薬の治療反応性や副作用を予測しようとする研究が国内外で行われ始めている。

そこで、本稿では、抗うつ薬の作用部位であるセロトニントランスポーター (5-hydroxytryptamine transporter : 5-HTT) や各種セロトニン受容体、また抗うつ薬の代謝に関与するチトクロームP450 (cytochrome P450 enzymes : CYP) 2D6などを中心に、われわれの検討結果を提示しながら、現在行われている薬理遺伝学的研究について概説する。

II セロトニントランスポーター

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) の作用部位である5-HTTに関する報告は多い。5-HTT遺伝子については、プロモーター領域における5HTT-linked polymorphic region (5-HTTLPR) と第2イントロンにおける可変性縦列重複配列数 (variable number of tandem repeats : VNTR) が注目されている。5-HTTLPRは、20~23bpの繰り返しを14回もつS型 (short type) と16回もつL型 (long type) が存在する。

Leschら¹⁾ が*in vitro*でL型はS型の2倍以上転写活性が強いと報告した。この報告以後、5-HTTLPRとうつ病や抗うつ薬反応性との関連研究が盛んに行われるようになった。

Smeraldiら²⁾ は妄想を伴ったうつ病患者では、L型をもつ個体でフルボキサミンに対する反応が良好であったと報告し、Zanardiら³⁾ もパロキセチンに

*1 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

*2 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野教授

ついて同様の報告をしている。Pollockら⁴⁾は60歳以上のうつ病患者に対してパロキセチンを使用し、L/L型 (long typeをホモでもつ) の患者でパロキセチンの抗うつ作用が早かったと報告している。

一方、韓国人を対象にした研究では、S/S型を有する群で有意にパロキセチンの効果が優れていたとする報告⁵⁾があり、わが国でもS型を有する個体でフルボキサミンの効果が良好であったと報告されている⁶⁾。

アジア人種では欧米と逆の結果になり注目を集めたが、中国人を対象とした研究では、L/L型でフルボキサミンの効果が良好であったという報告もあり⁷⁾、見解が一定していない。われわれが行った研究の結果では、5-HTTLPRとフルボキサミンの臨床効果には相関を認められず、先行研究の結果とは異なるものであった。

最近5-HTTLPRに関して、14、16回の繰り返し以外にも、15、19、20、22回などの多型が存在することが報告されており⁸⁾、さらにL型とS型の間でも5-HTTの発現に差を認めなかったという報告もあるため⁹⁾、5-HTTLPRが5-HTTの発現に与える影響について今後さらに検討が必要である。

5-HTTの第2イントロンにおけるVNTRは、16~17bpの繰り返しが9回 (STin2.9)、10回 (STin2.10)、12回 (STin2.12) のアレルが存在する。一般的にSTin2.12をL型アレル、STin2.9とSTin2.10をS型アレルとして解析する。

これらの繰り返し多型も、*in vitro*での転写活性、5-HTT発現量や5-HT再取り込み能に影響を与える可能性が示唆されている¹⁰⁾。韓国の研究では、L (STin2.12) 型をホモで有している大うつ病患者ほど、フルボキサミンまたはパロキセチンに良好な反応が得られたと報告している⁵⁾。しかし日本人を対象とした研究では、VNTR多型とフルボキサミンの反応性との関連は認められないと報告されており¹¹⁾、一定した結論に至っていない。

5-HTTと副作用に関しては、Takahashiらが5-HTTLPRおよび5-HTT-VNTRとフルボキサミンによる嘔気出現の関連を検討しているが、有意な関連は認めなかったと報告している¹²⁾。Perlisら¹³⁾は5-HTTLPRとフルボキサミンによる不眠と焦燥感の

発現の関連を調べ、S型が不眠と焦燥のリスクファクターとなると報告している。

III 5-HT_{2A}受容体遺伝子

5-HT_{2A}受容体遺伝子とSSRIの薬理遺伝学的研究については、いくつかの報告が存在する。5-HT_{2A}受容体遺伝子多型のなかでは、第1エクソンに位置する102T>C多型と、プロモーター領域に位置する-1438A>G多型、および遺伝子のC末端近傍に位置するHis452Try多型の三つが多くの研究で対象となっている。

Minovら¹⁴⁾は、抗うつ治療 (三環系抗うつ薬やSSRIの投与、電気痙攣療法など) の治療反応性についてHis452Try多型と102T>C多型との関連を調べたところ、His452Try多型では有意差は認められなかったが、102T>C多型においてC/C型、T/C型がT/T型よりも、抗うつ治療の反応が良好であったと報告している。

しかしSatoら¹⁵⁾は102T>C多型とほぼ完全な連鎖不平衡の関係にある-1438A>G多型がフルボキサミンの治療反応性に与える影響を検討したが、有意な相関は認めなかったと報告しており、5-HT_{2A}受容体遺伝子多型とSSRIの治療反応性についても、一定の見解は得られていない。

5-HT_{2A}受容体遺伝子多型と抗うつ薬の副作用については、Murphyら¹⁶⁾が102T>C多型とパロキセチンの副作用との関連について検討しているが、Cアレルを有する群で副作用による治療の中断が有意に多かったと報告している。

われわれも、102T>C多型がフルボキサミンによる消化器系副作用の出現に与える影響を調べた。その結果、Murphyらの報告と同様にC/C型、T/C型の群で有意に嘔気・嘔吐などの消化器系副作用の出現頻度が高いという結果であった (図1)。しかし、Yoshidaらが行った-1438A>G多型とフルボキサミンによる嘔気出現との関連を調べた研究では、有意な相関は認めなかったと報告している¹⁷⁾。

102T>C多型は機能的にはサイレント多型であるが、前述したように、プロモーター領域に位置する

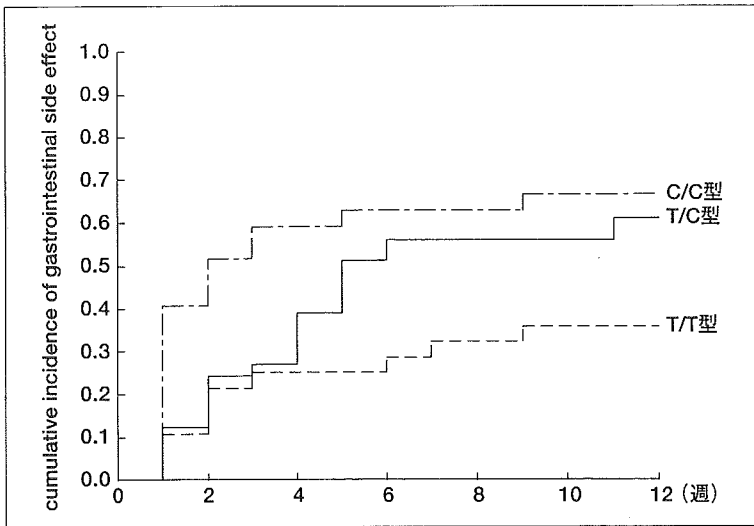


図1
102T>C多型がフルボキサミンによる消化器系副作用の出現に与える影響

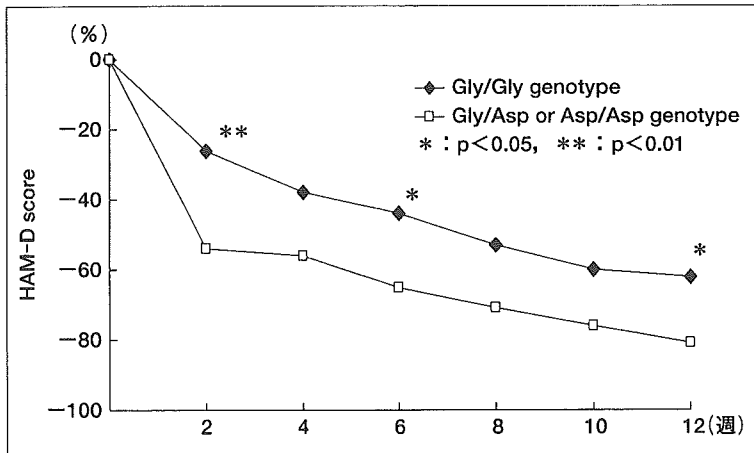


図2
5-HT_{1A}受容体のGly272Asp多型とフルボキサミンの臨床効果の検討 (HAM-Dの改善率)
(参考文献19)より引用改変)

-1438A>G多型とはほぼ完全な連鎖不平衡の関係にある。in vitroの研究で-1438A>G多型のAアレルは転写活性がGアレルより高いという報告があり¹⁸⁾、102T>C多型を対象とした解析は、間接的に-1438A>G多型を見ていることになる。よって5-HT_{2A}受容体遺伝子における転写活性の違いとSSRIによる副作用の発現が関係していることも推測される。

SSRIの副作用である嘔気については、5-HT₃が関与するともいわれており、今後5-HT₃を含めた検討も必要と思われる。

IV 5-HT_{1A}受容体遺伝子

5-HT_{1A}受容体遺伝子にはいくつかの遺伝子多型

が見つかっているが、われわれの知る限りこれらが抗うつ薬への治療反応性に与える影響を検討した報告はない。

われわれは、5-HT_{1A}受容体のGly272Asp多型とフルボキサミンの臨床効果について検討した。その結果、Aspアレルはうつ症状の改善の仕方に影響を与え、特に治療2週目においてAspアレルをもつ個体ではハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D) の改善率が特に良好であった (図2)¹⁹⁾。しかし、Gly272Asp多型は日本人サンプルで同定された多型であり²⁰⁾、人種差やその機能については明らかでなく、今後の検討が必要である。

V ノルエピネフリン トランスポーター遺伝子

Yoshidaら²¹⁾は、ミルナシプランの治療反応性とノルエピネフリントランスポーター遺伝子多型について報告している。

プロモーター領域の-182T>C多型と第9エクソンに位置する1287G>A多型を対象とし、1287G>A多型においてA/A型が他の遺伝子型に比べて有意に治療効果の出現が遅いと報告している。また、有意差は認めなかったものの、-182T>C多型においてC/C型は治療反応性がよくない傾向にあるとも報告している。

VI モノアミン酸化酵素A

5-HTはモノアミン酸化酵素A (monoamine oxidase A: MAO-A) によって分解され、活性のない代謝物へ転換される。MAO-Aについては、第1イントロンに存在する30塩基の繰り返し多型が知られており、30塩基の繰り返し数が3コピーある1型、3.5コピーある2型、4コピーある3型、5コピーある4型の4種類のVNTR多型が存在する。

Yoshidaら²²⁾の報告では、MAO-A-VNTR多型とフルボキサミンの治療反応性との関連を検討しているが、有意な関連は認めなかったとしている。しかし、MAO-A-VNTR多型とフルボキサミンの副作用である嘔気の出現を検討した結果、VNTR多型の1型を有する症例は、3型を有する症例よりも、フルボキサミンによる嘔気の出現が有意に多かったとしている。

VII チトクロームP450 2D6

CYP2D6は、パロキセチンやフルボキサミンの主要代謝酵素であり、この酵素にはその活性に影響を与える遺伝子多型が知られている。われわれがパロキセチンとフルボキサミンの血中濃度とCYP2D6遺

伝子多型との関連を検討した結果、CYP2D6の変異アレルをもつ群では、もたない群に比べて血中濃度が高くなることが確認された²³⁾。したがって、CYP2D6遺伝子多型がSSRIの臨床効果や副作用に影響を及ぼす可能性が考えられる。しかし、日本人のうつ病患者を対象としたGerstenbergらの検討では²⁴⁾、CYP2D6遺伝子多型はフルボキサミンに対する治療反応性や副作用出現に影響を及ぼさなかったと報告している。一方、CYP2D6によって代謝される抗うつ薬について、副作用の出現や治療効果を後方視的に調べた研究では²⁵⁾、副作用の出現群にはpoor metabolizersが有意に多く、治療に反応しない群にはultrarapid metabolizersが有意に多いという結果を報告している。

VIII おわりに

抗うつ薬の作用部位における遺伝子多型から抗うつ薬の治療反応性や副作用の発現を予測しようとする研究は行われ始めているが、臨床応用できるほどの知見は得られていない。

現在、研究対象となっている遺伝子のごく限られており、今後は対象とする遺伝子をさらに広げて研究を進めることが必要と考える。

また、遺伝子多型におけるアレル頻度は人種によって差があるので、人種差を考慮に入れた検討も今後は必要と思われる。

参考文献

- 1) Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al: Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274: 1527~1531, 1996
- 2) Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, et al: Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 3: 508~511, 1998
- 3) Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, et al: Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 20: 105~107, 2000
- 4) Pollock BG, Ferrel RE, Mulsant BH, et al: Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 23: 587~590, 2000

- 5) Kim DK, Lim SW, Lee S, et al : Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *NeuroReport* 11 : 215~219, 2000
- 6) Yoshida K, Ito K, Sato K, et al : Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26 : 383~386, 2002
- 7) Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, et al : Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry* 7 : 1115~1119, 2002
- 8) Nakamura M, Ueno S, Sano A, et al : The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 5 : 32~38, 2000
- 9) Sakai K, Nakamura M, Ueno S, et al : The silencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions. *Neurosci Lett* 327 : 13~16, 2002
- 10) Lesch KP, Balling U, Gross J, et al : Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm* 95 : 157~162, 1994
- 11) Ito K, Yoshida K, Sato K, et al : A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene does not affect the antidepressant response to fluvoxamine. *Psychiatry Res* 111 : 235~239, 2002
- 12) Takahashi H, Yoshida K, Ito K, et al : No association between the serotonergic polymorphisms and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 12 : 477~481, 2002
- 13) Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, et al : Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluvoxamine treatment. *Biol Psychiatry* 54 : 879~883, 2003
- 14) Minov C, Baghai TC, Schule C, et al : Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms : lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 303 : 119~122, 2001
- 15) Sato K, Yoshida K, Takahashi H, et al : Association between -1438G/A promoter polymorphism in the 5-HT (2A) receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 46 : 136~140, 2002
- 16) Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, et al : Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 160 : 1830~1835, 2003
- 17) Yoshida K, Naito S, Takahashi H, et al : Monoamine oxidase A gene polymorphism, 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism and incidence of nausea induced by fluvoxamine. *Neuropsychobiology* 43 : 10~13, 2003
- 18) Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, et al : The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry* 56 : 406~410, 2004
- 19) 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 : 283~286, 2004
- 20) Kawanishi Y, Harada S, Tachikawa H, et al : Novel mutations in the promoter and coding region of the human 5-HT_{1A} receptor gene and association analysis in schizophrenia. *Am J Med Genet* 81 : 434~439, 1998
- 21) Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H, et al : Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms. *Am J Psychiatry* 161 : 1575~1580, 2004
- 22) Yoshida K, Naito S, Takahashi H, et al : Monoamine oxidase : A gene polymorphism, tryptophan hydroxylase gene polymorphism and antidepressant response to fluvoxamine in Japanese patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26 : 1279~1283, 2002
- 23) Sawamura K, Suzuki Y, Someya T : Effect of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 60 : 553~557, 2004
- 24) Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, et al : Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology* 167 : 443~448, 2003
- 25) Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, et al : CYP2D6 genotype : impact on adverse effect and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 75 : 386~393, 2004

卒後臨床研修で習得すべき精神科薬物療法

鈴木雄太郎*, 染矢俊幸*

抄録 卒後臨床研修制度がスタートして約1年が経過しようとしているが, 研修内容についてはいまだに試行錯誤の状況が続いている。ほとんどの研修医が将来, 他科へ進むという現実を考慮すると, 臨床研修では「他科でも必要な精神科における最低限の知識や技術」を教育しなければいけないと考えられる。精神科の臨床研修期間は1~3カ月と短いため, 研修内容を吟味することが大切である。本稿では他科でも診察する可能性の高いうつ病, パニック障害などの不安障害, 睡眠障害, せん妄・痴呆などについての教育が卒後臨床研修で重視されなければいけないと考え, これら疾患の薬物療法について最低限教育しなければいけないと思われる内容を検討した。 精神科臨床サービス 5:82-86,2005

キーワード: 卒後臨床研修, 薬物療法, うつ病, 不安障害

はじめに

卒後臨床研修がスタートしたばかりであるが, 最大でも3カ月という短い期間の中で何を教えるべきかについては試行錯誤の段階ではないかと思われる。ほとんどの研修医が将来精神科以外の科を選択するため, 臨床研修では「他科でも必要となる精神科における最低限の知識や技術」を教育しなければいけないと考えられる。薬物療法はもちろん, 一般に治療は明確な診断がなされた上に行われるものでなければいけない。尾崎の総説では, 「診断と評価の能力を身につけることが, 精神科薬物療法習得の絶対条件である」⁴⁾と指摘されている。診断学を十分勉強しないで, 薬物療法を行うことは非常に危険ですらある。しかし1~3カ月という短い期間で精神科診断学を体系的

に伝えることはほとんど不可能である。こうした制約があるため, 実際現場でも, 「何を教えられるの?」といった半ば諦めた意見も耳にする。臨床研修の場は多くの研修医にとって, 精神科を学ぶ最後の機会であることを考えると, これまでの新人教育を見直してより密度の濃いものになければいけない。本稿では「臨床研修で教えるべき他科で必要な最低限の精神科薬物療法」について多少私見を交えながら, 問題点などを含めて考察する。

診断と薬物療法

精神科で最低限教えるべき疾患とはどのようなものだろう。うつ病については, その高い有病率や患者の多くが精神科以外で治療されているという事実を考えると, 診断も含めて十分な教育が望まれていることに異論はないだろう。これと同様に他科を受診する可能性の高いパニック障害などの不安障害や睡眠障害についてもある程度の知識

すずき ゆうたろう, そめや としゆき

*新潟大学大学院医学総合研究科精神医学分野

[〒951-8510 新潟県新潟市旭町通一番町757]

が必要となる。また、せん妄、躁うつ病の躁病相及び痴呆にみられる急性興奮状態への対応も熟知しておくべきであろう。一方、臨床研修において統合失調症の薬物療法は重要な位置を占めないと考えられる。精神運動興奮の鎮静は別として、抗精神病薬による治療は精神科医に任せるべきである。抗精神病薬には比較的出現頻度の高い重篤な副作用がいくつかあるうえ、治療導入時の十分な患者及び家族教育が予後にも大きな影響を与えると報告されている。また、本疾患の維持療法においては様々な心理社会的アプローチの併用が必要となり、薬物療法もこうした併用療法との兼ね合いの中で検討されるべきである。従って、統合失調症の薬物療法を単独で教育することはむしろ有害ではないかとすら思われる。これまで精神科の新人教育では重要な位置を占めていた統合失調症であるが、臨床研修においては後述する程度の知識の習得で十分と考えている。同様に小児精神疾患、摂食障害やパーソナリティ障害の治療についても臨床研修で十分教育する時間はないであろうし、そうした診断概念が存在することを教え、患者に専門医を受診するように働きかけるよう指導することが大切である。

上述のように臨床研修においては、うつ病、パニック障害を主体とした不安障害、睡眠障害、せん妄・痴呆の問題行動、及び統合失調症や躁病などでみられる精神運動興奮に対する薬物療法について十分な指導が行われるべきである。次の項では、疾患毎に必要な最低限伝えるべき薬物療法と、更に精神科で注意しなければいけない薬物相互作用について論じたい。

うつ病の治療

1. 薬剤の選択

抗うつ薬はその作用機序に基づいて、従来から用いられている三環系抗うつ薬 (TCA)、新しい世代の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) などに分類される。うつ

病の薬物療法において第一選択となるのは SSRI に属する fluvoxamine か paroxetine、もしくは国内で唯一 SNRI に属する milnacipran である。これら新世代の薬剤は従来の抗うつ薬と比べて、抗うつ効果は同等であるが副作用や大量服薬時の安全性の面で勝っている。TCA では抗ヒスタミン作用による眠気・鎮静作用や抗コリン作用による口渇・便秘、SSRI では嘔気など消化器症状の副作用が高頻度である。安全性に勝る SSRI だが、頻度は低いもののセロトニン症候群という重篤な副作用が出現する場合もあり、注意が必要である。抗うつ効果については「重症のうつ病に対して SSRI は効きにくい」という報告もあるが、この点は意見がわかれており、現時点では重症例に対しても安全性を無視してまで SSRI を第一選択からはずす理由はないと考えられている³⁾。うつ病患者が投与された抗うつ薬に反応する確率はどの抗うつ薬も同等であり、60%程度と報告されている。第一選択の抗うつ薬に患者が反応しなかった場合には従来の TCA なども選択肢にいて、抗うつ薬を変更すべきである。理論的には第一選択薬とは異なるタイプの薬剤を選ぶべきであるが、SSRI 同士の置き換えでもかなりの患者が反応するという報告があり、明確な根拠はない。種類の異なる薬物を試しても効果が得られない症例については、専門医への相談が必要である。いずれにしろ、「作用機序の異なる抗うつ薬があるものの、現時点では抗うつ効果の違いから薬剤選択を行うことは出来ず、選択基準は副作用の違いだけである」ということである。

2. 抗うつ薬の用量と投与期間

用量・投与期間で最も注意すべきは「十分量を十分な期間」投与することである。十分量とは国内で定められた範囲内の最高用量を意味し、十分な期間とは10~14日間を意味する。もちろんこれは原則であり、副作用が顕著で増量できない症例や、強い希死念慮の存在などで临床上2週間も待てない場合もある上、「抗うつ薬増量後1週間で症状に全く変化がなければ、それ以上観察し

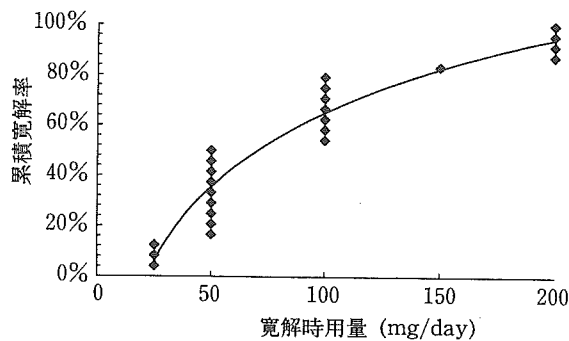


図1 Fluvoxamineの用量と臨床効果との関係

ても無意味である」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¹⁾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®)
ゾルピデム (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 (ドラール®)
		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ため、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す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

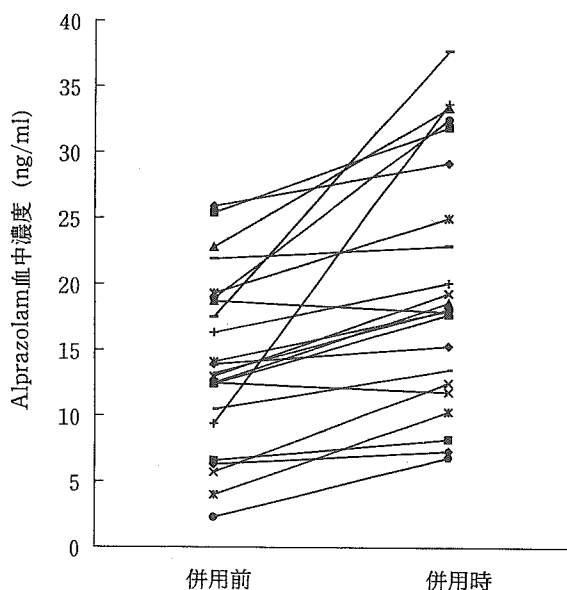


図3 Fluvoxamineの併用がalprazolam血中濃度に与える影響

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). 明治製菓株式会社社内資料, 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.

新藤 雅延* 澤村 一司** 染矢 俊幸**

*新潟大学医歯学総合病院

**新潟大学大学院医歯学総合研究科

精神医学分野

Q Serotonin dopamine antagonist (SDA) は耐糖能にどの程度影響を与えるか？

A Arneson による chlorpromazine に関連した高血糖の報告¹⁾以降、統合失調症患者の抗精神病薬による耐糖能異常が指摘されてきた¹⁰⁾。最近是非定型抗精神病薬と耐糖能異常との関連が注目されているが、非定型抗精神病薬の中で耐糖能異常の報告が最も多いのは clozapine (CLZ)、次いで olanzapine (OLZ) であり¹³⁾、SDA などの他の非定型抗精神病薬における耐糖能異常の報告は相対的に少ない⁵⁾。

SDA が耐糖能へ及ぼす影響として、risperidone (RIS) に関連した高血糖、糖尿病の報告^{4,15)}がある一方で、糖尿病を併発している統合失調症患者に RIS を投与しても問題がなかったという報告^{8,9,16)}もある。また Sernyak らは RIS を含めた抗精神病薬における糖尿病有病率の比較をおこなっている。彼らは V. A. Hospital の大規模な管理データを利用し、非定型抗精神病薬を投与された 22,648 名 (OLZ: 48.4%, RIS: 43.7%, CLZ: 5.3%, quetiapine (QTP): 4.2%) と、定型抗精神病薬を投与された 15,984 名の統合失調症患者との間で年齢を一致させた上で糖尿病有病率の比較をおこなった。その結果、定型抗精神病薬群に比べ CLZ, OLZ, QTP 群ではいずれも糖尿病の有病率が有意に高いが、RIS 群との間では有意差を認めなかったと報告している¹⁴⁾。Henderson らは Body mass index (BMI) でマッチングした長期治療群に経静脈糖負荷試験をおこない、CLZ および OLZ 群は RIS 群よりも負荷後血糖値が高かったという結果を得ている⁶⁾。Newcomer らは CLZ, OLZ, RIS, 定型抗精神病薬をそれぞれ服

用中の統合失調症患者 48 名と健常被験者 31 名に対して経口糖負荷試験を施行した。RIS 群では健常対照群との比較において有意に血糖値が高かったのに対して、定型抗精神病薬群と健常群との比較では血糖値に有意差を認めなかったという。一方 CLZ 群は健常対照群と定型抗精神病薬群の双方に比し血糖値が有意に高く、OLZ 群も同様の結果であった¹¹⁾。

Perospirone は我が国で開発された SDA であるが、臨床データが限られており、これまでのところ耐糖能異常をきたしたという報告はない¹³⁾。

非定型抗精神病薬による耐糖能異常の機序としては①統合失調症患者に元来認められることの多いインスリン感受性の低下、②非定型抗精神病薬のセロトニン 5-HT_{1A} 受容体拮抗作用による膵β細胞からのインスリン分泌減少、③非定型抗精神病薬の 5-HT 受容体に対する効果 (特に 5-HT_{2A} と 5-HT_{2C} によるグルコースのホメオスターシスに対する影響)、④体重増加 (ヒスタミン H₁拮抗作用や、5-HT_{2A/2C} 拮抗作用の影響による肥満と脂肪組織量の増大) によるインスリンの抵抗性増大などが挙げられている^{3,7,13,16)}。RIS は主としてドーパミン D₂受容体および 5-HT_{2A} 受容体への結合親和性が高いが、CLZ や OLZ は、それに加えて 5-HT_{1A/2C} や H₁受容体への結合親和性も高い。特に上記②～④に関しては、このような各薬剤の受容体親和性の違いが、CLZ, OLZ に比べ RIS による耐糖能異常の頻度が少ないことに関係していると推測される。

最近の知見によると、Dwyer らにより CLZ, OLZ, QTP, RIS はいずれも haloperidol に比べ、脳内に存在する糖輸送担体蛋白である glucose transporter (GLUT) 1 と GLUT 3 と結合しやすく、結果として糖の細胞内への取り込みを阻害し高血糖を示すことが示唆されている^{2,3)}。CLZ と OLZ は脂肪親和性が非常に高く、細胞内蛋白である GLUT と結合しやすい。これに対し RIS は比較的脂肪親和性が低く、この違いが各薬剤の糖輸送障害の程度の差に影響している¹²⁾と考えられている。

結 論

以上のように、SDAが耐糖能に及ぼす影響はCLZやOLZと比較すると小さいものの、定型薬と同程度の影響はあるといえる。したがってSDAを統合失調症患者、特に肥満や糖尿病の家族歴・既往歴のような糖尿病の危険因子を持つ患者に用いる際は、十分な注意が必要である。

文 献

- 1) Arneson, G. A. : Phenothiazine derivatives and glucose metabolism. *J. Neuropsychiatry*, 5 : 181-185, 1964.
- 2) Dwyer, D. S., Donohoe, D. : Induction of hyperglycemia in mice with atypical antipsychotic drugs that inhibit glucose uptake. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 75 : 255-260, 2003.
- 3) Dwyer, D. S., Lu, X. H., Bradley, R. : Cytotoxicity of conventional and atypical antipsychotic drugs in relation to glucose metabolism. *Brain Res.*, 971 : 31-39, 2003.
- 4) Griffiths, J. and Springuel, P. : Atypical antipsychotics : impaired glucose metabolism. *CMAJ*, 165 : 943-945, 947-949, 2001.
- 5) Haupt, D. W., Newcomer, J. W. : 非定型抗精神病薬と耐糖能障害(翻訳:藤井康男, 三澤史斉). *臨床精神薬理*, 5 : 1063-1082, 2002.
- 6) Henderson, D. C., Cagliero, E., Borbs, C. P. et al. : Atypical antipsychotic agents and glucose metabolism : Bergman's MINMOD Analysis. NCDEU meeting, 2000.
- 7) Lindenmayer, J. P., Nathan, A. M., Smith, R. C. : Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry*, 62(suppl. 23) : 30-38, 2001.
- 8) Madhusoodanan, S., Brenner, R., Araujo, L. et al. : Efficacy of risperidone treatment for psychoses associated with schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or senile dementia in 11 geriatric patients : a case series. *J. Clin. Psychiatry*, 56 : 514-518, 1995.
- 9) Melamed, Y., Mazeh, D. and Elizur, A. : Risperidone treatment for a patient suffering from schizophrenia and IDDM[letter]. *Can. J. Psychiatry*, 43 : 956, 1998.
- 10) Mir, S., Taylor, D. : Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 16 : 63-73, 2001.
- 11) Newcomer, J. W., Haupt, D. W., Fucetola, R. et al. : Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 59 : 337-345, 2002.
- 12) Newcomer, J. W. : 精神病の薬物治療と糖代謝不全, 糖尿病, 体重増加(監訳:青葉安里). *臨床精神薬理*, 5 : 911-925, 2002.
- 13) 岡田 俊 : 新規抗精神病薬と耐糖能異常. *臨床精神薬理*, 5 : 1405-1412, 2002.
- 14) Sernyak, M. J., Leslie, D. L., Alarcon, R. D. et al. : Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 159 : 561-566, 2002.
- 15) Wirshing, D. A., Pierre, J. M., Eyeler, J. et al. : Risperidone-associated new-onset diabetes. *Biol. Psychiatry*, 50 : 148-149, 2001.
- 16) Wirshing, D. A., Spellberg, B. J., Erhart, S. M. et al. : Novel antipsychotics and new onset diabetes. *Biol. Psychiatry*, 44 : 778-783, 1998.

治療薬開発の現状と見通し

はじめに

一九五二年にフランスのドレー (Drey, 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こ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な

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

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い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) などにはセロトニン・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-HT_{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、MARTA (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MARTAとともに、D₂受容体への「高選択性」とはわれず、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「急速解離仮説 (fast dissociation 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 (Melzer, 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」にとられずに、D₂受容体遮断作用の適正化を求め流れるつながるのかもしれない⁽³⁾。

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-4392 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薬、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 activity) 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