

第 106 回日本精神神経学会総会

**教 育 講 演**個性を考えた抗精神病薬の使用法  
——分子薬理学的アプローチ アップ-トゥ-デート——

上野 修一

(愛媛大学大学院医学系研究科脳とこころの医学)

抗精神病薬は、統合失調症などの精神障害に対し抗幻覚妄想，興奮抑制を目的として処方される薬物である。抗精神病薬のプロトタイプはクロルプロマジンであり，ドパミン D2 受容体阻害作用に基づき，多くの抗精神病薬が開発された。1988 年に Kane らによる難治性統合失調症の治験の結果，抗精神病薬クロザピンが再認識されると，ドパミン系以外の神経伝達系を介した作用機序の関与が推定され，新規抗精神病薬が開発され，実際に用いられるようになってきている。それらは，非定型もしくは第二世代抗精神病薬と総称され，昨年使用可能となったクロザピンの他，わが国では 6 種類の第二世代抗精神病薬を用いることができる。2009 年に第二世代抗精神病薬はドパミン神経系以外の神経伝達物質への作用により，感情症状など抗精神病症状以外にも効果があると考えられ，統合失調症以外への使用も行われつつある。このように，抗精神病薬は，副作用の少なさや幅広い薬理学的スペクトラムから，対象となる年齢，状態像，疾患などが広がりつつある。以上のように，多くの抗精神病薬が用いられるようになっているものの，実際に患者を目の前にして，どの抗精神病薬を用いるかの定石はなく，薬理学的な抗精神病薬の特性や個人のこれまでの病歴，既往歴，年齢などの状況から抗精神病薬を選んでいるのが実情である。今回，それぞれの特性を作用，副作用に加え，体内での薬物動態を考えた抗精神病薬の選択について実際の臨床で役立つ情報を提示したい。

Antipsychotics are medicines used for alleviating hallucination, delusion, and excitement. The prototype of antipsychotics is chlorpromazine and its effect is due to antagonistic action for the dopamine D2 receptor and many antipsychotics have been developed under this mechanism and prescribed for schizophrenia. After the re-awareness of clozapine used for untreatable schizophrenia by Kane et al. in 1988, new type of antipsychotics called second generation antipsychotics, have been developed and six other new second generation antipsychotics have been used in Japan. Since the second generation antipsychotics have little side effects such as extrapyramidal signs, there are many chances to use antipsychotics besides schizophrenia. However, there is no unambiguous technical information about how to choose an antipsychotic suitable for one patient. In this review, the up-date information useful for clinical treatment with antipsychotics through individual variation will be indicated.

<Key words: antipsychotics, individual variation, cytochrome P450, MDR1, dopamine receptor>

第 106 回日本精神神経学会総会＝会期：2010 年 5 月 20～22 日，会場：広島国際会議場・アステールプラザ  
総会基本テーマ：求められる精神医学の将来ビジョン：多様な領域の連携と統合

教育講演：個性を考えた抗精神病薬の使用法 ——分子薬理学的アプローチ アップ-トゥ-デート—— 座長：下田 和孝（獨協医科大学精神医学講座）

## 1. はじめに

抗精神病薬は、抗幻覚妄想、興奮を鎮静させる目的で使用する薬物であり、統合失調症のみでなく、多くの精神障害に対して若年者から高齢者まで用いられている。Hamannらは、100名の医師に対するアンケート調査から、統合失調症患者に対する抗精神病薬の選択では、経験豊富な医師ほど従来から用いられている定型抗精神病薬を用い、年齢が高い患者に対して定型精神病薬を用いる傾向が高く、新規に用いられている第二世代精神病薬は、定型抗精神病薬の副作用が問題となる時のみに選択しており、第二世代抗精神病薬は患者の精神症状によって選ばれているのではないことを示した<sup>1)</sup>。とすると、我が国に置き換えても、実際の精神科臨床では同様な傾向がみられると予想される。最近、抗精神病薬の使用にあたっては、それぞれの薬物の特徴に基づいて用いられることが推奨されているが、ここでは、薬物の特徴に加え、それぞれの患者の個性を考えた薬物の選択、投与方法について、私が注目していることを提示したい。

## 2. 体内薬物動態 (pharmacokinetics)

抗精神病薬の投与は、錠剤や粉末剤、液剤として経口的に行われる場合と、筋肉注射や静脈注射などにより非経口的に投与される場合がある。初回の経口投与では、腸管上皮、門脈系、肝臓を通過する過程で、全身循環に入る利用可能な薬物の量は減少していく初回通過効果 (first pass effect) がみられるが、継続的な投与により、体内を循環し、一定の血中濃度を保つこととなる。この場合、投与される薬物量と分解され排泄される薬物量との差が血中に存在する抗精神病薬量となる。一方、標的臓器である中枢神経系に存在する抗精神病薬は、血中より能動輸送により脳血液関門を通過し、中枢神経系に入ったものであり、投与された抗精神病薬のうち、神経系に作用するものは全体の一部であると考えておかねばならない。

薬物の体内半減期は、抗精神病薬の構造によって決まり、通常成人の場合、ある程度一定の値を示す。多くの薬物において、代謝は肝臓のチトクローム P450 酵素 (CYP) で行われるため、ある抗精神病薬を用いる場合には、まず、生体内の薬物動態を考える必要がある。たとえば、リスペリドン、ハロペリドール、アリピプラゾールなどは、CYP2D6により主に代謝を受ける。降圧剤デブリソキンの分解に個人差があることから始まった研究から、CYP2D6 酵素活性には、UM (ultra-rapid metabolizer; 超高代謝型)、EM (extensive metabolizer; 高代謝型)、IM (intermittent metabolizer; 中間代謝型)、PM (poor metabolizer; 低代謝型) と活性の差を示す遺伝子変化があることが示されている (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>)。日本人では、\*10 と呼ばれる IM 型を示す多型<sup>30)</sup>を持つものが 40~50% あり、上記に示す抗精神病薬の分解が遅延することにより临床上問題となることがある。抗精神病薬の最も重篤な副作用である悪性症候群の起こりやすさを例にとれば、Katoらは、酵素活性を欠損する CYP2D6 多型 \*5 (PM 型) を持つものは有意に悪性症候群を起こしやすいと報告した<sup>12)</sup>。CYP2D6 多型が薬物投与量や副作用と関連すること<sup>5)</sup> やリスペリドン投与による副作用の起こりやすさと PM 型との関連も示されている<sup>8)</sup>。Kirchheinerらは、これらの結果を統合し、CYP2D6 の各代謝型別に、投与する抗精神病薬について投与量を 1/3 から 1.5 倍まで変えた方が良いと示唆している<sup>14)</sup>。また、薬物代謝酵素活性は性別、年齢の影響を受けるが、女性は CYP3A4 と CYP2D6 の活性が高く<sup>2)</sup>、高齢者では、ほとんどの活性が低下するため配慮されなければならない<sup>25)</sup>。タバコやアルコールなどの嗜好品の影響をうけることも報告<sup>18,20)</sup> されており、体質のみでなく、生活習慣も考慮する必要がある。また、治療にあたっては、抗精神病薬は単独で使われるだけでなく、睡眠薬や抗てんかん薬などの向精神薬、もしくは、他の身体疾患の治療のため

の薬物と同時に用いられることも多く、その場合には、薬物相互作用も問題となってくる。

次に薬物半減期がそのまま生体内での血中濃度になるわけではない。まず、体内で安定した定常状態になるためには、通常半減期の数倍の時間を必要とする。たとえば、アリピプラゾール投与の場合、血中半減期が60時間前後であるのに対して、定常状態になるためには、約300時間かかる<sup>16)</sup>。後に示す脳血液関門の通過、脳内感受性も関わるが、抗精神病薬の脳内半減期は血中半減期に比較してかなり長くなる。Tauscherらによると、オランザピンの血中半減期は24時間前後である一方、ポジトロンエミッショントモグラフィ（PET）を用いた解析から求めた脳内半減期は約75時間と血中半減期の約3倍と長く、血中半減期20時間のリスペリドンでも脳内半減期は66時間であった<sup>26)</sup>。本邦でのリスペリドンの試験においても同様な結果が出ており<sup>24)</sup>、これらの結果からは、抗精神病薬の標的臓器への作用を評価するためには、従来考えられているよりもさらに時間が必要であると考えらるべきであろう。抗精神病薬は直接受容体に作用し効果を示すため、セロトニントランスポーターを阻害し効果を示す抗うつ薬と違い、比較的短時間で奏効すると考えられているが、想定される効果の発現よりも、作用の安定に時間がかかることは知っておいて損はないと思われる。

### 3. 脳血液関門 (blood brain barrier : BBB)

脳血液関門は、脳を保護するため、血液と脳の組織液の物質交換を制限する機構であるが、抗精神病薬が中枢神経系で作用するためには、ここを通過する必要がある。脳に運ばれる物質は、受動的に行われるものもあるが、多くはトランスポーターと呼ばれるタンパク質により能動的に制御されており、物質によっては、積極的に排出されるものもある。MDR1は、P-glycoproteinとも呼ばれる主に排泄に関与するATP-binding Cassette transporter (ABC transporter) の一つで、多くの脳内の薬物の吸収や体内動態を決定する重

要な因子である。抗精神病薬は、MDR1の基質となることがわかっており、BBBでの影響を受けるが、生体内での使用濃度を考えると、オランザピン、リスペリドンがMDR1によって阻害されると考えられる<sup>28)</sup>。Kimchi-Sarfatyらは、MDR1遺伝子に存在する多型によりタンパク質の折り畳みが影響され、MDR1発現を変えることを報告した<sup>13)</sup>。MDR1遺伝子の個人差が、BBBでの抗精神病薬の通過に影響する可能性から、Yasui-Furukoriらは、統合失調症に対してリスペリドン投与とMDR1多型の関係について検討したが、関連は確認できなかった<sup>29)</sup>。一方、Aleniusらは、オランザピンの治療効果の個人差にこの多型が影響すると報告<sup>3)</sup>しており、今後のさらなる解析が待たれる。

### 4. 標的臓器での感受性 (pharmacodynamics)

標的臓器である脳での感受性は、最終的な抗精神病薬の効果を決定する。第二世代抗精神病薬では、ドパミン受容体に対する効果だけでなく、それ以外の受容体に対する効果を持っているため、そのバランスが抗精神病薬のプロフィールに影響を与える<sup>21)</sup>。それぞれの抗精神病薬の感受性の個人差については、すでにまとめたものがあるので参考にしていただき<sup>27)</sup>、今回は、ドパミンD2受容体に絞って検討する。すでに述べたように、抗精神病薬は、ドパミンD2受容体を介し、抗幻覚妄想、興奮鎮静作用を起こす。そのため、D2受容体の個人差は、抗精神病薬の薬物効果に影響を与えると考えられる。遺伝子の個人差に注目し薬物効果が研究されるようになって大分経つが、研究結果をまとめて統計学的に行われるメタ解析研究は、より事実を反映したものであることから注目されている<sup>1)</sup>。Zhangらは、D2受容体の2つの機能性多型(-141 C Ins/Del多型およびTaqI A1/A2多型)に注目し、これまでに報告された研究からメタ解析を行い、D2受容体の個人差が抗精神病薬の効果の差につながることを示した<sup>31)</sup>。悪性症候群の起こりやすさには、D2受容体の急激な遮断がその病態の原因とされるため、D2受

容体の個人差とも関連する可能性があるが、本邦で行われた悪性症候群と D2 受容体遺伝子解析研究からは、その関連性を示唆する報告<sup>15,19)</sup>が発表されている。そのほか、D2 受容体の個人差と遅発性ジスキネジアの関連についても報告<sup>7)</sup>され、抗精神病薬の使用にあたっては、効果、副作用双方の面から個人差を検討しながら行わなければならないと思われる。

### 5. 第二世代抗精神病薬投与と体重増加の関連

1996年に上市されたリスペリドン以降、本邦での抗精神病薬の投与は、第二世代抗精神病薬を中心に用いられるようになってきている。抗精神病薬の薬理学的なプロフィールの差は、効果のみならず副作用にも影響する。第二世代抗精神病薬は、メタ解析から定型抗精神病薬よりも抗精神病作用が高いことが報告<sup>17)</sup>される一方で、体重増加などの副作用が有意に高いことが報告されている<sup>4,17,22)</sup>。ただし、この体重増加を個別に検討したところ、投与された薬物による差に加え、診断的には解体型で、病前に痩せているもの、比較的年齢が若い、女性であるなどの因子が浮かび上がってきた<sup>9,23)</sup>。また、Baiらは、クロザピンへの反応性の高さと体重増加との間に関連があると報告<sup>6)</sup>している。体重増加と治療反応の高さには関係がないとの報告<sup>10)</sup>もあるが、副作用の面からも個人差を検討することも、統合失調症の病態解明の手がかりの一つとなるかもしれない。

### 6. まとめ

以上、分子薬理学的な機序に基づいての抗精神病薬の使用法の手がかりを探ってみたが、結局、それぞれの薬物の特徴を知ること（代謝経路、BBB、脳での受容体特性、半減期など）が大事で、可能であれば、想定される期間よりも時間をかけて薬物反応をみることをお勧めしたい。そのうえで、抗精神病薬の選択、変更をする場合、薬物の反応には個人差があることを知り、出現した効果、副作用から改めてその個体に対する抗精神病薬を選択することがヒント（たとえば、体重増

加と効果の関係、錐体外路症状の出現は第二世代抗精神病薬を選択したほうがよいなど）になるのではないかと思う。発表された論文の結果をすぐに実地医療に還元することには難しい面もあるが、統合失調症の治療に当たり患者のひとりひとりが体質的にも異なっていることに配慮した薬物療法が、今後ますます重要であると思われる。

### 文 献

- 1) Agency for Health Care Policy and Research, 1993
- 2) Aichhorn, W., Whitworth, A.B., Weiss, E.M., et al.: Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf*, 29; 587-598, 2006
- 3) Alenius, M., Wadelius, M., Dahl, M.L., et al.: Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting. *J Psychiatr Res*, 42; 884-893, 2008
- 4) Allison, D.B., Mentore, J.L., Heo, M., et al.: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, 156; 1686-1696, 1999
- 5) Arranz, M.J., Kapur, S.: Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull*, 34; 1130-1144, 2008
- 6) Bai, Y.M., Lin, C.C., Chen, J.Y., et al.: Association of initial antipsychotic response to clozapine and long-term weight gain. *Am J Psychiatry*, 163; 1276-1279, 2006
- 7) Bakker, P.R., van Harten, P.N., van Os, J.: Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry*, 13; 544-556, 2008
- 8) de Leon, J., Susce, M.T., Pan, R.M., et al.: The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry*, 66; 15-27, 2005
- 9) Gebhardt, S., Haberhausen, M., Heinzl-Gutenbrunner, M., et al.: Antipsychotic-induced body weight gain: predictors and a systematic categorization of the long-term weight course. *J Psychiatr Res*, 43; 620-626,

2009

10) Gentile, S.: Contributing factors to weight gain during long-term treatment with second-generation antipsychotics. A systematic appraisal and clinical implications. *Obes Rev*, 10; 527-542, 2009

11) Hamann, J., Langer, B., Leucht, S., et al.: Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161; 1301-1304, 2004

12) Kato, D., Kawanishi, C., Kishida, I., et al.: Effects of CYP2D6 polymorphisms on neuroleptic malignant syndrome. *Eur J Clin Pharmacol*, 63; 991-996, 2007

13) Kimchi-Sarfaty, C., Oh, J.M., Kim, I.W., et al.: A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science*, 315; 525-528, 2007

14) Kircheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., et al.: Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*, 9; 442-473, 2004

15) Kishida, I., Kawanishi, C., Furuno, T., et al.: Association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and functional polymorphisms of the dopamine D (2) receptor gene. *Mol Psychiatry*, 9; 293-298, 2004

16) Koue, T., Kubo, M., Funaki, T., et al.: Non-linear mixed effects model analysis of the pharmacokinetics of aripiprazole in healthy Japanese males. *Biol Pharm Bull*, 30; 2154-2158, 2007

17) Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., et al.: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373; 31-41, 2009

18) Mann, A., Miksys, S., Lee, A., et al.: Induction of the drug metabolizing enzyme CYP2D in monkey brain by chronic nicotine treatment. *Neuropharmacology*, 55; 1147-1155, 2008

19) Mihara, K., Kondo, T., Suzuki, A., et al.: Relationship between functional dopamine D2 and D3 receptors gene polymorphisms and neuroleptic malignant syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 117B; 57-60, 2003

20) Miksys, S., Rao, Y., Hoffmann, E., et al.: Regional and cellular expression of CYP2D6 in human

brain: higher levels in alcoholics. *J Neurochem*, 82; 1376-1387, 2002

21) 村崎光邦, 西川弘之, 石橋 正: ドパミン-セロトニン拮抗薬 新規統合失調症治療薬 blonanserin の受容体結合特性. *臨床精神薬理*, 11; 845-854, 2008

22) Nasrallah, H.A.: Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*, 13; 27-35, 2008

23) Saddichha, S., Ameen, S., Akhtar, S.: Predictors of antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis: conclusions from a randomized, double-blind, controlled prospective study of olanzapine, risperidone, and haloperidol. *J Clin Psychopharmacol*, 28; 27-31, 2008

24) 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 (1); 19-26, 2004

25) Tanaka, E.: In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans. *J Clin Pharm Ther*, 23; 247-255, 1998

26) Tauscher, J., Jones, C., Remington, G., et al.: Significant dissociation of brain and plasma kinetics with antipsychotics. *Mol Psychiatry*, 7; 317-321, 2007

27) 上野修一: 精神医学におけるゲノム医学とファルマコゲノミックス—抗精神病薬とファルマコゲノミックス. *臨床精神医学*, 38; 1049-1057, 2009

28) Wang, J.S., Zhu, H.J., Markowitz, J.S., et al.: Evaluation of antipsychotic drugs as inhibitors of multidrug resistance transporter P-glycoprotein. *Psychopharmacology (Berl)*, 187; 415-423, 2006

29) Yasui-Furukori, N., Tsuchimine, S., Saito, M., et al.: Association between major Multidrug Resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms and plasma concentration of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31; 1230-1234, 2007

30) Yokota, H., Tamura, S., Furuya, H., et al.: Evidence for a new variant CYP2D6 allele CYP2D6J in a Japanese population associated with lower in vivo rates of sparteine metabolism. *Pharmacogenetics*, 3; 256-263, 1993

31) Zhang, J.P., Lencz, T., Malhotra, A.K.: D2

Receptor Genetic Variation and Clinical Response to J Psychiatry, 2010 Mar 1. [Epub ahead of print]  
Antipsychotic Drug Treatment : A Meta-Analysis. Am

---