

向精神薬の脳内濃度を規定する要因に関する検討

切刀 浩

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部

【研究の背景】

精神疾患の治療では向精神薬の脳内濃度が重要と考えられるが、脳内薬物濃度がどのように調節されているかについてはいまだに不明な部分が多い。適切な治療濃度としては血中有効濃度が検討されているが、血中濃度が脳内濃度の指標になり得るかについては不明である。

脳脊髄液 (CSF) 中の向精神薬濃度に関する検討はいまだに非常に少ないが、最近のバルプロ酸に関する検討では、CSF 中のバルプロ酸濃度は血中濃度のおよそ 1/10 であり、代謝酵素 CYP2C9 や UGT1A6 などの遺伝子多型の影響を受け、血中濃度の平方根と CSF 中濃度が相関することが報告された (Li et al. 2017)。一方、オランザピンの CSF 中濃度は P 糖タンパクの遺伝子多型の影響を受けることが知られている (Skogh et al. 2011)。しかし、他の向精神薬については殆ど報告がなく、多剤併用下での薬物相互作用に関する検討もない。

【目 的】

本研究では、精神疾患患者における向精神薬の血中濃度と脳脊髄液中濃度を測定し、これらの濃度を規定する要因について、遺伝子、血液や脳脊髄液中の分子、薬物相互作用に着目して解析し、投与量から薬物脳内濃度を推定する方法を開発することを最終目的とする。

【方 法】

[検体] 国立精神・神経医療研究センターバイオバンクが保有する検体の中から、服薬情報を保有する統合失調症患者 27 名、双極性障害患者 15 名、大うつ病患者 28 名の血漿および CSF を選定した (Table 1)。臨床情報としてハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD)、陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS)、服薬情報 (お薬手帳および電子カルテからの情報) を用いた。

[測定方法] 薬物濃度の測定は、株式会社島津テクノリサーチに委託した。Liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) (QTRAP5500) を用いて、血漿および CSF 中のハロペリドール、リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾール、クエアチピン、パロキセチン、セルトラリン、デュロキセチン、ミルタザピン、エスシタロプラム、バルプロ酸、ラモトリギンおよびパリペリドン濃度の測定を行った。

[統計解析] 各種薬物濃度と服薬量との関連などは、prism 6.0 を用いて spearman's rank correlation coefficient により解析した。重回帰分析は、SPSS 22.2 Japanese version (IBM Japan, Japan) を用いた。

Table 1

疾患名	N	Age	PANSS total	HAMD17
統合失調症	27 (M:15, F: 12)	40.0±11.3 (20.0-65.0)	64.2±13.0 (N=13)	
双極性障害	15 (M:12, F:3)	42.6±8.3 (26.0-55.0)		8.1±4.7 (N=10)
大うつ病	28 (M:19, F9)	43.8±11.2 (20.0-72.0)		11.6±6.2 (N=22)

【結 果】

(1) 薬物 13 成分同時測定条件の確立(中間報告で報告済み)

各薬物の標準原液を用い、ヒト血漿または CSF に各測定対象化合物を添加して作成した検量線は、各定量範囲で真度が定量下限で $100 \pm 20\%$ 内、その他の濃度で $100 \pm 15\%$ 以内の許容基準を満たした。本検量線を用いて、ヒト血漿及び脳脊髄液中の各測定対象化合物が正しく評価できるかを検証するために、個別のヒト血漿および脳脊髄液に既知濃度の標準溶液を添加した quality control(QC) 試料を測定した。その結果、定量範囲内の QC 試料の真度は $100 \pm 15\%$ 以内の許容基準を満たした。

(2) 血漿および CSF 中の向精神薬濃度

上記の測定条件を用いて、実検体を測定した。その結果、全ての検体において 13 種類のうちいずれかの薬物を検出することができた。しかし、ハロペリドールは血漿中では検出できたものの、CSF 中では定量下限以下で正確に濃度を測定することはできなかった。そのため、これより先の解析はハロペリドールを除く 12 種類の薬物に関して行った。

被験者からの自己申告による服薬量と、実際の血漿もしくは CSF 中薬物濃度の関連を調べたところ、血漿では 6 種類の薬物が、CSF では 3 種類の薬物が服薬量と有意な正の相関を示した。また、体重、年齢、性別を統制した重回帰分析においても、3 種類の薬物のうち 2 種類の薬物(クエチアピン、ラモトリギン)において CSF 中薬物濃度と有意な相関を認めた。

一方、血漿と CSF 中薬物濃度との関連を調べたところ、12 種類中 10 種類の薬物で有意な正の相関が認められた。

(3) 「血漿中薬物濃度/CSF 中薬物濃度」比率の違い

血漿および CSF 中の各薬物濃度の値を比較(血漿中薬物濃度/CSF 中薬物濃度)した。

その結果、12 種類の薬物間で約 100 倍のばらつきがあった。もっとも高かったのはアリピプラゾールであり血漿中濃度は CSF 中濃度の約 203 倍、もっとも低いのはラモトリギンで 2.3 倍であった。

次に、「血漿中薬物濃度/CSF 中薬物濃度」比率と薬物脂溶性との関連を調べた。各薬物のインタビューフォームよりオクタノール比を参照した。オクタノール比は 1-もしくは n-オクタノールを、水もしくは pH5 から 8 のリン酸緩衝液で割った値であり、脂溶性が高いほど値が大きくなる。オクタノール比と血漿中薬物濃度/CSF 中薬物濃度比との関連を調べたが、脂溶性との明確な関連は認められなかった。

(4) 血漿および CSF 中の向精神薬濃度と症状との関連

血漿および CSF 中のエスシタロプラム濃度は HAMD17 スコアと有意な負の相関を示した (Fig. 1A: CSF, Fig. 1B: Plasma)。ラモトリギン濃度も同様に血漿および CSF 中で有意な負の相関を示した。血漿中のオランザピンは PANSS negative スコアと負の相関傾向を示した。一方、他の薬物に関しては血漿および CSF 中の濃度と症状評価尺度との間に、有意な関連は認められなかった。

Fig.1A

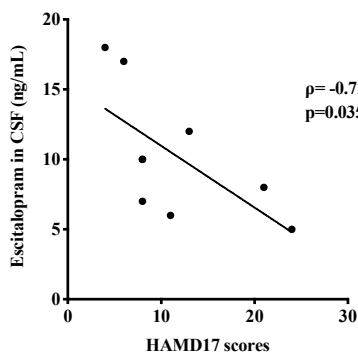
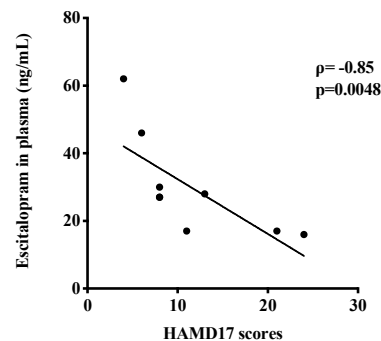


Fig.1B



【考 察】

本研究により、調査した殆どの薬剤で血中濃度と CSF 中濃度が有意に相関することが分かった。有意な相関を示さなかった 2 つの抗うつ剤(デュロキセチン、パロキセチン)でも相関係数はいずれも 0.75 以上と高値を示した。以上から、薬物脳内濃度は概ね血中濃度から推定することが可能であるといえるかもしれない。しかし、個々の患者をみるとすべて一様に血中濃度から推定可能というわけでもない。また、血漿中の薬物濃度と服薬量は半数ほどしか有意な相関を示さなかった。CSF 中濃度と服薬量に関しては、有意な相関を示した薬剤は 3 剤のみであった。要因としては、薬物代謝酵素の個人差(CYP2C19 など)、脳血液関門での P 糖タンパクなどの分子の個人差、多剤併用による相互作用/バイオアベイラビリティの変化、服薬のタイミングやアドヒアランスなどの要因が考えられる。

生体内中の薬物濃度と症状評価尺度は有意な関連を示さなかった薬物も多かったが、エシタロプラムとラモトリギンに関しては、HAMD17 スコアとの間に有意な負の相関が認められた。これらの薬物においては、脳内濃度が症状軽減の重要な要因になっている可能性が示唆された。

「血漿中薬物濃度/CSF 中薬物濃度」比率を比較することにより、末梢/中枢比が薬物によって大きければつきがあることが明らかとなった。これは、中枢と末梢間の排出や取り込みを制御しているトランスポーターやチャネルの影響によると考えられる。また、末梢で代謝酵素により生成した主代謝物が中枢へ取り込まれ場合もある。例えばリスパダールの多くは、自身も同様の効果を有するパリペリドンへとすぐに代謝される。実際に本研究では、リスパダール服薬患者の約半数では CSF 中のリスパダールを検出できず、一方で服薬していないパリペリドンが検出された。「血漿中薬物濃度/CSF 中薬物濃度」比率が 203 であったアリピプラゾールの主代謝物 OPC-14857 はアリピプラゾールと類似した薬理作用を示すことが知られている。ラットにアリピプラゾールを投与し二時間後の血漿中濃度を調べると、未変化体 48~70%に対し、OPC-14857 は 8~9%であった(医薬品製造承認申請書添付資料)。つまり、今回測定した被験者のアリピプラゾールも何割かがすでに末梢で代謝され、代謝物が中枢に取り込まれていた可能性がある。これらのことから、「血漿中薬物濃度/CSF 中薬物濃度」比率は末梢から中枢への移行性だけでなく、代謝物への変換しやすさの影響も受けている可能性がある。今後は主代謝物の評価を行うことも必要と考えられる。なお、オクタノール比は薬剤によって測定方法が異なるものの、血漿中薬物濃度/CSF 中薬物濃度比と明確な関連を認めなかった。

本研究にはいくつかの方法論的限界がある。本研究では、お薬手帳から服薬情報を得ているが、実際に患者に服薬状況を確認しているわけではないのでアドヒアランスの問題が考えられる。また、被験者の多くが複数の薬物を服薬していたため、薬物相互作用の影響を受けている可能性がある。動物実験などにより、各薬物単独の血漿および CSF 中の濃度や、末梢から中枢への移行しやすさを評価する必要がある。また、血漿と CSF 中の濃度の相関が高い薬物(アリピプラゾールなど)とそれほど高くない薬物が存在することから、中枢と末梢間の排出や取り込みを制御している P 糖タンパクなどのトランスポーターや、薬物代謝酵素の多型との関連を評価することも重要である。最後に、薬物の主代謝物濃度も評価する必要がある。前述した通り、多くの薬物が主代謝物に変化してしまっている可能性に加え、年齢・生活習慣・他臓器疾患などの影響により薬物の代謝能力に個人差が出ている可能性も否定できない。こうした代謝能力の違いの評価に主代謝物濃度は役立つと考えられる。投与量から CSF 中の薬物濃度を推定する計算式はこれらの要因を考慮して作成する必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

向精神薬の血中濃度に関する検討は行われてきたが、CSF 中濃度の測定はほとんど行われていない。しかし、向精神薬の効果は脳内濃度に大きく依存すると考えられ、治療中のリアルワールドでの患者の CSF 濃度やそれを規定する遺伝子型などが明らかになれば、個々の患者にとって最適な投与量を予測するテイラーメイド医療の実現の助けとなり、臨床的に極めて有用である。今回測定したほとんどの薬で、血中濃度と CSF 中濃度が有意に相関することが分かった。現段階では、複数薬物を摂取した際の影響までは解析できていないが、薬物相互作用の影響が明らかになれば、薬剤選択の上でも有用な情報となる。本研究の成果は、患者の体質にあった適切な薬物投与量の選択につながり、ひいては副作用の減少、医療費の削減に貢献できる。

【参考・引用文献】

Li Z, Gao W, Liu G, Chen W. Analysis of the Variables Influencing Valproic Acid Concentration in the Serum and Cerebrospinal Fluid of Chinese Patients After Craniotomy. *Ther Drug Monit.* 2017, 39 (4):450-456.

Skogh E, Sjödin I, Josefsson M, Dahl ML. High correlation between serum and cerebrospinal fluid olanzapine concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder medicating with oral olanzapine as the only antipsychotic drug. *J Clin Psychopharmacol.* 2011, 31(1): 4-9.

大塚製薬株式会社. アリピプラゾール, エビリファイ錠 3mg, エビリファイ錠 6mg, エビリファイ散 1%医薬品製造承認申請書添付資料.