

第103回日本精神神経学会総会

教育講演

分子イメージングによる精神科薬物療法のエビデンス

須原 哲也 (独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター)

はじめに

分子イメージングは、分子生物学が明らかにしてきた生体の機能とその異常をきたままの状態画像として捉える新しい学問領域であり、医学、薬学、工学、生物学、化学、物理学など多岐にわたる学問領域が融合しつつ、その基盤として支えている。

分子イメージングのツールとして主要なものは、PETやSPECT、MRI、さらには光イメージングなどがあるが、中でもPET (Positron Emission Tomography: 陽電子放射断層撮影法) は陽電子 (ポジトロン) を放出する放射性同位元素で標識した分子化合物 (リガンド) を生体内に投与し、その生体内分布および動態をコンピュータ断層により経時的に画像化することができる核医学検査法であり、体内動態を経時的非侵襲的に追うことができるという点で、薬の評価にはもっとも適した方法の一つであると言える。陽電子を放出する放射性同位元素として、生体分子を構成する炭素や酸素などの元素が使用でき、薬物を直接標識する方法のほか、薬物の標的部位である受容体やトランスポーターに特異結合する物質をポジトロン核種で標識した、放射性リガンドを投与し、実際の生体内での受容体やトランスポーターの分布を測定することが可能となる。この手法を用いて、抗精神病薬や抗うつ薬等の、精神疾患で用いられる様々な薬物の脳内での薬物動態が検討されている。

1. PETによる受容体/トランスポーター占有率の測定

各種の向精神薬は神経伝達物質受容体や取り込み部位であるトランスポーターに特異的結合部位を持ち、それらを介した薬理作用が臨床効果発現の主要なメカニズムと考えられている。PETでは向精神薬の標的分子に結合する標識リガンドを用いて、リガンドの結合が競合的に阻害される程度 (占有率) を、当該薬物の投与前後の計測から算出することができる。Farde⁹⁾らは遊離リガンド濃度 (F) に対する特異結合 (B) の比 (B/F) の変化から、占有率を以下のように定義している。

$$\text{占有率 (\%)} = 100 \cdot (\text{B/F 対照} - \text{B/F 薬物負荷}) / (\text{B/F 対照})$$

この占有率の概念は統合失調症の治療薬である抗精神病薬の領域で始まり、現在は抗精神病薬の評価において確立された手法となっている。

2. 抗精神病作用とドーパミン D₂ 受容体占有率

抗精神病薬は脳内ドーパミン D₂ 受容体が主たる標的部位であり、ドーパミン拮抗作用がその共通する薬理学的特徴と考えられている¹⁷⁾。これまで主として [¹¹C] raclopride を用いた PET 研究から、線条体におけるドーパミン D₂ 受容体占有率がおおよそ 70% 以上で治療効果が出現し、

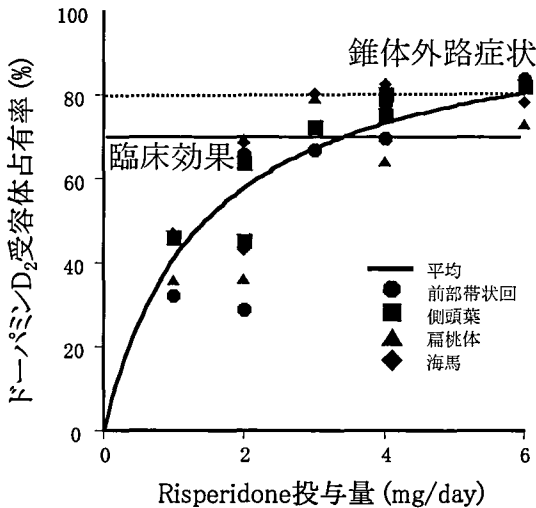


図1 risperidoneによる大脳皮質ドーパミンD₂受容体占有率と投与量との関係

縦軸はrisperidoneによる大脳皮質のドーパミンD₂受容体占有率(%),横軸はrisperidoneの1日投与量(mg)を示す.risperidoneでは4~6mg/日で70~80%のドーパミンD₂受容体占有率を達成する(文献²⁵⁾より改変して引用).

80%以上になると副作用である錐体外路症状が出現することで概ね見解が一致している^{3,5,8~10,12)}.すなわち,抗精神病薬においては治療閾値と副作用閾値の間であるドーパミンD₂受容体占有率が約70~80%となる用量が至適投与量であると考えられている²³⁾.

しかしながら,脳内のドーパミン神経回路には,黒質緻密部を起始核として線条体へ投射する黒質線条体系の他に,中脳腹側被蓋野を起始核として,辺縁系や前頭葉に投射する中脳辺縁系や中脳皮質系がある.この内,黒質線条体系は,運動機能に関連していることから,抗精神病薬による線条体ドーパミンD₂受容体の占有率が錐体外路症状と相関するのは合理的と思われる.しかしながら,統合失調症の精神症状と関連しているのは,中脳辺縁系や中脳皮質系のドーパミン受容体と想定されることから,抗精神病薬は,これらの線条体外の脳部位におけるドーパミンD₂受容体を占有することによって効果を発揮している可能性が考え

られる.Farde⁴⁾らは,[¹¹C]FLB457を用いて,4例の患者を対象にhaloperidol,fluphenazine,clozapineによる視床および側頭葉のD₂受容体占有率を調べたところ,同じ患者で[¹¹C]racloprideで調べた線条体における占有率と差を認めなかった.我々は[¹¹C]FLB457を用いて,risperidone単剤治療中の統合失調症患者7例で,帯状回,側頭葉,海馬,扁桃体の辺縁系D₂受容体占有率を調べた結果,risperidone1~6mg/日の投与量で,38~80%の占有率を呈していた(図1).この研究から,占有率という観点からの適切な投与量は3~4mg/日であり,臨床での用量と一致しており,従来報告されている線条体D₂受容体占有率とほぼ同一の値で,明確な受容体占有の辺縁系選択性は確認できなかった²⁵⁾.

3. 受容体占有率に基づく抗精神病薬の用量設定

ドーパミンD₂受容体占有率と抗精神病作用,副作用の関連が明らかになるにつれて,受容体占有率を指標とした合理的用量設定が提案されるようになった.その背景には,抗精神病薬の大量投与は確実に副作用の頻度は増加させるが,必ずしも治療の意味はなく,むしろ治療中断などの悪影響が大きいことがある.抗精神病薬は第1世代の定型的抗精神病薬と第2世代のいわゆる非定型抗精神病薬とに分類され,両者の臨床効果は概ね同等なもの,第2世代の抗精神病薬の方が錐体外路症状を初めとした副作用が少なく,意欲低下やひきこもりなどのいわゆる陰性症状にも有効であるとされている.また,その理由のひとつとして,セロトニン5-HT₂受容体阻害作用が想定されていた.しかし,非定型抗精神病薬であってもドーパミンD₂受容体占有率が80%を超えると錐体外路症状が出現していることから,実際にはセロトニン5-HT₂受容体阻害作用の影響は少ないと考えられる.

われわれは従来から使用されているbenzamide系の第一世代抗精神病薬であり,ドーパミンD₂受容体に対する選択性が高いsulpirideとsultoprideという2種類の薬物の大脳皮質ド

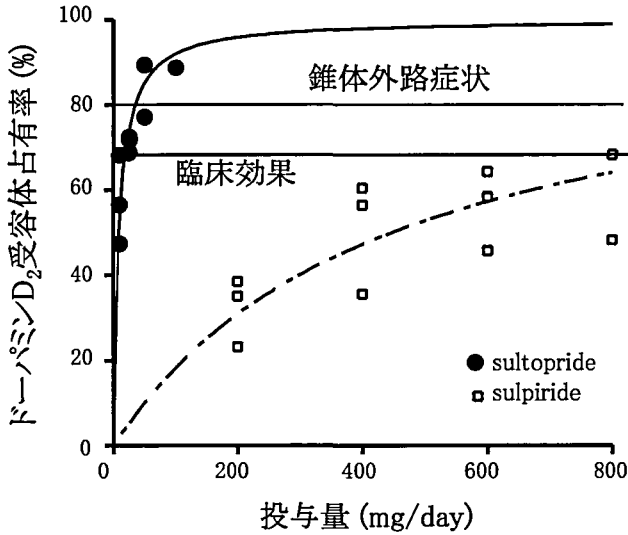


図2 sultopride と sulpiride による大脳皮質ドーパミン D₂ 受容体占有率と投与量との関係

臨床的に最適とされるドーパミン D₂ 受容体占有率 70～80% に対応する用量は、sultopride では 20～35 mg/day, sulpiride では 1010～1730 mg/day であった。両者のわが国における推奨用量はほぼ同様であるが、本結果からは sultopride は sulpiride の約 50 倍の力価を持つことになる (文献²¹⁾ より改変して引用)。

ドーパミン D₂ 受容体占有率を比較した²¹⁾。その結果、わが国における両者の臨床用量はほぼ同等 (300～1200 mg) とされているにもかかわらず、sultopride では sulpiride に比較して 50 分の 1 の用量でも高い受容体占有率が得られることが示された (図 2)。sultopride は臨床現場では主として鎮静目的に使用されることが多く、錐体外路症状も出現しやすいことが知られていたが、これは用量設定が極めて高いためであったことが明らかになった。一方、第 2 世代の抗精神病薬においては、開発の早い段階から PET を用いて受容体占有率を検査する傾向にある^{2,14)} ため、臨床用量がより適切に設定されている。臨床用量と占有率からみた用量に大きな乖離は認められなくなっている事が、非定型抗精神病薬における副作用の少なさの要因と考えられる。

最近開発された aripiprazole は、従来の抗精神病薬と同様に脳内ドーパミン受容体に作用する

ものの、いわゆるドーパミン拮抗薬としてだけではなく、ドーパミン部分作動薬という機序も持つ抗精神病薬である。[¹¹C] raclopride PET を用いた検討では D₂ 受容体占有率が 90% 以上でも錐体外路症状が出現しなかったことが報告されている²⁶⁾。これまでの占有率による評価において拮抗薬に関してはデータの蓄積があるが、作動薬には新たな指標の開発が必要である。

4. 特異結合部位での薬物動態

これまで薬物の体内動態は主として血中の動態で評価されてきた。しかし作用点を血中を持つ薬物をのぞけば作用点、特に特異結合部位を持つ薬物の場合特異結合部における動態が重要となる。受容体占有率の時間変化は薬物の受容体部位での動態を反映していることから重要な指標であるが、これまでのところ抗精神病薬の受容体占有率を継続的に調べた報告はまだ少ない。われわれが検討

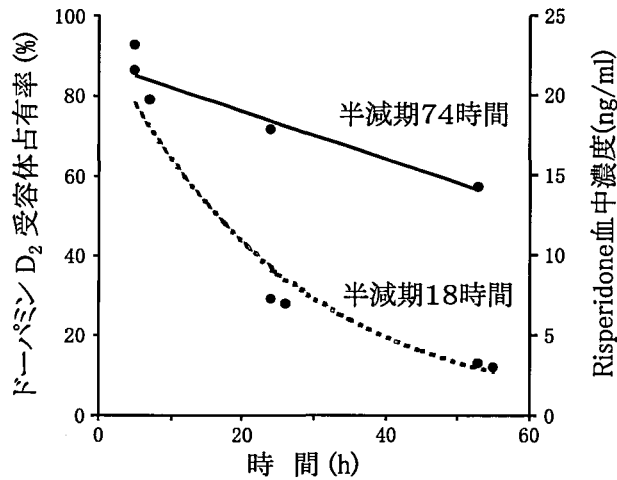


図3 risperidoneによるドーパミンD₂受容体占有率と血中濃度の経時的变化

risperidoneのドーパミンD₂受容体占有率の経時的变化と血中濃度の経時的变化には乖離がある(実線は受容体占有率,点線は血中濃度の変化を示す)(文献²⁰⁾より改変して引用)。

したところでは risperidone の血中半減期が約 18 時間であるのに対し, 脳内 D₂ 受容体占有率の半減期は約 74 時間であった²⁰⁾ (図 3)。この結果は risperidone が脳内で長期間にわたって受容体を占有することを示しており²²⁾, 現在の用法である 1 日 2 回投与ではなく, 1 日 1 回投与でも十分な薬効が得られる可能性を示唆している。さらにわれわれは PET のデータを基に用量・占有率曲線から求めた *in vivo* の ED₅₀ 値 (占有率が 50% になる血中濃度: 受容体親和性の指標) と薬物の血中動態から脳内動態をシミュレーションして, その値が実測値とよく相関することを報告した。すなわち, PET を用いて薬物ごとの受容体における ED₅₀ などのパラメーターを求めれば, 血中濃度から脳内占有率をある程度推定することができると考えられる^{6,20)}。このように PET では脳内作用点において個々の薬物の特徴を様々な観点から評価することが可能になっている。

これに対して, 非定型抗精神病薬 quetiapine 服用からの時間経過と受容体占有を調べた報告によると, 2 時間後に 21~68% あったのが 27 時間

後にはほぼ 0% になる, あるいは, 2~3 時間後では 58~64% で 12 時間後では 0~27% という結果で, quetiapine は持続性ではなく一過性に受容体を占有する特徴をもつということが示されている¹¹⁾。

5. 抗うつ薬とセロトニントランスポーター

抗うつ薬においてはセロトニントランスポーター (5-hydroxytryptamine transporter: 5-HTT) が標的分子の一つであり, 近年広く用いられている選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRI) の主たる作用点である。Meyer らは各種の治療量の SSRI を 4 週間投与した後, セロトニントランスポーターの特異的リガンドである [¹¹C] DASB を用いてセロトニントランスポーターの占有率を測定したところ, いずれの薬物の占有率も概ね 80% 以上であることを示した^{15,16)}。ただし, 用量の増加とともに占有率はほぼ横ばいとなるが, 抗うつ薬に関しては抗精神病薬のような副作用の出現する閾値は知られていない。

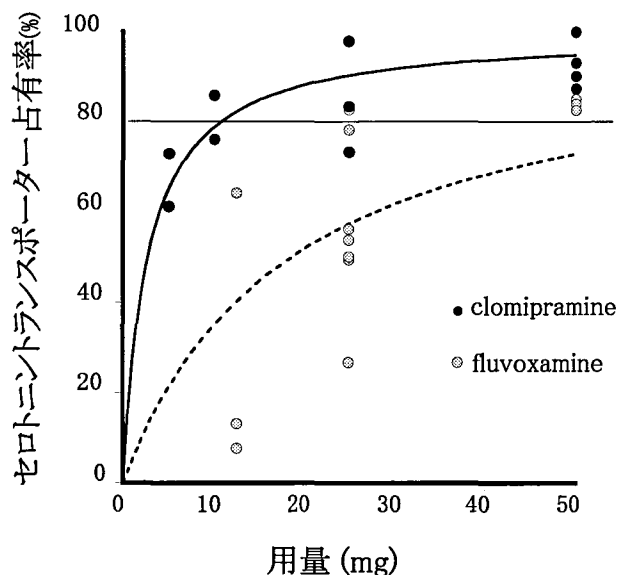


図4 セロトニントランスポーター占有率と抗うつ薬の用量との関係

セロトニントランスポーターの占有率と抗うつ薬の用量の関係を示す。clomipramine (実線) は fluvoxamine (点線) と比較してごく低用量で高い占有率を示す (文献¹⁸⁾ より改変して引用)。

われわれは SSRI である fluvoxamine と三環系抗うつ薬である clomipramine の投与量と占有率の関係をセロトニントランスポーターの特異的リガンド [^{11}C] (+) McN5652 を用いて測定したところ¹⁸⁾、図4に示すように、fluvoxamine は 25 mg で約 50 %、50 mg で約 80 % の占有率を示した一方、clomipramine ではわずか 10 mg でも約 80 % の占有率を示し、50 mg で約 90 % の占有率が得られた。すなわち、fluvoxamine の占有率は臨床用量とよく相関しているのに対して、clomipramine は臨床用量よりはるかに少量でもセロトニントランスポーターを多く占有することを示している。これまで SSRI は用量を増やしても臨床効果に差は認められないことが知られているが²⁴⁾、その理由として fluvoxamine は臨床用量で十分にセロトニントランスポーターを占有しており、それ以上用量を増やしても占有率にほとんど変化がみられないことが考えられる。一方、三環系抗うつ薬の clomipramine はセロトニント

ランスポーター以外に、ノルアドレナリントランスポーターなどの神経系にも親和性を持つ。これは clomipramine が用量の増加とともに他の神経系にも薬理作用を発現させることによって、SSRI と比較してより広範な効果が認められることが推測され、臨床上の経験とも一致するものである。このように抗うつ薬に関してはセロトニントランスポーターを調べるだけでは不十分であり、ドーパミンやノルエピネフリンなどのセロトニン系以外の神経系への評価も行っていく必要がある。

6. 向精神薬の臨床試験における PET

我々の施設ではわが国で初めて、PET を用いた用量設定試験を行っている。まず、健常者を対象とした Phase 1 試験として、セロトニントランスポーターの特異的リガンドである [^{11}C] DASB を用いて抗うつ薬・duloxetine hydrochloride の用量設定試験を施行した。その結果、治療効果の発現に必要とされる 80 % の占有率を達

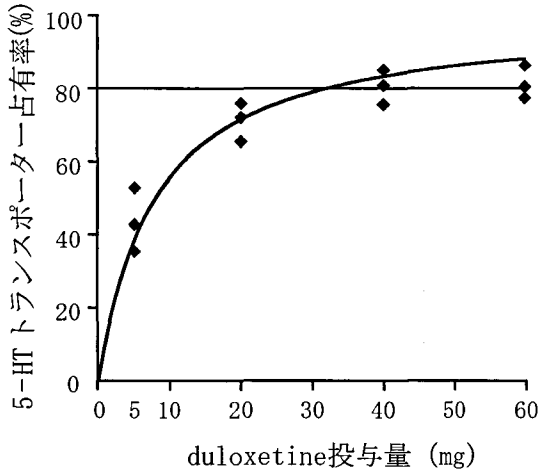


図5 duloxetineによるセロトニントランスポーター占有率と投与量との関係
治療効果の発現に必要とされる80%のセロトニントランスポーター占有率を達成するためには、40 mg以上の投与が必要となる(文献¹⁹⁾より改変して引用)。

成するためには、40 mg以上の投与が必要であり(図5)、また60 mgであれば、1日1回投与で十分な占有率を維持できることを示した¹⁹⁾。さらに最近では、患者を対象としたPhase II試験として、統合失調症患者に抗精神病薬であるpaliperidone徐放化製剤を投与してドーパミンD₂受容体占有率を測定し、至適用量に関する検討も行った²⁾ように臨床試験の段階でPETを用いれば、薬剤開発における負担が人的にも、経済的にも大幅に効率化することが期待される。

おわりに

PETは、分子イメージング研究の中で最も臨床利用が進んでおり、薬の様々な機能の評価への応用が注目されている。PETで受容体占有率を測定することは、生体で薬剤が受容体にどのように作用しているかを実際に評価することになり、臨床的な薬効との高い相関が期待される。そのため向精神薬の医薬品開発においては、PETを用いた臨床試験が必要条件となりつつある。さらに米国ではFDAが2006年1月に第1相試験以前

の早期にごく微量の化合物を人間に単回投与するマイクロドーズ試験を始め、薬理的至適量決定のための初期臨床試験や作用機序検討のための臨床試験を含む探索的IND(exploratory investigational new drug)のガイダンスを発表⁷⁾しており、PETはその有力計測方法ととらえられている¹³⁾。PETは薬の候補化合物の動態特性を生体で直接把握することができるという特徴から、臨床試験のどの段階でも有効であり、医薬品開発におけるPETの役割は今後ますます大きくなると思われる。

文 献

- 1) Arakawa, R., Ito, H., Takano, A., et al.: Striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy by paliperidone: an active metabolite of risperidone with extended release tablets. In preparation
- 2) Bench, C.J., Lammertsma, A.A., Dolan, R.J., et al.: Dose dependent occupancy of central dopamine D2 receptors by the novel neuroleptic CP-88, 059-01: a study using positron emission tomography and ¹¹C-raclopride. *Psychopharmacology (Berl)*, 112; 308-314, 1993
- 3) Farde, L., Nordstrom, A.L., Wiesel, F.A., et al.: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 49; 538-544, 1992
- 4) Farde, L., Suhara, T., Nyberg, S., et al.: A PET-study of [¹¹C]FLB457 binding to extrastriatal D2-dopamine receptors in healthy subjects and antipsychotic drug-treated patients. *Psychopharmacology*, 133; 396-404, 1997
- 5) Farde, L., Wiesel, F.A., Halldin, C., et al.: Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 45; 71-76, 1988
- 6) Fitzgerald, P.B., Kapur, S., Remington, G., et al.: Predicting haloperidol occupancy of central dopamine D2 receptors from plasma levels. *Psychopharmacology (Berl)*, 149; 1-5, 2000

- 7) Food and Drug Administration：産業界，試験責任医師，および審査官のためのガイダンス 探索的IND試験。臨床評価，33；538-599，2006
- 8) Kapur, S., Remington, G., Jones, C., et al.: High levels of dopamine D₂ receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry*, 153; 948-950, 1996
- 9) Kapur, S., Remington, G., Zipursky, R.B., et al.: The D₂ dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci*, 57; PL103-107, 1995
- 10) Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., et al.: Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157; 514-520, 2000
- 11) Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., et al.: A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D₂ receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry*, 57; 553-559, 2000
- 12) Kapur, S., Zipursky, R., Roy, P., et al.: The relationship between D₂ receptor occupancy and plasma levels on low dose oral haloperidol: a PET study. *Psychopharmacology (Berl)*, 131; 148-152, 1997
- 13) Lappin, G., Garner, R.C.: Big physics, small doses: the use of AMS and PET in human microdosing of development drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 2; 233-240, 2003
- 14) Martinot, J.L., Paillere-Martinot, M.L., Poirier, M.F., et al.: In vivo characteristics of dopamine D₂ receptor occupancy by amisulpride in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 124; 154-158, 1996
- 15) Meyer, J.H., Wilson, A.A., Ginovart, N., et al.: Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [(11)C] DASB PET imaging study. *Am J Psychiatry*, 158; 1843-1849, 2001
- 16) Meyer, J.H., Wilson, A.A., Sagrati, S., et al.: Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [(11)C] DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*, 161; 826-835, 2004
- 17) Seeman, P., Lee, T.: Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*, 188; 1217-1219, 1975
- 18) Suhara, T., Takano, A., Sudo, Y., et al.: High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 386-391, 2003
- 19) Takano, A., Suzuki, K., Kosaka, J., et al.: A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy. *Psychopharmacology (Berl)*, 185(3); 395-399, 2006
- 20) Takano, A., Suhara, T., Ikoma, Y., et al.: Estimation of the time-course of dopamine D₂ receptor occupancy in living human brain from plasma pharmacokinetics of antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7; 19-26, 2004
- 21) Takano, A., Suhara, T., Yasuno, F., et al.: The antipsychotic sultopride is overdosed—a PET study of drug-induced receptor occupancy in comparison with sulpiride. *Int J Neuropsychopharmacol*, 1-7, 2005
- 22) Tauscher, J., Jones, C., Remington, G., et al.: Significant dissociation of brain and plasma kinetics with antipsychotics. *Mol Psychiatry*, 7; 317-321, 2002
- 23) Tauscher, J., Kapur, S.: Choosing the right dose of antipsychotics in schizophrenia: lessons from neuroimaging studies. *CNS Drugs*, 15; 671-678, 2001
- 24) Walczak, D.D., Apter, J.T., Halikas, J.A., et al.: The oral dose-effect relationship for fluvoxamine: a fixed-dose comparison against placebo in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry*, 8; 139-151, 1996
- 25) Yasuno, F., Suhara, T., Okubo, Y., et al.: Dose relation of limbic-cortical D₂-dopamine receptor occupancy with risperidone. *Psychopharmacology*, 154; 112-114, 2001
- 26) Yokoi, F., Grunder, G., Biziere, K., et al.: Dopamine D₂ and D₃ receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597): a study using positron emission tomography and [(11)C] raclopride. *Neuropsychopharmacology*, 27; 248-259, 2002