

antidepressants diminishes the release of glutamate and aspartate, and inhibits veratridine-evoked 5-HT release (Golembiowska and Dziubina, 2000).

On the other hand, post-mortem depressive suicide brain samples were investigated to test the hypothesis that the regulation of SNARE proteins could be abnormal in depression (Honer et al., 2002). Interestingly, the immunoreactivity of VAMP2 was increased in depressive group. Further, the correlation between VAMP2 and other SNARE protein or synaptophysin were remarkably weak, and in some cases clearly non-significant. Of course, there were limitation of the availability of tissue for investigation and drug treatment history; the authors concluded that the abnormalities of SNARE complex could represent a molecular substrate for abnormalities of neural connectivity in depression.

Popoli and his fellows have demonstrated that the long-term treatment with antidepressants induced presynaptic CaM Kinase II activity, one of the kinases present involved in the modulation of transmitter release. Further, phosphorylation of synapsin I and synaptotagmin, the presynaptic substrates of CaM Kinase II were also increased after these treatments (Celano et al., 2003). In addition, in the amygdala of rats that received daily treatment with the TCA imipramine for 3 weeks, the gene encoding a mutation suppressor for the Sec4-8 yeast (Mss4) transcript was overexpressed (Andriamampandry et al., 2002). Mss4 protein has the properties of a guanine nucleotide exchange factor, and interacts with several members of the Rab family implicated in Ca<sup>2+</sup>-dependent exocytosis of neurotransmitters. Interestingly, Mss4 transcripts were specifically downregulated in the hippocampus and amygdala of rats after exposure to chronic, mild stress. These findings suggest that gene expression-dependent alterations of neuronal transmitter release may be an important component of the pharmacological action of antidepressants.

### 3.3 Axonal/Dendritic Outgrowth and Sprouting

Interestingly, vesicular docking/fusion at the plasma membrane is responsible not only for the release of neurotransmitters, but also for surface expression of plasma membrane proteins and lipids. Therefore, exocytosis plays a fundamental role in axonal/dendritic outgrowth and sprouting because both processes involve major increases in the surface area of the plasma membrane. In addition, treatment with chronic antidepressant increases the expression of GAP-43 in the rat dentate gyrus (Chen et al., 2003). Because GAP-43 regulates growth of axons and modulates the formation of new connections, these findings suggest that chronic antidepres-

sant treatment may have an effect on structural neuronal plasticity in the central nervous system. As mentioned above, ECT is a safe and the most effective treatment for severely depressed patients who are resistant to antidepressant medications. Interestingly, the common effects of antidepressants and ECT on connectivity and synaptic plasticity in the dentate gyrus are likely to relate to affective functions of depression (Stewart and Reid, 2000). Consistent with these findings are data demonstrating that chronic electroconvulsive seizure administration in animals induces sprouting of the granule cell mossy fiber pathway in the hippocampus (Vaidya et al., 1999).

#### 4 Conclusion

In this article, we demonstrated that certain novel candidate molecular systems or pathways might underlie the mechanism of action of antidepressants. Defining the roles of these molecular systems in drug-induced neural plasticity is likely to transform the course of research on the biological basis of depression. Identification of such targets will advance future efforts in the quest to develop effective therapeutics that have a new mode of action in the brain. Such detailed knowledge will have profound effects on the diagnosis, prevention, and treatment of depression. In conclusion, in the era of functional genomics, novel biological approaches beyond the “monoamine hypothesis” are expected to evoke paradigm shifts in the future of depression research. Additional work will be necessary to test this hypothesis.

#### References

- Andriamampandry C, Muller C, Schmidt-Mutter C; Gobaille S, Spedding M, Aunis D, Maitre M (2002) Mss4 gene is up-regulated in rat brain after chronic treatment with antidepressant and down-regulated when rats are anhedonic. *Mol Pharmacol* 62: 1332-1338
- Celano E, Tiraboschi E, Consogno E, D'Urso G, Mbakop MP, Gennarelli M, de Bartolomeis A, Racagni G, Popoli M. (2003) Selective regulation of presynaptic calcium/calmodulin-dependent kinase II by psychotropic drugs. *Biol Psychiatry* 53: 442-449

- Chen B, Wang JF, Sun X, Young LT (2003) Regulation of GAP-43 expression by chronic desipramine treatment in rat cultured hippocampal cells, *Biol Psychiatry* 53: 530-537
- D'Sa C, Duman RS (2002) Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 4: 183-194
- Duman RS (1998) Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biol Psychiatry* 44: 324-335
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54: 597-606
- Duman RS, Malberg J, Thome J (1999) Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 46: 1181-1191
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH, Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4: 1313-1317
- Golembiowska K, Dziubina A (2000) Effect of acute and chronic administration of citalopram on glutamate and aspartate release in the rat prefrontal cortex. *Pol J Pharmacol* 52: 441-448
- Gould E, Tanapat P (1999) Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 46: 1472-1479
- Hellsten J, Wennstrom M, Mohapel P, Ekdahl CT, Bengzon J, Tingstrom A (2002) Electroconvulsive seizures increase hippocampal neurogenesis after chronic corticosterone treatment. *Eur J Neurosci* 16: 283-290
- Honer WG, Falkai P, Bayer TA, Xie J, Hu L, Li HY, Arango V, Mann JJ, Dwork AJ, Trimble WS. (2002) Abnormalities of SNARE mechanism proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness. *Cerebral Cortex* 12: 349-356
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ and Duman RS (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 20: 9104-9110
- Nilsson M, Perfilieva E, Johansson U, Orwar O, Eriksson PS (1999) Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J Neurobiol* 39: 569-578
- Stewart CA, Reid IC (2000) Repeated ECS and fluoxetine administration have equivalent effects on hippocampal synaptic plasticity. *Psychopharmacol* 148: 217-223
- Vaidya VA, Siuciak JA, Du F, Duman RS (1999) Hippocampal mossy fiber sprouting induced by chronic electroconvulsive seizures. *Neurosci* 89: 157-166
- van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH (1999) Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 13427-13431
- Yamada M, Higuchi T (2002) Functional genomics and depression research. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 235-244
- Yamada M, Takahashi K, Tsunoda M, Nishioka G, Kudo K, Ohata H, Kamijima K, Higuchi T, Momose K, Yamada M (2002) Differential expression of VAMP2/synaptobrevin-2 after antidepressant and electroconvulsive treatment in rat frontal cortex. *Pharmacogenomics J* 2: 377-382
- Yamada M, Yamada M, Yamazaki S, Nara K, Kiuchi Y, Ozawa H, Yamada S,

Oguchi K, Kamijima K, Higuchi T, Momose K (2001) Induction of cysteine string protein after chronic antidepressant treatment revealed by ADRG microarray. *Neurosci Lett* 301: 183-186

チーム医療のための最新精神医学

## 第II部 薬物療法と遺伝子多型

川嶋義章、染矢俊幸

はじめに

薬によって引き起こされる生体の反応（効果、副作用）は、作用部位での薬の濃度と、薬に対する感受性によって規定される。前者は薬物動態学的研究、後者は薬力学的研究の対象となる。近年、SNP（single nucleotide polymorphism; DNA塩基配列の一塩基置換による多型）などを含めた遺伝子多型が、薬物動態や薬物感受性の個体差、人種差の一部を説明することが明らかとなってきた。それらについて概観する。

### 薬物動態と遺伝子多型

薬物動態は、吸収・体内分布・代謝・排泄といった四つの因子に規定される。このうち、代謝には薬物代謝酵素であるチトクロームP450(CYP)が重要で、特にCYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4といった分子種が重要な役割を演じている。CYP2C19、CYP2D6は、一般人口の中で、その代謝活性が、代謝正常者(Extensive Metabolizer: EM)と代謝欠損者(Poor Metabolizer: PM)の二峰性分布を示すことが知られており、遺伝子型を調べることで個体のCYP代謝能がある程度予測可能である。

### CYP2D6と遺伝子多型

CYP2D6は、ハロペリドール(セレネース)、リスペリドン(リスパダール)を始めとした抗精神病薬、ノルトリプチリン(ノリトレン)、パロキセチン(パキシル)やフルボキサミン(ルボックス、デプロメール)などの抗うつ薬の代謝に関与し、精神科領域では特に重要な代謝酵素である。これまで80以上の変異遺伝子が報告されている。欧米人では、\*3、\*4、

\*5の遺伝子多型が代謝欠損に関係し、これらの変異遺伝子をホモで持つ個体はPM、それ以外はEMとなる。またこれら遺伝子をヘテロで持つ個体は、EMであっても代謝活性が低下する(中間代謝者[Intermediate Metabolizer; IM])。また\*2の遺伝子を複数持つ個体は代謝活性が増加(ultrarapid metabolizer; UM)する。東洋人では\*3、\*4が殆ど見られず、このためPMは1%以下である。しかし東洋人では、代謝低下に関係する\*10の頻度が高く(アレル頻度0.381)、このため東洋人は西洋人より2D6の代謝活性が全体的に低い。日本人、欧米人の2D6のアレル頻度を表1に示す。これら遺伝子多型で区分して薬物動態をみたわが国の報告としては、ノルトリプチリン服用中の患者で、変異遺伝子を持たない群と比べて、\*5、\*10の変異遺伝子のうち1つ持つ群は約1.4倍、2つ持つ群は約2.0倍、ノルトリプチリンの定常血漿中濃度(投与量・体重で補正)が高かったという報告<sup>3)</sup>などがある。

また遺伝子型がEMであっても併用薬によって表現型がPMに変化するphenocopy現象も知られており、EMの中でも代謝活性が低いIMでは、相互作用が起こりやすく注意が必要である。

### CYP2C9と遺伝子多型

CYP2C9はイミプラミン(トフラニール)、アミトリプチリン(トリプタノール)などの三環系抗うつ薬の脱メチル化や、フェニトイン(アレビアチン)、ジアゼパム(セルシン、ホリゾン)などの代謝に関与する。東洋人では、2C9の代謝欠損に関与する\*2、\*3の頻度が高く、このためPMの頻度が高い(10-20%)。アミトリプチリン服用中の患者では、変異遺伝子を2つ持つ群は持たない群よりも、定常血漿中濃度(投与量・体重で補

正) が 1.8 倍高かったと報告されている<sup>4)</sup>。

#### 薬力学と遺伝子多型

近年ドパミン<sup>2)</sup>やセロトニン受容体<sup>5)</sup>、セロトニントランスポーターなど薬が作用する部位の遺伝子多型と薬の効果・副作用との関連を示唆する報告が急増しつつあり、今後の臨床への応用が期待される。

おわりに

今後遺伝子多型の研究が進展することで、疾患の病態が解明され、新たな治療薬の開発につながることに加えて、遺伝子型の簡便な判定が日常臨床に応用されることによって、患者毎に有効な薬を選択し、副作用を回避するなど薬物療法の個別化(オーダーメイド化)が図られるものと考えられる。

#### 参考文献

- 1) 川嶋義章, 染矢俊幸: 薬物代謝と人種差. 臨床精神薬理 4: 805-814, 2001.
- 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. 27:921-6, 2003.
- 3) 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, 20:141-9, 2000.
- 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. 22:371-8, 2002.

- 5) 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. 4:283-6, 2004.

表 2D6, 2C19 の変異アレルとその頻度

2D6 変異アレル	遺伝子変異	酵素活性	アレル頻度	
			スウェーデン人	日本人
*1 または *2		正常	0.69	0.558
*2 × N (N=2,3,4,5 または 13)		増加	0.01-0.02	0.005
*3	1 塩基欠損によるフレームシフト	欠損	0.02	0
*4	G1934A によるスプライシング異常	欠損	0.22	0.002
*5	2D6 遺伝子全体の欠損	欠損	0.04	0.045
*10	C188T による酵素の不安定化	低下	n.d.	0.381
2C19 変異アレル	遺伝子変異	酵素活性	アレル頻度	
*1			ヨーロッパ系 アメリカ人	日本人
*2	G681A によるスプライシング異常	欠損	0.87	0.67
*3	G636A によるストリップコドン	欠損	0.13	0.23
			0	0.104

n.d. = not determined (Bertilsson L et al. 2002, Goldstein JA et al. 1997, Nishida Y et al. 2000 より)

## I 臨床薬理学総論

### I-1 臨床精神神経薬理学とは

#### —概念, 定義, 領域, 歴史, 専門医としての心構え—

一般に、臨床精神神経薬理学は、精神神経領域の臨床薬理学、すなわち「ヒトの精神神経疾患に対する合理的薬物療法のあり方を、薬物治療の最大の効果と高い安全性を得るために、適切な対象群に適切な薬剤を適切な量および方法で投与するという視点から科学的に追求する学問領域」である。具体的には、ある向精神薬がある対象群に対して有効かつ安全であるかに関する研究、用量や投与方法と効果・副作用との関連についての研究、薬効や副作用の個体差に関連する研究、薬効や副作用の個体差の背景に関連する薬物動態研究、薬物治療に関する貴重な症例報告、薬効や副作用の評価に関するスケールの開発、薬効や副作用の評価に関するスケールの臨床応用に関する研究などがあげられ、新規薬剤が臨床の薬剤として安全かつ効果があるかという開発試験やその薬剤が上市されたのちに行われる他剤との効果比較、より詳細な安全性に関する臨床研究などは、その代表的な領域である。

Ban<sup>1)</sup>によれば、精神疾患の薬物療法の歴史は3つの期間に大別されるという。第1期は、morphine, sodium bromide, chloral hydrate, hyoscine (scopolamine), paraldehydeなどが用いられた19世紀後半である。これらの薬剤の導入により、身体拘束から薬理作用による行動調整への転換が行われた。第2期は、nicotinic acid, penicillin, thiamineなどによる治療で、難治とされてきた精神疾患の一部が劇的に改善することを示した20世紀前半である。これらの物質によってペラグラ

による精神病、梅毒性の全身不全麻痺に起因する認知症などが治療可能であること、そしてこうした疾患の鑑別診断と適切な薬物治療の重要性が認識されることとなった。第3期は躁状態、統合失調症、抑うつ状態、双極性障害、全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、アルツハイマー病などに対してそれぞれ治療効果をもつ薬剤が用いられるようになった20世紀後半である<sup>1)</sup>。

特に精神疾患の治療効果が飛躍的に改善したのはこの第3期に入ってからである。抗精神病薬による薬物治療は、1952年にDelayにより統合失調症に対するchlorpromazineの有効性が報告されたことにより幕を開けたが、わが国でも1955年にchlorpromazine、1964年にhaloperidolが市販され、本格的に行われるようになった。1990年にはKaneらが難治性の統合失調症患者に有効であると報告<sup>5)</sup>したclozapineが臨床の場で用いられるようになり、以後、risperidone, olanzapine, quetiapineなどの第2世代抗精神病薬も使用されるようになった。これらの薬剤は第1世代抗精神病薬と同等の効果があり、副作用発現の危険が少ないという利点が明らかにされ<sup>8,9)</sup>、現在これらの第2世代抗精神病薬が統合失調症の薬物療法の主流となっている。一方、抗うつ薬の歴史は1957年にモノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase : MAO) 阻害作用をもつ抗結核薬iproniazideの抗うつ効果が報告されたのが始まりであるが、重篤な副作用の危険性が高いMAO阻害薬に代わり、その後、三環系抗うつ薬imipramineがうつ病の薬物



治療の中心として用いられるようになり<sup>47)</sup>、1980年代には mianserin や setiptiline などの四環系抗うつ薬が導入された。1990年代後半には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor : SNRI) が開発された。SSRI、SNRIは従来の三環系、四環系抗うつ薬と同等の抗うつ効果をもち、抗コリン系副作用発現の危険が少なく、安全性とコンプライアンスの両面で優れた薬剤であるといわれている<sup>39)</sup>。わが国でも2000年以降、SSRI (fluvoxamine, paroxetine)、SNRI (milnacipran) が導入され、臨床の場において広く用いられるようになった。

向精神薬の導入当初は、作用機序や作用部位はほとんど明らかにされておらず、また統合失調症やうつ病といった同一の診断カテゴリーにおいても薬剤の効果にばらつきがあるという問題が改めて認識された。これらを解明するために、神経薬理学 (neuropharmacology) と精神薬理学 (psychopharmacology) と呼ばれる2つの領域でそれぞれ研究が開始された。神経薬理学は「中枢神経作動薬の向精神作用に関する作用機序とその構造の解明に関する研究」<sup>2)</sup>で、抗うつ薬については1950年代末から、抗精神病薬に関しては1960年代初頭から研究が行われていた。一方、精神薬理学は「中枢神経作動薬によって影響を受ける精神病理学的症状や症候群を見出し、また中枢神経作動薬によって影響を受ける疾病分類学的単位を同定する研究」<sup>2)</sup>で、1950年代末から、chlorpromazine や imipramine などの治療反応性に関する臨床研究が行われてきた。しかし、神経薬理学は当初、動物実験を中心とした研究が中心であったため、得られた結果を実際の臨床に反映しにくいという否定的意見があり、一方、精神薬理学は直接ヒトを対象としているが、脳における向精神薬の薬理学的作用の実態をとらえていないという問題があった。そこで、神経薬理学と精神薬理学の2つの領域を統合し、中枢神経作動薬の精神症状や精神疾患に対する効果と、脳におけるそれらの薬剤の作用機序との関連をより包括的に解明することを目的とした、精神神経薬理学

(neuropsychopharmacology) が提唱されて薬理学研究における主要な領域になった。

特に1980年代からは、一塩基多型 (SNP) 解析を用いた薬理遺伝学 (pharmacogenetics) 的アプローチが盛んになり、ヒトでの応用が可能となった。ヒトの肝における薬物代謝には、代謝酵素であるチトクロームP450 (CYP) が関与しているが、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4などのCYP酵素の分子種の遺伝子型には人種や個体間で差があり、こうした個体差が各個体におけるCYP代謝能に影響を及ぼし、薬物血中濃度に影響を及ぼしていることが明らかにされた。向精神薬では、この個体差が効果・副作用に影響を及ぼすことが示唆されており、治療効果の予測を行う上で有用であると考えられている。抗てんかん薬、lithium carbonateとともに第1世代抗精神病薬のhaloperidol、bromperidolについてはすでに血中濃度モニタリングの有用性が確立されており、実際の臨床現場において用いられている。

その後、薬理ゲノム学 (pharmacogenomics) の発展を受けて、より包括的、網羅的に遺伝子配列の変異を薬理的な現象に結びつけることができるようになったが、これには第1に、PET (positron emission tomography) を用いた画像解析研究の発達によるところが大きい。すなわちPET研究により薬剤による受容体の占有率が測定可能となり、血中濃度における半減期に加えて、薬物が直接作用する部位での半減期を直接測定することができるようになった。その結果、抗精神病薬の脳内半減期は血中濃度の半減期よりはるかに長いことが明らかにされた。また、以前から抗精神病薬が神経細胞間のシナプスにおける神経伝達物質の1つであるドパミンD<sub>2</sub>受容体を遮断し、ドパミンによるシグナル伝達を遮断することにより抗精神病効果をもたらすという、いわゆるドパミン仮説が提唱されていたが、実際にPETを用いることにより、抗精神病薬の効果および副作用には、脳内受容体であるドパミン受容体、セロトニン受容体などに対する親和性が関与しており、用量の増加に伴いD<sub>2</sub>受容体占有率が増加し、従来型抗精神病薬では65~70%以上のD<sub>2</sub>受容体占有で抗精神病作用が認められること、80%以上

の占有では錐体外路症状が出現するため、70～80%が至適受容体占有率と考えられることが明らかにされた。さらに第1世代抗精神病薬と第2世代抗精神病薬における受容体プロフィールが大きく異なっていること、三環系・四環系抗うつ薬とSSRI, SNRIなどの新規抗うつ薬との間でも受容体親和性に明らかな違いが認められることから、臨床効果・副作用発現における新規向精神薬の特徴が示唆された。第2に、SNPだけでなく、蛋白質やアミノ酸などの同定が可能となったことにより、非侵襲的にヒトにおける遺伝子変異、その遺伝子変異がもたらす機能的変化について研究が行われるようになったことがあげられる。近年ではプロテオーム研究が精神神経薬理学においても行われるようになってきている。ゲノムとは遺伝子の集団であり、単なる配列情報に過ぎないのに対して、プロテオームとは蛋白質の集団を意味するものであり、ゲノム情報に基づいて作られる酵素やホルモン、その受容体、遺伝子の働きを調節する因子などさまざまな蛋白質を包括的にとらえるという概念である。こうしたプロテオーム研究は向精神薬の薬物反応性や副作用発現頻度の予測において、今後極めて重要な役割を果たす可能性がある。

現在も、新規薬剤を含めた向精神薬の反応性には個人間に大きな差が存在し、各個人に適した薬剤選択・用量設定の目安となるような客観的指標はいまだ開発されていないという問題が存在している。特に近年、わが国ではolanzapineやquetiapineが惹起する肥満、耐糖能異常に対する関心が強まり、これらの副作用を予測しうる生物学的マーカーの獲得が切望されている。

臨床精神神経薬理学がサイエンスとしての脚光をより浴びるようになったのは、薬物動態学的・薬力学的因子として遺伝子多型の同定が行われるようになった1980年代からであり、その歴史は決して長いとはいえない。薬力学的研究に関しては現時点では予備的報告の域を出ないものが多く、今後も検討が必要であるが、薬物動態学的分野についてはすでにある程度一致した見解が得られているといえよう。臨床精神神経薬理学の専門医としては、薬物動態に関する十分な知識を身に

つけた上で薬力学的研究を推進すること、臨床の場において、これらの知見を個々の患者の治療にいかんにか反映させるべきか検討することも重要であろう。また、臨床精神神経薬理学は精神神経医学領域の一分野であり、疫学、症候学、診断学、遺伝学、体外計測 (MRI, PET, 電気生理等)、病理学、社会精神医学、心理学、精神病理学など、他の精神神経医学領域とも深く関与し合うことはいうまでもない。専門医としては、こうした学際的な関連を視野に入れつつ、「臨床精神神経薬理学」の発展に大いに寄与していただきたい。

(染矢俊幸, 鈴木雄太郎, 澤村一司)

#### 文 献

- 1) Ban, T. A.: Pharmacotherapy of mental illness – a historical analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 25; 709-727, 2001.
- 2) Ban, T. A.: Neuropsychopharmacology and the genetics of schizophrenia: a history of the diagnosis of schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 28; 753-762, 2004.
- 3) Geddes, J. R., Freemantle, N., Mason, J. et al.: SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2; CD001851, 2000.
- 4) Glowinski, J. & Axelrod, J.: Inhibition of uptake of tritiated noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds. *Nature*, 204; 1318-1319, 1964.
- 5) Kane, J. M., Honigfeld, G., Meltzer, H. et al.: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45; 789-796, 1988.
- 6) Kienke, A. S. & Rosenbaum, J. F.: Efficacy of venlafaxine in the treatment of severe depression. *Depress. Anxiety*, 12 (suppl 1); 50-54, 2000.
- 7) Kuhn, R.: The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am. J. Psychiatry*, 115; 459-464, 1958.
- 8) 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 metaanalysis of randomized controlled trials.

6 I 臨床薬理学総論

Schizophr. Res., 35; 51-68, 1999.

- 9) Naber, D: Long-term phase of schizophrenia: impact of atypical agents. Int. Clin. Psychopharmacol., 15 (suppl 4); S11-14, 2000.

## I 臨床薬理学総論

### I-8 薬物動態・薬力学における個体差

薬の投与に対する臨床効果や有害事象の発現に著しい個体差が存在する。実際、同一用量の薬物投与によっても血中濃度に著しい個体差を認めることがしばしばあり、また、薬物が至適血中濃度内に維持されている場合であっても、個体によって臨床効果や有害事象の出現に差を認めることが多い。

今日では、薬物の臨床効果や有害事象に対する個体差は、薬物代謝能の差に基づく薬物動態の差と、生体内の作用部位における薬物の作用に対する感受性の差がその主な原因となっていることがわかってきた。

個人差に合わせた病気の予防や治療を行うオーダーメイド医療への期待が高まる中、薬物動態、薬力学における個体差の理解は、今後ますます重要になるであろう。

#### 1. 薬理遺伝学<sup>23)</sup>とは

生体における薬理作用、すなわち薬効は薬物の体内動態（薬物動態, pharmacokinetics : PK）と生体の薬物に対する応答性（薬力学, pharmacodynamics : PD）の2つの要素によって決定される。前者は代謝や排泄を担う蛋白である酵素や輸送系の活性により影響を受ける。また、後者は薬物の標的蛋白である酵素, 受容体, チャネルの薬物感受性により影響を受ける。このように、薬理作用は生体の構成成分である種々の蛋白の働きに左右されるといっても過言ではない。生

体の構成成分である蛋白はすべて遺伝子の塩基配列をもとに設計されており、薬理作用に関与する種々の蛋白もその働きは遺伝的素因により異なる。このような遺伝的素因による薬理作用の相違を研究対象とする学問を薬理遺伝学（pharmacogenetics）という。薬理遺伝学は、1957年に Moutulsky が薬剤に対する反応の個人差のうち遺伝的因子の関与を対象とする学問の必要性を説き、1959年に Vogel が薬物による生体反応の個人差の中で遺伝が関与するものを対象とする学問として提唱したことに始まる。

のちに、isoniazid や debrisoquine などの肝代謝型薬物を投与した場合に、代謝の遅延による血中濃度上昇が原因と考えられる有害反応が一部の患者のみに出現することが知られるようになった。このような発見が端緒となり、種々の代謝酵素には遺伝子変異を背景とした活性低下や活性欠損が生じ、薬物の体内動態に大きな個体差が存在することが明らかになった。また、各種受容体においても、遺伝子変異によって薬物応答性が変化することが知られるようになっている。薬物療法は従来の「経験をもとにしたさじ加減」から、「遺伝子情報をもとにした個別化」へ進むであろう。薬理遺伝学はこの「遺伝子情報をもとにした個別化」の基礎となる。

#### (1) 薬物動態における遺伝の影響

精神科領域で使用される薬剤は脂溶性のものが多く、これらは主として肝臓で代謝される。酸化、

還元,加水分解などの反応により,薬物の分子に水酸基,第一級・二級アミン基を生成して極性を増加する反応を第1相反応,これらにグルクロン酸基や硫酸基を付加し,さらに水溶性を高める反応を第2相反応と呼び,第2相反応の結果,代謝物は尿や胆汁中に排泄される。

#### a Cytochrome P450 (CYP)

多くの向精神薬は肝臓で第1相反応を受け,この反応のうち最も重要なものが,NADPHと酸素の存在下で薬物に一原子酸素を添加する薬物酸化代謝酵素であるcytochrome P450 (CYP)である。CYP活性は個体差が大きく,向精神薬の代謝を理解する上で極めて重要である。CYPは主に肝の小胞体に存在する約500のアミノ酸からなる分

子量約50,000のヘム蛋白である。また,CYPは他の臓器,特に小腸粘膜上皮にかなりの量が存在し,薬物代謝を考える上で無視できない。CYPは薬物代謝の大部分に関わり,315の薬物を調査した結果では,その56%で主要代謝に関与していた<sup>14)</sup>。CYPはそのアミノ酸配列相同性により分類され,ヒトでは130以上のCYP遺伝子が存在している<sup>10)</sup>。アミノ酸配列で40%以上の相同性があるものをファミリーに分類し,“CYP”のすぐあとにアラビア数字で記される。さらに50%以上の相同性があるものをサブファミリーと分類し,大文字アルファベットでファミリー番号の次に記す。最後に個別の分子種をアラビア数字で記す。CYP1,CYP2,CYP3ファミリーが薬物代謝において重要であり,なかでも表1<sup>16)</sup>に示したように

■表1 主要なCYPアイソフォームの基質,阻害物質,誘導物質<sup>16)</sup>

	CYP1A2	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A3/4	
全CYPに対する%	13%	20%	2%	7%	30%	
基質	clozapine	citalopram	codeine	ethanol	alprazolam	alfentanil
	caffeine	diazepam	(水酸化, O-脱メチル化)		carbamazepine	amiodarone
	tacrine	(N-脱メチル化)	fluoxetine (一部)	acetaminophen	clonazepam	androgens
	三級アミンTCA (N-脱メチル化)	hexobarbital	haloperidol (還元)	chlorzoxazone	codein	astemizol
		mephobarbital	paroxetine	halothane	(脱メチル化)	cyclosporine
		moclobemide	二級および三級アミンTCA	isoflurane	diazepam	dexamethazone
	propranolol	三級アミンTCA	(2-, 8-, 10-水酸化)	methoxyflurane	(水酸化, N-脱メチル化)	disopyramide
	theophylline	(N-脱メチル化)	venlafaxine	sevoflurane	diltiazem	erythromycin
		omeprazol	(5-水酸化)		midazolam	estrogens
		S-mephenytoin	Ic群抗不整脈薬		nimodipine	ethosuximide
		$\beta$ -blockers		sertraline	lidocaine	
阻害物質	fluvoxamine	ketoconazole	fluoxetine	diethyldithiocarbamate	diltiazem	dexamethasone
		omeprazol	haloperidol	(disulfiramの代謝産物)	fluoxetine	erythromycin
	fluoroquinolones		moclobemide		fluvoxamine	(macrolides)
			norfluoxetine		nefazodone	gestodene
			paroxetine		norfluoxetine	itraconazole
			perphenazine		verapamil	ketoconazole
			sertraline (弱い)			naringenin
			thioridazine			(グレープフルーツ)
			quinidine			
	誘導物質	cigarettes	rifampin		ethanol	carbamazepine
omeprazole				isoniazid	phenobarbital	phenytoin
					rifampin	

CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4が多く  
の向精神薬の代謝に関与している。表1から、1  
つの分子種で複数の薬剤が代謝され、逆に1つの  
薬剤が複数のCYP分子で代謝されることがわか  
る。

以下で、代表的なCYPと、主に精神科疾患治  
療で用いられる薬剤について説明する。

#### i CYP2D6

CYP2D6は、全CYPの中で最も研究が進んで  
いる。本酵素をコードする遺伝子は第22番染色  
体長腕に存在し、その基質としてはdebrisoquine,  
dextromethorphan, haloperidol, risperidone,  
paroxetine, fluvoxamineなど多数が知られてい  
る。CYP2D6は肝CYPの約2%を占め、また  
CYP2D6はcimetidine, quinidine, paroxetine,  
fluvoxamineで阻害されるが、酵素誘導は受けな  
いといわれている。約100の変異アレルが見つか  
っており<sup>11)</sup>、さらにその約1/3でCYP2D6酵素活  
性の減弱または酵素活性欠如が認められる。

統合失調症患者を対象とした研究で、CYP2D6  
の遺伝子型によって血中risperidone濃度に差が  
生じることが報告されている<sup>40)</sup>。CYP2D6の変異  
アレル(\*5 (CYP2D6 deleted) と\*10 (C100T))  
の数によって変異アレルが0個の群(\*1/\*1)、変  
異アレルが1個の群(\*1/\*5と\*1/\*10)、変異アレ  
ルが2個の群(\*5/\*10と\*10/\*10)の3群に分け  
て血中risperidone濃度を比較したところ、変異  
アレルが2個の群は、変異アレルが1個の群、変  
異アレルが0個の群に比し、血中risperidone濃度  
が有意に高値で、変異アレルが1個の群は、変異  
アレルが0個の群に比し、血中risperidone濃度が  
有意に高値であった。ただし、risperidoneの代  
謝物である9-hydroxyrisperidoneは、ドパミン受  
容体との結合性という点でrisperidoneと同等の  
効果を有し、risperidoneと合わせてactive  
moietyと呼ばれ、CYP2D6の酵素活性が異なる  
場合、血中のrisperidoneと9-hydroxyrisperidone  
の比に影響はするがactive moiety濃度の変化は  
少なく、臨床で大きな影響はないと考えられる。

Haloperidolの血中濃度とCYP2D6遺伝子多型と  
の関係について行われた研究<sup>33)</sup>では、CYP2D6\*5

アレルを有する群におけるhaloperidolの血中濃  
度は、CYP2D6\*1/\*1, CYP2D6\*1/\*10,  
CYP2D6\*10/\*10の各遺伝子を有する群に比べ、  
有意に高値であった。

Paroxetineを10 mg/day服用しているうつ病  
患者に関する研究で、CYP2D6\*1/\*10, CYP2D6  
\*10/\*10の各遺伝子を有する群は、CYP2D6\*1/\*  
1を有する群に比べ、paroxetine血中濃度が有意  
に高値であった<sup>30)</sup>。

Fluvoxamineでは、CYP2D6\*10/\*10を有する  
群が、CYP2D6\*1/\*1, CYP2D6\*1/\*10, の各遺  
伝子を有する群に比べて、有意にfluvoxamine血  
中濃度が高値であった<sup>37)</sup>。

Amitriptylineを服用中の50人をCYP2D6の変  
異アレル(\*5, \*10)の数によって3群に分け、  
amitriptylineの代謝物であるnortriptyline (NT)  
とさらにその代謝物であるtrans-10-hydroxy-  
nortriptyline (EHNT)の比(NT/EHNT)を解  
析したところ、変異アレルが1個の群(\*2  
(C2850T)/\*5, \*1/\*10, \*2/\*10)と、変異アレル  
が2個の群(\*5/\*10, \*10/\*10)はともに変異アレ  
ルが0の群(\*1/\*1, \*1/\*2, \*2/\*2)に比べ有意に  
NT/EHNTが高値であった<sup>32)</sup>。

CYP2D6\*2では酵素活性が減弱するものの、  
この変異を複数もつCYP2D6\*2XNの個体では酵  
素活性が上昇するため、これらの個体は  
ultrarapid metabolizer (UM)と呼ばれる。この  
現象はgene duplicationといわれ、これまで2,  
3, 4, 5, 13のコピー数が確認されている。\*2  
を3コピーもつ個体ではCYP2D6の活性が増加  
し、CYP2D6の基質であるnortriptylineを通常量  
の3倍投与してようやくnortriptyline血中濃度が  
治療域に達したとの報告がある<sup>34)</sup>。また、コピ  
ー数が多いほど酵素活性が増加することが、同じ  
くnortriptylineを用いた研究で明らかになってい  
る<sup>7)</sup>。

#### ii CYP2C19

CYP2C19をコードする遺伝子は第10染色体長  
腕にあり、基質としてmephenytoin, phenytoin,  
diazepam, sertraline, 三環系抗うつ薬 (TCA),  
omeprazoleなどがある。CYP2C19は肝、十二指

腸で確認されるが、その他の臓器にはほとんど存在しない。CYP2C19はphenobarbitalで誘導され、SSRIであるfluoxetine, fluvoxamineやticlopidineで阻害される。この分子種の遺伝子多型は、抗てんかん薬のmephenytoinの(S)体の水酸化が遅い個体が存在することから発見された。変異アレルとしては、CYP2C19\*2 (G681A)とCYP2C19\*3 (G636A)が特に研究されており、CYP2C19\*2, CYP2C19\*3ともにCYP2C19酵素活性が欠如し、これら変異アレルをもつ個体でCYP2C19の基質である薬剤の血中濃度が野生型より高くなるのが、imipramineなどで報告されている<sup>24)</sup>。CYP2C19の遺伝子型と、体重と服用量で補正したamitriptylineの血中濃度との関係を解析し、変異アレルが2個の群(\*2/\*2, \*2/\*3)と変異アレルが1個の群(\*1/\*2, \*1/\*3)は、ともに変異アレルが0の群(\*1/\*1)に比し、有意にamitriptyline血中濃度が高値であった<sup>32)</sup>。また、CYP2C19の基質であるomeprazoleや他のプロトンポンプ阻害薬に関して、変異アレルをもつ個体では胃酸分泌が抑制され、血中ガストリン増加の程度が大きかった<sup>14)</sup>。

### iii CYP3A4

CYP3A4をコードする遺伝子は第7番染色体に存在する。Erythromycin, nifedipineをはじめ、非常に多くの基質が知られている。向精神薬としては、midazolam, alprazolamなどのベンゾジアゼピン系薬剤、TCAなどが基質となる。CYP3A4は肝CYPの30%、小腸CYPの70%を占める。Rifampicinやcarbamazepineで誘導され、阻害薬としてはketoconazole, cimetidine, sertraline, fluoxetineが知られている。CYP3A4の酵素活性には大きな個体差がある。現在のところ約40の変異アレルが見つかったが、変異アレルと酵素活性との関係は不明である。

### iv CYP1A2

代表的なCYP1A2の基質としてはcaffeine, theophyllineが知られており、向精神薬としてはTCAの脱メチル化、haloperidolやclozapineの代謝に関与している。CYP1A2は、ヒト肝CYPの

13%を占め、出生後数カ月してから発現して行く。CYP1A2は喫煙で誘導され、また、fluvoxamineは強力にCYP1A2を阻害することが知られている。いくつかの遺伝子多型が知られており、CYP1A2\*1C (G-3860A)をもつものは喫煙者グループで野生型よりCYP1A2活性が低いことが日本人で報告されている<sup>27)</sup>。非喫煙者グループでは遺伝子型による違いはなく、この多型が喫煙によるCYP1A2酵素誘導を減弱させることを示唆している。日本人でこのアレルの出現頻度は0.23であった<sup>27)</sup>。

### v CYP2C9

Phenytoin, tolbutamideを基質とするCYP2C9にはCYP2C9\*2 (C430T), CYP2C9\*3 (A1075C), CYP2C9\*4 (T1076C)などの変異アレルが存在し、CYP2C9\*2, CYP2C9\*3をもつ遺伝子多型では酵素活性が低下すると報告されている<sup>29,36)</sup>。Trimipramineを用いた研究では、CYP2C9\*3/\*3の群では、CYP2C9\*1/\*1の群に比べて代謝が遅かった<sup>17)</sup>。

### b トランスポーター

PKの個人差を規定する因子として、薬物の吸収、分布、代謝、排泄の変動因子があげられる。これまで、これらの中でも特にCYPによる代謝における遺伝子多型と個体差との関係がクローズアップされてきた。一方近年では、トランスポーターに起因した個体差についても研究が行われている。Single nucleotide polymorphism (SNP)などの多型に基づく発現量の変化、一分子あたりの機能の変化、あるいは生合成されたトランスポーターの細胞内局在性の変化が明らかにされ、その結果として薬物動態の変動が説明されるようになってきた。約500~1200の遺伝子コードが薬物トランスポーターに関与していると考えられており<sup>39)</sup>、臨床的関連性から、multidrug resistance protein (MDR), multidrug resistant-associated protein (MRP), organic anion transporter (OAT), organic anion transporting polypeptide (OATP), organic cation transporter (OCT), やpeptide transporter (PepT)などに関して多

くの研究が行われている。PKやPDとの関連で最もよく研究されている薬剤トランスポーターが、multidrug resistant transporter MDR1/P-glycoproteinで、これはMDR1遺伝子の産物である。P-glycoproteinは主に腸、肝、腎、そして脳に存在することが知られている。MDR1遺伝子型によって、digoxinを経口投与した際の血中濃度には差が認められ、静注した際の血中濃度には差が認められなかったことから、MDR1遺伝子の変異が小腸上皮細胞に到達した薬物の汲み出し能を低下させたことが示唆された<sup>13)</sup>。

## (2) 薬物受容体における遺伝の影響

ドパミン受容体はD<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>のサブタイプに分類され、ドパミン受容体の遺伝子変異が明らかになるにつれ、抗精神病薬の臨床効果との関連が注目を浴びるようになった。Clozapineは強いD<sub>4</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, および5-HT<sub>2C</sub>受容体阻害作用を有しており、それらの遺伝子変異とclozapineによる治療効果との関係が特に数多く報告されている。Clozapineは5-HT<sub>2A</sub>受容体に親和性が高く、5-HT<sub>2A</sub>受容体遺伝子多型と統合失調症におけるclozapine治療反応性に関連があると報告されている<sup>12)</sup>。

悪性症候群とドパミンD<sub>2</sub>受容体の遺伝子多型との関係が報告されている。悪性症候群の既往のある32症例と、神経遮断薬を1年以上投与されているが悪性症候群の既往のない統合失調症132症例を比較したところ、-141C Delアレルの頻度と、-141C Delをもつ(-141C Ins/Delまたは-141C Del/Del)症例の割合は、悪性症候群の既往のない群に比べて悪性症候群の既往のある群で有意に高かった<sup>18)</sup>。

5-HT<sub>2A</sub>受容体T102C遺伝子多型のC/C遺伝子がparoxetineの消化器系副作用による服薬中断と関係があり、Cアレルの数と服薬中断の頻度との間に正の相関を認めるとの報告がある<sup>25)</sup>。

一方、fluvoxamineの副作用である消化器症状の出現率について解析を行った研究<sup>38)</sup>では、5-HT<sub>2A</sub>受容体のA-1438G遺伝子多型のG-アレルの数は消化器系副作用発現に有意な影響を与え、A/G, G/G遺伝子型はA/A型に比べて有意に消化器系

副作用の出現頻度が高かった。同時に、CYP2D6の遺伝子型とfluvoxamineによる消化器症状の出現率との関係について解析を行ったところ、\*10/\*10, \*1/\*5, \*5/\*10群は\*1/\*1, \*1/\*10群に比べて有意に消化器系副作用の発現頻度が高かった。このことから、5-HT<sub>2A</sub>受容体のA-1438G遺伝子多型とCYP2D6遺伝子多型をあらかじめ調べることによりfluvoxamineによる消化器系副作用の発現を予想できると報告している。

## 2. 個人差に影響を与える遺伝以外の因子

### (1) 年齢

一般論として、薬剤による有害反応の出現頻度は加齢に伴って増加する。薬物による過剰鎮静、錯乱といった中枢神経における重症の有害反応は高齢患者の約20%に認められ、その他の副作用についても高齢者において圧倒的に高い出現頻度を示す<sup>22)</sup>。

薬物動態は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄の4つからなり、これらは、薬物差、個体差といっ

■表2 高齢者において薬物動態に影響を及ぼす生理的パラメータとその変化率

生理的因子	変化率
胃腸管血流量	20~30% ↓
胃酸分泌	pH 1~3 ↑
胃内容排出速度	0~10% ↓
腸管運動	10~20% ↓
心拍出量	30~40% ↓
体内水分量	10~15% ↓
体脂肪	20~40% ↑
血漿アルブミン	15~20% ↓
血漿α <sub>1</sub> -AG	10~20% ↑
lean body mass	20~30% ↓
肝重量	18~36% ↓
肝代謝酵素活性	0~15% ↓
肝血流量	30~50% ↓
小腸酵素活性	0~10% ↓
小腸微小絨毛の萎縮	15~20% ↓
腎血流量	40~50% ↓
腎糸球体濾過量	20~30% ↓
尿細管分泌能	30% ↓

65歳以上を20~30歳と比較

(加藤隆一：臨床薬物動態学改訂第3版, 2003)



た影響を受けて多彩な変化を示す。加齢によって表2に示すような種々の生理的パラメータが変化しますが、この生理的パラメータの変化の差が個体差となる。一方、薬物差とは、加齢によって変化した生理的パラメータによって影響を受ける薬物の反応が、それぞれの薬物特性によって異なることを意味する。したがって、薬物差により、加齢による影響が全く現れない場合もある。以下に、加齢による薬物動態の変化の一般的特徴について述べる。

#### a 吸収

加齢により、胃液分泌機能の低下による胃内pHの上昇、腸管血流量の低下、消化管の運動性の低下や粘膜上皮細胞の減少により、薬物の消化管吸収に変化が起こることが考えられる。しかし、薬物の消化管吸収の変化における組織立った研究はほとんどなく、一般には加齢による変化は少ないとの報告が多い。

#### b 体内分布

薬物の血中濃度が一定のとき、各組織にどれだけの薬物が分布しているかにより薬物の分布容積 (volume of distribution : Vd) が決定される。つまり、クリアランスが一定の場合、薬物の血中濃度は、分布容積が大きくなると低下し、分布容積が小さくなると上昇する。加齢により体内の脂肪成分は約2倍に増加し、水成分は減少する。向精神薬の多くは脂肪親和性の薬物であるが、脂肪親和性の高い薬物の血中濃度は低下し、体内蓄積が進行する。一方、lithiumなどの水溶性薬物の分布容積は、加齢に伴う体脂肪率の増大によって減少し、半減期は短縮する<sup>35)</sup>。

#### c 蛋白結合率

一般的に、血漿アルブミン値は加齢に伴って減少するので、アルブミンを結合蛋白とする蛋白結合の高い薬物では、血漿中の非結合形は増加し、それに伴い、組織への薬物の分布が増加する傾向にある。一方、一部の薬、とくに塩基性薬物の中には $\alpha_1$ -acid glycoprotein ( $\alpha_1$ -AG) と高度に結合するものがある。向精神薬は塩基性薬物に属し、

$\alpha_1$ -AG を結合蛋白とするものが多い。加齢に伴い $\alpha_1$ -AGは増加するため、塩基性薬物の非結合形は減少する。

#### d 代謝・排泄

薬物は体内循環に取り込まれると、糸球体濾過を経て腎から排泄される過程と、肝クリアランスを経て肝から排泄される過程の2種類の過程を経て不活性化される。

##### i 腎排泄

腎機能は加齢により衰退し、糸球体濾過率は70歳になると20歳台の約50%になり、また、心拍出量の低下により腎血流量も若年者の50%に減少する。向精神薬のうち、腎排泄性の薬物としては、lithium carbonate, barbital, benzamide系抗精神病薬のsulpiride, sultopride, tiaprideなどがある。また腎排泄能の低下のため、腎排泄性の多くの薬物の水酸化代謝物の濃度が上昇し、実際、高齢者においてdesipramineの主要代謝物である2-hydroxy-desipramineの濃度上昇による心電図上のQRS間隔の延長が報告されている<sup>21)</sup>。

##### ii 肝代謝

肝における薬物代謝能は、肝代謝能が遺伝的に規定されていることに加えて、身体的有病性の高さによる個人差によって加齢の影響の受け方に大きな違いが生じるため、個人差、薬物差によって著しく異なる。

## (2) 性別

臨床的には、女性のほうが男性よりも副作用の発現率が高いとの報告が多く、例えば、種々の薬剤によって起こる致死性不整脈のtorsades de pointesは、約70%が女性に起こる。

表3に、薬物動態の男女差につき、主として関与する代謝酵素との関連について記した。薬物動態の性差は、薬物によりかなり異なるようであり、また、報告によっても異なる。この原因として、肝におけるCYP活性の性差<sup>12)</sup>、小腸におけるCYP活性の性差と肝におけるCYP活性の性差の乖離<sup>20)</sup>、肝におけるMDR1の発現量の性差<sup>31)</sup>など

■表3 薬物動態に関する性差（最高血中濃度、AUC、CLおよび代謝物の生成などから評価）

薬物名	性差	関与する酵素	発表者
olanzapine	M>F	1A2, 2D6, UGT	Callaghan, J. T. (1999)
clozapine	M>F	1A2, 3A4	Lane, H. Y. (1999)
mephenytoin	F ≒ M	2C19	Hulstek (1994) ; Laine, K. (2000)
	F>M	2C19	May, D. G. (1994) ; Xie, H-G. (1997) ; Xie, H-G. (2000)
	M>F	2C19	Tamminga, W. J. (1999)
mephobarbital	M>F	2C19	Hopper, W. D. (1990)
diazepam	F>M	2C19, 3A4	Greenblatt, D. J. (1980) ; Ochs H. J. (1981)
chlorpromazine			
fluphenazine	M>F	2D6	Yon Kers, K. A. (1992)
triazolam	F ≥ M	3A4	Greenblatt, D. J. (2000)
nitrazepam	F ≒ M	3A4	Jochemsen, R. (1982)
bromazepam	F ≒ M	3A4	O'chs, H. J. (1981)
midazolam (iv)	M ≒ F		
midazolam (po)	M>F	3A4	Thummel, K. E. (1996) ; Kinirons, M. T. (1999)
midazolam (iv)	M ≒ F		
midazolam (po)	M<F	3A4	Gorski, J. C. (1998)
midazolam (iv)	M ≒ F	3A4	Kashuba, A. D. (1998)
midazolam (po)	F>M	3A4	Tsumoda, S. M. (1999)
oxazepam	M>F	UGT1A	Greenblatt, D. J. (1980) ; Wilson, K. (1984)
temazepam	M>F	UGT1A	Divoll, M. (1981)
olanzapine	M>F	UGT	Skogh, E. (2002)

投与経路が記載していないものは経口投与を示す。

加藤隆一：臨床薬物動態学改訂第3版, 2003より改変。

がある。

26種の薬剤を用いて性差を比較した研究<sup>9)</sup>では、以下の結果が得られている。すなわち、体重補正後は15%の薬で男女間に有意差が認められ、そのすべてにおいて男性のほうが高い代謝活性を示した。個人内の変動は女性のほうが大きかった。

薬剤によっては性差が認められることもあるが、この差に比べてヒトにおける薬物動態の個人差は極めて大きい。統計学的に有意差のある報告が少ないと考えられる。男女間の体重、脂肪量の差を考慮するとともに、今後のさらなる研究が性差の実態を明らかにするために必要とされるであろう。

### (3) 食事・嗜好品

ヒトにおける薬物動態の個人差は、遺伝的因子とともに環境因子によるところが大きい。環境因子の中でも、特に喫煙、アルコール、コーヒーなどの嗜好品や食事の差に由来する因子が薬物動態

の変動に影響を与える。

喫煙者では、非喫煙者に比し、fluvoxamineの血中濃度が有意に低下し<sup>34)</sup>、これは喫煙によりCYP1A2が誘導されるためとされている。

同量のquazepamを投与した場合、血中濃度は食後に服用したほうが空腹時に服用するより有意に上昇することが知られている<sup>4)</sup>。薬物の半減期には差がないことから、食事が薬物の吸収に影響を与えると考えられている。食事によって胆汁排泄が増加し胃液、腸液が増加することから、溶解性の低い薬物ほど食事によって吸収率が上昇する。Quazepamは溶解性が低いため、食事によって著明に吸収率が増加すると考えられる。

グレープフルーツジュースを服薬と同時に摂取することにより triazolamなどの血中濃度が増加することが知られているが、これは肝のみでなく小腸にも高い活性を認めているCYP3A4が、グレープフルーツジュースによってその活性を阻害されるためと考えられている。

St. John's Wort (西洋オトギリソウ) はヨーロッパで薬草として伝統的に用いられてきたが、St. John's Wortからの抽出物であるLI160をamitriptylineと併用したところ、amitriptylineとその代謝物の血中濃度が有意に低下した<sup>15)</sup>。これはCYP3A4やMDR1がSt. John's Wortによって誘導されるためと考えられている。

### 3. 人種差

以前は、一定の条件を満たす外国で実施された臨床試験データは承認審査資料として受け入れられてきたが、データの内容にかかわらず、吸収・分布・代謝・排泄に関する試験、投与量設定に関する試験および比較臨床試験等の国内臨床試験データの提出を求められてきた。しかし、1998年の日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH)の指針を受け、厚生省(当時)より、医薬品等の製造

(輸入)承認審査資料として、できるだけ外国で実施された臨床試験データを活用する旨の通知がなされた<sup>19)</sup>。ICH指針では、医薬品の効果に影響する民族的要因を外因性・内因性の2種類に分類している(図1)。

これらの要因の中で最も主要な要因は、薬物動態(特に薬物代謝)の人種差である。分子生物学の進歩によって、薬物代謝の表現型・遺伝子多型に関する研究が急速に進められ、薬物代謝の表現型・遺伝子多型の分布は人種によって大きく異なることが知られるようになった。このような薬物代謝の人種差に関する情報は、異なる人種間のデータのやりとりを容易にするばかりでなく、新たな臨床試験を計画する上での参考になり、その結果の解釈を容易にし、予期せぬ副作用や相互作用を回避するなど、臨床試験に種々の恩恵をもたらすものと考えられる。

肝臓での薬物代謝において重要な役割を演じているのがCYPである。臨床現場で用いられている薬剤の80%以上がCYPによって代謝されるといわれている。特にCYP2D6とCYP2C19は多く

内因性民族的要因		外因性民族的要因
遺伝的要因	生理的・病理的要因	環境要因
性	年齢	気候
	身長	日光
	体重	環境汚染
	肝臓	文化
	腎臓	社会経済的要因
	心・血管機能	教育水準
吸収・分布・代謝・排泄		言語
レセプターの感受性		医療習慣
人種		疾病の定義・診断
薬物代謝の遺伝多型		治療法
遺伝病		服薬遵守の程度
	喫煙	規制方法
	飲酒	臨床試験の実施方法/エンドポイント
	食事習慣	
	ストレス	
	疾患	

■図1 内因性および外因性民族的要因の分類<sup>19)</sup>

の向精神薬の代謝に関与する、精神科領域で重要な酵素である。以下に、CYP2D6とCYP2C19の人種差に関する報告を示す。

### (1) CYP2D6

コーカソイドのCYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5のアレル頻度はそれぞれ, 0.02, 0.22, 0.04である<sup>5)</sup>。東洋人の場合は, CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5のアレル頻度は, 0, 0.002, 0.045であり<sup>26)</sup>, これらのアレルをホモでもつ個体は非常に少ない。これらの変異遺伝子をホモでもつ個体は, CYP2D6代謝活性が欠損し, コーカソイドのpoor metabolizerの95%以上がCYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5による変異遺伝子で説明される。また, これらの変異遺伝子を野生型遺伝子(CYP2D6\*1)とヘテロでもつ個体も, CYP2D6\*1をホモでもつ個体と比べて, CYP2D6代謝活性が低下する。

一方, 東洋人は酵素活性の低下に関係するCYP2D6\*10のアレル頻度が野生型に次いで高く(0.381), この変異遺伝子をホモでもつ個体, あるいは\*10と\*5をヘテロでもつ個体はCYP2D6代謝活性が低下する。また, \*1と\*10あるいは\*2と\*10をヘテロでもつ個体も, 薬物によっては代謝活性の低下がみられる。これら変異遺伝子の分布の違いによって, 薬物代謝の人種差の主要な部分が説明されると考えられる。

これまで東洋人では, CYP2D6のpoor metabolizerの頻度は1%以下であることから, CYP2D6の遺伝子多型はあまり重要視されなかったが, \*10の遺伝子変異によっても薬物代謝活性が大きく異なることが明らかとなり, 今後臨床試験における遺伝子型同定の重要性がますます高まるものと思われる。

また, \*2アレルを複数個もつ個体は, 代謝活性が増加する(ultrarapid metabolizer)ことによって基質となる薬物の血中濃度低下をきたすが, アレル頻度はコーカソイドで0.01~0.035, 日本人では0.005~0.01と極めて少ない<sup>26,28)</sup>。

### (2) CYP2C19

CYP2C19のpoor metabolizerの頻度は, コー

カソイドでは約3%であるのに対し, アジア-モンゴロイドでは10~20%と高く<sup>5)</sup>, ジンバブエのネグロイドでは約4%である。また, 同じextensive metabolizerに分類される群でも, アジア-モンゴロイドはコーカソイドより4'-水酸化活性が低いことが知られており, これは変異遺伝子をヘテロでもつ個体が多いためと考えられる。

CYP2C19\*2はさまざまな人種でみられるが, CYP2C19\*3はアジア-モンゴロイドで主にみられる。日本人のpoor metabolizerはこれら2つの変異遺伝子でほぼ100%説明できるが<sup>9)</sup>, コーカソイドでは85%しか説明できない<sup>9)</sup>。

### まとめ

薬物代謝能は基本的な個人差が大きく, 投与された薬物によってはその体内動態に著しい個人差が生じる。薬物動態の個人差による薬効の低下や有害事象の発現を避けるため, 血漿薬物濃度を測定(therapeutic drug monitoring: TDM)することにより, 個人に適した薬物, 用量を投与する必要がある。同時に, 薬物動態上大きな個人差が起こる可能性のある薬物の開発を避けることや, 遺伝子多型の同定により薬効を得にくい人, 有害事象が出現しやすい人をあらかじめ見いだしておくことが, 今後の医療にとって重要となるであろう。

薬力学的な個人差については未知の部分が多く, 現時点で臨床応用できる報告は少ない。薬力学的に薬効の低下や有害事象の発現の個人差に影響を与えている遺伝子多型の解明が切望されている。

(鈴木雄太郎, 渡邊純蔵, 染矢俊幸)

### 文 献

- 1) Arranz, M. J., Collier, D., Sodhi, M. et al.: Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene. *Lancet*, 346; 281-282, 1995.
- 2) Arranz, M. J., Munro, J., Owen, M. J. et al.: Evidence for association between polymorphisms