

精神作用物質の依存および副作用に関連する遺伝子解析 — Olanzapine の CYP1A2 および CYP2D6 による代謝 —

*Analysis of Neurotropic drugs in dependence and side effects
— Olanzapine metabolism by CYP1A2/CYP2D6 and fatality from hyperglycemia —*

岩橋和彦¹, 吉原英児¹, 高田直子²

¹麻布大学大学院環境保健学研究科 神経生理学, ²麻布大学大学院環境保健学研究科 生活環境学

Iwahashi kazuhiko¹, Yoshihara Eiji¹, Takada Naoko²

¹Laboratory of Neurophysiology, Graduate School of Environmental Health Sciences, Azabu University,

²Laboratory of Environmental Hygiene, Graduate School of Environmental Health Sciences, Azabu University

Abstract. Neuroleptics Olanzapine is conjugated and oxidized mainly by CYP1A2/CYP2D6.

Human CYP1A2 in the 5'-flanking region and intron nucleotide sequence analysis revealed the existence of a point mutation (-3858) from guanine (wild type; wt) to adenine (mutated type; *1C) caused a significant decrease of enzyme activity, from cytosine (-164) to adenine (mutated; *1F) caused higher inducibility of CYP1A2. Human CYP2D6 (wild type; *1) were also identified; As for the poor metabolizer, nucleotide sequence analysis revealed the gene deletion (mutated type; *5) caused a deletion of enzyme activity, from cytosine (100) to thymine (mutated; *10) caused a enzyme activity decrease of CYP2D6.

A potential side-effects during the treatment with olanzapine is hyperglycemia and newonset diabetes mellitus. There are possible mechanisms by which olanzapine could interfere with glucose metabolism. In this study, we investigate the relationship between olanzapine metabolism by CYP1A2/CYP2D6 and the side effect (fatality from hyperglycemia) to serve as an aid to solve the mechanisms of olanzapine induced abnormal glucose metabolism into diabetes mellitus among 12 Japanese schizophrenic patients. There were 3 patients whose CYP genotypes showed CYP1A2*1C/wt or CYP2D6*10/*10, and whose blood olanzapine concentration was higher (about 40.0 ng/mL) inspite of within 10 mg daily dose. All these 3 patients did not show hyperglycemia, but other 3 patients whose CYP genotypes were normal, showed hyperglycemia.

These results suggested that the higher blood olanzapine concentration may be effected by the abnormal metabolism by CYP1A2 and/or CYP2D6, but not always caused hyper glycemia.

目 的

統合失調症の治療薬、抗精神病薬については、近年になり脳内セロトニン受容体 (5-HT₂) 受容体遮断薬が陰性症状を改善し、錐体外路症状も出にくいとするセロトニン仮説が提唱され、新しいタイプの非定型抗精神病薬、serotoninn-dopamine antagonist (SDA) が開発された^{2,9)}。さらに Bymaster らは、多

元作用型 (multi-acting) で、受容体標的化 (receptor-target) な抗精神病薬 (antipsychotic), すなわち MALTA の概念を提唱し、ドパミン、セロトニンのみならずムスカリン、アドレナリン、ヒスタミンなどの受容体に結合親和性を通して陰性症状や認知機能障害改善の薬理作用を持つと指摘した²⁾。その代表薬が olanzapine や clozapine である。しかしながら、Olanzapine は多くの受容体に強い親和性を持つこと

から、中脳辺縁系のD2受容体を選択的に抑制し、前頭前野でのグルタミン酸、ドパミン、ノルエピネフリンの活性や濃度を高めることにより、陰性症状を改善させ、錐体外路症状も出にくいとされる一方で、血糖値の上昇や体重増加、糖尿病を引き起こすといった副作用が指摘されている。そしてこの糖代謝異常に関連する副作用については、未だ発症機序が明らかにされていない^{1,3,8,9)}。

そこで今回われわれは、この高血糖や体重増加発症のメカニズム解明の一助として、olanzapineを服薬している統合失調症の患者を対象に、olanzapineの主要代謝酵素であるCYP1A2やCYP2D6の薬物代謝能とolanzapineの血中濃度との相関を遺伝子レベルで、精神薬理学的に解析し、同時に体重増加や高血糖値などの糖代謝異常発症との相関についても調査検討した⁵⁾。特にCYP1A2については酵素の低活性と関連するといわれるCYP1A2*1C遺伝子、CYP2D6については低活性を示す遺伝子型の*5/*5 (poor metabolizer; PM)、やや低活性を示す*5/*10, *10/*10 (intermediate metabolizer; IM)に注目した。

対象と方法

精神科に入院中の統合失調症の患者で、研究の趣旨を説明し、インフォームドコンセントを得られたolanzapine服用中の患者12人（うち女性7人、平均年齢55歳）を対象にCYP1A2およびCYP2D6の遺伝子多型とolanzapineの血中濃度を調べた。

CYP1A2およびCYP2D6の遺伝子多型はChida, Eguchi, 鎌滝らの方法に準じてPCR法により遺伝子型を決定した^{6,7)}。

CYP1A2ではChida et alの報告に基づきプライマーを作成し、CYP1A2*1CおよびCYP1A2*1F多型を含むそれぞれ596bp, 243bpを増幅した⁶⁾。CYP2D6ではCYP2D6*5およびCYP2D6*10の検出にはそれぞれ鎌滝らに準じてMultiplex Long PCRやPCR-RFLP法を用いた^{6,7)}。olanzapine投与量は1日1回の服用で10 mg/dayが8人、15 mg/dayが3人、5 mg/dayが1人でいずれも1年間継続して服用していた⁸⁾。薬物体内動態および予想血中濃度は日本イーライリリー社社内資料を参考に、10 mg/day連続投与で投与後5時間で採血を行い (Tmax=5 ± 2hr), 28.1 ± 9.4 (投与量2.5-20 mg/dayの範囲内において投与量に比例

を基準として予想した^{8,9)}。なお、血中olanzapine濃度の測定は株式会社 日本医学臨床検査研究所バイオアッセイ事業部にてGC/MS法にて行われた。

結 果

CYP1A2とCYP2D6の酵素活性の欠損または低活性を示す遺伝子型 (CYP1A2*1CまたはCYP2D6*10/*10 *5/*10)を示す4症例については、予測血中濃度 (投与量10 mg/dayで28.1 ± 9.4 ng/ml; 投与量に比例的) (村崎, 工藤)を超え、40 ng/ml近くに達する例が4例中3例あった (表1)。その一方で、遺伝子的には代謝酵素活性が正常と予測される症例 (CYP1A2*1C遺伝子を持たず、CYP2D6*10/*10, *5/*10, *5/*5以外)については、この予測値を超える症例は8例中1例であった。また、高olanzapine血中濃度を示す4例のうち、血糖値変化 (高血糖) に関しては2例、および3 kg以上の体重増加といった副作用は1例で見られたが (両方見られたのは0例)、低olanzapine血中濃度の8症例中、血糖値変化 (高血糖) に関しては1例、3 kg以上の体重増加を示す症例が3症例、そのうち高血糖値をも示した症例は1例あった。

考 察

本研究の遺伝子多型および精神薬理学的解析結果からは、olanzapineの血中濃度にはその主要代謝酵素のCYP1A2とCYP2D6の活性が影響するのではないと思われるが、高血糖や特に体重増加といった副作用とolanzapineの血中濃度が必ずしも関連するとは言えなかった。

体重増加は抗精神病薬における共通の副作用ではあるが、このolanzapineと、clozapineに特に多いとされている⁹⁾。Beasley, Jr.らによると7%以上の体重増加を呈した頻度はplacebo群やhaloperidol投与群と比べてかなり多い (haloperidol群 N=660, 1.8%; olanzapine群 N=1336, 4.6%)。さらにこれらのデータでは体重増加は服薬後約1年でプラトーに達し、その後はあまり変化しないともいわれている¹⁾。今回の対象患者12人は、服薬後はほぼ1年が経過しているので、その体重増加はちょうどプラトーに達しているところと推測される。いずれにせよ体重増加は糖尿病のみならず、心疾患や高脂血症などの危険因子と

Table 1 Olanzapine side effects and CYP1A2, CYP2D6 polymorphisms

検体番号	血中濃度 (ng/ml)	服用量 (mg/day)	体重変化 (kg)	血糖値変化 (ng/dl)	CYP2D6*2	CYP2D6*3	CYP2D6*4	CYP2D6*5	CYP2D6*10	CYP1A2*1C	CYP1A2*1F
1	49.87	10	58 → 59	np	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/*5	*10/*10	wt/wt	*1F/*1F
2	39.74	10	43 → 45	102 → 182	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/*5	wt/wt	wt/*1C	*1F/*1F
3	38.48	10	68 → 72	np	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/*10	*1C/*1C	*1F/*1F
4	16.69	10	44 → 45	np	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	*10/*10	wt/wt	wt/*1F
5	39.74	15	57 → 59	107 → 150	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/*10	wt/wt	wt/wt
6	34.26	15	52 → 57	np	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/*10	wt/wt	wt/wt
7	37.06	10	59 → 59	np	*2/*2	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/*1C	*1F/*1F
8	36.28	10	46 → 48	np	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/*10	wt/*1C	*1F/*1F
9	27.85	10	54 → 46	np	wt/*2	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/*10	wt/wt	*1F/*1F
10	26.25	10	56 → 58	np	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/*5	wt/wt	wt/wt	*1F/*1F
11	23.41	10	47 → 51	105 → 140	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/*10	wt/wt	*1F/*1F
12	11.94	5	59 → 65	np	wt/*2	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	*1F/*1F

なるだけに服薬開始後の、特に1年間の体重変化のフォローには十分な配慮が必要と思われる。

この主要代謝酵素 CYP1A2 と CYP2D6 に関しては薬物相互作用があるといわれており、特に CYP1A2 においては喫煙による酵素誘導が起これ、CYP2D6 については haloperidol (HP) や chlorpromazine (CP) などの抗精神病薬や amitriptyline などの三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressants; TCAs), およびキニジンなどの抗不整脈薬によって競合阻害が起これといわれている⁵⁾。

今回の症例では CYP1A2 と CYP2D6 の酵素活性の欠損または低活性を示す遺伝子型 (CYP1A2*1C または CYP2D6*10/*10, *5/*10, *5/*5) を示す4症例のうち、1例 (表1 No.2) で HP が 3 mg/day, CP が 200 mg/day 投与されており、この症例では olanzapine 血中濃度上昇 (39.7 ng/ml) がみられ、一時期血糖値が 182 mg/dl まで突然上昇した (その後減薬と食事療法にて改善)。また、olanzapine に HP のみ併用 (与量 3 mg/day) した症例が1例 (症例 No.; 3) あったが、この症例でも olanzapine 血中濃度上昇 (38.5 ng/ml) がみられ、一時期血糖値が 140 mg/dl まで突然上昇し、体重増加も見られた。このように、olanzapine 単剤投与ではなく、他の抗精神病薬併用例で血糖値上昇と体重増加という副作用が見られたことになる。一方、遺伝子的には代謝酵素活性が正常と予測される8症例 (CYP1A2*1C 遺伝子を持たず、CYP2D6*10/*10, *5/*10, *5/*5 以外) については、CP のみ併用した症例が1例 (No6; 25mg/day 投与→34.3 ng/ml), HP と CP の併用例が1例 (No8; 3,300 mg/day 投与→

36.3 ng/ml) で olanzapine の血中濃度は予測値 (投与量 10 mg/day で 28.1 ng/ml; 投与量に比例的) よりやや高めであったが、いずれも血糖値に異常はなかった。この場合の olanzapine の血中濃度の上昇はこれらの薬物の共通な代謝酵素である CYP2D6 の酵素活性における、多剤併用時の競合阻害 (薬物間相互作用) の影響が考えられる⁵⁾。また、olanzapine 血中濃度が予測値より目立って低かった2症例 (No. 12, 4; olanzapine 10, 5 mg/day 投与→11.9, 16.7 ng/ml) はいずれも喫煙者で1日20本以上喫煙していた。このことは、2例とも酵素誘導に相関する可能性がある指摘されている CYP1A2 の *1F 遺伝子を有することから、喫煙による CYP1A2 の酵素誘導が関与している可能性も考えられる^{5,6)}。なお、今回の症例中に、TCAs およびキニジンなどの抗不整脈薬の併用例はなかった。以上いずれも症例数が少なかったが、CYP2D6 の競合阻害剤併用時には olanzapine の代謝が競合阻害されその血中濃度が上昇しているのではないかという可能性が示され、CYP1A2 については喫煙がその酵素誘導に関与しているのではないかという可能性も見い出された。

olanzapine の副作用である血糖値の異常の発症原因については、その機序は未だ明らかにされていない⁴⁾。今回の報告からは、CYP1A2 や 2D6 の低酵素活性を示す遺伝子を持ち、かつ、抗精神病薬の多剤併用者に血糖値上昇と体重増加という副作用が見られた。

引用文献

- 1) Beasley, Jr.C.M., Tollefson G., Tran P.V. et al.: Safety

- of olanzapine. *J. Clin. Psychiatry*, 58 Suppl. 10: 13-17, 1997
- 2) Bymaster, F., Perry, K.w., Nelson D.L., et al.: Olanzapine: a basic science update. *Br. J. Psychiatry* 174 Suppl. 37: 36-40, 1999
- 3) Callaghan J. T., Bergstrom, R. F., Ptak L. R., et al.: Olanzapine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin. Pharmacokinet.* 37: 177-193, 1999
- 4) Carlsson M, Orho-Melander M, Hedenbro J, Groop LC. Common variants in the beta2-(Gln27Glu) and beta3-(Trp64Arg)-adrenoceptor genes are associated with elevated serum NEFA concentrations and type II diabetes. *Diabetologia* 2001 May; 44(5): 629-36
- 5) 千葉寛チトクロム P450 と薬物相互作用 医学のあゆみ 182: 803-806, 1997
- 6) Chida M, Yokoi T, Fukui T, Kinoshita M, Yokota J, Kamataki T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-flanking region and intron 1 of human CYP1A2 in the Japanese population. *Jpn J Cancer Res* 1999 Sep; 90(9): 899-902
- 7) Eguchi H, Manaka H, Tominaga M, Kato T, Hersberger M, Marti-Jaun J, Rentsch K, Hanseler E. Rapid detection of the CYP2D6*3, CYP2D6*4, and CYP2D6*6 alleles by tetra-primer PCR and of the CYP2D6*5 allele by multiplex long PCR. *Clin Chem* 2000 Aug; 46(8 Pt 1): 1072-7
- 8) 工藤義雄, 西村健, 田中稔久, 谷向知, 大河内正康, 浦江明憲, 黒河内寛, 島田修 LY170053 (Olanzapine) の第 I 相試験—単回および連続投与試験—*臨床医薬* 14: 2527-2554, 1998
- 9) 村崎光邦 Olanzapine の基礎と臨床 *臨床精神薬理* 4: 957-996, 2001