

- in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Mol. Psychiatry*, 3; 61-66, 1998.
- 3) Bertilsson, L., Aberg-Wistedt, A., Gustafsson, L. L. et al.: Extremely rapid hydroxylation of debrisoquine: a case report with implication for treatment with nortriptyline and other tricyclic antidepressants. *Ther. Drug Monit.*, 7; 478-480, 1985.
 - 4) Bertilsson, L., Dahl, M. L., Sjoqvist, F. et al.: Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine. *Lancet*, 341; 63, 1993.
 - 5) Bertilsson, L. & Dahl, M. L.: Polymorphic drug oxidation. Relevance to the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs*, 5; 200-223, 1996.
 - 6) Chen, M. L., Lee, S. C., Ng, M. J. et al.: Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 68; 510-521, 2000.
 - 7) Dalen, P., Dahl, M. L., Bernal Ruiz, M. L. et al.: 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 63; 444-452, 1998.
 - 8) De Morais, S. M., Wilkinson, G. R., Blaisdell, J. et al.: Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol. Pharmacol.*, 46; 594-598, 1994.
 - 9) Goldstein, J. A., Ishizaki, T., Chiba, K. et al.: Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics*, 7; 59-64, 1997.
 - 10) <http://drnelson.utmem.edu/human.P450.table.html>
 - 11) <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.html>
 - 12) Hunt, C. M., Westerkam, W. R., Stave, G. M. et al.: Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem. Pharmacol.*, 44; 275-283, 1992.
 - 13) Ieiri, I., Takane, H. & Otsubo, K.: The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* 43; 553-576, 2004.
 - 14) Ingelman-Sundberg, M., Oscarson, M. & Mclellan, R. A.: Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol. Sci.*, 20; 342-349, 1999.
 - 15) Johne, A., Schmider, J., Brockmüller, J. et al.: Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's Wort (*hypericum perforatum*). *J. Clin. Psychopharmacol.*, 22; 46-54, 2002.
 - 16) Ketter, T. A., Flockhart, D. A., Post, R. M. et al.: The emerging role of cytochrome P450 3A in psychopharmacology. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 15; 387-398, 1995.
 - 17) Kirchheiner, J., Müller, G., Meineke, I. et al.: Effects of polymorphisms in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 on trimiptamine pharmacokinetics. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23; 459-466, 2003.
 - 18) Kishida, I., Kawanishi, C., Furuno, T. et al.: Association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and functional polymorphisms of the dopamine D2 receptor gene. *Mol. Psychiatry*, 9; 293-298, 2004.
 - 19) 厚生省医薬安全局審査管理課長：外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について（別添「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」）。*医薬審*, 第672号, 1998.
 - 20) Krecic-Shepard, M. E., Barnas, C. R., Slimko, J. et al.: Gender-specific effects on verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *J. Clin. Pharmacol.*, 40; 219-230, 2000.
 - 21) Kutcher, S. P., Reid, K., Dubbin, J. D. et al.: Electrocardiogram changes and therapeutic desipramine and 2-hydroxy-desipramine concentrations in elderly depressives. *Br. J. Psychiatry*, 148; 676-679, 1986.
 - 22) Learoyd, M. M.: Psychotropic drugs and elderly patients. *Med. J. Aust.*, 1; 1131-1133, 1972.
 - 23) Mayer, U. A.: Pharmacogenetics. In: Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology: basic principles in therapeutics. 4th ed. New York, McGraw-Hill, p.1179, 2000.
 - 24) Morinobu, S., Tanaka, T., Kawakatsu, S. et al.: Effects of genetic defects in the CYP2C19 gene on the N-demethylation of imipramine, and clinical outcome of imipramine therapy. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 51; 253-257, 1997.
 - 25) Murphy, G. M. Jr., Kremer, C., Rodrigues, H. E. et al.: Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am. J. Psychiatry*, 160; 1830-1835, 2003.

- 26) Naito, C.: Necessity and requirements of bridging studies and their present status in Japan. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 38; 80-86, 2000.
- 27) Nakajima, M., Yokoi, T., Mizutani, M. et al.: Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect on the CYP1A2 inducibility in humans. *J. Biochem. (Tokyo)*, 125; 803-808, 1999.
- 28) Nishida, Y., Fukuda, T., Yamamoto, I. et al.: CYP2D6 genotypes in a Japanese population: low frequencies of CYP2D6 gene duplication but high frequency of CYP2D6*10. *Pharmacogenetics*, 10; 567-570, 2000.
- 29) Rettie, A. E., Wienkers, L. C., Gonzalez, F. J. et al.: Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics*, 4; 39-42, 1994.
- 30) Sawamura, K., Suzuki, Y. & Someya, T.: Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 60; 553-557, 2004.
- 31) Schuetz, E. G., Furuya, K. N. & Schuetz, J. D.: Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275; 1011-1018, 1995.
- 32) 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; 371-378, 2002.
- 33) Someya, T., Shimoda, K., Suzuki, Y. et al.: Effects of CYP2D6 genotypes on the metabolism of haloperidol in a Japanese psychiatric population. *Neuropsychopharmacology*, 28; 1501-1505, 2003.
- 34) Spigset, O., Carlborg, L., Hedenmalm, K. et al.: Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 58; 399-403, 1995.
- 35) Sproule, B. A., Hardy, B. G. & Shulman, K. I.: Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging*, 16; 165-177, 2000.
- 36) Sullivan-Klose, T. H., Ghanayem, B. I., Bell, D. A. et al.: The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*, 6; 341-349, 1996.
- 37) 鈴木雄太郎, 澤村一司, 遠藤太郎ほか: うつ病の薬物治療反応性マーカーに関する分子薬理遺伝学的研究. *精神薬療研究年報*, 36; 38-43, 2004.
- 38) Suzuki, Y., Sawamura, K., Someya, T. et al.: Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 31; 825-831, 2006.
- 39) Tirona, R. G. & Kim, R. B.: Pharmacogenomics of drug transporters. In: (ed), Licinio, J. & Wong, M. L. *Pharmacogenomics. The Search for Individualized Therapies*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, p.179-213, 2002.
- 40) Yasui-Furukori, N., Mihara, K., Kondo, T. et al.: Effects of CYP2D6 Genotypes on Plasma Concentrations of Risperidone and Enantiomers of 9-Hydroxyrisperidone in Japanese Patients with Schizophrenia. *J. Clin. Pharmacol.*, 43; 122-127, 2003.
- 41) Yasui-Furukori, N., Takahata, T., Kondo, T. et al.: Time effects of food intake on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of quazepam. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 55; 382-388, 2003.

『精神分裂病の治療』

—臨床と基礎—

1. 精神分裂病の概念

2. 症候学と診断

2-1. 診断と分類

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

染矢俊幸、高橋 誠

はじめに

精神疾患の国際的診断基準として現在広く受け入れられているのは、米国精神医学会(APA)が発表した精神疾患の分類と診断の手引(DSM-IV)、および世界保健機構(WHO)による国際疾病分類第10改正(ICD-10)である。本稿ではまず DSM-III 以降の診断分類の歴史的経緯を振り返り、精神分裂病の診断について DSM-IV と ICD-10 を中心に概説する。

診断分類の歴史的経緯

1980年、APA用語統計委員会より DSM-III が発表された。ここで世界の精神科診断学に画期的な影響を及ぼしたいくつかの方法論的改革が導入されている。すなわち、①明確な診断基準の設定、②多軸システム、③病因論に関して中立を貫こうとする記述的方法などである¹⁰⁾。その後、DSM-III を実施した経験から、このようなシステムでも多数の不一致や基準の不明確な箇所が指摘された。そこで APA は DSM-III 改訂のための実行委員会を任命し、多くの改訂や訂正が加えられて、1987年に DSM-III-R¹⁾が出版された。

WHOのICD-10に関する活動は、DSM-IIIの刺激を受けて1980年に再開された⁷⁾。ICD-10がDSMと異なる最大の特徴は、各国における分類との整合性を重視している

点で、「国によっては他の国にはない独自の低位分類をもっている場合もあるが、それらが翻訳可能であれば、国際的レベルにまでもちあげて取り込むよう努めた」とされ、その結果、さまざまな伝統的診断名が包含された構成となった^{6,7)}。

DSM-IVの作成にあたっては、以下の基本原則が採用された。すなわち、①専門家の合意ではなく、広範囲の文献資料や実地試行といった実証的データに基づくこと、②DSM-III-Rをできるだけ踏襲すること、③ICD-10との共通性をできるだけ高めること、である^{11,12)}。またその目的は、①治療に役立つ指針になること、②研究を促進し、臨床家や研究者間の意見交換を改善すること、③DSM-IVの使用により臨床情報の収集を促進し、精神病理の教育手段として役立つこと、と述べられている²⁾。実際、DSM-III以降急速に積み重ねられた膨大な臨床データが検討され、一部のカテゴリーでは診断基準が変更されたものもある。しかし、こうした診断基準の細部にわたる変更以上に重要なことは、実証的データを丁寧に検討してそれを集大成した点にある^{5,6)}。DSM-IVでは、診断的特徴、関連する検査所見、文化・年齢・性別に関する特徴、有病率、病型と経過、家族発現様式、鑑別診断などに関する豊富なデータが盛り込まれている。2000年にはその後のデータの蓄積をもとに修正されたDSM-IV-TR³⁾も出版されており、これまでの知識を集大成した教科書といった感を呈している。国際的疫学研究には、伝統的診断名を多く含合して過去との整合性を重視したICD-10を、一方、研究や臨床にはデータが豊富なDSM-IVをといわれる所以である。

ICD-10 および DSM-IV における精神分裂病の位置づけ

精神分裂病は、ICD-10¹³⁾では「F2 精神分裂病、分裂病型障害および妄想性障害」の中に、DSM-IV²⁾では「第 5 章精神分裂病および他の精神病性障害」の中に分類されている。ICD-10 では、精神分裂病の他に、分裂病型障害、持続性妄想性障害、急性一過性精神病性障害、感応性妄想性障害、分裂感情障害、DSM-IV では分裂病様障害、妄想性障害、分裂感情障害、短期精神病性障害、共有妄想性障害というカテゴリーが含まれた。これらのカテゴリーに共通するものは、「精神病性」という用語でまとめられる特徴であり、ICD-10 では「精神病性」の定義として、「精神力動的なメカニズムとはかかわりなく、単に幻覚や妄想あるいは明らかに異常な行動の中である限定された型が存在していることを示唆しているに過ぎない¹³⁾と述べている。DSM-IV では「精神病性」という用語は、精神分裂病、分裂病様障害、分裂感情障害、および短期精神病性障害では、妄想、何らかの顕著な幻覚、解体した会話、解体したまたは緊張病性の行動を示し、一般身体疾患による精神病性障害や物質誘発性精神病性障害では、妄想または洞察を伴わない幻覚のみを示している。また、妄想性障害や共有精神病性障害では精神病性とは妄想的であることと同義である²⁾と述べており、両システムとも症状記述的用語として使用していることがわかる。このような症状に基づいた定義とは異なり、機能障害の強さに焦点をあてた定義(例えば能力をひどく妨げるほどの障害を来した場合に精神病性とする、など)もあるが、そのような立場はここでは採用されていない。また、単に陰性症状だけでは精神病性と言えないことにも注意が必要である。

精神分裂病の診断基準

(1) 特徴的症狀

DSM-IV では基準 A として 5 項目の特徴的症狀が挙げられており、これらは陽性と陰性という 2 つの大きなカテゴリーに分けて概念化されている(表 1)。また陽性症状には 2 つの異なる次元があって、「精神病性の次元」には妄想と幻覚が含まれ、「解体化の次元」には解体化した会話や行動が含まれる。陰性症状には感情表現の範囲や強度の制限(感情の平板化)、思考や会話の流暢性と生産性の制限(思考の貧困)、目的志向性の行動を開始することの制限(意欲の欠如)が含まれた。

基準 A としては少なくとも 1 ヶ月間に 5 項目のうち少なくとも 2 つが同時に存在することが要求される。この期間は「活動期」と呼ばれ、活動期の症状が治療に反応して 1 ヶ月以内に寛解したという状況では、もし効果的な治療がなければ症状が 1 ヶ月間続いていたと臨床家が判断すれば、やはり基準 A は満たされていたと判断する。また、もし妄想が奇異なものであったり、幻覚が「逐一説明する声」や「会話する声」であれば、1 項目が存在するだけでよい。奇異な妄想とは、妄想が明らかに受け入れがたく、理解不能で、通常の日常体験からはかけはなれている場合で、Schneider の「一級症状」に含まれているような妄想は一般に奇異とされ、これには思考奪取、思考吹入、被支配妄想などがあると説明されている。

これに対し ICD-10 では(a)から(i)の 9 項目の症状が記載されている。診断のためには(a)から(d)の中から少なくとも 1 つのきわめて明らかな症状か、(e)から(i)の中から少なくとも 2 つの症状が必要とされる(表 2)。活動期の症状持続期間は 1 ヶ月で DSM-IV と同じであるが、ICD-10 では「治療的関与にかかわらず」としており、若干厳しい基準となっている。また、特徴的症狀の中身は、ICD-10 の方が一級症状を重視しているかのように見える。しかし、DSM-IV の奇異

な妄想は実際には ICD-10 の(a)(b)(d)にほぼ相当し、注に記されている幻聴は(c)に相当するので、両システムで重視している症状の内容にはほとんど差がないといえる。 ICD-10 の(f)(g)(h)もそれぞれ DSM-IV の(3)(4)(5)に相当しており、実質的にはほとんど差のないことがわかる。しいて違いをあげるとすれば、(a)~(e)に合致しないような幻覚と妄想をもつ患者の場合、DSM-IV では基準を満たすが、ICD-10 では不十分ということになる。

(2) 全体的機能の変化

DSM-IV では、基準 B として社会的または職業的機能の低下が挙げられている。障害のはじまり以降、1 つまたはより多くの領域(たとえば、対人関係、仕事や教育、身の回りの始末など)で機能不全のあることが必要である。ICD-10 には、このような機能変化に関する規定がない。

(3) 持続期間

全体的な持続期間について DSM-IV では、少なくとも連続した6ヵ月以上とされている(基準 C)。この中には前駆期または残遺期を含むこともあり、その期間には陰性症状のみか、基準 A にあげられた症状の2つまたはそれ以上が弱められた形で存在する。これに対し ICD-10 では、前駆期にさかのぼって発病の時点をきめることは困難であるとの理由から、診断には活動期の症状が1ヵ月持続すればよい。その結果、「分裂病にとって慢性というのが必須だという仮説を避け」るかたちとなっている¹³⁾。

以上より、全体的機能の変化と持続期間という点では DSM-IV の方が厳しい基準になっていることが分かる。

(4) DSM-IV と DSM-III-R の比較

DSM-IV の本文には2000年に修正が加え

られ、DSM-IV-TR として出版された。精神分裂病の診断基準について、この修正に伴う変更はない。しかし DSM-III-R が DSM-IV へ改訂される過程ではいくつかの変更が加えられているので、この点について確認しておきたい。

DSM-III-R の精神分裂病の診断基準に関しては、多くの文献検討から、①最も狭義の診断基準の一つである、②活動期の症状持続期間が1週間と短いので疑陽性を増加させてしまう、③陰性症状に十分な注意が払われていない、④奇異な妄想や特定の幻聴を重視しすぎている、⑤症状基準のセットが煩雑、という問題点が提示されていた。これらの点を踏まえて作成された DSM-IV の主な変更点は、活動期の症状の必要とされる持続期間が1週間から1ヵ月に長くなったこと、基準 A の特徴的な症状の掲示が単純化されたことなどである。

さらに、ICD-10 に追随して思考の貧困を復活させ、意欲欠如も新たに採用された。これは明らかに陰性症状を重視した結果である。一方、非気分性の著明な幻聴は、DSM-III および III-R では1項目だけでも A 基準を満たしていたが、DSM-IV では重点症状からはずされた。また、DSM-III で採用されていた「思考の貧困+感情平板化」という組み合わせだけは DSM-IV でも復活されなかった。これは単純型や破瓜型の一部に相当するものである。全体としては、思考の貧困と意欲欠如を加えた DSM-IV が特徴的症状について最も広い基準であるが、それでも「陰性症状だけではだめ」という立場であって、Bleuler への回帰というには程遠い。依然一級症状とそれを含む奇異な妄想を重視した構成といえよう。DSM-III および III-R で使用されていた不適切な感情は、DSM-IV では基準には使用されなかったものの、解体した行動と感情の平板化の項でこの解釈が説明されており²⁾、ここでの適

用が可能になっている。

精神分裂病の病型と経過に関する特定用語

DSM-IV では病型について以下のように説明している。「精神分裂病の病型は、評価時点での優勢な症状によって定義される。病型の特定診断は、最も最近の診察、または治療を開始するに至った臨床像に基づいてなされ、それ故経過中に変化することもある」。病型の選択は、次の方式による(表3)。: 顕著な緊張病症状が存在する場合には(他の症状が存在することと関係なく)、緊張型とする。: 解体した会話や行動、平板化、たまには不適切な感情が顕著な場合は(ただし、緊張型ではない場合)、解体型とする。: 妄想へのとらわれや、頻繁な幻覚が顕著な場合は(ただし、緊張型や、解体型でない場合)、妄想型とする。鑑別不能型は、顕著な活動期の症状を示すが、緊張型、解体型、妄想型のいずれの基準をも満たさないような状態を記述するための残遺的なカテゴリである。残遺型は、障害の持続的証拠があるが、活動期の症状の基準は、もはや満たさないものである。

ICD-10 との比較では、ICD-10 の破瓜型は DSM-IV の解体型に比べると、解体の次元が低く、陰性の次元が高いものも含まれており、こうした症例は DSM-IV では鑑別不能型に分類される。このいわゆる陰性型の取り扱いをめぐっては解体型に含めない DSM-IV と解体型と一緒にして破瓜型とする ICD-10 の間にはかなりの相違があり、将来的には、互いに陰性型(欠陥型)を独立させ、陽性型(妄想型)、陰性型(欠陥型)、解体型、緊張型、鑑別不能型という構成になる可能性がある。

さらに、ICD-10 の病型分類が DSM-IV と大きく異なるのは、「F20.4 分裂病後抑うつ」と「F20.6 単純型分裂病」を病型として採

用した点である。これは DSM-IV では「精神分裂病の精神病後うつ病性障害」、「単純荒廃性障害」という名称で「付録 B 今後の研究のための基準案と軸」にあげられているものに相当するが、前者は、①症状、重症度、抑うつ期間、分裂病の残遺期症状や薬物の副作用との区別をどう定義するのが最良か、②分裂病あるいは分裂病様障害の活動期症状と抑うつとの時間的な関係をどう定義するのが最良か、③分裂感情障害との境界がどこにあるのか、などについて十分な資料がないこと、陰性症状と抑うつとの鑑別困難のためにこのカテゴリが誤用されて抗うつ薬の過剰投与が懸念されることなどの理由から、採用が見送られた⁹⁾。また一つの病型というよりは、どの病型にも生じうる临床上留意すべき状態として特定されるべきであるという指摘もなされている⁴⁾。後者は、①分裂病の定義が膨らみすぎる、②どのように定義すべきか十分な実証的データが不足している、③慢性の物質常用障害や気分変調症あるいは分裂病型人格障害などとオーバーラップしている非特異的な診断の可能性がある、④社会から逸脱した人や貧困の結果にスティグマを押すような重大な誤用・乱用の危険性がある、などの理由から採用が見送られた。この点については、ICD-10 のガイドラインにおいても診断が困難なため慎重に使用するよう注意が明記されている。

経過に関する特定用語は、以下の通りである。これらの用語は、活動期の症状の始まりから少なくとも1年が経過した後、初めて適応できる。即ち最初の1年間は、経過を特定する用語は用いられない。

挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴うもの
挿話性でエピソードの間欠期に残遺症状を伴わないもの
持続性

単一エピソード、部分寛解
単一エピソード、完全寛解
他のまたは特定不能の型

精神分裂病と他の精神病性障害

精神分裂病とそれ以外の精神病性障害の分類についても、ICD-10 と DSM-IV では若干の相違がみられる(表4)。まず注目されるのは ICD-10 の分裂病型障害であり、これは DSM-IV では分裂病型人格障害に相当する。DSM-IV がより記述的立場を重視し、かつ「十分な理由がなければ変更すべきでない」と変更のための閾値を高く設定して、従来的人格障害という分類を引き継いだのに対し、ICD-10 では遺伝学的所見を重視してこれを分裂病スペクトラムとして分類した⁴⁾。しかしガイドラインにも「この診断は単純型分裂病、分裂病質性あるいは妄想性的人格障害から、明確に区別しがたいので、一般的な使用は勧められない」¹³⁾と述べており、今後の検討の必要性が示唆されている。また DSM-IV では、精神分裂病と診断するための持続期間の基準として6ヵ月を採用しているため(ICD-10 では1ヵ月)、同様の症状で持続が1ヵ月以上6ヵ月未満の状態に対して、分裂病様障害というカテゴリーが用意されている。その他の疾患に関しては、使用されている用語や、基準の詳細で若干の相違はあるものの、カテゴリー的には同一の内容といて差し支えない。各疾患の DSM-IV での説明は以下の通りである。

分裂感情障害：気分エピソードと精神分裂病の活動期の症状が同時に生じ、それに先行または引き続いて、妄想または幻覚が顕著な気分症状なしに少なくとも2週間認められる障害である。

妄想性障害：少なくとも1ヵ月間、奇異

でない妄想が存在するが、その他の精神分裂病のその他の活動期の症状が存在しないことで特徴づけられる。

短期精神病性障害：1日より長く持続するが1ヵ月未満で寛解する精神病性障害である。

共有精神病性障害：確立された妄想を持つ他者に影響され、それと同様の内容が個人に発展する障害である。

一般身体疾患による精神病性障害：精神病性の症状は一般身体疾患の直接的な生理学的結果であると判断される。

物質による精神病性障害：精神病性の症状は乱用薬物、投薬、毒物への曝露の直接的な生理学的結果であると判断される。
特定不能の精神病性障害：精神病性の症状が存在するが、本章のどの特定の精神病性障害の基準も満たさないもの、または精神病性の症状で情報が不十分もしくは矛盾しているものを分類するために設けられている。

診断方式の問題と今後の可能性

DSM-IV はカテゴリー的分類であって、精神疾患を、それを定義する特徴を記した基準の組合せに基づいて病型に分けている。このようなカテゴリーの命名法は情報を構成し伝達するための伝統的方法であり、医学の診断システムのすべてに用いられる基本的方法である。カテゴリー式分類法は、①ある一つの診断分類の全員が均質であるとき、②各分類間の境界が明確なとき、③他の分類とは相互背反的であるとき、最も有効である。しかし、精神疾患の各カテゴリーが完全に分かれた単位であって他の精神疾患から区別されるはっきりとした境界線が存在することは稀である。また、同じ精神疾患をもっていると記載されたすべての個体が、すべての主な面で類似している

わけでもない。したがって、こうしたカテゴリー的分類を使用する者は、①一つの診断が下される人達はその診断的特徴に関してさえも不均一でありがちであること、②境界的な症例は確率的方法以外のどんなやり方でも診断するのが困難であることを理解しなければならない。

DSM-IV では、カテゴリー方式よりもディメンジョン方式の採用が検討された²⁾。ディメンジョン方式は、臨床症状を各カテゴリーに割り付けるよりも各要素の数量化に基づいて分類するので、分散が連続的で明瞭な境界をもたない現象を記述するのに最も良い。精神分裂病では古典的な病型分類に限界があるとして、現在および生涯の症状を記述するための3因子次元モデル(精神病性、解体性、および陰性)が提案された。精神病性因子には、妄想と幻覚が含まれる。解体性の因子には、解体した会話、解体した行動、および不適切な感情が含まれる。陰性の因子には、種々の陰性症状が含まれる。これらの3因子のそれぞれに含まれる各症状の重症度は、横断的にも縦断的にも共に変化する傾向があるが、各因子間では各々の症状にその傾向はより少ないことが研究によって示唆されている。臨床場面では、この3つの次元の重症度が様々に組合わさっており、他の両次元とも完全に存在しないで1つの次元だけが存在することは比較的まれである。DSM-IVの病型、経過に関する特定用語と、提案された次元記述案を含む例は以下の通りである。

295.30 精神分裂病、妄想型、持続型

現在：

精神病性の次元： 重度

解体性の次元： 存在しない

陰性の次元： 中等度

生涯：

精神病性の次元： 軽度

解体性の次元： 存在しない

陰性の次元： 軽度

ディメンジョン方式は信頼性が高くなり、より多くの臨床情報を伝達できるが、①使用すべき最良のディメンジョンについて合意が得られていないこと、②診断名に親しみが乏しくやや新奇に過ぎるなどの問題があり、採用は先送りとされた。しかしながら、今後ディメンジョン方式についての研究増加や慣れにより、臨床情報伝達手段として広く受け入れられるようになる可能性もあると思われる。

文献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition-revised. APA, Washington DC (1987) --高橋三郎(訳): DSM-III-R 精神障害の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京 (1988)
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. APA, Washington DC (1994) --高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸(訳): DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京 (1996)
- 3) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition-text revision. APA, Washington DC (2000) --高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸(訳): DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京 (2001)
- 4) 藤原妙子, 岡崎祐士: 精神分裂病と妄想性障害の診断基準. 精神科MOOK 高橋三郎ほか(編), 第28巻, 精神科診断基準, pp101-112, 金原出版, 東京 (1992)
- 5) 古川壽亮: DSM-IVにおける気分障害—evidence-based psychiatry への小さな一

- 歩一. 精神科診断学 4: 411-425 (1993)
- 6) 大野裕: DSM-IV をめぐって—不安, 身体表現性, 解離, 人格, 性障害を中心に—. 臨床精神医学 25: 285-291 (1996)
 - 7) Sartorius N: ICD-10 歴史, 特徴とその応用をめぐって. 精神医学 36: 452-457 (1994)
 - 8) Sartorius N, Mezzich JE, 中根允文 他: 精神疾患の新しい診断分類 ICD-10 および DSM-IV. 精神医学 36: 487-497 (1994)
 - 9) 高田浩一, 中根允文: DSM-IV の精神病的障害. 精神科診断学 4: 401-410 (1993)
 - 10) 高橋三郎, 山根秀夫, 花田耕一 他: DSM-III 診断基準の適用とその問題点, その 1. DSM-II から DSM-III へ. 臨床精神医学 9: 1097-1105 (1980)
 - 11) 高橋三郎, 染矢俊幸: DSM-IV 作成の基本原則. 精神医学 36: 471-478 (1994)
 - 12) 高橋三郎, 染矢俊幸: DSM-III, DSM-III-R そして DSM-IV. 臨床精神医学 25: 269-273 (1996)
 - 13) World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Geneva (1992) --融道男, 中根允文, 小見山実(監訳): ICD-10 精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン. 医学書院, 東京 (1993)

表 1 DSM-IV の精神分裂病診断基準

- A. 特徴的徴候：以下の 2 つ（またはそれ以上）、各々は、1 ヶ月の期間（治療が成功した場合はより短い）ほとんどいつも存在。
 (1) 妄想
 (2) 幻覚
 (3) 解体した会話（例：頻繁な脱線または減裂）
 (4) ひどく解体したまたは緊張病性的行動
 (5) 陰性徴候、すなわち感情の平板化、思考の貧困、または意欲の欠如
 注：妄想が奇異なものであったり、幻聴がその者の行動や思考を逐一説明するものか、または 2 つ以上の声互いに会話しているものである時には、基準 A の症状 1 つを満たすだけでよい。
- B. 社会的または職業的機能の低下：障害のはじまり以降の期間の大部分で、仕事、対人関係、自己管理等の面で 1 つ以上の能力が病前に獲得していた水準より著しく低下している。（または小児期や青年期の発症の場合、期待される対人的、学業的、職業的水準にまで達しない）
- C. 期間：障害の持続的な徴候が少なくとも 6 ヶ月存在する。この 6 ヶ月間には、基準 A を満たす各症状は少なくとも 1 ヶ月間（または治療が成功した場合はより短い）存在しなければならないが、前駆期または残遺期の症状の存在する期間を含んでもよい。これらの前駆期または残遺期の期間では、障害の特徴は陰性徴候のみか、もしくは基準 A にあげられた症状の 2 つまたはそれ以上が弱められた形（例えば、風変わりな信念、異常な知覚体験）で表されることがある。
- D. 分裂感情障害と気分障害の除外：分裂感情障害と気分障害、精神病性的特徴を伴うものが、以下の理由で除外されていること。
 (1) 活動期の症状と同時に、大うつ病、躁病、または混合性のエピソードが、発症していない。
 (2) 活動期の症状中に気分エピソードが発症していた場合、その持続期間の合計は、活動期および残遺期の持続期間の合計に比べて短い。
- E. 物質や一般身体疾患の除外：障害は、物質（例：乱用薬物、投薬）または、一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものではない。
- F. 広汎性発達障害との関係：自閉性障害や他の広汎性発達障害の既往歴があれば、精神分裂病の追加診断は、顕著な幻覚や妄想が少なくとも 1 ヶ月（治療が成功した場合は、より短い）存在する場合にのみ与えられる。

表 2 ICD-10 の精神分裂病診断ガイドライン

- (a)から(d)までにあげられた中のいずれか 1 つに属するもので、少なくとも 1 つのきわめて明らかな症状(十分明らかでなければ、ふつう 2 つ以上であること)、あるいは(e)から(h)にあげられた中から少なくとも 2 つからなる症状が、1 ヶ月以上の期間、ほとんどいつも明らかに存在していなければならない。
- (a) 考想化声、考想吹入あるいは考想奪取、考想伝播。
 (b) 支配される、影響される、あるいは抵抗できないという妄想で、身体や四肢の運動や特定の思考、行動あるいは感覚に明らかに関連づけられているもの、および妄想知覚。
 (c) 患者の行動にたえず注釈を加えたり、仲間たちの中で患者のことを話題にしたりする幻声、あるいは身体のある部分から発せられるという他のタイプの幻声。
 (d) 宗教的あるいは政治的な身分、超人的な力や能力といった、文化的に不適切でまったく不可能な、他のタイプの持続的な妄想(たとえば、天候をコントロールできるとか別世界の宇宙人と交信しているといったもの)。
 (e) どのような種類であれ、持続的な幻覚が、明らかな感覚的内容を欠いた浮動性の妄想か部分的な妄想、あるいは持続的な支配観念をともなったり、あるいは数週間か数ヶ月間毎日継続的に生じているとき。
 (f) 思考の流れに途絶や挿入があり、その結果、まとまりのない、あるいは関連性を欠いた話し方をしたり、言語新作がみられたりするもの。
 (g) 興奮、常同姿勢あるいはろう屈症、拒絶症、緘黙、および昏迷などの緊張病性的行動。
 (h) 著しい無気力、会話の貧困、および情動的反応の鈍麻あるいは不適切さのような、ふつうには社会的引きこもりや社会的能力の低下をもたらす、「陰性徴候」。これらは抑うつや向精神薬の投与によるものでないことが明らかでなければならない。
 (i) 関心喪失、目的欠如、無為、自分のことだけに没頭した態度、および社会的引きこもりとして明らかになる、個人的行動のいくつかの局面の全般的な質にみられる、著明で一貫した変化。
- (治療の有無とは関係なく)持続期間が 1 ヶ月に達していないものは、まず急性分裂病様精神病性障害(F23.2)と診断しておき、さらに症状が長く続けば分裂病と再分類すべきである。
 (i)は単純型分裂病(F20.6)の診断にだけ該当させ、少なくとも 1 年間の持続が必要である。
 1 ヶ月の持続という基準は、上記の特定の症状にだけ適用し、いかなる非精神病的前駆期にはどのようなものであっても適用しない。
 著しい抑うつあるいは躁病症状があり、分裂病性的症状が感情障害に先行したことが明らかでないような場合には、分裂病と診断すべきではない。
 明らかな脳疾患が存在したり、薬物中毒あるいは薬物からの離脱状態にある場合も、分裂病と診断すべきではない。

表3 DSM-IVの精神分裂病病型分類

■妄想型の診断基準

以下の各規準を満たす精神分裂病の一病型：

- A. 1つ、またはそれ以上の妄想、または頻繁に起こる幻聴にとらわれていること。
- B. 以下のどれも顕著ではない：解体した会話、解体したまたは緊張病性の行動、平板化したまたは不適切な感情。

■解体型の診断基準

以下の各規準を満たす精神分裂病の一病型：

- A. 以下のすべてが顕著にみられる：
 - (1) 解体した会話
 - (2) 解体した行動
 - (3) 平板化した、または不適切な感情
- B. 緊張型の基準を満たさない。

■緊張型の診断基準

以下の少なくとも2つの優勢である臨床像をもつ精神分裂病の一病型：

- (1) カタレプシー(ろう屈症を含む)または昏迷として示される無動症。
- (2) 過度の運動活動性(明らかに無目的で外的刺激に影響されないもの)。
- (3) 極度の拒絶症(あらゆる指示に対する明らかな動機のない抵抗、あるいは動かそうとする試みに対する硬直した姿勢の保持)あるいは無言症。
- (4) 姿勢(意図的に不適切なまたは奇異な姿勢をとること)、常同運動、顕著な衝動性、顕著なしかめ面などとして示される自発運動の奇妙さ。
- (5) 反響言語または反響動作

■鑑別不能型の診断基準

基準Aを満たす症状が存在するが、妄想型、解体型、緊張型の基準は満たさない精神分裂病の一病型。

■残遺型の診断基準

以下の規準を満たす精神分裂病の一病型：

- A. 顕著な妄想、幻覚、解体した会話、ひどく解体したまたは緊張病性行動などの欠如。
- B. 陰性症状の存在、または精神分裂病の基準Aの症状が2つ以上、弱められた形(例：風変わりな信念、普通でない知覚体験)で存在することによって示される障害の持続的証拠がある。

表4 ICD-10,DSM-IVにおける精神病性障害の分類

ICD-10 F2 精神分裂病、分裂病型障害および妄想性障害	DSM-IV 5章 精神分裂病および他の精神病性障害
F20 精神分裂病	295.x 精神分裂病
F20.0 妄想型分裂病	295.30 妄想型
F20.1 破瓜型分裂病	295.10 解体型
F20.2 緊張型分裂病	295.20 緊張型
F20.3 鑑別不能型分裂病	295.90 鑑別不能型
F20.4 分裂病後抑うつ	295.60 残遺型
F20.5 残遺型分裂病	295.40 分裂病様障害
F20.6 単純型分裂病	295.70 分裂感情障害
F20.8 他の精神分裂病	297.1 妄想性障害
F20.9 精神分裂病, 特定不能のもの	298.8 短期精神病性障害
F21 分裂病型障害	297.3 共有精神病性障害
F22 持続性妄想性障害	293.xx 一般身体疾患による精神病性障害
F23 急性一過性精神病性障害	29x.xx 物質誘発性精神病性障害
F24 感応性妄想性障害	298.9 特定不能の精神病性障害
F25 分裂感情障害	
F28 他の非器質性精神病性障害	
F29 特定不能の非器質性精神病	

SSRIの薬物動態と代謝

—Fluvoxamine, Paroxetine を中心に—

須貝拓朗* 澤村一司* 染矢俊幸*

*新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

〔〒951-8510 新潟県新潟市旭町通一番町757〕

はじめに

わが国における抗うつ薬治療において、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin noradrenaline reuptake inhibitor : SNRI)などが、従来の三環系抗うつ薬に代わり第一選択薬として使用されるようになったことは今さらいうまでもない。SSRIは従来の三環系抗うつ薬に比して同等の臨床効果を有しながら、抗コリン作用や心毒性といった有害作用が少なく、安全性において高い評価を得ている。

一般に、同一薬剤、同一用量であっても個人間で薬物血中濃度に大きなばらつきがあることが知られている。臨床効果や副作用の出現などを用量のみで予測することは困難であり、薬物血中濃度モニタリング(TDM)を利用して治療計画を立てることが望まれているが、三環系抗うつ薬に関してはTDMに関する研究が蓄積され、その有用性が認められているのに対し、SSRIやSNRIに関してはTDMの有用性はまだ確立しておらず、臨床レベルで利用されるまでには至っていない。

また高齢者では種々の身体疾患を併せ多くの薬物を併用していることや、組織での薬に対する感受性が高まっていることなどから副作用の発現が多い。さらに肝疾患や腎疾患など種々の病態下における薬物の体内動態に

著しい変化があることも知られている。臨床医は精神症状の改善や副作用を臨床的に評価するだけでなく、使用する薬剤について様々な状況における体内薬物動態、代謝、他の薬剤との相互作用についても熟知しておく必要がある。

本稿では fluvoxamine(フルボキサミン)と paroxetine(パロキセチン)を中心に、SSRIの薬物動態と代謝について概説する。

体内薬物動態・代謝

まずはじめに、本稿で概説する各種SSRIの体内薬物動態的パラメーター(表1)および主要な代謝酵素(表2)をそれぞれ示した。

1) Fluvoxamine (フルボキサミン)

a. 吸収・分布・代謝・排泄

経口投与されたフルボキサミンは食事などの影響を受けずにそのほとんど(約94%)が消化管より吸収される。その後、肝臓で代謝され、フルボキサミンのまま体循環に入る割合は約53%とされている¹⁾。フルボキサミン25, 50, 100mgを健康成人に1回投与した場合の最高血清中濃度(Cmax)は、それぞれ9.17, 18.0, 38.1ng/mLとほぼ直線的に増加し、最高血清中濃度到達時間(Tmax)は2~8時間(平均5時間)と報告されている。しかしフルボキサミン100mg, 200mg, 300mgという高用量を10日間反復投与した結果、血中濃度がそれぞれ88, 283, 546ng/mLと非直線的に増加したという報告もある²⁾。

フルボキサミンは他の三環系抗うつ薬や抗精神病薬と同様に、血中よりも肺・肝・腎などの主要な臓器でより高い濃度を示すことが動物実験で示されている。このことはフルボキサミンの疎水性が高いためであり、透析患者などへのフルボキサミンの補充が必要でない

ことを意味している。フルボキサミンの分布容積は約 5L/kg であり、特定の臓器への異常な蓄積性は認められていない¹⁾。

フルボキサミンの血漿蛋白結合性は約 77% であり、すべての SSRI 中最も低いとされている。高蛋白結合性の薬物同士の併用は、非結合型の血中薬物濃度を上昇させるが、フルボキサミンにおいては蛋白結合を介した他の薬物との相互作用は比較的少ないと考えられる¹⁾。

¹⁴C-ラベル体を用いたフルボキサミン経口投与試験によれば、投与後 71 時間までの尿中放射能総排泄率は平均 94% であり²⁾、このうちフルボキサミンの未変化体は 4% 以下であった¹⁾。半減期は約 9~28 時間であり³⁾、投与量による影響はあまりないものと考えられている。仮に投与量を変更した場合、新たに定常状態に達するには約 5 日間が必要であると考えられる⁴⁾。

わが国のフルボキサミン第 I 相試験の結果では、25, 50, 100, 200mg 単回投与における Cmax はそれぞれ 9.14, 17.25, 43.77, 91.81ng/mL、Tmax はそれぞれ 5.17, 4.67, 3.50, 4.67 時間であり、75mg の 6 日間反復投与では、3 日間で定常状態(10.6ng/mL)に達したと報告されている⁵⁾。また 4 週間の投与試験においても蓄積性は認められず、平均 100mg の投与量の範囲では用量依存性に血中濃度が増加していた⁶⁾。

フルボキサミンの代謝には チトクローム P450(CYP)2D6 及び 1A2 が関与するとされている(図 1-①)。CYP1A2 の関与については、喫煙が CYP1A2 を誘導すること、フルボキサミン内服中の喫煙者においてはフルボキサミン血中濃度が非喫煙者に比して有意に低いことから説明されている^{1),7)}。また、CYP2D6 についてはデブリソキンやデキストロメトルフ

エンを試験薬として用いた研究においてフルボキサミンの薬物動態に CYP2D6 の関与を示唆した報告がある⁸⁾。

b. 高齢者

フルボキサミン 50, 100mg を 65 歳以上の高齢者に単回投与した場合、Cmax が約 40% 上昇したという報告があり、同じ投与量で定常状態にある高齢者では、半減期が 130~160% 延長したとされている⁹⁾。

わが国での高齢者(65 歳以上)うつ病・うつ状態患者に対する臨床試験においても、平均の血中濃度が増加する傾向が認められている¹⁰⁾。この試験ではより重篤な副作用は認められなかったものの、高齢者においてはより低用量からの慎重な薬剤投与が必要であると考えられる。

c. 肝機能・腎機能障害者

肝硬変などの肝機能障害を有する患者では肝におけるフルボキサミンのクリアランスが 30% 程減少することが示唆されていることから、血中濃度が上昇する可能性が予測され、肝機能障害の患者にフルボキサミンを投与する場合には低用量から開始すべきである。一方、血清アルブミンの減少がフルボキサミンの薬物動態に与える影響は比較的少ないとされている^{1),2)}。

腎機能障害を有する患者においてはフルボキサミンの血中濃度が変化しないという報告があるが、フルボキサミンの代謝産物のほとんどが尿中に認められること、高度の腎機能障害が肝機能を低下させてしまうことなどを考慮して、腎機能障害を有する患者においても低用量からの投与が適当であろう¹⁾。

2) Paroxetine (パロキセチン)

a. 吸収・分布・代謝・排泄

¹⁴C-ラベル体を用いたパロキセチンの健常成人への単回投与は、消化管からほぼ完全に吸収される¹¹⁾。パロキセチンの分布容積は3~12L/kgでありフルボキサミンの分布容積(5L/kg)にほぼ等しい¹²⁾。またパロキセチンのヒト血漿蛋白結合性は血中濃度100,400ng/mLでそれぞれ93,95%であり、フェニトイン、ワルファリンの血漿蛋白結合性に影響を与えないとされている¹³⁾。

パロキセチンの代謝には少なくとも2つの経路が関与しており(図1-②)、1つはCYP2D6の関与する飽和型の代謝経路であり、もう1つはCYP2D6以外のCYPアイソエンザイムによる代謝経路である。パロキセチンでは薬物動態の非線形性が報告されているが、CYP2D6以外の代謝経路が別に存在していることもこのことに関連している¹⁴⁾。またCYP2D6遺伝子の変異アレルおよびパロキセチンの用量が血中濃度に与える影響が報告されており、パロキセチンの血中濃度について変異アレルを有する群と有さない群とで比較した場合、低用量(10mg/日)では変異アレルをもつ群で血中濃度が有意に高かったとされている¹⁵⁾。

パロキセチン30mgを30日間経口投与した場合、約10日間で定常状態に達し平均C_{max}, T_{max}, C_{min}(最低血清中濃度)、半減期はそれぞれ61.7ng/mL、5.2時間、30.7ng/mL、21.0時間と報告されている¹⁶⁾。C_{max}及びC_{min}の値はパロキセチン単回投与の報告から予測される値に比べて、それぞれ6倍、14倍と高い。前述したパロキセチン薬物動態の非線形性に関しては、投与量で補正したAUC(薬物血中濃度時間曲線下面積)比が、西欧人で0.8~7.6、日本人で1.1~5.9であり、1をほとんど超えていること、健常成人(日本人)にパロキセチン

10, 20, および40mgを単回投与したときのC_{max}およびAUCは、投与量増加の割合を上回って増加していることなどからも示唆されている^{11),14)}。このような非線形性を示す理由として、パロキセチンの代謝酵素CYP2D6の飽和または自己阻害(self inhibition)が関与していることが指摘されている¹³⁾。

パロキセチンは酸化、抱合を受けて代謝されるが、その代謝産物は薬理的活性をほとんどもたない。30mgを10日間経口投与されたパロキセチンの約64%が尿中に(うち2%が未変化体)、約36%が糞便中に(うち未変化体は1%以下)認められている¹⁷⁾。

b. 高齢者

加齢による影響は、パロキセチンの薬物動態に大きな変化を与えることはなく、臨床的にも血圧や脈拍、臨床検査や心電図などで問題となる変化はみられないとする報告がある^{18), 19)}。しかし若年者と比較してパロキセチンのC_{min}が70~80%増加したという報告などもあり¹³⁾、パロキセチンにおいても高齢者への投与は低用量から慎重に行うべきと考えられる。

C. 肝機能・腎機能障害者

わが国の研究においては軽微な肝機能・腎機能障害患者に対するパロキセチンの薬物動態は健常者と比べて有意な差は認められなかった¹⁸⁾。しかしクレアチニンクリアランスが30~60mL/分の患者及び肝機能障害の患者においてパロキセチンの血中濃度が約2倍、クレアチニンクリアランス30mL/分以下の患者では約4倍に上昇するという報告もある¹³⁾。

3) その他のSSRI

a. Sertraline (サートラリン)

サートラリン単回投与によるわが国の第I

相試験では、投与後約 6~9 時間で最高血中濃度に達し、半減期は約 23~24 時間であり、1 日 1 回投与が可能であることが示唆されている²⁰⁾。Cmax、AUC もほぼ用量依存的に増加し、100mg の反復投与試験では 4~7 日で定常状態(40.4~43.9ng/mL)に達した²¹⁾。また薬物動態に関しては食事の影響を受けないとされている²²⁾。

経口投与されたサートラリンは主に肝臓で代謝される。この代謝には CYP3A4 や CYP2C9 が関連していることが示唆されており²³⁾(図 1-③)、CYP2D6 の関与は大きくないといわれている²⁴⁾。主要な代謝産物に N-desmethylsertraline があり、この半減期は 62~104 時間、薬効はサートラリンの 1/10 以下であると考えられている²⁵⁾。

放射性物質でラベルされたサートラリンを経口投与した場合、投与後 9 日目までの尿中放射能総排泄率は 40~45% であり、未変化体は認められない。糞便中への排泄率は 40~45% であり、うち 12~14% がサートラリンの未変化体であった²⁶⁾。また、サートラリンの血漿蛋白結合性は約 98% と高く、他の蛋白結合性が高い薬物との相互作用に注意が必要である²⁷⁾。

高齢者では若年者と比較してサートラリンのクリアランスが 40% 減少する。また高齢者うつ病患者(65 歳以上)に対する臨床試験の結果では、若年者と比較して半減期が延長する傾向が認められた²⁸⁾。

肝機能障害患者においては半減期が延長し、Cmax、AUC も増加したという報告があるが、腎機能障害患者におけるサートラリンの薬物動態は明らかでない²⁶⁾。

b. Fluoxetine (フルオキセチン)

フルオキセチンは R-フルオキセチンと S-

フルオキセチンといった鏡像異性体を等分にもつ混合物であり、S 体は R 体に比べて血中からの消失速度が遅いため、定常状態では S 体が優位である²⁹⁾。R,S-フルオキセチンはそれぞれ肝臓で脱メチル化され、R,S-ノルフルオキセチンに代謝される。R,S-フルオキセチン、R,S-ノルフルオキセチンともに同程度のセロトニン阻害作用を有するが、R-ノルフルオキセチンは S-ノルフルオキセチンの 1/22 の活性しか有さない³⁰⁾。

フルオキセチンを 40mg 経口投与した場合、Tmax は 6~8 時間、Cmax は 15~55ng/mL と報告されており、吸収に対する食事の影響は少ないと考えられている²⁹⁾。

フルオキセチン、ノルフルオキセチンの半減期は、単回投与の場合にそれぞれ 1~3 日、4~6 日と比較的長い。継続投与の場合でも 4~6 日と比較的長い。このため、フルオキセチン中断後も数週間は体内に薬物が残存し、他の薬物との相互作用に注意が必要である³¹⁾。

フルオキセチンの主要な代謝酵素は CYP2C9 であり、その他に CYP3A3、CYP3A4 も関与しているとされている³²⁾ (図 1-④)。

これまでの報告によると、高齢者においては若年者と比較した場合にフルオキセチンの薬物動態に有意な変化は見られないようである³³⁾。また肝硬変患者において、フルオキセチンの半減期が 2~3 日から平均 7.3 日に延長したという報告があり²¹⁾、腎機能障害者ではフルオキセチン 20mg を 2 ヶ月間投与してもフルオキセチン、ノルフルオキセチンの血中濃度は健常者と比較しても有意な差はなかったとされている³⁴⁾。

おわりに

SSRI の薬物動態と代謝についてフルボキ

サミン、パロキセチンを中心に概説した。わが国では、フルボキサミンが1999年に導入されて以来、従来の三環系抗うつ薬と比較して副作用が少なく、治療効果も同等であるなどの理由から、現在ではSSRIがうつ病治療の第一選択薬として使用されている。しかしその用法については、臨床症状や副作用の出現などを評価することで用量の調整や他剤への変更などが判断されており、TDMなどの客観的な指標により体内薬物動態などを考慮して薬剤選択を行うなどの有用性についてはまだ認められていない。このような情報の蓄積や追証が今後の個別化薬物医療の実現にとって重要だと思われ、臨床に携わるものとしては少なくとも体内での薬物動態を十分に理解し、SSRIの利点をより引き出せるようにしておく必要がある。

【参考文献】

- 1) DeVance, C. L., Gill, H. S. : Clinical pharmacokinetics of fluvoxamine : applications to dosage regimen design. *J. Clin. Psychiatry*. 58[suppl 5]:7-14, 1997
- 2) PDR: physicians' desk reference, 1998 (52nd edition). J. Paul Folsman, general manager. Medical Economics Company, Oradell, N. J.: 2891-2894, 1998
- 3) DeVance, C.L. : Differential pharmacology of newer antidepressants. *J. Clin. Psychiatry*. 59[suppl 20]:1329-1336, 1998
- 4) Lam YW, Gaedigk A, Ereshefsky L, Alfaro CL, Simpson J.: CYP2D6 inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors: analysis of achievable steady-state plasma concentrations and the effect of ultrarapid metabolism at CYP2D6. *Pharmacotherapy*. Aug;22(8):1001-1006, 2002
- 5) 石郷岡純：選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SME3110(fluvoxamine maleate)の第 I 相試験. *臨床評価* 21(3) :441-490, 1993
- 6) 岡五百理：選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SME3110(fluvoxamine maleate)のうつ病, うつ状態に対する臨床評価－長期投与試験－. *臨床医薬* 12(3): 471-487, 1996
- 7) Dudek D, Zięba A, Siwek M, Wrobel A.: Selective serotonin reuptake inhibitors--current knowledge *Psychiatr Pol* 38(3): 507-524, 2004
- 8) Carrillo JA : Disposition of fluvoxamine in humans is determined by the polymorphic CYP2D6 and also by the CYP1A2 activity. *Clin Pharmacol Ther*. 60: 183-190, 1996
- 9) Spina E, Scordo MG. *Drugs Aging*. : Clinically significant drug interactions with antidepressants in the elderly. 19(4): 299-320, 2002
- 10) 筒井末春: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SME3110(fluvoxamine maleate)の高齢者のうつ病, うつ状態に対する臨床試験. *臨床薬理*. 12(2): 261-275, 1996
- 11) 坂本孝司, 井之川芳之, 成田裕保. 塩酸パロキセチンの第 I 相臨床試験(第 6 報). *薬理と治療* 28(Suppl): S111-118, 2000
- 12) Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 85: 11-28, 2000
- 13) PDR: physicians' desk reference, 1998 (52nd edition). J. Paul Folsman, general manager. Medical Economics Company, Oradell, N. J.: 2851-2856, 1998
- 14) Sindrup SH, Broesen K, Gram LF.

- Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *Clin Pharmacol Ther* 51: 288-295, 1992
- 15) Sawamura K, Suzuki K, Someya T. Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 60: 553-557, 2004
 - 16) 村崎光邦, 高橋明比古, 井之川芳之. 塩酸パロキセチンの第 I 相臨床試験(第 2 報). *薬理と治療* 28(Suppl): S37-46, 2000
 - 17) Kotzailias N, Marker M, Jilma B. Early effects of paroxetine on serotonin storage, plasma levels, and urinary excretion: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 24(5): 536-9, 2004
 - 18) 小林一広, 村崎光邦, 稲見充昭. 選択的再取り込み阻害薬塩酸パロキセチンの肝機能・腎機能低下のうつ病患者における薬物動態試験. *薬理と治療* 28(Suppl): S237-252, 2000
 - 19) Golden RN. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine. *Psychopharmacol Bull*, 37 Suppl 1: 176-86, 2003
 - 20) 上島国利: 塩酸セルトラリン(CP-51, 974-1) 第 I 相試験—単回投与試験—. *神経精神薬理* 19: 395-423, 1997
 - 21) 上島国利: 塩酸セルトラリン(CP-51, 974-1) 第 I 相試験—反復投与試験—. *神経精神薬理* 19: 425-447, 1997
 - 22) 上島国利: 塩酸セルトラリンの薬物動態に及ぼす食事の影響. *神経精神薬理* 19: 461-470, 1997
 - 23) Reis M, Aberg-Wistedt A, Agren H, Hoglund P, Akerblad AC, Bengtsson F. Serum disposition of sertraline, N-desmethyl-sertraline and paroxetine: a pharmacokinetic evaluation of repeated drug concentration measurements during 6 months of treatment for major depression. *Hum Psychopharmacol* 19(5): 283-91, 2004
 - 24) Hamelin BA: The disposition of fluoxetine but not sertraline is altered in poor metabolizers of debrisoquin. *Clin Pharmacol Ther* 60: 512-521, 1996
 - 25) DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clin Pharmacokinet* 41(15): 1247-66, 2002
 - 26) PDR: physicians' desk reference, 1998 (52nd edition). J. Paul Folsman, general manager. Medical Economics Company, Oradell, N. J.: 2229-2234, 1998
 - 27) MacQueen G, Born L, Steiner M. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: its profile and use in psychiatric disorders. *CNS Drug Rev* 7(1):1-24, 2001
 - 28) 上島国利: 塩酸セルトラリンの高齢者うつ病に対する臨床試験—高齢者に対する臨床的有用性および薬物動態の検討—. *神経精神薬理* 19: 569-585, 1997
 - 29) PDR: physicians' desk reference, 1998 (52nd edition). J. Paul Folsman, general manager. Medical Economics Company, Oradell, N. J.: 859-863, 1998
 - 30) Henry ME, Schmidt ME, Hennen J, Villafuerte RA, Butman ML, Tran P, Kerner LT, Cohen B, Renshaw PF. A comparison of brain and serum pharmacokinetics of R-fluoxetine and racemic fluoxetine: A 19-F MRS study. *Neuropsychopharmacology* 30(8): 1576-83, 2005
 - 31) Wernicke JF. Safety and side effect profile of

- fluoxetine. *Expert Opin Drug Saf* 3(5): 495-504, 2004
- 32) Hall J, Naranjo CA, Sproule BA, Herrmann N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the inhibition of alprazolam by citalopram and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 23(4): 349-57, 2003
- 33) Gury C, Cousin F. Pharmacokinetics of SSRI antidepressants: half-life and clinical applicability. *Encephale* 25(5): 470-6, 1999
- 34) von Moltke LL.: Human cytochromes mediating N-demethylation of fluoxetine in vivo. *Psychopharmacology* 132: 402-407, 1997
- 35) Greenblatt, D.J.: Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochrome P450. *J. Clin. Psychiatry* 59 [Suppl 15]: 19-27, 1998

Polymorphisms in the 5-Hydroxytryptamine 2A Receptor and CytochromeP4502D6 Genes Synergistically Predict Fluvoxamine-Induced Side Effects in Japanese Depressed Patients

Yutaro Suzuki¹, Kazushi Sawamura¹ and Toshiyuki Someya^{*1}

¹Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

5-Hydroxytryptamine (5-HT) receptors are thought to be associated with the gastrointestinal side effects induced by selective serotonin reuptake inhibitors. CytochromeP450 (CYP) 2D6 may also be associated with the side effects induced by fluvoxamine, since the plasma fluvoxamine concentration depends on a CYP2D6 gene polymorphism. This study investigated whether 5-HT receptor and CYP2D6 gene polymorphisms could predict the occurrence of the side effects. The effects of 5-HT receptor and CYP2D6 gene polymorphisms on the incidence of gastrointestinal side effects induced by fluvoxamine were investigated in 100 depressed outpatients who gave written consent to participate in the study. The patients visited every 2 weeks until the week 12 end point and the fluvoxamine dose was changed in response to their clinical symptoms. All side effects, including the gastrointestinal side effects, were assessed at each visit. Polymerase chain reaction was used to determine A-1438G of the 5-HT_{2A} receptor, C195T and Pro16Ser of the 5-HT_{3A} receptor, Tyr129Ser of the 5-HT_{3B} receptor, and the *5 and *10 alleles of CYP2D6. Both the A-1438G polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene and the CYP2D6 gene polymorphism had significant effects on the incidence of gastrointestinal side effects. Cox regression was used to analyze the combination effect of the two polymorphisms on the gastrointestinal side effects. Cox regression analysis showed that lower metabolizers (LMs) of CYP2D6 with the G/G genotype of the 5-HT_{2A} A-1438G polymorphism had a 4.242-fold ($P=0.009$) and LMs with the A/G genotype had a 4.147-fold ($P=0.004$) higher risk of developing gastrointestinal side effects than normal metabolizers with the A/A genotype. The 5-HT_{3A} and 3B gene polymorphisms had no significant effects on the incidence of gastrointestinal side effects. 5-HT_{2A} receptor and CYP2D6 gene polymorphisms had a synergistic effect for the prediction of fluvoxamine-induced gastrointestinal side effects.

Neuropsychopharmacology (2006) 31, 825–831. doi:10.1038/sj.npp.1300919; published online 5 October 2005

Keywords: cytochromeP4502D6; fluvoxamine; side effects; 5-HT_{2A}; genetic polymorphism

INTRODUCTION

Fluvoxamine is widely available in Europe and the United States, and was introduced into clinical use as the first approved selective serotonin (5-hydroxytryptamine (5-HT)) reuptake inhibitor (SSRI) in Japan in 1999. Although SSRIs, including fluvoxamine, are known to have fewer side effects than tricyclic antidepressants (TCAs), the side-effect profiles of SSRIs and TCAs are different (Trindade *et al*, 1998). While TCAs have been reported to cause anti-

cholinergic side effects, including a dry mouth, constipation, blurred vision, urinary retention, and postural hypotension, SSRIs are associated with gastrointestinal side effects, including nausea, vomiting, stomach ache, and diarrhea. In general, SSRIs are better tolerated than TCAs, although the gastrointestinal side effects have an incidence of up to 40% (Kasper *et al*, 1992; Trindade *et al*, 1998) and can be severe enough to lead to early treatment discontinuation (Kasper *et al*, 1992; Trindade *et al*, 1998; Murphy *et al*, 2003).

Recently, 5-HT₃ receptors have been considered to have important roles in SSRI-induced gastrointestinal side effects, since the 5-HT₃ receptor antagonists cisapride and ondansetron were reported to reduce the gastrointestinal side effects induced by SSRIs (Bergeron and Blier, 1994). Some variations in the 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} receptor genes have been detected (Tremblay *et al*, 2003; Kaiser *et al*, 2004), and Tremblay *et al* (2003) reported that variations in the

*Correspondence: Dr T Someya, Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 757 Asahimachidori-ichibancho, Niigata 951-8510, Japan, Tel: +81 25 227 2213, Fax: +81 25 227 0777, E-mail: someya@med.niigata-u.ac.jp
Received 29 March 2005; revised 26 July 2005; accepted 11 August 2005

Online publication: 1 September 2005 at <http://www.acnp.org/citations/Npp090105050208/default.pdf>

5-HT3B receptor gene predicted the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. However, no previous studies have investigated the effects of 5-HT3A and 5-HT3B receptor gene polymorphisms on the occurrence of gastrointestinal side effects induced by SSRIs.

Furthermore, since peripheral 5-HT2A receptors are associated with gut motility and vascular smooth muscle tone (Banes *et al*, 1999; Janssen *et al*, 2002), polymorphisms of the 5-HT2A receptor gene may affect the gastrointestinal side effects induced by SSRIs. Murphy *et al* (2003) reported that the T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene could predict the treatment discontinuation caused by paroxetine-induced side effects in depressed elderly patients. However, since elderly patients are considered to have different pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles from younger patients, it is necessary to investigate whether the results in Murphy *et al* (2003) are consistent with those for other depressed patients.

Kasper *et al* (1992) reported that an increased incidence of nausea was associated with higher plasma concentrations of fluvoxamine. Cytochrome P450 (CYP) 2D6 has been shown to be involved in the metabolism of fluvoxamine, and CYP2D6 is known to have genetic polymorphisms that affect the enzyme activity (Greenblatt *et al*, 1998; <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>). These observations suggest that the polymorphic CYP2D6 may be a predictor for fluvoxamine-induced side effects. On the other hand, Hartter *et al* (1998) reported that there was no relationship between the serum concentration of fluvoxamine and the side effects. Gerstenberg *et al* (2003) reported that steady-state plasma concentrations of fluvoxamine were not associated with the incidence of nausea, and that the CYP2D6 genotypes did not affect nausea development. Further studies are needed to clarify whether the CYP2D6 gene polymorphisms affect fluvoxamine-induced side effects.

In this study, we investigated the effects of pharmacodynamic factors, such as 5-HT2A, 5-HT3A, and 5-HT3B receptor gene polymorphisms, and pharmacokinetic factors, such as CYP2D6 genotypes, on the occurrence of gastrointestinal side effects induced by fluvoxamine in Japanese depressed patients.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

This study was conducted at the Niigata University Medical Hospital. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Niigata University Medical Hospital, and each subject provided written informed consent before enrolment. The subjects comprised 100 Japanese depressed outpatients (47 men, 53 women) aged 40.5 ± 15.7 years (mean age \pm SD). In all, 85 subjects had DSM-IV diagnoses of major depressive disorder, seven had adjustment disorder with depressed mood, six had a depressive disorder not otherwise specified, and two had bipolar I disorder in a depressed state. The exclusion criteria were additional diagnoses of Axis I or II of DSM-IV. All the patients had been free from psychotropic drugs for at least 14 days before their entry into the study. Demographic data, medical histories, and laboratory data, including hemato-

logy, serology, electrolytes, and urine analysis, were collected for each patient. Patients with obvious physical illnesses were excluded from the study. All patients were orally treated with fluvoxamine for their psychiatric illnesses.

Study Design

On the first examination (week 0), after informed consent was obtained, the symptoms of the patients were evaluated by the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17) and they were treated with fluvoxamine at a starting dose of 25 mg/day for the first week. The patients subsequently visited at weeks 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12 after the first examination. The HAM-D-17 score and all side effects, including the gastrointestinal side effects, were assessed at each visit. If the improvement rate in the HAM-D-17 score was less than 40% compared with the score on the previous visit, the fluvoxamine dose was increased from 25 to 50 mg/day, and subsequently to 100, 150, and 200 mg/day if necessary. When the patients achieved remission (a HAM-D-17 score of less than 8 points), the fluvoxamine dose was not subsequently changed. Side effects were evaluated by our original rating scale, including 13 items as follows: nausea, vomiting, dry mouth, anorexia, constipation, diarrhea, stomachache, sleepiness, irritable mood, anxiety, insomnia, headache, and dizziness. Subjects were interviewed about the 13 items at each visit and the severity of each item was evaluated according to the two-grade (0 or 1) system. Gastrointestinal side effects consisted of five items: nausea, vomiting, anorexia, diarrhea, and stomachache. As gastrointestinal symptoms are not only side effects, but also symptoms of major depression, the gastrointestinal symptoms were not evaluated as side effects when the item 'gastrointestinal symptoms' of HAM-D-17 score become worse compared with the last visit.

Data Collection

Blood sampling was performed using a Venoject[®] tube containing EDTA-Na (Terumo Japan, Tokyo, Japan) at week 1 for genotype detection, and subsequently at the first appearance of gastrointestinal side effects to measure the concentration of fluvoxamine. Blood samples were also taken at 12 h after the final ingestion of fluvoxamine. In all, 7 ml of venous blood was collected, and genomic DNA was extracted from the peripheral leukocytes by utilizing a QIAamp Blood Kit (QIAGEN Inc., CA, USA) within 2 h of collection. Polymerase chain reaction (PCR) was used to determine the A-1438G genotype of the 5-HT2A receptor gene according to Erdmann *et al* (1996), the C195T and Pro16Ser genotypes of the 5-HT3A receptor gene according to Niesler *et al* (2001), and the Tyr129Ser genotype of the 5-HT3B receptor gene according to Tremblay *et al* (2003).

CYP2D6*10 alleles causing decreased enzyme activity were identified by the C188T mutation using a two-step PCR analysis as described (Johansson *et al*, 1994). A long-PCR analysis was used to detect the *5 allele causing a lack of enzyme activity as described (Steen *et al*, 1995).

The plasma concentration of fluvoxamine was measured using a column-switching high-performance liquid chromatography method with ultraviolet detection. The drug in