

クとして WWW や電子メールによる情報の交換や、メーリングリスト機能を使った議論や質疑を行える環境は整いつつある。救急医療、遠隔医療や在宅医療にコンピュータネットワークを利用する試みも多くなされている。

インターネットという、言わば公道を使って患者情報を流通させようとする場合、プライバシーの保護が問題となり、解決策一つとして情報の暗号化がある。電子メールの場合は、公開鍵と電子署名を使った暗号化方式が、ホームページの情報のやり取りには SSL (Secure Socket Layer) が多く使われる。いずれも、しっかりした証明書発行局を必要とするが利用方法も比較的容易であり、実用的と考えられる。

地域の保健・医療関係機関が、高速ネットワークで常時接続され、住民にネットワーク利用が普及することで、救急医療や在宅医療情報だけでなく福祉、保健に関する情報を公開提供したり、遠隔医療、在宅医療の実施が容易になる。従来は閉じられた病院のネットワークもセキュリティに配慮した開かれたネットワークとなることで、患者データの相互利用も可能となろう。

特別講演 II

「高血圧の診断・治療・管理—JNC—VIを中心に—」

東北大学名誉教授・仙台社会保険病院院長

阿部圭志先生

近年、有用性の高い降圧薬が開発され、降圧させるということに限れば、ほぼ満足できるようになった。しかし高血圧治療の目的は単に血圧を下げることではない。長期にわたり血圧をコントロールすることにより、脳・心・腎など標的主要臓器の合併症の発症を防ぐことが重要である。主要臓器に高血圧性血管障害が生ずると、重篤な合併症が発症し、患者の予後が悪くなる。

最近の高血圧治療に関する大きな課題は合併症のある高血圧の治療、特に脳・心・腎の保護作用が目ざされている。昨年11月米国における高血圧の予防・診断・治療に関する合同委員会の第6次報告 (JNC—VI) でも、高血圧による主要臓器障害や心・血管系の疾患を重視し、その有無により高血圧患者を層別化し、各群に関する治療指針を示している。特に無作為比較対称試験で有用性が実証された糖尿病性腎症、心不全、心筋梗塞などの治療には強制的を示す Compelling indication (絶対的適応症) として特定の治療薬のフローチャートに組み入れて心・血管系疾患の治療予防に積極的に取り組んでい

る。JNC—VIでは、新しい高血圧の治療指針と将来の治療、管理の展望について述べさせていただく。

平成10年度新潟大学医学部精神医学教室 同窓会集談会

日 時 平成10年12月5日 (土)
午後1時より

会 場 新潟市 「オークラホテル新潟」
4階 末広の間

- 1) 血中ハロペリドール濃度に及ぼすクロロプロマジン併用の影響
—薬物相互作用の個体差と CYP2D6 遺伝子型との関連—

鈴木雄太郎・染矢 俊幸	(新潟大学医学部 精神医学教室)
下田 和孝・広兼 元太	(滋賀医科大学 精神科)
森田 幸代・横野 文	
深水 弘輔・東 美鈴	
高橋 三郎	(埼玉江南病院)
井上 義政	(吉富製薬薬物動 態研究部)

【目的】クロロプロマジン (CPZ) は CYP2D6 阻害作用を持ち、従来の報告では血中ハロペリドール (HAL) 濃度を有意に上昇させるといわれているが、日本人の同一個体で縦断的比較による詳細な検討はなされていない。そこで今回我々は、CPZ の併用が血中 HAL 濃度に及ぼす影響、及び薬物相互作用の個体差と CYP2D6 遺伝子型との関連について検討したので報告する。

【方法】対象は HAL 内服中の精神分裂病入院患者で、HAL 単剤で治療されていたその前後に HAL に CPZ を併用しており、本研究に同意の得られた男性61名とした。年齢は33~69 (50.1 ± 8.5, mean ± SD) 歳、HAL 用量は2.0 ~ 27.0 (10.1 ± 6.3) mg、CPZ 用量は50 ~ 300 (85.2 ± 57.3) mg であった。採血は同一処方方で2ヵ月以上経過した時点の早朝服薬前に行い、血中 HAL 濃度の測定は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって行った。61名中52名については得られた末梢血から、QIAamp Blood Kit を用いて DNA を抽出し、正常遺伝子 CYP2D6*1 と変異遺伝子 CYP2D6*2 及び*10の有無について PCR 法 (Johansson ら, 1994) にて検討した。また、CYP2

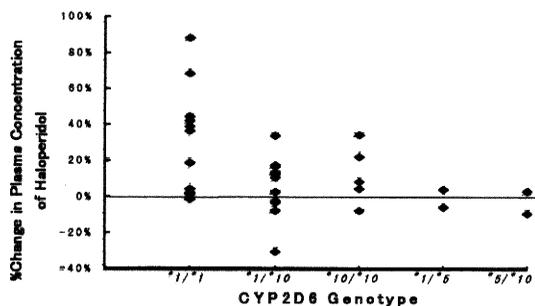


Fig1 クロルプロマジン併用が血中ハロペリドール濃度に及ぼす影響と CYP2D6 遺伝子型との関係

D6*5の有無について PCR 法 (Steenら, 1995) にて検討した。

【結果】血中 HAL 濃度は CPZ 非併用時 6.7 ± 4.5 ng/ml, CPZ 併用時 7.5 ± 4.7 ng/ml であった。CPZ 併用による同一個体での HAL 血中濃度変化率は $+88.2\% \sim -30.5\%$ の範囲で、平均 17.7% の上昇という結果であった ($p < 0.01$)。CYP2D6 遺伝子型は、*1/*1が12例、*1/*10が13例、*1/*5が2例、*10/*10が6例、*5/*10が2例であり、*5、*10の allele frequency はそれぞれ 3.8% 、 32.7% であった。*5を持つ個体 (4例) の HAL 血中濃度変化率は $-2.0 \pm 6.6\%$ 、その他の個体 (28例) の HAL 血中濃度変化率は $16.9 \pm 24.7\%$ で、両群間に有意差が認められた ($p < 0.05$) (Fig. 1)。

【結論】CPZ 併用により血中 HAL 濃度が平均で 17.7% 上昇することが確認されたが、その影響は個人によって大きくばらついており、HAL と CPZ 併用時には注意深い TDM が必要と考えられた。CPZ による薬物相互作用の個体差と CYP2D6 遺伝子型との関連では、*5を持つ個体は CPZ 併用による血中 HAL 濃度変化を受けにくいことが確認され、CPZ 併用時の血中 HAL 濃度の予測に CYP2D6 遺伝子型決定が有用であると考えられた。

文 献

1) Johansson I., Oscarson M., et al. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol Pharmacol* 1994, 46: 452~459.

2) Steen VM., Andreassen OA. et al. Detection of the poor metabolizer-associated CYP2D6 (D) gene deletion allele by long-PCR technology. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 215~223.

2) スルトプリド血中濃度測定における EIA 法の開発と検討

中島 悦子・染矢 俊幸 (新潟大学医学部 精神医学教室)
 下田 和孝 (滋賀医科大学 精神医学講座)
 高橋 三郎 (埼玉江南病院)
 白井 晶子・舟岡 宏幸 (大日本製薬株式会社)
 砂原 憲之 (大日本製薬株式会社)
 勝崎 智之 (マルコ製薬株式会社)

目的：近年、抗精神薬の治療的薬物監視 (TDM) の重要性が認識され、精神分裂病治療において、ブチロフェノン系薬物のハロペリドール、プロムペリドールの血中濃度測定が広く行われている。スルトプリドについても血中濃度と臨床効果の有意な関連が報告されているが、日常臨床で簡便に行うことのできる血中濃度測定法は開発されていない。そこで今回、EIA 法を用いたスルトプリド血中濃度測定用キットを開発し、その性能に関する基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

EIA 法による STP 濃度の測定：抗ウサギ IgG (ヤギ) 抗体結合マイクロプレートのウェル中で、抗 STP (ウサギ) 抗体に対して、検体中 STP とパーオキシダーゼ標識 STP を競合的に抗原抗体反応させ、ウェルに結合したパーオキシダーゼの酵素活性から血中濃度を算出した。

基礎的検討：本法において、STP の代謝物であるオキソスルトプリドおよび STP と化学構造の類似したスルピリドとの交差反応性は、それぞれ 0.98% 、 0.35% と低く、STP 測定値にはほとんど影響しないと考えられた。本法の測定内および測定間変動係数は 5% 以内であり、再現性は良好であった。希釈試験、添加回収試験の成績も良好であった。精神科に入院または通院中の精神分裂病患者で、STP を経口内服しており、血中濃度測定に同意の得られた53名を対象として、本法による測定値 (y) と HPLC 法による測定値 (x) を比較したところ、 $y = 0.97x + 6.49$ ($n=53, r=0.98$) で十分な相関がみられるものの本法による測定値の方がやや高めという結果であった。

臨床的検討：本法を用いて、上記53例について、STP