

Del Zompo et al., 1999), although the polymorphism associated with better lithium response was opposite. Other numerous genetic variants including catechol-*O*-methyltransferase were not associated with lithium response (Serretti et al., 2002). The association between prophylactic lithium response and the polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene was reported (Rybakowski et al., 2005); however, this association was not replicated in subsequent studies (Masui et al., 2006; Michelon et al., 2006).

We previously reported a significant association between genetic variants in the breakpoint cluster region gene (*BCR*), which is located on chromosome 22q11, and BPD (Hashimoto et al., 2005). The *BCR* is highly expressed in hippocampal pyramidal cell layer and dentate gyrus (Fioretos et al., 1995), and encodes a Rho GTPase-activating protein (GAP), which inactivate the Rho GTPase playing an important role in neuronal development (Diekmann et al., 1991; Negishi and Katoh, 2002). The A2387G single-nucleotide polymorphism (SNP) in the *BCR* gene [National Center for Biotechnology Information (NCBI) SNP ID: rs140504] is the non-conservative SNP giving rise to an amino acid change of asparagine to serine at codon 796 (Asn796Ser; NCBI Protein ID: NP_004318). Ser796 allele showed a significant association with BPD and stronger evidence for an association with bipolar II disorder (BP-II) than bipolar I disorder (BPI) (Hashimoto et al., 2005). It has been reported that patients with BP-II have greater number of abnormal mood episodes and comorbidity of other psychiatric illnesses than patients with BPI (Ayuso-Gutierrez and Ramos-Brieva, 1982; Berk and Dodd, 2005). These clinical features of BP-II have been also considered as markers for poor response to lithium treatment (Ikeda and Kato, 2003). Therefore, Ser796 allele of the *BCR* gene may contribute to poorer response to lithium therapy in BPD.

In this study, we examined the possible association between prophylactic effect of lithium and Asn796Ser SNP of the *BCR* gene in Japanese patients with BPD.

2. Methods

2.1. Subjects

Subjects were 161 patients with BPD (83 patients were BPI, and 78 patients were BP-II). Consensus diagnosis was made for each patient by at least two psychiatrists according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) criteria. The presence of concomitant diagnoses of mental retardation, drug dependence, or other Axis I disorder, together with somatic or neurological illnesses that impaired psychiatric evaluation, represented exclusion criteria. They were composed of 76 males and 85 females with mean age of 48.2 ± 12.8 years (mean \pm S.D.). All the subjects were biologically unrelated Japanese. Patients had been treated with lithium carbonate and its serum concentration was maintained between 0.4 and 1.2 mEq/L at least for one year, in a completely naturalistic setting.

Response to lithium treatment was retrospectively determined for each patient from all available information including clinical interview and medical records, by at least two psychiatrists, and

the patients were classified into lithium responders and non-responders. The phenotype definition of lithium prophylaxis is a very difficult issue. Lithium responders were defined as those patients without any affective episodes during the maintenance period of lithium mono-therapy. During the maintenance period, the addition of antidepressants, antipsychotics, or anticonvulsants was regarded as a relapse, and excluded from the responder group. However, coadministration of hypnotics for sleep disturbance was allowed, and was not regarded as a relapse when subsequent affective episode did not appear.

Our definition of response to lithium treatment is full response without any affective episode during lithium treatment. This definition is similar to "excellent lithium responders" used as clinical endophenotypic marker of BPD in some molecular-genetic research (Rybakowski et al., 2005; Mamdani et al., 2007). On the other hand, recurrence index [number of episodes/duration of illness (years)] before and during lithium treatment is a better method to measure the response to lithium including partial response (Gasparini et al., 1993; Serretti et al., 2002). However, more clinical information is necessary to calculate the recurrence index. We investigated the association between the change of recurrence index and clinical variables in parts of total subjects (24 patients) whose recurrence pattern were clearly established during more than 1 year [mean 5.8 ± 5.0 (range 1.3–21.0) years] before lithium treatment. They were composed of 9 BPI and 15 BP-II patients, whose age of onset was 35.4 ± 9.5 years old, duration from onset of illness to lithium treatment was 9.5 ± 7.0 (range 1.3–22.0) years, number of episodes which could be clearly identified before lithium treatment was 16.3 ± 30.3 (range 3.0–150.0), duration of lithium treatment was 6.0 ± 4.3 (range 1.0–14.3) years, number of episodes during lithium treatment was 6.8 ± 6.0 (range 0.0–26.0) and recurrence index before and during lithium were 2.7 ± 2.8 (range 0.6–14.2) and 1.8 ± 1.5 (range 0.0–5.3), respectively.

After complete description of the study, written informed consent was obtained from every subject. The study protocol was approved by institutional ethics committees.

Table 1
Clinical characteristics of subjects, sorted by response to lithium treatment

	Response to lithium treatment		
	Responders (N=43)	Non-responders (N=118)	
Subtype			χ^2 test
BPI	29 (34.9%)	54 (65.1%)	$p < 0.05$
BP-II	14 (18.0%)	64 (82.0%)	
Gender			
Male	25 (32.9%)	51 (67.1%)	NS
Female	18 (21.2%)	67 (78.8%)	
Age at last observation	54.4 ± 11.8	46.1 ± 12.4	<i>t</i> -test $p < 0.01$
Age of onset	41.5 ± 13.6	32.9 ± 10.7	$p < 0.01$
Duration of illness	12.9 ± 9.0	13.2 ± 9.9	NS

Continuous values were represented as the mean \pm SD. BPI=bipolar I disorder, BP-II=bipolar II disorder, NS=not significant.

Table 2
Allele frequencies and genotype of the Asn796Ser polymorphism of the BCR gene and response to lithium treatment

Response to lithium treatment	Allele frequency		χ^2 test <i>p</i> value (OR)	Genotype		χ^2 test <i>p</i> value
	Asn	Ser		Asn/Asn	Asn/Ser Ser/Ser	
Responders (<i>n</i> =43)	49 (57.0%)	37 (43.0%)	0.024 (1.77)	35 (81.4%)	8 (18.6%)	0.049
Non-responders (<i>n</i> =118)	101 (42.8%)	135 (57.2%)		77 (65.3%)	41 (34.7%)	
Total patients (<i>n</i> =161)	150 (46.6%)	172 (53.4%)		112 (69.6%)	49 (30.4%)	

OR: Odds ratio.

2.2. Genotyping

Venous blood was drawn from the subjects and genomic DNA was extracted from whole blood according to the standard procedures. The genotype of the Asn796Ser SNP (rs140504) of the BCR gene was determined by TaqMan 5'-exonuclease allelic discrimination assay, described previously (Hashimoto et al., 2005). Briefly, probes and primers for detection of the polymorphism were: forward primer 5'-AGCTGGACGCTTTGAA-GATCA-3', reverse primer 5'-TGGTGTGCACCTTCTCTCTCT-3', probe 1 5'-VIC-CCAGATCAAGAATGACAT-MGB-3', and probe 2 5'-FAM-CCAGATCAAGAGTGACAT-MGB-3'. PCR cycling conditions were: at 95 °C for 10 min, 50 cycles of 92 °C for 15 s and 60 °C for 1 min.

2.3. Statistical analysis

Difference in clinical characteristics between responders and non-responders to lithium treatment was analyzed using the χ^2 tests for categorical variables and *t* tests for continuous variables. The presence of Hardy–Weinberg equilibrium was examined by using the χ^2 test for goodness of fit. Subsequently, multiple logistic regression analysis was performed to correct background difference between responders and non-responders for lithium treatment. Possible predictors (genotype of the BCR gene, subtype of bipolar disorder, age of onset, age at last observation, and gender) were included in the original model. Backward stepwise regression was performed, and *p*-value greater than 0.10 was used for variable removal. Pearson coefficient of correlation test was used for comparison between recurrence index and clinical variables. The effect of the Asn796Ser SNP on recurrence index was assessed by analysis of variance (ANOVA). All *p*-values reported are two-tailed. Statistical significance was defined at *p*<0.05.

3. Results

Among 161 patients with BPD, 43 patients were determined as responders and 118 patients as non-responders for the maintenance treatment of lithium. The clinical characteristics sorted by response to lithium treatment and genotype distribution were presented in Table 1. There were significant differences between responders and non-responders in subtype of bipolar disorder (BPI and BPII), age at last observation, and age of onset.

The genotype distributions for the total patients, responders, and non-responders were in Hardy–Weinberg equilibrium (total

patients: $\chi^2=0.94$, *df*=1, *p*=0.33; responders: $\chi^2<0.001$, *df*=1, *p*=0.98; non-responders: $\chi^2=0.81$, *df*=1, *p*=0.37). Allele frequencies and genotype distributions of the Asn796Ser polymorphism of the BCR gene among responders and non-responders for lithium treatment are presented in Table 2. The Ser796 allele was in excess in the non-responders rather than responders ($\chi^2=5.09$, *df*=1, *p*=0.024; OR 1.77, 95% CI 1.08–2.92). Then, we examined patients homozygous for the Ser796 allele and the Asn796 allele carriers, separately. Patients homozygous for the Ser796 allele were significantly more common in the non-responders than the Asn796 carriers ($\chi^2=3.88$, *df*=1, *p*=0.049; OR 2.33, 95% CI 0.99–5.49). After backward stepwise regression, the final logistic regression model included subtype of bipolar (*p*<0.01), age of onset (*p*<0.01), and genotype which is separated to the Asn796 carrier and homozygous for the Ser796 (*P*=0.04).

We next investigated the association between lithium response using recurrence index and clinical variables in 24 subjects with BPD. The change of recurrence index before to during lithium treatment was not associated with subtype (*t*=0.79, *df*=22, *p*=0.44), age of onset (correlation coefficient=-0.29, *p*=0.17), duration from onset of illness to lithium treatment (correlation coefficient=0.12, *p*=0.57), duration during treatment (correlation coefficient=0.11, *p*=0.60), or the Asn796Ser SNP (*df*=2, *F*=0.03, *p*=0.97).

We also examined the association between age of onset and recurrence index before lithium treatment, which reflects severity of illness. There was a negative trend between age of onset and recurrence index (correlation coefficient=-0.37, *p*=0.074). Although difference among genotype of Asn796Ser SNP was not statistically significant, the number of Ser796 allele was associated with higher recurrence index before lithium treatment (Asn/Asn=1.63±1.19, Asn/Ser=2.89±0.84, and Ser/Ser=3.23±1.19, *df*=2, *F*=0.53, *p*=0.60). Therefore, the Ser796 allele might also be associated with both early onset and severity of illness, which could result in poorer lithium response.

4. Discussion

We investigated a possible association between the BCR gene and the prophylactic effect of lithium treatment in patients with BPD for the first time. As expected, our results suggested that lithium treatment might be less effective in patients homozygous for the Ser796 allele of the BCR gene than in patients with the Asn796 allele. In addition, allele frequencies of the Ser796 associated with poorer lithium response were 43.0%

in responders and 57.2% in non-responders. As allele frequency of the Ser796 in healthy subjects in our previous study was 48.1% (Hashimoto et al., 2005), allele frequency of the Ser796 of responders is similar to the general population.

Comparing clinical characteristics of responders and non-responders, there were more BPII patients in non-responder group. Clinical characteristics predicting poorer response to lithium therapy and that of BPII seem to overlap each other, but better lithium response in BPII is not universally accepted. We excluded any Axis I comorbidity in this study. This would leave in more typical bipolar II patients who would be more likely to respond to lithium, however, other clinical factors such as Axis II comorbidity might influence our results. The presence of positive family history of lithium responsive BPD has been reported as indicative of favorable response (Grof et al., 2002). However, it was not assumed that our sample size was enough to investigate this issue because only 8.7% of BPD had positive family history of the same disease in 1st degree relatives (Smoller and Finn, 2003). Therefore, information about family history of lithium response was not collected in this study.

Age at onset was also different between responders and non-responders, and early age of onset was associated with poorer response to lithium treatment in our subjects. This observation is consistent with recent meta-analysis (Kleindienst et al., 2005). As the objective of this study is to examine the association between response to lithium treatment and a SNP in the *BCR* gene, the differences in demographic parameters of responders and non-responders might not be preferable. Therefore, we conducted a multiple logistic regression analysis, and homozygous for the Ser796 allele of the *BCR* gene was still significantly associated with poorer response to lithium treatment.

The evaluation of lithium prophylaxis is considerably difficult because of complex clinical course of BPD, and each researcher has used different methodologies. Although our finding was based on the simple definition, in which lithium responders didn't have any affective recurrences during lithium, one of the limitation of this study is lack of detailed clinical information, e.g. duration from onset of illness to lithium treatment and number of episodes which could be clearly identified before lithium treatment in total subjects. To evaluate lithium efficacy including partial response, calculating recurrence index before and during lithium treatment is used in several researches. This would be a correct measure of lithium prophylaxis, but evaluating mood recurrence accurately before the first contact to mental professionals is difficult. We tried to evaluate lithium response with recurrence index; however, we could examine it in only 24 subjects out of 161 subjects due to the difficulty of collecting this clinical information. We did not find any association between the recurrence index and clinical variables and the SNP in the *BCR* gene, except for the trend between the recurrence index and age of onset. As these results were from subgroup analysis with smaller number, further investigation is needed in a larger sample size.

In this study, the same variant associated with the illness was also associated with poorer outcome. This situation is similar to that of the Val allele of the *BDNF* Val66Met polymorphism (Rybakowski et al., 2005), and it is possible that the *BCR* Ser796

and the *BDNF* Val66 alleles are associated with severer illness presentation. The trend between the recurrence index and age of onset in our subgroup analysis might imply this possibility. In case of the *BDNF* Val66Met SNP, the functional differences arisen from each allele were reported (Egan et al., 2003). While biological functional of the *BCR* Asn796Ser SNP is still unknown, this SNP may produce functional difference in the brain, like the *BDNF* Val66Met SNP. To speculate this issue, it is noteworthy that this SNP is in the pleckstrin homology (PH) domain of the *BCR*. As PH domain is known for its ability to bind phosphatidylinositol and this binding regulates the activity of PH domain containing protein (Lemmon et al., 2002), signal transduction from inositol cycle to the *BCR* products might be affected by this SNP. As the *BCR* is RhoGAP, this change may influence on the activity of its downstream target, RhoGTPase, which activates many kind of effectors associated with constructing neuronal network, and subsequently influence on neuronal development. Additionally, as inositol cycle is considered as one of therapeutic targets of lithium (Harwood, 2005), this SNP could alter the clinical efficacy of lithium. To understand the mechanism of our findings, it is worth investigating whether the Asn796Ser SNP alters the binding ability of PH domain to inositol.

5. Conclusion

This is the first report demonstrating that long-term lithium treatment may be less effective in BPD patients homozygous for Ser796 allele of the *BCR* gene than in patients with the Asn796 allele. The limitations of this study are retrospective design without placebo control group, small sample size, and lack of clinical information such as presence of rapid cycling and/or psychotic symptoms, and detailed lithium levels. Further investigations are needed to confirm our findings.

Acknowledgements

The authors thank Ms. Tomoko Shizuno and Keiko Okada for their technical assistance. This work was supported in part by Grants-in-Aid from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, CREST (Core research for Evolutional Science and Technology) of JST (Japan Science and Technology Agency), Research on Health Sciences focusing on Drug Innovation of The Japan Health Sciences Foundation, and Japan Foundation for Neuroscience and Mental Health.

Duality of interest. The study sponsor had no involvement in study design, data collection, analysis, or interpretation, writing of the paper, or the decision to submit the paper for publication.

References

- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159 (4 Suppl):1–50.
- Ayuso-Gutierrez JL, Ramos-Brieva JA. The course of manic-depressive illness. A comparative study of bipolar I and bipolar II patients. *J Affect Disord* 1982;4:9–14.
- Berk M, Dodd S. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disord* 2005;7:11–21.

- Del Zompo M, Ardaur R, Palmas MA, Bocchetta A, Reina A, Piccardi MP. Lithium response: association study with two candidate genes. *Mol Psychiatry* 1999;4:S66–7.
- Diekmann D, Brill S, Garrett MD, Totty N, Hsuan J, Monfries C, et al. Bcr encodes a GTPase-activating protein for p21rac. *Nature* 1991;351:400–2.
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112:257–69.
- Fioretos T, Voncken JW, Baram TZ, Kamme F, Groffen J, Heisterkamp N. Regional localization and developmental expression of the BCR gene in rodent brain. *Cell Mol Biol Res* 1995;41:97–102.
- Gasparini M, Scherillo P, Manfredonia MG, Franchini L, Smeraldi E. A study of relapses in subjects with mood disorder on lithium treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993;3:103–10.
- Gelenberg AJ, Pies R. Matching the bipolar patient and the mood stabilizer. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:203–16.
- Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2002;63:942–7.
- Harwood AJ. Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. *Mol Psychiatry* 2005;10:117–26.
- Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, et al. The breakpoint cluster region gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1097–102.
- Ikeda A, Kato T. Biological predictors of lithium response in bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:243–50.
- Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005;7:404–17.
- Lemmon MA, Ferguson KM, Abrams CS. Pleckstrin homology domains and the cytoskeleton. *FEBS Lett* 2002;513:71–6.
- Mamdani F, Sequeira A, Alda M, Grof P, Rouleau G, Turecki G. No association between the PREP gene and lithium responsive bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2007;26:7–9.
- Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, et al. Lithium response and Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 2006;16:49–50.
- Michelon L, Meira-Lima I, Cordeiro Q, Miguita K, Breen G, Collier D, et al. Association study of the INPP1, 5HTT, BDNF, AP-2beta and GSK-3beta GENE variants and retrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2006;403:288–93.
- Negishi M, Katoh H. Rho family GTPases as key regulators for neuronal network formation. *J Biochem (Tokyo)* 2002;132:157–66.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Leszczynska-Rodziewicz A, Permoda A, et al. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:166–70.
- Serretti A, Lilli R, Mandelli L, Lorenzi C, Smeraldi E. Serotonin transporter gene associated with lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J* 2001;1:71–7.
- Serretti A, Lorenzi C, Lilli R, Mandelli L, Pirovano A, Smeraldi E. Pharmacogenetics of lithium prophylaxis in mood disorders: analysis of COMT, MAO-A, and Gbeta3 variants. *Am J Med Genet* 2002;114:370–9.
- Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C* 2003;123:48–58.

特集 精神科臨床におけるテーラーメイド治療の可能性を探る

テーラーメイド治療への
薬理遺伝学研究の現状の到達度*

● 澤村一司** / 染矢俊幸**

Key Words : antidepressant, antipsychotics, pharmacogenetics, pharmacokinetics, pharmacodynamics

はじめに

うつ病や統合失調症などの精神疾患の治療において、抗うつ薬や抗精神病薬など向精神薬を用いた薬物療法は重要な役割を担っている。向精神薬の反応性には大きな個人差が存在するが、個人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。こうした問題を克服し個々の患者に適したテーラーメイド治療への道を切り開くには薬理遺伝学的アプローチがきわめて有用である。これまで精神神経疾患の合理的薬物治療法開発を目的として、薬物代謝能・相互作用予測などの薬物動態学的研究、薬物作用部位の遺伝子多型に基づく治療反応性の予測研究といった薬力学的研究が行われてきた。本稿では精神科薬物治療の薬理遺伝学研究の現在の到達点について、薬物動態学的研究、薬力学的研究の両面から、われわれの研究成果を含めて概説する。

薬物動態学的研究

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、

CYP酵素の中でも、とくにCYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4などの分子種が重要である。これら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。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。

1. 抗うつ薬

日本人を含むアジア人においては、CYP2D6分子種のうち、とくに酵素活性を減弱させる特性をもつという、CYP2D6*10と呼ばれる対立遺伝子(アレル)の頻度が高いといわれている。Moritaら(2000)¹⁾は、三環系抗うつ薬であるノルトリプチリンの代謝に及ぼすCYP2D6遺伝子多型の影響について検討し、*10アレルまたは酵素欠損をきたす*5アレルのいずれかを二つ持つ群(*10/*10, *5/*10)のノルトリプチリンの血中濃度は、野生型アレル(*1)をホモで持つ群と比較して約2.1倍高かったと報告している。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の血中濃度とCYP酵素との関連についても検討が行われているが、われわれの研究においては、CYP2D6*5, *10アレルがフルボキサミン(以下、FLVと略)やパロキセチン(PRX)の血中濃度に影響を及ぼすという結果が

* Pharmacogenetics study—update and arrival degree.

** Kazushi SAWAMURA, M.D. & Toshiyuki SOMEYA, M.D., Ph.D.: 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〕; Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata 951-8510, Japan.

得られている (Suzuki ら, 2004¹¹⁾, Sawamura ら, 2004²⁾).

2. 抗精神病薬

第二世代抗精神病薬であるリスペリドン (RIS) の肝における代謝には主として CYP2D6 が関与しており, RIS の主要な代謝産物である 9-水酸化リスペリドン (9-OH RIS) への代謝経路には, とくに CYP2D6 の関与が大きいことが報告されている (Fang ら, 1999)³⁾. アジア人においては, 韓国人では RIS および 9-OH RIS 血中濃度の総和と CYP2D6 遺伝子型との間に関連がみられなかったという報告 (Roh ら, 2001)⁷⁾ や, 日本人において CYP2D6 変異アレルをもつ者で RIS 血中濃度が有意に高かったという報告 (Yasui-Furukori ら, 2003)⁸⁾ がある. コーカサス人 (白人) 種においては, CYP2D6 の遺伝子型と RIS と 9-OH RIS の血中濃度の和との間に関連がみられず, さらにこれらの多型や RIS および活性代謝産物である 9-OH RIS の血中濃度が治療効果・副作用発現に及ぼす影響も検出されないと報告されている (Scordo ら, 1999)⁴⁾. その一方で CYP2D6 の代謝活性欠損者においては, RIS 療法が中断されやすいとの報告 (Bork ら, 1999)⁵⁾ や, RIS によって誘発される, 性ホルモンであるプロラクチンの血中濃度上昇には 9-OH RIS を含めた活性代謝産物が影響を及ぼしているとの報告 (Huang ら, 1993)⁶⁾ もあり, 今後の検討が必要である.

向精神薬の作用部位に関する薬力学的研究

向精神薬の効果および副作用には, 脳内受容体であるドーパミン受容体, セロトニン受容体などの薬剤作用部位の遺伝子多型が関与していることが示唆されており, 近年, 向精神薬作用部位に関する薬力学的研究が行われている.

1. 抗うつ薬

FLV についてはセロトニン (5-HT) 受容体との関連についての研究が多い. 5-HT_{2A} に関しては, 102T/C 多型およびそれとほぼ完全な連鎖不平衡の関係にある -1438A/G 多型について検討が行われている. Sato ら (2002)⁹⁾ は, -1438A/G 多型

が FLV の治療反応性に与える影響を検討し, 有意な相関は認めなかったと報告している. 一方, われわれが 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型の FLV による消化器系副作用出現に与える影響を検討したところ, A-1438G 多型の G アレルが消化器系副作用の出現に有意な影響を及ぼすという結果が得られた. さらに薬力学的因子である 5-HT_{2A} 受容体遺伝子多型と薬物動態学的因子である CYP2D6 遺伝子多型という二つの因子を組み合わせることで, より正確な予測を行える可能性を示唆した (Suzuki ら, in press)¹⁰⁾. またわれわれは, 5-HT_{1A} 受容体の Gly272Asp 多型と FLV の臨床効果についても検討し, Asp アレルが抑うつ症状の改善率に影響を及ぼすことを示した (Suzuki ら, 2004)¹¹⁾. 一方, SSRI の作用部位であるセロトニントランスポーターのプロモーター領域 (5-HTTLPR) における遺伝子多型が SSRI の臨床効果予測に有用であるという報告がいくつかあり, さらにこの多型には人種差が存在することから, FLV の臨床効果にも人種差が存在する可能性が示唆されているが, 一定の結論には至っていない.

Murphy ら (2003)¹²⁾ は, 102T/C 多型と PRX の副作用との関連について検討を行っており, 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. PRX についても, 5-HTTLPR の L 型が治療反応性に及ぼす影響についての報告があるが, 検討は不十分である.

2. 抗精神病薬

RIS における臨床効果と脳内受容体関連遺伝子多型との関連についての研究はいくつか報告されている. ドーパミン D₂ 受容体に関しては, 以前から *Taq 1A*, *-141 Ins/Del* などの多型と抗精神病薬の臨床効果および副作用との関連が示唆されていたが, Yamanouchi ら (2003)¹³⁾ は, 統合失調症および統合失調症様障害の患者に RIS 単剤投与を 8 週間行い, 症状の改善とこれらの受容体関連遺伝子多型との関連を検討している. 彼らによると, それぞれの遺伝子多型単一では臨床効果との間に相関はみられなかったが, *Taq 1* 多型の A1 アレルと *-141 del C* 多型の ins アレルの組み合わせをもつ対象において, RIS の不安/抑うつ効果が有意に低かったという. また Lane ら

(2002)¹⁴⁾は、5-HT_{2c}受容体の-102T/C多型とRISの臨床効果に関連が認められたと報告している。

わが国で現在臨床試験中のクロザピン(CLZ)の臨床反応性におけるドーパミン受容体、セロトニン受容体遺伝子多型などの影響については比較的多くの報告がある。Potkinら(2003)¹⁵⁾は、PET (positron emission tomography)を用いた研究で、ドーパミンD1受容体遺伝子多型とCLZの臨床反応性との間に有意な関連が認められたと報告している。Arranzら(1998)¹⁶⁾は、CLZ反応性と5-HT_{2A}受容体の-102T/C多型、His452Tyr多型との関連についてメタ解析を行っており、CLZ反応性における-102T/C多型の有意な影響が認められたと報告している。Mancamaら(2002)¹⁷⁾は、ヒスタミンH₁およびH₂受容体の遺伝子多型はCLZの臨床効果に影響を及ぼしているが、CLZの臨床効果とD₃受容体、5-HT_{2A}、5-HT_{2c}受容体の遺伝子多型との間には関連が見出せされなかったと報告している。また、CLZ誘発性の体重増加に関しては、5-HT_{2c}多型の-759C/T変異との関連についての報告があるが一致した見解は得られていない。

オランザピン(OLZ)の反応性と5-HT受容体多型との関連について、Mata-Pastorら(2002)¹⁸⁾は、5-HT_{2A}受容体の-102C/T、His/Tyr多型、5-HT_{2c}受容体のCys23Ser、-330GT/-244CT多型、セロトニントランスポーター多型のVariable-Number Tandem Repeats(VNTR)、5-HTTLPRが、OLZの臨床効果に及ぼす影響について報告している。これによると、上記多型のうち、-330GT/-244CT多型、5-HTTLPR多型においてOLZの反応性との間に関連が認められたという。

その他、抗精神病薬の副作用である遅発性ジスキネジアに対して、ドーパミンD₃受容体のSer9Gly多型が及ぼす影響について検討が行われている。

まとめ

現在、さまざまな臨床分野においてゲノムと薬剤の臨床効果・副作用との関連を明らかにしようとする試み、すなわち薬理ゲノム学的アプローチが行われている。われわれは、これまで向精神薬の薬理ゲノム学的研究により、薬物血中濃度を規定する代謝活性に著しい個体差、人

種差があることを明らかにしてきたが、新規向精神薬においては、国内外を問わず薬物動態についての知見はいまだ不十分である。一方、向精神薬の反応性にかかわる他の因子として、薬物作用部位に関連する分子の遺伝子多型が考えられるが、われわれの研究も含めたこれまでの報告では決定的な結果を導き出すまでには至っていない。これらの理由として、過去の研究においてはサンプル数が少ないこと、従来の候補遺伝子が向精神薬の既知の薬理作用をもとに決定されていたことなどが考えられる。今後の薬理遺伝学研究においては過去の研究の問題点を検討し、収集サンプル数の増加、候補遺伝子の体系化により各薬剤の臨床効果・副作用と各種受容体遺伝子多型との間に関連を検索することが必要と思われる。

文 献

- 1) 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* 2000; 20: 141-9.
- 2) Sawamura K, Suzuki Y, Soyema T. Effect of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 553-7.
- 3) Fang J, Bourin M, Baker GB. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1999; 359: 147-51.
- 4) Scordo MG, Spina E, Facciola G, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 147: 300-5.
- 5) Bork JA, Rogers T, Wedlund PJ, et al. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 469-76.
- 6) Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R, et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 257-68.

- 7) Roh HK, Kim CE, Chung WG, et al. Risperidone metabolism in relation to CYP2D6*10 allele in Korean schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 ; 57 : 671-5.
- 8) Yasui-Furukori N, Mihara K, Kondo T, et al. Effects of CYP2D6 Genotypes on plasma concentrations of risperidone and enantiomers of 9-hydroxy-risperidone in Japanese patients with schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 2003 ; 43 : 122-7.
- 9) Sato K, Yoshida K, Takahashi H, et al. Association between -1438G/A polymorphisms in the 5-HT (2A) receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2002 ; 46 : 136-40.
- 10) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and cytochrome P450 2D6 gene synergistically predict fluvoxamine-induced side effect in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology* (in press).
- 11) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. The effect of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients. *Pharmacogenomics J* 2004 ; 4 : 283-6.
- 12) Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 1830-5.
- 13) Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, et al. Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *Pharmacogenomics J* 2003 ; 3 : 356-61.
- 14) Lane HY, Chang YC, Chiu CC, et al. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 1593-5.
- 15) Potkin SG, Basile VS, Jin Y, et al. D1 receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine. *Mol Psychiatry* 2003 ; 8 : 109-13.
- 16) Arranz MJ, Munro J, Sham P, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998 ; 32 : 93-9.
- 17) Mancama D, Arranz MJ, Munro J, et al. Investigation of promoter variants of the histamine 1 and 2 receptors in schizophrenia and clozapine response. *Neurosci Lett* 2002 ; 333 : 207-11.
- 18) Mata-Pastor I, Arranz-Calderon MJ, Beperet-Urmeneta M, et al. Influence of serotonergic transmission on response to olanzapine. *Actas Esp Psiquiatr* 2002 ; 30 : 265-71.
- 19) Sato S, Someya T, Shioiri T, et al. Involvement of CYP3A4 in the metabolism of bromperidol in vitro. *Pharmacol Toxicol* 2000 ; 86 : 145-8.
- 20) Otani K, Ishida M, Yasui N, et al. Interaction between carbamazepine and bromperidol. *Eur J Clin Pharmacol* 1997 ; 52 : 219-22.

* * *

精神疾患のファルマコジェネティクス

Pharmacogenetics of mental disorder

特集

福井 直樹
FUKUI Naoki

染矢 俊幸*
SOMEYA Toshiyuki

精神医療の新しい潮流—内科診療のために

Key words 抗うつ薬 抗精神病薬 薬理遺伝学 臨床効果 副作用

うつ病や統合失調症などの精神疾患の治療は、抗うつ薬や抗精神病薬といった向精神薬による薬物療法が主体をなしている。向精神薬の治療反応性や副作用発現には個人差があるが、それらの予測因子は同定されておらず、薬剤の選択基準および投与量についての科学的根拠は十分に得られていないのが現状である。この問題に対処するために、ゲノムレベルから薬物の反応性や副作用の発現を予測しようとする薬理遺伝学的研究(ファルマコジェネティクス)が現在さかんに行われている。本稿では、向精神薬の作用部位である各種受容体の遺伝子多型と向精神薬の効果、副作用の関係を調べたファルマコジェネティクスについて、当教室の検討結果を提示しながら、現在知られている代表的な知見を概説する。また、多くの向精神薬の代謝に関与するチトクローム P450 を対象としたファルマコジェネティクスについても述べる。

I. 薬物代謝とファルマコジェネティクス

薬に対する反応には大きな個人差があることが古くより知られていたが、遺伝的な素因の差と環境因子の差によると考えられていた。Alexander-son らは一卵性および二卵性双生児を対象としたノルトリプチリンの代謝について調べ、図1に示すように一卵性双生児のペア間にはノルトリプチリンの血漿中濃度はほとんど差を認めなかったが、二卵性双生児のペア間にはかなりの差を認め遺伝要因の関与が大きいことを明らかにした¹⁾。

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野 *教授

こうした研究から、ヒトにおける薬物代謝および薬物動態に遺伝的因子が影響して個人間で血漿中濃度が大きくばらつくことがわかり、薬理遺伝学の研究の重要性が認識された。

今日までさまざまな代謝酵素の遺伝子多型と薬物血漿中濃度との関係を検討した研究が行われてきたが、その中でも多くの向精神薬の代謝に関与するチトクローム P450 (CYP) の遺伝子多型が重要である。

抗うつ薬の代謝と CYP 遺伝子多型に関しては、CYP2D6 遺伝子多型とおもに CYP2D6 で代謝されるノルトリプチリンの代謝との関係を調べた研究があるが、代謝活性の低下する変異アレルである

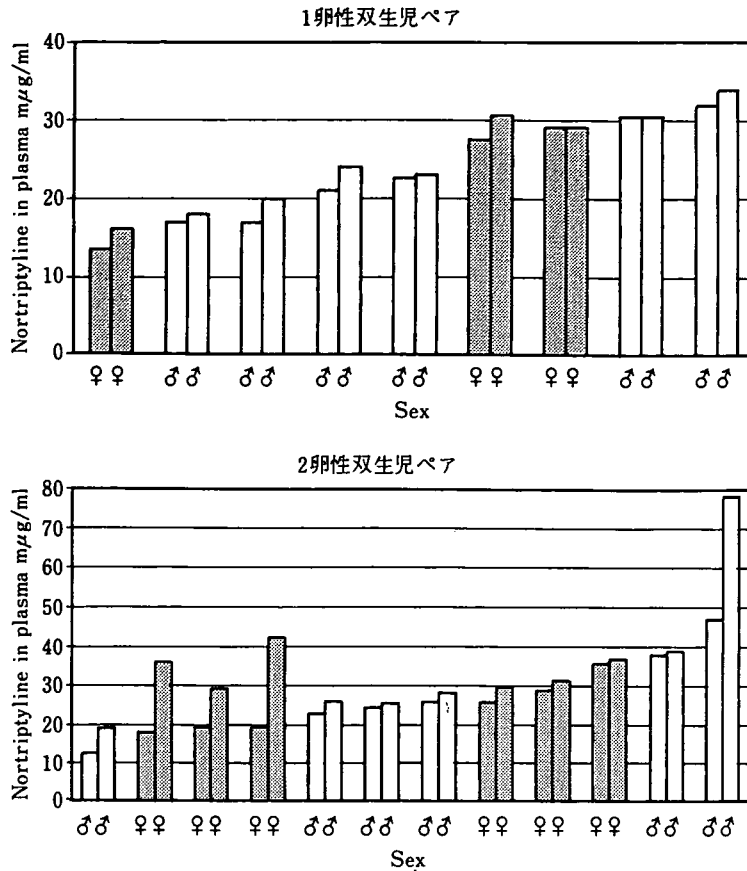


図 1(文献 1 より改変引用)

*10をホモで持つ群(*10/*10),あるいは代謝活性の消失する*5と*10を持つ群(*5/*10)では,ノルトリプチリンの濃度が80%程度の上昇が見られると報告している²⁾. また,クロミプラミンを対象とした研究では,CPY2C19の変異アレルのホモ接合体群が,野生型アレルのホモ接合体群よりも75%クロミプラミンの血漿中濃度が高いという報告がある³⁾. アミトリプチリンとCPY2C19⁴⁾を対象とした研究でも,変異アレルのホモ接合体群で有意に血漿中濃度が高いと報告されている. 当教室では,パロキセチンの血漿中濃度とその代謝に関与するCYP2D6遺伝子多型との関係を検討したが,パロキセチン10mg内服時には変異アレルである*10の保有群が,変異アレル非保有群よりも有意に血漿中濃度が高いという結果を得た(図2). しかし,パロキセチンを20mg以上内服時にはパロキセチンの血漿中濃度とCYP2D6遺伝

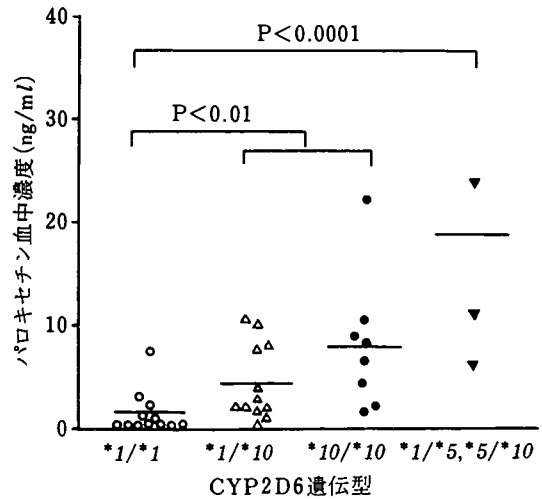


図 2 パロキセチン血中濃度とCYP2D6変異アレルの関係(文献 5 より改変引用)

子多型との間に関係を認めなかった⁵⁾.

抗精神病薬の代謝においてもCYP遺伝子多型が影響することが知られている.例えば,ハロペリ

ドール血漿中濃度とその代謝に関与する CYP2D6 多型の関係を検討した研究では、CYP2D6の変異アレルである *5 保有群で有意に血漿中濃度が高かったと報告されている⁶⁾。リスペリドン血漿中濃度とその代謝に関与する CYP2D6 遺伝子多型の関係を検討した研究では、変異アレルのホモ接合体群で最も血漿中濃度が高く、次に変異アレルのヘテロ接合体群が高く、野生型アレルのホモ接合体群が最も低く、3 群間でそれぞれ有意差を認めたと報告がある⁷⁾。リスペリドンの代謝産物である 9-水酸化リスペリドンはリスペリドンと同等の薬理活性を有することから、リスペリドンと 9-水酸化リスペリドンを合わせて active moiety と称される。CYP2D6 遺伝子多型は、リスペリドン濃度に影響を与えるが active moiety 濃度にはほとんど影響を与えないために、CYP2D6 遺伝子多型は治療効果や副作用の発現にはほとんど影響を及ぼさないと考えられている。

薬物血漿中濃度の個人間でのばらつきには、CYP 以外の代謝酵素、薬物相互作用なども影響するため、CYP の遺伝子多型のみを調べても個々の薬剤血漿中濃度を正確に推測することは困難である。したがって精神疾患における薬物治療においては、現在でも TDM (therapeutic drug monitoring) に基づいて治療計画をたてることが重要であることに変わりはない。

従来から広く使用されてきた三環系抗うつ薬 (TCA) やハロペリドールやブロムペリドールなどの定型抗精神病薬は、TDM に関する研究が蓄積されその有用性が確立されている。例えば、ノルトリプチリンは 50~150 μg/L に therapeutic window が存在し、血漿中濃度が 150 μg/L 以上では治療効果が減弱することが初期の研究で明らかにされた⁸⁾。また、ハロペリドールとブロムペリドールの血中濃度においても、それ以上増加させてもさらなる臨床効果が期待できない濃度が存在し、治療的飽和の現象が存在するということが確認されており、例えば、ブロムペリドールでは、血漿中濃度が 12 ng/ml に達したらそれ以上濃度を

上げてもブロムペリドールに対する反応者の数は増えないことが示されている⁹⁾。

II. 向精神薬作用部位と ファルマコジェネティクス

1. 抗精神病薬

1) ドパミン D2 受容体遺伝子

すべての抗精神病薬はドパミン D2 受容体との親和性を有していることから、ドパミン D2 受容体遺伝子は抗精神病薬の薬理遺伝学的研究の対象となっている。Suzuki らは、選択的ドパミン D2 受容体阻害薬であるネモナプリドの統合失調症患者者に対する臨床効果と、ドパミン D2 受容体遺伝子の Taq 1 多型 (A1/A2) の関係を比較したところ、A1 保有群で治療反応性が有意に良好であったと報告している¹⁰⁾。さらに Suzuki らは、ドパミン D2 受容体遺伝子のプロモーター領域にある -141C Ins/Del 多型と、ネモナプリドまたはブロムペリドールの臨床効果との関連を検討しているが、Del 非保有群で治療反応性が有意に良好であったと報告している¹⁰⁾。抗精神病薬の反応性とドパミン D2 受容体遺伝子の Taq 1 多型または -141C Ins/Del 多型との間に関係を認めたという報告は、これらの報告以外にもいくつか存在する。

2) ドパミン D3 受容体遺伝子

ドパミン D3 受容体遺伝子の Ser9Gly 多型と統合失調症患者者の抗精神病薬への治療反応性との関連について多くの報告があるが、一定の結論に至っていない。一方、Ser9Gly 多型と抗精神病薬の副作用である遅発性ジスキネジアとは有意な関係を認めたという報告は複数存在する。最近のメタアナリシスでも、Gly アレルと遅発性ジスキネジアの関係を報告している¹¹⁾。

3) 5-HT_{2A} 受容体遺伝子

クロザピンが 5-HT_{2A} 受容体と高い親和性を有していることから、難治性統合失調症におけるクロザピンの治療反応性と 5-HT_{2A} 受容体遺伝子の

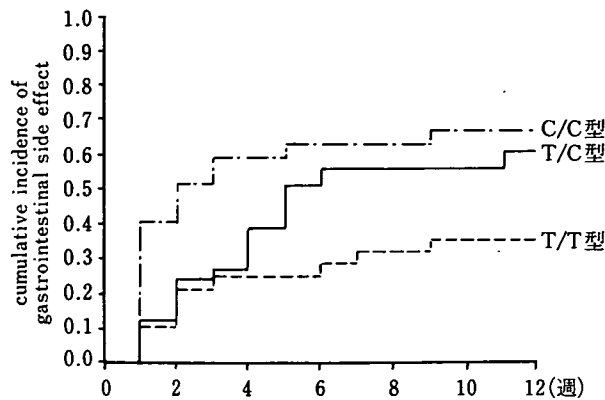


図3 102T>C多型がフルボキサミンによる消化器系副作用の出現に与える影響
(文献17より改変引用)

102T/C多型との関係を調べた研究は多く存在するが、研究によりその結果はまちまちで一致した結論には至っていない¹²⁾。

2. 抗うつ薬

1) セロトニントランスポーター(5-HTT)

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)がとくに注目されている。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型がフルボキサミンに対する良好な反応性と関係していたと報告した。同じSSRIであるパロキセチンについても、L型が良好な治療反応性と関係していたと報告された¹³⁾。

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パロキセチンの効果が優れていたとの報告があり、わが国でもS型を有する固体でフルボキサミンの効果が良好であったと報告されている。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¹³⁾。

2) 5-HT2A受容体遺伝子

Minovらは、抗うつ治療(三環系抗うつ薬やSSRI、電気けいれん療法など)の反応性と

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型よりも抗うつ治療の反応が良好であったと報告している¹⁴⁾。しかしSatoらは102T/C多型とほぼ完全な連鎖不平衡の関係にある-1438A/G多型がフルボキサミン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おり¹⁵⁾、一定の見解は得られていない。

5-HT2A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多型とパロキセチン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¹⁶⁾。

当教室でも、102T/C多型がフルボキサミン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、Murphyらの報告と同様にC/C、T/C型の群で有意に嘔気・嘔吐などの消化器系副作用の出現頻度が高いという結果であった(図3)¹⁷⁾。

3) 5-HT1A受容体遺伝子

5-HT1A受容体遺伝子にはいくつかの遺伝子多型が見つかるが、われわれの知る限りこれらが抗うつ薬への治療反応性に与える影響を検討した報告はない。

当教室では、5-HT1A受容体のGly272Asp多型とフルボキサミンの臨床効果について検討した。その結果、Aspアレルはうつ症状の改善の

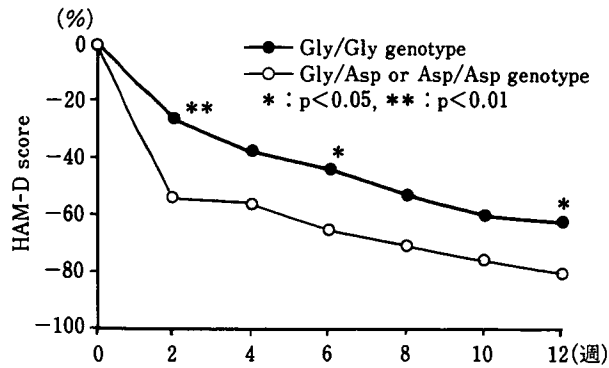


図4 5-HT_{1A}受容体の Gly272Asp 多型とフルボキサミンの臨床効果の検討 (HAM-Dの改善率) (文献18より改変引用)

仕方に影響を与え、とくに治療2週目において Asp アレルをもつ個体では HAM-D の改善率がとくに良好であった(図4)¹⁸⁾。しかし Gly272Asp 多型における人種差やその機能については明らかでなく、今後の検討が必要である。

おわりに

現在のところ、受容体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言えない。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が関与しており、一つ一つの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、診断や症状・副作用の評価における施設間・評価者でのばらつきも問題となると考えられる。とくに、精神症状を評価し定量化するためにはトレーニングが必要で、精度の低い臨床データを研究に使用すると、遺伝子との正確な関連を評価できない可能性もある。一方で、精神症状よりも副作用の発現の方がより均質な表現型と考えられ、評価もしやすく、遺伝子との関連を調べるにはより有利と考えられる。

さらに、薬剤の投与量に基づく研究では、個体間での血漿中濃度ばらつきが大きく、それが症状の変化や副作用の発現に影響を及ぼすため、遺伝子の関連を正確に検出できない可能性がある。したがって、薬物動態学的因子を考慮した薬理遺伝学的研究が理想である。

文 献

- 1) Alexanderson B, Evans DA, Sjoqvist F: Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. *Br Med J* 4(686): 764-768, 1969.
- 2) Morita S, Shimoda K, Someya T, et al: Steady-state plasma levels of nortriptyline and its hydroxylated metabolites in Japanese patients: impact of CYP2D6 genotype on the hydroxylation of nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol* 20(2): 141-149, 2000.
- 3) Yokono A, Morita S, Someya T, et al: The effect of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on the metabolism of clomipramine in Japanese psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 21(6): 549-555, 2001.
- 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(4): 371-378, 2002.
- 5) Sawamura K, Suzuki Y, Soyema T: Effect of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 60: 553-557, 2004.

- 6) Someya T, Shimoda K, Suzuki Y, et al : Effect of CYP2D6 genotypes on the metabolism of haloperidol in a Japanese psychiatric population. *Neuropsychopharmacology* 28(8) : 1501-1505, 2003.
- 7) 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.
- 8) Montgomery SA, Braithwaite RA, Cramer JL : Routine nortriptyline levels in treatment of depression. *Br Med J* 2(6080) : 166-167, 1977.
- 9) Someya T, Muratake T, Hirokane G, et al : Interindividual variation in bromperidol metabolism and relationship to therapeutic effects. *J Clin Psychopharmacol* 20(2) : 175-180, 2000.
- 10) 三原一雄 : 抗精神病薬反応予測とドパミンおよびセロトニン受容体遺伝子多型. *分子精神医学* vol.4 : 199-204, 2004.
- 11) Lerter B, Segman RH, Fangerau H, et al : Pharmacogenetics of tardive dyskinesia. Combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 27 : 105-119, 2002.
- 12) Malhotra AK, Murphy GM Jr, Kennedy JL : Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry* 161 : 780-796, 2004.
- 13) 木下洋子, 池田匡志, 鈴木竜世ほか : SSRI 反応性とセロトニン(5HT)系多型. *分子精神医学* vol.4 : 205-210, 2004.
- 14) Minov C, Baghai TC, Schule C, et al : Serotonin-2A-receptor and - transporter polymorphisms : lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 303 : 119-122, 2001.
- 15) Sato K, Yoshida K, Takahashi H, et al : 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, 2002.
- 16) Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, et al : Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 160 : 1830-1835, 2003.
- 17) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T : Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and cytochrome P450 2D6 gene synergistically predict fluvoxamine-induced side effect in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*. (in press)
- 18) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T : The effect of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients. *Pharmacogenomics J* 4 : 283-286, 2004.

特集 精神科臨床におけるテーラーメイド治療の可能性を探る

序論：精神科治療のテーラーメイド化を進めるうえでの基本コンセプト*

● 近藤 毅**

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

はじめに

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

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

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

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

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

* Principles for tailor-made therapy in clinical psychiatry.

** Tsuyoshi KONDO, M.D., Ph.D.: 琉球大学医学部精神病態医学分野〔〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原207〕; Department of Neuropsychiatry, University of the Ryukyus Faculty of Medicine, Okinawa 903-0215, Japan.

誰がためのテーラーメイド 医療なのか？

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

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

治療の見立てや選択

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

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

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

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

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

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

治療の効率性や迅速性

包括医療の外圧は精神科領域にも押し寄せよ

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

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

その指標として、治療開始前の段階では、遺伝学的に規定された薬物代謝酵素活性を個別に知ることができる薬物動態学的な薬理遺伝情報が有用である可能性がある。とくに、①特定の代謝酵素に特異的な基質であり、②代謝過程で生じる代謝産物の全体の薬理活性への寄与度が少なく、③確立された治療濃度域が存在する、といった諸条件を兼ね備えた向精神薬では、それらのもっとも良い適応となるであろう。うつ病およびパニック障害のほか複数のセロトニン関連精神疾患への幅広い治療効果が期待される paroxetine の血中動態は CYP2D6 活性により大きく影響を受けることが報告されており⁹⁾、今後、各 CYP2D6 遺伝子型別に paroxetine の初期有効投与量の設定がテーラーメイド化されることも期待される。

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

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

治療の安全性

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

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

ツールとしての必須条件

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

いないであろう。

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

おわりに

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

文 献

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

* * *

抗精神病薬による注目すべき有害事象

—非定型抗精神病薬を中心に—

須貝 拓朗* 澤村 一司* 染 矢 俊 幸*

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

臨床精神薬理 9: 423-429, 2006

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

はじめに

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

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

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

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

*新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野
〔〒951-8510 新潟県新潟市旭町通一番町757〕

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

な不整脈についても関心がもたれている。

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

I. 体重増加

体重の増加は糖尿病や心血管系異常などのリスクを高め、さらには患者の服薬コンプライアンス低下につながる。以前から定型抗精神病薬が誘発する体重増加について報告されていたが、非定型抗精神病薬においては薬剤ごとに体重増加の程度に違いがあることが明らかになってきた^{5,30)}。

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

体重増加の発現には多因子が関わっており、複雑な作用機序が関与していると考えられ、その促進因子としては治療前 Body Mass Index (BMI) が低値であることや非白人種であることなどが報告されているが⁹⁾、詳細は不明である。しかし前述のように、短期間に急激な体重増加を示す症例も少なくない。また体重増加は薬物治療早期に認められることが多く¹⁹⁾、こうした症例に対しては十分な注意が必要である。糖尿病発生のリスクも

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

II. 耐糖能異常

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

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