

的な血糖モニタリングなどによるフォローアップが必要である。

Ⅲ. 脂質代謝異常

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

Sheitman らは olanzapine 内服患者の中性脂肪 (TG) 値が投与開始から約16週間で平均70mg/dl 上昇していたと報告している³⁵⁾。Osser らは25名の olanzapine 内服患者の体重と TG 値の経時的変化について検討を行った。彼らは、体重および TG が投与開始12週時にはともに有意な上昇を示し、両者の間に強い相関が示唆されたと報告している³⁶⁾。また、Meyer らの報告では olanzapine または quetiapine を投与していた14症例に600mg/dl を超える重度の高 TG 血症を生じ、このうち9症例は投与開始8ヵ月以内に高 TG 血症をきたしていたという。しかしその時点での体重増加はわずかで、糖尿病を合併した患者も4例のみであったと報告している³⁷⁾。Clozapine についても Spivak らが clozapine 内服中の患者で1年後の TG 値が有意に上昇したのに対して、定型薬を内服している患者では上昇がみられなかったと報告している³⁸⁾。さらに Lindenmayer らは、二重盲検法で haloperidol, clozapine, olanzapine, risperidone を内服している患者の総コレステロール (TC) 値を14週間追跡し、clozapine 群と olanzapine 群では8週後に TC 値の有意な上昇を認め、haloperidol 群と risperidone 群では14週後も TC 値の有意な上昇はみられなかったと報告している²²⁾。これらの報告は非定型抗精神病薬投与中の統合失調症患者において、高脂血症が肥満や糖尿病の結果として二次的に発症するだけでなく、非定型抗精神病薬の脂質代謝における直接的な影響により生じる可能性を示唆している。

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

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

Ⅳ. QT 時間延長

非定型抗精神病薬が開発される以前より、抗精神病薬内服中の心電図変化や突然死は指摘されてきた。QT 時間の延長は torsade de points (TDP) と呼ばれる致命的な発作性心室頻拍の特殊型をはじめとした心室性不整脈を生じる危険性を増大させる。また、これまでに thioridazine や chlorpromazine などの定型抗精神病薬は QT 時間を延長させることが報告されている³⁹⁾。

Czekalla らは抗精神病薬各薬剤について QT 時間の延長や、TDP 発生の危険性を比較検討した⁷⁾。定型抗精神病薬の中では thioridazine および droperidol が最も QT 時間を延長させ、次いで chlorpromazine や pimozide が中等度の QT 時間延長を示した。一方、最も QT 時間延長に対し影響が少なかったものは haloperidol であり、平均の QT 時間変化は +4.0~+7.1ms であった。非定型抗精神病薬では sertindole が最も QT 時間を延長させ、ziprasidone, quetiapine, risperidone の順で続いていた。最も影響が少ないものは olanzapine で平均 -4.9~+6.8ms であった。また、Reilly らは QT 延長の危険性が抗精神病薬の用量増加に伴い高くなることを報告し、オッズ比で比較した場合、chlorpromazine 換算で1,000mg 以下の群は1.4、1,001mg~2,000mg の群では5.4、2,001mg 以上の群では8.2倍にもそのリスクが高くなるとしている³⁹⁾。

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

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

V. 高プロラクチン血症

高プロラクチン (PRL) 血症はドーパミンD₂受容体遮断によって起こると考えられており、女性では無月経、無排卵、性欲低下や乳汁分泌、男性ではインポテンツなどの性機能障害を引き起こす⁴⁰⁾。長期間遷延することによりエストロゲンやテストステロン濃度の低下をまねき、その結果骨粗鬆症や心血管系障害などを引き起こすとされている⁴⁰⁾。また精神症状や認知機能にも影響を及ぼすという報告もあり²⁵⁾、精神科領域においては注目すべき副作用の1つである。

定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬について比較した報告がいくつかある。Davidらはhaloperidol, olanzapine, risperidoneを用いて二重盲検試験を行い、risperidone内服群ではhaloperidolおよびolanzapine内服群にくらべて有意な血中PRL濃度上昇を認めたと報告している⁹⁾。またKearnsらはrisperidoneの使用により男女ほぼ全症例において、男性では 37.3 ± 23.9 ng/dl、女性で 125.0 ± 56.6 ng/dlのPRL値上昇を認めたとしている¹⁶⁾。Olanzapineについては定型抗精神病薬に比し、PRL値の上昇が軽度であることが分かっており⁴⁰⁾、Crawfordらはolanzapine内服群はhaloperidol内服群に比し、PRL濃度の上昇率が2分の1から3分の1程度であり、6週目にはプラセボと比較して有意差が認められなかったと報告している⁹⁾。一方、clozapineやquetiapineではほとんどPRL濃度を上昇させないといった報告が多い。Arvanitisらはquetiapine, haloperidol, プラセボ内服群においてPRL濃度の変化を比較したところ、haloperidol群では治療前と比較して有意にPRL濃度が上昇していたが、quetiapine群ではプラセボ群と同様に有意なPRL濃度変化は認められなかったと報告している⁹⁾。またper-

spironeについては用量依存性にPRL濃度の上昇を認め、高PRL血症の発生率が27.5%であったという報告がある²⁰⁾。

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

VI. 錐体外路症状/遅発性ジスキネジア

振戦、固縮、無動を主とした錐体外路症状 (Extrapyramidal Symptoms: EPS) は抗精神病薬により脳内のドーパミンD₂受容体が遮断されることによって投薬開始数日後から発生することが多いとされる⁴²⁾。非定型抗精神病薬が開発されてからはその頻度こそ少なくなったものの、現在も薬物療法中断の最も多い理由の1つである。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration) による報告では、risperidoneは10mg/日以下の投与量ではEPSの発症率は17%であり、プラセボ投与群の発症率15%とほぼ同等である。しかし、用量依存性を認め、16mg/日では33%まで上昇するとしている。またolanzapineにおいても10mg/日で25%、15mg/日で33%と用量依存性が認められ³⁰⁾、これらのことは非定型抗精神病薬によるEPSの発症率が定型抗精神病薬に比して低いものの、用量依存性が存在し、高用量ではEPS発症のリスクが高まることを示唆している。Risperidoneとhaloperidolの比較試験では、risperidoneが低用量 (1~4mg/日) の場合EPSの発症率は低いが、高用量 (16mg/日) になるとhaloperidolと同等にEPSが出現するという報告がある³²⁾。Leuchtらはrisperidone, olanza-

pine, quetiapine, haloperidol 間の EPS 発症頻度についてメタ解析を行い、非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬に比して EPS 発症のリスクは低い、非定型抗精神病薬の中でも risperidone に関してはやや高くなることを報告している²⁹⁾。また quetiapine に関しては risperidone との比較試験において、EPS 治療に使用した抗コリン薬投与の頻度が有意に少なかったという報告がある³⁰⁾。さらに quetiapine では EPS 出現に関して用量依存性がなく、高用量 (750mg/日) においても有意な EPS 発症率の上昇は認められなかったとする報告もある²⁾。これらのことは、quetiapine においては EPS 発症のリスクがきわめて低い可能性を示唆している。

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

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

おわりに

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

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

文 献

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

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

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

抗うつ薬血中濃度の今日的意義

福井直樹* 染矢俊幸*

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

臨床精神薬理 9: 593-599, 2006

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

はじめに

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

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

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

I. 抗うつ薬血中濃度の個人間におけるばらつき

薬に対する反応には大きな個体差があることが古くより知られていたが、遺伝的な素因の差と環境因子の差によると考えられていた。Alexander-

Current status of therapeutic drug monitoring in antidepressant drugs.

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

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

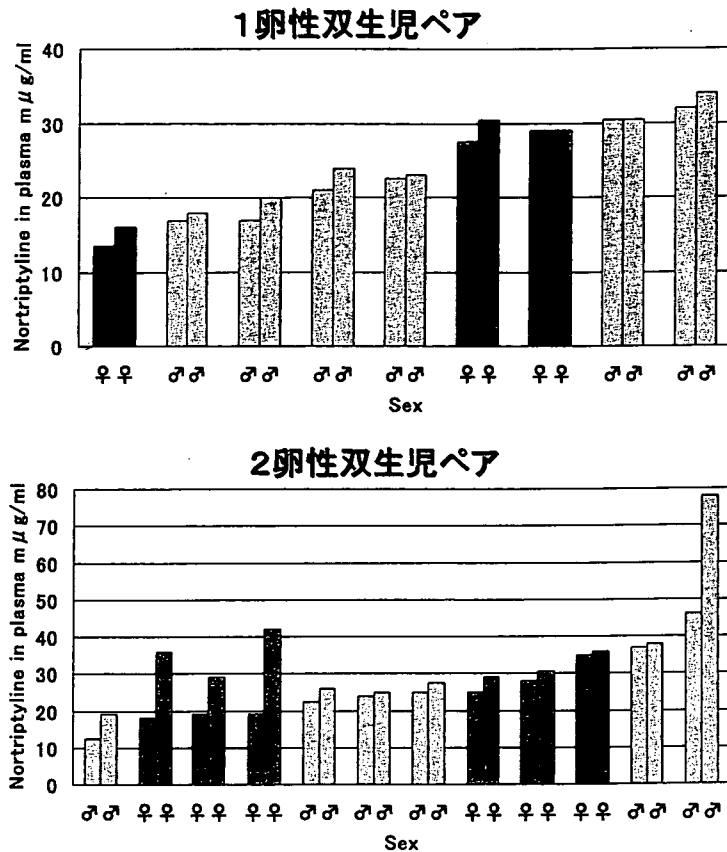


図1 双生児ペア内における nortriptyline 血漿中濃度の比較 (文献1より改変引用)

sonらが一卵性および二卵性双生児を対象とした nortriptyline の代謝について調べた研究では、図1に示すように一卵性双生児のペア内には nortriptyline の血漿中濃度はほとんど差を認めなかったが、二卵性双生児のペア内にはかなりの差を認め遺伝要因の関与が大きいことを明らかにした¹⁾。こうした研究から、ヒトにおける薬物代謝および薬物動態に遺伝的因子が影響して、個人間で血漿中濃度が大きくばらつくことが認識された。

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

濃度は大きくばらついていることが分かった。

これらの血中濃度の個人差を生む遺伝的要因として、肝臓に存在し薬剤の代謝を担う CYP の遺伝子多型が重要である。抗うつ薬の代謝と CYP 遺伝子多型に関しては、CYP 2D6 遺伝子多型とおもに CYP 2D6 で代謝される nortriptyline の代謝との関係を調べた研究があるが、代謝活性の低下する変異アレルである *10 をホモで持つ群 (*10/*10) あるいは代謝活性の消失する *5 と *10 を持つ群 (*5/*10) では、nortriptyline の濃度が 80% 程度の上昇が見られると報告している¹⁹⁾。また、clomipramine を対象とした研究では、CYP 2C19 の変異アレルのホモ接合体群が野生型アレルのホモ接合体群よりも 75% clomipramine の血漿中濃度が高いという報告がある²⁶⁾。Amitriptyline と CYP 2C19²⁶⁾ を対象とした研究でも、変異アレルのホモ接合体群で有意に血漿中濃度が高いと報告されている。当教室では、paroxetine の

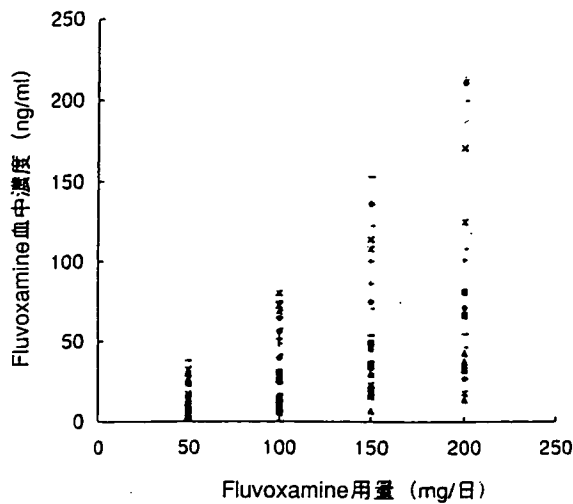


図2 Fluvoxamine用量と血中濃度

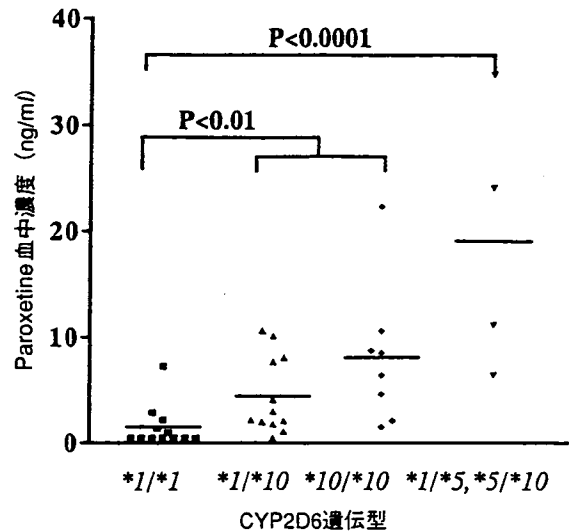


図3 Paroxetine血中濃度とCYP2D6変異アレルの関係

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²⁴⁾が、paroxetine 10mg内服時には変異アレルである*10の保有群が変異アレル非保有群よりも有意に血漿中濃度が高いという結果を得た(図3)。しかし、paroxetineを20mg以上内服時にはparoxetineの血漿中濃度とCYP2D6遺伝子多型との間に関係を認めなかった²⁴⁾。

血中濃度の個人差を生む要因として、薬物間の相互作用の存在も重要である。例えば、実際の臨床現場では抗うつ薬を2剤以上併用することがあるが、fluvoxamineはCYP1A2, CYP2C19を阻害することが知られており、fluvoxamineにimipramineやclomipramineの併用を行うと、imipramineやclomipramineの血中濃度が7倍まで上昇するという報告もある²³⁾。また、paroxetineはCYP2D6を阻害するために、paroxetineにdesipramineの併用を行うと、desipramineの代謝が約5分の1に低下するという報告もある²³⁾。薬物間の相互作用としては、このようなCYPを阻害または誘導する薬剤を併用した際に生じる薬物動態学的相互作用が重要であり、使用する抗うつ薬がどのCYPで代謝されるのか、また併用薬がそのCYPを阻害または誘導しないかなどを常に考慮する必要がある。

II. 血中濃度と臨床効果

1. 三環系抗うつ薬(TCA)

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

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

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

表1 SSRI と TDM 研究

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

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

2. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)

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

多くの報告があるので、それを概説する。

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

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

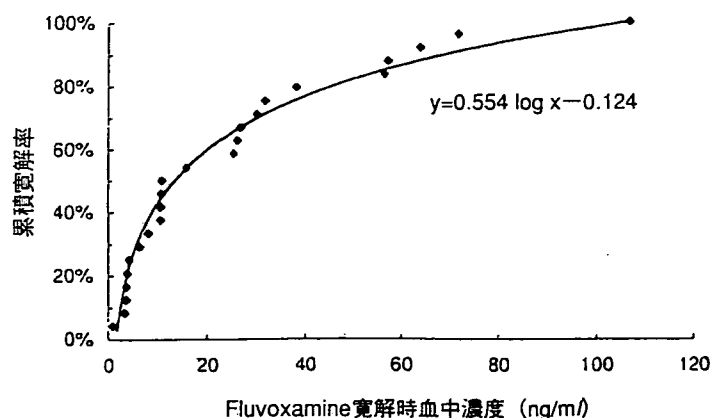


図4 Fluvoxamine 寛解時血中濃度と累積寛解率

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

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

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

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

おわりに

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

また，近年は，抗うつ薬の作用部位である各種受容体の遺伝子多型と，治療反応性または副作用の発現との関係を調べた薬理遺伝学的研究が盛んに行われている。しかし，薬剤の投与量に基づく研究では，本稿でも示したように個体間での血漿中濃度ばらつきが大きく，それが症状の変化や副作用の発現に影響を及ぼすため，遺伝子の関連を正確に検出できない可能性がある。したがって，このような薬理遺伝学的研究を進める上でも，抗うつ薬の血中濃度やその代謝に関与するCYP遺伝子多型などの薬物動態学的因子を考慮に入れて研究を行うことが重要と考える。

文 献

- 1) Alexanderson, B., Evans, D. A., Sjoqvist, F. : Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins : influence of genetic factors and drug therapy. *Br. Med. J.*, 4(686) : 764-768, 1969.
- 2) Amsterdam, J. D., Fawcett, J., Quitkin, F. M. et al. : Fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations in major depression : A multicenter study. *Am. J. Psychiatry*, 154(7) : 963-969, 1997.
- 3) Beasley, C. M. Jr, Bosomworth, J. C., Wernicke, J. F. : Fluoxetine : relationships among dose, response, adverse events, and plasma concentrations in the treatment of depression. *Psychopharmacol. Bull.*, 26(1) : 18-24, 1990.
- 4) Benazzi, F. : A "therapeutic window" with citalopram in a case of depression. *Pharmacopsychiatry*, 29 : 42, 1996.
- 5) Bjerkenstedt, L., Flyckt, L., Overo, K. F. et al. : Relationship between clinical effects, serum drug concentration and serotonin uptake inhibition in depressed patients treated with citalopram. A double-blind comparison of three dose levels. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 28 : 553-557, 1985.
- 6) Burke, M. J., Preskorn, S. H. : Therapeutic drug monitoring of antidepressants : cost implications and relevance to clinical practice. *Clin. Pharmacokinet.*, 37 : 147-165, 1999.
- 7) Danish University Antidepressant Group. : Paroxetine : A selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *Journal of Affective Disorder.*, 18 : 289-299, 1990.
- 8) Dufour, H., Bouchacourt, M., Thernoz, P. et al. : Citalopram-a highly selective 5-HT uptake inhibitor-in the treatment of depressed patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2 : 225-237, 1987.
- 9) Fabre, L. F., Abuzzahab, F. S., Amin, M. et al. : Sertraline safety and efficacy in major depression : a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol. Psychiatry*, 38(9) : 592-602, 1995.
- 10) Gerstenberg, G., Aoshima, T., Fukasawa, T. et al. : Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamine acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology*, 167 : 443-448, 2003.
- 11) Goodnick, P. J. : Pharmacokinetic optimisation of therapy with newer antidepressants. *Clin. Pharmacokinet.*, 27(4) : 307-330, 1994.
- 12) Härtter, S., Wetzel, H., Hammes, E. et al. : Serum concentrations of fluvoxamine and clinical effects. A prospective open clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 31(5) : 199-200, 1998.
- 13) Kasper, S., Dotsch, M., Kick, H. et al. : Plasma concentrations of fluvoxamine and maprotiline in major depression : implications on therapeutic efficacy and side effects. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 3(1) : 13-21, 1993.
- 14) Kelly, M. W., Perry, P. J., Holstad, S. G. et al. : Serum fluoxetine and norfluoxetine concentrations and antidepressant response. *Ther. Drug Monit.*, 11(2) : 165-170, 1989.
- 15) Koran, L. M., Cain, J. W., Dominguez, R. A. et al. : Are fluoxetine plasma levels related to outcome in obsessive-compulsive disorder? *Am. J. Psychiatry*, 153(11) : 1450-1454, 1996.
- 16) Kuhs, H., Schlake, H. P., Rolf, L. H. et al. : Relationship between parameters of serotonin transport and antidepressant plasma levels or therapeutic response in depressive patients treated with paroxetine and amitriptyline. *Acta Psychiatr. Scand.*, 85(5) : 364-369, 1992.
- 17) Laursen, A. L., Mikkelsen, P. L., Rasmussen, S. et al. : Paroxetine in the treatment of depression - a randomized comparison with amitriptyline. *Acta Psychiatr. Scand.*, 71(3) : 249-255, 1985.
- 18) Montgomery, S. A., Baldwin, D., Shah, A. et al. : Plasma-level response relationships with fluoxetine and zimelidine. *Clin. Neuropharmacol.*, 13 Suppl. 1 : S71-S75, 1990.
- 19) Morita, S., Shimoda, K., Someya, T. et al. : Steady-state plasma levels of nortriptyline and its hydroxylated metabolites in Japanese patients : impact of CYP2D6 genotype on the hydroxylation of nortriptyline. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 20(2) : 141-149, 2000.
- 20) Nathan, R. S., Perel, J. M., Pollock, B. G. et al. : The role of neuropharmacologic selectivity in antidepressant action : fluvoxamine versus desipramine. *J. Clin. Psychiatry*, 51(9) : 367-372, 1990.
- 21) Norman, T. R., Gupta, R. K., Burrows, G. D. et al. : Relationship between antidepressant response and plasma concentrations of fluoxetine and norfluoxetine. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 8

- (1) : 25-29, 1993.
- 22) Perry, P. J., Pfohl, B. M., Holstad, S. G. : The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant plasma concentrations. *Clin. Pharmacokinet.*, 13 : 381-392, 1987.
- 23) Rasmussen, B. B., Brosen, K. : Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther. Drug Monit.*, 22(2) : 143-154, 2000.
- 24) Sawamura, K., Suzuki, Y., Someya, T. : Effect of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 60 : 553-557, 2004.
- 25) Shimoda, K., Minowada, T., Noguchi, T. et al : Interindividual variations of desmethylation and hydroxylation of clomipramine in an Oriental psychiatric population. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 13 : 181-188, 1993.
- 26) Shimoda, K., Someya, T., Yokono, A. et al. : The impact of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on metabolism of amitriptyline in Japanese psychiatric patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 22(4) : 371-378, 2002.
- 27) 鈴木雄太郎, 染矢俊幸 : 抗うつ薬と反応性予測—SSRIを中心に. *臨床精神薬理*, 6 : 297-305, 2003.
- 28) Yokono, A., Morita, S., Someya, T. et al. : The effect of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on the metabolism of clomipramine in Japanese psychiatric patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 21(6) : 549-555, 2001.

第 101 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

うつ病及び統合失調症の薬物治療反応性に関する
分子薬理遺伝学的研究

鈴木 雄太郎, 澤村 一司, 染矢 俊幸

(新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野)

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

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

はじめに

現在、うつ病の治療は薬物療法が主体をなしているが、臨床現場での薬物選択や各薬剤の使用法は医師個人の経験や勘を頼りに行われており、その科学的根拠は十分得られていない。我々は、本邦初の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) である fluvoxamine 発売後から、この薬剤について臨床研究を行い、日本人うつ病患者に対する fluvoxamine の臨床効果を、fluvox-

amine の薬物動態学的特性、fluvoxamine の作用部位の特性などから予測できないか検討してきた。また、こうした効果予測因子の発見が望まれている一方で、薬剤の使用法が適切ではなく、それぞれの薬剤の臨床効果を最大限に生かしてない現状が存在する。fluvoxamine 市販後の使用実態下での調査結果からは、1698 例中 53.0% の症例で最終投与量が 50 mg/日以下という低用量であることが判明した。これは十分な用量を処方し

ないで効果判定を行っているという実状をうかがわせるものであり、薬剤の使用法といった問題も臨床効果に影響を及ぼすと考えられるため、本稿で触れた。

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

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

【研究1】Fluvoxamineの抗うつ効果に関する検討

対象と方法

1. 対象

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

2. 用量設定と臨床評価

初診時fluvoxamine 25 mgで治療開始し、1週目にHAM-D・副作用を評価。以後は2週間毎に12週目までHAM-D・副作用評価を行い、前回受診時と比較してHAM-D改善率が40%未

満の場合はfluvoxamineを50 mg間隔で最大200 mgまで増量した。HAM-D得点が7点以下となった寛解例についてはその時点でのfluvoxamine用量を最終用量とし、以後は増量しないこととした。

3. 採血・血中濃度測定・遺伝子型同定

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

結 果

1. Fluvoxamineの副作用と用量・血中濃度との関連

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

2. 重症度と寛解率との関係

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

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

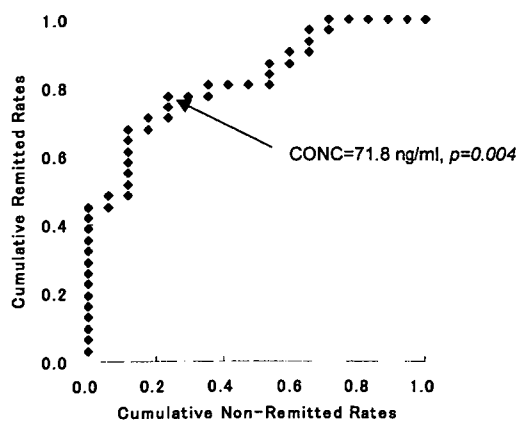


図1 Relationship between plasma fluvoxamine level and clinical response

3. Fluvoxamine の血中濃度と累積寛解率との関係

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

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

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

Fluvoxamine 用量が増加すると血中濃度は non-linear に増加し、fluvoxamine の各用量(50, 100, 150 mg/day)で補正した fluvoxamine 血中濃度(平均±SD)は、それぞれ 0.31 ± 0.20 , 0.40 ± 0.25 , 0.58 ± 0.45 ng/ml/mg であり、これら3群間に有意差を認められた($p < 0.001$)。更に CYP2D6 変異アレルを持つ個体と変異アレルを持たない個体を比較すると、変異ア

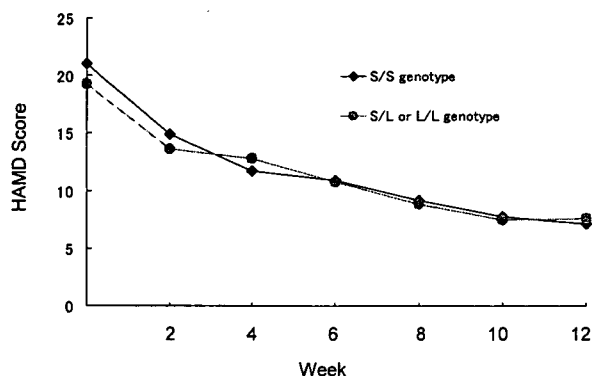


図2 Change of mean HAM-D score—Comparison by serotonin transporter polymorphism—

レルを持つ個体では fluvoxamine 増量による血中濃度変化がより大きくなることが示された。喫煙者を除いた fluvoxamine 50 mg 内服群32名において CYP2D6 遺伝子型 *1/*1, *1/*10, *10/*10 を持つ個体での fluvoxamine 血中濃度はそれぞれ 14.6 ± 11.0 , 12.0 ± 7.0 , 28.2 ± 10.0 ng/ml であり、*10/*10 を持つ群で fluvoxamine 血中濃度が有意に高値であった($p=0.01$)。

Fluvoxamine 50 mg 内服群の内、CYP2D6 変異アレルを持たない個体16名において一日20本以上の喫煙が fluvoxamine 血中濃度に及ぼす影響を検討したところ、喫煙者では非喫煙者と比較して fluvoxamine 血中濃度が有意に低値であった(5.2 ± 2.8 vs 14.2 ± 10.5 ng/ml, $p=0.027$)。

5. 5-HTTLPR 及び 5-HT1A 遺伝子多型と臨床効果との関係

寛解群、非寛解群それぞれにおいて 5-HTTLPR の S/S, S/または L/L 遺伝子型の割合に有意差はなかった。また12週目の HAM-D 得点が初診時と比べて50%以上減少している場合を改善と定義し、改善群、非改善群で遺伝子型の分布を検討したが有意な差は認められなかった。2週毎の HAM-D 改善の仕方を S/S 型, S/L または L/L 型で比較したが有意差は認められなかった(図2)。

寛解群、非寛解群それぞれにおいて 5-HT1A

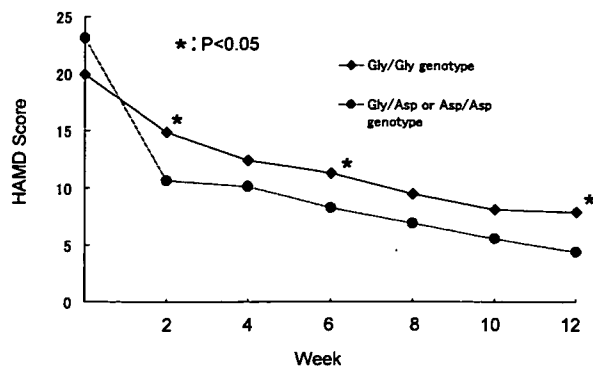


図3 Change of mean HAM-D score—Comparison by serotonin 1A receptor gene polymorphism—

受容体遺伝子型の Gly/Gly, Gly/Asp または Asp/Asp 遺伝子型の割合に有意差はなかったものの、改善群, 非改善群で検討すると遺伝子型の分布に有意差を認めた ($p=0.042$)²²⁾。2週毎の 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 (53.5 ± 20.3 vs. 26.3 ± 27.0 %, $p=0.009$)、6週目 (64.5 ± 19.1 vs. 44.9 ± 35.0 , $p=0.036$)、12週目 (80.8 ± 16.4 vs. 61.6 ± 40.9 , $p=0.031$) 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 (図3)²²⁾。

考 察

1. Fluvoxamine の血中濃度と累積寛解率との関係

最終血中濃度 71.8 ng/ml で累積寛解率, 累積非寛解率がそれぞれ 81 %, 35 % となり, この濃度を超える群とこの濃度以下の群では寛解者, 非寛解者の割合が有意に異なっていた。 71.8 ng/ml 未満では, その時点での fluvoxamine の効果が不十分であっても, 今後更なる fluvoxamine の増量によって寛解に至る可能性が残されている者がまだ約 2 割は残っていることを意味している。従って臨床的には fluvoxamine 血中濃度を最低 71.8 ng/ml 以上にすることで fluvoxamine の治療効果を十分に引き出せると考えられる。我々は

これまで fluvoxamine 血中濃度と臨床効果との間に「治療的飽和」の関係があることを示してきたが²¹⁾, 症例数を増やして得られた今回の結果も同様の所見を示すものである。

2. CYP2D6 遺伝子多型が fluvoxamine 血中濃度に与える影響

本研究ではアジア人種で頻度の高い CYP2D6 *10 アレルが fluvoxamine の血中濃度に影響を与えることが示唆された。しかし, 頻度は低い CYP2D6 酵素活性の欠損をもたらす *5 アレルについては十分な分析を行えなかった。先に示した「治療的飽和」の関係を利用して患者に最適な用量設定を行うには, 更に症例を追加して CYP2D6 遺伝子変異が血中濃度に与える影響を検討する必要がある。

3. 5-HTTLPR 及び 5-HT1A 遺伝子多型と臨床効果との関係

5-HTTLPR は fluvoxamine の臨床効果に影響を与えなかった。しかし 5-HT1A 受容体遺伝子 Gly272Asp 多型の Asp アレルは HAM-D の改善の仕方に影響を与え, 治療2週目において Asp アレルを持つ個体では HAM-D 改善率が特に良好であった。抗うつ薬の投与開始から臨床効果発現までにある程度の時間経過を必要とすることは臨床的に大きな問題であるが, 近年シナプス細胞体における 5-HT1A 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が示唆されている^{1,2,4,7,17)}。また, pindolol などの 5-HT1A 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もいくつかの論文で報告されている^{14,24)}。今回の結果は Gly272Asp 多型が 5-HT1A 受容体機能に影響を与え, その結果 fluvoxamine 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 Gly272Asp 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。また Asp アレルを持つ個体は 8 名と少ないため, 今後更なる検討が必要である。

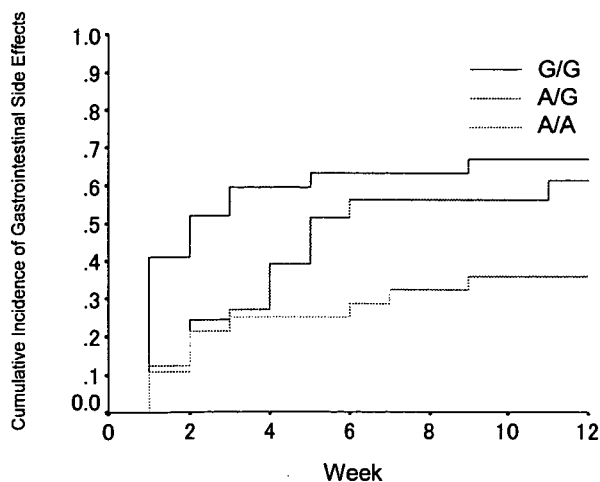


図4 Effect of the A-1438G polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene on the cumulative 12 week incidence of gastrointestinal side effects induced by fluvoxamine

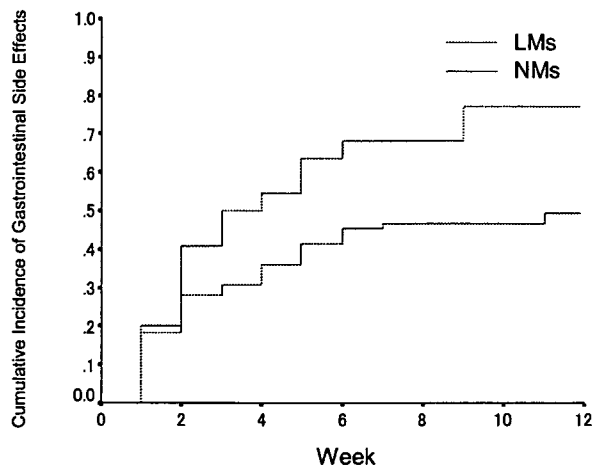


図5 Effect of the CYP2D6 genotype on the cumulative 12 week incidence of gastrointestinal side effects induced by fluvoxamine

【研究2】Fluvoxamineの消化器系副作用に関する検討

対象と方法

1. 対象

対象は本研究に参加したうつ病患者100名で、平均年齢は40.2±15.0歳、男性47名、女性53名であった。初診時HAM-Dの平均は20.8±5.1点、診断の内訳は大うつ病性障害85名、適応障害7名、特定不能のうつ病性障害4名。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承諾を得ており、本研究内容を文書で十分に説明し、書面にて同意の得られた症例を対象とした。

2. 用量設定と臨床評価

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

3. 採血・血中濃度測定・遺伝子型同定

採血は最終服薬から12時間後、外来受診時に

行った。遺伝子型は5-HT_{2A}受容体遺伝子のA-1438G⁶⁾、5-HT_{3A}受容体のC195TとPro16Ser¹²⁾、5-HT_{3B}受容体のTyr129Ser多型²⁵⁾、CYP2D6 *5²⁰⁾と*10⁹⁾をPCR法により同定した。

結果

5-HT_{2A}受容体A-1438G遺伝子型の頻度は、A/A、A/G、G/Gそれぞれ29.2、42.7、28.1%であった。CYP2D6 *5、*10のアレル頻度はそれぞれ3.6、38.1%であった。

Fluvoxamineによる消化器症状の出現について生存時間解析を行ったところ、A-1438G多型のGアレルの数は消化器系副作用出現に有意な影響を与え、A/G、G/G遺伝子型はA/A型に比べてそれぞれ2.171 ($p=0.041$)、2.926 ($p=0.008$)倍副作用出現頻度が高かった(図4)²³⁾。

CYP2D6遺伝子型によって表現型を2群に分け、*1/*1、*1/*10をlower metabolizer (LM)、*10/*10、*1/*5、*5/*10をnormal metabolizer (NM)として分析した。Fluvoxamineによる消化器症状の出現について生存時間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($p=0.043$) (図5)²³⁾。

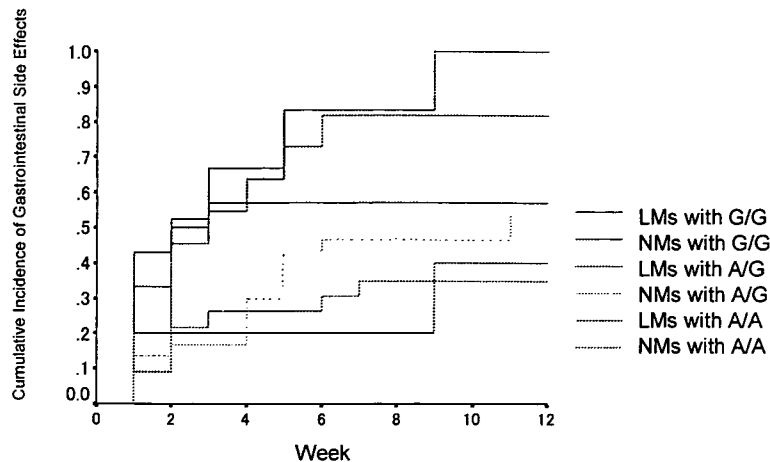


図6 Combination effect of the A-1438G polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene and the CYP2D6 gene polymorphism on the cumulative 12 week incidence of gastrointestinal side effects induced by fluvoxamine

CYP2D6 表現型と 5-HT_{2A} 受容体 A-1438G 遺伝子型とを組み合わせ分析したところ, 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 4.147 ($p=0.004$), 4.242 ($p=0.009$) 倍であった (図 6)²³⁾.

5-HT_{3A}, 3B 受容体遺伝子多型は消化器系副作用出現に影響を与えなかった。

考 察

Murphy らは 5-HT_{2A} 受容体 T102C 多型の C/C 遺伝子型が SSRI である paroxetine の消化器系副作用を予測すると報告している¹¹⁾. T102C は本研究で検討した A-1438G 多型と完全な連鎖不平衡の関係にあるため, Murphy らの報告は我々の結果と一致するものである。一方, 吉田らは A-1438G 多型と fluvoxamine による吐気との関係を検討したが, この多型は予測因子にならないと報告している²⁶⁾. Parsons らは A-1438G 多型の A アレルは G アレルに比べてプロモーター活性が高いと報告しているが¹³⁾, Bray らはこれを確認できなかったと報告している³⁾. また SSRI による消化器系副作用は 5-HT₃ を介して出現すると考えられているが, 本研究で検討した

5-HT_{3A}, 3B の遺伝子変異は副作用出現に影響を与えなかった。今後は A-1438G 多型が受容体機能に及ぼす影響を解明し, 5-HT₃ 受容体について他の遺伝子多型についても網羅的に検討すべきであると考えられる。

Fluvoxamine は CYP2D6 によって代謝されるため, 酵素活性の低下する LM で副作用出現頻度が高くなることは理にかなっていると考えられる。しかし, 前述の Murphy らは CYP2D6 変異アレルは副作用出現に影響を与えなかったと報告している。更に Gerstenberg らも fluvoxamine による吐気出現に対する CYP2D6 変異アレルの影響を否定している⁸⁾. こうした結果の相違は薬剤の用量設定や分析方法などの違いによるものかもしれない。

本研究では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 遺伝子多型がそれぞれ消化器系副作用出現の予測因子となることを明らかにし, 更にこれらの組み合わせはより強い予測因子になることを示した。実際, A-1438G の G/G 遺伝子型で CYP2D6 の LM 6 名では全例に, A/G で LM の 11 名では 9 名に消化器系副作用が出現した。こうしたうつ病症例に対しては SSRI 以外の抗うつ

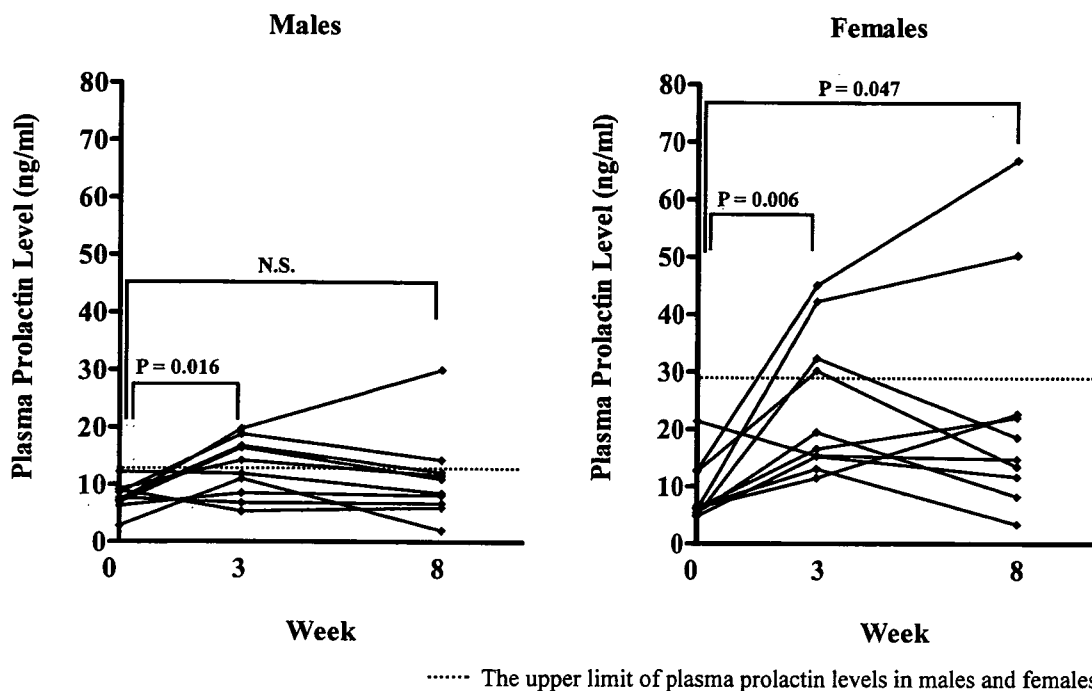


図7 Gender differences in prolactin elevation induced by olanzapine

薬を選択すべきかもしれない。

【研究3】抗精神病薬による高プロラクチン血症の性差についての検討

対象と方法

1. 対象

新潟大学医歯学総合病院精神科に通院中の統合失調症患者で、olanzapineによる治療を開始した35名(平均年齢 27.4 ± 10.3 歳)。未治療群は27名(25.0 ± 9.1 歳)、他剤からの切り替え群8名(35.4 ± 10.4 歳)。男性20名(27.9 ± 10.1 歳)、女性15名(27.0 ± 10.7 歳)。

本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会にて承認を受けており、対象はあらかじめ本研究の目的について十分に説明を受け、書面で同意の得られた者のみとした。

2. 用量設定と臨床評価

未治療例、他剤からの切り替え例のいずれにおいても、olanzapineは5mgないし10mgにて治療開始した。血清プロラクチン値はolanzapine開始時(0週)、開始後3週、8週時の空

腹時、起床後4時間以上経過した時点で採血し、enzyme immunoassay法にて測定した。

結果¹⁸⁾

血清プロラクチン値はolanzapine開始時と比較して3週目、8週目では有意に上昇していた($p=0.003$)。

2元配置分散分析を用いてolanzapineによるプロラクチン値の経時変化について性差を検討したところ、有意差を認められた($F=5.104$, $p=0.037$, $df=1$)。男性患者において、3週目のプロラクチン値は0週に比べて有意に上昇していた($t=-2.955$, $p=0.016$, $df=9$)が、8週目では0週と比べて有意差を認めなかった($t=-1.414$, $p=0.191$, $df=9$) (図7)。一方、女性患者では、3週目($t=-3.705$, $p=0.005$, $df=9$)、8週目($t=-2.298$, $p=0.047$, $df=9$)のプロラクチン値は0週と比べてそれぞれ有意な上昇を認めた(図7)。また、女性患者において8週目においても高プロラクチン血症の持続を認める2名の女性患者はどちらも18歳未満であった。

考 察

先行研究によると olanzapine が惹起する PRL 変化は他の抗精神病薬と比較して軽微かつ一過性であるといわれているが⁵⁾, 本研究では血清プロラクチン値は olanzapine 開始時と比較して3週目, 8週目では有意に上昇しており, 無視できないものであることが示された。更に olanzapine によるプロラクチン変化は男性群と比較して女性群でより顕著かつ持続性であった。女性では男性と比較して一般的にドーパミン D2 受容体に対する親和性が低く¹⁵⁾, 視床下部-下垂体でのプロラクチン調節における感受性が男性と女性では異なっている可能性が考えられる。また, 女性患者で8週目まで高プロラクチン血症が持続した2名はどちらも18歳未満であった。PET 研究では, 加齢に伴い線条体のドーパミン D2 受容体の密度が減少するといわれており^{16,19)}, 加齢も高プロラクチン血症に影響を与える因子であると考えられる。

結 語

我々は, うつ病及び統合失調症の薬物反応性を, 薬物作用部位である各種受容体と薬物代謝関連因子における遺伝的要因を用いて予測しようとする薬理ゲノミクス (pharmacogenomics) 研究を行っており, 本稿ではこれまでの成果を示した。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ている。しかし遺伝的要因には人種差が存在し, 欧米の結果をそのまま日本人を含めたアジア人種にあてはめることはできないなどの問題もあり, 本邦においての詳細な検討が望まれている。

文 献

1) Bel, N., Artigas, F.: Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not in raphe nuclei. *Synapse*, 15: 243-245, 1993

2) Blier, P., de Montigny, C.: Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci*, 15: 220-226, 1994

3) Bray, N.J., Buckland, P.R., Hall, H., et al.: The serotonin-2A receptor gene locus does not contain common polymorphism affecting mRNA levels in adult brain. *Mol Psychiatry*, 9 (1): 109-114, 2004

4) Chaput, Y., de Montigny, C., Blier, P.: Effects of a selective 5-HT reuptake blocker, citalopram, on the sensitivity of 5-HT autoreceptors: electrophysiological studies in the rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 333: 342-348, 1986

5) Crawford, A.K., Beasley, C.M., Tollefson, G.D.: The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophrenia Res*, 26: 41-54, 1997

6) Erdmann, J., Shimron-Abarbanell, D., Rietschel, M., et al.: Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Hum Genet*, 97 (5): 614-619, 1996

7) Fuller, R.W.: Uptake inhibitors increase extracellular serotonin concentration measured by brain microdialysis. *Life Sci*, 55: 163-167, 1994

8) Gerstenberg, G., Aoshima, T., Fukasawa, T., et al.: Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamine acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 167 (4): 443-448, 2003

9) Johansson, I., Oscarson, M., Yue, Q., et al.: Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D6 locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol Pharmacol*, 46: 452-459, 1994

10) Kawanishi, Y., Harada, S., Tachikawa, H., et al.: Novel mutations in the promoter and coding region of the human 5-HT_{1A} receptor gene and association analysis in schizophrenia. *Am J Med Genet*, 81: 434-439, 1998

11) Murphy, G.M., Jr., Kremer, C., Rodrigues, H.E., et al.: Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*, 160 (10): 1830-1835, 2003

12) Niesler, B., Flohr, T., Nothen, M.M., et al.: Association between the 5' UTR variant C178T of the serotonin receptor gene HTR3A and bipolar affective