

risperidone の血中濃度と臨床効果、錐体外路症状、cytochromeP4502D6 遺伝子多型との関連

柿原慎吾、吉村玲児、松本知万、加治恭子、新開浩二、山田恭久、後藤牧子、上田展久、大森 治、中村 純
産業医科大学精神医学教室

[緒言] 非定型抗精神病薬である risperidone(RIS)に関して臨床精神薬理的観点から様々な検討を行った。具体的には(研究 1)RIS およびその活性代謝産物 9-hydroxyrisperidone(9OH-RIS)の血中濃度と臨床効果との関連、(研究 2)RIS および 9OH-RIS の血中濃度と副作用発現との関連、(研究 3)RIS の血中 catecholamine 代謝産物への影響、(研究 4)喫煙(cotinine)と caffeine の血中 RIS 濃度に及ぼす影響、(研究 5)cytochromeP450(CYP)2D6*10 遺伝子多型の RIS 代謝に及ぼす影響に関して検討した。(研究 1)、(研究 2)に関しては、これまでの比較的少数例を対象とした報告では、RIS の血中濃度と臨床効果とは関連がなく、錐体外路症状発現と関連があるとする報告が多い。(研究 4)に関しては、我々の予備的研究の結果では、統合失調症の陽性症状に対する RIS の作用は血中 HVA 動態と、陰性症状に対する作用には血中 MHPG 動態とそれぞれ関連があった。また、(研究 5)に関しては、CYP2D6*10 遺伝子多型が RIS 代謝に影響を及ぼすとの報告が多いが、影響しないとの報告もある。本研究の目的はこれらを総合的に融合させることにより、RIS に対する治療反応性や副作用発現の予測に役立てる事にある。

[対象と方法] 産業医科大学病院神経精神科の外来および入院患者 136 例(M/F: 58/78, age: 37.3 ± 13.7)で DSM-IV における統合失調症の診断基準を満たし、RIS が投与された患者を対象とした。その内、研究 2 に関しては 101 例(M/F: 42/59)、研究 3 に関しては 74 例(M/F: 29/45)、研究 5 に関しては 41 例(M/F: 20/21)を対象とした。各患者の臨床症状に応じて、主治医の判断により RIS を至適投与量まで増量した。精神症状の評価は PANSS、錐体外路症状評価は Simpson and Angus を用いて行った。臨床症状および錐体外路症状は、RIS 投与前と至適投与量到達 2 週間後に評価し、PANSS 得点で 50%以上の改善を示した者を responder とした。RIS および 9OH-RIS の

血中濃度を Olesen と Linnet の方法、血中 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol(MHPG)濃度を Minegishi と Ishizaki の方法、血中 homovanillic acid(HVA)濃度を Yeung らの方法、また cotinine と caffeine の血中濃度は Pacifici の方法に従って HPLC を用いて分析した。さらに CYP2D6*10 遺伝子多型は Garcia-Barcelo の方法に従って分析した。患者には書面にて説明と同意を得ており、本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けている。

[結果] (1)血中 RIS、9OH-RIS および RIS + 9OH-RIS 濃度と PANSS 改善率との間には直線的ならびに曲線的相関いずれも認められなかった。(2)血中 RIS、9OH-RIS および RIS + 9OH-RIS 濃度と Simpson and Angus 得点の間には有意な相関が認められた。(3)responder 群では RIS 投与前の血中 HVA 濃度が nonresponder 群と比較して有意に高値であったが、血中 MHPG 濃度に関しては両群間に差は認められなかった。(4)RIS による PANSS 改善率と血中 HVA 濃度の低下との間には有意な相関が認められたが、PANSS 改善率と血中 MHPG 濃度の変化との間には相関はなかった。(4)喫煙者と非喫煙者との間で血中 RIS 濃度に有意な差はなく、血中 cotinine および caffeine 濃度と血中 RIS 濃度にはいずれも相関は認められなかった。(5)CYP2D6 遺伝子のエクソン 1 において C188T の変異があるものを mut、変異のないものを wt とすると wt/wt、wt/mut、mut/mut の 3 群間で血中 RIS 濃度ならびに RIS/9OH-RIS ratio に有意差はみとめられず、これらの 3 群間で PANSS 改善率や Simpson and Angus 得点に有意差は認められなかった。

[結論] (1)RIS や 9OH-RIS の血中濃度は臨床効果とは関連がなく、錐体外路症状発現と関連している可能性がある。(2)RIS 投与前の血中 HVA 濃度が治療反応性の指標となる可能性があり、RIS の dopamine 神経系への作用が臨床効果と関連している可能性が示唆される。(3)喫煙や caffeine 摂取が血中 RIS 濃度におよぼす影響は少ない (CYP1A2 の RIS 代謝への関与は少ない)可能性がある。(4)CYP2D6*10 遺伝子多型の RIS から 9OH-RIS への代謝の影響は少なく、更には臨床効果や副作用発現との関連もなかった。以上のことから、RIS 投与前の血中 HVA 濃度の測定が治療反応予測に、

また投与後定常状態での血中 RIS および 9OH-RIS 濃度の測定が副作用発現予測にそれぞれ有用である可能性が示唆された。