

向精神薬代謝の個体差と薬物相互作用： 薬理遺伝学の進歩とその応用について

新潟大学医学部精神医学講座（主任：染矢俊幸教授）

染 矢 俊 幸

Interindividual Differences in Metabolism of Psychotropic Drugs
and Drug-Drug Interaction

Toshiyuki SOMEYA

*Department of Psychiatry,
Niigata University School of Medicine
(Director. Prof. Toshiyuki Someya)*

The development of pharmacokinetics and pharmacogenetics in a last decade has been clarifying the background of remarkable interindividual variability in the metabolism of psychotropic drugs and its clinical significance. This article reviewed the followings: Interindividual variability in plasma concentration of psychotropic drugs, relationship between plasma concentration of psychotropic drugs and its clinical effect, genetic polymorphism of the enzyme which is involved in psychotropic drug metabolism, pharmacokinetic drug-drug interaction, effect of aging on pharmacokinetics, etc.. On the basis of further development of this area in psychiatry, it is desired that more rational psychiatric pharmacotherapy will be established.

Key words: metabolism of psychotropic drugs, drug-drug interaction,
plasma concentration, genetic polymorphism, cytochrome P 450
向精神薬代謝, 薬物相互作用, 血中濃度, 遺伝的多型, チトクローム P 450

ここ10年の薬物動態学・薬理遺伝学の急速な進歩によって、向精神薬代謝における著しい個体差とその背景、およびその臨床的意義が明らかにされつつある。本稿では、向精神薬の血中濃度の個体差、血中濃度と臨床効果との関連、薬物代謝にかかわる酵素活性の遺伝的多型、薬物

動態学的相互作用、加齢の影響などについて、これまでの研究成果を概説した。今後はこうした分野の発展をもとにした、より合理的な精神科薬物療法の確立が期待される。

Reprint requests to: Toshiyuki SOMEYA,
Department of Psychiatry, Niigata
University School of Medicine Niigata City,
951-8510, JAPAN.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通1番町757
新潟大学医学部精神医学教室 染 矢 俊 幸

1 はじめに

向精神薬の代謝の個体差に大きな関心が寄せられるようになったのは、1970年代のことである。その発端は、同じ量を投与しても向精神薬の血中濃度や臨床効果には大きなばらつきが認められるということであった。また、米国、カナダなどの多民族国家ではそうした個体差に加えて、精神科薬物治療における臨床効果や副作用出現の人種差も大きな問題となり、それらの原因を担っている代謝の個体差・人種差がさかんに研究されるようになった。本稿では、向精神薬の個体差とその臨床的意義について特に焦点をあて、具体的な研究成果を提示しながら概説する。

2 血中濃度のばらつきについて

図1は代表的な抗うつ薬の一つである clomipramine の血中濃度の個体差について滋賀医科大学で検討したデータを示したものである¹⁾。図左側は横軸に clomipramine の一日投与量、縦軸に血中濃度をとった散布図で、上段は clomipramine、下段は clomipramine の活性代謝物である desmethylclomipramine の血中濃度を示している。それぞれ投与量と血中濃度の間に原点を通る正の相関が認められるが、たとえ同じ投与量でも血中濃度には大きな個体差があることがわかる。図右側は、個体差の程度を客観的に把握するために血中濃度を体重あたり1日投与量で補正した血中濃度（以下 C/D 比；ng/ml/mg/kgBW）を求め、それをヒスト

グラムで示したものである。Clomipramine, desmethylclomipramine とともに30倍を超える個体差が認められる。この30倍という値は、一日 300 mg を投与されている患者と、一日 10 mg を投与されている患者とで薬物の生体利用が同じになるという可能性を意味しており、臨床に決して無視できない現象である。同様の現象は、三環系抗うつ薬の imipramine, amitriptyline などでも認められている²⁾。

図2は日常臨床における治療的薬物モニタリング（TDM）データをもとに、haloperidol（HAL）および bromperidol（BRP）の血中濃度のばらつきを分析し、ヒストグラムで示したものである³⁾⁴⁾。HAL および BRP の C/D 比は、ともに 100 以下の範囲で正規分布を示し、その右側に高い C/D 比を示す個体が存在している。HAL の C/D 比の個体差は正規分布の範囲で約 5 倍、右すその個体を加えると 8 倍以上であった。一方、BRP の C/D 比の個体差は正規分布の範囲だけで約 8 倍もあり、また飛び離れて高い C/D 比を示す個体が存在した。

以上のように、同じ投与量でも向精神薬の血中濃度には著しい個体差が存在しており、このことは、用量から血中濃度を予測することがいかに困難であるか、臨床効果予測の個別化の第一歩として TDM がいかに重要であるかを示している。

3 薬物血中濃度と臨床効果の関連について

著者らは以前、HAL および BRP の血中濃度と臨

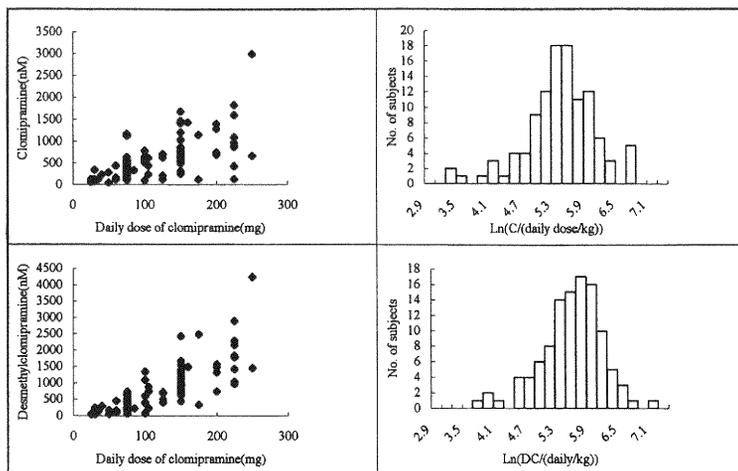


図1

床効果との関連を BPRS (brief psychiatric rating scale) の症状項目別に検討し、一部の症状では血中濃度が約 13 ng/ml を過ぎると新たな改善例は出現しにくいこと、すなわち治療的飽和 (therapeutic plateau) が存在することを報告した⁵⁾⁶⁾。図3は、BRP について症例を追加し、再分析した結果である⁷⁾。横軸は BRP

血中濃度、縦軸は改善例の累積度数%を示している。血中濃度が約 3 ~ 10 ng/ml の範囲で勾配が大きく、改善例がこの濃度範囲に集中していること、13 ng/ml を過ぎると勾配はほとんどフラットで新たな改善例は出現しにくいことが示されている。一方、この範囲で有効性が得られたもので用量を増加して血中濃度が高くなっても効果が減少した症例は見られなかった。すなわち、「臨床効果は血中濃度上昇につれて増加するが、ある一定の濃度を超えるとそれ以上の効果は期待できない」ということである。また、抗精神病薬の場合、中毒域はかなり高濃度であるため多少の血中濃度上昇はリスクの点ではあまり問題ないものの、十分濃度を超えて血中濃度を上昇させることは合理的でないし、この濃度までに効果が得られなければ他剤への変更を考慮すべきであるといえよう。Therapeutic window モデルでは「その範囲内に濃度があればまずまず OK」と考えて十分量まで投与量をあげず、その結果過少投与のまま nonresponder と判断してしまう危険が大きいため、臨床効果が得られるまで十分濃度を目安に増量していくという考え方、すなわち therapeutic plateau モデルの方が抗精神病薬の場合には有用ではないだろうか。

HAL, BRP 以外でも nemonapride でその血中濃度と臨床効果と間に治療的飽和現象が存在することが報告されているが⁸⁾、今後、各薬剤についてこのような検討が行われ、それぞれの治療的十分濃度が明らかになれば、臨床上きわめて有用である。

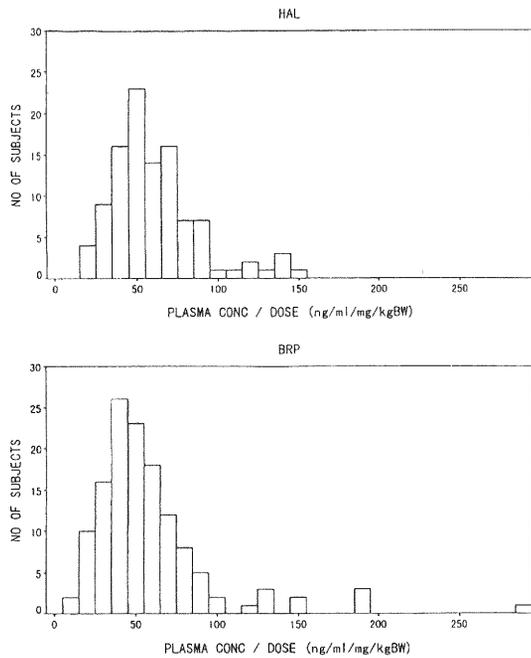


図2 Haloperidol, bromperidol の C/D 比分布

4 酵素活性の遺伝的多型

チトクローム P 450 (CYP) は、約 500 のアミノ酸

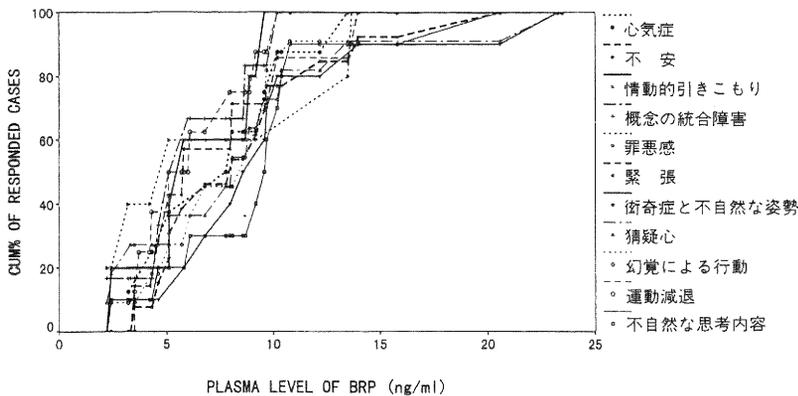


図3 Bromperidol 血中濃度と症状別改善例の累積度数パーセント

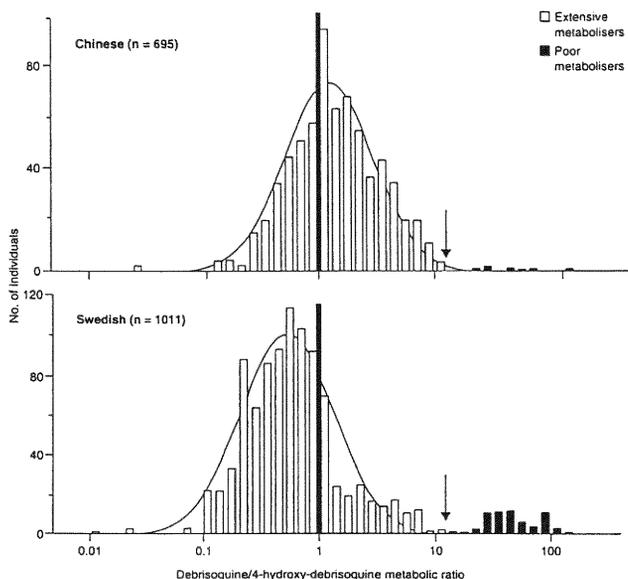
表1

isozyme	CYP 1 A 2	CYP 2 C19	CYP 2 D 6	CYP 3 A 4
substrates	terciary amine TCA (N-demethylation) mianserin trazodone fluvoxamine alprazolam diazepam caffeine clozapine	terciary amine TCA (N-demethylation) moclobemide diazepam mephenytoin omeprazole	TCA (hydroxylation) mianserin trazodone maprotiline fluvoxamine paroxetine sertraline haloperidol risperidone codein (hydroxylation)	terciary amine TCA (N-demethylation) mianserin trazodone haloperidol bromperidol alprazolam triazolam zolpidem diazepam codein (demethylation)
inhibitors	fluvoxamine quinolones cimetidine	omeprazole fluvoxamine	quinidine haloperidol chlorpromazine levomepromazine perphenazine thioridazine fluoxetine	erythromycin clarithromycin ketoconazole itraconazole cimetidine verapamil grapefruit juice
inducers	omeprazole smoking	rifampicin phenobarbital		carbamazepine phenobarbital phenytoin rifampicin

からなる分子量約 50,000 のヘム蛋白で、主に肝細胞の小胞体に存在する薬物酸化代謝酵素である。表1で示した通り、向精神薬の代謝において CYP 1 A 2, 2 C19, 2 D 6, 3 A 4 が特に重要であることがわかってきた。そのうち遺伝的多型の研究が最も進んでいるのが CYP 2 D 6 であり、代表的基質である debrisoquine の水酸化活性を示す metabolic ratio (MR) を指標として、酵素活性の表現型を EM (extensive metabolizer) と PM (poor metabolizer) に大別することができる。図4はコーカサス人種とアジア人種の MR のヒストグラムを示したもののだが、PM の割合が前者では約 7 % であるのに比し、後者では約 1 % であり、人種差の存在は明らかである⁹⁾。しかし、PM の割合は少ないものの、CYP 2 D 6 活性の平均はアジア人種のほうが低

いということが分かる。これは後述する Chinese mutation (CYP 2 D 6 * 10 allele) の頻度が高いことによっている。

近年、分子生物学的手法の発展により CYP 2 D 6 の遺伝的多型における代謝欠損の原因が CYP 2 D 6 * 3 (A 2637 deletion), CYP 2 D 6 * 4 (G 1967 → A による splicing defect) といった変異 allele, または CYP 2 D 6 * 5 (CYP 2 D 6 gene の deletion) といった遺伝子の全欠損によることが明らかになってきた。CYP 2 D 6 の genotype が血中 HAL 濃度に与える影響についての分析では、CYP 2 D 6 * 5 を持つ個体で血中 HAL 濃度が高くなることが示されている¹⁰⁾。一方、常用量の抗うつ剤ではさきわめて低い薬物濃度を示す患者 (ultrarapid metabolizer) の遺伝子解析から、



Distribution of the urinary debrisoquine/4-hydroxy-debrisoquine metabolic ratio (MR) in 695 Chinese and 1011 Swedish Caucasian healthy individuals. The arrows indicate a MR of 12.6, the antimode between extensive metabolisers and poor metabolisers as established in Caucasian populations. A line is drawn at a MR of 1.0. Most Chinese extensive metabolisers have a MR >1, while most Swedish extensive metabolisers have a MR <1 (reproduced from Bertilsson et al., with permission).

図 4

CYP2D6 * 2 allele と呼ばれる変異遺伝子の重複が CYP2D6 活性亢進に関与することも明らかにされている (表 2)⁹⁾¹¹⁾。変異 allele の出現頻度には人種差が存在するが (表 3), 不安定酵素を生成する CYP2D6 * 10 (C188→T) は日本人でもきわめて頻度が高く重要な変異である。

5 薬物相互作用について

CYP を介した様々な薬物相互作用が明らかにされてきている。例えば, carbamazepine (CBZ) の併用で HAL の血中濃度が低下するという報告が散見されるが¹²⁾¹³⁾、著者らは HAL で治療中の 231 名の日本人分裂病患者の TDM データを分析し, CBZ を併用した症例では 37%, phenobarbital (PB) を併用した症例では 22% 低下することを報告した¹⁴⁾。HAL の酸化的脱アルキル化には CYP3A4 が関与し, また CBZ が CYP3A4 の inducer であるということから上記の所見は CBZ の投与によって HAL の酸化的脱アルキル化が促進されるためと解することができる^{15)–17)}。

また, HAL 単独服用時と, CBZ, levomepromazine (LP), perphenazine (PPZ) のそれぞれを併用した時との HAL 血中濃度変化について分析した結果,

CBZ の併用で HAL 血中濃度は平均 42% という著明な低下をきたし, LP の併用では平均 18% の上昇をきたすが, その影響の強さは個人によって大きくばらつくことも明らかにした¹⁷⁾。この所見は, 個別に TDM が行われない限り, 相互作用の影響を把握することが困難であることを示している。

同様に chlorpromazine (CPZ) 併用が血中 HAL 濃度に与える影響についての分析では, HAL 血中濃度は CPZ 非併用時で平均 6.7 ± 4.5 ng/ml であったが, 併用時には平均 7.5 ± 4.7 ng/ml と有意に上昇し, その変化率は約 18% であったものの, その影響の受け方は +88.2% ~ -30.5% と個体間で大きなばらつきが認められた。そこでこの個体差と CYP2D6 の遺伝子型との関連について検討したところ, CYP2D6 活性が欠損する * 5 allele を持つ個体では CPZ 併用による HAL 血中濃度変化を受けにくいことが確認された (図 5)¹⁸⁾。

6 加齢の影響

図 6 は血中 HAL 濃度が年齢によってどう影響されるかを分析した結果である¹⁹⁾。70 歳を過ぎると, HAL の C/D 比が上昇し, 80 代, 90 代では 70 歳以下と比べて

表2 CYP2D6 allele の種類 (Daly AK et al より引用)

Allele	以前の用語	Nucleotide の変化	Effect
<i>CYP2D6</i> *1A	<i>Wild-type</i>	<i>None</i>	
<i>CYP2D6</i> *1B		G1916A	
<i>CYP2D6</i> *2	<i>CYP2D6L</i>	G1749C;C2938T;G4268C	R296C;S486T
<i>CYP2D6</i> *2XN (N= 2, 3, 4, 5 or 13)		G1749C;C2938T;G4268C	R296C;S486T N active genes
<i>CYP2D6</i> *3	<i>CYP2D6A</i>	A2637 deletion	Frameshift
<i>CYP2D6</i> *4A	<i>CYP2D6B</i>	C188T;C1062A;A1072G; C1085G;G1749C;G1934A; G4268C	Splicing defect
<i>CYP2D6</i> *4B	<i>CYP2D6B</i>	C188T;C1062A;A1072G; C1085G;G1934A;G4268C	Splicing defect
<i>CYP2D6</i> *4C	<i>K29-1</i>	C188T;G1749C;G1934A; T3975C;G4268C	Splicing defect
<i>CYP2D6</i> *4D		C188T;C1127T;G1749C; G1934A;G4268C	Splicing defect
<i>CYP2D6</i> *5	<i>CYP2D6D</i>	<i>CYP2D6</i> deleted	<i>CYP2D6D</i> deleted
<i>CYP2D6</i> *6A	<i>CYP2D6T</i>	T1795 deleted	Frameshift
<i>CYP2D6</i> *6B		T1795 deleted;G2064A	Frameshift
<i>CYP2D6</i> *7	<i>CYP2D6E</i>	A3023C	H124T
<i>CYP2D6</i> *8	<i>CYP2D6G</i>	G1749C;G1846T;C2938T; G4268C	Stop codon
<i>CYP2D6</i> *9	<i>CYP2D6C</i>	A2701-A2703 or G2702-A2704 deleted	K281 deleted
<i>CYP2D6</i> *10A	<i>CYP2D6J</i>	C188T;G1749C;G4268C	P14S;S486T
<i>CYP2D6</i> *10B	<i>CYP2D6Ch1</i>	C188T;C1127T;G1749C; G4268C	P14S;S486T
<i>CYP2D6</i> *10C	<i>CYP2d6Ch2</i>	C188T;C1127T;G1749C; G4268C and gene conversion to <i>CYP2D7</i> in exon 9	P14S;S486T
<i>CYP2D6</i> *11	<i>CYP2D6F</i>	G971C;G1749C;C2938T; G4268C	Splicing defect
<i>CYP2D6</i> *12		G212A;G1749C;C2938T; G4268C	C42R;R296C; S486T
<i>CYP2D6</i> *13		<i>CYP2D7P/CYP2D6</i> hybrid Exon 1 <i>CYP2D7</i> , exons 2 - 9 <i>CYP2D6</i>	Frameshift
<i>CYP2D6</i> *14		C188T;G1846A;C2938T; G4268C	P14S;G169R;R296C; S486T
<i>CYP2D6</i> *15		T236 insertion	
<i>CYP2D6</i> *16	<i>CYP2D6D2</i>	<i>CYP2D7P/CYP2D6</i> hybrid Exons 1 - 7 <i>CYP2D7P</i> -related, Exons 8 - 9 <i>CYP2D66</i>	Frameshift
<i>CYP2D6</i> *17	<i>CYP2D6Z</i>	C111T;G1726C;C2938T; G4268C	T107I;R296S;S486T

表3 Interethnic differences in the frequency of wild type (wt) and deficient *CYP2D6* alleles

Allele	Functional mutation	Consequence	Allele frequency (%)			
			European Caucasian [23, 24]	Chinese [25]	Zimbabwean [15, 26]	Black American [27]
wt			69	43	94	86
<i>2D6A</i>	A2637 deletion	Frame shift	2.3	0	0	0.2
<i>2D6B</i>	G1934→A	Splicing defect	21.5	0.4	1.8	8.5
<i>2D6D</i>	Gene deletion		4	5.7	3.9	6.0
<i>2D6Ch</i>	C188→T	Unstable enzyme	2.8 ^a	51	5.6	ND

a Unpublished data determined using the same population as in Dahl et al. [24] and Johansson et al. [28]

Abbreviation: ND=not determined.

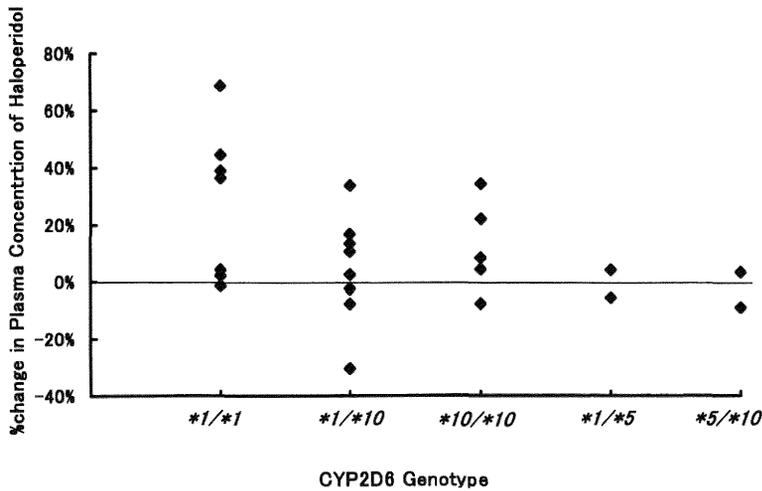


図5 Relationship between the Effect of Coadministration of Chlorpromazine on Plasma Concentration of Haloperidol and CYP 2D6 Genotype

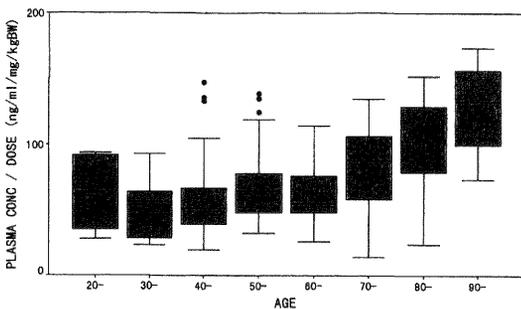


図6 Haloperidol の年代別 C/D 比分布

約 1.6 倍, 2.1 倍になっていることが分かる。また C/D 比のばらつきも大きくなっており, このような状況では用量から臨床効果を予測することがより困難となる。加齢以外にも, 他の生理的要因, 食事や嗜好品の影響で薬物の血中動態が変化することは多いので²⁰⁾, そのような要因が関与する状況では TDM の有用性がより高いといえよう。

7 ま と め

向精神薬の血中濃度と臨床効果との間には一定の関連性が認められるが, 血中濃度と用量の間には個体間のば

らつきが非常に大きく、用量から血中濃度や臨床効果を予測することはきわめて困難である。血中濃度と用量との間の個体差は主に代謝の個体差に起因しているが、最近の研究成果はそれらが代謝酵素活性を規定する allele の変異や欠損に依存していること、さらに代謝酵素の競合阻害、誘導などを介した薬物相互作用が多いこと、加齢など様々な要因が影響していることを明らかにしつつある。

今後はこうした分野の発展をもとに、より合理的な精神科薬物療法が確立されていくことが必要である。

参 考 文 献

- 1) Shimoda, K., Noguchi, T., Ozeki, Y., Morita, S., Shibasaki, M., Someya, T. and Takahashi, S.: Metabolism of clomipramine in a Japanese psychiatric population: Significance of hydroxylation, desmethylation and glucuronidation. *Neuropsychopharmacology* 12 (4): 323~333, 1995.
- 2) Shimoda, K., Noguchi, T., Morita, S., Ozeki, Y., Shibasaki, M., Someya, T. and Takahashi, S.: Interindividual variations of desmethylation and hydroxylation of amitriptyline in a Japanese psychiatric population. *J Clin Psychopharmacol* 15: 175~181, 1995.
- 3) 染矢俊幸, 広兼元太, 尾関祐二, 野口俊文, 村下 淳, 塩入俊樹, 下田和孝, 高橋三郎: ハロペリドール血中濃度モニタリングの現状と問題点-服薬採血スケジュールと併用薬剤の影響について-. *精神医学* 38 (8): 835~842, 1996.
- 4) 広兼元太, 染矢俊幸, 森田幸代, 白井晶子, 加藤耕一, 高橋三郎: Bromperidol 血中濃度モニタリングの問題点と治療有濃度域. *神経精神薬理*, 19 (1): 39~49, 1997.
- 5) 広兼元太, 染矢俊幸, 柴崎守和, 森田幸代, 下田和孝, 高橋三郎: プロムペリドール代謝の個体差と臨床症状改善度との関連. *臨床精神医学*, 25 (10): 1227~1237, 1996.
- 6) 染矢俊幸, 広兼元太, 柴崎守和, 森田幸代, 下田和孝, 高橋三郎: ハロペリドール代謝の個体差と臨床症状改善度との関連. *神経精神薬理* 18 (7): 511~519, 1996.
- 7) Someya, T., Muratake, T., Hirokane, G., Shibasaki, M., Shimoda, K. and Takahashi, S.: Interindividual variation in bromperidol metabolism and its relationship with therapeutic effects. *J Clin Psychopharmacol* (in press).
- 8) 藤巻英生: 精神分裂病患者における Nemonapride 血漿中 Neuroleptic level と臨床効果との関係. *神経精神薬理*, 18: 521~528, 1996.
- 9) Bertilsson, L., Lou, YQ., Du, YL., Liu, Y., Kuang, TY., Liao, XM, Wang, KY., Reviriego, J., Iselius, L. and Sjoqvist, F.: Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquine and S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther*, 51: 388~397, 1992.
- 10) Someya, T., Suzuki, Y., Shimoda, K., Hirokane, G., Morita, S., Yokono, A., Inoue, Y. and Takahashi, S.: The effect of cytochrome P4502D6 genotypes on haloperidol metabolism: A preliminary study in a psychiatric population. *Psychiatry Clin Neurosci* (in press).
- 11) Daly, AK., Brockmüller, J., Broly, F., Eichelbaum, M., Evans, WE., Gonzales, FJ., Huang, JD., Idle, JR., Ingelman-Sundberg, M., Ishizaki, T., Jacques-Aigrain, E., Meyer, UA., Nebert, DW., Steen, VM., Worf, CR. and Zanger, UM.: Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics*, 6: 193~201, 1996.
- 12) Jann, MW., Ereshefsky, L., Saklad, SR., Seidel, DR., Davis, CM., Burch NR. and Bowden, CL.: Effect of carbamazepine on plasma haloperidol levels. *J Clin Psychopharmacol*, 5: 106~109, 1985.
- 13) Kahn, EM., Schulz, SC., Perel, JM. and Alexander, JE.: Change in haloperidol level due to carbamazepine-a complicating factor in combined medication for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 10: 54~57, 1990.
- 14) Hirokane, G., Someya, T., Takahashi, S., Morita, S. and Shimoda, K.: Interindividual variation of plasma haloperidol concentrations and the impact of concomitant medications: The analysis of therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit* 21 (1): 82~86, 1999.
- 15) Usuki, E., Pearce, R. and Parkinson, A.: Studies on the conversion of haloperidol and its tetrahydropyridine dehydration product to potentially neurotoxic pyridinium metabolites by human liver

- microsomes. *Chem Res Toxicol*, **9**: 800~806, 1996.
- 16) **Fang, J., Baker, GB., Silverstone, PH. and Coutts, RT.:** Involvement of CYP2D6 in the metabolism of haloperidol. *Cell Mol. Neurobiol*, **17**: 227~233, 1997.
- 17) 染矢俊幸, 広兼元太, 屋鋪哲也, 白井晶子, 森田幸代, 下田和孝, 高橋三郎: カルバマゼピン, レボメプロマジン, パーフェナジンの併用が血中ハロペリドール濃度に与える影響. *臨床薬理* **29** (1,2): 181~182, 1998.
- 18) **Suzuki, Y., Someya, T., Shimoda, K., Hirokane, G., Morita, S., Yokono, A., Inoue, Y. and Takahashi, S.:** The effect of concomitant chlorpromazine on haloperidol metabolism and its relationship with cytochrome P4502D6 genotypes. (submitted).
- 19) 森田幸代, 染矢俊幸, 広兼元太, 尾関祐二, 永田昌弘, 畑下嘉之, 白井晶子, 加藤耕一, 下田和孝, 高橋三郎: ハロペリドール血中濃度に及ぼす加齢の影響. *精神科治療学* **12** (4): 423~428, 1997.
- 20) **Llerena, A., Cobaleda, J., Martinez, C. and Benitez, J.:** Interethnic differences in drug metabolism: influence of genetic and environmental factors on debrisoquine hydroxylation phenotype. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, **21**: 129~38, 1996.
-