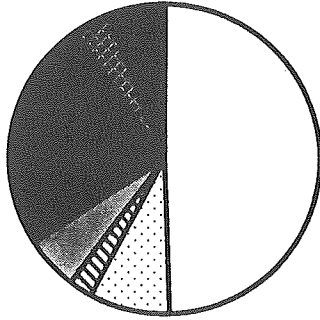


- 6 ; 1095-1099, 2003.
- 7) 奈良康, 高橋誠, 村竹辰之 他 : 顕著な解  
体症状にバルプロ酸が有効であった分裂  
感情障害の1例. 臨床精神薬理, 5; 653-657,  
2002.
- 8) 布川綾子, 村山賢一, 染矢俊幸 : 気分安定  
薬の使用に難渋した晩発性双極Ⅱ型障害  
の1例. 臨床精神薬理, 5; 1001-1004, 2002.
- 9) 小河原克人, 塩入俊樹, 染矢俊幸 : 低用量  
の risperidone により陽性・陰性両症状が  
著明に改善した統合失調症初回エピソード  
の1例. 臨床精神薬理, 6; 133-137, 2003.
- 10) 大沼悌一 : 精神症状をもつてんかんの  
治療. 精神科治療学, 2; 553-560, 1987.
- 11) 坂井美和子, 坂戸薫, 染矢俊幸 : せん  
妄の消退とともに躁症状の改善をみた双  
極Ⅰ型障害の一例. 臨床精神薬理, 2 ;  
1275-1278, 1999.
- 12) 信田慶太, 村竹辰之, 染矢俊幸 : 種々  
の要因で服薬コンプライアンスに問題が

- 生じた精神分裂病の1例．臨床精神薬理，  
5；1355-1359，2002．
- 13) 新藤雅延，村山賢一，染矢俊幸：  
Olanzapine が著効し単剤投与可能となっ  
た統合失調症初発エピソードの1例．臨床  
精神薬理，6；955-958，2003．
- 14) 橘輝，豊岡和彦，染矢俊幸：  
Clomipramine 効果判定に難渋したうつ病  
性昏迷の1例．臨床精神薬理，6；253-257，  
2003．
- 15) 田島治：非定型抗精神病薬の現状と切  
り替えの方法．臨床精神薬理，7；1483-1494，  
2004．
- 16) 高橋 誠，高橋三郎，染矢俊幸：DSM  
診断はどこまで受け入れられたか？．精神  
医学，43；831-839，2001．
- 17) 田村立，細木俊宏，染矢俊幸：アルコ  
ール依存に併発した双極Ⅰ型障害の1例．  
臨床精神薬理，6；515-518，2003．
- 18) 宇都宮健輔，小嶋秀幹，池村直美 他：

- CNS ループスによるせん妄状態が遷延した 1 例. 臨床精神薬理, 7; 1853-1857, 2004.
- 19) 和田健, 佐々木高伸, 吉村靖司 他 :  
Loxoprofen の併用に気づかれず, 軽度意識障害が遷延したりチウム中毒の一例. 精神科治療学, 19; 1249-1253, 2004.
- 20) 渡部雄一郎, 塩入俊樹, 染矢俊幸 : 再発をくり返す双極 I 型障害の 1 症例 ; lithium 維持療法の困難さについて. 臨床精神薬理, 2; 1411-1416, 1999.
- 21) 山本美子, 上村誠, 南雲智子 他 : 抗精神病薬によって誘発された不機嫌、易怒性、拒絶. 臨床精神薬理, 1; 1205-1208, 1998.
- 22) 横山裕一, 阿部美紀, 塩入俊樹 他 : 初回躁病エピソードによる入院が長期化した双極 I 型障害の 1 例. 臨床精神薬理, 7; 1553-1558, 2004.

図 1998-2004年のわが国  
関連した症例報告の集



- 単剤奏効(147)
- ▨ 併用成功(25)
- ▩ 単剤化成功(8)
- ▧ 診断・治療難渋(16)
- 単剤副作用(73)
- ▣ 併用副作用(12)
- 置換・中止副作用(17)

年齢	性別	診断	難渋した点	反省点	文献
19	男	統合失調症	抑うつ症状と陰性症状の鑑別	思春期症例における診断・治療の難しさ	9
59	女	統合失調症	オランザピン抵抗性の人物誤認妄想	適切な精神療法的配慮の必要性	2
39	女	統合失調症	服薬コンプライアンス低下による再入院	コンプライアンス低下の要因分析と対処の必要性	12
38	男	双極Ⅰ型障害	服薬コンプライアンス不良による躁病相の反復	患者側の服薬心理の理解と心理教育の必要性	20
19	女	双極Ⅰ型障害	抗精神病薬による過鎮静と入院の長期化	速やかな気分安定薬の効果判定の必要性	22
61	男	躁うつ病	カプグラ現象を伴う躁うつ混合状態の診断	老年期躁症状と脳器質性疾患との鑑別の重要性	3
39	男	双極Ⅰ型障害	抗精神病薬によるせん妄と躁状態の鑑別	症候学的基礎を身につけた入念な症例観察の必要性	11
39	男	双極Ⅰ型障害 アルコール依存	入院後の断酒教育不足による外泊中の飲酒	十分な病歴聴取と心理社会的アプローチの必要性	17
51	女	双極Ⅱ型障害	気分安定薬の副作用による治療難渋	副作用の原因薬剤特定の重要性	8
66	男	軽躁状態	リチウム中毒による軽度意識障害の遷延	併用薬剤による薬物相互作用への注意の必要性	19
59	女	うつ病性昏迷	クロミプラミン点滴静注による入院の長期化	電気けいれん療法適応の適切な判断	14
60	女	失調感情障害	診断難渋による入院の長期化	縦断的経過に基づく鑑別診断の重要性	7
49	女	軽度精神遅滞 難聴	言語性幻聴に対する薬物療法	抗精神病薬投与によるparadox反応の存在	5
29	女	CNS ループス	せん妄状態の遷延	せん妄診断のための評価尺度使用の必要性	18
79	男	血管性痴呆	抗精神病薬継続投与による精神状態の悪化	老年期幻覚妄想の鑑別、軽度痴呆の診断の重要性	21
76	女	うつ病 アルツハイマー 型痴呆	せん妄との鑑別および薬剤選択	老年期精神障害における痴呆合併の評価の必要性	4

表 診断・治療難渋例の要約

長谷川直哉\* 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 難治性うつ病に対して抗うつ薬と非定型抗精神病薬の併用は有効か？

A 大うつ病性エピソードの患者において、最初の抗うつ薬治療によって寛解に達するのは全体の半数以下であり、3分の1は慢性の経過に移行するといわれている<sup>7)</sup>。以前から精神病症状を伴ううつ病に対して抗精神病薬が併用されることがあったが、近年、抗うつ薬に対して反応しない、いわゆる難治性うつ病の薬物治療においても、抗うつ薬と非定型抗精神病薬の併用療法の有効性がいくつか報告されている。

Ostroff らは、中～高用量の SSRI を 2～16 週間続けても反応しなかった大うつ病性障害の患者 8 名に対して、fluoxetine 20～40mg/日または paroxetine 10～30mg/日 と risperidone 0.5mg～1.0 mg/日の併用療法をおこなった。その結果、全例が 1 週間以内に Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) の総得点において 75% 以上の減少という寛解に至り、このうち 7 人は 3 ヶ月後も寛解状態が維持できたと報告している<sup>8)</sup>。Risperidone は低用量では強力なセロトニン (5-HT) 2A 受容体遮断作用をもち、相対的に 5-HT<sub>1A</sub> 受容体と相反する作用をもつ 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の作用を増強させるといわれている<sup>2, 9)</sup>。すなわち risperidone は 5-HT<sub>2A</sub> 受容体遮断薬であると同時に、機能的には 5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動薬であると考えられる<sup>10)</sup>。したがって低用量の risperidone と SSRI の併用による 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の増強作用が、抗うつ効果を増強させるのかもしれない<sup>10)</sup>。しかし近年、5-HT<sub>1A</sub> 拮抗薬である pindolol と抗うつ薬の

併用により、抗うつ効果が増強されるという報告<sup>8)</sup>もあり、5-HT<sub>1A</sub> の抗うつ効果増強作用との関連については今後の検討が必要である。

Shelton らは、十分な用量の fluoxetine による 6 週間の治療と他の抗うつ薬による 4 週間の薬物療法に反応しなかった 28 名のうつ病患者に対し、fluoxetine と olanzapine の併用療法、fluoxetine、olanzapine の単剤療法をそれぞれ無作為に投与し、8 週間後に臨床効果の比較をおこなった。彼らによると、Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) の総得点で 50% 以上の改善が認められた症例は、併用療法群では 60% であったのに対して、olanzapine 単剤群では 0%、fluoxetine 単剤群では 10% であったという<sup>9)</sup>。Cory らは 560 名のうつ病性障害患者に対して fluoxetine と olanzapine の併用療法をおこない、560 名中 145 名の治療抵抗性患者における反応率、寛解率、再発率はそれぞれ 53%、44%、25% であったと報告している<sup>3)</sup>。ラットを用いた動物実験においては、前頭前野皮質の dopamine、norepinephrine 濃度は fluoxetine 単剤時と比較して、olanzapine と fluoxetine の併用時に、より高い上昇を示したと報告されている<sup>11)</sup>。したがって olanzapine の併用が、dopamine、norepinephrine 濃度の上昇をもたらすことにより fluoxetine の抗うつ効果を増強しているのかもしれない。

Ziprasidone に関する報告は現時点では限られている。Papakostas らは、SSRI に充分反応しなかった 20 名のうつ病性患者に対して ziprasidone の追加投与をおこなったところ、20 名中 13 名 (65%) が 6 週間継続投与可能であり、6 週時に HAM-D 総得点 (17 項目) で 50% 以上の改善を示した症例は 8 名であったという<sup>6)</sup>。

Barbee らは、治療抵抗性のうつ病性障害患者に対する olanzapine、risperidone、quetiapine、ziprasidone の併用療法の有効性を後方視的に比較検討している。その結果、Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) において改善を認めた症例は 49 名中 32 名 (65%) で、個々の薬剤の反応率は olanzapine 57% (21/37)、risperidone 50% (7/14)、quetiapine 33% (6/18)、ziprasidone 10% (1/10) であり、薬剤間で有意差は認

められなかった。しかし Global Assessment of Functioning (GAF) での比較では olanzapine 群 ( $p < .001$ ) と risperidone 群 ( $p = .047$ ) において有意に高い改善率を示したと報告している<sup>1)</sup>。

以上のことから、難知性うつ病に対して非定型抗精神病薬と抗うつ薬の併用療法が有効である可能性が考えられるが、その作用機序についてはいまだ不明な点が多い。また併用療法の安全性については十分に検討されておらず、電気けいれん療法や lithium, 甲状腺薬などの併用療法との比較はおこなわれていないため、今後さらなる検討が必要である。

#### 文 献

- 1) Barbee, J. G., Conrad, E. J., Jamhour, N. J.: The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 65(7): 975-981, 2004.
- 2) Borison, R. L., Pathiraja, A. P., Diamond, B. I. et al.: Risperidone: Clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.*, 28: 213-218, 1992.
- 3) Corya, S. A., Andersen, S. W., Detke, H. C. et al.: Long-term antidepressant efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination: a 76-week open-label study. *J. Clin. Psychiatry*, 64(11): 1349-1356, 2003.
- 4) Lukoski, J. M., Aghajanian, G. . K.: Effects of ketanserin on neuronal responses to serotonin in the prefrontal cortex, lateral geniculate, and dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacology*, 24: 265-273, 1985.
- 5) Ostroff, R., Nelson, J. C.: Risperidone augmentation of SSRIs in major depression. *J. Clin. Psychiatry*, 50: 256-259, 1999.
- 6) Papakostas, G. I., Petersen, T. J., Nierenberg, A. A. et al.: Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 65(2): 217-221, 2004.
- 7) Pridmore, S., Turnier-Shea, Y.: Medication options in the treatment of treatment-resistant depression. *Aust. NZ J. Psychiatry*, 38(4): 219-225, 2004.
- 8) Segrave, R., Nathan, P. J.: Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: Accounting for the variability of results of placebo-controlled double-blind studies in patients with major depression. *Hum. Psychopharmacol.*, 20(3): 163-174, 2005.
- 9) Shelton, R. C., Tollefson, G. D., Tohen, M. et al.: A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am. J. Psychiatry*, 58: 131-134, 2001.
- 10) Trivedi, M. H.: Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon. *Ann. Clin. Psychiatry*, 15(1): 59-70, 2003.
- 11) Zhang, W., Perry, K. W., Wong, D. T. et al.: Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 23: 250-262, 2000.

須貝 拓朗 澤村 一司 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

Q 非定型抗精神病薬は高齢者に用いた場合に致死率を上昇させるか？

A 非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比較して重篤な副作用をきたしにくく、高齢者においても安全性が高いと考えられてきたことから、これまでアルツハイマー病（以下AD）や脳血管性痴呆などの認知症における認知機能または幻覚・妄想、攻撃性・焦燥などに対しても比較的頻繁に用いられてきたように思われる。しかし米国食品医薬品局（FDA）が先頃、非定型抗精神病薬が高齢者の死亡率を増加させると報告し、非定型抗精神病薬が行動障害を伴う認知症の高齢患者に対して適応外の使用であることが再認識されるとともに、その安全性が疑問視されるようになった。

FDAの報告によると、行動障害を伴う認知症の高齢患者に対して risperidone (RIS), olanzapine (OLZ), quetiapine (QTP), aripiprazole (APZ; 国内未発売) のプラセボ対照臨床試験を行ったところ、これらの薬剤投与群の死亡率が約4.6%と、プラセボ投与群の約2.6%に対して約1.6~1.7倍であったという。また実際の死亡原因の詳細は不明であるが、心不全または突然死の類の心臓関連死、もしくは感染症（肺炎）が多く認められたという。

これに加えて、非定型抗精神病薬を高齢者に使用した場合の実際の死亡例についてもいくつかの報告がなされている。行動障害を有するAD患者に対してOLZを用いたプラセボ臨床試験においては、経過中または試験終了後30日以内に死亡した症例が計17例（OLZ内服群15例：プラセボ群2例）あり、OLZ内服群のうち1例は試験参加医師によって死亡原因にOLZとの因果関係が確

認されたとしているが、その詳細については報告されていない<sup>2)</sup>。またRISの痴呆の攻撃性・焦燥や精神症状に対する有効性を検討したプラセボ臨床試験では、経過中にRIS内服群で5例の脳血管障害と1例のTIA（一過性脳虚血発作）を認め、RIS内服群の3.6%、プラセボ内服群2.4%が主として脳血管障害や肺炎により死亡したと報告されている<sup>3)</sup>。しかしその後の検討の結果では、RISと脳血管障害発症との間に明らかな関連は認められなかった。またTariotらは、65歳以上の高齢者184名を対象としたQTPの長期間の臨床試験において、死亡原因とQTPとの間に明確な関連は認められなかったものの、経過中に心筋梗塞や肺炎などで死亡した症例が6名確認されたと報告している<sup>4)</sup>。しかしAPZについては文献上関連を示唆された致死的な有害事象が認められたとする報告はなく、プラセボやRISと比較した臨床試験では心血管系などに対する有害事象は少ないといわれている<sup>4,7)</sup>。

以上のことから、非定型抗精神病薬が高齢者の死亡率を上昇させる、あるいは致死的な有害事象を発生させる可能性は少なくとも否定できず、高齢者に対するこれらの薬剤の使用は最小限度にとどめるべきこと、やむを得ず使用する場合には有用性と安全性に関する十分な検討が必要であるといえよう。

一方、定型抗精神病薬については、プラセボとの比較対照試験において死亡率が高いという報告はなく<sup>5)</sup>、定型抗精神病薬の死亡率を非定型抗精神病薬と比較した報告も認められない。しかし定型抗精神病薬に関しても、高齢で認知症を有する患者において、脳血管障害の発症リスクが非定型抗精神病薬と同等であったという報告<sup>3)</sup>や、非定型抗精神病薬よりも心室性不整脈や心停止の発症リスクが高いという報告<sup>6)</sup>があることから、定型抗精神病薬が、非定型抗精神病薬と比較して安全という証拠もなく、同等以上に死亡率を上昇させるという可能性も否定できない。したがって定型抗精神病薬においても同様に、高齢者における使用は十分慎重に考慮されるべきである。



## ま と め

最近のFDAによる報告で、非定型抗精神病薬が認知症を伴う高齢者に対して用いられた場合に、死亡率を上昇させる可能性が示唆された。このことは非定型抗精神病薬の高齢者に対する安易な使用に対して注意を喚起するという意味で重要である。一方、決して非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬との死亡率について比較が行われたわけではないことも注意する必要がある。

抗精神病薬の使用が必要かつ有用である高齢患者は少なからず存在する。そうした患者に対して抗精神病薬を使用する際には、これらの薬剤が高齢者の死亡率を上昇させる危険性があることも十分認識し、そのうえで薬物治療の利益・不利益に関する的確な判断が必要である。

## 文 献

- 1) Brodaty, H., Ames, D., Snowden, J. : A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J. Clin. Psychiatry*, 64(2) : 134-143, 2003.
- 2) De Deyn, P. P., Carrasco, M. M., Deberdt, W. et al. : Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 19 : 115-126, 2004.
- 3) Gill, S. S., Rochon, P. A., Herrmann, N. et al. : Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke : population based retrospective cohort study. *BMJ*, 330(26) : 445-448, 2005.
- 4) Kane, J. M., Carson, W. H., Saha, A. R. et al. : Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 63(9) : 763-771, 2002.
- 5) 国際老年精神医学会(日本老年精神医学会監訳) : 痴呆の行動と心理症状. pp. 127-145, アルタ出版, 東京, 2005.
- 6) Liperoti, R., Gambassi, G., Lapane, K. L. et al. : Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Arch. Intern. Med.*, 165(6) : 696-701, 2005.
- 7) Potkin, S. G., Saha, A. R., Kujawa, M. J. et al. : Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60 : 681-690, 2003.
- 8) Tariot, P. N., Salzman, C., Yeung, P. P. et al. : Long-term use of QTP in elderly patients with psychotic disorders. *Clin. Ther.*, 22 : 1068-1084, 2000.

# 新規抗精神病薬の相互作用

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 \*教授

## はじめに

わが国の統合失調症に対する薬物療法は、長年にわたりハロペリドールなどの定型抗精神病薬が使用されてきたが、定型抗精神病薬に比べて薬原性錐体外路症状の発現が少ないなどのメリットを持つ新規抗精神病薬（リスベリドン、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン）が近年は第1選択薬となっている。しかし、新規抗精神病薬にも薬原性錐体外路症状がないわけではなく、さらに高プロラクチン血症、心伝導系への影響（QT延長）、耐糖能異常、脂質代謝異常などの副作用は依然として出現する可能性がある。

新規抗精神病薬単剤では精神症状を十分にコントロールできない症例に対して抗うつ薬や気分安定薬を併用する場面や、新規抗精神病薬内服中の患者の身体合併症を治療するために精神科治療薬以外の薬剤を併用する場面には、日常臨床で頻繁に遭遇する。このような場面では、新規抗精神病薬と併用薬との間

の薬物相互作用に注意しなければならない。

欧米では抗精神病薬を2種類以上併用する多剤併用療法に科学的根拠がないだけでなく、有害であると認識されているにもかかわらず、わが国では多剤併用療法が根強く続いていることは非常に残念なことである。しかし多剤併用療法が実際に広く行われている以上、抗精神病薬同士の薬物相互作用も無視できない。

薬物動態学的相互作用とは、薬物の吸収、代謝、分布、排泄のいずれかの段階で薬物同士が影響し合い薬物の血中濃度の変動が引き起こされることを言う。薬物動態学的相互作用を考える上で最も大切なのは、代謝過程における相互作用である。新規抗精神病薬の代謝にはさまざまな薬物代謝酵素が関与するが、最も重要な酵素は肝ミクロソーム中に存在するチトクロムP450（CYP）である。

本稿では個々の新規抗精神病薬について各論を述べるが、これまでに知られている知見がすべてではなく、薬剤を2種類以上併用する場合は何らかの薬物相互作用が起きている

表1 ● 新規抗精神病薬の代謝と主要CYP分子種の寄与度

	CYP1A2	CYP2C	CYP2D6	CYP3A4
リスベリドン	-	-	++++	++
オランザピン	++	-	+	-
クエチアピン	-	-	-	+++
ペロスピロン	-	-	±	+++

(文献1)より引用)

ことが考えられるため、各新規抗精神病薬の代謝に関与するCYPを示した表1<sup>1)</sup>と、各CYPの阻害剤および誘導剤となり得る代表的な薬剤をまとめた表2<sup>2)</sup>を、実際の臨床場面で新規抗精神病薬の薬物動態学的相互作用を考える上で参考にさせていただきたい。

## 新規抗精神病薬と薬物動態学的相互作用

### 1 リスペリドン

リスペリドンは肝においてすみやかに代謝され、9-水酸化リスペリドンが生成される。この過程は、肝ミクロソームを用いた *in vitro* 研究でCYP2D6とCYP3A4が関与し、CYP2D6の関与が大きいと報告されている<sup>3)</sup>。9-水酸化リスペリドンは、ドパミンレセプターとの結合性という点でリスペリドンと同等の効果を有するために、リスペリドンと9-

水酸化リスペリドンを合わせてactive moietyと称される。リスペリドンにCYP2D6またはCYP3A4の阻害剤を併用したとしても、それが血中のリスペリドンと代謝物の比に影響はするが、active moiety濃度の変化は少ないために、临床上は大きな影響がないとされてきた<sup>4)</sup>。

一方で、抗うつ薬であるSSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) のパロキセチンをリスペリドンに併用した研究では、9-水酸化リスペリドン濃度にはそれほど変化を認めないが、パロキセチンのCYP2D6阻害作用によりリスペリドン濃度が上昇し結果的にactive moietyが上昇するため、薬原性錐体外路症状の危険が高まるという報告がある<sup>5)</sup>。三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンもまたCYP2D6阻害剤として知られているが、アミトリプチリンはリスペリドンの血中濃度に大きな影響を及ぼさないという報告もある<sup>6)</sup>。

表2●主要CYP分子種の体表的な基質および阻害剤，誘導剤

CYP1A2	基質	アセトアミノフェン，アミノフィリン，カフェイン，ハロペリドール，三環系抗うつ薬，テオフィリン
	阻害剤	フルボキサミン，グレープフルーツジュース
	誘導剤	焼肉，喫煙，オメプラゾール
CYP2C	基質	バルビツレート，ジアゼパム，NSAIDs，プロプラノロール，三環系抗うつ薬，トルブタミド，ワーファリン
	阻害剤	フルボキサミン，ケトコナゾール，オメプラゾール
	誘導剤	リファンピシン
CYP2D6	基質	$\beta$ ブロッカー，コデイン，ドネペジル，デキストロメトロファン，フレカイニド，ハロペリドール，フェノチアジン系抗精神病薬，SSRIs，三環系抗うつ薬，トラマドール
	阻害剤	抗マalaria薬，パロキセチン，フェノチアジン系抗精神病薬，プロテアーゼ阻害剤（リトナビル），キニジン，三環系抗うつ薬，ヨヒンビン
	誘導剤	？
CYP3A3/4	基質	アルプラゾラム，アミオダロン，Caチャンネル拮抗剤，カルバマゼピン，シクロスポリン，ジアゼパム，ジソプラミド，エストラジオール，HMG-CoA還元酵素阻害剤，リドカイン，ロラタジン，ミダゾラム，プロゲステロン，プロパフェノン，キニジン，クエン酸シルデナフィル，三環系抗うつ薬，テストステロン，トリアゾラム，ピンブラスチン，ワーファリン，ゾルピデム
	阻害剤	抗真菌薬（ケトコナゾール），Caチャンネル拮抗剤，シメチジン，フルボキサミン，グレープフルーツジュース，マクロライド系抗生剤
	誘導剤	カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，リファンピシン，St. John's wort

(文献2)より改変引用)

カルバマゼピンはCYPの誘導剤とされているが、リスペリドンにカルバマゼピンを併用すると、リスペリドンの単剤またはバルプロ酸との併用時と比べ、リスペリドン濃度が約50%、9-水酸化リスペリドン濃度が約80%、active moiety濃度が約65%それぞれ低下するという報告がある<sup>7)</sup>。これは、カルバマゼピンがCYP3A4を誘導し、リスペリドンの代謝が亢進したためと考えられている。また、リスペリドンで治療中のCYP2D6欠損者にカルバマゼピンを併用したところ、リスペリドン、9-水酸化リスペリドン、active moiety濃度がともに著明に低下し、精神症状の増悪を認めたとという報告がある<sup>8)</sup>。この症例はCYP2D6欠損者でリスペリドンの代謝がCYP3A4に大きく依存していたために、カルバマゼピンのCYP3A4誘導により強い薬物動態学的相互作用が引き起こされたと考えられる。

HIV-1プロテアーゼ阻害剤であるリトナビルを服用中のHIV感染者にリスペリドンを使用したところ、昏睡をきたした症例<sup>9)</sup>と薬原性錐体外路症状が出現した症例<sup>10)</sup>が報告されている。これはリトナビルのCYP3A4およびCYP2D6の阻害作用により引き起こされた薬物動態学的相互作用が原因と考えられている。

## 2 オランザピン

オランザピンはさまざまな代謝経路をもつが、寄与率が高いのはUDPGT (uridine diphosphate glucuronyltransferase) が関与するグルクロン酸抱合とCYP1A2が関与するN-脱メチル化反応である<sup>11)</sup>。

SSRIであるフルボキサミンは、CYP1A2、CYP2C19、CYP3A4などの代謝酵素を阻害することが、とくにCYP1A2に対して強い阻害作用を持つことが知られている。フルボキサミン併用中にオランザピンの血中濃度が上昇

したという報告は複数存在し、いずれもCYP1A2を介した薬物動態学的相互作用と考えられている。Hiemkeらは、オランザピン(10~20mg)で治療中の8名の統合失調症にフルボキサミン100mgを併用したところ、オランザピンの平均血中濃度が31ng/mLから56ng/mLへ上昇したと報告している。

またこの研究では、フルボキサミン併用開始後1週目のフルボキサミンの平均血中濃度は48ng/mLであったが、8週目には83ng/mLに上昇したと報告しており、オランザピンがフルボキサミンの代謝を阻害する可能性があることも報告している<sup>12)</sup>。このようなオランザピン自身が他剤の代謝へ影響を及ぼすかどうか検討した研究は少ないが、オランザピンがCYP1A2で代謝されるアミノフィリン<sup>13)</sup>やCYP2D6で代謝されるイミプラミン<sup>14)</sup>の代謝に影響を与えないという報告がある。

喫煙やカルバマゼピンはCYP1A2を誘導し、オランザピンの代謝を亢進させることが知られている。Carrilloらは、オランザピンで治療を受けている喫煙群(8名)と非喫煙群(9名)の間でC:D (concentration-to-dose) ratioを比較したところ、喫煙群で非喫煙群よりも約5倍C:D ratioが低値であったと報告している<sup>15)</sup>。また、オランザピンとカルバマゼピンを併用すると、オランザピン単剤時よりも、オランザピン血中濃度が約36%低下したという報告もある<sup>16)</sup>。また、カルバマゼピン併用中に、オランザピンのグルクロン酸抱合体の血中濃度が上昇したという報告もあり<sup>17)</sup>、カルバマゼピンはCYP1A2だけでなくUDPGTの誘導も介して薬物動態学的相互作用が引き起こすと考えられている。

オランザピン10mgを内服中の健常者に、HIV-1プロテアーゼ阻害剤であるリトナビルを300~500mg追加したところ、オランザピンのAUCが53%減少、クリアランスが115%

増加したとの報告がある<sup>18)</sup>。これはリトナビルによりCYP1A2とUDPGTが誘導されたことによると考えられている。

### 3 クエチアピン

クエチアピンは主に肝臓においてCYP3A4で代謝されることが知られているため、CYP3A4を介した薬物動態学的相互作用が予測される。健常者を対象にした研究では、クエチアピンにCYP3A4の阻害剤であるケトコナゾールを併用すると、クエチアピンの最高血漿薬物濃度 $C_{max}$ が235%に、AUCが522%にそれぞれ増加したと報告している<sup>19)</sup>。

CYP3A4の誘導剤である、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、リファンピシンなどは、クエチアピンの代謝を亢進させ血中濃度を減少させることが予測される。実際の研究でも、クエチアピンにフェニトインを併用した場合、クリアランスが5倍に増加したと報告されている<sup>20)</sup>。

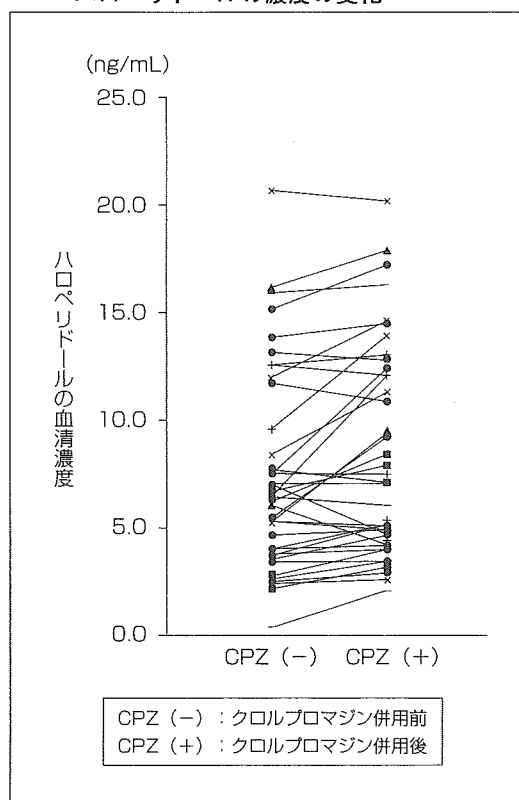
### 4 ペロスピロン

ペロスピロンの代謝には、肝ミクロソームを用いた*in vitro*研究でCYP3A4, CYP2C8, CYP2D6が関与し、CYP3A4の関与が大きいと報告されている。したがって、CYP3A4を介した薬物動態学的相互作用が予測されるが、生体内でCYP3A4の関与を示唆する報告は今のところなく、今後を検討すべき課題である。

## 薬物相互作用の発現における個体差

薬物相互作用の研究は平均値で報告されることが多いが、薬物相互作用の発現においても個体差があることがわかっている。図1は、ハロペリドールにクロルプロマジンを併用した際の血中濃度の変化を示したものである

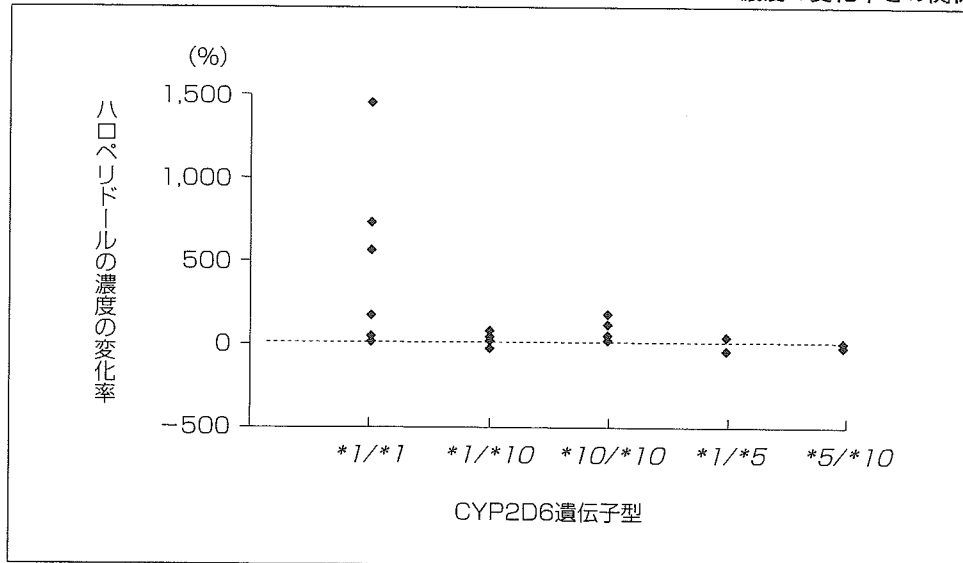
図1 ●クロルプロマジン併用前後におけるハロペリドールの濃度の変化



が、ハロペリドールの血中濃度は全体では28.5%の変化を示しているが、中には2倍以上の上昇を示している個体が存在しており、大きな個体差があることがわかる<sup>21)</sup>。この薬物相互作用は、クロルプロマジンがハロペリドールの代謝酵素であるCYP2D6を阻害したために生じたと考えられ、われわれは、CYP2D6の遺伝子多型がこうした薬物相互作用の個体差を予測する因子となる可能性が示された。

図2はCYP2D6の遺伝子型とクロルプロマジン併用前後のハロペリドール血中濃度の変化率をみたものであるが、正常な代謝活性の多型を2つ持つ遺伝子型 (\*1/\*1) と、代謝活性が消失した\*5多型を持つ遺伝子型 (\*1/\*5, \*5/\*10) を比べると、後者の方が大きな薬物

図2 ● CYP2D6遺伝子型とクロルプロマジン併用後のハロペリドール濃度の変化率との関係



相互作用を受ける個体が少ないことがわかる<sup>2)</sup>。しかしCYP遺伝子多型は薬物相互作用における個体差を生む原因の一部を説明するにすぎない。

このように2剤間での薬物相互作用の個体差が大きく、さらに併用薬剤数が増えれば薬物相互作用の影響はほとんど予測不可能である。したがって、新規抗精神病薬の使用に際しては、血液検査、心電図検査、錐体外路症状などの副作用チェックを随時行う必要があり、予測外の副作用が生じた場合はTDM (therapeutic drug monitoring) を積極的に行うべきである。

### 薬剤師へのアドバイス

薬物相互作用による有害事象を減らすためには、治療にあたる医師と薬剤師との協力関係が必要である。まずは、薬物相互作用のために併用禁忌となっている薬剤の組み合わせが処方薬の中に存在しないかを、処方した医師以外でもチェックするシステムが必要であ

る。また、一般的には薬剤の代謝には複数の代謝酵素が関与するので、CYPの阻害剤または誘導剤を併用したとしても臨床問題となる有害事象が出現するとは限らないが、CYPの阻害剤または誘導剤となり得る薬剤が処方薬の中に存在する場合に、薬物相互作用による有害事象が出現する可能性があることを喚起するシステムも必要かもしれない。血中濃度の小さな変動でも治療上問題となるような薬剤については、とくにそのようなシステムが必要である。

薬物相互作用による有害事象の存在が疑われる場合には、対象となる患者さんの処方歴の中から、有害事象の原因となっている薬剤を医師と薬剤師が協力して同定するシステムが有用と考える。また、薬剤師の方が、患者さんから直接得た情報をもとに薬物による有害事象の存在を疑った場合に、その情報を医師にフィードバックし、互いに協力してその有害事象に対処するような協力体制も必要と考える。

本稿中でも述べたように、薬物相互作用に

よる有害事象に対処するためにはTDMが有効であるが、医師と薬剤師が協力して事前にTDMを行うためのシステムを構築しておくことで、より積極的にTDMが利用されるようになると思われる。

## おわりに

本稿の前半で示したような各新規抗精神病薬の代謝に関わるCYPやそのCYPを阻害・誘導する薬剤についての知識を持つことで、ある程度は薬剤相互作用による有害事象を減らすことは可能と考えられる。しかし、後半部で示したように、抗精神病薬の薬物相互作用の発現においては、大きな個体差があることも事実である。薬剤の吸収、分布、代謝、排泄などすべてにおいて遺伝的な違いや環境因子の違いなどの個体差が影響するので、薬剤相互作用による有害事象の出現を症例ごとに予測するのは困難であり、それが多剤併用状態ではさらに困難なものになる。したがって、新規抗精神病薬の使用に際しては、血液検査、心電図検査、錐体外路症状などの副作用のチェックを随時行う必要がある。併用療法中に思わぬ副作用が生じた場合は、予想外の薬物相互作用が起きている可能性も否定できないのでTDMを積極的に行うべきである。

## 引用文献

- 1) 古郡規雄：新規抗精神病薬の相互作用。新規抗精神病薬のすべて、先端医学社、200-206, 2003
- 2) Alpert JE : Drug-Drug Interactions in Psychopharmacology. In : Massachusetts General Hospital Psychiatry Update and Board Preparation, Second Edition (ed by Stern TA, Herman JB), 375-384, McGraw-Hill Companies, 2004
- 3) Fang J, Bourin M, Baker GB : Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 359 : 147-151, 1999
- 4) Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions : update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 57 (Suppl. 11) : 12-25, 1996
- 5) Soina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia A : Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine. *Ther Drug Monit*, 23 : 223-227, 2001
- 6) Sommers DK, Snyman JR, van Wyk M, Blom MW, Huang ML, Levron JC : Lack of effect of amitriptyline on risperidone pharmacokinetics in schizophrenia patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 12 : 141-143, 1997
- 7) Soina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo MG, Giacobello T, Madia AG, Perucca E : Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone : effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit*, 22 : 481-485, 2000
- 8) Spina E, Scordo MG, Avenoso A, Perucca E : Adverse drug interaction between risperidone and carbamazepine in a patient with chronic schizophrenia and deficient CYP2D6 activity. *J Clin Psychopharmacol*, 21 : 108-109, 2001
- 9) Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Merino J : Reversible coma caused by risperidone-ritonavir interaction. *Clin Neuropharmacol*, 25 : 251-253, 2002
- 10) Kelly DV, Beique LC, Bowmer MI : Extrapyramidal symptoms with ritonavir/indinavir plus risperidone. *Ann Pharmacother*, 36 : 827-830, 2002
- 11) Kasshan K, Mattiuz E, Nyhart E Jr, Obermeyer B, Gillespie T, Murphy A, Goodwin RM, Tupper D, Callaghan JT, Lemberger L : Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. *Drug Metab Dispos*, 25 : 81-93, 1997
- 12) Hiemake C, Peled A, Jabarin M, Hadjez J, Weigmann H, Hartter S, Modai I, Ritsner M, Silver H : Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia : pharmacokinetic interactions and clinical effects. *J Clin Psychopharmacol*, 22 : 502-506, 2002
- 13) Macias WL, Bergstrom RF, Cerimele BJ, Kassahun K, Tatum DE, Callaghan JT : Lack of effect of olanzapine on the pharmacokinetics of a single aminophylline dose in healthy men. *Pharmacotherapy*, 18 : 1237-1248, 1998
- 14) Callaghan JT, Cerimele BJ, Kassahun KJ, Nyhart EH Jr, Hoyes-Beehler PJ, Kondraske GV : Olanzapine : interaction study with imipramine. *J Clin Psychopharmacol*, 37 : 971-978, 1997
- 15) Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Gervasini G, Vizzaino S, Benitez J : Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP) 1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol*, 23 : 119-127, 2003
- 16) Olesen OV, Linnet K : Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses : the influence of comedication. *Ther Drug Monit*,

- 21 : 87-90, 1999
- 17) Linnet K, Olesen OV : Free and glucuronidated olanzapine serum concentrations in psychiatric patients : influence of carbamazepine combination. *Ther Drug Monit*, **24** : 512-517, 2002
- 18) Penzak SR, Hon YY, Lawhorn WD, Shirley KL, Spratlin V, Jann MW : Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*, **22** : 366-370, 2002
- 19) Dev V, Raniwalla J : Quetiapine : a review of its safety in the management of schizophrenia. *Drug Saf*, **23** : 295-307, 2000
- 20) Wong YWJ, Yeh C, Thyrum PT : The effect of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine. *J Clin Psychopharmacol*, **21** : 89-93, 2001
- 21) Suzuki Y, Someya T, Shimoda K, Hirokake G, Morita S, Yokono A, Inoue Y, Takahashi S : Important of the Cytochrome P450 2D6 Genotype for the Drug Metabolic Interaction Between Chlorpromazine and Haloperidol. *Ther Drug Monit*, **23** : 363-368, 2001



## 特集 精神科臨床におけるテーラーメイド治療の可能性を探る

テーラーメイド治療への  
薬理遺伝学研究的現状の到達度\*

● 澤村一司\*\* / 染矢俊幸\*\*

**Key Words:** antidepressant, antipsychotics, pharmacogenetics, pharmacokinetics, pharmacodynamics

## はじめに

うつ病や統合失調症などの精神疾患の治療において、抗うつ薬や抗精神病薬など向精神薬を用いた薬物療法は重要な役割を担っている。向精神薬の反応性には大きな個人差が存在するが、個人個人に適した薬剤選択・用量設定の目安となるような客観的指標はいまだ開発されていない。こうした問題を克服し個々の患者に適したテーラーメイド治療への道を切り開くには薬理遺伝学的アプローチがきわめて有用である。これまで精神神経疾患の合理的薬物治療法開発を目的として、薬物代謝能・相互作用予測などの薬物動態学的研究、薬物作用部位の遺伝子多型に基づく治療反応性の予測研究といった薬力学的研究が行われてきた。本稿では精神科薬物治療の薬理遺伝学研究的現状の到達点について、薬物動態学的研究、薬力学的研究の両面から、われわれの研究成果を含めて概説する。

## 薬物動態学的研究

ヒトの肝における薬物代謝には、代謝酵素であるチトクロームP450(CYP)が関与しているが、

CYP酵素の中でも、とくにCYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4などの分子種が重要である。これらの分子種の遺伝子型には人種や個体間で差があり、こうした個体差が各個体におけるCYP代謝能に影響を及ぼし、薬物血中濃度に影響を及ぼしている。向精神薬では、この個体差が効果・副作用に影響を及ぼすことが示唆されており、治療効果の予測を行う上で有用であると考えられている。

## 1. 抗うつ薬

日本人を含むアジア人においては、CYP2D6分子種のうち、とくに酵素活性を減弱させる特性をもつという、CYP2D6\*10と呼ばれる対立遺伝子(アレル)の頻度が高いといわれている。Moritaら(2000)<sup>1)</sup>は、三環系抗うつ薬であるノルトリプチリンの代謝に及ぼすCYP2D6遺伝子多型の影響について検討し、\*10アレルまたは酵素欠損をきたす\*5アレルのいずれかを二つ持つ群(\*10/\*10, \*5/\*10)のノルトリプチリンの血中濃度は、野生型アレル(\*1)をホモで持つ群と比較して約2.1倍高かったと報告している。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の血中濃度とCYP酵素との関連についても検討が行われているが、われわれの研究においては、CYP2D6\*5, \*10アレルがフルボキサミン(以下、FLVと略)やパロキセチン(PRX)の血中濃度に影響を及ぼすという結果が

\* Pharmacogenetics study—update and arrival degree.

\*\* Kazushi SAWAMURA, M.D. &amp; Toshiyuki SOMEYA, M.D., Ph.D.: 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野(〒951-8510 新潟県新潟市旭町通一番町757); Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata 951-8510, Japan.

得られている(Suzukiら, 2004<sup>11)</sup>, Sawamuraら, 2004<sup>2)</sup>).

## 2. 抗精神病薬

第二世代抗精神病薬であるリスペリドン(RIS)の肝における代謝には主としてCYP2D6が関与しており, RISの主要な代謝産物である9-水酸化リスペリドン(9-OH RIS)への代謝経路には, とくにCYP2D6の関与が大きいことが報告されている(Fangら, 1999)<sup>3)</sup>. アジア人においては, 韓国人ではRISおよび9-OH RIS血中濃度の総和とCYP2D6遺伝子型との間に関連がみられなかったという報告(Rohら, 2001)<sup>7)</sup>や, 日本人においてCYP2D6変異アレルをもつ者でRIS血中濃度が有意に高かったという報告(Yasui-Furukoriら, 2003)<sup>8)</sup>がある. コーカサス人(白人)種においては, CYP2D6の遺伝子型とRISと9-OH RISの血中濃度の和との間に関連がみられず, さらにこれらの多型やRISおよび活性代謝産物である9-OH RISの血中濃度が治療効果・副作用発現に及ぼす影響も検出されないと報告されている(Scordoら, 1999)<sup>4)</sup>. その一方でCYP2D6の代謝活性欠損者においては, RIS療法が中断されやすいとの報告(Borkら, 1999)<sup>5)</sup>や, RISによって誘発される, 性ホルモンであるプロラクチンの血中濃度上昇には9-OH RISを含めた活性代謝産物が影響を及ぼしているとの報告(Huangら, 1993)<sup>6)</sup>もあり, 今後の検討が必要である.

### 向精神薬の作用部位に関する薬力学的研究

向精神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の薬剤作用部位の遺伝子多型が関与していることが示唆されており, 近年, 向精神薬作用部位に関する薬力学的研究が行われている.

#### 1. 抗うつ薬

FLVについてはセロトニン(5-HT)受容体との関連についての研究が多い. 5-HT<sub>2A</sub>に関しては, 102T/C多型およびそれとほぼ完全な連鎖不平衡の関係にある-1438A/G多型について検討が行われている. Satoら(2002)<sup>9)</sup>は, -1438A/G多型

がFLVの治療反応性に与える影響を検討し, 有意な相関は認めなかったと報告している. 一方, われわれが5-HT<sub>2A</sub>受容体遺伝子多型のFLVによる消化器系副作用出現に与える影響を検討したところ, A-1438G多型のGアレルが消化器系副作用の出現に有意な影響を及ぼすという結果が得られた. さらに薬力学的因子である5-HT<sub>2A</sub>受容体遺伝子多型と薬物動態学的因子であるCYP2D6遺伝子多型という二つの因子を組み合わせることによって, より正確な予測を行える可能性を示唆した(Suzukiら, in press)<sup>10)</sup>. またわれわれは, 5-HT<sub>1A</sub>受容体のGly272Asp多型とFLVの臨床効果についても検討し, Aspアレルが抑うつ症状の改善率に影響を及ぼすことを示した(Suzukiら, 2004)<sup>11)</sup>. 一方, SSRIの作用部位であるセロトニントランスポーターのプロモーター領域(5-HTTLPR)における遺伝子多型がSSRIの臨床効果予測に有用であるという報告がいくつかあり, さらにこの多型には人種差が存在することから, FLVの臨床効果にも人種差が存在する可能性が示唆されているが, 一定の結論には至っていない.

Murphyら(2003)<sup>12)</sup>は, 102T/C多型とPRXの副作用との関連について検討を行っており, 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. PRXについても, 5-HTTLPRのL型が治療反応性に及ぼす影響についての報告があるが, 検討は不十分である.

#### 2. 抗精神病薬

RISにおける臨床効果と脳内受容体関連遺伝子多型との関連についての研究はいくつか報告されている. ドーパミンD<sub>2</sub>受容体に関しては, 以前から*Taq 1A*, *-141 Ins/Del*などの多型と抗精神病薬の臨床効果および副作用との関連が示唆されていたが, Yamanouchiら(2003)<sup>13)</sup>は, 統合失調症および統合失調症様障害の患者にRIS単剤投与を8週間行い, 症状の改善とこれらの受容体関連遺伝子多型との関連を検討している. 彼らによると, それぞれの遺伝子多型単一では臨床効果との間に相関はみられなかったが, *Taq 1*多型のA1アレルと*-141 del C*多型のinsアレルの組み合わせをもつ対象において, RISの不安/抑うつ効果が有意に低かったという. またLaneら

(2002)<sup>14)</sup>は、5-HT<sub>2c</sub>受容体の-102T/C多型とRISの臨床効果に関連が認められたと報告している。

わが国で現在臨床試験中のクロザピン(CLZ)の臨床反応性におけるドーパミン受容体、セロトニン受容体遺伝子多型などの影響については比較的多くの報告がある。Potkinら(2003)<sup>15)</sup>は、PET (positron emission tomography)を用いた研究で、ドーパミンD1受容体遺伝子多型とCLZの臨床反応性との間に有意な関連が認められたと報告している。Arranzら(1998)<sup>16)</sup>は、CLZ反応性と5-HT<sub>2A</sub>受容体の-102T/C多型、His452Tyr多型との関連についてメタ解析を行っており、CLZ反応性における-102T/C多型の有意な影響が認められたと報告している。Mancamaら(2002)<sup>17)</sup>は、ヒスタミンH<sub>1</sub>およびH<sub>2</sub>受容体の遺伝子多型はCLZの臨床効果に影響を及ぼしているが、CLZの臨床効果とD<sub>3</sub>受容体、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2c</sub>受容体の遺伝子多型との間には関連が見出せられなかったと報告している。また、CLZ誘発性の体重増加に関しては、5-HT<sub>2c</sub>多型の-759C/T変異との関連についての報告があるが一致した見解は得られていない。

オランザピン(OLZ)の反応性と5-HT受容体多型との関連について、Mata-Pastorら(2002)<sup>18)</sup>は、5-HT<sub>2A</sub>受容体の-102C/T、His/Tyr多型、5-HT<sub>2c</sub>受容体のCys23Ser、-330GT/-244CT多型、セロトニントランスポーター多型のVariable-Number Tandem Repeats (VNTR)、5-HTTLPRが、OLZの臨床効果に及ぼす影響について報告している。これによると、上記多型のうち、-330GT/-244CT多型、5-HTTLPR多型においてOLZの反応性との間に関連が認められたという。

その他、抗精神病薬の副作用である遅発性ジスキネジアに対して、ドーパミンD<sub>3</sub>受容体のSer9Gly多型が及ぼす影響について検討が行われている。

### まとめ

現在、さまざまな臨床分野においてゲノムと薬剤の臨床効果・副作用との関連を明らかにしようとする試み、すなわち薬理ゲノム学的アプローチが行われている。われわれは、これまで向精神薬の薬理ゲノム学的研究により、薬物血中濃度を規定する代謝活性に著しい個体差、人

種差があることを明らかにしてきたが、新規向精神薬においては、国内外を問わず薬物動態についての知見はまだまだ不十分である。一方、向精神薬の反応性にかかわる他の因子として、薬物作用部位に関連する分子の遺伝子多型が考えられるが、われわれの研究も含めたこれまでの報告では決定的な結果を導き出すまでには至っていない。これらの理由として、過去の研究においてはサンプル数が少ないこと、従来の候補遺伝子が向精神薬の既知の薬理作用をもとに決定されていたことなどが考えられる。今後の薬理遺伝学研究においては過去の研究の問題点を検討し、収集サンプル数の増加、候補遺伝子の体系化により各薬剤の臨床効果・副作用と各種受容体遺伝子多型との間に関連を検索することが必要と思われる。

### 文 献

- 1) Morita S, Shimoda K, Someya T, et al. Steady-state plasma levels of nortriptyline and its hydroxylated metabolites in Japanese patients: impact of CYP2D6 genotype on the hydroxylation of nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 141-9.
- 2) Sawamura K, Suzuki Y, Soyema T. Effect of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 553-7.
- 3) Fang J, Bourin M, Baker GB. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999; 359: 147-51.
- 4) Scordo MG, Spina E, Facciola G, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 147: 300-5.
- 5) Bork JA, Rogers T, Wedlund PJ, et al. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 469-76.
- 6) Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R, et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 257-68.

- 7) Roh HK, Kim CE, Chung WG, et al. Risperidone metabolism in relation to CYP2D6\*10 allele in Korean schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 ; 57 : 671-5.
- 8) Yasui-Furukori N, Mihara K, Kondo T, et al. Effects of CYP2D6 Genotypes on plasma concentrations of risperidone and enantiomers of 9-hydroxyrisperidone in Japanese patients with schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 2003 ; 43 : 122-7.
- 9) Sato K, Yoshida K, Takahashi H, et al. Association between -1438G/A polymorphisms in the 5-HT (2A) receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2002 ; 46 : 136-40.
- 10) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and cytochrome P450 2D6 gene synergistically predict fluvoxamine-induced side effect in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology* (in press).
- 11) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. The effect of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients. *Pharmacogenomics J* 2004 ; 4 : 283-6.
- 12) Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 1830-5.
- 13) Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, et al. Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *Pharmacogenomics J* 2003 ; 3 : 356-61.
- 14) Lane HY, Chang YC, Chiu CC, et al. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 1593-5.
- 15) Potkin SG, Basile VS, Jin Y, et al. D1 receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine. *Mol Psychiatry* 2003 ; 8 : 109-13.
- 16) Arranz MJ, Munro J, Sham P, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998 ; 32 : 93-9.
- 17) Mancama D, Arranz MJ, Munro J, et al. Investigation of promoter variants of the histamine 1 and 2 receptors in schizophrenia and clozapine response. *Neurosci Lett* 2002 ; 333 : 207-11.
- 18) Mata-Pastor I, Arranz-Calderon MJ, Beperet-Urmeneta M, et al. Influence of serotonergic transmission on response to olanzapine. *Actas Esp Psiquiatr* 2002 ; 30 : 265-71.
- 19) Sato S, Someya T, Shioiri T, et al. Involvement of CYP3A4 in the metabolism of bromperidol in vitro. *Pharmacol Toxicol* 2000 ; 86 : 145-8.
- 20) Otani K, Ishida M, Yasui N, et al. Interaction between carbamazepine and bromperidol. *Eur J Clin Pharmacol* 1997 ; 52 : 219-22.

\* \* \*