

第104回日本精神神経学会総会

シンポジウム

オーダーメイド精神科薬物療法をめざして

コーディネーター 秋山 一文, 下田 和孝

2000年代に入って選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)をはじめとする新しい抗うつ薬と第二世代抗精神病薬が次々と上市された。すでに日常臨床に於いてこれらの新薬が従来薬に取って代わった感はあるが、SSRIの時代になっても、うつ病患者全体のなかで抗うつ薬に反応する割合が3分の2にとどまることは変わらない。一般に薬物に対する感受性に大きな個人差があることはよく知られており、このことは精神科薬物療法でもあてはまる。従来の精神科薬物療法では薬物の選択は症状論的な観点あるいは経験に基づいて行われてきた。しかし、薬物による治療効果と副作用の出現が個人差によって大きな影響を受けることが明らかになってくると、精神科薬物療法に於いても個々の患者に最も適合した処方設計も可能になると思われる。「オーダーメイド精神科薬物療法をめざして」と題したこのシンポジウムは、この課題に向けた我が国での取り組みがどのようなレベルに達しているかを第一線の研究者によって紹介していただくように企画したものである。

前半の3演題は治療反応性に関する発表であった。このうち、関西医科大学の奥川 学氏はSSRIへの治療反応性とセロトニン関連の遺伝子多型について発表した。SSRIが作用するセロトニントランスポーターの遺伝子(SLC6A4)のプロモーター領域(5-HT transporter gene-linked

promoter region, 5-HTTLPRと略)は484塩基の長さをもつアリル(S)と528塩基の長さをもつアリル(L)の2通りがある。抗うつ効果をSアリルとLアリルの間で比較した先行研究はいくつかある。今回、奥川氏はこの5-HTTLPRの多型(L/L, L/S, S/S)とパロキセチンとフルボキサミンの抗うつ効果との関係を調べ、S/S多型保有者ではパロキセチンとフルボキサミンへの治療反応性に差があることを示した。琉球大学の三原一雄氏は抗精神病薬の酸化的代謝に大きく関与するcytochrome P450(CYP)2D6の遺伝子多型がrisperidoneとその代謝産物(9-OH-risperidone)の薬物動態に与える影響について検討し、一定量のrisperidoneを服用してもその血中濃度はCYP2D6の遺伝子多型に大きく影響されることを示した。また三原氏は脳内ドパミンD₂レセプターの発現密度あるいは機能に影響を与える-141シトシン挿入/欠失多型(5'非翻訳領域に存在)およびTaq IA多型(3'非翻訳領域に存在)と統合失調症の症状改善との関係を取り上げた。結果、Taq IA1(+)-アリルまたは-141シトシン非欠失アリルを保有する者ではTaq IA1(-)-アリル及び-141シトシン欠失アリル保有者に比べ精神症状の改善が優れていた。獨協医科大学の渡邊 崇氏はパニック障害を対象としたパロキセチンによる治療への反応性と5-HTTLPR遺伝子多型との関係について検討し、パロ

キセチン血中濃度高値と5-HTTLPRのLアリの保有は初期治療反応性を低下させる因子となることを示した。逆にSアリの保有者はシナプス間隙のセロトニンが多く、その結果セロトニン1Aレセプターのdown regulationが起りやすくなり、セロトニン神経終末からのセロトニン放出が増加すると考察した。

後半の2演題は副作用に関する発表であった。横浜市立大学の河西千秋氏は抗精神病薬投与によって引き起こされる悪性症候群の脆弱性を規定する遺伝子について発表した。抗精神病薬の代謝に関わるCYP2D6遺伝子多型のなかで欠失アリル(CYP2D6*5)を保有する者、ドパミンD₂レセプター遺伝子多型のなかで-141シトシン欠失アリルを有する者は悪性症候群を引き起こしやすいことを示した。新潟大学の須貝拓朗氏はセロトニン関連遺伝子の代表として5-HTTLPRの多

型が抗うつ薬による種々の副作用に関係するとした先行研究を紹介したうえで、新たにフルボキサミンによる消化器系の副作用の出現にセロトニン2Aレセプター遺伝子A-1438G多型およびCYP2D6遺伝子多型との関連について発表した。

精神科薬物療法において薬物の選択や投与量の設定はこれまで症状論的あるいは経験的に行われてきた。しかし現在では、精神科治療薬の薬理作用が明らかになり、薬物の作用点であるレセプター、トランスポーターの遺伝子情報も容易にアクセスできるようになっている。今回のシンポジストの方々はいくつかの遺伝子多型が治療反応性や副作用の出現の予測に役立つことを明快に示していただいた。これらの成果が真のオーダーメイド精神科医療に結びつくような研究の発展を期待したい。