

が、これまでの薬理遺伝学的研究の集積により、それらの機序が薬物動態学および薬力学的観点の両面から解明されつつある。特に、抗精神病薬の薬物動態学的な個人差については、その酸化代謝に関与する cytochrome P450 2D6 を中心とした薬物代謝酵素の活性の遺伝的多型性に関連付けられた検討がなされており、一方では、中枢神経伝達機構における遺伝子多型がドーパミン受容体を中心とした作用部位における薬力学的な感受性の個人差に寄与するものであることが示唆されている。したがって、このような遺伝学的指標が抗精神病薬に対する薬物反応性の個人差を予測するのに有用であるならば、治療前に抗精神病薬の種類や投与量の選択を行う上で重要な指標となるであろう。

本稿では、抗精神病薬関連領域における薬理遺伝学の発展に伴い、次々と得られている最近の知見をもとに、これからの新しい統合失調症の合理的薬物療法について、将来的なオーダーメイド医療の可能性も含めて展望してみたい。

II. 薬物代謝酵素の遺伝的多型性の臨床応用

多くの抗精神病薬の酸化代謝には cytochrome P450 (CYP) と呼ばれる代謝酵素群が関与することが知られている。中でも CYP2D6 は遺伝的多型性を有し、その正常代謝群 (extensive metabolizer: EM) と代謝欠損群 (poor metabolizer: PM) とでは薬物動態が大幅に異なる。PM においては常用量においても、薬物代謝の低下や遅延により、体内における薬物濃度の上昇や排泄の遅延が生じ、濃度依存性の副作用発現や効果の遷延などの薬物過剰反応が起こりやすいと考えられる。したがって、薬物の投与量の個別化や安全な薬物選択を行う際のスクリーニングを行う上で、代謝酵素の遺伝的多型性の同定は1つの客観的指標として有用である可能性が示唆されてきた。

1. 単剤投与時の薬物動態の予測

代表的な定型抗精神病薬である haloperidol に関しては、phenotyping (表現型) により同定され

た CYP2D6 の PM において、単回投与時の haloperidol のクリアランスの低下や半減期の延長が認められている¹⁶⁾。筆者らは、定常状態血漿濃度においても、genotyping (遺伝型) により同定された CYP2D6*4(*4), CYP2D6*5(*5) および CYP2D6*10(*10) などの酵素活性を欠損させる変異遺伝子を有す患者で haloperidol の血漿濃度が高値であることを示した^{12,32)}。また、これらの結果については、代謝能力の低下と関連する*10のみの影響に絞っても同様の所見が追認されている²¹⁾。

非定型抗精神病薬の risperidone についても、その主要代謝系路である9-hydroxylation が CYP2D6 により特異的に代謝されることが判明しており⁹⁾、risperidone の定常状態血漿濃度は CYP2D6 の PM 群で EM 群よりも有意に高値を示し、親薬剤である risperidone と代謝産物である9-hydroxyrisperidone の代謝比と CYP2D6 遺伝子型との間には強い相関性が認められている^{23,28)}。

以上の報告は、薬物動態の予測に phenotyping または genotyping が有用であることを示唆するが、それらが実際の臨床反応に直接反映されたとする報告は意外に少ない。このように、薬物動態面と臨床反応面との間で必ずしも整合性を伴わない結果が生じてしまう点に関しては、以下に述べるいくつかの原因が考えられる。

第1に、多くの抗精神病薬は複数の酵素で代謝を受けることが多いため、単一の酵素活性の欠損や低下があったとしても他の酵素により代謝が代償されうるといふ点である。たとえば、haloperidol の定常状態血漿濃度は CYP2D6 の遺伝子変異の影響を受けることから、CYP2D6 が haloperidol の代謝に関与することは確実と考えられるが、CYP2D6 遺伝子型の異なる群においても、なお定常状態血漿濃度に相当のオーバーラップが認められ^{12,21,32)}、定常状態血漿濃度や臨床反応に際立った差異を生じない。これは haloperidol の代謝において CYP2D6 以外にも carbonyl reductase⁸⁾、CYP3A4³⁷⁾ および glucuronyl transferase³⁰⁾ などの代謝酵素が重要な役割を果たすためであると考えられる。

第2に、薬物動態学的な薬理遺伝学を適用するためには、薬物濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring) が抗精神病薬の治療反応性の

十分な予測指標となっていることが前提となる。しかしながら、一般的に、向精神薬の治療濃度域にはグレーゾーンが多く、個人差が関与する面が大きい。副作用との関連においても、安全域が比較的広いと、中毒域の設定が一般化しにくい印象も否めない。現在、至適治療濃度域は haloperidol などの少数の抗精神病薬においてのみ確立されているだけであり³⁰⁾、それ以外の薬剤に対する薬理遺伝学の適用の意義は必ずしも確かなものではない。このため、薬物濃度が治療反応に明瞭な影響を及ぼさない場合は、薬物動態学的な薬理遺伝学的指標の存在意義は薄いものとならざるを得ない。

第3に、PMにおける薬物反応過剰は、関連する代謝過程の最終結果として薬物が不活化されるという仮定を前提とする。しかしながら、代謝により生成された産物自体にも薬理活性があり、それらが全体の薬理作用に寄与しうる場合には、そのような前提は成り立たなくなる。たとえば、risperidone の主要代謝である9-hydroxylation は CYP2D6により特異的に代謝されるのだが、代謝産物である9-hydroxyrisperidone も親薬剤である risperidone とほぼ同等の薬理作用を有するため¹⁹⁾、理論的には CYP2D6の EM-PM 間で薬理活性の総和に大きな差異を生じないことになる^{9,23,28)}、よって、薬理遺伝学的アプローチを適用する上で、その有用性を検討するためには、代謝酵素とそれによって生成される代謝産物の薬理活性や、それらの全体の治療効果に与える影響を十分考慮に入れる必要がある。

以上より、少なくとも現在使用されている抗精神病薬が単剤使用された場合において、それらの治療反応性の予測に薬物代謝酵素の遺伝子多型同定が十分な有用性を持つには至ってはいないものと考えられる。

2. 薬物相互作用の予測

薬物代謝酵素の薬理遺伝学的指標により、ある種の薬物相互作用のインパクトを予測しうる場合を、risperidone と他剤との併用を例に挙げて示す。Risperidone の主要代謝系路である9-hydroxylation は、前述したように CYP2D6により特異的に代謝

される⁹⁾。CYP2D6の変異遺伝子数により risperidone の定常状態血漿濃度は上昇し、CYP2D6遺伝子型は親薬剤である risperidone と活性代謝産物である9-hydroxyrisperidone の代謝比との間で強い相関性を示す^{23,28)}。

Risperidone 治療例に CYP3A4誘導作用を持つ carbamazepine が併用されると、risperidone、9-hydroxyrisperidone の血漿濃度はいずれも有意に低下することから、risperidone および9-hydroxyrisperidone の代謝には一部 CYP3A4が関与する可能性が示唆される²⁵⁾。しかしながら、risperidone/9-hydroxyrisperidone の濃度比は carbamazepine 併用後も不変であることから、risperidone の主要代謝経路である9-hydroxylation は carbamazepine 併用後も CYP2D6によってのみ制御を受けていると考えてよいであろう²⁵⁾。

問題は、CYP2D6活性の低い症例においては、risperidone の9-hydroxylation による代謝が低下し、薬理活性の総和における risperidone の比重が相対的に高まり、しかも、その代謝が CYP3A4による他の代謝経路により大きく代償されている点にある。この状態に carbamazepine のような CYP3A4の誘導剤が併用されると、薬物相互作用による risperidone 血漿濃度の低下は著しいものとなり、ひいては全体の薬理効果の減少につながりかねない。事実、CYP2D6遺伝子を低下あるいは欠損をきたす遺伝子変異を保有する患者では risperidone-carbamazepine の薬物相互作用がより強力に現れることが示されている²⁶⁾。また、Spina らも risperidone の慢性投与を受けた CYP2D6の PM の統合失調症患者において、carbamazepine 併用中に risperidone および9-hydroxyrisperidone の血漿濃度が低下し、それに伴い精神病症状の再燃をみた例を報告している³⁰⁾。このように、risperidone の代謝において CYP2D6の活性が十分でない症例においては、すでに CYP3A4による代償が強いはたらいっているため、CYP3A4の誘導薬または阻害薬が併用された場合の risperidone の薬物動態に大きな影響を与えるものと考えられる。

Ⅲ. 中枢神経受容体の遺伝的多型性の臨床応用

薬物反応の個体差には、生体側の反応や感受性の違いが関与することは無視できない。すなわち、同一の薬物動態学的条件下でも、薬力学的な個体差により薬物反応に差異が生じうると考えられる。特に、抗精神病薬治療においては、低血中濃度にもかかわらず十分な効果が得られたり副作用が発現しやすい症例がある一方で、高血中濃度においても治療反応が乏しく副作用も発現しにくい症例を経験することはしばしばある。このような症例の見極めは薬物動態学的観点からだけでは困難であると考えられ、むしろ、抗精神病薬の作用部位である中枢神経系の神経伝達機構に、量的にも質的にも個体差が存在する可能性が示唆される。近年、神経伝達物質受容体の密度や機能を制御する遺伝子変異が複数報告され、多くは精神疾患の遺伝子マーカーとしての検索がなされているが、一方で、抗精神病薬に対する反応性との関連でも注目され始めている。

1. ドーパミン受容体遺伝子多型

従来、抗精神病薬の薬理作用の中心はそのドーパミン受容体遮断作用にあるとされ、定型抗精神病薬の力価はドーパミン受容体遮断作用の強さと相関すると考えられてきた。近年、非定型抗精神病薬の普及により、統合失調症の病態解明の方向性はドーパミン神経系以外の他の神経伝達機構の機能変化にも向かいつつあるが、今もなおドーパミン受容体の役割が抗精神病薬の薬理効果を考える上で本質的に重要であることには変わりがない。本章ではドーパミン受容体機能を修飾する可能性のある複数の有力な遺伝子多型を取り上げ、抗精神病薬の治療反応性との関連においてそれらの影響を概説することとしたい。

1) *TaqI* A ドーパミン D₂受容体遺伝子多型

TaqI A ドーパミン D₂受容体遺伝子多型は、選択的抗ドーパミン遮断効果を主な薬理作用とする抗精神病薬である nemonapride の治療反応性を変化させ、ドーパミン受容体密度の低下に関連す

る *AI* 遺伝子の保有者では統合失調症の陽性症状の改善が良好であり、それらが全体の治療効果にも影響が及ぶことが報告された³³⁾。本所見は、haloperidol に対する治療反応性についても全く同様の結果として追認されており²⁷⁾、再現性は高いものと考えられる。

副作用との関連では、*AI* 遺伝子は神経遮断薬悪性症候群³⁵⁾や女性における高プロラクチン血症²²⁾の発現に際して危険因子の1つであることが示唆されている。その後の報告では、神経遮断薬悪性症候群の発症例と非発症例の間には *AI* 遺伝子保有率に差はないとする報告もみられるが³¹⁾、高プロラクチン血症に関しては、抗精神病薬治療を受けた *AI* 遺伝子保有者が非保有者の1.4倍のプロラクチン濃度を示すことが再現されている³⁶⁾。

よって、以上を併せて総合的に考察した場合、*AI* 遺伝子保有者は総じてドーパミン D₂受容体遮断効果に対して高い感受性を有す可能性がある。

2) *-141C Ins/Del* ドーパミン D₂受容体遺伝子多型

ドーパミン受容体遺伝子プロモーター領域における遺伝子多型 (*-141C Ins/Del* polymorphism) はドーパミン D₂受容体の発現制御に直接関与することが指摘されているが⁴⁾、*Del* 遺伝子非保有者ではドーパミン D₂受容体の密度が低下することが報告されている¹⁰⁾。本遺伝子多型とドーパミン D₂受容体遮断薬への治療反応性との関連を検討した報告では、*Del* 遺伝子を持たない統合失調症群において不安-抑うつ症状の改善が有意に良好であったとの結果が得られている³⁴⁾。

ちなみに、ドーパミン D₂受容体への親和性が低い clozapine にて治療された症例においても、同様に *Del* 遺伝子非保有者において治療反応が良好であることが示されており¹⁹⁾、本遺伝子多型がドーパミン D₂受容体遮断薬だけでなく、非定型抗精神病薬に対する治療反応性にも影響を及ぼしうることが示唆されている点で興味深い所見である。

各ドーパミン D₂受容体遺伝子多型の抗精神病薬への治療反応性への影響に関しては、*TaqI* A ドーパミン D₂ polymorphism では抗精神病作用に対する感受性の変化、*-141C Ins/Del* polymor-

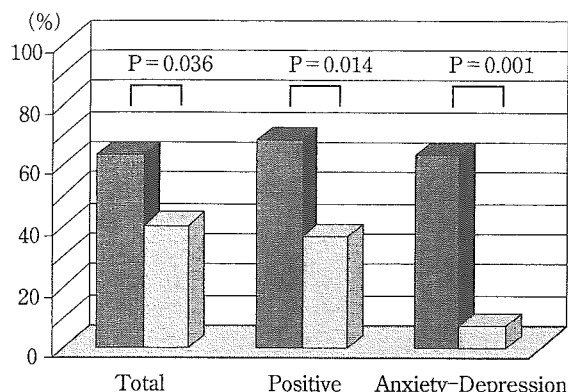


図1 *TaqI* Aおよび-141C *Ins/Del* 遺伝子多型がドーパミン D_2 受容体遮断薬治療下の統合失調症の症状改善率に与える影響 (Kondo et al.¹⁹⁾, 2003より改変)
 ■ AI carriers or *Del* noncarriers (n=40), □ AI noncarriers plus *Del* carriers (n=9)

phism では抗不安作用や抗うつ効果に対する感受性の変化といった形で、各遺伝子多型による何らかの機能分担が存在する可能性も示唆される。また、これらの遺伝子多型を組み合わせる解析を行った研究によると、AI 遺伝子非保有者かつ *Del* 遺伝子保有者の両者の条件を満たす群においては、陽性症状および不安-抑うつ症状を中心としてドーパミン D_2 受容体遮断薬に対する治療反応性が著しく不良であり、ドーパミン D_2 受容体遺伝子多型の組み合わせ同定が定型抗精神病薬の治療抵抗性をスクリーニングする上で有用である可能性も考えられる (図1)¹⁹⁾。

3) Ser9Gly ドーパミン D_2 受容体遺伝子多型

Ser9→Gly9のアミノ酸置換のドーパミン D_2 受容体遺伝子変異は日本人の27%に認められ²⁰⁾、Gly9のホモ接合体では他の遺伝子型と比較してドーパミン D_2 受容体に対するドーパミンの親和性が高いことが指摘されている¹⁷⁾。近年、Gly9変異遺伝子は抗精神病薬で生じる遅発性ジスキネジアの発現に関与するという報告が相次いでいる^{5,20)}。さらに、haloperidol 治療例を対象にPETを用いて解析を行った研究においても、Gly9のホモ接合体では他の遺伝子型を有す患者に比較して線条体前部における糖代謝の増加が認められ、このような脳内の局所的な活動性亢進は遅発性ジスキネジアの重症度とよく相関したという⁶⁾。長期の維持投与を余儀なくされる抗精神病薬治療において、慢

性かつ難治性の副作用である遅発性ジスキネジアは患者のQOLを著しく損なうものであり、Ser9Gly ドーパミン D_2 受容体遺伝子多型が本副作用発現の遺伝学的素因を予測する上で重要な指標となることが期待される。

2. セロトニン受容体遺伝子多型

抗精神病薬の中でも、非定型抗精神病薬である serotonin-dopamine antagonist (SDA) や clozapine は強力なセロトニン受容体遮断作用を有しており、これらの薬理作用は統合失調症患者において抗不安・抗うつ効果や陰性症状に対する賦活効果に関連するとされている。現在まで、複数のセロトニン受容体遺伝子多型について、抗精神病薬に対する治療反応性への影響が検討されているが、残念ながら一定の結論は得られていない。今後の研究において、セロトニン受容体遺伝子多型の影響をより明確化していくためには、本遺伝子多型の影響をよく反映する probe drug を用いた検討がなされ、しかも、統合失調症のいずれの症状群に対する効果に影響が大きいものかを明らかにしていく必要がある。本章では、これまでに抗精神病薬の治療反応性との関連において最もよく研究されたセロトニン受容体遺伝子多型を取り上げてみたい。

1) T102C 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型

T102C 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型は、非定型抗精神病薬に対する治療反応性との関連で最も多く検討されてきた。102-T/C 遺伝子変異自体はアミノ酸配列の変化をきたさないが²¹⁾、本多型はセロトニン受容体機能の変化をきたしうるプロモーター領域の-1438G/A 遺伝子多型とほぼ完全な連鎖不均衡を示すため²⁾、セロトニン受容体遮断に関連した抗精神病薬の薬理効果を修飾する可能性がある。

Arranz らは後方視的な研究において、102C/C 遺伝子型を有す患者において clozapine に対する治療反応性が不良であるとの結果を報告したが¹⁾、その後の精神症状評価スケールを用いた前方視的研究においては、102-T/C 遺伝子多型と clozapine に対する治療反応性との関連についての否定的な報告が相次いでいる^{18,20)}。一方、SDA である risperi-

done の治療反応性と102-T/C 遺伝子多型との関連を検討した研究においては、102C/C 遺伝子型がむしろ逆に良好な治療反応性に関連することが報告されており¹⁴⁾、現段階では T102C 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型の役割については一貫した結論が得られていない。

2) His452Tyr 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型

アミノ酸置換を引き起こす His452Tyr 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型に関しては、欧米人の8%に His452→Tyr452 の遺伝子変異が認められており⁷⁾、本遺伝子変異が受容体反応性の低下に関連する可能性も示唆されている²⁶⁾。Arranzらは、前述した T102 遺伝子の保有に加えて His452 のホモ接合体であることが、clozapine の良好な治療反応性を規定する遺伝子多型の組み合わせとしており³⁾、他の研究においても His452Tyr 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型が clozapine の治療反応性に関連することが報告されている²⁰⁾。しかしながら、一方においては、His452Tyr 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型の clozapine 反応性に対する影響には否定的な報告もあり¹⁸⁾、抗精神病薬の治療反応性を予測する上での本遺伝子多型同定の意義は十分に確立されたものとはなっていないのが現状である。

IV. おわりに

これまでの統合失調症の薬物療法は、目前の患者の病像をみながら、経験と勘を頼りにして薬物の種類を選択し、少量の初期投与量より開始した後の漸増投与を基本として、慎重にゆっくりと治療を進めていくものであった。今後、薬理遺伝学的指標が簡便にツール化され、薬物を投与する前のルーチンの検査となり、その患者さんに最も合う薬剤が投与前から判断できれば、統合失調症のオーダーメイド医療の実現の可能性はきわめて高いものとなるであろう。数年前までは一笑に付され、妄想に近かったこのような発想も、多くの臨床精神薬理研究者達の悪戦苦闘の積み重ねにより、まんざら夢物語ではなくなってきたように思える。確かに、現時点では、統合失調症治療における薬理遺伝学の将来的な臨床応用化について、その具体的な青写真を描くまでに至ってはいない

のだが、海辺でボーっと釣り糸を垂れている待ちの状況から、何かしら引きがあるという手応えを感じ始める段階までには、ようやく辿り着いたように思えるのである。

文 献

- 1) Arranz, M., Collier, D., Sodhi, M. et al.: Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet*, 346; 281-282, 1995.
- 2) Arranz, M.J., Munro, J., Owen, M.J. et al.: Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Mol. Psychiatry*, 3; 61-66, 1998.
- 3) Arranz, M.J., Munro, J., Birkett, J. et al.: Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet*, 355; 1615-1616, 2000.
- 4) Arinami, T., Gao, M., Hamaguchi, H. et al.: A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D₂ receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.*, 6; 577-582, 1997.
- 5) Basile, V.S., Masellis, M., Badri, F. et al.: Association of the MscI polymorphism of the dopamine D₃ receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 21; 17-27, 1999.
- 6) Basile, V.S., Masellis, M., Potkin, S.G. et al.: Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum. Mol. Genet.*, 11; 2517-2530, 2002.
- 7) Erdmann, J., Shimron-Abarbanell, D., Rietschel, M. et al.: Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Hum. Genet.*, 97; 614-619, 1996.
- 8) Forsman, A. and Larsson, M.: Metabolism of haloperidol. *Curr. Ther. Res.*, 24; 567-568, 1978.
- 9) Huang, M., Van Peer, A., Woestenborghs, R. et al.: Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin. Pharm. Ther.*, 54; 257-268, 1993.
- 10) Jönsson, E.G., Nöthen, M.M., Grünhage, F. et al.: Polymorphism in the dopamine D₂ receptor gene and their relationships to striatal dopa-

- mine receptor density of healthy volunteers. *Mol. Psychiatry*, 4; 290-296, 1999.
- 11) Kishida, I., Kawanishi, C., Furuno, T. et al.: Lack of association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and the TaqI A polymorphism of the dopamine D2 receptor gene. *Psychiatr. Genet.*, 13; 55-57, 2003.
 - 12) Kondo, T., Suzuki, A., Mihara, K. et al.: CYP2D6 genotype and plasma levels of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese. In: (eds.), Hashimoto, I., Shinkawa, H., Suda, T. et al. *Molecular Medicine: Novel findings of gene diagnosis, regulation of gene expression, and gene therapy*, Elsevier, Amsterdam, p.81-86, 1999.
 - 13) Kondo, T., Mihara, K., Suzuki, A. et al.: Combination of dopamine D2 receptor gene polymorphisms as a possible predictor of treatment-resistance to dopamine antagonists in schizophrenic patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27; 921-926, 2003.
 - 14) Lane, H.Y., Chang, Y.C., Chiu, C.C. et al.: Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am. J. Psychiatry*, 159; 1593-1595, 2002.
 - 15) Leysen, J.E., Gommeren, W., Een, A. et al.: Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 247; 661-670, 1988.
 - 16) Llerena, A., Dahl, M-L., Ekqvist, B. et al.: Haloperidol disposition is dependent on the debrisoquine hydroxylation phenotype: increased plasma levels of the reduced metabolite in poor metabolizers. *Ther. Drug Monit.*, 14, 261-264, 1992.
 - 17) Lundstrom, K. and Turpin, M.P.: Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 225; 1068-1072, 1996.
 - 18) Malhotra, A.K., Goldman, D., Ozaki, N. et al.: Lack of association between polymorphisms in the 5-HT2A receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *Am. J. Psychiatry*, 153; 1092-1094, 1996.
 - 19) Malhotra, A.K., Buchanan, R.W., Kim, S. et al.: Allelic variation in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene and clozapine response. *Schizophr. Res.*, 36; 92-93, 1999.
 - 20) Masellis, M., Basile, V., Meltzer, H.Y. et al.: Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*, 19; 123-132, 1998.
 - 21) Mihara, K., Suzuki, A., Kondo, T. et al.: Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 65; 291-294, 1999.
 - 22) Mihara, K., Kondo, T., Suzuki, A. et al.: Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist for D₂ like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to TaqI A polymorphism of DRD2 gene. *Psychopharmacology*, 149; 246-250, 2000.
 - 23) Mihara, K., Kondo, T., Yasui-Furukori, N. et al.: Effects of various CYP2D6 genotypes on the steady-state plasma concentrations of risperidone and its active metabolite, 9-hydroxyrisperidone, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther. Drug Monit.*, 25; 287-293, 2003.
 - 24) Nanko, S., Sasaki, T., Fukuda, R. et al.: A study of the association between schizophrenia and the dopamine D3 receptor gene. *Hum. Genet.*, 92; 336-338, 1993.
 - 25) Ono, S., Mihara, K., Suzuki, A. et al.: Significant pharmacokinetic interaction between risperidone and carbamazepine: its relationship with CYP2D6 genotypes. *Psychopharmacology*, 162; 50-54, 2002.
 - 26) Ozaki, N., Manji, H., Lubierman, V. et al.: A naturally occurring amino acid substitution of the human serotonin 5-HT2A receptor influences amplitude and timing of intracellular calcium mobilization. *J. Neurochem.*, 68; 2186-2193, 1997.
 - 27) Schäfer, M., Rujescu, D., Giegling, I. et al.: Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene. *Am. J. Psychiatry*, 158; 802-804, 2001.
 - 28) Scordo, M.G., Spina, E., Facciola, G. et al.: Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology*, 147; 300-305, 1999.
 - 29) Segman, R., Neeman, T., Heresco-Levy, U. et al.: Genotypic association between the dopa-

- mine D3 receptor and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 4; 247-253, 1999.
- 30) Someya, T., Shibasaki, M., Noguchi, T. et al.: Haloperidol metabolism in psychiatric patients: importance of glucuronidation and carbonyl reduction. *J. Clin. Psychopharmacology*, 12; 169-174, 1992.
- 31) Spina, E., Scordo, M.G. and Avenoso, A.: Adverse drug interaction between risperidone and carbamazepine in a patient with chronic schizophrenia and deficient CYP2D6 activity. *J. Clin. Psychopharmacology*, 21; 108-109, 2001.
- 32) Suzuki, A., Otani, K., Mihara, K. et al.: Effects of CYP2D6 genotype on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol. *Pharmacogenetics*, 7; 415-418, 1997.
- 33) Suzuki, A., Mihara, K., Kondo, T. et al.: The relationship between dopamine D₂ receptor polymorphism at the *TaqI* A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics*, 10; 335-341, 2000.
- 34) Suzuki, A., Kondo, T., Mihara, K. et al.: The -141C *Ins/Del* polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter region is associated with anxiolytic and antidepressive effects during treatment with dopamine antagonists in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics*, 11; 545-550, 2001.
- 35) Suzuki, A., Kondo, T., Otani, K. et al.: *TaqI* A polymorphism of dopamine D2 receptor gene is associated with the predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 158; 1714-1715, 2001.
- 36) Van Putten, T., Marder, S.R., Mintz, J. et al.: Haloperidol plasma levels and clinical response. A therapeutic window relationship. *Am. J. Psychiatry*, 149; 500-505, 1992.
- 37) Yasui, N., Kondo, T., Otani, K. et al.: Effects of itraconazole on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and its reduced metabolite in schizophrenic patients: in vivo evidence of the involvement of CYP3A4 for haloperidol metabolism. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 19; 149-154, 1999.
- 38) Young, R.M., Lawford, B.R., Barnes, M. et al.: Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2* A1 allele. *Br. J. Psychiatry*, 185; 147-151, 2004.

特集 精神科薬物療法の基本

抗精神病薬*

● 近藤 毅** / 永井五洋**

Key Words : atypical antipsychotics, therapeutic spectrum, adverse effects, compliance

はじめに

抗精神病薬は主として統合失調症における薬物療法に使用されるほか、躁状態および精神病像や強い焦燥を伴ううつ病などの気分障害圏の疾患から、各種病因に基づくせん妄状態や認知症に付随する精神症状・問題行動などの病態に至るまで、その適用範囲は広い。しかしながら、治療初期の過剰な鎮静効果や錐体外路症状発現などの副作用上の問題から、決して気軽に投与できる類の薬剤ではなく、使用にあたっては常に一定の配慮を要する。また、その治療効果を可能な限り効率的で迅速なものにするためには、多種ある抗精神病薬の中から状態像に見合った適切な薬剤を選択し、可能な限り必要最小有効量に近い至適投与量を設定することも必要となる。

近年、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した新規あるいは第二世代と呼称される非定型抗精神病薬が登場し、とくに統合失調症の薬物療法に関してはそれらが第一選択薬として位置づけられまでになってきた。また、過鎮静や錐体外路性症状などの副作用を生じやすい高齢者に対する抗精神病薬

治療についても、初めに非定型抗精神病薬が選択される機会が増加している。このような趨勢を踏まえて、本稿では、とくに非定型抗精神病薬を中心に、急性期の統合失調症において抗精神病薬治療を行う場合を想定した形での薬物療法の基本的事項および注意点について概説する。

服薬への動機づけが乏しい患者に投与するための工夫

統合失調症の治療に代表されるように抗精神病薬が投与される場面においては、患者の病識が乏しく、服薬への動機づけが希薄であることが少なくない。このような患者の心理を理解したうえで、治療者側にも薬物療法を円滑に導入するための工夫が必要となる。①投与回数、②服薬時間、③薬種の選択、④剤型の選択、は原則として患者のquality of life(QOL)をできるだけ損なわずに、服薬コンプライアンスの向上が図られるよう配慮されるべきである。

投与回数に関しては、薬剤の半減期を熟知した上で、可能なものでは1日1~2回の投与を行うことが、患者にとっても煩雑さが少なく、薬理学的にも合理的である。鎮静作用のある薬剤は服用の時間帯を夕以降にシフトすることで、日中の不快な鎮静が減少し、催眠効果の増強を図ることが可能となる。急性期における薬剤の第一選択は、初期の不快な過鎮静や錐体外路性

* Principles in antipsychotic drug treatment.

** Tsuyoshi KONDO, M.D., Ph.D. & Goyo NAGAI, M.D.: 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〕; Department of Neuropsychiatry, University of the Ryukyus Faculty of Medicine, Okinawa 903-0215, Japan.

表1 Guideline for selecting initial pharmacologic treatment in a first-episode patient¹⁾

Presentation	First time	High Second Line	Other Second Line
Predominantly positive psychopathology	Risperidone, Aripiprazole, Olanzapine	Ziprasidone, Quetiapine	Long-acting injectable atypical
Predominantly negative psychopathology	Risperidone, Aripiprazole	Ziprasidone, Olanzapine, Quetiapine	Long-acting injectable atypical
Both prominent positive and negative symptomatology	Risperidone, Aripiprazole, Ziprasidone	Olanzapine, Quetiapine	Long-acting injectable atypical

副作用を回避する意味からも、非定型抗精神病薬がその主流となっており(表1)¹⁾、治療スペクトラムの広さの面からも有用性が高い。治療初期において、risperidoneの内服液剤は錠剤・散剤服用に抵抗のある患者にも受容されやすい傾向にある。また、維持期の治療において、内服コンプライアンスの不良な患者が持効性注射剤への切り替えにより再発が減少する、といった症例も臨床によく経験される場所である。このような液剤や持効性注射剤による剤形の変更が、状況によっては、服薬に対する抵抗感を減らし、治療中断のリスクを減少させる方向に働く場合が多い点も考慮されるべきであろう。

標的症状に見合った薬物治療

統合失調症の薬物療法を行う場合、治療の標的となる優勢な症状に焦点を当てるという治療的観点がいしばしば必要となる。抗精神病薬は各種神経伝達物質受容体に対して遮断効果を有すが、その受容体に対する結合親和性のスペクトラムは薬剤の種類により異なり(表2)²⁾、それらが治療効果の特性にも反映するため、標的症状により抗精神病薬をある程度は使い分けることも可能である。

幻覚・妄想などの精神病像を主体とする場合には、抗精神病効果の高いdopamine受容体遮断またはdopamine神経系の安定化作用を有す薬剤が選択され、非定型ではrisperidone, aripiprazole(本邦未発売)³⁾が、定型ではhaloperidolがその代表薬となる。不穏・興奮が優勢であれば、鎮静効果の高いnoradrenaline・histamine受容体遮断作用を有すzotepine, quetiapine, olanzapineなどの非定型抗精神病薬やchlorpromazine, levomepromazineなどのphenothiazine系薬剤が選択されよう。不安-抑うつ症状が前面に立つ際には、抗

表2 抗精神病薬の各種神経伝達物質受容体に対する結合親和性(Ki, nM)²⁾

	D ₂	5-HT _{2A}	α ₁	H ₁	AChM
Haloperidol	1.4	25	46	730	4670
Chlorpromazine	3.2	2	4.3	15	174
Aripiprazole	38	20	ND	ND	ND
Risperidone	3.3	0.16	2	2.6	>5,000
Perospirone	1.4	0.61	17	ND	>1,000
Olanzapine	17	1.9	19	3.5	26
Quetiapine	310	120	7	19	1020
Zotepine	13	0.9	3.4	3.4	550

不安・静穏効果の高いolanzapine, quetiapineなどの非定型抗精神病薬やthioridazineが有用である。陰性症状・残遺症状を中心とした慢性期にはaripiprazole, risperidone, olanzapineなどの非定型抗精神病薬の他、clozapine, sulpirideが用いられる場合もあろう。

一方、近年の統合失調症の治療においては、患者の現実検討能力や社会生活機能に大きな影響を与える認知機能障害の問題が取り上げられることが多くなり、慢性期におけるQOL向上の面からも着目を集めている。一般的に、定型抗精神病薬においては認知機能への改善効果に乏しく、risperidone, olanzapine, quetiapineなどの非定型抗精神病薬において認知機能の改善を認めるとする報告が多い⁴⁾⁵⁾。なお、抗コリン作用のある抗精神病薬は長期使用においては認知機能に悪影響を及ぼす可能性がある点にも留意されたい。

副作用のリスクの回避

第一世代の定型抗精神病薬による治療において、過鎮静と急性ジストニアは初期の代表的な副作用である。これらの副作用が生じた場合、もともと病識の乏しい患者はますます治療に対

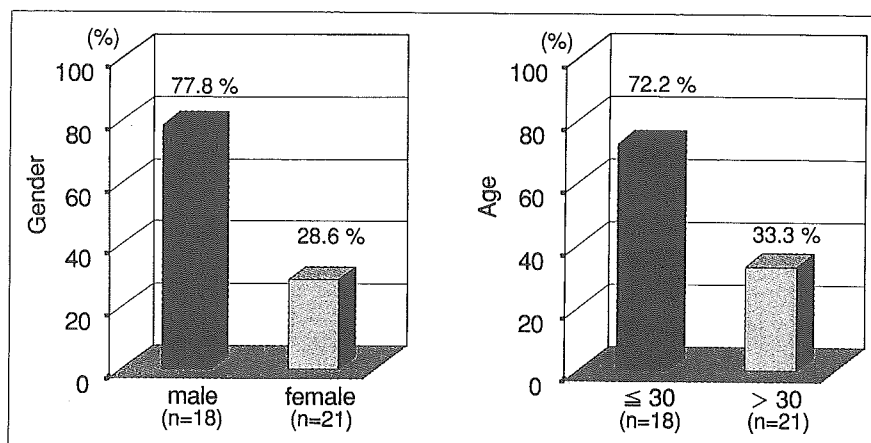


図1 Nemonapride単剤治療39例における性別・年齢別の急性ジストニア発現
(文献⁶⁾より改変)

する不信感や抵抗感を強めてしまいやすく、時には治療早期からのドロップアウトという結果を招来する危険性もある。鎮静効果の強い薬剤の使用にあたっては、少量から開始しての漸増投与が原則であるのはいうまでもない。また、急性ジストニアに関しては、dopamine受容体遮断効果の高い薬剤で起こりやすく、さらに、若年・男性といった年齢・性別が危険因子となることが知られており(図1)⁶⁾、このようなハイリスク患者にdopamine受容体遮断を主作用とする薬剤を使用する際には、むしろ抗コリン剤を初期から併用する必要があるといっても過言ではないかもしれない。

一方、非定型抗精神病薬は概して錐体外路症状が少ない点が共通するメリットであるが、注意すべき特徴的な副作用が複数あげられている。Risperidoneは定型抗精神病薬と比較してもプロラクチン反応が強力であり、高プロラクチン血症のリスクは相対的に高いと考えられる⁷⁾。プロラクチン上昇は乳汁分泌や無月経などの内分泌学的症状にも発展することもあり、挙児可能な年齢に達した女性に対してはその使用について十分留意する必要があると考えられる。Olanzapine, quetiapineでは非定型抗精神病薬の中でも体重増加・肥満が起こりやすく、時に高血糖やケトアシドーシスなどの糖代謝異常が誘発される場合もあり、死亡例も報告されている⁸⁾。このため、両剤の糖尿病の既往のある患者への使用は禁忌となっており、通常の新規投与者におい

ても、投与前後の経過の中で耐糖能異常について注意深いモニタリングを行うことが推奨されている。Zotepineは高投与量において脳波異常が現れやすく、時にけいれん発作が誘発される場合もあるので⁹⁾、高投与量での維持が必要となる場合には一定の注意が必要である。QTc延長は時に心停止に至る不整脈(Torsades de pointes)を招くことがある。Thioridazineはそのリスクがもっとも高いことが知られているが、非定型抗精神病薬における相対的危険度については現時点ではまだ明らかではない。

効果判定の目安として

抗精神病薬による急性期治療において、その効果を判定するのに適切である時期に関しては具体的な報告が少ないが、一般的には2週間が妥当であると考えられる。1週間では効果判定の時期としては不確実なことが多く(図2)、3週後の判定では治療の迅速性に問題を残す。客観的事実からも、2週後の判定によりほぼ最終的な治療効果を予測することが可能なようであるが(図2)¹⁰⁾¹¹⁾、これらは十分適切な投与量が継続された条件における結果であることに留意されたい。

実際に、治療効果を大まかな印象としてではなく、客観的かつ定量的に評価するのであれば、治療前後における症状評価スケールのスコア値の変化を追跡するという方法がある。ただし、多忙な日常臨床においてはそれをルーチン化し

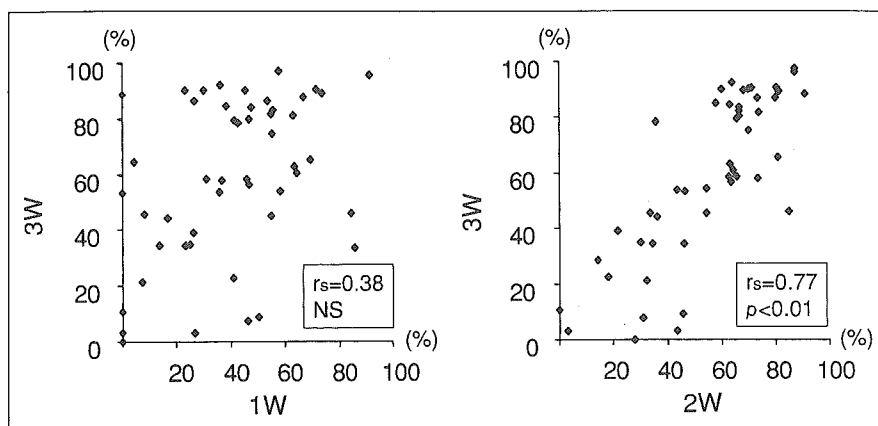


図2 Dopamine受容体遮断薬単剤治療49例における各週のBPRS症状改善率の相関

て行うことが必ずしも現実的とはいえないかもしれない。このため、全体の治療効果をもっともよく反映する症状群に着目することにより、効率的に治療効果を判定していくことは有用であろう。統合失調症の治療においては、陽性症状の改善が全体の治療反応性に寄与する部分が大きく(図3)、この点は作用スペクトラムの異なる抗精神病薬による治療において共通して見出される現象である¹⁰⁾¹¹⁾。

薬物濃度モニタリングは薬物反応性の客観的予測指標としての意義を有し、現在、haloperidolおよびbromperidolの両剤の血中濃度測定が保険適用となっている。Haloperidolにおいては、一般的に5~12ng/mlの範囲での治療濃度域で治療反応が良好とされるが¹²⁾、実際の臨床場面では必ずしもこれに当てはまらない症例も決して少なくない。血中濃度モニタリングに関しては、各個体により有効濃度域が異なる可能性を念頭に置いた活用の仕方がなされてもよいと思われる。

近年、dopamine受容体を中心に神経伝達物質受容体の遺伝的多型性と抗精神病薬の治療反応との関連が精力的に検討されてきている。現時点では、複数のdopamine D₂受容体遺伝子多型がdopamine D₂受容体遮断薬の治療反応性に関与する可能性が示唆されており(図4)^{13)~15)}、一部は女性における高プロラクチン血症¹⁶⁾や神経遮断薬悪性症候群¹⁷⁾のリスクといった副作用予測との関連においても報告がなされている。今後、それらの予測指標としての感受性・特異度・妥当性が検討された後に、将来的な臨床応用化が行わ

れることが期待されよう。

二次選択薬への視点

一次選択薬により問題となる副作用が生じ、その後の維持投与に適さない場合や、十分な投与量および期間をもってしても良好な治療反応が得られない場合も起こりうる。このような一次選択薬に対するintoleranceまたはnonresponseの問題に際しては、次の二次選択薬をどのような基準・判断で選んでいくのかという視点も必要となる。

錐体外路症状が治療の妨げとなる場合には、aripiprazole, olanzapine, quetiapineなどのリスクの少ない薬剤に切り替えていくことが必要となろう。不快な鎮静が抗精神病薬服用への抵抗感を生じる場合には、aripiprazole, risperidone, perospironeなど比較的鎮静効果の少ない薬剤への切り替えを行い、内服の自己中断のリスクを予防する必要もある。また、著明な体重増加や血糖値異常が問題となってきた場合には、より耐糖能に影響を与えにくいaripiprazoleやrisperidoneなどへの置換が図られるべきであろう。

一方、一次選択の非定型抗精神病薬で期待した効果が得られない場合には前薬とは作用スペクトラムの異なる非定型薬剤への切り替えが検討されよう。例をあげると、aripiprazoleのようなdopamine受容体部分作動薬やrisperidoneなどのserotonin-dopamine antagonist(SDA)で良好な反応が得られない場合は、より多くの受容体に作用スペクトラムを有すolanzapineなどのmulti-

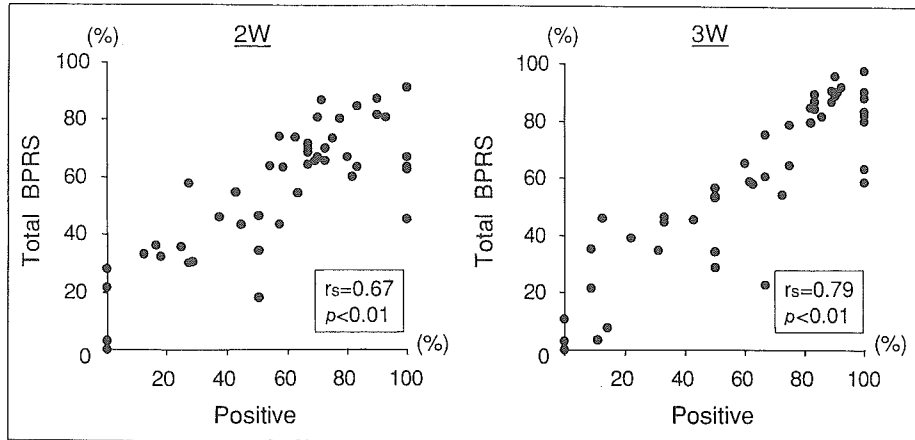


図3 Dopamine受容体遮断薬単剤治療49例における2週および3週後の陽性症状と全症状の改善率の相関

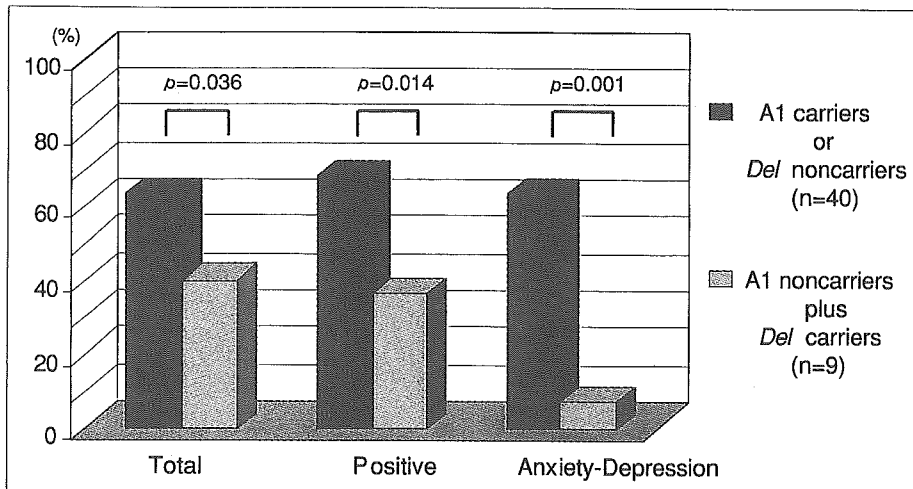


図4 Dopamine D₂受容体遺伝子多型の組み合わせが統合失調症の各症状群の改善率に及ぼす影響

TaqIA多型A1遺伝子非保有かつ-141C Ins/Del多型Del遺伝子保有の両条件を満たす群(n=9)では、他の遺伝子型組み合わせ群(n=40)に比較して治療抵抗性が高い。(文献¹⁵⁾より改変)

acting receptor-targeted antipsychotics (MARTA) への転換を図ることにより、前薬とは異なる治療反応性が得られる場合などが考えられる。また、複数の非定型抗精神病薬に対して治療反応性が不良である場合には、治療効果の確立した定型抗精神病薬への切り替えを検討する必要があるかもしれない。

薬物療法に関する心理教育の必要性

急性期を脱して円滑な維持療法に移行する準備段階として、薬物療法に関する心理教育の役割は重要である。原則的には肯定的評価による

服薬への動機づけが基本となると考えられる。その場合、互いに視点の異なる治療者と患者との間で薬物治療後の変化について話し合い、治療による改善点を共有することが大事である。治療者側にとっては、統合失調症の中核的な症状である幻覚・妄想や思考障害の改善に関心が向けられやすい傾向にあるが、患者にとっては、睡眠障害の改善、不安・恐怖感の軽減、生活面での安定、対人関係の回復などのごく一般的な状況の好転の方がより意識しやすい場合も多い。

また、現時点における薬物療法に対する懸念・注文を積極的にひき出しておくことも重要であ

る。薬物療法の影響により、主観的な不快感が潜在的に持続していても、患者側からは自己表現がなされなかったり、隠蔽されてしまうこともあり、その後の服薬の自己中断や再発につながってしまうことも少なくはないのである。患者の訴えの中に、服用後の思考回転の鈍さや倦怠感、性機能障害などの主観的副作用を示唆する発言が認められる際には、決してそれらを過小視することなく、可能な限りQOL向上を今後の薬物療法のテーマとして盛り込んでいく姿勢を伝えるべきであろう。

患者にとっては、長期維持療法の意義がなかなか理解され難く、治療者はよく「いつまで服薬すればいいのか？」という質問を受けることがある。それに対しては、エビデンスに基づいた服薬中断による再発のリスクを説明するとともに、維持療法の再発予防効果を強調しながら、服薬中断により予想される損失をともに考えていくことも必要となる。実際、患者にはメリットとデメリットという損得勘定で考えてもらう方が明快で分かりやすい部分もあるが、治療者はあくまでも服薬に対する心理的抵抗に配慮しつつ責任ある説明を行う姿勢が不可欠である。

おわりに

抗精神病薬治療の基本、というテーマをいただき、若干のエビデンスを散りばめながら、本論の中では結構泥臭い実践論を述べさせていただいた。望んで処方を受ける身体科治療薬と異なり、抗精神病薬は患者にとってはあまり有難がられない治療薬である場合が多い。これらを、できるだけ不快な思いをさせずに円滑に服用してもらい、最終的には患者自身が自発的に薬物療法に取り組んでもらうためには、初期の抗精神病薬治療における治療者の創意工夫が随分と問われることであろう。ただ、それらもまた治療者としての技術の習得や能力の向上につながるものであり、治療者は絶えずエビデンスに基づいた薬物治療に関する知識を日々更新し、多くの経験の中から検証を積み重ねていくことが要求されるのはいうまでもない。

最後に、統合失調症に対しては、自我侵襲的でない受容的な支持精神療法が中心となるのと

同様に、抗精神病薬使用に際しても支持・受容的な薬物療法の精神が肝要であることをいい添えておきたい。

文 献

- 1) Guideline Organization. I. Medication selection, dosing, and dose equivalence. Guideline 1: Selecting initial pharmacologic treatment for a psychotic disorder. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 Suppl 12 : 21-2.
- 2) Bymaster FP, Moore NA, 中澤隆弘. MARTA系抗精神病薬olanzapineの薬理学的基礎. *臨床精神薬理* 1999 ; 2 : 885-911.
- 3) McGavin JK, Goa KL. Aripiprazole. *CNS Drugs* 2002 ; 16 : 779-86.
- 4) Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 1018-28.
- 5) Velligan DI, Prihoda TJ, Sui D, et al. The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotic in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 : 524-31.
- 6) Kondo T, Otani K, Tokinaga N, et al. Characteristics and risk factors of acute dystonia in schizophrenic patients treated with nemonapride, a selective dopamine antagonist. *J Clin Psychopharmacol* 1999 ; 19 : 45-50.
- 7) Yasui-Furukori N, Kondo T, Suzuki A, et al. Comparison of prolactin concentrations between haloperidol and risperidone treatments in the same female patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 2002 ; 162 : 63-6.
- 8) Henderson DC. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: how strong is the evidence? *CNS Drugs* 2002 ; 16 : 77-89.
- 9) Hori M, Suzuki T, Sasaki M, et al. Convulsive seizures in schizophrenic patients induced by zotepine administration. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992 ; 46 : 161-7.
- 10) Kondo T, Otani K, Ishida M, et al. A study of the

- therapeutic spectrum of a fixed-dose of zotepine and its relationship with serum concentrations of the drug. *Hum Psychopharmacol* 1993 ; 8 : 133-9.
- 11) Kondo T, Mihara K, Yasui N, et al. Therapeutic spectrum of nemonapride and its relationship with plasma concentrations of the drug and prolactin. *J Clin Psychopharmacol* 2000 ; 20 : 404-9.
 - 12) Van Putten T, Marder SR, Mintz J, et al. Haloperidol plasma levels and clinical response. A therapeutic window relationship. *Am J Psychiatry* 1992 ; 149 : 500-5.
 - 13) Suzuki A, Mihara K, Kondo T, et al. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the Taq1 A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* 2000 ; 10 : 335-41.
 - 14) Suzuki A, Kondo T, Mihara K, et al. The -141C *Ins/Del* polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter region is associated with anxiolytic and antidepressive effects during treatment with dopamine antagonists in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* 2001 ; 11 : 545-50.
 - 15) Kondo T, Mihara K, Suzuki A, et al. Combination of dopamine D2 receptor gene polymorphisms as a possible predictor of treatment-resistance to dopamine antagonists in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003 ; 27 : 921-6.
 - 16) Mihara K, Kondo T, Suzuki A, et al. Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist for D2 like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to TaqI A polymorphism of *DRD2* gene. *Psychopharmacology* 2000 ; 149 : 246-50.
 - 17) Suzuki A, Kondo T, Otani K, et al. TaqI A polymorphism of dopamine D2 receptor gene is associated with the predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 1714-5.

* * *

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

序論：精神科治療のテーラーメイド化を進めるうえでの基本コンセプト*

● 近藤 毅**

Key Words : tailor-made therapy, clinical psychiatry, treatment option, efficiency, safety

はじめに

本誌の編集委員会からは、「精神科入門者にも分かりますように」とのご指示をいただいております。できるだけ簡潔かつ平易に「精神科におけるテーラーメイド治療」に関する話題を進めていきたい。ただし、若手の精神科医やコメディカルの方々にとっては、治療はこのようなフローチャートで、といった形式の治療アルゴリズムの話とか、治療の原則・方針を標準化した治療ガイドラインの話の方がなじみやすく、かつ、一番手取り早い形で知りたい情報なのかもしれないと思う。確かに、この分野における研究の方が、多数の母集団を扱う形で一定の結果を導きやすく、一見何となく豊富なエビデンスが散りばめられていそうである。

今回、取り上げるテーラーメイド医療は、治療の入門編というよりもアドバンスド・コースの意味合いがあるように読者には感じられるであろう。しかし、実際には、より良い治療のため積み上げてきた工夫を集大成した概念と換言してもよいものであり、ことさら、それらを堅苦しく受け取る必要はないと思われる。残念ながら、現状においては、精神科領域におけるテーラーメイド医療の推進を底支えするエビデンス

は決して多くはない。それでも、遅ればせながら精神科領域にも治療の個別化の必要性が叫ばれ始めてきた背景には、積極的な情報開示を求めながらより質の高い治療を望む一般の風潮があり、治療を受ける側の権利意識が以前よりもはるかに向上してきた面があげられよう。また、医療面においても、向精神薬の分野において新世代の薬剤がほぼ出揃い治療のオプションが飛躍的に増大し、個別化治療のエビデンスの一端を提供する薬理遺伝学分野が急速に進歩を遂げていることから、テーラーメイド医療は医療の発展的変化に呼応した時代的要請でもあると考えられる。

統合失調症の治療の変遷を例にとっても、従来の定型薬による鎮静を中心とした既製の管理型治療から第二世代治療薬によるquality of life (QOL)向上を模索する選択型の個別治療へのパラダイム・シフトが起こりつつあるとの認識が優勢であり、今後の精神科治療を展望するうえでテーラーメイド医療は重要なキーワードとなりそうである。

これらの領域において、薬理遺伝学が果たすべき役割に関しては、以降の本誌トピックで詳細に紹介される各論に譲ることとして、本稿では総論的序章として、精神科治療のテーラーメイド化を進めるうえでの基本コンセプトを整理したうえで、それらの共有を図ってみたいと考える。

* Principles for tailor-made therapy in clinical psychiatry.

** Tsuyoshi KONDO, M.D., Ph.D.: 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); Department of Neuropsychiatry, University of the Ryukyus Faculty of Medicine, Okinawa 903-0215, Japan.

誰がためのテーラーメイド 医療なのか？

これはいわずもがなで、患者の利益のためであるとするのが正解であり、当然のことながら、治療者が迷わないよう便宜を図るためのものではない。よって、お奨めはできても、それを押しつけることは、テーラーメイド医療の精神に反する。テーラーメイドが成立するには、まずは治療者が個々に見合う根拠を持ったオプションを提示し、患者が治療者にオーダーを与えることがスタートの条件となる。患者は効果の確実性を一番に求めるかもしれないし、併せて治療の迅速性を希望したり、または安全性の方を優先する場合もあろう。それらのプライオリティーは可能な限り患者の選択によるべきである。

テーラーメイド医療を行いうる可能性が大きい状況ほど、治療の選択に関しては患者の主體的な意志決定の重要性が増すのである。そして、その意志決定の材料として、治療者は多様なオプションの中から個人に合ったテーラーメイド医療を選択し、エビデンスを備えた形で情報を伝える必要があると考えられる。すなわち、テーラーメイド医療を貫く基本的倫理観は、患者の意志決定の尊重と治療者からの情報提供の義務といった医療の基本姿勢を強化するものにほかならない。治療関係論からみても、テーラーメイド医療は、従来型のパターンリスティックな患者-治療者関係を脱却し、真の意味での対等な治療的パートナーシップの構築を促進させる効果があると考えられる。

治療の見立てや選択

テーラーメイド医療の重要な機能の一つとして、個人に合った治療の見立てや選択を行うことがあげられる。その際、客観的評価が可能な個人データを指標に、まずは、それらが患者-治療者間で共有できる材料として眼前に置かれることが必要である。

われわれが治療を開始する前に得られる情報で、治療の見立てや選択を行う際に役立つような指標としては、病前における気質や性格、精神疾患の類型・症候学的特性・重症度や縦断的

経過、生物学的因子(性別・年齢・体格および身体合併症の有無など)から、薬物代謝酵素の活性や神経伝達物質受容体の機能に関する薬理遺伝学的情報に至るまで、さまざまな因子があげられる。これらを客観的な判断材料として活用していくためには、患者・疾患情報を目に見える形でスコア化ならびにプロファイリングを行い、生物学的指標については定性・定量的手法に基づく分類を行う必要がある。

精神療法的介入のモードを選択する際にも、確かに病前の気質や性格によっては分析的治療に向かない例や認知行動療法の適用に困難を覚える症例が存在しており、疾患の性質、症候および重症度によっては、患者の自我の不安定化やエネルギーの消耗をもたらす介入手段を治療者が能動的に回避する場合も多い。薬物療法の選択であれば、なおさら、個別の薬物代謝能力や受容体感受性の差異などの生物学的・遺伝学的に規定される諸要因により、治療反応性に個体差を生じる可能性が大きくなるであろうことは容易に想像されよう。

このように、実際の臨床場面において、治療者が本能的に精神療法や薬物療法の選択をテーラーメイド化しながら行っていることに異論をはさむ方はいないであろう。これらを単なる治療者の直感や経験の伝承には終わらせず、テーラーメイド医療に向けて活用可能な個人データとして、客観的な治療反応の予測指標に取り入れていくことにより、はじめて合理的な治療選択を患者と共有する基盤が形成されるといえよう。

現時点では、各指標の有用性に決定的なエビデンスが不足しているのが残念なところではあるが、その分、精力的な研究データの蓄積が期待される領域でもある。その中でも、抗うつ薬や抗精神病薬の治療前の選択に際し、神経伝達物質受容体の遺伝的多型性¹⁾²⁾やモノアミン代謝変動などの内因性の生物学的指標³⁾⁴⁾を、テーラーメイド薬物療法の指標に取り入れて活用する試みが模索されており、今後の臨床応用性が期待される。

治療の効率性や迅速性

包括医療の外圧は精神科領域にも押し寄せよ

うとしており、今後、精神科領域における治療も例に漏れず、その効率性を問われることは必至の状況である。近い将来においては、根拠もなく漫然とした試行錯誤を繰り返す類の悠長な治療は許容されなくなるであろうことも予想される。治療を効率よく迅速に進めていくためには、治療初期の段階で有用と思われる治療を、可能な限り早くに至適効果が得られるレベルに持っていく必要性がある。

薬物療法を例にとれば、いかに迅速に至適用量を投与量として設定するか、というテーマに帰結する。ただし、用量が同一であっても薬物反応に個体差はつきものであり、個人に合った至適用量を設定するために、ここでもテーラーメイド感覚が問われるのである。

その指標として、治療開始前の段階では、遺伝学的に規定された薬物代謝酵素活性を個別に知ることができる薬物動態学的な薬理遺伝情報が有用である可能性がある。とくに、①特定の代謝酵素に特異的な基質であり、②代謝過程で生じる代謝産物の全体の薬理活性への寄与度が少なく、③確立された治療濃度域が存在する、といった諸条件を兼ね備えた向精神薬では、それらのもっとも良い適応となるであろう。うつ病およびパニック障害のほか複数のセロトニン関連精神疾患への幅広い治療効果が期待される paroxetine の血中動態は CYP2D6 活性により大きく影響を受けることが報告されており⁵⁾、今後、各 CYP2D6 遺伝子型別に paroxetine の初期有効投与量の設定がテーラーメイド化されることも期待される。

また、治療開始後早期の段階においては薬物濃度モニタリングが治療反応性の予測指標として臨床応用され、とくに haloperidol に関しては一般的に 5~12ng/ml の範囲での治療濃度域が認められており⁶⁾、haloperidol の薬物濃度モニタリングは検査上も保険適用がなされている。ただし、テーラーメイド医療への応用の観点からは、血中濃度モニタリングはあくまでも個々において至適となる治療濃度域を探索するツールとして使用することが望ましいであろう。現在、頻用されている新世代の抗うつ薬や抗精神病薬については治療濃度域が確立しているものが少なく、

今後、さらに、薬物濃度-治療反応性の関連に焦点を当てた臨床研究を集積していくことで、その有用性を再検討していく必要がある。

治療の安全性

精神科領域の薬物療法において、患者側からは効果よりも副作用の可能性について説明を求められることが少なくない。とくに精神症状のため治療に対して不安が強かったり、懐疑的であったりする場合、副作用の発生はそれだけで治療への動機付けを大きく損ねる治療阻害要因になってしまいがちである。ところが、この副作用の予測は決して容易ではなく、治療者側も自信をもってそのリスクを評価することができないため、出たところ勝負でやってみないとわからない形で薬物療法を開始せざるを得ず、副作用の回避策も後手に回りがちである。

副作用のリスクが治療前診断により回避され、個々の治療の安全性が保証されることも、テーラーメイド医療の主要テーマの一つである。抗精神病薬治療においては、稀ながら致死的な経過をとりうる神経遮断薬悪性症候群⁷⁾、慢性投与で副作用が顕在化する高プロラクチン血症⁸⁾、不可逆の後遺症に発展しうる遅発性ジスキネジア⁹⁾などの副作用について、各種ドーパミン受容体遺伝子多型を用いてリスク評価を行う試みがある。また、近年では、非定型抗精神病薬による耐糖能障害発生について、直接的に種々の代謝学的マーカーから脆弱性を解明する試みもなされており¹⁰⁾、安全性の高いテーラーメイド医療の実現に向けた環境整備は徐々に整い始めているといえよう。

ツールとしての必須条件

繰り返しになるが、テーラーメイド医療を行うためには、治療前に客観的な判断材料が存在することが必要条件である。そして、それらは、①簡便な方法で、②時間を要さず、③正確さを有し、④優れた感受性と、⑤十分な特異度をもつ、といった諸条件を兼ね備えていることが望ましいと考えられる。その中でも、本巻で取り上げられる薬理遺伝学的指標は、薬物反応性の予測に向けて、有力なツールとなることは間違

いないであろう。

とくに近年、注目されている受容体遺伝子多型の薬物反応予測指標としての応用性に向けて、質の高い臨床研究を進めていくためには、①受容体遺伝子多型と直接関連するprobe drugが使用されていること、②薬物動態学的条件がコントロールされていること、③prospectiveな研究方法で、受容体遺伝子多型同定と精神症状評価が独立して行われること、④遺伝子研究における倫理上の配慮が十分なされていること、が必要条件となるであろう。

おわりに

薬物療法の領域も、まさに「衣食足りて礼節を知る」時代を迎えつつあり、今後、患者は自身のQOLに配慮した薬物療法を要望するようになり、治療者側は治療の個別性にも敏感に配慮できるようなquality of treatmentを問われるようになっていくのは確実であろう。それらは、治療の見立てや選択に指針を与え、治療の効率性や迅速性を促進し、さらには、治療の安全性を担保するような、エビデンスに基づくテーラーメイド医療の開発や実践により、達成が可能となっていくにちがいない。

文 献

- 1) Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, et al. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998 ; 3 : 508-11.
- 2) Kondo T, Mihara K, Suzuki A, et al. Combination of dopamine D2 receptor gene polymorphisms as a possible predictor of treatment-resistance to dopamine antagonists in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003 ; 27 : 921-6.
- 3) Yoshimura R, Ueda N, Shinkai K, et al. Plasma levels of homovanillic acid and the response to risperidone in first episode untreated acute schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2003 ; 18 : 107-11.
- 4) Shinkai K, Yoshimura R, Ueda N, et al. Associations between baseline plasma MHPG (3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol) levels and clinical responses with respect to milnacipran versus paroxetine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2004 ; 24 : 11-7.
- 5) Sawamura K, Suzuki Y, Someya T. Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 ; 60 : 553-7.
- 6) Van Putten T, Marder SR, Mintz J, et al. Haloperidol plasma levels and clinical response. A therapeutic window relationship. *Am J Psychiatry* 1992 ; 149 : 500-5.
- 7) Suzuki, A, Kondo T, Otani K, et al. *TaqI* A polymorphism of dopamine D2 receptor gene is associated with the predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 1714-6.
- 8) Mihara K, Kondo T, Suzuki A, et al. Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist for D₂ like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to *TaqI* A polymorphism of DRD2 gene. *Psychopharmacology* 2000 ; 149 : 246-50.
- 9) Segman R, Neeman T, Heresco-Levy U, et al. Genotypic association between the dopamine D3 receptor and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999 ; 4 : 247-53.
- 10) Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents : a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005 ; 62 : 19-28.

* * *

横山 裕一 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 非定型抗精神病薬は強迫症状を惹起するか？

A これまでいくつかの研究により強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder, OCD) に対してセロトニン再取り込み阻害薬 (serotonin reuptake inhibitor, SRI) と非定型抗精神病薬 (非定型薬) との併用が有効であることが確認されている¹⁸⁾。しかし、その一方で clozapine (CLZ)^{1,3-7,14-16)}, olanzapine (OLZ)^{12,13)}, risperidone (RIS)^{10,17)}, quetiapine (QTP)⁹⁾などの非定型薬が強迫症状を惹起あるいは悪化させることが報告されている。

CLZに関して、de Haan らは最近発症した若い統合失調症および他の精神病性障害の入院患者を対象とした後方視的な調査を行い、強迫症状の出現や悪化は、CLZ 群 (34人) が20.0%、他の抗精神病薬群 (77人) が1.3%と CLZ 群で有意に多く、強迫症状に対しては CLZ の減量あるいは paroxetine や fluoxetine (FLX) など選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective SRI, SSRI) との併用が有効であったとしている⁶⁾。CLZ の症例報告は他の非定型薬に比べて最も多くみられ、診断は全例が統合失調症であり、CLZ 投与により陽性症状や陰性症状が改善した後に、洗浄や確認など様々な強迫症状が出現あるいは悪化したとされている。CLZ の使用量は150~900mg/日^{3,16)}と報告によって様々であり、強迫症状出現までの期間は1~6ヵ月程度の報告が多くみられたが、CLZ 開始2年後に初めて強迫症状が確認されたとする例もある¹⁶⁾。治療としては CLZ の減量のみで強迫症状が軽快したとするもの⁵⁾や、FLX^{4,14)}, sertraline^{1,16)}, clomipramine (CMI)^{3,5)}などの(S) SRI を併用することにより改善したとする例が多

くみられる。反対に CLZ と強迫症状との関連を否定する報告もあり、Ghaemi らは入院後に CLZ の投与を開始された142人の患者 (統合失調症41人, 失調感情障害52人, 双極性障害20人, 大うつ病性障害11人, その他18人) を対象として後方視的な調査を行った結果、CLZ と強迫症状との関連は認めなかったとしている⁸⁾。しかしこの研究では対象における統合失調症の割合が少なく、これまでの症例報告がほとんど統合失調症であることと一致していないという反論もなされている⁶⁾。

OLZ に関して CLZ と同様に、OLZ 10mg, 15mg, 25mg/日の投与開始後それぞれ4週, 14日, 3ヵ月で強迫症状が確認され、fluvoxamine (FLV), CMI, FLX の併用で改善した統合失調症の症例などの報告がなされている^{12,13)}。一方、Baker らは慢性期統合失調症の入院患者25人を、placebo 群 (7人), OLZ 1mg/日投与群 (11人), OLZ 10mg/日投与群 (7人) に無作為に割付け、6週間の二重盲検比較試験を行った。OLZ の投与期間が十分ではなかった可能性はあるものの、OLZ と強迫症状の出現や悪化には関連はなかったとしている²⁾。これに対して OLZ の用量も不十分なのではないかという意見⁶⁾もあり、今後の大規模な研究が必要と考えられる。

RIS においては、4mg/日を開始し3週後に強迫症状が出現した1例¹⁷⁾や、6mg/日開始後3週で強迫症状が出現し FLV100mg/日の併用で改善した統合失調症¹⁰⁾が報告されている。

QTP に関して、Khullar らは OCD, 抜毛癖, 双極Ⅱ型障害, 妄想性障害と診断されていた43歳男性の妄想に対して、QTP 50mg/日を開始したところ3週間後から強迫症状が悪化し、QTP の中止により2週間後には元のレベルまで改善したと報告している⁹⁾。

以上、大多数の症例報告では統合失調症や類縁の精神病性障害の患者で、非定型薬使用後に陽性症状や陰性症状は軽減するものの、強迫症状が出現あるいは悪化したとしており、治療としては非定型薬の減量あるいは (S) SRI の併用が選択され効果が得られている。非定型薬ではドパミン D₂受容体遮断作用よりもセロトニン 5-HT_{2A} 受容体阻害作用が強く、これにより強迫症状が惹起あ

るいは悪化すると推察されている^{3,11,14,15)}。

結 論

OCDにおける強迫症状に対してはSSRI単剤での治療効果が十分ではない場合に、非定型薬を併用することによって有効な治療効果が得られる一方、統合失調症をはじめとする精神病性障害の患者では非定型薬が強迫症状を惹起あるいは悪化させる可能性が示唆されており、その機序として5-HT_{2A}受容体拮抗作用が考えられている。しかし現時点では未だエビデンスのレベルが低く、今後さらなる研究の蓄積が期待される。

文 献

- 1) Allen, L., Tejera, C.: Treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline [letter]. *Am. J. Psychiatry*, 151: 1096-1097, 1994.
- 2) Baker, R. W., Ames, D., Umbricht, D. S. G. et al.: Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a comparison of olanzapine and placebo. *Psychopharmacol. Bull.*, 32: 89-93, 1996.
- 3) Biondi, M., Fedele, L., Arcangeli, T. et al.: Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment in schizophrenia and its positive response to clomipramine [letter]. *Psychother. Psychosom.*, 68: 111-112, 1999.
- 4) Cassidy, S. L., Thaker G. K.: Addition of fluoxetine to clozapine [letter]. *Am. J. Psychiatry*, 149: 1274, 1992.
- 5) Cheung, E. F. C.: Obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine in a patient with schizophrenia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 35: 695-696, 2001.
- 6) de Haan, L., Linszen, D. H., Gorsira, R.: Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J. Clin. Psychiatry*, 60: 364-365, 1999.
- 7) Eales, M. J., Layeni, A. O.: Exacerbation of obsessive-compulsive symptoms associated with clozapine. *Br. J. Psychiatry*, 164: 687-688, 1994.
- 8) Ghaemi, S. N., Zarate, C. A., Popli, A. P. et al.: Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder? a retrospective chart review. *Compr. Psychiatry*, 36: 267-270, 1995.
- 9) Khullar, A., Chue, P., Tibbo, P.: Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): case report and review of atypical antipsychotic-induced OCS. *J. Psychiatry Neurosci.*, 26: 55-59, 2001.
- 10) Kopala, L., Honer, W. G.: Risperidone, serotonergic mechanisms, and obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia [letter]. *Am. J. Psychiatry*, 151: 1714-1715, 1994.
- 11) Lykouras, L., Alevizos, B., Michalopoulou, P. et al.: Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported case. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27(3): 333-346, 2003.
- 12) Morrison, D., Clark, D., Goldfarb, E. et al.: Worsening of obsessive-compulsive symptoms following treatment with olanzapine [letter]. *Am. J. Psychiatry*, 155: 855, 1998.
- 13) Mottard, J-P., de la Sablonniere, J-F.: Olanzapine-induced obsessive-compulsive disorder [letter]. *Am. J. Psychiatry*, 156: 799-800, 1999.
- 14) Patel, B., Tandon, R.: Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment [letter]. *Am. J. Psychiatry*, 150: 836, 1993.
- 15) Patil, V. J.: Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine [letter]. *Am. J. Psychiatry*, 149: 272, 1992.
- 16) Rahman, M. S., Grace, J. J., Pato, M. T. et al.: Sertraline in the treatment of clozapine-induced obsessive-compulsive behavior [letter]. *Am. J. Psychiatry*, 155: 1629-1630, 1998.
- 17) Remington, G., Adams, M.: Risperidone and obsessive-compulsive symptoms. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 14: 358-359, 1994.
- 18) Sareen, J., Kirshner, A., Lander, M. et al.: Do antipsychotics ameliorate or exacerbate obsessive compulsive disorder symptoms? A systematic review. *J. Affect. Disord.*, 82: 167-174, 2004.