

坂井美和子 渡部雄一郎 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

Q Risperidone は低体温を起こすか？

A 偶発性低体温症は低温・奪熱環境による熱喪失が熱産生を上回り深部体温が35℃以下に低下した病態であり⁶⁾、適切な治療がなされないと中枢神経症状や致死性不整脈、代謝障害をきたし進行すると死に至る危険性が高い。偶発性低体温症は低体温を助長させる背景病態が関与していない一次性と関与している二次性とに分類され⁶⁾、抗精神病薬は二次性低体温症の危険因子の1つに挙げられている¹³⁾。

Risperidone (RIS) による低体温症に関してはいくつかの症例報告がなされている。Brevik と Farver²⁾は、RIS を1日4 mg から5 mg に増量後の2日間口腔内体温が33.4~34.7℃の間を推移した54歳の統合失調症の女性について報告している。この症例では精神症状の悪化に対し clozapine (CLZ) が追加された後に RIS が中止され、その3日後に直腸温が35.7℃に上昇した。また Razaq と Samma¹¹⁾は、1日1.5 mg の RIS を経口投与されていた66歳の統合失調症の女性に、32.7℃の低体温、クレアチンキナーゼ上昇、軽度代謝性アシドーシス、心房細動が出現したが、RIS の中止や加温などにより病状は改善し2日で退院したとしている。さらに Phan ら¹⁰⁾によれば、プラダー・ウィリ症候群に伴う精神病性症状に対して1日2 mg の RIS を投与されていた37歳の女性が、低体温に関連した肺炎と蜂窩織炎のため2度も入院となり、直腸温はそれぞれ27℃と32℃であったという。わが国でも村田ら⁵⁾が RIS の追加投与により低体温が惹起された症例を報告している。長期間にわたり定型抗精神病薬の多剤併用が行われていた68歳の統合失調症の男性に1

日3 mg の RIS を追加したところ、腋窩下体温が35℃未満となり意識障害に至った。加温と RIS の中止で一旦は低体温が改善したものの、RIS の再開により腋窩下体温が32℃未満に低下し、再度内服の中止と加温によって低体温が改善した。

RIS が低体温を起こすことは動物実験でも確認されている。ラットに RIS (0.05mg/kg) を1日2回、連日21日間皮下注射した Ota ら⁸⁾の研究によれば、RIS 投与は耐性を生じることなく連日低体温を惹起し、有意な体温低下は少なくとも投与後180分間持続したという。Oerther と Ahlenius⁷⁾も、RIS (0~4 μmol/kg)、olanzapine (OLZ) (0~32 μmol/kg)、quetiapine (QTP) (0~16 μmol/kg)、CLZ (0~32 μmol/kg) をラットに皮下注射したところ、RIS、OLZ、CLZ は用量依存的に低体温を惹起したのに対して、QTP では有意ではないが軽度の高体温がみられたとしている。CLZ による低体温はドパミン D₁受容体拮抗薬の前投与によって回復したが、RIS や OLZ によるそれは改善しなかった。つまり CLZ 誘発性の低体温においては D₁受容体刺激の関与が示唆される一方、RIS や OLZ では別の作用機序を想定する必要がある。Schwaninger ら¹²⁾によれば、1988年から1997年までの間にドイツで報告された抗精神病薬による低体温は10症例で、そのうち9例ではセロトニン5-HT₂受容体阻害作用の強い薬物が投与されており、抗精神病薬による低体温には5-HT₂受容体阻害が関与していると考えられている¹²⁾。非定型抗精神病薬は比較的強い5-HT₂受容体阻害作用を持つという特徴を有し、特に RIS はその作用が強力である。体温は視床下部のドパミン、セロトニン、α-アドレナリンなどの受容体を介して調節されていることから、これら多くの神経伝達物質受容体が RIS による低体温に関与しているものと推察されるが、その詳細な作用機序は不明である。

結 論

RIS は低体温を惹起することがあり、5-HT₂受容体阻害が作用機序として考えられている。RIS 以外にもわが国で使用可能な他の非定型精神病薬である OLZ^{2,4,9,10)}や QTP⁹⁾、さらに zotepine³⁾など

によって低体温をきたした症例が報告されており、低体温症は抗精神病薬の副作用として認知されているとはいい難いが、進行すると死に至る場合があるため十分な注意を要する。低体温がみられた際は、速やかに RIS の投与を中止し加温することが最も重要である。

文 献

- 1) Blass, D. M., Chuen, M. : Olanzapine-associated hypothermia. *Psychosomatics*, 45 : 135-139, 2004.
- 2) Brevik, A., Farver, D. : Atypical antipsychotic induced mild hypothermia. *S. D. J. Med.*, 56 : 67-70, 2003.
- 3) Chen, K. C., Yang, Y. K., Chen, P. S. et al. : Two case studies of hypothermia induced by an increased dosage of zotepine in a combination therapy. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 57 : 369-371, 2003.
- 4) Fukunishi, I., Sato, Y., Kino, K. et al. : Hypothermia in a hemodialysis patient treated with olanzapine monotherapy [letter]. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23 : 314, 2003.
- 5) 村田英和, 平野茂樹, 中井康文 : Risperidone 投与を契機に、多剤併用で低体温を繰り返したと考えられる統合失調症の1例. *精神科治療学*, 19 : 1341-1346, 2004.
- 6) 成松英智 : 偶発性低体温症. *LiSA 増刊 体温のバイオロジー*, pp. 103-107, 2005.
- 7) Oerther, S., Ahlenius, S. : Atypical antipsychotics and dopamine D₁ receptor agonism : an in vivo experimental study using core temperature measurements in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 292 : 731-736, 2000.
- 8) Ota, M., Mori, K., Nakashima, A. et al. : Resistance to excessive bodyweight gain in risperidone-injected rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 32 : 279-287, 2005.
- 9) Parris, C., Mack, J. M., Cochiolo, J. A. et al. : Hypothermia in 2 patients treated with atypical antipsychotic medication [letter]. *J. Clin. Psychiatry*, 62 : 61-63, 2001.
- 10) Phan, T. G., Yu, R. Y., Hersch, M. I. : Hypothermia induced by risperidone and olanzapine in a patient with Prader-Willi syndrome [letter]. *M. J. A.*, 169 : 230-231, 1998.
- 11) Razaq, M., Samma, M. : A case of risperidone-induced hypothermia. *Am. J. Ther.*, 11 : 229-230, 2004.
- 12) Schwaninger, M., Weisbrod, M., Schwab, S. et al. : Hypothermia induced by atypical neuroleptics. *Clin. Neuropharmacol.*, 21 : 344-346, 1998.
- 13) Young, D. M. : Risk factors for hypothermia in psychiatric patients. *Ann. Clin. Psychiatry*, 8 : 93-97, 1996.

特集

精神疾患のファルマコジェネティクス

*Pharmacogenetics of mental disorder*福井 直樹
FUKUI Naoki染矢 俊幸*
SOMEYA Toshiyuki

精神医療の新しい潮流—内科診療のために

Key words 抗うつ薬 抗精神病薬 薬理遺伝学 臨床効果 副作用

うつ病や統合失調症などの精神疾患の治療は、抗うつ薬や抗精神病薬といった向精神薬による薬物療法が主体をなしている。向精神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(ファルマコジェネティクス)が現在さかんに行われている。本稿では、向精神薬の作用部位である各種受容体の遺伝子多型と向精神薬の効果、副作用の関係を調べたファルマコジェネティクスについて、当教室の検討結果を提示しながら、現在知られている代表的な知見を概説する。また、多くの向精神薬の代謝に関与するチトクローム P450を対象としたファルマコジェネティクスについても述べる。

I. 薬物代謝とファルマコジェネティクス

薬に対する反応には大きな個人差があることが古くより知られていたが、遺伝的な素因の差と環境因子の差によると考えられていた。Alexander-sonらは一卵性および二卵性双生児を対象としたノルトリプチリンの代謝について調べ、図1に示すように一卵性双生児のペア間にはノルトリプチリンの血漿中濃度はほとんど差を認めなかったが、二卵性双生児のペア間にはかなりの差を認め遺伝要因の関与が大きいことを明らかにした¹⁾。

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野 *教授

こうした研究から、ヒトにおける薬物代謝および薬物動態に遺伝的因子が影響して個人間で血漿中濃度が大きくばらつくことがわかり、薬理遺伝学の研究の重要性が認識された。

今日までさまざまな代謝酵素の遺伝子多型と薬物血漿中濃度との関係を検討した研究が行われてきたが、その中でも多くの向精神薬の代謝に関与するチトクローム P450(CYP)の遺伝子多型が重要である。

抗うつ薬の代謝とCYP遺伝子多型に関しては、CYP2D6遺伝子多型とおもにCYP2D6で代謝されるノルトリプチリンの代謝との関係を調べた研究があるが、代謝活性の低下する変異アレルである

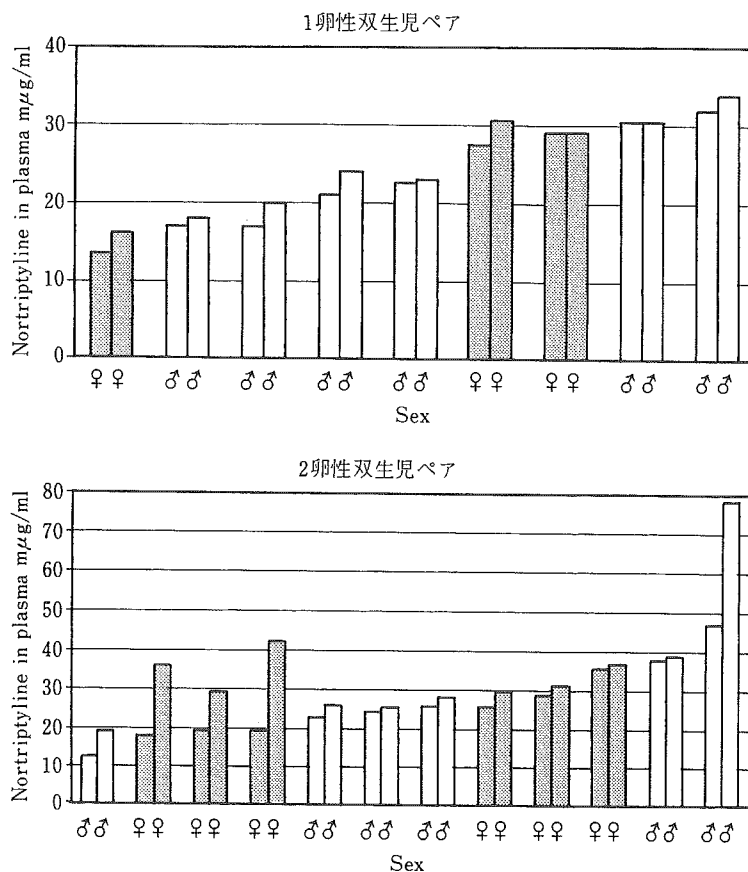


図 1(文献1より改変引用)

*10をホモで持つ群(*10/*10),あるいは代謝活性の消失する*5と*10を持つ群(*5/*10)では,ノルトリプチリンの濃度が80%程度の上昇が見られると報告している²⁾. また,クロミプラミンを対象とした研究では,CPY2C19の変異アレルのホモ接合体群が,野生型アレルのホモ接合体群よりも75%クロミプラミンの血漿中濃度が高いという報告がある³⁾. アミトリプチリンとCPY2C19⁴⁾を対象とした研究でも,変異アレルのホモ接合体群で有意に血漿中濃度が高いと報告されている. 当教室では,パロキセチンの血漿中濃度とその代謝に関与するCYP2D6遺伝子多型との関係を検討したが,パロキセチン10mg内服時には変異アレルである*10の保有群が,変異アレル非保有群よりも有意に血漿中濃度が高いという結果を得た(図2). しかし,パロキセチンを20mg以上内服時にはパロキセチンの血漿中濃度とCYP2D6遺伝

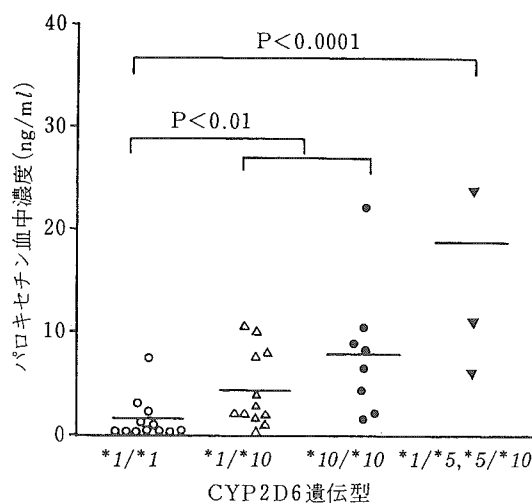


図2 パロキセチン血中濃度とCYP2D6変異アレルの関係(文献5より改変引用)

子多型との間に関係を認めなかった⁵⁾.

抗精神病薬の代謝においてもCYP遺伝子多型が影響することが知られている.例えば,ハロペリ

ドール血漿中濃度とその代謝に関与する CYP2D6 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 保有群で有意に血漿中濃度が高かったと報告されている⁶⁾。リスペリドン血漿中濃度とその代謝に関与する CYP2D6 遺伝子多型の関係を検討した研究では、変異アレルのホモ接合体群で最も血漿中濃度が高く、次に変異アレルのヘテロ接合体群が高く、野生型アレルのホモ接合体群が最も低く、3 群間でそれぞれ有意差を認めたと報告がある⁷⁾。リスペリドンの代謝産物である 9-水酸化リスペリドンはリスペリドンと同等の薬理活性を有することから、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。CYP2D6 遺伝子多型は、リスペリドン濃度に影響を与えるが active moiety 濃度にはほとんど影響を与えないために、CYP2D6 遺伝子多型は治療効果や副作用の発現にはほとんど影響を及ぼさないと考えられている。

薬物血漿中濃度の個人間でのばらつきには、CYP 以外の代謝酵素、薬物相互作用なども影響するため、CYP の遺伝子多型のみを調べても個々の薬剤血漿中濃度を正確に推測することは困難である。したがって精神疾患における薬物治療においては、現在でも TDM (therapeutic drug monitoring) に基づいて治療計画をたてるのが重要であることに変わりはない。

従来から広く使用されてきた三環系抗うつ薬 (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。例えば、ノルトリプチリンは 50~150 μ g/L に therapeutic window が存在し、血漿中濃度が 150 μ g/L 以上では治療効果が減弱することが初期の研究で明らかにされた⁸⁾。また、ハロペリドールとブロムペリドールの血中濃度においても、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ことが確認されており、例えば、ブロムペリドールでは、血漿中濃度が 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ことが示されている⁹⁾。

II. 向精神薬作用部位と ファルマコジェネティクス

1. 抗精神病薬

1) ドパミン D2 受容体遺伝子

すべての抗精神病薬はドパミン D2 受容体との親和性を有していることから、ドパミン D2 受容体遺伝子は抗精神病薬の薬理遺伝学的研究の対象となっている。Suzuki らは、選択的ドパミン D2 受容体阻害薬であるネモナプリドの統合失調症患者に対する臨床効果と、ドパミン D2 受容体遺伝子の Taq 1 多型 (A1/A2) の関係を比較したところ、A1 保有群で治療反応性が有意に良好であったと報告している¹⁰⁾。さらに Suzuki らは、ドパミン D2 受容体遺伝子のプロモーター領域にある -141C Ins/Del 多型と、ネモナプリドまたはブロムペリドールの臨床効果との関連を検討しているが、Del 非保有群で治療反応性が有意に良好であったと報告している¹⁰⁾。抗精神病薬の反応性とドパミン D2 受容体遺伝子の Taq 1 多型または -141C Ins/Del 多型との間に関係を認めたとという報告は、これらの報告以外にもいくつか存在する。

2) ドパミン D3 受容体遺伝子

ドパミン D3 受容体遺伝子の Ser9Gly 多型と統合失調症患者の抗精神病薬への治療反応性との関連について多くの報告があるが、一定の結論に至っていない。一方、Ser9Gly 多型と抗精神病薬の副作用である遅発性ジスキネジアとは有意な関係を認めたとする報告は複数存在する。最近のメタアナリシスでも、Gly アレルと遅発性ジスキネジアの関係を報告している¹¹⁾。

3) 5-HT_{2A} 受容体遺伝子

クロザピンが 5-HT_{2A} 受容体と高い親和性を有していることから、難治性統合失調症におけるクロザピンの治療反応性と 5-HT_{2A} 受容体遺伝子の

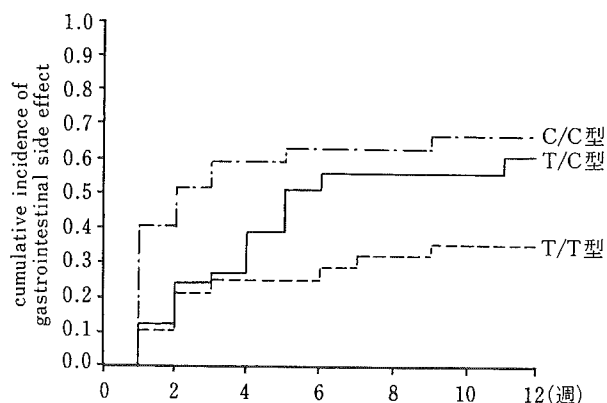


図3 102T>C多型がフルボキサミンによる消化器系副作用の出現に与える影響
(文献17より改変引用)

102T/C多型との関係を調べた研究は多く存在するが、研究によりその結果はまちまちで一致した結論には至っていない¹²⁾。

2. 抗うつ薬

1) セロトニントランスポーター(5-HTT)

SSRIの作用部位である5-HTTに関する報告は多く、プロモーター領域における5HTT-linked polymorphic region(5-HTTLPR)がとくに注目されている。5-HTTLPRは、20~23bpの繰り返しを14回もつshort type(S型)と16回もつlong type(L型)が存在するとされている。Smeraldiらはうつ病患者を対象とした研究で5-HTTLPRのL型がフルボキサミンに対する良好な反応性と関係していたと報告した。同じSSRIであるパロキセチンについても、L型が良好な治療反応性と関係していたと報告された¹³⁾。

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の報告があり、わが国でもS型を有する固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。欧米と逆の結果になり注目を集めたが、アジア人種を対象としたその後の研究では見解が一定していない¹³⁾。

2) 5-HT2A受容体遺伝子

Minovらは、抗うつ治療(三環系抗うつ薬やSSRI、電気けいれん療法など)の反応性と

102T/C多型の関係を調べたが、Cアレルを有する遺伝子型が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¹⁴⁾。しかしSatoらは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¹⁵⁾、一定の見解は得られていない。

5-HT2A受容体遺伝子多型と抗うつ薬の副作用については、Murphyらが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¹⁶⁾。

当教室でも、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、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3)¹⁷⁾。

3) 5-HT1A受容体遺伝子

5-HT1A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。

当教室では、5-HT1A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

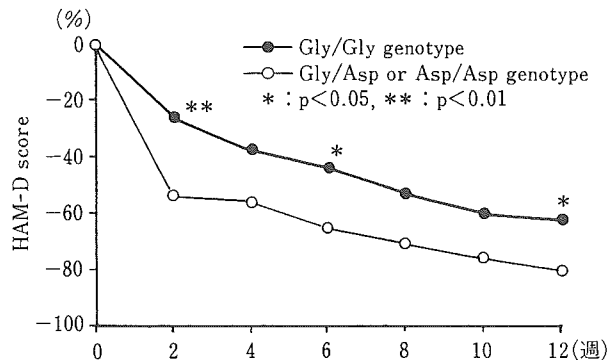


図4 5-HT_{1A}受容体の Gly272Asp 多型とフルボキサミンの臨床効果の検討 (HAM-D の改善率) (文献18より改変引用)

仕方に影響を与え、とくに治療2週目において Asp アレルをもつ個体では HAM-D の改善率がとくに良好であった(図4)¹⁸⁾。しかし Gly272Asp 多型における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。

おわりに

現在のところ、受容体遺伝子多型と治療反応性または副作用の発現の関係について追認されたものは決して多いとは言えない。その原因の一つに、サンプルサイズの問題がある。治療反応性や副作用の発現は、一つの遺伝子で決まるのではなく複数の遺伝子が関与しており、一つ一つの遺伝子の影響が小さいと、小さなサンプルサイズではその影響を検出できない場合があると考えられる。したがって、多施設が共同で行う大規模研究が望ま

れる。

また、診断や症状・副作用の評価における施設間・評価者でのばらつきも問題となると考えられる。とくに、精神症状を評価し定量化するためにはトレーニングが必要で、精度の低い臨床データを研究に使用すると、遺伝子との正確な関連を評価できない可能性もある。一方で、精神症状よりも副作用の発現の方がより均質な表現型と考えられ、評価もしやすく、遺伝子との関連を調べるにはより有利と考えられる。

さらに、薬剤の投与量に基づく研究では、個体間での血漿中濃度ばらつきが大きく、それが症状の変化や副作用の発現に影響を及ぼすため、遺伝子の関連を正確に検出できない可能性がある。したがって、薬物動態学的因子を考慮した薬理遺伝学的研究が理想である。

文献

- 1) Alexanderson B, Evans DA, Sjoqvist F: Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. *Br Med J* 4(686): 764-768, 1969.
- 2) 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* 20(2): 141-149, 2000.
- 3) Yokono A, Morita S, Someya T, et al: The effect of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on the metabolism of clomipramine in Japanese psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 21(6): 549-555, 2001.
- 4) Shimoda K, Someya T, Yokono A, et al: The impact of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on metabolism of amitriptyline in Japanese psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 22(4): 371-378, 2002.
- 5) Sawamura K, Suzuki Y, Soyema T: Effect of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 60: 553-557, 2004.

- 6) Someya T, Shimoda K, Suzuki Y, et al : Effect of CYP2D6 genotypes on the metabolism of haloperidol in a Japanese psychiatric population. *Neuropsychopharmacology* 28(8) : 1501-1505, 2003.
- 7) 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* 43 : 122-127, 2003.
- 8) Montgomery SA, Braithwaite RA, Crammer JL : Routine nortriptyline levels in treatment of depression. *Br Med J* 2(6080) : 166-167, 1977.
- 9) Someya T, Muratake T, Hirokane G, et al : Interindividual variation in bromperidol metabolism and relationship to therapeutic effects. *J Clin Psychopharmacol* 20(2) : 175-180, 2000.
- 10) 三原一雄 : 抗精神病薬反応予測とドパミンおよびセロトニン受容体遺伝子多型. *分子精神医学* vol.4 : 199-204, 2004.
- 11) Lerter B, Segman RH, Fangerau H, et al : Pharmacogenetics of tardive dyskinesia. Combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 27 : 105-119, 2002.
- 12) Malhotra AK, Murphy GM Jr, Kennedy JL : Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry* 161 : 780-796, 2004.
- 13) 木下洋子, 池田匡志, 鈴木竜世ほか : SSRI 反応性とセロトニン(5HT)系多型. *分子精神医学* vol.4 : 205-210, 2004.
- 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 polymorphisms 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) 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)
- 18) 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* 4 : 283-286, 2004.

8. 病的多飲水と水中毒

北村 秀明* 中山 温信** 塩入 俊樹* 染矢 俊幸*

I. はじめに

病的多飲水は、統合失調症、精神遅滞、てんかんなどの、とくに慢性患者に発生する病態である。抗精神病薬による治療が本格化するかなり以前、すでに統合失調症の多飲水報告¹⁾があることから、原因は統合失調症の病態そのものに関係しているかもしれないが、詳細は未だ不明である。過剰な飲水の結果、大量の水が体内に蓄積すると、低Na血症、低浸透圧血症となり、脳浮腫による意識障害、けいれん発作を引き起こすことがある。うっ血性心不全、肺浮腫が進展すると全身状態は著しく悪化し、横紋筋融解症、悪性症候群に至れば死の転帰をとることもある²⁾。本論では、統合失調症における病的多飲水と水中毒の治療の要点を述べる。

II. 薬物療法³⁾

1. 飲水行動を減らす

病的な多飲水が統合失調症の病理と深く関係するのであれば、抗精神病薬をうまく使うことで多飲水を制御できるかもしれない。病的多飲水に対する非定型抗精神病薬の有効性を示すごく弱い証拠が存在し、わが国では使用することができない

*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〕

Hideaki Kitamura, M.D., Ph.D., Toshiki Shioiri, M.D., Ph.D., Toshiyuki Someya, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences. 757, Asahimachidoori-ichiban-cho, Niigata-shi, Niigata, 951-8510 Japan.

** 恵生会南浜病院

Harunobu Nakayama, M.D.: Keiseikai Minamihama Hospital.

clozapineに関する報告が最も多い(表1)。その他、olanzapine, quetiapine, perospironeに関しては、本邦からのものを含めて各々数個の症例報告がある。残念ながら risperidone については、2つのオープン試験で改善がなかったとする報告がなされている。Publication biasの交絡を考えれば、どの非定型抗精神病薬が最も有効か、現時点では結論することはできないが、olanzapineとquetiapineに多少の利があるようにみえる。Expert Consensus Guideline Series⁵⁾でも、olanzapineは病的多飲水を認める統合失調症の治療薬としてclozapineに次いで推奨されている。ただしolanzapineとquetiapineを使用する場合は、清涼飲料水によるペットボトル症候群(しばしば高血糖を引き起こす)が併存していないか、注意すべきである。

その他、 β 遮断薬(propranolol)、アンギオテンシン変換酵素阻害薬(capril, enalapril)、 α 2刺激薬(clonidine)を用いた症例報告があり、臨床応用は可能である。ただし二重盲検試験で有効であったとされるオピオイド拮抗薬(naloxone)については、保険適応を考えると使用は難しいかもしれない。

2. 過剰な水分を排泄する

水分の過剰摂取を制御できないのであれば、これを安全に排泄する薬剤はないだろうか? 高度の水中毒が引き起こしたうっ血性心不全に対しては、利尿剤が使われることもあるだろうが、病的多飲水に対してこれまで試されてきたのは、気分安定薬(lithium)、抗てんかん薬(phenytoin)、テトラサイクリン系抗生物質(demeclocycline)などの薬剤である。ただしその有効性に対する証拠は十分とは言えず、lithiumについては中毒発

表1 病的多飲水に対する抗精神病薬の有効性

薬剤	文献	研究タイプ (症例数)	研究期間	測定変数	結果
Clozapine	Lee et al. 1991	症例報告 (n=1)	5 ヶ月	体重	改善
	Henderson and Goff, 1994	オープン試験 (n=40)	6 ヶ月	血清 Na	改善
	Lyster et al. 1994	オープン試験 (n=4)	20 ヶ月	血清 Na	改善
	de Leon et al. 1995	症例報告 (n=4)	2~11 ヶ月	体重, 血清 Na	改善
	Fuller et al. 1996	オープン試験 (n=5)	17 ヶ月	主に飲水行動	改善
	Spears et al. 1996	オープン試験 (n=11)	1 年	体重, 血清 Na, 尿・血漿浸透圧	改善
	Wakerfield and Colls, 1996	症例報告 (n=1)	18 ヶ月	血清 Na, 血漿浸透圧	改善
	高田ら, 1998	症例報告 (n=1)	3 ヶ月	尿量, 血清 Na, 尿・血漿浸透圧	改善
	Canuso and Goldman, 1999	オープン試験 (n=8)	6 ヶ月	血漿浸透圧	改善
Risperidone	Landry, 1995	症例報告 (n=1)	13 ヶ月	血清 Na	改善
	Kruse et al. 2001	症例報告 (n=1)	2 年	体重	改善
	Millson et al. 1996	オープン試験 (n=8)	11 ヶ月	体重	不変
	Kar et al. 2002	症例報告 (n=1)	2 年	尿・血漿浸透圧	不変
	Kawai et al. 2002	オープン試験 (n=6)	9 ヶ月	体重, 血清 Na, 尿比重, 尿浸透圧	不変
	渡部ら, 2005 (内服液)	症例報告 (n=2)	2~3 ヶ月	体重	改善
Olanzapine	Kern et al. 1997	症例報告 (n=2)	6 ヶ月	体重	改善
	Littrell et al. 1997	症例報告 (n=1)	1 年	血清 Na	改善
	Kruse et al. 2001	症例報告 (n=1)	2 年	体重	改善
	福田ら, 2002	症例報告 (n=3)	9~10 ヶ月	体重	改善
Quetiapine	姜ら, 2002	症例報告 (n=1)	3.5 ヶ月	体重, 血清 Na, 尿浸透圧	改善
	三澤ら, 2002	症例報告 (n=1)	7 ヶ月	主に飲水行動	改善
	三澤ら, 2003	症例報告 (n=1)	9 ヶ月	体重, 飲水行動	改善
	Montgomery and Tekell, 2003	症例報告 (n=1)	16 ヶ月	血清 Na	改善
Perospirone	稲田ら, 2003	症例報告 (n=1)	5 ヶ月	体重, 血清 Na	改善
	川上, 2003	症例報告 (n=2)	4~6 ヶ月	体重, 血清 Na	改善

生の可能性, demeclocycline については菌交代現象などそれぞれ問題点を有しており, 臨床応用は進んでいない。

Ⅲ. 薬物以外の対応法⁶⁾

以上述べたように, 薬物療法に過剰な期待はできないのが現状である。そこで患者の水分過剰状態に応じた薬物以外の対応法が必要となる。Leadbetter ら⁴⁾は, 体重増加が 3~5% があると血清 Na 濃度はすでに 130~133 mEq/l に低下していると試算しており, 飲水制限を開始する基準として参考になる。Vieweg ら⁷⁾は, 主に血清 Na 濃度で重症度を 4 段階に区分し, それぞれについて具体的な対処法を述べている。要約して述べると, ①血清 Na 濃度が 125~130 mEq/l では, 短期間

病棟で管理し, 食塩の経口摂取と飲水制限を行う, ②血清 Na 濃度が 120~125 mEq/l では, 飲水不可能な場所で管理し, 食塩の経口摂取をさらに追加したうえで体重を定期測定し, その後血清 Na 濃度を再検する, ③血清 Na 濃度が 115~120 mEq/l では, 飲水不可能な場所で患者を個別観察することで飲水制限を徹底し, 食塩の経口摂取をさらに追加してより頻回の定期体重測定を行う, ④血清 Na 濃度が 115 mEq/l 以下 (または意識障害, けいれんなど) では, 身体科で管理する。ただし食塩の摂取はいつも可能とは限らず, より速やかに飲水制限を行うべき事態も多い。1 時間ごとの体重測定で 4% 以上の体重増加を認めるような場合は, 血清 Na 値の低下も急速であることから⁷⁾, すみやかに個室へ隔離しての飲水制限を

行う必要があると言われている。飲水制限，食塩摂取でも間に合わない場合は，生理食塩水等の輸液による低Na血症の修正も必要となるが，血清Na濃度の上昇に伴う橋中心髄鞘崩壊症（central pontine myelinolysis）の発生に十分注意する必要がある。

個室隔離には，①拘禁的環境におかれるためのストレスによる精神的悪影響や人道的問題，②便器からの尿の飲用，③運動不足の弊害，④施設時間中の患者への関わりの減少といった様々な問題点が指摘されており²⁾，その使用は必要最小限とすべきである。多飲水治療病棟と多飲水教室²⁾，グループ教育⁸⁾といった新しい試みが始まっており，その骨子は多職種からなる治療チームによる行動療法的アプローチと心理教育的アプローチである。

IV. まとめ

病的多飲水を伴う統合失調症に対しては，olanzapine や quetiapine といったドーパミン受容体遮断作用の弱い抗精神病薬を用いて治療することが望ましいとされるが，十分な証拠があるとは言えない。現実的には，体重増加と血清Na濃度から多飲水の重症度をおしはかり，具体的対処法を実施することが臨床上有用である。また今後，常同的で修正が困難に見える病的多飲水に対しても，行動療法的あるいは心理教育的アプローチが導入されることが期待される。

文 献

- 1) Barahal, H.S.: Water intoxication in a mental case. *Psychiatr. Q.*, 12; 767-771, 1938.
- 2) 市江亮一，藤井康男：向精神薬の副作用や有害事象等への対策—多飲症・水中毒への対策。臨床精神薬理，7；971-979，2004.
- 3) 岸本年史，平山智英：水中毒。精神経誌，106；1414-1419，2004.
- 4) Leadbetter, R.A., Shutty, M.S. Jr., Higgins, P. B. et al.: Multidisciplinary approach to psychosis, intermittent hyponatremia, and polydipsia. *Schizophr. Bull.*, 20; 375-385, 1994.
- 5) McEvoy, J.P., Scheifler, P.L. and Frances, A.: The expert consensus guideline series: Treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 60 [suppl.11]; 42, 1999.
- 6) 塩田勝利，西嶋康一：精神科リエゾンガイドライン—個々の身体疾患・診療場面における患者の心理・精神症状とその対応—低ナトリウム血症，水中毒，SIADH。精神科治療学，19（増刊）；289-294，2004.
- 7) Vieweg, V., Godleski, L., Hundley, P. et al.: Antipsychotic drugs, lithium, carbamazepine, and abnormal diurnal weight gain in psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 2; 39-43, 1989.
- 8) 横山徹顕，今村静江，岡田隆ほか：多飲水患者にグループ教育を導入して—体重の変化と意識調査からの検討。日本看護学会論文集，2004.01（34回成人看護II）；78-80，2004.

うつ病の診断と治療について —— 最近の薬理遺伝学の進歩より ——

染矢 俊幸* 鈴木 雄太郎* 須貝 拓朗*

キーワード：うつ病、薬理遺伝学、フルボキサミン、血中濃度

はじめに

うつ病は生涯有病率が約15%といわれるほど非常にありふれた疾患である。しかしながら、医療機関を利用するのはうつ病患者の半数程度であり、しかもそのほとんどはプライマリ・ケアの受診にとどまって精神科受診率は10%程度と低い¹⁸⁾。またわが国においては毎年20,000人程度で推移していた自殺者数が¹⁹⁾1998年に一気に32,863人に急増したが²⁰⁾、1959年のRobins²⁷⁾の報告以降、自殺者の80~100%は何らかの精神疾患を有していることがわかり^{21,26)}、自殺の危険因子として、精神疾患、特にうつ病の存在が改めて注目されるようになってきている。しかしながら、自殺者の生前における精神科受診率は20~50%にすぎず^{3,4,6)}、5000名以上の自殺者を対象としたわれわれの調査でも生前の精神科受診率は26%でうつ病を呈しながらも精神科受診をしない中年男性群の存在が強く示唆されるという結果であった¹⁾。すなわち自殺者の半数以上は、精神疾患に罹患しながらも精神的治療をまったく受けていないことになる。精神科医は、自殺の危

険性を最小化しつつ診療にあたることはもちろんのこと、精神疾患、特にうつ病を患っているながらも精神科受診にいたらない人々にいかに精神科を受診していただくかという点で更に取り組みが必要だろう。

治療に関しては、新しい抗うつ薬を中心にした薬物療法が急速に普及してきている。うつ病に対する抗うつ薬の有効性に疑いの余地はなく、最近の臨床試験の成績を概観すると、抗うつ薬治療の反応率は30~70%、寛解率はSSRIで20~50%、三環系抗うつ薬 (TCA) やSNRIで30~60%程度という報告が多い。しかし一方で、未治療外来患者の1割強、入院患者などより重症度の高い患者では2~3割が2年以上の慢性の経過を辿ることも事実である³⁰⁾。また寛解に至っても軽度の抑うつ症状が残存することもあり、このような残遺的抑うつ症状は社会機能の障害を引き起こし、その後の再発率の増加にもつながる。このようなことから、うつ病患者に対する「回復」を目標とした積極的な薬物療法の工夫、残遺的抑うつ症状に焦点をあてた精神療法の開発、およびそうした患者の社会的サポート体制の確立などが必要である。

一方、上記の問題とは別に、実際の臨床現場では薬物選択や用量の設定が医師個人の経験や勘を頼りになされ、客観的指標に基づいた薬物療法が不十分という現実がある。TCAにおいては効果・副作用予測に治療的血中濃度モニタリング

Diagnosis and treatment of depression : recent progress in pharmacogenetics

*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]

Toshiyuki SOMEYA, Yutaro SUZUKI, Takuro SUGAI : Division of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(TDM) が有用であることが明らかにされているにもかかわらず²⁵⁾、それらは十分活用されていないし、SSRIにおいてはその意義はまだ十分確立されておらず、今後の検討課題として残されている。近年ではSSRIの作用部位であるセロトニン・トランスポーター (5-HTT) やセロトニン (5-HT) 受容体における遺伝子多型とSSRIの臨床効果との関連が指摘されるなど、薬力学的視点でのゲノム解析も行われるようになってきたが、これらの知見が蓄積・淘汰され、臨床に還元されることが強く期待される。本稿では、抗うつ薬の作用部位である5-HTTや各種5-HT受容体、また抗うつ薬の代謝に関与するチトクロームP450(CYP) などを中心に、われわれがフルボキサミン (FLV) について行った研究を紹介しつつ、うつ病に関する薬理遺伝学的研究の動向を概説する。

抗うつ薬の反応性に関する分子薬理遺伝学的研究

1. FLVの血中濃度と累積寛解率との関係

われわれの研究ではFLV治療を受けた55名の12週までの寛解率は56.4% (31/55例) であった。このうち血中濃度を測定した48例について、寛解例については寛解時点でのFLV血中濃度、非寛解例については最大用量でのFLV血中濃度を最終血中濃度とし、最終血中濃度と累積寛解率、累積非寛解率との関係をROC解析により検討し

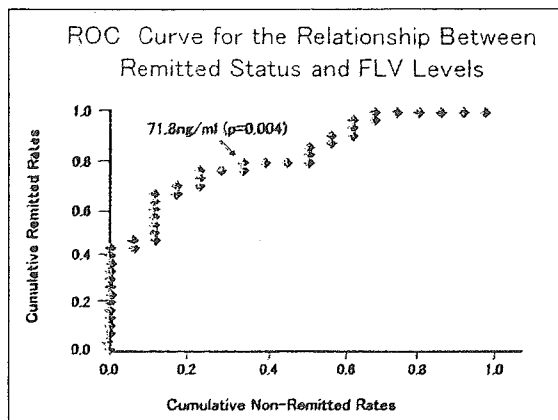


図 1

た (図 1)。FLVの効果を最も有効に引き出す血中濃度は71.8ng/mlであり、その濃度で累積寛解率、累積非寛解率はそれぞれ81%、35%となることが示された。このことは、効果が不十分な場合でかつ増量可能な症例では、少なくともこの濃度まで血中濃度をあげていくことが望まれること、しかしながらたとえ71.8ng/mlまで血中濃度を上昇させて効果が不十分であったとしても、更なる増量によって寛解に至るものが約2割 (19%) 残されていることを意味している。

一方、血中濃度を用量に置き換えてこの関係を検討すると、何ら有意な関連は見られない。それはFLVの用量と血中濃度との間には肝代謝酵素CYPの活性の個体差、喫煙などの要因により、大きなばらつきが見られるためである (図 2)。用量150~200mg/dayでも血中濃度71.8ng/ml未満の者がいる一方、100mg/dayで71.8ng/ml以上の血中濃度を示す者がいることから、治療効果を予測する上で用量はあくまでも目安にすぎないことがわかる。用量を指標にした薬物療法でなく、血中濃度を指標とした薬物療法の実践が必要とされる所以である。

従来、SSRIについては、TDMは臨床効果の予測に役立たず、服薬コンプライアンスの確認や有害な薬物相互作用を避けるために行われるべき程度のものでされてきた²⁶⁾。Kasperらは大うつ病患者を対象にFLVおよびマプロチリンの血中濃度と臨床効果との関係を検討し、マプロチリンでは血中濃度が高くなるとそれだけ臨床効

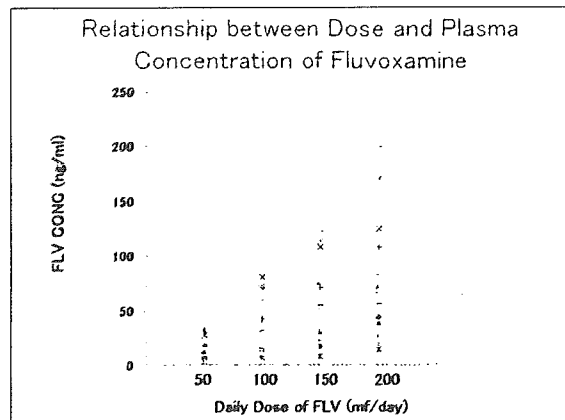


図 2

果がよくなる傾向がみられたが、FLVでは相関はみられなかったと報告している¹³⁾。しかし、上述したようにFLVの用量と血中濃度との関係は大きくばらついており、これらの要因を考慮しないで、ただ血中濃度と臨床効果との関連を解析してもその関連はなかなか検出されない。われわれが示したFLV血中濃度と臨床効果の間にみられる関係は、薬力学的個体差を予測できない現在「少なくともどの程度まで血中濃度をあげればFLVの効果判定をしてもよいのか?」という疑問に答える新しい視点である。

2. FLVの副作用と用量・血中濃度との関連

TCAでは血中濃度のtherapeutic rangeが示され、その上限を超えると副作用のリスクが増大することが明らかになっているが(図3)、SSRIについてはこうした副作用出現を予想する血中濃度は示されていない。KasperらやHartterらは嘔気とSSRI血中濃度に相関は認められないと報告しており^{12,14)}、われわれの結果でも副作用出現のリスクを予測するFLV血中濃度は検出できなかった。しかしながらこうした個体では服薬そのものが遵守されていない可能性があり、より厳密な検討が期待される。一方、SSRIによる嘔気については5-HT₃受容体の関与が示唆されており、5-HT₃受容体アゴニストがFLVによる嘔気を減弱させるという報告もある⁵⁾。5-HT受容体の機能からSSRIによる嘔気出現を予測できる可能性があり、今後の検討が期待される。

3. 用量、喫煙、CYP2D6遺伝子多型がFLV血中濃度に与える影響

図2のようにFLV同一用量において血中濃度は大きくばらついており、例えば寛解に至らなかった症例の中には1日用量200mgを内服しても非常に血中濃度の低い個体が存在している。こうしたばらつきを事前に予測できれば、患者ごとに最適な用量設定を行うことができる。このばらつきの原因は個体ごとの薬物代謝能の違いによるもので、FLVの主代謝は肝臓のCYP1A2、

Drug	Upper End	Clinical Consequence
Nortriptyline	>150 ng/ml	HDRS and ameriation score decreases Cardiac conduction delay
Imipramine + desipramine	>250 ng/ml	Response rate is no better than < 125 ng/ml Cardiac conduction delay Increased diastolic blood pressure
Amitriptyline + nortriptyline	>350 ng/ml >450 ng/ml >1000 ng/ml	Abnormal EEG changes Increased risk of delirium Coma and/or seizures

図3

CYP2D6で行われるといわれ⁹⁾、前者は喫煙により誘導され、後者には酵素活性を規定する様々な遺伝子多型が存在することが知られている。以下に喫煙とCYP2D6遺伝子多型がFLV血中濃度に与える影響を示す。

FLV用量が増加すると血中濃度は若干下に凸の非線形性増加を示す。更にCYP2D6変異アレルをもつ個体と変異アレルを持たない個体を比較すると、変異アレルを持つ個体ではFLV増量による血中濃度変化がより大きくなる。喫煙者を除いたFLV 50mg内服群においてCYP2D6遺伝子型*1/*1,*1/*10,*1/*10を持つ個体に分けてFLV血中濃度をそれぞれ比較したところ、*10/*10のアレルを持つ群でFLV血中濃度が有意に高値であった(p=0.01)。また、FLV 50 mg内服群の内CYP2D6変異アレルを持たない個体において一日20本以上の喫煙がFLV血中濃度に及ぼす影響を検討したところ、喫煙者では非喫煙者と比較してFLV血中濃度が有意に低かった(p=0.027)。

現時点ではまだ個々人のFLV血中濃度を正確に予測するほどのゲノム情報は得られていない。しかしながら薬物動態のばらつきを説明しうる知見が蓄積されつつあり、将来的には個人ごとの代謝能を予測し、それぞれに適した処方計画を立てることが期待される。

4. 5-HTTLPR及び5-HT1A遺伝子多型と臨床効果との関係

うつ病だけではなく、統合失調症に対しても、薬力学的な個体差から個人ごとの臨床効果を予測できるかについて盛んに研究がおこなわれている。SSRIに関しては特に作用部位である5-HTTに注目が集まっているが、5-HTT遺伝子には主として2つの多型が知られている。ひとつは第2イントロンにおけるVNTR (variable number of tandem repeats) で、17bpの繰り返しがあり、9, 10, 11, 12回のアレルが存在する。もうひとつはプロモーター領域における、約22bpの配列を基本単位とした挿入/欠損多型で、主に14回 (S型) と16回 (L型) の繰り返しが知られている。抗うつ薬の臨床効果に有意な影響を及ぼすと報告されているものはほとんどが後者のプロモーター領域における多型 (5-HTTLPR) であり、Leschら¹⁹⁾ 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とに端を発して注目されることとなった。また、この報告からS型を有する個体はSSRIが効きにくいという仮説が立てられ、これを支持する幾つかの報告もなされた。例えばSmeraldiら²⁰⁾ は妄想をともなったうつ病患者ではL型をもつ個体でFLVに対する反応性が良好であったと報告し、Zanardiら²¹⁾ もパロキセチンについて同様の報告をしている。Pollockら²²⁾ 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型の患者でパロキセチンの抗うつ効果発現が早かったと報告した。一方で韓国人ではS/Sを有する群が有意にパロキセチンの効果が優れていたとの報告¹⁶⁾ があり、本邦でもS型を有する個体でFLVの効果が良好であったという報告がある²³⁾。アジア人種では欧米と逆の結果となって注目を集めたが、同じアジア人種である中国人大うつ病患者を対象とした報告では、L/L型でフルオキセチンの効果が良好であったという報告がなされ²⁴⁾、偶然の結果ではないかという議論がなされている。われわれの研究では、寛解群、非寛解群それぞれにおいて5-HTTLPRのS/S、S/LまたはL/L遺伝子型の割合に有意差はみられず、2週毎のHAMD改善の仕方においてもS/S型、S/LまたはL/L型で比較したがまったく

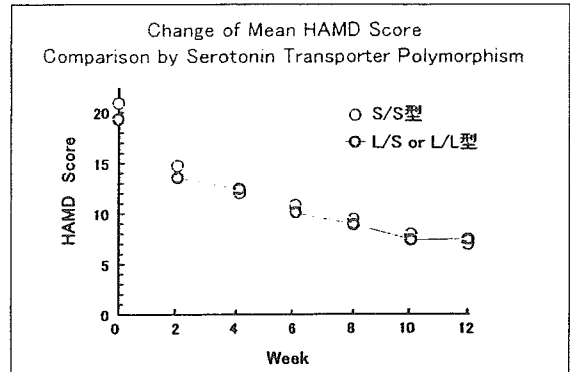


図4

有意差は認められなかった (図4)。

5-HT1A遺伝子については、ピンドロールなどの5-HT1A受容体アンタゴニストの併用により、SSRIの臨床効果発現が早まる可能性もいくつか報告されている^{23,24)}。われわれの研究では寛解群、非寛解群それぞれにおいて5-HT1A受容体遺伝子型のGly/Gly、Gly/AspまたはAsp/Asp遺伝子型の割合に有意差はなかったものの、2週ごとのHAMD改善の仕方と遺伝子型との関係を検討したところ、遺伝子型とHAMD改善の仕方に有意な相互作用を認め ($p=0.043$)、Gly/AspまたはAsp/Asp多型を持つ群ではGly/Gly群と比べてHAMD改善率が有意に高いという結果が得られた (図5)²²⁾。

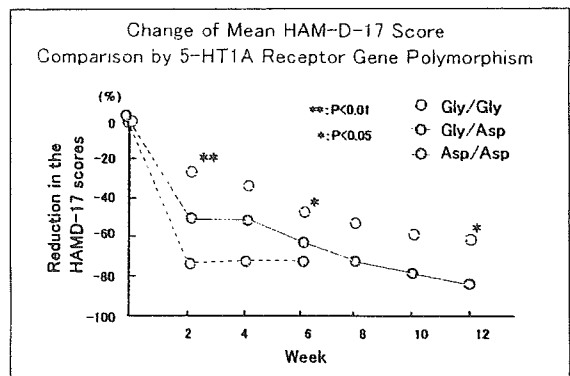


図5

5. その他の薬理遺伝学的因子

□ 5-HT2A受容体遺伝子

5-HT2A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の3つが多くの研究で対象となっている。

Minovらは、抗うつ治療（三環系抗うつ薬やSSRI、電気けいれん療法など）の反応性について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、102>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²⁰⁾。しかしSatoらは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て有意な相関は認めなかったと報告しており²⁸⁾、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²²⁾。われわれも102T>C多型がFLVによる消化器系副作用の出現に与える影響を調べたところ、Murphyらの報告と同様にC/C、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。しかし、Yoshidaらが行った-1438A>G多型とFLV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見られなかったという³⁶⁾。今後は5-HT₃を含めた検討が必要である。

□ノルエピネフリントランスポーター遺伝子

Yoshidaら³⁷⁾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、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多型を対象として検討している。その結果、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た。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ったという。

□モノアミン酸化酵素A (MAOA)

5-HTはモノアミン酸化酵素A (MAOA)によって分解され活性のない代謝物へ転換される。MAOA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³⁵⁾の報告では、MAOA-VNTR多型とFLV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いう。しかし、MAOA-VNTR多型とFLV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、有意にFLVによる嘔吐の出現が多かったとしている。

6. FLV以外のSSRIについて（血中濃度と臨床効果、副作用の関係）

現在、SSRIのTDMは実用化されていないが、研究レベルでの報告はいくつか存在する。

フルオキセチンは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り、血中濃度と臨床効果との間の関係を否定するものが多いが^{2,7)}、いずれも解析方法に問題がある。シタロプラムについては血中濃度と臨床効果との関係に関する報告はほとんどないが、症例報告レベルでは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が示唆されている⁸⁾。セルトラリンは血中濃度と臨床効果の間の関係を調べた研究がほとんどなく、Fabreらが一日用量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¹¹⁾、低用量での十分な効果を示唆しているにすぎない。国内もう一つのSSRIであるパロキセチンについては、我々が行ったCYP2D6遺伝子多型と血中濃度との関係を検討した研究で、変異アレルであ

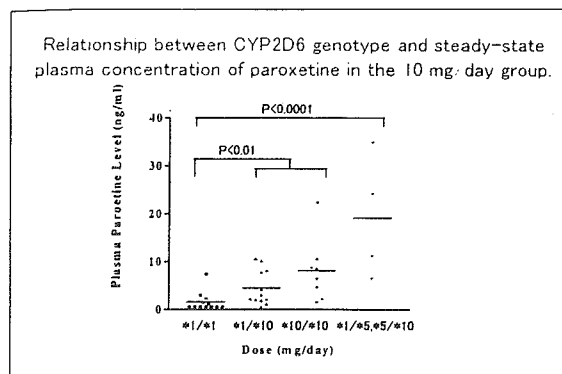


図 6

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ている（図6）²⁹⁾。しかし、血中濃度と臨床効果・副作用の関係についてはいまだに十分確立していない^{10,17)}。

おわりに

FLVの血中濃度と臨床効果との関係を検討し、血中濃度が臨床効果を最大化する上で有益であることを示した。しかしこうした薬物動態学的データはFLVの臨床効果を最大にするために活用すべき要因ではあるものも、治療開始時の薬剤選択には役立たない。その点で、抗うつ薬の作用部位である5-HTT、5-HT1A受容体遺伝子多型をはじめとした各種5-HT受容体、ならびに上記薬物動態のばらつきをあらかじめ規定する代謝酵素の遺伝子多型は、治療開始時の薬物選択にも役立つ貴重な情報を提供することが期待され、今後更なる検討に値する重要なテーマである。

これら薬力学的観点から抗うつ薬の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は最近になって盛んに行われ始めているが、臨床応用するには更なる知見の蓄積を待たねばならない。現在研究対象とされている遺伝子とはごく限られたものにすぎず、今後は対象とする遺伝子情報を更に広げて検討を進めることが不可欠である。ゲノム科学の進歩を取り入れて薬

理遺伝学を発展させ、臨床に有益な知見を還元できることを念願している。

文 献

- 1) 阿部亮、塩入俊樹、西村明儒ほか：精神科受診歴の有無による自殺者の特徴。総病精医16；241-249、2004
- 2) Amsterdam, J. D., Fawcett, J., Quitkin, F. M., et al.: Fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations in major depression: A multicenter study. *Am. J. Psychiatry*, 154; 963-969, 1997
- 3) Arato, M., Demeter, E., Rihmer, Z., et al.: Retrospective psychiatric assessment of 200 suicides in Budapest. *Acta Psychiatr. Scand.*, 77; 454-456, 1988
- 4) 飛鳥井望：自殺の危険因子としての精神障害—生命的危険性の高い企図手段をもちいた自殺失敗者の診断学的検討。精神経誌、96；415-443、1994
- 5) Bailey, J. E., Potokar, J. P., Coupland, N. J.: The 5-HT₃ antagonist ondansetron reduces gastrointestinal side effects induced by a specific serotonin re-uptake inhibitor in man. *J. Psychopharmacol.*, 9; 137-141, 1995
- 6) Barraclough, B., Bunch, J., Nelson, B., et al.: A hundred cases of suicide: Clinical aspects. *Br. J. Psychiatry*, 125; 355-373, 1974
- 7) Beasley, C. M. Jr., Bosomworth, J. C., Wernicke, J. F.: Fluoxetine: Relationships among dose, response, adverse events, and plasma concentrations in the treatment of depression. *Psychopharmacol. Bull.*, 26; 18-24, 1990
- 8) Benazzi, F. A.: A "therapeutic window" with citalopram in a case of depression. *Pharmacopsychiatry*, 29; 42, 1996
- 9) Carrillo, J. A., Dahl, M. L., Svensson, J. O., et al.: Disposition of fluvoxamine in humans is determined by the polymorphic CYP2D6 and also by the

- CYP1A 2 activity. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 60; 183-190, 1996
- 10) Danish University Antidepressant Group: Paroxetine: A selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J. Affect. Dis.*, 18; 289-299, 1990
 - 11) Fabre, L. F., Abuzzahab, F. S., Amin, M., et al.: Sertraline safety and efficacy in major depression: A double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol. Psychiatry*, 38; 592-602, 1995
 - 12) Hartter, S., Wetzel, H., Hammes, E., et al.: Serum concentrations of fluvoxamine and clinical effects. A prospective open clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 31: 99-200, 1998
 - 13) Kasper, S., Dotsch, M., Kick, H., et al.: Plasma concentrations of fluvoxamine and maprotiline in major depression: Implications on therapeutic efficacy and side effects. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 3; 13-21, 1993
 - 14) Kasper, S., Fuger, J., Moller, H. J.: Comparative efficacy of antidepressants. *Drugs*, 43(Suppl.2); 11-23, 1992
 - 15) 警察庁生活安全局地域課:平成14年中における自殺の概要資料. 2003.
 - 16) Kim, D. K., Lim, S. W., Lee, S., et al.: Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *NeuroReport*, 11; 215-219, 2000
 - 17) Kuhs, H., Schlake, H. P., Rolf, G. A. E.: Relationship between parameters of serotonin transport and antidepressant plasma levels or therapeutic response in depressive patients treated with paroxetine and amitriptyline. *Acta Psychiatr. Scand.*, 85; 364-369, 1992
 - 18) Lepine, J. P., Gastpar, M., Mendlewicz, J., et al.: The first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 12; 12-29, 1997
 - 19) Lesch, K. P., 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
 - 20) Minov, C., Baghai, T. C., Schule, C., et al.: Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci. Lett.*, 303; 119-122, 2001
 - 21) Moscicki, E. K.: Identification of suicide risk factors using epidemiologic studies. *Psychiatry Clin. North Am.* 20; 499-517, 1997
 - 22) Murphy, G. M. Jr., Kremer, C., Rodrigues, H. E., et al.: Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am. J. Psychiatry*, 160; 1830-1835, 2003
 - 23) Perez, V., Gilaberte, I., Faries, D., et al.: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet*, 349; 1594-1597, 1997
 - 24) Pollock, B. G., Ferrel, R. E., Mulsant, B. H., et al.: Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*, 23; 587-590, 2000
 - 25) Preskorn, S. H.: Pharmacokinetics of antidepressants: Why and how they are relevant to treatment. *J. Clin. Psychiatry*, 54(Suppl.); 14-34, 1993
 - 26) Rich, C. L., Young, D., Fowler, R. C., et al.: San Diego suicide study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 43; 577-582, 1986
 - 27) Robins, E., Murphy, G. E., Wilkinson, R. H., et al.: Some clinical considerations in the prevention of suicide based on a study of 134 successful suicides. *Am. J. Public Health*, 49; 888-899, 1959
 - 28) 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*, 46; 136-140, 2002
 - 29) Sawamura, K., Suzuki, Y., Soyema, T.: Effect of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur. J. Clin. Phar-*

- macol., 60; 553-557, 2004
- 30) Scott, J.: Chronic depression. *Br. J. Psychiatry*, 153; 287-297, 1988
- 31) 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
- 32) 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
- 33) Tome, M. B., Isaac, M. T., Harte, R., et al.: Paroxetine and pindolol: A randomized trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 12; 81-89, 1997
- 34) 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. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 26; 383-386, 2002
- 35) 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 major depressive disorder. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 26; 1279-1283, 2001
- 36) 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
- 37) 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
- 38) Yu, Y. W., Tsai, S. J., Chen, T. J., 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
- 39) Zanardi, R., Benedetti, F., DiBella, 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

統合失調症の薬物治療の展望

—薬理遺伝学の応用可能性—

近藤 毅* 佐久本 昇*

抄録：統合失調症の急性期薬物療法においては、治療前に薬物の種類および投与量を合理的に選択することが難しい。薬理遺伝学は科学的根拠に基づいた抗精神病薬に対する治療反応性の予測を実現しうる分野である。抗精神病薬の薬物反応には個体差が大きく、薬物動態学および薬力学的観点の両面からその機序が検討されてきた。現在まで、抗精神病薬の酸化代謝に関与する cytochrome P450 (CYP) 2D6を中心に、酵素活性を決定する遺伝子型同定による治療後の薬物動態や、臨床反応の予測可能性が模索されている。一方、中枢神経伝達機構における感受性の個人差に着目した研究からも、セロトニンおよびドーパミン受容体遺伝子変異が抗精神病薬の治療反応性に影響を及ぼすことが示唆されている。このような遺伝学的指標が将来的に臨床応用化されることにより、統合失調症のオーダーメイド医療への道が開かれることが期待される。

精神科治療学 20(1); 19-26, 2005

Key words : pharmacogenetics, pharmacokinetics, pharmacodynamics, prediction, antipsychotic drug

I. はじめに

幅広い治療スペクトラムや、錐体外路性副作用発現の乏しさを特徴とする非定型抗精神病薬の登場により、統合失調症の薬物療法は大きく様変わりしたといえる。これらは統合失調症の治療全体へも波及効果をもたらし、難治化、あるいは治療効果妨害の要因が減少した分、急性期の入院治療期間は短縮し、長期的には再発率も減少し、より

Perspective of pharmacological treatment of schizophrenia—Clinical implication of pharmacogenetics—.

*琉球大学医学部精神病態医学分野

〔〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原207〕

Tsuyoshi Kondo, M.D., Ph.D., Noboru Sakumoto, M.D.:
Department of Neuropsychiatry, University of the Ryukyus Faculty of Medicine. 207, Uehara, Nishihara-cho, Okinawa, 903-0215 Japan.

早期の社会復帰につなげることが可能となった点では喜ばしいことであろう。ただ、薬物療法の選択肢が拡大したとはいえ、「いかに個人に合った薬物の種類・投与量を選択していくか」という治療開始前における治療者の悩みが解消したわけではない。例えば、本邦で使用可能な非定型抗精神病薬においても、その種類は複数存在しており、今後、上市が見込まれる aripiprazole を加えると、これらの抗精神病薬をどう使い分けていくかという点に関しては、相変わらず答えが見つからないと言わざるを得ない。残念ながら、現時点では、合理的に薬物の種類や投与量を選択するには客観的な根拠が不足しているのである。

薬理遺伝学は、科学的根拠に基づいた抗精神病薬に対する治療反応性の予測を実現させる可能性を秘めた分野である。従来より、抗精神病薬の薬物反応には個体差が大きいことが指摘されてきた