

4. 5-HT₃受容体遺伝子

抗がん剤による吐気に5-HT₃受容体アンタゴニストが有効であることから、当施設ではパロキセチンによる吐気と5-HT_{3A}および5-HT_{3B}受容体遺伝子多型との関連を調べた。そして5-HT_{3B}受容体遺伝子のTyr129Ser多型において、Tryアレルを有する群で有意に吐気の出現頻度が高いという結果を得た²⁸⁾。

また、最近の日本人うつ病患者を対象とした研究で、5-HT_{3A}の178C/C遺伝子型とフルボキサミンおよびパロキセチンの良好な治療反応性との関連が報告された¹²⁾。

5. ノルエピネフリントランスポーター遺伝子

SNRIであるミルナシプランはノルエピネフリントランスポーターに作用することから、Yoshidaら²⁹⁾はミルナシプランの治療反応性とノルエピネフリントランスポーター遺伝子の-182T/Cおよび1287G/A多型との関係を検討している。その研究では、1287G/A多型においてA/A型が他の遺伝子型に比べて有意に治療効果の出現が遅いと報告している。また、有意差は認めなかったものの、-182T/C多型においてC/C型は治療反応性がよくない傾向にあるとも報告している。

6. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 遺伝子

近年、うつ病患者の海馬体積が減少していることや³⁰⁾、抗うつ薬の慢性投与が海馬の神経細胞新生を促進させることなどを示唆する報告がなされている³¹⁾。抗うつ薬が神経伝達物質に影響を与えることから始まり、どのようなカスケードで神経細胞新生という現象に結びつくかに興味が注がれている。例えば、BDNFはこのカスケード

への関与が強く示唆されているが、最近の日本人うつ病患者を対象とした研究で、BDNF遺伝子のG196A (Val66Met)多型と、フルボキサミンおよびミルナシプランの臨床効果との関連を示した研究が存在する³²⁾。今後はさらに神経伝達物質以後のカスケードに関与する遺伝子を対象とした薬理遺伝学的研究が進むであろう。

薬物動態学的因子と薬力学的因子を同時に解析する意義

すでに述べたように、われわれは5-HT_{2A}受容体遺伝子の-1438A/G多型がフルボキサミンによる消化器系副作用に有意な影響を与えていることを示したが、さらにフルボキサミン代謝に関与するCYP2D6遺伝子型を表現型によってnormal metabolizer (*1/*1、*1/*10)、lower metabolizer (*10/*10、*1/*5、*5/*10)に分けて、そのCYP2D6遺伝子型と-1438A/G多型を組み合わせる解析を行った。その結果、lower metabolizerでA/GまたはG/G遺伝子型をもつ個体の副作用出現リスクは、normal metabolizerでA/A遺伝子型をもつ個体に比べてそれぞれ4.15、4.24倍であった(図5)²⁰⁾。したがって、薬力学的因子である-1438A/G多型のみを解析したときよりも、そこに薬物動態学的因子であるCYP2D6遺伝子型を加えて解析したほうが、フルボキサミンによる消化器系副作用のより強い予測因子となることが明らかとなった。

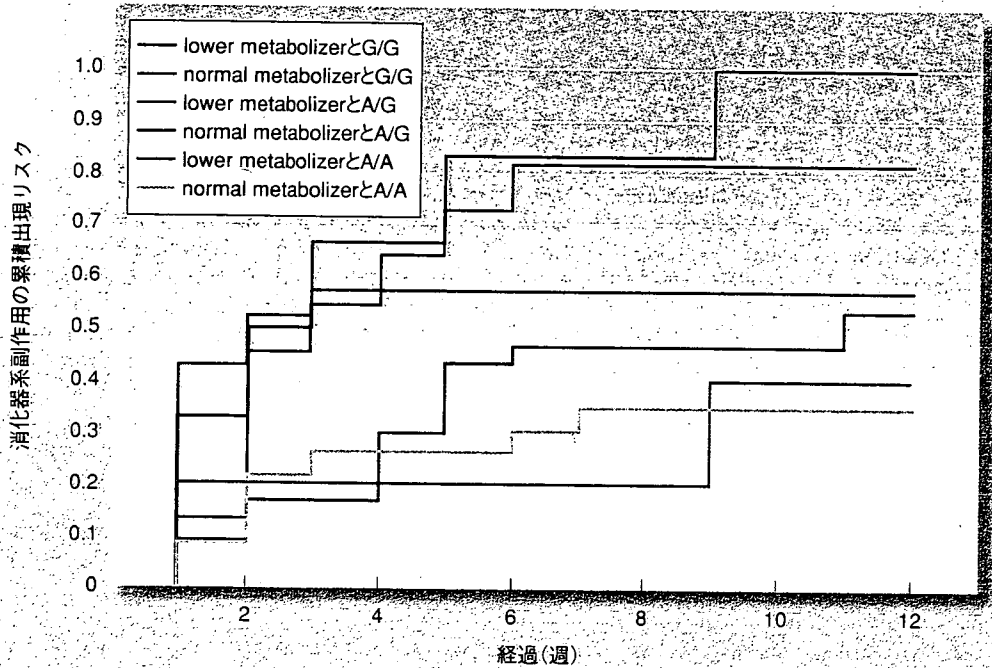


図5 フルボキサミンによる消化器系副作用の12週間の累積出現リスクにおける5-HT_{2A}受容体遺伝子の-1438A/G多型とCYP2P6遺伝子の組み合わせによる影響(文献20より引用)

おわりに

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

また、薬物動態学的因子と薬力学的因子を同時に解析した研究はこれまでのところ少数であり、薬力学的研究のほとんどは薬剤の投与量に基づく研究である。しかし、同一用量であっても個体間で大きな血中濃度のばらつきが存在し、それが臨床効果・副作用の発現に影響を及ぼすため、臨床効果・副作用と薬剤作用部位をコードする遺伝子との関連を正確に検出できない可能性がある。したがって、研究対象となる薬剤の血中濃度および代謝に関与する薬物動態学的因子を、薬力学的因子と同時に解析することが望まれる。

文献

- 1) Carrillo JA, Dahl ML, Svensson JO, Alm C, Rodriguez I, Bertilsson L. Disposition of fluvoxamine in humans is determined by the polymorphic CYP2D6 and also by the CYP1A2 activity. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 183-90.
- 2) Spigset O, Granberg K, Hagg S, Norstrom A, Dahlqvist R. Relationship between fluvoxamine pharmacokinetics and CYP2D6/CYP2C19 phenotype polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 129-33.
- 3) Spigset O, Carleborg L, Hedenmalm K, Dahlqvist R. Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 399-403.
- 4) Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H, et al. Effects of the CYP2D6 genotype and cigarette smoking on the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamino acid in Japanese depressed patients. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 463-8.
- 5) Sawamura K, Suzuki Y, Someya T. Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 553-7.
- 6) Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards sub-population-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173-92.
- 7) Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 508-11.
- 8) Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 105-7.
- 9) Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000; 11: 215-9.
- 10) Yoshida K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 383-6.
- 11) Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, Lin CH, Hong CJ. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1115-9.
- 12) Kato M, Fukuda T, Wakeno M, Fukuda K, Okugawa G, Ikenaga Y, et al. Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 186-95.
- 13) Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000; 11: 215-9.
- 14) Ito K, Yoshida K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, et al. A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene does not affect the antidepressant response to fluvoxamine. *Psychiatry Res* 2002; 111: 235-9.
- 15) Takahashi H, Yoshida K, Ito K, Sato K, Kamata M, Higuchi H, et al. No association between the serotonergic polymorphisms and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 477-81.
- 16) Perlis RH, Mischouion D, Smoller JW, Wan YJ, Lamon-Fava S, Lin KM, et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 879-83.
- 17) Minov C, Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Schwarz MJ, Zill P, et al. Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2001; 303: 119-22.
- 18) Sato K, Yoshida K, Takahashi H, Ito K, Kamata M, Higuchi H, et al. Association between -1438G/A promoter polymorphism in the 5-HT (2A) receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 136-40.
- 19) Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1830-5.
- 20) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and Cytochrome P4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 825-31.
- 21) Dawson LA, Nguyen HQ, Smith DL, Schechter LE. Effect of chronic fluoxetine and WAY-100635 treatment on serotonergic neurotransmission in the frontal cortex. *J Psychopharmacol* 2002; 16: 145-52.
- 22) Perez V, Gilaberte I, Faries D, Alvarez E, Artigas F. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet* 1997; 349: 1594-7.
- 23) 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* 2004; 4: 283-6.
- 24) Serretti A, Artioli P, Lorenzi C, Pirovano A, Tubazio V, Zanar-

- di R. The C(-1019)G polymorphism of the 5-HT1A gene promoter and antidepressant response in mood disorders: preliminary findings. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 453-60.
- 25) Lemonde S, Du L, Bakish D, Hrdina P, Albert PR. Association of the C(-1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 501-6.
- 26) Hong CJ, Chen TJ, Yu YW, Tsai SJ. Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 27-33.
- 27) Yu YW, Tsai SJ, Liou YJ, Hong CJ, Chen TJ. Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 498-503.
- 28) Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, Fukui N, Inoue Y, Someya T. The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 351-6.
- 29) Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H, Kamata M, Ito K, Sato K, et al. Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1575-80.
- 30) Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 598-607.
- 31) Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-10.
- 32) Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Inoue K, Suzuki T, et al. The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine. *J Psychopharmacol* 2006; in press.

精神疾患とメタボリック・シンドローム

渡邊 純蔵* 鈴木 雄太郎* 澤村 一司* 須貝 拓朗*
 福井 直樹* 小野 信* 染矢 俊幸*

抄録：精神科領域においては、以前より統合失調症患者やうつ病患者で心血管疾患による死亡率が一般人口に比べ高かった。また、少数ではあるが統合失調症患者でメタボリック・シンドロームの有病率の高さを示す報告がある。向精神薬がメタボリック・シンドロームの発症に与える影響が多数報告されているが、精神疾患そのものもメタボリック・シンドロームの発症に影響を与えていると考えられる。過去の研究から、精神疾患におけるHPA axisの調節障害、うつ病患者における交感神経系の活動性の増加、精神疾患とメタボリック・シンドロームの構成因子との間の遺伝学的共通性、統合失調症やうつ病における身体の活動性低下などが、単独あるいは複合してメタボリック・シンドロームを発症させることが示唆される。精神疾患患者の診療にあたっては、メタボリック・シンドロームの予防、発見、早期介入へのより一層の配慮が必要である。

臨床精神薬理 10 : 387-393, 2007

Key words : metabolic syndrome, schizophrenia, depressive disorder

I. はじめに

以前より動脈硬化の原因として、高血圧、脂質代謝異常、耐糖能異常 (Impaired glucose tolerance : 以下 IGT) などの個々の危険因子について検討が行われてきた。その後、個々の危険因子はその程度が軽くても、重複した場合には動脈硬化性疾患の発症にとって大きなリスクになることが多くの疫学研究で明らかにされてきた。また、これらの危険因子の重積は偶然ではなく、その後

にあるインスリン抵抗性、高インスリン血症、内臓脂肪蓄積などが中心病態であることがわかってきた。1980年代後半よりこうした病態が, syndrome X³⁾, deadly quartet (死の四重奏)¹⁸⁾, insulin resistance syndrome (インスリン抵抗性症候群)¹⁰⁾, 内臓脂肪症候群²²⁾などの名称で発表された。これらの概念を統一してメタボリック・シンドロームという名称が提案され、1999年にはWHO (世界保健機関) の診断基準が発表された。メタボリック・シンドロームは日本人の死因の第1位を占める心血管疾患 (心筋梗塞, 脳梗塞など) の主要な原因になっていると考えられているが、本邦では2005年にメタボリック・シンドロームの診断基準²⁵⁾が発表され、日本人の有病者が約940万人、予備軍が約1,020万人存在するとの統計が発表されたこともあり、医療者のみならず一般人口にも大きな衝撃を与えたことは記憶に新しい。

Mental disorders and metabolic syndrome.

*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]

Junzo Watanabe, Yutaro Suzuki, Kazushi Sawamura, Takuro Sugai, Naoki Fukui, Shin Ono, Toshiyuki Someya : Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences. 757, Asahimachidori-ichibancho, Niigata, 951-8510, Japan.

表1 統合失調症患者におけるメタボリック・シンドロームの有病率

報告者	報告年	調査国	対象者数	平均年齢	メタボリック・シンドローム の頻度	備考
Heiskanen ら ¹⁶⁾	2003	フィンランド	35	44歳	37%	
McEvoy ら ²⁴⁾	2005	アメリカ合衆国	689	40歳	41%	
Saari ら ³⁷⁾	2005	フィンランド	31	31歳のみ	19%	
Meyer ら ²⁸⁾	2006	アメリカ合衆国	80	49歳	51%	男性のみ
Hägg ら ¹⁵⁾	2006	スウェーデン	269	46歳	35%	

精神科領域においては、以前より統合失調症患者において高頻度に肥満を認めていた²¹⁾ことや、統合失調症患者では、心血管疾患による死亡率が一般人口に比べ高かった¹²⁾ことが報告されてきた。また、特に新規抗精神病薬服用患者においてIGTの出現頻度が高いことが報告されている⁵⁾ことから、内科領域以上にメタボリック・シンドロームへの関心が高まったといっても過言ではない。精神疾患患者におけるメタボリック・シンドロームを理解するためには、精神疾患そのものがメタボリック・シンドロームの発症に与える影響と、向精神薬がメタボリック・シンドロームの発症に与える影響について考察する必要がある。本章では、精神科領域の主要な疾患である統合失調症とうつ病を取り上げ、精神疾患そのものがメタボリック・シンドロームの発症に与える影響を考察する。

II. 精神疾患とメタボリック・シンドローム関連因子

統合失調症患者の死因の60%以上は心血管疾患のような病死であると考えられているが、統合失調症患者において病死による死亡率は一般人口の約2倍で、特に心血管疾患による死亡率は、一般人口の1.9倍に上る⁶⁾。また、うつ病患者が将来冠動脈疾患を発症するリスクはうつ病ではない人の1.5倍から2倍に上ることが、いくつかの研究によって報告されている。Penninx ら³²⁾は、冠動脈疾患を持たない2,397人を対象に4年間にわたって追跡調査を行い、うつ病と診断されていた患者はうつ病と診断されていなかった患者に比べて、心臓疾患で死亡する危険性が3.9倍高かったと報

告している。

一方、統合失調症患者では一般人口に比べ、メタボリック・シンドロームの有病率が高いとの報告があり(表1)、メタボリック・シンドロームの有病率の高さが統合失調症患者で心血管疾患による死亡率が高い原因の1つになっていることが示唆される。しかし、大規模で統合失調症とメタボリック・シンドロームとの関係を直接調査した研究は少ない。また、うつ病に関しては、メタボリック・シンドロームとの直接的な関係を調査した報告はほとんどない。

したがって本章では、内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性など、メタボリック・シンドロームを構成する因子や、それらに関連する因子と精神疾患との関係を概説することにより、メタボリック・シンドロームと精神疾患との関係を考察することとする。

1. 精神疾患と内臓脂肪蓄積

以前より、統合失調症は肥満を誘発すると報告されており^{1,8,19)}、一方で肥満によって誘発される疾患の原因は、皮下脂肪ではなく内臓脂肪の増加が原因であると考えられている³⁶⁾。Thacore ら³⁹⁾は、統合失調症患者15人の内臓脂肪と、年齢、運動量、食事量、喫煙、アルコール摂取を一致させた統合失調症でない対照者の内臓脂肪とを、腹部CTを用いて比較した。統合失調症患者のうち7人は抗精神病薬の服用歴がなかった。他の8人は抗精神病薬の影響を除外するため、経口薬は6週間以上休薬し、筋肉内投与薬は6ヵ月以上休薬した。この結果、統合失調症群では平均 body mass index (BMI) が 26.7kg/m^2 と対照群 (22.8kg/m^2) に比べて高値であり、さらに統合失調症群

の腹腔内脂肪面積は対照群の3.4倍であった(13232.0mm²対3879.9mm²)。また、Enziら¹¹⁾によれば、BMI 26kg/m²以上の健常者で腹腔内脂肪面積は平均4,650mm²であったことから、統合失調症患者における内臓脂肪の増加は、単に体重が増加したことによる“mass effect”によるものだけではないと結論付けている。

2. 精神疾患と糖尿病・インスリン抵抗性

Subramaniamら³⁰⁾はシンガポールで、糖尿病、IGTの既往がなく、新規抗精神病薬の服用歴がない194人の統合失調症の入院患者に経口グルコース負荷試験(OGTT)を施行しところ、糖尿病の診断基準を満たした患者が16%、IGTの診断基準を満たした患者が30.9%存在したと報告している。また、糖尿病もしくはIGTを有する群と有さない群との間で、体重の違いは見出せなかったと報告している。

Ryanら³⁵⁾は、空腹時血糖、インスリン、コルチゾールに関して、初回発症で未治療の統合失調症の入院患者26人と、年齢、人種、運動、食事、喫煙習慣、アルコール摂取を一致させた統合失調症でない対照群とを比較調査した。空腹時血糖異常(impaired fasting glucose:以下IFG)を満たす割合は、対照群では0%であったが、統合失調症群では15%であったと報告している。さらに、統合失調症群は対照群に比べて、空腹時血糖(95.8mg/dl対88.2mg/dl)、インスリン値(9.8μu/ml対7.7μu/ml)、コルチゾール(499.4nmol/l対303.2nmol/l)、インスリン抵抗性(HOMA-IR:空腹時血糖値(mg/dl)×空腹時血中インスリン濃度(μu/ml)/405)(2.3対1.7)が有意に高値であったと報告している。一方、ヨーロッパで一般人口を対象に行った研究ではIFGの頻度は8.5%であり¹⁴⁾、統合失調症群では一般人口よりIFGの頻度が高いことが示唆された。

また糖尿病ではないうつ病患者で、インスリン抵抗性に与えるうつ病の影響を明らかにする様々な研究が行われてきた。うつ病患者ではグルコース利用率低下が健常者に比べ高頻度に認められた^{29,31)}。また、うつ病の発症期間中認められたグルコース利用率の低下とインスリン抵抗性は、う

つ病の改善に伴って正常化した。抗うつ薬による治療でうつ病が改善しない患者では、グルコース利用率の改善は認められなかった^{29,31)}。この結果は、インスリン感受性が、抗うつ薬によって改善したというよりはむしろ、うつ病の寛解によって改善したことを示唆している。また、身体の活動性や体重を一致させた後にうつ病とインスリン抵抗性との間に有意な関連が示されたことから、急性期のうつ病の期間のインスリン抵抗性は、身体活動の低下とは無関係に発症しているとの報告もある⁴¹⁾。

3. 精神疾患における視床下部-下垂体-副腎系の異常とメタボリック・シンドローム

視床下部-下垂体-副腎系(hypothalamic-pituitary-adrenal axis:以下HPA axis)の異常によってコルチゾールの過剰分泌が起こるCushing症候群では中心性肥満を来すことが知られている⁴¹⁾。Wardら⁴³⁾は南アジア人509人を対象として研究を行い、同一BMIの対象群内で午前9時の血中コルチゾール濃度が高いほど血圧、空腹時血糖、インスリン抵抗性(HOMA-IR)、中性脂肪が高値を示し、BMIが高くなるとさらにこれらの値が高値を示すことを報告し、HPA axisの活性化がメタボリック・シンドロームの構成因子に関係していることを示唆した。

統合失調症患者では、HPA axisに異常を認めることが報告されている。Lammersら²⁰⁾は、24人の統合失調症患者群と、同数の統合失調症でない対照群とにDEX-CRH(dexamethasone/corticotropin-releasing hormone)負荷試験を行い、統合失調症患者群では対照群に比べて、dexamethasone負荷によってadrenocorticotrophic hormone(ACTH)とコルチゾールは抑制されにくく、CRH負荷によるコルチゾールの分泌増加が有意に大きいことが示され、統合失調症患者ではHPA axisの調節障害が起きていることが示唆された。Walderら⁴²⁾は、統合失調症患者18人の唾液中コルチゾール濃度と精神症状との関係を調査し、1日に3回測定したコルチゾール濃度の平均値とthe Schedule for Assessment of Positive Symptom(SAPS)で評価した陽性症状との間に

正の相関があり、コルチゾールの増加率と陽性症状との間にも正の相関があったと報告している。Ryanら³⁴⁾は、未治療で初発の統合失調症患者群と、年齢と性別を一致させた統合失調症でない対照群との間でACTH, arginine vasopressin (AVP), コルチゾールの濃度を比較している。統合失調症群は対照群に比べ、ACTHとコルチゾールが有意に高濃度を示し、AVPは有意に低濃度を示した。彼らは、AVPが低値を示したのは高コルチゾール血症によるネガティブフィードバックの結果ではないかと推測している。

一方、HPA axisの活性異常がうつ病の患者に認められるとの報告も存在する。薬物治療を受けていないうつ病患者群とうつ病でない対照群とを比較したところ、うつ病患者群で脳脊髄液中の副腎皮質刺激ホルモン放出因子(corticotropin-releasing factor: 以下CRF)が高濃度を示したとの報告³⁰⁾がある。また、Holsboer-Trachslerら¹⁷⁾は、14人のうつ病患者群と13人のうつ病でない対照群とでDEX-CRH負荷試験を行い、うつ病患者群では対照群に比べて、dexamethasone負荷によってコルチゾールは抑制されにくく、CRH負荷によるコルチゾールの分泌増加が有意に大きいことを示し、うつ病患者でHPA axisの調節障害が存在することを示唆した。さらに他の研究で、うつ症状が6ヵ月以内に再発した群では初回治療後の脳脊髄液中のCRF濃度が治療前に比べ増加する傾向が認められていた一方で、うつ症状の寛解が6ヵ月以上持続した群では初回治療後の脳脊髄液中のCRF濃度が治療前に比べ有意に低下していたことから、うつ病の寛解がHPA axisの正常化と関連していることが示唆されている⁹⁾。

以上のことから、精神疾患におけるHPA axisの調節障害が、メタボリック・シンドロームの発症に影響を及ぼしているのかもしれない。

4. 精神疾患における交感神経系の異常とメタボリック・シンドローム

交感神経系の活性化は動脈硬化性病変の進展を引き起こし、心血管系疾患の増悪に影響を与え、冠動脈閉塞のような急性疾患を引き起こすと考えられている²⁾。また、交感神経系の活性化は、脂

質代謝異常や、高血圧、血小板活性化、心拍数異常の増悪に関係しているとの報告もある¹³⁾。

Veithら⁴⁰⁾は、³H-ノルアドレナリンアイソトープを静注し測定することによって、うつ病患者群とうつ病でない対照群との間でノルアドレナリン分泌を比較する研究を行った。血漿中のノルアドレナリン出現率はうつ病患者群で対照群に比べ32%多かったと報告し、うつ病患者で交感神経系の活動性の増加が示唆されたと結論付けている。

5. 精神疾患とメタボリック・シンドロームとの間の遺伝学的関与

精神疾患とメタボリック・シンドロームの構成因子との間に遺伝学的な関与があることを示唆する報告も少数ではあるが存在する。

Mukherjeeら²⁸⁾は、IGTでない統合失調症患者70人のうち、13人(19%)が2型糖尿病の父または母を持ち、22人(31%)が両親または祖父母の中の誰かに2型糖尿病患者を持っていたと報告し、統合失調症と糖尿病との間に共通の遺伝学的背景が存在することを示唆した。

Chibaら⁹⁾は、うつ病とインスリン抵抗性との遺伝学的な相互関係を調べるために、同一染色体上で近接して存在するチロシン水酸化酵素(tyrosine hydroxylase: 以下TH)遺伝子とインスリン遺伝子に着目した。THはノルアドレナリン合成やドパミン合成の速度を制限する酵素で精神疾患の病態生理学への関与が示唆されており、インスリン遺伝子はインスリンに関係する疾患に関与しているといわれている。この研究では、うつ病と関連したTH遺伝子多型およびインスリン抵抗性と関連したインスリン遺伝子多型をそれぞれ同定し、さらに、その両多型が強い連鎖不平衡の関係にあることを示し、うつ病とインスリン抵抗性との間の関連を遺伝子レベルで明らかにした。

6. 精神疾患と生活習慣

Brownら⁷⁾が、イギリスで統合失調症患者102人の生活習慣について調査を行ったところ、食事内容に関しては、統合失調症患者は、一般人口に比べて脂肪の摂取量が多く食物繊維の摂取量が少なかった。運動量に関しては、統合失調症患者は

一般人口に比べ余暇での運動が少なかった。また、統合失調症患者群は就業していない割合が高いことから、仕事での運動量も少ないと考えられ、日常生活におけるすべての運動量は一般人口に比べさらに少ないと考えられた。また、うつ病患者では身体の活動性に関わる機能が障害されることが以前より報告されている^{3,27)}。

身体活動性の低下や寝たきりの生活習慣はインスリン抵抗性を増悪させることが知られている²⁹⁾。身体の非活動性はインスリン抵抗性と統合失調症あるいはうつ病の両者の一般的な因子であるから、インスリン抵抗性に及ぼす統合失調症またはうつ病の影響は、身体活動性の低下がその原因となっているのかもしれない。

Ⅲ. ま と め

統合失調症患者やうつ病患者は一般人口と比較して、メタボリック・シンドローム発症のリスクが高いと考えられる。その原因としては、本稿で述べたように、統合失調症やうつ病に罹患したことによって起こる生活習慣の変化、精神疾患とメタボリック・シンドローム構成因子との間の共通の遺伝学的背景あるいは内分泌学的変化などの要因が、単独あるいは複合して関与しているであろう。以上を踏まえ、精神疾患を有する患者の診療にあたっては、メタボリック・シンドロームの予防、発見、早期介入へのより一層の配慮が必要である。

文 献

- 1) Allison, D. B., Fontaine, K. R., Heo, M. et al. : The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 60 : 215-220, 1999.
- 2) Anfossi, G., Trovati, M. : Role of catecholamines in platelet function : pathophysiological and clinical significance. *Eur. J. Clin. Invest.*, 26 : 353-370, 1996.
- 3) Babyak, M., Blumenthal, J. A., Herman, S. et al. : Exercise treatment for major depression : maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom. Med.*, 62 : 633-638, 2000.
- 4) Banki, C. M., Karmacsi, L., Bissette, G. et al. : CSF corticotropin-releasing hormone and somatostatin in major depression : response to antidepressant treatment and relapse. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2 : 107-113, 1992.
- 5) Bergman, R. N., Ader, M. : Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J. Clin. Psychiatry*, 66 : 504-514, 2005.
- 6) Brown, S., Inskip, H., Barraclough, B. : Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*, 177 : 212-217, 2000.
- 7) Brown, S., Birtwistle, J., Roe, L. et al. : The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol. Med.*, 29 : 697-701, 1999.
- 8) Brugha, T. S., Wing, J. K., Smith, B. L. : Physical health of the long-term mentally ill in the community : is there unmet need? *Br. J. Psychiatry*, 155 : 777-781, 1989.
- 9) Chiba, M., Suzuki, S., Hinokio, Y. et al. : Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder. *Metabolism*, 49 : 1145-1149, 2000.
- 10) DeFronzo, R. A., Ferannini, E. : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14 : 173-194, 1991.
- 11) Enzi, G., Gasparo, M., Biondetti, P. R. et al. : Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age and overweight, evaluated by computed tomography. *Am. J. Clin. Nutr.*, 44 : 739-746, 1986.
- 12) Goff, D. C., Cather, C., Evins, A. E. et al. : Medical morbidity and mortality in schizophrenia : guidelines for psychiatrists. *J. Clin. Psychiatry*, 66 : 183-194 ; quiz 147, 273-274, 2005.
- 13) Golden, R. N., Markey, S. P., Risby, E. D. et al. : Antidepressants reduce whole body norepinephrine turnover while enhancing 6-hydroxymelatonin output. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45 : 150-154, 1988.
- 14) Gourdy, P., Ruidavets, J. B., Ferrieres, J. et al. : Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in the middle-aged population of three French regions-the MONICA study 1995-97. *Diabetes Metab.*, 27 : 347-358, 2001.
- 15) Hagg, S., Lindblom, Y., Mjorndal, T. et al. : High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia.

- Int. Clin. Psychopharmacol., 21 : 93-98, 2006.
- 16) Heiskanen, T., Niskanen, L., Lyytikäinen, R. et al. : Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 64 : 575-579, 2003.
 - 17) Holsboer-Trachsler, E., Stohler, R., Hatzinger, M. : Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry Res.*, 38 : 163-171, 1991.
 - 18) Kaplan, N. M. : The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hyperglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.*, 149 : 1514-1520, 1989.
 - 19) Kendrick, T. : Cardiovascular and respiratory risk factors and symptoms among general practice patients with long-term mental illness. *Br. J. Psychiatry*, 169 : 733-739, 1996.
 - 20) Lammers, C. H., Garcia-Borreguero, D., Schmider, J. et al. : Combined dexamethasone / corticotropin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls : II. *Biol. Psychiatry*, 38 : 803-807, 1995.
 - 21) Marder, S. R., Essock, S. M., Miller, A. L. et al. : Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 161 : 1334-1349, 2004.
 - 22) Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Nakamura, T. : Molecular mechanism of metabolic syndrome X : contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann. NY Acad. Sci.*, 892 : 146-154, 1999.
 - 23) Mayer-Davis, E. J., D'Agostino, R. Jr., Karter, A. J. et al. : Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity : the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*, 279 : 669-674, 1998.
 - 24) McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, D. C. et al. : Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia : baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.*, 80 : 19-32, 2005.
 - 25) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌*, 94 : 794-809, 2005.
 - 26) Meyer, J., Loh, C., Leckband, S. G. et al. : Prevalence of the metabolic syndrome in veterans with schizophrenia. *J. Psychiatr. Pract.*, 12 : 5-10, 2006.
 - 27) Moore, K. A., Babyak, M. A., Wood, C. E. et al. : The association between physical activity and depression in older depressed adults. *J. Aging Phys. Act.*, 7 : 55-61, 1999.
 - 28) Mukherjee, S., Schnur, D. B., Reddy, R. : Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet*, 1 : 495, 1989.
 - 29) Nathan, R., Sachar, E. J., Asnis, G. M. et al. : Relative insulin insensitivity and cortisol secretion in depressed patients. *Psychiatry Res.*, 4 : 291-300, 1981.
 - 30) Nemeroff, C. B., Widerlov, E., Bissette, G. et al. : Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, 226 : 1342-1344, 1984.
 - 31) Okamura, F., Tashiro, A., Utumi, A. et al. : Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression : minimal model analysis. *Metabolism*, 49 : 1255-1260, 2000.
 - 32) Penninx, B. W., Beekman, A. T., Honig, A. et al. : Depression and cardiac mortality : results from a community-based longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 : 221-227, 2001.
 - 33) Reaven, G. M. : Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37 : 1595-1607, 1988.
 - 34) Ryan, M. C., Sharifi, N., Condren, R. et al. : Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 29 : 1065-1070, 2004.
 - 35) Ryan, M. C., Collins, P., Thakore, J. H. : Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 284-289, 2003.
 - 36) Ryan, M. C., Thakore, J. H. : Physical consequences of schizophrenia and its treatment : the metabolic syndrome. *Life Sci.*, 71 : 239-257, 2002.
 - 37) Saari, K. M., Lindeman, S. M., Villo, K. M. et al. : A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia : The Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J. Clin. Psychiatry*, 66 : 559-563, 2005.
 - 38) Subramaniam, M., Chong, S. A., Pek, E. : Diabetes mellitus and glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*, 48 : 345-

- 347, 2003.
- 39) Thakore, J. H., Mann, J. N., Vlahos, I. et al. : Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 26 : 137-141, 2002.
- 40) Veith, R. C., Lewis, N., Linares, O. A. et al. : Sympathetic nervous system activity in major depression : basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 51 : 411-422, 1994.
- 41) Wajchenberg, B. L., Bosco, A., Marone, M. M. et al. : Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80 : 2791-2794, 1995.
- 42) Walder, D. J., Walker, E. F., Lewine, R. J. : Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 48 : 1121-1132, 2000.
- 43) Ward, A. M., Fall, C. H., Stein, C. E. et al. : Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 58 : 500-505, 2003.
- 44) Winokur, A., Maislin, G., Phillips, J. L. et al. : Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am. J. Psychiatry*, 145 : 325-330, 1988.

■ 会 告 ■

第31回日本自殺予防学会総会大会

日時：2007年4月23日（月）・24日（火）

会場：川崎市産業振興会館

大会長：張 賢徳（帝京大学医学部附属溝口病院精神科）

特別講演：

1日目 13：30～14：30

「地域で取り組むべき自殺対策」大野裕（慶應義塾大学保健管理センター教授）

2日目 11：00～12：00

「Suicide Prevention Strategies（仮）」John Mann（アメリカコロンビア大学医学部精神科教授）

市民公開講座：

2日目 15：00～17：00

「優しい心が一番大切だよ」小森美登里（NPO 法人ジェントルハートプロジェクト理事）

1日目、2日目とも一般演題発表，シンポジウムがあります（詳細未定）。

日本自殺予防学会 HP <http://www.jspa.jp/>

第31回日本自殺予防学会総会大会 HP <http://www.secretariat.ne.jp/jspace31/>

大会事務局

〒213-8507 神奈川県川崎市高津区溝口3-8-3

帝京大学医学部附属溝口病院精神神経科内

TEL：044-844-3333 FAX：044-844-3313

E-mail：jspace31@med.teikyo-u.ac.jp

特集：第28回日本生物学的精神医学会シンポジウム(1)

27-33

シンポジウム：うつ病慢性化・難治化神経機構

選択的セロトニン再取り込み阻害薬の治療反応性
および副作用出現の予測に関する分子薬理遺伝学的研究

小野 信*, 鈴木 雄太郎*, 染矢 俊幸*

Key words : fluvoxamine, pharmacokinetics, pharmacodynamics, cytochrome P450, serotonin transporter, serotonin receptor

1. はじめに

うつ病の難治化は、治療上大きな問題である。Paykelらは、残遺症状を放置することが社会復帰を遅らせ再燃リスクが増大し、寛解せず残遺症状を持つ患者の76%が早期に再燃すると報告している¹⁶⁾。一方、抗うつ薬治療開始後1ヵ月までに約28%の患者が自己判断で内服を中止、44%が3ヵ月以内に中止していたという報告¹²⁾や抗うつ薬治療開始後、自殺のリスクは最初の1ヵ月以内、特に9日以内に増大するという報告がある⁷⁾。こうしたことから、うつ病の初期治療および第一選択薬の効果を最大化することが難治化を防ぐことにつながると考えられる。こうした点を踏まえて、我々はうつ病治療の第一選択薬であるfluvoxamine (FLV) について、分子薬理遺伝学的手法を用いて治療反応性や副作用の出現を予測する因子について検討したのでここで紹介する。

2. 薬物動態学的因子

1. cytochrome P450 (CYP)

Paroxetine (PRX) の代謝には少なくとも二つの経路が関与しており、一つはCYP2D6の関与する飽和型の代謝経路であり、もう一つはCYP2D6以外の代謝経路であるとされている。Yoonらは、CYP2D6遺伝子多型がPRX血中濃度を上昇させたと報告している³⁰⁾。当施設において、PRX血中濃度とCYP2D6遺伝子型との関係を検討したところ、PRX10mg/day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中濃度が高いという結果を得た²¹⁾。しかし、PRX20mg/day以上内服時にはCYP2D6遺伝子型はPRX血中濃度に影響を与えておらず、この現象にはCYP2D6活性の飽和が関与していると考えられた。

FLV50mgを単回投与したところ、CYP2D6の代謝活性が低い群でFLV血中濃度が有意に高いことから、FLV代謝にはCYP2D6が関与することが示唆されている^{1, 24)}。同様に、FLV50mg単

Prediction of Clinical Response to SSRIs: A Study of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Factors

*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番地〕Shin Ono, Yutaro Suzuki, Toshiyuki Someya : Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 757, Asahimachidori-ichibancho, Niigata, 951-8510, Japan

【小野 信 E-mail : onoshin@med.niigata-u.ac.jp】

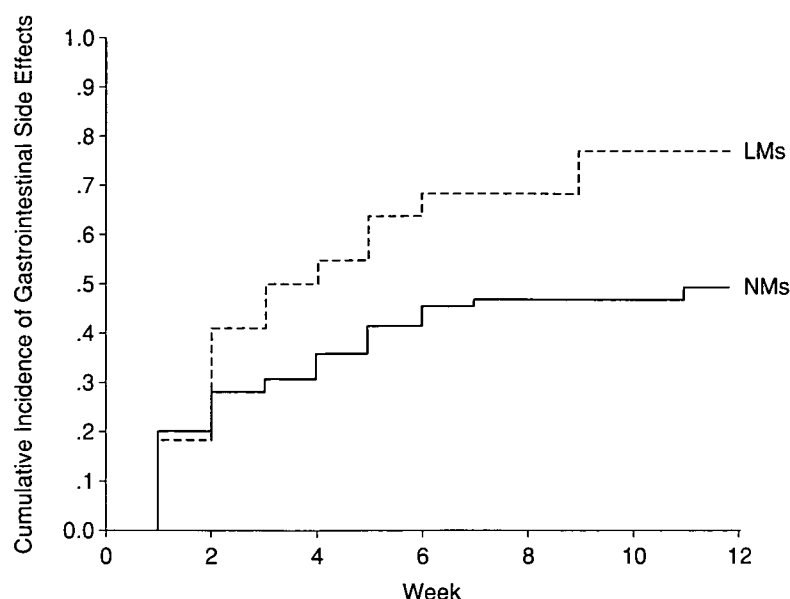


図1 CYP2D6 遺伝子多型による FLV の消化器系副作用 (文献 27 から改変引用)

回投与を行ったところ、喫煙者では非喫煙者に比べて FLV 血中濃度が有意に低くなることも報告されており²³⁾、喫煙により CYP1A2 が誘導されることから FLV 代謝に CYP1A2 が関与していることも示唆されている。一方で、FLV 200 mg/day を用いた研究では、CYP2D6 および喫煙は FLV 代謝に有意な影響を与えなかったと報告している⁵⁾。

当施設では、FLV 用量別に対象を分けて、CYP2D6 遺伝子多型および喫煙が FLV 代謝に与える影響を検討した。CYP2D6 遺伝子多型として、活性が正常な *1 と活性が低下する *10 および活性が消失する *5 を同定し、変異アレル 0 個群 (*1/*1)、変異アレル 1 個群 (*1/*5, *1/*10) および変異アレル 2 個群 (*5/*10, *10/*10) の三つの遺伝子型群に分類した。その結果、変異アレルを 1 個または 2 個有する群では、変異アレル 0 個群と比し、全用量において有意に FLV 血中濃度が上昇しており、特に 50mg/day および 100mg/day の低用量においてその傾向が強かった。また、喫煙の影響について 0～19 本/日の群と 20 本/日以上の群の 2 群に分け、それぞれ FLV 血中濃度に与える影響を検討したところ、20 本/日以上の群で 50mg/day と 100mg/day の低用量において

FLV 血中濃度は有意に低下していた。これらのことから CYP2D6 遺伝子多型と喫煙が FLV の薬物代謝に影響を与え、特に低用量においてその影響が強いことが示唆された。FLV はその用量が増加すると血中濃度が非線形性に増加することが知られているが、この現象については CYP2D6 活性の飽和現象が関与していると考えられている。また、喫煙によって誘導される CYP1A2 についても、caffeine や theophylline の血中濃度との関連を検討した研究において CYP1A2 活性の飽和現象が指摘されている^{2) 8)}。本研究において、高用量で喫煙の影響が減弱したことは、これらの飽和現象によるものと考えられた。また我々は、CYP2D6 遺伝子多型における FLV による消化器系副作用に関する検討を行った。CYP2D6 遺伝子型によって表現形を 2 群に分け、*1/*1, *1/*10 を low metabolizer (LM)、*10/*10, *1/*5, *5/*10 を normal metabolizer (NM) として分析した。FLV による消化器症状の出現について解析を行ったところ、LM は NM に比べて、消化器系副作用出現頻度が有意に高かった²⁷⁾ (図 1)。

2. 薬剤トランスポーター

multidrug resistant transporter P-glycopro-

tein/MDR1 は最もよく研究されている薬剤トランスポーターであり、P-glycoprotein は主に腸、肝、腎、そして脳に存在し、薬物の汲み出し能に関与している。MDR1 遺伝子のノックアウトマウスでは amitriptyline の血中濃度が上昇したという報告があり²⁹⁾、MDR1 が抗うつ薬の代謝に影響を与えることが示唆される。当施設では、P-glycoprotein をコードする multiple drug resistance 1 (MDR1) 遺伝子多型 (C3435T) と FLV 血中濃度との関係を用量別に検討した。その結果、200 mg/day 内服時で、T/T 型は C/C 型に比し有意に FLV 血中濃度が高かった。一方で、50, 100, 150mg/day 内服時では各遺伝子型で有意な FLV 血中濃度の違いを認めなかった。FLV 高用量では、代謝活性が飽和する CYP2D6 および CYP1A2 に代わり P-glycoprotein が FLV 血中濃度に影響を与える可能性が示唆された⁴⁾。しかし、FLV が P-glycoprotein の基質であることを示した報告はこれまでになく、今後の更なる研究が必要である。

3. 薬力学的因子

1. セロトニントランスポーター (5-HTT) 遺伝子

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の作用部位である 5-HTT に関する報告は多く、プロモーター領域における 5HTT-linked polymorphic region (5-HTTLPR) が特に注目されている。5-HTTLPR は、20 ~ 23bp の繰り返しを 14 回もつ short type (S 型) と 16 回もつ long type (L 型) が存在するとされている。Smeraldi らはうつ病患者を対象とした研究で 5-HTTLPR の L 型が FLV に対する良好な反応性と関係していたと報告した²²⁾。同じ SSRI である PRX についても、L 型が良好な治療反応性と関係していたと報告された³³⁾。一方、韓国人を対象にした研究では、S/S 型を有する群で有意に PRX の効果が優れていたとの報告があり¹¹⁾、我が国でも S 型を有する個体で FLV の効果が良好であったと報告されている³¹⁾。欧米と逆の結果になり注目を集めたが、アジア人種を対象としたその後の研究では見解が一定していない^{9, 32)}。当施設での検討では、抗うつ効果の寛解、また改善の予測因子でもなかった。5-

HTTLPR は、最近、14 回、16 回の繰り返し以外にも、15, 19, 20, 22 回などの多型が存在することが報告されており¹⁵⁾、さらに L 型と S 型の間でも 5-HTT の発現に差を認めなかったという報告もあるため¹⁹⁾、5-HTTLPR が 5-HTT の発現に与える影響について今後さらに検討が必要である。5-HTT の second intron における VNTR は、16 ~ 17bp の繰り返しが 9 回 (STin2.9)、10 回 (STin2.10)、12 回 (STin2.12) のアレルが存在する。韓国の研究では、STin2.12 型をホモで有している大うつ病患者は、FLV または PRX に良好な反応が得られたと報告している¹¹⁾。しかし日本人を対象とした研究では、VNTR 多型と FLV の反応性との関連は認められないと報告されており⁶⁾、一定した結論に至っていない。5-HTT と抗うつ薬副作用予測因子に関して、Takahashi らは 5-HTTLPR および 5-HTT-VNTR と FLV による嘔気出現の関連を検討しているが、有意な関連は認めなかったと報告している²⁸⁾。一方、Perlis らは 5-HTTLPR と FLV による不眠と焦燥感の発現の関連を調べ、S 型が不眠と焦燥のリスクファクターとなると報告している¹⁷⁾。

2. 5-HT_{2A} 受容体遺伝子

Minov らは、うつ病治療の反応性と 5-HT_{2A} 102T/C 多型の関係を調べたが、C アレルを有する遺伝子型が T/T 型よりもうつ病治療の反応が良好であったと報告している¹³⁾。日本人を対象とした Sato らの研究では、102T/C 多型とほぼ完全な連鎖不平衡の関係にある -1438A/G 多型が FLV の治療反応性に与える影響を検討したが、有意な相関は認めなかったと報告している²⁰⁾。一方、最近の Kato らの報告では、-1438A/G 多型の G/G 型と FLV および PRX の良好な治療反応性との関連を報告しており⁹⁾、一定の見解は得られていない。5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型と抗うつ薬の副作用については、Murphy らが 102T/C 多型と PRX の副作用との関連について検討しているが、C アレルを有する群で副作用による治療の中断が有意に多かったと報告している¹⁴⁾。当施設では、-1438A/G 多型が FLV による消化器系副作用の出現に与える影響を調べた。その結果、A/G,

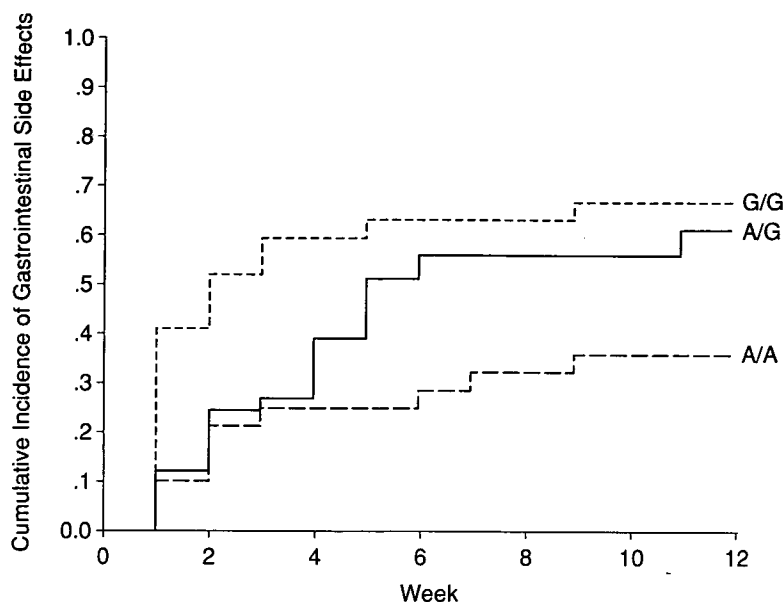


図2 5-HT_{2A}-1438A/G 遺伝子多型と FLV の消化器系副作用 (文献 27 から改変引用)

G/G 遺伝子型は A/A 型に比べてそれぞれ 2.17, 2.93 倍消化器系副作用の出現頻度が高かった (図 2)²⁷⁾。一方前述の Kato らは, -1438 A/G 多型の G/G 型が PRX 誘発性の吐気との関連を報告している⁹⁾。

3. 5-HT_{1A} 受容体遺伝子

近年, シナプス細胞体における 5-HT_{1A} 自己受容体が SSRI の治療効果発現の遅れと関係している可能性や³⁾, pindolol などの 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストの併用により SSRI の臨床効果発現が早まる可能性が示唆されている¹⁸⁾。当施設では, 5-HT_{1A} 受容体遺伝子の Gly272Asp 多型と FLV の臨床効果について検討した。2 週ごとの HAM-D 改善の仕方と遺伝子型との関係を検討したところ, 遺伝子型と HAM-D 改善の仕方に有意な交互作用を認め ($p=0.043$), 治療開始 2 週目, 6 週目, 12 週目において Gly/Asp または Asp/Asp 多型を持つ群では Gly/Gly 群と比べて HAM-D 改善率が有意に高かった²⁶⁾ (図 3)。5-HT_{1A} 受容体遺伝子 Gly272Asp 多型が FLV の初期抗うつ効果を予測する因子となる可能性が示唆され, さらにこの多型は FLV への最終的な反応性を予測する因子でもあった。このことは Gly272Asp 多型が 5-HT_{1A}

受容体機能に影響を与え, その結果 FLV に対する初期治療反応性が変化したと考えられる。しかしこの多型は日本人サンプルで同定された変異であり¹⁰⁾, 人種差やその機能についての詳細は明らかになっていない。

4. 5-HT₃ 受容体遺伝子

5-HT₃ 受容体には 3A および 3B の二つのサブタイプがある。主に自律神経系, 腸神経系, 感覚神経系に局在し, 疼痛感覚や消化管運動の制御, または神経の脱分極を促進することで嘔吐誘発に関連している。また, 延髄の chemoreceptor trigger zone (CTZ) にも存在し, 嘔吐反射に関連しているといわれている。抗がん剤による吐気に 5-HT₃ 受容体アンタゴニストが有効であることから, 当施設では PRX による吐気と 5-HT_{3A} および 5-HT_{3B} 受容体遺伝子多型との関連を調べた。PRX 内服中の患者 78 名を対象に 5-HT 受容体遺伝子多型と吐気に検討を加えたところ, 5-HT_{3B} 受容体遺伝子の Tyr129Ser 多型において, Try アレルを有する群で有意に吐気の出現頻度が高いという結果を得た²⁵⁾。

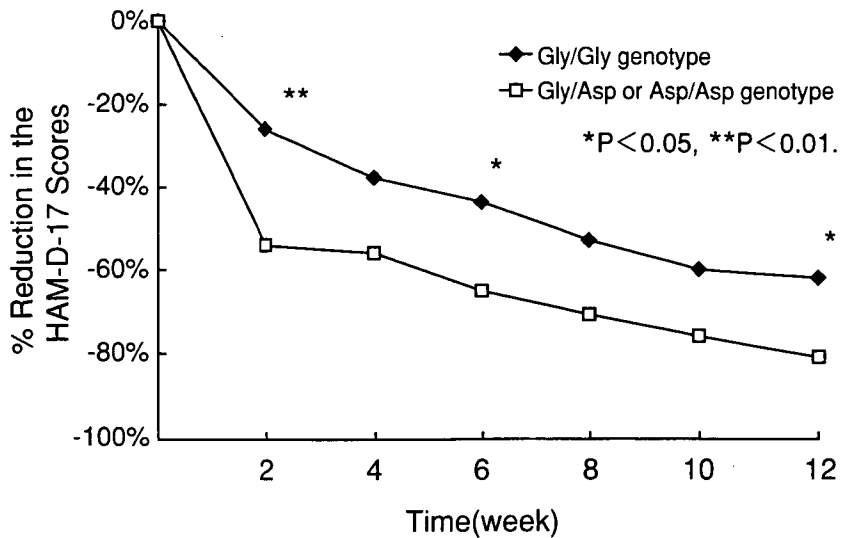


図3 5-HT_{1A}受容体遺伝子多型と臨床効果 (文献26より改変引用)

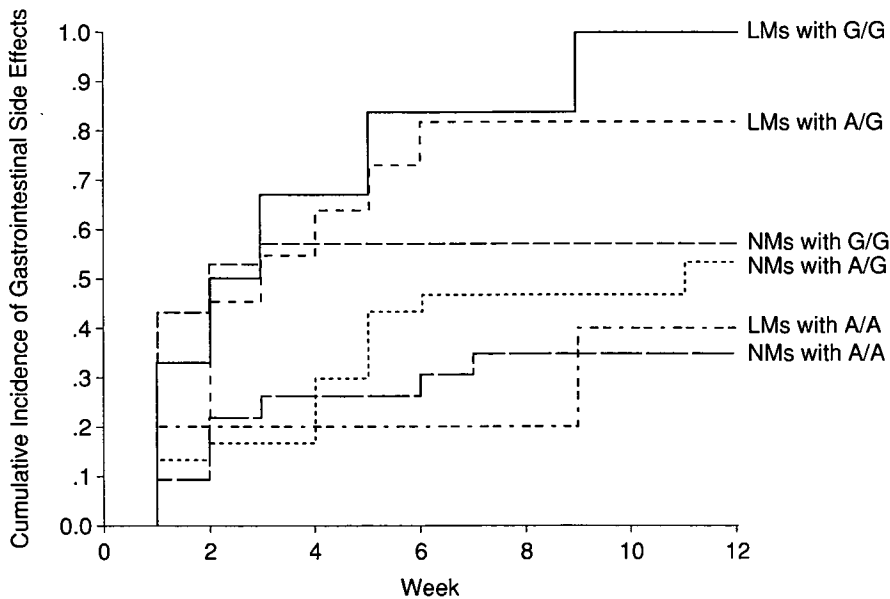


図4 5-HT_{2A}-1438A/G遺伝子型とCYP2D6遺伝子型を組み合わせたFLVの消化器系副作用 (文献27から改変引用)

4. 薬物動態学的因子と薬力学的因子による臨床効果予測

FLVによる消化器系副作用に関してCYP2D6遺伝子型と5-HT_{2A}受容体-1438A/G遺伝子型とを組み合わせて分析したところ、LMでA/Gまた

はG/G遺伝子型を持つ個体の副作用出現リスクは、NMでA/A遺伝子型を持つ個体に比べてそれぞれ4.15, 4.24倍であった²⁷⁾。したがって、薬力学的因子である-1438A/G多型と薬物動態学的因子であるCYP2D6遺伝子型を同時に解析したほうが、単独よりも副作用の強い予測因子になると考えられた(図4)。CYP2D6の代謝低下群で5-

HT_{2A} 受容体 A-1438G 遺伝子多型の G アレルを持つ個体 17 名では、その内 15 名 (88.2%) に消化器系副作用が出現しており、実際の臨床上、こうした個体に対しては SSRI 以外の抗うつ薬を選択するか、慎重な用量設定を行う必要があると考えられる。

5. おわりに

我々は、うつ病の初期治療を最大化することが難治化の防止につながると考え、SSRI の薬物反応性、薬物作用部位である各種受容体と薬物代謝関連遺伝子とそれらの遺伝的要因を予測しようとする薬理ゲノミクス (pharmacogenomics) 研究について、当施設の結果も交えて概説した。現在のところ、各種遺伝子多型と治療反応性または副作用の発現の関係について追認されたものは決して多くないが、将来はこうした遺伝情報の活用によって、個別化 (テーラーメイド) 薬物療法が可能になると考えられ、さらなる詳細な検討が望まれている。

文 献

- 1) Carrillo JA, Dahl ML, Svensson JO, et al (1996) Disposition of fluvoxamine in humans is determined by the polymorphic CYP2D6 and also by the CYP1A2 activity. *Clin Pharmacol Ther*, 60 : 183-190.
- 2) Dahlqvist R, Billing B, Miners JO, et al (1984) Nonlinear metabolic disposition of theophylline. *Ther Drug Monit*, 6 (3) : 290-297.
- 3) Dawson LA, Nguyen HQ, Smith DL, et al (2002) Effect of chronic fluoxetine and WAY-100635 treatment on serotonergic neurotransmission in the frontal cortex. *J Psychopharmacol*, 16 : 145-152.
- 4) Fukui N, Suzuki Y, Sawamura K, et al. Dose-dependent effects of the 3435 C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit*, (In press)
- 5) Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, et al (2003) Effects of the CYP2D6 genotype and cigarette smoking on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamine acid in Japanese depressed patients. *Ther Drug Monit*, 25 : 463-468.
- 6) Ito K, Yoshida K, Sato K, et al (2002) A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene dose not affect the antidepressant response to Fluvoxamine. *Psychiatry Res*, 111 : 235-239.
- 7) Jick H, Kaya JA, Jick SS (2004) Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*, 292 (3) : 338-343.
- 8) Kamimori GH, Lugo SI, Penetar DM, et al (1995) Dose-dependent caffeine pharmacokinetics during severe sleep deprivation in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther*, Mar ; 33 (3) : 182-186.
- 9) Kato M, Fukuda T, Wakeno M, et al (2006) Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients. *Neuropsychobiology*, 53 (4) : 186-195.
- 10) Kawanishi Y, Harada S, Tachikawa H, et al (1998) Novel mutations in the promoter and coding region of the human 5-HT1A receptor gene and association analysis in schizophrenia. *Am J Med Genet*, 81 (5) : 434-439.
- 11) Kim DK, Lim SW, Lee S, et al (2000) Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport*, 11 : 215-219.
- 12) Lin EH, Von Korff M, Katon W, et al (1995) The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care*, 33 (1) : 67-74.
- 13) Minov C, Baghai TC, Schule C, et al (2001) Serotonin-2A-receptor and - transporter polymorphisms : lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett*, 303 : 119-122.
- 14) Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, et al (2003) Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*, 160 : 1830-1835.
- 15) Nakamura M, Ueno S, Sano A, et al (2000) The human serotonin transporter gene linked

- polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Molecular Psychiatry*, 5 : 32-38.
- 16) Pakel ES, Ramana R, Cooper Z, et al (1995) Residual symptoms after partial remission : an important outcome in depression. *Psychol Med*, 25 (6) : 1171-1180.
 - 17) Pelis RH, Mischoulon D, Smoller JW, et al (2003) Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluvoxamine treatment. *Biol Psychiatry*, 54 : 879-883.
 - 18) Perez V, Gilaberte I, Faries D, et al (1997) Randomised, double-blind, placebo-control trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet*, 349 : 1594-1597.
 - 19) Sakai K, Nakamura M, Ueno S, et al (2002) The silencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions. *Neurosci Lett*, 327 (1) : 13-16.
 - 20) Sato K, Yoshida K, Takahashi H, et al (2002) Association between -1438G/A polymorphisms in the 5-HT (2A) receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 46 : 136-140.
 - 21) Sawamura K, Suzuki Y, Soyema T (2004) Effect of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol*, 60 : 553-557.
 - 22) Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, et al (1998) Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*, 3 : 508-511.
 - 23) Spigset O, Carlborg L, Hedenmalm K, et al (1995) Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 58 : 399-403.
 - 24) Spigset O, Granberg K, Hägg S, et al (1997) Relationship between fluvoxamine pharmacokinetics and CYP2D6/ CYP2C19 phenotype polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol*, 52 : 129-133.
 - 25) Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, et al (2006) The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine. *Pharmacogenomics J*, 6 (5) : 351-356.
 - 26) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T (2004) The effect of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients. *Pharmacogenomics J*, 4 : 283-286.
 - 27) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T (2006) Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and cytochrome P450 2D6 gene synergistically predict fluvoxamine-induced side effect in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 31 : 825-831.
 - 28) Takahashi H, Yoshida K, Ito K, et al (2002) No association between the serotonergic polymorphisms and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12 : 477-481.
 - 29) Uhr M, et al (2000) Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdrla P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology*, 22 (4) : 380-387.
 - 30) Yoon YR, Cha IJ, Shon JH, et al (2000) Relationship of paroxetine disposition to metoprolol metabolic ratio and CYP2D6*10 genotype of Korean subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 67 : 567-576.
 - 31) Yoshida K, Ito K, Sato K, et al (2002) Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26 : 383-386.
 - 32) Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, et al (2002) Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry*, 7 : 1115-1119.
 - 33) Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, et al (2000) Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol*, 20 : 105-107.

Olanzapine から aripiprazole への置換により メタボリックシンドロームと高プロラクチン血症が 改善した統合失調症の1例

湯川 尊行¹⁾ 渡部 雄一郎¹⁾ 小泉 暢大栄¹⁾ 染 矢 俊 幸^{1,2)}

抄録：Olanzapine (OLZ) は体重増加や糖脂質代謝異常といったメタボリックシンドローム (MS) につながる病態を惹き起こす危険性があり、血中プロラクチン (PRL) 濃度を有意に上昇させるという報告もなされている。このため OLZ によるこれらの有害事象には十分な注意を払う必要がある。今回我々は OLZ 投与中に MS を指摘され、aripiprazole (ARP) への置換により MS と高 PRL 血症が改善した51歳、女性の統合失調症の1例を経験した。ARP は MS や高 PRL 血症を惹起する可能性が低いことが二重盲検比較試験により確認されており、各種ガイドラインでもこれらの病態を有する場合、ARP の投与が推奨されている。ただし、ARP の投与時にも、定期的な体重測定、糖脂質代謝異常のモニタリング、生活指導が必要である。また、今後も ARP の特に長期安全性について症例を蓄積することが重要と思われる。

臨床精神薬理 10 : 1757-1762, 2007

Key words : schizophrenia, metabolic syndrome, hyperprolactinemia, olanzapine, aripiprazole

I. はじめに

メタボリックシンドローム (metabolic syndrome, MS) とは、内臓肥満に付随して、脂質代謝異常、血圧高値、高血糖などの心血管疾患の危険因子が一個人に集積した病態をいい¹⁷⁾、日本での診断基準は、内臓脂肪蓄積のマーカーとしてのウエスト周囲径 (男性85cm 以上、女性90cm 以上) を必須項目として、①中性脂肪高値 (150

mg/dl 以上) かつ/または HDL コレステロール低値 (40mg/dl 未満)、②高血圧 (収縮期血圧130 mmHg 以上かつ/または拡張期血圧85mmHg 以上)、③空腹時高血糖 (110mg/dl 以上) のうち2項目以上を満たすものと定義されている¹³⁾。統合失調症患者における MS の有病率は一般人口より高いことが複数報告されている^{10,18)}。そのなかでも大規模なものとしては、CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) 試験開始時の統合失調症患者1,460人および年齢、性、人種が1対1にマッチするよう第三次米国全国健康・栄養調査サンプルから無作為に選ばれた対照者における MS の有病率を NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III) 診断基準を用いて調べた McEvoy らの報告¹⁰⁾が挙げられる。この研究によれば、男性の MS 有病率は患者群で36.0%、対照群で19.7%、女性のそれは前者で51.6%、後者で25.1%と男女ともに患者群で有意に高く、診断、年齢、人種、BMI (body mass index) を要因と

2007年5月21日受理

A case of schizophrenia with metabolic syndrome and hyperprolactinemia improved by switching from olanzapine to aripiprazole.

1)新潟大学医歯学総合病院精神科

〔〒951-8520 新潟市中央区旭町通一番町754〕

Takayuki Yukawa, Yuichiro Watanabe, Masataka Koizumi, and Toshiyuki Someya : Department of Psychiatry, Niigata University Medical and Dental Hospital, Asahimachi-dori ichiban-cho 754, Chuo-ku, Niigata-shi, Niigata, 951-8520, Japan.

2)新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

Toshiyuki Someya : Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences.

したロジスティック回帰分析においても統合失調症であることは男女ともにMSに有意な影響を与えていた。また、一致した結果は得られていないものの、CTで評価した内臓脂肪面積やインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) が、未治療の初発エピソード患者群では年齢、性、BMIをマッチさせた対照群よりも有意に高かったとする報告^{3,20,21)}もあり、統合失調症であること自体がMSの危険因子である可能性が示唆されている。一方、近年薬物療法の主流となっている第二世代抗精神病薬 (second generation antipsychotics, SGA) は従来の抗精神病薬と比較し、錐体外路症状 (extrapyramidal symptom, EPS) などの有害事象は少ないものの、体重増加や糖・脂質代謝異常といったMSにつながる病態を惹き起こす危険性がある^{15,23,25)}。また、抗精神病薬による高プロラクチン (prolactin, PRL) 血症は、月経異常、性機能障害、乳がん、骨粗鬆症などを惹起するおそれがあり²⁴⁾、患者の生活の質 (quality of life, QOL) を大きく損なう可能性がある。これらのことから、統合失調症治療においてはMSや高PRL血症に十分な注意を払う必要がある。今回我々は、olanzapine (OLZ) 投与中にMSを指摘され、aripiprazole (ARP) への置換によりMSと高PRL血症が改善した統合失調症の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例 51歳、女性、統合失調症、鑑別不能型 (DSM-IV-TR)

現病歴：X-4年8月に幻覚・妄想状態となり、9月にA病院精神科を受診し統合失調症と診断された。Bromperidol 3 mg/日により陽性症状は消失したものの、陰性症状は持続した。X-3年11月頃から幻聴が再燃し同薬を6 mg/日に増量したところ、幻聴は消失したがEPSが出現した。OLZへの置換によりEPSは改善したものの体重が約10kg増加した。X-2年4月から perospirone (PER) 12mg/日に変更されたが、妄想が再燃し、6月にB病院精神科を初診した。Rispe-

ridone (RIS) 3 mg/日あるいはquetiapine (QTP) 500mg/日は無効で、8月に1回目の入院となった。OLZ 20mg/日により幻聴や被害妄想は消失し11月に退院した。なお、入院時のBMIは28.1 kg/m²で、退院時のそれは27.0kg/m²であった。

OLZ 20mg/日の継続により、体重は徐々に増加していった。X-1年4月頃から焦燥感が強まり、睡眠や服薬が不規則となり、8月に2回目の入院となった。入院時はBMI 33.5kg/m²、中性脂肪84mg/dl、拡張期血圧86mmHg、空腹時血糖103mg/dlであった。ウエスト周囲径やHDLコレステロールを計測していないことから、MSの診断基準を満たしていたかどうかは不明である。OLZ 20mg/日を継続の上、生活指導を行ったところ、中性脂肪、血圧、空腹時血糖には変化を認めなかったものの、BMIは28.1kg/m²まで低下し、11月に退院した。退院後すぐに生活は不規則になり、寝る前に食事を多く摂り、清涼飲料水を1日1~2リットル飲むようになった。X年春頃からは朝から飲酒するようになり、9月に3回目の入院となった。

入院時現症：表情は硬く変化に乏しく、会話は内容に乏しい。「特に理由はないのに、いらいらして、お酒を飲んでしまう」と述べ、焦燥感がうかがえる。「家事をしようとする、落ち着かなくなって、ほとんど家事ができない」「何もする気にならない、無理してテレビを見てもあまり面白くない」と述べ、意欲低下、感情鈍麻を認める。明らかな幻覚や妄想は認めない。簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) は21点であった。

入院後経過 (図1)：入院時は、ウエスト周囲径107cm、HDLコレステロール34mg/dl、空腹時血糖118mg/dlと、MSの診断基準を満たした。また、HOMA-IR値は6.21、PRL値は50.4ng/mlと、いずれも高値であった。ARPへの置換に加え、アルコールや糖分を多く含む清涼飲料水を摂らず、間食を控えることにより、体重は順調に減少していった。また、生活日誌をつけ、食事や運動の内容など日常生活上の目標について具体的に検討した。入院当初は、「イライラする」「集中力がなくて、テレビも長く見てられない。頭に入