

抗精神病薬による注目すべき有害事象

——非定型抗精神病薬を中心に——

須貝 拓朗* 澤村 一司* 染矢 俊幸*

抄録：1950年代から我が国の統合失調症治療に抗精神病薬が用いられるようになりおよそ半世紀が経つ。抗精神病薬による治療が与えた恩恵には計り知れないものがあるが、一方でその背景にある様々な副作用は治療上ある程度仕方のないものとして見過ごされてきたことも事実である。近年薬物療法的主流となっている非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比較し、錐体外路症状などの副作用は少ないものの、体重増加、糖脂質代謝異常といった放置すれば糖尿病などの様々な生活習慣病をきたし得る副作用が問題となっている。また致死的な不整脈を惹起するQT延長や性機能異常を生じる高プロラクチン血症なども以前に増して関心がもたれるようになってきている。本稿では、非定型抗精神病薬を中心に注目すべき副作用をいくつか取り上げ、これまでの知見をもとに概説した。

臨床精神薬理 9: 423-429, 2006

Key words : *atypical antipsychotics, weight gain, diabetes mellitus, QT prolongation, hyperprolactinemia*

はじめに

Chlorpromazine や reserpine といった抗精神病薬が我が国の統合失調症治療に用いられるようになったのは1955年からであり、現在ではその種類も多岐にわたっている。抗精神病薬が統合失調症治療に与えた恩恵は計り知れないものがあるが、一方でその背景にある様々な副作用は治療上ある程度仕方のないものとして見過ごされてきたことも事実である。定型抗精神病薬で高頻度に認められる過鎮静や錐体外路症状などの副作用は身体的苦痛および精神的苦痛を伴うだけでなく、患者の

QOLを低下させ、社会復帰を遅らせる一因となっている。また日本独自の薬物療法とも言える多剤併用療法は、出現した副作用の原因薬剤同定を困難とするだけでなく、薬物間相互作用による副作用なども惹起する可能性があるために決して推奨されるべきものではない。

近年相次いで開発された非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比較して、錐体外路症状などの副作用が少なく、さらに臨床効果も定型抗精神病薬と同等以上であることが明らかとなった¹⁶⁾。しかし一方で、非定型抗精神病薬においては体重増加、糖脂質代謝異常といった、放置すれば糖尿病などの様々な生活習慣病をきたし得る副作用が問題となっている。日本では olanzapine や quetiapine による耐糖能異常が重篤なケトアシドーシスを引き起こし、それに伴う死亡例も報告され、現在、糖尿病の既往がある患者への使用が禁忌となっている¹⁷⁾。この他にもかねてから抗精神病薬治療上の問題となってきたQT延長などの致死

Notable adverse events caused by antipsychotics: A focus on the atypical antipsychotics.

*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〕

Takuro Sugai, Kazushi Sawamura, Toshiyuki Someya : Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science, 757, Asahimachidori-ichibancho, Niigata, 951-8510, Japan.

な不整脈についても関心がもたれている。

本稿では、現在我が国で発売されている非定型抗精神病薬 (risperidone, olanzapine, quetiapine, perospirone) を中心に注目すべき副作用をいくつか取り上げ、各々の副作用についてこれまでの知見をもとに概説する。

I. 体重増加

体重の増加は糖尿病や心血管系異常などのリスクを高め、さらには患者の服薬コンプライアンス低下につながる。以前から定型抗精神病薬が誘発する体重増加について報告されていたが、非定型抗精神病薬においては薬剤ごとに体重増加の程度に違いがあることが明らかになってきた^{5,36)}。

Wetterling らは非定型抗精神病薬の体重増加について検討している。彼らによると、olanzapine は2.3kg, zotepine 2.3kg, quetiapine 1.8kg, clozapine 1.7kg/月の体重増加を示し、risperidone では1.0kg/月と緩やかな増加を示したという。また、とくに治療開始後12週間における体重増加が顕著であったと報告している⁴²⁾。Allison らは抗精神病薬投与後の体重変化に関する81の二重盲検試験のメタ解析において、10週後の体重変化はclozapine で4.45kg, olanzapine 4.15kg, sertindole 2.92kg, risperidone 2.10kg, ziprasidone 0.04kgであったと報告している。一方、定型薬ではthioridazine で3.19kgの体重増加が認められたが、逆にmolindone では0.39kgの体重減少が認められたという¹⁾。またolanzapine に関しては、治療開始1年後の平均体重増加量は4.3kgであり、全体の28.3%が5kg~12.5kgの体重増加を認めたとの報告もある¹⁹⁾。

体重増加の発現には多因子が関わっており、複雑な作用機序が関与していると考えられ、その促進因子としては治療前Body Mass Index (BMI) が低値であることや非白人種であることなどが報告されているが⁴⁾、詳細は不明である。しかし前述のように、短期間に急激な体重増加を示す症例も少なくない。また体重増加は薬物治療早期に認められることが多く¹⁹⁾、こうした症例に対しては十分な注意が必要である。糖尿病発生のリスクも

考慮した上で、体重コントロールが困難な症例については早期に体重増加のリスクが少ないとされる薬剤へ変更することが望ましい。

II. 耐糖能異常

糖尿病は一般人口においても頻度が高く、我が国では現在厚生労働省がその対策に最も力を入れている疾患の1つである。特に2型糖尿病は統合失調症患者に高率に認められることが分かっており、統合失調症と2型糖尿病との間に何らかの関連があることがうかがわれる²⁹⁾。これまでの報告で非定型抗精神病薬内服中に糖尿病を合併するリスクファクターとして男性、非白人種、中年、lithium の併用などが指摘されている²⁸⁾。非定型抗精神病薬の投薬開始後に出現した耐糖能異常が投薬中止後に消失したという症例^{10,12)}や非定型抗精神病薬の再投与で耐糖能異常が再度生じた症例²³⁾、また糖尿病を合併した患者のほとんどが家族歴を有していないという報告²⁶⁾がある。このような症例では抗精神病薬の影響で体重増加をきたし、その結果、糖尿病が発症した可能性も考えられるが、一方では投薬前後に肥満のない患者においても糖尿病の発症が認められたという報告もあり³⁴⁾、耐糖能異常の発現に対し薬剤の直接的な影響が大きい可能性が示唆される。

耐糖能異常に関する報告はclozapine, olanzapine に集中している。Goldstein らはolanzapine 内服中に糖尿病を合併した7症例について報告しており、体重増加をきたした症例は4名、さらに糖尿病性ケトアシドーシスを認めたものは2名であったという¹²⁾。Meyer らはolanzapine 内服群とrisperidone 内服群の2群間で投与1年後の体重、血清脂質、血糖値を比較したところ、olanzapine 内服群はrisperidone 内服群に比べて、体重では有意差はなかったが血清脂質と血糖値が有意に高かったと報告している²⁶⁾。またGianfrancesco らによれば、無投薬群と比較してclozapine, olanzapine 内服患者では糖尿病の有病率が高かったが、risperidone 内服群では有意差が認められなかったとしている¹¹⁾。以上のことからolanzapine やclozapine を使用する際には、定期

的な血糖モニタリングなどによるフォローアップが必要である。

Ⅲ. 脂質代謝異常

抗精神病薬による高脂血症の合併についてはいまだ明確な見解が示されていないが、非定型抗精神病薬治療中の高脂血症の発現に関する報告は徐々に蓄積されている。

Sheitmanらはolanzapine内服患者の中性脂肪(TG)値が投与開始から約16週間で平均70mg/dl上昇していたと報告している³⁵⁾。Osserらは25名のolanzapine内服患者の体重とTG値の経時的変化について検討を行った。彼らは、体重およびTGが投与開始12週時にはともに有意な上昇を示し、両者の間に強い相関が示唆されたと報告している³¹⁾。また、Meyerらの報告ではolanzapineまたはquetiapineを投与していた14症例に600mg/dlを超える重度の高TG血症を生じ、このうち9症例は投与開始8ヵ月以内に高TG血症をきたしていたという。しかしその時点での体重増加はわずかで、糖尿病を合併した患者も4例のみであったと報告している²⁷⁾。ClozapineについてもSpivakらがclozapine内服中の患者で1年後のTG値が有意に上昇したのに対して、定型薬を内服している患者では上昇がみられなかったと報告している³⁷⁾。さらにLindenmayerらは、二重盲検法でhaloperidol, clozapine, olanzapine, risperidoneを内服している患者の総コレステロール(TC)値を14週間追跡し、clozapine群とolanzapine群では8週後にTC値の有意な上昇を認め、haloperidol群とrisperidone群では14週後もTC値の有意な上昇はみられなかったと報告している²²⁾。これらの報告は非定型抗精神病薬投与中の統合失調症患者において、高脂血症が肥満や糖尿病の結果として二次的に発症するだけでなく、非定型抗精神病薬の脂質代謝における直接的な影響により生じる可能性を示唆している。

抗精神病薬内服中に合併する高脂血症に対しては、高脂血症薬による薬物療法はもちろんのこと、脂質代謝異常のリスクが高いと考えられるolanzapineやclozapineなどの使用には十分な注

意が必要である。また生活習慣病という側面からも規則的な生活リズムを保つことや適度な運動を習慣づけるなど、日常生活レベルでの改善を心がけることが重要である。

Ⅳ. QT時間延長

非定型抗精神病薬が開発される以前より、抗精神病薬内服中の心電図変化や突然死は指摘されてきた。QT時間の延長はtorsade de points (TDP)と呼ばれる致死的な発作性心室頻拍の特殊型をはじめとした心室性不整脈を生じる危険性を増大させる。また、これまでにthioridazineやchlorpromazineなどの定型抗精神病薬はQT時間を延長させることが報告されている³³⁾。

Czekallaらは抗精神病薬各薬剤についてQT時間の延長や、TDP発生の危険性を比較検討した⁷⁾。定型抗精神病薬の中ではthioridazineおよびdroperidolが最もQT時間を延長させ、次いでchlorpromazineやpimozideが中等度のQT時間延長を示した。一方、最もQT時間延長に対し影響が少なかったものはhaloperidolであり、平均のQT時間変化は+4.0~+7.1msであった。非定型抗精神病薬ではsertindoleが最もQT時間を延長させ、ziprasidone, quetiapine, risperidoneの順で続いていた。最も影響が少ないものはolanzapineで平均-4.9~+6.8msであった。また、ReillyらはQT延長の危険性が抗精神病薬の用量増加に伴い高くなることを報告し、オッズ比で比較した場合、chlorpromazine換算で1,000mg以下の群は1.4、1,001mg~2,000mgの群では5.4、2,001mg以上の群では8.2倍にもそのリスクが高くなるとしている³³⁾。

抗精神病薬使用に伴うQT延長には、致死的な不整脈または心不全をきたす可能性がある。Thioridazineあるいはsertindoleなど、リスクの高い薬剤を使用する場合や、高用量の抗精神病薬を使用せざるを得ない場合には定期的に心電図をモニタリングすることが必要であろう。加えてQT時間を延長させるその他のリスクファクターとしては、加齢や甲状腺機能低下、徐脈、三環系抗うつ薬の使用、電解質異常などが報告されており³⁹⁾、

このような状況下においてはさらに注意して薬剤を選択する必要がある。またQT時間が500msを超えるとTDP発生のリスクが高くなるという報告もあり⁹⁾、一般的にQT時間が450ms~500ms以上の延長を示す症例では早急に薬剤の変更、または中止を考慮すべきである。

V. 高プロラクチン血症

高プロラクチン (PRL) 血症はドーパミン D₂ 受容体遮断によって起こると考えられており、女性では無月経、無排卵、性欲低下や乳汁分泌、男性ではインポテンツなどの性機能障害を引き起こす⁴¹⁾。長期間遷延することによりエストロゲンやテストステロン濃度の低下をまねき、その結果骨粗鬆症や心血管系障害などを引き起こすとされている¹⁴⁾。また精神症状や認知機能にも影響を及ぼすという報告もあり²⁵⁾、精神科領域においては注目すべき副作用の1つである。

定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬について比較した報告がいくつかある。Davidらはhaloperidol, olanzapine, risperidoneを用いて二重盲検試験を行い、risperidone内服群ではhaloperidolおよびolanzapine内服群にくらべて有意な血中PRL濃度上昇を認めたと報告している⁸⁾。またKearnsらはrisperidoneの使用により男女ほぼ全症例において、男性では 37.3 ± 23.9 ng/dl、女性で 125.0 ± 56.6 ng/dlのPRL値上昇を認めたとしている¹⁶⁾。Olanzapineについては定型抗精神病薬に比し、PRL値の上昇が軽度であることが分かっており⁴⁰⁾、Crawfordらはolanzapine内服群はhaloperidol内服群に比し、PRL濃度の上昇率が2分の1から3分の1程度であり、6週目にはプラセボと比較して有意差が認められなかったと報告している⁶⁾。一方、clozapineやquetiapineではほとんどPRL濃度を上昇させないといった報告が多い。Arvanitisらはquetiapine, haloperidol, プラセボ内服群においてPRL濃度の変化を比較したところ、haloperidol群では治療前と比較して有意にPRL濃度が上昇していたが、quetiapine群ではプラセボ群と同様に有意なPRL濃度変化は認められなかったと報告している²⁾。またpero-

spironeについては用量依存性にPRL濃度の上昇を認め、高PRL血症の発生率が27.5%であったという報告がある²⁴⁾。

抗精神病薬による高PRL血症に対しては、原因薬剤の減量・中止・変更が第一に考えられるが、実際の臨床現場では、精神病症状の再燃が危惧されるために薬剤変更が行われることが多い。しかし無月経や乳汁分泌などの症状は心理的には問題となるものの、身体的な苦痛は目立たないことが多いため、患者に対し十分なインフォームド・コンセントを行った上で、やむを得ず統合失調症の治療を優先させることもある。症状が顕著で患者の苦痛が大きい場合には薬物療法としてbromocriptineを投与することもあるが、精神病症状の悪化や錐体外路症状を引き起こす可能性があるため慎重に投与する必要がある。

VI. 錐体外路症状/遅発性ジスキネジア

振戦、固縮、無動を主とした錐体外路症状 (Extrapyramidal Symptoms: EPS) は抗精神病薬により脳内のドーパミン D₂ 受容体が遮断されることによって投薬開始数日後から発生することが多いとされる⁴²⁾。非定型抗精神病薬が開発されてからはその頻度こそ少なくなったものの、現在も薬物療法中断の最も多い理由の1つである。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration) による報告では、risperidoneは10mg/日以下の投与量ではEPSの発症率は17%であり、プラセボ投与群の発症率15%とほぼ同等である。しかし、用量依存性を認め、16mg/日では33%まで上昇するとしている。またolanzapineにおいても10mg/日で25%、15mg/日で33%と用量依存性が認められ³⁸⁾、これらのことは非定型抗精神病薬によるEPSの発症率が定型抗精神病薬に比して低いものの、用量依存性が存在し、高用量ではEPS発症のリスクが高まることを示唆している。Risperidoneとhaloperidolの比較試験では、risperidoneが低用量 (1~4 mg/日) の場合EPSの発症率は低いが、高用量 (16mg/日) になるとhaloperidolと同等にEPSが出現するという報告がある³²⁾。Leuchtらはrisperidone, olanza-

pine, quetiapine, haloperidol間のEPS発症頻度についてメタ解析を行い、非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬に比してEPS発症のリスクは低いが、非定型抗精神病薬の中でもrisperidoneに関してはやや高くなることを報告している²⁰⁾。またquetiapineに関してはrisperidoneとの比較試験において、EPS治療に使用した抗コリン薬投与の頻度が有意に少なかったという報告がある³⁰⁾。さらにquetiapineではEPS出現に関して用量依存性がなく、高用量(750mg/日)においても有意なEPS発症率の上昇は認められなかったとする報告もある²⁾。これらのことは、quetiapineにおいてはEPS発症のリスクがきわめて低い可能性を示唆している。

遅発性ジスキネジア(Tardive Dyskinesia: TD)は、EPSの中ではアカシジアと並び、最も患者に苦痛を感じさせる副作用であることが知られている¹⁵⁾。Guthrieらによれば定型抗精神病薬によるTDの発症率は約5%であり、非定型抗精神病薬においては1%以下であるとされる¹³⁾。しかし非定型抗精神病薬の中でも発症のリスクには違いがある。Liebermanらの報告によればrisperidoneやolanzapineは用量依存性にEPS発症のリスクが高まり、TD発症のリスクも高くなるが、その一方でclozapineはTD発症のリスクが非常に低いとされている²¹⁾。またquetiapineに関しては、TDの発症率が0.4%と低率であるという報告もある²⁰⁾。

EPSに関しては抗コリン薬の併用または原因薬剤の減量、中止、変更が原則であるが、精神疾患の治療上継続を余儀なくされることも少なくない。各非定型抗精神病薬の特徴を十分に理解し、慎重な薬剤選択、用量の設定を行うことが重要であると思われる。

おわりに

以上、非定型抗精神病薬を中心として抗精神病薬によりもたらされる注目すべき有害事象について概説した。特に代謝系の異常については以前から注目されてきたものの、現在本邦で使用されている非定型抗精神病薬の4剤中2剤が糖尿病の既往または糖尿病患者において禁忌とされ、狭い範

囲での薬剤選択を強いられている現状もあり、今後の大きな課題である。また日本独自の薬物療法とも言える多剤併用療法は、副作用の予測を困難とし、新たな薬物間相互作用による副作用を惹起する可能性もあり、近年ではそのあり方が疑問視されてきている。本来、副作用の出現を防ぐ最大の予防策は、まず多剤および大量療法を行わないことであるといっても過言ではないだろう。我々臨床医は、常に副作用に関する最新の知見に目を配りつつ治療に従事しなければならない。

文 献

- 1) Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M. et al.: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am. J. Psychiatry*, 156(11): 1686-1696, 1999.
- 2) Arvanitis, L. A., Miller, B. G.: Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol. Psychiatry*, 42(4): 233-246, 1997.
- 3) Baldessarini, R. J.: Drugs and the treatment of Psychiatric disorders. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th edition (ed. by Gilman, A. G., Rall, T. W., Nics, A. S. et al.), pp. 383-435, Pergamon Press, New York, 1990.
- 4) Basson, B. R., Kinon, B. J., Taylor, C. C. et al.: Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J. Clin. Psychiatry*, 62(4): 231-238, 2001.
- 5) Conley, R. R., Mahmoud, R.: A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry*, 158(5): 765-774, 2001.
- 6) Crawford, A. M., Beasley, C. M. Jr., Tollefson, G. D.: The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr. Res.*, 26(1): 41-54, 1997.
- 7) Czekalla, J., Kollack-Walker, S., Beasley, C. M. Jr.: Cardiac safety parameters of olanzapine: comparison with other atypical and typical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry*, 62 (Suppl. 2): 35-40, 2001.

- 8) David, S. R., Taylor, C. C., Kinon, B. J. et al. : The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin. Ther.*, 22(9) : 1085-1096, 2000.
- 9) Garson, A. Jr. : How to measure the QT interval—what is normal? *Am. J. Cardiol.*, 72(6) : 14B-16 B, 1993.
- 10) Gatta, B., Rigalleau, V., Gin, H. : Diabetic ketoacidosis with olanzapine treatment. *Diabetes Care*, 22(6) : 1002-1003, 1999.
- 11) Gianfrancesco, F. D., Grogg, A. L., Mahmoud, R. A. et al. : Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J. Clin. Psychiatry*, 63(10) : 920-930, 2002.
- 12) Goldstein, L. E., Sporn, J., Brown, S. et al. : New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics*, 40(5) : 438-443, 1999.
- 13) Guthrie, S. K. : Clinical issues associated with maintenance treatment of patients with schizophrenia. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 59(17 Suppl. 5) : S19-24, 2002.
- 14) Halbreich, U., Rojansky, N., Palter, S. et al. : Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom. Med.*, 57(5) : 485-491, 1995.
- 15) Kane, J. M., Woerner, M., Borenstein, M. et al. : Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. *Psychopharmacol. Bull.*, 22(1) : 254-258, 1986.
- 16) Kearns, A. E., Goff, D. C., Hayden, D. L. et al. : Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr. Pract.*, 6(6) : 425-429, 2000.
- 17) Koller, E. A., Doraiswamy, P. M. : Olanzapine-Associated Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy*, 22(7) : 841-852, 2002.
- 18) 工藤 喬, 武田雅俊 : 短期効果の徹底比較—非定型抗精神病薬を用いた急性期治療. *臨床精神薬理*, 5 : 155-165, 2002.
- 19) 久米明人, 栗林和彦, 田中洋子 : 日本の精神分裂病患者における olanzapine 治療と体重変化. *臨床精神薬理*, 4 : 1441-1458, 2001.
- 20) Leucht, S., Pitschel-Walz, G., Abraham, D. et al. : Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr. Res.*, 35(1) : 51-68, 1999.
- 21) Lieberman, J., Kane, J., Johns, C. et al. : Clozapine : clinical evidence of novel effects. *Clin. Neuropharmacol.*, 9 : 140-141, 1986.
- 22) Lindenmayer, J. P., Czobor, P., Volavka, J. et al. : Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am. J. Psychiatry*, 160(2) : 290-296, 2003.
- 23) Luna, B., Feinglos, M. N. : Drug-induced hyperglycemia. *JAMA*, 286(16) : 1945-1948, 2001.
- 24) 松原良次, 平林良登, 成田 元他 : 新規抗精神病薬塩酸 perospirone 細粒剤の精神分裂病に対する臨床試験. *Kiso to Rinsyo*, 31 : 2231-2251, 1997.
- 25) McEwen, B. S., Alves, S. E., Bulloch, K. et al. : Ovarian steroids and the brain : implications for cognition and aging. *Neurology*, 48(5 Suppl. 7) : S8-15, 1997.
- 26) Meyer, J. M. : A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients : metabolic outcomes after 1 year. *J. Clin. Psychiatry*, 63(5) : 425-433, 2002.
- 27) Meyer, J. M. : Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 21(4) : 369-374, 2001.
- 28) Mir, S., Taylor, D. : Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 16(2) : 63-73, 2001.
- 29) Mukherjee, S., Decina, P., Bocola, V. et al. : Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr. Psychiatry*, 37(1) : 68-73, 1996.
- 30) Mullen, J., Jibson, M. D., Sweitzer, D. et al. : A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders : the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin. Ther.*, 23(11) : 1839-1854, 2001.
- 31) Osser, D. N., Najarian, D. M., Dufresne, R. L. et al. : Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J. Clin. Psychiatry*, 60(11) : 767-770, 1999.
- 32) Peuskens, J. : Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia : a multinational, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br. J. Psychiatry*

- try, 166(6) : 712-726, 1995.
- 33) Reilly, J. G., Ayis, S. A., Ferrier, I. N. et al. : QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*, 355 (9209) : 1048-1052, 2000.
- 34) Seaburg, H. L., McLendon, B. M., Doraiswamy, P. M. et al. : Olanzapine-associated severe hyperglycemia, ketonuria, and acidosis : case report and review of literature. *Pharmacotherapy*, 21 (11) : 1448-1454, 2001.
- 35) Sheitman, B. B., Bird, P. M., Binz, W. et al. : Olanzapine-induced elevation of plasma triglyceride levels. *Am. J. Psychiatry*, 156(9) : 1471-1472, 1999.
- 36) Simpson, M. M., Goetz, R. R., Devlin, M. J. et al. : Weight gain and antipsychotic medication : differences between antipsychotic-free and treatment periods. *J. Clin. Psychiatry*, 62(9) : 694-700, 2001.
- 37) Spivak, B., Roitman, S., Vered, Y. et al. : Diminished suicidal and aggressive behavior, high plasma norepinephrine levels, and serum triglyceride levels in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients maintained on clozapine. *Clin. Neuropharmacol.*, 21(4) : 245-250, 1998.
- 38) Sussman, N. : Choosing an atypical antipsychotic. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 17 (Suppl. 3) : S29-33, 2002.
- 39) Tan, H. L., Hou, C. J., Lauer, M. R. et al. : Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. *Ann. Intern. Med.*, 122(9) : 701-714, 1995.
- 40) Tollefson, G. D., Beasley, C. M. Jr., Tran, P. V. et al. : Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders : results of an international collaborative trial. *Am. J. Psychiatry*, 154 (4) : 457-465, 1997.
- 41) Vance, M. L. : New directions in the treatment of hyperprolactinemia. *Endocrinologist*, 7 : 153-159, 1997.
- 42) Wetterling, T. : Bodyweight gain with atypical antipsychotics. A comparative review. *Drug Saf.*, 24(1) : 59-73, 2001.
- 43) Zyprexa. [package insert]. Eli Lilly and Company, Indianapolis Ind, 1999.

抗うつ薬血中濃度の今日的意義

福井直樹* 染矢俊幸*

抄録: うつ病の治療は抗うつ薬による薬物治療が主体をなしているが, 抗うつ薬の選択や投与量については科学的根拠が十分に得られていないのが現状である。実際の臨床では, 精神症状の改善や副作用を臨床的に評価することによって, 薬物の用量の調整を行い, またその薬物を継続するか他剤に変更するかなどの判断を行っている。しかし, 同じ薬剤で同じ投与量であっても血中濃度は個人間で非常に大きなばらつきがあるので, 投与量のみによって適切な治療計画を立てることは困難であり, 客観的な指標である薬物血中モニタリング (TDM) を利用して治療計画を立てることが望まれる。三環系抗うつ薬 (TCA) においては 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が, 近年第一選択薬となっている選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) における TDM の意義は確立しておらず, 臨床レベルで利用されるには至っていない。

臨床精神薬理 9: 593-599, 2006

Key words: antidepressants, TCA, SSRI, blood concentration, therapeutic drug monitoring (TDM)

はじめに

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

従来からうつ病の治療に使用されてきた三環系抗うつ薬 (TCA) においては, TDM に関する研究が蓄積されその有用性が確立されている。一方で, 最近では抗うつ薬における第一選択薬は選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) となっているが, SSRI における TDM の意義は確立しておらず臨床レベルで利用されるには至っていない。

本稿では, 個人間で血中濃度のばらつきを引き起こす要因, および SSRI における TDM 実用化に向けて蓄積されている研究などを中心に概説する。

I. 抗うつ薬血中濃度の個人間におけるばらつき

薬に対する反応には大きな個体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-

Current status of therapeutic drug monitoring in antidepressant drugs.

*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〕

Naoki Fukui, Toshiyuki Someya: Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 757, Asahimachidori-ichibancho, Niigata, 951-8510, Japan.

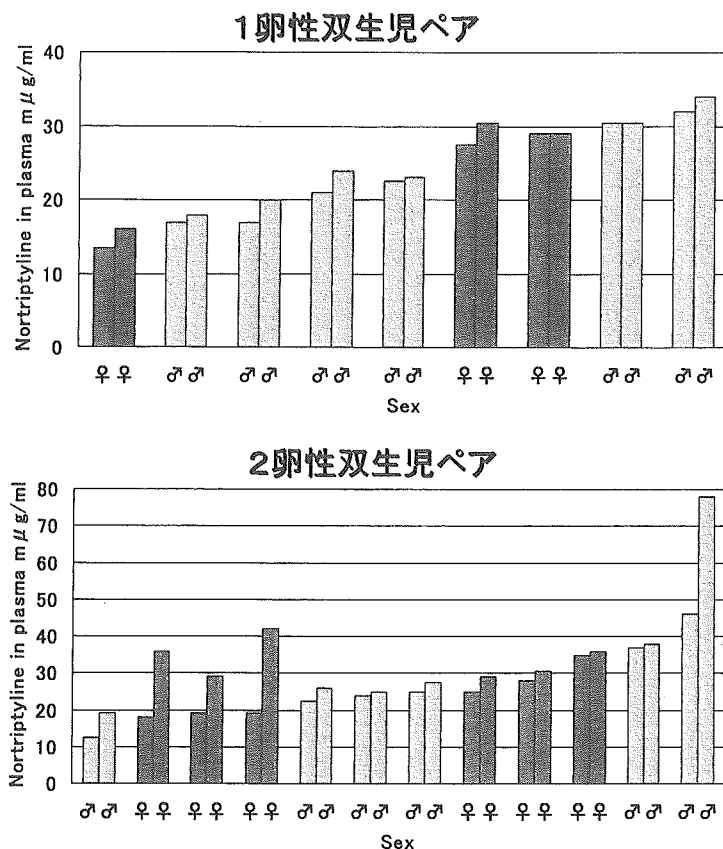


図1 双生児ペア内における nortriptyline 血漿中濃度の比較 (文献1より改変引用)

son らが一卵性および二卵性双生児を対象とした nortriptyline の代謝について調べた研究では、図1に示すように一卵性双生児のペア内には nortriptyline 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内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⁾。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認識された。

実際に、TCA に関しては、clomipramine とその代謝物の desmethylclomipramine 血中濃度と投与量との関係について日本人を対象に調べた研究があるが、投与量150mg では clomipramine とその代謝物の血中濃度には10倍近い個人差があることが示されている²⁵⁾。また、SSRI に関して当教室で fluvoxamine を対象に検討を行った²⁷⁾が、図2のように fluvoxamine 同一用量においても血中

濃度は大きくばらついていることが分かった。

これらの血中濃度の個人差を生む遺伝的要因として、肝臓に存在し薬剤の代謝を担う 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、CYP 2D6 遺伝子多型とおもに CYP 2D6 で代謝される nortriptyline 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 *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、nortriptyline の濃度が80%程度の上昇が見られると報告している¹⁹⁾。また、clomipramine を対象とした研究では、CYP 2C19 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% clomipramine の血漿中濃度が高いという報告がある²⁸⁾。Amitriptyline と CYP 2C19²⁶⁾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、paroxetine の

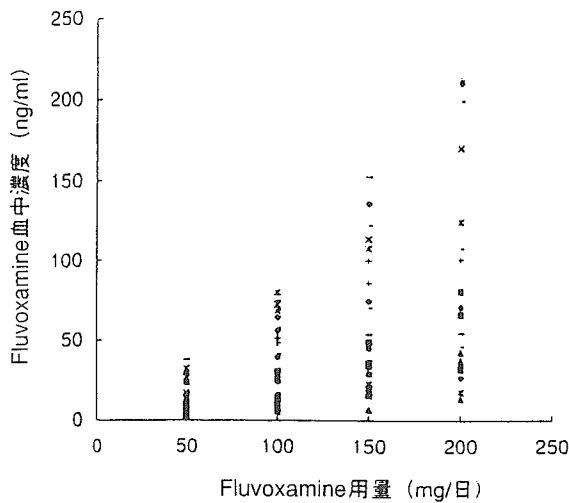


図2 Fluvoxamine用量と血中濃度

血漿中濃度とその代謝に関与する CYP 2 D 6 遺伝子多型との関係を検討した²⁴⁾が、paroxetine 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3)。しかし、paroxetine を 20mg 以上内服時には paroxetine の血漿中濃度と CYP 2 D 6 遺伝子多型との間に関係を認めなかった²⁴⁾。

血中濃度の個人差を生む要因として、薬物間の相互作用の存在も重要である。例えば、実際の臨床現場では抗うつ薬を2剤以上併用することがあるが、fluvoxamine は CYP 1 A 2, CYP 2 C 19 を阻害することが知られており、fluvoxamine に imipramine や clomipramine の併用を行うと、imipramine や clomipramine の血中濃度が7倍まで上昇するという報告もある²³⁾。また、paroxetine は CYP 2 D 6 を阻害するために、paroxetine に desipramine の併用を行うと、desipramine の代謝が約5分の1に低下するという報告もある²³⁾。薬物間の相互作用としては、このような CYP を阻害または誘導する薬剤を併用した際に生じる薬物動態学的相互作用が重要であり、使用する抗うつ薬がどの CYP で代謝されるのか、また併用薬がその CYP を阻害または誘導しないかなどを常に考慮する必要がある。

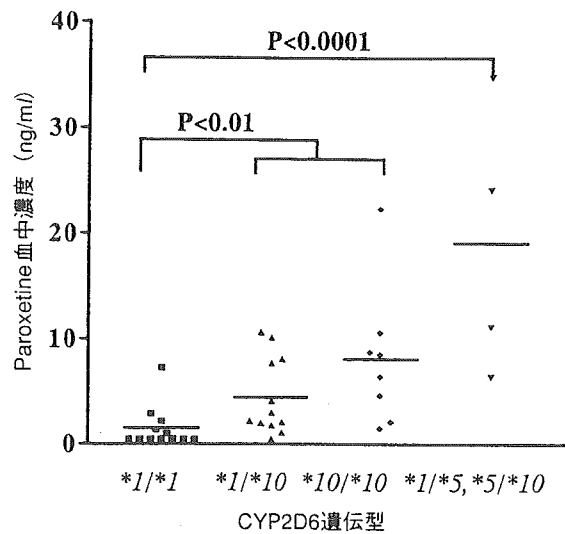


図3 Paroxetine 血中濃度と CYP 2 D 6 変異アレルの関係

II. 血中濃度と臨床効果

1. 三環系抗うつ薬 (TCA)

TCA は、抗うつ効果を示す血中濃度のたった5倍の濃度上昇で心毒性や中枢神経毒性が引き起こされると言われており、治療域の比較的狭い薬剤である。そのため、TCA に関しては TDM の研究は以前より盛んに行われ、その有用性が報告されてきた⁹⁾。

例えば、nortriptyline については、血中濃度と治療反応率は曲線の関係にあり、適切な治療域は 50~150 μ g/L にあるとされている。その血中濃度の範囲内では70%のうつ病患者が寛解するが、その範囲外では29%しか寛解に至らないという報告がある^{11,22)}。また、nortriptyline においては、治療域 50~150 μ g/L の下限近くの濃度で最も高い治療反応率を示すことから、治療域の上限近くに血中濃度がある非反応者に対してさらなる増量を行うことは推奨されないとされている⁹⁾。

Desipramine の血中濃度と治療反応率も曲線の関係にあり、適切な治療域は 100~160 μ g/L にあるとされている。その血中濃度の範囲内では59%が寛解するが、その範囲外では20%しか寛解に至らないという報告がある^{11,22)}。

表1 SSRI と TDM 研究

薬剤	研究	対象疾患	n	投与量	血中濃度と臨床効果	血中濃度と副作用
Fluoxetine	Kelly MW et al. ¹⁴⁾	(1989) MDD	13	20-60mg/day	相関なし	—
	Beasley CM et al. ³⁾	(1990) MDD	?	20 or 60mg/day	相関なし	相関なし
	Montgomery SA et al. ¹⁸⁾	(1990) depression	20	60mg/day	反応群<非反応群 (norfluoxetine 濃度)	—
	Norman TR et al. ²¹⁾	(1993) MDD	23	20mg/day	相関なし	相関なし
	Amsterdam JD et al. ²⁾	(1997) major affective disorder	615	20mg/day	相関なし	—
Citalopram	Koran LM et al. ¹⁵⁾	(1996) OCD	200	20, 40, 60mg/day	相関なし	—
	Bjerkenstedt L et al. ⁵⁾	(1985) depression	13	5, 25, 50mg/day	相関なし	—
	Dufour H et al. ⁸⁾	(1987) depression	21	20-60mg/day	相関なし	—
Fluvoxamine	Nathan RS et al. ²⁰⁾	(1990) MDD	17	200mg/day	正の相関あり	—
	Kasper S et al. ¹³⁾	(1993) MDD	18	100-300mg/day	相関なし	相関あり
	Härtter S et al. ¹²⁾	(1998) MDD	20	100mg/day	ROC 解析から85ng/ml 以上で反応者なし	相関なし
	Gerstenberg G et al. ¹⁰⁾	(2003) MDD	49	200mg/day	正の相関あり	—
	鈴木ら ²⁷⁾	(2003) MDD	58	25-200mg/day	寛解者の95%が87ng/ml までで反応	—
Paroxetine	Laursen AL et al. ¹⁷⁾	(1985) depression	16	20-60mg/day	相関なし	—
	DUAG ⁷⁾	(1990) MDD	56	30mg/day	相関なし	—
	Kuhs H et al. ¹⁶⁾	(1992) MDD	20	30mg/day	相関なし	—

Amitriptyline の適切な治療域は75~175 μ g/L であるとされており、その血中濃度の範囲内では48%が寛解するが、その範囲外では29%しか寛解に至らないという報告がある^{11,22)}。一方で、この75~175 μ g/L という範囲は治療反応性から適切とされている範囲だが、この範囲と神経または心毒性の副作用が出現する閾値濃度が比較的近いとされており、この範囲の上限は副作用を回避するための濃度という意味合いが強い。2級アミンのTCA と比べ、amitriptyline のような3級アミンのTCA は、治療域と副作用が出現する閾値濃度が比較的近いと考えられている⁶⁾。

2. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)

SSRI における TDM の意義は確立しておらず、服薬コンプライアンスの確認、十分量投与しても治療に反応しない群の見極め、高齢者などの特別な集団に対してなど、限られた場合に TDM の適応があると言われてきた²³⁾。現在、SSRI の TDM は実用化されていないが、研究レベルでは

多くの報告があるので、それを概説する。

Fluoxetine ; SSRI の中では最も血中濃度と臨床効果についての研究が行われている薬剤である。表1に代表的な研究を示したが、その多くの研究で血中濃度と臨床効果との関係を否定している^{2,3,14,15,21)}。しかし、Montgomery ら¹⁸⁾は、fluoxetine の代謝産物である norfluoxetine の血中濃度が、反応群で有意に低値であったと報告し、その研究で設定した60mg より低い量が、より適切な治療用量ではないかと指摘している。他にも norfluoxetine が499ng/ml を超えると反応者が存在しないという報告²³⁾もあり、これらの報告は fluoxetine に有効濃度域が存在するかもしれないことを示唆している。

Citalopram ; 表1に示した2つの研究^{5,8)}では、血中濃度と臨床効果との関係を否定している。症例報告レベルでは、重症のうつ病患者が40mg では改善しなかったが、20mg で改善したという報告があり、血中濃度が高すぎて治療効果が現れない症例が存在する可能性を示している⁴⁾。

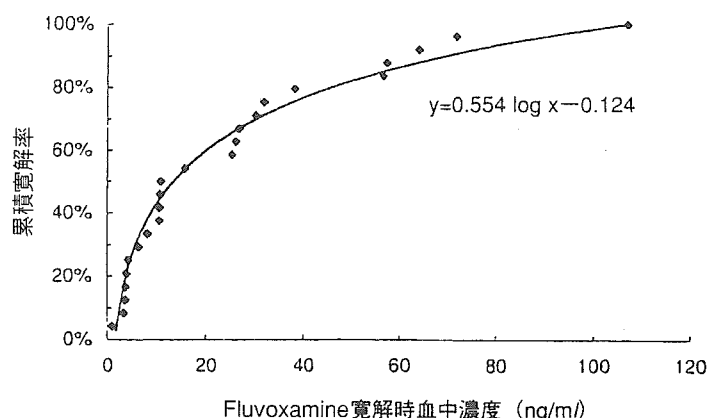


図4 Fluvoxamine 寛解時血中濃度と累積寛解率

Sertraline；血中濃度と臨床効果の関係を調べた研究はほとんどないが、Fabre ら⁹⁾は、1日用量50mgの群で100mg群、200mg群と同程度の効果があったと報告しており、sertralineは50mgの低用量で十分な効果があることが示唆されている。

Fluvoxamine；表1に示したように、血中濃度と臨床効果の間に相関を認めたもの、認めないものが存在し見解が一致していない^{10, 13, 20)}。その中でも、Gerstenberg ら¹⁰⁾が行った日本人うつ病患者を対象とした最近の研究では、最終のHAMDスコア値と濃度の間には負の相関を認め、responderで有意に血中濃度が高かったと報告している。また、Härtter ら¹²⁾は、receiver operating characteristic (ROC) 曲線による検討から反応群には85ng/ml以上が存在しないと、それより低い血中濃度が治療域であると報告している。当教室で行った fluvoxamine 血中濃度と臨床効果の関係を調べた研究では、寛解者の95%が反応する血中濃度は86.5ng/mlという結果を得た(図4)²⁷⁾。当教室の検討では症状の改善の程度に応じて投与量を調整していく方法で、Härtter らの用量を100mgに固定した検討とは研究方法に相違はあるが、同じ現象をみていると考えられる。つまり、85ng/ml前後以上に fluvoxamine 血中濃度を上げて臨床効果を認めない群を、真の非反応群とみなすことができると考えられる。

Paroxetine；表1に示した3つの研究^{7, 16, 17)}では、血中濃度と臨床効果の関係を否定している。

現在われわれも paroxetine の血中濃度と臨床効果のデータを収集中である。

おわりに

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

また、近年は、抗うつ薬の作用部位である各種受容体の遺伝子多型と、治療反応性または副作用の発現との関係を調べた薬理遺伝学的研究が盛んに行われている。しかし、薬剤の投与量に基づく研究では、本稿でも示したように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、このような薬理遺伝学的研究を進める上でも、抗うつ薬の血中濃度やその代謝に関与するCYP遺伝子多型などの薬物動態学的因子を考慮に入れて研究を行うことが重要と考える。

文 献

- 1) Alexanderson, B., Evans, D. A., 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) 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(7) : 963-969, 1997.
- 3) 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(1) : 18-24, 1990.
- 4) Benazzi, F. : A "therapeutic window" with citalopram in a case of depression. *Pharmacopsychiatry*, 29 : 42, 1996.
- 5) Bjerkenstedt, L., Flyckt, L., Overo, K. F. et al. : Relationship between clinical effects, serum drug concentration and serotonin uptake inhibition in depressed patients treated with citalopram. A double-blind comparison of three dose levels. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 28 : 553-557, 1985.
- 6) Burke, M. J., Preskorn, S. H. : Therapeutic drug monitoring of antidepressants : cost implications and relevance to clinical practice. *Clin. Pharmacokinet.*, 37 : 147-165, 1999.
- 7) Danish University Antidepressant Group. : Paroxetine : A selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *Journal of Affective Disorder.*, 18 : 289-299, 1990.
- 8) Dufour, H., Bouchacourt, M., Thermo, P. et al. : Citalopram-a highly selective 5-HT uptake inhibitor-in the treatment of depressed patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2 : 225-237, 1987.
- 9) 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(9) : 592-602, 1995.
- 10) Gerstenberg, G., Aoshima, T., Fukasawa, T. et al. : Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamine acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology*, 167 : 443-448, 2003.
- 11) Goodnick, P. J. : Pharmacokinetic optimisation of therapy with newer antidepressants. *Clin. Pharmacokinet.*, 27(4) : 307-330, 1994.
- 12) Härtter, S., Wetzel, H., Hammes, E. et al. : Serum concentrations of fluvoxamine and clinical effects. A prospective open clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 31(5) : 199-200, 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(1) : 13-21, 1993.
- 14) Kelly, M. W., Perry, P. J., Holstad, S. G. et al. : Serum fluoxetine and norfluoxetine concentrations and antidepressant response. *Ther. Drug Monit.*, 11(2) : 165-170, 1989.
- 15) Koran, L. M., Cain, J. W., Dominguez, R. A. et al. : Are fluoxetine plasma levels related to outcome in obsessive-compulsive disorder? *Am. J. Psychiatry*, 153(11) : 1450-1454, 1996.
- 16) Kuhs, H., Schlake, H. P., Rolf, L. H. et al. : 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(5) : 364-369, 1992.
- 17) Laursen, A. L., Mikkelsen, P. L., Rasmussen, S. et al. : Paroxetine in the treatment of depression - a randomized comparison with amitriptyline. *Acta Psychiatr. Scand.*, 71(3) : 249-255, 1985.
- 18) Montgomery, S. A., Baldwin, D., Shah, A. et al. : Plasma-level response relationships with fluoxetine and zimelidine. *Clin. Neuropharmacol.*, 13 Suppl. 1 : S71-S75, 1990.
- 19) 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.
- 20) Nathan, R. S., Perel, J. M., Pollock, B. G. et al. : The role of neuropharmacologic selectivity in antidepressant action : fluvoxamine versus desipramine. *J. Clin. Psychiatry*, 51(9) : 367-372, 1990.
- 21) Norman, T. R., Gupta, R. K., Burrows, G. D. et al. : Relationship between antidepressant response and plasma concentrations of fluoxetine and norfluoxetine. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 8

- (1) : 25-29, 1993.
- 22) Perry, P. J., Pfohl, B. M., Holstad, S. G. : The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant plasma concentrations. *Clin. Pharmacokinet.*, 13 : 381-392, 1987.
- 23) Rasmussen, B. B., Brosen, K. : Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther. Drug Monit.*, 22(2) : 143-154, 2000.
- 24) Sawamura, K., Suzuki, Y., Someya, T. : Effect of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 60 : 553-557, 2004.
- 25) Shimoda, K., Minowada, T., Noguchi, T. et al : Interindividual variations of desmethylation and hydroxylation of clomipramine in an Oriental psychiatric population. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 13 : 181-188, 1993.
- 26) 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.
- 27) 鈴木雄太郎, 染矢俊幸 : 抗うつ薬と反応性予測—SSRIを中心に. *臨床精神薬理*, 6 : 297-305, 2003.
- 28) 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.

熊田 智* 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 Quetiapine の初回用量とその後の増量はどのように設定すべきか？

A 非定型抗精神病薬の1つである quetiapine (QTP) は、わが国では統合失調症に対する1日あたりの推奨用量が50~750mg/dayと幅広く設定されている^{1,6)}。他の非定型抗精神病薬に関しては、risperidone (RIS) は、推奨用量が1~12mg/day、至適用量の上限は4~6 mg/dayであり⁷⁾、olanzapine (OLZ) では、推奨用量が5~20mg/dayであるため¹³⁾、いずれの薬剤においても初回用量から抗精神病効果が期待できる。これに対して、QTPでは50~100mg/dayの低用量で抗精神病効果が得られたという報告はあまり多くない。実際に低用量から開始して漸増を行った場合、QTPは効果発現まで時間を要することがあり、急性期の統合失調症患者に対して使いづらいと感じられることもある。PET研究の結果から、QTPはD₂受容体に対する親和性は低く (loose binding)^{1,9)}、D₂受容体から速やかに解離するため (fast dissociation)¹⁰⁾、QTPは他の非定型抗精神病薬と比較して、錐体外路症状や高プロラクチン血症などの副作用を来しにくいという特徴を持っているが^{1,9)}、この長所を十分に発揮するためには適切な用量設定が重要であると考えられる。

1999年版 Expert Consensus Guideline Seriesでは、初発エピソードにおいてQTPの初回用量は50~100mg/day、至適用量は300mg/day、最高用量は663mg/dayとされていたが⁶⁾、2003年版では、至適用量は350~700mg/day、最高用量は950 mg/dayとかなりの高用量まで推奨されるように

なった⁴⁾。APA (American Psychiatric Association) のガイドラインでも至適用量は300~800 mg/dayとされており⁵⁾、QTPの至適用量は、ここ数年で増加傾向にある。わが国でも、臨床効果を発揮するには少なくとも300mg/day以上の投与が薦められており⁸⁾、効果不十分の場合は600 mg/day以上を投与することが望ましいとされている³⁾。

従来、QTPの増量に関しては、50mg/dayから400mg/dayまで増量する場合、50mg/day→100 mg/day→200mg/day→300mg/day→400mg/dayと行うのが適切であるといわれていた^{2,10)}。しかし、Smithらによると、統合失調症の患者にQTPを400mg/dayまで増量する場合、標準的に5日間で行った群 (50mg/day→100mg/day→200 mg/day→300mg/day→400mg/day)、3日間で行った群 (200mg/day→300mg/day→400mg/day)、2日間で行った群 (200mg/day→400mg/day) の3群間で安全性、耐容性を比較した。その結果、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数という心血管系への影響と焦燥、頭痛、低血圧、傾眠などの副作用の出現頻度に関して、3つの群に差は認められなかった¹²⁾。また、Pajonkらは急性期の統合失調症の患者に対し、従来よりも短期間でQTPの増量を行い、敵意や焦燥といった急性期症状への臨床効果、安全性、耐容性を調べた。その結果、速やかに敵意や焦燥といった症状が改善し、重大な副作用は出現せずに血圧や脈拍の変化もなかったと報告している¹¹⁾。

以上の結果から、QTPを投与する際には従来のように初回用量50~100mg/dayから漸増する方法より、200mg/dayから開始し、短期間で至適用量まで増量する方法が合理的である可能性が示唆される。しかし、QTPは起立性低血圧や過鎮静などの副作用のリスクが上昇するという報告^{1,9)}があるため、高齢者や身体疾患の既往のある患者に関しては慎重な用量設定を行うべきである。

まとめ

近年の報告によると、QTPの至適用量は増加傾向にあり、従来推奨されていた用量よりも高用

量から開始し、短期間で増量を行うことが望ましいと考えられる。現時点ではQTPの用量設定に関する報告は限られており、QTPの代謝や血中濃度、副作用の発現頻度などについてはまだ不確定な部分が多いため、今後十分な検討が必要である。

文 献

- 1) 秋本多香子, 宮本聖也, 青葉安里: Quetiapine の用量: その決め方と変え方. 臨床精神薬理, 8: 1199-1207, 2005.
- 2) Cutler, A. J., Goldstein, J. M., Tumas, J. A.: Dosing and switching strategies for quetiapine fumarate. Clin. Ther., 24(2): 209-222, 2002.
- 3) 上島国利, 宍倉久里江: 非定型抗精神病薬 quetiapine の等価換算値および至適用量について. 臨床精神薬理, 7: 1385-1389, 2004.
- 4) Kane, J. M., Leucht, S., Carpenter, D. et al.: Expert Consensus Guideline Series, Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. J. Clin. Psychiatry, 64(suppl. 12): 1-100, 2003.
- 5) Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B. et al.: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am. J. Psychiatry, 161(2 Suppl.): 1-56, 2004.
- 6) McEvoy, J. P., Scheffler, P. L. and Frances, A.: The Expert consensus guideline series: Treatment of schizophrenia 1999. J. Clin. Psychiatry, 60(suppl. 11): 3-80, 1999.
- 7) 三宅誕実, 諸川由実代: 統合失調症における risperidone の用量設定. 臨床精神薬理, 8: 1191-1198, 2005.
- 8) 宮本聖也: 新規抗精神病薬の単剤治療による臨床効果. 新規抗精神病薬のすべて(加藤進昌, 上島国利, 小山司編), pp. 150-163, 先端医学社, 東京, 2004.
- 9) 村崎光邦: Quetiapine の基礎と臨床. 臨床精神薬理, 4: 657-680, 2001.
- 10) Nemeroff, C. B., Kinkead, B., Goldstein, J.: Quetiapine: Preclinical Studies, Pharmacokinetics, Drug Interaction, and Dosing. J. Clin. Psychiatry, 63(suppl. 13): 5-11, 2002.
- 11) Pajonk, F. G., Schwertner, A. K., Seelig, M. A.: Rapid dose titration of quetiapine for the treatment of acute schizophrenia and acute mania: a casa series. J. Psychopharmacol., 20: 119-124, 2006. Epub 2005 Oct4.
- 12) Smith, M. A., McCoy, R., Hamer-Maansson, J. et al.: Rapid dose escalation with quetiapine: a pilot study. J. Clin. Psychopharmacol., 25(4): 331-335, 2005.
- 13) 武田俊彦: Olanzapine の用量設定. 臨床精神薬理, 8: 1209-1218, 2005.

うつ病及び統合失調症の薬物治療反応性に関する分子薬理遺伝学的研究

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

鈴木雄太郎 澤村一司 染矢俊幸

抄録

うつ病及び統合失調症治療については、国内外で様々な薬物治療アルゴリズムが作成されているものの、明確な生物学的指標を基盤としたものではなく、特に個人に最適の治療を行うという点では十分な情報を提供していない。我々は、抗うつ薬 fluvoxamine について、薬物動態・代謝酵素関連遺伝子多型及び薬物作用部位の標的分子の遺伝子多型が、治療反応性に及ぼす影響を検討し、いくつかの臨床効果予測候補因子を明らかにした。更に抗精神病薬 olanzapine について同様の解析を行って、これまでに薬剤性高プロラクチン血症の性差について興味深い所見を得たので概説する。

- ① 薬物動態学的因子である血中濃度と臨床効果との関係を分析した結果、fluvoxamine の濃度に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「十分濃度」があることが明らかになった。この十分濃度に達していない場合は更に増量する意味があり、低用量でもこの濃度に達していればそれ以上の増量は意味がないと判断できる。従来は、SSRI に関して血中濃度測定は効果予測に意味がないとされてきたが、我々の結果は薬物投与量が不十分なために抗うつ効果が十分得られない症例を見逃さないために重要な指標となると考えられた。セロトニン (5-HT) 関連遺伝子多型と、薬物代謝酵素 cytochromeP450 (CYP) 2D6 遺伝子多型と臨床効果との関係を検討した結果では、5-HT1A 受容体遺伝子 Gly272Asp 多型とうつ症状改善の仕方に有意な交互作用を認め、Asp アレルを持つ群では Gly/Gly 群と比べて症状改善率が高かった。
- ② 5-HT2A 受容体 A-1438G 多型の G アレルの数と CYP2D6 変異アレルはそれぞれ fluvoxamine の消化器系副作用出現に有意な影響を与え、更にこれらの組み合わせはより強い副作用予測因子になることを示した。
- ③ 先行研究によると olanzapine が惹起するプロラクチン変化は他の抗精神病薬と比較して軽微かつ一過性であるといわれているが、我々の検討では血清プロラクチン値は olanzapine 治療開始後 3 週目、8 週目で有意に上昇しており、無視できないものであることが示された。更に PRL 変化は男性群と比較して女性群でより顕著かつ持続性であった。

はじめに

現在、うつ病の治療は薬物療法が主体をなしているが、臨床現場での薬物選択や各薬剤の使用法は医師個人の経験や勘を頼りにおこなわれており、その科学的根拠は十分得られていない。我々は、本邦初の選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)である fluvoxamine 発売後から、この薬剤について臨床研究をおこない、日本人うつ病患者に対する fluvoxamine の臨床効果を、fluvoxamine の薬物動態学的特性、fluvoxamine の作用部位の特性などから予測できないか検討してきた。また、こうした効果予測因子の発見が望まれている一方で、薬剤の使用法が適切ではなく、それぞれの薬剤の臨床効果を最大限に生かしてきれていない現状が存在する。fluvoxamine 市販後の使用実態下での調査結果からは、1698 例中 53.0%の症例で最終投与量が 50mg/日以下という低用量であることが判明した。これは十分な用量を処方しないで効果判定を行っているという実状を伺わせるものであり、薬剤の使用法といった問題も臨床効果に影響を及ぼすと考えられるため、本稿で触れた。

一方、統合失調症治療においても、治療効果及び副作用の予測はできない。非定型抗精神病薬は従来の定型抗精神病薬に比べて錐体外路症状のリスクが低いといわれているものの、肥満・耐糖能異常・高プロラクチン血症などの副作用が注目されるに至り、非定型抗精神病薬といえどもこうした副作用から解放された訳ではないことが明らかになっている。そこで我々は非定型抗精神病薬内服中の統合失調症患者を対象に、副作用予測因子について検討をはじめているので、その一部を紹介する。

本稿では、SSRI の抗うつ効果について検討した研究 1 と、SSRI の副作用のなかで最も頻度が高い消化器系副作用の出現予測について検討した研究 2、非定型抗精神病薬 olanzapine による高プロラクチン血症について検討した研究 3 に分けて概説する。

【研究 1】Fluvoxamine の抗うつ効果に関する検討

対象と方法

1. 対象

対象は本研究に参加したうつ病患者 65 名で、平均年齢は 40.5 ± 14.0 歳、男性 34 名、女性 31 名であった。初診時 17 項目ハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD) の平均は 20.9 ± 5.2 点、診断の内訳は大うつ病性障害 58 名、適応障害 3 名、特定不能のうつ病性障害 4 名。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承諾を得ており、本研究内容を文書で十分に説明し、書面にて同意の得られた症例を対象とした。

2. 用量設定と臨床評価

初診時 fluvoxamine 25mg で治療開始し、1 週目に HAMD・副作用を評価。以後は 2 週間毎に 12 週目まで HAMD・副作用評価をおこない、前回受診時と比較して HAMD 改善率が 40%未満の場合は fluvoxamine を 50mg 間隔で最大 200mg まで増量した。HAMD 得点が 7 点以下となった寛解例についてはその時点での fluvoxamine 用量を最終用量とし、以後は増量しない

こととした。

3. 採血・血中濃度測定・遺伝子型同定

採血は最終服薬から12時間後、外来受診時に毎回行った。血中濃度測定はHPLC法を用い、遺伝子型はセロトニントランスポーター遺伝子多型(5-HTTLPR)のL型、S型、5-HT1AのGly272AspとcytochromeP450(CYP)2D6変異アレル(*1、*2、*5、*10)をPCR法により同定した。

結果

①Fluvoxamineの副作用と用量・血中濃度との関連

65名中、12週間の治療終了例が55名、治療中断例が10名であった。中断例の内訳は、副作用による中断が6名、原因不明による中断が4名であった。副作用による中断例では5例が嘔気、1例が手足のしびれによって中断となっており、嘔気による中断例でのfluvoxamine最終用量は25mgまたは50mgであり、中断時血中濃度は平均 9.7 ± 5.9 ng/mlであった。

②重症度と寛解率との関係

治療終了例55名の最終寛解率は54.5%(30/55例)、平均寛解週数は 5.4 ± 3.3 週、寛解時のfluvoxamineの平均用量は 91.7 ± 55.1 mg/dayであり、寛解例と非寛解例における男女比、年齢、初診時HAMD平均総得点のいずれも両群間に統計学的に有意差はなかった。

HAMD重症度による最終寛解率を検討したところ、初診時HAMD総得点が18点未満群(15例)の最終寛解率は73.3%、18点以上群(40例)は47.5%であった。次に対象をDSM-IVの大うつ病性障害に限定し、重症度による最終寛解率を検討したところ、軽症群(17例)の最終寛解率は70.6%、中等症以上群(31例)では51.6%であった。

③Fluvoxamineの血中濃度と累積寛解率との関係

12週間の研究を終了した55名について寛解例についてはその時点でのfluvoxamine血中濃度、非寛解例については用量200mgでのfluvoxamine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検討した(Fig. 1)。最終血中濃度71.8ng/mlで累積寛解率、累積非寛解率がそれぞれ81%、35%となり、この濃度を超える群では寛解例と非寛解例はそれぞれ6名と11名、71.8ng/ml以下の群ではそれぞれ25人と6人であり、両群で寛解者、非寛解者の割合が有意に異なっていた($p=0.004$)。

④用量、喫煙、CYP2D6遺伝子多型がfluvoxamine血中濃度に与える影響

Fluvoxamine同一用量を内服していても、血中濃度はそれぞれ大きくばらついていた。そこでこれらの血中濃度の個体差に影響を与える因子を検討した。

Fluvoxamine用量が増加すると血中濃度はnon-linearに増加し、fluvoxamineの各用量(50, 100, 150mg/day)で補正したfluvoxamine血中濃度(平均 \pm SD)は、それぞれ 0.31 ± 0.20 , 0.40 ± 0.25 , 0.58 ± 0.45 ng/ml/mgであり、これら3群間に有意差を認めた($p < 0.001$)。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